

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen

Schwarzacher SP

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9 (4)

121-124

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen

S. P. Schwarzacher

Das Endothel stellt als homogene Zellschicht nicht nur eine bedeutende Barrierefunktion dar, sondern reguliert aktiv die Permeabilität und die Adhäsion von Zellen. Die Funktion dieser Zellen wird wesentlich von biomechanischen Faktoren beeinflusst. Forschungen der letzten Jahre haben deutlich gezeigt, daß bereits eine geringe Beeinträchtigung der endothelialen Funktion Krankheitsprozesse wie Atherosklerose initiieren und auch fördern kann. Die Restitution der Endothelfunktion als therapeutisches Ziel ist daher ein Schwerpunkt der kardiologischen und angiologischen Forschung.

*The endothelium is not only a single cell layer with an important barrier function, but also regulates cell adhesion. The function of these cells is relatively influenced by mechanical and dynamic forces such as stress and strain. Extensive research within the last years prominently showed that deterioration of endothelial cells not only promotes diseases like atherosclerosis but also accelerates the disease process. This results in the fact that the restitution of endothelial function is one of the main targets of research in cardiology and angiology. **J Kardiol 2002; 9: 121–4.***

Das Endothel wurde ursprünglich für eine funktionslose Zellreihe gehalten, die die Grenze zwischen dem Lumen und der vaskulären Media bildet. Seit der Entdeckung des Endothels im Jahre 1929 hat die intensive Beforschung dieser Zellen große Aufschlüsse über deren Funktion erbracht und auch unser Verständnis über die Bedeutung dieser Zellen im Gefäßsystem vertieft. Speziell in der Atheroskleroseforschung hat die Bedeutung des Endothels nicht nur die Kenntnisse erweitert, sondern auch potentielle Therapieschemata kreiert. Im folgenden werden die wichtigsten Funktionen des Endothels zusammengefaßt.

Permeabilität des Endothels

Es erscheint logisch, daß den Endothelzellen – die das Gefäßsystem von innen her auskleiden – eine wesentliche Rolle in der Permeabilität zukommt, einerseits, um Zellen an der transendothelialen Passage zu hindern, andererseits, um diese zu ermöglichen. Abhängig vom Organ gibt es unterschiedlichste Dimensionen der Permeabilität. Im Gehirn zum Beispiel ermöglicht die dichte Barriere der Endothelzellen die Blut-Hirn-Schranke, in der Leber hingegen bestehen breite Zwischenräume, die die Passage von Zellen ermöglichen. Eine physiologische Endothelfunktion ist somit eine Voraussetzung einer normalen Organfunktion.

Verantwortlich für die Permeabilitätsänderungen sind die „tight junctions“ [1], deren Moleküle, die Cadherine, die eigentliche Barrierefunktion übernehmen. Durch Ausschüttung verschiedener Substanzen und auch durch Aufrechterhaltung des normalen Blutflusses kann so die Permeabilität den jeweiligen Anforderungen angepaßt werden. Gibt es Störungen in der Permeabilität, kommt es zu Veränderungen des Organs; andererseits können vereinzelte pathologische Zustände wiederum die Permeabilität des Endothels verändern. Ein gutes Beispiel für die pathologische Störung des Endothels ist die Einwanderung von Albumin beim Diabetiker, wobei es nicht nur zur Störung der Basalmembran, sondern auch zur Störung des Endothels kommt.

Eine weitere wesentliche Rolle kommt der Permeabilität während der Entstehung der Atherosklerose zu. Durch eine funktionelle sowie eine strukturelle Schädigung kommt es zu einer Erweiterung der interendothelialen Zwischen-

räume. Dies gibt bereits adhärierenden Zellen und auch Molekülen verschiedener Art die Möglichkeit, das Endothel zu passieren und subintimal angereichert zu werden. Baron und Mitarbeiter [2] stellten fest, daß die Permeabilität des Endothels auch wesentlich über thrombogene Substanzen und cGMP geregelt wird. Kommt es durch Hypoxie oder Produktion von Sauerstoffradikalen zu einer Beeinträchtigung der Endothelfunktion und Syntheseleistung des wichtigsten Enzyms, der NO-Synthase (siehe unten), ist die Permeabilität automatisch mit betroffen [3–5]. So können Zellen, wie Monozyten und Makrophagen, aber auch oxidierte LDL-Moleküle leichter subendothelial abgelagert werden und ihrerseits durch Synthese von Zytokinen die Permeabilität weiter erhöhen.

Grundsätzlich wurde auch erkannt, daß die initialen inflammatorischen Prozesse, wie die Produktion von Histamin und Serotonin, zu einer Permeabilitätssteigerung führen, was die transendotheliale Zellmigration zusätzlich erleichtert [6].

Endothel und Zelladhäsion

Direkt verbunden mit der Barrierefunktion des Endothels ist die Eigenschaft der Endothelzellen, eine Adhäsion von Zellen zu verhindern. Unter physiologischen Bedingungen kommt es zu keinem Anhaften von Zellen an der Oberfläche (Abb. 1 und 2). Während der Entstehung der Atherosklerose allerdings verändert sich die Situation drastisch. Die Endothelzellen exprimieren an der Oberfläche sogenannte Adhäsionsmoleküle, die dann das Adhären von Zellen erleichtern. Zahlreiche Studien haben nachgewiesen, daß Moleküle wie VCAM-1, ICAM und ELAM, sowie auch Selektine für diese Adhäsion verantwortlich sind [7–10]. Durch den Blutfluß können diese Moleküle abgeschert werden und sind dann vermehrt im Plasma zu finden. Sowohl bei atherosklerotischen Krankheitsbildern als auch im Rahmen von Vaskulitiden können erhöhte Spiegel dieser Substanzen nachgewiesen werden, was als indirekter Ausdruck einer krankhaften Endothelfunktion gewertet werden kann.

Die vermehrte Adhäsion von Zellen an das Endothel wird begleitet von chemotaktischen Mechanismen, die zur transendothelialen Migration von Leukozyten und Monozyten beitragen. Man konnte in Läsionen die Expres-

Aus der Abteilung Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Innsbruck.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Severin Schwarzacher, Abteilung Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck; E-Mail: severin.schwarzacher@uklibk.ac.at

sion von MCP-1, dem chemotaktischen Protein, feststellen, das wesentlich zur Migration von Entzündungszellen beiträgt. Durch diese Mechanismen wird der „Grundstein“ für eine atherosklerotische Läsion gebildet, und dem Endothel kann zurecht eine Schlüsselrolle in der Entstehung einer atherosklerotischen Plaque zugeschrieben werden.

Entscheidend beeinflusst werden sowohl die Anzahl der Zellen als auch die Migration von Zytokinen, die stark proinflammatorisch wirken. IL-1 und IL-6 (Interleukine) führen zu einer Verstärkung der Zelladhäsion sowie der Migration. In instabilen atherosklerotischen Läsionen kann auch – im Gegensatz zur stabilen Situation – eine massive Anreicherung von IL-6 erkannt werden [11]. Offensichtlich tragen diese Zytokine durch ihre Lokalisation im endothelialen und subendothelialen Raum wesentlich zur Destabilisierung der sogenannten Plaqueschulterregion bei. Durch die zusätzliche Synthese von sogenannten Metalloproteasen kommt es auch zur Zersetzung von Bindegewebsstrukturen, die die Ruptur einer Plaque herbeiführen können.

Verwandt mit dem Problem der Zelladhäsion ist die anti-thrombotische Eigenschaft eines gesunden Endothels. Nur bei intaktem Endothel kommt es zur Ausbildung von fibrinolytischen Molekülen, wie z. B. dem plasminogenaktivierenden Faktor. Die normalen Endothelzellen bilden auch Thrombomodulin, das Thrombin deaktiviert [12]. Bei Schädigung der Zellen wird dieser Faktor nicht mehr gebildet, und das sonst antithrombogen wirkende Endothel wird thrombogen. Dies ist naturgemäß ein sehr relevanter additiver Faktor in der Entstehung und Progression der Atherosklerose, da bekannt ist, daß thrombogene Mechanismen eine wesentliche Rolle spielen.

