

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



IMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection): Therapieoptimierung bei ausgeprägter Störung der Spermatogene?

Montag M, Schwarz C, Köster M, van der Ven K
van der Ven H

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (4), 153-155

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

IMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection): Therapieoptimierung bei ausgeprägter Störung der Spermatogenese?

M. Montag, C. Schwarz, M. Köster, K. van der Ven, H. van der Ven

Die Bedeutung von morphologisch unauffälligen Spermatozoen für die künstliche Befruchtung wurde seit Beginn der In-vitro-Fertilisation (IVF) diskutiert. Im Rahmen der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird derzeit insbesondere der gezielten Auswahl eines morphologisch intakten, zur Befruchtung verwendbaren Spermiums große Bedeutung beigemessen. Ein negatives Merkmal ist dabei die Präsenz von Vakuolen im Kopf von Spermatozoen, welche unter bestimmten optischen Bedingungen lichtmikroskopisch darstellbar sind. Die Injektion von Spermien, die nach morphologischen Gesichtspunkten und insbesondere unter Beachtung der Kopf-Vakuolen selektiert wurden, führte zu dem Begriff IMSI („intracytoplasmic morphologically selected sperm injection“). Nach Aussage einiger Autoren soll der Einsatz dieser Technik zu höheren Schwangerschafts- und zu verringerten Abortraten führen, während andere Autoren den Vakuolen im Spermienkopf keine Relevanz zugestehen und generell die Wertigkeit der Spermienmorphologie anzweifeln. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei der ICSI auch bei Ejakulaten mit einem hohen Anteil an morphologisch auffälligen Spermien in der Regel einige normal geformte Spermien vorhanden sind und dann für die Injektion in die Eizelle benutzt werden. Darüber hinaus können auch an einem Standard-Injektionsmikroskop mit einem 40-fachen Hofmann-Kontrastobjektiv bei optimaler Justierung Unregelmäßigkeiten im Spermienkopf ausgemacht werden, die sich bei höherer Vergrößerung als Vakuolen im Bereich des Spermienkopfes darstellen. Dies lässt den Schluss zu, dass von erfahrenen Reproduktionsbiologen/innen intuitiv morphologisch intakte Spermien ausgewählt und injiziert werden. Damit könnte erklärt werden, warum die Durchführung der IMSI nicht zwangsläufig zu besseren Ergebnissen führt. Die durch IMSI initiierte Diskussion hat dazu beigetragen, dass der Spermienmorphologie generell mehr Beachtung geschenkt wird, insbesondere bei der Auswahl der Spermien zur ICSI.

Schlüsselwörter: IMSI, Morphologie, ICSI, Spermatozoen, Vakuolen

Englischen Titel bitte ergänzen. The importance of morphologically intact spermatozoa for artificial reproduction has been discussed since the early days of in-vitro fertilization (IVF). Regarding ICSI, the intentional selection of a morphologically intact spermatozoon for the fertilization process is a topic of discussion at present. Especially the presence of vacuoles in the sperm head, which can be viewed under special optical conditions, is considered as a negative predictor of sperm quality. The injection of sperm which were selected according to morphological aspects and were free of vacuoles in the sperm head led to the definition of the term IMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection). According to several authors, the use of IMSI leads to higher pregnancy rates and reduced abortion rates. Other authors categorically question the value of sperm morphology assessment for ICSI. A possible explanation could be that even in ejaculates with a high proportion of morphologically abnormal spermatozoa sufficient but few normal sperm are available for ICSI. Moreover, a well adjusted standard injection microscope with a 40x Hofmann contrast objective allows the identification of sperm with irregularities in the sperm head which represent sperm vacuoles if viewed at higher magnification. This led us to conclude, that experienced embryologists probably already select morphologically intact spermatozoa for ICSI. This may also explain why IMSI does not necessarily lead to a better treatment outcome in some laboratories. However, the discussion which has been initiated by IMSI puts our focus on sperm morphology and especially on the proper selection of sperm for injection. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (4): 153–5.**

