

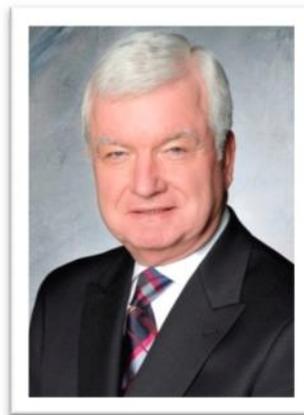


## **"Krebsprävention bei Risikogruppen – klinische Herausforderung"**

**Symposium der Stiftung LebensBlicke und der Deutschen Diabetes Gesellschaft  
am 6. November 2015 anlässlich der DDG-Herbsttagung 2015 in Düsseldorf**



**D. Schilling  
Mannheim**



**J. F. Riemann  
Ludwigshafen**

**Vorsitz:**

Die Stiftung LebensBlicke hat auf Einladung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) anlässlich deren Herbsttagung am 6. November in Düsseldorf ein wissenschaftliches Symposium zum Thema "Krebsprävention bei Risikogruppen – klinische Herausforderungen" organisiert und ist ihrem Anspruch gerecht geworden, neben der wichtigen Öffentlichkeitsarbeit auch auf Fachtagungen über aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Darmkrebsvorsorge und -Früherkennung zu informieren.

## Programm

**Massive Adipositas – für welche Krebsarten ein Risiko ?**

**P. M. Schumm-Draeger, München**

**Familiäre Krebsbelastung - bei welchen Karzinomen besonders bedeutsam?**

**C. Pox, Bochum**

**Diabetes mellitus– Risikofaktor auch für das Pankreaskarzinom?**

**N. Stefan, Tübingen**

**Risikogruppen in der Fachpraxis –welche Schwerpunkte?**

**D. Hüppe, Herne**

**Mikrobiom und Krebserkrankungen –neue Erkenntnisse auch für die Prävention?**

**T. Frieling, Krefeld**



**Professor Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger  
Städtisches Klinikum München-Bogenhausen**

### **Massive Adipositas – für welche Krebsarten ein Risiko?**

Bösartige Neubildungen stellen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar, nach den Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems. Gleichzeitig belegen nationale und internationale aktuelle Registerdaten, dass die Prävalenz der Adipositas, insbesondere auch in ihrer massiv ausgeprägten Formen, weltweit und in Deutschland kontinuierlich zunimmt. Umfangreiche Metaanalysen sowie aktuelle große Population-basierte Kohortenstudien zeigen eine klare Korrelation zwischen Gewichtszunahme und Krebsrisiko auf. So führt eine Erhöhung des Body-Mass-Index (BMI) um  $5\text{kg/m}^2$  zu einer signifikanten Zunahme von bösartigen Neubildungen im Gastrointestinaltrakt, hier insbesondere der Gallenblase sowie der Leber, aber auch des

Ösophagus, Magen, Pankreas, Colon- und Rektum. Eine signifikante Erhöhung des Krebsrisikos besteht in diesem Zusammenhang ebenfalls ausgeprägt für das Uteruskarzinom sowie bösartige Tumore der Ovarien, bei postmenopausalen für das Mammakarzinom (prämenopausal besteht kein erhöhtes Krebsrisiko für Mammakarzinom). Weiterhin ist das Risiko für Malignome der Niere, Schilddrüse, des ZNS und hämatologischen Systems bei o. g. Gewichtszunahme mäßig erhöht. Kein erhöhtes Krebsrisiko besteht bei Männern für das Prostatakarzinom. Besonders auffällig ist es, dass eine Zunahme des BMI um 5kg/m<sup>2</sup> eine lineare Erhöhung des Krebsrisiko bei Tumoren der Gallenblase, Niere, Schilddrüse, Uterus, Zervix und bei Leukämien aufweist, die für die anderen genannten Malignome nicht nachweisbar ist. Somit ist eine Zunahme des BMI zwar klar mit dem Krebsrisiko für eine Vielzahl von nichtgutartigen Neubildungen assoziiert, die Heterogenität der Effekte weist jedoch auf unterschiedliche Mechanismen bei den verschiedenen Krebsarten und Patientenpopulationen hin (Bhaskaran et al, Lancet 2014).

