

Hypoparathyreoidismus

Privatdozent Dr. med. habil. Stephan Scharla

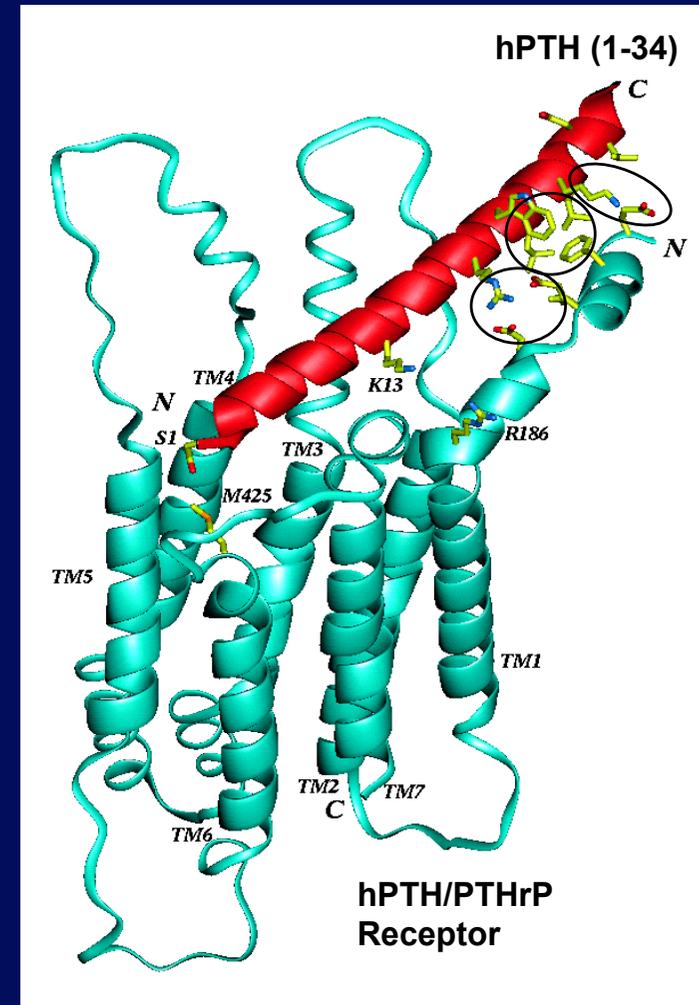
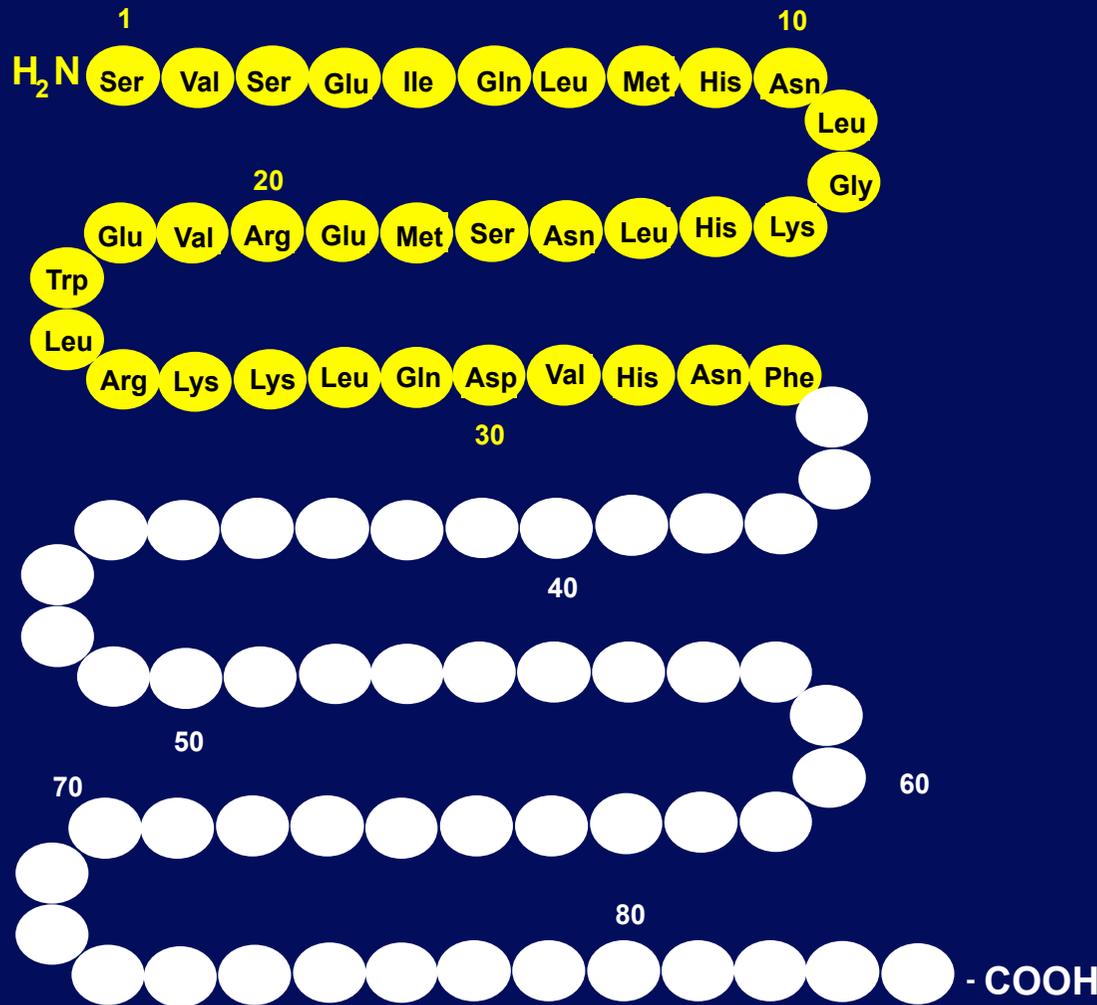
Praxis Bad Reichenhall, Innere Medizin und Endokrinologie/Diabetologie
Osteologisches Schwerpunktzentrum DVO

Beirat der Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel der
Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)



Humanes Parathormon

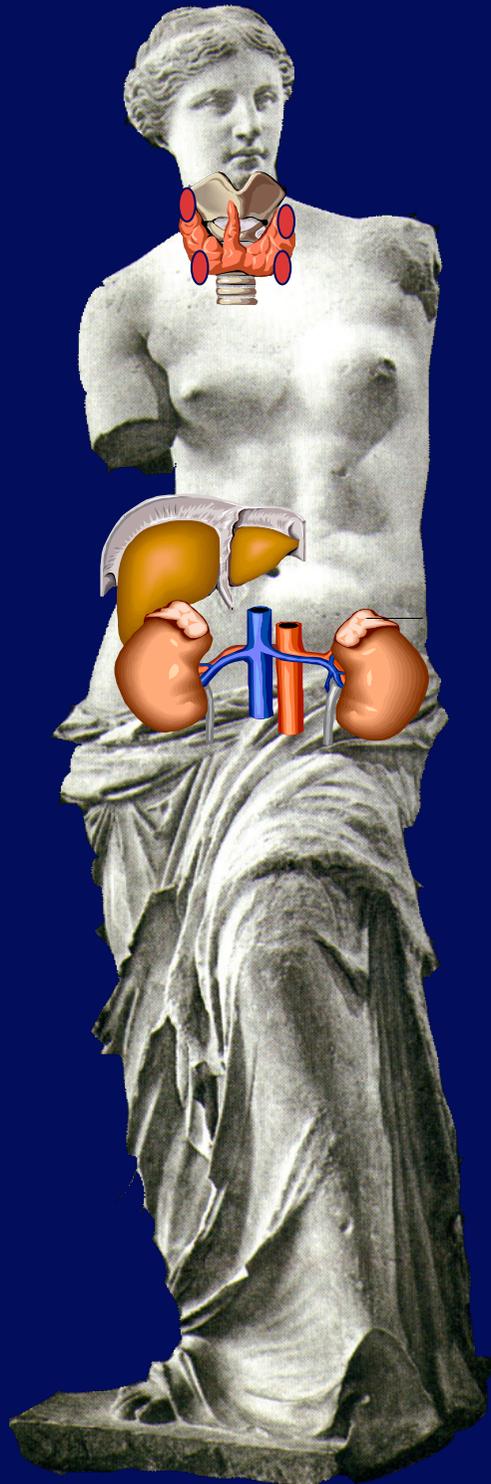
1-34 und 1-84



hPTH 1-34
(Kristallstruktur)

Adaptiert aus *Proc Natl Acad Sci USA* (1974);71:384
Adaptiert nach Jin L et al., *J Biol Chem* (2000);35:27238

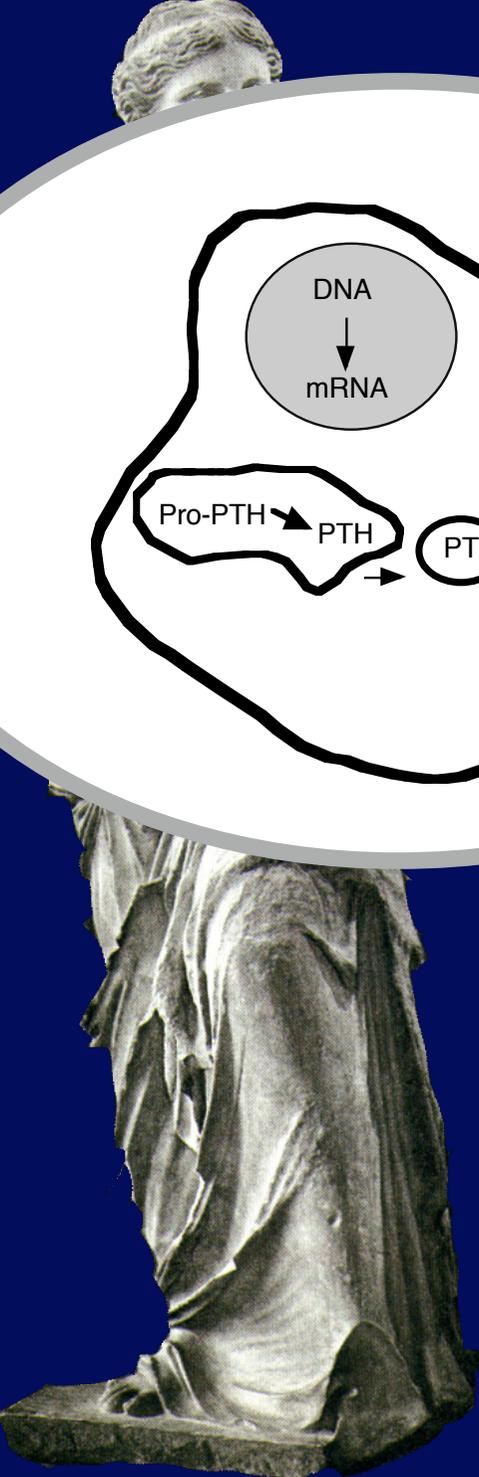
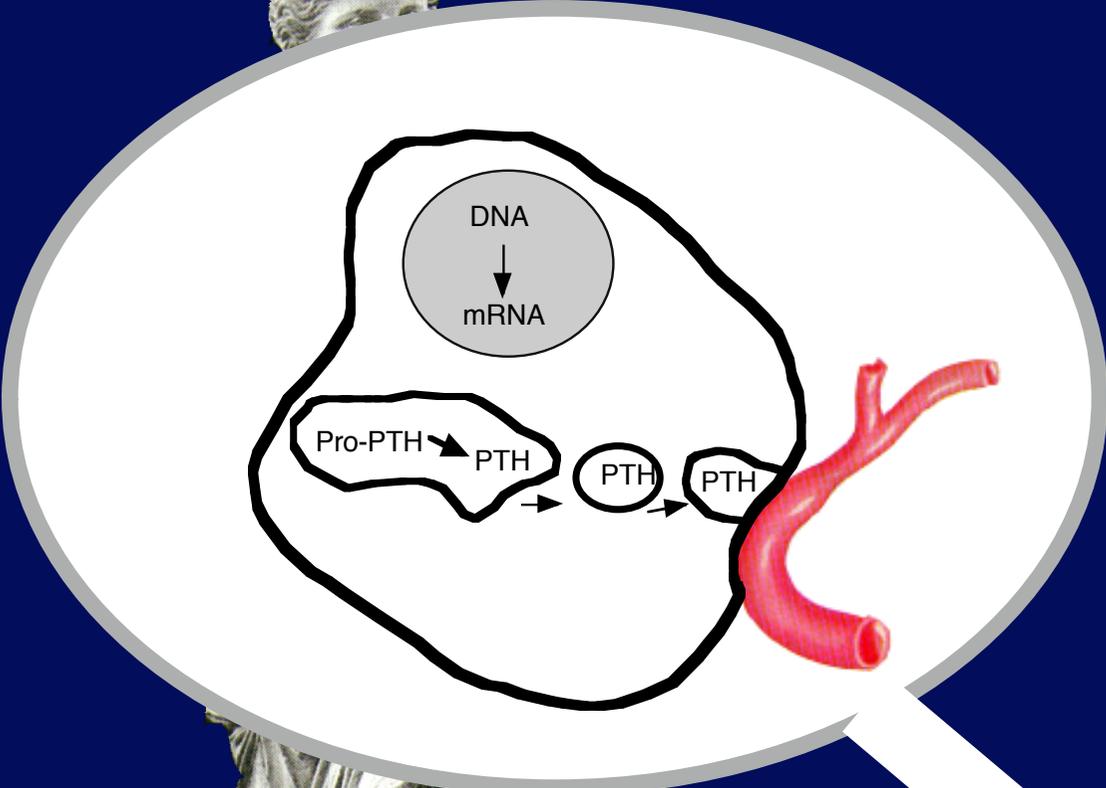
Stoffwechsel von Parathormon



