

Fakultativ pathogen

Sprosspilze im Gastrointestinaltrakt

H. Bernhardt, M. Knoke

Klinik für Innere Medizin A,
Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
(Direktor: Prof. Dr. G. Kraatz)

Der Gastrointestinaltrakt ist ein Reservoir für die fakultativ pathogenen Sprosspilze, insbesondere für Candida albicans. In allen seinen Abschnitten kann es bei abwehrgeschwächten Patienten zu einer Schleimhautmykose und davon ausgehend auch zu einem Befall innerer Organe kommen. Bei hämatologisch-onkologischen Patienten ist der Gastrointestinaltrakt bei 88% aller Pilzinfektionen pathologisch-anatomisch beteiligt – deutlich öfter also als bei anderen Krankheitsgruppen (17–36%). Am häufigsten betroffen ist der Ösophagus. Ein Befall der Schleimhaut des Magens und des Duodenums ist erheblich seltener. Die Kandidose des Darms tritt in Form einer pseudomembranösen, hämorrhagisch-nekrotisierenden oder ulzerös-abszedierenden Enterokolitis auf. Bezüglich der Diagnostik ist die Synopsis von Klinik (einschließlich endoskopischem Bild), Pilzkultur und Mykoserologie wichtig. Ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Candida im Gastrointestinaltrakt und zahlreichen „Befindlichkeitsstörungen“, wie zum Beispiel Ermüdbarkeit, Blähungen, Kopfschmerzen oder Herzbrennen, besteht nicht.

Die weitaus am meisten im Magen-Darm-Kanal vorkommenden Pilze gehören zu den Hefen der Gattung Candida. Verlässliche Zahlen über die klinische Häufigkeit einer Kandidose im Verdauungskanal lassen sich nicht angeben. Im Pathologischen Institut der Universität Greifswald wurden 1999 bei 13,4% aller Autopsien 31 Pilzinfektionen gefunden – darunter 77% Kandidosen, 6% Kandidosen/Aspergillosen und 16% Aspergillosen. In einem Zehn-Jahres-Autopsiegut war bei 88% aller Pilzinfektionen von hämatologisch-onkologischen Patienten der Gastrointestinaltrakt betei-

ligt, in allen anderen Krankheitsgruppen waren dort Pilzinfektionen deutlich seltener vertreten (17–36%) (Mitteilung von OA. Dr. G. Schwesinger).

Vor allem für die tieferen Abschnitte muss mit einer erheblichen Dunkelziffer gerechnet werden. Denn die Symptomatologie kann nur gering sein oder sogar ganz fehlen. So kann selbst ein ausgedehnter Pilzbefall dem klinischen Nachweis entgehen. Pilznachweise in der Mundhöhle und im Stuhl sind bei Erwachsenen nicht repräsentativ für eine manifeste Mykose des Magen-Darm-Kanals. Bei Risikopatienten mit typi-

schen prädisponierenden Faktoren muss aber immer an eine Pilzinfektion im Verdauungskanal gedacht werden.

Die diagnostischen Möglichkeiten hängen von der Lokalisation in den einzelnen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts ab (Tab. 1). Dazu kommen Aussagen der Mykoserologie mit dem Antigennachweis und Antikörper-Verlaufskontrollen. Klinik, Kultur und Serologie müssen eine Einheit bilden. Insbesondere muss stets versucht werden, zwischen einer Infektion und einer Kolonisation durch Pilze zu unterscheiden.

■ Candida im gastrointestinalen Ökosystem

Im mikrobiellen Ökosystem des gesunden Menschen sind Candida-Arten häufig, aber nicht immer nachweisbar und quantitativ nur in geringer Menge vorhanden (2). Sie machen nur einen geringen Teil der gesamten, überwiegend anaeroben Mikroflora aus und werden der transienten Flora zugerechnet. Ihr Vorkommen an den verschiedenen Standorten des Magen-Darm-Kanals beträgt zwischen 10^2 – 10^4 kolonien-

bildende Einheiten pro ml bzw. g (KBE/ml bzw. g). Bei verschiedenen Erkrankungen kann in Abhängigkeit von der Risikosituation eine Vermehrung erfolgen.

