

Management and manipulation of the canine cycle - efficacy of some treatment regimes

Suprelorin-Implantate bei der Hündin - Wirkungen und Nebenwirkungen

Alain Fontbonne Alfort Veterinary College, Frankreich
Iris Reichler Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Schweiz

Östrusinduktion

- Grosses Züchterinteresse !

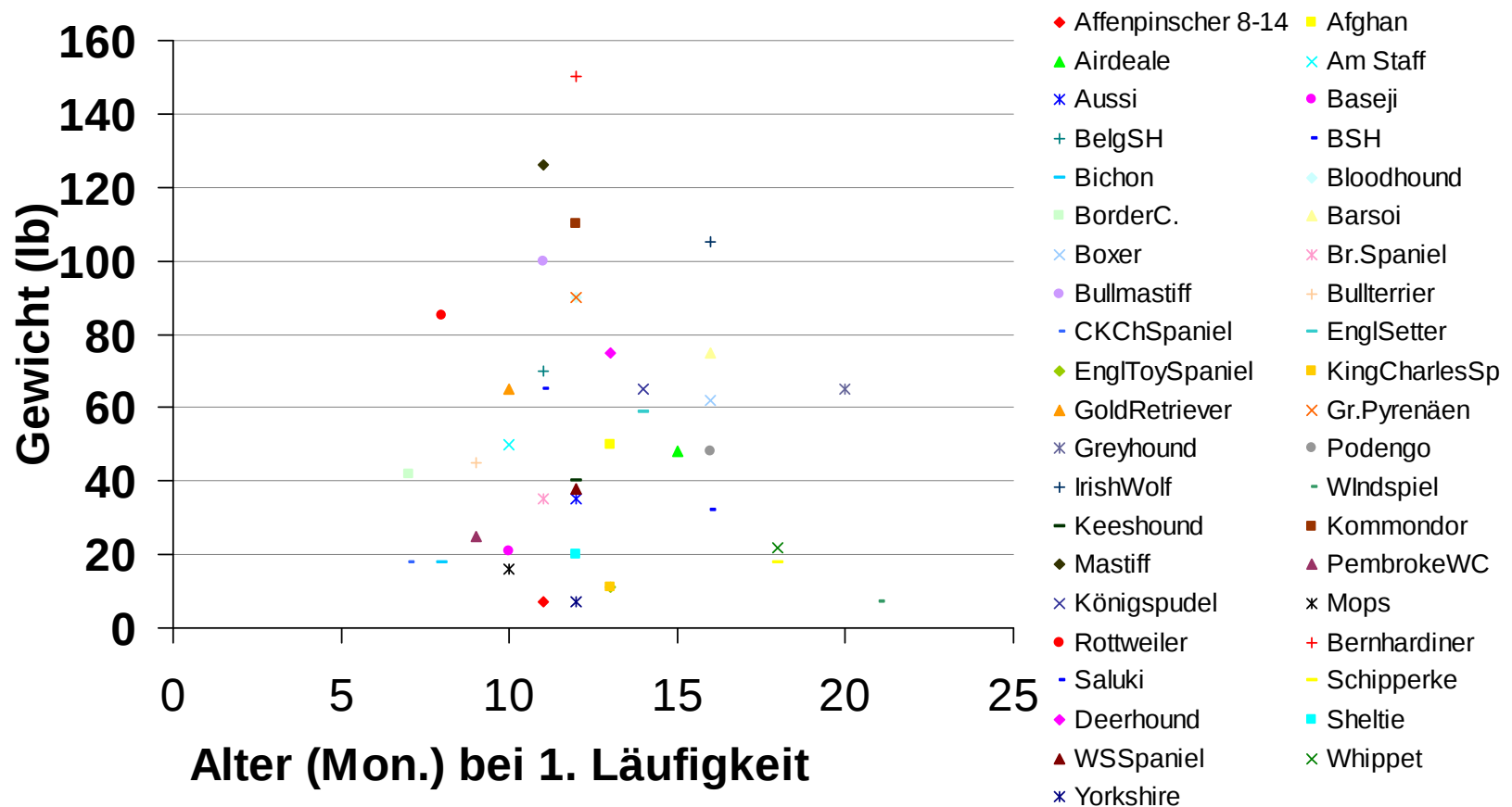


Indikationen

- Abnorm verlängerter Anöstrus
 - Behnadlung primärer Anöstrus
 - Behandlung sekundärer Anöstrus (>12 M. Kutzler 2005)
- Lange Zyklusintervalle (Basenji, Windhunde)
- „Zyklussynchronisation“
 - Verschieben der Läufigkeit
 - Verfügbarkeit Rüde
 - Embryotransfer

