

Die Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde auf ein α -Melanozyten-stimulierendes Hormon bei Termin- und frühgeborenen Fohlen

F. E. Dudan (DVM)¹, T. V. Little (DVM, MS)², L. Bell (DVM)² und R. B. Hillman (DVM, MS)²

¹ Institut für Tierzucht der Universität Bern
² New York State College of Veterinary Medicine
Department of Clinical Sciences
Cornell University, Ithaca

Einleitung

Die Veränderungen des Plasma-Cortisols in der Phase unmittelbar nach der Geburt wie auch die Antwort der Nebennierenrinde auf exogenes ACTH wurden schon in verschiedenen Gruppen von neugeborenen Fohlen untersucht (Rossdale et al., 1982; Silver et al., 1984). Die Glucocorticoid-Sekretion schien beim Fohlen wie bei den meisten Spezies bei einer normalen, termingemäßen Geburt deutlich erhöht (Murphy, 1973; Seron-Ferre et al., 1978; Bassett und Thorburn, 1969; Mulay et al., 1973) und in engem Zusammenhang mit der Überlebenschance des Neugeborenen zu stehen (Silver et al., 1984; Rossdale et al., 1983).

Bei ausgetragenen Vollblut- und Ponyfohlen kommt es zu einer Erhöhung des Plasma-Cortisols 1 bis 30 Min. p. p., während bei Frühgeburten in den 2 Stunden nach der Geburt keine signifikanten Cortisol-Schwankungen auftreten (Silver et al., 1984). Zusätzlich tritt bei Frühgeburtfohlen als Hauptmerkmal eine erniedrigte Gesamtleukozytenzahl ($< 4 \times 10^6/l$) auf sowie ein verringertes Verhältnis Neutrophile : Lymphozyten (N : L) (ca. $< 1.2 : 1$), das sich im Laufe des ersten Tages nicht erhöht, im Gegensatz zu den Fohlen mit normaler Nebennierenfunktion (Jeffcott et al., 1982). Dieses Neutrophile-Lymphozyten-Verhältnis, das den Cortisol-Anstieg im Blut widerspiegelt, hat sich als brauchbarer Parameter erwiesen, um den Entwicklungsstand festzustellen sowie Überlebenschancen einzuschätzen und Fortschritt oder Erfolg einer unterstützenden Therapie zu verfolgen (Rossdale et al., 1982; Rossdale et al., 1984).

Es gibt auch einen deutlichen Unterschied in der Empfänglichkeit der Nebennierenrinde auf adrenocorticotropes Hormon ACTH bei Termin- und Frühgeburten. Wird kurzwirkendes ACTH als Einzelinjektion verabreicht, steigt bei allen Terminfohlen das Plasma-Cortisol an (bis auf 300 % des Grundwertes!), während bei der Gruppe der

Zusammenfassung

Bei Neugeborenen der Spezies Mensch, Schaf und Kaninchen wurde eine Glucocorticoid-Antwort auf ein α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH) beobachtet. Man nimmt an, daß dort α -MSH um den Geburtstermin der trophe Faktor der fötalen Nebenniere ist. Mit unserer Studie wollten wir feststellen, ob α -MSH auch beim Fohlen post partum adrenocorticotrope Funktion hat und ob Frühgeburten, die nicht auf ACTH ansprechen, auf diesen Faktor möglicherweise besser reagieren.

4 termingemäß, spontan geborene Fohlen (Gruppe I), 4 termingemäß, aber durch eingeleitete Geburt geborene Tiere (Gruppe II) und 4 Frühgeburten (Gruppe III) wurden mit 180 μ g α -MSH i.v. behandelt. Zusätzlich erhielten 2 Fohlen der Gruppe I 45 μ g und 540 μ g α -MSH und 2 Tiere der Gruppe II sowie 1 Frühgeburt 1,5 mg α -MSH (Gruppe IV). 2 Fohlen jeder Gruppe erhielten nur Trägerlösung (Kontrollgruppe V).

Die steroidogene Antwort auf die α -MSH-Behandlung wurde an Hand der Cortisol-Sekretion gemessen. In keiner Gruppe traten in den 2 Stunden nach der Behandlung signifikante Veränderungen der Cortisol-Sekretion auf ($P < 0.05$). Die biologische Aktivität der α -MSH-Lösung wurde mit einem biologischen Test untersucht und bestätigt.

