Informationen für Tierärztinnen und Tierärzte

MDR1-Defekt beim Hund

Prof. Dr. Joachim Geyer
Juniorprofessor für Pharmakogenetik und Pharmakogenomik
Justus-Liebig-Universität Gießen

Bei den Hunderassen Collie, Australian Shepherd, Shetland Sheepdog, Longhaired Whippet, Silken Windhound, MacNab, English Shepherd, Weißer Schäferhund, Bobtail, Border Collie und Deutscher Schäferhund, ist ein Erbdefekt im sog. MDR1-Gen weit verbreitet. Dieser führt zu einem vermehrten Übertritt von Arzneistoffen in das Zentrale Nervensystem und kann bei der Anwendung von Arzneistoffen wie Ivermectin, Doramectin, Moxidectin oder Loperamid gravierende Vergiftungen auslösen. In zahlreichen Fällen kam es zum Tod der betroffenen Hunde. Bei Vorliegen eines MDR1-Defektes steht die sichere Anwendung einer Vielzahl weiterer Arzneistoffe in Frage, so dass eine vorbeugende Diagnose anzuraten ist. Hierfür steht ein patentierter molekulargenetischer Test zur Verfügung, welcher von der TransMIT GmbH in Gießen angeboten wird.

MDR1: Ein *multidrug* Transporter

Bei „MDR1“ handelt es sich um einen Membrantransporter für Arzneistoffe, welcher biochemisch zur Familie der *ATP-binding cassette transporter* (ABC-Transporter) gehört. Dieser Arzneistofftransporter wird von dem *multidrug resistance* (MDR1) Gen codiert. Synonyme Bezeichnungen sind P-Glycoprotein oder ABCB1. MDR1 transportiert eine Vielzahl verschiedener Arzneistoffe und darüber hinaus schädliche Naturstoffe, sogenannte Phytoalexine. Es wird heute angenommen, dass die entwicklungsgeschichtliche Bedeutung dieses Transportsystems in dem Schutz eines Organismus vor schädlichen, häufig mit der Nahrung aufgenommenen Giftstoffen liegt. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass MDR1 von Bakterien bis hin zu höheren Säugetieren hoch konserviert ist. Entsprechend scheint dieser Transporter im Laufe der Evolution einen klaren Überlebensvorteil gebracht zu haben.

