

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Serum-Sclerostin als klinischer
Parameter in der Osteologie**

Gasser RW

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2012; 19 (4), 153-156

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Serum-Sclerostin als klinischer Parameter in der Osteologie

R. W. Gasser

Kurzfassung: Das Glykoprotein Sclerostin wird in Osteozyten gebildet und sezerniert, es ist ein wirksamer Hemmfaktor für die Knochenneubildung durch Osteoblasten und kann die Apoptose von reifen Osteoblasten induzieren. Sclerostin ist somit ein negativer Regulator der Knochenneubildung. Der molekulare Wirkmechanismus funktioniert über eine Blockade des „Wnt-signalings“ an der Osteoblasten-Zellmembran durch Sclerostin, als Folge davon resultiert eine verminderte Knochenformation. Die Sclerostin-Serumspiegel zeigen eine positive Korrelation mit dem Lebensalter, aber auch mit dem Knochenmineralgehalt. Eine negative Korrelation ergab sich mit Osteocalzin, Kalzium, Parathormon, Östrogen und der physischen Aktivität. Bei verschiedenen Krankheitsbildern ergaben sich signifikante Änderungen des Serum-Sclerostinspiegels, wie etwa bei Immobilisierung, primärem Hyperparathyreoidismus, multiplem Myelom oder Diabetes mellitus

Typ II. Auch knochenwirksame Therapien beeinflussen den Sclerostinspiegel. Die Sclerostin-Serumspiegel in verschiedenen klinischen Situationen zeigen bisher teilweise widersprüchliche Werte, sodass weitere Studien zur Etablierung des Stellenwertes der Sclerostinbestimmung in der klinischen Praxis erforderlich sind.

Schlüsselwörter: Sclerostin, Osteozyt, Wnt-signalizing, Knocheninformationshemmung, Sclerostin-Serumspiegel, klinische Relevanz

Abstract: Serum Sclerostin – A Clinical Parameter in Osteology. The glycoprotein sclerostin is produced and secreted by osteocytes, it inhibits bone formation efficiently in osteoblasts and can induce apoptosis of mature osteoblasts. Therefore osteocalcin is a negative regulator of bone formation. Inhibition of “Wnt-signalizing” at the cell membrane of osteoblasts is the molecular mechanism by which sclerostin reduces bone

formation. Sclerostin serum levels correlate positively with age, but also with bone mineral density, and correlate negatively with osteocalcin, calcium, parathyroid hormone, estrogen, and physical activity. In various diseases significant changes of serum sclerostin levels were found, as in immobilization, primary hyperparathyroidism, multiple myeloma, or diabetes mellitus type II. Bone efficient therapies also influence serum sclerostin levels. However, evaluation of serum sclerostin levels in various clinical situations has shown partly discrepant results until now. Therefore further studies are needed in order to establish the importance of sclerostin determination in the clinical setting. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (4): 153–6.

Key words: sclerostin, osteocyte, Wnt-signalizing, inhibition of bone formation, sclerostin serum level, clinical relevance

■ Sclerostin – ein neuer Regulator im Knochenstoffwechsel

Sclerostin ist ein Protein, das in Osteozyten gebildet und sezerniert wird; es hemmt die Knochenneubildung durch Osteoblasten und kann die Apoptose von reifen Osteoblasten induzieren. Sclerostin ist somit ein negativer Regulator der Knochenneubildung, dessen Bedeutung in letzter Zeit zunehmend erkannt wurde [1].

Sclerostin ist ein Glykoprotein aus der DAN-Familie, es hemmt die Knochenneubildung durch Osteoblasten über Blockierung des „Wnt-signalings“ an der Osteoblasten-Zellmembran. Abbildung 1 illustriert die Wirkungsweise von Sclerostin auf die Knochenformation. Der für die Auslösung der Knochenformation verantwortliche „Wnt-signalizing pathway“ an der Zellmembran des Osteoblasten und seine Inhibierung durch Sclerostin und andere Wnt-Antagonisten (z. B. Dickkopf 1 [Dkk]) wird in Abbildung 2 schematisch dargestellt [2].

