Neue Möglichkeiten mittels moderner MRT

Aktuelle Aspekte der hypertonieassoziierten zerebralen Mikroangiopathie und intrazerebralen Blutung

K. Szabo, E. Grips, A. Gass

Neurologische Klinik, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim (Direktor: Prof. Dr. M.G. Hennerici)

klinikarzt 2004; 33 (10): 289–293

Zerebrale Mikroangiopathien sind häufige Ursachen subkortikaler ischämischer Parenchymveränderungen. Eine Folge der zerebralen Mikroangiopathie ist eine lokale Hypoperfusion bei Verschlüssen der langen dünnen penetrierenden Marklagerarterien, welche die weiße Substanz der Großhirnhemisphären, die Basalganglien und den Hirnstamm größtenteils versorgen. Als häufigstes pathomorphologisches Korrelat der Mikroangiopathie finden sich eine Intimafibrose und Fibrohyalinose, die zu einer Wandverdickung der Arteriolen mit einem Gefäßradius von 25–100 nm führen. Insbesondere der Verlust von Mediamyozyten soll die kontraktile Elemente durch fibrotische Umbauvorgänge ersetzen, woraus eine Lumenreduktion resultiert.

Momentan wird überprüft, ob möglicherweise eine Endothelschädigung diese Gefäßschädigung initiiert. Die wichtigste Rolle spielen hierbei wahrscheinlich die bekannten Gefäßrisikofaktoren – insbesondere der arterielle Hypertonus, aber auch ein Diabetes mellitus und die Hyperhomozysteinämie.

In der Magnetresonanztomografie (MRT) finden sich als morphologisches Korrelat der zerebralen Mikroangiopathie bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres häufig kleine,

Subkortikale ischämische Läsionen sind Anzeichen einer zerebralen Mikroangiopathie mit einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE) als klinischem Korrelat. Neue Möglichkeiten der Magnetresonanztomografie (MRT), die es erlauben, akute und chronische Veränderungen im Hirnparenchym und in der Gewebepfusion zu visualisieren, haben das Verständnis der Pathophysiologie und der klinischen Kategorisierung bereichern können. Mittels T₂-gewichteter MRT-Sequenzen können chronische Mikroblutungen abgebildet werden, die bei mehr als der Hälfte der Patienten mit primären intrazerebralen Blutungen aber auch bei ischämischen Erkrankungen mikroangiopathischer Genese oder im Rahmen der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) beobachtet werden. Diese neuen Techniken sollen dazu beitragen – neben der Berücksichtigung der bekannten Risikofaktoren – das Risiko der einzelnen Patienten besser einschätzen zu können und die Entwicklung von neuen Rationalen zum Patientenmanagement ermöglichen.*

punktuellen, zum Teil konfluierenden T₂-hyperintense Läsionen der weißen Substanz. Als typische anatomische Prädispositionsstellen sind die periventrikuläre weiße Substanz, das Mittelhirn sowie die zentralen Anteile des Pons bekannt (3).

■ Prävalenz subkortikaler Läsionen

Epidemiologische Querschnitts-MRT-Studien haben eine Assoziation von erhöhten Blutdruckwerten und der Ausprägung von Läsionen der weißen Substanz gezeigt. In der Rotterdam Studie wurde sowohl eine Hypertonie als auch eine Hypotonie als Faktor für die Entwicklung von Läsionen der weißen Substanz identifiziert (10). Diese Daten konnten die CASCADE¹-Studie – eine kürzlich durchgeführte, europaweite Quer-

schnittsuntersuchung – bestätigen. Auch hier war sowohl das Vorhandensein einer Hypertonie wie auch das einer Hypotonie deutlich häufiger mit zahlreichen periventrikulären Läsionen der weißen Substanz assoziiert als bei Patienten mit normotonen Blutdruckwerten (8).