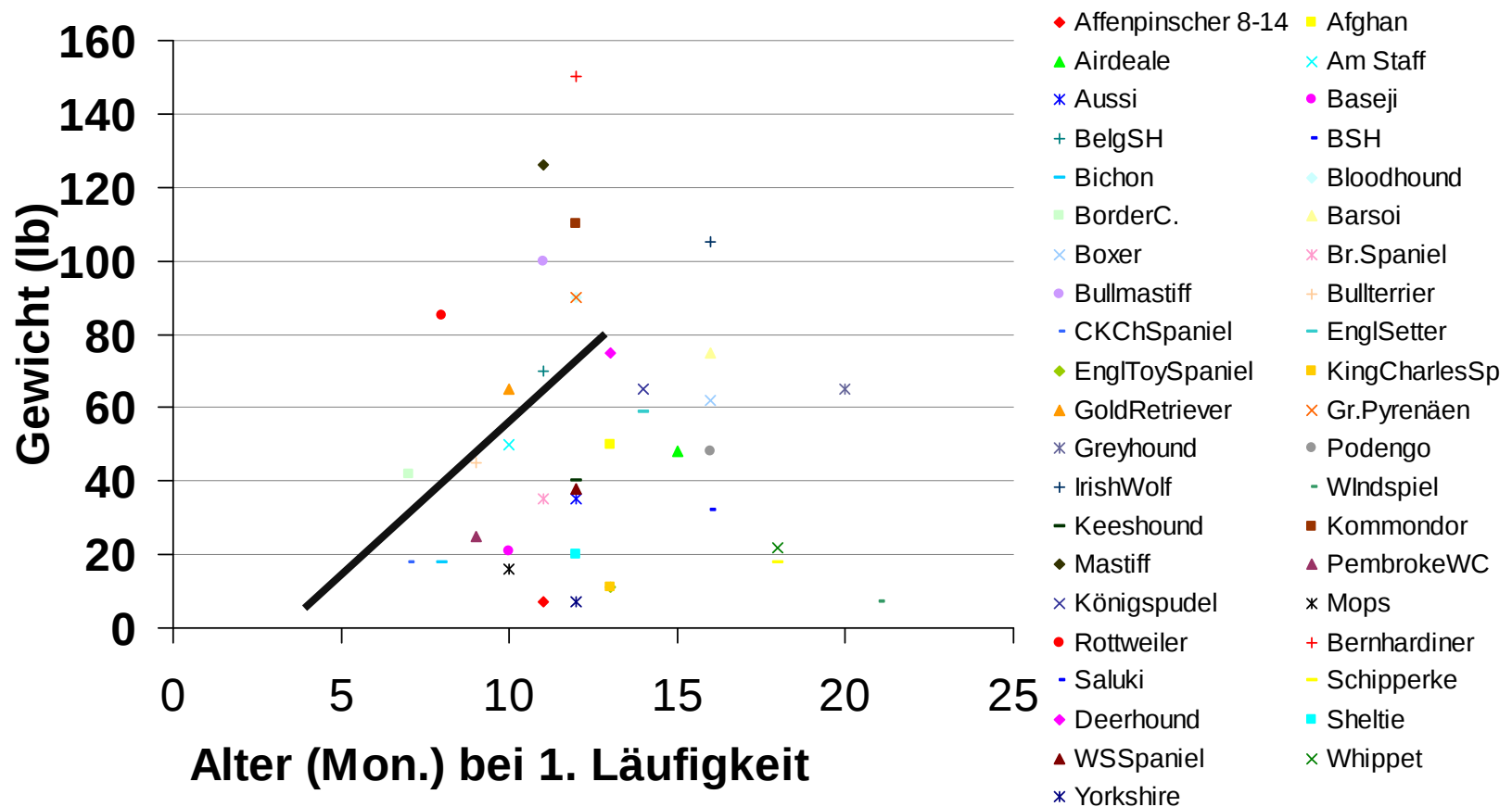
Primärer Anöstrus: Definition

- Mit 2 Jahren noch nicht läufig
 - Geschlechtsreife >6 Monate - 24 Monate



Primärer Anöstrus: Definition

- Mit 2 Jahren noch nicht läufig
 - Geschlechtsreife >6 Monate - 24 Monate



Primärer Anöstrus: Definition

- Mit 2 Jahren noch nicht läufig
 - Geschlechtsreife >6 Monate - 24 Monate
 - abhg. von Grösse,
 - z.T. innerhalb einer Rasse grosse Unterschiede
 - Krankheit
 - Mangelernährung
- Stille Brunst?
 - 17% aller Hündinnen mit Anöstrus
- Kastration?

Primärer Anöstrus: Ursachen



- Ovaraplasie: defekte Keimzellwanderung
- Ovardysplasie
 - Abnormale Chromosomenzahl
 - primärer Anöstrus (77,XO; 79,XXX; 79,XXY)
 - persistierender Prooestrus
 - Echte Hermaphroditen (Hoden, Ovar)
 - Normale Läufigkeit, Dauerläufigkeit, Anöstrie
 - (Weibliche Pseudohermaphroditen, 78,XX; mit männlichen Genitalien, zyklisieren nicht)

Primärer Anöstrus: Ursachen

- PSS
- systemische Erkrankungen
- Medikamente: Feedback auf Gonadotropie
 - Gestagen, Testosteron
 - Glukokortikoide
- Wachstumsrückstand

Primärer Anöstrus: Ursachen

- Hypophysärer Zwerg
 - GH ↓
 - FSH ↓
 - LH ↓
 - Prolaktin ↓
 - TSH ↓



<http://www.videxgsd.com/images/dwarf%20GSD.JPG>

Primärer Anöstrus:

Ursachen: Hypothyreose?

- Gametenreifung, Granulosazellfunktion, Plazentatrophoblastfunktion
- Primärer /sekundärer Anöstrus
- Läufigkeitsintervall: Unregelmässig oder verlängert
- Oestrus schwächer oder kürzer
- Galaktorrhoe
- Infertilität



Primärer Anöstrus:

Ursachen: Hypothyreose?

- Gametenreifung, Granulosazellfunktion, Plazentatrophoblastfunktion
- Kongenitale Form
- Hypothyreose mit Hyperprolaktinämie
 $\text{TRH} \uparrow \rightarrow \text{Prolaktin} \uparrow \rightarrow \text{gonadotrophe Pulsatilität} \downarrow$
- Erworbene Hypothyreose????

Thyroid function and infertility in the dog: a survey in five breeds (Segalini et al, 2009)
Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch (Panciera et al., 2007)



Sekundärer Anöstrus

- Definition:
Seit Läufigkeit 12-18 Monate im Anöstrus
- DD: Stille Brunst???
 - 17% aller vermuteten anöstrischen Hündinnen hatten eine stille Brunst
 - Nachweis: Vaginalzytologie, Progesteron-Spiegelverlauf (Anöstrus < 2ng/ml)

Sekundärer Anöstrus

- Endokrinologische Störung
 - Hyperadrenokortizismus, Hypoadrenocortizismus
- Medikamente
 - Glukokortikoide
 - Gestagene
- Nach Geburt
- Ovarumore
- Lutealzysten

Anöstrus: Abklärung

- Detaillierte Anamnese
 - Haltung
 - Schlecken, Attraktivität
 - Medikamente, Erkrankungen
- Allgemeinuntersuchung
- Gynäkologische Untersuchung: Scheidenabstrich
- Progesteronbestimmung, LH-Bestimmung
- Stimulationstest

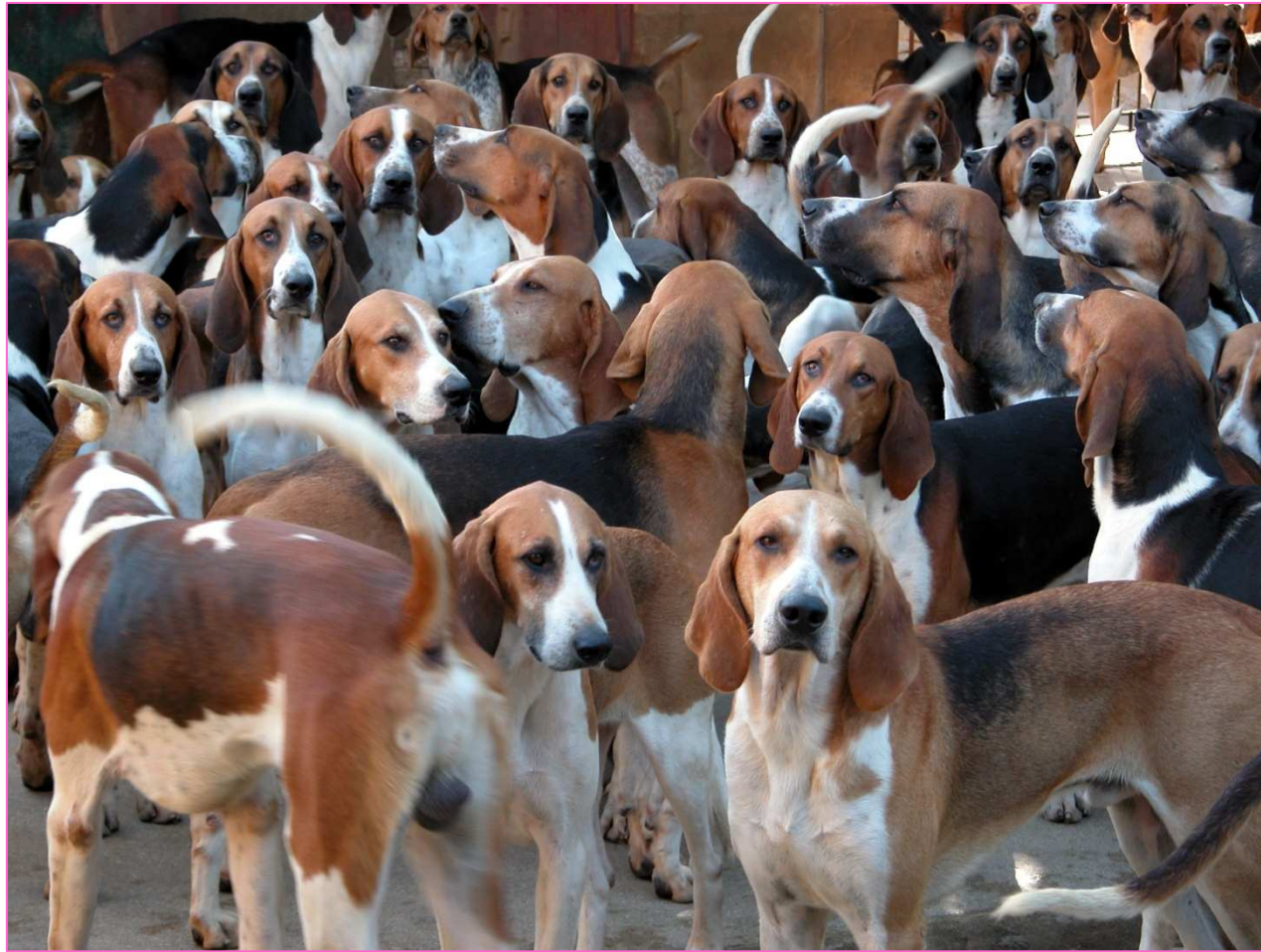
Möglichkeiten der Brunstinduktion



- Bei Hündinnen im Anöstrus verkürzt sich die Anöstrusphase um 30 Tage oder mehr, wenn sie zusammen mit läufigen Hündinnen gehalten werden

Concannon, J Reprod Fert 1993

Spielen Pheromone eine Rolle?



