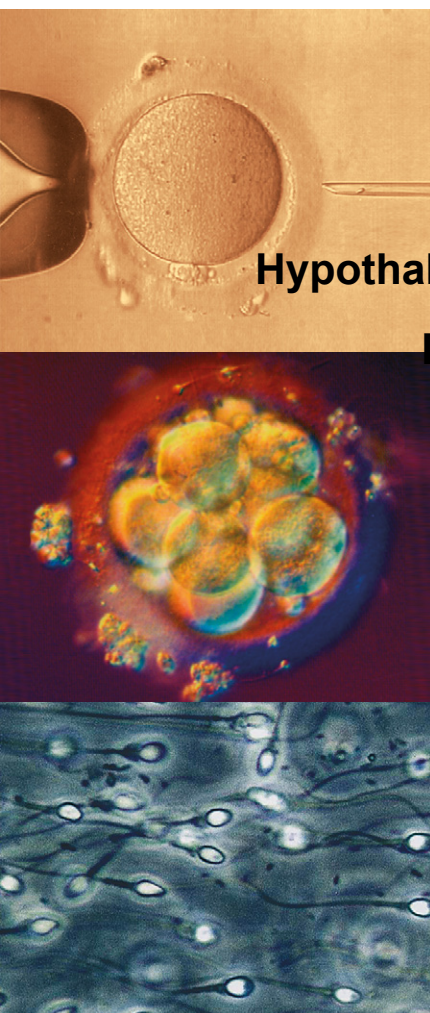


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Interview: Vom Hypothalamus zur Eizelle - Regulation
der Oozyte mittels
Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Professor Bruno
Lunenfeld (Tel Aviv) im Gespräch mit Dr. Klaus Bühler
(Langenhagen)**

Bühler K, Lunenfeld B

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft
1), 17-20

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Vom Hypothalamus zur Eizelle – Regulation der Oozyte mittels der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Professor Bruno Lunenfeld (Tel Aviv) im Gespräch mit
Dr. Klaus Bühler (Langenhagen)

Frage 1: Sehr geehrter Herr Professor Lunenfeld, im vergangenen Jahr wurde der 30. Geburtstag des ersten nach IVF geborenen Kindes gefeiert. Nächstes Jahr jährt es sich zum 100. Mal, dass die Bedeutung der Hypophyse für die gonadale Steuerung wissenschaftlich beschrieben wurde. Was hat sich denn von diesen ersten Anfängen bis heute am Verständnis verändert?

Professor Lunenfeld: Es waren S. J. Crowe, H. W. Cushing und J. Homans, die vor nunmehr 100 Jahren nachwiesen, dass die partielle Hypophysenentfernung bei erwachsenen Hunden zu einer Atrophie der Genitalorgane und zu einer Persistenz eines sexuellen Infantilismus bei Welpen führt. P. E. Smith und E. T. Engle bestätigten dies 1927. Des Weiteren konnte B. Aschner 1912 zeigen, dass die Durchtrennung oder Erkrankung des Hypophysenstiels zu einer Gonadendystrophie führen. Andererseits waren es B. Zondek und S. Aschheim, die belegen konnten, dass die Implantation von Gewebe des Hypophysenvorderlappens bei unreifen Tieren eine Beschleunigung der sexuellen Ausreifung bewirkt. Und es war B. Zondek der 1929, also schon vor 80 Jahren, darlegte, dass die Gonadenfunktion von Hormonen der Hypophyse beeinflusst wird und der die Steuerung der Hypophysen-Ovar-Uterus-Vagina-Achse beschrieb.

Die Isolierung und partielle Purifikation einerseits, dann die biologischen Effekte der aus Menopausenurin gewonnenen Gonadotropine, wie wir in eigenen Arbeiten schon 1953 dargestellt haben, und schließlich die Möglichkeit der Bestimmung von Östrogenen und von Progesteron-Metaboliten im Urin haben uns sehr geholfen, die Steuerung der Follikelentwicklung, der Ovulation und der Lutealfunktion sowie die Dynamik der Östrogen- und Progesteron-Sekretion zu verstehen.