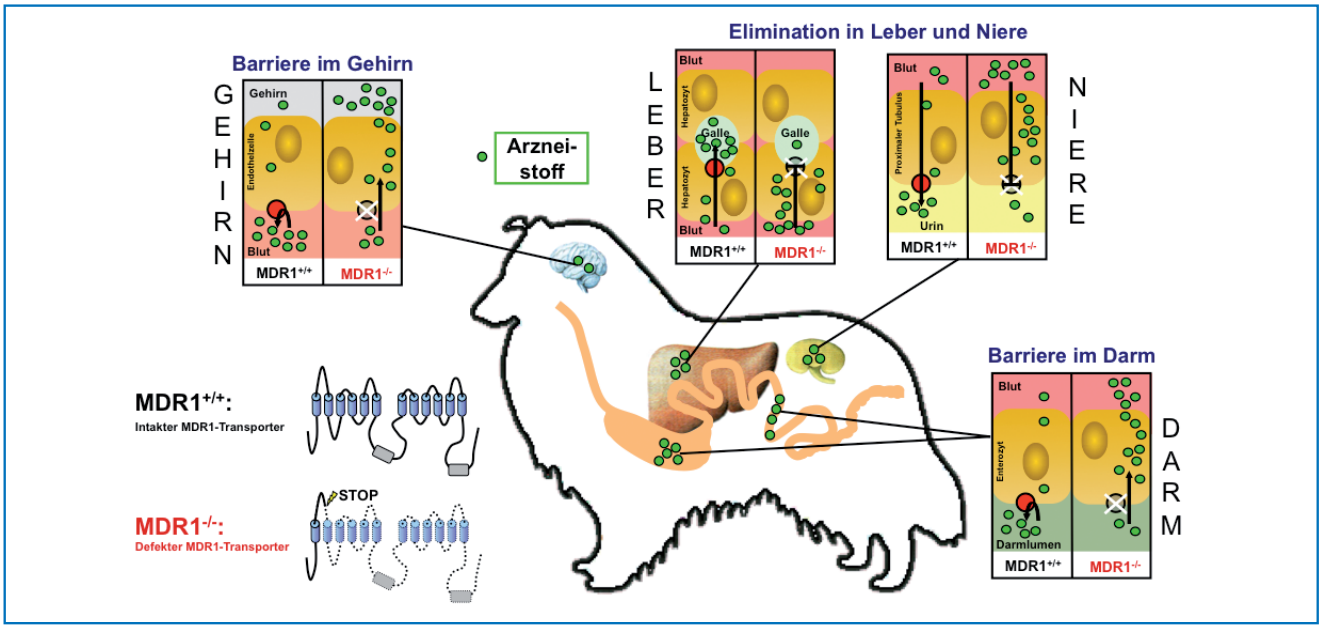
Derzeit sind mehr als 100 verschiedene Arzneistoffe bekannt, welche von MDR1 transportiert werden. Diese gehören zu den Arzneistoffgruppen der Zytostatika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antimykotika, Antiparasitika, Immunsuppressiva, Opioide, Antiemetika, Antazida, Antiepileptika u.v.m. Daher wird bei MDR1 auch von einem „*multidrug*“ Transporter gesprochen. Obwohl der Name einen klaren Zusammenhang mit Arzneistoffen impliziert, transportiert MDR1 auch eine Vielzahl endogener Stoffe, wie z. B. Steroidhormone.

Bedeutung von MDR1 für den Arzneistofftransport

Wie bei allen Säugetieren, so wird auch MDR1 des Hundes in verschiedenen Geweben gebildet und erfüllt hier vielfältige Aufgaben: An der sogenannten Blut-Hirn-Schranke vermindert MDR1 den Übergang von Arzneistoffen aus dem Blut in das Zentrale Nervensystem; im Darm limitiert MDR1 den Eintritt von Arzneistoffen in den Organismus; in Leber und Niere ist MDR1 an der aktiven Ausscheidung von Arzneistoffen über Galle und Urin beteiligt; darüber hinaus wird MDR1 auch in den Vorläuferzellen des Blutbildenden Systems gebildet und schützt diese vor dem Eindringen von Arznei- und Fremdstoffen.

Bei zahlreichen Hunderassen ist ein Gendefekt im MDR1-Gen weit verbreitet, welcher als nt230(del4) MDR1-Mutation bezeichnet wird. Dieser Gendefekt kann in homozygoter ($MDR1^{-/-}$) oder heterozygoter ($MDR1^{+/-}$) Ausprägung vorliegen; MDR1 intakte Hunde werden entsprechend als $MDR1^{+/+}$ beschrieben. Bei $MDR1^{-/-}$ Hunden kommt es zu einem vollständigen Funktionsverlust des Transporters in allen oben genannten Organen, was zu gravierenden Veränderungen in der Aufnahme, Ausscheidung und Gewebeverteilung von Arzneistoffen führt: Die Aufnahme von Arzneistoffen aus dem Darm ist erhöht, die Ausscheidung über Leber und Niere dagegen eingeschränkt. Darüber hinaus fehlt die wichtige Schutzfunktion von MDR1 in der Blut-Hirn-Schranke und den Vorläuferzellen des Blutbildenden Systems.

Abbildung 1: **Bedeutung des MDR1-Transporters für den Arzneistofftransport in Gehirn, Leber, Niere und Darm.** MDR1-intakte Hunde ($MDR1^{+/+}$) bilden in diesen Organen einen intakten MDR1-Transporter; bei MDR1-defekten Hunden ($MDR1^{-/-}$) kommt es dagegen zu einem Totalausfall von MDR1 in allen Organen. Dies führt bei der Anwendung von MDR1-Arzneistoffen zu einer vermehrten Resorption aus dem Darm, einer verminderten Ausscheidung über Galle und Urin sowie zu einer ungehinderten Permeation über die Blut-Hirn-Schranke.