Adrenocortical responsiveness to a α -melanocyte-stimulating hormone in the term and preterm newborn foal

A glucocorticoid response to α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) has been observed in the neonates of several species including human, sheep and rabbit. It has been suggested in these species that α -MSH is the tropic factor of the adrenal gland in the fetus-near term. The aim of our study was to test if α -MSH could act as an adrenocorticotropic factor during the neonatal period in the foal and to determine if premature foals which are not responsive to ACTH would be more responsive to this factor.

Four spontaneously born foals at term (Group I), 4 foals induced to deliver at term (Group II) and 4 premature foals (Group III) were treated with 180 mg of α -MSH i.v. Group foals were also treated with 45 μ and 540 μ of α -MSH and 2 term and 1 preterm foal received 1.5 mg of α -MSH (Group IV). Two foals of each group received only the vehicle solution (Group V - control). The steroidogenic response to α -MSH treatment was measured in terms of cortisol secretion. There were no statistically significant changes in cortisol secretion within the next 2 hours after any of the α -MSH treatment in any one of the groups ($P < 0.05$). The biological activity of the α -MSH solution has been tested and confirmed, using a bioassay.

Frühgeburten in der gleichen Testperiode (2 Stunden) keine Reaktion sichtbar ist (Rossdale et al., 1982; Silver et al., 1984). Weil sowohl bei der Termin- wie auch bei der Frühgeburt unmittelbar p. p. hohe ACTH-Spiegel vorhanden sind, ist offenbar beim Frühgeburtfohlen die Unfähigkeit der Nebennierenrinde, Cortisol zu sezernieren, nicht durch das Fehlen von stimulierendem Hormon, sondern durch fehlende Ansprechbarkeit bedingt (Silver et al., 1984). In verschiedenen Spezies - Mensch (Murphy, 1973), Menschenaffe (Seron-Ferre et al., 1978), Schaf (Bassett und Thorburn, 1969) und Kaninchen (Mulay et al., 1973) - wurde bewiesen, daß die fötale Nebennierenrindenfunktion in der fortgeschrittenen Trächtigkeit anscheinend als Antwort auf pituitäre Sekretion ansteigt. Obschon Neugeborene dieser Arten auf ACTH mit einem Plasma-Cortisol-Anstieg reagieren, gibt es im fötalen Leben bei Schaf (Rose et al., 1978), Affe (Seron-Ferre et al., 1978), Ratte (Ross, 1967) und Kaninchen (Challis und Torosis, 1977) offenbar

eine Unempfindlichkeit auf ACTH. Das Nicht-Reagieren auf ACTH läßt andere pituitäre Hormone als wichtig für die Regulation der fötalen Nebennierenrinde erscheinen. Das Vorkommen von ACTH-ähnlichen Peptiden, wie z. B. α -MSH, in der fötalen menschlichen Hypophyse deutet darauf hin, daß diese Hormone die Cortisol-Sekretion während des Embryonallebens regulieren könnten.

Trotz gegensätzlicher Resultate (Magyar et al., 1980; Devaskar et al., 1980; Walsh et al., 1979) konnte bei Neugeborenen der Spezies Mensch (Bernasconi et al., 1975), Schaf (Llanos et al., 1979) und Kaninchen (Challis und Torosis, 1977) eine Glucocorticoid-Antwort auf α -MSH beobachtet werden. α -MSH ist ein Tridecapeptid mit den N-terminalen Aminosäuren 1 bis 13 der ACTH. Beim Kaninchen sprachen die Föten auf α -MSH besser an als auf ACTH; bei den Neugeborenen war es umgekehrt (Challis und Torosis, 1977), ähnlich wie beim Schaf (Llanos et al., 1979). Anscheinend erwirbt der Fötus am Ende der Trächtigkeit die Fähigkeit, auf ACTH zu reagieren, was die Reifungsprozesse widerspiegelt, die im Fötus auf den Termin hin ablaufen. Da beim Schaf (Glickman et al., 1979; Llanos et al., 1979), Kaninchen (Challis und Torosis, 1977) und Menschen (Bernasconi et al., 1975) angenommen wird, daß α -MSH eine auslösende Funktion in der Nebennierenrinde hat, war das Ziel dieser Studie herauszufinden, ob α -MSH beim Fohlen während der Neugeborenenphase als adrenocorticotroper Faktor wirken kann und ob Frühgeburten auf diesen Faktor besser ansprechen.

Daher wurde die steroidogene Aktivität von α -MSH direkt (Messung der Cortisol-Sekretion) und indirekt (Berechnung des N-L-Verhältnisses) bestimmt. Aufgrund der Resultate wurde ein biologischer Test für α -MSH durchgeführt (nach Hogben und Slome, 1931).

Material

Tiere

Im gesamten wurden 12 Vollblut- und 4 Traberfohlen in diese Studie einbezogen. 8 Fohlen wurden nach einer mittleren Trächtigkeitsdauer (TD \pm Standardabweichung) von 339 ± 9 Tagen termingemäß geboren (Gruppe I). 4 Fohlen kamen in einer durch Oxytozin eingeleiteten Geburt nach einer Zeit von 337 ± 7 Tagen zur Welt (Gruppe II). Gruppe III umfaßte 3 Frühgeburten, die bei einer mittleren TD von 335 ± 8 Tagen mit Oxytozin eingeleitet wurden, und 1 echte Frühgeburt (TD ca. 310 Tage). Mit der Erhebung des klinischen Status während der ersten 2 Stunden p. p. und 6, 12, 24 und 48 Stunden p. p. wurde der Entwicklungszustand beurteilt, um rückwirkend die Klassifizierung zu bestätigen. Das N-L-Verhältnis 1 und 2 Stunden p. p. wurde ausgerechnet.

Bei den Frühgeburten wurde nur eine minimale unterstützende Therapie durchgeführt (Antibiotika, parenterale Flüssigkeitszufuhr, wenn nötig Ernährung mit Nasenschlundsonde).

α -MSH-Experimente

In einer physiologischen Salzlösung, die 0,2 % equines Serumalbumin (ESA) enthielt, wurde synthetisches α -MSH

auf eine Endkonzentration von 0,1 mg und 0,2 mg pro ml verdünnt. 2,5 ml Portionen dieser Lösung wurden bei -96°C bis zum Gebrauch tiefgefroren.

Alle Fohlen waren zur Zeit der Behandlung 6 bis 30 Stunden alt außer die Spontanfrühgeburt, die wegen ihres kritischen Zustands bei Geburt die erste Injektion bereits 4 Stunden p. p. erhielt. Ein Verweilkatheter (18 G) wurde kurz nach der Geburt in die Vena jugularis des Fohles eingeführt und angenäht, so daß eine wiederholte Blutentnahme möglich war. 4 Fohlen von jeder Gruppe (I, II, III) erhielten $180\ \mu\text{g}$ α -MSH i.v. 1 frühgeborenem Fohlen wurde zweimal im Abstand von 9 Stunden eine Injektion gegeben.

Um eine Dosiswirkungskurve zu erhalten, wurden 4 Fohlen der Gruppe I mit $45\ \mu\text{g}$ resp. $540\ \mu\text{g}$ α -MSH behandelt. In Beachtung der bereits bekannten Resultate der Studie erhielten 3 weitere Fohlen (1 Frühgeburt der Gruppe III und 2 Spontangeburt der Gruppe I) eine intravenöse Dosis von $1,5\ \text{mg}$ α -MSH (Gruppe IV). 2 Fohlen jeder Gruppe erhielten nur 2,5 ml der Trägerlösung (Kontrollgruppe V). Wenn möglich, wurde zwischen den Behandlungen mindestens 5 Stunden gewartet.

Vorgehen bei Entnahme und Verarbeitung der Blutproben

Heparinisierte Blutproben wurden -60 , -30 , 0 (Injektion!), $+30$, $+60$, $+90$ und $+120$ Min. nach der Behandlung entnommen. Für hämatologische Untersuchungen wurden zur Zeit 0 und $+90$ Min. zusätzliche Proben in EDTA-Röhrchen entnommen. Die Katheter wurden zwischen den Entnahmen mit einer heparinisierten physiologischen Salzlösung durchgespült. Alle Proben wurden unter Ruhebedingungen entnommen. Nach der Entnahme wurde jede Heparinblutprobe sofort während 8 Min. bei $3\ \text{g}$ zentrifugiert, der Überstand wurde sofort abpipetiert und bis zur Cortisol-Bestimmung bei -20°C gelagert. Die EDTA-Proben wurden innerhalb von 12 Stunden nach der Entnahme analysiert und bis dahin gekühlt aufbewahrt.

