

Bild: Gesundheitsforum Medizinprodukte und Innovation

Kardiale Resynchronisation

Indikation und Perspektiven

Chr. Stellbrink

Medizinische Klinik I, RWTH Aachen
(Leiter: Prof. Dr. P. Hanrath)

Trotz der unbestreitbaren Fortschritte in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz sind die negativen Auswirkungen der mit einer Herzinsuffizienz häufig assoziierten Störungen der Erregungsleitung bis vor wenigen Jahren weitgehend unbeachtet geblieben. Neuere Untersuchungen belegen die negativen hämodynamischen Effekte – insbesondere der ventrikulären Leitungsstörungen vom Linksschenkelblock-Typ – auf Ejektionsfraktion (18), diastolische Füllung (29) und das Auftreten einer funktionellen Mitralinsuffizienz (16). In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und des Stadiums der Herzinsuffizienz findet sich bei 30–50% der Patienten eine QRS-Verbreiterung (17, 28), die ein Indikator für eine schlechte Prognose ist (1, 33).

Die so genannte „kardiale Resynchronisation“ ist eine neue Option der Schrittmachertherapie. Hier wird versucht, durch links- oder biventrikuläre Stimulation die ventrikuläre Leitungsstörung zu korrigieren. Die Studienergebnisse der letzten Jahre haben inzwischen zu einer Änderung der gemeinsamen Therapieleitlinien des „American College

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine Option zur Therapie der Herzinsuffizienz, die über eine Korrektur der häufig assoziierten Erregungsleitungsstörungen zu einer Verbesserung der kardialen Hämodynamik und Belastbarkeit führt. Besonders profitieren Patienten mit einer Herzinsuffizienz vom Stadium III nach der New York Heart Association (NYHA), systolisch eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, verbreitertem QRS-Komplex mit Linksschenkelblock-Morphologie und erhaltenem Sinusrhythmus. Daneben sind eine Herzdilatation, eine eingeschränkte Kontraktilität, das Vorhandensein einer funktionellen Mitralinsuffizienz und eine eingeschränkte maximale Sauerstoffaufnahme im kardiopulmonalen Belastungstest vor der Implantation wichtige prädiktive Faktoren. In Zukunft wird vermutlich die Echokardiographie eine größere Rolle zur Patientenidentifikation und Therapiesteuerung einnehmen. Noch nicht hinreichend geklärt ist der Nutzen bei Patienten mit Vorhofflimmern, auch die Frage zum optimalen Stimulationsmodus (bi- oder linksventrikulär) ist noch offen. Momentan wird noch untersucht, ob die kardiale Resynchronisation die Letalität beeinflussen kann. Dennoch besteht bereits eine mögliche Indikation zum Einsatz der Therapie nach den aktualisierten Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften für geeignete Patienten nach Ausschöpfung der medikamentösen Therapie. Auch die „Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung“ hat kürzlich eine Therapieempfehlung publiziert.

of Cardiology“, der „American Heart Association“ und der „North American Society of Pacing and Electrophysiology“ geführt (16). Auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) hat vor Kurzem eine Stellungnahme zum gegenwärtigen Stellenwert dieser Therapie formuliert (35).

■ Ziele der Therapie

Primäres Ziel der kardialen Resynchronisation ist die Verbesserung der linksventrikulären Pumpleistung. Dies konnte in frühen Untersuchungen anhand einer akuten Verbesserung hämodynamischer Parameter gezeigt werden: Durch bi- oder linksventrikuläre Stimula-

tion reduzierte sich bei Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz und verbreitertem QRS-Komplex die v-Welle des pulmonalkapillären Drucks (6), und die systolische Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt) nahm ebenso zu wie die aortale Blutdruckamplitude („pulse pressure“) (4). Außerdem kam es zu einer systolischen Linksverschiebung der linksventrikulären Druck-Volumen-Kurven (20).