Stoffwechsel von Parathormon



Stoffwechsel von Parathormon

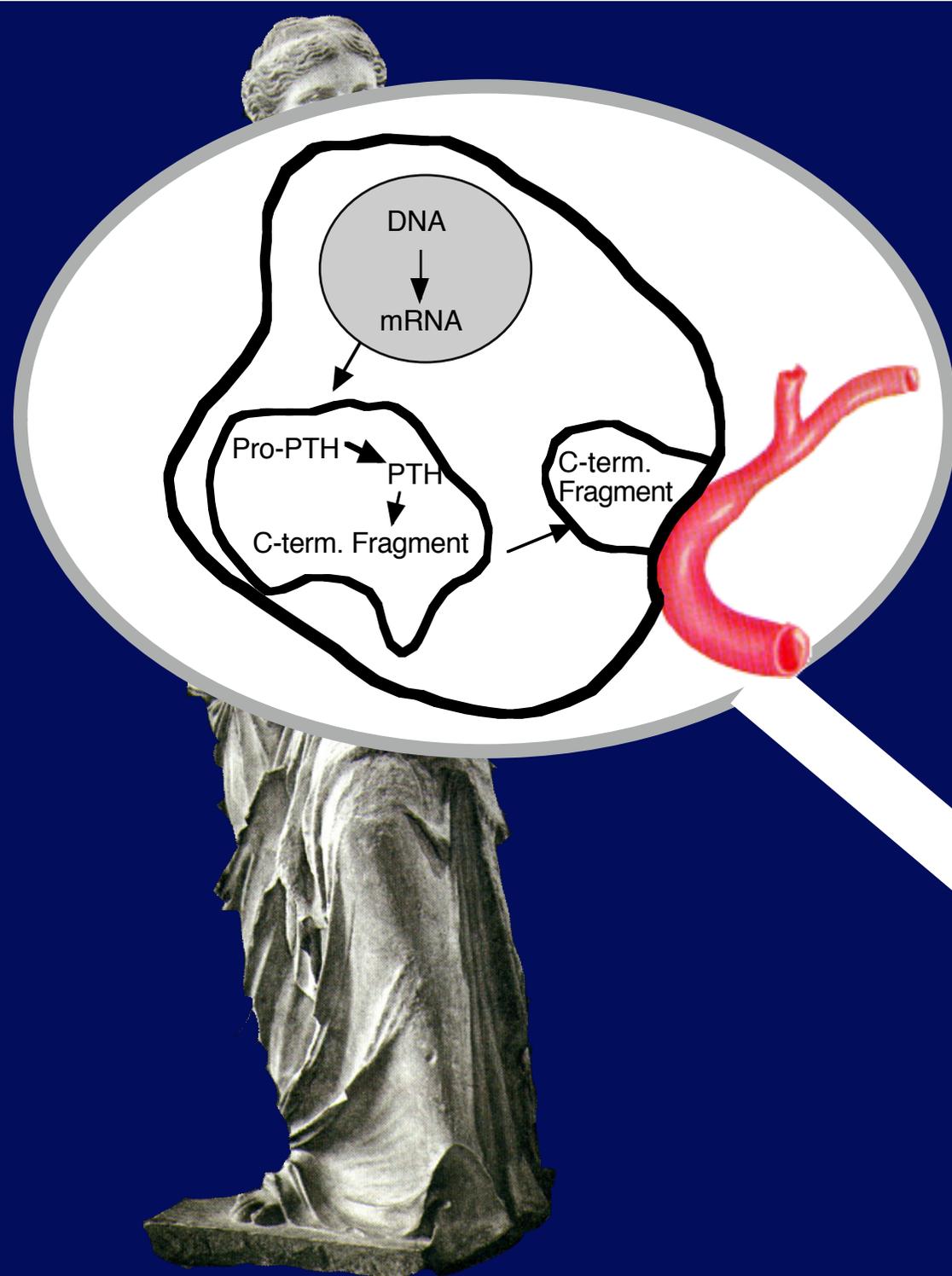


Stoffwechsel von Parathormon

Bei Hypercalciämie:

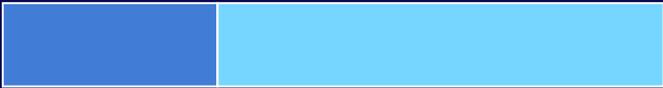
Verminderte Sekretion von Parathormon

Sekretion von C-terminalen Fragmenten



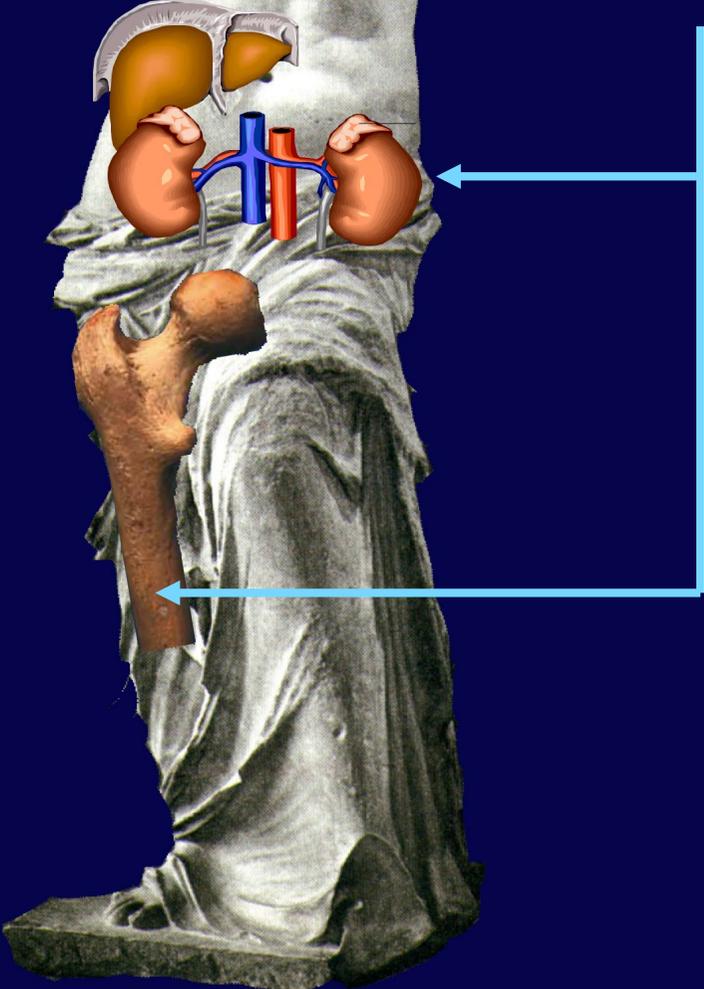
Stoffwechsel von Parathormon

PTH 1-84

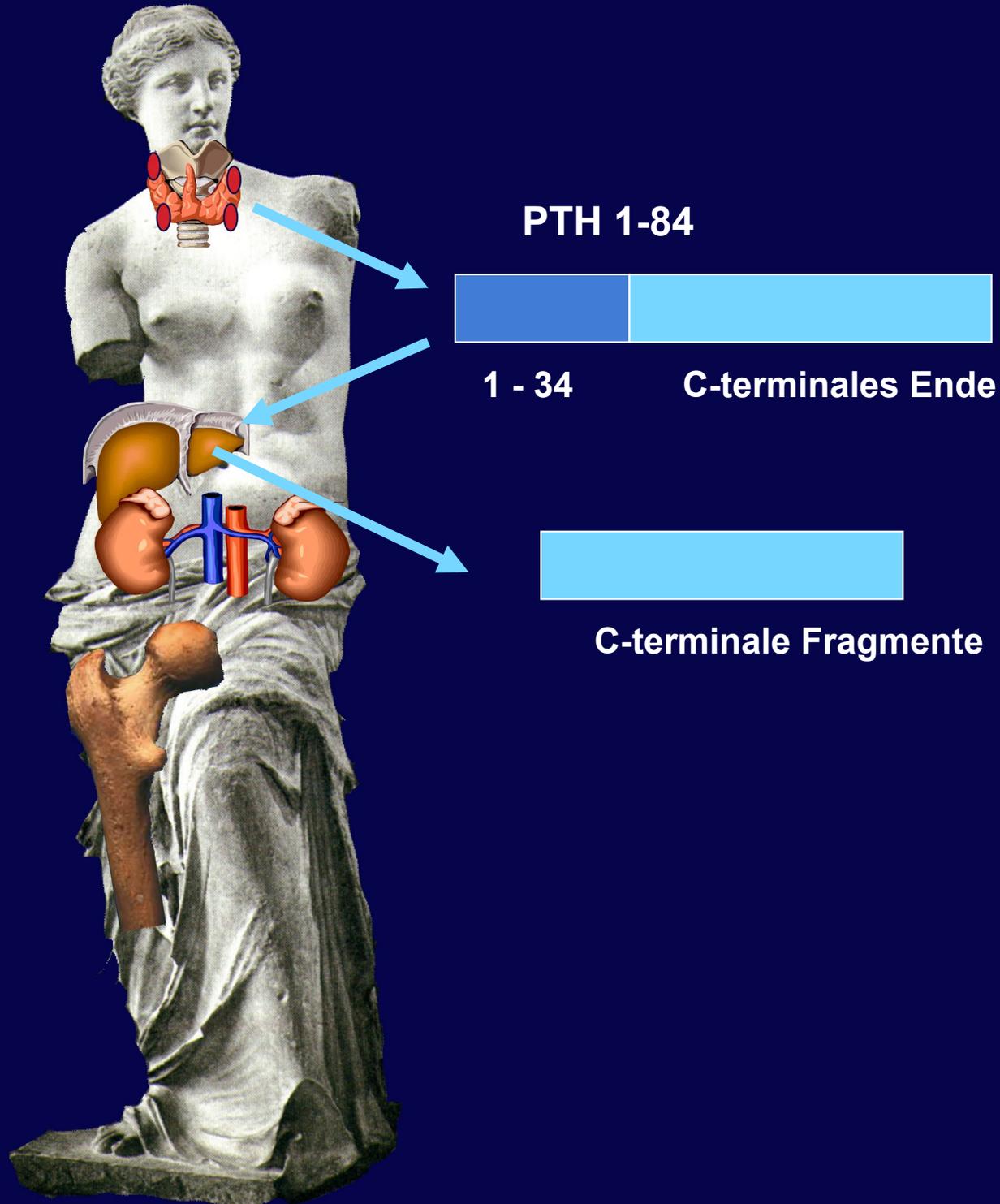


1 - 34

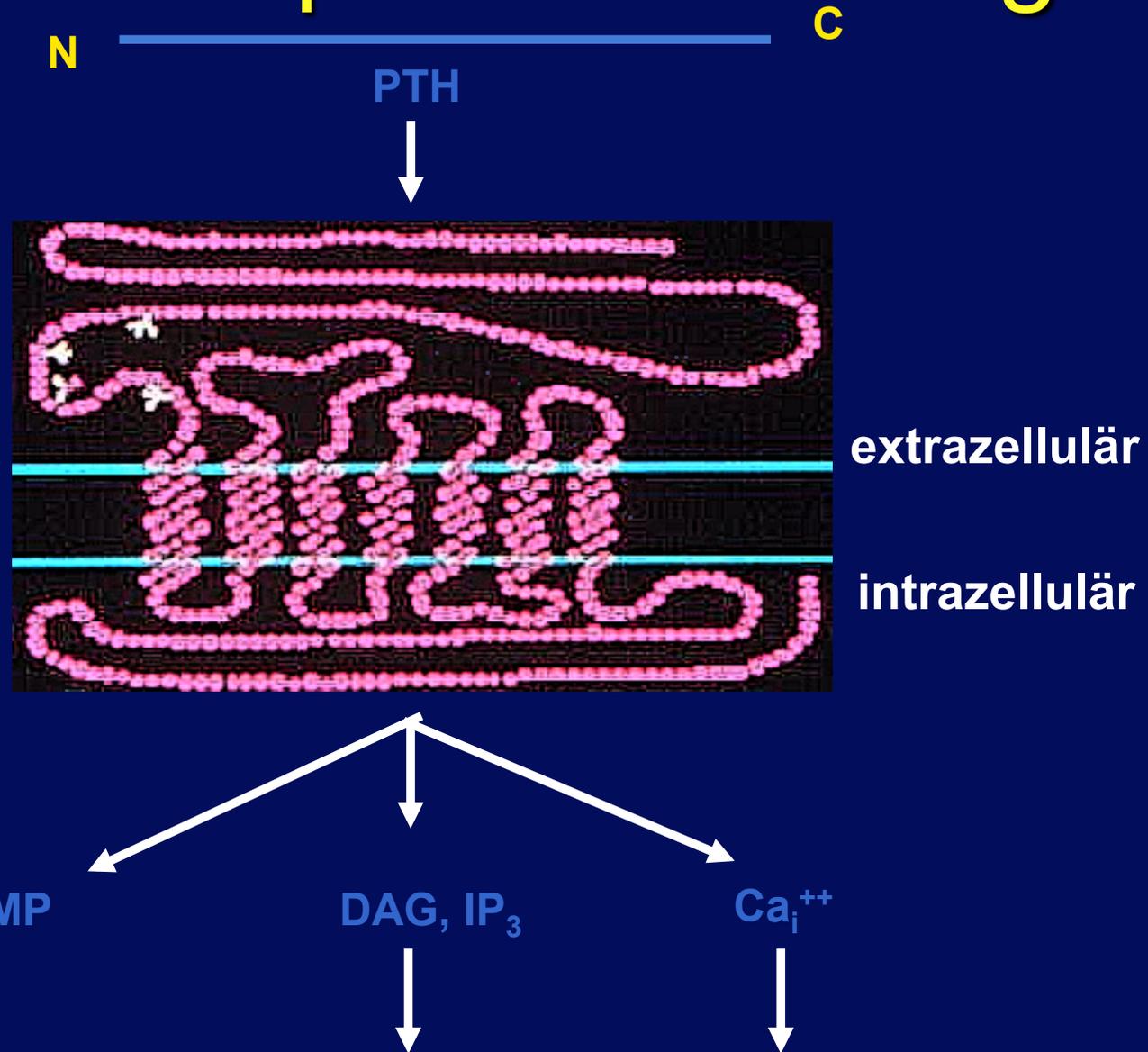
C-terminales Ende



Abbau von Parathormon in der Leber

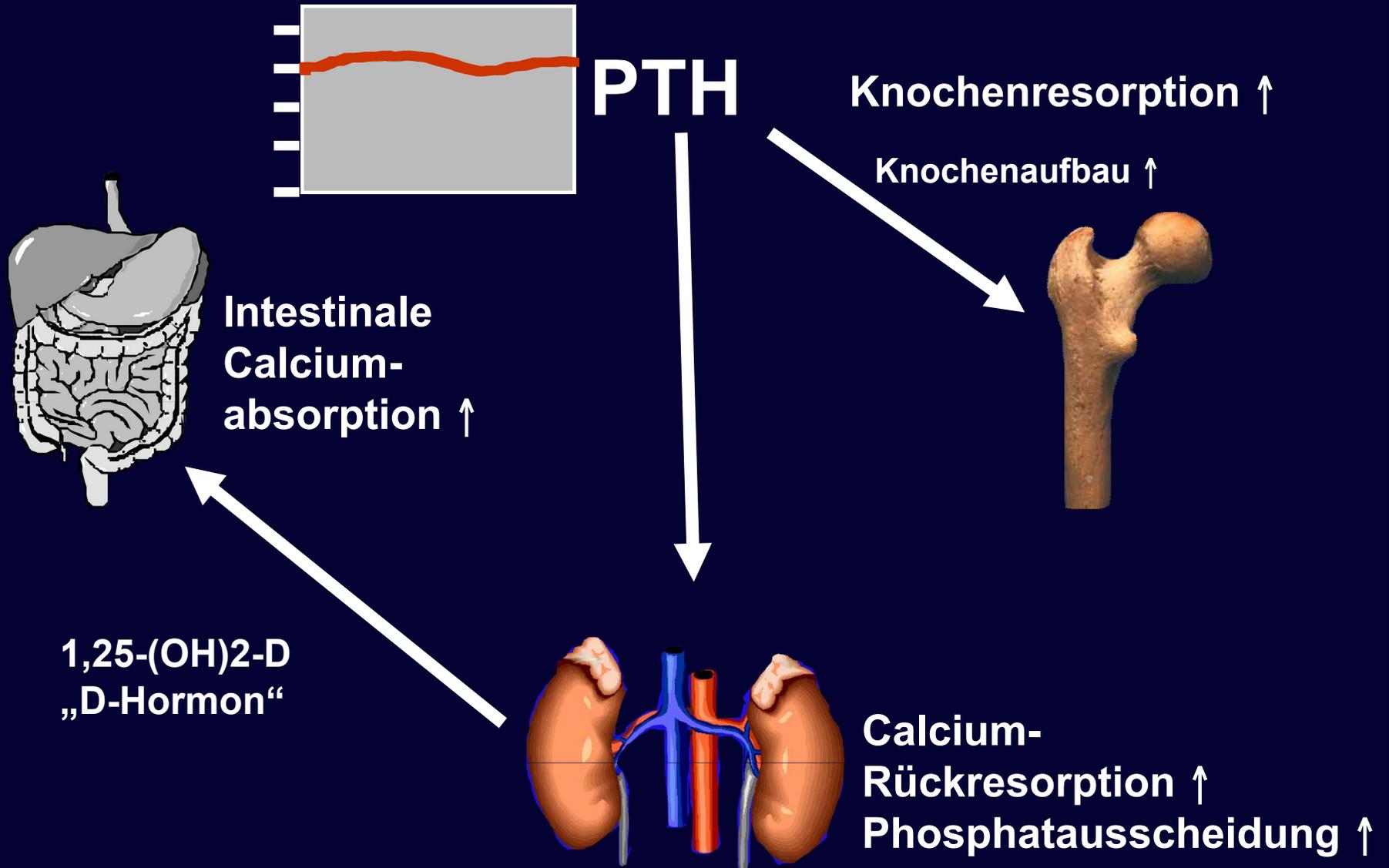


PTH Rezeptor-Aktivierung

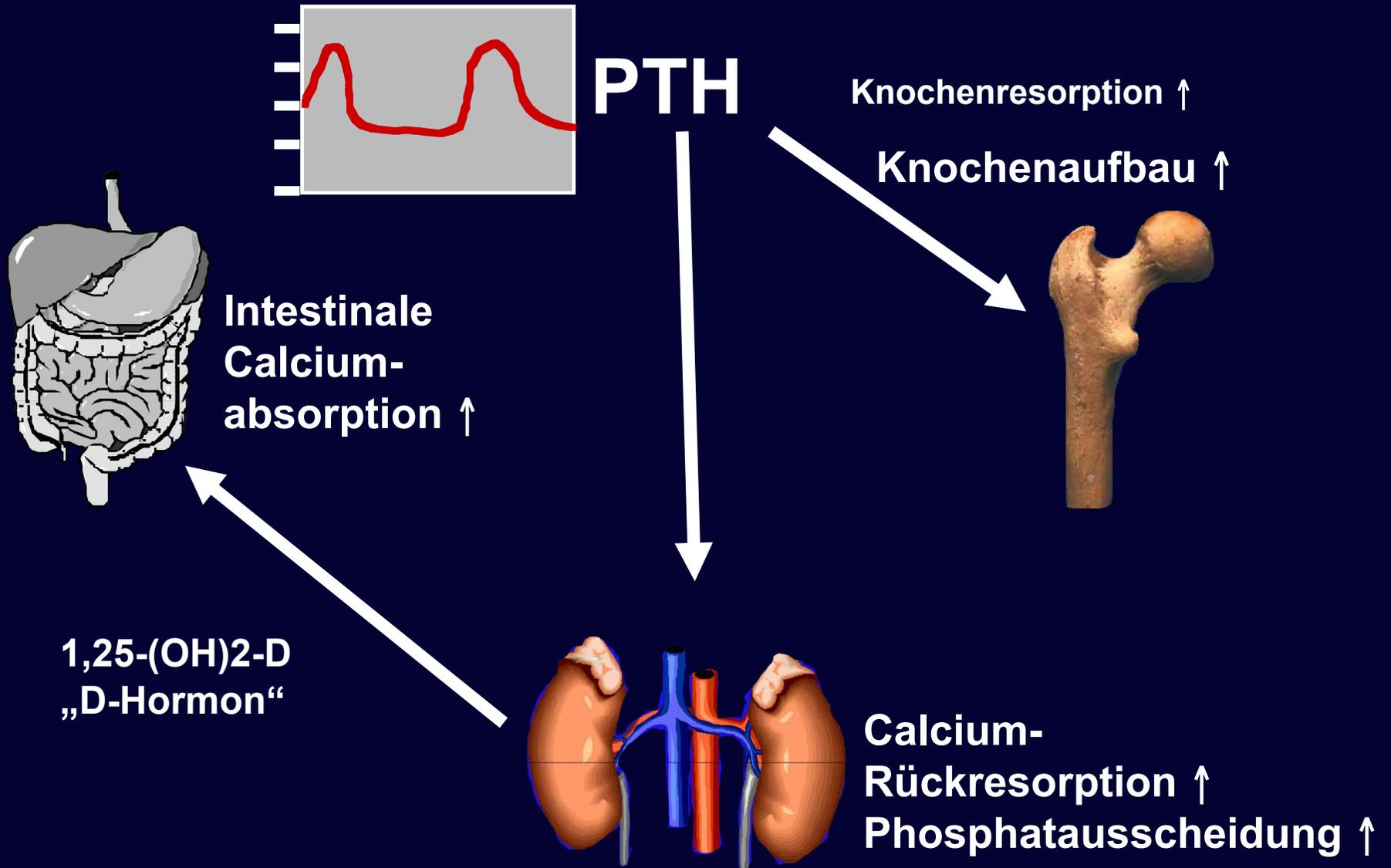


Aus Jüppner et al. in Endocrinology, Eds. DeGroot & Jameson, 2001

Wirkungen von Parathormon



Wirkungen von Parathormon

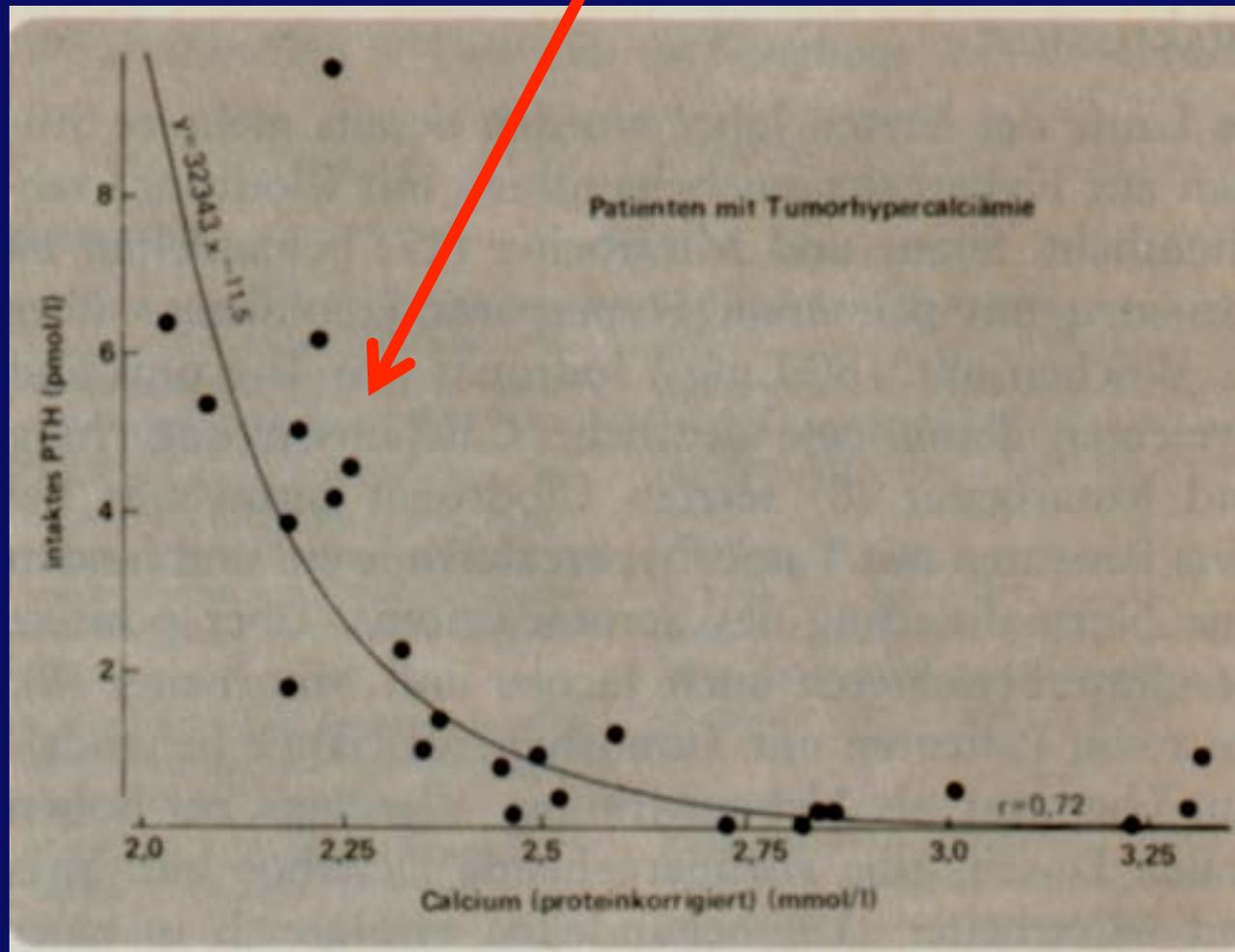


Beziehung zwischen Calcium und Parathormon

Scharla et al. Dtsch med. Wschr 1987;112:1121

Parathormon

Anstieg von Parathormon
bei niedrigen
Calciumspiegeln



Calcium

Krankheitsbild

Hypoparathyreoidismus

- Postoperativ
- Autoimmun
- Genetisch

- Symptome:
 - Hypocalciämie bei niedrigem Parathormon
 - Hyperphosphatämie
 - Extraossäre Verkalkungen
 - Tetanien, Krämpfe
 - Niedrige Knochenumbaurate: Verminderte Knochenqualität ?



Hypoparathyreoidismus: Definition

- Die geschätzte Inzidenz des postoperativen Hypoparathyreoidismus (nach Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenoperation) liegt in Deutschland bei etwa 10 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner pro Jahr.
- Neben der häufigsten postoperativen Form kann der Hypoparathyreoidismus auch angeboren im Rahmen verschiedener seltener Syndrome (genetische Entwicklungsstörungen, Mutationen im Gen des Parathormons, Mutationen im Gen des Calcium-Sensing-Rezeptors) oder als Autoimmunerkrankung vorkommen.
- Der Mangel an PTH hat eine Hypokalzämie zur Folge, die oft zusammen mit einer Hyperphosphatämie auftritt. Dem seltenen Pseudohypoparathyreoidismus liegt eine Endorganresistenz für PTH zugrunde. Die Symptomatik und die Behandlung sind prinzipiell die gleichen wie beim Hypoparathyreoidismus.



Symptome / Beschwerden

- **Hypokalzämie (erniedrigtes Calcium im Blut):** treten
- neuromuskuläre Irritationen mit Tetanien, Krämpfen, Muskelspasmen.
- perorales Kribbeln, milden Parästhesien an den Extremitäten bis hin zu schwersten tetanischen Krämpfen.

- Klinische Tests (verstärkt nach Hyperventilation auslösbar):
- **Chvostek-Zeichen** (Zuckungen der Wangenmuskulatur im Fazialisgebiet bei Beklopfen)
- **Trousseau-Zeichen** (Krampf im Unterarm, Karpalspasmus mit Pfötchenstellung der Hand bei Kompression der Blutdruckmanschette am Oberarm über 3 Minuten)
- **Lust-Zeichen** (Krampf im Unterschenkel bei Schlag des Reflexhammers auf die Fibula unterhalb des Köpfchens).

- Bei länger bestehender Hypokalzämie mit Hyperphosphatämie können Organveränderungen entstehen. **Spätfolgen** der Hypokalzämie sind Katarakt und Basalganglienverkalkung, Nagelbrüchigkeit, Zahnschmelzdefekte, psychische Veränderungen sowie trockene und spröde Haut. Bei Kindern kann es zu Wachstumsstörungen kommen.
- Beim **Hypoparathyreoidismus** können mentale Symptome wie Depressionen auch nach therapeutischem Ausgleich der Hypokalzämie persistieren, was auf eine mögliche Wirkung von Parathormon im zentralen Nervensystem hinweist.

