

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

LIETZ K, KNIEPEISS S, RUPP S, STEINER H-P
*ICSI-Schwangerschaft mit retrograd ejakuliertem Samen nach
Querschnittsläsion*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 1999; 9 (2) (Ausgabe für
Österreich), 36-40*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

ICSI-SCHWANGERSCHAFT MIT RETROGRAD EJAKULIERTEM SAMEN NACH QUERSCHNITTLÄSION

Summary

This case report describes a couple whose infertility was caused by a spinal cord injury of the male. Ejaculate could be retrieved from the husband by

masturbation with following retrograde ejaculation. After intracytoplasmic sperm injection respectively insemination we were able to induce a pregnancy with successful outcome.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten von einem Paar mit einer Querschnittläsion des Mannes. Das Ejakulat wurde mittels Masturbation nach retrograder Ejakulation gewonnen. Nach Intrazytoplasmischer Spermieninjektion bzw. Insemination kam es zu einer Einlingsschwangerschaft.

EINLEITUNG

Die Problematik der Infertilität bei Männern mit Querschnittläsionen ist weit verbreitet. Mehr als 10.000 Fälle von Rückenmarksverletzungen treten jährlich bei Männern im reproduktiven Alter in den USA auf [1] und schätzungsweise 2.000 Fälle pro Jahr in Großbritannien [2]. In Skandinavien erleiden beinahe 500 Fälle jährlich traumatische Rückenmarksverletzungen; davon sind 80% Männer [3]. In Österreich liegt die Zahl der Männer mit Querschnittläsionen bei ungefähr 200 neuen Fällen pro Jahr.

Die Mehrzahl dieser Männer sind im fertilen Alter. Nur eine geringe Anzahl ist in der Lage, ohne medizinische Hilfe Kinder zu bekommen [4]. Der Verlust der Fertilität ist unter anderem bedingt durch die rapide Abnahme der Spermienqualität unmittelbar

nach der Rückenmarksverletzung [1, 5, 6, 7]. Der weit größere Teil der Patienten ist allerdings von Impotenz und Ejakulationsstörungen betroffen [4].

Nur etwa 10% der querschnittgelähmten Männer können durch Masturbation einen Samenerguß erzielen [8]. Es sind deshalb zahlreiche Methoden zur Samengewinnung entwickelt worden, deren Einsatz durch Höhe und Ausdehnung der Rückenmarksverletzung bestimmt wird. Die Stimulation mittels penilem Vibrator [9, 10, 11] ist nur bei spastischen Lähmungen oberhalb TH11 erfolgversprechend. Die Technik der transrektalen Elektroejakulation ist sowohl bei Läsionen oberhalb TH11 als auch unterhalb L3 anwendbar [5, 7, 12, 13, 14]. Aber auch die mikrochirurgische Samenaspiration aus dem Nebenhoden (MESA) bzw. die Hodenbiopsie (TESE) finden hier ihre Anwendung.

Meist geht die Beeinträchtigung der Zeugungsfähigkeit mit dem Auftreten retrograder Ejakulationen einher, wobei die Spermien nicht antegrad über den Ureter ejakuliert werden, sondern in die Blase. Bei querschnittgelähmten Patienten fehlt in der Regel die Überwachungsfunktion des externen urethralen Sphinkters auf eine zunehmende Blasenfüllung, so daß der Sphinkter nur noch auf

eine Blasenkontraktion während der Füllungsphase reagiert (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergien). Durch zunehmende Blasenfüllung öffnet sich der Blasenausgang, wobei diese Öffnung von einer Kontraktion der Blase begleitet wird. Die Aktivität im externen Sphinkterbereich steigt an, die Blasenkontraktion fällt ab, und dies löst eine Reduzierung der externen Sphinkteraktivität aus. Während sich der Sphinkter zusammensieht, wird die Blase kurzzeitig gehemmt. Diese Hemmung wird jedoch nicht über längere Zeit aufrechterhalten (wie es bei normaler Blasenfunktion der Fall wäre), so daß die verkürzte Blasenhemmung wiederum zu einer Verminderung der Sphinkteraktivität führt. Die Herabsetzung der Funktionsfähigkeit des Sphinkters kann zu einem Reflux des Ejakulates in die Blase führen.