Key words: IMSI, morphology, ICSI, spermatozoa, vacuoles

■ Einleitung

Die Spermatozoen-Morphologie wurde seit Beginn der In-vitro-Fertilisation (IVF) als ein möglicherweise bedeutsames Kriterium für die männliche Fruchtbarkeit diskutiert. Diese Diskussionen wurden insbesondere immer dann wiederbelebt, wenn neue Therapieoptionen, wie z. B. die subzonale Insemination (SUZI) oder die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), zur Verfügung standen [1]. Mehrere Arbeitsgruppen berichteten, dass die Spermienmorphologie keinen Einfluss auf die Erfolgsrate bei der ICSI hat [2–4]. Es wurde ebenfalls gezeigt, dass die Morphologie der Spermien in einer Ejakulatprobe nicht mit der Morphologie der zur ICSI

verwendeten Spermien gleichgesetzt werden kann [5]. Darüber hinaus wird die zuverlässige morphologische Beurteilung von Spermien im ungefärbten Zustand und unabhängig von dem optischen Darstellungssystem kategorisch angezweifelt [6].

■ Morphologische Beurteilung motiler Spermien – MSOME

Im Jahr 2002 veröffentlichten Bartoov und Mitarbeiter eine Arbeit [7], bei der unter Einsatz des Differenziellen Interferenzkontrast- (DIC-) Verfahrens und mit hoher Vergrößerung mittels eines 100-fach Ölimmersionsobjektives die

Morphologie von Spermien bei ICSI-Patienten untersucht wurde. Sie bezeichneten das von ihnen als Neuentwicklung eingestufte Verfahren als MSOME („Motile Sperm Organelle Morphology Examination“), was nichts anderes bedeutet, als dass in motilen Spermien die Morphologie bestimmter Spermienkompartimente untersucht wurde.

Der Einsatz von MSOME in Kombination mit der ICSI führte 2003 zu der Bezeichnung IMSI („intracytoplasmic morphologically selected sperm injection“) [8]. In einer Reihe von Veröffentlichungen berichteten mehrere Autoren von signifikant verbesserten Befruchtungs-, Implantations- und Schwangerschaftsraten sowie von niedrigeren Ab-

Eingegangen: 27.04.2009; akzeptiert nach Revision: 09.07.2009.

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, Bonn

Korrespondenzadresse: PD Dr. rer. nat. Markus Montag, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn, D-53127 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25; E-Mail: markus.montag@ukb.uni-bonn.de

ortraten [8–11], wenn zur Injektion Spermien ohne Kopf-Vakuolen verwendet wurden.

■ IMSI und MSOME – altbekannte Konzepte mit neuem Namen?

Das Vorkommen von Vakuolen im Bereich des Spermienkopfes während der Spermatogenese war bereits seit 1961 bekannt [12]. Der Düsseldorfer Androloge Hofmann hatte normal konfigurierte Spermien mit Kern-Vakuolen zunächst als Sonderformen normaler Spermien registriert [13] und später in Hinblick auf eine inhomogene Chromatinverteilung den Begriff „schollig-vakuolig“ geprägt [14]. Unter Berücksichtigung der Aufmerksamkeit, die insbesondere kurz nach Einführung der ICSI der Morphologie der Spermatozoen entgegengebracht wurde, scheint es erstaunlich, dass ein solch auffälliges Merkmal jahrelang in der Literatur ignoriert wurde. Es stellt sich die Frage, ob der Vakuolisierung keine Bedeutung zugestanden wurde, oder ob solche Spermien im Zuge des Aufsuchens von Spermien für die ICSI als auffällig erkannt und nicht verwendet wurden.

Für diese Annahme spricht, dass Aufnahmen an einem Standard-Injektionsmikroskop, wie es in vielen IVF-Zentren zum Einsatz kommt, zeigen, dass in Abhängigkeit von den optischen Bedingungen und dem Grad der Justierung des Strahlenganges menschliche Spermatozoen hinsichtlich ihrer Morphologie zum Teil doch sehr detailliert charakterisiert werden können (Abb. 1). Während ein 20-fach-Objektiv zur Erfassung der Spermienmorphologie und speziell der Kopf-Vakuolen ungeeignet ist, können bereits mit einem 40-fach-Hofmann-Kontrastobjektiv bei genauer Beobachtung Strukturen erkannt werden, die sich bei vergleichender Darstellung an einem Mikroskop mit hochauflösender Bildgebung als größere Vakuolen darstellen. Derartige Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass Vakuolen, die mehr als 30–40 % des Volumens des Spermienkopfes ausfüllen, unter Standard-ICSI-Bedingungen erkannt werden können, auch wenn die Abbildungsqualität nicht an die eines 100-fach-DIC-Öl-immersionsobjektivs heranreicht. Darüber hinaus sind in Spermien Unregelmä-

