

Gynäkologie für Veterinärmediziner

Teil I

Endokrinologie, Zyklus, Pubertät,
biotechnische Zyklussteuerung

U. Schnurrbusch
B. Vogler

1 Funktion der Fortpflanzungsorgane bei weiblichen landwirtschaftlichen Nutztieren

1.1 Geschlechtsdifferenzierung

Das Geschlecht des sich entwickelnden Individuums wird bei den Säugern bei der Befruchtung durch die haploide Samenzelle bestimmt. Während die reife Eizelle in ihrer haploiden Chromosomenausstattung stets ein X-Chromosom aufweist, befindet sich in der reifen Samenzelle entweder ein Y-Chromosom (Androspermium) oder ein X-Chromosom (Gynospermium). Bei der Befruchtung kann somit entweder ein diploider Chromosomensatz entstehen, der die Geschlechtschromosomen XX enthält, in diesem Fall wird das sich entwickelnde Individuum weiblich, oder es entsteht ein Chromosomensatz mit den Geschlechtschromosomen XY, dann wird das Individuum männlich.

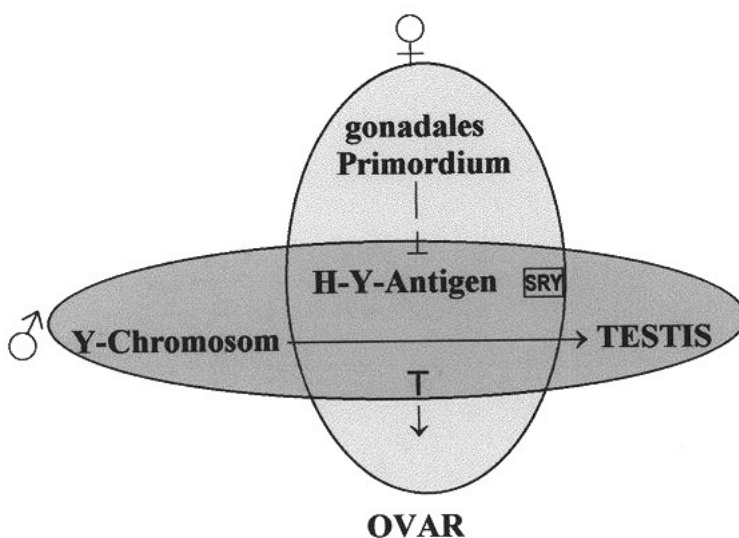
Die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane erfolgt bei Individuen mit der Chromosomenausstattung XX automatisch, d. h. es sind weder eine zusätzliche Stimulierung oder eine Hemmung der Anlagen erforderlich. Die Gonaden bilden sich als Ovarien aus.

Die Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane nimmt beim weiblichen Tier ihren Ausgang von den während der Embryonalentwicklung ausgebildeten Müllerschen Gängen, aus denen die Eileiter, die Gebärmutter einschließlich des Gebärmutterhalses und der kraniale Teil der Scheide entstehen. Der restliche Teil der Scheide und die Scham werden aus dem Sinus urogenitalis gebildet. Diese Diffe-

renzierungsvorgänge finden im 2. bis zum 3. Monat der Embryonal- bzw. Fetalentwicklung statt. Die beim weiblichen Tier ebenfalls angelegten Wolffschen Gänge bleiben rudimentär (Gartnerscher Gang).

Wenn bei der Befruchtung der Chromosomensatz XY entstanden ist, muss diese Entwicklung gehemmt werden. Unter dem Einfluss einer bestimmten Region auf dem Y-Chromosom, der sex determining region, erfolgt die Ausbildung der Gonaden zu Testes. Durch die testikulären Hormone wird dann die Ausbildung der männlichen sekundären Geschlechtsorgane aus den Wolffschen Gängen induziert und die Entwicklung der Müllerschen Gänge gehemmt. Dazu dienen einerseits die in den Leydig-Zellen der Testes gebildeten Androgene, die die Entwicklung der Wolffschen Gänge stimulieren. Unter dem Einfluss von Testosteron entstehen die Nebenhoden, Samenleiter und die akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Penis und Skrotum entwickeln sich unter dem Einfluss von Dihydrotestosteron aus dem Sinus urogenitalis. Andererseits muss die Entwicklung der Müllerschen Gänge gehemmt werden; das erfolgt durch das in den Sertoli-Zellen der Testes gebildete Anti-Müller-Hormon.

Um die Wirkung der Androgene an den Zielzellen der Wolffschen Gänge zu ermöglichen, müssen spezielle Androgenrezeptoren vorhanden sein, deren Ausbildung durch ein auf dem X-Chromosom liegendes Gen kodiert wird (Tfm-Gen, Tfm = testicular feminisation of mice, bei Mäusen nachgewiesen). Daraus resultiert, dass Androgene auch beim weiblichen Tier wirksam sind. Wenn in den Organismus eines sich entwickelnden weiblichen Individuums Androgene gelangen, z. B. durch Anastomosen von Plazentargefäßen bei getrenntgeschlechtlichen Zwillingen beim Rind, wird die Entwicklung der Wolffschen Gänge mehr



Sertoli-Zellen ↗ AMH
→ Regression Müllersche Gänge

Leydig-Zellen ↗ Testosteron
→ Entwicklung Wolffsche Gänge
(Epididymis, Vas deferens,
akzessorische Geschlechtsdrüsen)

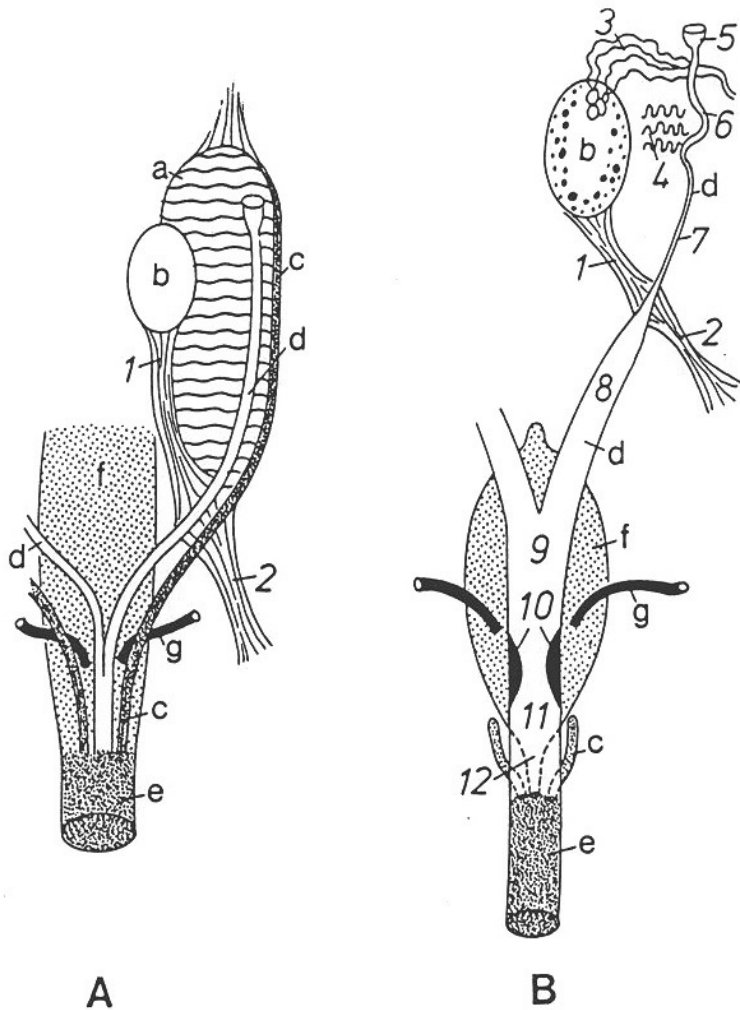
↗ Dihydrotestosteron
→ Differenzierung Sinus urogenitalis (Penis, Scrotum)

Abb. 1: Schematische Darstellung der Geschlechtsdifferenzierung

Legende:

SRY = sex determining region auf dem Y-Chromosom

AMH = Anti-Müller-Hormon

**Legende:**

- A = indifferentes Stadium
 B = ausdifferenziertes Stadium beim weiblichen Tier
- a = Urniere
 b = Keimdrüse
 c = Wolffscher Gang (A) bzw. Gartnerscher Gang (B)
 d = Müllerscher Gang
 e = Sinus urogenitalis (A) bzw. Vestibulum vaginae
 f = Urachus (A) bzw. Vesica urinaria (B)
 g = sekundärer Ureter
- 1 = Ligamentum ovarium proprium
 2 = Ligamentum teres uteri
 3 = Epoophoron
 4 = Paroophoron
 5 = Infundibulum tubae uterinae
 6 = Ampulla tubae uterinae
 7 = Isthmus tubae uterinae
 8 = Cornu uteri
 9 = Corpus uteri
 10 = Cervix uteri
 11 = Vagina
 12 = Urethra

Abb. 2:

Schema der Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane

oder weniger stark induziert und die Aktivierung des zyklischen Sexualzentrums unterbunden. Das zusätzlich in den Organismus transportierte Anti-Müller-Hormon hemmt die Ausbildung der Müllerschen Gänge. Es entstehen somit unterschiedlich starke Fehlbildungen an den Genitalorganen dieser Tiere. Solche Kälber werden als Zwicken (Freemartins) bezeichnet.

Es ist auch möglich, dass infolge eines genetischen Defektes bei genetisch männlichen Individuen keine Androgenrezeptoren ausgebildet werden. In diesem Falle werden die Wolffschen Gänge nicht entwickelt, und es entstehen automatisch weibliche sekundäre Geschlechtsorgane. Diese Individuen erscheinen äußerlich weiblich. Dieser Vorgang wird als testikuläre Feminisierung bezeichnet. In den Abbildungen 1 und 2 sind diese Vorgänge nochmals dargestellt.

1.2 Übersicht über die neurohormonale Regulation der Fortpflanzung weiblicher Tiere

Die Fortpflanzung ist ein für die Erhaltung der Art sehr wichtiger Vorgang. Deshalb wird sie sehr komplex reguliert. Es sind mehrere hormonproduzierende Organe beteiligt, deren Funktionen durch Rückkopplungsmechanismen aufeinander abgestimmt sind. Um die Fortpflanzung und das Überleben des Muttertieres auch unter unterschiedlichen Umweltbedingungen zu sichern, werden die Fortpflanzungsvorgänge über das Zentralnervensystem gesteuert. In der Abbildung 3 auf den Seiten 12 und 13 sind die wichtigsten Organe und Hormone sowie ihre Beziehungen zueinander dargestellt.

1.3 Funktion der an der Fortpflanzung beteiligten Organe

1.3.1 Hypothalamus

1.3.1.1 Aufbau des Hypothalamus

Der Hypothalamus liegt unterhalb des Thalamus und oberhalb der Hypophyse. Bezüglich seiner Lage gelten folgende Orientierungen:

- Frontal vor ihm liegt das Chiasma opticum (Kreuzung der Sehnerven).
- Okzipital hinter ihm befindet sich der Nucleus mammillaris.
- Das hypophyseotrope Areal liegt in der Nähe des 3. Hirnventrikels.
- Die ventrale Wand des 3. Hirnventrikels wölbt sich etwas vor und bildet die Eminentia mediana (ventrale „Trichterwand“); dort werden die Releaser-Hormone angereichert.
- Vom ventralen Bereich des Hypothalamus ziehen Gefäße über den Hypophysenstiel (Tractus hypothalamo-hypophysealis) zur Hypophyse. Neben kurzgeschlossenen Pfortadergefäßen befinden sich auch Nervenendigungen, die von einem Teil der hormonproduzierenden Nervenzellen des Hypothalamus ausgehen.

Für die Hormonproduktion und als Regulationszentren sind folgende Kerngebiete wichtig:

Großzellige Kerngruppen:

- Nucleus supraopticus
- Nucleus paraventricularis

Kleinzellige Kerngruppen:

Frontal:

- Nucleus praeopticus = Area praeoptica
- Nucleus suprachiasmaticus
- Nucleus hypothalamicus anterior

Mitte:

- Nucleus infundibularis
- Nucleus ventromedialis
- Nucleus dorsomedialis
- Nucleus periventricularis posterior

Okzipital:

- Nucleus praemammillaris

In den Abbildungen 4 und 5 (Seite 14) sind diese Kerngebiete und ihre Funktionen dargestellt.

1.3.1.2 Hormonproduktion im Hypothalamus

Die Nervenzellen des Hypothalamus sind in der Lage, Hormone zu produzieren. Da sie jedoch nicht in dem Maße wie die eigentlichen Drüsenzellen mit speziellen Organellen für die Hormonproduktion ausgestattet sind, können sie nur kurzkettenige Hormone, meist Peptide, bilden. Daraus resultiert, dass die hypothalamischen Hormone schnell abgebaut werden und deshalb nur eine kurze Wirkungsdauer aufweisen.

Diese Hormone werden zur Hypophyse transportiert, wozu zwei getrennte Wege existieren:

- über Neuriten zum Hypophysenhinterlappen (Hypothalamus-Neurohypophysen-System)
- über kurzgeschlossene Gefäße = Pfortader-System zur Adenohypophyse (Hypothalamus-Adenohypophysen-System)

Zum Hypothalamus-Neurohypophysen-System gehören die folgenden hormonbildenden (großzelligen) Kerngebiete:

- Nucleus supraopticus
- Nucleus paraventricularis

In diesen Kerngebieten werden Oxytocin (Nucl. paraventricularis) und Vasopressin (Nucl. supraopticus) gebildet (siehe Abbildung 5).

Zum Hypothalamus-Adenohypophysen-System gehören folgende hormonbildende (kleinzelligen) Kerngebiete:

- Nucleus infundibularis
- Nucleus ventromedialis
- Nucleus dorsomedialis
- Nucleus periventricularis posterior

In diesen Kerngebieten wird das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) gebildet (Anreicherung in der Eminentia mediana).

1.3.1.2.1 Oxytocin

Bildungsort und Transport:

Oxytocin wird in den Nervenzellen des Nucleus paraventricularis synthetisiert, über Nervenbahnen zum Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) transportiert und dort gespeichert. Die Abgabe erfolgt, wenn Rezeptoren (meist Pressorezeptoren) in den Zielzellen gereizt werden. Zu den Zielorganen des Oxytocins zählen beim weiblichen Tier vor allem der Uterus und die Milchdrüse. Die Ausschüttung von Oxytocin aus der Neurohypophyse wird meist durch mechanische Stimuli bewirkt, z. B. durch Druck und Reibung des Penis in der Vagina während der Begattung, Druck der Frucht und der Fruchthüllen auf Druckrezeptoren im weichen Geburtsweg während der Geburt sowie Berührung und Druck der Zitzen beim Saugakt oder beim Anrüsten während des Melkens. Die Ausschüttung von Oxytocin kann jedoch bei entsprechender Gewöhnung auch reflektorisch erfolgen (z. B. Geräusche in Verbindung mit der Vorbereitung zum Melken).

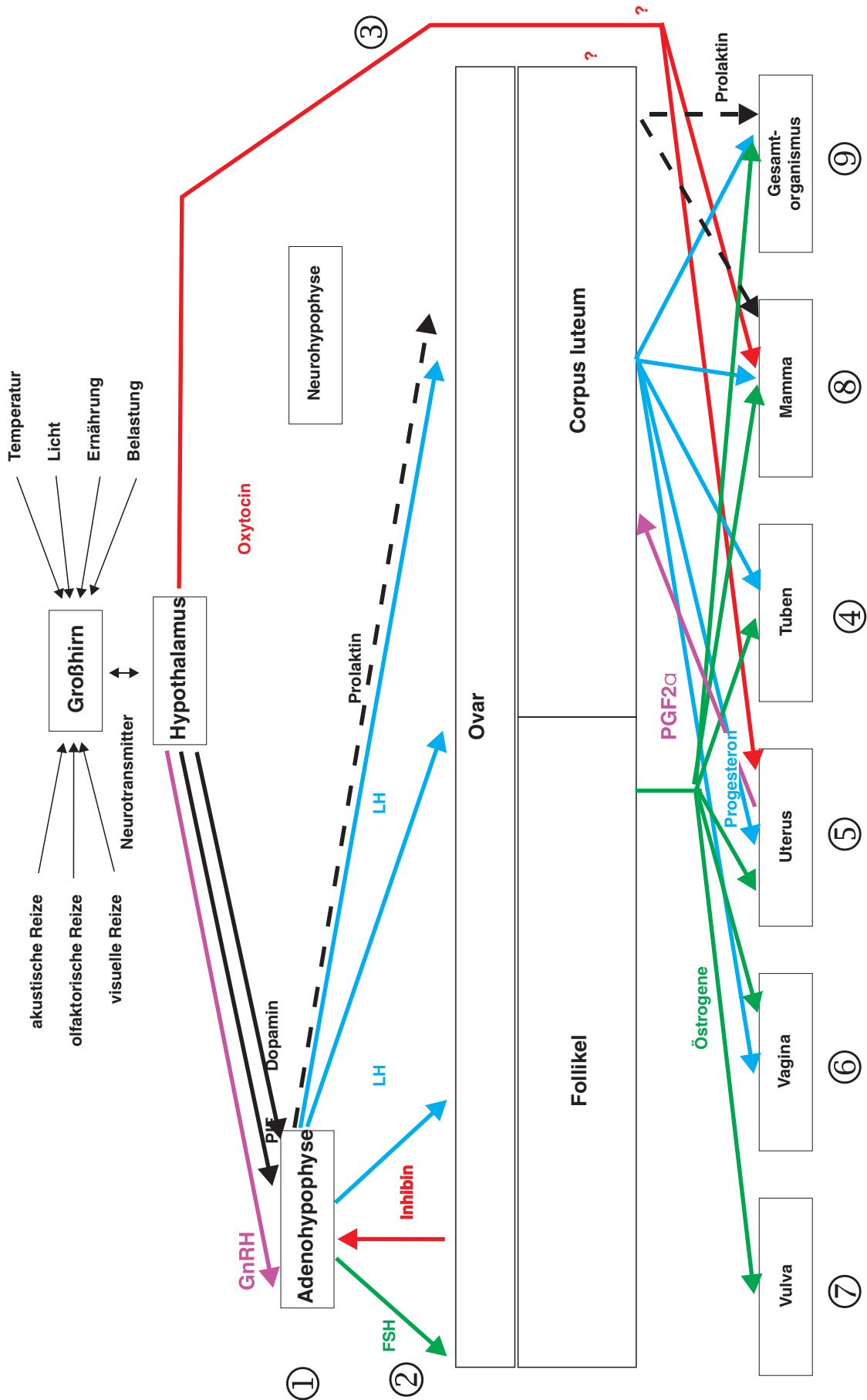


Abb. 3: Neurohormonale Regulation der Fortpflanzung weiblicher Tiere

Neurohormonale Regulation der Fortpflanzung weiblicher Tiere		
1	GnRH: Dopamin/PIF:	Freisetzung der Gonadopine FSH und LH (sekundär auch Synthese von FSH und LH) Hemmung der Prolaktinausschüttung
2	FSH: LH: Inhibin:	Follikelwachstum Östrogensynthese (Granulosazellen) Follikelreifung (Synergismus mit FSH) Testosteronsynthese (Vorläufer für Östrogensynthese; Thecazellen) Aufhebung des Meioseblockes bei Oozyten dominanter Follikel Ovulation Hemmung der FSH-Freisetzung
3	LH: Prolaktin: PGF_{2α}	Luteinisierung luteotrop (tierartspezifisch) Wirkung auf Mamma und Gesamtorganismus (siehe unten) Luteolyse
4	Östrogene: Progesteron:	Verzögerung des Transportes der Konzepte (tube locking) Sekretion Spermienreifung Transport der Konzepte in den Uterus (Aufhebung des tube locking)
5	Östrogene: Progesteron: Oxytocin:	Proliferation Hyperämie Ödematisierung erhöhte Abwehr (subepithelialer Lymphozytenwall) Zervix: Öffnung, dünnflüssiger Schleim (Brustschleim) Sekretion Zervix: Verschluss, zäher Schleim Kontraktionen
6	Östrogene: Progesteron:	Hyperämie Ödematisierung Bildung eines zähen Schleims
7	Östrogene:	Hyperämie Ödematisierung
8	Östrogene: Progesteron: Prolaktin: Oxytocin:	Wachstum der Milchgänge (Synergismus mit Prolaktin) Ausbildung der Alveolen (Synergismus mit Prolaktin) Laktogenese (im Synergismus mit ATCH, STH, Kortikosteroiden, Thyroxin) Milchejektion
9	Östrogene: Progesteron: Prolaktin:	Wachstum der Skelettmuskulatur (anaboler Effekt) Libido sexualis Pheromone Haarwuchs Graviditätsspezifische Organveränderungen Mütterlichkeitsverhalten

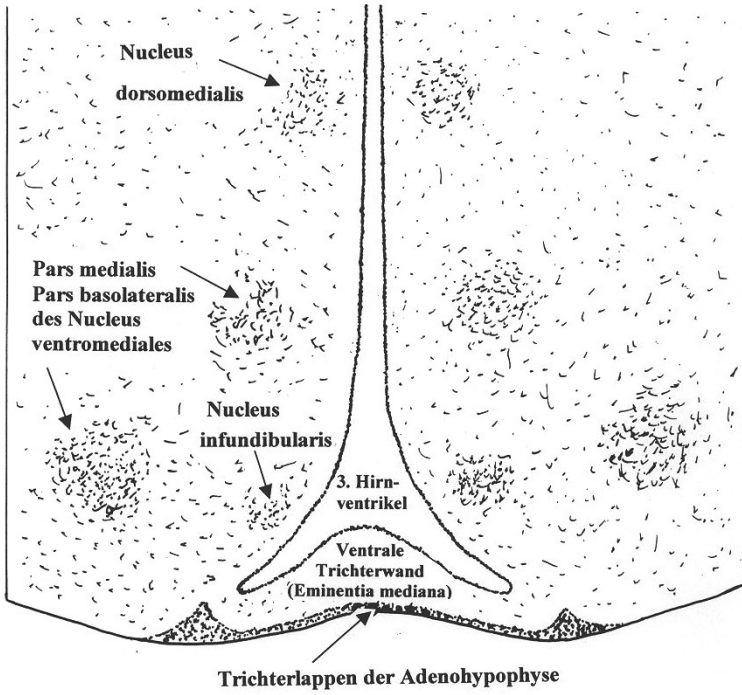


Abb. 4:
Frontalschnitt durch den Hypothalamus der Ratte im Bereich des rostralen Infundibulumabschnittes

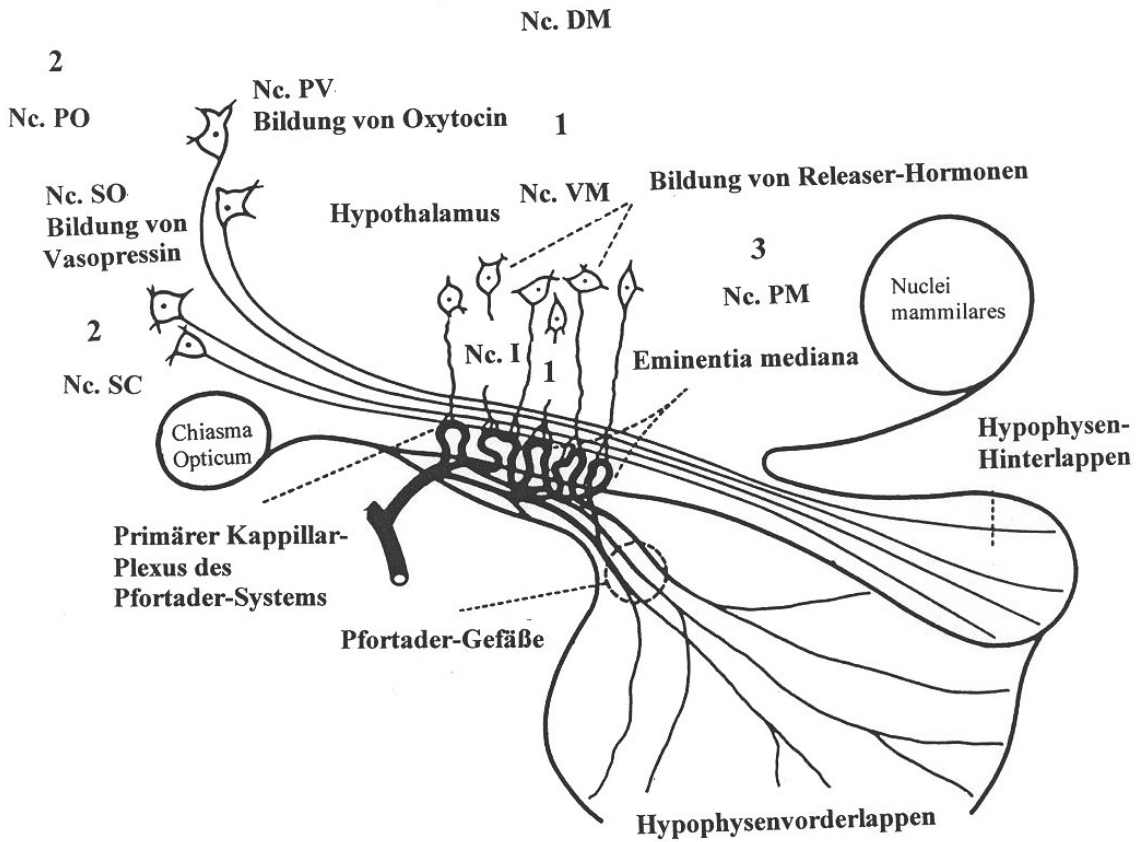


Abb. 5: Hormonproduktionsstätten und -regulationszentren im Hypothalamus

Legende:

Nc. PO = Nucleus praeopticus
 Nc. SO = Nucleus supraopticus
 Nc. SC = Nucleus suprachiasmaticus
 Nc. PV = Nucleus paraventricularis

Nc. DM = Nucleus dorsomedialis
 Nc. PM = Nucleus praemammillaris
 Nc. I = Nucleus infundibularis
 Nc. VM = Nucleus ventromedialis

1 = tonisches Sexualzentrum
 2 = zyklisches Sexualzentrum
 3 = Erotisierungszentrum

Nach Reizung der genannten Rezeptoren wird Oxytocin innerhalb weniger Minuten aus der Neurohypophyse in das periphere Blut ausgeschüttet und zu den Zielorganen gebracht.

Chemische Struktur:

Oxytocin ist ein Nonapeptid und hat die in der Abbildung 6 dargestellte chemische Struktur. Aufgrund der kleinen Molekülgröße wird es innerhalb weniger Minuten abgebaut und hat deshalb nur eine sehr kurze Wirkungsdauer. Während der Geburt oder Begattung wird jedoch durch ständig neue Ausschüttungen über einen längeren Zeitraum ein hoher Oxytocinspiegel aufrecht erhalten.

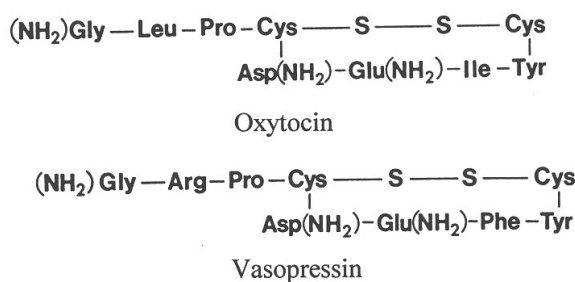


Abb. 6: Chemische Strukturen von Oxytocin und Vasopressin

Wirkungen:

An den Zielorganen werden folgende Reaktionen ausgelöst:

- Kontraktionen des Myometriums
- Kontraktionen der Myoepithelien in der Wand der Alveolen der Milchdrüse (Milchejektion)

Am Uterus ist die Wirkung des Oxytocins von der Anwesenheit der Sexualhormone abhängig. Starke Kontraktionen sind nur unter Dominanz der Östrogene möglich (Brunst, Geburt). In progesteronbetonten Phasen (Trächtigkeit, Diöstus) können durch Oxytocin nur sehr schwache Uteruskontraktionen ausgelöst werden (Wehenhemmung = „Progesteronblock“ zum Schutz der Gravidität).

Oxytocin wird immer gemeinsam mit Vasopressin ausgeschüttet, welches eine ähnliche chemische Struktur hat wie Oxytocin (siehe Abbildung 6). Vasopressin wirkt vor allem auf den Kreislauf (Blutdruckanstieg), es hat jedoch auch Effekte auf die Erfolgsorgane des Oxytocins (ebenfalls Kontraktionsförderung, geringere Intensität als Oxytocin).

Einsatz in Therapie und Biotechnik:

Oxytocin wird therapeutisch oder biotechnisch bei folgenden Indikationen eingesetzt:

- Wehenanregung bei Wehenschwäche (bei verzögerten Geburten, alle Tierarten)
- Auslösen der Milchejektion (bei Euterentzündungen, vor allem Rind und Schwein)

- Geburtsauslösung (Pferd; Schwein im Rahmen der biotechnischen Partusinduktion nach vorheriger Verabreichung von Prostaglandin- $F_{2\alpha}$)
- Förderung der Uterusrückbildung im Puerperium

Medikamente:

- Reine Oxytocin-Präparate (Applikation intravenös oder intramuskulär) werden vorwiegend dann eingesetzt, wenn eine schnelle, kurze Wirkung gewünscht wird (z. B. Auslösen der Milchejektion). Es sind verschiedene Präparate im Handel, die den Handelsnamen „Oxytocin“, zum Teil mit einem Zusatz, tragen (z. B. von den Firmen Atarost, Bela-Pharm, CEVA, medistar, Veyx Pharma, aniMedica, Albrecht, WDT u. a.).
- Oxytocin-Analoga (Molekülstruktur wurde verändert, deshalb verlängerte Wirkung), Beispiel: Substanz Carbetocin (Präparate: Depotocin[®], Veyx Pharma, Longacton, WDT); vorwiegend bei verzögerten Geburten (besonders Schwein)
- Oxytocin-Kombinationspräparate. Früher waren Kombinationspräparate von Oxytocin und Mutterkornalkaloiden mit kontraktionsfördernder Wirkung im Handel, die jedoch derzeit nicht mehr im Handel sind.

1.3.1.2.2 Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)

Chemische Struktur:

GnRH ist ein Dekapeptid; seine chemische Struktur ist in der Abbildung 7 dargestellt.



Abb. 7: Chemische Struktur des GnRH

Bildungsort, Transport und Wirkungen:

GnRH wird in den kleinzelligen Kerngebieten des mittleren Hypothalamus gebildet (Nucleus infundibularis, Nucleus ventromedialis, Nucleus dorsomedialis und Nucleus periventricularis posterior). Es reichert sich im Bereich der Eminentia mediana an und wird über Pfortadergefäße des Tractus hypothalamo-hypophysealis zur Adenohypophyse transportiert und bewirkt dort die Freisetzung folgender Gonadotropine:

- Follikelstimulierendes Hormon = FSH
- Luteinisierendes Hormon = LH