Die Samenqualität leidet stark unter dem osmotischen Stress, dem niedrigen pH-Wert und der Toxizität des Blaseninhaltes [15]. Fischer und Coates [16] verwendeten bereits 1954 Samenzellen aus dem alkalisierten Blaseninhalt; daraus resultierte eine Schwangerschaft. Seit damals wurden die Techniken für die retrograde Ejakulation weiter entwickelt, um die Chancen einer Schwangerschaft zu maximieren. Dies beinhaltet neben der intrauterinen Insemination [17, 18, 19, 20] und der IVF [21] neuerdings auch die Intrazytoplasmische Spermieninjektion (ICSI) [22].

Auch die Verwendung von Hilfsmitteln, um eine Ejakulation zu unterstützen, in Kombination mit intrauteriner Insemination oder IVF wurde bereits beschrieben [5, 23, 24]. In den meisten Fällen ist

die Samenqualität jedoch schlecht, unabhängig von der Art der Samengewinnung. Die Ursache für die schlechte Samenqualität dürfte ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren sein: einmal die langdauernde Nichtdrainage des Samens und die chronisch erhöhte Skrotaltemperatur [25], des weiteren die Lähmungshöhe [26, 27] und die Technik der Blasenentleerung [27].

Auch scheint die kumulative Schwangerschaftsrate pro Paar trotz des Einsatzes technischer Hilfsmittel niedrig zu sein. Um die Schwangerschaftsraten zu erhöhen, ist es notwendig, zusätzlich effektivere Reproduktionstechniken zu verwenden. Die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion gibt Paaren die Chance auf Elternschaft, auch wenn nur vereinzelt Spermien nach Querschnittläsion des Mannes vorliegen. Steigende Fertilitätsraten, auch bei sehr geringer Spermienanzahl und höhere Schwangerschaftsraten rechtfertigen den Einsatz der ICSI gegenüber konventioneller In Vitro Fertilisierung [28, 29].

FALLBERICHT

Wir berichten von einem 32-jährigen Mann mit kompletter Querschnittläsion sub T12 nach Luxationsfraktur von TH12 und L1 mit nachfolgenden neurogenen Blasen- und Stuhlentleerungsstörungen sowie neurogener Störung der Vita sexualis. Die Blasenentleerung erfolgt durch Betätigung der Bauchpresse und suprapubischem Klopfen. Der Patient hat keinerlei Stuhlfühl, die Entleerung erfolgt jeden zweiten Tag mit Hilfe von Laxantien.

Die Störung der Vita sexualis besteht in herabgesetzten reflektorischen sowie psychogenen Erektionen und fehlender antegrader Ejakulation. Anlässlich einer Abklärung im Jahre 1987 an der Universitätsklinik für Urologie in Innsbruck konnte mittels Vibrator keine Ejakulation erzielt werden, wohl jedoch mittels transrektaler Elektroejakulation in Narkose.

Die endokrinologische Abklärung des Patienten ergab Serumkonzentrationen von Follikelstimulierendem Hormon und Testosteron im Normbereich. Ebenso zeigten auch die Schilddrüsenparameter (FT4, FT3, bTSH) keine Abweichung von der Norm.

Das Paar suchte im Dezember 1997 zum ersten Mal unser Institut auf, nachdem es im Februar 1997 an einem anderen Zentrum einen erfolglosen Versuch mit Hodenbiopsie und nachfolgender ICSI hatte durchführen lassen. Die exakte Abklärung und Anamneseerhebung an unserem Institut ergab die Tatsache, daß der Patient mittels Masturbation eine (retrograde) Ejakulation erzielen konnte.

