

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



## Regulatoren der Oozytenreifung und der Oozytenkompetenz

Winterhager E

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2009; 6 (Sonderheft  
1), 39-41

[www.kup.at/repromedizin](http://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



# Regulatoren der Oozytenreifung und der Oozytenkompetenz

E. Winterhager

Nur eine voll entwickelte, kompetente Oocyte kann zu einer erfolgreichen Schwangerschaft führen. Diese Kompetenz wird während der Follikelreifung durch viele Faktoren in einem definierten Zeitmuster erworben. Neben der bekannten hormonellen Regulation der Follikelreifung ist es vor allem die parakrine Kommunikation der Oocyte mit den Granulosazellen über GDF9 und BMP15, die diese Follikelreifung, insbesondere die Kumuluszellexpansion, bedingt. Involvierte Signalkaskaden – hauptsächlich über den SMAD-Signalweg – führen in den Kumuluszellen zur Expression von einem Set von Genen, die als Marker für die Oozytenkompetenz in Zukunft angewendet werden können.

Außerdem könnte die Verwendung von GDF9 und BMP15 bei der In-vitro-Reifung der Follikel die Kompetenz solcher Oozyten erhöhen. Auch die direkte Zellkommunikation zwischen Oocyte und Kumuluszellen über Gap-junction-Kanäle scheint in der Entwicklung der Oozytenkompetenz für den Implantationsvorgang eine wesentliche Rolle zu spielen. Epigenetische Modifikationen der Oozyten-DNA sind während der Follikelentwicklung zeitlich streng determiniert und führen zu einem stabilen Imprinting nach der Befruchtung. Methoden der ART interagieren zum Teil mit diesen zeitlich und räumlich streng organisierten epigenetischen Methylierungsprozessen. Hormonelle Stimulation und Superovulation können daher zu fehlender Oozytenkompetenz, aber auch zu Krankheiten, die auf Imprintingdefekten beruhen, führen.

**Schlüsselwörter:** Oozytenkompetenz, parakrine Kommunikation zwischen Oocyte und Kumuluszellen, GDF9 und BMP15, direkte Kommunikation zwischen Oocyte und Kumuluszellen, epigenetische Modifikationen, Imprinting

**Regulators of Oocyte Developmental Competence.** A successful pregnancy is only acquired by a competent oocyte. Oocyte competence is achieved during follicular growth via ample factors cooperating in a defined temporary pattern. Beside the well known hormonal regulation of follicular development it is the paracrine communication between the oocyte and the somatic granulosa cells mediated by GDF9 and BMP15 that participate in follicular development and cumulus expansion. Signal cascades predominantly through the SMAD signalling pathway lead to the expression of a set of genes in the cumulus cells which could serve as marker genes for oocyte competence in future. Furthermore addition of GDF9 and BMP15 during development of the follicle in vitro could support oocyte competence. In addition direct cell cell communication between oocyte and granulosa cells via gap junction seems to play a crucial role in acquiring oocyte competence for the implantation process.

Epigenetic modification of the oocyte DNA during follicular growth is spatially and temporally regulated and at least lead to a stabile imprinting after fertilization. Methods of the ART interact partly with these epigenetic processes by using hormonal stimulation and superovulation. These treatments could lead to reduced oocyte competence and in addition to diseases which are related to imprinting defects. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft 1): 39–41.**

**Key words:** oocyte competence, paracrine communication between oocyte and cumulus cells, GDF9 and BMP15, direct communication between oocyte and cumulus cells, epigenetic modification, imprinting

## ■ Einleitung

Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der „Assisted Reproductive Technology“ (ART) ist zwar die Fertilisationsrate sehr hoch und liegt bei 70–80 %, aber die Implantationsrate und erfolgreiche Schwangerschaft ist je nach Methode auf ca. 30–40 % limitiert. Einer der wichtigsten Faktoren, die den Schwangerschaftserfolg begrenzen, ist die sogenannte Oozytenkompetenz. Sie ist definiert als die Möglichkeit der Oozyten, die meiotische Reifung zu durchlaufen, befruchtet zu werden, sich zu adäquaten Präimplantationsembryonen zu entwickeln und nach Implantation eine erfolgreiche Schwangerschaft zu etablieren. Es fehlen aber verlässliche Prädiktoren für die Voraussage dieser Oozytenkompetenz. Die morphologischen Kriterien für die Einschätzung der Qualität

der Oozyten sind subjektiv und widersprüchlich [1, 2]. Da der Transfer von einzelnen Embryonen von zunehmender Bedeutung ist um die multiplen Schwangerschaften zu vermeiden [3], sind definitive Kriterien und zuverlässige Marker für diese Oozytenkompetenz dringend erforderlich. Diese würden auch helfen, die In-vitro-Reifung von Oozyten erfolgreicher durchzuführen.