Die Charakterisierung von Sclerostin erfolgte bei zwei seltenen sklerosierenden Knochenerkrankungen, Sclerosteose [3] und Van Buchem Disease [4]. Die Erkrankungen sind durch einen Sclerostinmangel bedingt. Dies führt zu endostaler Hyperostose und progressiver generalisierter Osteosklerose, der Knochen ist dabei jedoch normal mineralisiert. Bei der Sclerosteose besteht ein Defekt am Sclerostin- (SOST-) Gen, daraus folgt eine verminderte Sclerostinproduktion in den Osteozyten, während bei der Van-Buchem-Erkrankung ein genetischer

Defekt „downstream“ vom SOST-Gen liegt; dadurch ist die Sclerostinbildung ebenfalls gestört. Typische Manifestationen der Erkrankung finden sich in Kiefer- und Schädelknochen, der intrakranielle Druck steigt, auch Nervenlähmungen sind die Folge [5].

Die Ausschaltung des negativen Knochenregulators Sclerostin durch einen Sclerostin-Antikörper ist ein vielversprechendes

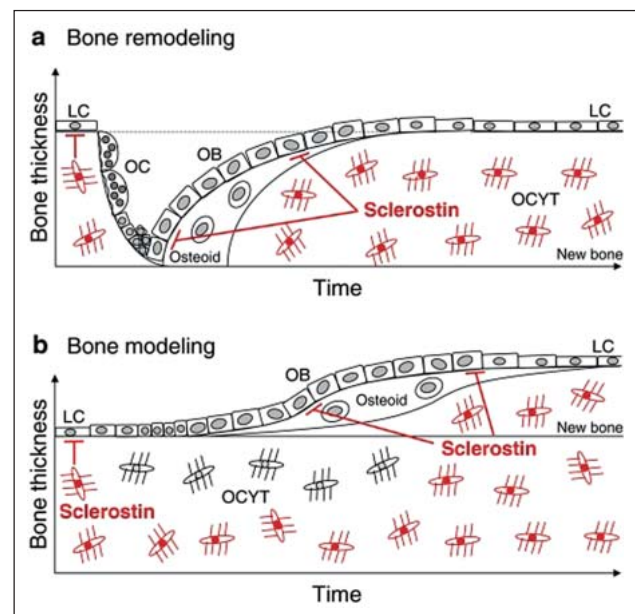


Abbildung 1: Sclerostin – Wirkmechanismus. (a) Bone remodeling: Sclerostin, sezerniert von frisch eingebetteten Osteozyten, hemmt die Knochenbildung in Osteoblasten und verhindert eine Knochenüberproduktion. (b) Bone modeling: Einerseits werden durch Sclerostin die „lining-cells“ in Ruhestellung gehalten und eine De-novo-Knochenbildung verhindert, andererseits gleiche Wirkung wie in (a). Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Clemens W. G. M. Löwik aus [1].

Eingelangt am 16. April 2012; angenommen nach Revision am 20. Juli 2012

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at

zukünftiges knochenanaboles Therapiekonzept in der Behandlung der Osteoporose, dazu wurden mehrere Studien mit Tierversuchen durchgeführt [5]. In der ersten Studie am Menschen (Männer und postmenopausale Frauen) bewirkte eine einzige Injektion eines Sclerostin-Antikörpers einen dosisabhängigen Anstieg von Knochenaufbaumarkern und Abfall des Resorptionsmarkers Serum-C-Telopeptid sowie eine Zunahme der Knochenmineraldichte [6]. Klinische Phase-II-Studien dazu werden derzeit durchgeführt.