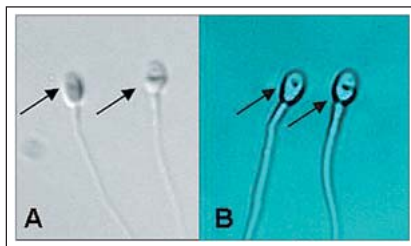


Abbildung 1: Darstellung von Vakuolen im Spermienkopf an einem gut justierten Standard-ICSI-Mikroskop (Leica DMIRB), ausgestattet mit einem 40× Hofmann-Kontrast-Objektiv (A) und an einem ICSI-Mikroskop (Nikon TE2000), ausgestattet mit einem 60× Differenziellen Interferenz-Kontrast-Objektiv (B) mit hoher numerischer Aperatur und Bildbearbeitung (CytoScreen, Octax). Die Pfeile weisen auf Vakuolen im Spermienkopf hin, deren Präsenz auch an dem Standard-ICSI-Mikroskop bereits gut erkannt werden kann. Zur Vergleichbarkeit wurden beide Abbildungen auf die gleiche Endvergrößerung eingestellt.

Bigkeiten in der Textur im Spermienkopf erkennbar, die sich bei hochauflösender Darstellung als Ansammlung von kleineren Vakuolen identifizieren lassen.

Reproduktionsbiologen mit langjähriger Erfahrung bei der ICSI versuchen, für die Injektion solche Spermien auszuwählen, die einen gleichförmigen Spermienkopf aufweisen. Spermien mit Unregelmäßigkeiten entsprechen in der Regel nicht dem Idealbild eines Spermiums und werden für die ICSI nach Möglichkeit nicht verwendet. Daher stellt sich die Frage, ob erfahrene Biologen nicht bereits seit Jahren und ohne Kenntnis des Begriffs eine Art „IMSI“ praktizieren und insbesondere Spermien mit großen Vakuolen im Spermienkopf nicht für die Injektion verwenden.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der IMSI könnte die Spermienaufbereitung sein. Die von vielen IVF-Laboratorien verwendete Gradientenzentrifugation reduziert in allen WHO-Klassifikationen den Anteil an Spermien mit morphologisch auffälligen Spermienköpfen und führt zu einer Anreicherung von „normal“ geformten Spermatozoen [15]. Werden Spermien hingegen nur gewaschen und in dem aufgeschüttelten Pellet bei 37 °C inkubiert, so ist eine deutliche Zunahme der Vakuolisierung im Spermienkopf zu beobachten [16]. Die Autoren dieser Studie kamen zu dem Schluss, dass die Spermienpräparation für ICSI mit nachfolgender Selektion zur Injektion strikt bei Raumtemperatur durchzuführen ist [16]. Hier muss jedoch beachtet werden, dass die in der betreffenden Veröffentli-

chung vorgestellte Methode nicht dem Standard der Spermienaufbereitung entspricht, die in der Regel mit Gradientenzentrifugation oder Swim-up erfolgt. Eigene Untersuchungen belegen, dass die Inkubation von aufgereinigten motilen Spermien bei einer Temperatur von 37 °C keinen Einfluss auf die Vakuolisierung im Spermienkopf hat (unveröffentlichte Ergebnisse).

■ Spermienmorphologie und ICSI-Ergebnisse

Eine amerikanische Arbeitsgruppe veröffentlichte die nach Aussage der Autoren größte retrospektive Studie zum Einfluss der Spermienmorphologie auf die Ergebnisse der ICSI unter Berücksichtigung der Rate an tatsächlich geborenen Kindern [17]. Die Spermienmorphologie wurde nach strikten Kriterien erfasst und alle Behandlungszyklen nach dem Grad der Spermienmorphologie gruppiert. In der Gruppe der Patienten mit 100 % abnormal geformten Spermien, wo von einer ausgeprägten Spermatogenesestörung ausgegangen werden kann, wurden Ergebnisse erzielt, die sich nicht von jenen der Gruppe mit dem höchsten Anteil normal geformter Spermien unterscheiden. Die Ergebnisse für die Befruchtungsrate (74–77 %), die klinische Schwangerschaftsrate (49–60 %), die Implantationsrate (31–41 %) und die Geburtenrate pro Transfer (44–56 %) waren in allen Gruppen vergleichbar. Bezogen auf die Anzahl der klinischen Schwangerschaften lag insbesondere die Abortrate, die von der überwiegenden Zahl der IMSI-Studien als der signifikante Parameter angegeben wird, unabhängig von der Spermienmorphologie bei ca. 10 %.

