

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Zelluläre und molekulare  
Mechanismen der Tumormetastasierung  
in den Knochen**

Hoffmann O

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2003; 10 (2), 12-15*

**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](http://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

# Zelluläre und molekulare Mechanismen der Tumormetastasierung in den Knochen

O. Hoffmann

Die Tumorinvasion und Metastasierung in das Knochengewebe baut sich aus einer Kaskade verschiedener zellulärer und molekularer Prozesse auf. Von Mamma- und Prostatakarzinomen auswandernde Zellen können sich über spezifische Adhäsionsmoleküle selektiv im Knochen ansiedeln. Die daran anschließenden Schritte Tumormetastasierung und -wachstum sind abhängig von der Interaktion zwischen eingewanderten Tumorzellen und dem Knochenmikroenvironment. Bei osteolytischen Metastasen, die für Mamakarzinome charakteristisch sind, stellen TGF- $\beta$  und PTHrP die wichtigsten Mediatoren dar. Sie induzieren über eine Erhöhung des RANKL/OPG-Verhältnisses die Entstehung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen. Bei osteosklerotischen Metastasen, die für Prostatakarzinome charakteristisch sind, spielen „bone morphogenetic proteins“ (uPa) sowie eine Erniedrigung des RANKL/OPG-Verhältnisses eine wesentliche Rolle. In diesem Artikel sollte ein Überblick über alle zellulären und molekularen Mechanismen präsentiert werden, die zur Tumorinvasion in den Knochen führen.

Tumor invasion and metastasis consists of a cascade of various cellular and molecular processes. Cells derived from breast and prostate cancer can adhere selectively in bone tissue via the function of adhesion molecules. Tumor metastasis and growth is achieved by the interaction of tumor cells with the bone microenvironment. The major mediators of osteolytic metastases which are characteristic for breast cancer derived metastases are TGF-beta and PTHrP. They induce osteoclast differentiation and activity via an increase of the RANKL/OPG ratio. Among the major mediators of osteosclerotic metastases which are for characteristic prostate cancer derived metastases are bone morphogenetic proteins and uPA and a characteristic decrease of the RANKL/OPG ratio. In this article I want to review the cellular and molecular mechanisms underlying the tumor invasion into bone. **J Miner Stoffwechs 2003; 10 (2): 12-5.**

Das Skelettsystem ist neben den Organen Leber und Lunge am häufigsten von Metastasen betroffen. Dabei wird die überwiegende Anzahl der Knochenmetastasen durch Karzinome der Mamma, der Prostata (Inzidenz: 60–80%), der Lunge und der Nieren (Inzidenz: 30–50%) bzw. multiple Myelome verursacht [1, 2]. Knochenmetastasen entwickeln sich bereits sehr früh im Verlauf einer Tumorerkrankung, es kommt jedoch erst verhältnismäßig spät zur Manifestation der klinischen Symptome. Diese treten dann auf, wenn die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten unter dem Einfluß von im Knochenmark proliferierenden Tumorzellen verstärkt zu Knochenneubildung oder Knochenresorption führt. Zum Zeitpunkt der Diagnose leidet bereits die Hälfte der Patienten an Schmerzen infolge von Knochenmetastasen, was zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität führt [3]. Zu weiteren Tumormanifestationen im Skelettsystem zählen die Entstehung pathologischer Frakturen sowie Kompressionssyndrome und hyperkalzämische Episoden.

## Welche Mechanismen sind essentiell für die Einnistung von metastasierenden Tumorzellen im Mikroenvironment des Knochens?

Maligne Tumoren, die häufig in den Knochen metastasieren, verändern ihre zelluläre Charakteristik im Laufe der Umwandlung in den metastatischen Phänotyp [4]. Diese stufenweise Umwandlung ist in der Abbildung 1 zusammengefaßt [5].

