Journal für
Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie · Kontrazeption · Menopause · Reproduktionsmedizin

Das Pankreas und seine Bedeutung für die Fertilität

Würfel W

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (2)

(Ausgabe für Österreich), 14-21

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ07Z037636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das Pankreas und seine Bedeutung für die Fertilität*)

W. Würfel

Kurzfassung: Das Pankreas ist die größte seröse exokrine Drüse des Organismus. Endokrine Bedeutung erhält das Pankreas durch die Langerhans'schen Inseln, die etwa 5 % seiner Zellmasse ausmachen und die erst bei den Wirbeltieren aus der Darmmukosa eingewandert sind. Diese Zellen wiederum sind neuralen Ursprungs, weswegen man von einer enteroneuronalen Achse einerseits und einem Gastro-Entero-Pankreatischen System (GEP) anderseits spricht. Hauptsekretionsprodukte des Inselorgans sind Insulin (β-Zellen), Glukagon (α-Zellen), Somatostatin (δ-Zellen) und die pankreatischen Polypeptide (PP) aus den PP-Zellen. Darüber hinaus wird noch eine Vielzahl anderer regulatorischer Peptide sezerniert, die allesamt in einem Netzwerk des Kohlenhydrat- und Fettmetabolismus sowie der Regulation der Nahrungsaufnahme (Appetit, Sättigung) verwoben sind. Viele dieser Substanzen üben direkte Wirkungen auf die Fortpflanzungsfunktionen, wie den ovariellen Zyklus oder die Implantation aus. Zentrale Bedeutung kommt hierbei dem Insulin und seinen Wachstumsfaktoren (vor allem IGF-1 und auch IGF-2) zu, insbesondere in der Ausprägung des PCOS (Syndrom der polyzystischen Ovarien) in all seinen Formen. Andere Substanzen, insbesondere jene, die als Neurotransmitter wirken (wie z. B. Leptin), modulieren die reproduktiven Funktionen über eine Veränderung der GnRH-Pulsaktivität (veränderte Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH), der TRH-Freisetzung (Schilddrüsenfunktion), der GH-Freisetzung (Wachstumsfunktionen) sowie der Freisetzung des ACTH und nachfolgend der Glukokortikoide. Wichtig ist hierbei auch eine Modulation des Immunsystems, oft verbunden mit einer Akzentuierung der für die Implantation ungünstigen TH-1-Antwort. Umgekehrt ist das Inselorgan auch ein Ziel von Substanzen der reproduktiven Achse, wie des Follistatin, der Inhibine oder der Aktivine. Darüber hinaus unterliegen die Langerhans'schen Inseln, vor allem die β-Zellen, auch einer Regulation durch die Schilddrüse. (Maligne) Tumore sind deshalb endokrin von Bedeutung, weil sie entweder die ihnen orginären Syntheseprodukte im Übermaß produzieren (wie z. B. Insulinome oder Somatostatinome) oder weil es im Rahmen von Malignomerkrankung eine echte ektope Hormonsynthese gibt wie z. B. von HCG, hPL (humanes Placentalaktogen), Prolaktin, Androgenen und anderen Substanzen; die allerdings auch im Rahmen eines multiplen endokrinen Neoplasiensyndroms (MEN) auftreten kann (von dem es verschiedene Formen gibt). Störungen der reproduktiven Funktionen, vor allem eine prämature Ovarialinsuffizienz, können sich im Rahmen eines Autoimmunen Polyglandulären Syndroms (APS) ergeben, meist ausgelöst durch Antikörper gegen Cytochrom p450 scc und in bestimmter Form mit einem Typ-I-Diabetes bzw. einer Autoimmunthyreotiditis assoziiert.

Abstract: Pancreas and its Meaning for Fertility. The pancreas is the body's largest serous exocrine gland. The endocrine function of the pancreas is performed by the Islets of Langerhans, which comprise around 5 % of its cell mass and which are a development of the intestinal mucosa only found in vertebrates. These cells in turn are of neuronal origin, so that we speak of an enteroneuronal axis on the one hand, and a gastro-entero-pancreatic system (GEP) on the other. The primary products secreted by the islet organ are insulin (β cells), glucagon (α cells), somatostatin (δ cells) and pancreatic polypeptides (PP) which are secreted by PP cells. In addition, a number of other regulatory peptides are secreted, all of which are involved in the carbohydrate and fat metabolism system and in regulation of food intake (appetite, satiety). Many of these substances have a direct effect on reproductive functions such as the ovarian cycle or implantation. Here, a key role is played by insulin and its growth factors (principally IGF-1 and IGF-2), particularly in the genesis of PCOS (polycystic ovarian syndrome) in all its forms. Other substances, particularly those functioning as neurotransmitters (such as leptin) modulate reproductive function by modifying GnRH pulse activity (modified release of gonadrotopines LH and FSH), release of TRH (thyroid function), release of GH (growth function) and release of ACTH and subsequent glucocorticoids. Here an important feature is modulation of the immune system, often linked to accentuation of the TH-1 response which is unfavourable to implantation. Conversely, the islet organ is also a target for substances of the reproductive axis such as follistatin, inhibine or activine. In addition, the Islets of Langerhans and the β cells in particular are also subject to regulation by the thyroid. For this reason (malignant) tumours have endocrine significance because they either produce an excess of the synthesis products originating in them (such as insulinome or somatostatinome) or because genuine ectopic hormonal synthesis occurs during the course of malignant degeneration, such as that of HCG, hPL (human placental actogen), prolactin, androgens and others, which may also occur during the course of multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN) (which adopts a variety of forms). Disorders of the reproductive function, particularly premature ovarian insufficiency, may also occur during the course of autoimmune polyglandular syndrome (APS), generally caused by the formation of antibodies against cytochrome p450 scc and associated in specific forms with type I diabetes or autoimmune thyreoiditis. **J Gynäkol Endokrinol 2010; 20 (2): 14–21.**

