

Die Herzfunktion wieder regenerieren?

Stammzelltherapie bei ischämischer Herzkrankheit

V. Schächinger, B. Assmus, A.M. Zeiher

Abteilung Kardiologie, Medizinische Klinik IV, Zentrum für Innere Medizin,
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
(Direktor: Prof. Dr. A.M. Zeiher)

klinikarzt 2004; 33 (3): 68–73

Der Verlust von kontraktilen Myokardgewebe nach einem akutem Myokardinfarkt führt zu einem Remodeling des linken Ventrikels und der klinischen Manifestation einer Herzinsuffizienz – was mit einer reduzierten Lebenserwartung verbunden ist. Eine Möglichkeit, dem Remodeling entgegenzuwirken, bestünde in der Regeneration von Kardiomyozyten oder einer Verstärkung der Neovaskularisierung im Infarktgebiet. Experimentelle Studien zeigen in der Tat, dass die Transplantation adulter Stammzellen eine Therapiestrategie ist, mit der die Neovaskularisierung und die linksventrikuläre Funktion nach einem akuten Myokardinfarkt verbessert werden kann. Anders als rein pharmakologische Behandlungsstrategien zielt die Therapie mit Stamm- bzw. Progenitorzellen nicht nur darauf ab, die Progression der Herzinsuffizienz aufzuhalten. Sie beabsichtigt vielmehr, die Herzfunktion wieder zu regenerieren. Erste klinische Untersuchungen belegen eine unerwartet ausgeprägte Besserung der linksventrikulären Funktion, der Geometrie und der Vaskularisierung bei Patienten, die mit einer Zelltherapie behandelt wurden. Derzeit laufende sowie zukünftige Untersuchungen werden zeigen, inwieweit der Therapieerfolg mit Progenitorzellen in der Akutsituation auch auf die chronische ischämische Kardiomyopathie übertragen werden kann. Hier bedarf es möglicherweise zusätzlicher Interventions-Strategien mit dem Ziel, entweder weitere Stammzellen aus dem Knochenmark zu rekrutieren und/oder das ‚Homing‘ (Einnisten) der Progenitorzellen in das ischämische Myokard zu fördern.

Die Herzinsuffizienz mit ihren Komplikationen – am häufigsten als Folge eines akuten Myokardinfarktes mit irreversiblen Verlust von kontraktilen Myokardgewebe – ist die führende Todesursache in den westlichen Industrienationen. Trotz großer Fortschritte mit rascher und vollständiger Reperfusion des verschlossenen Herzkranzgefäßes sowie optimierter medikamentöser Postinfarkttherapie kann die Herzinsuffizienz infolge des myokardialen Remodelings (Abb. 1) bisher nur unzureichend verhindert werden.

Regenerationsfähigkeit des Myokards

Bis vor kurzem galt das Dogma, dass das Herz keine regenerative Kapazität besitzt, da adulte Kardiomyozyten terminal differenziert sind und ihre Erneuerungskapazität verloren haben. Als einzige Antwort des Myokards auf einen erhöhten Funktionsbedarf galt die Hypertrophie der Kardiomyozyten. Diese klassische Sichtweise trifft jedoch nicht zu, wie sich in den letzten Jahren herausgestellt hat: Hinweise hierauf lieferten Befunde bei Patienten nach einer Herztransplantation

– und zwar bei männlichen Empfängern, die ein weibliches Spenderherz erhielten. Interessanterweise fanden sich hier in Myokardbiopsien Zellen, die ein Y-Chromosom enthielten. Demnach scheinen nichtkardiale (nicht vom Spenderherz stammende) Zellen in das transplantierte Herz eingewandert zu sein. Y-Chromosomen fanden sich sowohl in Kardiomyozyten als auch in Endothelzellen der Gefäßstrukturen, somit scheinen diese eingewanderten Zellen an der Regeneration des Myokards und der Gefäßneubildung beteiligt zu sein.

Als Quelle dieser regenerierenden Zellen kommt dabei das Knochenmark infrage. Neuere experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Plastizität von Stammzellen aus dem Knochenmark wesentlich größer ist als bisher angenommen wurde. Bislang war man der Meinung, dass adulte Stammzellen aus dem Knochenmark – im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen – auf bestimmte Zelllinien fixiert sind, innerhalb derer sie sich lediglich weiter differenzieren können (Gewebespezifität; Tab. 1).