Während dieser Umwandlung entsteht aus einer relativ immobilen Zelle eine bewegliche Zelle, die reduzierte oder modifizierte Zell-Zell-Verbindungen besitzt, die Basalmembran durchdringen und durch das Bindegewebe migrieren kann. Die Invasion geht einher mit einer veränderten Expression von Zelladhäsionsmolekülen und Gewebeinhibitoren von Matrixmetalloproteinasen (MMP) und zusätzlich mit einer erhöhten Produktion von proteolytischen Enzymen und MMPs.

Die bevorzugte Entstehung von Knochenmetastasen kann durch 2 Theorien erklärt werden, der hämodynamischen Theorie von Ewing 1928 [6] und der „seed and soil“-Theorie von Paget [7]. Nach der hämodynamischen Theorie ist die Entwicklung von Metastasen im jeweiligen Gewebe vom Blutvolumen abhängig. Das Blutvolumen im Knochenmark ist jedoch eher gering im Verhältnis zu anderen Geweben, wie Lunge oder Leber [8]. Diese Theorie kann die Spezifität von Mamma- und Prostatakarzinomzellen, in den Knochenraum einzuwandern, nicht erklären und läßt vermuten, daß Tumorzellen noch weitere spezielle Eigenschaften besitzen müssen, um sich erfolgreich in den Knochen einnisten zu können. Die Theorie von Paget scheint zur Erklärung dieser Vorgänge besser geeignet. Der Knochen unterscheidet sich von anderen Zielorganen der sich ausbreitenden Krebszellen besonders aufgrund seiner

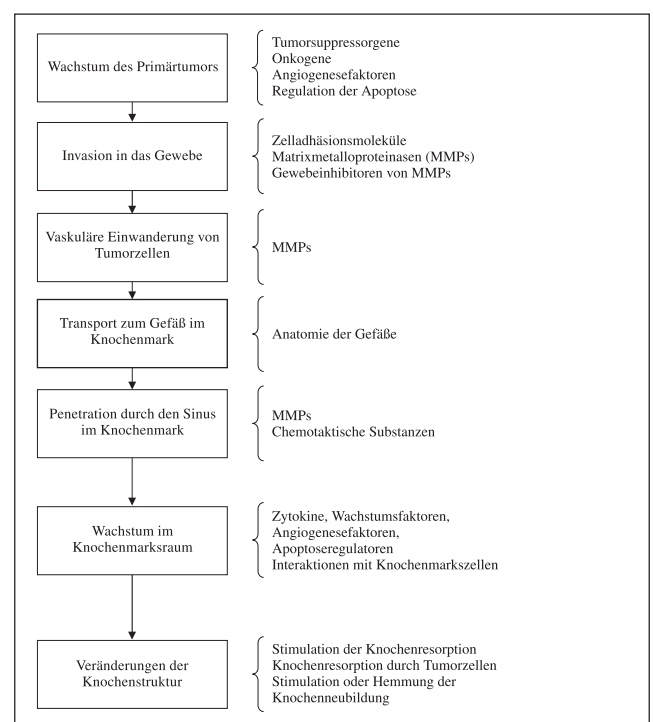


Abbildung 1: Entwicklung einer metastasierenden Tumorzelle im Primärtumor und Wanderung in das Knochen-„Mikroenvironment“

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Oskar Hoffmann, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Wien, A-1090 Wien, Althanstraße 14, E-mail: oskar.hoffmann@univie.ac.at

Morphologie und der zellulären Struktur. Die Knochenmatrix enthält eine Reihe von Wachstumsfaktoren [9], die nach erfolgter osteoklastärer Resorption einwandernde Krebszellen stimulieren können. Dieses „Mikroenvironment“ begünstigt das Festsetzen von metastasierenden Krebszellen, besonders solchen der Mamma und der Prostata. Diese Wachstumsfaktoren sind unter physiologischen Verhältnissen in der Knochenmatrix gebunden und erst nach erfolgtem osteoklastärem Knochenabbau verfügbar.