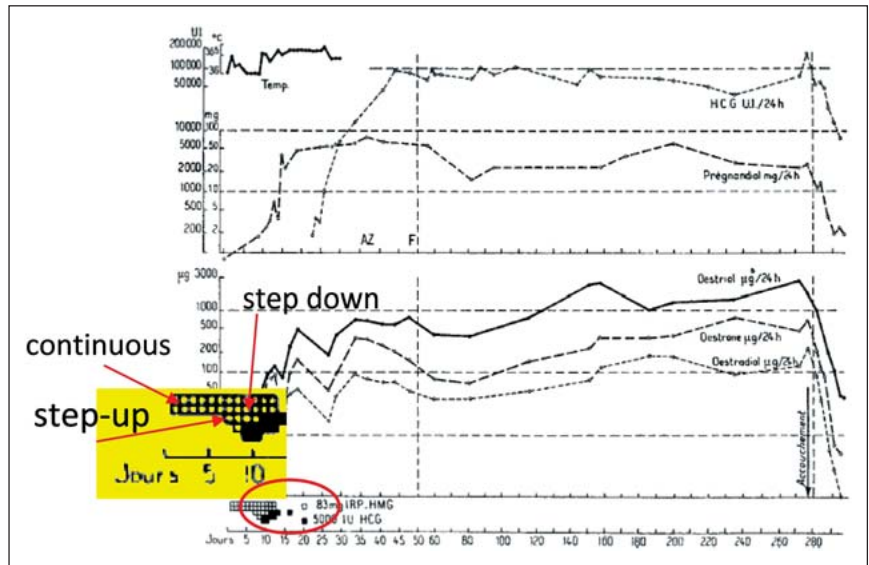


Abbildung 1: Das Schema illustriert die erste erfolgreiche Induktion einer Ovulation, die bei hypogonadotropen, anovulatorischen Frauen unter Verwendung des Step-up/Step-Down-Regims zu Schwangerschaften führte. Die Startdosierung von 240 mg (äquivalent zu 55 IU) IRP-hMG täglich wurde erst auf 360 mg, anschließend auf 480 mg (1/4 110 IU) IRPhMG erhöht, danach graduell reduziert auf 360 mg und schließlich auf 240 mg IRP-hMG täglich. Die Ovulation wurde durch die Gabe von 10.000 IU hCG gefolgt von 10.000 und 5000 IU hCG an den nächsten Tagen induziert. Mod. nach [Lunenfeld B, et al. Soc Fr Gynecol 1962; 5: 346–51]. © Lunenfeld, 1963. Nachdruck mit Genehmigung.