Die Oogenese bei Säugetieren geht synchron mit der Follikulogenese einher und erfolgt in den Ovarien in einem streng koordinierten Ablauf. Die Oozytenkompetenz wird während dieser Follikelreifung erworben und beruht auf einem abgestimmten Prozess der somatischen Zellproliferation und -differenzierung mit dem Wachstum und der Reifung der Oocyte. Die Bedeutung der somatischen Zellen für die Reifung der

Oocyte und die Erkenntnis, dass die Granulosazellen mit der Oocyte über verschiedene Faktoren kommunizieren, ist schon früh erkannt und in verschiedenen Übersichtsartikeln beschrieben worden [4, 5], aber dass die als sonst „ruhend“ bezeichnete Oocyte umgekehrt die Differenzierung der Granulosazellen bestimmt, wurde erst durch die Etablierung von Mausmodellen deutlich. Parakrine Interaktionen zwischen der Oocyte und den umgebenden Granulosazellen sind die kritischen Faktoren, die diese Koordination über verschiedene zell- und molekularbiologische Mediatoren leisten. Um im gynäkologischen Alltag die Oozytenkompetenz durch zuverlässige molekulare Marker einschätzen und bewerten zu können, müssen die Schlüssel-moleküle und die Signalwege zwischen der Oocyte und den Kumuluszellen klar definiert werden. Letztend-

Aus dem Institut für Molekularbiologie, Universitätsklinikum Essen

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Elke Winterhager, Universitätsklinikum Essen, Institut für Molekularbiologie, D-45122 Essen, Hufelandstraße 55; E-Mail: elke.winterhager@uk-essen.de

lich werden diese zu einer erhöhten Effizienz und auch zu einem besseren Schwangerschaftserfolg in der fötalen und kindlichen Gesundheit, wie z. B. zu einer reduzierten perinatalen Mortalität und zu reduzierten fötalen Komplikationen führen.

## ■ Parakrine Kommunikation zwischen Oozyte und somatischen Zellen

Für die Untersuchung der Faktoren, die die Oozytenkompetenz beeinflussen, stehen derzeit weitgehend nur Tiernodelle zur Verfügung. Genetisch manipulierte Mäuse mit induzierten Gendefekten sowohl in der Oozyte als auch in den Granulosazellen zeigen, dass die Oozytenkompetenz während des Oozytenwachstums kontinuierlich erworben wird und dass diese in einer bidirektionalen Interaktion mit den somatischen Follikelzellen erfolgt. Es sind vor allem die von den Oozyten selbst sezernierten Faktoren, die als lokale Regulatoren ihrer eigenen Kompetenz fungieren.

Oozyten-sezernierte Faktoren sind vor allem GDF9 und BMP15, die die Hauptregulatoren der follikulären Entwicklung sind. GDF9 und BMP15 gehören zur TGF $\beta$ -Familie und wirken auf die umgebenden Kumuluszellen über den SMAD 2/3- und SMAD 1/5/8-Signalweg, um die Gene für die Kumulusexpansion zu induzieren. Beide von der Oozyte sezernierte Wachstumsfaktoren der TGF $\beta$ -Familie sind erstens für das Follikelwachstum, aber insbesondere für die Kumuluszellenexpansion verantwortlich. Die Kumulusexpansion dient als Vorbereitung für den Eisprung und zeigt die Oozytenkompetenz und die Reifung der Oozyte an.

Gezeigt wurde die Schlüsselrolle dieser Faktoren an Mäusen, denen das GDF9-Gen deletiert wurde. Diese Mäuse sind infertil, da das Follikelwachstum in der frühen Follikulogenese arretiert ist [6]. Die Deletion des BMP15-Gens hingegen führt nur zu subfertilen Mäusen, die nur geringe histologische Veränderungen im Ovar aufweisen [7]. Verpaart man allerdings heterozygote GDF9-Mäuse mit BMP15-Knock-out-Mäusen, so zeigt sich ein synergistischer Effekt: Es kommt zwar noch zu einer spontanen Oozytenreifung, aber sowohl die Fertilisation als auch die Entwicklung der

Präimplantationsembryonen sind stark gestört [7]. Transgene Mäuse, die das BMP15 in der Oozyte überexprimieren, zeigen, dass die Follikelreifung auch über BMP15 stimuliert wird [8]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer primären Ovar-suffizienz Mutationen im BMP15- und GDF9-Gen aufweisen [9–11].

