

Gastrointestinale Stromatumoren

Neuer Ansatz einer molekularbiologisch gezielten Therapie

M. Schlemmer, C.-M. Wendtner

Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann)

Neue Erkenntnisse in der Diagnostik gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) haben zur Definition dieser Tumorentität geführt. Die inzwischen routinemäßig durchgeführte Immunhistochemie bei Verdacht auf einen solchen Tumor erlaubt eine Abgrenzung zu Leiomyosarkomen, wenn eine Positivität für CD117 (KIT-Rezeptor) vorliegt. Um interdisziplinär die beste Therapie für den Patienten festlegen zu können, muss vor der Therapieentscheidung ein ausführliches Staging erfolgt sein. Operable Tumoren sollten chirurgisch radikal entfernt werden. Ist dies nicht möglich oder ist der Tumor bereits metastasiert, ist heute die orale Therapie mit Imatinib 400 mg/Tag Standard – eine molekularbiologisch gezielte Therapie für KIT positive GIST. Für Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren, die bisher bei systemischer Erkrankung median nur 53 Wochen überlebten, kann dieser neue Therapieansatz nicht nur verbesserte Ansprechraten, sondern auch verlängerte Überlebenszeiten induzieren.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Ihre Inzidenz kann nur geschätzt werden, da die Immunhistochemie als Diagnosekriterium erst seit etwa drei Jahren in der Diagnostik routinemäßig eingesetzt wird und eine Abgrenzung zu Leiomyosarkomen möglich macht. Kindblom von der Universität in Göteborg hat eine definierte Population in Südwestschwedens retrospektiv auf das Vorkommen von gastrointestinalen Stromatumoren untersucht und stellte fest, dass diese Tumorentität häufiger vorkommt als bisher angenommen: Er geht von einer jährlichen Inzidenz von 16/1000 000 Einwohner aus (persönliche Mitteilung). Legt man diese Zahl zugrunde, erkranken in

Deutschland pro Jahr 1 200 Patienten neu an einem gastrointestinalen Stromatumor.

Typischerweise kommen gastrointestinale Stromatumoren bei Patienten vor, die älter als 40 Jahre sind. Bei Kindern unter zehn Jahren wurde ein solcher Tumor bisher nicht gesehen, und unter 3 000 Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren wurden lediglich fünf Fälle in der Altersgruppe zwischen dem zehnten und 20. Lebensjahr beschrieben.

■ Histologie

Die Ursprungszelle gastrointestinaler Stromatumoren ist die Schrittmacherzelle des Gastrointestinaltrakts, die Cajal-Zelle. Histologisch zeigt sich am häufigsten ein spindelzelliges (Abb. 1) Muster (70%), in

20% liegt ein epitheloider Typ vor. Es gibt aber auch gemischte Formen, die Anteile beider Zelltypen enthalten. Weniger als 5% aller gastrointestinalen Stromatumoren weisen ein myxoides Stroma auf oder haben ein paragangliom- oder karzinoidähnliches Wachstumsmuster. In epitheloiden Tumoren ist die Mitoserate geringer als in spindelzelligen Tumoren. Ob dies allerdings eine prognostische Relevanz hat, ist bisher ungeklärt.

■ Immunphänotyp

Die Expression von CD 117 zeigt sich in einer starken zytoplasmatischen Positivität von mehr als 90% der Zellen. Da bei manchen gastrointestinalen Stromatumoren aber nur 10% der Zellen KIT positiv sind, hängt die Diagnose bei diesen Patienten von der Erfahrung des Pathologen ab. Eine Trocknung des Präparats mittels Mikrowellen kann zu einer falsch positiven Immunhistochemie führen.

Neben der pathognomonischen Positivität für KIT (CD 117) kann immunhistochemisch bei etwa 70% der gastrointestinalen Stromatumoren eine CD34-Positivität nachgewiesen werden. Eine Expression von SMA („smooth muscle actin“) und S-100 ist unspezifisch und hat differenzialdiagnostisch keinen Wert. Eine Expression von Desmin spricht

eher gegen das Vorliegen eines GIST – obwohl 1% aller gastrointestinalen Stromatumoren auch Desmin exprimieren.