Insgesamt zeigen Personen mit nichtmedikamentös behandelter Hypertonie eine höhere Prävalenz von schweren Veränderungen der weißen Substanz gegenüber Patienten mit medikamentös behandelter Hypertonie. Somit gelten insbesondere erhöhte Blutdruckwerte als wesentlicher pathogener Faktor für die Entstehung einer zerebralen Mikroangiopathie und sind aufgrund der hohen Prävalenz bei älteren Patienten von großer Bedeutung.

Klinische Bedeutung subkortikaler Läsionen

Das klinische Korrelat der zerebralen Mikroangiopathie ist die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE), die vor allem durch eine Gang-apraxie und eine Verschlechterung der Reaktionszeit bzw. Einbußen bei Gedächtnis- und Exekutivfunktionen im Sinne einer vaskulären Demenz gekennzeichnet ist. Insbesondere aufgrund des schleichenden Beginns der Erkrankung und der initial häufig oligosymptomatischen unspezifischen Präsentation der Symptome kann eine frühe Diagnosestellung schwierig sein. Notwendig ist es, die Erkrankung vom normalen Alterungsprozess bzw. von Vorstufen degenerativer kognitiver Beeinträchtigungen abzugrenzen.

Erst aus der Bewertung der morphologischen Befunde aus der Magnetresonanztomografie und subtilen anamnestischen und klinischen Hinweisen ergibt sich die typische Befundkonstellation der subkortikalen

vaskulären Enzephalopathie. Typische Veränderungen in der Bildgebung lassen auch bei noch nicht symptomatischen Patienten das Risiko einer Dekompensation einschätzen. Die Diagnose eines langsamen kognitiven Abbaus, der nicht durch eindeutig identifizierbare Schlaganfallerepisoden charakterisiert ist, erschwert zudem die Abgrenzung zu neurodegenerativen Demenzformen im höheren Lebensalter.

In den vergangenen zehn Jahren konnten mehrere erbliche Mikroangiopathien wie zum Beispiel das CADASIL²-Syndrom identifiziert werden, das – ohne das Vorhandensein einer Hypertonie – zu vergleichbaren klinischen Symptomen und einer Leukenzephalopathie führt.

Die frühzeitige Diagnosestellung einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie anhand klinischer Symptome und typischer Veränderungen in der Bildgebung ist hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen und der Prognoseabschätzung von Bedeutung: Frühzeitig eingeleitete Therapiemaßnahmen im Sinne einer Primär- oder auch Sekundärprävention durch eine optimale Einstellung der Gefäßrisikofaktoren – und hier vordringlich der arteriellen Hypertonie – können nachgewiesenermaßen den Verlauf der Erkrankung verzögern bzw. günstig beeinflussen.

Blutdrucktherapie in der Akutphase

Voraussetzung einer auf den Patienten mit einem akuten Schlaganfall individuell zugeschnittenen Therapie ist unter anderem die ätiologische Zuordnung der zerebralen Pathologie. Insbesondere die MRT hat als Methode zur Darstellung der Morphologie mit zusätzlichen Informationen bezüglich der Ätiologie einen hohen Stellenwert in der modernen Diagnostik der zerebralen Ischämie.

In der Akutsituation kann mittels diffusionsgewichteter MRT (DWI) bereits wenige Minuten nach Beginn der Ischämie eine Reduktion der Mobilität von Wassermolekülen im Hirngewebe aufgrund des Versagens

der energieabhängigen Pumpensysteme beobachtet werden (1). Mithilfe der Perfusions-MRT lässt sich nicht nur die Ausdehnung der akuten ischämischen Gewebepfusion früh identifizieren und darstellen, sie kann zudem das minderperfundierte Areal abbilden. Die Kombination beider Verfahren erlaubt es, mangelperfundiertes, aber noch nicht irreversibel geschädigtes Hirngewebe darzustellen (9).