Ähnliche Ergebnisse sind bereits aus früheren Studien bekannt [18, 19]. Auch eine Korrelation der Spermienmorphologie mit reduzierter DNA-Integrität scheint insbesondere bei Spermien mit Vakuolen im Spermienkopf nicht zu bestehen [20, 21]. Vergleiche zwischen den Schwangerschaftsverläufen nach IVF und ICSI zeigten, dass trotz des geringeren Anteils normal geformter Spermien in der ICSI-Gruppe die Spermienqualität keinen Einfluss insbesondere auf die Abort- und Geburtenrate hatte [22]. Auch die Daten des Deutschen IVF-Registers belegen, dass es

für den Zeitraum 1997–2004 bzgl. der Schwangerschafts- und Abortraten keinen Unterschied zwischen IVF (ca. 140.000 Zyklen) und ICSI (ca. 200.000 Zyklen) gab, obwohl bei den ICSI-Behandlungszyklen in über 80 % reduzierte Spermienparameter, einschließlich der Spermienmorphologie, die Grundlage zur Indikationsstellung war [23].

Eine neuere Untersuchung berichtet von einem signifikanten Einfluss der Vakuolen im Spermienkopf auf die Blastozysten-Bildungsrate und sieht darin einen Vorteil der IMSI-Methode [24]. Diesen Ergebnissen widersprechen Daten einer japanischen Arbeitsgruppe, die keinen positiven Effekt auf die Blastozystenrate erkennen konnte, wenn Eizellen mit IMSI oder mit der herkömmlichen ICSI-Methode injiziert wurden [25].

Es bleibt noch zu untersuchen, ob für eine bestimmte Patientengruppe die Selektion hinsichtlich der Spermienmorphologie eine Indikation wäre, z. B. bei wiederholt ausbleibender Implantation nach Transfer guter Embryonen oder bei sehr schlechter Embryo-Morphologie. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Spermien mit Kopf-Vakuolen höhere Aneuploidie-Raten und vermehrt DNA-Fragmentationen aufweisen [26, 27]. Diese Parameter werden auch bei den genannten Indikationen als mögliche Ursache für einen ausbleibenden Behandlungserfolg diskutiert.

■ Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. H. W. Michelmann, Universität Göttingen, für anregende Diskussionen und die Einsichtnahme in zum Teil noch nicht veröffentlichte Materialien sowie Herrn Prof. Dr. H. C. Schuppe für Literaturhinweise.

Literatur:

1. Palermo G, Joris H, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1993; 59: 826–35.

■ Relevanz für die Praxis

- Unregelmäßigkeiten im Spermienkopf können an einem optimal justierten Mikroskop erkannt werden und weisen auf Spermien mit Vakuolen hin.
- Die Bedeutung der Präsenz von Vakuolen im Spermienkopf als morphologisches Kriterium für die Normalität von Spermien ist derzeit noch unklar.
- Die durch IMSI initiierte Diskussion zur Spermienmorphologie stimuliert neue Untersuchungen zur Spermio-genese, zur Spermienaufbereitung und zur Bedeutung der Spermaqualität auf die Fertilisation and anschließende Embryoentwicklung.

2. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM, Ramzi AM. The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995; 64: 982–6.

3. Nagy ZP, Verheyen G, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Special applications of intracytoplasmic sperm injection: the influence of sperm count, morphology, source and sperm antibody on the outcome of ICSI. *Hum Reprod* 1998; 13 (Suppl 1): 143–54.

4. Oehninger S, Chaturvedi S, Toner J, Morshedi M, Mayer J, Lanzendorf S, Muasher S. Semen quality: is there a paternal effect on pregnancy outcome in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection? *Hum Reprod* 1998; 13: 2161–4.

5. Queiroz P, Braga D, Locambo-Freitas CV, et al. Sperm sample morphology is not correlated to the quality of the single sperm used in ICSI cycles. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 1): 504.