Biochemische Analyse

Die Cortisol-Konzentration wurde mit einem Radioimmunoassay (RIA) für Pferde bestimmt, der von Reimers et al. (1981) beschrieben und bestätigt worden war. Der Grenzwert lag bei $6,6\ \text{ng/ml}$ im Plasma, und der Variationskoeffizient innerhalb und zwischen den Tests betrug weniger als 4 resp. 7 %.

Statistik

Mittelwerte und Standardabweichungen werden überall angegeben. Der Mittelwert aus 3 Cortisol-Bestimmungen und das N-L-Verhältnis (jeweils vor der Behandlung gemessen) gelten als Basis (= 100 %), und alle folgenden Bestimmungen werden in % der Basis angegeben. Wir benutzten den t-Test und die Varianzanalyse ANOVA.

α -MSH-Biotest

3 lichtadaptierten Fröschen der Gattung *Xenopus laevis* (Gewicht 35 bis 45 g) wurden $10\ \text{mg}$ α -MSH (= $0,1\ \text{ml}$ -Lösung) gespritzt. Nach der Einführung einer Nadel ($23\frac{1}{2}$

	Gruppe I n = 4	Gruppe I n = 4	Gruppe II n = 4	Gruppe III n = 4	Gruppe I n = 4	Gruppe IV n = 3	Gruppe V n = 8
Cortisol-Spiegel							
- Basis	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
- α -MSH-Behandlung (i.v.)	45 μ g	180 μ g	180 μ g	180 μ g	540 μ g	1,5 μ g	nur Träger- lösung
Cortisol-Sekretion in % der Basis (Mittelwert \pm Standardabweichung)							
Zeit nach der Behandlung in Minuten							
+ 30	82,0 \pm 8,2	118,8 \pm 24,9	92,3 \pm 19,4	109,9 \pm 22,0	119,2 \pm 10,5	186,0 \pm 22,0	100,6 \pm 23,1
+ 60	95,3 \pm 36,3	107,7 \pm 14,7	85,7 \pm 25,8	117,4 \pm 22,7	125,9 \pm 40,4	163,6 \pm 119,8	88,6 \pm 43,4
+ 90	92,8 \pm 18,2	93,2 \pm 23,2	93,7 \pm 31,8	125,6 \pm 35,0	93,1 \pm 29,2	131,9 \pm 51,7	92,6 \pm 66,4
+ 120	86,9 \pm 24,9	78,8 \pm 18,6	78,2 \pm 12,1	134,0 \pm 41,0	112,2 \pm 16,6	112,2 \pm 41,6	117,1 \pm 99,1
Gruppe I	= spontan geborene Terminfohlen						
Gruppe II	= termingemäße, aber mit Oxytocin ausgelöste Geburten						
Gruppe III	= Frühgeburten						
Gruppe IV	= 2 Termingeburten und 1 Frühgeburt						
Gruppe V	= Kontrollgruppe mit je 2 Fohlen jeder Gruppe						

Tab. 1: Veränderungen des Plasma-Cortisol-Spiegels nach verschiedenen Behandlungen mit α -MSH

	Gruppe I n = 4	Gruppe I n = 4	Gruppe II n = 4	Gruppe III n = 4	Gruppe I n = 4	Gruppe IV n = 3	Gruppe V n = 8
N-L-Verhältnis vor Behandlung	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
α -MSH-Behandlung (i.v.)	45 μ g	180 μ g	180 μ g	180 μ g	540 μ g	1,5 μ g	nur Träger- lösung
N-L-Verhältnis in % der Basis (Mittelwert \pm Standardabweichung)							
90 Minuten nach der Behandlung	127,1 \pm 110,8	142,6 \pm 101,8	113,7 \pm 24,5	78 \pm 36,9	76,6 \pm 36,3	84,2 \pm 51,0	153,6 \pm 52,68
Gruppe I	= spontan geborene Terminfohlen						
Gruppe II	= termingemäße, aber mit Oxytocin ausgelöste Geburten						
Gruppe III	= Frühgeburten						
Gruppe IV	= 2 Termingeburten und 1 Frühgeburt						
Gruppe V	= Kontrollgruppe mit je 2 Fohlen jeder Gruppe						