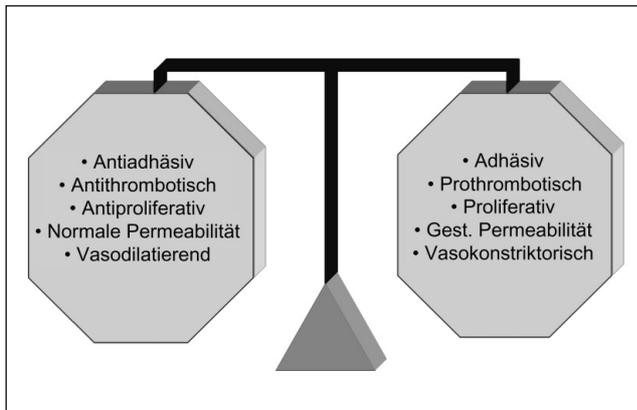


Abbildung 1: Normale Endothelfunktion

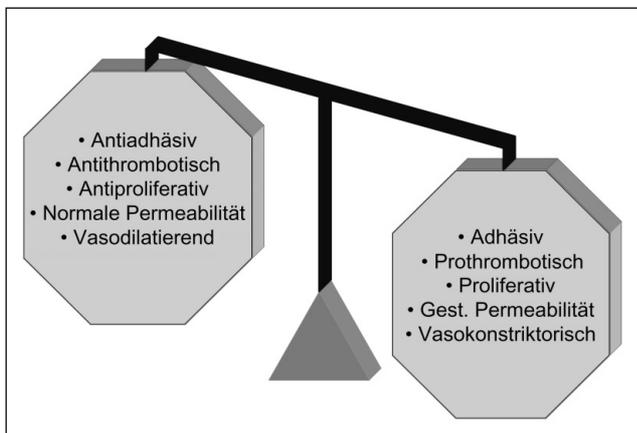


Abbildung 2: Endotheldysfunktion

Das Zusammenspiel der verschiedenen Vorgänge und insbesondere die zunehmende Zelladhäsion und subendotheliale Ablagerung von Zellen und Molekülen resultieren in einer massiven Destabilisierung der Zellstrukturen, was sich in der Ruptur einer Plaque bemerkbar machen kann. Dies führt dann zur akuten Thrombose oder zum kompletten Verschluss des Gefäßes.

Da ein erkranktes Endothel nicht morphologisch erkannt werden kann, stellt sich die Frage, woran man eine initiale Funktionsstörung erkennen kann. Offensichtlich ist die physiologische endothelmedierte Vasodilatation einer der ersten Marker einer Dysfunktion. Noch vor der Entdeckung der Existenz der Dysfunktion ist eine pathologische Vasokonstriktion auf Acetylcholin – das normalerweise eine Vasodilatation hervorruft – in Studien bearbeitet worden [13–16]. In Gefäßen, in denen morphologisch keine Veränderung oder Stenose feststellbar war, führte die intraarterielle Infusion von Acetylcholin statt zur Vasodilatation zur Vasokonstriktion.

In einer Studie, in der wir die Expression von Adhäsionsmolekülen und gleichzeitig endothelabhängige Vasodilatation testeten, konnten wir feststellen, daß das Ausmaß der Expression mit der Reduktion der Vasodilatation direkt assoziiert ist [16].

Nach dem bisher Gesagten stellt sich die Frage, was eigentlich für die diversen Endothelfunktionen verantwortlich ist. Wie schon oben erwähnt, wurde festgestellt, daß Gefäße auf Acetylcholin nur bei intaktem Endothel dilatierten. Bei nicht intaktem Endothel kam es zur Vasokonstriktion. Diese Beobachtung ließ den Schluß zu, daß offensichtlich eine Substanz produziert wird, die zu dieser Vasodilatation führt, und v. a., daß diese Substanz vom Endothel synthetisiert werden muß. Dieser sogenannte EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) wurde als Stickoxid (NO) identifiziert und wird über die Aminosäure L-Arginin mittels eigener Enzyme synthetisiert (Abb. 3). Diese Enzyme (Nitric Oxide Synthase) gibt es in verschiedenen Isoformen, wobei es induzierbare und endothelständige gibt. Intensive Forschungen der letzten Jahre haben festgestellt, daß der wesentlichste Mechanismus der physiologischen Endothelfunktion auf der ausreichenden Synthese von NO beruht und daß bereits eine geringe Beeinträchtigung dieser Funktion ausreicht, um die Funktion des Endothels zu verändern. NO kann also mit dem heutigem Wissen als ein Schlüssel-molekül für die Aufrechterhaltung der Endothelfunktion angesehen werden.

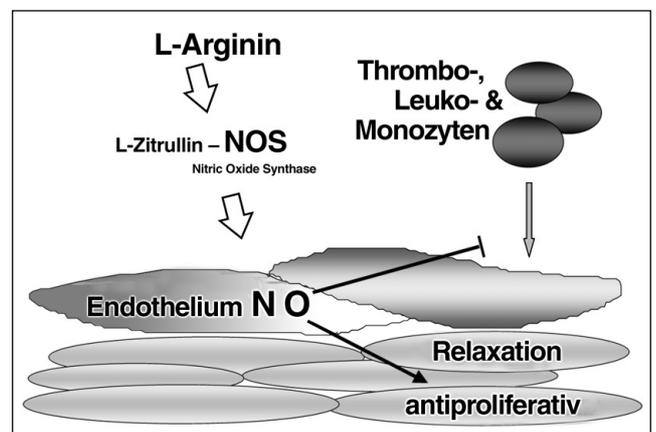


Abbildung 3: Schematische Darstellung der NO-Synthese

Eine Dysfunktion des Endothels ist immer mit einer pathologisch verminderten Produktion von NO verbunden, eine Tatsache, die in vielen Studien dargestellt werden konnte.