Medikamentelle Brunstinduktion



Med. Brunstinduktion

- >40 Protokolle
- Trächtigkeitsrate < 50%
- Untersucht an gesunden Hündinnen!
- Praxistauglichkeit??

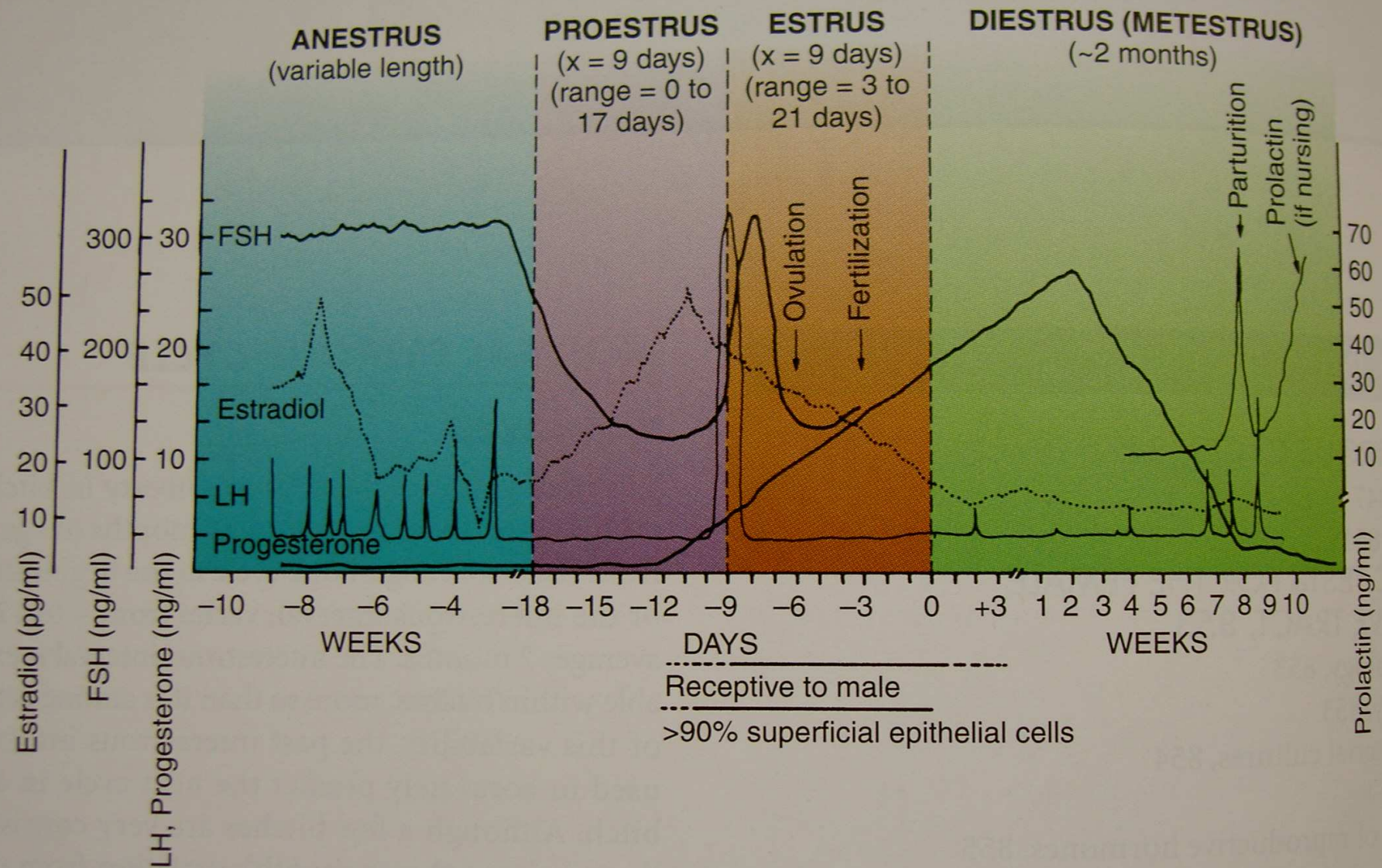
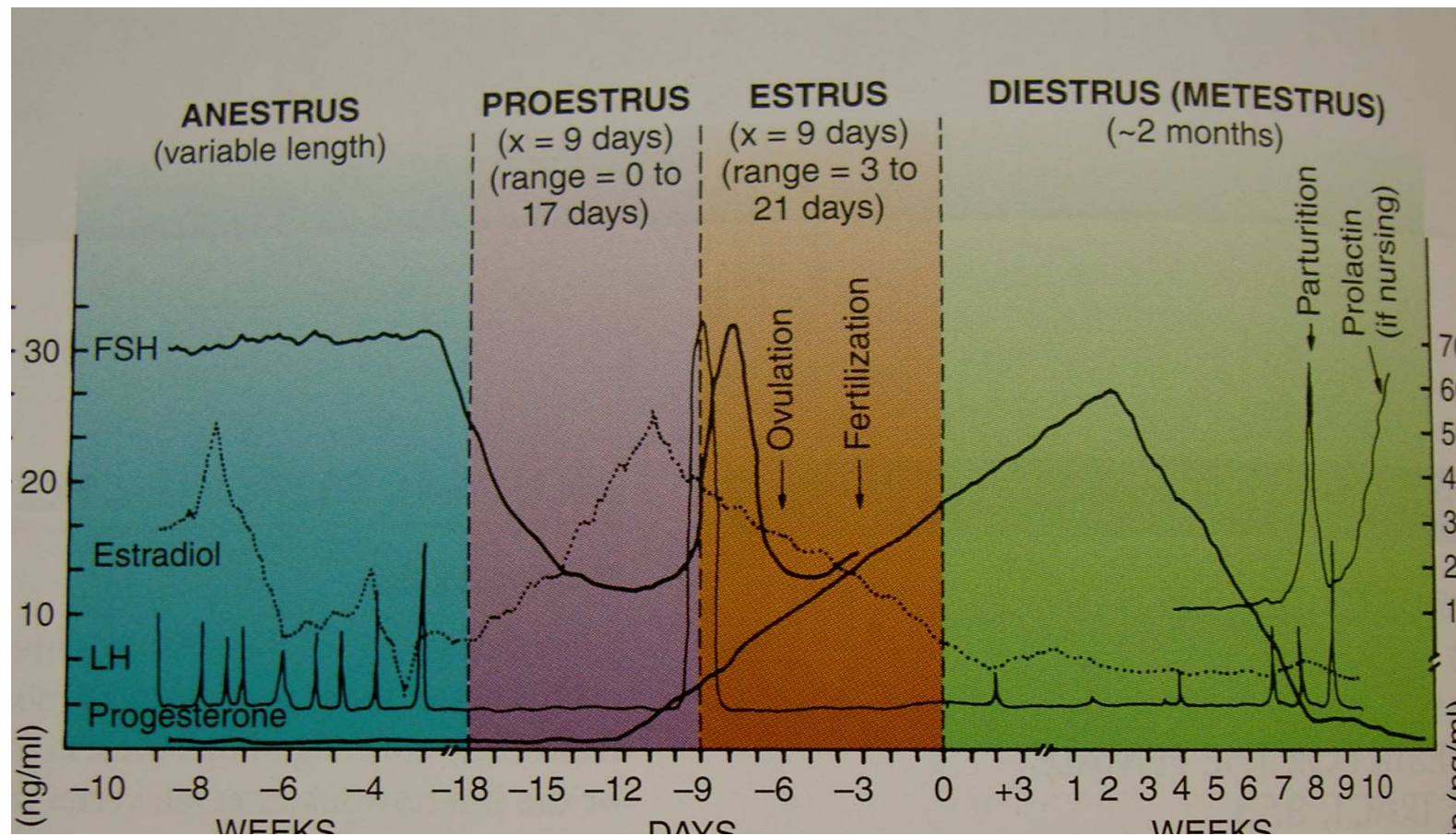


