

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Einfluß von Xenoöstrogenen auf
sekretorische Funktionen von
Sertoli-Zellen**

Hayatpour J, Monsees TK

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (3) (Ausgabe
für Schweiz), 16-21*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (5) (Ausgabe
für Österreich), 20-27*

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

EINFLUSS VON XENOÖSTROGENEN AUF SEKRETORISCHE FUNKTIONEN VON SERTOLI-ZELLEN

Summary

Exposure to environmental pollutants may be one cause for the observed decrease in sperm counts. The detrimental effects on male reproduction may reflect a change in the function of Sertoli cells which play a crucial role in spermatogenesis. We investigated the in vitro response of immature rat Sertoli cells to the xenoestrogens bisphenol A, daidzein, and ethinylestradiol. Mitochondrial dehydrogenase activity was used to measure Sertoli cell viability, while production of lactate and secretion of inhibin B were used as general and specific cell markers. At concentrations between 0.1 nM and 1 µM, the

xenoestrogens tested did not induce significant alterations in Sertoli cell secretory parameters. At higher concentrations, bisphenol A caused a significant dose-dependent rise in lactate production. Daidzein and ethinylestradiol also enhanced lactate production to some extent. In addition, all estrogenic compounds analysed increased the secretion of inhibin B at concentrations around 3–10 µM. Such alterations in the physiology of the Sertoli cell may in turn lead to impaired spermatogenesis. In conclusion, the secretion of lactate and inhibin B by immature rat Sertoli cells seems to be useful and sensitive markers to explore potential Sertoli cell toxicants.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Belastung durch Umweltschadstoffe wird als eine mögliche Ursache für den beobachteten Rückgang in der Anzahl der Spermatozoen diskutiert. Eine Beeinträchtigung der Morphologie oder Physiologie der Sertoli-Zellen könnte dafür verantwortlich sein, da diese eine elementare Funktion für die Spermatogenese ausüben. Wir untersuchten in einem in vitro-Modell den Einfluß der Xenoöstrogene Bisphenol-A, Daidzein und Ethinylestradiol auf bestimmte Parameter von Sertoli-Zellen, die aus juvenilen Ratten präpariert wurden. Hierbei wurde die Zellvitalität, die Aktivität mitochondrialer Dehydrogenasen, sowie die Sekretion des Kohlenhydrats Laktat und des spezifischen, endokrinen Hormons Inhibin-B analysiert. Bei

Konzentrationen zwischen 0,1 nM und 1 µM bewirkten die untersuchten Xenoöstrogene keine signifikanten Veränderungen der genannten sekretorischen Sertoli-Zell-Parameter. Bei höheren Konzentrationen verursachte Bisphenol-A dagegen eine signifikante und dosisabhängige Steigerung der Laktat-Produktion. Daidzein und Ethinylestradiol erhöhten geringfügig die Laktatmenge im Zellkulturüberstand. Darüber hinaus steigerten alle untersuchten Xenoöstrogene im Bereich um 3–10 µM die Produktion von Inhibin-B. Solche Änderungen in der Physiologie der Sertoli-Zelle könnten schließlich zu einer gestörten Spermatogenese führen. Für die Untersuchung potentieller Sertoli-Zell-Noxen empfiehlt sich daher die Analyse der Sekretionen von Laktat und Inhibin-B durch juvenile Sertoli-Zellen der Ratte als nützliche und empfindliche Parameter.

EINLEITUNG

Als Umwelthormone oder endokrine Modulatoren werden Chemikalien bezeichnet, die entweder wie körpereigene Hormone wirken oder aber deren Wirkung antagonisieren können. Xenoöstrogene, also endokrine Modulatoren mit östrogenen Wirkung, stehen im Verdacht, für bestimmte Reproduktions- und Entwicklungsstörungen bei Tieren sowie für einen Rückgang der Spermatozenzahlen bei Säugern, einschließlich des Mannes, verantwortlich zu sein [1–3]. Sertoli-Zellen haben eine zentrale Bedeutung für die Spermatogenese. Dichte Zellverbindungen im basalen Bereich benachbarter Sertoli-Zellen, die sogenannte „Blut-Hoden-Schranke“, unterteilen das Keimepithel in zwei Bereiche. Für die verschiedenen Entwicklungsstufen der Keimzellen entsteht dadurch ein adluminales Kompartiment mit speziellen morphologischen und biochemischen Eigenschaften, das auch einen effektiven Schutz vor Fremdstoffen bietet. Andererseits müssen aber die meisten Nährstoffe, Hormone und Wachstumsfaktoren entweder von der Sertoli-Zelle selbst produziert und sezerniert werden, oder über spezielle Transportmechanismen aus der Peripherie oder aus dem Interstitium zu den Keimzellen geschleust werden. Die Sertoli-Zelle selbst ist damit für Schadstoffe zugänglich. In den meisten Spezies, einschließlich des Menschen, teilt sich die Sertoli-Zelle nur während der embryonalen, neonatalen und präpubertären Phase. Mit Einsetzen der Pubertät und damit der Ausbildung der

Blut-Hoden-Schranke sowie dem Auftreten der ersten meiotischen Keimzellen endet die Proliferation der Sertoli-Zellen. Da jede Sertoli-Zelle nur eine definierte Anzahl von Keimzellen unterstützen kann, ist die Menge der gebildeten Spermatozoen proportional zur Zahl der Sertoli-Zellen. Xenooestrogene können bei embryonalen oder juvenilen Labormäusen die FSH-Sekretion aus der Hypophyse vermindern und so die von diesem Hormon abhängige Teilungsrate der Sertoli-Zellen reduzieren [4]. Einige Schadstoffe, wie z. B. Phthalatester, Alkylphenole, Schwermetalle, Gossypol oder Pestizide (siehe Übersichten in [5, 6]) können zudem primär und direkt schädigend auf die Sertoli-Zelle einwirken. Angriffspunkte dieser Schadstoffe sind dabei u.a. die Formation oder Aufrechterhaltung der Blut-Hoden-Schranke, der Transport der Keimzellen innerhalb der Tubuli, die speziellen Verbindungen zwischen Keimzellen und Sertoli-Zelle oder die Sekretion von Hormonen und Nährstoffen aus der Sertoli-Zelle. Eine durch exogene Noxen veränderte Morphologie oder Physiologie des komplizierten Netzwerkes zwischen Sertoli-Zelle und Keimzelle kann zu einem vorzeitigen Ablösen unreifer Keimzellen, zum Absterben der Keimzellen und zu testikulärer Atrophie führen.

Wir haben den Einfluß der Xenooestrogene Bisphenol-A, Daidzein und Ethinylestradiol auf sekretorische Parameter von Sertoli-Zellen der Ratte untersucht. Insbesondere wurden dabei die Zellvitalität, die Aktivität mitochondrialer Dehydrogenasen sowie die Sekretion des Kohlenhydrats Laktat und des

spezifischen, endokrinen Hormons Inhibin-B analysiert.

MATERIAL UND METHODEN

Sertoli-Zellen wurden aus 18–21 Tage alten Sprague-Dawley-Ratten wie bereits beschrieben [7] präpariert und in einer Dichte von $10^6/\text{ml}$ in 24 well-Schalen ausplattiert. Am 6. Tag der Primärkultur wurden die Zellen für 24 h bzw. 48 h mit verschiedenen Konzentrationen der Xenooestrogene inkubiert. Die Östrogene wurden ausgehend von einer Stammlösung in Dimethylsulfoxid (DMSO) mit dem Zellkulturmedium (DMEM:Ham's F-12, 1:1, supplementiert mit 2×10^{-3} M L-Glutamin, $100 \text{ U} \times \text{ml}^{-1}$ Penicillin, $100 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$ Streptomycinsulfat, $10 \text{ ng} \times \text{ml}^{-1}$ Epidermal growth factor, $5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$ humanes Transferrin, $2 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$ Insulin, 10^{-8} M Hydrocortison, $200 \text{ ng} \times \text{ml}^{-1}$ Vitamin A, $200 \text{ ng} \times \text{ml}^{-1}$ Vitamin E, 10^{-8} M Testosteron) auf die benötigte Konzentration eingestellt. Die maximale Konzentration von DMSO in Medium oder Kontrolle war 0,1 %.

Die Aktivität mitochondrialer Dehydrogenasen als Marker der Zellvitalität wurde mittels MTT-Assay bestimmt [6]. Die unbehandelten Proben (Kontrollen) wurden dabei auf 100 % Vitalität normiert. Laktat im Zellkulturüberstand wurde mittels eines gekoppelten enzymatischen Assays gemessen [6, 8]. Der spezifische Sertoli-Zell-Marker Inhibin-B wurde über einen kompetitiven ELISA nach Angaben des Herstellers gemessen (Serotec Ltd., Oxford, UK). Dieser

ELISA benutzt zwei unterschiedliche monoklonale Antikörper, die gegen die Inhibin-Untereinheiten βB bzw. α gerichtet sind. Damit wird ausschließlich das physiologisch aktive Inhibin-B detektiert. Das Gesamtzellprotein wurde nach Lowry bestimmt (BioRad, Hercules, CA, USA).

Alle Experimente wurden mindestens drei Mal wiederholt, wobei vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden. Die gezeigten Daten entsprechen jeweils einem repräsentativen Experiment. Die statistische Analyse der Meßergebnisse erfolgte durch Student's t-Test oder Mann-Whitney-Test.

ERGEBNISSE

Einfluß auf die Vitalität der Sertoli-Zellen

Primärkulturen von Sertoli-Zellen, präpariert aus juvenilen Ratten, wurden über 24 h mit verschiedenen Konzentrationen der Xenooestrogene Bisphenol-A, Daidzein oder Ethinylestradiol inkubiert. Die Aktivität mitochondrialer Dehydrogenasen, als Marker der Vitalität der Zellen, wurde mittels MTT-Assay analysiert (Abb. 1). Bisphenol-A in Konzentrationen unterhalb von $50 \mu\text{M}$ zeigte keinen Einfluß auf die Zellvitalität. Dagegen wirkte Daidzein im Meßbereich zwischen $3,1$ und $50 \mu\text{M}$ leicht zytotoxisch. Es verringerte die Vitalität der Sertoli-Zellen konzentrationsabhängig um 10–25 %. Ethinylestradiol erhöhte im mikromolaren Bereich signifikant die Aktivität der mitochondrialen Dehydrogenase, was ein Hinweis

Abbildung 1: Einfluß einer 24 h Inkubation mit Xenoöstrogenen auf die Vitalität von kultivierten Sertoli-Zellen. Abgebildet sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung von jeweils 8 unabhängigen Messungen in Doppelbestimmung. *** zeigt hoch signifikante Unterschiede zur Kontrolle ($p < 0,001$), ** entspricht $p < 0,01$, * entspricht $p < 0,5$.

Zeit	Trinkmenge	Urinmenge	Nasse Vorlage	Zeit	Trinkmenge	Urinmenge	Nasse Vorlage
7.30				19.30			
8.00				20.00			
8.30				20.30			
9.00				21.00			
9.30				21.30			
0.00				22.00			
0.30				22.30			
1.00				23.00			
1.30				23.30			
2.00				24.00			
2.30				00.30			
3.00				01.00			
3.30				01.30			
4.00				02.00			
4.30				02.30			
5.00				03.00			
5.30				03.30			
6.00				04.00			
6.30				04.30			
7.00				05.00			
7.30				05.30			
8.00				06.00			
8.30				06.30			
9.00				07.00			
Total				Total			

Ergebnis: Trinkmenge pro 24 Std.
 Anzahl Blasenentleerungen (Miktionen)
 Durchschnittliche

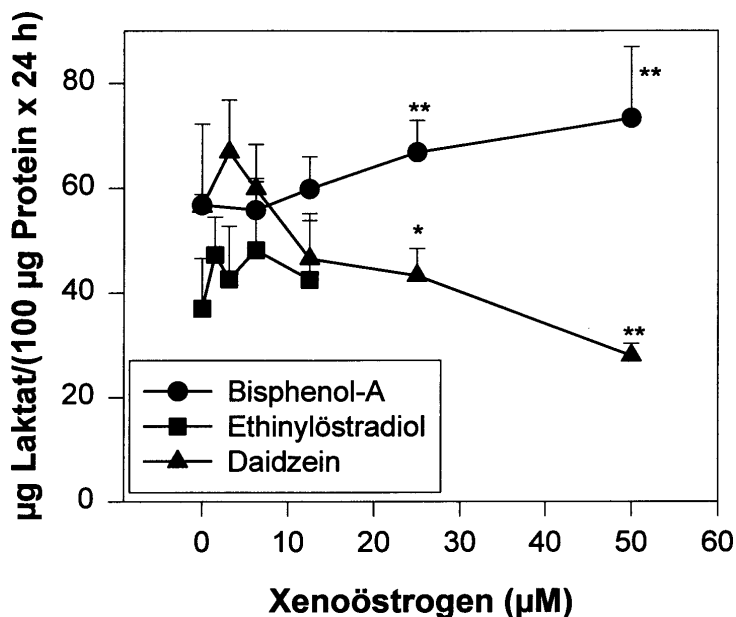
Ziel: Ideal zwischen 1500 – 2500 ml
 5 – 8 mal
 ...

auf eine zelluläre Stressreaktion ist.

Einfluß auf die Sekretion von Laktat aus Sertoli-Zellen

Eine signifikante dosisabhängige Steigerung der Laktatproduktion, die bis zu 30 % oberhalb der unbehandelten Kontrolle lag, wurde nach 24 h Inkubation mit Bisphenol-A beobachtet (Abb. 2). Ethinylestradiol verursachte dagegen nur eine geringe, nicht signifikante Erhöhung der Laktat-Menge im Zellkulturüberstand. Niedrige Konzentrationen von Daidzein (um 3 μ M) führten zu einer geringen Steigerung der Laktatsekretion. Die Exposition mit höheren Daidzein-Konzentrationen bewirkten dagegen eine signifikante Abnahme der sezernierten Laktat-Menge, was aber auf die Zytotoxizität des Phytoöstrogens in diesem Konzentrationsbereich zurückzuführen ist.

Abbildung 2: Laktat-Sekretion von Sertoli-Zellen nach einer 24 h Inkubation mit Xenoöstrogenen.



Einfluß auf die Sekretion von Inhibin-B aus Sertoli-Zellen

Geringe Konzentrationen (0,3 nM bis 3 μ M) von Bisphenol-A oder Daidzein führten zu keiner signifikanten Veränderung bei der Sekretion des Sertoli-Zell-spezifischen Hormons Inhibin-B (Abb. 3A). Höhere Konzentrationen dieser Xenoöstrogene führten aber zu einer gesteigerten Sekretion von Inhibin-B, die bei Bisphenol-A hoch signifikant war. Physiologische Konzentrationen von Ethinylestradiol (0,03–3 nM) bewirkten keine signifikante Änderung der Produktion von Inhibin-B (Abb. 3A). Bei höheren Konzentrationen wurde dagegen eine Steigerung der Inhibin-B-Menge im Zellkulturüberstand gemessen, die im niedrigen

mikromolaren Bereich signifikant war, bei sehr hohen Konzentrationen (25 μM) aber wieder zurückging (Abb. 3B).

DISKUSSION

Viele Chemikalien, mit denen der Mensch häufig in Kontakt kommt, besitzen östrogenartige Wirkung. So wird das Xenoöstrogen Bisphenol-A z.B. aus der Plastikinnenverkleidung von Konserven- und Getränkedosen freigesetzt und durchschnittlich mit einer Konzentration von etwa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (\cong 4,4 nmol/l) Körpergewicht [9] pro Tag mit der Nahrung aufgenommen. Das Isoflavon Daidzein kommt vorwiegend in Sojabohnen und daraus hergestellten Lebensmitteln vor. Die individuelle Exposition gegenüber Phytoöstrogenen hängt von den Ernährungsgewohnheiten ab, sie ist z. B. in Japan wesentlich höher

als in den USA. Als unbedenklich wird eine tägliche Aufnahme an Isoflavonen bis etwa 1 mg/kg (\cong 3,9 $\mu\text{mol}/\text{l}$ Daidzein) Körpergewicht angesehen [9]. Ethinylestradiol ist ein Hauptbestandteil oraler Kontrazeptiva und gelangt über die Körperausscheidungen auch in das Trinkwasser, wo Dosen bis 22 ng/l nachgewiesen wurden [10].

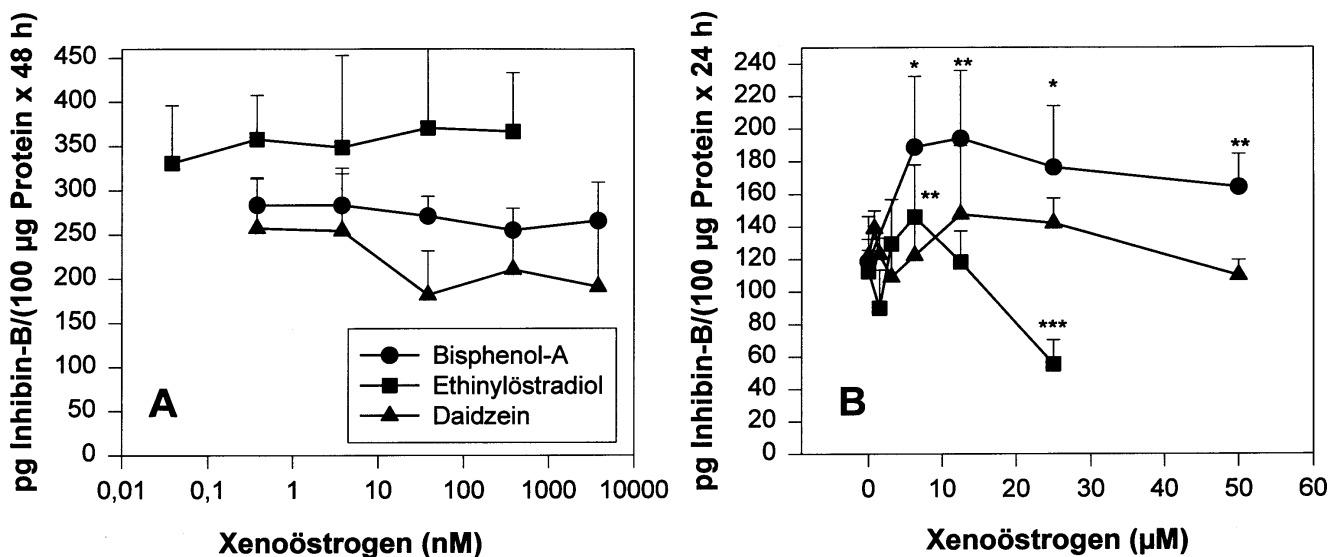
Daidzein bewirkt in vitro DNA-Schäden bei humanen Spermatozoen [11]. In vivo führt Bisphenol-A bei männlichen Ratten zu geringen morphologischen Änderungen des Reproduktionstraktes und zu einer Verringerung der Spermienproduktion [12–14].

Primärkulturen von Sertoli-Zellen sind ein nützliches in vitro-System bei reproduktionstoxikologischen Studien. Einige sekretorische Parameter der Sertoli-Zelle, wie z. B. das Kohlenhydrat Laktat und das Proteininhormon Inhibin-B, zeigen oftmals signifikante Ände-

rungen nach einer Noxen-Exposition. Laktat gilt als bevorzugtes Energiesubstrat für Spermatozyten und runde Spermatiden [15], während Inhibin-B über eine negative Rückkopplung mit der Hypophyse die Ausschüttung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) hemmt [16]. Bei einigen Schadstoffen, vor allem Gossypol, Phthalatester, Pestiziden, Nitroaromaten und bestimmten Schwermetallen, die nach in vivo-Applikation die männliche Reproduktion nachhaltig stören, wurde bereits eine direkte Wirkung auf Sertoli-Zellen nachgewiesen [5, 6, 17, 18].

Die genannten Xenoöstrogene, Bisphenol-A, Daidzein und Ethinylestradiol, führten in unserem in vitro-Testsystem bei niedrigen Konzentrationen ($< 1 \mu\text{M}$) zu keinen signifikanten Änderungen der untersuchten Sertoli-Zell-Parameter Zellvitalität sowie Sekretion von Laktat und Inhibin-

Abbildung 3: Inhibin B-Sekretion von Sertoli-Zellen nach Inkubation mit Xenoöstrogenen im niedrigen (A, 48 h; 0,000038–3,8 μM , entspricht 0,01–1000 ng/ml) sowie hohen Konzentrationsbereich (B, 24 h; 1,5–50 μM).



B. Dagegen bewirkten höhere Konzentrationen von Bisphenol-A eine markante und signifikante Erhöhung der Laktatmenge im Zellkulturüberstand. Auch Konzentrationen um 3 µM Daidzein erhöhten die Laktatproduktion. Diese Konzentration wurde z. B. im Plasma von Säuglingen gemessen, die Babynahrung auf Sojabasis erhielten [19]. Die Sekretion des Sertoli-Zell-spezifischen Hormons, Inhibin-B, wurde von allen untersuchten Xenoöstrogenen bei Konzentrationen um 3–10 µM erhöht, wobei die Änderungen bei Bisphenol-A und Ethinylestradiol signifikant waren.

Eine signifikante Erhöhung der Inhibin B-Produktion nach Gabe physiologischer Konzentrationen von β-Östradiol zu immaturren Sertoli-Zellen wurde kürzlich berichtet [20]. Die von uns analysierten Xenoöstrogene, Bisphenyl-A und Daidzein, aber auch das oral hochwirksame Ethinylestradiol zeigten in unserem System dagegen bei niedrigen Konzentrationen keine signifikanten Veränderungen der Inhibin-Produktion. Die beobachteten Effekte bei der Sekretion von Inhibin-B sowie bei Laktat traten erst bei mikromolaren Konzentrationen von Xenoöstrogenen auf. Sie sind daher eher auf Veränderungen in der Aktivität der für die Produktion oder Sekretion von Laktat bzw. Inhibin-B relevanten Enzyme zurückzuführen.

Insgesamt gesehen könnten die beobachteten Veränderungen der beschriebenen Sertoli-Zell-Parameter aufgrund der engen physiologischen Verflechtung innerhalb des Keimepithels zu einer gestörten Spermatogenese und damit zu einer Abnahme der

Spermienproduktion führen. Für die Untersuchung potentieller Sertoli-Zell-Noxen empfiehlt sich daher die Analyse der Sekretionen von Laktat und Inhibin-B durch juvenile Sertoli-Zellen der Ratte als nützliche und empfindliche Parameter.

DANKSAGUNG

Diese Arbeit wurde durch das Umweltbundesamt gefördert (FKZ 216 02 001/09). Die Autoren danken Frau G. Thiele für ihre kompetente technische Assistenz.

Literatur:

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992; 305: 609–13.
2. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392–5.
3. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (Suppl 4): 741–57.
4. Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP. Gestational and lactational exposure to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 1136–43.
5. Boekelheide K. Sertoli cell toxicants. In: Russel LD, Griswold MD (eds.) *The*

Sertoli Cell. Cache River Press, Clearwater, FL, 1993; 551–75.

6. Monsees TK, Franz M, Gebhardt S, Winterstein U, Schill WB, Hayatpour J. Sertoli cells as target for reproductive hazards. *Andrologia* 2000; 32 (in press).

7. Monsees T, Miska W, Schill WB. Digestion of bradykinin by rat Sertoli cell cultures. *J Androl* 1996; 17: 375–81.

8. Noll F. L (+) Lactate. In: Bergmeyer HU (ed). *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York, 1984; 582–8.

9. Deutsche Forschungsgemeinschaft. *Hormonally active agents in food*. Symposium, DFG-Senatskommission zur Beurteilung von Lebensmitteln. Wiley VCH, Weinheim, 1998.

10. Rurainski RD, Theiss HJ, Zimmermann W. Über das Vorkommen von natürlichen und synthetischen Östrogenen in Trinkwasser. *Gwf-Wasser/Abwasser* 1977; 118: 287–91.

11. Anderson D, Dobrzynska MM, Yu TW, Gandini L, Cordelli E, Spano M. DNA integrity in human sperm. *Teratol Carcinog Mutagen* 1997; 17: 97–102.

12. Vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV. A physiologically based approach to the study of bisphenol-a and other estrogenic chemicals on size of reproductive organs, daily sperm productions, and behavior. *Toxicol Indust Health* 1998; 14: 239–60.

13. Fisher JS, Turner KJ, Brown D, Sharpe RM. Effects of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 397–405.

14. Welshons WV, Nagel SC, Thayer KA, Judy BM, vom Saal FS. Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 12–25.

15. Jutte NHPM, Grootegoed JA, Rommerts FFG, van der Molen HJ. Exogenous lactate is essential for metabolic activities in isolated rat spermatocytes and spermatids. *J Reprod Fertil* 1981; 62: 399.

16. De Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod* 1989; 14: 239–60.

17. Monsees TK, Winterstein U, Schill WB. Influence of gossypol on the secretory function of cultured Sertoli cells. *Toxicol* 1998; 36: 813–6.

18. Monsees TK, Winterstein U, Hayatpour J, Schill WB, Miska W. Effect of heavy metals on the secretory function of testicular cells in culture. *J Trace Microprobe Techn* 1998; 16: 427–35.

19. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubl JE. Exposure of infants to phytoestrogens from soy-based infant formula. *Lancet* 1997; 350: 23–7.

20. DePuydt CE, Mahmoud AM, Dhooge WS, Schoonjans FA, Comhaire FH. Hormonal regulation of inhibin B secretion by immature rat Sertoli cell in vitro: possible use as a bioassay for estrogen detection. *J Androl* 1999; 214: 165–74.



Dr. rer. nat. Jaleh Hayatpour

Geboren 1957 in Langaroud, Iran. Studium der Chemie 1982 bis 1990 an den Universitäten Mainz und Bremen. 1991 bis 1994 Stipendiatin der Friedrich-Ebert-Stiftung. 1995 Promotion in Biochemie an der Universität Bremen (Prof. Dr. W. Thiemann). 1996 Tätigkeit als Post-Doc am Zentrum für Dermatologie und Andrologie der Justus Liebig-Universität Gießen (Gf. Direktor: Prof. Dr. Dr. med. habil. W.-B. Schill). Seit 1997 wissenschaftliche Mitarbeiterin ebenda.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Molekulare Wechselwirkung zwischen Umwelttoxinen und Enzymen, männliche Reproduktionstoxikologie, in vitro-Testsysteme (Daphnien, Zellkulturen).

Korrespondenzadresse:

*Dr. rer. nat. Jaleh Hayatpour
Zentrum für Dermatologie und Andrologie der Justus Liebig-Universität
Gießen
D-35392 Gießen, Gaffkystraße 14*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)