Die Plastizität von adulten Stamm- oder Progenitorzellen ist jedoch sehr viel größer. Adulte Stamm- oder Progenitorzellen können sich beispielsweise sowohl de-

Tab. 1 Stammzelllinien (vereinfacht)

Fähigkeit	Lokalisation	Zelllinie			
multipotente Stammzelle	Knochenmark	hämatopoietische Stammzelle	→	?	mesenchymale Stammzelle
Progenitorzelle (Vorläuferzelle)	Blut / Organe	lymphoide Progenitorzelle	↓	↓	z.B. Skelettmyoblast Kardiomyoblast Osteoblast Dermatoblast
			↓	↓	
differenzierte Zelle	Blut / Organe	Lymphozyten			Myozyt Kardiomyozyt Osteozyt Dermatozyt

differenzieren (wieder eine unreifere Form annehmen) als auch transdifferenzieren (zwischen den Zelllinien wechseln). Tatsächlich findet ein ständiger Austausch von Progenitorzellen zwischen Knochenmark, Blut und den Organen – oder auch umgekehrt – statt. Zu den Fähigkeiten der adulten Progenitorzellen gehört es auch, dass sie zur Neubildung von Gefäßen (Neovaskulogenese) beitragen können. Vor der Entdeckung dieser Eigenschaften hatte man noch geglaubt, dass eine Neovaskulogenese nur während der Embryonalphase stattfinden kann und postnatal lediglich benachbarte adulte Endothelzellen zur Reparatur einer Gefäßschädigung oder Bildung neuer Gefäßäste (Angiogenese) beitragen können.

Physiologische Rolle von Stammzellen

Stamm- und Progenitorzellen, die vom Knochenmark in die Blutbahn freigesetzt werden, sind ein von der Natur angelegtes Reparatursystem für Schädigungen der Organe. Im Rahmen einer Ischämie kommt es zur Bildung von Botenstoffen (z.B. Wachstumsfaktoren wie dem „vascular epithelial growth factor“ = VEGF). Diese wiederum werden in die Blutbahn freigesetzt, um im Knochenmark die Progenitorzellen zu mobilisieren (Abb. 2).

An der Loslösung der Progenitorzellen von den Knochenmarkstromazellen und der Migration in die Blutsinusoide sind Stimuli wie das Erythropoietin oder G-CSF (Granulozytenkolonie-Stimulierungsfaktor) so-

wie Metalloproteinasen und Glykoproteinrezeptoren beteiligt. Die mobilisierten Progenitorzellen werden dabei im ischämischen Gewebe aus dem Blut extrahiert, um zur Neubildung von Gefäßen (Neovaskulogenese) oder zur Regeneration des Parenchyms beizutragen.

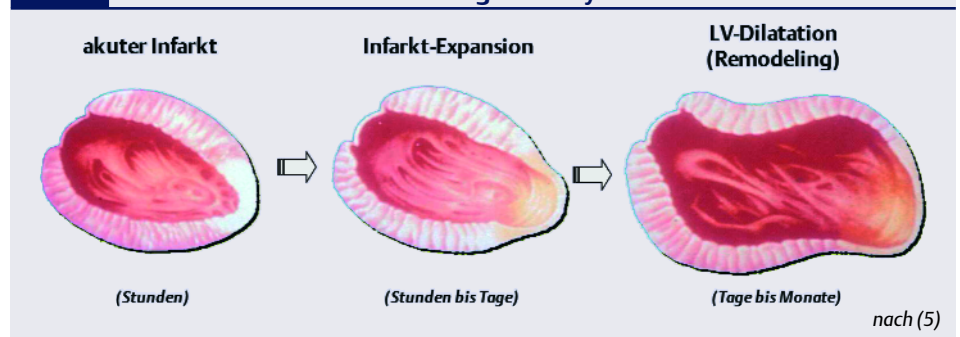
Ischämisches Gewebe (z.B. Myokardgewebe nach Herzinfarkt) exprimiert dabei Rezeptoren und bildet Botenstoffe, welche die Adhäsion, das Einwandern und das Differenzieren der Progenitorzellen steuern (Abb. 3). Die Differenzierung in bestimmte Parenchymzellen erfolgt wahrscheinlich über Zell-Zell-Kontakte mit den vor Ort bereits vorhandenen, differenzierten Zellen. Die Kapazität dieses physiologischen Reparatursystems ist jedoch lediglich für eine geringgradige, langsame Reparatur ausgelegt, möglicherweise als Gegengewicht zur Alterung der Organe oder geringer Verletzungen. Bei einem „Massenunfall“ wie dem akuten Myokardinfarkt ist diese physiologische Reparaturfähigkeit offensichtlich bei weitem überfordert.