Tumorstützende Mechanismen werden durch komplexe systemische Veränderungen im viszeralen Fettgewebe gefördert, die den chronisch inflammatorischen Prozess kontinuierlich verstärken und gleichzeitig die Balance zwischen wachstumsfördernden und wachstumshemmenden Faktoren ungünstig im Sinne eines verstärkten Wachstums beeinflussen sowie multiple weitere die Tumorbildung fördernde Effekte ausüben. Lokale parakrine Mechanismen verbinden Fettgewebe und Krebsentstehung eindeutig.

Mit steigender Adipositasprävalenz nimmt die Häufigkeit von metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes mellitus ebenfalls kontinuierlich zu, wie zahlreiche nationale und internationale Daten eindeutig belegen (Internationale Diabetesföderation 2014, DEGS 2013). Die Mechanismen, die Adipositas, Typ 2 Diabetes und Krebsentstehung verbinden, entsprechen überwiegend den zuvor dargestellten bei Adipositas. Die über Insulinresistenz, Hyperinsulinämie bei Adipositas und Typ 2 Diabetes mellitus vermittelten Effekte münden in chronischer Inflammation und einem über verschiedene komplexe Abläufe ausgelösten wachstumsfördernden, die Tumorbildung fördernden Milieu.

**Zusammenfassend ist festzustellen, dass es eine klare Assoziation von Adipositas, Diabetes und Krebs gibt, deren pathophysiologische Mechanismen weiter aufgeklärt werden müssen und in epidemiologischen sowie klinischen Studien zu belegen sind. Aufgrund der enorm steigenden Anzahl von betroffenen Menschen sollte nicht nur die Forschung auf diesem Gebiet unbedingt intensiviert werden, sondern es ist zu fordern, dass Patienten mit ausgeprägter Adipositas, insbesondere in der Kombination mit metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes, wegen des erhöhten Tumorrisikos regelmäßig ein geeignetes Tumorscreening erhalten sollten. Entsprechende Guidelines für ein Screening-Programm müssen erstellt und in Studien überprüft werden.**



**Dr. Christian P. Pox**  
**Ruhr-Universität Bochum**

**Familiäre Krebsbelastung – Bei welchen Karzinomarten besonders bedeutsam?**

Die Identifikation von Personen mit familiärer Krebsbelastung ist von Bedeutung, da diese Risikopersonen in der Regel ein erhöhtes Krebsrisiko haben und häufig einer besonderen Überwachung bedürfen. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen familiären und hereditären Krebserkrankungen. Von familiären Krebserkrankungen spricht man, wenn in der Familie des Erkrankten weitere erstgradige Verwandte (Geschwister, Kinder, Eltern) betroffen sind. Die Ursachen dieser Krebsdisposition sind nicht geklärt. Bei hereditären Krebserkrankungen liegt eine Keimbahnmutation zugrunde, in der Regel mit autosomal-dominantem Erbgang. Für die Identifikation einer hereditären Krebserkrankung ist ebenfalls die Erhebung der Familienanamnese von entscheidender Bedeutung. Bei nahezu jeder Krebsart wird eine familiäre Häufung beobachtet. Der Anteil hereditärer Krebsformen variiert stark zwischen verschiedenen Krebsarten.

Am besten charakterisiert sind hereditäre Tumorformen bei Brust- und Darmkrebs. So liegt bei etwa 5% der Brustkrebserkrankungen eine Mutation von BRCA1 oder BRCA2 vor, die ebenfalls das Risiko für Ovarialkarzinome und weniger für Pankreaskarzinome erhöht. Allerdings ist die Penetranz der Gene nicht komplett, d.h. das Lebenszeitrisiko schwankt zwischen 11 und 66%. Beim Darmkrebs ist mit Abstand die häufigste hereditäre Tumorform das hereditäre Nicht-Polyposis kolorektale Karzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom. Ursächlich für dieses Syndrom ist die Mutation eines von 4 Mismatch-Reparaturgenen. Auch hier ist die Penetranz nicht komplett. Neben Darmkrebs ist das Risiko für weitere Tumoren insbesondere Endometrium- und Ovarialkarzinome erhöht. Es besteht eine gewisse Genotyp-Phänotyp Korrelation d.h. das Risiko für bestimmte Tumorentitäten hängt zumindest teilweise von der zugrunde liegenden Mutation ab.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer hereditären Tumorerkrankung sollte eine genetische Beratung erfolgen, in der mit Hilfe eines Stammbaums das Risiko näher charakterisiert und ggf. eine Mutationsuntersuchung in Frage kommender Gene veranlasst werden kann. Ist in einer Familie eine Mutation gefunden erlaubt diese eine prädiktive Testung in Frage kommender Familienmitglieder, wobei auch hier vorher jeweils eine genetische Beratung erforderlich ist. Strukturierte Fragebögen können bei der Risikobewertung hilfreich sein.