Der positive Effekt beruht dabei auf einer verbesserten Koordination der linksventrikulären Kontraktion und nicht einer positiven Inotropie im klassischen Sinne: Im Gegensatz zu positiv inotropen Pharmaka ist die verbesserte linksventrikuläre Pumpleistung nämlich nicht von einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs begleitet (29). Die Verbesserung der Pumpleistung führt im klinischen Verlauf zu einer Verbesserung der funktionellen Belastbarkeit und der Lebensqualität (2, 5, 12). Als prognostisch wichtiger Parameter kommt es nach drei bis sechs Monaten Therapie zudem zu einer Reduktion der linksventrikulären Volumina (Abb. 1) (7, 36). Zudem ist eine Reduktion der funktionellen Mitralinsuffizienz möglich (Abb. 2) (7).

■ Wer profitiert?

In bisherigen Studien zur Resynchronisationstherapie sind überwiegend einfache klinische Kriterien zur Identifizierung geeigneter Patienten untersucht worden:

- das Stadium der Herzinsuffizienz
- die QRS-Breite
- der Herzrhythmus.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Kriterien, wie sie kürzlich im Positionspapier der DGK definiert wurden (35).

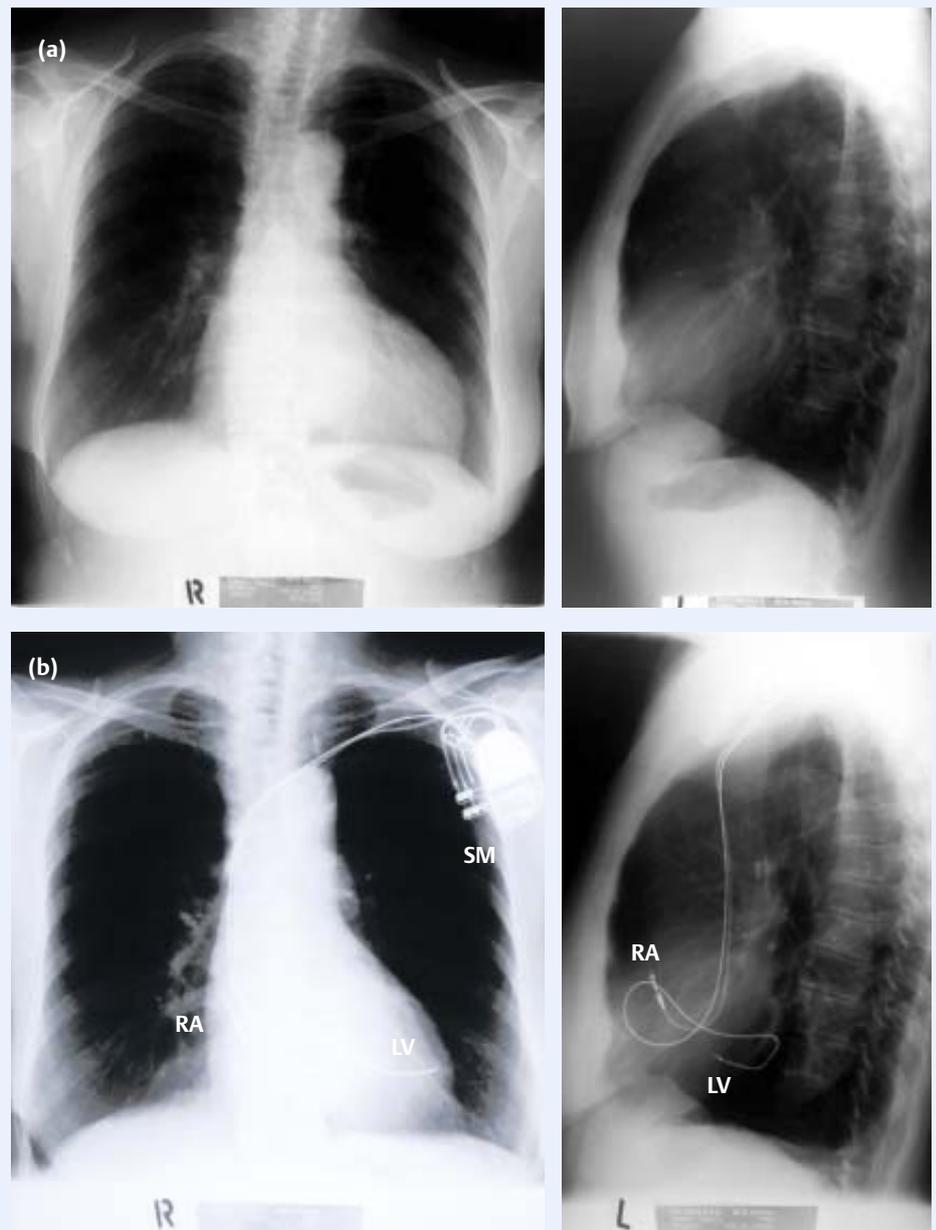
Fast alle verfügbaren, positiven Daten beruhen auf Patienten im NYHA-Stadium III (NYHA = New York Heart Association). Im Stadium NYHA IV bleibt die Letalität trotz Resynchronisation hoch (24), für Patienten im Stadium NYHA II konnte bisher keine signifikante Verbesserung nachgewiesen werden (22).