Ontogenese

In der Embryogenese entsteht eine dorsale Anlage des primitiven Pankreas als Abschnürung aus dem primitiven Darmendoderm. Kurz danach erscheint eine ventrale Anlage, die um das Duodenum rotiert. Die beiden Anlagen fusionieren und bilden das spätere Pankreas. Das Pankreas besteht aus 3 epithelialen Zellkompartimenten, nämlich dem duktalen System, den exokrinen azinösen Zellen und den Langerhans'schen Inseln. Es wird angenommen, dass sich letztere aus einer Vorläuferzelle entwickeln.

Endokrinaktive Zellen lassen sich ab der 9. Schwangerschaftswoche nachweisen und zwar – der Reihe nach – zunächst glukagonsynthetisierende α-Zellen, insulinsynthetisierende β-Zellen, somatostatinsynthetisierende δ-Zellen und die PP- (pankreatische Polypeptide) synthetisierenden Zellen. Basierend auf der Beobachtung, dass die endokrinen Zellen genauso wie neuronale Zellen in der sehr frühen Embryogenese Amine bzw. deren Vorstufen aufnehmen und decarboxylieren, wurde die APUD- („amine precursor uptake and decarboxylation") Theorie formuliert, die heute weitgehend akzeptiert ist und davon ausgeht, dass die endokrinen Zellen aus der primitiven Neuralanlage hervorgehen und deshalb auch beim Erwachsenen viele Entitäten mit neuronalen Zellen teilen.

Phylogenese

Bei den wirbellosen Tieren sind neuroendokrine Zellen, die den Kohlenhydratstoffwechsel regulieren, über den Gesamtorganismus verteilt.

*) Nachdruck aus J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6: 42–47.

Aus dem Kinderwunsch Centrum München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. med. Wolfgang Würfel, Kinderwunsch Centrum München (KCM), D-81241 München, Lortzingstraße 26; E-Mail: info@ivf-muenchen.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Bei den Vertebraten siedeln sich diese Zellen u. a. in der Darmmukosa an; mit zunehmender Differenzierung der Vertebraten beginnen diese auszuwandern, wobei dies zunächst die insulinproduzierenden Zellen tun, gefolgt von den somatostatinproduzierenden Zellen, während die glukagonsynthetisierenden bzw. PP-synthetisierenden Zellen zunächst in der Darmmukosa verbleiben. Diese folgen dann im Laufe der weiteren Entwicklung der Arten. Die duale Lokalisation dieser Zellen im Darm und den Langerhans'schen Inseln hat den Begriff des Gastro-Entero-Pankreatischen Systems (GEP) geprägt. Gleichzeitig synthetisieren diese Zellen und ihre Abkömmlinge, vor allem die enterochromaffinen Zellen der intestinalen Mukosa, weiterhin Neuropeptide (z. B. Ghrelin oder Serotonin), sodass sich der Begriff der enteroneuronalen Achse („gut-brain-axis") bei den höher differenzierten Wirbeltieren (und damit beim Menschen) herausgebildet hat.

Anatomische Definition des Pankreas

Das Pankreas ist ein etwa 50–120 g schweres Organ, das man im Kopf (*caput*), Körper (*corpus*) und Schwanz (*cauda*) unterteilt.

Das Pankreas stellt die größte exokrine, seröse Drüse des Organismus dar, Hauptsekretionsprodukte sind Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Carboxylpeptidase, α-Amylase und Lipase. Der endokrine Funktionsanteil basiert auf den Langerhans'schen Inseln, die einen mittleren Durchmesser von 100–200 µm besitzen, von denen im Schnitt 1 Million nachzuweisen sind und die etwa 5 % der Zellmasse ausmachen. Diese Inseln stellen ein komplexes neuroendokrines Organ dar, in dem sich Nervenendigungen und neuronale Ganglien nachweisen lassen. Üblicherweise befinden sich die β-Zellen in der Mitte und sind von den Nicht-β-Zellen umgeben, die die anderen Substanzen freisetzten.

Führende Sekretionsprodukte der α-Zellen sind das Glukagon sowie die Glukagon-like Peptides (GLP-1 und GLP-2). Die β-Zellen synthetisieren vor allem das Insulin, daneben auch Chromogranine wie z. B. Pankreostatin oder Amylin, die zur Calcitonin- (Super-) Genfamilie gehören. In den δ-Zellen findet die Synthese von Somatostatin und Gastrin statt, in den PP-Zellen die Synthese des pankreatischen Polypeptides bzw. der Peptide. Wie eng die Verwandtschaft dieser Syntheseprodukte mit neuronalen Substanzen bzw. Neurotransmittern ist, zeigt, dass z. B. zur Familie der PPs auch die Neuropeptide Y (NPY) bzw. die Peptide YY (PYY) zählen, zur Secretin-Glukagon-Familie Oxyntomodulin, die Gastrischen inhibitorischen Peptide (GIP) und neben den vasoaktiven intestinalen Peptiden (VIP) auch hypophysäre Adenylatzyklase-aktivierende Peptide (PACAP) und der Wachstumshormon-Releasing-Faktor (GH-RH).

