

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

## Ein Hormon stellt sich vor: Inhibin

Giuliani A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (2), 38-40*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# Ein Hormon stellt sich vor: Inhibin

A. Giuliani

## Historie

Bereits im Jahre 1923 vermuteten Mottram und Cramer, dass eine vom Hoden sezernierte Substanz auf die Hypophyse wirkt [1]. Diese Hypothese wurde 9 Jahre später von McCullagh bestätigt, indem er bei Versuchen mit Ratten nachweisen konnte, dass eine nach Kastration der Tiere erfolgte Hypertrophie der Hypophyse durch wasserlösliche Gonadenextrakte gehemmt werden konnte [2]. Bis schließlich Inhibin aus boviner Follikelflüssigkeit isoliert werden konnte, vergingen mehrere Jahrzehnte. Die Namensgebung erfolgte aufgrund der ausgeprägten inhibierenden Wirkung auf die hypophysäre Produktion und Sekretion von FSH im Hypophysenvorderlappen [3]. Der exakte Nachweis von Inhibin B durch ein spezifisches hochempfindliches System gelang Groome et al. erst in den Jahren 1993 und 1994 [4].

## Biochemie

Inhibine sind dimere Glykoproteine, die aus 2 durch Disulfidbrücken verbundene Eiweißketten bestehen, einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette. Sie gehören der „Transforming Growth Factor Beta“- (TGF- $\beta$ -) Familie an. Entsprechend der Kombination  $\alpha$ -Kette mit  $\beta$ -A oder  $\beta$ -B spricht man von Inhibin A bzw. Inhibin B. Die freien  $\alpha$ -Untereinheiten haben normalerweise keine physiologische Wirkung. Die Bioaktivität von Inhibin hängt von der Bildung einer dimeren  $\alpha$ - $\beta$ -Struktur ab, und nur diese Form ist biologisch aktiv (Abb. 1).

## Physiologie

Inhibin wird hauptsächlich in den Gonaden gebildet und spielt eine Rolle in der Follikulo- und Spermatogenese. Seit den Arbeiten von Meunier ist die extragonadale Expression von Inhibin  $\alpha$ ,  $\beta$ -A und  $\beta$ -B bekannt und unterschiedliche Wirkungen der Inhibine in diversen Geweben sind vorausgesetzt worden [5].

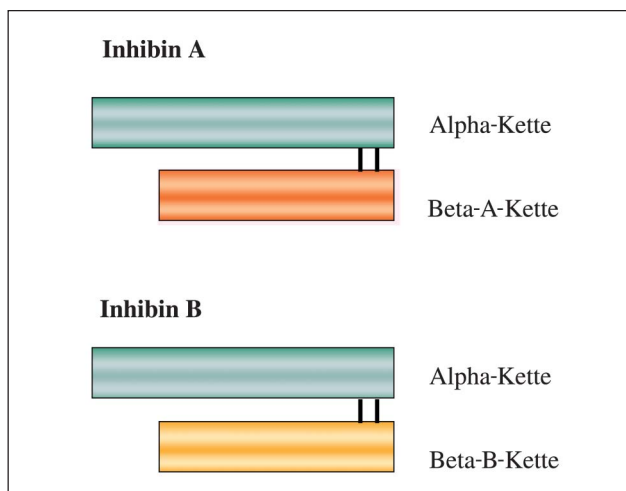


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Inhibin A und B.

Bei der Frau werden, beginnend mit der Pubertät, Inhibin A und B von den Granulosazellen in die Follikelflüssigkeit sezerniert. Diese Hormone stellen einen Regulator der Follikulogenese dar und hemmen die Synthese und Freisetzung von FSH in der Hypophyse. Im Ovar wird die Aromatisierung von Androgenen gehemmt, zusätzlich werden die Steroidproduktion, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung beeinflusst.

Inhibin steigert die Produktion von Androgenen in den Thekazellen, indem es die LH-induzierte Androgensynthese positiv moduliert. Während des menstruellen Zyklus steigt Inhibin B in der frühen Follikelphase an und erreicht einen Gipfel mit dem Beginn des mittzyklischen Abfalls von FSH. Diese zeitliche Koinkidenz lässt den Schluss zu, dass Inhibin einer wichtigen Rolle in der Gewährleistung der monofollikulären Ovulation, nämlich dem Erhalt von hohen FSH-Spiegeln, entgegengewirkt, bevor mehr als ein Follikel (dominanter Follikel) rekrutiert werden kann. In der zweiten Follikelhälfte sind die FSH-Spiegel fallend. Im Gegensatz zu Inhibin B steigen die in der frühen Follikelphase niedrigen Inhibin-A-Spiegel erst mit der Ovulation an und erreichen ein Maximum in der mittleren lutealen Phase. Während die Spiegel von Inhibin A vom luteal-follikulären Übergang bis knapp vor der Ovulation niedrig bleiben, steigen jene von Inhibin B ab diesem Zeitpunkt bereits wieder an. Die unterschiedlichen Konzentrationsmuster der zirkulierenden Hormone Inhibin A und B lassen den Schluss zu, dass ihnen unterschiedliche physiologische Rollen während der Rekrutierung und Reifung der Follikel und der Ovulation zukommen. Inhibin B scheint der Hauptmarker des Follikelwachstums zu sein, während Inhibin A hauptsächlich durch das Corpus luteum sezerniert wird und wahrscheinlich in den negativen Feedback der FSH-Sekretion im Übergang der lutealen zur follikulären Phase involviert ist [6, 7].

Beim Mann findet die Produktion von Inhibin in den Sertoli-Zellen des Hodens statt. Die Sekretion unterliegt wie bei der Frau einer zentralen Kontrolle [8, 9]. Das hypothalamische GnRH stimuliert in der Hypophyse die Ausschüttung von LH, das die Testosteronsekretion anregt, und von FSH, das die Spermatogenese in Abhängigkeit von Testosteron stimuliert. Darüber hinaus stimuliert FSH in den Sertoli-Zellen die Ausschüttung von Inhibin. Sertoli-Zellen und Keimzellen interagieren sehr eng. Durch negative Rückkopplung können Testosteron (und sein Umwandlungsprodukt Östradiol) die LH- und FSH-Sekretion und Inhibin die FSH-Sekretion unterdrücken. Bei Störungen der Hodenfunktion, d. h. der Spermatogenese, nimmt daher die Inhibin-Konzentration ab und die FSH-Konzentration zu.

Vor Kurzem konnte der Nachweis erbracht werden, dass  $\alpha$ -,  $\beta$ -A- und  $\beta$ -B-Subeinheiten des Inhibin auch außerhalb der Gonaden synthetisiert werden [5, 10, 11]. Nunmehr bekannte extragonadale Produktionsorte sind die Plazenta, die Hypo-

physe, die Nebennierenrinde, das Knochenmark, die Niere, das Rückenmark und das Gehirn.

Die Entdeckung von RNA der Inhibin-Subeinheiten im Gehirn und im Rückenmark lässt den Schluss zu, dass diese eine neuroregulatorische Funktion im zentralen und peripheren Nervensystem ausüben. Ebenso sind para- und autokrine Wirkungen in Plazenta und Hypophyse nachgewiesen worden.

Die klinische Relevanz der Inhibine besteht darin, dass Inhibin B im Rahmen der assistierten Reproduktion als Prädiktor für die ovarielle Reserve und damit für eine erfolgreiche Stimulation der Follikel verwendet werden kann. Die Bestimmung der ovariellen Reserve ist von großer Bedeutung für Frauen, die sich einer Fertilitätsbehandlung unterziehen, und auch in Fällen nach Chemotherapie [12].

Ab einem Inhibin-B-Wert von mindestens 45 pg/ml ist mit höheren Schwangerschafts- und niedrigeren Abortraten zu rechnen. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Serum-Wert des Inhibin B und der Zahl der gewonnenen Eizellen. Daneben besteht eine negative Korrelation zu Alter, Nikotinkonsum und Body-Mass-Index, die allesamt als Faktoren gelten, welche die ovarielle Reserve verringern. Bei fehlendem Anstieg der Inhibinkonzentrationen unter der hormonellen Stimulation ist nicht mit der Entwicklung eines sprungreifen Follikels zu rechnen.

Inhibine spielen auch eine wichtige Rolle bei der häufigsten Endokrinopathie der Frau im geschlechtsreifen Alter, nämlich dem Polyzystischen Ovarsyndrom. Diese endokrinologische Erkrankung ist charakterisiert durch eine chronische Oligo-Anovulation, Androgenisierung und sonographisch polyzystische Ovarien. Zwei der genannten 3 Kriterien müssen vorhanden sein, um dieses Syndrom zu definieren. Gleichzeitig müssen andere Ursachen für diese Symptome ausgeschlossen werden. Zusätzlich bestehen häufig niedrige FSH- und hohe LH-Spiegel, eine gestörte Glukosetoleranz und eine Insulinresistenz. Frauen mit dieser Endokrinopathie neigen im Rahmen einer hormonellen Stimulationsbehandlung häufiger zur Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulations-syndroms. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen der Zahl der sich entwickelnden Follikel und der Konzentration von Inhibin A und B. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Hormone als Prädiktoren für die Entwicklung und Behandlung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms verwendet werden können [13].

In der Gravidität zeigt Inhibin A deutlich höhere Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom [14–17]. Die Synthese der Inhibine erfolgt während der Schwangerschaft überwiegend im Trophoblast. Bei hormonellen Screening-Untersuchungen für das Down-Syndrom wird im angloamerikanischen Raum zusätzlich auch die Messung von Inhibin eingesetzt [18].