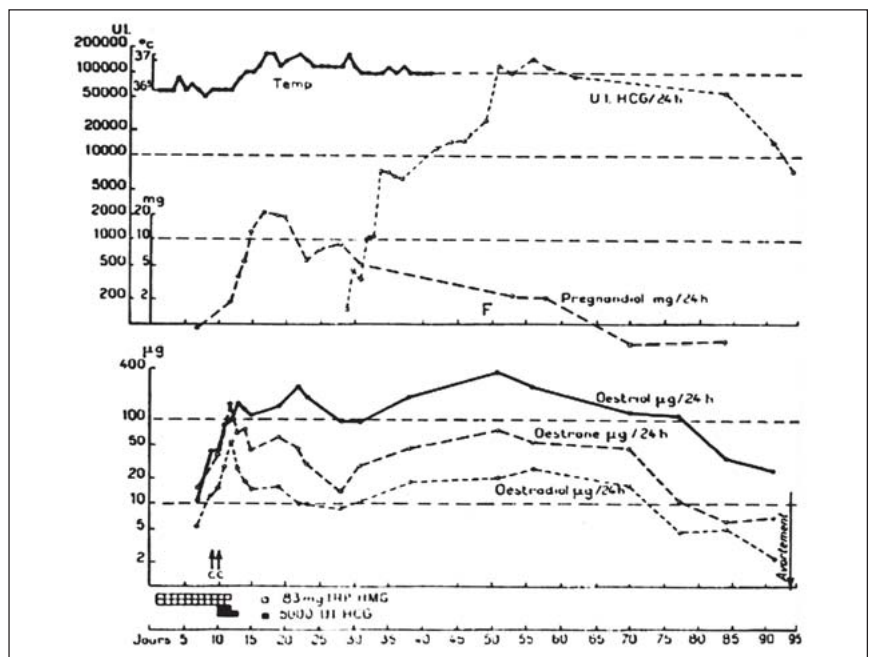


Abbildung 2: Spontanabort einer mit HMG behandelten amenorrhoeischen Frau (WHO I). Mod. nach [Lunenfeld B, Donini P. L'insuffisance Luteale. 7th Reunion des endocrinologistes de langue francaise. Massons et Cie, Paris, 1963; 335–54]. © Lunenfeld, 1963. Nachdruck mit Genehmigung.

Ein weiterer Meilenstein in der Erforschung der Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse waren einerseits die Isolierung und Strukturaufklärung des Gonadotropin-Releasing-Hormons – auch wenn es damals noch einen anderen Namen trug –, durch *R. Guillemin* und *A. V. Schally* und andererseits, dass *E. Knobil* die pulsatile Ausschüttung und dessen Bedeutung aufzeigen konnte. All diese Untersuchungen haben so viel dazu beigetragen, dass wir das Zusammenspiel zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Ovar mit dem Ziel, bei der geschlechtsreifen Frau monatlich eine reife Eizelle heranwachsen zu lassen, besser verstehen lernten. Nur auf dem Wissen um diese Wirkungsweisen konnten alle unsere Therapieregime von heute aufgebaut werden.

Frage 2: In 2 Jahren werden wir den 50. Geburtstag des ersten nach hMG-Stimulation – durchgeführt bei einer amenorrhöischen Frau – geborenen Kindes feiern. Ohne diese humanen Gonadotropine ist die Behandlung von Fertilitätsstörungen heute nicht mehr denkbar. Inwieweit haben uns diese Medikamente geholfen, die hypophysäre Steuerung der Eizellreifung zu verstehen?

Professor Lunenfeld: Im Gegensatz zum natürlichen Menstruationszyklus, in dem im Allgemeinen nur eine Oozyte zur Ovulation gelangt, kommt es bei hypogonadotropen, amenorrhöischen Frauen unter der Gonadotropin-Applikation meistens zu einer multifollikulären Entwicklung. Dies zeigte uns, dass im natürlichen Zyklus Rückkopplungsmechanismen existieren, die quantitativ und qualitativ die Sekretion der Gonadotropine steuern. Auf dieser Grundlage wurden 3 Stimulationsprotokolle entwickelt: Step-up-Regime, Step-down-Regime und eine Mischform (Step-up/Step-down), die wir als „individuelles Behandlungsschema“ bezeichneten. Mit diesem Schema erzielten wir zum ersten Mal eine Schwangerschaft mit nachfolgender Geburt eines gesunden Kindes (Abb. 1). Bei unserer zweiten erzielten Schwangerschaft kam es schon früh zum Spontanabort. In diesem Beispiel (Abb. 2) ist deutlich die Lutealinsuffizienz zu erkennen: Das Corpus luteum ist nicht in der Lage, adäquat auf die hCG-Stimulation mit einer Progesteron-Sekretion zu reagieren und es kommt zum Eintritt eines Abortgeschehens.

Mit der pulsatilen Applikation von GnRH war es einfacher, Monoovulationen zu erzielen. Jedoch kam es auch mit dieser Therapie immer wieder zu Polyovulationen, sodass offensichtlich wurde, dass eben auch andere Faktoren in der Herbeiführung einer Monoovulation eine wichtige Bedeutung innehaben zu scheinen.