Daher muss bei MDR1$^{-/-}$ Hunden unter der Therapie mit bestimmten Arzneistoffen mit einem vermehrten Auftreten toxischer Wirkungen auf Gehirn, Leber, Niere und das Blutbildende System gerechnet werden. Dies trifft jedoch nicht zwangsläufig auf alle Arzneistoffe zu, welche durch MDR1 transportiert werden (sog. MDR1-Arzneistoffe). Vielmehr bedarf es für jeden Arzneistoff einer gesonderten Abwägung, welche nur von wissenschaftlich und klinisch erfahrenen Fachleuten vorgenommen werden kann. Das macht den Umgang mit dem MDR1-Gendefekt in der tierärztlichen Praxis häufig schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass klinisch kontrollierte Studien über die therapeutische Sicherheit von MDR1-Arzneistoffen bei MDR1$^{-/-}$ Hunden nur in sehr begrenztem Umfang vorliegen. Eine Beachtung des MDR1-Gendefektes in der Hundezucht sowie eine Vermeidung der Zucht von MDR1$^{-/-}$ Hunden werden daher von führenden Wissenschaftlern seit vielen Jahren gefordert.

Betroffene Rassen

In den ersten Jahren der Forschung zu dem MDR1-Gendefekt des Hundes war nur der Collie als Träger dieses Gendefektes bekannt. Mittlerweile wurden weltweit jedoch mehr als 20000 Hunde auf diesen Gendefekt untersucht. Dabei zeigte sich, dass neben dem Collie noch viele weitere Hunderassen und auch Mischlingshunde betroffen sind (siehe Tabelle 1). Für den behandelnden Tierarzt ist daher praktisch nicht zu erkennen, ob ein individueller Hund von dem MDR1-Defekt betroffen ist oder nicht. Daher wird empfohlen vor dem Einsatz relevanter MDR1-Arzneistoffe (s.u.), den MDR1-Genstatus des Hundes zu bestimmen. Dies erfolgt durch ein molekulargenetisches Diagnoseverfahren ausgehend von einer Blutprobe des Hundes; eine äußerliche Erkennbarkeit dieses Gendefektes gibt es nicht.

Diagnostik und MDR1-Befund

Der genetische Test auf Vorliegen einer nt230(del4) MDR1-Mutation wird durch die TransMIT-Gesellschaft für Technologietransfer mbH, Projektbereich für Pharmakogenetische Diagnostik PGvet am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Gießen unter Leitung von Prof. Dr. Geyer durchgeführt. Der Test bietet Tierärzten, Züchtern und Hundebesitzern eine sichere und einfache Gelegenheit, Arzneistoff sensitive MDR1$^{+/-}$ und MDR1$^{-/-}$ Hunde zu identifizieren. Der Test kann bei allen Hunderassen ohne Altersbeschränkung, nicht jedoch bei anderen Tierspezies durchgeführt werden. Neben der MDR1-Diagnostik bietet PGvet Expertenberatung und schnelle Hilfe bei Vergiftungsfällen auf aktuellem Stand der Wissenschaft und Medizin. Darüber hinaus forscht die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Geyer für eine sichere Arzneitherapie von MDR1$^{-/-}$ Hunden und entwickelt Antidots für die gezielte Therapie von Vergiftungsfällen.