Die wesentlichen Hormone

Insulin

Beschreibung

Insulin ist ein Proteo-Hormon das aus dem Pro-Insulin (86 Aminosäuren) hervorgeht. Nach Abspaltung des Mittelstückes (C-Peptid [C = Connecting]) durch Konvertasen und Carboxypeptidasen verbleiben die A- und B-Kette über die Disulfid-Brücken verbunden und formen so das bioaktive Insulin. Ähnlich wie Hämoglobin oder Cytochrom C ist Insulin ein Molekül, das in der Phylogenese wenig verändert wird und auch speziesübergreifend große Homologien aufweist. Die Insulin-Gen-Familie liegt auf Chromosom 11, p15.

Rezeptoren

Die Wirkung von Insulin sowie von IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) und IGF-2 erfolgt über den membranständigen Insulinrezeptor, den IGF-1-Rezeptor und den Mannose-6-Phosphat-Rezeptor. Während die ersteren, die aus einer A- und B-Kette mit zwei Untereinheiten (α und β) bestehen, die Wirkungen von Insulin und IGF-1 sowie von IGF-2 (vor allem in der embryonalen Entwicklung) vermitteln, führt eine Aktivierung des Mannose-6-Phosphat-Rezeptors zu keiner wesentlichen intrinsischen Aktivität. Einen stark regulatorischen Einfluss üben zudem die Insulin-like Growth Faktoren bei den Bindungsproteinen (IGFBP I–V) aus. Rezeptoren selbst finden sich in vielen Geweben, unter anderem in den Granulosazellen, weniger dicht in den Thekazellen, aber auch in den Stromazellen, den Sertoli-Zellen und sogar an Spermatogonien.

Wirkungen von Insulin

Bekanntermaßen führt Insulin zu einer Erhöhung der Glukoseaufnahme durch die Zellen, und es fördert die Umwandlung von Glukose in Glykogen. Daneben fördert es aber auch die Aufnahme von Aminosäuren und die Proteinsynthese im Allgemeinen. Aktiviert wird auch der Fettstoffwechsel, insbesondere über eine Aktivierung von Acetyl-CoA. In diesen Bereichen stimuliert Insulin auch die entsprechende Genexpression bzw. DNA-Synthese. Umgekehrt hat Insulin einen hemmenden Einfluss auf die Umwandlung von Pyrovaten in Glukose sowie auf die Apoptose.

Ob das C-Peptid selbst eine biologische Wirkung hat, ist bis heute nicht ganz klar, zumal ein Rezeptor nicht nachgewiesen wurde. Möglicherweise hat es eine Bedeutung bei der Erleichterung des Glukosetransportes in bestimmte Zellen, möglicherweise ist es aber auch erforderlich, um das Processing vom Pro-Insulin zu Insulin durch das raue endoplasmatische Retikulum (RER) erst möglich zu machen.

Glukagon

Beschreibung

Mit der Entdeckung des Insulins in den 1920er-Jahren wurde die Existenz von Glukagon bereits postuliert, die Aminosäurefrequenz aber erst 1957 beschrieben. Es ist ein Proteohormon, die Gene der (Super-) Familie sitzen auf Chromosom 2, q36–37. Weitere Substanzen, die zu dieser Familie gehören, sind Sekretin, die VIPs, das GIP sowie der GH-RH und andere. Glukagon, das 37 Aminosäuren umfasst, ist das Hauptsekretionsprodukt der α-Zellen, daneben existiert noch ein größeres Proglukagonfragment; in den L-Zellen des Ileums sind die Hauptsekretionsprodukte freilich Glicentine sowie GLP-1 und GLP-2. Alle diese Substanzen sind im Prä-Proglukagon enthalten, das in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich aufgespaltet wird.

Wirkungen

Glukagon aktiviert hauptsächlich die Synthese von Glukose und zwar über eine Aktivierung der Glykogenolyse und Glu-

koneogenese. Weitere Wirkungen sind die Aktivierung der Lipolyse in den Adipozyten sowie Kreislaufeffekte, z. B. durch Vasodilatation und Erhöhung des Herzminutenvolumens.

Insofern führen eine Hypoglykämie, die Zuführung von Aminosäuren, α- und β-adrenerge Stimuli, sowie eine Sekretion des GIP und des CCK zu einer erhöhten Glukagonsekretion, während Glukose selbst, aber auch Insulin und interessanterweise auch der Neurotransmitter GABA die Sekretion von Glukagon vermindern.

GLP-1 und GLP-2 werden vornehmlich intestinal synthetisiert, im Wesentlichen freilich nicht im Pankreas. Wird GLP-1 im Darm einmal freigesetzt, inhibiert es die Glukagonsekretion im Pankreas und stimuliert die Insulinsynthese. Offensichtlich führt GLP-1 auch zu einer Stimulation des Wachstums der Langerhans'schen Inseln, wodurch möglicherweise auch die Somastostatinsynthese angeregt wird. Ähnliches gilt für GLP-2, das z. B. den intestinalen Glukosetransport unterstützt und „nebenbei" auch noch wachstumsfördernde Impulse auf den Gastrointestinaltrakt ausübt.

Somatostatin

Beschreibung

Somatostatin besteht aus 14 Aminosäuren und besitzt eine interne Disulfidbrücke. Somatostatin kommt als Antagonist des Wachstumshormons in vielen Bereichen des zentralen Nervensystems vor, aber auch im Verdauungstrakt, dem Magen und im Pankreas. Das kodierende Gen ist beim Menschen auf Chromosom 3 in der Region q28 präsent. Die Synthese erfolgt aus einem Prä-Prosomatostatin, aus dem dann das Pro-Somatostatin abgespalten wird und aus dem letztlich der bioaktive Anteil mit 14 Aminosäuren hervorgeht.