Die nächste Stufe in der Metastasierung liegt in der Ablösung von Krebszellen aus dem Zellverband, der Invasion in das umliegende Gewebe und dem Eintritt in die Blutbahn [3]. Als Voraussetzung für diese Vorgänge benötigen Krebszellen in besonderem Ausmaß proteolytische Enzyme, welche in dieser Situation vermehrt exprimiert und produziert werden. Damit sich Tumorzellen aus dem Zellverband ablösen können, muß die Zahl an zellulären Adhäsionsmolekülen (CAMs) vermindert sein, während für die Anhaftung und Erkennung der Zielregionen wiederum eine erhöhte Expression von CAMs notwendig ist. Für die Passage durch Zellbarrieren sollten Tumorzellen eine erhöhte Migrationsfähigkeit besitzen und nicht von der körpereigenen Immunabwehr erkannt werden. Die Metastasierung beinhaltet also eine Vielzahl essentieller Schritte, bei denen Tumorzellen mit dem lokalen „Environment“ des Wirtsgewebes reagieren. Die Chance, einen oder mehrere dieser Schritte zu blockieren, könnte die gesamte Metastasierung hemmen.

Diese Schritte beinhalten, wie in Abbildung 1 angeführt, die Ablösung vom Primärtumor und die Invasion in benachbartes Gewebe. Die Tumorzellen zirkulieren daraufhin in der Blutbahn und verlassen diese wieder im Bereiche der Sinusoide des Knochenmarks. Dazu müssen die Krebszellen an der Basalmembran adhären und danach durch proteolytische Enzyme die Basalmembran auflösen und passieren können. Die Adhäsion der Tumorzellen erfolgt durch Laminin und E-Cadherin [10]. Am Ort der Tumormetastasierung ist wiederum eine erhöhte Expression der CAMs Voraussetzung für das Anheften an die Extrazellulärmatrix [3]. Zu den am weitesten verbreiteten CAMs zählen die Integrine. Diese sind an einer Reihe von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen entscheidend beteiligt, vermutlich auch an der hämatogenen Aussaat von Tumorzellen [11]. E-Cadherin ist ein Oberflächenprotein mit 120 kD und spielt eine wesentliche Rolle an der kalziumabhängigen Adhäsion von Epithelzellen. Eine Beteiligung in der Tumordinvasion wurde ebenfalls bereits nachgewiesen. Die Hemmung von E-Cadherin mit Antikörpern bewirkte in einer Nierenzelllinie eine erhöhte Invasivität, eine Überexpression von E-Cadherin supprimierte die Invasivität von hochaktiven Krebszellen [12].

An der gut beschriebenen Mammakarzinom-Zelllinie MCF-7 führte die erhöhte Expression von E-Cadherin zu verminderter Invasivität. Dies wird noch unterstützt durch die Beobachtung, daß die hochinvasive Mammakarzinom-Zelllinie MDA-MB-231 eine geringere Menge an E-Cadherin exprimiert [13]. Synergistisch für die Invasivität wirken Enzyme, die die Basalmembran abbauen. Dazu zählt Kollagenase Typ IV und eine Reihe anderer proteolytischer Enzyme [3].

In der Blutbahn überlebt nur 1 % aller Tumorzellen. Antikoagulantien vom Cumarin-Typ können unter Umständen auch in Metastasierungsprozesse hemmend eingreifen [14]. Im Bereich des Knochenmarks treten Tumorzellen in

den Sinusoiden aus der Gefäßbahn aus. Dies erfolgt über ähnliche Mechanismen wie beim Eintritt in die Blutbahn. Der letzte und wesentlichste Schritt in der Kaskade der Metastasierung in den Knochen ist die Zerstörung der Knochenstruktur.

