

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die Rolle von Osteoklasten bei der
arthritischen Knochenerosion**

Schett G

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (3), 6-9

Homepage:

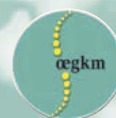
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die Rolle von Osteoklasten bei der arthritischen Knochenerosion

G. Schett

Knöcherner Erosionen stellen eine wesentliche Ursache für die funktionelle Einschränkung von Patienten mit rheumatoider Arthritis dar. Bis vor kurzem war über den Pathomechanismus dieser Veränderungen nur wenig bekannt. Dieser Review faßt die letzten Erkenntnisse über die Ausbildung einer Knochenschädigung bei entzündlichen Gelenkerkrankungen zusammen und fokussiert insbesondere die Rolle von Osteoklasten. Es wird ein Überblick zu den Hinweisen für eine Präsenz von Osteoklasten im entzündlich veränderten Gelenk gegeben. Weiters werden die Faktoren diskutiert, die die Osteoklastogenese im Rahmen einer Gelenkentzündung aktivieren können. Hier wird im besonderen auf die Rolle von Receptor-Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) eingegangen. Im weiteren werden die Auswirkungen einer Osteoklastenhemmung in den verschiedenen Arthritismodellen zusammengefaßt und Möglichkeiten einer therapeutischen Nutzung bei rheumatoider Arthritis diskutiert.

Bone erosion is a central feature of rheumatoid arthritis, which is associated with high degree of disability. Until recently, the exact pathomechanism of bone erosion was unclear. This review summarizes the latest findings on the pathogenesis of bone erosion in rheumatoid arthritis and focuses on the role of osteoclasts. Evidence for presence of osteoclasts in bone erosions is summarized and the factors leading to osteoclastogenesis in the inflamed joint are discussed. Especially, the role of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is addressed. In addition, the effects of osteoclast inhibition in various animal models of arthritis are presented, and possible implications for the treatment of rheumatoid arthritis are discussed.
J Miner Stoffwechs 2003; 10 (3): 6–9.

Pathomechanismen der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die schwerwiegendste entzündliche Gelenkerkrankung des Menschen. Bis zu 1 % der Bevölkerung sind von ihr betroffen. Neben Zeichen der Entzündungsreaktion, wie Gelenkschmerz, Steifigkeit und Schwellung, kommt es bei RA zu einer progredienten Gelenkerstörung, die im Laufe der Zeit eine zunehmende funktionelle Beeinträchtigung nach sich zieht. Drei verschiedene histopathologische Veränderungen lassen sich dabei voneinander unterscheiden: 1) eine chronische Entzündungsreaktion der Gelenkinnenhaut (Synovitis) mit begleitender Hyperplasie dieser Synovialmembran, 2) die Zerstörung des Gelenkknorpels, der durch Verlust der knorpelständigen Proteoglykane, Knorpelzellen und Abbau der Kollagenmatrix charakterisiert ist, sowie 3) eine progredient verlaufende Resorption des gelenknahen Knochens. Zusammen tragen diese drei Mechanismen zum klinischen Bild der Erkrankung bei und jeder dieser Mechanismen bietet, aufgrund verschiedener zellulärer und molekularer Grundlagen, unterschiedliche therapeutische Ansätze.

„Karies der Gelenkenden“ oder lokale Knochenerosion

Im folgenden soll ein Überblick über den Mechanismus der Resorption des gelenknahen Knochens aus heutiger Sicht unter besonderer Berücksichtigung der Erkenntnisse der letzten Jahre gegeben werden. Die Resorption des gelenknahen Knochens wird auch als Erosion bezeichnet und ist eine der klassischen pathologischen Veränderungen bei RA (Abb. 1). Knöcherner Erosionen treten bereits früh im Erkrankungsverlauf auf und stellen irreversible Veränderungen dar, die in hohem Maß mit bleibender funktioneller Beeinträchtigung einhergehen [1]. Bereits im Jahr 1886 beschrieb der Wiener Pathologe und Internist Anton Weichselbaum mikro- und makroskopische Veränderungen der RA und erkannte, daß diese Erosionen an den Gelenkrändern beginnen [2]. Er beschrieb dies treffend als

„Karies der Gelenkenden“, konnte aber nicht voraussehen, daß die radiologische Ablichtung dieses „Karies“ noch heute eines der wichtigsten diagnostischen Merkmale der RA darstellt.