Es ist das Zusammenspiel der hypophysären Steuerungshormone FSH und LH mit denen mittels des negativen Feedbacks – außer zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion – interagierenden, von Follikeln stammenden Steroidhormonen Östradiol und Progesteron, das uns in jedem Zyklus sowohl eine reife Eizelle als auch ein für die Implantation vorbereitetes Endometrium bereitstellt. Natürlich sind auch weitere endokrine und parakrine Faktoren an der Regulation dieser wie Zahnräder einer Uhr ineinander greifenden Prozesse beteiligt. So wissen wir, dass z. B. die Inhibine maßgeblich an der Follikelselektion, an der Tatsache, dass im Allgemeinen lediglich nur ein Follikel pro Zyklus das Endreifstadium erreicht, beteiligt sind.

Frage 3: Wie vermögen es parakrine und endokrine Faktoren, eine Monoovulation sicherzustellen?

Professor Lunenfeld: In der frühen Follikelphase ist ein einzigartiges neuroendokrines Phänomen zu erkennen: Eine Verlangsamung oder gar die völlige Einstellung der LH-Pulse während der Schlafperiode, was sonst nie während des Menstruationszyklus zu beobachten ist. Dies bewirkt einen mäßigen Anstieg der FSH-Ausschüttung in der frühen Follikelphase, die zunehmende Stimulation der Follikulogenese und der Östradiolproduktion unterstützend. Dies führt dann zu einem progressiven Wachstum der für diesen Zyklus selektierten Kohorte von Follikeln. Die Granulosa einiger initial zum Antralstadium entwickelten Follikel hypertrophiert und teilt sich, wobei steigende Serumkonzentrationen von zunächst Östradiol via FSH-Stimulation der Aromatase und danach von Inhibin A festzustellen sind. Die späte Follikelphase ist einerseits durch die FSH-induzierte Bildung von LH-Rezeptoren gekennzeichnet und andererseits durch die zunehmende ovarielle Sekretion von Wachstumsfaktoren, wie Insulinlike-Growth-Factor-I (IGF-I). Die Serum-

konzentrationen von Östradiol und Inhibin A steigen in der Woche vor der Ovulation mit dem wachsenden Follikel täglich an. FSH und LH fallen in dieser Phase wegen des negativen Feedback mit Östradiol und ggf. auch anderen ovariellen Hormonen ab. Deshalb vermag im Allgemeinen nur der größte Follikel mit dem dichtesten Rezeptorbesatz zu überleben. In der späten Follikelphase kommt es also zur Selektion des dominanten Follikels, währenddessen die anderen Follikel der sich zunächst entwickelnden Kohorte das Wachstum zunehmend einstellen, um dann der Atresie zu verfallen. Der dominante Follikel indes nimmt täglich etwa 2 mm an Durchmesser zu, bis das Reifestadium bei einem Durchmesser von 20–26 mm erreicht ist.

Gleichzeitig steigt die Östradiol-Serumkonzentration weiter bis zu einem Gipfel am Tag vor der Ovulation an. Dann kommt es zu einem weiteren außergewöhnlichen neuroendokrinen Phänomen: der mittzyklische LH-Peak! Dieser Anstieg stellt einen Wechsel dar vom negativen Feedback der Steuerung der LH-Sekretion durch die ovariellen Hormone, wie Östradiol und Progesteron, zu einem plötzlichen positiven Feedback-Effekt, was zu einer etwa 10-fach höheren LH-Serumkonzentration und einem schwächeren FSH-Anstieg führt.

In dieser Phase bleibt es dann bei annähernd einem LH-Puls pro Stunde, aber die Amplitude der LH-Pulse nimmt dramatisch ab.

Der LH-Peak initiiert substanzielle Veränderungen im Ovar selbst: Noch bevor die Ovulation vollständig abgelaufen ist, luteinisieren die Granulosazellen und beginnen mit der Progesteronproduktion. Progesteron wirkt sehr schnell und verlangsamt den Pulsgenerator, sodass die LH-Pulse zum Ende des LH-Peak weniger häufig auftreten.