Es stellt sich die Frage, welche Gene die oozytären Faktoren GDF9 und BMP15 in die Kumuluszellen induzieren. Diese sog. „Downstream“-Gene sind u. a. die Hyaluronsäure Synthase 2 (Has2), Cyclooxygenase 2 (Dtgs2) und Gremlin (Grem1) [12].

Wenn diese Gene in den Kumuluszellen exprimiert werden, scheint dies mit der Oozytenkompetenz einherzugehen. An Rinderoozyten konnte man zeigen, dass im Gegensatz dazu die Expression von Cysteinproteinasen mit einer geringen Oozytenkompetenz einhergeht [13]. In humanen Kumuluszellen sind ebenfalls HAS2, PTGS2 und GREM1. HAS2 und GREM 1 die Kandidatengene, die die Oozytenkompetenz indizieren [12, 14]. Inzwischen sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, um diese Gene der Kumuluszellen im humanen System als wertvolle Information für die Oozytenkompetenz im klinischen Alltag zu profilieren [15]. Es stellte sich jedoch heraus, dass es noch zu große Inkonsistenzen zwischen den Expressionsmustern der molekularen Marker gibt, um sichere Aussagen über die Oozytenkompetenz machen zu können. Standardisierte Studien unter Einbeziehung einer erfolgreichen Gravidität sind in Zukunft notwendig, um ein solches Set an Genen als verlässliche Marker zu identifizieren.

Die Zugabe der oozytären Faktoren BMP15 und GDF9 eignen sich ebenfalls dazu in In-vitro-Kulturen die Oozytenreifung zu unterstützen

Experimente mit rekombinantem BMP15 oder GDF9, das der Rinderoozyte zugegeben wurden, zeigten eine verstärkte Entwicklung der Oozyte zum Blastozystenstadium [16]. Dieselbe Gruppe konnte auch zeigen, dass Embryonen, die unter Zusatz von GDF9 kultiviert wurden, die fötale Überlebensrate steigerten [17]; ein interessanter Ansatz, der auch hoffen lässt, im humanen System diese Faktoren anzuwenden und damit in vitro die

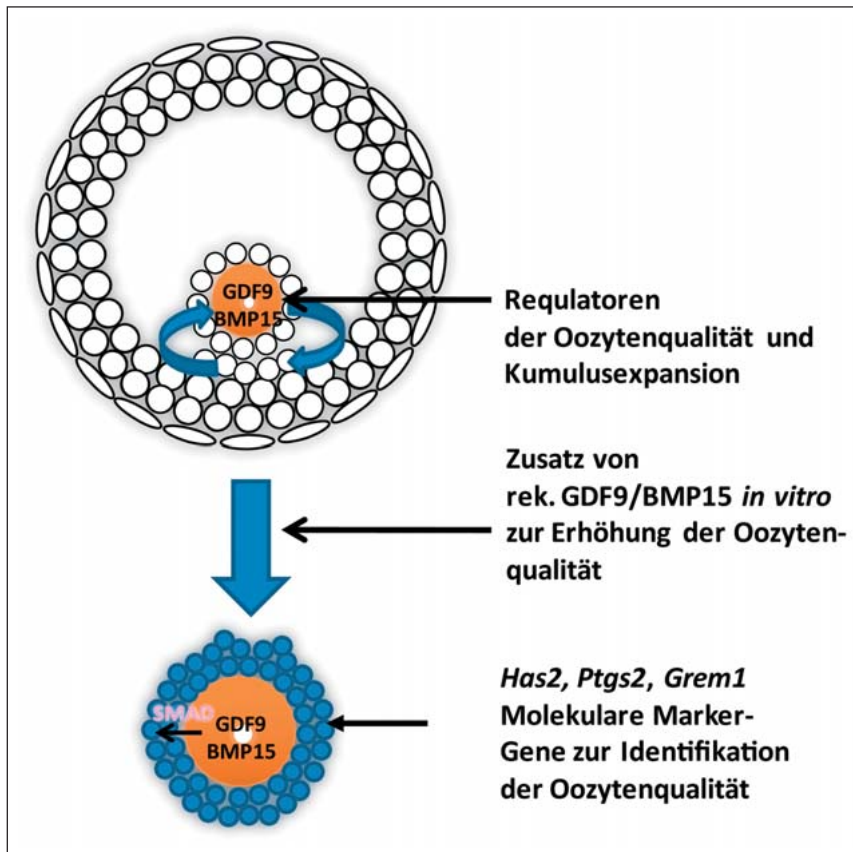
Entwicklung zu kompetenten Oozyten zu unterstützen. Allerdings muss die standardisierte Präparation der rekombinanten Proteine noch etabliert werden, bevor man in klinische Versuche eintreten kann.