**Professor Dr. Norbert Stefan**  
**Universitätsklinik Tübingen**

### **Diabetes mellitus – Risikofaktor auch für das Pankreaskarzinom?**

Die Erkrankungen Diabetes und Krebs betreffen einen Großteil der Weltbevölkerung und deren Prävalenz steigt in den industrialisierten Ländern und in den sich entwickelnden Regionen der Welt weiter an. Vor allem der Typ 2 Diabetes und bestimmte Krebserkrankungen die häufig beim Diabetes auftreten wie z.B. Hepatozelluläres Karzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Endometriumkarzinom und das Pankreaskarzinom, haben eine Reihe von Gemeinsamkeiten. Sie bedürfen einer dauerhaften und engen Anbindung der Patienten an die behandelnden Ärzte, nehmen meistens einen chronischen Verlauf und der moderne Lebensstil mit Überernährung und verminderter körperlicher Aktivität hat einen großen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankungen.

Für das gehäufte Auftreten von Diabetes und Krebs können drei Hauptursachen verantwortlich sein. Erstens ist es möglich, dass es gemeinsame Pathomechanismen für beide Erkrankungen gibt. Die Insulinresistenz und die dabei entstehende Hyperinsulinämie werden dabei als wichtige Kandidaten gesehen. Zweitens geht man davon aus, dass die Hyperglykämie beim Diabetes das Wachstum von bestimmten Tumoren beschleunigen könnte. Drittens kann es sein, dass die Therapie des Diabetes eine wichtige Rolle bei der Krebsentwicklung spielt. Insbesondere Therapien welche insulin sensitivierende Effekte mit sich bringen scheinen hier vorteilhaft zu sein.

Das Pankreaskarzinom ist eine hochaggressive Krebserkrankung mit einer mittleren 5-Jahres Überlebensrate von weniger als 1.0%. Daten einer Meta-Analyse von 88 Studien haben gezeigt, dass die Dauer der Diabeteserkrankung einen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten des Pankreaskarzinoms hat. Interessanterweise war das Risiko am höchsten < 1 Jahr nach der Diagnosestellung (6,69-fach erhöhtes relatives Risiko), es war aber auch noch 10 Jahren nach der Diagnosestellung erhöht (1,36-fach). Als Ursachen werden u.a. die erhöhte Verfügbarkeit von IGF-1, welche die Proliferation von pankreatischen Zellen stimuliert, die Angiogenese induziert und die subklinische Inflammation zelluläre Apoptose hemmt, angesehen. Weiterhin geht man davon aus, dass eine subklinische Inflammation an der Entstehung des Pankreaskarzinoms beteiligt ist. Auch die Hyperglykämie fördert das Krebswachstum. Diesbezüglich fand man in einer Meta-Analyse mit Einschluss dreier Studien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ein doppelt so hohes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes. Weiterhin geht man davon aus, dass auch bei Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ein Diabetes induziert wird, u.a. über die vermehrte Produktion von islet amyloid polypeptide (IAPP) welches eine Glukosetoleranzstörung hervorrufen kann.

Die Tatsachen, dass Diabetes und Krebs sich epidemieartig ausbreiten und beide Erkrankungen eine Vielzahl an gemeinsamen Pathomechanismen haben, zeigen, dass Diabetologen und Onkologen nun intensiv miteinander zusammenarbeiten müssen, um diese Mechanismen besser verstehen zu können.