Bei einer symptomatischen Stenose der A. carotis interna (ACI) lassen sich beispielsweise in der DWI typische Läsionsmuster identifizieren und mittels PWI die über die akute Ischämie hinausgehende Perfusionsminderung von „normal“ aussehendem Gewebe abgrenzen. Die diffusionsgewichteten Aufnahmen in Abbildung 1 zeigen Beispiele eines vorderen Territorialinfarkts im rechten A.-cerebri-media-Stromgebiet und zum anderen einen hämodynamischen Infarkt mit nur kleinen Läsionen im Grenzstromgebiet. Im perfusionsgewichteten Bild ist zu erkennen, dass das minderperfundierte Areal deutlich größer ist als die akut ischämische Läsion. Damit ist das gesamte Territorium der A. cerebri media (ACM) minderperfundiert, was dieses Gewebe bei zunehmender Beeinträchtigung der Perfusion gefährdet.

Eine derartige Konstellation mit kleineren DWI-Läsionen und einem darüber hinausgehenden, ausgeprägt minderperfundierten Areal in der PWI wird als „mismatch“ bezeichnet und hat sich in der Akutphase eines Gefäßverschlusses als ein günstiges bildmorphologisches Kriterium für eine akute thrombolytische Therapie herausgestellt. Man postuliert, dass das minderperfundierte, noch nicht jedoch infarzierte Gewebe dem pathophysiologischen Konzept der Penumbra entspricht. Eine frühe Gefäßrekanalisation kann dieses Gewebe noch erhalten und zu einem günstigen Verlauf führen. Dieses Konzept wird als Argument gegen eine drastische Reduktion

Abb. 1 Stenose der A. carotis interna (ACI)

Akuter vorderer Territorialinfarkt im rechten ACM-Stromgebiet eines 72-jährigen Patienten mit einer 80%igen ACI-Stenose rechts (a und b), 68-jährige Frau mit einer subtotalen ACI-Stenose rechts und kleinen punktförmigen akut ischämischen Läsionen entlang der hämodynamischen Risikozone (c und d). In beiden Fällen zeigt die Perfusionsstudie (rechts) eine verzögerte Kontrastmittel-Bolusanflutung im ACM-Stromgebiet, die deutlich über das akut infarzierte Areal hinausreicht

¹ cardiovascular determinants of dementia

² cerebral autosomal dominant arteriopathy, subcortical infarcts and leukoencephalopathy

Abb. 2 Hypertensive Stammganglienblutung

Sieben Tage alte hypertensive Stammganglienblutung rechts bei einem 38-jährigen Mann mit einem schweren unbehandelten arteriellen Hypertonus. Während die Blutung in der T_1 -gewichteten Aufnahme (a) im Randbereich hyperintens abgebildet ist, ist sie in den T_2 -gewichteten (b) und FLAIR-Aufnahmen (c) zentral iso- bis leicht hypointens mit einem hyperintensiven Randödem – die T_2^* -gewichtete Aufnahme (d) zeigt die Blutung dagegen vollständig hypointens

oder frühzeitige Normalisierung hypertoner Blutdruckwerte in der Akutphase des Infarktes wie sie bei bis zu 80% der Patienten vorkommen verwendet (Schwarz et al in diesem Heft).

MRT-Diagnostik bei intrazerebralen Blutungen

Bei der Diagnose einer hyperakuten intrazerebralen Blutung (ICB) und insbesondere zur Abgrenzung zum ischämischen Schlaganfall in einer Notfallsituation wird zumeist die konventionelle Computertomografie (CT) eingesetzt. Zunächst galt die MRT als nicht ausreichend sensitive bildgebende Methode zur Diagnose intrazerebraler Blutungen. Zahlreiche Arbeiten der vergangenen Jahre haben jedoch gezeigt, dass sie nicht nur zusätzliche diagnostische Informationen zur Ätiologie liefert, sondern auch bei hyperakuten und vor allem bei subakuten und chronischen Blutungen der CT-Diagnostik sogar überlegen ist (2).