Therapeutischer Einsatz

Diese regenerierenden Fähigkeiten der Progenitorzellen können jedoch therapeutisch genutzt werden, wenn es gelingt, den Effekt entsprechend zu verstärken. Da insbesondere eine verminderte Vaskularisierung im Periinfarktareal zur Expansion der Infarktgröße und Dilatation des linken Ventrikels (Remodeling) beiträgt, könnte eine durch Progenitorzellen induzierte therapeutische Neovaskularisation nützlich sein.

Zahlreiche tierexperimentelle Studien weisen in der Tat darauf hin, dass nach einem akuten Myokardinfarkt die therapeutische Gabe von Stammzellen aus dem Knochenmark oder von endothelialen – im Blut zirkulierenden – Progenitorzellen (EPC) das Remodeling des linken Ventrikels reduziert und die linksventrikuläre Funktion wieder verbessert. Ursache könnte entweder eine Regeneration von Kardiomyozyten und/oder eine Verstärkung der Neovaskularisierung im Infarktgebiet sein.

Abb. 1 Linksventrikuläres Remodeling nach Myokardinfarkt



Tab. 2 Mögliches Spektrum einer Zelltherapie bei ischämischer Herzkrankheit

Indikationen	Zelltypen	Applikation
<ul style="list-style-type: none"> akuter Myokardinfarkt chronisch ischämische Kardiomyopathie 	<ul style="list-style-type: none"> Knochenmarkszellen ggf. selektierte Subpopulationen (z.B. CD 133⁺) zirkulierende, endotheliale Progenitorzellen (EPC) Myoblasten aus Skelettmuskulatur 	<ul style="list-style-type: none"> hämatogen (intrakoronar) muskulär, perkutan via Nadelpunktion (NOGA®) muskulär, Injektion während Bypass-OP

Basierend auf diesen experimentellen Befunden wurde dieses Therapieprinzip in den letzten Jahren in klinische Studien, insbesondere bei der koronaren Herzkrankheit, übertragen. Die Studien unterscheiden sich bezüglich der Indikation, applizierten Zelltypen und Applikationsmethoden (Tab. 2).

Myoblasten aus Skelettmuskulatur

Beispielsweise wurden Myoblasten, die nach mehrwöchiger Kultur aus einer Biopsie der Skelettmuskulatur gewonnen werden können, im Rahmen mehrerer Studien direkt in ischämisches Myokard appliziert. Meist erfolgte dies während einer herzchirurgischen Operation – in einer Studie aber auch perkutan. Dabei wurden die Zellen mit einer Nadel direkt in das Myokard bzw. in die Narbe gespritzt.

Die Befunde deuten auf eine Verbesserung der Myokardfunktion durch die Therapie hin. Allerdings traten in einigen Untersuchungen – vor allem in der Frühphase nach der Therapie – maligne Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien) auf, was die Sicherheit der Therapie infrage stellt. Ursache dafür könnte eine fehlende elektrophysiologische Integration (fehlende Ausbildung von so genannten „gap junctions“, also Zell-Zell-Verbindungen) dieser bereits relativ weit differenzierten Vorläuferzellen sein. Derzeit werden Studien mit Myoblasten aus der Skelettmuskulatur daher lediglich unter dem Schutz mit einem implantierbaren Defibrillator (AICD) durchgeführt.

Hämatopoietische Progenitorzellen

Während Myoblasten aus der Skelettmuskulatur direkt in das zu

behandelnde Gewebe injiziert werden müssen, können hämatopoietische Progenitorzellen (endotheliale Progenitorzellen = EPC oder Knochenmarkszellen, wobei letztere aber auch mesenchymale und andere Progenitorzellen enthalten) auch hämatogen verabreicht werden. Dies stellt auch deren Ernährung im ischämischen Gewebe sicher. Im Gegensatz zu den Myoblasten aus Skelettmuskulatur, die sich lediglich in einen Kardiomyozyten-Phänotyp differenzieren können, ist das therapeutische Potenzial hämatopoietischer Progenitorzellen um ein Vielfaches größer.

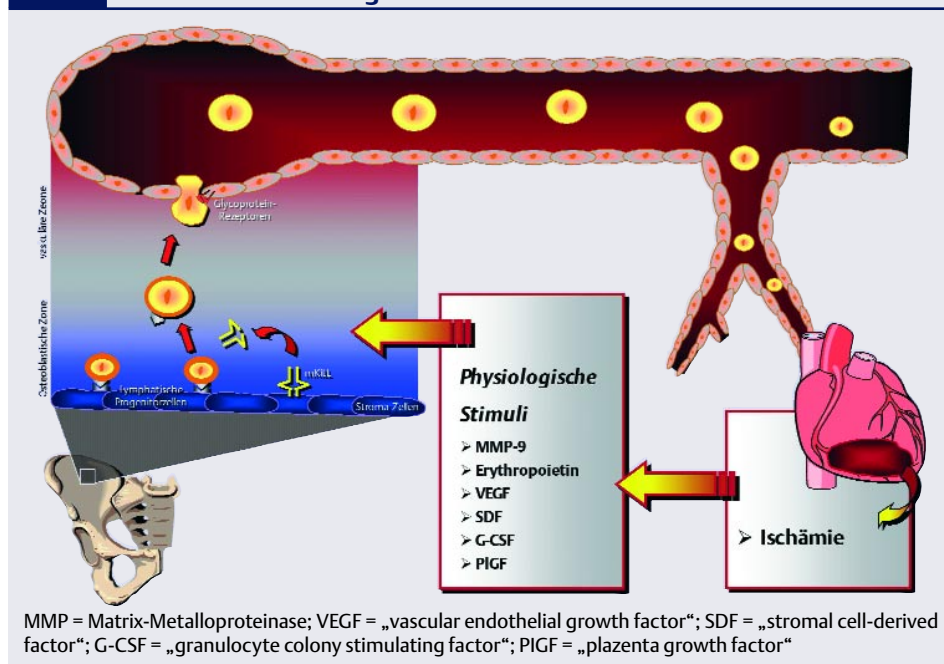
So sind hämatopoietische Progenitorzellen an der Neovaskularisation beteiligt, sie können sich in Parenchymzellen (z.B. Herzmuskelzellen) differenzieren (seltener auch fusionieren), und sie setzen verschiedene Zytokine frei. Diese parakrine Aktivität als „Zytokin-Fabrik“ verstärkt die physiologische Regeneration, an der auch im Myokard residente Progenitorzellen (Kardiomyoblasten) beteiligt sind. Derzeit ist jedoch noch nicht klar, welchen quantitativen Stellenwert die einzelnen Mechanismen (Neovaskularisation, Differenzierung, parakrine Aktivität) relativ zueinander haben.

Akuter Myokardinfarkt

An einer ersten klinischen Studie (6) nahmen insgesamt zehn Patienten teil, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten. Hier zeigte sich ein positiver Effekt der intrakoronar infundierten Knochenmarkstammzellen auf die lokale linksventrikuläre Funktion.

In einer weiteren, an unserer Klinik durchgeführten Studie wurden zum einen Knochenmarkstammzellen zum anderen auch zirkulierende, endotheliale Progenitorzellen intra-

Abb. 2 Mobilisation von Progenitorzellen aus dem Knochenmark

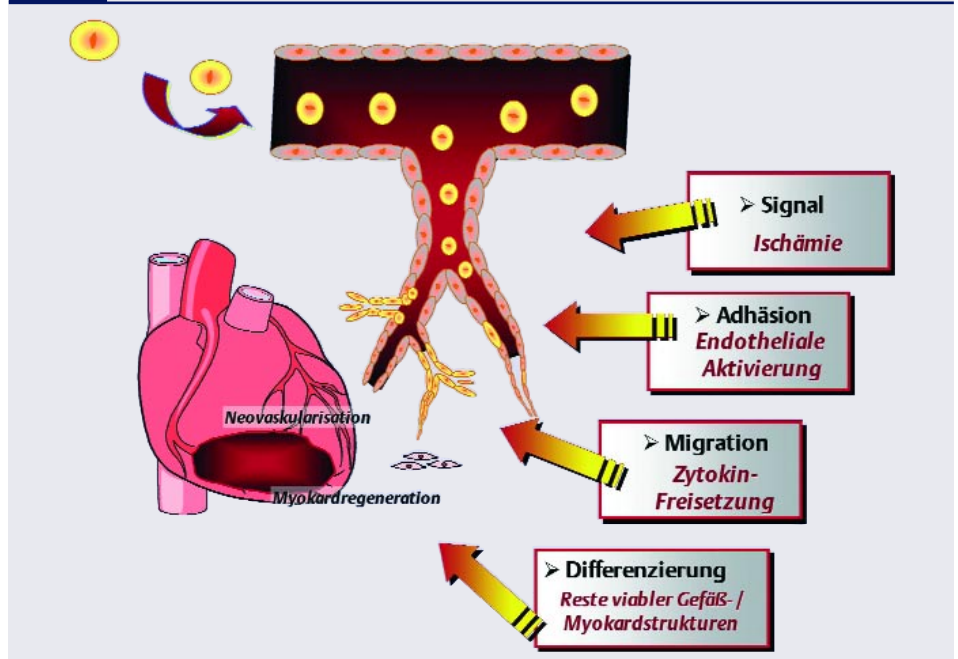


koronar infundiert (TOPCARE-AMI¹; 1, 2). Im Rahmen dieser Untersuchung wurden schlussendlich 59 Patienten drei bis sieben Tage nach erfolgreicher perkutaner Revaskularisation mittels Stentimplantation des Infarktgefäßes einer Progenitorzelltherapie zugeführt. Demnach ist die Behandlung mit beiden Typen der adulten Progenitorzellen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt machbar und sicher. Die Zellen wurden dabei während einer Niedrigdruck-Balldilatation mit passagerem Verschluss des Gefäßes für jeweils drei Minuten in das Koronargefäß infundiert, um die Adhäsion der Progenitorzellen zu unterstützen (Abb. 4).

In diesem Patientenkollektiv, das bereits initial einer optimalen Revaskularisationstherapie mittels Ballonangioplastie und Stentimplantation zugeführt wurde, zeigte sich eine deutliche, signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion von im Mittel etwa 9%, eine deutliche Verbesserung der regionalen Wandbewegung in den dysfunktionellen Wandabschnitten der Infarktregion und eine Reduktion des endsystolischen Ventrikelvolumens in der Behandlungsgruppe vier Monate nach dem akuten Ereignis.

Als Ursache für die Verbesserung dieser Funktionsparameter ist ein positiver Einfluss auf die Remodelingprozesse zu postulieren, da die mittels Magnetresonanztomographie erfasste, linksventrikuläre Geometrie ebenfalls eine signifikante Abnahme des endsystolischen linksventrikulären Volumens zeigte. Daneben erhöhte sich auch die Vitalität in den infarzierten Segmenten, welche mittels FGD-PET (Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie) bestimmt wurde. Echokardiografisch war eine deutliche Zunahme der regionalen Kontraktilität im Infarktareal nachzuweisen, die signifikant über das Ausmaß der so genannten kontraktilen Reserve nach akutem Myokardinfarkt hinausging. Zudem normalisierte sich innerhalb von vier Monaten die koronare Flussreserve im Infarktgefäß. Dieser Parameter spiegelt die Vaskularisation des

Abb. 3 „Homing“ von Progenitorzellen nach akutem Myokardinfarkt



Myokards wider, was die Hypothese unterstützt, dass eine progenitorzellinduzierte Neovaskularisation einen beträchtlichen Anteil am Therapieeffekt hat.

Eine kürzlich auf dem Kongress der „American Heart Association“ (AHA) vorgestellte randomisierte Studie bei 50 Patienten nach akutem Myokardinfarkt (BOOST²) kam zu vergleichbaren Ergebnissen (6): Die linksventrikuläre Funktion im MRT verbesserte sich in einer mit Knochenmark behandelten Gruppe um 6,7% – verglichen mit einer nur 0,7%igen Verbesserung in einer Kontrollgruppe.

Die bisherigen Untersuchungen weisen darauf hin, dass die intrakoronare Progenitorzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt sicher und machbar ist. Darüber hinaus ergaben sich viel versprechende Befunde, die auf eine deutliche Besserung der myokardialen Funktion durch die Therapie hindeuten. Nun sind weitere, größere randomisierte Studien notwendig, um die therapeutische Effektivität definitiv nachzuweisen.

¹ transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction

² bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration

Chronische ischämische Kardiomyopathie

Bei der chronischen ischämischen Herzkrankheit sind die Voraussetzungen für die Progenitorzelltherapie wesentlich schlechter als nach einem akuten Myokardinfarkt. Denn beim Myokardinfarkt ist das frisch ischämische Myokard für den Empfang der Zellen durch die Aktivierung des Endothels, die Expression von Rezeptoren und die Freisetzung von Botenstoffen bereits sensibilisiert.

Insofern versuchten einige Studiengruppen bei chronisch ischämischen Erkrankungen Knochenmarkszellen lokal intramuskulär in das

Abb. 4 Durchführung der intrakoronaren Zelltherapie

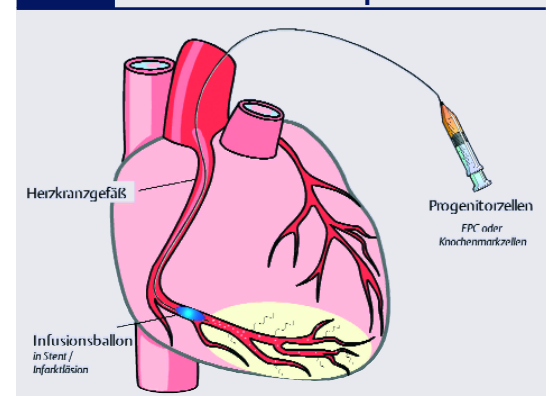
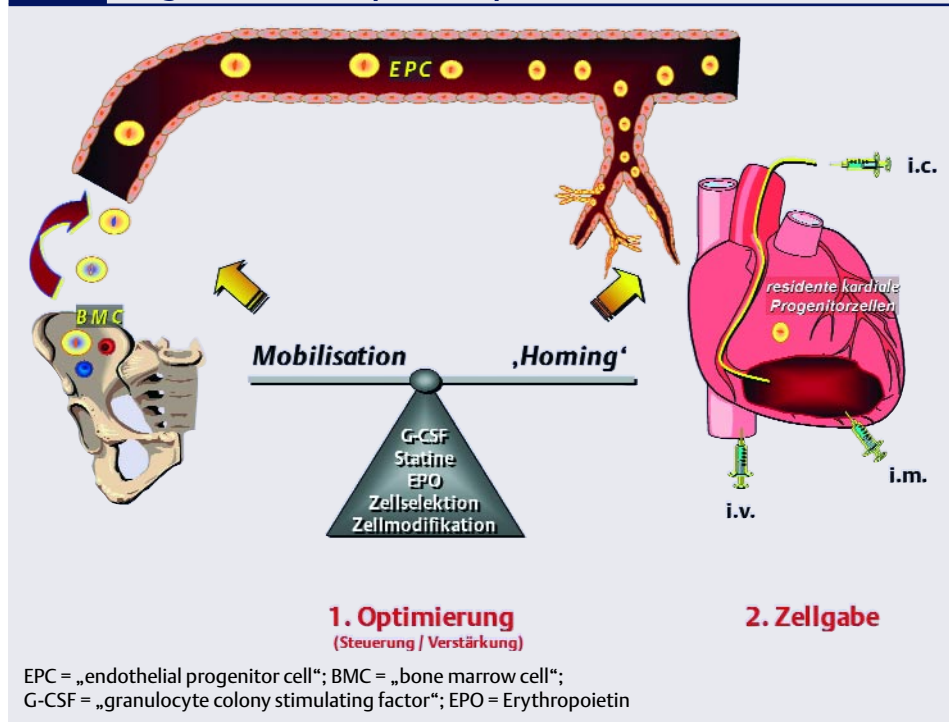


Abb. 5 Integriertes Zelltherapie-Konzept



Myokard zu injizieren (perkutan mit einer Injektionsnadel oder während einer herzchirurgischen Operation). Wenngleich günstige Effekte auf die Herzmuskelfunktion berichtet wurden, sind die Fallzahlen mit etwa fünf bis 14 Patienten in den einzelnen Studien noch zu gering, um über die Machbarkeit hinaus weit reichende Aussagen treffen zu können.

Vorläufige Ergebnisse der an unserer Klinik derzeit durchgeführten Untersuchungen mit hämatogener (intrakoronarer) Applikation von endothelialen Progenitor- oder Knochenmarkszellen (TOPCARE-CHF³) weisen ebenfalls auf eine Verbesserung der regionalen Kontraktilität im alten Infarktgewebe hin. Diese fällt jedoch geringer aus als bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt.