### **Rolle proteolytischer Enzyme**

Tumorzellen können den Knochen direkt abbauen. An dieser Tumor-medierten Osteolyse sind Matrixmetalloproteinasen und knochenabbauende Enzyme wie Cathepsin K wesentlich beteiligt [15–18]. Aus der Familie der Matrixmetalloproteinasen können die interstitielle Kollagenase (MMP-1) und die Kollagenase 3 (MMP13) Kollagen I abbauen. MMP-2 und MMP-9 können bereits teilweise abgebauten Kollagen weiter abbauen. Stromelysin (MMP-3) und andere spielen eine wichtige Rolle in der Aktivierungskaskade von MMP-1 und MMP-9. Die meisten dieser MMPs wurden zuerst in Osteoblasten gefunden, dies unterstützt auch die Vermutung, daß Osteoblasten für die Freilegung des Knochenminerals vor der eigentlichen Knochenresorption durch den Osteoklasten essentiell sind. Beim Knochenabbau durch Tumorzellen wurde eine lokale Sekretion von MMP-2 und MMP-9 nachgewiesen. In experimentellen Tumormodellen konnte Knochenabbau entweder durch die Hemmung der Freisetzung von Proteasen oder durch die Überexpression von Gewebehemmern (TIMP = tissue inhibitor of MMP) der MMPs gehemmt werden. Synthetisch hergestellte MMP-Inhibitoren blockieren die MMP-Aktivität der Tumorzellen MDA-MB-231 auf den Knochenabbau [4].

### **Rolle von PTHrP (parathyroid hormone related peptide)**

Der Osteoklast ist aufgrund vieler histologischer Untersuchungen der Hauptmediator der tumorinduzierten Osteolyse. Auch in dieser Situation ist die Hemmung durch Bisphosphonate möglich. Die Aktivierung der Osteoklasten erfolgt durch lösliche Faktoren aus Tumorzellen, wobei PTHrP eine wesentlich Rolle zukommt. Dieses wurde als hyperkalzämischer Faktor beschrieben, es konnte aus Lungen- und Nierenzellkarzinomen isoliert werden und wurde von Martin et al. [19, 20] geklont. Aufgrund der Bindung an den PTH-Rezeptor führt es zu den gleichen Wirkungen wie PTH. 69 % aller primären Mammakarzinome exprimieren PTHrP. Es wurde beschrieben, daß bei Metastasen von Mammakarzinomen die Expression von PTHrP noch weitaus höher als im Bereich des Primärkarzinoms ist [21]. Die gut beschriebene Mammakarzinomzelllinie MB-MDA-231 produziert besonders hohe Mengen an PTHrP. In einem Maus-Tumormodell führen MB-MDA-231-Zellen zu Metastasierung unter Freisetzung von PTHrP. Durch einen neutralisierenden Antikörper können die Wirkungen von PTHrP auf den Knochenabbau und die Tumormasse gehemmt werden [22].

### **Rolle von TGF- $\beta$ in der Osteolyse im Mikroenvironment des Knochens**

Die Knochenmatrix ist ein Depot für eine Reihe von Wachstumsfaktoren (TGF- $\beta$ , FGF-1, FGF-2, IGF-1, IGF-2, BMPs, PDGF). Während des Knochenabbaus werden alle in der Matrix gebundenen Faktoren wieder freigesetzt. Dabei können örtlich hohe TGF- $\beta$ -Konzentrationen erreicht werden. Dieses stimuliert in einem Feedback-Vorgang die Produktion von PTHrP in Krebszellen [23], was erstmalig in vitro an der Krebszelllinie MDA-MB-231 nach-



gewiesen wurde. TGF- $\beta$  stimuliert normalerweise mesenchymale Zellen zur Proliferation und fördert über einen transmembranösen Serin-Threonin-Kinaserezeptor die Synthese von Proteinen der extrazellulären Matrix. Bei malignen Vorgängen hat TGF- $\beta$  eine duale Rolle. Obwohl es einerseits auf einige Zelltypen wie Epithelzellen inhibitorische Effekte ausübt, kann es andererseits die Tumorentstehung und -invasion fördern. In einem Maus-Tumormodell führte ein dominant negativ mutierter TGF- $\beta$ -Rezeptor zu erniedrigter PTHrP-Produktion und ein konstitutiv aktiver Rezeptor zu einer PTHrP-Produktion. TGF- $\beta$  wirkt vermutlich über den intrazellulären Mediator Smad direkt stimulierend auf die Produktion von PTHrP.