In den konventionellen MRT-Sequenzen zeigen sich in Abhängigkeit von den unterschiedlichen, in bestimmten zeitlichen Stadien verlaufenden Oxygenierungsstufen des Hämoglobinabbaus typische Signalcharakteristika einer Blutung (Abb. 2). Während eine hyperakute Blutung eine unspezifische T_2 -Signalanhebung verursacht, führt das innerhalb der ersten zwölf Stunden entstehende Deoxyhämoglobin – ein Blutabbauprodukt mit paramagnetischen

Eigenschaften – zu einem sehr starken T_2 -Signalverlust.

In diesem Zusammenhang kommt den so genannten suszeptibilitätsempfindlichen, T_2^* -gewichteten Sequenzen eine besondere Bedeutung zu. Sie verstärken diese durch Deoxyhämoglobin verursachte magnetische Feldinhomogenität, den „Suszeptibilitätseffekt“, der dann als umschriebene Signalauslöschung abgebildet wird. Mittels dieser T_2^* -gewichteten Sequenzen ist es möglich, selbst kleinste, in der Vergangenheit abgelaufene zerebrale Blutungen mit hoher Sensitivität bildgebend nachzuweisen.

Bei etwa 15% der Patienten verursacht eine nichttraumatische intrazerebrale Blutung den Schlaganfall. Die Ätiologie ist zumeist eine Gefäßschädigung im Rahmen einer vorbestehenden Arteriosklerose und einer – zum Teil unzureichend behandelten – arteriellen Hypertonie, einer Gerinnungsstörung oder einer Gefäßmissbildung. Weitere, seltene Ursachen intrakranieller Blutungen sind die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), Vaskulitiden, venöse Stauungsblutungen bei Sinusvenenthrombosen, Kavernome oder Komplikationen einer Antikoagulation.

Ätiologie und Lokalisation der intrazerebralen Blutungen unterscheiden sich je nach Lebensalter erheblich. Während bei Patienten unter 40 Jahren die lobären Blutungen auf dem Boden von Gefäßmissbil-

dungen dominieren, finden sich in der fünften und sechsten Lebensdekade überwiegend hypertensive Blutungen im Bereich der Basal-

Abb. 3 Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

MRT eines 82-jährigen Mannes mit einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie. Die Aufnahmen in FLAIR-Technik (a und b) zeigen neben Zeichen einer leichten Hirnatrophie hyperintense peri- und paraventrikuläre Läsionen der weißen Substanz mit Betonung im Bereich der Vorderhörner der Seitenventrikel sowie chronisch lakunäre Veränderungen links subkortikal. In den T_2^* -gewichteten Aufnahmen (c und d) finden sich eine leichte Signalminde- rung in Projektion auf den Linsenkern beidseits als Korrelat einer Verkalkung sowie Zeichen stattgehabter kleinster Blutungen zum Teil im Bereich der lakunären Veränderungen

ganglien. Im höheren Lebensalter treten wiederum eher lobäre, kortiko-subkortikale Blutungen auf, die durch eine zerebrale Amyloidangiopathie verursacht werden. Diese wiederum geht oft mit einer arteriellen Hypertonie einher. In vielen Fällen lässt sich jedoch trotz ausgedehnter Zusatzuntersuchungen keine eindeutige Ursache der Blutung nachweisen.

Die arterielle Hypertonie ist mit einem prozentualen Anteil von bis zu 60% für das Auftreten einer intrazerebralen Blutung als Hauptrisikofaktor gut dokumentiert. Bezüglich der Lokalisation handelt es sich bei hypertensiven intrakraniellen Blutungen am häufigsten um Stammganglien-, Thalamus-, Kleinhirn- oder primäre Hirnstammblutungen. Ein initial stark erhöhter Blutdruck, der auch unabhängig von einem chronischen arteriellen Bluthochdruck in den ersten Stunden auftreten kann, ist mit einer hohen Letalität korreliert. Jedoch müssen nicht alle Stammganglienblutungen mit Defektsyndromen oder letal enden, und Massenblutungen können rasch resorbiert werden (7).