■ Serum-Sclerostin – ein klinischer Parameter in der Diagnostik des Knochenstoffwechsels

Zur quantitativen Bestimmung von Serum-Sclerostin steht ein Enzym-Immunoassay zur Verfügung – Sclerostin (SOST) ELISA®, Biomedica Wien. Als Standard-Range wird 0–240 pmol/l angegeben (1 pg/ml = 0,044 pmol/l).

Welche klinische Wertigkeit hat die Bestimmung von Serum-Sclerostin? Im Folgenden soll nun ein Überblick über die bisherige Literatur zu dieser Fragestellung gegeben werden.

■ Serum-Sclerostin bei Gesunden

Bei einem Kollektiv von 362 Normalpersonen (Frauen und Männer) fanden Mödder et al. [7] einen Serum-Sclerostinanstieg parallel zum Alter; Männer hatten höhere Sclerostinwerte als Frauen (größere Knochenmasse?). Die Sclerostinwerte waren pro vorhandener Knochenmasse bei älteren Personen höher als bei jüngeren.

Eine Studie von Amrein et al. [8] an gesunden Erwachsenen bestätigte die positive Korrelation von Serum-Sclerostin und

Alter. Auch Body-Mass-Index und Knochenmineralgehalt waren mit Serum-Sclerostin positiv korreliert, während Osteokalz und Serum-Kalzium eine negative Korrelation zu Serum-Sclerostin aufwiesen. Allerdings war nach Korrektur für Alter, eGFR, Knochenmineralgehalt, Body-Mass-Index und physische Aktivität kein statistischer Unterschied zwischen Sclerostinwerten bei Männern und Frauen mehr nachweisbar. Interessant ist weiters, dass die am meisten körperlich aktive Quartile der Probanden signifikant niedrigere Sclerostinspiegel als die am wenigsten aktive Quartile hatte [8].

Eine Östrogen-Gabe bei postmenopausalen Frauen senkt die Sclerostinwerte im Blut um 27 % [9]. Auch bei älteren Männern, deren Östrogen- und Testosteronproduktion supprimiert wurde, konnte durch darauffolgende Östrogengabe, nicht aber durch Testosterongabe der Sclerostinanstieg, der einer Sexualhormondefizienz folgt, verhindert werden [9]. Teilweise dürfte die antiresorptive Wirkung von Östrogen über Änderungen in der Sclerostinproduktion erfolgen.

In einer Studie von Polyzos et al. [10] wurde bei postmenopausalen Frauen eine positive Korrelation von Serum-Sclerostin und BMD bzw. T-Score in der LWS gefunden.

Die Studie von Mirza et al. [11] zeigte eine negative Korrelation von Serum-Sclerostin zu Parathormon und Östrogen bzw. dem freien Östrogen-Index bei postmenopausalen Frauen. Sclerostin könnte demnach ein Serum-Marker für Effekte von PTH und Östrogen auf die Knochenmasse sein.

■ Serum-Sclerostin bei verschiedenen Krankheitsbildern

Knochenverlust bei Immobilisation

In einer Studie bei Patienten mit Knochenmasse-Verlust durch Immobilisation (nach Apoplex, mindestens 6 Monate Beob-