KIT-Mutation

1998 beschrieb Hirota zum ersten Mal, dass gastrointestinale Stromatumoren eine Exon-11-Mutation im *c-kit*-Protoonkogen aufweisen, die KIT codiert (8). Damit hängt der normale, über den Stammzellfaktor vermittelte Wachstumsstimulus nicht mehr von einem extrazellulären Signal ab. GIST-Zellen können so unkontrolliert proliferieren. Mutationen im Exon 9 oder im Exon 13 können ebenfalls in den Zellen gastrointestinaler Tumoren vorliegen – möglich ist auch die Wildtyp-Variante –, was einen Einfluss auf das Ansprechen auf die Therapie mit Imatinib hat (11).

Chromosomale Veränderungen

Gastrointestinale Stromatumoren zeigen weniger komplexe Veränderungen ihres Karyotyps als andere

Weichteilsarkome mit vergleichbarem histologischen Grading. Typisch für sie ist, dass nicht alle Zellen eines Tumors chromosomale Veränderungen aufweisen. Zudem können diese Variationen lediglich an einer kleinen Zellpopulation nachgewiesen werden. Häufig zu finden ist ein Verlust des Chromosoms 14 (Monosomie 14), ein Verlust des Chromosoms 22 (Monosomie 22) und die Deletion 1p. Inwieweit diese chromosomalen Veränderungen Rückschlüsse auf die Prognose erlauben, ist noch nicht geklärt. Unerforscht ist bisher auch der Zusammenhang der KIT-Mutation und einer zytogenetischen Aberration (7).

Risikoeinteilung

Kriterien, die eine prognostische Aussage erlauben, sind umstritten. Konsens ist aber, dass die Größe des Tumors und die Mitoserate prädiktiv für den Verlauf der Erkrankung sind (4). Zurzeit müssen alle gastrointestinalen Stromatumoren als maligne angesehen werden, da auch Läsionen von weniger als 1 cm, die zum Beispiel bei endoskopischen Routineuntersuchungen entdeckt werden, metastasieren können. In der klinischen Praxis ist daher eine Einteilung von einem sehr niedrigen Risiko bis zu einem hohen Risiko sinnvoll (Tab. 1).

Lokalisation und Klinik

Gastrointestinale Tumoren können vom Rachen bis zum Rektum vorkommen. Die häufigste Lokalisation ist der Magen (50%), gefolgt von Dünndarm (30%) und Kolon (10%). Extraluminale (Omentum, Mesenterium) extraabdominelle GIST-Manifestationen sind dagegen eher selten (unter 5%). Kleine Tumoren werden meist zufällig bei endoskopischen Routineuntersuchungen gefunden, denn etwa ein Drittel aller Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren sind asymptomatisch. Da die malignen Läsionen aber in der Regel schnell an Größe zunehmen, werden sie bei den meisten Patienten symptomatisch. Diese klagen dann über ein abdominelles Druck- oder Völlegefühl. Bei großen Tumoren fällt eine Anämie auf. Gastrointestinale Blutungen sind in etwa 20% der Fälle

das erste Symptom und können lebensbedrohlich sein.

Diagnostik

Über eine Sonographie des Abdomens können Tumoren ab einem Durchmesser von 1 cm detektiert werden. Die Computertomografie des Abdomens kann durch die typische Heterogenität der gastrointestinalen Stromatumoren mit zahlreichen nekrotischen Arealen die Verdachtsdiagnose nahe legen (2). Unumgänglich zur Diagnostik eines GIST ist aber die Gewinnung histologischer Proben.