Unter den aus dem Gastrointestinaltrakt isolierten Candida-Arten ist *C. albicans* die weitaus am häufigsten nachgewiesene und am besten an den Menschen angepasste Sprosspilzart. Sie kommt nicht ubiquitär in der freien Natur vor und ist der häufigste Erreger von Schleimhaut- und Organmykosen des Menschen. Dazu befähigt sie eine Reihe von Virulenzfaktoren wie die Adhärenz an Epithel- und Endothelzellen (Plattenepithel, Uroepithel, Vaginalzellen), Keimschlauch- und Hyphenbildung sowie die Expression von sekretorischen Aspartatproteinasen und Lipasen.

Daneben existieren etwa sieben weitere Spezies, die bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen isoliert werden konnten. In den letzten Jahren treten diese so genannten Non-Candida-albicans-Arten im Verhältnis immer öfter auf. Am zweithäufigsten wird aus verschiedenen Untersuchungsmaterialien *C. glabrata* isoliert, dieser Keim kann auch gemeinsam mit *C. albicans* bei Mischkolonisation bzw. -infektion auftreten. Beispielsweise ist *C. glabrata* die zweithäufigste Ursache einer Kandidämie. Am dritthäufigsten kommt *C. tropicalis* mit einem erhöhten Risiko zur Dissemination vor. Bei katheterassoziierten Infektionen wird vielfach *C. parapsilosis* isoliert. *C. krusei*, ein Keim, der in zahlreichen Lebensmitteln vorkommt, kann bei immunsupprimierten Patienten eine starke Kolonisation herbeiführen, in deren Folge eine Infektion auftreten kann. Weitere Spezies wie zum Beispiel *C. guilliermondii* oder *C. lusitanae* sind bei abwehrgeschwächten Patienten so genannte Problemkeime. *C. dubliniensis* ist eine der *C. albicans* ähnliche eigene Spezies, die bei HIV- und AIDS-Patienten gefunden wird.

Am häufigsten werden Sprosspilze aus der Mundhöhle isoliert (40–60%). Im endoskopisch unauffälligen Ösophagus wurden bei 11% der untersuchten Patienten im Ab-

strich Pseudohyphen und/oder über 100 KBE *Candida* nachgewiesen. Bei Gesunden fanden wir im Magensaft in Abhängigkeit von seiner Azidität bei 58%, im Duodenalsaft bei 23% bis zu 10³ KBE/ml und in den Fäzes bei 76% der untersuchten Probanden *Candida*-Spezies in einer Menge von bis zu 10⁴ KBE/g Stuhl.

C. albicans, *C. glabrata* und *C. krusei* vermehren sich *in vitro* und *in vivo* bei einem pH-Wert von 2, während *C. tropicalis* nur bei einem pH-Wert über 3 wächst. Im normaziden Magensaft liegen die Zellzahlen normalerweise unter 10²/ml. Aufgrund ihrer Säureresistenz passieren besonders *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. krusei* den Magen, gelangen ohne Vitalitätseinbuße in das Duodenum und können sich

dort und in tieferen Abschnitten des Magen-Darm-Kanals ansiedeln.

Wachstum und Vermehrung von *Candida* sind abhängig vom Nährstoff- und Sauerstoffangebot. Die Generationszeit ist unter natürlichen Bedingungen wesentlich länger als im Laboratorium und beträgt mehrere Stunden. Die in Konkurrenz mit der viel zahlreicheren bakteriellen Flora durch *Candida* gebildeten Stoffwechselprodukte (vor allem Kohlendioxid, Wasserstoff und Alkohole) sind anteilig gesehen als nur gering einzuschätzen. So beträgt die gebildete Gasmenge – eine hohe Keimzahl von 10⁵ *Candida*/g Stuhl vorausgesetzt – nur 0,005% der von der Mikroflora produzierten Gesamtmenge. Infektiologisch gesehen ist der Nachweis von *Candida* zunächst nur als Kolonisierung anzu-