6. Mortimer D, Menkveld R. Sperm morphology assessment – Historical perspectives and current opinions. *J Androl* 2001; 22: 192–205.

7. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezes Y, Barak Y. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. *J Androl* 2002; 23: 1–8.

8. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H, Artzi S, Gross M, Barak Y. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril* 2003; 80: 1413–9.

9. Berkovitz A, Eltes F, Yaari S, Katz N, Barr I, Fishman A, Bartoov B. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. *Hum Reprod* 2005; 20: 185–90.

10. Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, Peer S, Ellenbogen A, Feldberg B, Bartoov B. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 634–8.

11. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, d'Angelo D, Antinori S. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 835–41.

12. Horstmann E. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Spermiohistogenese beim Menschen. *Zeitschrift für Zellforschung* 1961; 54: 68–89.

13. Hofmann N, Freundl G, Hilscher BW. Über die Zuordnung der pathomorphologischen Spermabefunde zu testikulären Erkrankungen. *Akt Dermatol* 1982; 82: 191–7.

14. Hofmann N, Hilscher B, Mörchen B, Schuppe HC, Bielfeld P. Comparative studies on various modes of classification of morphology of sperm heads and results in in vitro fertilization – a preliminary report. *Andrologia* 1995; 27: 19–23.

15. Michelmann HW, Strittmatter M, Schwartz P, et al. New aspects of sperm morphology – differential interference contrast (DIC) microscopy reveals an extreme heterogeneity and a very high percentage of aberrations in sperm-head morphology

compared with several animals. In: Glander HJ, Grunewald S, Paasch U (eds). *Biology of Male Germ Cells*. Shaker Verlag, Aachen, 2009; 361–86.

16. Peer S, Eltes F, Berkovitz A, Yehuda R, Itsykson P, Bartoov B. Is fine morphology of the human sperm nucleus affected by in vitro incubation at 37°C? *Fertil Steril* 2007; 88: 1589–94.

17. French DB, Sabaneh EG, Goldfarb J, Desai N. Does severe teratozoospermia affect blastocyst formation, live birth rate, and other clinical outcome parameters in ICSI cycles? *Fertil Steril* 2009; in press.

18. Svalander P, Jakobsson AH, Forsberg AS, Bengtsson AC, Wikland M. The outcome of intracytoplasmic sperm injection is unrelated to strict criteria sperm morphology. *Hum Reprod* 1996; 11: 1019–22.

19. Bonetti TC, Locambo-Freitas CV, Rossi LM, et al. Sperm morphology does not impair embryo quality in ICSI cycles. *Fertil Steril* 2005; 84 (Suppl 1): 291–2.

20. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin CA, Cadesky K. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Hum Reprod* 2005; 20: 3476–80.

21. Avendaño C, Franchi A, Taylor S, Morshedi M, Bocca S, Oehninger S. Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa. *Fertil Steril* 2009; 91: 1077–84.

22. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M, Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Hum Reprod* 2000; 15: 1189–94.

23. Felberbaum RE, Bühler K, van der Ven H, et al. Statistische Betrachtungen aus den letzten 10 Jahren. In: Felberbaum RE, Bühler K, van der Ven H (eds). *Das Deutsche IVF Register 1996–2006. 10 Jahre Reproduktionsmedizin in Deutschland*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007; 201–36.

24. Vanderzwalmen P, Hiemer A, Rubner P, Bach M, Neyer A, Stecher A, Uher P, Zintz M, Lejeune B, Vanderzwalmen S, Cassuto G, Zech NH. Blastocyst development after sperm selection at high magnification is associated with size and number of nuclear vacuoles. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 617–27.

25. Takeuchi T, Suzuki H, Tanaka M, Yoshida A. Clinical outcome of conventional ICSI and morphologically selected sperm injection on sibling oocytes. *Hum Reprod* 2009; 24 (Suppl 1): i81.

26. Franco JG Jr, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Oliveira JB, Vagnini L. Significance of large nuclear vacuoles in human spermatozoa: implications for ICSI. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 42–5.

27. Garolla A, Fortini D, Menegazzo M, De Toni L, Nicoletti V, Moretti A, Selice R, Engl B, Foresta C. High-power microscopy for selecting spermatozoa for ICSI by physiological state. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 610–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)