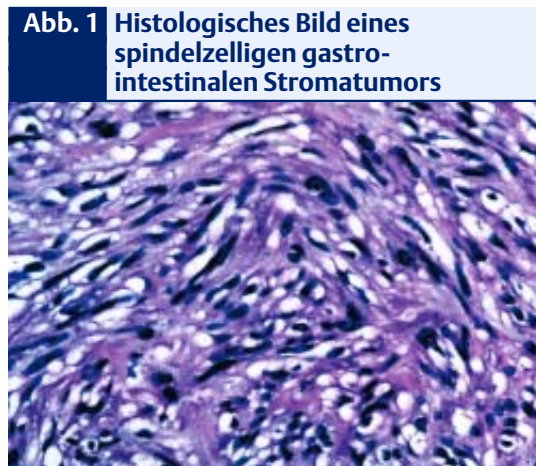
Da jedoch gastrointestinale Stromatumoren sehr stark vaskularisiert sind, kann eine Biopsie (Histostanze) ein Blutungsrisiko für den Patienten bedingen. Aber nicht nur dieses potenzielle Blutungsrisiko sondern auch die Lage des Tumors sollte bei der Wahl einer Strategie zur Histologiegewinnung berücksichtigt werden. So ist eine elektive Laparatomie einer Stanzbiopsie dann vorzuziehen, wenn eine Gefährdung des Patienten dadurch vermieden werden kann. Ohne den immunhistochemischen Nachweis von CD 117 bei Stromatumoren kann die Diagnose „GIST“ nicht gestellt werden.

Ein Staging mithilfe einer computertomografischen Aufnahme von Thorax oder Abdomen ist erforderlich, um eine Fernmetastasierung auszuschließen. Besteht Unsicherheit über eine mögliche Multilokalität, kann eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) hilfreich sein. Dieses Verfahren ist auch ein valides Instrument, um im Verlauf der Behandlung ein Ansprechen zu kontrollieren (12).

Grundsätzlich gilt: Mit allen oben genannten Methoden können die Ausbreitung des Tumors festgelegt und eine Operabilität geklärt werden.

Resektion und Strahlentherapie

Ist nach den Staginguntersuchungen eine komplette Entfernung möglich, sollten operable Tumoren auch chirurgisch entfernt werden. Da gastrointestinale Stromatumoren nicht über eine Kapsel verfügen, ist eine Enukleation kein adäquates Vorgehen. Die Tumore sollten immer mit



Tab. 1 Risikokategorien bei gastro-intestinalen Stromatumoren

Risiko	Größe	Mitoserate
sehr niedrig	< 2 cm	< 5/50 HPF
niedrig	2–5 cm	< 5/50 HPF
mittel	< 5 cm	6–10/50 HPF
	5–10 cm	< 50/50 HPF
hoch	5 cm	> 5/ 50 HPF
	> 10 cm jede Größe	jede Mitoserate > 10/50 HPF

HPF = high power field nach (6)

einem Sicherheitsabstand reseziert werden, sind mehrere Organen befallen, ist eine „en-bloc“-Resektion anzustreben. Dies kann bei gastrointestinalen Tumoren, die vom Dünndarm ausgehen, eine Pankreatikoduodenektomie – oder bei Tumoren des Rektums eine abdominoperineale Rektumextirpation – bedeuten. Eine so genannte „debulking-Operation“ ist nur sinnvoll, wenn große, zentral nekrotische abdominale Tumoren den Patienten aufgrund des Blutungsrisikos gefährden.

Gelingt nur eine marginale Resektion (R1) und kann diese durch eine Relaparatomie nicht behoben werden, muss eine engmaschige Nachbeobachtung erfolgen. Nur so kann im Falle eines Lokalrezidivs frühzeitig eine erneute Resektion durchgeführt bzw. eine medikamentöse Therapie begonnen werden.

Inoperable oder R2-resezierte Tumoren sprechen auf eine Strahlentherapie unzureichend an. Daher ist diese bei gastrointestinalen Tumoren nicht etabliert.

Signaltransduktionshemmung

In den Zellen des menschlichen Körpers werden permanent Signale verarbeitet, um eine normale Organfunktion zu gewährleisten. Die Zelle muss diese externen Signale erkennen und sie über intrazelluläre Signalwege umsetzen. Klassischerweise bindet ein Faktor (z.B. Stammzellfaktor) an einen speziellen Rezeptor an der Zelloberfläche und aktiviert damit einen spezifischen Rezeptor. Dieser Rezeptor wiederum aktiviert Proteine im Zytosol der Zelle – zum Beispiel über eine Übertragung von Phosphatgruppen (Phosphorylierung) durch Kinasen. Transkriptionsfaktoren leiten die Information an den Zellkern weiter, was zu einer Veränderung der Genexpression führt. Dies induziert schließlich auf Proteinebene den funktionellen Stimulus, der durch das initiale Signal auf der Zelloberfläche ausgelöst wurde (Abb. 2).