Wirkungen

Somatostatin unterdrückt die Freisetzung von sehr vielen hypophysären, aber auch gastrointestinalen und pankreatischen Polypeptiden bzw. Glykoproteinhormonen. Somatostatin ist ein Antagonist von Insulin. Im Magen ist Somatostatin ein potenter Hemmer der Magensäuresekretion und der Pepsinfreisetzung. Im zentralen Nervensystem fungiert Somatostatin als Neurotransmitter bzw. Neuromodulator.

Pankreatisches Peptid (PP)

Beschreibung

Dieses Peptid wurde erst 1984 beschrieben, es besteht aus 34 Aminosäuren. Es gehört zu einer Familie neuroendokriner Peptide (siehe oben) wie z. B. auch NPY oder PYY. Die Gene sitzen auf Chromosom 3, q28, die Synthese erfolgt wie bei allen anderen Pankreashormonen aus einem prä-propankreatischen Polypeptidpräkursor. Nachdem das Präpeptid im endoplasmatischen Retikulum entfernt wurde, erfolgt im Golgi-Apparat die weitere Aufspaltung und „Verpackung" in prosekretorische Granula, die im Weiteren in sekretorische Granula umgewandelt werden, wonach die Ausschleusung erfolgt. Bei diesem Prozess fällt auch ein C-Peptid (pankreatisches Icosapeptid) an.

Wirkungen

Insbesondere die Langerhans'schen Zellen in der Nähe des Duodenums enthalten viele PP-produzierende Zellen. Die Sekretion von PP ist weitestgehend unter vagaler Kontrolle. PP scheint nicht in den Kohlenhydratstoffwechsel involviert zu sein, vielmehr scheint es eine Bedeutung in der Regulation gastrointestinaler Funktionen zu haben, unter anderem auch bei der Kontrolle der exogenen Pankreasfunktion und der Entleerung der Gallenblase.

Leptin

Beschreibung

Das erst 1994 aus dem Obese-Gen klonierte und damit entdeckte Proteohormon wird nicht durch die Inselzellen synthetisiert, sondern durch die Adipozyten. Das relativ große Proteohormon mit 167 Aminosäuren wirkt über einen spezifischen Rezeptor, der in verschiedenen Isoformen vorliegt und zu den Klasse-I-Zytokin-Rezeptoren gehört, wie auch der Rezeptor für den LIF (Leukämie-Inhibitions-Faktor) oder den G-CSF (Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor). Rezeptoren finden sich in den verschiedensten Geweben, unter anderem auch im Nucleus arcuatus und im Nucleus paraventricularis.

Wirkungen

Leptin hat eine appetithemmende Wirkung und ist daher zentraler Antagonist der appetitstimulierenden Substanzen wie NPY oder AgRF („agouti-related protein"). Überhaupt entfaltet Leptin sehr viele zentralnervöse Wirkungen, die sich letztlich auch auf die Synthese von CRH, GnRH, TRH und GH-RH auswirken; darüber hinaus ist es ein Antagonist des POMC (Präopiomelanokortikotropin). Zu starke Nahrungsaufnahme, durchaus auch Adipositas, Insulin und Glukokortikoide sowie akute Infekte, steigern die Leptinspiegel, während sie durch Fasten, Testosteron, betaadrenerge Stimuli, Rauchen, aber auch durch Schilddrüsenhormone gesenkt werden.

Die verschiedenen Peptide bzw. Proteine und ihr Einfluss auf die ovarielle Regulation

Eine Hyperinsulinämie kann verschiedenen Ursachen haben, unter anderem Adipositas, aber auch angeborene Defekte der Rezeptoren, woraus sich auch die Begrifflichkeit der Insulinresistenz ableitet. Erhöhte Insulinspiegel wirken direkt, vor allem aber über IGF-1 (und zum Teil auch über IGF-2) auf das Ovar (z. B. die Granulosazellen, die Thekazellen und auch das ovarielle Stroma) mit dem bekannten Effekt einer lokalen Hyperandrogenämie. Diese Hyperandrogenämie hat verschiedene Folgen, unter anderem veränderte SHGB-Spiegel, aber auch eine veränderte Synthese verschiedener IGFBPs (siehe oben), woraus sich die typischen Stigmata eines Syndroms der polyzystischen Ovarien (PCOS) ergeben können mit all den bekannten Folgen, wie z. B. Follikelreifungsstörungen, Ovulationsstörungen, einer Corpus-luteum-Insuffizienz und den hirsuten Stigmata. Aufgrund einer Aktivierung des POMCs kommt es hierbei zu einer vermehrten MSH-Ausschüttung (melanozytenstimulierendes Hormon), was dann zu dem klinischen Bild einer Akanthosis nigrans führen kann. Es gibt Hinweise, dass eine derartige Hyperinsulinämie durchaus auch physiologisch sein kann, nämlich zum Zeitpunkt der Pubarche (Senkung des SHBG und dadurch Anstieg der freien Sexualsteroide).

Fehlt Insulin, vor allem beim Diabetes Typ I, so würden sich die Verhältnisse eigentlich umdrehen. Da Typ-I-Diabetiker,

also diejenigen die insulinpflichtig sind, meist „straff“ eingestellt sind, besteht zumeist ein Zustand einer relativen Hyperinsulinämie, weswegen bei betroffenen Frauen nicht selten auch ein PCOS angetroffen wird.

Insulin interagiert in der Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels mit einer Reihe anderer Substanzen, die zum Teil einen direkten Einfluss auf reproduktive Hormone bzw. die Fertilität, zum Teil diesen Einfluss auf dem Umweg über eine Veränderung der zentralnervösen Stellgrößen nehmen.

Wichtig zum Verständnis ist die Wirkung einiger sog. Adipokine und Enterokine.