Daher wird die Resynchronisationstherapie heute überwiegend für Patienten im NYHA-Stadium III empfohlen. Um die Einschränkung der kardiopulmonalen Belastbarkeit objektiv beurteilen zu können, kann die Spiroergometrie herangezogen

werden – besonders profitieren Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von unter 14 ml/min/kg (3).

Neben dem Stadium der Herzinsuffizienz ist eine ausreichende Asynchronie der ventrikulären Erre-

Abb. 1 Abnahme der Herzgröße nach Resynchronisationstherapie



Dargestellt ist ein Röntgen-Thorax-Bild (posterior-anteriorer und seitlicher Strahlengang) vor (a) und zwölf Monate nach (b) der Implantation eines linksventrikulären Schrittmachersystems. Zum einen ist die deutliche Abnahme der Herzgröße zu erkennen, zum anderen die Konfiguration des Schrittmachersystems, bestehend aus einer Sonde im rechten Vorhof (RA), einer Sonde, welche über die ventrikulären Seitenäste des Sinus coronarius epikardial den linken Ventrikel stimuliert (LV) und dem Schrittmacher-Generator (SM). Eine Quantifizierung der Reduktion linksventrikulärer Volumina wird heute üblicherweise mit der Echokardiografie durchgeführt

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

gung Voraussetzung für einen therapeutischen Erfolg. Bei nahezu allen Patienten mit Linksschenkelblock und einer QRS-Breite von über 150–155 ms ist akut eine hämodynamische Verbesserung zu erwarten (30, 35). In klinischen Studien fand sich jedoch bereits bei einer QRS-Breite von 130 ms eine funktionelle Verbesserung im Verlauf (2). Diese Werte beziehen sich wahrscheinlich nur auf Patienten mit Linksschenkelblock, wenngleich die Art des Blockbilds nicht in allen Studien eindeutig definiert war. Es gibt jedoch experimentelle Hinweise, dass bei einem Rechtsschenkelblock möglicherweise eine Stimulation ipsilateral zum Block, also rechtsventrikulär, günstiger ist (20).

Die meisten Studien untersuchen Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus, für die ein hämodynamischer und funktioneller Nutzen bei Vorliegen der anderen Kriterien inzwischen gut belegt ist. Bei Vor-

hofflimmern gibt es jedoch keine Möglichkeit der Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeit, zudem ist der negative hämodynamische Effekt durch die Variation der Zykluslänge zu berücksichtigen. Außerdem entfällt die Wahrnehmung der atrialen Erregung als Trigger für den synchronisierenden Stimulationsimpuls in den Kammern. Eine kontinuierliche, ventrikuläre Resynchronisation ohne Ablation des His-Bündels ist damit schwierig zu gewährleisten. Insgesamt sind daher die Langzeitergebnisse bisher nicht überzeugend (23), sodass die Ergebnisse weiterer klinischer Studien abzuwarten sind.

■ **Bedeutung der Grunderkrankung**

An den für eine kardiale Resynchronisation in Frage kommenden Patienten haben Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mit mehr als 50% einen relativ hohen Anteil.