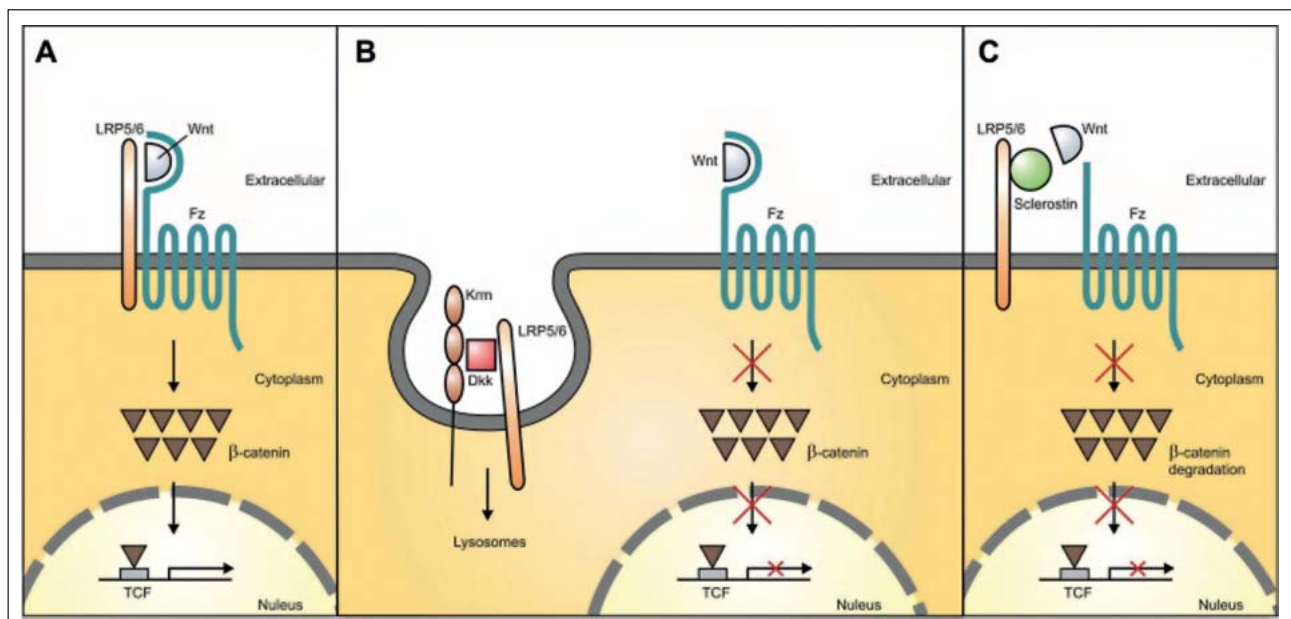


Abbildung 2. Der kanonische Wnt/β-Catenin-signaling pathway an der Osteoblasten-Zellmembran und seine extrazelluläre Regulation. **(A)** Wnt-signaling wird getriggert, wenn Wnt-peptide an Korezeptor-Komplex (LRP5/6 und Frizzled receptor [Fz]) bindet, β-Catenin wird dann akkumuliert und induziert Knochenformation. **(B)** Dickkopf 1 (Dkk) – ein Wnt-Antagonist – und Kremen (Krm) bilden einen Proteinkomplex mit LRP5/6 und inhibieren damit den Wnt-signaling pathway → keine Knochenformation. **(C)** Sclerostin inhibiert den Wnt-signaling pathway durch Bindung an den LRP5/6-Komplex → keine Knochenformation. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus [2].

achtung) wurde ein signifikanter Anstieg von Serum-Sclerostin im Vergleich zu Kontrollen gefunden [12]. Gleichzeitig korrelierte Serum-Sclerostin negativ mit Serum-knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und positiv mit Serum-Crosslaps.

Erkrankungen der Nebenschilddrüsen

Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus weisen signifikant niedrigere Serum-Sclerostinwerte auf als Patienten, die nach Operation bezüglich des Hyperparathyreoidismus in Remission waren [13, 14]. Diese negative Korrelation von PTH und Sclerostin spricht für eine Downregulation des SOST-Gens durch PTH.

Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus war Serum-Sclerostin signifikant höher als bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus oder Kontrollpersonen [15].