Adiponectin

Es ist das dominierende Proteinhormon, das vom Fettgewebe sezerniert wird, seine Plasmaspiegel liegen um etwa das 1000-Fache höher als die des Insulins oder des Leptins. Adiponectin scheint die Insulinsensivität zu erhöhen und auch die Fettsäureoxydation, sodass es also einen günstigen Effekt auf den Glukose- und Lipidmetabolismus besitzt. Bei Adipositas und Insulinresistenz sind die Spiegel niedriger. Hohe Adiponectinspiegel scheinen einen positiven Einfluss auf die Follikelreifung und die Ovulation zu haben.

Interleukin 6

Dieses ist ein Schlüsselmediator der Entzündungsreaktion. Erhöhte IL-6-Spiegel findet man bei übergewichtigen Patientinnen. IL-6 scheint die Insulinsensitivität zu vermindern. Offensichtlich kann Interleukin 6 im Fettgewebe synthetisiert werden, bei Übergewichtigen stammen etwa 30 % aus den Adipozyten. Interleukin 6 führt zu einer Verminderung der FSH- und LH-Sekretion. Zudem inhibiert es die Aromatase-Aktivität. Liegen erhöhte IL-6-Spiegel vor, so besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausprägung eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS).

Tumornekrosefaktor α (TNF-α)

Der TNF-α wird auch in den Adipozyten synthetisiert, möglicherweise handelt es sich um eine Isoform, die vor allem lokale parakrine Effekte auslöst. TNF-α führt zu einer Erhöhung der Leptinsekretion durch die Adipozyten, gleichzeitig vermindert er die Adiponektinsynthese. TNF-α und sein Rezeptor sind in verschiedene reproduktive Funktionen involviert, so z. B. die Steroidsynthese, die Regression des Corpus luteum und die (verbesserte) Antwort auf Gonadotropine. Allerdings sind erhöhte TNF-α-Spiegel embryotoxisch und mit einer erhöhten Abortneigung vergesellschaftet, wobei nicht klar ist, ob es sich hier um den TNF-α aus dem Fettgewebe oder andere lokale Isoformen handelt.

Resistin

Resistin ist ebenfalls ein Peptid, das aus dem Fettgewebe kommt. Resistin verbessert die Glukosetoleranz in vivo, eine direkte Abhängigkeit der zirkulierenden Plasmaspiegel von der Menge des Fettgewebes ist bislang nicht belegt. Zumindest bei Ratten wurde nachgewiesen, dass erhöhte Östrogenspiegel die Resistinsynthese supprimieren, ein Zusammenhang mit der Ausprägung eines PCOS ist bislang freilich nicht bewiesen worden.

PAI-I

Der PAI-I (Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ I) ist ein potenter Regulator der fibrinolytischen Aktivität des Blutes. PAI-I wird in relativ großen Mengen im weißen Fettgewebe synthetisiert, insbesondere in den viszeralen Fettdepots. Der PAI-I hat einen Effekt auf die Zellmigration der Adipozyten und die Angiogenese. Bezugnehmend auf die Fertilität führt eine verminderte PAI-I-Aktivität zu einem erhöhten Risiko für wiederholte Aborte.

Auf die Bedeutung des Leptins wurde bereits oben eingegangen.

Enterokine

Dies ist ein Sammelbegriff für diejenigen Peptide, die im Darm synthetisiert werden, und für die es zumeist einen dualen Syntheseort im Pankreas, aber auch im zentralen Nervensystem, gibt.

Ghrelin

Die dem Wachstumshormon verwandte Substanz wird hauptsächlich im Magen synthetisiert und ist ein Appetitstimulans. Erhöhte Ghrelinspiegel führen demnach zur Erhöhung der Nahrungsaufnahme und wohl auch zu einer Zunahme der Fettmasse. Ghrelin fördert einerseits die Prolaktinsynthese und -sekretion, andererseits hemmt es die LH-Synthese und den LH-Anstieg. Nicht ganz geklärt ist, ob Ghrelin auch embryotoxische Effekte besitzt.

Cholecystokinin (CCK)

Cholecystokinin wird hauptsächlich von den Mukosazellen des oberen Dünndarms produziert, nach der Nahrungsaufnahme freigesetzt und hemmt diese; gleichzeitig fördert es die Gallensekretion und ist ein wichtiger Neurotransmitter. Zur menschlichen Fertilität gibt es wenige Studien: Bekannt ist, dass CCK in der Lutealphase in erhöhten Plasmaspiegeln vorliegt und bei Patientinnen mit einer PCOS-Konstellation verzögert freigesetzt wird.

Peptid YY (PYY)

Das Peptid YY gehört zur Familie der Neuropeptide Y und hemmt den Appetit. In Abhängigkeit von der Kalorienaufnahme wird es von den Mukosazellen des Dünndarms sezerniert und hemmt die entsprechenden Bereiche, insbesondere aktiviert es aber seine Rezeptoren im Nucleus arcuatus und im Nucleus paraventricularis. Hohe PYY-Spiegel führen zu einer erhöhten Synthese von FSH und LH in der Hypophyse. Offensichtlich unterstützt es auf diese Art und Weise positiv das Zyklusgeschehen.

Weitere Enterokine sind GLP-1 und GLP-2 sowie der GIP (siehe oben).