**Dr. med. Dietrich Hüppe**

**Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne**

### **Krebsvorsorge in der gastroenterologischen Fachpraxis**

Zweifelsfrei stehen Vorsorge und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms (KRK) im Mittelpunkt der gastroenterologischen Fachpraxis. Zwar betreut die Fachpraxis keine primären, d.h. hausärztlichen Patienten, bei denen Risikoprofile anamnestisch zu erfassen sind und gesetzlich vorgegebene Vorsorgeprogramme beworben werden können. Aber der Gastroenterologe hat das Fachwissen, die Zulassung und Expertise, die Vorsorge durch endoskopische Leistungen zu erbringen und entsprechende Befunde zu bewerten. Auch wenn sich in den letzten zwölf Jahren nur ca. 23% der Anspruchsberechtigten einer Vorsorgekoloskopie unterzogen haben, so führt doch diese Intervention in der Zusammenschau mit allen kurativen Koloskopien zu einem erkennbaren Rückgang der Morbidität und Mortalität des KRK. Statistiken des RKI sowie Studien aus dem deutschen Vorsorgeregister belegen dies. Dass sich dieser Trend trotz eines höheren demographischen Risikos (einer älter werdender Bevölkerung) verstetigt, steigert die Aussagekraft zum tatsächlichen Nutzen der Prävention. Bei einer Indexkoloskopie findet sich je nach Anamnese in 1-3% aller Untersuchten ein KRK, bei ca. 20-30% werden Adenome entdeckt, die mittels Polypektomie oder Biopsie entfernt werden können. In einer eigenen Untersuchung konnten wir zeigen: wird ein asymptomatisches KRK bei einer Vorsorgekoloskopie festgestellt, so ist die Prognose dieses Tumors signifikant besser als wenn ein symptomatisches KRK im Rahmen einer kurativen Koloskopie entdeckt wird.

Deshalb sollte es die Aufgabe der gastroenterologischen Praxis sein, Risikogruppen zu identifizieren und eine Überwachung zu organisieren. Zu den Risikogruppen für ein KRK gehören Patienten mit festgestellten Adenomen, einem familiären Darmkrebsrisiko oder nach erfolgter Darmkrebstherapie. Eine eigene Untersuchung an 1367 Patienten zeigt, dass ein entsprechendes praxisinternes Recallsystem eine hohe Akzeptanz erfährt, insbesondere auch bei Männern. Durch ein solches Erinnerungsschreiben konnten > 60 % der Patienten motiviert werden, sich einer koloskopischen Kontrolle nach 3-5 Jahren zu unterziehen. Bei fast 40% fanden sich bei der Untersuchung neue oder inkomplett entfernte Adenome. Immerhin bei 0.5% der Kohorte stellte sich nach 3-5 Jahren ein Intervallkarzinom ein und wurde frühzeitig erkannt. Genetisch begründete Patienten mit familiärem Darmkrebs (z.B. HNPCC, FAP) sind in der Fachpraxis selten, bedürfen jedoch besonderer Aufmerksamkeit.

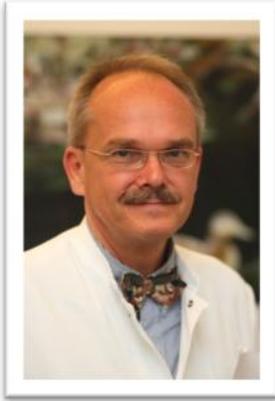
Andere Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, vermehrter Alkoholkonsum oder Schilddrüsenfunktionsstörungen können in der fachärztlichen Praxis nicht adressiert werden. Hier kommt der hausärztlichen Betreuung von Risikogruppen Priorität zu.

Im Rahmen der Abklärung von Oberbauchbeschwerden, Reflux oder gastrointestinalen Blutungen werden selten Karzinome im oberen Gastrointestinaltrakt in der Fachpraxis entdeckt. Nur bei 0.3-0.4% aller Untersuchungen finden sich Ösophagus- oder Magenkarzinome. Ein Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms des Ösophagus ist das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus. Leitlinien empfehlen hier regelmäßig Kontrollen. Auch hier hat unsere Praxis ein Recallsystem für entsprechende Patienten etabliert. Die Teilnehmerate in Folge des Recall ist auch hier hoch, die Effizienz jedoch gering. Zumeist stellen sich Patienten mit einem schon manifesten Karzinom neu vor oder sind dem Recall nicht gefolgt.