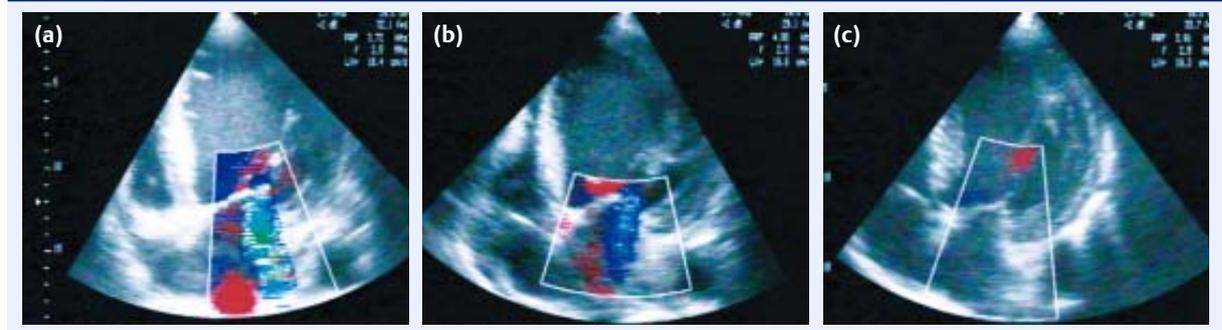
Die Daten zum Vergleich mit Patienten, die unter einer ischämischen Kardiomyopathie leiden, sind kontrovers (23, 25). Insgesamt profitieren diese Patienten im Langzeitverlauf vermutlich etwas weniger von einer Resynchronisation als solche mit nichtischämischer Kardiomyopathie. Entscheidend für den therapeutischen Nutzen ist das Vorliegen einer systolischen Dysfunktion, in den meisten Studien wurden Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction von unter 35% untersucht.

■ **Quantifizierung der ventrikulären Asynchronie**

Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft Verfahren zur Beurteilung der mechanischen Asynchronie der linken Herzkammer – insbesondere die Echokardiografie – für die Identifizierung der Patienten, die auf die Therapie ansprechen, und die Therapiekontrolle immer wichtiger wer-

wesentliche Kriterien	zusätzliche Kriterien
Herzinsuffizienz NYHA III trotz optimaler Medikation	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) über 55 mm (2)
Linksschenkelblock mit QRS über 150–155 ms (2, 30)	linker Ventrikel (LV) + dP/dt unter 700 mmHg/s (30)
Ejektionsfraktion (EF) unter 35% (2, 5, 12)	funktionelle Mitralsuffizienz (31)
erhaltener Sinusrhythmus	maximaler Sauerstoffverbrauch (VO ₂ max) unter 14 ml/min/kg (3)

Abb. 2 Reduktion der Mitralsuffizienz durch Resynchronisationstherapie



Dargestellt ist ein echokardiografisches Schnittbild während der Systole im apikalen Vier-Kammer-Blick bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Linksschenkelblock vor Beginn der Resynchronisationstherapie (a), unmittelbar nach Aktivierung des Schrittmachersystems (b) und nach drei Monaten Therapie (c). Vor der Therapie zeigt sich eine mittelschwere, exzentrische Mitralsuffizienz, die bereits unmittelbar nach Aktivierung des Schrittmachers deutlich geringer ausgeprägt ist. Ursächlich für diese akute Reduktion könnten eine verbesserte Schlusskraft („closing force“) durch die besser koordinierte Ventrikelkontraktion sowie eine verbesserte Koaptation der Mitralsegel durch eine Rekoordination der Papillarmuskelkontraktion sein. Nach drei Monaten ist die Mitralsuffizienz praktisch vollkommen verschwunden, vermutlich durch eine Verbesserung der Ventrikelgeometrie („reverses Remodelling“). Dabei wird die Zugkraft („tethering force“), die an den Mitralsegeln wirkt, reduziert

den. Die Bedeutung der elektrischen Aktivierungsparameter (QRS-Breite) dagegen wird in den Hintergrund treten. Dazu können die Gewebedopplerechokardiografie, semi-automatische Endokardkonturierungsverfahren oder die Kontrastechokardiografie verwendet werden (8, 21, 34). Bisher gibt es jedoch kein allgemein akzeptiertes echokardiografisches Verfahren.

Bi- oder linksventrikuläre Stimulation?

Laut experimentellen Untersuchungen kann eine optimierte linksventrikuläre Stimulation zu einer Synchronisation der linksventrikulären Kontraktion führen, obwohl die elektrische Asynchronie nicht reduziert wird (26). Gerade bei linksventrikulärer Stimulation ist jedoch das Aufsuchen des optimalen Stimulationsorts entscheidend, der meistens in einer lateralen oder posterioren Vene des Koronarsinus zu finden ist (10). Dementsprechend sind sowohl die akuten hämodynamischen wie auch die funktionellen Ergebnisse nach drei bis sechs Monaten für die links- und biventrikuläre Stimulation vergleichbar (4–6, 20, 37).