Tab. 1 Diagnostische Möglichkeiten zum Pilznachweis im Gastrointestinaltrakt

Lokalisation	Methode
Ösophagus	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopisches Bild (Stadieneinteilung) • Bürstenabstrich <ul style="list-style-type: none"> – Grampräparat, Blankophor®, Kultur • Abziehen von Pseudomembranen <ul style="list-style-type: none"> – Quetschpräparat mit Gram- oder Blankophor®-Färbung, Kultur • Biopsie <ul style="list-style-type: none"> – Histologie, Blankophor®
Magen	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopisches Bild • Bürstenabstrich <ul style="list-style-type: none"> – Grampräparat, Blankophor®, Kultur • Biopsie <ul style="list-style-type: none"> – Histologie, Blankophor® • Saftaspiration <ul style="list-style-type: none"> – qualitative und quantitative Kultur
Dünndarm	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopisches Bild (Duodenum) • Bürstenabstrich (Duodenum) <ul style="list-style-type: none"> – Grampräparat, Blankophor®, Kultur • Biopsie <ul style="list-style-type: none"> – Histologie, Blankophor® • Saftaspiration <ul style="list-style-type: none"> – qualitative und quantitative Kultur
Dickdarm	<ul style="list-style-type: none"> • Stuhl <ul style="list-style-type: none"> – Grampräparat, Blankophor®, • qualitative und quantitative Kultur • koloskopisches Bild • Bürstenabstrich <ul style="list-style-type: none"> – Grampräparat, Blankophor®, Kultur • Biopsie <ul style="list-style-type: none"> – Histologie, Blankophor®

Tab. 2 Faktoren der Candida-Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt

- Störung des ökologischen Gleichgewichts der gastrointestinalen Mikroflora
➔ Overgrowth bestimmter Mikroorganismen, darunter Candida
- gestörte Immunabwehr des Wirtes
- Permeabilitätssteigerung der Mukosabarriere des Darmes
 - intestinale Ursachen, z.B. Durchblutungsstörungen, Hypotension, vasoaktive Stoffe
 - extraintestinale Einflüsse, z.B. Zytostatika, fehlende enterale Ernährung, akute Pankreatitis

sehen, was nicht gleichbedeutend mit einer Infektion ist.

Manifestationsorte der gastrointestinalen Kandidose

Am häufigsten kommt eine gastrointestinale Kandidose im Ösophagus vor, ihre Diagnose muss endoskopisch-mykologisch gestellt werden. In den Jahren bis 1980 fanden wir bei 2 537 fortlaufend untersuchten internistischen Patienten eine Häufigkeit einer Ösophagusmykose von 1,9% – überwiegend durch *C. albicans* (75%) (8). In einer Folgeuntersuchung über die Jahre 1997 und 1998 waren die Häufigkeit auf 3,5% und der Anteil an *C. glabrata* von 5% auf 12% angestiegen. Ein deutlich höherer APACHE¹-II-Score von 29,5 wurde bei den intensivmedizinischen Patienten mit Ösophagussoor gesehen (3). Oft handelt es sich um Zufallsbefunde bei beschwerde-

freien Patienten. Nur etwa bei der Hälfte der Patienten treten Dysphagie, Retrosternalschmerz, Odynophagie, seltener Übelkeit, Erbrechen, Hämatemesis und Fieber auf. An schweren Komplikationen sind Wandnekrosen, Lumeneinengungen bis zu Stenosen, Fistelbildungen und Perforationen beschrieben worden. Das Hauptvorkommen wird in den unteren zwei Dritteln des Ösophagus meist mit Abbruch am ösophago-gastralen Übergang gesehen.

Das endoskopische Bild zeigt einzelne Plaques mit umschriebener Hyperämie, die in fortgeschrittenen Stadien strangförmig angeordnet sein können und schließlich konfluieren (Abb. 1). Erosionen, Mikroulzerationen, Exulzerationen und Pseudomembranen können entstehen. Ein gezielter Abstrich sichert die Diagnose durch die Kultur bzw. bei abgezogener Pseudomembran durch ein Quetschpräparat. Möglich ist auch die Biopsie. Hingewiesen sei auf die leicht durchzuführende Fluoreszenzfärbung mit Blankophor[®] (Abb. 2). Die wiederholte Ösophagoskopie ist hilfreich für die Verlaufsbeobachtung. Differenzialdiagnostisch ist an Reflux- oder Ätzösophagitis, Virusösophagitiden, Leukoplakien, flache Ulzerationen oder auch ein Ösophaguskarzinom zu denken.