■ Perspektiven

Die Verwendung von Stamm- oder Progenitorzellen zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Prävention des Remodelings nach einem akuten Myokardinfarkt ist ein völlig neues Therapiekonzept. An-

ders als alle anderen derzeit verfügbaren medikamentösen Therapie-strategien zielt es nicht nur darauf ab, die Progression der Herzinsuffizienz aufzuhalten, sondern eröffnet erstmals die Perspektive, die Herzfunktion wieder zu regenerieren. Doch noch sind zahlreiche Fragen ungeklärt – beispielsweise welche Applikationsart oder welcher Zelltyp am besten geeignet ist.

In der TOPCARE-AMI-Studie waren Knochenmarkszellen (die eine Vielzahl von Zelltypen beinhalten) vergleichbar effektiv wie die etwas stärker differenzierteren endothelialen Progenitorzellen. Denkbar wäre es auch, lediglich bestimmte Subpopulationen zu benutzen. Ungeklärt ist allerdings, wie die besten Progenitorzellen identifiziert werden sollen, da selbst klassische Oberflächenmarker für Progenitorzellen (CD34, CD133) nicht sicher mit der tatsächlichen Progenitorfunktion der Zellen korrelieren.

Ziel wird es zukünftig sein, neben der direkten Gabe von Progenitorzellen auch die Komponenten der physiologischen Reparaturmechanismen (Mobilisation, Homing, Überleben und Differenzierung der Progenitorzellen) zu verstärken und

in die Zelltransplantation zu integrieren (Abb. 5). Dies könnte durch eine begleitende Pharmakotherapie geschehen, wie zum Beispiel mit G-CSF, der Progenitorzellen aus dem Knochenmark mobilisiert. Aber auch bekanntermaßen atheroprotektive Medikamente wie die Statine haben günstige Effekte auf die Anzahl und Funktion der im Blut zirkulierenden Progenitorzellen. Doch in Zukunft sind auch weiter reichende Interventionen denkbar. So wurden experimentell bereits Erfolge durch eine genetische Modifikation (Gentherapie) der Progenitorzellen erzielt.

Regeneration of Heart Funktion? – Stem Cell Therapy in Ischemic Heart Disease

Loss of contractile myocardial tissue after myocardial infarction is followed by a remodeling of the left ventricle and clinical manifestation of heart failure, associated with a reduced life expectancy. One possibility to counteract the remodeling process would be to regenerate cardiomyocytes and to improve neovascularization in the infarct area. Indeed, experimental studies demonstrate that transplantation of adult stem or progenitor cells such as circulating, endothelial progenitor cells (EPC) or progenitor cells derived from the bone marrow, is a therapeutic strategy to improve neovascularization and left ventricular function after myocardial infarction. Stem / progenitor cell therapy is a new therapeutic strategy which not only targets to delay progression of heart failure like conventional pharmacologic therapy, but rather intends to regenerate myocardial function. First clinical trials show, that patients treated with progenitor cells experienced an unexpectedly large improvement of left ventricular function and geometry as well as vascularization, indicating a beneficial effect of the progenitor cell treatment on the postinfarction course. Current as well as future studies will indicate whether the effect observed in the setting of an acute myocardial infarction will be transferred to the situation of chronic ischemic cardiomyopathy. In this case, probably, it will be necessary to

³ transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in chronic heart failure

use additional therapeutic means in order to enhance mobilization of progenitor cells from the bone marrow and/or to amplify homing of cells to the targeted ischemic myocardium.

Key Words

stem cell – angiogenesis – myocardial infarction – ischemic heart disease

Literatur

1. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009–3017
2. Britten MB, Abolmaali N, Assmus B et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 108: 2212–2218
3. Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. Stem cell repair of infarcted myocardium: an overview for clinicians. *Circulation* 2003; 108: 1139–1145
4. Korbli M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003; 349: 570–582
5. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161–1172
6. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913–1918

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. V. Schächinger
Medizinische Klinik IV – Kardiologie
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

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 Luderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhygiene:** 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 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



Internet-Adresse:
<http://www.thieme.de>; <http://www.klinikerz.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 1.10.2003

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
Postgiro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 0-705

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 DGKM 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, Arbeitskämpfe (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
IA-MED Lesermanalysen medizinischer Zeitschriften 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.