### Die Rolle von RANK-Ligand als Mediator der PTHrP-Wirkung auf die Knochenresorption durch Osteoklasten

Die Aufklärung der Wirkung und die Identifizierung des RANK-Liganden-Systems brachte Licht in den molekularen Mechanismus der PTHrP-Wirkung. Thomas [22] konnte zeigen, daß PTHrP durch den Osteoklasten-differenzierenden Faktor RANKL (= Receptor Activator of NF- $\kappa$ B-Ligand) [24] die Differenzierung von Osteoklasten aus hämatopoetischen Vorstufen stimuliert. RANKL gehört zur Superfamilie der TNFs (Tumornekrose-Faktoren) und ist an die Membran gebunden. RANKL bindet spezifisch an 2 Moleküle, den eigentlichen Rezeptor RANK und an Osteoprotegerin (OPG), die beide von Osteoblasten produziert werden. OPG wird von Osteoblasten sezerniert und inaktiviert RANKL, so daß die Osteoklastendifferenzierung gestoppt werden kann. Das Verhältnis zwischen RANKL und OPG bestimmt das Ausmaß der osteoklastären Aktivität [25]. RANKL wird von den meisten Tumorzelllinien selbst nicht produziert.

### Pathogenese osteosklerotischer Knochenmetastasen

Beim Prostatakarzinom kommt es überwiegend zu Metastasen osteoblastischer Natur mit einer geringen osteolytischen Komponente. In diesem Fall hängt die Fähigkeit, osteoblastische Metastasen zu bilden, von der Produktion osteotroper Faktoren durch Tumorzellen ab. Dazu zählen das Prostata-spezifische Antigen (PSA), eine 35 kD große Serinprotease, die die Osteoblastenproliferation anregt. Der Wirkungsmechanismus hängt wahrscheinlich indirekt mit seiner Serin-Proteaseaktivität zusammen. Eine weitere Serinprotease mit wachstumsfaktorartiger Wirkung auf Osteoblasten ist Urokinase (urinary plasminogen activator, uPa). Der dritte Stimulator dieser Gruppe sind die „bone morphogenetic proteins“ (BMPs), die eine starke osteogene Wirkung ausüben. BMPs werden in Zellkulturüberständen der Prostatakarzinom-Zelllinien PC-3 und DU-145 gefunden. Der molekulare Effektor ist wieder das RANKL/OPG-System [25]. Bei den Linien PC-3, DU-145 und LN-CaP kam es nach Stimulation durch die Zytokine TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 zur Produktion und Sekretion von OPG in vitro [26]. PTHrP ist ein weiterer Faktor, der von Prostatakarzinom-Zelllinien freigesetzt wird [27]. PTHrP könnte Osteoblasten zur Synthese von Cytokinen aus der TNF-Familie stimulieren und dadurch die Zahl und Aktivität von Osteoklasten steigern [22].

### Schlußfolgerung

Die Tumordinvasion und Metastasierung in den Knochen ist aus einer komplexen Kaskade verschiedener zellulärer Vor-

gänge aufgebaut. Die Interaktion von metastatischen Tumorzellen mit der Extrazellulärmatrix und den Zellen des Knochens kann die tumorinduzierte Osteolyse und Osteosklerose durch die Freisetzung einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren stimulieren. TGF- $\beta$  besitzt eine zentrale Rolle in der Pathogenese osteolytischer Metastasen der Mamma. Es führt über die Stimulation der Smad-Signaltransduktionskaskade zu vermehrter PTHrP-Synthese.

Während der Pathogenese verschiedener primärer und sekundärer Tumorerkrankungen des Knochens kommt es zu einer Verschiebung des RANKL/OPG-Verhältnisses. Die Gabe von OPG wäre daher bei osteolytischen Tumoren ein vielversprechender therapeutischer Ansatz.