Multiple Myelom

Patienten mit aktivem multiple Myelom hatten signifikant erhöhte Serum-Sclerostinwerte verglichen mit Kontrollen und Patienten mit monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) [16]. Serum-Sclerostin korrelierte negativ mit knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und positiv mit CTX. Serum-Sclerostin korrelierte positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung. Patienten mit den höchsten Sclerostinwerten hatten eine deutlich geringere Überlebenszeit als die mit niedrigeren Werten. Eine Monotherapie des multiplen Myeloms mit Bortezomid führte zu einem Abfall der Sclerostinspiegel.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ II ist mit einem erhöhten Frakturrisiko ohne entsprechende Abnahme der Knochendichte assoziiert, wobei eine verminderte Knochenqualität wesentlich beteiligt ist. Möglicherweise spielt bei der „diabetischen Osteopathie“ eine Störung im Wnt-Signaling eine entscheidende Rolle. Garcia-Martin et al. untersuchten daher die Sclerostinspiegel bei Typ-II-Diabetikern in Korrelation mit dem Knochenstoffwechsel [17]. Dabei waren die Sclerostinspiegel bei Typ-II-Diabetikern im Vergleich zu Kontrollen höher, wobei sich eine Signifikanz im Gesamtkollektiv und bei Männern ergab. Die Sclerostinspiegel waren positiv korreliert mit der Diabetes-Dauer und dem HbA_{1c}-Wert, aber auch mit der Knochendichte. Eine negative Korrelation der Sclerostinspiegel ergab sich mit Parathormon und den Knochenumbau markern. Sclerostin war niedriger bei osteoporotischen als bei nicht osteoporotischen Diabetikern. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde muss weiter geklärt werden. Es wird diskutiert, dass eine Störung des Wnt-Signalings bei Diabetes mellitus II über eine verminderte Osteoblastogenese letztendlich zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führt.

Eine Cross-sectional-Studie von Gennari et al. [18] an Typ-I- und -II-Diabetikern bestätigte die Erhöhung der Sclerostinspiegel bei Typ-II-Diabetes im Vergleich zu Kontrollen und Typ-I-Diabetes. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch, dass die PTH-bedingte Suppression von Sclerostin bei Diabetes Typ I und II wahrscheinlich beeinträchtigt ist (keine negative Korrelation zwischen PTH und Sclerostin); dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Garcia-Martin et al. [17].

Van Lierop et al. [19] konnten zeigen, dass eine Pioglitazon-Therapie bei Typ-II-Diabetikern die Sclerostinspiegel weiter steigert. Dies könnte zum erhöhten Knochenbruchrisiko bei einer Glitazon-Therapie beitragen.

■ Sclerostin – Frakturrisiko

Arasu et al. [20] fanden bei älteren Frauen (> 65 Jahre) eine Assoziation hoher Serum-Sclerostinspiegel mit einem größeren Risiko für Hüftfrakturen. Auch in dieser Studie fand sich eine positive Korrelation von Serum-Sclerostin und Knochenmineraldichte ohne plausible Erklärung. Bei Patientinnen mit hohem Sclerostin und niedriger Knochenmineraldichte zeigt sich jedoch das höchste Frakturrisiko für das Hüftgelenk.

■ Knochenwirksame Therapie und Sclerostin

Eine 6-monatige Osteoporosetherapie mit Risedronat führte zu einem Anstieg von Sclerostin, eine Behandlung mit Teriparatid zeigte keinen Einfluss auf die Sclerostinspiegel [10].

Drake et al. [21] konnten zeigen, dass Serum-Sclerostin durch eine kurzzeitige Gabe von PTH 1-34 über 14 Tage bei postmenopausalen Frauen supprimiert wird. Die zirkulierenden Sclerostinspiegel korrelierten mit dem Knochenmarkplasmaspiegel, getestet an einem Subset der Patienten am Ende der PTH-1-34-Gabe. Es könnte daher die knochenanabole Wirkung von PTH teilweise durch Sclerostin-Suppression und konsekutive Aktivierung des Wnt-Signalings erklärt werden.