Tabelle 1: **Vorkommen des MDR1-Defektes in verschiedenen Hunderassen**

Rasserverteilung weltweit MDR1 nt230(del4)	Allefrequenz MDR1(-) in %
Collie, Kurzhaar	68
Collie, Langhaar	55–57
Longhaired Whippet	42–65
Australian Shepherd, Miniature	20–50
Shetland Sheepdog	7–35
Silken Windhound	18–30
Australian Shepherd	17–46
McNab	17–30
Wäller	17–19
Weißer Schäferhund	14
Old English Sheepdog	1–11
English Shepherd	7–15
Deutscher Schäferhund	6–10
Border Collie	1–2
Hütehund Mischling	6–7
Mischling (unspezifiziert)	2–7

Für die MDR1-Diagnostik wird lediglich 1 ml EDTA-Vollblut mit einem entsprechenden Auftragsformular (www.transmit.de/mdr1-defekt) benötigt. Der Befund der MDR1-Diagnosik ist dann wie folgt zu interpretieren:

MDR1 $^{+/+}$	Kein MDR1-Defekt; MDR1-Gen intakt.
MDR1 $^{+/-}$	Träger des MDR1-Defektes; Zunahme von Nebenwirkungen unter Therapie mit Zytostatika und makrozyklischen Laktonen (hoch dosiert).
MDR1 $^{-/-}$	Homozygoter MDR1-Defekt; Totalausfall des MDR1-Transporters, multiple Arzneistoffüberempfindlichkeit, gravierende Intoxikationen z.T. mit Todesfolge.

MDR1$^{-/-}$ Hunde: Multiple Arzneistoffüberempfindlichkeit und eingeschränkte Stresstoleranz

In der tierärztlichen Praxis ist besondere Vorsicht geboten, wenn für einen Hund der Genotyp MDR1$^{-/-}$ bestimmt wurde. In diesem Fall fehlt ein funktionsfähiger MDR1-Transporter in allen Geweben und die Behand-

lung mit bestimmten Medikamenten kann erhebliche Probleme bereiten (s.u.).

Unabhängig von der multiplen Arzneistoffüberempfindlichkeit wissen wir heute, dass es bei MDR1$^{-/-}$ Hunden zu einer Fehlsteuerung endokriner Regelkreise kommt. Dies äußert sich in erniedrigten Cortisolspiegeln und führt in einem Stress- oder Krankheitszustand unter Umständen zu einer eingeschränkten Stressbewältigung bzw. Regenerationsfähigkeit. Des Weiteren mehren sich die Hinweise, dass MDR1$^{-/-}$ Hunde eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen aufweisen. Klinische Studien zur Untersuchung dieser Problembereiche werden in den nächsten Jahren erwartet.

Kritische Arzneistoffe bei MDR1$^{-/-}$ Hunden

1. Makrozyklische Laktone

Arzneistoffe aus dieser Gruppe (Ivermectin, Doramectin, Selamectin, Moxidectin, Milbemycinoxim) werden beim Hund zur Therapie parasitärer Erkrankungen eingesetzt. Zu einer Aufnahme kann es aber auch im Rahmen der Entwurmung von Pferden mit hoch dosierten Präparaten kommen, welche bei Unachtsamkeit von Hunden aufgenommen werden. In beiden Fällen kommt es bei MDR1$^{-/-}$ Hunden zu gravierenden und zum Teil lebensbedrohlichen Vergiftungen. Diese äußern sich initial als Mydriasis, Visusverlust, Ataxie, Hypersalivation, Desorientiertheit und Krämpfen und gehen dann in einen mehrere Tage andauernden komatösen Zustand über, welcher einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf. Besonders kritisch ist dabei der lang anhaltende ZNS-depressive Zustand sowie eine Beeinträchtigung der Magen-Darm-Motorik bei zeitweise aussetzendem Schluckreflex. Dies führt häufig zum Auftreten von Sekundärkomplikationen.