Tab. 2: Veränderungen des Verhältnisses Neutrophile : Lymphozyten (N : L) nach verschiedenen Behandlungen mit α -MSH

gaue) durch Haut und Glutäusregion rechts wurde die Lösung in Richtung des dorsalen Lymphsackes injiziert. 3 andere Frösche erhielten als Kontrolle 0,1 ml der Trägerlösung. Die Schwimmhäute aller Tiere wurden vor der Injektion und 60 Min. danach mit einem konventionellen Binokular-Sektions-Mikroskop nach Watson (mit Oberbeleuchtung) untersucht. Wir arbeiteten mit 140facher Vergrößerung; der Melanophore Index (MI) wurde nach *Hogben* und *Slome* (1931) berechnet. In jeder Froschgruppe wurde der zuerst ermittelte, durchschnittliche MI als Basis (100 %) angenommen und die Resultate der Messungen 60 Min. nach Injektion in Prozent davon angegeben.

Resultate

Frühgeburtsfohlen (Gruppe III) zeigten 60 Min. p. p. ein mittleres N-L-Verhältnis von 0,71 \pm 0,66 im Gegensatz zu Terminfohlen (Gruppe I und II), die ein N-L-Verhältnis von 4,0 \pm 1,9 aufwiesen. 3 der 4 Frühgeburten wurden am 5. Tag aus humanen Gründen euthanasiert. Das 4. Fohlen, welches *Rossdale et al.* (1984) wegen der reversiblen Anzei-

chen von Frühgeburt, die mit der vorübergehenden adrenocorticoide Insuffizienz zusammenhängen, als „Grenzfall“ oder „Intermediär“-Fohlen beschrieben hatten, überlebte.

In keiner der Gruppen konnten in der 2stündigen Testperiode nach der Injektion signifikante Veränderungen des N-L-Verhältnisses oder der Cortisol-Sekretion nachgewiesen werden (t-Test $P > 0,05$, ANOVA $P > 0,05$; siehe Tab. 1 und 2). Betrachtet man allerdings den biologischen Test, stellt man dort 60 Min. p. inj. einen signifikanten

	Gruppe A n = 3	Gruppe B n = 3
MI vor der Behandlung	100 %	100 %
MI 60 Minuten nach der Behandlung	202 \pm 5 %*	109 \pm 5 %

* Signifikante Abweichung von Basis und Kontrolle ($P < 0,05$)

Tab. 3: Veränderungen des melanophoren Index (MI) bei Fröschen der Gattung *Xenopus laevis* nach Behandlung mit 10 μ g α -MSH (Gruppe A) oder 0,1 ml Trägerlösung (Gruppe B)

Anstieg des durchschnittlichen MI bei denjenigen Fröschen fest, die mit α -MSH behandelt worden waren (bis $202\% \pm 5\%$ Zunahme $P > 0.05$), während bei den nur mit Trägerlösung behandelten Fröschen keine solchen Veränderungen auftraten (Tab. 3).

Diskussion

Unsere Studie zeigt, daß eine einmalige α -MSH-Verabreichung während der Neonatalphase beim Fohlen, ungeachtet der Art der Geburt oder des Entwicklungszustandes des Neugeborenen, keine erfassbaren adrenocorticotropen Wirkung hat.

Die α -MSH-Konzentrationen in unseren Experimenten waren in der gleichen Größenordnung und bis zu 10mal größer als die ACTH-Konzentration, die beim Terminfohlen am Tag der Geburt eine Cortisol-Freisetzung bewirkte (Rossdale et al., 1982; Silver et al., 1984).

Daß wir in unserer Studie keine Wirkung von α -MSH auf die Cortisol-Freisetzung zeigen konnten, hängt eventuell von der Herkunft und Qualität des Peptids ab. Weil unserer Meinung nach die Ergebnisse wichtige Negativresultate sind und weil Negativresultate eine positive Kontrolle verlangen (= Nachweis der Wirksamkeit des Agens in einem empfänglichen System), testeten und bestätigten wir die biologische Wirkung der α -MSH-Lösung im biologischen Test.