Allerdings gibt es bislang keine Langzeituntersuchungen an ausreichend großen Patientenkollektiven, um beide Therapieformen abschließend vergleichen zu können. Ob bei herzinsuffizienten Patienten eine verspätete Erregung der rechten Kammer durch eine alleinige linksventrikuläre Stimulation das Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz begünstigen kann, ist bisher nicht untersucht worden.

Notwendigkeit einer Defibrillatorfunktion

Da der plötzliche Herztod für etwa 30–50% aller Todesfälle bei Herzinsuffizienz verantwortlich ist, erscheint die Kombination eines resynchronisierenden Schrittmachers mit einer ICD-Funktion (ICD = implantierbarer Cardioverter/Defibrillator) sinnvoll. Mehrere Studien belegen eine Reduktion der Gesamt-

letalität durch den ICD bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (10, 11, 27). In prospektiv randomisierten Studien ist jedoch bisher ein Überlebensvorteil im Sinne einer Primärprävention durch den ICD bei herzinsuffizienten Patienten nicht gesichert. Daher bleibt die Indikation für einen biventrikulären ICD zum jetzigen Zeitpunkt auf die Patienten beschränkt, bei denen nach den derzeit gültigen Leitlinien eine ICD-Indikation anerkannt ist (19).

Beeinflussung der Letalität

Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien, welche die Beeinflussung der Letalität durch die kardiale Resynchronisationstherapie zum Thema haben, sind bisher nicht publiziert. Die europäische CARE-HF¹-Studie sowie die US-amerikanische COMPANION²-Studie untersuchen derzeit den Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie auf die Letalität (9, 13). An der COMPANION-Studie nahmen Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von maximal 35% und einer QRS-Breite von mindestens 120 ms ohne konventionelle Indikation für einen Herzschrittmacher oder ICD teil. Sie wurden auf drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:2:2 randomisiert:

- eine Gruppe mit alleiniger, optimierter medikamentöser Therapie
- eine Gruppe mit zusätzlich implantiertem biventrikulären Schrittmacher
- eine Gruppe mit zusätzlich implantiertem biventrikulären Defibrillator.

Im November 2002 wurde von der Studienleitung die vorzeitige Beendigung der Studie bekannt gegeben. Denn in beiden mittels der Resynchronisationstherapie behandelten Gruppen war die Inzidenz des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate signifikant reduziert. Zwar bleibt die endgültige Publikation der Studienergebnisse abzuwarten, doch es ist sehr wahrscheinlich, dass diese in naher Zukunft zu

einer erweiterten Indikation für die Resynchronisation führen werden.

Anforderungen an das Implantations- und Nachsorgezentrum

Implantation und Nachsorge resynchronisierender Herzschrittmacher und ICDs stellen aber erhebliche Anforderungen an Zeit und Ressourcen, sowohl von Seiten des Operateurs als auch des Nachsorgezentrums. Die heute favorisierte koronarvenöse Implantation der linksventrikulären Elektrode erfordert eine gute Qualität der Röntgenanlage und die ausreichende interventionelle Erfahrung des Operateurs. Auch diese Anforderungen hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung kürzlich definiert (35). Die Nachsorge sollte sich nicht auf eine konventionelle Schrittmacher- oder Defibrillatorkontrolle beschränken, sondern erfordert eine optimierte Herzinsuffizienz-Nachsorge unabhängig von der Kontrolle der elektrischen Funktionstüchtigkeit des Systems, überwiegend mittels Echokardiografie und Spiroergometrie.

Indikation zur Resynchronisationstherapie

Wegen der noch fehlenden Daten zur Letalität besteht derzeit keine allgemein anerkannte Indikation (Klasse I). Doch die kürzlich publizierten aktualisierten Leitlinien des „American College of Cardiology“, der „American Heart Association“ und der „North American Society of Pacing and Electrophysiology“ definieren bei medikamentös refraktärer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV, idiopathischer oder ischämischer Kardiomyopathie, verbreitertem QRS-Komplex (mindestens 130 ms), linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser von mindestens 55 mm und linksventrikulärer Ejektionsfraktion von maximal 35% eine mögliche Indikation (Klasse IIA) für die biventrikuläre Stimulation (Evidenzgrad A, d.h. basierend auf mehreren multizentrischen Studien).

