

112

Wiener Tierärztliche Monatsschrift

Separatabdruck aus 71. Jahrgang, 1984, Heft 3 (S. 90—94)

Alle Rechte vorbehalten. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages diesen Sonderdruck oder Teile davon nachzudrucken oder auf sonstige Weise zu vervielfältigen. Verlag Ferdinand Berger & Söhne Gesellschaft m. b. H., Horn.

Medieninhaber: Wiener Gesellschaft für veterinärmedizinische Publizistik.
Druck und Verlag: Ferdinand Berger & Söhne Gesellschaft m. b. H.,
Wiener Straße 21—23, A-3580 Horn, Printed in Austria.

Aus dem Institut für Biochemie der Veterinärmedizinischen Universität Wien und dem Ludwig-Boltzmann-Institut für Veterinärmedizinische Endokrinologie (Vorstand bzw. Leiter: O. Univ.-Prof. Dr. E. Bamberg)

Androgengehalt im Blut von Stieren in der präpubertären Phase ¹⁾

Von E. Möstl, H. S. Choi, P. Brunauer und E. Bamberg

Einleitung

Über die genaue Definition des Begriffes Pubertät besteht noch keine Übereinstimmung. Es ist wohl am einfachsten, sie als den Zeitraum zu bezeichnen, in dem ein Tier fortpflanzungsfähig wird (7).

Der Pubertät gehen endokrine Veränderungen im Hoden und Zentralnervensystem voraus. So kommt es bereits vor der Pubertät zum Anstieg der Testosteronkonzentration im Blut der Stierkälber (1, 3, 9). Die Testosteronsekretion erfolgt beim Stier nicht diurnal wie beim Menschen oder Pferd (17), sondern episodisch, d. h. es treten Testosteronpeaks im peripheren Blut unabhängig von Tageslichtlänge, Schlaf oder Fütterung mit einer für das Einzeltier charakteristischen Frequenz und Amplitude auf.

Testosteron ist das von den Leydigzellen des adulten Stierhodens hauptsächlich sezernierte Androgen.

In der Peripherie bewirken Androgene über eine Stimulierung der Proteinsynthese das Wachstum bzw. die Ausbildung der primären und sekundären Ge-

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen in der wissenschaftlichen Sitzung der Österreichischen Gesellschaft der Tierärzte am 21. Jänner 1983 in Wien.

schlechtsmerkmale (6). Im Zentralnervensystem schaffen zum Auftreten spezifischer sexueller Verhaltensweisen führen. Die Steuerung der Androgenproduktion des Hodens erfolgt durch das Luteinisierende Hormon (16).

Untersuchungen des Steroidhormongehaltes im Hodengewebe bzw. Inkubationsstudien ergaben, daß während der sogenannten Proliferationsphase des Stierhodens (8.—20. Lebenswoche) von diesem vorwiegend Androstendion gebildet wird, während es in der Präpubertätsphase (20.—32. Lebenswoche) zu einer vermehrten Testosteronbildung auf Kosten der Androstendionbildung kommt (9).

Androgene die Voraussetzung dafür, daß gewisse Reize

Bei Untersuchungen über die endokrinen Mechanismen der Pubertät bestimmten daher verschiedene Autoren neben den Testosteron- auch die Androstendionkonzentrationen im Blut von Stierkälbern (1, 4, 5, 9, 10, 14). Möstl u. M. (11) beobachteten eine rasche Umwandlung (Halbwertszeit ca. 6 Min.) von Androstendion in Epitestosteron (ein nur schwach wirksames Androgen) durch Rindererythrozyten. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Untersuchung die Eignung der Epitestosteronbestimmung als Parameter der Androstendionsekretion des Hodens geprüft.

Material und Methodik ²⁾

Die Untersuchungen wurden an 10 Fleckviehtieren im Alter von 8–40 Wochen durchgeführt. Alle 14 Tage erfolgte in einstündigen Intervallen von 8.30 Uhr bis 16.30 Uhr die Blutprobenentnahme in heparinisierten Röhrchen. Zusätzlich wurden an einem Tag von drei postpubertären Fleckvieh-ochsen acht Blutproben ebenfalls in einstündigen Intervallen entnommen.