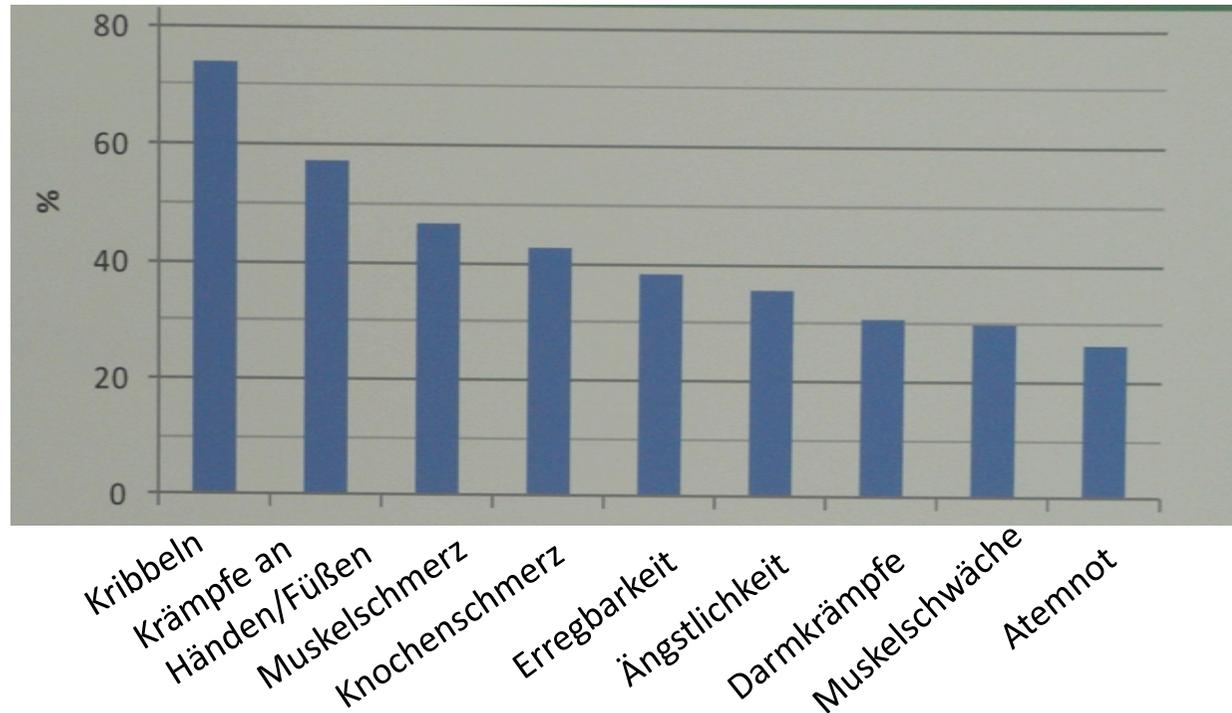


Symptome/Beschwerden bei Hypoparathyreoidismus

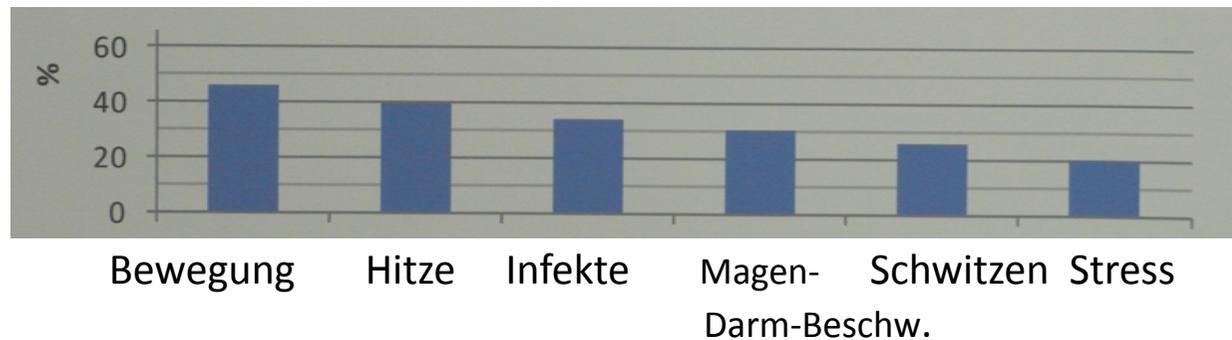
Patientenbefragung bei 84 Patienten

Dropman S, Horn S, Quinkler M, Hahner S. DGE Kongress 2015

Prozentanteil
von
Patienten mit
entsprechenden
Beschwerden
Im letzten Jahr



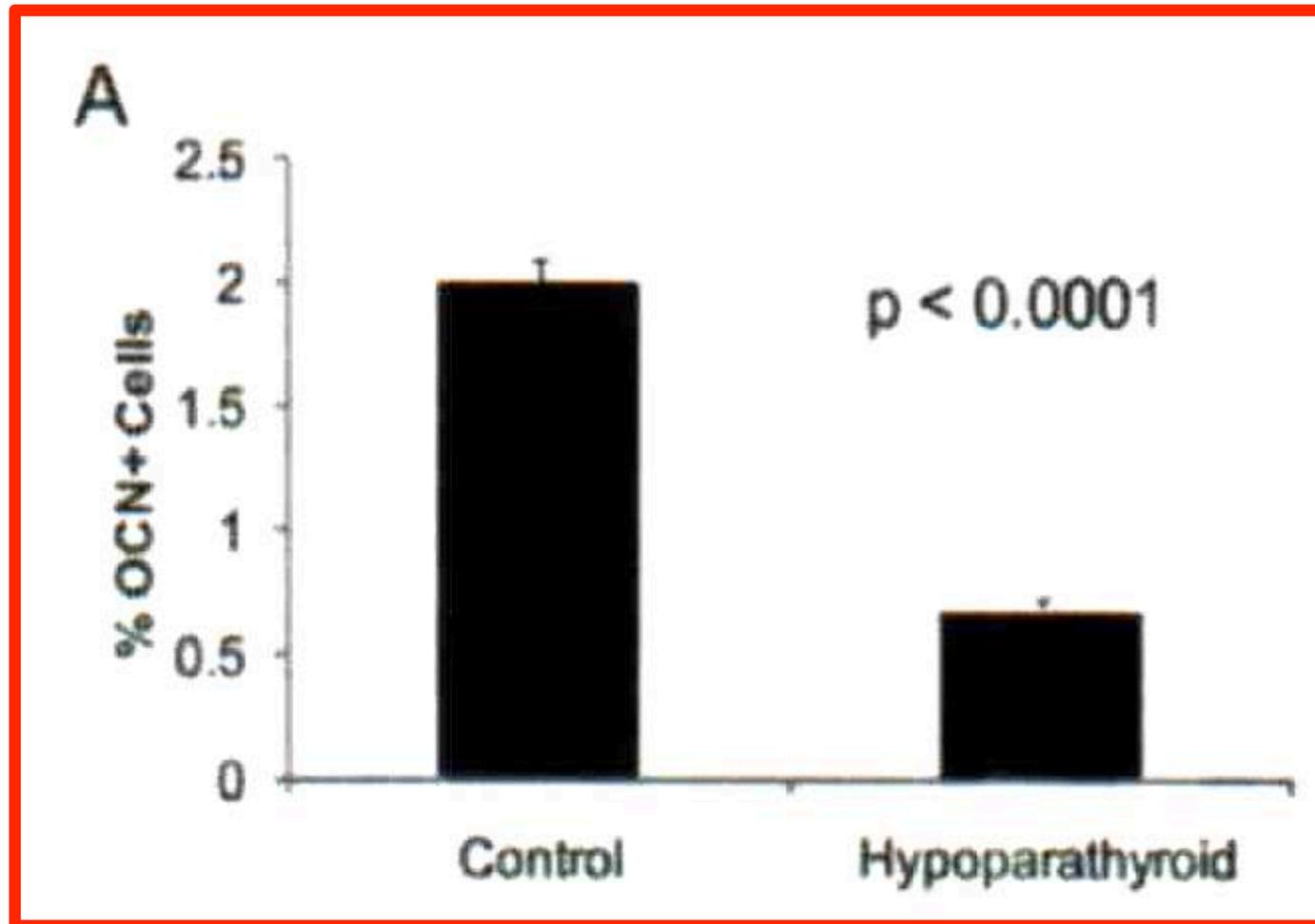
Prozentanteil der von Patienten beobachteten Auslösefaktoren für Hypocalciämie-Symptome



Auswirkungen des Hypoparathyreoidismus auf das Skelett

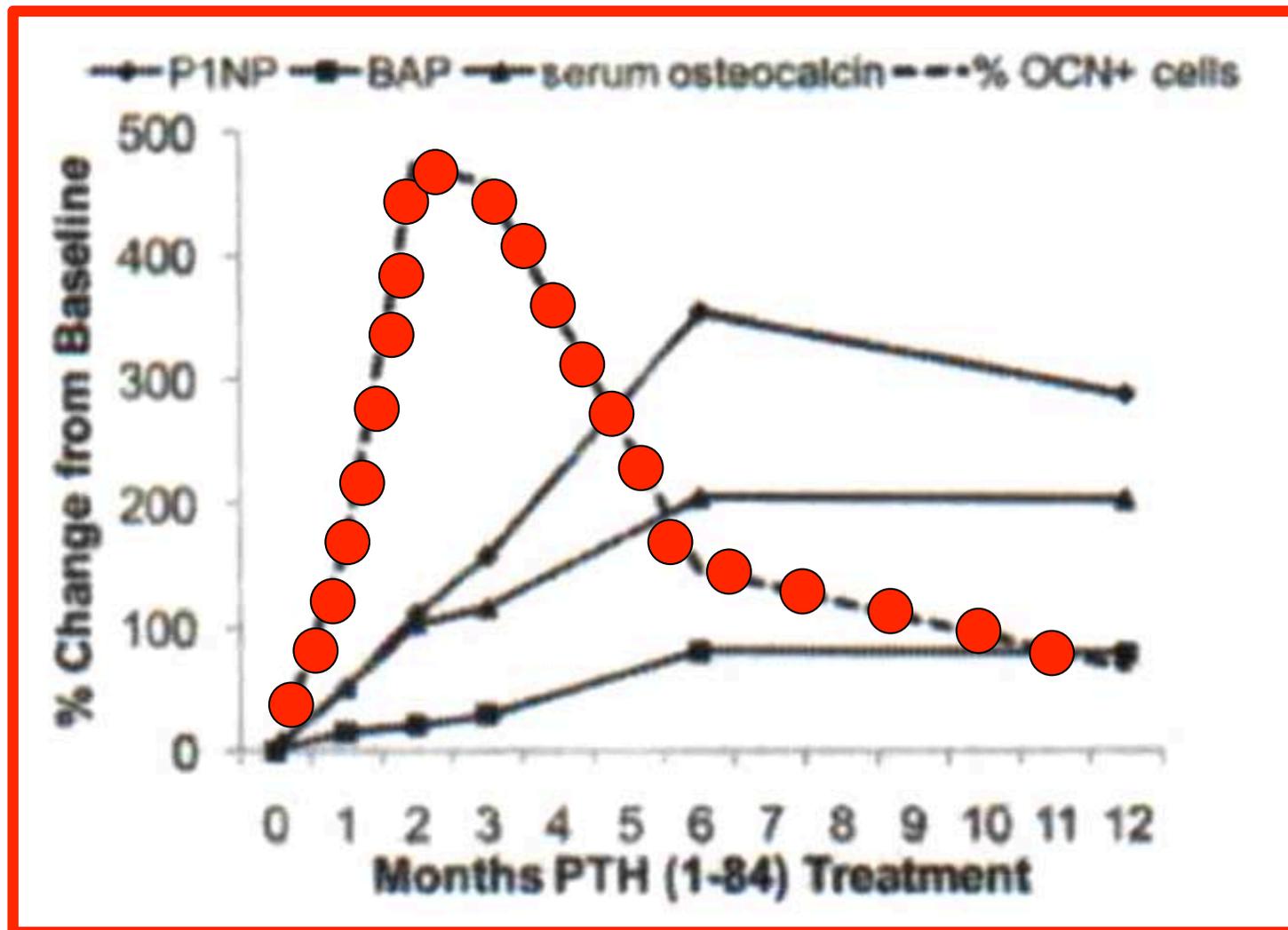


Bei Hypoparathyreoidismus finden sich in der Zirkulation weniger osteogene Zellen (Osteocalcin +)
Rubin et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:176-186



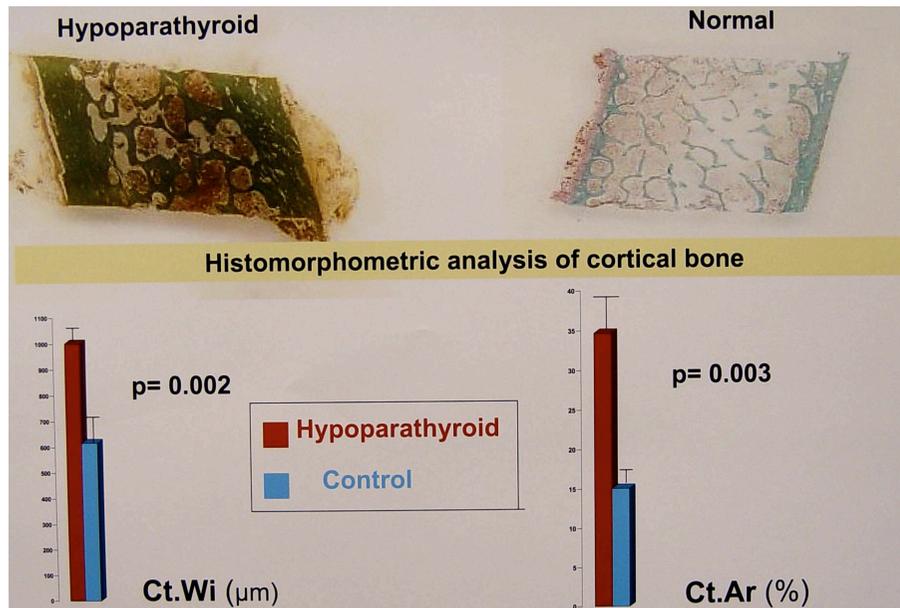
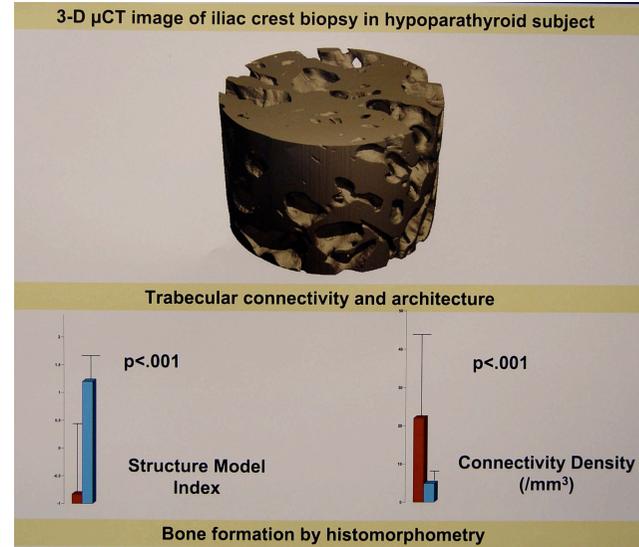
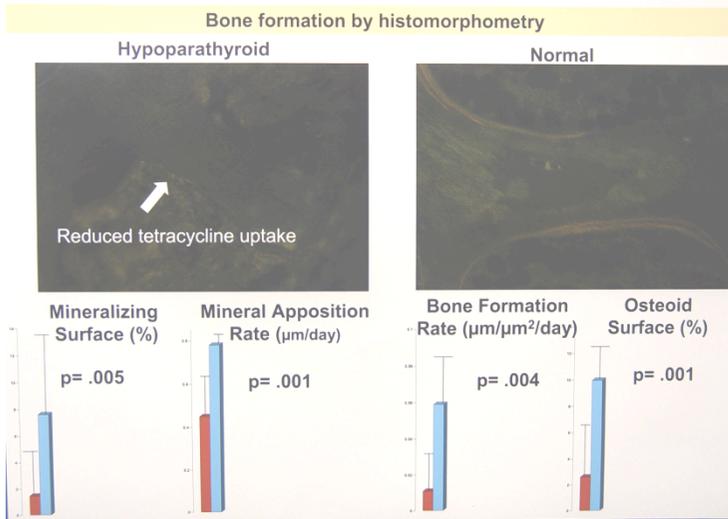
Zunahme von Osteoblastären Zellen unter Parathormontherapie bei Hypoparathyreoidismus

Rubin et al. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:176-186



Hypoparathyroidism

Rubin MR et al. J Bone Miner Res 2005;20(Suppl 1):S297



Therapie des Hypoparathyreoidismus:

- **Ziel:**
- Anhebung des Serum-Calcium in den unteren Normbereich (2,0 – 2,2 mmol/l)
Cave: ein zu starkes Anheben des Calciums führt zur vermehrten Ausscheidung von Calcium über die Niere und erhöht das Risiko für Nierensteine und Nierenverkalkung
- Senkung des Serum-Phosphat in den Normbereich

Der Hypoparathyreoidismus muss wegen ansonsten später drohender Organschäden auch ohne Vorliegen von Symptomen immer behandelt werden !



Therapie des Hypoparathyreoidismus:

Akuttherapie der Tetanie

Eine **intravenöse Kalzium-Zufuhr** ist nur im tetanischen Anfall notwendig:

20 ml einer 10%igen Calciumgluconat –Lösung (z.B. Calciumgluconat 10 % B. Braun Injektionslösung®) langsam intravenös (über Minuten) bis zum Wirkungseintritt, bei Bedarf Wiederholung nach 10–30 Minuten.

Eine zu schnelle Injektion muss vermieden werden (Auftreten von Hitzesensationen, Herzrhythmusstörungen).

(Cave: digitalisierte Patienten, Monitorkontrolle erforderlich).



Dauer - Therapie des Hypoparathyreoidismus:

Der Hypoparathyreoidismus ist die einzige Hormon-Mangel-Erkrankung, die in der Regel nicht durch den Ersatz des fehlenden Hormons behandelt wird

Anhebung des Calcium-Spiegels geschieht durch :

Calcium-Supplemente

Vitamin D oder Vitamin D -Derivate



Vitamin D-Metabolismus

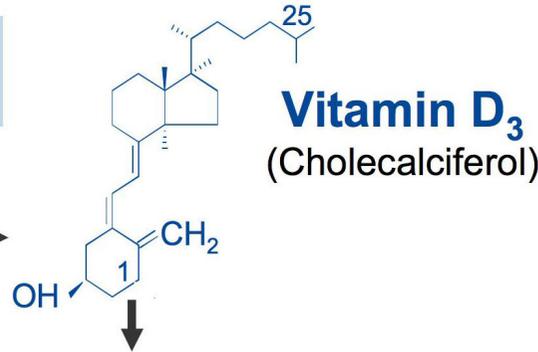
Nach: Barthel und Scharla DMW 2003



Haut, UV-Licht
7-Dehydrocholesterol

Nahrung

hohe Kapazität
nicht reguliert



Auto- und Parakrine
Funktion



Extrarenale
1α-Hydroxylase

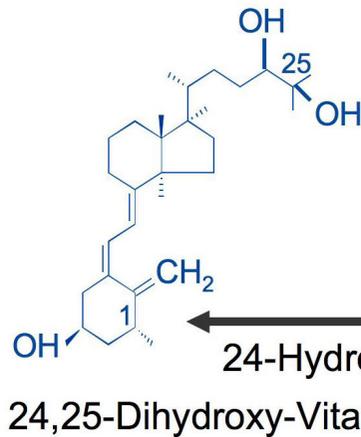
Leber
25-Hydroxylase



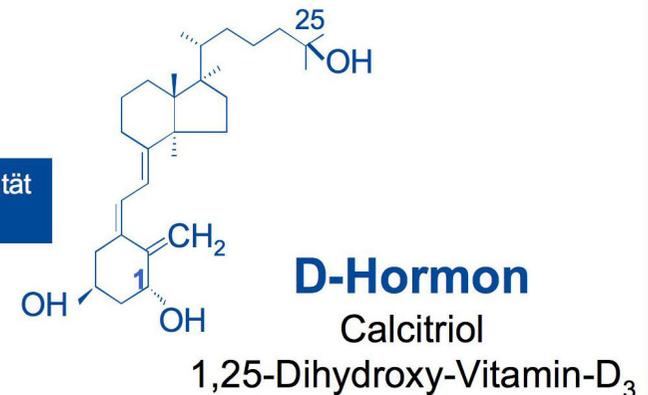
Abhängig von Substrat –
Angebot
25-Hydroxyvitamin D >
30 ng/ml

Niere

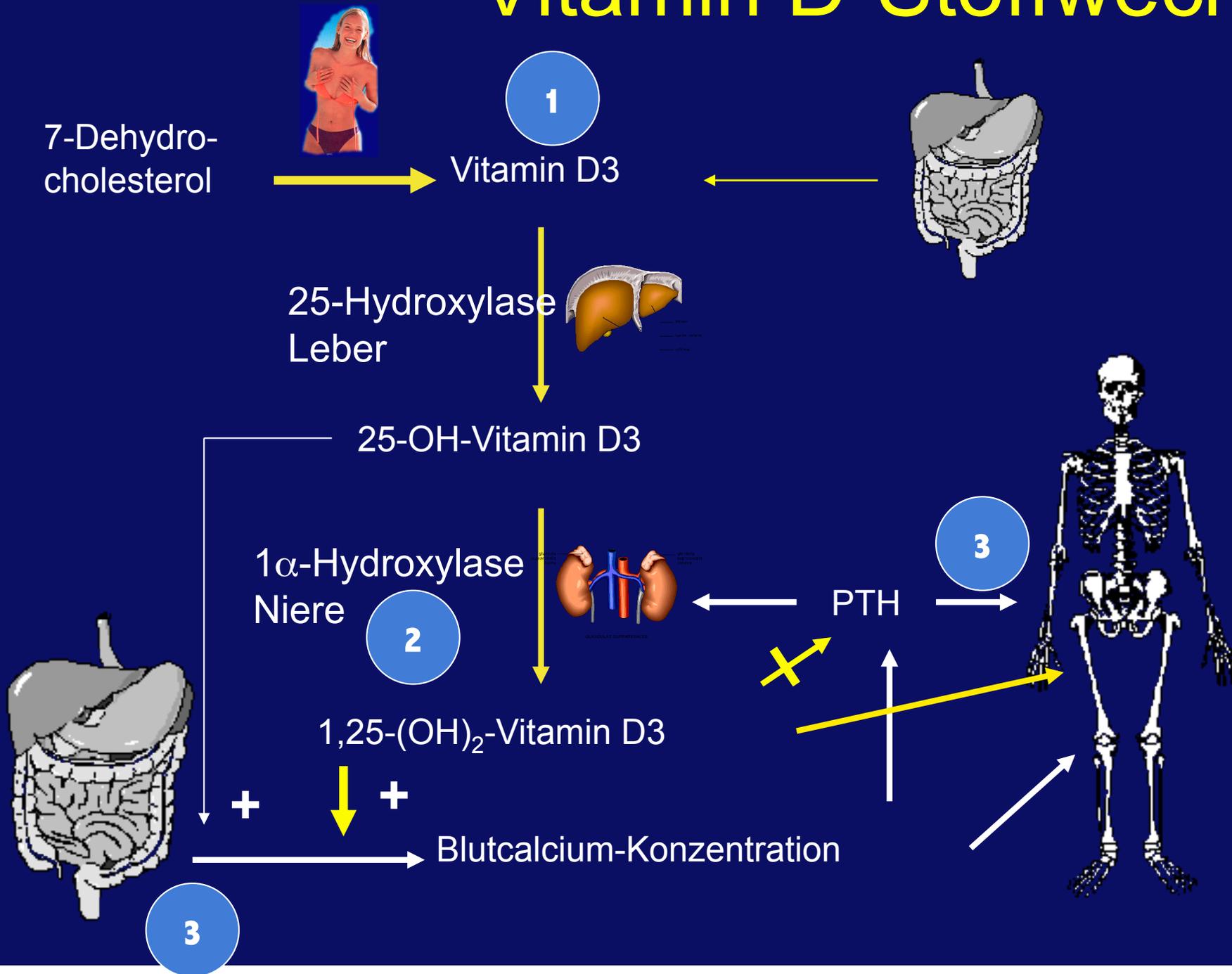
limitierte Kapazität
reguliert



1α-Hydroxylase
Endokrine Funktion



Vitamin D-Stoffwechsel



Klassische Wirkung von Vitamin D-Hormon auf den Knochen- und Calciumstoffwechsel



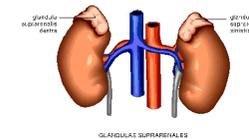
Steigerung der intestinalen Calcium-Absorption



Steigerung der intestinalen Phosphat-Absorption



Steigerung der renalen Calcium-Rückresorption



Osteoblasten –Differenzierung

Steigerung der Kollagenbildung

Osteoklasten-Genese



Hemmung der Parathormon-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen



Therapie des Hypoparathyreoidismus:

Mindestens 1000 mg **Kalzium** (entspricht z.B. 2500 mg Kalziumkarbonat-Salz) pro Tag
Kalzium in Mengen über 2 g pro Tag führt häufig zu Diarrhöen.

Vitamin D3 (Colecalciferol; Vigantol[®] Öl, Dekristol[®] 20000 Kapseln)
0,5–2,5 mg (= 20.000–100.000 IE) pro Tag.

Dihydrotachysterol (A.T. 10[®]) . A.T. 10[®] ist als Kapsel oder als ölige Flüssigkeit
erhältlich. Eine typische Tagesdosis liegt hier bei 0,25–1,5 mg.

1 α -hydroxylierte Vitamin-D-Präparate **Kalzitriol** (1 α -25-Dihydroxy-Vitamin-D₃, z.B. Rocaltrol[®]) und **Alfacalcidol** (1 α -Hydroxy-Vitamin-D₃, z.B. Bondiol[®]) haben eine kurze Halbwertszeit und sind deshalb gut steuerbar. Sie müssen nicht mehr durch die Niere aktiviert werden.

Eine Behandlung kann z.B. mit 0,5 μ g Kalzitriol (Rocaltrol[®]) begonnen werden, es sind teils Dosen bis zu etwa 1,5 μ g pro Tag erforderlich.



Calcitriol –Behandlung ist heute Standard !

Therapie des Hypoparathyreoidismus:

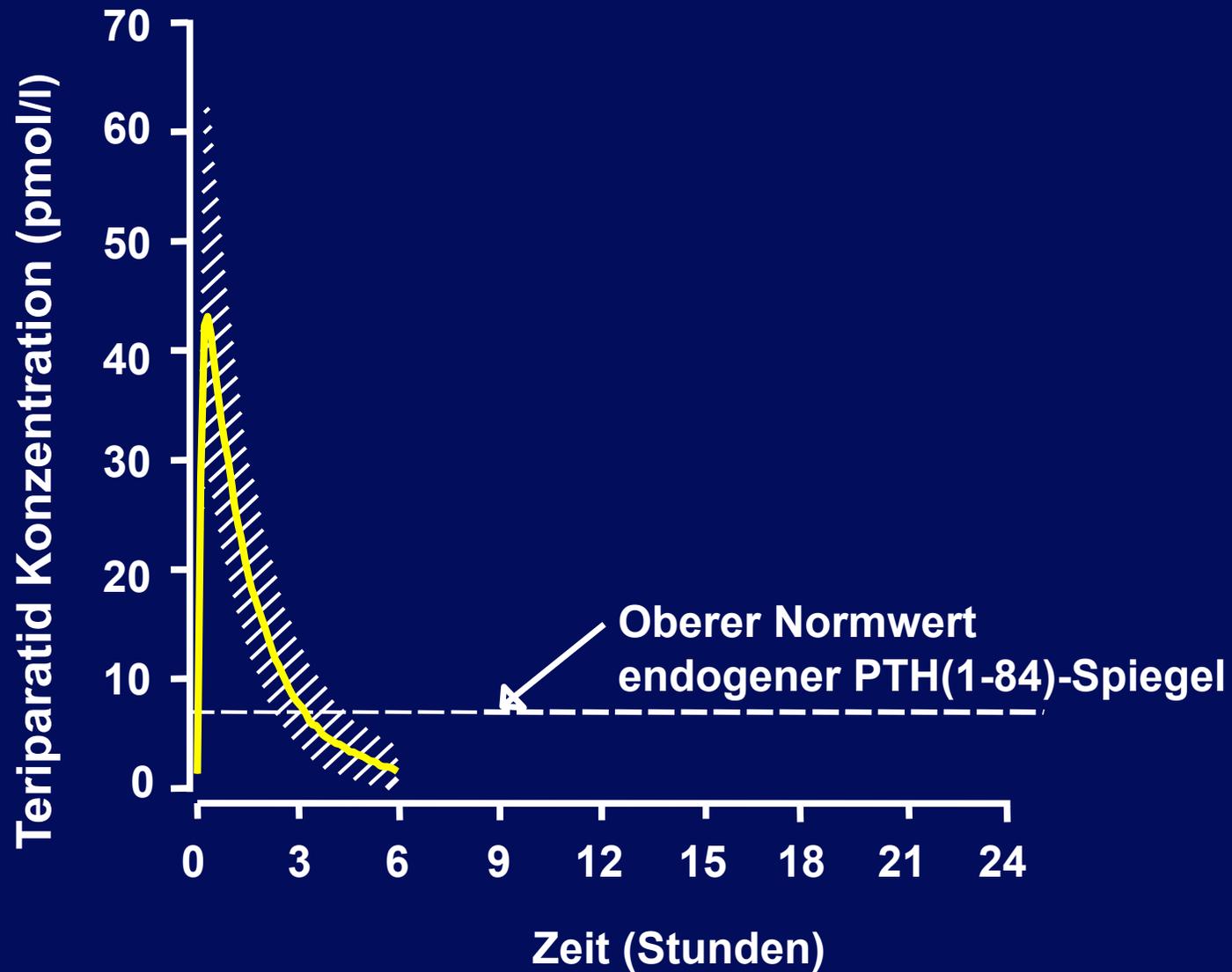
Kausale Therapie:

Ersatz des fehlenden Hormons: Parathormon

Nachteile: Wenig Erfahrungen
Hohe Kosten



Pharmakokinetik von hPTH 1-34 (Teriparatid) 20 µg (aus Fracture Prevention Trial)



Pharmakokinetik von rhPTH (1-84) bei einmal täglicher s. c. Applikation

N= 32 (gesunde postmenopausale Frauen)

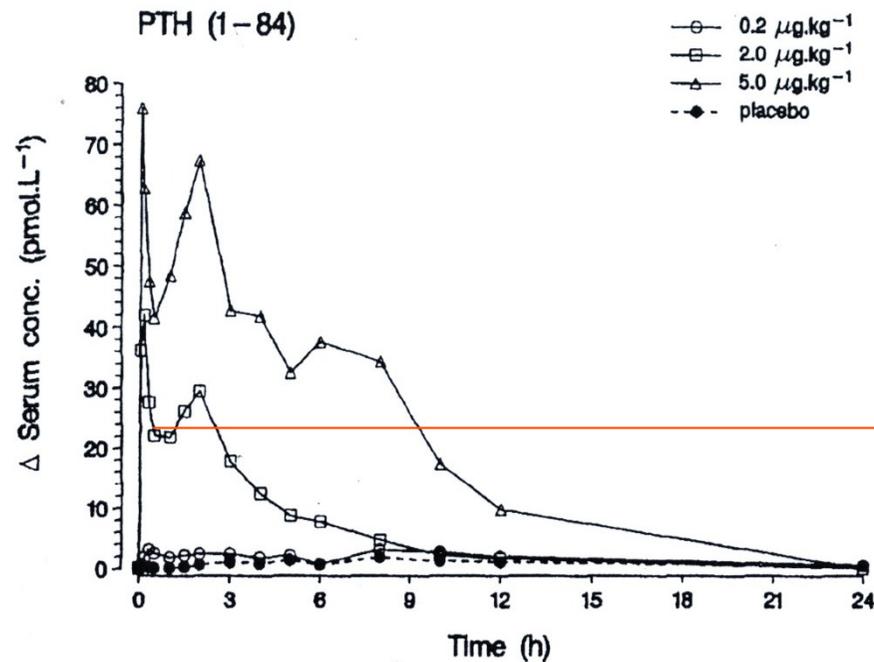


Fig. 7. Median baseline corrected serum concentrations after single doses of 0.2, 2.0, and 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ rhPTH(1-84) or placebo by subcutaneous injection to six postmenopausal volunteers.

Erfahrungen mit hPTH(1-34), Teriparatid

Winer KK et al. JAMA 1996;276:631-636

Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB. JCEM 1998;83:3480-3486

Winer KK , Ko CW, Reynolds JC et al.
JCEM 2003;88:4214

Puig-Domingo M et al. European Journal of Endocrinology 2008;159:653-657



Erfahrungen mit hPTH(1-34), Teriparatid

Winer KK , Ko CW, Reynolds JC et al.
JCEM 2003;88:4214

27 Patienten mit Hypoparathyreoidismus, 18 – 70 Jahre

2 Gruppen:

- ➔ PTH 1-34, 2 X tgl. , im Mittel 2 X 37 µg
- ➔ Calcitriol, mittlere Dosis 0,9 µg

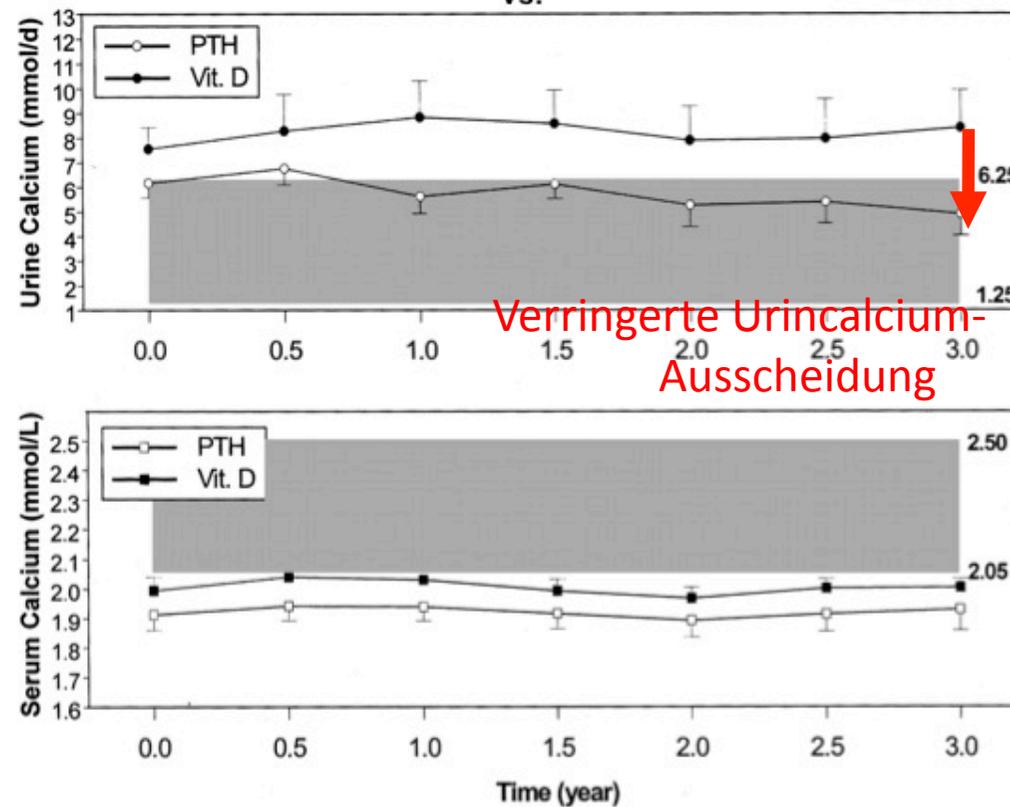
4 X tgl. orales Calciumcarbonat (1000 mg)



Vergleich hPTH 1-34 mit Standard-Therapie (1,25-(OH)₂ D): Effekt auf Serum und Urin- Calcium

Winer et al. JCEM 2003;88:4214

A 3-yr profile of mean 24-h urinary calcium excretion and morning, predose serum calcium levels measured in patients with hypoparathyroidism treated with synthetic human PTH-(1-34) (PTH) vs.



Winer K K et al. JCEM 2003;88:4214-4220

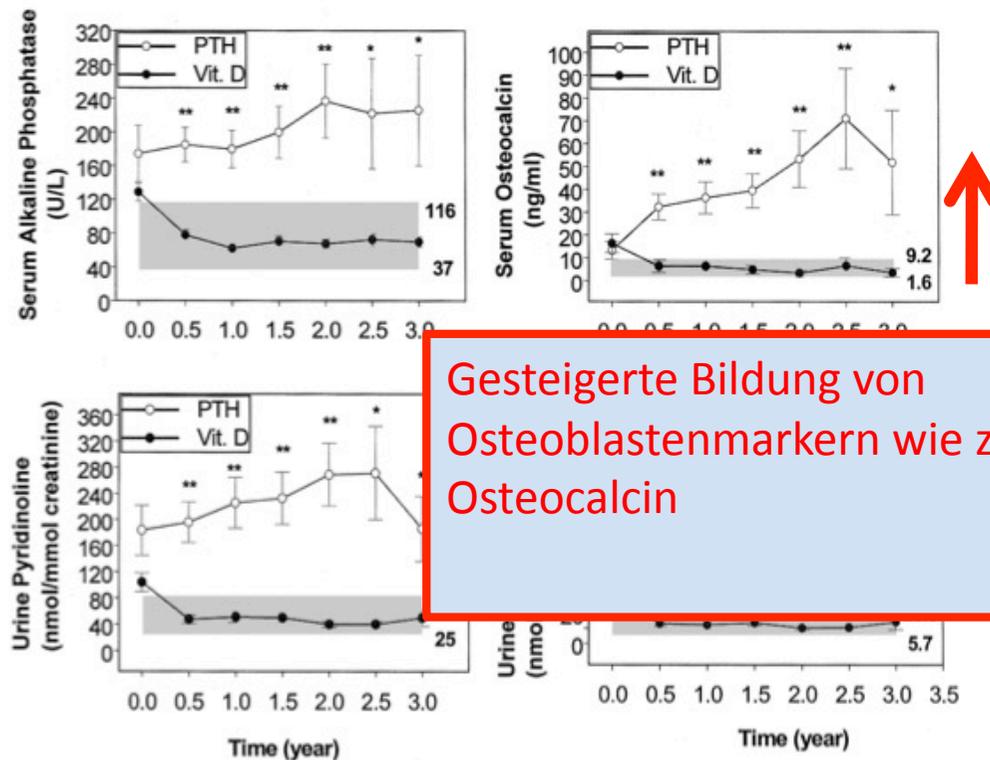
THE JOURNAL OF
CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM



Vergleich hPTH 1-34 mit Standard-Therapie (1,25-(OH)₂ D): Effekt auf Knochenumbaumarker

Winer et al. JCEM 2003;88:4214

A 3-yr profile of bone turnover markers measured in the blood and 24-h urine collections in patients with hypoparathyroidism treated with synthetic human PTH-(1-34) (PTH) vs.



Gesteigerte Bildung von Osteoblastenmarkern wie z.B. Osteocalcin

Winer K K et al. JCEM 2003;88:4214-4220

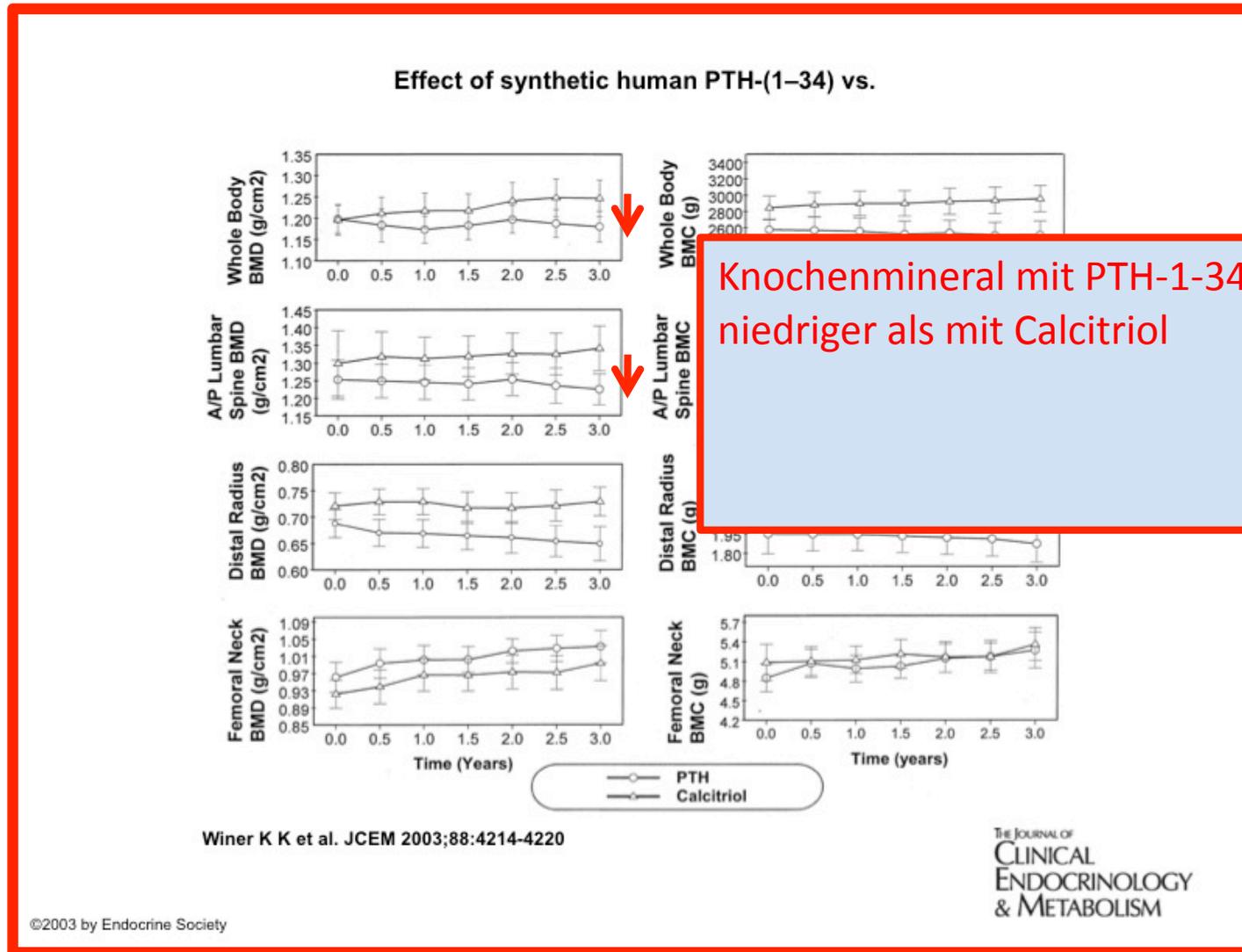
THE JOURNAL OF
CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM

©2003 by Endocrine Society



Vergleich hPTH 1-34 mit Standard-Therapie (1,25-(OH)₂ D): Effekt auf Knochenmineralgehalt

Winer et al. JCEM 2003;88:4214



Zusammenfassung für PTH 1-34

PTH 1-34 ist eine mögliche Alternative zur Standardtherapie

Möglicher Vorteil: Weniger Nierensteine

Nachteil: 2 X tgl. notwendige s.c. Injektion



Aktuell:
Therapie des
Hypoparathyreoidismus in
physiologischer Weise mit
Parathormon 1-84 (Preotact)



Rubin et al. Osteoporosis Int 2010;21:1927-1934

30 Patienten mit Hypoparathyreoidismus

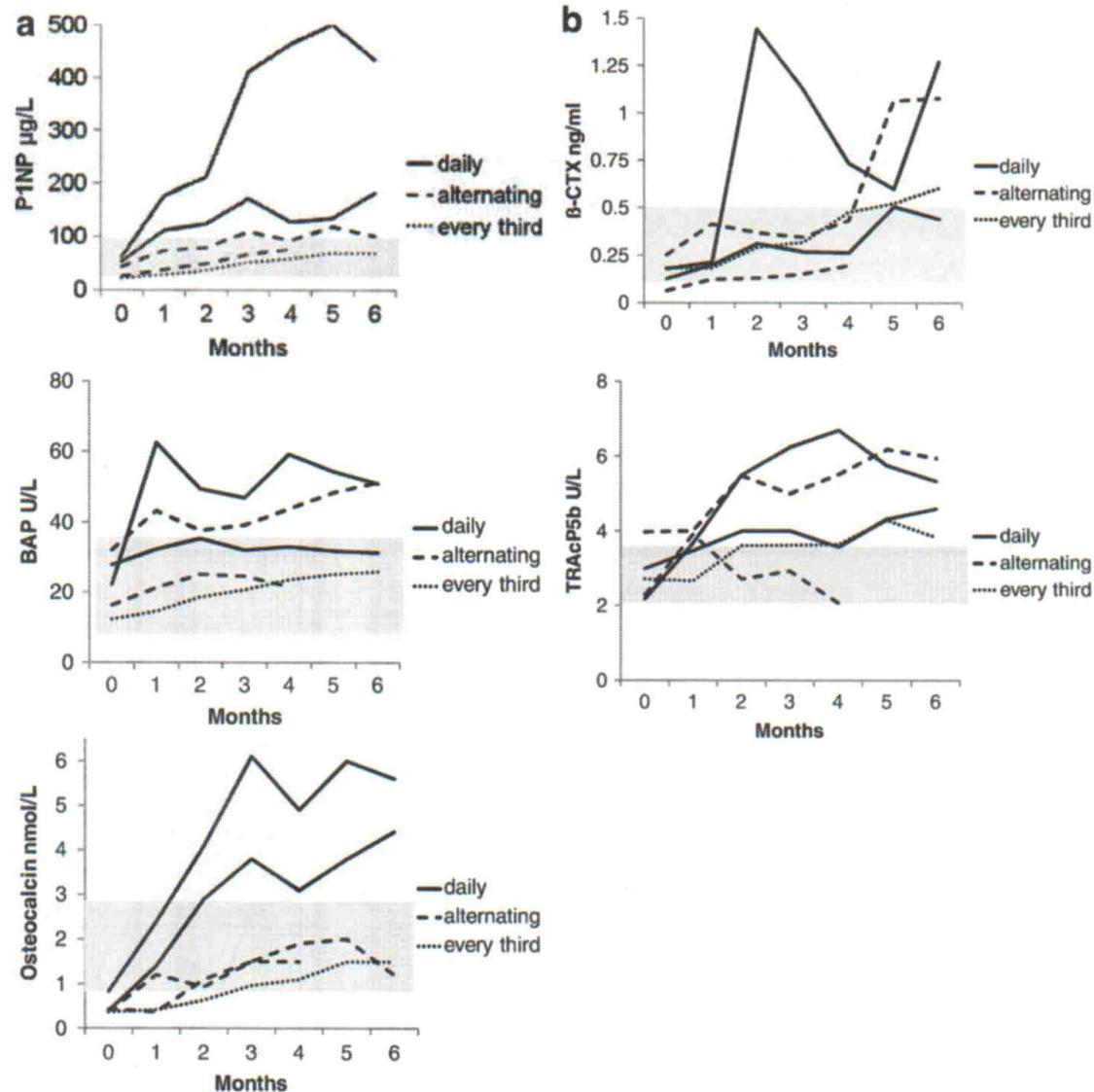
Parathormon 1-84 jeden 2. Tag subcutan

Unkontrollierte offene Studie über 24 Monate



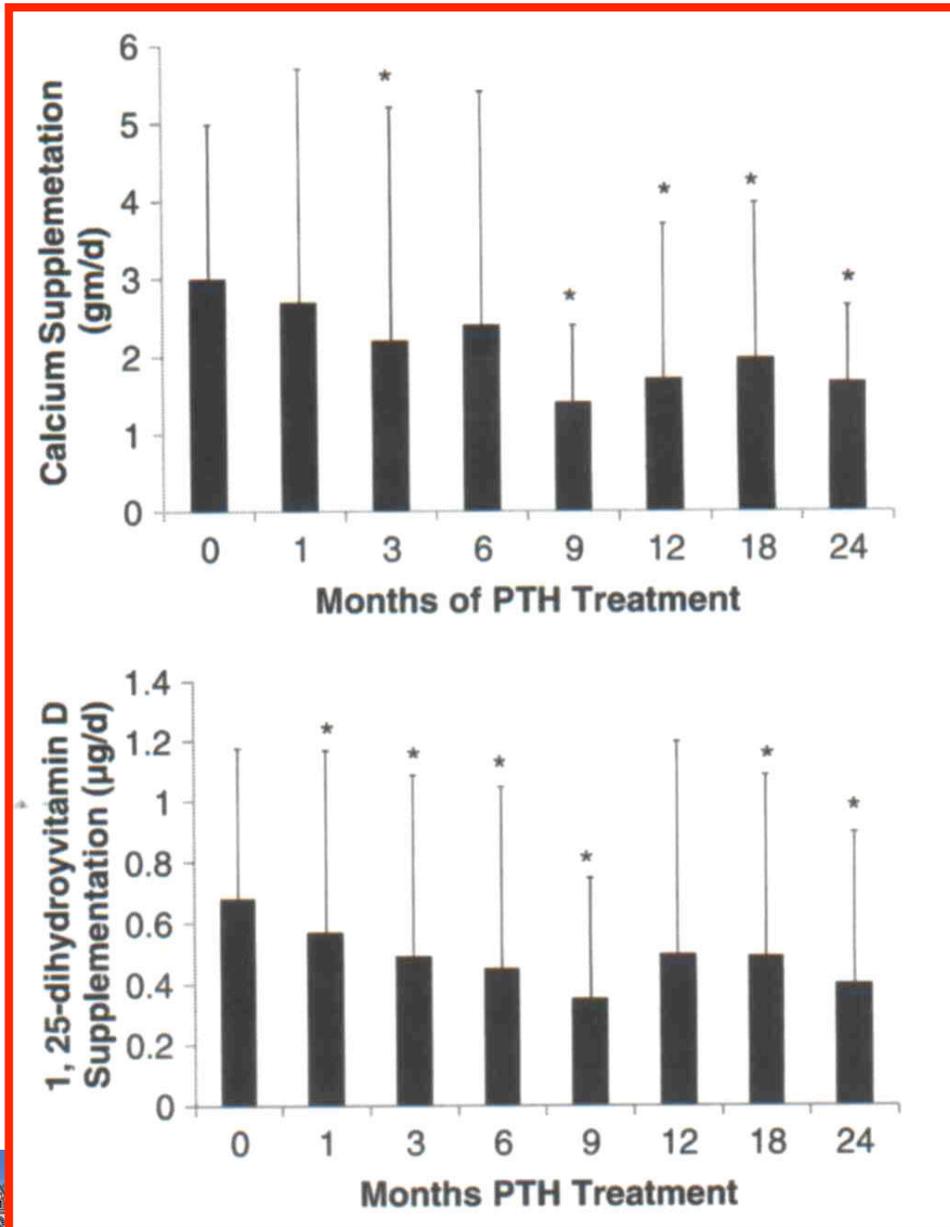
Veränderung biochemischer Knochenmarker unter Parathormontherapie