Zusätzlich kommt es bei Krankheitsbildern wie Hypertonie oder Diabetes mellitus zur Synthese von endogenen Hemmern, die zu verminderter NO-Synthese führen. Diese methylierten Verbindungen von L-Arginin werden als falsche Substrate in die Synthese eingebaut und verhindern so die physiologische NO-Produktion [17]. Weiters wurden bei der essentiellen Hypertonie selektive Störungen der zellulären NO-Synthese festgestellt, die die NO-Synthese reduzieren [18].

Neben diesen Synthesestörungen produziert das Endothel auch andere Moleküle, die relevante pathophysiologische Bedeutung haben. Eines der wesentlichsten dieser Moleküle ist Endothelin, ein Vasokonstriktor. Offensichtlich ist dieses Endothelin bei Krankheitsbildern wie der Hypertonie und der Herzinsuffizienz erhöht, was die Situation verschlimmert [19]. Eine Therapie mit einem Rezeptorantagonisten von Endothelin brachte erste, ausgesprochen hoffnungsvolle, klinische Ergebnisse [20].

Neben NO werden auch andere Moleküle vom Endothel produziert, die vasoaktive Fähigkeiten besitzen. Die Entdeckung des „Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor“ ist noch nicht lange her und das Molekül noch nicht im Detail identifiziert. Der EDHF ist ebenfalls ein potenter Vasodilatator und wird mit großer Wahrscheinlichkeit über das Enzym Cytochrom P 450 2C synthetisiert.

Biomechanische Faktoren und das Endothel

Die Endothelzellen stehen naturgemäß unter beträchtlichem Einfluß biomechanischer Faktoren, wie Flußdruck und Wandbewegungsänderungen. Diese Faktoren spielen sowohl für die geographische Ausrichtung der Zellen als auch für deren Wachstum eine große Rolle. Zusätzlich werden auch die vielschichtigen Funktionen der Endothelzellen wesentlich vom Strömungsverhalten des Blutflusses beeinflusst. Einige Studien konnten zeigen, daß Veränderungen des „shear stress“ sowie des zyklischen Kontraktionsablaufes des Gefäßes die Synthese vasoaktiver Substanzen wie NO wesentlich beeinflussen können [21–23]. Erst kürzlich konnte auch im vaskulären Endothel, speziell in Gebieten mit turbulentem Fluß (Astabgänge, Bifurkationen), ein Netzwerk dendritischer Zellen festgestellt werden, welches bei normalen Flußbedingungen nicht existiert [23, 24]. Diese Zellen dürften für eine lokale Umstrukturierung der Zellen in diesem Bereich verantwortlich sein, wobei in erster Linie die Endothelzellen betroffen sind. Man kann also davon ausgehen, daß die Veränderung der Endothelzellstruktur ein initialer Schritt in Richtung Atherosklerose ist.

Offensichtlich beeinflusst der Blutfluß nicht nur das Endothel, sondern über dieses auch indirekt das Wachstumsverhalten glatter Muskelzellen. Erste Studien in dieser Richtung konnten zeigen, daß das sogenannte Remodellingverhalten in Gefäßen maßgeblich vom Fluß und der Synthese von Faktoren durch die Endothelzellen beeinflusst wird. Ward und Kollegen konnten in einem Low Flow-Modell eine Verkleinerung der Gefäßgesamtfläche erkennen, während bei hohem Fluß der Gefäßdiameter zunahm [25].

Wir konnten dies in einer klinischen Studie ebenfalls feststellen, indem wir koronaren Fluß in Relation zum Plaquewachstum und dem vaskulären Remodelling stellten. In Gefäßen mit erhaltener koronarer Flußreserve konnten sowohl vermehrt exzentrische Plaques als auch ein ausgeprägtes Remodelling festgestellt werden. Dies war in Gefäßen mit reduzierter Flußreserve nicht der Fall [26].

Ausblick

Die Bedeutung des Endothels wurde innerhalb der letzten Jahre erkannt, wobei sicherlich noch nicht alle Details und Mechanismen gänzlich geklärt sind. Insbesondere für die Atherosklerose, die koronare Herzkrankheit und auch für Hypertonie, Diabetes und Schockzustände spielen die Endothelzellen eine wesentliche Rolle.