Frage 4: Welche Rolle spielt nun LH bei der Eizellreifung und der Prozess der Ovulation?

Professor Lunenfeld: Die Säugetier-Eizelle ist im Primordialfollikel eingeschlossen und verbleibt die meiste Zeit ihrer Existenz im Diplotän-Stadium der meiotischen Prophase. Die Fähigkeit zur Fertilisierung und embryonalen Entwicklung erhält die Eizelle erst, nach-

dem im prä-ovulatorischen Follikel eine Differenzierungsphase durchlaufen wurde, was wir Eizellreifung nennen. Dieser Prozess wird durch den endogenen LH-Anstieg getriggert: Die Eizelle im dominanten Follikel schließt ihre erste meiotische Teilung ab. Gleichzeitig nimmt die lokale Sekretion von Plasminogen-Aktivator und anderen Zytokinen zu, was für den Vorgang der Ovulation unabdingbar ist. Die Eizelle tritt etwa 36 Stunden nach dem LH-Peak völlig aus dem Follikel aus und wandert dann durch die Tube in das Cavum uteri.

Eine komplexe Folge von intrazellulären Veränderungen geschieht während der Eizellreifung, welche zur Maturation des Zellkerns und des Zytoplasmas führen.

Vollständige Eizellreifung ist für die Entwicklungsfähigkeit zum Embryo essenziell. Jegliche Intervention während der Wachstumsphase der Oozyte und des Follikels wird sich auf die Eizellreifung, Fertilisation und demzufolge auch auf die Embryo-Entwicklung auswirken.

Die Eizellgröße steht in einem direkten Verhältnis zum Reifegrad. Offensichtlich ist eine bestimmte Größe erforderlich, die molekulare Kaskade der normalen Kern- und Zytoplasmareifung zu initiieren. Die erforderliche Mindestgröße des Follikels für die Entwicklungsfähigkeit liegt beim Menschen bei einem Durchmesser von 5–7 mm.

Nun zur Bedeutung des LH in diesem Prozess: Während es für FSH einen Schwellenwert gibt, der für die Entwicklung jedes einzelnen Follikels überschritten werden muss, scheint es bei LH einen Grenzwert zu geben, der nicht überschritten werden darf. Man spricht deshalb vom „LH-Ceiling-Konzept“. Erhöhte LH-Spiegel unterdrücken die Aromatase-Aktivität und das Wachstum der Granulosazellen und führen dadurch zur Follikelatresie. Erhöhte LH-Spiegel bewirken eine vorzeitige Luteinisierung der Follikel und schädigen die Entwicklung der Eizelle. Dies führt zu einer schlechteren Eizellqualität. Auf der anderen Seite reichen LH-Spiegel im Serum von 0,5 I. E./l aus, um zusammen mit IGF1 und Inhibin die Androgensynthese in den Thekazellen zu gewährleisten. Weniger als 1 % der LH-Rezeptoren müssen besetzt sein, um eine aus-