Bei GIST-Zellen liegt ein ligenunabhängiger Wachstumsstimulus vor, die Tumorzellen proliferieren also ohne eine Bindung des Stammzellfaktors (KIT-Ligand) an

die Zellrezeptoren (KIT-Rezeptor). Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib bindet kompetitiv an die ATP-Bindungsstelle der transmembranären Proteine, sodass die Tyrosinkinasen keine Phosphatgruppen mehr übertragen können. Auf diese Weise ist der Signaltransduktionsweg unterbrochen, die Tumorzellen erhalten keinen Wachstumsstimulus mehr (Abb. 3).

Imatinib bei GIST

Nachdem ein Patient mit einem chemotherapieresistenten, metastasierten, rasch progredienten gastrointestinalen Stromatumor im Rahmen eines Heilversuchs auf die Behandlung mit Imatinib angesprochen hatte (9), wurden systematische klinische Studien in den USA und Europa durchgeführt (1). In den USA wurde Imatinib im Februar 2001 zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren mit 400 oder 600 mg pro

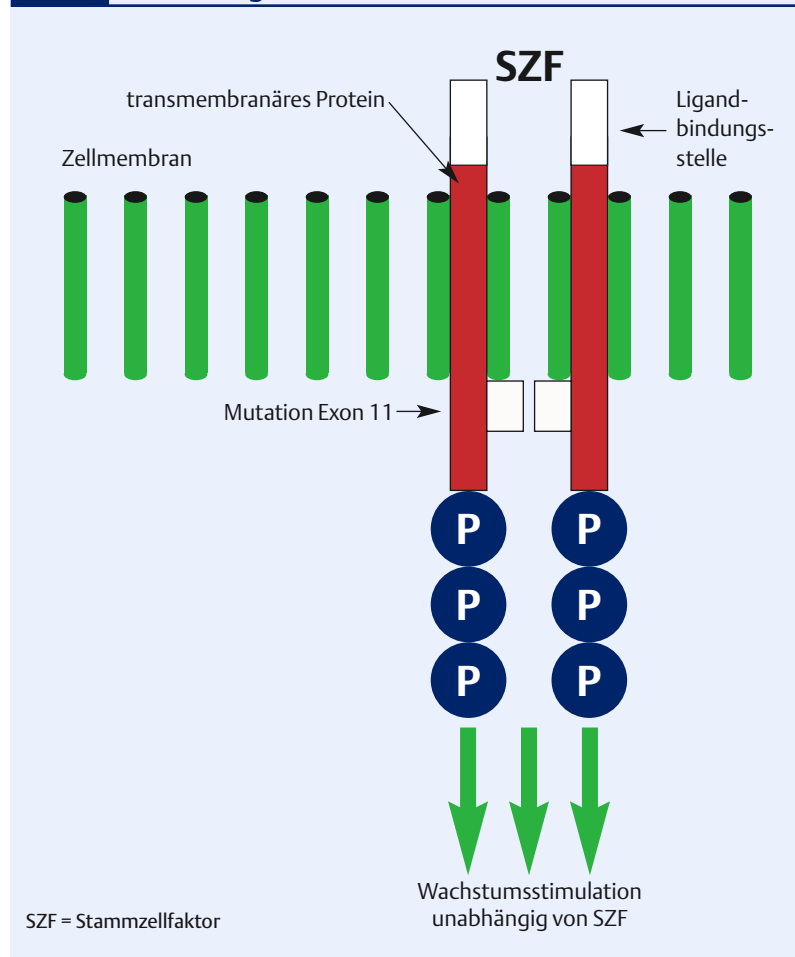
Tab. 2 Lokalisation gastro-intestinaler Stromatumoren

Lokalisation	Inzidenz
Magen	50%
Dünndarm	30%
Kolon/Rektum	10%
Ösophagus	< 5%
extraintestinal	< 5%
<i>nach (10)</i>	

Tag zugelassen, da in einer Phase-III-Studie an 147 Patienten kein signifikanter Unterschied der Ansprechraten zwischen beiden Dosierungen ersichtlich war (3). Das Ansprechen betrug in dieser Patientengruppe mit nichtoperablem oder metastasiertem Tumor 53,7% (5).