Osteoklasten in der lokalen Knochenerosion

Histopathologisch imponieren diese Erosionen als knöcherner Defekte des subchondralen Knochens, die mit Entzündungsgewebe aufgefüllt sind. Der Prozeß scheint dabei im Bereich der Schnittstelle von Knorpel, Knochen und Ansatz der Synovialmembran zu beginnen und den subchondralen Knochen von außen nach innen zu arrodieren (Abb. 2). Wie dieser Prozeß auf zellulärer und molekularer Ebene funktioniert, war bis vor kurzer Zeit reine Spekulation. Die gängige Theorie basierte auf der Vorstellung eines invasiv



Abbildung 1: Röntgenbild einer lokalen Knochenerosion bei rheumatoider Arthritis. A. keine Erosion; B. lokale Knochenerosion (Pfeil). Auffallend ist die exzentrische Lokalisation der Veränderung, die der Schnittstelle von Knochen, Knorpel und Synovialmembran entspricht. Der subchondrale Knochen ist teilweise arrodieren und durch strahlentransparentes Entzündungsgewebe ersetzt.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Georg Schett, Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: georg.schett@akh-wien.ac.at

wachsenden Entzündungsgewebes, welches in den Knochen einwächst. Dies entspricht zwar dem histopathologischen Bild, war aber vom Mechanismus her stets schlecht charakterisiert. Insbesondere konnte nie schlüssig bewiesen werden, welche Zellen dabei den Knochen arrodieren und somit den Weg für das nachfolgende Entzündungsgewebe bereiten. Im Jahr 1984 berichteten allerdings Bromley & Woolley über mehrkernige Riesenzellen im Bereich von Knochenerosionen bei Patienten mit RA und beschrieben gleichzeitig funktionelle Charakteristika von Osteoklasten an diesen Zellen [3]. Diese Entdeckung blieb aber weitgehend unbeachtet und erst im Jahr 1998 wurde die erste systematische Analyse von Osteoklasten in Knochenerosionen bei RA publiziert [4]. Dabei konnten Zellen mit allen morphologischen (Riesenzellen, Mehrkernigkeit, Ruffled Membrane) und molekularen (CD68, Tartrat-resistente saure Phosphatase, Calcitonin-Rezeptor) Charakteristika von Osteoklasten nachgewiesen werden. Insbesondere waren derartige Zellen an der Grenze von Entzündungsgewebe und Knochen gehäuft anzutreffen. Darüber hinaus konnten im Entzündungsgewebe reichlich TRAP-positive mononukleäre Zellen, die Osteoklasten-Vorläufer entsprechen, nachgewiesen werden.

Faktoren der Osteoklastogenese in Knochenerosionen

Die Charakterisierung von Osteoklasten in Knochenerosionen bei RA fiel zufällig in eine Zeit, in der der molekulare Mechanismus der Osteoklastogenese aufgeklärt werden konnte. Wesentlich war einerseits die Entdeckung von Receptor-Activator of Nuclear Factor kappa Ligand (RANKL), einem Molekül an der Oberfläche von Osteoblasten, Stromazellen und aktivierten T-Lymphozyten, welches für die Osteoklastogenese und Osteoklastenaktivierung essentiell ist [5–7]; andererseits die Aufklärung der Rezeptoren von RANKL, Receptor-Activator of Nuclear factor Kappa B (RANK) [8] und Osteoprotegerin (OPG) [9]. Während RANK das Signal von RANKL an den Osteoklasten-Vorläufer überträgt und die Osteoklastogenese induziert, ist OPG als Decoy-Rezeptor ein negativer Regulator des RANKL/RANK-

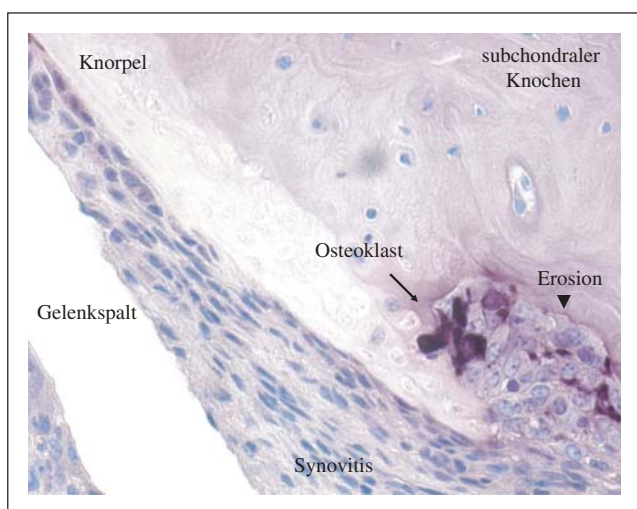


Abbildung 2: Histopathologisches Bild einer lokalen Knochenerosion. Tartrat-resistente saure Phosphatase-Färbung der Schnittstelle von Knochen, Knorpel und Synovialmembran. Purpurrot-gefärbte mehrkernige Riesenzelle an der Erosionsfront entspricht einem Osteoklasten (Pfeil). Nachfolgend Entzündungsgewebe ausgehend von der Synovialmembran in die Loge des subchondralen Knochens einwandernd (Pfeilspitze). Auf fallend weiters eine mehrschichtige, hyperplastische Synovialmembran.

Systems. Sowohl RANKL als auch RANK konnten im synovialen Entzündungsgewebe nachgewiesen werden [10, 11]. RANKL wird dort von synovialen Fibroblasten und von T-Lymphozyten exprimiert, während RANK auf Zellen der Makrophagenlinie, inklusive Osteoklasten, beschränkt ist. Es konnte somit gezeigt werden, daß die molekularen Voraussetzungen für die Bildung aktivierter Osteoklasten in Knochenerosionen bei Arthritis erfüllt sind (Abb. 3).

Zwei weitere Voraussetzungen sind ebenfalls erfüllt: die Anwesenheit von M-CSF [12], eines weiteren essentiellen Faktors für die Osteoklastogenese, sowie die Präsenz von Faktoren, die eine suffiziente Expression von RANKL im Entzündungsgewebe begünstigen. Zu diesen gehören beispielsweise TNF-alpha, die Interleukine-1, -6 und -17, Prostaglandin E2 oder auch Parathyroid hormone-related peptide [13]. Somit ist anzunehmen, daß das synoviale Entzündungsgewebe ideale Voraussetzungen für die Osteoklastogenese bietet und auch die Möglichkeit einer Osteoklasten-mediierten Knochenerosion gegeben ist.

Die Funktion von Osteoklasten bei der arthritischen Knochenerosion

Die Anwesenheit von Osteoklasten und Faktoren der Osteoklastogenese ist letztlich kein Beweis, daß Osteoklasten tatsächlich für die lokale Knochenerosion bei Arthritis verantwortlich sind. Hierzu war es notwendig, den Mechanismus der Gelenkentzündung in einem Tiermodell zu untersuchen, in dem Osteoklasten vollständig fehlen. In c-fos-knockout-Mäusen fehlen Osteoklasten, da c-fos eine essentielle Rolle in der Transduktion des RANK-Signals zukommt [14]. C-fos-knockout-Mäuse haben daher einen Defekt in der frühen Osteoklastogenese, entwickeln weder Osteoklasten-Vorläufer noch reife Osteoklasten und sind daher ausgeprägt osteopetrotisch. Andere Zelllinien, wie Makrophagen und Lymphozyten, sind vom Defekt nicht betroffen und entwickeln sich normal.

Entwickeln solche Tiere eine Arthritis, und dies wurde durch Kreuzung mit TNF-transgenen Mäusen erreicht [15],

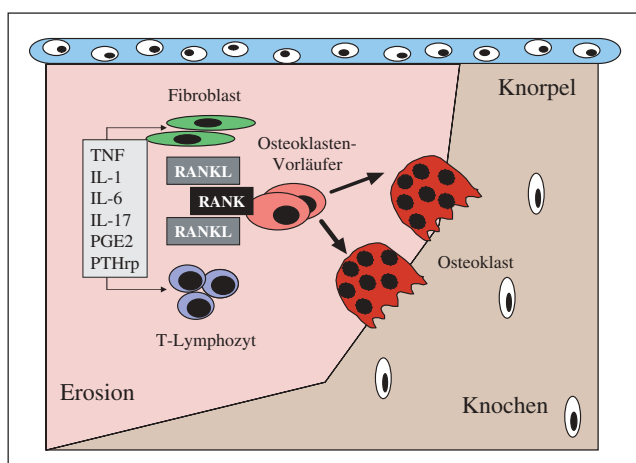


Abbildung 3: Modell des Mechanismus der lokalen Knochenerosion. Kofaktoren, wie Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF), die Interleukine (IL) -1, -6 und -17, Prostaglandin E2 (PGE2) sowie Parathyroid-hormone related peptide (PTHrp) führen zur Expression von Receptor-Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) auf synovialen Fibroblasten und T-Lymphozyten. RANKL stimuliert durch Interaktion mit Receptor-Activator of Nuclear Factor Kappa B (RANK) die Differenzierung von Osteoklasten-Vorläufern zu reifen Osteoklasten. Diese resorbieren dann den subchondralen Knochen.

so ergibt sich folgendes Bild: Die Gelenkentzündung ist durch das Fehlen von Osteoklasten völlig unbeeinflusst, das Überangebot von TNF kann trotz fehlender Osteoklasten eine schwere Gelenkentzündung triggern [16]. Knöcherner Erosionen lassen sich in c-fos-/TNFtg-Mäusen allerdings nicht mehr nachweisen, was auf die essentielle Funktion der Osteoklasten bei der arthritischen Knochenerosion hinweist. Durch Abwesenheit von Osteoklasten konnte damit die Gelenkentzündung und die Knochenzerstörung vollständig voneinander entkoppelt werden. Gleichartige Ergebnisse wurden auch an einem autoimmunen Arthritismodell erzielt, wobei hier gezeigt werden konnte, daß die Induktion von Arthritis in RANKL-knockout-Mäusen zwar möglich ist, allerdings nicht zu knöchernen Erosionen führt [17].

Therapeutische Implikationen

Die therapeutische Hemmung von Osteoklasten könnte die Therapie der rheumatoiden Arthritis bereichern. Heutige Therapien der RA zielen darauf ab, Zeichen der Gelenkentzündung zu hemmen und strukturelle Schädigungen, insbesondere die Knochenerosion, hintanzuhalten. Offensichtlich sind sowohl klassische Basistherapeutika, wie Methotrexat und Leflunomid, als auch Biologika, wie TNF- und IL-1-Blocker neben ihrer entzündungshemmenden Wirkung in der Lage, Knochenerosionen bei RA zu hemmen [18–20]. Inwieweit dies durch die Reduktion des Entzündungsgewebes und damit Verringerung des „Nachschubs“ an Osteoklasten-Vorläufern und letztlich reifen Osteoklasten bedingt ist oder ob direkte Effekte auf die Osteoklastogenese, wie beispielsweise die Hemmung der RANKL-Expression, im Spiel sind, ist letztlich nicht geklärt.

Von eindrucksvoller Wirkung ist sicherlich der experimentelle Ansatz, die Interaktion von RANKL mit RANK durch Gabe von OPG zu hemmen. In mehreren sowohl autoimmun- als auch Zytokin-getriggerten experimentellen Arthritismodellen konnte durch Verabreichung von OPG zwar nicht die Gelenkentzündung, jedoch die Knochenerosion signifikant gehemmt werden [21–23]. Somit ist denkbar, daß diese antiresorptive Wirkung von OPG auch bei RA ein vielversprechender therapeutischer Ansatz wäre, insbesondere als Zusatz zu einer bestehenden entzündungshemmenden Therapie. Ein interessanter Effekt von OPG ist weiters die Hemmung des systemischen Knochenmasseverlustes bei entzündlicher Gelenkerkrankung [24]. Auch eine direkte Hemmung der Osteoklasten durch Bisphosphonate erscheint interessant, leider gibt es bisher keine Evidenz, daß ein Einsatz von Bisphosphonaten die Entwicklung von Erosionen bei RA hemmt. Im experimentellen Arthritismodell konnte jedoch eine Hemmung der Erosionen belegt werden, so daß unter Berücksichtigung der Entwicklung immer potenterer Bisphosphonate sich auch hier zukünftige Therapieoptionen ergeben könnten [21].

Zusammenfassung

Erst die Anwesenheit von Osteoklasten im entzündlichen veränderten Gelenk ermöglicht einen destruktiven, erosiven Verlauf. Die Interaktion von RANKL mit seinem Rezeptor RANK erscheint hier von zentraler Bedeutung. Therapeutische Hemmung von Osteoklasten könnte daher zu einem zentralen Bestandteil einer zukünftigen Therapie der RA werden.

Literatur:

1. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, Hieke K. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 122–32.
2. Weichselbaum A. Die feineren Veränderungen des Gelenknorpels bei fungöser Synovitis Caries der Gelenkenden. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1878; 73: 461–75.
3. Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 968–75.
4. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998; 152: 943–51.
5. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
6. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
7. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
8. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3540–5.
9. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
10. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250–8.
11. Lubberts E, Oppers-Walgreen B, Pettit AR, Van Den Berselaar L, Joosten LA, Goldring SR, Gravallesse EM, Van Den Berg WB. Increase in expression of receptor activator of nuclear factor kappaB at sites of bone erosion correlates with progression of inflammation in evolving collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3055–64.
12. Seitz M, Loetscher P, Fey MF, Tobler A. Constitutive mRNA and protein production of macrophage colony-stimulating factor but not of other cytokines by synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 613–9.
13. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.
14. Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, Hofstetter W, Felix R, Fleisch HA, Wagner EF. c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science* 1994; 266: 443–8.
15. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991; 10: 4025–31.
16. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David D, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner S, Smolen JS, Wagner EF, Schett G. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110: 1419–27.
17. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, Benoist C, Gravallesse EM. TRANCE/RANKL Knockout Mice Are Protected from Bone Erosion in a Serum Transfer Model of Arthritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1689–99.
18. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 6–13.
19. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
20. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitichison R, McCabe D. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1001–9.
21. Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S, Türk B, Pietschmann P, Woloszczuk W, Kollias G, Steiner G, Smolen J, Schett G. Tumor necrosis factor α -mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthr Rheum* 2002; 46: 785–92.
22. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.
23. Romas E, Sims NA, Hards DK, Lindsay M, Quinn JW, Ryan PF, Dunstan CR, Martin TJ, Gillespie MT. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol* 2002; 161: 1419–27.
24. Schett G, Redlich K, Hayer S, Zwerina J, Bolon B, Dunstan CR, Görtz B, Schulz A, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen J. Osteoprotegerin protects from generalized bone loss in TNF-transgenic mice. *Arthritis Rheum* 2003; in press.

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](#)