

Physiologie und Pathologie des Zyklus der Hündin- Chancen und Grenzen der Diagnostik und Therapie

Sandra Goericke-Pesch

Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit
Tierärztlicher Ambulanz der JLU Giessen

Zyklus Hündin

Der Reproduktionszyklus des Haushundes wird allgemein als asaisonal-monöstrisch bezeichnet. Aufgrund verhaltensbiologischer, morphologischer und endokrinologischer Merkmale gliedert der Zyklus der Hündin sich in den Proöstrus mit einer mittleren Dauer von 9 (1-27) Tagen, den Östrus, der im Mittel etwa 9 (4-24) Tage dauert, den Diöstrus, dessen Dauer zwischen 60-100 Tagen schwankt, und den Anöstrus mit der Dauer von 15-265 Tagen. Dem eigentlichen Proöstrus geht im Anöstrus eine Phase des Präproöstrus von 10-21 Tagen voraus, die durch einen initialen Östradiol-Anstieg gekennzeichnet ist. Eine weitere Besonderheit der Hündin ist, dass die Luteinisierung der Granulosazellen schon vor der Ovulation, also während des Östrus, durch den Anstieg der Progesteronkonzentration im peripheren Blutplasma erkennbar wird. Bei einer Progesteronkonzentration von etwa 5 ng/ml wird die Ovulation beobachtet, was im Rahmen der Deckzeitpunktbestimmung Anwendung findet. Entscheidend ist auch, dass prinzipiell bei der graviden und ingraviden Hündin der Progesteronverlauf gleich ist bis zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Geburt. Hier kommt es bei der graviden Hündin durch die Luteolyse zu einem rapiden Abfall der Progesteronkonzentrationen, der die Geburt ermöglicht. Bei der nicht trächtigen Hündin kommt es im weiteren Verlauf zu einem langsamen Abfall der Progesteronproduktion, welcher im Zusammenhang mit einer lutealen Regression beobachtet wird.

Vaginalzytologie, Vaginoskopie und Progesteronbestimmung sind entscheidende Hilfsmittel zur Bestimmung des optimalen Deck- bzw. Besamungszeitpunktes, sind aber auch im Zusammenhang mit Zyklusaberrationen überaus sinnvoll und hilfreich.

Stille bzw. weiße Hitze

Der Definition nach handelt es sich hierbei um ovarielle Aktivität ohne äußere Läufigkeitsanzeichen, d.h. die charakteristische Blutung sowie das typische Verhalten in der

Läufigkeit der Hündin fehlen. Betroffen sind insbesondere junge und rangniedere Hündinnen, während die eigentliche Ursache unklar ist. Beeinflusst wird die stille Hitze durch Haltungsfehler, Mangelernährung, aber auch klimatische Einflüsse. Um stille Hitzen zu detektieren und von der Anöstrie abzugrenzen, sind regelmäßige Zykluskontrollen mit vaginalzytologischen Untersuchungen erforderlich. Da der Östrus fertil ist, kann nach Progesteronwertbestimmung eine Insemination oder ggf. Bedeckung am optimalen Termin eingeleitet werden.

Anöstrie

Bei der Anöstrie handelt es sich um eine verminderte sexuelle Ansprechbarkeit durch zu geringe Östrogenisierung bei weiblichen Tieren. Unterschieden werden primäre (noch nie läufig gewesen) und sekundäre Anöstrie (bereits läufig gewesen). Die Ursachen sind vielfältig. Gerade bei der primären Anöstrie ist in Erwägung zu ziehen, dass das Alter bei Erreichen der Geschlechtsreife in gewisser Weise rasseabhängig, aber auch individuell variabel sein kann. So werden kleine Rassen meist im Alter von 6-10 Monaten, Rassen im Alter von 16-22 Monaten das erste Mal läufig. In Abhängigkeit von der Rasse tritt die Geschlechtsreife beim Australian Shepherd mit 6-18 Monaten, beim Whippet mit 12-24 Monaten ein. Auch Störungen der sexuellen Differenzierung (v. a. Sex Reversal, selten Pseudohermaphroditismus oder Hermaphroditismus verus) sind bei primärer Anöstrie durch eine sorgfältige gynäkologische Untersuchung und ggf. ein Karyogramm auszuschließen. Hierbei handelt es sich vornehmlich um phänotypisch weibliche Hunde mit männlichen Gonaden. Abzugrenzen sind solche Fälle (Sex Reversal) von Welpen, die durch Gestagengabe während der Trächtigkeit virilisiert sind. Klinisch kann in beiden Fällen eine Klitorisvergrößerung auffallen.

Vorberichtlich ist weiterhin eine medikamentell induzierte Anöstrie, z.B. durch Gabe von Depotgestagenen oder anabol wirksamen Androgenen, oder eine Kastration – insbesondere bei unklarer Vorgeschichte des Hundes – auszuschließen. Gerade bei sekundärer Anöstrie spielen auch Endokrinopathien, wie Hyperadrenocorticismus (Morbus Cushing), aber auch Hypothyreose, eine Rolle. Beim Hyperadrenocorticismus kommt es infolge hoher Konzentrationen von Glucocorticoiden zu einer verminderten Synthese bzw. Freisetzung von LH, was zu Sub- und Infertilität führt. Auch die Hypothyreose wird durch Störungen in der Gametenausreifung und der Differenzierung der Plazenta in kausalem Zusammenhang zu Zyklusaberrationen, Anöstrie und Aborten gesehen. Gewisse Rassedispositionen für Hypothyreoidismus sind bekannt (Golden Retriever, Irish Setter etc.). Bedingt durch die

Hypothyreose kommt es zu erhöhten Konzentrationen an TRH (Thyreotropin Releasing Hormon), die infolge der Stimulation des Hypophysen-Hinterlappens auch zu erhöhten Prolaktinkonzentrationen führen. Hierdurch wird eine negative Beeinflussung der LH-Freisetzung bedingt. Die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter [Thyroxin, freies Thyroxin und Thyreotropin Stimulating Hormon (TSH)] kann Hinweise auf eine Hypothyreose geben, Gold Standard ist jedoch ein TSH- oder TRH-Stimulationstest. Die Bestimmung von Autoantikörpern sollte die Diagnose ergänzen. Nach erfolgter Diagnosestellung kann, wenn einer Zuchtnutzung der Hündin ethisch nichts entgegen steht, eine Substitution mit L-Thyroxin (0,01- 0,02 mg/kg, 2 x tgl p.o.) erfolgen. Eine Kontrolle des Wirkspiegels ca. 4- 6 Wochen nach Therapiebeginn erscheint essentiell. Mit einer Normalisierung des Zyklus ist nach 4 - 6 Monaten zu rechnen.

Unter sekundärer Anöstrie werden ein Zwischenläufigkeitsintervall von mehr als 10-12 Monaten oder mehr als 2 Monate Abweichung vom normalen Zwischenläufigkeitsintervall zusammengefaßt. Zu bedenken sind auch hier rassespezifische Unterschiede; so zeigen Basenji, Dingos und Wolf-Hund-Mischlinge physiologisch längere Zwischenläufigkeitsintervalle.

Läufigkeitsinduktion

Indikationen für eine Läufigkeitsinduktion sind ein physiologisch verlängertes Zwischenläufigkeitsintervall bzw. die Verkürzung eines physiologischen Zwischenläufigkeitsintervalls auf Wunsch des Besitzers. Voraussetzung für eine erfolgreiche Induktion ist immer, dass die letzte Hitze mindestens 5 Monate zurückliegt und keine pathologischen Zustände vorherrschen. Bedingung ist, dass die Präparate einfach anzuwenden sind, hohe Erfolgsraten und ein geringes Nebenwirkungspotential aufweisen. Als praktikabel hat sich die Anwendung von D2-Dopaminagonisten (Cabergolin) und von GnRH-Analoga-Implantaten (Deslorelin) erwiesen.

Die orale Applikation von Cabergolin (1 x tgl, 5 µg/kg KM) über 10- 14 Tage gefolgt von einer 3-4-wöchigen Therapiepause und – falls notwendig - der Injektion von GnRH (Buserelin, 0,02 - 0,03 µg/kg KM i. v.) führt bei nahezu allen behandelten Hündinnen zu einer Östrusinduktion und zu hohen Trächtigkeitsraten. Wirkmechanismus ist hier eine Stimulation der Gonadotropinsekretion durch Reduktion der inhibitorischen Prolaktinkonzentrationen.

Obwohl die hochfrequente Applikation kurzwirksamer GnRH-Agonisten im Anöstrus eine gute Möglichkeit der Östrusinduktion darstellt, findet sie aufgrund der täglichen Injektion in der Praxis keinen Einsatz, stattdessen werden slow release Implantate verwendet. Die

Anwendung der Deslorelin-Implantate erfolgt ausschließlich im Anöstrus subvestibulär in die Schleimhaut, in den Nacken oder in die Nabelregion. Bei Verwendung von Ovuplant® (2,1 mg Deslorelin) ist mit Beginn der Läufigkeit nach ca. 6-8 Tagen zu rechnen. Im Vergleich zur physiologischen Läufigkeit kann diese Läufigkeit schwächer ausgeprägt sein, auf jeden Fall ist die Dauer aber kürzer. So ist im Mittel der zytologische Diöstrus nach ca. 16 (14-19 Tagen) erreicht. Da insgesamt durch eine verlängerte Freisetzung von Deslorelin mit einer negativen Rückkopplung und einer Downregulation der hypophysären GnRH-Rezeptoren zu rechnen ist, wird die Entfernung des Implantates bei mittleren Progesteronwerten von 3-5 ng/ml angeraten, was bei Applikation in den Nacken extrem schwierig sein kann. Die verlängerte Freisetzung von Deslorelin kann ein Ausbleiben der Ovulation und /oder eine Lutealinsuffizienz bedingen, was wiederum in niedrigeren Trächtigkeitsraten und erhöhten Abortraten resultiert. Aufgrund der schlechten Ovulations- und Trächtigkeitsraten ist von der Anwendung im Diöstrus nach initialer PGF2 α -Gabe abzusehen.

Verkürztes Zwischenläufigkeitsintervall

Die Verkürzung des Zwischenläufigkeitsintervalls unter 4 Monate bedingt unabhängig von der Ursache verringerte Konzeptionsraten, da die physiologische Involution des Endometriums ca. 3 – 4 Monate dauert. Ursachen können ein vorangegangener anovulatorischer Zyklus, Splitöstrus, eine Corpus-Luteum-Insuffizienz oder auch eine Endometritis sein. Während bei anovulatorischen Zyklen die Progesteronkonzentrationen 2 ng/ml nicht übersteigen und demnach die Ovulation ausbleibt, handelt es sich beim Splitöstrus um eine temporäre Unterbrechung der Läufigkeit, die aber zu einem späteren Zeitpunkt weiterläuft. Bei letzten Hündinnen ergeben sich hieraus Schwierigkeiten bei der Deckzeitpunktbestimmung, die umgangen werden können, wenn die Hündinnen erst postovulatorisch zum Decken geschickt werden (Progesteron > 5ng/ml).

Typisch für Hündinnen mit lutealer Insuffizienz ist ein Vorbericht mit unproblematischem Deckakt, einer zunächst positiven Trächtigkeitsuntersuchung, die von vaginalem Ausfluss in der Mitte der Trächtigkeit und dann einer negativen Trächtigkeitsuntersuchung gefolgt wird. Auch sind Zyklusaberrationen und verkürzte Zwischenläufigkeitsintervalle charakteristisch. Im Gegensatz zu einem normalen Zyklus ist die Phase des Diöstrus mit 40 Tagen deutlich verkürzt, was anhand erniedrigter Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut verifiziert werden kann. Eine luteale Insuffizienz kann ausgeschlossen werden, wenn Progesteron zwischen Tag 10-30 bei > 20 ng/ml, zwischen Tag 30-45 bei > 5 (10) ng/ml und an Tag 45-58 bei > 1,5 ng/ml liegt. Bei Progesteronwerten unterhalb der angegebenen Grenzen ist der

Verdacht auf eine luteale Insuffizienz naheliegend, therapeutisch liegen in Gießen Erfahrungen mit der Substitution natürlichen Progesterons (Progesteron® ad us. vet., cp-pharma oder VitEsterone®, Vetoquinol, FR) vor. Hier werden jeden 2. Tag bis zum 57./58. Tag der Trächtigkeit 2 mg/kg i.m. oder s.c. appliziert. Die Hündinnen kommen ca. 3 Tage nach dem Absetzen von Progesteron in die Geburt. Andere Autoren berichten über die erfolgreiche Anwendung synthetischer Gestagene (Altrenogest, Regumate®; Medroxyprogesteronacetat, Perlutex®) zur Substitution.

Dauerläufigkeit

Bei Hündinnen, die länger als 28 Tage charakterische Läufigkeitsanzeichen (blutiger Ausfluss, Attraktivität für Rüden, verlängerte Ödematisierung der Vulva, Superficialzellen und Schollen in der Vaginalzytologie) aufweisen, spricht man von einer Dauerläufigkeit. Häufig sind Östrogenwerte (Östradiol-17 β) über Basalniveau und bilateral symmetrische Alopezie nachweisbar. Als Ursachen sind zum einen Ovarialzysten, zum anderen Granulosazelltumoren zu nennen. Infolge dessen kommt es zu einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums und zum Hyperöstrogenismus mit einer initialen Stimulation des Knochenmarks, die dann aber in eine Depression übergeht und in einer Panmyelophthase (Verarmung des Knochenmarks an allen Zellen: Thrombozytopenie, Erythrozytopenie, Leukopenie) resultieren kann, sofern nicht therapeutisch eingegriffen wird. Während bei Granulosazelltumoren die Ovariectomie (OHE) die einzige Therapie ist, kann gerade bei Zuchthündinnen oder bei sehr alten Hündinnen der Besitzer den Wunsch nach Alternativen zur OHE äußern. Medikamentell kann ein Therapieversuch mit GnRH-Agonisten oder humanem Choriongonadotropin (hCG) nach vielfältigen Protokollen versucht werden (s. Tabelle 1). Sofern dies nicht erfolgreich ist, kann bei jüngeren Zuchthündinnen eine Punktion der Zysten oder besser eine operative Zystektomie durchgeführt werden. Ist nur ein Ovar von den Zysten betroffen, ergibt sich auch die Möglichkeit der einseitigen Ovariectomie bei Belassen des anderen Ovars und des Uterus. Auf jeden Fall sollte immer eine sorgfältige Aufklärung der Besitzer über Risiken und ggf. Nutzen alternativer Behandlungsmethoden zur OHE erfolgen.

Literatur beim Autor verfügbar.

Tabelle 1: Mögliche Therapieprotokolle bei Ovarialzysten

Wirkstoff	Präparat und Dosierung	Anwendung	Weiteres Vorgehen
hCG	Ovogest®, 350-1000 IE/Tier i.m.	1x i.m.	Nachkontrolle nach 7 Tagen, ggf. 2. Injektion, erneute Kontrolle nach 7 Tagen
GnRH Buserelin	Fertagyl®, 5 ug/kg Receptal®, 0,01 µg/kg Receptal®, 0,01 µg/kg Receptal®, 0,5-1 ml	1x, i.v. 1x, i.v. 2x täglich, i.v./s.c. 2x täglich, s.c.	ggf. Wiederholung mit 0,02 µg/kg i.v. Dauer der Behandlung: 3-5 Tage Dauer der Behandlung: 3-5 Tage

Kontakt:

FTÄ Dr. Sandra Goericke-Pesch

Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit
Tierärztlicher Ambulanz der JLU Giessen

Frankfurter Str. 106

35392 Gießen

0641-9938707