Eine hypertensive zerebrale Mikroangiopathie verursacht fortschreitende hyalin-fibrinoide Ge-

fäßwandnekrosen und kann letztlich die Ruptur von Gefäßen – und somit nicht nur ischämische, sondern auch hämorrhagische Parenchymläsionen – auslösen. Neben den typischen subkortikalen lakunären Veränderungen finden sich in der Magnetresonanztomografie solcher Patienten so genannte „Mikroblutungen“. Diese imponieren als punktförmige Signalauslöschung in den T₂*-gewichteten Sequenzen und konnten histologisch bereits fokalen Hämosiderinansammlungen und Mikroaneurysmen zugeordnet werden (Abb. 3). Der ätiologische Zusammenhang mit insbesondere mikroangiopathisch bedingten Schlaganfällen ist nachgewiesen und liegt bei 20% (5).

Ebenso gibt es Hinweise auf eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Mikroblutungen – sowohl mit erhöhten systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerten. Mikroblutungen werden sowohl supra- als auch infratentoriell beobachtet und sind insbesondere im Bereich der Stammganglien und kortiko-subkortikalen Regionen lokalisiert. Ähnlich wie bei klinisch asymptomatischen Patienten mit einer subkortikalen ischämischen Mikroangiopathie fand man in einer populations-

basierten MRT-Studie bei 6,4% der gesunden Probanden mit einem mittleren Lebensalter von 64 Jahren derartige „Mikroblutungen“ (6).

Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) gilt als wesentliche Ursache von Lobärblutungen des höheren Lebensalters. Bei der sporadischen Form liegt das Haupterkrankungsalter jenseits des 65. Lebensjahres. Pathophysiologisch kommt es zu einer Ablagerung des kongophilen Beta-Amyloids in der Adventitia der leptomeningealen Gefäße und in kleinen Arteriolen, die nicht nur zu einer Verengung des Gefäßlumens, sondern über die Ausbildung von Aneurysmen zu Rupturen der betroffenen Gefäße (insbesondere an der Mark-Rinden-Grenze) führen kann. Besonders betroffen sind frontale, parietale und okzipitale Hirnparenchymanteile. Häufig kann es zu multiplen und rezidivierenden intrakraniellen Blutungen kommen (Abb. 4).

Eine zerebrale Amyloidangiopathie kann gleichzeitig mit einer hypertensiv bedingten zerebralen Mikroangiopathie auftreten – beide Erkrankungen führen zu periventrikulären und subkortikalen Parenchymveränderungen und Demyelinisierungen. Wenngleich die sichere Diagnose der Amyloidangiopathie nur histologisch postmortem gestellt werden kann, gibt es etablierte Kriterien für die wahrscheinliche Diagnose einer CAA auch zu Lebzeiten des Patienten, bei denen der MRT-Nachweis von einzelnen oder multiplen lobären, kortikalen oder kortiko-subkortikalen Blutungen als Hauptkriterium etabliert ist (4).

Fazit

Durch die moderne MRT-Diagnostik ist es heutzutage somit möglich, zum einen therapeutische Konsequenzen aus der Kombination von diffusions- und perfusionsgewichteter Magnetresonanztomografie bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zu ziehen. Zum anderen können schon frühzeitig chronische ischämische Läsionen erkannt, einem Krankheitsbild zugeordnet und entsprechend therapiert werden.

Mittels der T₂*-gewichteten Aufnahmen ist die Ära der alleinigen CT-

Abb. 4 Zerebrale Amyloidangiopathie

T₂*-gewichtete Aufnahmen eines 54-jährigen Mannes mit einer bioptisch gesicherten zerebralen Amyloidangiopathie. Die hypointens abgebildeten Veränderungen zeigen die Korrelate stattgehabter Blutungen: als subkortikale punktförmige Mikroblutungen, als größere Blutungen kortiko-subkortikal parieto-okzipital und als sulkales Blut bifrontal

Diagnostik bezüglich intrazerebraler Blutungen als beendet anzusehen. Die wesentlich sensitivere MRT-Technik macht es möglich, auch kleinste hämorrhagische Veränderungen frühzeitig zu diagnostizieren. Diese neuen Techniken sollen somit zu einer besseren individuellen Risikoeinschätzungen beim Einzelnen führen und die Entwicklung von neuen Rationalen zum Patientenmanagement ermöglichen.