Die regulatorischen Netzwerke

Die genannten Substanzen sowie die oben skizzierten Hormone stehen in einem komplizierten Verhältnis zueinander. Diese Homöostase wird in Situationen wie Über- oder Untergewicht gestört, wobei die Ursachen dieser Störungen von Hormonpolymorphismen über Rezeptormutationen bis hin zu zentralnervösen Verhaltensmustern variieren können. Obwohl es bereits eine Reihe von experimentellen Befunden gibt, die zeigen, dass einzelne Substanzen direkte Wirkungen auf den

ovariellen Zyklus (bzw. indirekte über die Hypophyse) nehmen, wäre es derzeit noch verfrüht, Aussagen zu machen, dass es exakt die eine oder andere Substanz oder der eine oder andere pathologische Mechanismus sind, die zu Zyklus- und/oder Fertilitätsproblemen der betroffenen Frauen führen. Freilich liegt die Annahme nahe, dass die Hyperinsulinämie einerseits bzw. die Hypoinsulinämie andererseits der zentrale Motor in diesem Netzwerk sind, die zu den bekannten Phänomenen wie PCOS und/oder Amenorrhö führen. Beachtenswert ist hierbei die Involvierung von Zytokinen, wie z. B. des TNF-α, aber auch von Modulatoren der Blutgerinnung wie des PAI-I. Hierdurch wird klar, dass Über- und Untergewicht nicht nur zu Problemen beim Zyklusgeschehen führen können, sondern auch zu Störungen der Implantation, der Gravidität oder möglicherweise auch „nur" des Blutungsmusters während der Menstruation.

Die genannten Netzwerke spielen freilich auch eine Rolle, wenn kein Über- oder Untergewicht vorliegt und nur „der Appetit kommt …": Positiv stimulierend auf den Appetit wirken Glukokortikoide und Norepinephrin (Stressreaktion!), allerdings auch die Magenfüllung, die über vegetative Efferenzen zentral mitgeteilt wird; überhaupt kommt dem vegetativen Nervensystem (vor allem dem Vagus) hier eine große Bedeutung zu. Als appetithemmend gelten auch CRH, α-MSH (Sonnenbestrahlung) sowie Amphetamine (eingesetzt als Appetitzügler) und Kokain.

Diese Netzwerke, insbesondere aber verminderte Leptinspiegel, sowie die als Neurotransmitter wirkenden Substanzen führen zu einer Reihe von zentralnervösen Veränderungen:

1. Die Freisetzung von TRH aus dem Hypothalamus nimmt ab, mit der Folge, dass TSH abnimmt und es zu einer verminderten Synthese von T3/T4 kommt, sich also eine latente Hypothyreose ausprägt.
2. Es kommt zu einer Veränderung der GnRH-Pulsaktivität mit der Folge, dass die Sekretion von FSH und LH abnimmt bzw. sich der LH-/FSH-Quotient zuungunsten des FSHs verschiebt. Die Folge sind Zyklusstörungen mit Ovulationsproblemen, möglicherweise die Ausbildung eines PCOS bis hin zur Amenorrhö.
3. Die Freisetzung des GH-RH nimmt ab mit einer nachfolgenden verminderten Freisetzung des Wachstumshormons. Es kommt zu einer Restriktion der wachstumsaktiven Impulse in den entsprechend abhängigen Geweben. Im Extremfall kann auch eine Verminderung des Körperlängenwachstums resultieren.
4. Die Freisetzung von CRH aus dem Hypothalamus variiert stark, vor allem in einer chronischen Stresssituation nimmt die Freisetzung zu, mit der Folge von ansteigenden ACTH- und Glukokortikoidspiegeln.
5. Auf die Implikation im Hinblick auf das Immunsystem wurde bereits oben verwiesen.

All die genannten Veränderungen führen indirekt wiederum zu Störungen des Zyklusgeschehens, der Eizellreifung und in aller Regel zu Lutealphasendefekten. Eine erhöhte Abortneigung ist bekannt, vor allem wenn es zu einer Akzentuierung der TH-1-Antwort (wie z.B. durch das diesbezüglich führende Zytokin TNF-α) kommt. Nicht vergessen werden sollte die enge Korrelation zwischen einem Hyperkortisolizismus und der Neigung zu Depressionen.

Freilich nehmen auch bestimmt Signale, die vom reproduktiven System (ab-) stammen, Einfluss auf die Funktion des Pankreas selbst. So wird z. B. Follistatin (bestehend aus 29 Aminosäuren, in 6 Isoformen vorliegend) in den Betazellen synthetisiert, ebenso die Inhibine β-A und β-B in den α- und β-Zellen. Sowohl Follistatin als auch die Inhibine supprimieren die Insulinsynthese.

Demgegenüber fördern Aktivine die Insulinsynthese, die Aktivine β1 + β2 werden in den β-Zellen des Pankreas synthetisiert. Zudem spielt diese Synthese in der Embryonalentwicklung eine große Rolle, und zwar im Hinblick auf die Ausformung der Inselzellen.

Die Glukagonsynthese wird durch Schilddrüsenhormone aktiviert, das TRH wird in den β-Zellen sogar selbst synthetisiert. Darüber hinaus besitzen die β-Zellen den Schilddrüsenhormonrezeptor β1, der nachgewiesenermaßen ein Substrat für T3 ist. Auch der Schilddrüsenhormonrezeptor β2 ist in den Inselorganen nachgewiesen, und zwar in den β-Zellen, wobei seine funktionelle Bedeutung bisher unklar ist.

(Maligne) Tumoren

Nicht selten findet sich eine begleitende Hormonsynthese. Sie ergibt sich entweder durch die Proliferation der entsprechend endokrin aktiven Zellen oder durch eine (echte) ektope Hormonsynthese.

Bekannt sind die Gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP), das Zollinger-Ellison-Syndrom (ein Gastrinom), Insulinome, Glukagonome, Somatostatinome und VIPome. Erwähnenswert ist auch die Gruppe der MEN, also der multiplen endokrinen Neoplasien.