Laut den Ergebnissen der Dosisfindungsstudien werden bis zu 800 mg pro Tag der Substanz gut vertragen. Häufige Nebenwirkungen waren Ödeme, Übelkeit, Müdigkeit und

Abb. 2 Normale Signaltransduktion



Hautrötung (13). Es zeigte sich ein Ansprechen (PR) bzw. eine Stabilisierung der Erkrankung („stable disease“, NC) bei 51 bzw. 31% der behandelten Patienten (14).

Die EORTC („European Organisation for Research and Treatment of Cancer“) hat in Zusammenarbeit mit der italienischen „Sarcoma Group“ und der australischen gastrointestinalen Tumorgruppe eine Phase-III-Studie an 946 Patienten mit GIST durchgeführt, welche die tägliche Einnahme von 400 versus 800 mg randomisiert verglich. Diese Studie wurde im Februar 2002 geschlossen, Daten über das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben liegen noch nicht vor.

■ **Medikamentöse Therapie**

Vor der Imatinib-Ära wurden gastrointestinale Stromatumoren mit Chemotherapeutika behandelt, die standardmäßig bei der Behand-

lung von Weichteilsarkomen eingesetzt werden. Die Aktivität von Doxorubicin oder Ifosfamid betrug weniger als 5%, das mittlere Überleben dieser Patienten bei systemischer Erkrankung betrug 53 Wochen.

Seit Mai 2002 ist Imatinib (Glivec®) in Deutschland zur Behandlung von nichtresektablen und/oder metastasierten GIST zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg täglich. Eine adjuvante Therapie nach R0-Resektion kann zurzeit nicht empfohlen werden. Zwar ist das Rezidivrisiko bei R0-Resektion hoch, es gibt jedoch keine Daten, die eine Therapie mit Imatinib in dieser Situation nahe legen. Die EORTC wird in naher Zukunft eine Studie starten, um diese Frage zu klären.

■ **Offene Fragen**

Die optimale Dosis ist bisher nicht bekannt. Auch wenn die empfohlene Dosis 400 mg ist, sprechen manche

Patienten erst bei einer täglichen Dosis von 600 mg oder mehr an. Ungeklärt ist zudem die Frage der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie. Kontrovers diskutiert wird weiterhin der beste Operationszeitpunkt. Die Verhinderung einer Resistenzentwicklung und die Therapie nach Progress unter Imatinib sind ebenfalls noch offene Fragen. Diese und weitere ungelöste Probleme bei der Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren werden nur in kontrollierten klinischen Studien definitiv zu klären sein.

Gastrointestinal Stromal Tumors – A New Molecularly-Targeted Therapy

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal entity in the GI-tract. They may appear at any location in the GI-tract from oesophagus to rectum. Immunohistochemistry, which is standard in the diagnosis of GISTs, enables us to specifically identify GIST, whereas before they were classified as leiomyosarcomas. Typical stromal histology and positivity of CD-117 classifies this stromal tumor as GIST. Staging including tomography of the thorax and abdomen is mandatory. If appropriate, the best treatment is radical resection of the primary tumor. In case of inoperability or metastatic disease the standard therapy is 400 mg/d Imatinib, an oral receptor tyrosine kinase inhibitor. The main side effects are edema, skin rash and fatigue. Large tumors with necrosis may bleed, which can be life threatening. In international trials a response rate more than 50% could be seen with 400 or 800 mg of Imatinib daily. This new molecularly targeted therapy provides better response rates inducing longer overall survival for patients with GIST, who had a median survival of only 53 weeks with metastatic disease prior to Imatinib therapy.