New Possibilities with Modern MRI Techniques – Current Aspects of Cerebral Microangiopathy and Intracerebral Hemorrhage

Subcortical ischemic parenchymal lesions are associated with cerebral microangiopathy and its clinical correlate subcortical vascular encephalopathy (SVE). New MRI techniques that visualize both acute and chronic brain tissue changes and brain perfusion have improved pathophysiological concepts and clinical categorizations. By using T_2^ -weighted MRI-sequences, it is possible to visualize residues of earlier microbleeds that are observed in more than half of patients with primary intracerebral hematomas, but can also be seen in microangiopathic ischemic disorders and in cerebral amyloid angiopathy. These new techniques, in addition to the appreciation of known risk factors should lead to improvement of individual risk assessment and facilitate the development of new rationales for patient management.*

Key Words

subcortical vascular encephalopathy – intracerebral hematoma – MRI

Literatur bei den Verfassern / im Internet unter www.klinikarzt.info

Anschrift für die Verfasser

Dr. Kristina Szabo
Neurologische Klinik
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Georg Thieme Verlag KG

Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (0711) 89 31-0
Telefax (0711) 89 31-2 98

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart

Managing Editors:

Adolf Grünert, Ulm
Winfried Hardinghaus, Osnabrück
Burckart Stegemann, Hagen
Achim Weizel, Mannheim

Wissenschaftliche Beiräte:

Anästhesiologie: Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburtshilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunopharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Luderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinische Chemie:** Franz Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermanek, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzeisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrassy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Palliativmedizin:** Eberhard Klaschik, Bonn; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Qualitätsmanagement:** Behrend Behrends, Hamburg; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannenmacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzel, Ulm; **Urologie:** Lothar Hertle, Münster

Manuskriptrichtlinien:

Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Copyright 2004:

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s.o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

Redakteurin:

Stephanie Schikora, Telefon (0711) 89 31-4 16
E-Mail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:

Günther Buck, Telefon (0711) 89 31-4 40

Redaktionsassistentin:

Sabine Bischoff, Telefon (0711) 89 31-5 51
Telefax (0711) 89 31-3 22

Organ der
Deutschen Gesellschaft
für Interdisziplinäre
Klinische Medizin
Telefon (0711) 89 31-4 16
Telefax (0711) 89 31-3 22

Internet-Adresse:

<http://www.thieme.de>; <http://www.klinikarzt.info>

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:

Greta Weller, Telefon (0711) 89 31-304
E-Mail: greta.weller@pharmedia.de

Zeitschriftenvertrieb:

Telefon (0711) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2004

Herstellung:

Werner Schulz, Telefon (0711) 89 31-331

Satz, Grafik, Layout:

Wolfgang Eckl, Werner Schulz, Karl-Heinz Zobel

Druck:

Konradin Druck GmbH,
70771 Leinfelden-Echterdingen

33. Jahrgang

Druckauflage:

23 000 Exemplare;
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,
(lt. IVW 2/96)

Erscheinungsweise: monatlich

Bestellungen:

Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

Bankverbindung:

Deutsche Bank Stuttgart,
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017
Landesbank Baden-Württemberg,
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723
Post giro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 0705

Bezugsbedingungen:

Einzelheft € 11,- inkl. Porto.
Jahresabonnement € 88,- inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-
einzug € 43,50 inkl. MwSt. und Porto. Ausland
zuzügl. Porto € 18,80 (Europa) bzw. 49,80 (Airlift)
(cash with order).
Für die Mitglieder der DGIM ist der Bezug der
Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der
Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate
(Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter,
wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestel-
lung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im
Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebs-
friedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) be-
stehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
Leseranalyse medizinischer Zeit-
schriften e.V.

Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.