FIG 56-1

The canine estrous cycle. (From Morrow DA, editor: *Current therapy in theriogenology*, ed 2, Philadelphia, 1986, WB Saunders.)



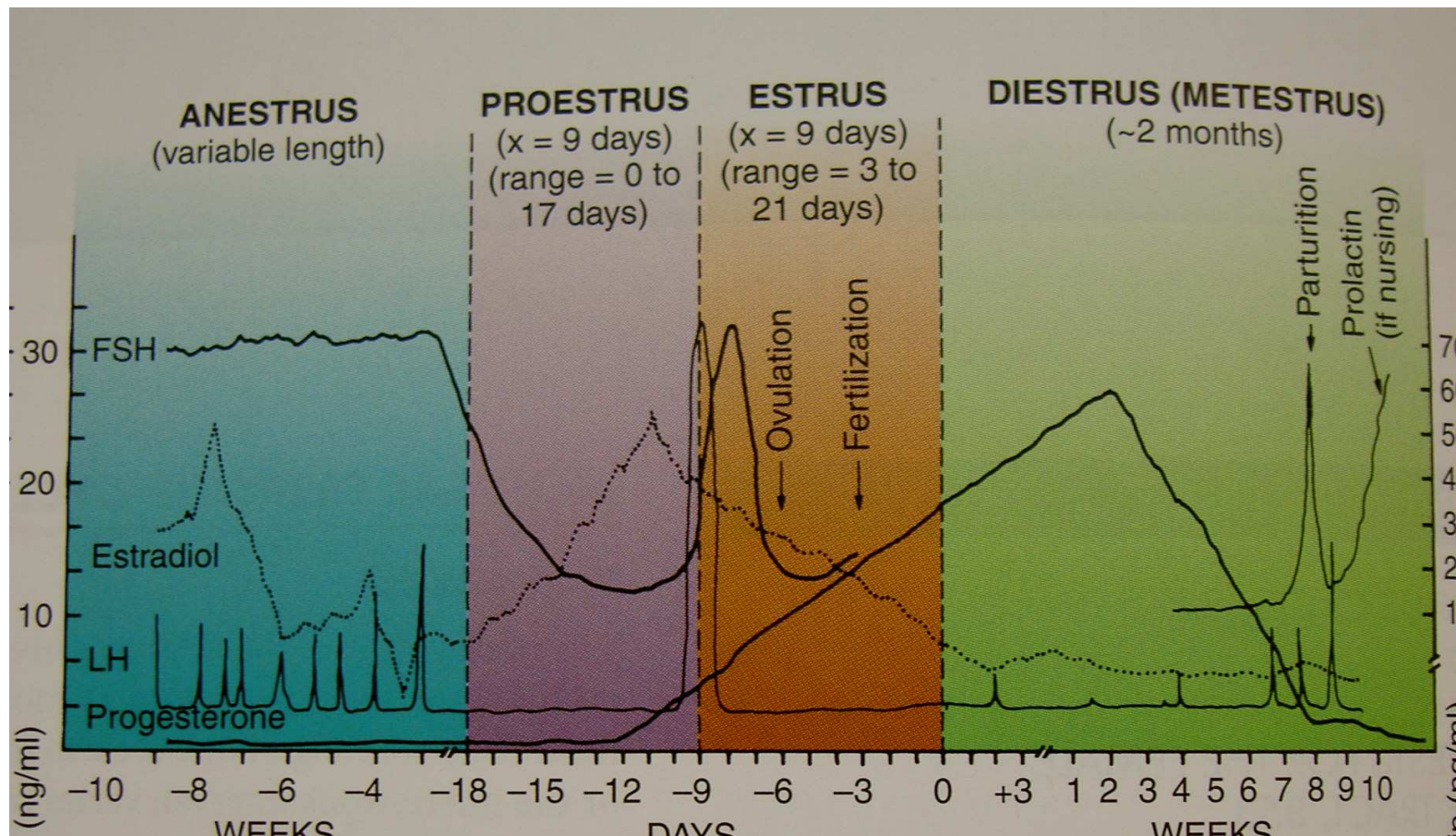
Ende Anöstrus:

LH-Peaks

FSH-Abfall

Östrogen ↓ ↑

Prolaktin niedrig



Ende Anöstrus:

LH-Peaks

FSH-Abfall

Östrogen ↓ ↑

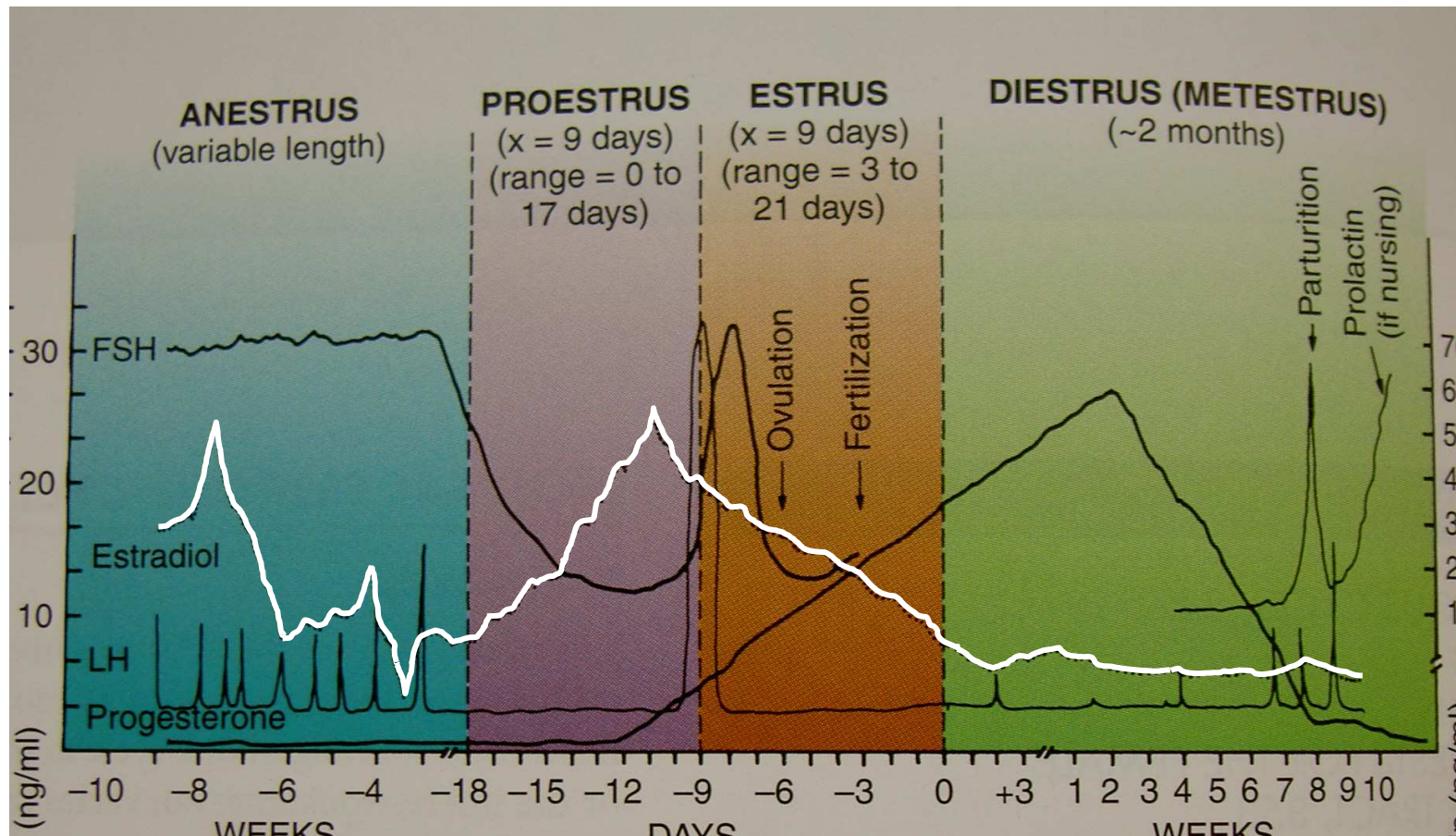
Prolaktin niedrig

Gonadotropine

GnRH

DES

Prolaktinhemmer

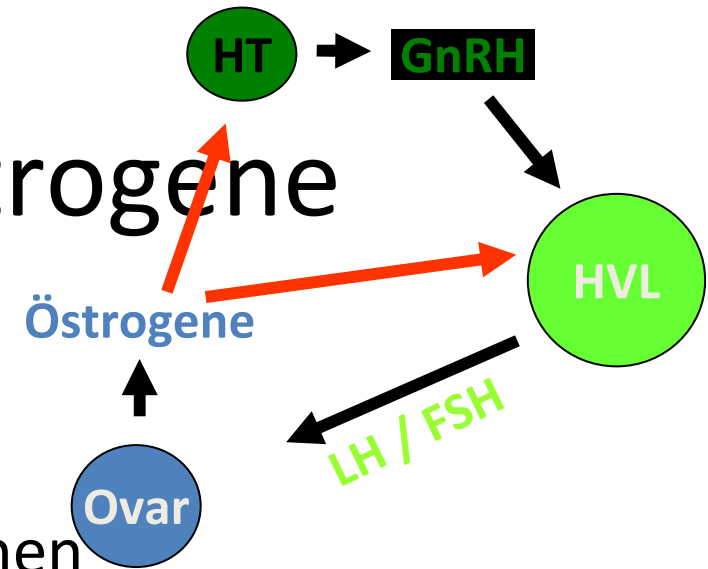


Priming durch Östrogene

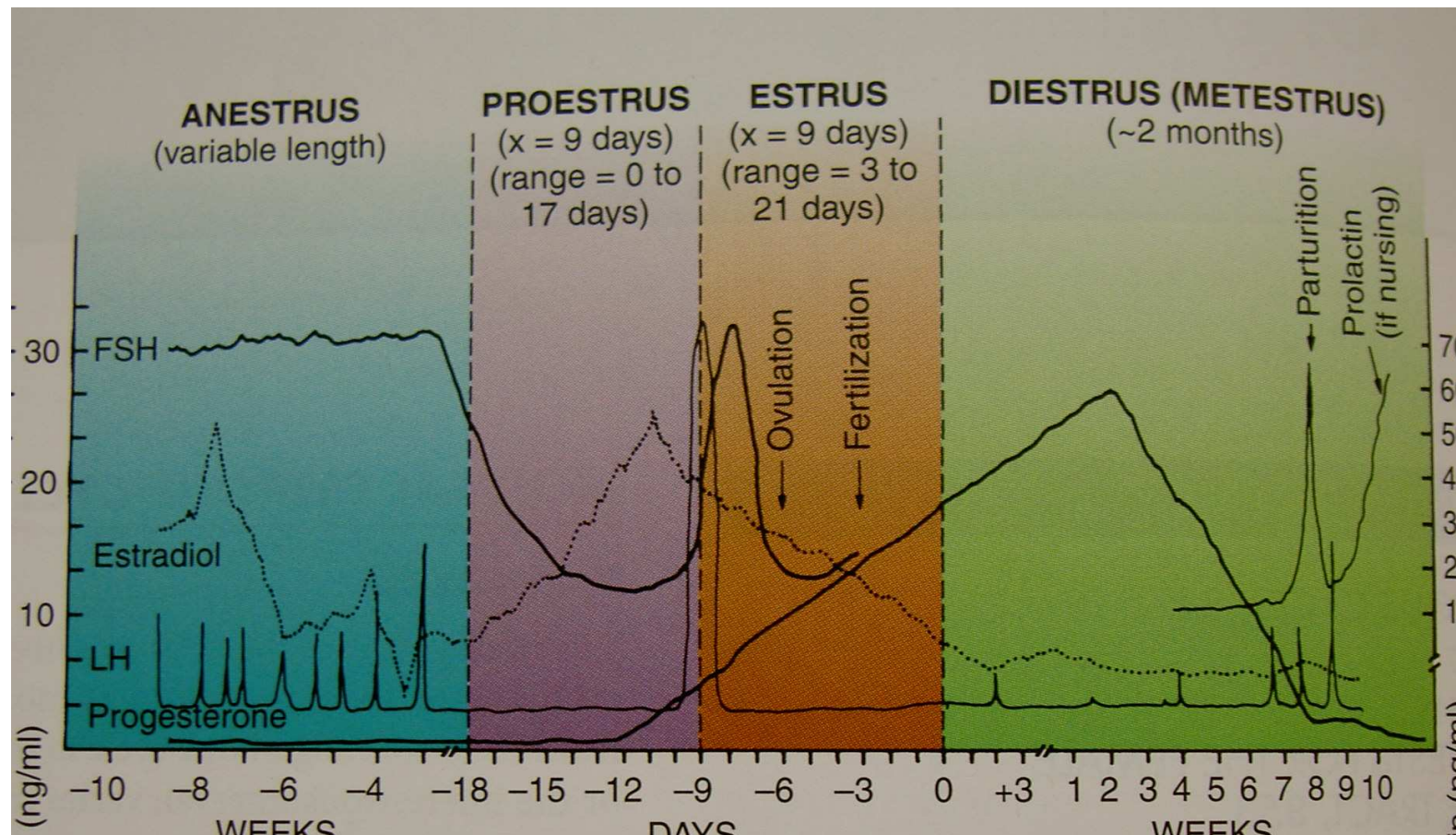
- Signifikanter Östrogenanstieg ca 30 Tage vor Östrusbeginn¹
- Initialisierung einer erhöhten Frequenz der pulsatilen LH-Ausschüttung

¹Jeffcoate, J Reprod Fert 1993

Priming durch Östrogene



- Behandlungsprotokolle für:
 - DES
 - DES kombiniert mit Gonadotropinen
- Risiko von Nebenwirkungen: Ovarzysten, Anämie,
- 5mg/HD/Tag DES bis 2. Tag Proöstrus
- Behandlungsbeginn 110 Tage pp / Prog<2ng/ml
- Fertiler Östrus nach DES (30% Geburt)



Ende Anöstrus:

LH-Peaks

FSH-Abfall

Östrogen ↓ ↑

Prolaktin niedrig

Gonadotropine

GnRH

DES

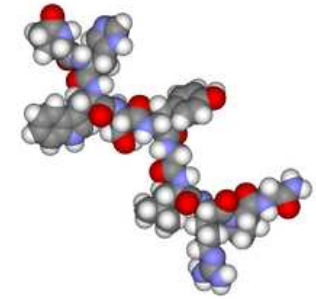
Prolaktinhemmer

GnRH

Schlüsselhormon der Fortpflanzung

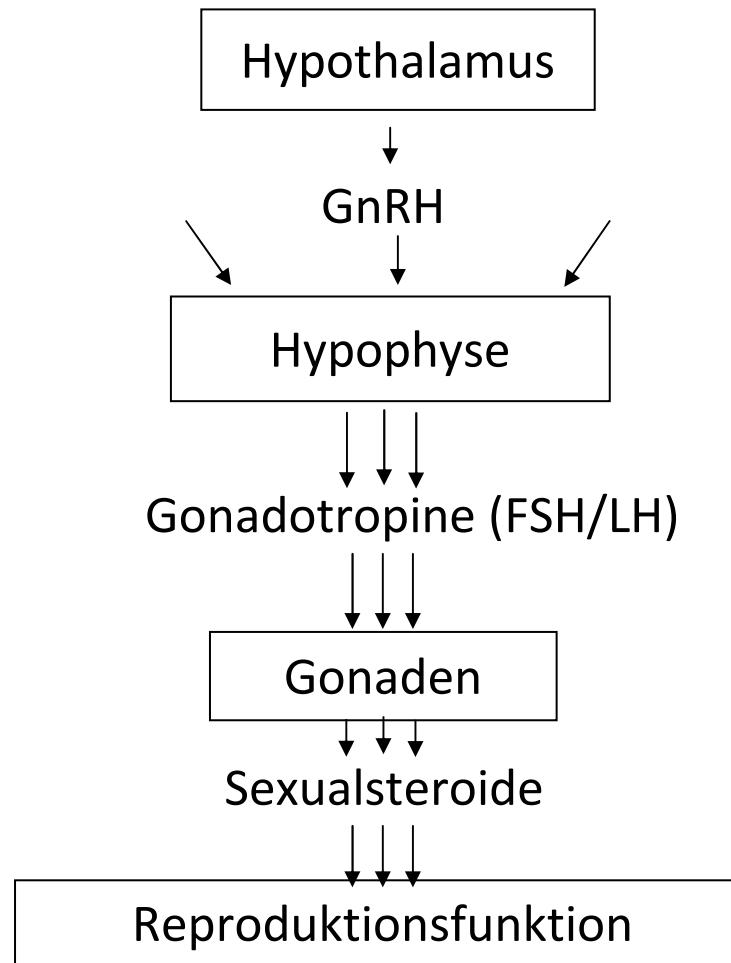


GnRH

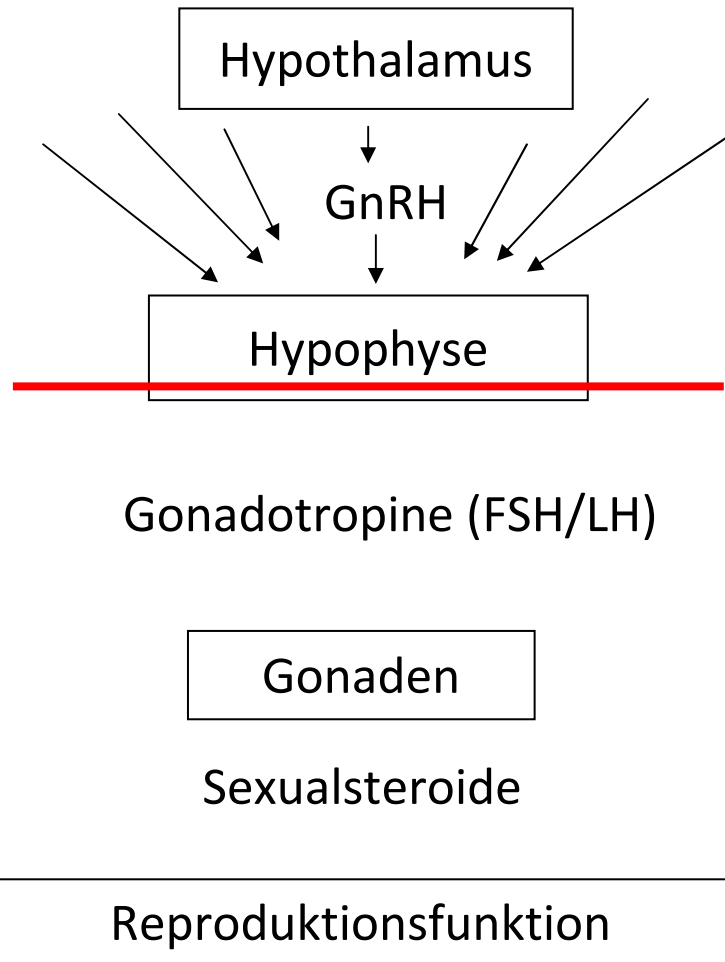


- Dekapeptid vom Hypothalamus
- Pulsatile Freisetzung
- Verantwortlich für Freisetzung von FSH und LH
 - Schlüsselhormon der Reproduktion
- Über 2000 Analoga entwickelt
 - Synthetisch hergestellt
 - Aminosäuresubstitution
 - Verlängerte HWZ
 - Höhere Wirksamkeit

Wirkungsmechanismus



Wirkungsmechanismus



GnRH-Depotpräparate

- Deslorelin (Suprelorin[®])
- Nafarelin (Gonazon[®])
- Triptorelin (Decapeptyl[®])
- Leuprorelin (Lupron[®] Depot)
- Buserelin (Suprefact[®], Profact[®])