Welche Bedeutung der Konzentrationsmessung von Inhibin im Zusammenhang mit Ovarialkarzinomen in Zukunft zukommen wird, lässt sich noch nicht abschätzen. Besonders bei Frauen mit Granulosazelltumoren sind im Serum deutlich erhöhte Inhibin-A- und -B-Konzentrationen nachgewiesen worden [19].

Schließlich kommt dem Inhibin B noch eine Bedeutung bei Männern mit Azoospermie zu. Inhibin B wird von Sertoli-Zellen als Antwort auf die Wirkung von FSH sezerniert und scheint beim Mann der stärkste Feedback-Regulator der FSH-Sekretion zu sein. Inhibin B kann als Marker der Sertoli-Zellfunktion gesehen werden. Bei Männern mit Azoospermie kann im Rahmen der chirurgischen Samengewinnung („Testicular Sperm Extraction“ [TESE]) durch Bestimmung von Inhibin B eine Subgruppe von Patienten identifiziert werden, bei welcher die Sterilitätsbehandlung unabhängig vom FSH-Wert höhere Aussicht auf Erfolg hat. In der klinischen Praxis könnte der Bestimmung von Inhibin B bei der Beratung von Männern, die eine chirurgische Sterilitätsbehandlung nach Vasektomie vorhaben, Bedeutung zukommen. Niedrige Inhibin-B-Spiegel im Serum (< 80 pg/ml) korrelieren mit geringen Erfolgsaussichten, sodass Männern mit niedrigen Werten eher zu TESE als zur chirurgischen Intervention geraten werden sollte [20]. Weiters könnte Inhibin B zur Überwachung des Therapieerfolges bei Patienten mit Gonadotropin-Behandlung wegen schwerer Oligozoospermie oder Azoospermie (z. B. bei hypogonadotropem Hypogonadismus oder nach Operation wegen Varikozele) eingesetzt werden.

Die Messung der Serumspiegel von Inhibin B bringt eine Erweiterung der diagnostischen Ressourcen. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern lassen sich mithilfe dieses Hormons jene Individuen identifizieren, deren Erfolgsaussichten günstig sind und die deshalb zur Sterilitätsbehandlung ermutigt werden können. Jenen Patienten mit niedrigem Outcome können teure und belastende Behandlungen erspart bleiben. Zusätzlich kann die Bestimmung von Inhibin B im Rahmen der ovariellen Hyperstimulation die Überwachung erleichtern.

## Literatur:

1. Mottram JC, Cramer W. On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and the special effects on testis and pituitary. *Quart J Exp Physiol* 1923; 13: 209–28.
2. McCullagh DR. Dual endocrine activity of the testes. *Science* 1932; 76: 19–20.
3. Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, et al. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 126: 220–6.
4. Groome NP, Illingworth P, O'Brien M, et al. A novel ultrasensitive ELISA for the detection of inhibin and inhibin pro alpha C-like immunoreactivity in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 80: 2926–32.
5. Meunier H, Rivier C, Evans RM, et al. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 247–51.
6. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin-B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401–5.
7. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2645–52.
8. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, et al. Inhibin-B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3341–5.
9. de Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, et al. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J Endocrinol* 1989; 120: 517–23.
10. Voutilainen R, Eramaa M, Ritvos O. Hormonally regulated inhibin gene expression in human fetal and adult adrenals. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1026–30.
11. Salmenkivi K, Arola J, Voutilainen R, et al. Inhibin/activin betaB-subunit expression in pheochromocytomas favors benign diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2231–5.
12. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Gardiner AC, et al. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110–4.
13. Lockwood GM. The role of inhibin in polycystic ovarian syndrome. *Hum Fertil* 2000; 3: 86–92.
14. Yohkaichiya T, Fukaya T, Hoshiai H, et al. Inhibin: a new circulating marker of hydatidiform mole? *BMJ* 1989; 298: 1684–6.
15. Kato T, Seki K, Matsui H, et al. Circulating inhibin forms in patients with hydatidiform mole. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 114–7.
16. Muttukrishna S, North RA, Morris J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15: 1640–5.
17. Muttukrishna S. Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 227–34.
18. Lambert-Messerlian GM, Saller DN Jr, Tumber MB, et al. Second-trimester maternal serum inhibin A concentrations in fetal trisomy 18 and Turner syndrome with and without hydrops. *J Prenat Diagn* 1999; 18: 1061–7.
19. Robertson DM, Stephenson T, Pruyers E, et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191: 97–103.
20. Ezeh UE, Moore HDM, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3066–74.

## Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani  
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Krankenhaus Sterzing  
I-39049 Sterzing, St. Margarethenstraße 24  
E-Mail: albrecht.giuliani@sb-brixen.it

# 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](#)