Die 27-jährige Partnerin wurde eingehend gynäkologisch untersucht, wobei keine Unregelmäßigkeiten festgestellt werden konnten. Sie zeigte normale Zyklen von 25–30 Tagen mit einem Eisprung um den 18. Tag. Es zeigten sich auch keine Anzeichen von Endometriose oder sonstigen entzündlichen Veränderungen.

Die endokrinen Parameter der Partnerin befanden sich mit Ausnahme des basalen TSH im Normbereich. Nachdem eine latente Hypothyreose festgestellt wurde, die eine Substitution der Schild-

drüse erforderte, stellte sich nach ca. drei Monaten eine Euthyreose ein.

METHODEN

Retrograde Ejakulation

Um die schädlichen Auswirkungen des Blaseninhaltes auf die Samenzellen bei der retrograden Ejakulation so gering wie möglich zu halten, wird der Harn durch die orale Gabe von Natriumbikarbonat alkalisiert. Zum Zeitpunkt der Samengewinnung wird die Blase zunächst mittels Katheter restharnfrei entleert und ausgiebig mit Hapes gepuffertem Medium gespült. 100 ml dieser Lösung werden als Depot in der Blase belassen. Nach erfolgter Masturbation wird das Ejakulat mittels Katheter gewonnen und das nach Zentrifugation erhaltene Pellet über Percoll geschichtet. Da dem eigentlichen „Ernstfall“ eine Voruntersuchung des Ejakulates voranging, wurden die dabei gewonnenen Samenzellen eingefroren, um später, wenn notwendig, darauf zurückgreifen zu können.

Ovarielle Stimulation

Nach Down-Regulation mit Decapeptyl Depot (Ferring, Kiel) und Stimulation mit Puregon/Menogon (Organon, Holland/Ferring, Kiel) wurde im April 1998 die ultraschallgesteuerte, transvaginale Follikelpunktion durchgeführt. Es konnten 10 Eizellen gewonnen werden.

Spermiogramm

Die Percoll-Dichte-Gradientenzentrifugation ergab folgendes Spermiogramm:

20 mio/ml Gesamtspermienanzahl
3 mio/ml bewegliche Samenzellen

davon:

- a 0,5 mio/ml (Beweglichkeit pro-
gressiv vom Ort)
- b 2,5 mio/ml (mäßige Bewe-
glichkeit)

Behandlung der Eizellen

Aufgrund der relativ guten Bewe-
glichkeit der Samenzellen wurden
zwei Eizellen im Mikrotropfen
(30.000 gut bewegliche Samen-
zellen pro Eizelle) inseminiert.
Die verbleibenden acht Eizellen
wurden eine Stunde nach der
Follikelpunktion mit 40 I. E.
Hyaluronidase (Medicult, Däne-
mark) vom Kumulus-Oophorus
befreit und anschließend unter
dem Invert-Mikroskop auf ihre
Reife hin untersucht. Alle acht
Eizellen zeigten als Zeichen der
Metaphase II exprimierte Pol-
körper. Vier Stunden nach erfolg-
ter Follikelpunktion wurde die
ICSI durchgeführt.

ERGEBNISSE

18 Stunden nach der ICSI bzw.
Insemination zeigte sich folgen-
des Ergebnis: Beide im Mikro-
tropfen inseminierten Eizellen
hatten zwei Vorkerne; von den
injiziierten Eizellen hatten vier
zwei Pronuklei und eine drei Pro-
nuklei. Die restlichen drei Eizellen
zeigten keine Befruchtungszeichen.

Am zweiten Tag nach der Folli-
kelpunktion waren alle sechs be-
fruchteten Eizellen geteilt: ein
Fünfzeller, vier Vierzeller und ein
Zweizeller. Alle Mehrzeller hatten
sehr gute bis beste Qualität. Zwei
der Vierzeller (nach ICSI) wurden
transferiert; die verbleibenden

vier Embryonen konnten kryo-
konserviert werden.

Am 22. Tag nach dem Embryo-
transfer zeigte sich am Ultraschall-
bild eine intakte Fruchthöhle.
Mittlerweile befindet sich die Pa-
tientin in der 35. Schwanger-
schaftswoche. Die Amniozentese
im Juli 1998 ergab einen norma-
len Chromosomensatz.

DISKUSSION

Bei querschnittgelähmten Män-
nern ist die erektile Funktion von
der Art und Höhe der Rücken-
markverletzung abhängig. Neuro-
physiologisch sind die spinalen
Segmente TH11-L2 (Sympathikus)
und S2-S4 (Parasympathikus) be-
deutsam. Querschnittgelähmte
mit einer Läsion des oberen mo-
torischen Neurons behalten die
Fähigkeit, reflektorische Erektionen
auf taktile genitale Reize
herbeiführen zu können, jedoch
nicht auf psychogene. Durch psy-
chogene Stimulation können nur
Querschnittgelähmte mit einer
Verletzung des unteren motori-
schen Neurons eine Erektion
erreichen. Liegt die Läsionshöhe
zwischen den Zentren, sind beide
Stimulationen möglich [30].
Unser Patient ist aufgrund seiner
kompletten Querschnittläsion sub
T12 nach Luxationsfraktur von
TH12 und L1 zu reflektorischen
und psychogenen Erektionen fähig,
die für einen Geschlechtsverkehr
teilweise ausreichend sind. Er
kann jedoch keine antegraden
Ejakulationen beobachten, was
darauf schließen läßt, daß aus-
schließlich retrograde Ejakulationen
bestehen.

Penile Erektion und Ejakulation
sind notwendig, um bei norma-

lem Geschlechtsverkehr zu konzi-
pieren. Der Samenerguß läuft in
zwei Phasen ab. In der ersten
Phase, der Emission, wird der
Samen durch Kontraktion der
Samenleiter, der Samenblasen
und des Blasenhalses in die hintere
Harnröhre transportiert. Dieser
Vorgang wird durch den Sympa-
thikus über die Segmente TH11-
L3 koordiniert. Die zweite Phase,
die eigentliche Ejakulation, wird
teils parasympathisch (Prostata),
teils somatisch über den N.
pudendus aus den Segmenten S2-
S4 reguliert.

Durch die Detrusor-Sphinkter-
Dyssynergien nach Querschnitt-
läsionen kehrt sich eine antegrade
Ejakulation in eine retrograde um.
Der Samen wird in die Harnblase
ejakuliert und dem sauren und
toxischen Milieu ausgesetzt.
Ohne vorangegangener Alkalisie-
rung des Blaseninhaltes mit
Natriumbikarbonat sind die
Samenzellen unfähig zu fertilisie-
ren [31], da der saure pH-Wert
die Samenzellen immobilisiert
und die Hyperosmolarität die
Zellmembranen der Spermien
zerstört. Durch die Gabe von
Natriumbikarbonat wird der pH-
Wert und die Osmolarität einem
frischen, antegraden Ejakulat
angepaßt. Im Falle unseres
Patienten lag der pH-Wert vom
katheterisierten Blaseninhalt nach
Alkalisierung bei pH 8,0.

Die Samenqualität zeigt bei quer-
schnittgelähmten Männern eine
signifikante Minderung. Im Schnitt
liegt der Anteil motiler Samen-
zellen bei ca. 10–20% [32]. Als
Ursache für die Abnahme der
Samenqualität wird ein Zusammen-
wirken mehrerer Faktoren
vermutet; dies wurde bereits in der
Einleitung dieser Arbeit erwähnt.

Die Abhängigkeit der Samenqualität von der Lähmungshöhe wird kontrovers diskutiert. Eine Arbeitsgruppe fand einen trophischen Effekt der Lähmungshöhe direkt am Hoden im Sinne einer Störung der Reifephase und eine bessere Spermatogenese bei tiefen Läsionen [26]. Diese Beobachtung deckt sich nicht mit dem Bericht einer australischen Arbeitsgruppe, wonach die Anzahl motiler Spermien abnahm, je tiefer die Läsionsebene lag [27]. Interessanterweise konnte die gleiche Arbeitsgruppe eine bessere Samenqualität feststellen, in Abhängigkeit von der Entleerungstechnik der Blase. Die Zahl der beweglichen Spermien war bei Patienten, die durch Selbstkatheterismus entleerten, deutlich höher als bei Patienten, die die Entleerungstechnik des suprapubischen Klopfens anwandten. Da unser Patient die Blase zur Samengewinnung ausschließlich mittels Selbstkatheterisierung entleerte, fehlt es uns an Erfahrung, ob die Samenqualität tatsächlich von der Art der Entleerung abhängig ist.

Den Einzug der ICSI in die IVF als Standardmethode rechtfertigen die steigenden Fertilisierungs- und Schwangerschaftsraten; selbst bei sehr geringer Samenanzahl bzw. Motilität können Befruchtungen erzielt werden. Auch in unserem Fallbeispiel war die ICSI die Methode der Wahl.

Obwohl man von einem einzigen Fall keine eindeutigen Schlüsse ziehen kann, zeigen die berichteten Erfahrungen, daß eine genaue Abklärung und Anamneseerhebung eine sehr wichtige Rolle spielen, um die für den querschnittgelähmten Patienten beste Behandlungsmethode zu wählen.

Gezielte Fragen nach der Vita sexualis sollten, wie unsere Kasuistik zeigt, ein wesentlicher Bestandteil der Abklärung sein. Die Kombination von der Mitteilung der Masturbationsfähigkeit des Patienten, retrograder Ejakulation und ICSI führte schließlich in unserem Fallbeispiel zum erwünschten Erfolg.

Literatur:

1. Bennett CJ, Seager SW, Vasher EA, McGuire EJ. Sexual dysfunction and electroejaculation in men with spinal cord injury. review. *J Urol* 1988; 139: 453–7.
2. Brinsden PR, Avery SM, Marcus S, Macnamee MC. Transrectal electroejaculation combined with in-vitro fertilization: effective treatment of anejaculatory infertility due to spinal cord injury. *Hum Reprod* 1997; 12: 2687–92.
3. Hultling C, Rosenlund B, Levi R, Fridström M, Sjöblom P, Hillensjö T. Assisted ejaculation and in-vitro fertilization in the treatment of infertile spinal cord-injured men: the role of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 499–502.
4. Mallidis C, Lim TC, Hill ST. Collection of semen from men in acute phase of spinal cord injury. *Lancet* 1994; 343: 1072–3.
5. Bennett CJ, McGabe M, Ayers JWT, Moinipanah R, Randolph JF, McGuire EJ, Seager SWJ. Electroejaculation of paraplegic men followed by pregnancies. *Fertil Steril* 1987; 48: 1070–2.
6. Ayres JWT, Moinipanah R, Bennett CJ, Randolph JF, Peterson EP. Successful combination therapy with electroejaculation and in vitro fertilization-embryo transfer in the treatment of a paraplegic male with severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1988; 49: 1089–90.
7. Rainsbury PA. The treatment of male factor infertility due to sexual dysfunction. In: Brinsden PR, Rainsbury PA (ed). *A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction*. Parthenon Publishing, Carnforth, UK, 1992; 345–60.
8. Bors E, Comarr AE. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol Surv* 1960; 10: 191.
9. Comarr AE. Sexual function among patients with spinal cord injury. *Urol Int* 1970; 12: 134–8.
10. Brindley GS. The fertility of men with spinal injuries. *Paraplegia* 1984; 19: 299–302.
11. Dahlberg A, Ruutu M, Hovatta O. Pregnancy results from a vibrator application, electroejaculation, and a vas aspiration programme in spinal-cord injured men. *Hum Reprod* 1995; 10: 2305–7.
12. Horne MW, Paull DP, Munro D. Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina. *N Engl J Med* 1948; 239: 956–61.
13. Thomas RJS, McLeish G, McDonald IA. Electroejaculation of the paraplegic male followed by pregnancy. *Med J Aust* 1975; 2: 798.
14. Toledo AA, Tucker MJ, Bennett JK, Green BG, Kort HI, Wiker SR, et al. Electroejaculation in combination with in vitro fertilization and gamete micromanipulation for treatment of anejaculatory male infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 322–6.
15. Crich JP, Jequier AM. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. *Fertil Steril* 1978; 30: 572.
16. Fischer IC, Coates EC. Sterility due to retrograde ejaculation of semen. *Obstet Gynecol* 1954; 4: 352–4.
17. Mahadevan M, Leeton J, Trounson AL. Noninvasive method of the collection of semen for successful artificial insemination in a case of retrograde ejaculation. *Fertil Steril* 1981; 36: 243–7.
18. Scammell GE, Stedronka J, Dempsey A. Successful pregnancies using human serum albumin following retrograde ejaculation: A case report. *Fertil Steril* 1982; 37: 277–9.
19. Urry RL, Middleton RG, McGavin S. A simple and effective technique for increasing pregnancy rates in couples with retrograde ejaculation. *Fertil Steril* 1986; 46: 1124–7.
20. Shangold GA, Cantor B, Schreiber JR. Treatment of infertility due to retrograde ejaculation: A simple, cost-effective method. *Fertil Steril* 1990; 54: 175–7.
21. Trotnow S, Al-Hasani S, Hunlich T, Schill WB. Bilateral tubal pregnancy following in vitro fertilization and embryotransfer. *Arch Gynecol* 1983; 234: 75–8.