Risikofaktoren für ein Karzinom im Magen stellen der Helicobacter pylorus, ein nicht abheilendes Ulcus ventriculi und ein familiäres Magenkrebsrisiko dar. Insbesondere bei Risikogruppen empfehlen wir die HP-Eradikation. Patienten mit einem Ulcus ventriculi, das nicht abheilt und Personen mit familiärem Magenkrebsrisiko sollten regelmäßig überwacht werden.

Eine gastroenterologische Fachpraxis, soweit sie sich in der Betreuung von Patienten mit CED und chronischen Lebererkrankungen engagiert, wird weitere Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko identifizieren. So bedürfen Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit hoher entzündlicher Aktivität im Langzeitverlauf nach aktuellen Leitlinien regelmäßiger endoskopischer Kontrollen. Nach eigenen Erfahrungen und aktuellen Untersuchungen sollten jährliche Kontrollen jedoch in Frage gestellt werden, insbesondere wenn es durch effektive Medikamente gelingt, eine Remission und Mucosaheilung der Erkrankung zu erzielen.

Die Leberzirrhose ist schon lange als Präkanzerose bekannt. Erschien die Zirrhose noch vor 25 Jahren als prognostisch „unumkehrbare“ Erkrankung, so kann heute oftmals der „Treiber“ der Leberentzündung (chron. Hepatitis C, chron. Hepatitis B, Alkohol, Eisen bei Hämocromatose, PBC, NASH) durch effektive Therapien gestoppt werden. Infolge dessen bilden sich bei einem Teil der Patienten nicht fortgeschrittene Leberzirrhosen zurück. Die Elastographie (Fibroscan®) ist eine exzellente Methode, einen solchen Bindegewebsrückbau zu überwachen. Dennoch bleibt das Risiko, insbesondere bei fortgeschrittenen Zirrhosen, dass ein Leberzellkrebs (HCC) oder cholangiozelluläres Karzinom (CCC) in der zirrhotischen Leber entsteht. In einem eigenen Zirrhosekollektiv von mittlerweile fast 400 Patienten hat sich in den letzten 8 Jahren bei fast 20% ein HCC oder CCC entwickelt. Durch Früherkennung kann die Prognose durch effektivere Behandlungsmöglichkeiten einschließlich LTX deutlich verbessert werden. Dies begründet eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten durch Ausschaltung oder Kontrolle des „Entzündungstreibers“, Sonographie und AFP-Bestimmung und lässt ein Recallsystem auch hier sinnvoll erscheinen. Denn in einer auch hepatologischen ausgerichteten Fachpraxis wird der Anteil dieser Tumorpatienten aufgrund der verbesserten Therapie der Grunderkrankung und dem damit einhergehenden längeren Überleben eindeutig zunehmen.



**Professor Dr. Thomas Frieling**  
**Helios Klinikum Krefeld**

### **Mikrobiom und Krebserkrankungen**

#### **– Neue Erkenntnisse auch für die Prävention ?**

Das Mikrobiom spielt für die Entwicklung aller Körperfunktionen und auch für den Verdauungstrakt eine entscheidende Rolle. So hat das Mikrobiom u.a. Einfluss auf die Genexpression, die Entwicklung des Immunsystems, die Barrierefunktion, das Enterische Nervensystem, die Schleimbildung, die Motilität, die Nahrungsabsorption, den Energieumsatz, die Sensibilität, das Appetit und Essverhalten, die Entwicklung von Adipositas, die Reaktionen auf Stress, kognitive Funktionen und das Verhalten.

Der Mensch ist vor der Geburt keimfrei. Die bakterielle Besiedlung erfolgt während bzw. unmittelbar nach der Geburt. Von den über 100 Billionen Keimen mit 10.000 verschiedenen Arten befindet sich die größte Menge im Verdauungstrakt. Die Anzahl der Bakterien übersteigt hierbei die Zahl der menschlichen Zellen um etwa das Zehnfache, ist für etwa 1–3% des Körpergewichtes verantwortlich, übertrifft die Zahl der menschlichen Gene um das dreihundertfache, haben ein einhundertfach höheres metabolisches Potential als die menschliche Leber und bestehen hauptsächlich aus anaeroben Bakterien.