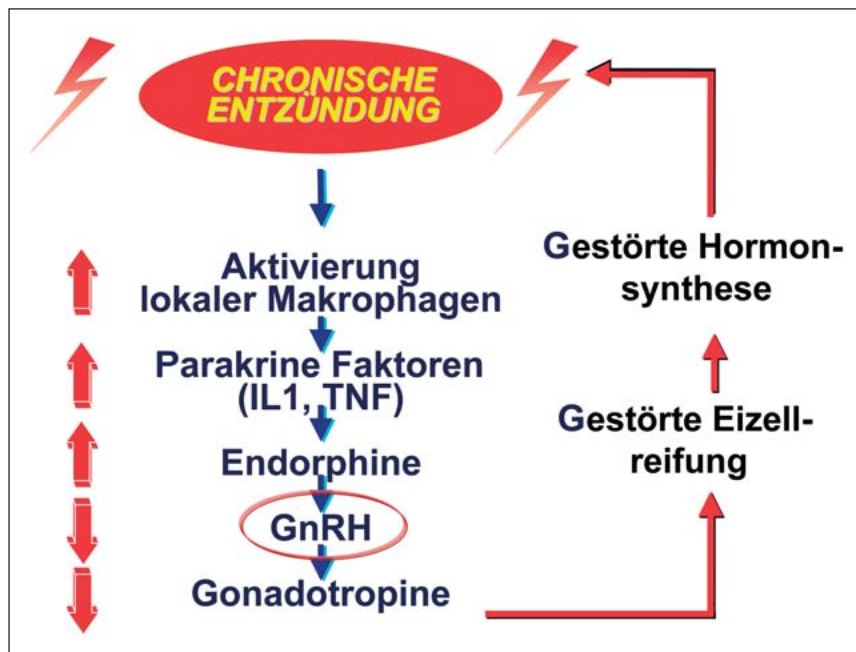


Abbildung 3: Inadäquates Hormonmilieu. © Bühler, Lunenfeld, 1993. Nachdruck mit Genehmigung.

reichende Androgensynthese in den Thekazellen zu gewährleisten.

Dann ist LH von großer Wichtigkeit bei der Kernreifung, d. h. der Wiederaufnahme der Meiose. Die Entwicklung zur Metaphase der 2. meiotischen Teilung bewirkt schließlich die Zytoplasmareifung, d. h., die Reorganisation der zytoplasmatischen Organellen und eine extensive Reprogrammierung zur Proteinsynthese. Die vollständige Reifungsphase benötigt 26–36 Stunden.

In diesem Zusammenhang ist auch von großer Bedeutung, dass sich die Zahl der Mitochondrien von 10 im Primordialfollikel auf 200 in der Oogonie, auf 5000 in der primären Oozyte erhöht. Mehrere 100.000 finden sich dann in der reifen Eizelle. Da während des Wachstums keine Selektion erfolgt, zeigt sich eine mitochondriale Störung frühestens bei der Spindelbildung und nachfolgenden Reifeteilung

Die vorzeitige Aktivierung des Oozyten-Reifungsprozesses bewirkt Abnormalitäten, da einerseits das follikuläre Milieu für eine Reifung in solch einem frühen Stadium der Follikelphase wahrscheinlich ungünstig ist und andererseits die Eizelle bei der Ovulation bzw. der „Eizellgewinnung“ immer „altert“.

Die Einführung des GnRH-Analoga, mit denen der LH-Anstieg verzögert werden

kann, ist deshalb zu einem extrem wichtigen Faktor in der Ovulationskontrolle geworden.

Frage 5: Herr Dr. Bühler, da wir nun schon von GnRH sprechen, was weiß man vom Einfluss des GnRH auf die Eizellreifung?

Dr. Bühler: Das hypothalamische System ist der hypophysären-ovariellen Steuerungsachse übergeordnet, auch wenn über den Rückkopplungsmechanismus natürlich auch die Ovaraktivität den GnRH-Pulsgenerator beeinflusst. Eine komplette, ja sogar angeborene Störung des Pulsgenerators kennen wir vom Kallmann- bzw. olfaktorischen Syndrom. Bedingt durch die Entwicklungsstörung mit Aplasie des Bulbus olfactorius kommt es nicht zum Einwandern der das Gonadotropin-Releasing-Hormon bildenden Zellen in das suprapoptische Kerngebiet. Somit unterbleibt die pulsatile GnRH-Regulierung der FSH- und LH-Sekretion. Dieses Syndrom tritt aber bei Männern 5-mal häufiger auf als bei Frauen. Bei Frauen kennen wir in der täglichen Routine weit mehr Rhythmusstörungen der pulsilen Freisetzung, wie sie z. B. beim PCOS oder aber auch bei der Endometriose bekannt sind. Wie Sie ja selbst beschrieben haben, Herr Professor Lunenfeld, führen die aktiven Endometrioseherde zu einer chronischen Entzündung mit Aktivierung lokaler Makrophagen und der deut-