Nach Auffassung des Autors ist die Frage des Nutzens der Resynchronisationstherapie bei Patienten

¹cardiac resynchronisation in heart failure

²comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure

mit Vorhofflimmern sowie mit QRS-Breite unter 150 ms bisher nicht ausreichend geklärt. Für Patienten mit einer QRS-Breite von 120–150 ms sind daher echokardiografische Untersuchungen zur Evaluierung der mechanischen Asynchronie zu empfehlen. Patienten mit Vorhofflimmern sollten zum jetzigen Zeitpunkt im Rahmen von klinischen Studien untersucht werden. Es ist allerdings zu erwarten, dass die Ergebnisse der kürzlich beendeten COMPANION-Studie zu einer Erweiterung der Indikation für die Resynchronisationstherapie führen werden. Aufgrund der Komplexität von Implantation und Nachsorge dieser Systeme sollte die kardiale Resynchronisationstherapie zum jetzigen Zeitpunkt auf erfahrene Zentren beschränkt bleiben.

Cardiac Resynchronisation – Indication and Perspectives

Cardiac resynchronisation is an option in the treatment of heart failure which, by correcting the commonly associated conduction disturbances, improves cardiac haemodynamics and performance. This treatment benefits in particular patients with stage III heart failure (New York Heart Association), reduced left ventricular systolic function, widened QRS complex with left bundle block morphology and preserved sinus rhythm. Major predictors are dilated cardiomyopathy, impaired contractility, presence of functional mitral valve insufficiency and reduced maximal oxygen uptake as recorded in cardiopulmonary tests prior to implantation. It is to be expected that, in future, echocardiography will play a greater role in the identification of patients and treatment management. The benefit to patients with atrial fibrillation remains uncertain, and the question as to what constitutes optimal stimulation (biventricular or left-ventricular) has not yet been fully clarified. Currently, the possible impact of cardiac resynchronisation on mortality is under investigation. Nevertheless, we already have a possible indication for this therapeutic option in accordance with the updated guidelines of relevant American associations, for suitable patients in whom the possibilities of pharmacotherapy have been exhausted. A recommendation by the German Society of Cardiology and Cardiac Research was also published recently.

Key Words

cardiac resynchronisation – heart failure – conduction disturbances – cardiac haemodynamics

Literatur beim Verfasser / bei der Redaktion

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. Christoph Stellbrink
Medizinische Klinik I der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52057 Aachen

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0
Telefax (07 11) 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 Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinische Chemie:** 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. Autorennachrichten 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 2003:

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 (07 11) 89 31-4 16
eMail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:

Günther Buck, Telefon (07 11) 89 31-4 40

Redaktionsassistentin:

Sabine Bischoff, Telefon (07 11) 89 31-5 51
Telefax (07 11) 89 31-3 22



Organ der
Deutschen Gesellschaft
für Interdisziplinäre
Klinische Medizin
Telefon (07 11) 89 31-4 16
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:

http://www.thieme.de

Verantwortlich für den Anzeigenteil:

pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:

Greta Weller, Telefon (07 11) 89 31-304
eMail: greta.weller@pharmedia.de

Zeitschriftenvertrieb:

Telefon (07 11) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2002

Herstellung:

Karl-Heinz Zobel, Telefon (07 11) 89 31-441

Satz, Grafik, Layout:

Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

Druck: Konradin Druck GmbH,
70771 Leinfelden-Echterdingen

32. 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
Post giro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 00-75

Bezugsbedingungen:

Einzelheft € 10,- inkl. Porto.
Jahresabonnement € 84,- inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-
einzug € 42,- inkl. MwSt. und Porto. Ausland
zuzügl. Porto € 15,80 (Europa) bzw. 44,90 (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 Abbestel-
lung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im
Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebs-
friedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) be-
stehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft
Leseranalyse medizinischer Zeit-
schriften e.V.

Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, 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.