22. Gerris G, Van Royen E, Mangel-Schats K, Joostens M, de Vits A. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection of metaphase II oocytes with spermatozoa from a man with complete retrograde ejaculation. *Hum Reprod* 1994; 9: 1293-6.
23. Chung PH, Sanford EJ, Yeko TR, Mayer JC. Assisted fertility using electroejaculation in men with spinal cord injury - a review of literature. *Fertil Steril* 1995; 64: 1-9.
24. Sönksen JOR, Biering-Sörensen F. Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. *Semin Neurol* 1992; 12: 106-14.
25. Brindley GS. Deep scrotal temperature and the effect on it of clothing air temperature, activity, posture and paraplegia. *Br J Urol* 1982; 54: 49-55.
26. Chapelle PA, Roby-Brami A, Jondet M, Piechaud T, Bussel B. Trophic effects on testes in paraplegics. *Paraplegia* 1993; 31: 576-83.
27. Rutkowski SB, Meddleton JW, Truman G, Hagen DL, Ryan JP. The influence of bladder management on fertility in spinal cord injured males. *Paraplegia* 1995; 33: 263-6.
28. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van



Mag. rer. nat. Kristin Lietz

Geboren 1967 in Graz. Biologiestudium in Graz von 1985 bis 1991 an der Karl-Franzens-Universität. Dissertation am Institut für Zoologie, Abteilung für Histopharmakologie seit 1992. Seit Juni 1993 am Institut für In Vitro Fertilisierung und Endokrinologie, Dr. H. P. Steiner KEG, beschäftigt.

Korrespondenzadresse:

Mag. Kristin Lietz
Institut für In Vitro Fertilisierung und Endokrinologie
8010 Graz, Rechbauerstraße 49

- Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-8.
29. Van Steirteghem AC, Zsolt N, Joris H et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8: 1061-6.
30. Courtois FJ, Charvier KF, Leriche A, Raymond DP. Sexual function in spinal cord injury men I. Assessing sexual capability. *Paraplegia* 1993; 31: 771-84.

31. Hershlag A, Schiff SF, De Cherney AH. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod* 1991; 6: 255-8.
32. Löchner-Ernst D, Mandalka B. Fertilitätsprogramm für querschnittgelähmte Männer - Übersicht und Ergebnisse. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H (Hrsg.). Neurogene Blasen-funktionsstörung, neurogene Sexualstörung. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1997; 315-24.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BA~CA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.