Chung et al. [22] untersuchten die Auswirkung einer antiresorptiven Therapie mit Raloxifen oder Bisphosphonaten (Alendronat oder Risedronat) auf die Sclerostinspiegel bei postmenopausalen Frauen. Raloxifen, nicht aber Bisphosphonate, senkten die Serum-Sclerostinspiegel. Daraus wird gefolgert, dass Sclerostin die Östrogenwirkung auf den Knochenmetabolismus vermittelt, unabhängig von seiner antiresorptiven Wirkung.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Sclerostin, das in Osteozyten gebildet wird, ist ein negativer Regulator des Wnt-Signaling pathways, der für die osteoanabole Wirkung der Osteoblasten verantwortlich ist. Daher ist Sclerostin ein wirksamer Hemmfaktor für die Knochenneubildung. Sclerostin kann im Serum bestimmt werden, die Serumwerte entsprechen den Konzentrationen im Knochenmarkplasma. Die Serum-Sclerostinbestimmung kann daher als neuer Marker für die Regulation des Knochenstoffwechsels angewendet werden, wobei die Aktivität der Osteozyten/Osteoblasten erfasst wird. Typische Beispiele für eine klinische Anwendung sind die Sclerostinerhöhung bei Inaktivitätsosteoporose oder ein niedriger Sclerostinwert bei Hyperparathyreoidismus. Auch die Effizienz einer PTH-Therapie könnte mit der Sclerostinbestimmung monitiert werden. Hohe Sclerostinwerte sind mit einem größeren Hüftfrakturrisiko assoziiert. Bisher ergab die Bestimmung der Sclerostin-Serumspiegel in verschiedenen

klinischen Situationen teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Weitere klinische Studien zur Etablierung des Stellenwertes der Sclerostinbestimmung in der klinischen Praxis sind daher erforderlich.

■ Relevanz für die Praxis

- Sclerostin, ein Protein, das in Osteozyten gebildet wird, ist ein negativer Regulator des Wnt-Signalings am Osteoblasten und damit ein wirksamer Hemmer der Knochenneubildung.
- Die Serum-Sclerostinbestimmung erfasst einen neuen Marker des Knochenstoffwechsels, der die Aktivität von Osteozyten und Osteoblasten repräsentiert.
- Aus klinischer Sicht können die Serum-Sclerostinwerte verschiedene Krankheitsbilder charakterisieren, auch ein Therapie-Monitoring ist denkbar (z. B. PTH-Therapie). Weitere Studien sind erforderlich, um den Stellenwert der Serum-Sclerostinbestimmung in der klinischen Praxis zu definieren.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Moester MJC, Papapoulos SE, Löwik CW, et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 99–107.
2. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 112–6.

3. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet* 2003; 63:192–7.
4. van Buchem FS, Hadders HN, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton: hyperostosis corticalis generalisata familiaris. *Acta Radiol* 1955; 44: 109–20.

5. Papapoulos SE. Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 1): i119–i122.
6. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26.
7. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 373–9.
8. Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148–54.
9. Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 27–34.
10. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, et al. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women – the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1171–6.
11. Mirza FS, Padhi D, Raisz LG, et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1991–7.
12. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2248–53.
13. Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, et al. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 833–7.
14. Ardawi MS, Al-Sibiany AM, Bakhsh TM, et al. Decreased serum sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1289–97.
15. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, et al. Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3804–10.
16. Terpos E, Christoulas D, Katodritou E, et al. Elevated circulating sclerostin correlates with advanced disease features and abnormal bone remodeling in symptomatic myeloma: reduction post-bortezomib monotherapy. *Int J Cancer* 2012; 131: 1466–71.
17. Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Reyes-Garcia R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 234–41.
18. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1737–44.
19. Van Lierop AH, Hamdy N, van der Meer RW, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with Type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 711–6.
20. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al.; The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2027–32.
21. Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5056–62.
22. Chung YE, Lee SH, Lee SY, et al. Long-term treatment with raloxifene, but not bisphosphonates, reduces circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 4: 1235–43.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)