Rubin et al. Osteoporos Int 2010;21:1927-1934



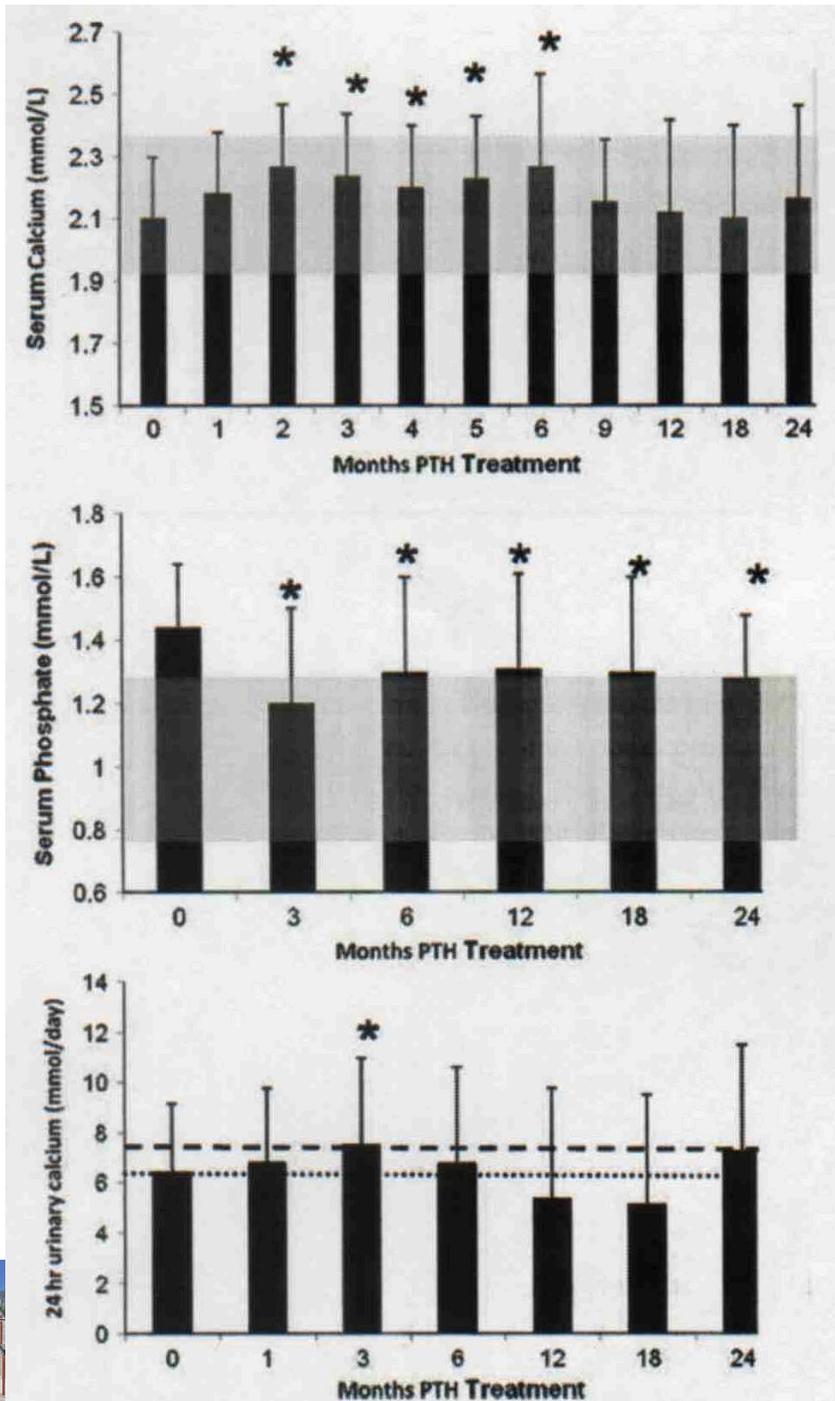
Änderung der Dosis von Calcium und Calcitriol unter Parathormon-Therapie

Rubin et al.
Osteoporos Int
2010;21;1927-1934

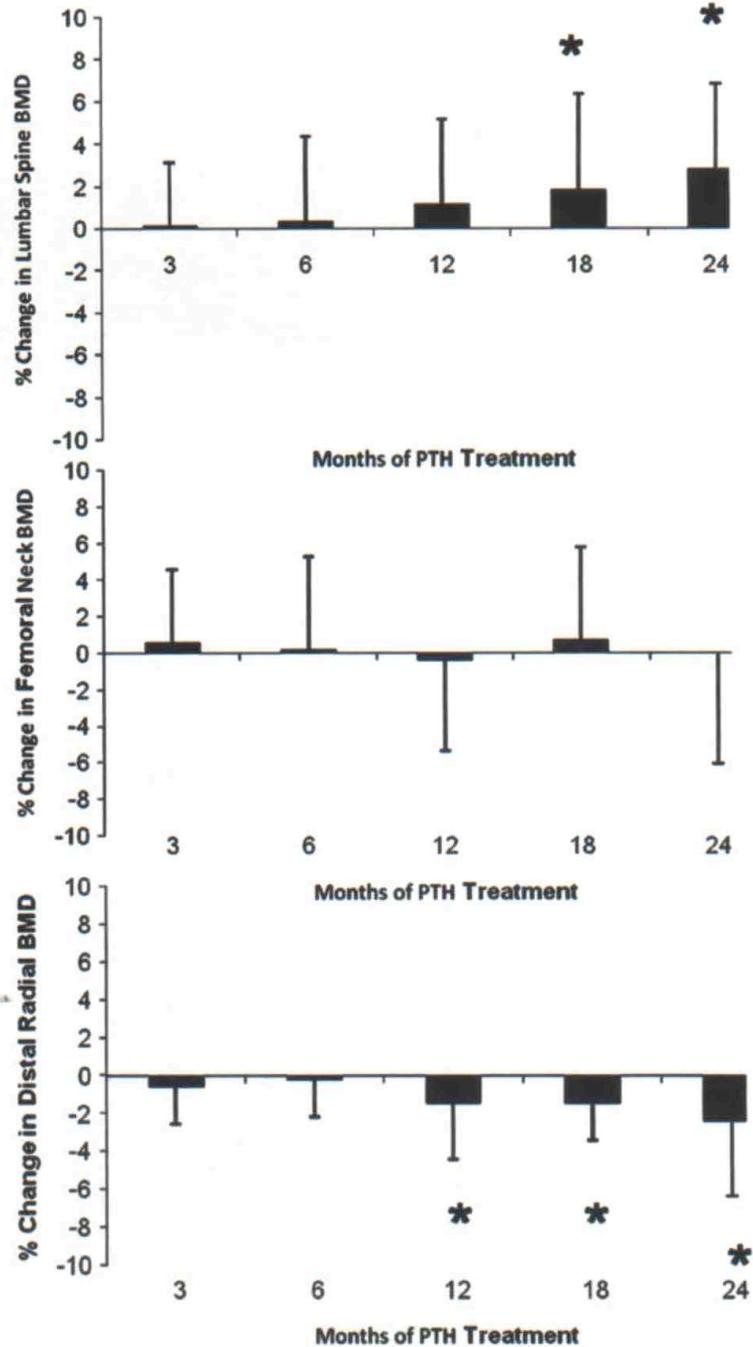


Änderung von Serumcalcium und -Phosphat unter Parathormon- Therapie Rubin et al.

Osteoporos Int
2010;21;1927-1934



Änderung der Knochendichte unter Parathormon- Therapie Rubin et al. Osteoporos Int 2010;21;1927-1934



Eigene Kasuistik

Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

60 jähriger Mann wurde mit ideopathischem Hypoparathyreoisimus (Erstdiagnose vor < 20 Jahren).

Hypocalciämie vor (Serum-calcium 1.4 mmol/l, Norm 2.1 -2.6),
Hyperphosphatämie (Phosphat 1.8 mmol/l, Norm 0.8 – 1.6),
normales 25-hydroxyvitamin D (54 nmol/l, Norm 50 – 200),
und niedriges 1,25-dihydroxyvitamin D (7 ng/l, Norm 20 – 67).
Kreatinin grenzgradig (1.2 mg/dl)

Symptome: Muskelkrämpfe, Sprachstörungen,
Kalzifizierung der Basalganglien, neurologische Störungen
mit Gangbildstörungen.

Begleiterkrankungen: Vorhofflimmern,
Diabetes mellitus Typ 2.



Eigene Kasuistik

Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

Therapie bei Erstvorstellung:

2,4 g Calcium täglich (als Calciumcarbonat),
1600 IE Vitamin D3,
Dihydrotachysterol 0.5 mg 2X täglich.

Andere Therapieschemata einschließlich Calcitriol waren schon versucht worden, erforderten aber die Gabe von hocheffizienten Phosphatbindern (Lanthan(III)carbonat) und waren deshalb wieder beendet worden.



Eigene Kasuistik

Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

Die **Behandlung** wurde wie folgt geändert:

Calcium-acetat 3 X 500 mg tgl,

Calcitriol 0.5 µg zweimal tgl.,

Vitamin D3 20 000 IU einmal wöchentlich,

Parathormon 1-84 100 µg einmal tgl. subcutan.

Darunter besserten sich die klinischen Symptome, und der Patient hatte keine Krämpfe mehr und konnte normal sprechen.



Eigene Kasuistik

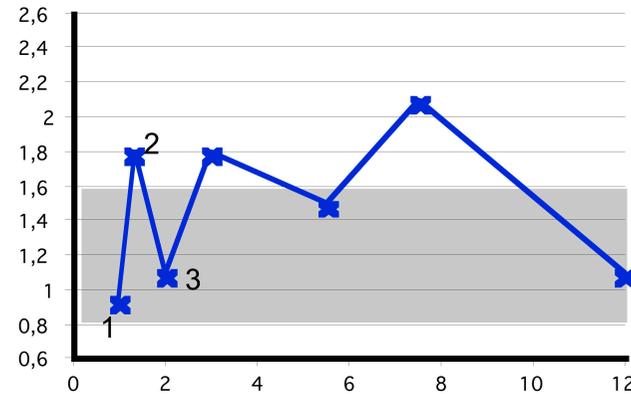
Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

1 : Beendigung der Therapie mit PTH-1-84 und Calcitriol und Einstellung auf Calcium-Carbonat, Vitamin D3, Dihydrotachysterol in einem peripheren Krankenhaus

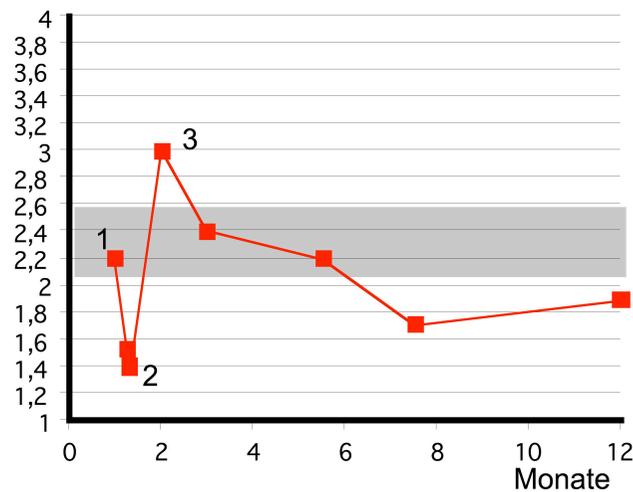
2: Wiederansetzen von PTH- 1-84 100 µg tgl. Calciumacetat 3 X 500 mg, Calcitriol 2 X 0,5 µg tgl.

3: Reduktion PTH- 1-84 auf nur jeden 2.Tag subcutan, Reduzierung Calcitriol auf 0,5 µg einmal tgl.

Phosphat (mmol/l)



Calcium (mmol/l)



Eigene Kasuistik

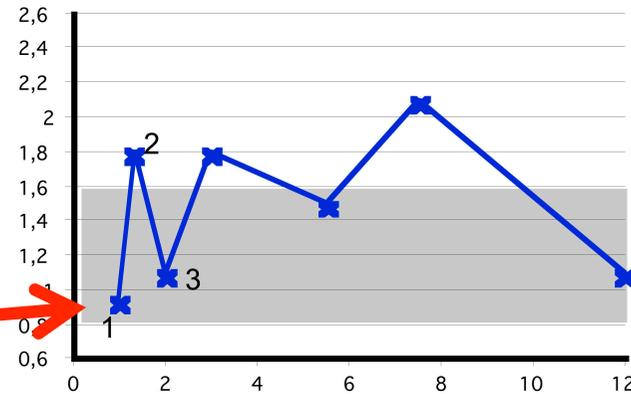
Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

1 : Beendigung der Therapie mit PTH-1-84 und Calcitriol und Einstellung auf Calcium-Carbonat, Vitamin D3, Dihydrotachysterol in einem peripheren Krankenhaus

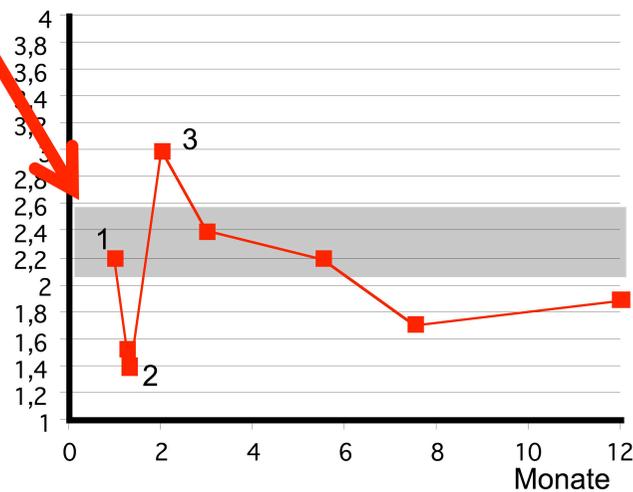
2: Wiederansetzen von PTH- 1-84 100 µg tgl. Calciumacetat 3 X 500 mg, Calcitriol 2 X 0,5 µg tgl.

3: Reduktion PTH- 1-84 auf nur jeden 2.Tag subcutan, Reduzierung Calcitriol auf 0,5 µg einmal tgl.