Der Radioimmunoassay für Epitestosteron wurde nach der Methode von Möstl u. M. (12), der für Testosteron nach der Methode von Nieschlag u. Loriaux (13) durchgeführt.

Für die Darstellung der durchschnittlichen Hormonkonzentrationen von der 8. bis zur 40. Lebenswoche wurden Mittelwerte und Standardfehler der Androgenkonzentrationen aus allen Blutentnahmen jeder Lebenswoche berechnet. Als Parameter der mittleren Tagesvariationen der jeweiligen Hormonkonzentrationen wurde an jedem Entnahmetag der höchste und der niedrigste Wert eines Tieres ausgesucht und davon die Mittelwerte und Standardfehler in den jeweiligen Altersgruppen berechnet (Tagesmaxima bzw. Tagesminima).

Ergebnisse

Die Epitestosteronkonzentrationen stiegen von 0,8 ng/ml in der 8. Lebenswoche auf etwa 3 ng/ml in der 16. Woche, sanken dann kontinuierlich auf 0,5 ng/ml in der 26. Lebenswoche ab und blieben bis zum Versuchsende niedrig (Abb. 1).

Die Testosteronwerte lagen bis zur 16. Lebenswoche unter 1 ng/ml, dann erfolgte ein kontinuierlicher Anstieg

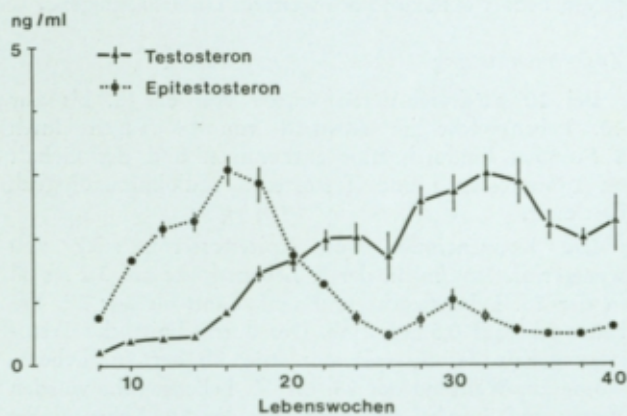


Abb. 1. Konzentration von Epitestosteron und Testosteron im Blut von 8–40 Wochen alten Stieren ($\bar{x} \pm s$ aller Probenentnahmen der jeweiligen Altersgruppen).

²⁾ Für die Ermöglichung der Versuchsdurchführung am Bundes-Versuchsgut Königshof sind die Autoren Herrn Min-Rat Dr. F. Rittmannsperger und Herrn Dr. W. A. Pibler zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. F. Fischerleitner (Bundesanstalt für künstliche Besamung in Wels) danken wir für die Entnahme der Blutproben von Ochsen. Am EDV-Zentrum der Veterinärmedizinischen Universität Wien (Vorstand: O. Univ.-Prof. Dr. G. Keck) wurde dankenswerterweise die statistische Auswertung der Daten durchgeführt.

auf etwa 3 ng/ml in der 32. Lebenswoche (Abb. 1). Mit dem Beginn des Testosteronanstieges sank also die Epitestosteronkonzentration im peripheren Blut ab.

Ab der 18. Woche wies Testosteron beim Großteil der Tiere bereits episodische Konzentrationsänderungen auf (Abb. 2). In diesem Zeitraum kam es zum Anstieg der Maximalwerte, während die Tagesminima praktisch unverändert blieben. Die Abbildung 3 zeigt die rasch fluktuierende Testosteronkonzentration während des 8 Stunden dauernden Zeitraumes der Probenentnahme bei einem Tier. Dieses Sekretionsmuster von Testosteron während eines Tages war bei den untersuchten Stieren individuell verschieden (episodische Testosteronsekretion).