Es gibt viele widersprüchliche Berichte über die Wirksamkeit von α -MSH als Cortisol-Regulator in der fötalen Nebenniere: Glickman, Carson und Challis, (1979), Magyar et al. (1980), Branchault et al. (1978), Devaskar et al. (1980), Mulay und Solomon (1986), Bernasconi et al. (1975), Glickman et al. (1979), Llanos et al. (1979). Eine mögliche Interpretation des Fehlens der Wirksamkeit von α -MSH in In-vitro-Studien wäre, daß dieses Hormon nicht direkt auf die Nebenniere, sondern zuerst auf ein anderes Organ wirkt, das dann seinerseits eine Reaktion der Nebenniere hervorruft. α -MSH hat in der Tat beim Schaffötus eine Auswirkung auf den Aorta-Blutfluß gezeigt (Llanos et al., 1983). Der Anstieg der Nebennierendurchblutung nach Injektion

des Hormons könnte bei der erhöhten Glucocorticoid-Sekretion, die in dieser Spezies um die Geburt durch α -MSH angeregt wird, eine Rolle spielen (Llanos et al., 1979). α -MSH wurde weiter auch schon eine ACTH-freisetzende Aktivität zugeschrieben (Lis et al., 1982). Nach unseren Resultaten müssen wir diese Annahme ablehnen: Wenn α -MSH die ACTH-Freisetzung bei unseren Fohlen stimuliert hätte, wäre ein Anstieg der Cortisol-Sekretion in den beiden Gruppen der normalen Neugeborenen zu beobachten gewesen, da bei Terminfohlen am Tag der Geburt eine maximale Reaktion auf ACTH gezeigt worden ist (Rossdale et al., 1982; Silver et al., 1984).

Beim Schaf sind die physiologischen Faktoren und Vorgänge, die in der fötalen Nebennierenrinde kurz vor der Geburt zu einem sukzessiven Anstieg der Reaktionsbereitschaft und der Cortisol-Produktion führen, am besten untersucht worden (Challis et al., 1984). In einer attraktiven Hypothese postulierten Jones und Roebuck (1980), daß die im fötalen Kreislauf zirkulierenden ACTH-Vorstufen mit großem Molekulargewicht dem stimulierenden Effekt von ACTH auf die Nebennierenrinde in der frühen Trächtigkeit entgegenwirken, aber gegen den Termin hin abnehmen. In einer anderen Studie wurde beim Schaf gegen den Geburtstermin hin eine Zunahme der ACTH-Rezeptoren beobachtet, die mit einem Ansteigen der Ansprechbarkeit der Nebenniere auf trope, stimulatorische Faktoren und des erhöhten Plasma-Cortisols einhergeht (Durand, 1979). Dieser Anstieg der Empfänglichkeit hängt mit der erhöhten Aktivität von verschiedenen Enzymen des Cortisol-Pathways zusammen (Challis et al., 1984; Durand et al., 1981). Momentan sind die Zusammenhänge und Prozesse, die zu dieser Veränderung führen, noch weitgehend unbekannt.

Da eine adrenocorticale Insuffizienz für das Frühgeburtfohlen anscheinend schädlich ist, ist ein besseres Verständnis dieser Vorgänge dringend nötig. Man darf aber nicht vergessen, daß die Unempfindlichkeit der Nebennierenrinde beim Fohlen, das für die Geburt noch nicht bereit ist, nur einen Bruchteil der allgemeinen Unreife ausmacht (Rossdale et al., 1984).

Literatur

- Bassett, J. M., und Thorburn, G. D. (1969): Fetal plasma corticosteroids and the initiation of parturition in sheep. *J. Endocrinol.* 44, 285–286.
- Bernasconi, S., Torresane, T., und Illig, R. (1975): The effects of α -MSH on plasma growth hormone, cortisol, and TSH in children. *J. Clin. Endocrinol.* 40, 759–763.
- Branchault, C. T., Goodyer, C. F., Hall, C. S. G., et al. (1978): Steroid-genetic activity of ACTH and related peptides on the human neocortex and fetal adrenal cortex in organ culture. *Steroids* 31, 557–572.
- Challis, J. R. G., und Torosis, J. D. (1977): Is α -MSH a tropic hormone to adrenal function in the fetus? *Nature* 269, 818–819.
- Challis, J. R. G., Mitchell, B. F., und Lye, S. E. (1984): Activation of fetal adrenal function. *J. Develop. Physiol.* 6, 93–105.
- Devaskar, V., Magyar, D., Fridshal, D., et al. (1980): Development of responsiveness of dispersed rabbit adrenocortical cells to synthetic adrenocorticotropin hormone (ACTH₁₋₂₄) and α -melanocyte-stimulating hormone. *Endocrinol.* 107, 809–815.
- Durand, P. (1979): ACTH receptor levels in lamb adrenals at late gestation and early neonatal stages. *Biol. Reprod.* 20, 837–845.
- Durand, P., Cathiard, A. M., Morea, A. M., et al. (1981): Maturation of adrenocorticotropin-sensitive adenylate cyclase of ovine fetal adrenal during late pregnancy. *Endocrinol.* 108, 2114–2118.
- Glickman, J. A., Carson, G. D., Naftolin, F., et al. (1979): Differential effects of synthetic-adrenocorticotropin₁₋₂₄ and melanocyte-stimulating hormone on adrenal function in human and sheep fetuses. *Endocrinol.* 104, 34–39.
- Hogben, L., und Slome, D. (1931): The pigmentary effector system. VI. The dual character of endocrine coordination in amphibian colour change. In: *Proc. Royal Society, London, Series B* 108, 10–53.
- Jeffcott, J. B., Rossdale, P. D., und Leadon, D. P. (1982): Haematological changes in the neonatal and induced premature foals. *J. Reprod. Fertil.* 32, 537–544.
- Jones, C. T., und Roebuck, M. M. (1980): ACTH peptides and the development of the fetal adrenal. *J. Steroid Biochem.* 12, 77–82.
- Kastin, A. J., Gennser, G., und Ariumura et al. (1968): Melanocyte-stimulating and corticotropic activities in human foetal pituitary glands. *Acta Endoc. Copenhagen* 58, 6–10.

- Lis, M., Julesz, J., Gutkowska, J., et al. (1982): Corticotropin-releasing activity of melanotropin. *Science* 215, 675-677.
- Llanos, A. J., Ramachandra, J., Creasy, R. K., et al. (1979): Melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotropin in the regulation of glucocorticoid secretion during the perinatal period in sheep. *Endocrinol.* 105, 613-617.
- Llanos, A. J., Seron-Ferre, M., Ramachandran, J., et al. (1983): Cardiovascular responses to α -melanocyte-stimulating hormone during the perinatal period in sheep. *Pediatric Res.* 17, 903-908.
- Magyar, D. M., Devaskar, V., Tobe, H., et al. (1980): Responsiveness and maximum secretory capacity of isolated fetal lamb adrenocortical cells throughout the last third of gestation. *Endocrinol.* 107, 1582-1586.
- Mulay, S., Giannopoulos, G., und Solomon, S. (1973): Corticosteroid levels in the mother and fetus of the rabbit during gestation. *Endocrinol.* 93, 1342-1348.
- Mulay, S., und Solomon, S. (1986): Ontogeny of fetal rabbit corticotropic peptides and the responsiveness of adrenal cells in culture. In: Scientific Program and Abstracts, Annual Meeting Society Gynecol. Invest. 33, 122 (Abstract 179 pp.).
- Murphy, B. E. P. (1973): Does the human fetal adrenal play a roll in parturition? *Am. J. Obstet.* 115, 521-525.
- Reimers, T. J., Cowan, R. G., Davidson, H. P., et al. (1981): Validation of radioimmunoassays for Triiodothyronine, Thyroxine and Hydrocortison (Cortisol) in canine, feline and equine sera. *Am. J. Vet. Research* 42, 2016-2021.
- Rose, J. C., MacDonald, A. A., Heyman, M. A., et al. (1978): Developmental aspects of the pituitary adrenal axis response to hemorrhagic stress in the lamb fetus in utero. *J. Clin. Invest.* 61, 424-432.
- Ross, T. B. (1967): Steroid synthesis in embryonic and foetal rat adrenal tissue. *Endocrinol.* 81, 716-728.
- Rossdale, P. D., Silver, M., Ellis, L., et al. (1982): Response of the adrenal cortex to tetracosactrin (ACTH₁₋₂₄) in the premature and full term foal. *J. Reprod. Fertil.* 32, 545-553.
- Rossdale, P. D., Ousey, T. C., Silver, M., et al. (1983): Studies on an experimental model of equine prematurity. *Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Equine Pract.* 29, 205-211.
- Rossdale, P. D., Ousey, J. C., Silver M., et al. (1984): Studies on equine prematurity 6: Guidelines for assessment of foal maturity. *Equine vet. J.* 16, 300-302.
- Seron-Ferre, M., Rose, J. C., Parer, J. T., et al. (1978): In vivo regulation of the fetal rhesus monkey adrenal gland. *Endocrinol.* 103, 368-375.
- Silman, R. E., Chard, T., Lowry, P. J., et al. (1977): Human fetal corticotropin and related pituitary peptides. *J. Steroid. Biochem.* 8, 553-557.
- Silver, M., Ousey, J. C., Dudan, F. E., et al. (1984): Studies on equine prematurity 2: Post natal adrenocortical activity in relation to plasma adrenocorticotropin hormone and catecholamine levels in term and premature foals. *Equine vet. J.* 16, 278-286.
- Walsh, S. W., Norman, R. L., und Novy, M. H. (1979): In utero regulations of Rhesus monkey fetal adrenals: effect of dexamethasone, adrenocorticotropin and α -melanocyte-stimulating hormone on fetal and maternal plasma steroids. *Endocrinol.* 104, 1805-1817.

F. E. Dudan
Institut für Tierzucht
Universität Bern
Bremgartenstraße 109 a
CH-3012 Bern

Diese Arbeit wurde vom Harry-M.-Zweig-Fonds für Pferdeforschung unterstützt. Wir danken allen Studenten des Equine Research Park der Cornell Universität für ihre Hilfe und Hélène Hirni und Theresé Fehrmann für die Übersetzung und das Schreiben dieses Manuskripts.

Das starke Antiphlogistikum für Pferde:

Apirel®



Zusammensetzung: 10 g Granulat enthalten: Meclofenaminsäure
Anwendungsgebiete: Alle akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates beim Pferd, wie z.B. Osteoarthritis, Podotrochilitis (Hufrehe), Bursitis, Tendinitis, Osteitis; entzündliche Reaktionen, Heilungen oder Bewegungsstörungen auslösen, z.B. nach Verletzungen. **Gegen-** sollte nicht eingesetzt werden bei Pferden mit manifesten Erkrankungen des der Leber, der Nieren oder des blutbildenden Systems; trächtigen Stuten sollte reich werden. **Nebenwirkungen:** Bei Verabreichung der empfohlenen Dosis wurden ganz vereinzelten Fällen beobachtet. Bei höheren Dosierungen trat ein okkultes Vorkommen und ein Absinken des Hämatokritwertes auf. Bei ersten Anzeichen von Inappetenz, Diarrhöe abgebrochen werden. Bei Pferden, die zum Zeitpunkt der Medikation stark mit Gasterophilus spp. befallen sind, kann es zu einer Konsistenzänderung der Fäzes und Anzeichen einer leichten Kolik kommen.

Dosierung: Apirel wird in einer Dosierung von 2,2 mg/kg KGW an 5-7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Der Inhalt eines Beutels reicht zur Behandlung eines Pferdes von ca. 230 kg KGW aus. Apirel kann bei Bedarf der Futtermischung beigemischt werden, wobei das Futter etwas angefeuchtet sein sollte, um eine Sedimentierung des Arzneimittels zu vermeiden. Beim Auftreten von Rezidiven sollte eine erneute Therapie mit Apirel erst nach Ablauf von ca. 3 Wochen erfolgen. Bei Wiederholungsbehandlungen sollten in geeigneten Abständen Nieren- und Leberfunktion sowie das Blutbild überprüft werden. **Wartezeit:** Eßbares Gewebe 21 Tage. **Darreichungsform und Packungsgröße:** Packung mit 30 Beuteln à 10 g Granulat.

500 mg. kungen des (Hufrollenentwelche Lahmanzeigen: Apirel Magen-Darm-Traktes, Apirel nicht verab Nebenwirkungen nur in men von Blut in den Fäzes und Koliken sollte die Therapie (Magendasseln, Magenbremsen) be