Erheblich seltener als die Ösophagusschleimhaut ist die Schleimhaut des Magens befallen. So fanden wir bei einzelnen Patienten einen geringen fleckförmigen Befall (Abb. 3) (8). Ein gewisses Risiko bieten nach unseren Erfahrungen Patienten nach Magenteilresektion, aber auch unter säureblockenden Medikamen-

ten. Charakteristische Symptome bei einem Magenbefall gibt es nicht, zitiert werden Schmerzen, Erbrechen und Hämatemesis (12). Im Duodenum haben wir endoskopisch nur sehr selten weiße bis grünliche Pilzplaques gesehen. Eine solitäre Kandidose von Jejunum oder Ileum ist offensichtlich eine Rarität, doch können auch diese Abschnitte des Darms im Rahmen einer systemischen Kandidose mitbefallen sein (6, 9, 12).

Der erfahrene Pathologe weist besonders bei hämatologisch-onkologischen Patienten immer wieder die Kandidose des Darms in Form einer pseudomembranösen, hämorrhagisch-nekrotisierenden oder ulzerös-abszedierenden Enterokolitis nach (6, 9). In der klinischen Praxis dagegen wird eine manifeste Schleimhautmykose des Kolons endoskopisch offensichtlich kaum beschrieben. Sie wird möglicherweise anderen Ursachen zugeordnet. Vor allem beim Vorkommen im Kolon sollen blutige Durchfälle und dabei große Mengen an Candida im Stuhl auftreten. Dem widersprechen unsere eigenen Beobachtungen (9).

Durchfälle wurden von unseren Patienten mit durch Autopsie nachgewiesener Mykose des Darms nur selten angegeben, auch der Nachweis von Pilzen in den Fäzes war nicht repräsentativ. Eine Quantifizierung der im Stuhl gefundenen Candida erlangt nur bei Risikopatienten Bedeutung, wobei immer zusätzliche klinische Hinweiszeichen auf eine Mykose erforderlich sind. In jedem Fall einer schweren Risikoerkrankung, insbesondere auch bei hämatologisch-onkologischen Patienten, sollte an die Entwicklung einer gastrointestinalen Mykose gedacht werden.

Translokation von Pilzen

Spätestens seit dem Selbstversuch von Krause (10) weiß man, dass eine Translokation von Candida aus dem Darm in die inneren Organe möglich ist. Der genaue Mechanismus ist noch nicht klar. In der Tabelle 2 sind mehrere fördernde Faktoren angeführt. Angenommen wird eine Persorption intakter Pilzzellen durch die Darmschleimhaut, wobei

Abb. 1 Ösophagusmykose



Endoskopisches Bild einer Ösophagusmykose mit konfluierenden strang- und knötchenförmigen Belägen

¹acute physiology and chronic health evaluation

die Integrität der gastrointestinalen Mukosa zum Beispiel durch die Gabe von Zytostatika, bei schwerer akuter Pankreatitis (7) oder anderen intensivmedizinisch betreuten Patienten gestört sein kann. Nachgewiesen ist auch, dass das Pilzmyzel direkt von der Schleimhaut bis in die Muscularis mucosae reichen und Anschluss an das Gefäßsystem gewinnen kann. Es gibt Hinweise auf eine erforderliche kritische Inokulumgröße.

Unter diesen Gesichtspunkten muss der Gastrointestinaltrakt als Reservoir für *C. albicans* angesehen werden, aus dem es in Fällen einer Immunsuppression und anderweitig reduzierter Abwehrmechanismen jederzeit zu einer Ausbreitung der Pilze kommen kann. So wird auch die Pilzinfektion bei schwerer akuter Pankreatitis erklärt (4, 5).