Therapeutische Maßnahmen bei Vergiftungen von MDR1$^{-/-}$ oder MDR1$^{+/-}$ Hunden mit Makrozyklischen Laktonen

- Aktivkohle (sofort, aber nur wenn das Tier noch ansprechbar ist und bei vorhandenem Schluckreflex)
- Infusion
- In der Krampfphase Vermeidung von Benzodiazepinen, Propofol bevorzugen
- Omeprazol o. Pantoprazol zur Hemmung der Säuresekretion im Magen
- Parenterale Ernährung
- Ggf. künstliche Beatmung
- Regelmäßiges gestütztes Laufen zur Aufrechterhaltung vitaler Funktionen
- Nach Verbesserung der Symptomatik, Futtergabe unterstützt durch vorherige Applikation von Physostigmin

1.1 Vergiftungen durch therapeutische Applikation

Makrozyklische Laktone dürfen, sofern nicht explizit für den Hund zugelassen, nicht bei MDR$^{-/-}$ Hunden angewendet werden, da es zu lebensbedrohlichen Vergiftungen kommen kann. Ein MDR1-Gentest ist daher zwingend vor dem hoch-dosierten Einsatz von Makrozyklischen Laktonen, z. B. zur Therapie der generalisierten Demodikose. Auch heterozygote MDR1$^{+/-}$ Hunde zeigen hierbei vermehrt Nebenwirkungen wie Mydriasis und Ataxie, welche aber beim Absetzen der Präparate auch ohne Behandlung innerhalb eines Tages reversibel sind.

1.2 Unbewusste Aufnahme im Rahmen der Entwurmung von Pferden

MDR1$^{-/-}$ Hunde müssen der Entwurmung von Pferden mit Ivermectin- oder Moxidectin-haltigen Präparaten

Tabelle 2: **Verträglichkeit (✓) bzw. Nicht-Verträglichkeit (⊘) Makrozyklischer Laktone, welche üblicherweise zur Therapie der generalisierten Demodikose eingesetzt werden.**

Präparat/Arzneistoff	Dosierung	Applikation	MDR1 $^{+/+}$	MDR1 $^{-/-}$
Advocate®	2,5 mg Moxidectin/kg 10 mg Imidacloprid/kg	Spot-on, 4-wöchentlich	✓	✓
Milbemycinoxim*	0,5–2,0 mg/kg	Oral, täglich	✓	⊘
Moxidectin*	0,2–0,4 mg/kg	Oral, täglich	✓	⊘
Ivermectin*	0,4–0,6 mg/kg	Oral, täglich	✓	⊘
Doramectin*	0,4–0,6 mg/kg	Subkutan, wöchentlich	✓	⊘

*Es gibt kein für den Hund zugelassenes Fertigarzneimittel, in welchem einer dieser Wirkstoffe enthalten ist und welches in dieser Applikationsform für diese Indikation zugelassen ist. Umwidmung erforderlich.

dringend fern gehalten werden, da es selbst bei Aufnahme sehr geringer Mengen dieser hoch dosierten Präparate zu gravierenden Vergiftungen von MDR1$^{-/-}$ und auch MDR1$^{+/-}$ Hunden kommen kann. Insbesondere neuere Präparate in Tablettenform wie Equimax Tabs®, Eraquell Tabs®, oder Vectin® können für Hunde mit MDR1-Defekt extrem gefährlich sein: Bereits die Aufnahme einer einzigen Tablette mit ~20 mg Ivermectin kann bei MDR1$^{+/-}$ Hunden leichte Vergiftungssymptome hervorrufen und ist für MDR1$^{-/-}$ Hunde sogar tödlich!

1.3 Sichere Anwendung von Makrozyklischen Laktonen

Nur für sehr wenige Arzneistoffe wurde bisher die Sicherheit der Therapie auch bei MDR1$^{-/-}$ Hunden untersucht und bestätigt. Dazu zählen insbesondere drei für den Hund zugelassene Präparate aus der Gruppe der Makrozyklischen Laktone: das Moxidectin-Präparat Advocate®, das Selamectin-Präparat Stronghold® und die Milbemycinoxim-Präparate Milbemax® und Program Plus®. Allerdings müssen alle genannten Präparate auf Grund der geringeren therapeutischen Breite bei MDR1$^{-/-}$ Hunden streng nach Herstellerangaben verabreicht werden. Insbesondere sind eine Überdosierung dieser Präparate sowie eine versehentliche orale Verabreichung der spot-on Präparate Advocate® und Stronghold® zu vermeiden.