Die Aufklärung der Invasions- und Metastierungsmechanismen eröffnet uns neue Möglichkeiten zur Entwicklung empfindlicher Marker zur frühen Detektion von Knochenmetastasen.

### Literatur:

- Greenlee RT, Hill Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15–36.
- Rubens RD. Bone metastases – the clinical problem. *Eur J Cancer* 1998; 34: 210–3.
- Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80 (Suppl): 1546–56.
- Yoneda T, Williams P, Myoi A, Michigami T, Mbalaviele G. Cellular and molecular mechanisms of development of skeletal metastases. In: Body JJ (ed). *Tumor Bone Diseases and Osteoporosis in Cancer Patients*. Marcel Dekker Inc., New York, 1999; 41–69.
- Rosol TJ. Pathogenesis of bone metastases: role of tumor-related proteins. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 844–50.
- Ewing JA. *Treatise on tumors*. 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, 1928.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571–3.
- Weiss L, Haydock K, Pickren JW, Lane WW. Organ vascularity and metastatic frequency. *Am J Pathol* 1980; 101: 101–14.
- Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrati MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-sepharose. *J Biol Chem* 1986; 261: 12665–74.
- Albelda SM. Role of cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. In: Wegner CD (ed). *The handbook of adhesion molecules. Adhesion molecules*. Academic Press, New York, 1994; 71–88.
- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11–25.
- Vleminckx K, Vakaet L Jr., Mareel M, Fiers W, van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991; 66: 107–19.
- Sommers CL, Thompson EW, Torri JA, Kemler R, Gelmann EP, Byers SW. Cell adhesion molecule uromodulin expression in human breast cancer cell lines: relationship to morphology and invasive capacities. *Cell Growth Differ* 1991; 2: 365–72.
- Smorenburg SM, Van Noorden CJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 93–105.
- Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000; 88 (Suppl): 2912–8.
- Nemeth JA, Yousif R, Herzog M, Che M, Upadhyay J, Shekarri B, Bhagat S, Mullins C, Fridman R, Cher ML. Matrix metalloproteinase activity, bone matrix turnover, and tumor cell proliferation in prostate cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 17–25.
- John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 14–23.
- Lokeshwar BL. MMP inhibition in prostate cancer. *Ann NY Acad Sci* 1999; 878: 271–89.
- Martin TJ, Suva LJ. Parathyroid hormone-related protein: a novel gene product. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 1003–29.
- Martin TJ, Allan EH, Caple IW, Care AD, Danks JA, Diefenbach Jagger H, Ebeling PR, Gillespie MT, Hammonds G, Heath JA, et al. Parathyroid hormone-related protein: isolation, molecular cloning and mechanism of action. *Recent Prog Horm Res* 1989; 45: 467–502; discussion 506.

21. Southby J, Kissin MW, Danks JA, Hayman JA, Moseley JM, Henderson MA, Bennett RC, Martin TJ. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7710–6.
22. Thomas RJ, Guise TA, Yin JJ, Elliott J, Horwood NJ, Martin TJ, Gillespie MT. Breast cancer cells interact with osteoblasts to support osteoclast formation. *Endocrinology* 1999; 140: 4451–8.
23. Guise TA. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000; 88 (Suppl): 2892–8.
24. Gruber R. Die zentrale Bedeutung des „Osteoklasten-differenzierenden Faktors“ und seines Antagonisten, des „Osteoklasten-inhibierenden Faktors“ für das Verständnis der Osteoklastogene. *J Miner Stoffwechs* 1999; 6: 9–13.
25. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin: Potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001; 92: 460–70.
26. Penno H, Silfversward CJ, Frost A, Brandstrom H, Nilsson O, Ljunggren O. Osteoprotegerin secretion from prostate cancer is stimulated by cytokines, in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 451–5.
27. Iwamura M, di Sant'Agnese PA, Wu G, Benning CM, Cockett AT, Deftos LJ, Abrahamsson PA. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human prostate cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1724–6.

# 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](#)