■ Candidaassoziierte Diarrhö

1995 wurde eine kritische Literaturübersicht zu dieser Frage veröffentlicht (11). Demnach tritt eine Diarrhö bei starkem Vorkommen nur von *Candida* zweifelsfrei selten auf. Die Autoren fanden aber weltweit Patienten, bei denen die alleinige Anwesenheit dieses Hefepilzes bei Diarrhö dokumentiert ist. In 524 Fällen war *Candida* der einzige identifizierte pathogene Keim, und die Diarrhö verschwand nach selektiver antimykotischer Behandlung. *Candida* war dann nicht mehr nachweisbar gewesen. Andere Arbeiten äußern sich ebenfalls in diesem Sinne. Meist war eine antibiotische Behandlung vorausgegangen.

Die Ursache der gewöhnlich sekretorischen Diarrhö durch *Candida* konnte bisher nicht geklärt werden, zumal ein eindeutiger Toxinnachweis bei *Candida* nicht gelungen ist (12). Die von den Patienten isolierten *Candida* spp. unterscheiden sich nicht signifikant von denen, die gewöhnlich pathogen sind. Nachgewiesen wurden neben *C. albicans* hier unter anderem auch *C. krusei*, *C. tropicalis*.

■ Mykophobie

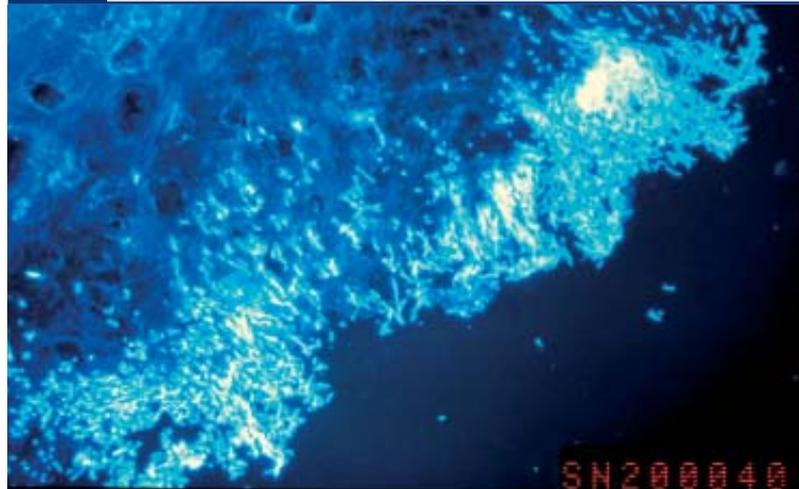
In den letzten Jahren häufen sich die Fälle, in denen die vielgestaltigen Krankheitssymptome der Patienten auf eine Pilzinfektion des Gastro-

intestinaltrakts zurückgeführt werden. So sollen Blähungen, Verstopfung, Durchfall, Heißhunger auf Süßes, Kurzatmigkeit, Gelenkschmerzen, muffiger Körpergeruch, Roemheld-Syndrom und ähnliches angeblich auf eine Mykose hinweisen. Dazu wird oft ein Pilznachweis im Stuhl geführt, obwohl Pilze dort auch bei Gesunden gefunden werden und andererseits Stuhluntersuchungen selbst ausgeprägte Befunde vor allem im Ösophagus häufig nicht widerspiegeln.

Ähnliche Ansichten wurden bereits in den 80er Jahren in den USA als „Candidiasis hypersensitivity syndrome“ oder „The yeast connection“ publiziert. Schon 1986 hat das