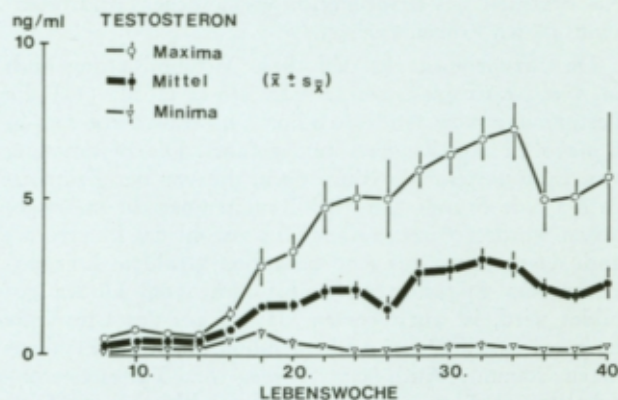


Abb. 2. Tagesvariationen der Testosteronkonzentration bei Stieren von der 8. bis 40. Lebenswoche. Dargestellt sind die durchschnittlichen Tageskonzentrationen sowie die Mittelwerte und Standardfehler ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der Tagesmaxima bzw. Tagesminima.

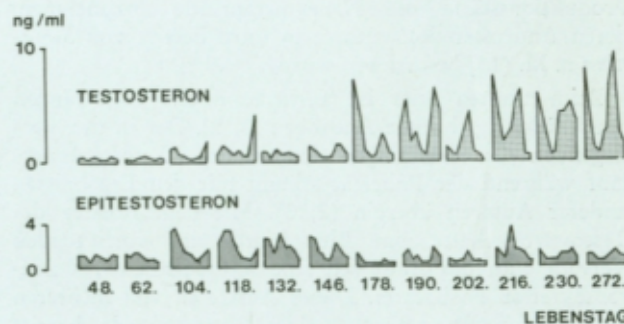


Abb. 3. Tagesvariationen der Testosteron- bzw. Epitestosteronkonzentration im Blut eines Stieres an verschiedenen Lebenstagen.

Die Summe der beiden Androgene Epitestosteron und Testosteron stieg bis zur 16. Lebenswoche an und blieb dann bis zum Ende des Versuchszeitraumes auf diesem Niveau.

In den Blutproben der Ochsen war Testosteron nicht nachweisbar ($< 0,06$ ng/ml), während die Epitestosteronkonzentration durchschnittlich $0,28 \pm 0,02$ ng/ml betrug ($\bar{x} \pm s_x$; $n = 24$).

Diskussion

Lindner (8) sowie McCarthy u. M. (9) fanden, daß Androstendion im Kälberhoden das mengenmäßig überwiegende Androgen ist. Da Androstendion im Rinderblut rasch (Halbwertszeit ca. 6 Min.) in Epitestosteron umgewandelt wird (11), ist die Androstendionbestimmung ohne Hemmung der Umwandlung nicht aussagekräftig, da bei einer durchschnittlichen Dauer von 15 Min. für Blutentnahme und Zentrifugation nur mehr ein Bruchteil des ursprünglich vorhandenen Androstendions in den Proben vorliegt.

Da anzunehmen ist, daß diese Metabolisierung auch in vivo stattfindet, wurde von Möstl u. M. (11) die Bestimmung von Androstendion und Epitestosteron in Blutproben von Rindern durchgeführt. Die Bestimmung von Epitestosteron in Blutproben, die vor der Zentrifugation eine Stunde lang bei Raumtemperatur stehen gelassen worden waren, erfaßt nun sowohl das in vivo als auch das in vitro aus Androstendion gebildete Epitestosteron. Da Epitestosteron selbst nicht vom Hoden gebildet wird, ist anzunehmen, daß es aus der Umwandlung von testikulärem Androstendion durch die Erythrozyten stammt. Auch der Anstieg des Epitestosteron gehaltes im Blut nach GnRH-Verabreichung an Stiere (12) ist ein Indiz für die überwiegend testikuläre Herkunft der Vorstufen dieses Androgenmetaboliten.

Die Untersuchungen der Plasmaproben von Ochsen zeigten, daß auch bei diesen Tieren geringe Epitestosteronmengen vorhanden waren. Daher ist als zusätzliche Produktionsstätte die Nebennierenrinde anzunehmen, deren Androstendionsynthese in vitro bereits von Simonian u. M. (18) beschrieben wurde.

Beim adulten Stier ist Testosteron das vom Hoden hauptsächlich gebildete Androgen (8, 9). Der in den vorliegenden Untersuchungen festgestellte Testosteronverlauf während der Pubertät stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (2, 3). Mit dem Anstieg des Testosteron gehaltes im Blut wurde im vorliegenden Versuch auch das Einsetzen einer episodischen Testosteronsekretion beobachtet. Dieses Auftreten von mehreren Testosteronpeaks während eines Tages wurde bereits von anderen Autoren beschrieben (21, 22) und zeigt die Notwendigkeit kurzer Probenentnahmeintervalle bei der Untersuchung von Androgenen beim Stier. Anhand nur einer Probe kann demnach keine Aussage über die Testosteronsekretion des Hodens getroffen werden.

Die Summe von Epitestosteron (als Indikator der Androstendionsekretion des Hodens) und Testosteron stellt einen Parameter für den Gesamtandrogengehalt

des Blutes dar, da damit die beiden hauptsächlich vom Hoden gebildeten Androgene erfaßt werden. Die Gesamtandrogenkonzentration im peripheren Blut zeigte bis zur 16. Lebenswoche eine steigende Tendenz. In dieser Zeitspanne, der sogenannten Proliferationsphase des Hodens, kommt es in den intertubulären Arealen zur Differenzierung mesenchymaler Zellen in Leydigzellen (19). In weiterer Folge kam es zu keinem mengenmäßigen Anstieg der Androgene im Blut, sondern das nur schwach wirksame Epitestosteron wurde durch das stärker wirksame Androgen Testosteron ersetzt.

Dieser während der späten präpubertären Phase gleichbleibende Androgengehalt im Stierblut steht in Übereinstimmung mit dem Verlauf der LH-Konzentration in diesem Zeitraum (3, 15). Diese zeigt nur einen geringgradigen Anstieg, so daß angenommen werden kann, daß der Hoden in der präpubertären Phase einer annähernd gleichen LH-Konzentration ausgesetzt ist wie in der postpubertären Phase.

Über die Wirkung der präpubertär aus dem Hoden ausgeschiedenen Androgene in der Peripherie ist noch wenig bekannt. Nach Befunden von Skinner u. M. (20) kam es bei Zwillingskälbern durch die Androstendioninjektion zu einem anabolen Effekt, ohne jedoch das Wachstum der männlichen Sexualorgane zu stimulieren. Die biologische Bedeutung der Metabolisierung von Androstendion zu Epitestosteron, insbesondere die Wirkung von Epitestosteron auf Hypothalamus und Hypophyse, bedarf demnach noch weiterer Untersuchungen.

Zusammenfassung

Bei 10 Fleckviehtieren wurde von der 8. bis zur 40. Lebenswoche im Abstand von 14 Tagen durch 8 Stunden hindurch Blut entnommen und der Gehalt an Epitestosteron und Testosteron radioimmunologisch bestimmt.

Die Konzentration von Epitestosteron stieg von weniger als 1 ng/ml in der 8. Lebenswoche auf 3,2 ng/ml in der 18. Lebenswoche und sank dann bis zur 27. Lebenswoche auf 0,5 ng/ml ab. Der durchschnittliche Testosteron gehalt des Stierplasmas stieg ab der 16. Lebenswoche an. Während der 28. bis 32. Lebenswoche wurden Werte von 3 ng/ml gemessen. Ab der 16. Lebenswoche traten beim Großteil der Tiere deutliche episodische Tagesvariationen auf.

Die Summe der beiden Androgene Epitestosteron und Testosteron blieb ab der 16. Lebenswoche annähernd gleich. In der präpubertären Phase erfolgte keine Zunahme der Gesamtandrogenkonzentration im peripheren Blut, sondern nur ein Anstieg des Testosteron-Epitestosteron-Quotienten.

In dem zusätzlich untersuchten Ochsenplasma war Testosteron nicht nachweisbar, während die Epitestosteronkonzentration zwischen 0,2 und 0,3 ng/ml variierte.

Summary

Möstl, E., Choi, H. S., Brunauer, P., and Bamberg, E.: Androgen Concentration in Prepubertal Bulls.

From ten Fleckvieh bulls blood samples were collected every two weeks, 8 times a day in an hourly interval from the 8th to the 40th week of life. The concentrations of epitestosterone and testosterone were measured by specific radioimmunoassays.

The epitestosterone concentration increased from less than 1 ng/ml in the 8th week to 3.2 ng/ml in the 18th week and decreased thereafter to 0.5 ng/ml around the 27th week of age. An increase in the average value of testosterone occurred from the 16th to the 28th week (up to 3 ng/ml) and episodic fluctuations of testosterone were present in the 16th week already.

The sum of epitestosterone and testosterone remained nearly constant over the whole period of this study. It can be concluded that in the prepubertal period there is a shift in the peripheral blood from epitestosterone to testosterone which is a much more potent androgen.

Testosterone was not detectable in the blood of oxen, whereas epitestosterone varied inconsistently at much higher levels between 0.2 and 0.3 ng/ml.

Literatur

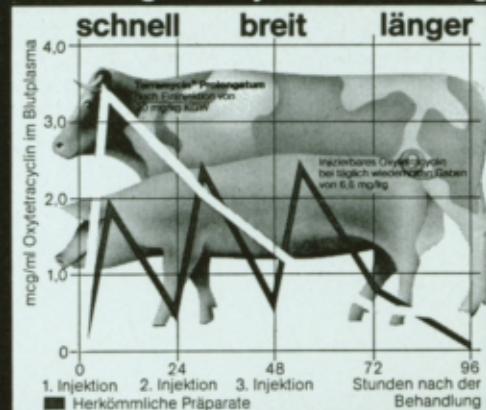
- (1) Abdel Malak Bedair, G., u. Thibier, M.: Peripheral plasma androstenedione and testosterone concentrations in bulls before and during puberty. *J. Reprod. Fert.* 56 (1979) : 7. — (2) Bamberg, E., Rittmannsperger, F., Jettmar, W., u. Choi, H. S.: Untersuchungen über den Einfluß von Fütterung und Abstammung auf den Testosteron Gehalt im Plasma des Stieres vor und nach dem Sprung. *Wien. tierärztl. Mschr.* 10 (1976) : 294. — (3) Bamberg, E., Kanout, A. G., Stöckl, W., Ceska, M., u. Choi, H. S.: Gehalt an Testosteron und Luteinisierungshormon im Blutplasma von Stieren während des ersten Lebensjahres. *Zbl. Vet. med. A* 25 (1978) : 773. — (4) Chantarapruteep, P., u. Thibier, M.: Relationship between androstenedione and testosterone concentrations during the day in young postpubertal bulls. *Gen. Comparat. Endocr.* 37 (1979) : 233. — (5) Chantarapruteep, P., u. Thibier, M.: Plasma androstenedione after injections of dexamethasone and luteinizing hormone releasing hormone in young postpubertal bulls. *Anim. Reprod. Sc.* 4 (1981) : 1. — (6) Döcke, F.: Keimdrüsen. In: *Veterinärmedizinische Endokrinologie* (Döcke, F., Hrsg.). VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1981. — (7) Goldmann, B. D.: Puberty. In: *Neuroendocrinology of Reproduction* (Adler, N. T., Hrsg.). Plenum Press, New York 1981. — (8) Lindner, H. R.: Androgens and related compounds in the spermatic vein blood of domestic animals. I. Neutral steroids secreted by the bull testis. *J. Endocrinol.* 23 (1961) : 139. — (9) McCarthy, M. S., Convey, E. M., u. Hafs, H. D.: Serum hormonal changes and testicular response to LH during puberty in bulls. *Biol. Reprod.* 20 (1979) : 1221. — (10) Mongkonpunya, K., Hafs, H. D., Convey, E. M., Tucker, H. A., u. Oxender, W. D.: Serum luteinizing hormone, testosterone and androstenedione in pubertal and prepubertal bulls after gonadotropin releasing hormone. *J. Anim. Sc.* 40 (1975) : 682. — (11) Möstl, E., Choi, H. S., u. Bamberg, E.: Rapid conversion of androstenedione into epitestosterone in bovine blood in vitro. *IRCS Medical Sc.* 8 (1980) : 440. —

pfizer

Terramycin® Prolongatum

ad us. vet.

Die Langzeit-Injektionslösung



Terramycin® Prolongatum

wirkt
schnell

mit raschen, initialen Blutspiegeln

breit

im antibiotischen Wirkungsspektrum

länger

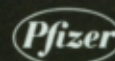
durch seine Langzeitformulierung.

Die Wirkung erstreckt sich über 3–5 Tage. Durch die laufende Freigabe werden Therapie-löcher vermieden.

**1x Dosis = 3–5 Tage
volle Wirkung**

Langanhaltende 3–5 Tage-Wirkung mit einer einzigen i.m./s.c. Injektion, 1 ml/ 10 kg KGW.

**Terramycin® Prolongatum
Qualität von Pfizer**



PFIZER CORPORATION AUSTRIA
Gesellschaft mbH
1071 Wien, Mondscheingasse 16
Tel. 0 22 2/93 35 21
© ges. gesch. Marke f. Pfizer Inc., New York
© Pfizer Inc. 1983

- (12) Möstl, E., Choi, H. S., Kruij, Th. A. M., u. Bamberg, E.: Androstendion, Epitestosteron, Testosteron und Luteinisierungshormon im Blutplasma von Stieren nach Gn-RH-Applikation (Lutal®). Zbl. Vet. med. A 30 (1983) : 429. — (13) Nieschlag, E., u. Loriaux, D. L.: Radioimmunoassay for plasma testosterone. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10 (1972) : 164. — (14) Rawlings, N. C., Hafs, H. D., u. Swanson, L. V.: Testicular and blood plasma androgens in Holstein bulls from birth through puberty. J. Anim. Sc. 34 (1972) 435. — (15) Schams, D., Schallenberger, E., Gombe, S., u. Karg, H.: Endocrine patterns associated with puberty in male and female cattle. J. Reprod. Fert. 30 (1981) : 103. — (16) Setchell, B. P.: The mammalian testis: Paul Elek Verlag, London 1978. — (17) Sharma, O. P.: Diurnal variations of plasma testosterone in stallions. Biol. Reprod. 15 (1976) : 158. — (18) Simonian, M. H., Hornsby, P. J., Ill, C. R., O'Hare, M. J., u. Gill, G. N.: Characterization of cultured bovine adrenocortical cells and derived clonal lines: Regulation of steroidogenesis and culture life span. Endocrinology 105 (1979) : 99. — (19) Sinowatz, F., Wrobel, K.-H., Fischerleitner, F., u. Schilling, E.: Morphologische Aspekte der postnatalen Hodendifferenzierung. Wien. tierärztl. Mschr. 70 (1983) : 194. — (20) Skinner, J. D., Mann, T., u. Rowson, L. E. A.: Androstenedione in relation to puberty and growth of the male calf. J. Endocrinol. 40 (1968) : 261. — (21) Thibier, M.: Diurnal testosterone and 17 α -hydroxyprogesterone in peripheral plasma of young postpubertal bulls. Acta Endocrinol. 81 (1976) : 623. — (22) Thun, R., Leuch, F., Eggenberger, E., u. Zerobin, K.: Plasma testosterone concentrations in bulls with intact and shortened scrotum during sexual maturation. Biol. Reprod. 22 (1980) : 765.

Anschrift der Verfasser: Ass.-Arzt Dr. Erich Möstl, Oberarzt Dr. Han Sun Choi, Dr. Peter Brunauer, O. Univ.-Prof. Dr. Elmar Bamberg, Linke Bahngasse 11, A-1030 Wien.