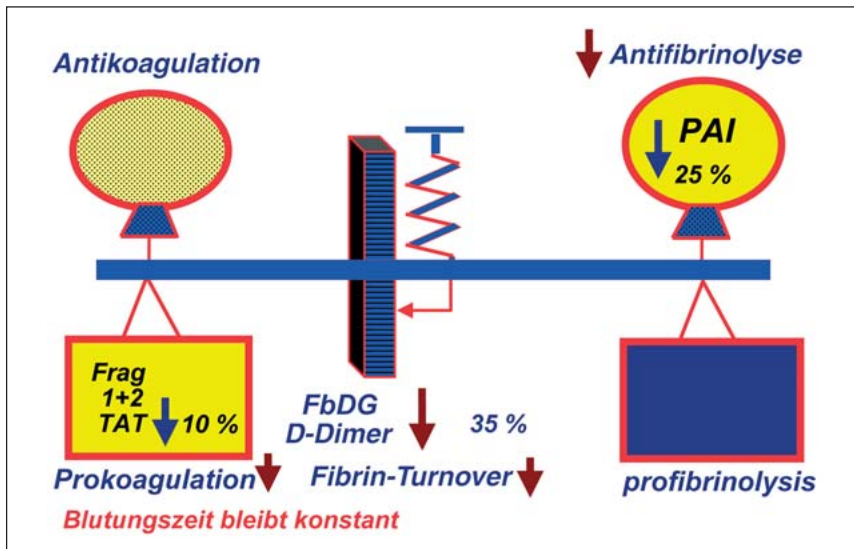


Abbildung 4: Auswirkungen der Langzeit-Applikation eines GnRH-Agonisten auf das Gerinnungssystem; es entsteht eine Situation, die einer „Heparinisierung“ ähnlich ist. Mod. nach [Winkler U, Bühler K, Koslowski S, Oberhoff C, Schindler AE. Plasmatic haemostasis in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy: effects of leuprorelin acetate depot on coagulatory and fibrinolytic activities. Clin Ther 1992; 14 (Suppl A): 114–20]. Nachdruck mit Genehmigung.

lichen Milieuveränderung hinsichtlich der Konzentration parakriner Faktoren, wie IL 1 oder TNF α . Auch über die vermehrte Bildung von Prostaglandinen werden zentral mehr Endorphine sezerniert, die ihrerseits dann den Pulsgenerator beeinflussen. Der Teufelskreis schließt sich, indem es nämlich über die dann nicht synchrone Gonadotropinsekretion zur Störung von Eizellreifung und somit auch zur ovariellen Hormonsynthese kommt. Dieses inadäquate Hormonmilieu mag dann die Endometriose weiter unterhalten (Abb. 3).

Es muss aber festgehalten werden, dass sich all diese Störungen im hypothalamischen System lediglich über die nachgeschalteten Gonadotropine auf die Eizelle auswirken können.

Frage 6: Ja aber, ist neben der zentralen Wirkung des GnRH an der Hypophyse auch etwas über einen GnRH-Effekt in der Peripherie bekannt?

Dr. Bühler: Vom GnRH selbst nein. Dies liegt aber auch daran, dass die Bestimmung von GnRH im peripheren Blut sehr schwierig ist. Auf der einen Seite haben K. Elkind-Hirsch et al. und andererseits M. Hayashi et al. beschrieben, dass GnRH peripher in lediglich einer Konzentration von 1–2 pg/ml nachweisbar sei. Lediglich zur Ovulation hin ergibt sich eine Konzentration von etwa 10 pg/ml. Periphere Wirkungen sind mehr von den GnRH-Analoga beschrieben.

ben. Wir selbst haben schon 1992 darlegen können, dass sich die chronische Applikation eines GnRH-Agonisten auf die Hämostase auswirkt (Abb. 4).

Frage 7: Wirkt GnRH bzw. wirken die GnRH-Analoga auch direkt auf die Fertilität?

Dr. Bühler: Ja sicher. Schon 1978 haben G. Khodr und T. M. Siler-Khodr beschrieben, dass mit LRF, wie GnRH damals noch genannt wurde, an der Plazenta eine spezifische und dosisabhängige Steigerung der hCG-Sekretion bewirkt werden kann. 1993 konnten Iwashita et al. zeigen, dass die intravenöse Applikation von GnRH bei Schwangeren den hCG-Spiegel signifikant steigen lässt. Des Weiteren wissen wir von Raga und Mitarbeitern, dass es im Endometrium während des Zyklusverlaufs zu unterschiedlich stark ausgeprägten Expression von GnRH-Genen kommt: mRNA-Spiegel zeigten einen progressiven Anstieg von der frühen Follikelphase an bis hin zur mittlutealen Phase. Die gleiche Arbeitsgruppe hat auch zeigen können, dass GnRH-Agonist und GnRH-Antagonist unterschiedlich auf die Metalloproteinasen und deren spezifischen Gewebsinhibitoren (TIMPs) des menschlichen Trophoblast- und Dezidua-Gewebes einwirken: Agonisten verstärken die Wirkung der Metalloproteinasen; Antagonisten reduzieren deren Aktivität. Dies mag für die Implantation von großer Bedeutung sein.

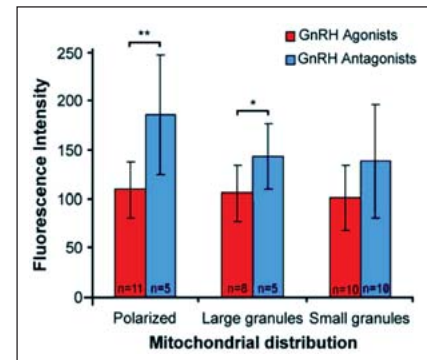


Abbildung 5: Quantitative Analyse der Mitochondrien-Aktivität einzelner Oozyten. In Oozyten mit polarisierter Anordnung oder mit grober Granulierung fand sich nach Vorbehandlung mit GnRH-Antagonisten eine signifikant höhere Fluoreszenz-Intensität, was von den Autoren hinsichtlich der Eizellqualität als möglicherweise schädlich eingeschätzt wird. Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus [Dell'Aquila ME, Ambruosi B, De Santis T, Cho YS. Mitochondrial distribution and activity in human mature oocytes: gonadotropin-releasing hormone agonist versus antagonist for pituitary down-regulation. Fertil Steril 2009; 91: 249–55].

Dies um so mehr, als E. M. Casañ aus der gleichen Arbeitsgruppe die GnRH-Expression am periimplantatorischen Embryo, sowohl auf der mRNA- als auch der Protein-Ebene hat nachweisen können. GnRH ist wichtig für die erfolgreiche präimplantatorische Embryonalentwicklung und Einnistung. Es spielt offensichtlich eine wichtige Rolle im frühen embryo-maternalen Dialog. Aber es gibt auch einen Einfluss auf die Eizelle selbst. Erst kürzlich hat eine italienische Arbeitsgruppe beschrieben, dass Agonist und Antagonist unterschiedliche Wirkung auf die mitochondriale Verteilungsmuster und die Mitochondrienaktivität in der Eizelle haben (Abb. 5). Sie selbst haben zuvor dargelegt, welche Bedeutung die Mitochondrien für die regelgerechte Reifung der Oozyte besitzen.

Es muss also festgehalten werden, dass GnRH nicht nur über die zentrale Steuerung, sondern auch über eine Wirkung vor Ort einen erheblich größeren Einfluss auf die Eizellreifung und somit auf die Fortpflanzung selbst ausübt.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Klaus Bühler
Kinderwunschzentrum Langenhagen
D-30853 Langenhagen
Ostpassage 9
E-Mail:
praxis@kinderwunsch-langenhagen.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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