

Fallbericht

Pulsatile GnRH-Langzeitapplikation bei Subfertilität des Hengstes

A. Wöckener, H. Merkt, H.-O. Hoppen* und H. Bader

Klinik für Andrologie und Besamung der Haustiere und
* Chemisches Institut
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Vorbericht

Ein 1980 in Deutschland gezogener Vollbluthengst wurde 6jährig erstmalig in der Zucht eingesetzt. Nach zunächst zufriedenstellenden Befruchtungsergebnissen ließ die Fertilität des Hengstes in den folgenden Jahren mehr und mehr nach. Spermabiologische Untersuchungen ergaben das Vorliegen einer deutlichen Dysspermie in Form einer herabgesetzten Vorwärtsbeweglichkeit und eines erhöhten Anteils vor allem primär-veränderter Samenzellen. Endokrinologisch wies der Hengst das Bild einer hypothalamisch-hypophysären Insuffizienz auf mit den typischen subnormalen Testosteron- und LH-Blutspiegeln, die aber nach Applikation eines GnRH-Analogons in den Bereich der physiologischen Norm hinein stimulierbar waren. Im Spätsommer 1988 wurde der Hengst daraufhin einer 10wöchigen Dauerbehandlung mit dem GnRH-Analogon Buserelin unterzogen, wobei ihm das Präparat zweimal täglich intramuskulär appliziert wurde. Parallel durchgeführte spermabiologische und endokrinologische Untersuchungen ließen keinen positiven Effekt der Behandlung erkennen. Im Jahr 1989 blieb der Hengst ohne Behandlung; von 4 gedeckten Stuten sollen 2 tragend geworden sein.

Status praesens

Zu Beginn der Paarungssaison 1990 befand sich der Hengst in gutem Nähr- und Pflegezustand und bei ungestörtem Allgemeinbefinden. Der linke Hoden war gänseeigroß (9,4 × 4,7 cm) und von weichelastischer Beschaffenheit, der rechte etwas kleiner (9,2 × 5,5 cm) und derbelastisch. Beide Hoden befanden sich im Skrotum, waren schmerzfrei und verschieblich. Bei der Ultraschalluntersuchung wiesen beide Organe eine homogene Textur auf. Nebenhoden, die palpierbaren Abschnitte der Samenstränge sowie Penis und Präputium waren ohne erkennbare Veränderungen; desgleichen die akzessorischen Geschlechtsdrüsen anlässlich der rektal palpatorischen Untersuchung. Die Untersuchung einer Vorsekretprobe ergab geringgradigen unbedenklichen Keimgehalt; der Erreger der CEM konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der hormonanalytischen Untersuchungen eines Stimulationstests mit 0,08 mg Buserelin intravenös am 13. 2. 1990 gehen aus

Zusammenfassung

Ein 10jähriger, subfertiler Vollbluthengst mit nachgewiesener endokriner Insuffizienz und deutlicher Dysspermie wurde einer pulsatilen GnRH-Langzeittherapie unterzogen. Während die Ansprechbarkeit der Hypophysen-Gonadenachse erhöht werden konnte, ließen sich keine positiven Effekte auf die Samenbeschaffenheit erkennen. 5 von 10 im Laufe der Paarungssaison gedeckten Stuten konzipierten.

Prolonged pulsatile administration of GnRH to a subfertile stallion - A case report

A 10 years old subfertile thoroughbred stallion with proven endocrine insufficiency and severe dysspermia was subjected to prolonged pulsatile GnRH-therapy. While the sensitivity of the pituitary-gonadal axis could be increased there was no positive effect on semen quality. 5 out of 10 mares bred during the mating season conceived.

Tabelle 1 hervor. Tabelle 2 zeigt die spermabiologischen Befunde zweier Ejakulate vom 14. 2. 1990.

Diagnose

Bei klinischer Allgemein-, phänotypischer Erb- und klinischer Geschlechtsesundheit sowie ungestörter Potentia coeundi deutlich herabgesetzte Potentia generandi infolge erheblicher Dysspermie (Asthenozoospermie und Teratozoospermie). Mangelnde Bildung und Freisetzung von Testosteron.

Beurteilung

Aufgrund der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, daß bei dem Hengst eine Insuffizienz der übergeordneten endokrinen Zentren vorliegt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die bezüglich der Samenqualität festgestellten Abweichungen bedingt. Inwieweit hier schon testikulär degenerative Vorgänge abgelaufen sind, konnten die Hodenpalpation und -ultraschalluntersuchung nicht endgültig klären. Zumindest der rechte Hoden des Hengstes erscheint diesbezüglich durch seine derbe Konsistenz verdächtig. Insgesamt ist der Hengst als subfertil zu beurteilen. Da sich sowohl die LH- als auch die Testosteron-Sekretion des Hengstes durch Applikation eines GnRH-Analogons (Buserelin) stimulieren ließen, wurde eine endokrine Insuffizienz im Bereich von Hypothalamus-Hypophyse vermutet, und der Hengst schien geeignet für einen Behandlungsversuch mit pulsatilem GnRH-Langzeitapplikation.

Behandlung und weiterer Verlauf

Abweichend von der 1988 durchgeführten GnRH-Therapie wurde der Hengst über die gesamte Paarungssaison 1990 mit einem natürlichen GnRH-Präparat (Gonadorelin®, Fa. Hoechst) behandelt. Die Applikation erfolgte pulsatil mittels programmierbarer Schlauchpumpe (Zyklo-mat®, Ferring, Kiel) über eine Butterfly-Verweilkanüle

Tab. 1: Hormonale Simulation des Hengstes mit 0,08 mg Buserelin i. v. (Zeitpunkt 0) am 13. 2. 1990

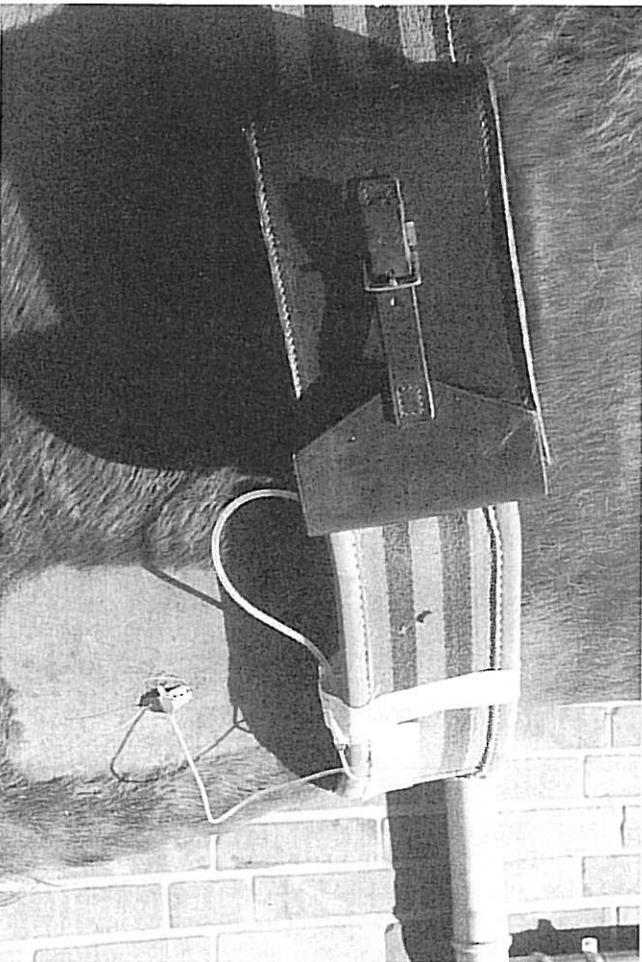
Zeit	Testosteron	Oestradiol	eFSH	eLH
(Min.)	(ng/ml)	(pg/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
- 60	0,41	99	31,0	8,6
- 30	0,27	105	31,6	8,2
0	0,19	94	28,8	7,2
+ 15	0,17	88	44,4	8,7
+ 30	0,14	70	46,4	12,6
+ 45	0,19	80	47,4	11,7
+ 60	0,44	80	48,6	12,3
+ 75	0,56	89	54,0	11,8
+ 90	1,02	107	47,7	12,7
+ 120	1,59	107	48,3	12,1
+ 150	1,72	118	46,7	12,8
+ 180	1,71	121	45,7	11,3
+ 240	1,50	112	41,6	11,9
+ 24 Std.	0,77	114	36,7	9,4

Tab. 2: Spermiologische Befunde vom 14. 2. 1990

1. Ejakulat		2. Ejakulat	
Entnahmezit	8,50 Uhr	10,05 Uhr	
Volumen (ml)	42	36	
Schleimanteil (ml)	—	—	
Aussehen	milchig/weiß	milchig/weiß	
Dichte (Mill. Spermien/ml)	510	240	
pH-Wert	6,7	7,0	
Spermiengesamtzahl	21,42 × 10 ⁹	8,64 × 10 ⁹	
Motilität sofort nach der Samenentnahme:			
Vorwärtsbewegung (%)	10	20	
Ortsbewegung (%)	50	60	
Supravitalität:			
unbeweglich (%)	40	20	
Supravitalität:			
gefärbt (%)	12	11	
ungefärbt (%)	88	89	
Abweichende Formen:			
total (%)	68,1	68,7	
Kopfkappen (%)	21,5	29,7	

(Venofix®, Braun, Melsungen), die etwa handbreit neben dem Widertritt installiert wurde. Die in einem schützenden Stahlblechbehälter untergebrachte GnRH-Pumpe war in einer Ledertasche an einem Deckengurt befestigt und das dazugehörige Schlauchsystem so angebracht, daß der Hengst in seinen Bewegungen – auch beim Decken von Stuten – nicht behindert wurde (Abb. 1 und 2). Über dieses System erhielt der Hengst in 2stündigen Abständen jeweils 10 µg Gonadorelin in 50 µl steriler isotonischer NaCl-Lösung. In mehrtägigen Abständen wurde der Sitz der Verweilkanüle auf die gegenüberliegende Körperseite des Tieres verlegt, zum einen, um lokale Reizungen zu verhindern, zum anderen, weil ein Neuanbringen der Nadel erforderlich wurde. Die Dauer der Behandlung erstreckte sich vom 28. 2. 1990 bis zum 24. 7. 1990. In diesem Zeitraum wurden dem Hengst 10 Vollblutstuten mit günstiger Fruchtbarkeitsaus-sicht (Alter: 5 bis 14 Jahre) in insgesamt 29 Rossen zur Bedeckung zugeführt. 4 dieser Stuten wurden in weiteren 5 Rossen nach dem 24. 7. 1990 bis maximal 24. 8. 1990 nachgedeckt. Bei den Stuten wurden in der Rosse täglich Follikellkontrollen durchgeführt; Stuten mit fortgeschrittenen Follikeln wurden zweimal täglich untersucht. Um eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeitsrate durch eine zu

Abb. 1: GnRH-Pumpe, in Ledertasche am Deckengurt befestigt, mit Schlauchsystem für ungehinderten Deckakt.



geringe Überlebensdauer des Hengstisamens im Genitale der Stute auszuschießen, wurden die Bedeckungen in möglichst enger zeitlicher Bindung zur Ovulation vorgenommen. Von den 10 gedeckten Stuten konzipierten 5. Eine dieser Stuten resorbierte nach dem 28. Trächtigkeitstag; die 4 anderen Stuten erwiesen sich auch anlässlich der Herbst-

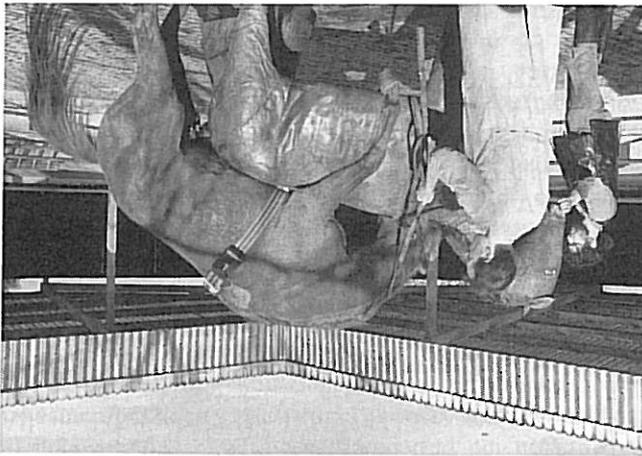


Abb. 2: Samenentnahme mit Hilfe einer „Phantomstute“.

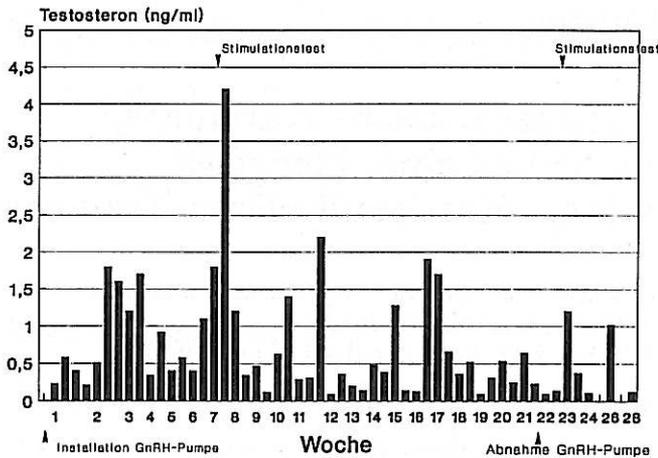


Abb. 3: Testosteronbasalwerte (ng/ml) des Hengstes unter pulsatilem GnRH-Applikation.

untersuchung in der westdeutschen Vollblutzucht noch als tragend. 1 Trächtigkeit resultierte aus einer Bedeckung nach dem Ende der pulsatilem GnRH-Therapie. Nach Abnehmen der GnRH-Pumpe verschlechterte sich der Nährzustand des Hengstes trotz gleichbleibender Fütterung und Haltung und normalisierte sich erst nach einigen Wochen wieder. Ob ein Zusammenhang mit dem Sistieren der Hormonbehandlung besteht, muß zunächst dahingestellt bleiben.

Parallel zur Behandlung wurden folgende Untersuchungen vorgenommen: in unregelmäßigen Abständen wurden insgesamt 30 Ejakulate zur spermabiologischen Untersuchung gewonnen. Die Samenentnahmen wurden so gelegt, daß sie nicht auf Tage fielen, an denen der Hengst Stuten decken mußte. Die Samenuntersuchungsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Zweimal pro Woche wurden morgens Blutproben für die Testosteronbestimmung genommen. Am 11. 4. 1990 (i. e. 6 Wochen nach Anbringen der GnRH-Pumpe) sowie am 30. 7. 1990 (i. e. 1 Woche nach Beendigung der Therapie) wurde jeweils ein Stimulations-test mit 0,08 mg Buserelin intravenös durchgeführt. Die Ergebnisse der hormonanalytischen Untersuchungen sind

Tab. 3: Zusammenfassung der spermabiologischen Ergebnisse von 30 Ejakulaten des Hengstes aus der Paarungssaison 1990

Volumen (ml)	24 bis 144
Schleimanteil (ml)	0 bis 54
Aussehen	molzig bis milchig/weiß bis grauweiß
Dichte (Mill. Spermien/ml)	55 bis 580
pH-Wert	6,7 bis 7,2
Spermiengesamtzahl	$2,73 \times 10^9$ bis $19,55 \times 10^9$
Motilität sofort nach der Samenentnahme:	
Vorwärtsbewegung (%)	„einzelne“ bis 20
Ortsbewegung (%)	35 bis 70
unbeweglich (%)	20 bis 40
Supravitalfärbung:	
gefärbt (%)	11 bis 45
ungefärbt (%)	55 bis 89
Abweichende Formen:	
total (%)	36,2 bis 68,0
Kopfkappen (%)	4,2 bis 33,5

Tab. 4: Hormonale Stimulation des Hengstes mit 0,08 mg Buserelin i. v. (Zeitpunkt 0) am 11. 4. 1990

Zeit (Min.)	Testosteron (ng/ml)	Östradiol (pg/ml)	eFSH (ng/ml)	eLH (ng/ml)
- 60	2,0	—	11,3	13,2
- 30	1,9	132	12,0	12,1
0	1,6	151	12,1	11,7
+ 15	2,6	173	13,1	14,5
+ 30	4,0	162	15,7	16,4
+ 45	4,2	134	17,0	16,0
+ 60	5,5	152	16,8	18,0
+ 75	5,1	144	16,7	16,0
+ 90	4,6	177	13,5	16,2
+ 120	5,4	140	18,2	18,7
+ 150	7,1	142	17,9	19,7
+ 180	7,6	137	20,3	21,2
+ 240	7,1	142	16,5	17,3
+ 24 Std,	2,8	138	13,1	13,3

Tab. 5: Hormonale Stimulation des Hengstes mit 0,08 mg Buserelin i. v. (Zeitpunkt 0) am 30. 7. 1990

Zeit (Min.)	Testosteron (ng/ml)	Östradiol (pg/ml)	eFSH (ng/ml)	eLH (ng/ml)
- 60	2,1	126	12,2	3,3
- 30	1,6	116	14,4	3,8
0	1,4	118	13,9	3,9
+ 15	1,6	124	25,3	6,0
+ 30	1,7	117	27,6	5,6
+ 45	2,1	118	27,4	6,4
+ 60	3,0	125	28,0	6,0
+ 75	3,4	139	22,9	6,8
+ 90	4,2	133	28,2	7,0
+ 120	4,9	140	26,2	6,7
+ 150	4,9	121	26,8	6,4
+ 180	5,0	121	30,9	9,3
+ 240	5,3	129	27,3	6,4
+ 24 Std,	1,3	149	16,0	6,0

in den Tabellen 4 und 5 sowie in Abbildung 3 wiedergegeben.

Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob durch pulsatile GnRH-Dauerbehandlung eines subfertilen Hengstes mit nachgewiesener endokriner Insuffizienz die Ansprechbarkeit der Hypophysen-Gonadenachse erhöht und die Samenbeschaffenheit verbessert werden kann.

Arbeiten von Bader et al. (1988), Hoppen et al. (1988), Merkt et al. (1989), Squires et al. (1990), Roser und Hughes (1990) sowie Boyle et al. (1990) weisen auf die Möglichkeit einer Langzeittherapie mit GnRH hin, berichten aber über wechselnde Erfolge hinsichtlich der erzielten Auswirkungen auf Endokrinium und Spermabiologie. Im Falle des hier beschriebenen Hengstes können die Ergebnisse der pulsatilem GnRH-Behandlung wie folgt zusammengefaßt werden: Die zweimal wöchentlich kontrollierten Testosteronbasalwerte konnten zu Beginn der Behandlung insgesamt angehoben werden, wenngleich einzelne Werte in einem für adulte Hengste subnormalen Bereich lagen (vgl. Abb. 3). Etwa ab der Mitte der Behandlungsdauer scheinen sich die Werte wieder auf niedrigerem Niveau einzupendeln. Inwieweit hier schon saisonale Einflüsse oder eine inadäquate GnRH-Dosierung eine Rolle spielen, ist an Hand dieses Einzelfalles nicht sicher zu beurteilen.

Antispermatische Antikörper im Samen eines Hengstes infolge eines testikulären Traumas

Kurzreferat

(Antisperm antibodies in the semen of a stallion following testicular trauma)
J. Zhang, S. W. Rickerts und S. J. Tanner (1990)

Equine vet. J. 22, 138-141

Ein 6jähriger Vollbluthengst wurde zu Beginn seiner ersten Decksaion durch den Schlag einer Stute am Skrotum verletzt. Nach zwitterägiger Boxenruhe und Lokalbehandlung wurde er wieder zum Deckakt herangezogen, erzielte jedoch nur eine Befruchtungsrate von ca. 30 %.

Die klinische Untersuchung 40 Tage nach Eintritt des Traumas ergab eine leichte Vergrößerung der palpatortisch verhärtet erscheinenden Hoden.

Mit Hilfe der künstlichen Scheide konnten zur Samenanalyse nur 5 ml Sperma mit einer Spermienkonzentration von 140×10^6 /ml gewonnen werden. Das 1 Stunde später gewonnene Ejakulat wies eine Konzentration von nur $11,2 \times 10^6$ Spermien/ml auf und enthielt insgesamt $1,1 \times 10^6$ lebende Spermien. Die Spermien zeigten keine Vorwärtsbeweglichkeit. Leukozyten oder Erythrozyten konnten keine nachgewiesen werden, die mikrobiologische Untersuchung verlief ebenfalls negativ.

Mit Hilfe des komplementabhängigen Spermienimmobilisationsstestes konnten Antikörper der IgG-Fraktion im Samenplasma nachgewiesen werden.

Als Ursache hierfür wurde von den Autoren eine Störung der Blut-Hoden-Schranke angenommen. Dadurch konnten vermutlich Plasmaproteine aus dem Blutkreislauf in die Tubuli seminiferi eindringen, was auf physiologische Weise durch „tight junctions“ verhindert wird, und so eine lokale Immunreaktion auslösen.

Der Hengst wurde im Anschluß an die Untersuchung 7 Tage lang täglich mit 20 mg Dexamethason sowie der dem Körpergewicht entsprechenden Dosis eines Trimehoprim-Sulfonamid-P-Präparates behandelt.

Bei der 15 Wochen später durchgeführten klinischen Untersuchung sowie der Samenanalyse konnten keine besonderen Befunde erhoben werden, woraufhin der Hengst wieder zum Deckeinsatz kam. Die nach Abschluß der Saison errechnete Befruchtungsrate lag bei 79 %.

Sabine von Beck

Auf die Samenbeschaffenheit hatte die GnRH-Therapie keinen erkennbaren Einfluß. Die 5 erzielten Trächtigkeiten bei 10 gededekten Stuten können als ein Teilerfolg gewertet werden, wobei sicherlich auch das intensive Management der Stuten seinen Einfluß gehabt hat. Abschließend beurteilt, hatte die pulsatile GnRH-Therapie in dem beschriebenen Fall trotz gewisser Effekte auf das Endokrinium nicht den erhofften positiven Effekt auf die Samenqualität. Als mögliche Ursache hierfür könnten eine inadäquate GnRH-Dosierung oder das Vorliegen fortgeschrittener testikulärer Degenerationsprozesse bei dem beschriebenen Hengst in Betracht gezogen werden.

Zwar erbrachte der Versuch kein eindeutiges Ergebnis, gab aber wertvolle Hinweise hinsichtlich der Technik der pulsativen Hormonanwendung mit den entsprechenden Komplikationsmöglichkeiten (z. B. Herausziehen oder Abknicken der Verweilkannüle) sowie der Stimulierbarkeit. Weitere Versuche müssen das Indikationsspektrum enger engen versuchen und auch für Variationen in der Hormondosierung genutzt werden.

Literatur

- Bader, H., Hoppen, H.-O., Wöckener, A., und Merkt, H. (1988): Case studies in stallions with fertility problems. Endocrine and spermatological aspects. In: 11th international congress on animal reproduction and artificial insemination, Dublin, Ireland, Vol. 1, 367.
Boyle, M. S., Skidmore, J., Zhang, J., und Cox, J. E. (1990): The effects of continuous treatment of stallions with high levels of a potent GnRH analogue. In: 5th international symposium on equine reproduction, Deauville, France, Abstracts 64.
Hoppen, H.-O., Wöckener, A., Hoogen, H., Bader, H., Schmitz, R., und Merkt, H. (1988): GnRH-Therapie bei subfertilen Hengsten. Zuchtzygiene 23, 108.
Merkt, H., Leopold, A., und Hoppen, H.-O. (1989): Langzeitbehandlung mit Buserelin (Receptal®) bei einem Hengst mit hochgradiger Dyspermie - Ein Fallbericht. Wien, Tierärztl. Mschr. 76, 27-30.
Roser, J. F., und Hughes, J. P. (1990): Prolonged pulsatile administration of gonadotropin releasing hormone in fertile stallions during winter and summer. In: 5th international symposium on equine reproduction, Deauville, France, Abstracts 62.
Squires, E. L., Blue, B. J., Nett, T. M., und Pickert, B. W. (1990): Effect of pulsatile and continuous administration of GnRH on reproductive function of stallions. In: 5th international symposium on equine reproduction, Deauville, France, Abstracts 60.
Die Autoren danken B. W. Pickert, Animal Reproduction Laboratory, Colorado State University, Fort Collins, USA, für die wertvollen praktischen Hinweise bei der Installation der GnRH-Pumpe. Die Realisierung dieses Forschungsvorhabens wurde ermöglicht durch die in dankenswerter Weise gewährte finanzielle Unterstützung durch die Mehl-Müllhens-Stiftung.

Prof. Dr. h. c. mult. H. Merkt
Klinik für Andrologie und Besamung der Haustiere
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bismarckweg 15
3000 Hannover 71