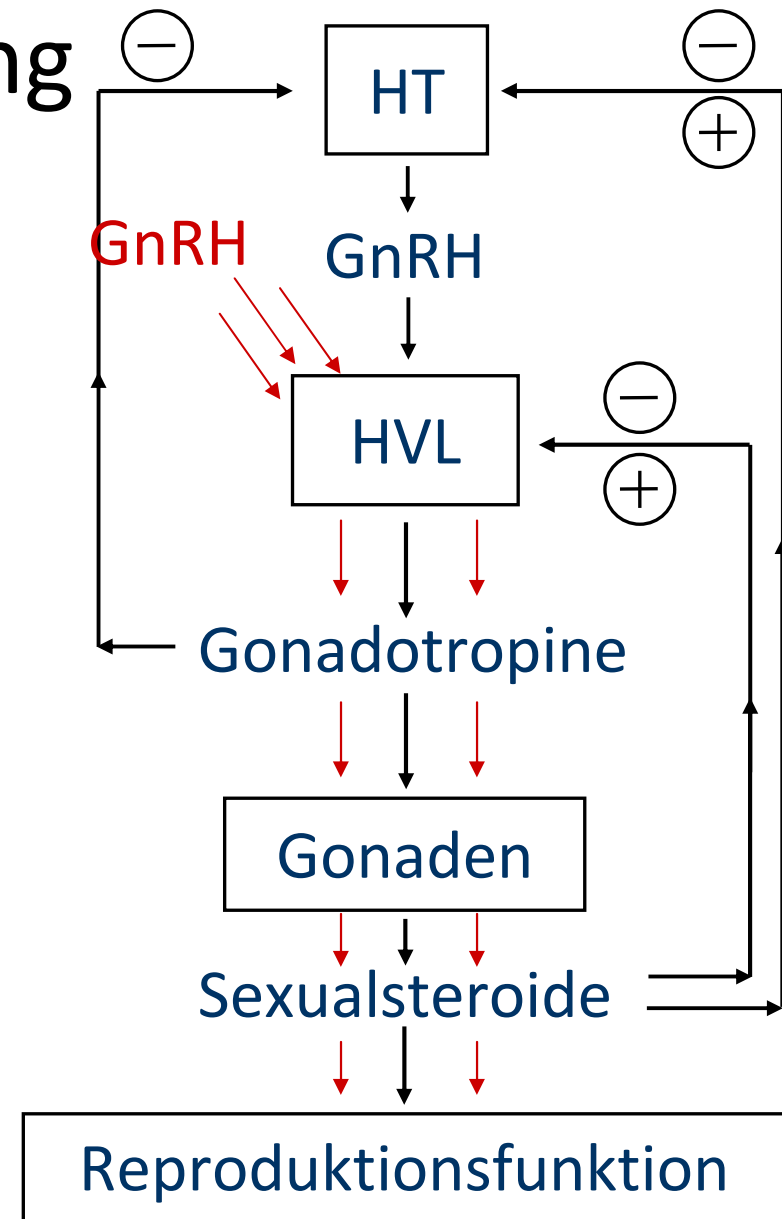
Wirkungsweise

- profertil
 - Läufigkeitsinduktion
- antifertil
 - Läufigkeitsunterdrückung
- Weitere Anwendungen
 - Welpenfell
 - Harninkontinenz
 - Mammatumor?

Kurzwirkende GnRH-Analoga

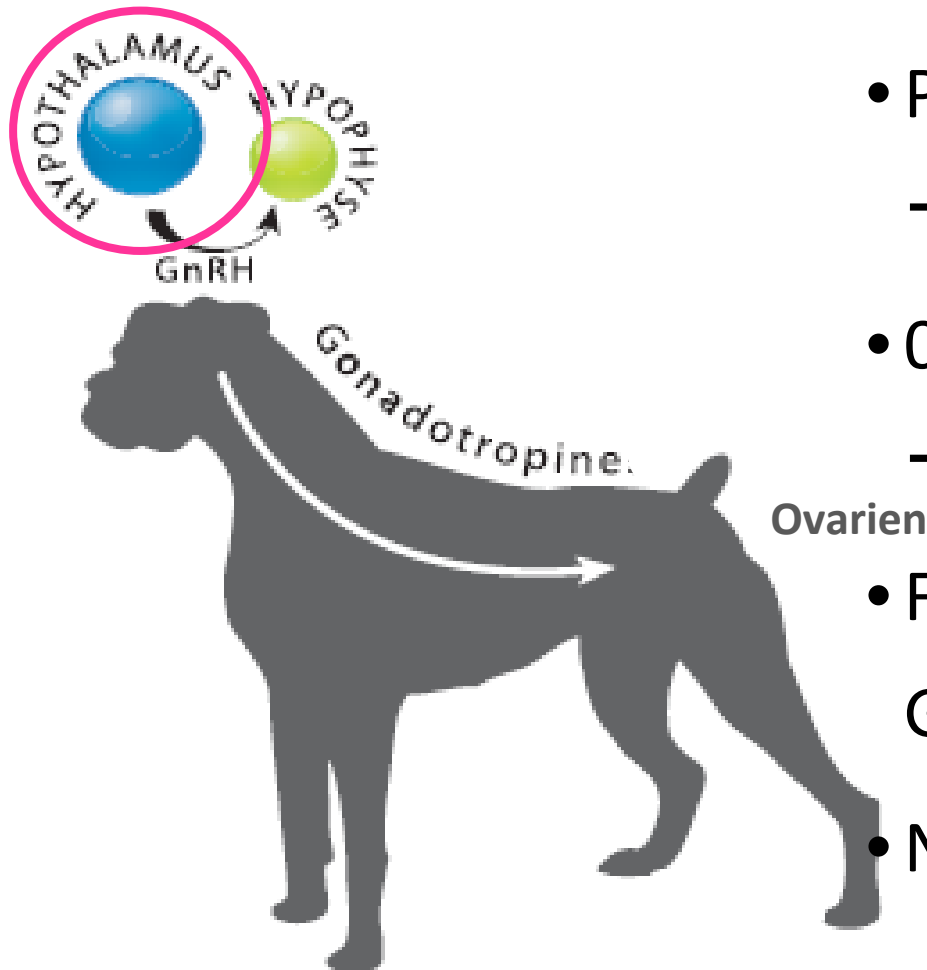
profertile Wirkung

- Fertagyl[®] (Gonadorelin)
- Gonavet[®] (Gonadorelin)
- Buserol[®] (Buserelin)
- Receptal[®] (Buserelin)
- Ovuplant[®] (Deslorelin)



GnRH-Agonisten

Erste Oestrusinduktion



- Pulsatile Sekretion von GnRH
→ FSH- und LH- Ausschüttung
- 0.2 – 0.4 µg/kg alle 90 min.
→ Erfolgreiche Simulation
- Für kurzwirkendes natives GnRH → Infusionspumpe
- Nicht praxistauglich!

Kurzwirkendes GnRH-analog

z.B. Buserelin (Receptal®) 0.8 µg/Hd (max!) tid bis läufig (4-5d)

- 0.4 µg/Hd tid 3 d
- Nach 9-11d Östrus
- Erfolg in ca 30 %
- Medikament für Hund nicht zugelassen

Lupron intranasal 3,6µg täglich (ohne Angabe wie lang!)

- 3 von 7 Hündinnen: induzierter Östrus und Trächtigkeit
- In Kombination mit Estradiol 0.3mg/kg sid 3x: 5 von 7 Hündinnen trächtig (Hatoya 2006)

Pulsatile Sekretion von GnRH nicht erforderlich → Depot-Präparat sc. ?

Deslorelin implants for the induction of estrus in the Bitch*

- 8 anöstrische Hündinnen
- Ovuplant® (Deslorelin 2.1mg) zwischen Schulterblätter
- Künstliche Besamung
- Ultraschall Tag 28
- Ergebnis → alle Hündinnen zeigten Proöstrus 2-9d p.imp.
 - 3/8 trächtig
 - 2 / 3 Hündinnen Abort Tag 39-51
 - Progesteronabfall Tag 35 bis 56

GnRH – Depotanaloge sc

Diskussion

Implantat bei Ovulation entfernen?



GnRH – Depotanaloga sc

Östrussynchronisation

- 1.05mg- 2.1mg Deslorelin (Ovuplant®)
- unter Vestibulummukosa ohne Implantatentfernung
- im Anöstrus implantierte Hunde
 - Läufigkeit nach 3-5 Tagen
 - 100% Ovulation Tag 11.2 bis 14.5
 - Trächtigkeitsrate 67-70%, weniger C.I.,
- Im Diöstrus trotz Prostaglandinbehandlung ovulierten 4 von 15 Hündinnen nicht, von zwei Trächtigkeiten wurde eine resorbiert



GnRH – Analoga

Risiko

- Fehlender LH-Peak bei hohen GnRH-Dosen (24-48µg/kg/d) Concannon 2006
- Lutealinsuffizienz mit verkürztem Diöstrus und Abort Concannon 1989, Kutzler 2001
- Hyperphysenüberstimulation
- Downregulation GnRH-R
- Unterdrückung der LH-Sekretion
- Verringerte Ansprechbarkeit des C.l. für LH
- Verringerte Progesteronsekretion



Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin (Walter 2011)

- 17 Beaglehündinnen
 - 2-6 Jahre alt, 10.9 -17.5 kg, P4< 2ng/ml
 - Kontrollgruppe n=6,
 - Behandlungsgruppe Deslorelin 4.7mg n=11
- Applikation medial Bein
- Bei Auftreten von Vaginalausfluss wurde Implantat unter Lokalanästhesie entfernt

Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin (Walter 2011)