Phosphat (mmol/l)



Calcium (mmol/l)

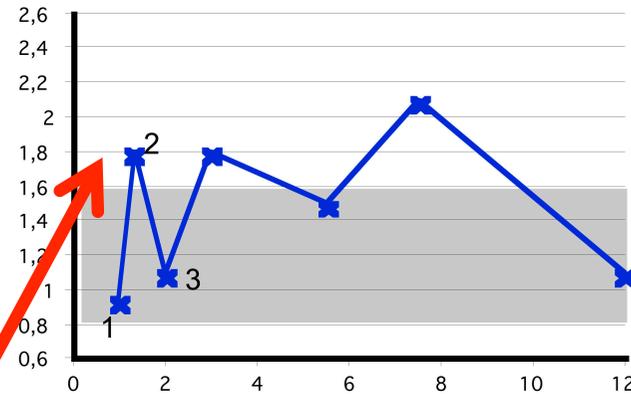


Eigene Kasuistik

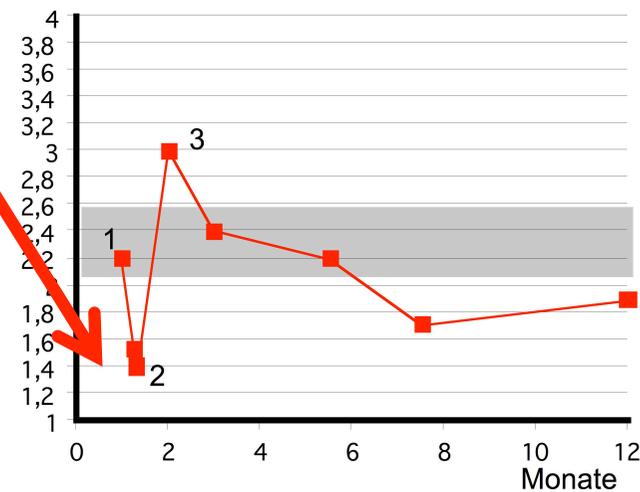
Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

- 1 : Beendigung der Therapie mit PTH-1-84 und Calcitriol und Einstellung auf Calcium-Carbonat, Vitamin D3, Dihydrotachysterol in einem peripheren Krankenhaus
- 2: Wiederansetzen von PTH- 1-84 100 µg tgl. Calciumacetat 3 X 500 mg, Calcitriol 2 X 0,5 µg tgl.
- 3: Reduktion PTH- 1-84 auf nur jeden 2.Tag subcutan, Reduzierung Calcitriol auf 0,5 µg einmal tgl.

Phosphat (mmol/l)



Calcium (mmol/l)

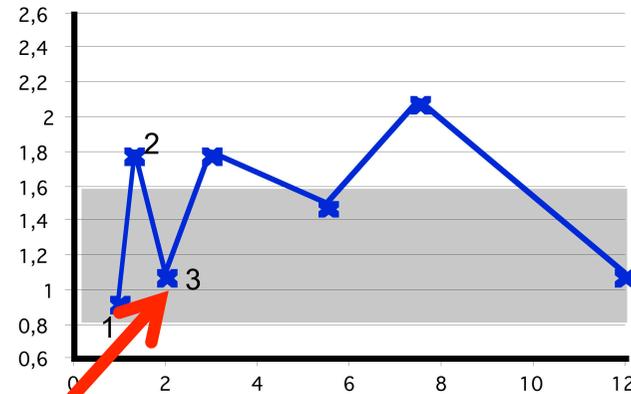


Eigene Kasuistik

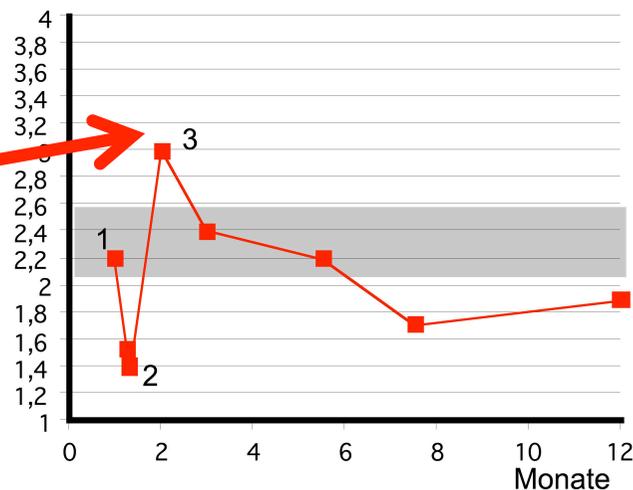
Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

- 1 : Beendigung der Therapie mit PTH-1-84 und Calcitriol und Einstellung auf Calcium-Carbonat, Vitamin D3, Dihydrotachysterol in einem peripheren Krankenhaus
- 2: Wiederansetzen von PTH- 1-84 100 µg tgl. Calciumacetat 3 X 500 mg, Calcitriol 2 X 0,5 µg tgl.
- 3: Reduktion PTH- 1-84 auf nur jeden 2.Tag subcutan, Reduzierung Calcitriol auf 0,5 µg einmal tgl.

Phosphat (mmol/l)



Calcium (mmol/l)



Eigene Kasuistik

Scharla et al. , DGE-Kongress 2010

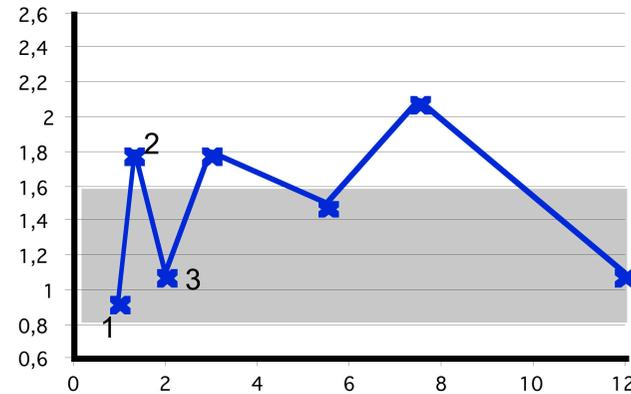
1 : Beendigung der Therapie mit PTH-1-84 und Calcitriol und Einstellung auf Calcium-Carbonat, Vitamin D3, Dihydrotachysterol in einem peripheren Krankenhaus

2: Wiederansetzen von PTH- 1-84 100 µg tgl. Calciumacetat 3 X 500 mg, Calcitriol 2 X 0,5 µg tgl.

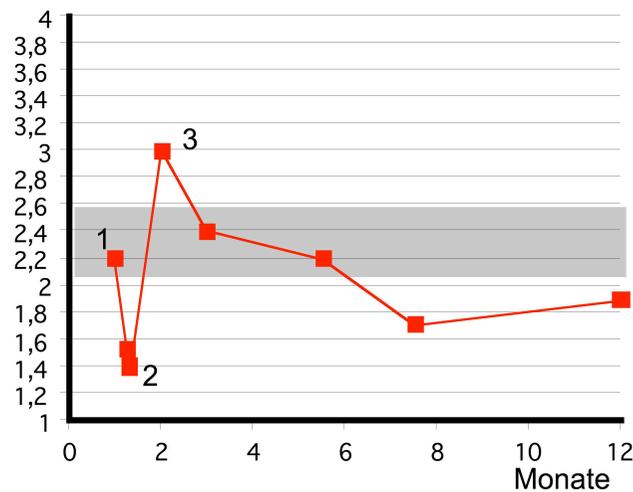
3: Reduktion PTH- 1-84 auf nur jeden 2.Tag subcutan, Reduzierung Calcitriol auf 0,5 µg einmal tgl.



Phosphat (mmol/l)



Calcium (mmol/l)



24 Monate
April 2011

Neue Entwicklung: kontinuierliche Parathormon-Infusion

Frey K et al. (Universität Würzburg), Poster DGE –Kongress Lübeck 2015

Fall-Beispiel: 47 –jährige Frau, Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie und Parathyreoidektomie wegen Kropfes 1999

Immer wiederkehrende symptomatische Hypocalciämie mit epileptischen Anfällen bei Calcium-Spiegeln zwischen 1,5 und 1,6 mmol/l (normal 2,2- 2,6)
Phosphat-Spiegel erhöht mit Werten um 1,8 mmol/l (normal 0,8 – 1,3).

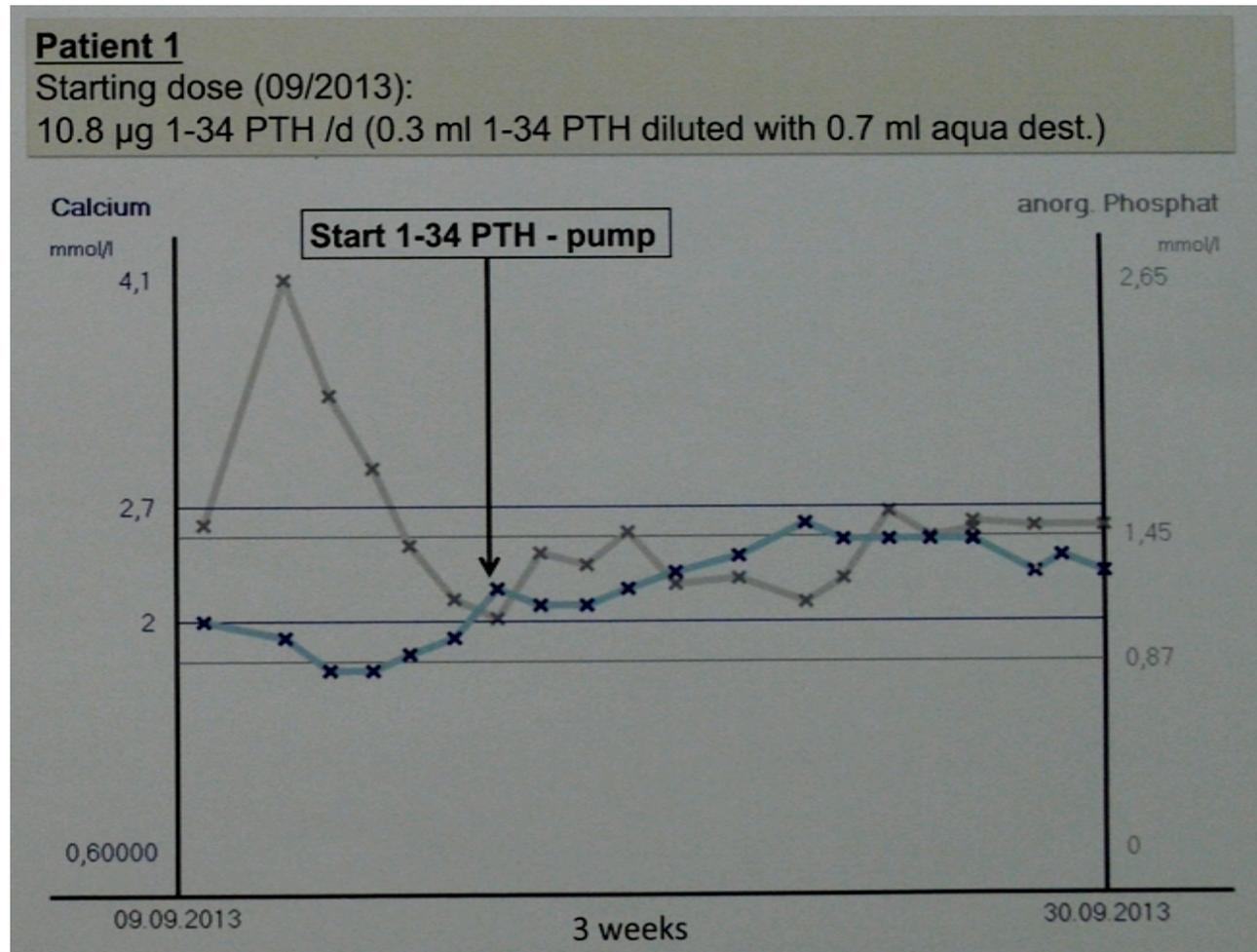
Bisherige Therapie Calcitriol 4 – 5 µg/Tag, Calcium 1500 bis 3000 mg/Tag
Calcium intravenös 2 - 3 X/Woche



Neue Entwicklung: kontinuierliche Parathormon-Infusion

Frey K et al. (Universität Würzburg), Poster DGE –Kongress Lübeck 2015

Infusion von Parathormon 1-34 mittels einer Umgebauten Insulinpumpe



Ernährung

Günstig: Hohes Calcium-Angebot bei gleichzeitiger Vermeidung von Phosphat



Calciumgehalt von Lebensmitteln nach Bundeslebensmittel-Schlüssel

<u>Lebensmittel</u>	<u>mg Calcium /100g</u>	<u>Portionen-Grösse</u>	<u>mg Calcium /Portion</u>
Emmentaler, 45 % Fett i.Tr.	1372	30 g	412
Joghurt natur, 3.5% Fett	1200	200 g	240
Kuhmilch, 3,5%	1200	150 g	240
Parmesan, 30 g	1176	30 g	353
Gouda, 45% Fett i.TR.	958	30 g	287
Quark, mager	920	100 g	92
Sesam (gemahlen/geschrotet)	780	10 g	78
Grünkohl	179	150 g	269
Haselnuss	149	25 g	37
Walnüsse	87	25 g	22
Lauch	67	150 g	101
Broccoli	57	150 g	86
Weißkohl	45	150 g	68
Fenchel	40	150 g	60



Phosphatgehalt von Lebensmitteln

Phosphatgehalt (mg) pro 100 g/100 ml

Bohnen weiß	429	Milch/Milch-Produkte	
Übriges Gemüse	< 90		
		Butter	21
Obst	< 30	Joghurt	92
		Milch	92
Walnüsse	409	Quark	160
Haferflocken	391	Käse	
Nudeln	191	Magerkäse	266
		Allgäuer Hartkäse	570
Fleisch/Fisch/Eier	bis 260	Frischkäse	137
		Butterkäse/Gouda/Edamer	636
Salami	167	Camembert	540
Schinken	207		



Ernährung

Welche Faktoren begünstigen die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung ?

Laktose (sofern keine Laktose/Milchzuckerintoleranz vorliegt)

Caseinphosphopeptide

Cave Phosphat-gehalt von Milchprodukten

Milchsäure

Zitronensäure

Ausreichende Magensäure-Produktion

Welche Faktoren behindern die Calcium-Aufnahme?

Oxalate (Rhabarber, Spinat)

Ballaststoffe wie Phytate

Kortison

Magensäurehemmer



Mineralwässer als Calciumquelle

Tabelle 2: Kalziumreiche Mineralwässer (eine Auswahl)

Mineralwasser - Sorte	Kalziumgehalt (mg Ca/l)
Bad Mergentheimer Albertquelle	802
Bad Driburger Bitterwasser	750
St. Margareten Heilwasser	578
Steinsieker	576
Bad Windsheimer Residenz-Quelle	567
Ensinger Schillerquelle	557
Contrex (Vogesen)	466
Bad Niedernauer Römerquelle	417
Luisenbrunnen	382
Gerolsteiner	347
St Gero Heilwasser	347

Quelle:
Kuratorium
Knochengesundheit





Scharla, Praxis Bad Reichenhall,
Endokrinologie & Diabetologie, Osteologie

Arzt-Patienten-Beziehung

Wünsche des Arztes

Beschreibung der Beschwerden/Symptome so verständlich wie möglich

Kenntnis der eingenommenen Medikamente, auch der „Ergänzungsmittel“

Hilfreich ist eine Vorbereitung mit schriftlichen Notizen, Medikamenten-Liste

Mappe/Ordner mit Vorbefunden

Verständnis für begrenzte Zeit

Wünsche der Patienten

Bereitschaft, auf die Beschwerden einzugehen und diese ernst zu nehmen

Erklärung der Erkrankung

Erklärung der Therapie, aber auch Verständnis für Ablehnung/Bedenken

Eingehen auf Nebenwirkungen



Zusammenfassung

Hypoparathyreoidismus ist gar nicht so selten

Viele Patienten können mit der Therapie aber gut leben

Therapie mit

Calcium

Vitamin D/Derivaten (heute oft Calcitriol)

zukünftig Parathormon ?

Fachärztliche Betreuung ist oft wichtig

Ernährung oft unterbewertet