Bei Pankreaskarzinomen ist die ektope Synthese der verschiedensten Hormone beschrieben, so z. B. der Glukokortikoid-Achse, der Wachstumshormon-Achse, von Parathormon und Kalzitonin und – aus reproduktionsmedizinischer Sicht wichtig – von HCG, humanem Placentalaktogen (hPL), Prolaktin, TSH und von Androgenen.

Implikationen der „-itis"

Eine bakterielle Entzündung des Pankreas ist sehr selten, allenfalls kommt es noch zu einer aufsteigenden Überwucherung z. B. nach Magenoperationen. Häufiger ist eine Entzündung durch Verschluss des Ductus pancreaticus.

Unklar ist der Stellenwert von entzündlichen Erkrankungen wie des Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa im Verhältnis zum Pankreas. Dies hängt auch damit zusammen, dass die Genese dieser Erkrankungen bis heute nicht ganz geklärt ist, weswegen auch nicht klar ist, ob es über das GEP Interferenzen gibt.

Wesentlich häufiger ist die Autoimmun-„itis" der Inselzellen, durchaus Ursache eines Typ-I-Diabetes.

Eine spezielle Situation stellt die Immunsuppression nach Transplantation dar, heutzutage durchaus ein Zustand, der

immer häufiger vorkommt und zunehmend Gegenstand von Konsilien in Kinderwunschsprechstunden ist.

Sollten sich bei Infektionen durch Erreger, vor allem wenn diese nicht erkannt werden, Antikörper gegen Hitzeschockproteine entwickeln, kann sich hieraus ein echtes Implantationsproblem ergeben, da der humane Konzeptus sehr ähnliche Hitzeschockproteine (es handelt sich um phylogenetisch gut konservierte Proteine) ab der Implantation bis etwa zur 8. Schwangerschaftswoche exprimiert. Diese Hitzeschockproteine gehören zum MHC- (major histocompatibility complex-) III, Antikörper finden sich immer wieder bei oder in Folge von chronischen Gastritiden oder Darmerkrankungen, aber auch einer Pankreatitis.

Eine Autoimmunreaktion bislang ungeklärter Genese stellt das Autoimmune Polyglanduläre Syndrom (APS) dar. Zumeist handelt es sich um eine antikörpervermittelte Reaktion gegen das Cytochrom p450 scc („side chain cleavage“), einen Enzymkomplex, der in vielen hormonsynthetisierenden Organen eine Schlüsselrolle spielt. Vor diesem Hintergrund wird es verständlich, dass dieses autoimmune Syndrom zugleich mehrere endokrine Organe befallen kann.

Aus reproduktionsmedizinischer Sicht sind das Carpenter-Syndrom (prämature Ovarialinsuffizienz und Diabetes Typ I) sowie das Schmidt-Syndrom (+ Autoimmunthyreoiditis) von Bedeutung, man fasst sie in der APS-II-Gruppe zusammen.

Weiterführende Literatur:

1. Ahima RS. Leptin. In: DeGroot J, Jameson JL (eds). Endocrinology. Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 605–12.

2. Verga Falzacappa C, Petrucci E, Patriarca V, Michienzi S, Stigliano A, Brunetti E, Toscano V, Misiti S. Thyroid hormone receptor TRbeta1 mediates Akt activation by T3 in pancreatic beta cells. J Mol Endocrinol 2007; 38: 221–33.

3. Barreiro ML, et al. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? Mol Cell Endocrinol 2004; 1–9.

4. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, Gómez E, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. Fertil Steril 2003; 79: 1136–40.

5. Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid anti-body-induced pregnancy loos. J Immunol 2005; 174: 485–90.

6. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4053–61.

7. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of inter-leukin 8, interlekin 6 and tumor necrosis factor alpha. Eur J Endocrinol 2003; 148: 535–42.

8. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. Fertil Steril 2006; 85: 1563–81.

9. Cervero A, Horcajadas JA, Domínguez F, Pellicer A, Simón C. Leptin system in embryo devel opment and implantation. Reprod Biomed Online 2005; 10: 217–23.

10. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinós JJ, Fábregues F, Herrero J; Reproductive Endocrinology Interest Group of the Spanish Society of Fertility. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update 2005; 11: 375–90.

11. Ciotta L, De Leo V, Galvani F, La Marca A, Cianci A. Endocrine and metabolic effects of octreotide, a somatostatin analogue, in lean PCOS patients with either hyperinsulinaemia or lean normoinsulinaemia. Hum Reprod 1999; 14: 2951–8.

12. Clemmons DR. Insulin-like growth factor-1 and its binding proteins. In: DeGroot J, Jameson LJ (eds). Endocrinology. Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 439–55.

13. Deura I, Harada T, Taniguchi F, Iwabe T, Izawa M, Terakawa N. Reduction of estrogen production by inerleukin 6. Fertil Steril 2005; 83 (Suppl 1): 1086–92.

14. van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor 1. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4062–8.

15. Drucker DJ. Glucagon Secretion – alpha-cell metabolism and glucagon action. In: DeGroot J, Jameson LJ (eds). Endocrinology. Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 728–34.

16. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, Norman RJ. The in vivo and in vitro effects of exoenous leptin on ovulation in the rat. Endocrinology 2000; 141: 1971–6.

17. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and Ghrelin. J Clin Endocrinol 2003; 88: 1594–602.

18. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance. Hum Reprod 2001; 16: 1086–91.

19. Frühbeck G, Rotellar F, Hernández-Lizoain JL, Gil MJ, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, Cienfuegos JA. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass were not determinded by weight loss or changes in insulinemia. Obes Surg 2004; 14: 1208–15.

20. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. Human Reprod Update 2006; 12: 585–601.

21. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women. Metabolism 1999; 48: 1589–95.

22. Glueck CJ, Wang P, Bornovali S, Goldenberg N, Sieve L. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity. Metabolism 2003; 52: 1627–932.

23. Hamm ML, et al. Folliculogenesis is impaired and granulosa cell apoptosis is increased in leptin-deficient mice. Biol Reprod 2004; 71: 66–72.

24. Hirschberg AL, Naessén S, Stridsberg M, Byström B, Holtet J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2004; 19: 79–87.

25. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adipenctin are decreased in parrallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. Diabetes 2001; 50: 1126–33.

26. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T, Samaha FF. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2005; 9: 161–5.

27. Jilma B, Dirnberger E, Löscher I, Rumplmayr A, Hildebrandt J, Eichler HG, Kapiotis S, Wagner OF. Menstrual cycle associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 glycoprotein, and C-reaktive protein. J Lab Clin Med 1997; 130: 69–75.

28. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, Nakamura A, Honda Y, Sato T, Tanaka T. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro. Endocrinology 2003; 144: 2623–33.

29. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. Hum Reprod 2004; 19: 2128–33.

30. Luo LG. Thyrotropin releasing hormone. Acta Bio-Medica 2007; 78: 216–21.

31. Lustig RH, Greenway F, Velasquez-Mieyer P, Heimburger D, Schumacher D, Smith D, Smith W, Soler N, Warsi G, Berg W, Maloney J, Benedetto J, Zhu W, Hohneker J. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of a long-acting formulation of octreotide in promoting weight loss in obese adults with insulin hypersecretion. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 331–41.

32. Molina A, Vendrell J, Gutiérrez C, Simón I, Masdevall C, Soler J, Gómez JM. Insulin resistance, leptin and TNF-alpha system in morbidity of obese women after gastric bypass. Obes Surg 2003; 13: 615–21.

33. Morris RS, Carmina E, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. Alterations in the sensitivity of serum insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 to octreotide in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1995; 77: 742–6.

34. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese woman with effective weight management. Human Reprod Update 2004; 10: 267–76.

35. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disordes in women. Hum Reprod Update 2003; 9: 359–72.

36. Patel YC. Neurotransmitters and hypothalamic control of anterior pituitary function. In: DeGroot J, Jameson LJ (eds). Endocrinology. Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 183–95.

37. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6014–21.

38. Ranalli M. Human placental lactogen hormone in pancreatic beta-cell. Diabetes 2005; 54: A680–681.

39. Reusins B. Anatomy, developmental biology and pathology of the pancreatic Islets. In: DeGroot J, Jameson LJ (eds). Endocrinology. Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 654–62.

40. Seow KM, Juan CC, Hsu YP, Ho LT, Wang YY, Hwang JL. Serum and follicular resistin levels in women with polycystic ovarian syndrome during IVF-stimulated cycles. Hum Reprod 2005; 20: 117–21.

41. Small CJ, Stanley SA, Bloom SR. Appetite control and reproduction: leptin and beyond. Semin Reprod Med 2002; 20: 389–98.

42. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004; 144: 36–42.

43. Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D, Brodkin T, Davis OK, Rosenwaks Z. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome. J Reprod Med 2004; 49: 973–7.

44. Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals III. glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptid YY, and pancreatic polypeptide. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 286: G693–7.

45. Steiner DF. Chemistry and biosynthesis of the islet hormones: insulin, islet amyloid polypeptide (amylen), glucagon, somatostadin, and pancreatic polypeptide. In: DeGroot J, Jameson JL (eds). Endocrinology. Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 667–88.

46. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. A

family of tissuespecific resistin-like molecules. Pro Natl Acad Sci USA 2001; 98: 502–6.

47. Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. Int J Immunogenet 2008; 35: 179–92.

48. Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S, Simsek G, Dariyerli N. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. Obes Surg 2004; 14: 659–65.

49. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrha. N Engl J Med 2004; 351: 987–97.

50. White MF. The molecular basis of insulin action. In: DeGroot J, Jameson LJ (eds). Endocrinology Vol 1. W. B. Saunders Company, 2001; 712–23.

51. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, Wren AM, Frost GS, Meeran K, Ghatei MA, Bloom SR. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weigth in overweigth and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes 2005; 54: 2390–5.

52. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12: 177–207.

53. Zinke A, Schmoll D, Zachmann M, Schmoll J, Junker H, Grempler R, Kirsch G, Walther R. Expression of thyroid hormone receptor isoform alpha1 in pancreatic islets. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 198–202.

Prof. Dr. Dr. med. Wolfgang Würfel

Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1981 Promotion. Facharztausbildung an der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann, München. 1987 Facharzt für Frauenheilkunde; Wechsel an die Universitätsfrauenklinik Würzburg. Auslandsaufenthalt an der University of Chicago. 1991 Habilitation und Ernennung zum Privatdozenten; Oberarzt. 1992–2004 Chefarzt bzw. Ärztlicher Direktor der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann, seitdem zusammen mit Klaus Fiedler, Gottfried Krüsmann und Irene von Hertwig Leiter des Kinderwunsch Centrum München (KCM). 1998 Ernennung zum apl. Professor. Fakultätsmitglied der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Anerkannte Schwerpunkte: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin sowie fakultative Weiterbildung Spezielle Operative Gynäkologie. Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK). Seit 1992 Mitglied des Facharzt- und Schwerpunktarztprüfungsgremiums.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement (mindestens 4 Ausgaben) zum Preis von € 36,– (Stand 1.1.2010) (im Ausland zzgl. Versandspesen)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm