

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SEUFERT R, FISCHL F, POLLOW K, SCHAFFRATH M
*Inhibine und Aktivine - Hormonelle Faktoren mit großer
Bedeutung für die Frauenklinik*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (3) (Ausgabe
für Österreich), 12-15*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (3) (Ausgabe
für Schweiz), 9-12*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Inhibine und Aktivine – Hormonelle Faktoren mit großer Bedeutung für die Frauenklinik

R. Seufert¹, M. Schaffrath², F. Fischl³, K. Pollow²

Die Existenz der Inhibine – als nicht-steroidale hochwirksame Botenstoffe mit hypophysärer Suppressionswirkung auf Gonadotropine – wurde bereits 1932 von McCullagh im Zusammenhang mit Versuchen von wasserlöslichen Gonadenextrakten bei kastrierten Ratten postuliert. Nach Isolierung und Charakterisierung wurden sie wegen ihrer starken Hemmung der FSH-Sekretion im vorderen Hypophysenlappen als Inhibine bezeichnet. Neben der direkten hypophysären Wirkung sind mittlerweile weitere, überwiegend im Zusammenhang mit reproduktiven Funktionen stehende Wirkungen bekannt, die die Inhibine als hochaktive Substanzen auszeichnen. Aus der mittlerweile großen Zahl bekannter parakriner Effekte ist die Bedeutung von Inhibin B für die Selektion des dominanten Follikels besonders interessant, während das Inhibin A unmittelbar vor der Ovulation deutlich ansteigt und dann im Corpus luteum weiter synthetisiert wird. Weitere Beobachtungen zeigen Veränderungen für eine große Zahl pathophysiologischer Vorgänge z. B. die deutlich erhöhten Serumkonzentrationen bei Schwangerschaftshochdruck und dem HELLP-Syndrom, sowie bei Vorliegen eines Down-Syndroms. Die Inhibine sind exzellente Marker der ovariellen Stimulation unter rFSH und könnten mit ihren erhöhten Serumspiegeln bei Patientinnen mit PCO-Syndrom die oft sehr niedrigen FSH-Serumspiegel erklären. Die Inhibinforschung stellt zur Zeit ein sehr interessantes und aktuelles Arbeitsgebiet der experimentellen und klinischen Reproduktionsbiologie dar, mit vielen neuen Einblicken und interessanten Anwendungsmöglichkeiten. Wenn es gelingen sollte, die Inhibin- bzw. Aktivinwirkung pharmakologisch zu nutzen, könnten völlig neuartige pharmakologische Ansätze möglich werden, die aktuell erforscht werden.

From a factor present in a dog testis the field of inhibin and activin has grown dramatically in the last decade. The inhibins are endocrine factors released from the ovaries and a major regulator of FSH synthesis and secretion. The inhibins are heterodimeric proteins consisting of an alpha subunit combined with different β -subunits that inhibit the secretion of FSH from the pituitary. In the female inhibin A is produced by the selected preovulatory follicle and the corpus luteum, while inhibin B levels reflect the number of small growing follicles and reduced levels near menopause may causally relate to the increased monotopic rise in FSH. Both inhibins A and B are involved in many clinical disorders – for examples PCOS, ovarian cancer, preeclampsia – and they are highly interesting factors for a better understanding of pathophysiology. Activin is a stimulator of FSH release but has major roles as an autocrine and paracrine agent within many organs but particularly within the gonads. **J Fertil Reprod 2005; 15 (3): 12–15.**

Seit Mitte der 80er Jahre sind weit über 4000 Veröffentlichungen zum Thema Inhibine und Aktivine veröffentlicht worden, was die rasante Entwicklung auf dem Gebiet und das ungebrochene Interesse an dem Gebiet der Inhibin- und Aktivin-Forschung unterstreicht. Die Entwicklung wurde ausgelöst durch die Etablierung Liganden-spezifischer Assays für Inhibin A und B, das Monomer Pro-alpha-C und die Aktivine durch Groome und Mitarbeiter [1, 2].

Die wichtigste endokrine Funktion der Inhibine ist der direkte hemmende Effekt auf die hypophysäre FSH-Sekretion und Synthese, während die Aktivine als Gegenspieler zu einer deutlich gesteigerten Sekretion von FSH führen. Darüber hinaus sind eine Vielzahl recht unterschiedlicher parakriner und autokriner Effekte bekannt, die Inhibine und Aktivine als wichtige biologische Faktoren ausweisen. Mittlerweile liegen für eine große Zahl von Spezies entsprechende Beobachtungen über die FSH-Suppressionswirkung vor. So führt beispielsweise beim Schaf [3] Follikelflüssigkeit zu einem deutlichen FSH Abfall im Serum ohne Effekt auf die pulsatile LH-Sekretion, während beim Rhesusaffen rekombinantes Inhibin A in der frühen Follikelphase sowohl die FSH-Konzentrationen supprimiert, als auch zu einer insuffizienten Bildung eines Lutealkörpers führt [4].

Die Bedeutung der Inhibinwirkung für die Regulation des weiblichen Zyklus und für ihre Bedeutung für die moderne Reproduktionsmedizin zeigen die Immunisierungsexperimente. So führt die akute Immunneutralisation von Inhibin bei fast allen Spezies zu einem deutlichen Anstieg der FSH-Konzentration [5, 6] und Ishigame [7] berichtet

sogar über Superovulationen nach Wegfall der Inhibinwirkung. Diese Beobachtungen zeigen, daß bei der Frau neben dem Estradiol die Inhibine zentrale Faktoren der FSH-Steuerung sind und sich für Reproduktionsmediziner eine Beschäftigung mit dieser Substanzklasse lohnt. Darüber hinaus liegt mittlerweile eine Fülle von Beobachtungen zu Inhibinwirkungen in unterschiedlichen Krankheitsbildern der Frauenheilkunde vor, über die kurz berichtet werden soll.

Biochemie der Inhibine und Aktivine

Die biochemische und räumliche Struktur der Inhibine und Aktivine ist heute weitgehend aufgeklärt. So bestehen die Inhibine als heterodimerische Glykoproteine aus einer Alpha- und einer Beta-Kette, die über Disulfidbrücken zusammengehalten werden. Während die Alphakette bei allen Inhibinen konstant bleibt, unterscheiden sich verschie-

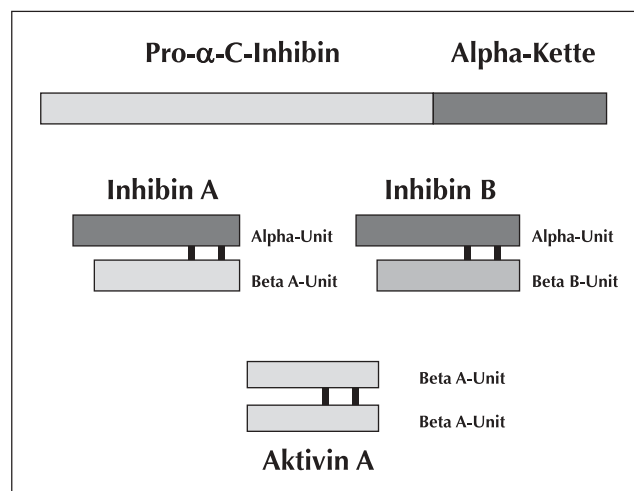


Abbildung 1: Strukturformel von Inhibin A, Inhibin B und Aktivin A

Aus der ¹Universitätsfrauenklinik Mainz, ²Abt. für Experimentelle Endokrinologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, ³Univ. Frauenklinik Wien, derzeit Gastprofessor an der Universitätsfrauenklinik Mainz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Rudolf Seufert, Universitätsfrauenklinik der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, D-55101 Mainz, E-mail: seufert@mail.uni-mainz.de

dene Inhibine in der Beta-Kette (Inhibin A, Inhibine B, Abbildung 1), während auch weitere Beta-Ketten in jüngster Zeit beschrieben wurden. Die Größe der reifen Subunits der Inhibine beträgt für die Alpha-Subunit 133 AS, für die β A-Subunit 116 und die β B-Subunit 115 AS.

Die Aktivine sind Homo- bzw. Heterodimere der Beta-Kette und werden als Aktivin A, Aktivin B oder Aktivin AB unterschieden (Abbildung 1).

Inhibine und die Aktivine werden heute als Mitglieder der TGF-Beta-Superfamilie gesehen, wobei die Aktivine einige der Inhibinwirkungen antagonisieren. Sie besitzen darüber hinaus Bedeutung für die Embryogenese und hier besonders für die Osteogenese, Hämatogenese und für die Apoptose des Hepatozyten. Follistatin gilt als Bindungsprotein des Aktivins und in geringerem Maße für die Inhibine – wahrscheinlich aber ohne eigene intrinsische Wirkung. Follistatinkonzentrationen haben deshalb für die Interpretation der Aktivinaktivitäten Bedeutung. Das Follistatin ist kein Mitglied der TGF-Beta-Familie und existiert in zwei monomeren Formen von 288 KD und 315 KD.

Für die Inhibine stellt sich die Signalvermittlung an die Targetzelle recht kompliziert dar. So sind große Anstrengungen unternommen worden, den Rezeptormechanismus für die TGF-beta-Superfamilie aufzuklären. Aus diesen Untersuchungen ist ein generelles Modell für TGF- β , aber auch für Aktivin hervorgegangen, das wie folgt zusammengefaßt werden kann: Der dimerisierte Ligand bindet an eine transmembrane Serin/Threonin-Kinase, als Typ-II-Rezeptor bezeichnet. Der aktivierte Typ-II-Rezeptor zieht eine weitere Serin/Threonin-Kinase an sich heran, die gleichzeitig phosphoryliert wird. Diese Kinase wird als Rezeptor Typ I bezeichnet. Der so aktivierte Typ-I-Rezeptor phosphoryliert intrazelluläre Signalproteine der sogenannten Smad-Familie. Die aktivierten Smads assoziieren mit Co-Smads, die zusammen in den Zellkern translozieren, wo sie mit Co-Repressoren bzw. Co-Aktivatoren Einfluß auf die Transkription nehmen. Ob dies in vollem Umfang auf die Inhibinrezeptoren zutrifft, wird aktuell kontrovers diskutiert.

Da die Aktivine als dimere Verbindungen sich aus β -Subunits zusammensetzen, also somit in Teilaspekten strukturelle Identität zu den Inhibinen aufweisen, und gleichzeitig zu den Inhibinen auf weiten Feldern antagonistisch wirken, wurde lange Zeit vermutet, daß die Inhibine über die β -Subunit am gleichen Rezeptor wie Aktivin anknüpfen und ihre antagonistische Wirkung über Kompetitionsmechanismen entfalten.

Die Affinität von Inhibin A gegenüber den Isoformen des Aktivin-Rezeptors Typ II ist 2- bis 10-fach niedriger als für Aktivin. Das würde bedeuten: Wenn der Mechanismus über reine Competition erklärt werden soll, muß Inhibin in einem exzessiven Konzentrationsüberschuß in der Zielzelle präsent sein. Dies trifft für zahlreiche Systeme nicht zu. Inhibin ist verglichen mit Aktivin entweder äquimolar oder in niedrigeren Konzentrationen vorhanden. Darüber hinaus sind eine Reihe von Aktivin-sensitiven Zelllinien bekannt, in denen Inhibine, auch in sehr hohen Konzentrationen, keine Wirkung entfalten. Das bedeutet, daß Inhibine ihre Wirkung nicht allein durch kompetitive Mechanismen am Aktivin-Rezeptor Typ II vollziehen, sondern darüber hinaus spezielle Inhibin-Bindungsproteine eine Rolle spielen, die zur Zeit noch weitgehend unbekannt sind.

Klinische Bedeutung der Inhibine

Als eines der wichtigsten Ergebnisse auf dem Felde der Reproduktionsmedizin ist hervorzuheben, daß Inhibin A und Inhibin B in unterschiedlicher Weise über die Zeitspanne des Menstruationszyklus beim Primaten reguliert wird: Inhibin B weist die höchsten Konzentrationen in der frühen bis mittleren Proliferationsphase auf, verbunden mit einem diskreten Konzentrationspeak in Zyklusmitte, während Inhibin A in der Sekretionsphase höchste Konzentrationen aufweist. Dieser wichtige physiologische Vorgang führte zu der Vermutung, daß die kleinen antralen Follikel Synthesstätte für Inhibin B sind, während Inhibin A in den großen sprungreifen Follikeln bzw. in den luteinisierten Granulosazellen produziert wird.

Daß die Inhibin-B-Wirkung unter klinischen Bedingungen nicht zu vernachlässigen ist, zeigen Untersuchungen der Mainzer Arbeitsgruppe [8], die eine inverse Korrelation zwischen der Freisetzung von FSH nach GnRH-Stimulation und der basalen Inhibin B-Konzentration bei anovulatorischen Patientinnen fanden. Offenbar sind Inhibineffekte auch unter klinischen Bedingungen von Relevanz. Um so mehr überrascht, daß sich nur wenige Arbeitsgruppen ausführlich mit diesen Faktoren in klinischen und experimentellen Studien beschäftigen. Einige klinische Beispiele für den diagnostischen Einsatz der Inhibine auf dem weiten Feld der Reproduktionsmedizin und Frauenheilkunde seien nachfolgend, ohne den Anspruch auf Vollständigkeit, angeführt.

Inhibine als Marker der ovariellen Stimulation

Im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken wie IVF und ICSI sind die Inhibine exzellente Marker der ovariellen Stimulation mit rFSH in der Low- oder High-dose-Strategie. Seifer et al. [9, 10] konnten beispielsweise zeigen, daß Inhibin B, am dritten Tag eines normalen Menstruationszyklus gemessen, als Prädiktor für die ovarielle Reserve und den erfolgreichen Abschluß einer IVF-Stimulation verwendet werden kann.

Seifer differenzierte sein Kollektiv an IVF-Patientinnen in zwei Gruppen: die eine Gruppe lag oberhalb eines cut off-Wertes für Inhibin B von 45 pg/ml, die andere unterhalb. Die Gruppe mit den höheren Inhibin B-Werten führte zu höheren Schwangerschaftsraten und niedrigeren Abortraten. Die Mainzer Arbeitsgruppe konnte 2001 [11] an einem Kollektiv von IVF-Patientinnen demonstrieren, daß nur die Gruppe, die unter rFSH-Stimulation sprungreife Follikel ausbildete, frühzeitig einen hochsignifikanten Anstieg von Inhibin B verursachte, während die sog. Non-Responder-Gruppe, die keine sprungreifen Follikel ausbildete, keine Veränderungen der Inhibinkonzentrationen zeigte. Eine aktuelle neue Studie der Mainzer Arbeitsgruppe mit einer größeren Patientenzahl bestätigt diese Beobachtung (Abbildung 2).

Inhibine bei PCOS

Sehr eindrucksvoll wird die Beteiligung der Inhibine bei einer häufigen gynäkologisch-endokrinologischen Erkrankung, dem polyzystischen Ovar-Syndrom (PCOS), deutlich. Das PCOS ist charakterisiert durch Oligomenorrhoe und Anovulationen, Androgenbelastung, niedrige FSH- und hohe LH-Werte sowie einen gestörten Glukosehaushalt mit einer deutlichen Insulinresistenz. Die Bedeutung der Inhibine für pathophysiologische Fragestellungen konnte durch eigene Beobachtungen an über 35 PCOS-Patientinnen gezeigt werden, die signifikant vermehrt Inhi-

bin A und Inhibin B synthetisierten, so daß ein direkter Effekt auf die gestörte Gonadotropinsekretion vermutet werden muß (Abbildung 3).

Inhibin A zeigt in der Gravidität deutlich erhöhte Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom. Während der Schwangerschaft werden die Inhibine ganz überwiegend im Trophoblast synthetisiert und steigen deutlich im maternalen Serum an, um postpartal rasch wieder abzufallen [12, 13]. Während sich keine Unterschiede für unauffällige und chronisch hypertone Patientinnen finden, zeigten Präeklampsiepatientinnen und besonders ausgeprägt HELLP-Syndrom-Patientinnen statistisch auffällig höhere Serumspiegel für Inhibin A und Aktivin A. Die deutlich erhöhten Inhibin A-Serumspiegel zeigen auf die Bedeutung der Plazenta für die Pathogenese der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms hin und könnten zusammen mit der erhöhten Aktivin A-Konzentration als Kompensationsversuch interpretiert werden, findet sich doch meistens eine verkleinerte und nutritiv eine bessere differentialdiagnostische Klassifikation in der Schwangerschaft und – in der Zusammenschau mit anderen Parametern – scheint die Etablierung eines Frühtests möglich.

Inhibin B verbessert deutlich die Sensitivität von hormonellen Screeninguntersuchungen für das Down-Syndrom und wird im angloamerikanischen Bereich hierzu zunehmend eingesetzt.

Da die Inhibine ganz überwiegend in Granulosazellen synthetisiert werden, lag es nahe, Inhibinaktivitäten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zu untersuchen. Eine weitere Verbindung zur Onkologie war die Beobachtung, daß Knock-Out-Mäuse für die α -Kette regelmäßig Keimstrangtumoren und Nebennierenneoplasien in Kombination mit hohem FSH entwickelten [14]. Dies ließ vermuten, daß die α -Kette als Tumorsuppressor agierte, wobei Nachfolgestudien dem erhöhten FSH selbst keine Bedeutung für die Tumorinduktion zuweisen konnten [15]. Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Beobachtungen zeigen aber klinische und histopathologische Studien an humanen Ovarialkarzinomen, daß hier Inhibine in deutlichen Konzentrationen synthetisiert werden, was ihre Bedeutung als Tumorsuppressoren wieder relativiert.

So beschreibt Robertson 1999 [16] bei allen Patientinnen mit Granulosazelltumoren deutlich erhöhte Inhibin A-, Inhibin B- und meist auch erhöhte Pro-alpha C-Konzentrationen, während muzinöse Tumoren in 60–70 % erhöhte Serumkonzentrationen zeigten. Seröse Karzinome wiesen nur in 35 % im RIA und in < 15 % im EIA erhöhte Serumkonzentrationen auf. Immunhistologisch konnte sowohl für Granulosazelltumoren und muzinöse Tumoren [17] wie auch im Stroma [18] von epithelialen Ovarialkarzinomen die α -Kette und eine Inhibin A-Synthese nachgewiesen werden. Offenbar können Ovarialkarzinome eine Vielzahl von „Inhibin-related Peptides“ synthetisieren. Ähnliche Ergebnisse bei Serumbestimmungen für Granulosazelltumoren beschreiben Boggess [19] und Lambert-Messerlian [20] die besonders hohe Konzentrationen für das Inhibin B bei Granulosazellen finden, während nur bei 13 % aller Patientinnen mit serösen Karzinomen erhöhte Konzentrationen gemessen werden konnten. Ob trotz der nachweisbaren Inhibinsynthese eine reduzierte Inhibinwirkung Bedeutung für die Pathogenese des Ovarialkarzinoms besitzen könnte, ist erst durch Studien zur Funktion der Inhibinrezeptoren in diesen Tumoren zu klären, denn eine verminderte Inhibinwirkung könnte auch durch den Verlust der Inhibinrezeptoren im Ovarialtumor bedingt sein. Hier ergeben sich sehr interessante und neue Fragen zur Pathogenese des Ovarialkarzinoms.

Aktuelle Forschungsprojekte

Tiefer gehende Einsichten in die Signaltransduktion der Inhibine und die Charakterisierung der Inhibinrezeptoren könnten die starken Inhibineffekte auch klinisch nutzbar machen.

So könnte der Einsatz von Inhibinantagonisten zu einer deutlich verbesserten FSH-Sekretion führen. Dies könnte die Follikelreifung unterstützen und neue Ansatzpunkte für die Sterilitätstherapie liefern. Andererseits könnten Inhibinagonisten über eine vermehrte FSH-Suppression die Follikelreifung hemmen und damit sowohl ein neues anti-konzeptionelles Prinzip ermöglichen – aber auch durch eine Senkung der Estradiolkonzentration prämenopausaler Patientinnen beim Mammakarzinom anwendbar sein. Die pharmakologische Nutzung der Inhibinwirkung könnte somit neue Therapieansätze für die gynäkologische En-

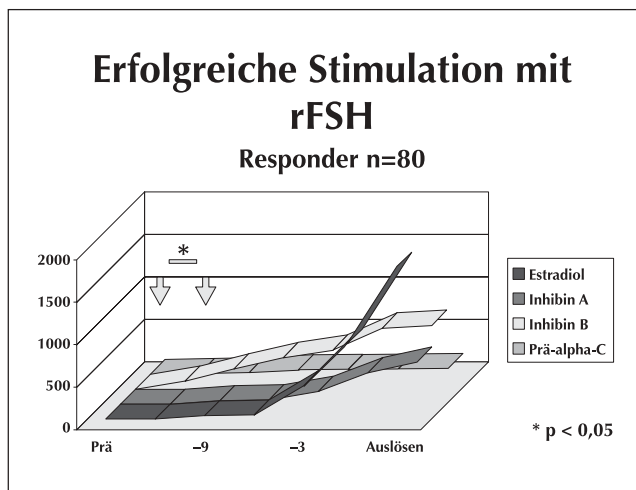


Abbildung 2: Veränderungen der Serumkonzentrationen unter FSH-Stimulation: Inhibin B steigt als frühester Parameter signifikant an.

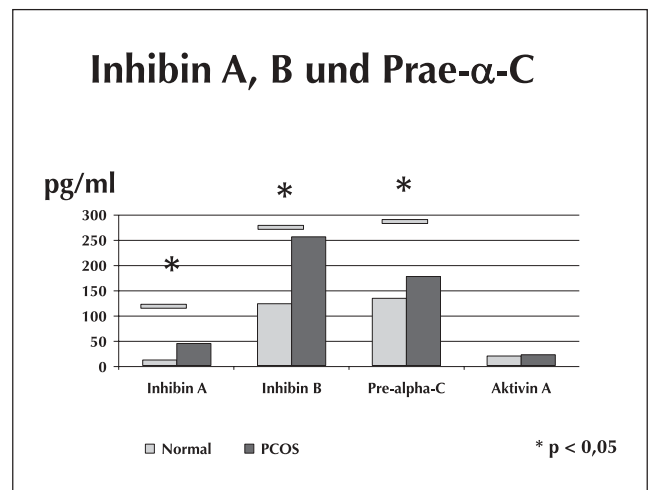


Abbildung 3: Serumkonzentrationen von Inhibin A, Inhibin B, Prä-alpha C und Aktivin A bei Patientinnen mit PCOS und unauffälligen Patientinnen

dokrinologie bringen, was bedeutet, daß wir es hier mit sehr interessanten Proteohormonen zu tun haben.

Literatur:

1. Groome NP, Illingworth P, O'Brien M, Priddle J, McNeilly AS. 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.
2. Groome N, Evans L, Cranfield M, Tsigos A. Immunoassays for Inhibins and Activins. In: Filicori M. *Endocrine Basis of Reproductive Function*. Bologna, 2000; 139–50.
3. Wallace JM, Martin GB, McNeilly AS. Changes in the secretion of LH pulses, FSH and prolactin during the preovulatory phase of the oestrous cycle of the ewe and the influence of treatment with bovine follicular fluid during the luteal phase. *J Endocrinol* 1988; 116: 123–35.
4. Molskness TA, Woodruff TK, Hess DL, Dahl KD, Srouffer RL. Recombinant human inhibin A administered early in the menstrual cycle alters concurrent pituitary and follicular plus subsequent luteal function in rhesus monkeys. *Endocrinology* 1996; 81: 4002–6.
5. Mann G, Campbell BK, McNeilly AS, Baird DT. The role of inhibin and estradiol in the control of FSH secretion in the sheep. *J Endocrinol* 1992; 133: 381–91.
6. Fraser HM, Groome NP, McNeilly AS. FSH-inhibin B interaction during the follicular phase of the primate menstrual cycle revealed by GnRH antagonist and anti-estrogen treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1365–9.
7. Ishigame H, Medan MS, Watanabe G, Shi Z, Kishi H, Arai KY, Taya A. A new alternative method for superovulation using passive immunization against inhibin in adult rats. *Biol Reprod* 2004; 71: 236–43.
8. Casper FW, Seufert RJ, Pollow K. Inverse correlation between baseline inhibin B and FSH after stimulation with GnRH: a study of serum levels of inhibin A and B, pro alpha-C and activin A in women with ovulatory disturbances before and after stimulation with GnRH. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 77–84.
9. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110–4.
10. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72: 63–5.
11. Casper FW, Seufert RJ, Schaffrath M, Pollow K. Concentrations of inhibins and activin in women undergoing stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone for in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001; 75: 32–7.
12. Seufert R, Neubert S, Tanner B, Schaffrath M, Pollow K, Kölbl H. Inhibins and Activin A in hypertensive Disorders of Pregnancy and HELLP-Syndrom. *Zentralbl Gynaekol* 2004; 126: 148–53.
13. Silver HM, Lambert-Messerlian GM, Star JA, Hogan J, Canick JA. Comparison of maternal serum total activin A and inhibin A in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestationally hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1131–7.
14. Matzuk MM, Finegold M, Su JG. Alpha-inhibin is a tumor-suppressor gene with gonadal specificity in mice. *Nature* 1992; 360: 313–9.
15. Kumar TR, Palapattu G, Wang P, Woodruff TK, Boime I, Byrne MC, Matzuk MM. Transgenic models to study gonadotropin function: the role of FSH in gonadal growth and tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 851–65.
16. Robertson DM, Cahir N, Burger HG, Marners P, Groome N. Inhibin forms in serum from postmenopausal women with ovarian cancer. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 381–6.
17. Gurusinghe CJ, Healy DL, Jobling T, Marners P, Burger HG. Inhibin and activin are demonstrable by immunohistochemistry in ovarian tumor tissue. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 27–32.
18. Zhong 1999.
19. Bogges JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and diseases status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 64–9.
20. Lambert-Messerlian GM, Steinhoff M, Zheng W, Caick JAGajewski WH, Seifer DB, Schneyer AL. Multiple immunoreactive inhibin proteins in serum from postmenopausal women with epithelial ovarian cancer. *Gyn Oncol* 1997; 65: 512–6.

PD Dr. med. Rudolf Seufert

Von 1984 bis 1990 Facharztausbildung zum Frauenarzt bei Prof. Friedberg und Prof. Knapstein an der Universitätsfrauenklinik Mainz. 1992–1993 Zusatzausbildung Medizinische Informatik. Von 1994 bis 1999 Funktionsoberarzt an der Uni Frauenklinik Mainz mit Schwerpunkt operative Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. 2000 Habilitation über experimentelle Modelle der Präeklampsie und Propfpräeklampsie. Seit 2000 klinischer Oberarzt an der Mainzer Universitätsfrauenklinik. Derzeit Aufbau des klinischen Schwerpunkts „Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ zusammen mit Prof. Dr. Fischl und Prof. Dr. Pollow. Mehrere Wissenschaftspreise, über 300 Publikationen.



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](#)