Durch die wachsenden Erkenntnisse gibt es nun erstmals therapeutische Ansätze, die darauf abzielen, die Zellen an sich zu verändern und nicht nur rein morphologisch zu arbeiten (z. B. PTCA). Ein zukunftsweisender Aspekt ist sicherlich der gentherapeutische Ansatz, mit dem die Zellen direkt beeinflusst werden können.

Literatur

1. Bundgaard M. The three-dimensional organization of tight junctions in a capillary endothelium revealed by serial-section electron microscopy. *J Ultrastruct Res* 1984; 88: 1–17.
2. Baron DA, Lofton CE, Newman WH, Currie MG. Atriopeptin inhibition of thrombin-mediated changes in the morphology and permeability of endothelial monolayers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3394–8.
3. Draijer R, Atsma DE, van der Laarse A, van Hinsberg VWM. CGMP and nitric oxide modulate thrombin induced endothelial permeability. Regulation via different pathways in human aortic and umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 199–208.
4. Kohn S, Nagy JA, Dvorak HF, Dvorak AM. Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. *Lab Invest* 1992; 67: 596–607.
5. Westendorp RGJ, Draijer R, Meinders AE, van Hinsberg VWM. CGMP mediated decrease in permeability of human umbilical and pulmonary artery endothelial cell monolayers. *Circ Res* 1994; 31: 42–51.
6. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation: The effect of histamin and serotonin on vascular permeability. An electron microscope study. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 11: 571–605.
7. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 1997; 96: 934–40.
8. Niebauer J, Schwarzacher SP, Hayase M, Wang B, Kernoff RS, Cooke JP, Yeung AC. Local L-arginine delivery after balloon angioplasty reduces monocyte binding and induces apoptosis. *Circulation* 1999; 100: 1830–5.
9. Smith CW, Kishimoto TK, Abbassi O, Hughes BJ, Rothlein R, McIntire LV, Butcher E, Anderson DC. Chemotactic factors regulate lectin adhesion molecule-1 (ELAM-1) in vitro. *J Clin Invest* 1991; 87: 609–18.
10. Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, Yee E, Rosa M, Osborn L, Chi Rosso G, Newman B, Lobb R, Harlan JM. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells. *Blood* 1990; 76: 965–70.
11. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and IL-6 in human coronary atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101: 1372–8.
12. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalco J, Zimmermann GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527–61.
13. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046–50.
14. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassege E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986; 7: 37–44.
15. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.
16. Krejcy K, Schwarzacher SP, Ferber W, Plesch C, Cybulsky M, Weidinger F. Expression of VCAM-1 in rabbit iliac arteries is associated with vasodilator dysfunction of regenerated endothelium following balloon injury. *Atherosclerosis* 1996; 122: 59–67.

17. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, Kruszelnicka O, Kokot F, Dubiel JS, Froehlich JC. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652–8.
18. Cardillo C, Kicoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851–6.
19. Miller RC, Pelton JP, Huggins JP. Endothelins: from receptors to medicine. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 54–60.
20. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 784–90.
21. Wilson E, Mai Q, Sudhir K, Weiss RH, Ives HE. Mechanical strain induces growth of vascular smooth muscle cells via autocrine action of PDGF. *J Cell Biol* 1993; 123: 741–7.
22. Awolesi MA, Widmann MD, Sessa WC, Sumpio BE. Cyclic strain increases endothelial nitric oxide synthase activity. *Surgery* 1994; 116: 439–44.
23. Millonig G, Niederegger H, Rabl W, Hochleitner BW, Hoefler D, Romani N, Wick G. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *ATVB* 2001; 21: 503–8.
24. Schwarzacher SP, Tsao PS, Ward M, Hayase M, Niebauer J, Cooke JP, Yeung AC. Effects of stenting on adjacent vascular distensibility and neointima formation: role of nitric oxide. *Vasc Med* 2001; 6: 139–44.
25. Ward MR, Tsao PS, Agrotis A, Dilley RJ, Jennings GL, Bobik A. Low blood flow after angioplasty augments mechanisms of restenosis. *ATVB* 2001; 21: 208–13.
26. Schwarzacher SP, Uren NG, Ward MR, Schwarzkopf A, Gianetti N, Hunt S, Fitzgerald PJ, Oesterle SN, Yeung AC. Determinants of coronary remodeling in transplant coronary disease. *Circulation* 2000; 101: 1384–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)