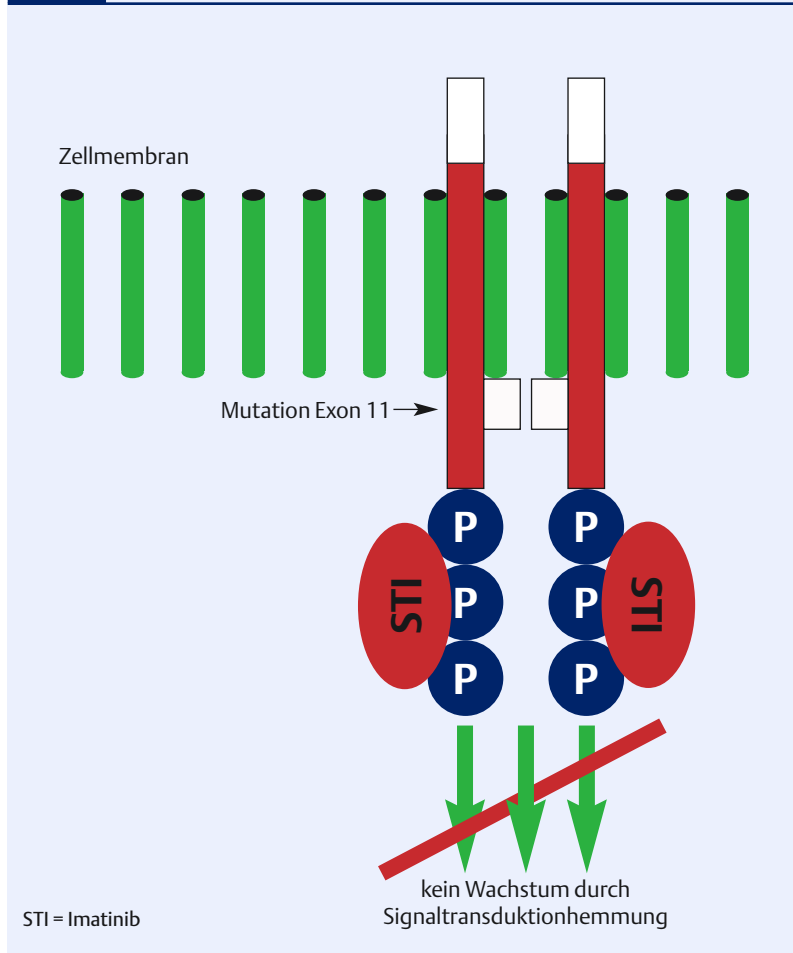
Key Words

gastrointestinal stromal tumors – c-kit – tyrosine kinase inhibitor – imatinib

Literatur

1. Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) expres-

Abb. 3 Imatinib unterbricht die Signaltransduktion



sing C-KIT (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1a

2. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226 (2): 527–532
3. Dagher R, Cohen M, Williams G et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (10): 3034–3038
4. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51–58
5. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347 (7): 472–480
6. Fletcher CD, Jules JB, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 459–465
7. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 484–495
8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279 (5350): 577–580
9. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344 (14): 1052–1056
10. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38 (suppl 5): 39–51
11. Singer S, Rubin BP, Lux ML et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20 (18): 3898–3905
12. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002; 38 (suppl 5): 60–65
13. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358 (9291): 1421–1423
14. van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38 (suppl 5): 83–87

Anschrift für die Verfasser

Dr. Marcus Schlemmer
 Medizinische Klinik III
 Klinikum Großhadern
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Marchioninistr. 15
 81377 München

Georg Thieme Verlag

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

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag, 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; **Immunpharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhigiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus 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; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannenmacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzl, Ulm; **Urologie:** Rolf Harzmann, Augsburg

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 2003:

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
 eMail: 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 (07 11) 89 31-4 16
 Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:

http://www.thieme.de; http://www.klinikerzint.info

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:

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

Zeitschriftenvertrieb:

Telefon (0711) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2002

Herstellung:

Karl-Heinz Zobel, Telefon (0711) 89 31-441

Satz, Grafik, Layout:

Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

Druck: Konradin Druck GmbH,
 70771 Leinfelden-Echterdingen

32. 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
 Postgiro Stuttgart
 BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 00-705

Bezugsbedingungen:

Einzelheft € 10,- inkl. Porto.
 Jahresabonnement € 84,- inkl. MwSt. und Porto.
 Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-
 einzug € 42,- inkl. MwSt. und Porto. Ausland
 zuzügl. Porto € 15,80 (Europa) bzw. 44,90 (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 Abbestellung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
 Leseranlyse 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.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.