Die Mikroorganismen besiedeln das Darmlumen, die Muzinschicht und die mukosalen Oberflächen. Es gibt einen Gradienten der Bakterienzahl vom Magen bis zum Dickdarm. So finden sich im Magen 100, im Zwölffingerdarm 1.000, im Jejunum 10.000, im Ileum 1.000.000 und im Dickdarm 100.000.000.000 Bakterien. Die Darmflora besteht zu 99 % aus vier bakteriellen Abteilungen (Phyla = Stämmen), nämlich Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria und Actinobacteria.

Die bakterielle Flora ist nicht konstant, sondern ändert sich u.a. mit dem Alter, der Umgebungsregion und der Ernährung. Hierbei kann die Nahrung auf die menschlichen Darmzellen sowohl einen direkten, über die Wirkung einzelner Nahrungsbestandteile, aber auch einen indirekten Einfluss über eine Veränderung des Mikrobioms ausüben. Ein gutes Beispiel hierfür ist u.a. die Änderung der menschlichen Darmflora durch eine FODMAP reduzierte Kost (F-fermentierbar, O-Oligo-, D-Di-, M-Monosaccharide, A-and, P-Polypole). So findet sich unter einer low FODMAP Diät ein höherer Stuhl pH, eine größere Diversität bzw. eine geringere Menge der Microbiota, eine erhöhte die Menge von Butyrat-produzierenden Clostridium cluster XIVa und mucus-associated Akkermansia muciniphila und reduzierte Ruminococcus torques.

Es ist anzunehmen, dass viele der bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (Rauchen, Alkohol, Diabetes mellitus, Übergewicht, rotes Fleisch, hoher Fett- bzw. Eiweißkonsum, geringe Ballaststoffzufuhr) über eine Veränderung des Mikrobioms erfolgt. Diese Annahme wird ebenfalls durch wissenschaftliche Untersuchungen gestützt, die einen signifikanten Unterschied zwischen der Stuhlflora von Patienten mit kolorektalem Karzinom und Gesunden, eine unterschiedliche Bakterienbesiedlung zwischen der Darmkrebsschleimhaut und der nicht befallenen Mukosa und spezifische bakterielle Veränderungen beim kolorektalen Karzinom nachweisen konnten. Die karzinogene Wirkung der

Dysbiose im Kolon kann hierbei über reaktive Sauerstoff- bzw. Stickstoffderivate (ROS/RNS), direkt über Bakterientoxine und über MAMPs (Microbe-Associated Molecular Pattern) mit Aktivierung des angeborenen Immunsystems und konsekutiver Entzündung erfolgen. Hierbei können Toll-like Rezeptoren (TLR) mit Phosphorylierung von  $\beta$ -catenin und konsekutiver Zellproliferation und Tumorprogression bzw. über eine Veränderung von kurzkettigen Fettsäuren bzw. Gallensäuren erfolgen. Es ist hierbei eher unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Bakterium per se diesen Prozess zur Kolonkarzinomentstehung bestimmt. Wahrscheinlicher ist vielmehr eine Änderung der komplexen Zusammensetzung des Mikrobioms bzw. der Interaktion zwischen den unterschiedlichen Bakterienarten.

Die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus dem Einfluss des Mikrobioms auf die Kolonkanzerogenese ergeben, sind z.Zt. noch nicht absehbar. Grundsätzliche potentielle Möglichkeiten bestehen in der Gabe von Präbiotika, Probiotika, Antibiotika bzw. dem fäkalen Mikrobiomtransfer („Stuhltransplantation“).

Bis zur weiteren Klärung gilt also weiterhin: eine gesunde Lebensweise mit ausgewogener mediterraner Kost, die Vermeidung des überwiegenden Genusses von rotem Fleisch, die Gewichtsreduktion bei Übergewicht und die ausreichende körperliche Aktivität sind neben der Vorsorgekoloskopie die Eckpunkte für eine effektive Kolonkarzinomprophylaxe.

(Literatur bei den Verfassern)