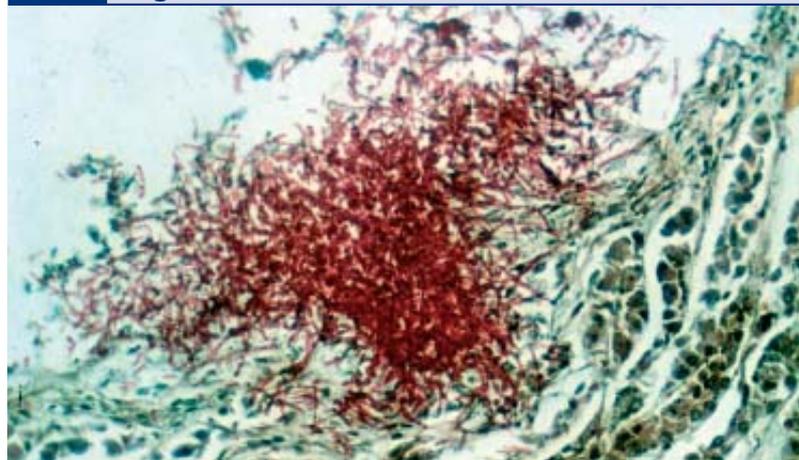
„Executive Committee of the American Academy of Allergy and Immunology“ eine ablehnende Stellungnahme veröffentlicht und den Schluss gezogen, dass ein solches Syndrom spekulativ und unbewiesen ist (1). Zwischenzeitlich sind mehrere Veröffentlichungen erschienen, die sich mit derartigen Patienten befasst haben und darauf hinweisen, dass sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von *Candida* im Darm und einer Reihe von klinischen Symptomen wissenschaftlich nicht belegen lässt. In dringenden Fällen muss eine organische Ursache für die geklagten Beschwerden ausgeschlossen werden.

Abb. 2 Biopstat einer Ösophagusmykose mit Pilzhyphen



Mit der Fluoreszenzmikroskopie mit Blankophor® sind Pilzhyphen gut nachzuweisen (x 120)

Abb. 3 Magenschleimhaut mit Pilzinfiltrat



Die Magenschleimhaut ist deutlich seltener befallen als die Schleimhaut des Ösophagus (PAS-Färbung, x 100) (Bild: OA Dr. G. Schwesinger, Greifswald)

Facultative Pathogenic – Yeasts in the Gastrointestinal Tract

The gastrointestinal tract is a reservoir for facultative pathogenic yeasts, especially Candida albicans. In all of its sections in immunocompromised hosts the occurrence of a mucosal mycosis is possible which may be the starting point of an infection of internal organs. Pathological findings confirm a participation of the gastrointestinal tract in 88% of all mycotic infections in haematologic-oncologic patients and therefore more frequent than in cases of other illnesses (17–36%). The oesophagus is the most often affected location. The affection of the stomach and duodenum is more rarely. An intestinal candidosis occurs as a pseudomembranous, haemorrhagic-necrotizing or ulcerative-abscessing enterocolitis. A synopsis of clinical (including endoscopic) findings, mycological cultivation and mycoserology is important in diagnostics. There is no connection between the incidence of Candida in the gastrointestinal tract and multiple local symptoms like fatigue, headache, heartburn and others.

Key Words

Candida – gastrointestinal tract – translocation – mycosis – mycophobia

Literatur

1. Andersson JA, Chai H et al. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 271–273
2. Bernhardt H. Mycoses 1996; 39 (Suppl. 1): 44–47
3. Bernhardt J. Mycoses 1999; 42 (Suppl. 1): 68–72
4. Gloor B, Müller CA, Worni M et al. Arch Surg 2001; 136: 592–596
5. Götzinger P, Wamser P, Barlan M et al. Shock 2000; 14: 320–324
6. Joshi SN, Garvin PJ, Sunwoo YC. Gastroenterology 1981; 80: 829–833
7. Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 1314–1318
8. Knoke M, Bernhardt H. Endoscopy 1980; 12: 295–297
9. Knoke M, Bernhardt H, Schwesinger G. Dtsch Med Wschr 1981; 106: 1238–1239
10. Krause W, Matheis H, Wulf K. Arzneimittelforschung 1969; 19: 85–91
11. Levine J, Dykoski RK, Janoff EN. Clin Infect Dis 1995; 21: 881–886
12. Odds FC. London Philadelphia Toronto Sydney Tokyo: Baillière Tindall, 1988

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Hannelore Bernhardt
Apfelweg 4a
17489 Greifswald

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; **Klinikhygiene:** 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 (0711) 89 31-416
eMail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:
Günther Buck, Telefon (0711) 89 31-440

Redaktionsassistentin:
Sabine Bischoff, Telefon (0711) 89 31-551
Telefax (0711) 89 31-322



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 (0711) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2002

Herstellung:
Karl-Heinz Zobel, Telefon (0711) 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 DGIM 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.

IA-MED 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 Erkenntnis, 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.