## ■ Direkte Kommunikation zwischen Oozyten und somatischen Zellen

Die Zellen des Cumulus oophorus haben lange Zellfortsätze durch die Zona pellucida hindurch, die die Eizellmembran kontaktieren und dort Zellkommunikationsstrukturen, die Gapjunctions, für die direkte Kommunikation zwischen Kumuluszellen und Oozyte ausbilden. Über diese Zellkommunikationskanäle können kleinere Moleküle bis 1 kD – unter anderem auch cAMP – ausgetauscht werden. Nach LH-Peak werden die aus Connexinproteinen bestehenden Kanäle phosphoryliert und geschlossen. Dies führt zur Abnahme des intraoozytären cAMP-Spiegels und damit tritt die Oozyte in die Weiterführung der Meiose ein. Wir konnten zeigen, dass die oozytenspezifische Deletion des Connexin43-Kanals zwar weder die Follikulogenese noch die Meiose beeinträchtigt, aber zu einer fast 50%igen Reduktion der Implantationsrate führt. Morphologische Untersuchungen ergaben, dass die intakten Blastozysten nicht fähig waren, in das endometriale Kompartiment zu implantieren [18], d. h. die Oozyten haben durch den Verlust des Connexin43-Kanals ihre Kompetenz zur Implantation weitgehend verloren. Molekulare Mechanismen, die diesem Phänomen zugrunde liegen, sind derzeit Gegenstand der Untersuchungen, inwieweit die Ausbildung dieses Connexinkanals zwischen Kumuluszellen und der Oozyte eine Bedeutung im humanen System hat, sind bisher nicht bekannt.

## ■ Epigenetische Veränderungen: eine notwendige Voraussetzung für die Oozytenkompetenz

In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass epigenetische Modifikationen, wie die Methylierung der DNA und das Imprinting – als monoallelische Expression eines elterlichen Allels – wichtige Vorgänge sind, die während der Oozytenreifung koordiniert



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der wichtigsten potenziellen Prädiktoren und Regulatoren der Oozytenqualität. Oozyten-sekretierte Faktoren wie GDF9 und BMP15 wirken auf die umgebenden Kumuluszellen über den SMAD-Signalweg und induzieren wichtige Gene für die Kumulusexpansion wie Has2 und Ptg2.

erfolgen. Die *De-novo*-DNA-Methylierung während der Oozytenreife muss erfolgen, da in den primordialen Keimzellen zunächst alle elterlichen epigenetischen Prägungen ausgelöscht werden und vor allem das Imprinting über die *De-novo*-DNA-Methylierung vor der Befruchtung abgeschlossen sein muss [19, 20]. Für diese Methylierung ist das Expressionsmuster der DNA-Methyltransferasen (Dnmt) während der Oogenese von besonderer Bedeutung [21]. Die Dnmt3a, die Dnmt3b und Dnmt3l sowie die Dnmtlo-Transkript-Akkumulation ist präzise mit dem Oozytendurchmesser korreliert. Es stellt sich damit die Frage, ob diese Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung auch eine Bedeutung für die ART haben könnten. Die meisten Protokolle, die in der ART benutzt werden, enthalten Hyperstimulation der Oozytenreife und Blockade der Ovulation durch GnRH-Analoga von Frauen, nach FSH-Stimulation. Die folgende Gonadotropin-induzierte Superovulation führt zu einem Pool von Oozyten, die verschiedene Reifungszeiten während der Follikulogenese durchlau-

fen haben. Letztlich konnte gezeigt werden, dass die Superovulation das Imprinting in Mausplazenten ändern kann [22]. Dieses könnte auch Implikationen für Patientinnen haben, die sich einer ART unterziehen. Imprintingeffekte, die verschiedene humane Erkrankungen, wie das Beckwith-Wiedemann-, das Prader-Willi- und das Angelmann-Syndrom, auslösen, sind auf die abberierenden Suppressionen der Imprintinggene zurückzuführen. Diese Erkrankungen zeigen eine leicht erhöhte Prävalenz bei Kindern von subfertilen Paaren [23]. Insbesondere das Risiko eines Beckwith-Wiedemann-Syndroms scheint nach ART 3- bis 9-fach erhöht zu sein [24].

**Zusammengefasst** kann man feststellen, dass die ungestörte und adäquate Oozytenreife kritisch für die Bereitstellung einer kompetenten Oozyte ist, die für Befruchtung, Präimplantationsentwicklung, Implantation und Schwangerschaft die Hauptrolle spielt. Die wichtigsten praxisrelevanten Aussagen über die Regulation der Oozytenkompetenz sind in Abbildung 1 zusammengestellt.

## Literatur:

- Serhal PF, Raieri DM, Kinis A, Marchant S, Davies M, Khadum IM. Oocyte morphology predicts outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 1267–70.
- Balaban B, Urman B, Sertac A, Alatas C, Aksoy S, Mercan R. Oocyte morphology does not affect fertilization rate, embryo quality and implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 3431–33.
- Khalaf Y, E-Toukhy T, Coomarasamy A, Kamal A, Bolton V, Braude P. Selective single blastocyst transfer reduces the multiple pregnancy rate and increases pregnancy rates: a pre- and postintervention study. *BJOG* 2008; 115: 385–90.
- Eppig JJ. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction* 2001; 122: 829–38.
- Matzuk MM, Burns KH, Viveiros MM, Eppig JJ. Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. *Science* 2002; 296: 2178–80.
- Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, Lu N, Matzuk MM. Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996; 383: 531–5.
- Yan C, Wang P, DeMayo J, DeMayo FJ, Elvin JA, Carino C, Prasad SV, Skinner SS, Dunbar BS, Dube JL et al. Synergistic roles of bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 in ovarian function. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 854–66.
- McMahon HE, Hashimoto O, Mellon PL, Shimasaki S. Oocyte-specific overexpression of mouse bone morphogenetic protein-15 leads to accelerated folliculogenesis and an early onset of acyclicity in transgenic mice. *Endocrinology* 2008; 149: 2807–15.
- Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 106–11.
- Dixit H, Rao LK, Padmalatha VV, Kanakavalli M, Deenadayal M, Gupta N, Chakrabarty B, Singh L. Missense mutations in the BMP15 gene are associated with ovarian failure. *Hum Genet* 2006; 119: 408–15.
- Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 499–509.
- McKenzie LJ, Pangas SA, Carson SA, Kovanci E, Cisneros P, Buster JE, Amato P, Matzuk MM. Human cumulus granulosa cell gene expression: a predictor of fertilization and embryo selection in women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2004; 19: 2869–74.
- Bettgeowda A, Patel OV, Lee KB, Park KE, Salem M, Yao J, Ireland JJ, Smith GW. Identification of novel bovine cumulus cell molecular markers predictive of oocyte competence: functional and diagnostic implications. *Biol Reprod* 2008; 79: 301–9.
- Cillo F, Brevini TAL, Antonini S, Paffoni A, Ragni G, Gandolfi F. Association between human oocyte developmental competence and expression levels of some cumulus genes. *Reproduction* 2007; 134: 645–50.
- Li Q, McKenzie LJ, Matzuk MM. Revisiting oocyte-somatic cell interactions: in search of novel intrafollicular predictors and regulators of oocyte developmental competence. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 673–8.
- Yeo CX, Gilchrist RB, Thompson JG, Lane M. Exogenous growth differentiation factor 9 in oocyte maturation media enhances subsequent embryo development and fetal viability in mice. *Hum Reprod* 2008; 23: 67–73.
- Hussein TS, Thompson JG, Gilchrist RB. Oocyte-secreted factors enhance oocyte development competence. *Dev Biol* 2006; 296: 514–21.
- Gershon E, Plaks V, Aharon I, Galiani D, Reizel Y, Sela-Abramovich S, Granot I, Winterhager E, Dekel N. Oocyte-directed depletion of connexin43 using the Cre-LoxP system leads to subfertility in female mice. *Dev Biol* 2008; 313: 1–12.
- Lucifero D, Mertineit C, Clarke HJ, Bestor TH, Trasler JM. Methylation dynamics of imprinted genes in mouse germ cells. *Genomics* 2002; 79: 530–8.
- Lucifero D, Chaillet JR, Trasler JM. Potential significance of genomic imprinting defects for reproduction and assisted reproductive technology. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 3–18.
- Lucifero D, La Salle S, Bourc'his D, Martel J, Bestor TH, Trasler JM. Coordinate regulation of DNA methyltransferase expression during oogenesis. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 36–50.
- Fortier AL, Lopes FL, Darricarrère N, Martel J, Trasler JM. Superovulation alters the expression of imprinted genes in the midgestation mouse placenta. *Hum Mol Gen* 2008; 17: 1653–65.
- Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42: 289–91.
- Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S, Temple K, Reardon W, Wilson L, Clayton-Smith J, Brueeton LA, Bannister W, Maher ER. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders – a preliminary British survey. *Hum Reprod* 2006; 21: 1009–11.

# 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**