2. Loperamid (Imodium®)

Loperamid wird häufig auch ohne Konsultation eines Tierarztes zur Behandlung von Durchfallerkrankungen des Hundes eingesetzt. Bei MDR1$^{-/-}$ Hunden passiert das sonst nur peripher wirksame Loperamid die Blut-Hirn-Schranke und löst so ein schweres und komplexes Vergiftungsgeschehen aus, welches nur schwer zu therapieren ist. Loperamid darf daher bei MDR1$^{-/-}$ Hunden nicht angewendet werden.

3. Zytostatika

Zytostatika wie Vincristin oder Doxorubicin, welche zum Beispiel im Rahmen der Lymphomtherapie beim Hund eingesetzt werden, sind hoch toxisch für MDR1$^{-/-}$ Hunde. Dabei sind vor allem das Blutbildende System und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Ein Test auf MDR1-Defekt wird daher vor der klinischen Anwendung dringend empfohlen. Unter Therapie bedürfen sowohl MDR1$^{-/-}$, als auch MDR1$^{+/-}$ Hunde einer besonderen Überwachung, um gravierende Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen und die Therapie entsprechend anzupassen bzw. abzusetzen.

4. Emodepsid (Profender®)

Der in dem Präparat Profender® enthaltene Wirkstoff Emodepsid gehört zu den MDR1-Arzneistoffen. Entsprechend ist bei MDR1$^{-/-}$ Hunden die therapeutische Breite dieser Substanz reduziert. So wurde bei MDR1$^{-/-}$ Hunden schon nach Gabe der doppelten empfohlenen Dosis kurzzeitiges, leichtes Zittern und Ataxie beobachtet. Die Symptome klangen ohne Behandlung vollständig ab; ein spezifisches Gegenmittel ist bisher nicht bekannt. Darüber hinaus wird von Seiten des Herstellers darauf hingewiesen, dass die Anwendung wegen der Formulierung als Retardtablette nur bei nüchternen Tieren erfolgen darf und eine Fütterung vor oder nach der Tabletteneingabe die Verträglichkeit herabsetzt. Während sich bereits gezeigt hat, dass es bei korrekter Anwendung und Dosierung von Profender® selbst bei MDR1$^{-/-}$ Hunden nicht zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommt, kann es bei der Anwendung an nicht-nüchternen MDR1$^{-/-}$ Hunden bereits bei einer Standarddosis zu neurologischen Nebenwirkungen und Erbrechen kommen. Bei der Anwendung von Profender® an MDR1$^{-/-}$ Hunden sind die Anwendungsvorschriften des Herstellers daher zwingend einzuhalten.

5. Opioide

Neben Loperamid wurde für zahlreiche weitere Opioide eine Interaktion mit dem MDR1-Transporter nachgewiesen. In einem MDR1-defekten Mausmodell konnte sogar gezeigt werden, dass Morphin, Methadon und Fentanyl bei Fehlen von MDR1 viel stärker über die Blut-Hirn-Schranke permeieren und so eine stärkere analgetische Wirkung erzeugen als bei MDR1-intakten Mäusen. Entsprechendes muss auch für MDR1$^{-/-}$ Hunde angenommen werden, wobei klinisch insbesondere die atemdepressive Wirkung dieser Opioide im Rahmen von Narkosen als kritisch zu bewerten ist. Ein Einsatz der genannten Arzneistoffe bedarf bei MDR1$^{-/-}$ Hunden daher besonderer Sorgfalt und Überwachung.

6. Weitere kritische Arzneistoffe

Für zahlreiche weitere Arzneistoffe wurde eine Interaktion mit dem MDR1-Transporter bestätigt. Diese Arzneistoffe sollten nur unter gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Beachtung der pharmakokinetischen Besonderheiten bei MDR1$^{-/-}$ Hunden angewendet werden. Durch das Fehlen eines funktionsfähigen MDR1-Transporters kann es leicht zu einer unbewussten Überdosierung der entsprechenden Arzneistoffe kommen und es muss mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden.

Tabelle 3: **Übersicht über problematische Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen bei Hunden mit MDR1-Defekt.**

MDR1	**Ivermectin-Präparate:**	Animec®, Chanectin®, Diapec®, Ecomectin®, Equimax®, Eraquell®, Furexel®, Hippomectin®, Ivomec®, Noromectin®, Paramectin®, Qualimec®, Vectin®, Virbamec®	• **Nicht bei MDR1$^{-/-}$ Hunden anwenden.** • **Es kann zu schweren Intoxikationen mit Todesfolge kommen.**
	Doramectin-Präparat:	Dectomax®	
	Moxidectin-Präparate:	Cydectin®, Equest®	
	Loperamid-Präparat:	Imodium®	
MDR1	**Zytostatika:**	Vincristin, Vinblastin, Paclitaxel, Doxorubicin, Mitoxantron, Dactinomycin, u. a.	• **Unbewusstes Überdosieren** • **Zunahme neurotoxischer, hepatotoxischer oder nephrotoxischer Wirkungen möglich**
	Immunsuppressiva:	Cyclosporin A, Tacrolimus, u. a.	
	Opioide:	Morphin, Methadon, Fentanyl, Butorphanol	
	Herz/Kreislaufmedikamente:	Digoxin, Methyldigoxin, Verapamil, Diltiazem, Chinidin, Talinolol, Losartan, u. a.	
	Antiemetika:	Ondansetron, Domperidon	
	Ulkustherapeutika:	Cimetidin, Ranitidin	
	Antimykotika:	Itraconazol, Ketoconazol	
	Antibiotika:	Rifampicin, Erythromycin, Levofloxacin, u. a.	
	Andere:	Acepromazin, Fexofenadin, u.v.a.	
MDR1	**Advocate®** (Wirkstoff Moxidectin), **Milbemax®** und **Program Plus®** (Wirkstoff Milbemycinoxim), **Stronghold®** (Wirkstoff Selamectin), **Profender®** (Wirkstoff Emodepsid)		• **Sicher auch bei MDR1$^{-/-}$ Hunden, wenn Herstellerangaben zu Dosierung und Applikation exakt befolgt werden.**

Eine MDR1-Genotyp basierte Dosierung wäre bei MDR1$^{-/-}$ Hunden wünschenswert, ist für die meisten problematischen Arzneistoffe aber bisher noch nicht etabliert. Für die Arzneistoffe Acepromazin und Butorphanol kann aber auf Grundlage klinischer Erfahrung bereits eine Dosisreduktion um 30 – 50% empfohlen werden.

MDR1-Vigilanzsystem

Sollten Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachten oder vermuten, so sollte stets eine Nebenwirkungsmeldung über den Hersteller an die zuständige Behörde erfolgen, oder direkt über ein Online-Formular unter www.vet.uaw.de.

Darüber hinaus können Sie zusätzlich folgende Adresse nutzen: Auf der Internetseite www.uni-giessen.de/mdr1-vigisys besteht die Möglichkeit, MDR1-spezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Narkosezwischenfälle und Narkoseprotokolle von Hunden mit MDR1-Gendefekt zu melden. Mithilfe dieser Daten soll in Zukunft eine bessere Aussage über die Sicherheit von Arzneistoffen und Narkosen bei Hunden mit MDR1-Gendefekt getroffen werden. Die Kenntnis des MDR1-Genotyps ist dabei unerlässlich.

Kontakt:

Prof. Dr. Joachim Geyer
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Str. 107
35392 Gießen

Beratung und Rückfragen:

Tel. +49 641 99 38411 oder 38418
FAX +49 641 99 38419

Diagnostik, Fachinformationen und Auftragsformular:

www.transmit.de/mdr1-defekt
Weiterführende Literatur beim Verfasser erhältlich

WM-Nr. 82849697/04/10