Parameter

- Verhalten
 - Adspektion Vulva
 - Vaginoskopie
 - Vaginalzytologie
 - Progesteronbestimmung
-
- 1. Proöstrustag: blutiger Vaginalausfluss
 - 1. Tag Östrus Progesteron > 2ng/ml
 - Tag der Ovulation: Progesteron > 10ng/ml
 - Insemination Tag 1-3 post ov.
 - OHE Tag 19 post ov., Embryonen mittels Spülung gewonnen

Estrus induction in Beagle bitches with the GnRH-agonist implant containing 4.7 mg Deslorelin (Walter et al., 2011)

	Deslorelin- gruppe	Kontroll- gruppe
Behandlung-Proöstrus	5.6±0.6	-
Dauer Proöstrus	4.5 ± 0.9 ^a	7.5 ± 0.5 ^b
Proöstrus - Ovulation	8.2 ± 1.0 ^a	11.0 ± 0.7 ^a
Anzahl Oozyten/Embryonen	3.4 ± 0.4 ^a	5.0 ± 0.5 ^b
Trächtigkeitsrate	63.6% ^a	66.7% ^a

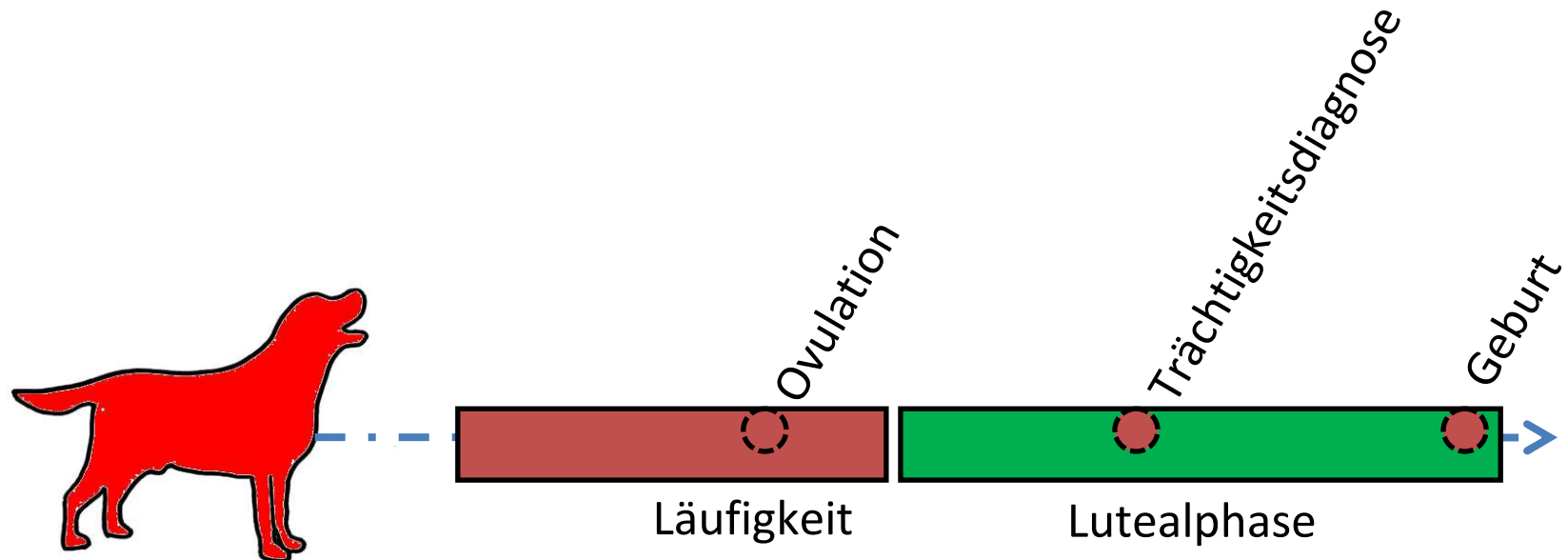
Klinische Studien in Alfort

(Theriogenology 2011)



E. Fontaine

Material und Methode (Fontaine 2011)



→ Anöstrische Hündinnen
*Anamnese/ P4/
Vaginalabstrich/ US*

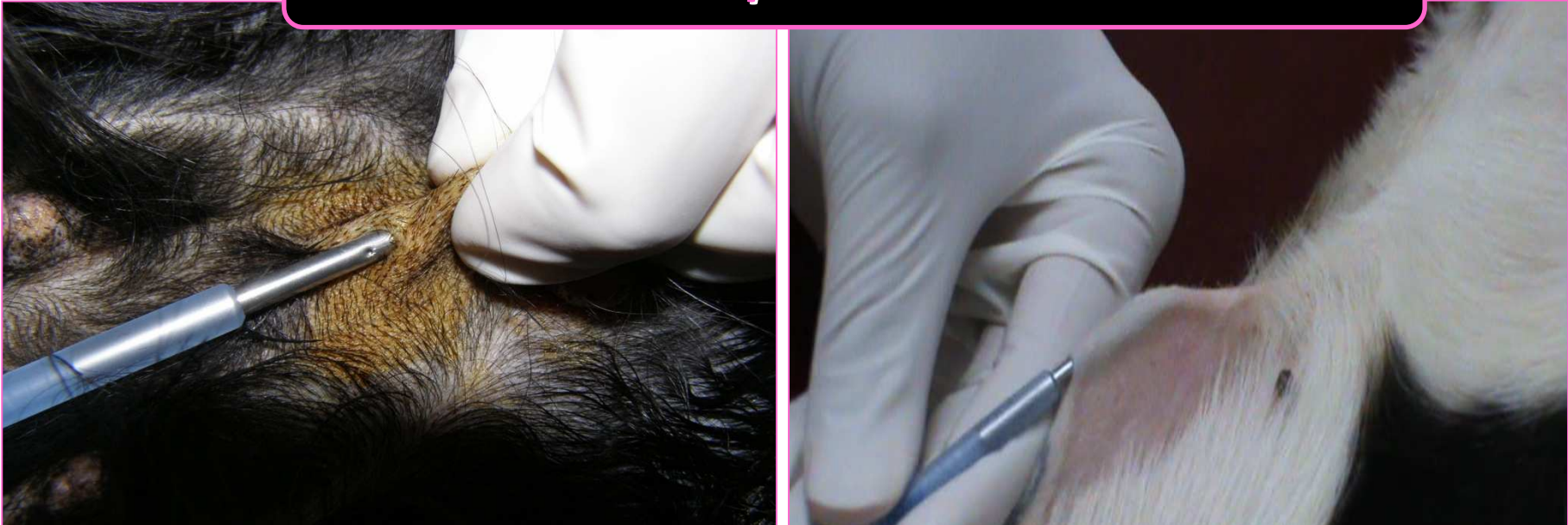


Suprelorin® 4.7mg
25µg Deslorelin/Tag

Östrusinduktion?
Ovulation?
Trächtigkeit?
Lutealinsuffizienz?
Abort?
Wurfgrösse?

Material und Methode (Fontaine 2011)

Implantation



Implantate wurden sc postumbilikal gesetzt

Material und Methode (Fontaine 2011)



Entfernung des Implantats ***D0 oder D1 nach Ovulation***

(i.U. zu Kutzler wegen Gefahr anovulatorischer Zyklen)



Nach Sedation mit Medetomidin

Ergebnisse (Fontaine 2011)

- 32 Hündinnen (3.2 ± 1.4 J, 1-6 Jahre)
 - Klein ($<10\text{kg}$): $n=7$
 - Mittel ($10\text{-}20\text{kg}$): $n=9$
 - Gross ($>20\text{kg}$): $n=16$
- Zyklusstand bei Behandlung
 - Früher Anöstrus (80-160 Tage nach letztem Östrus): $n=8$
 - Später Anöstrus (200 – 590 Tage nach letztem Östrus): $n=24$

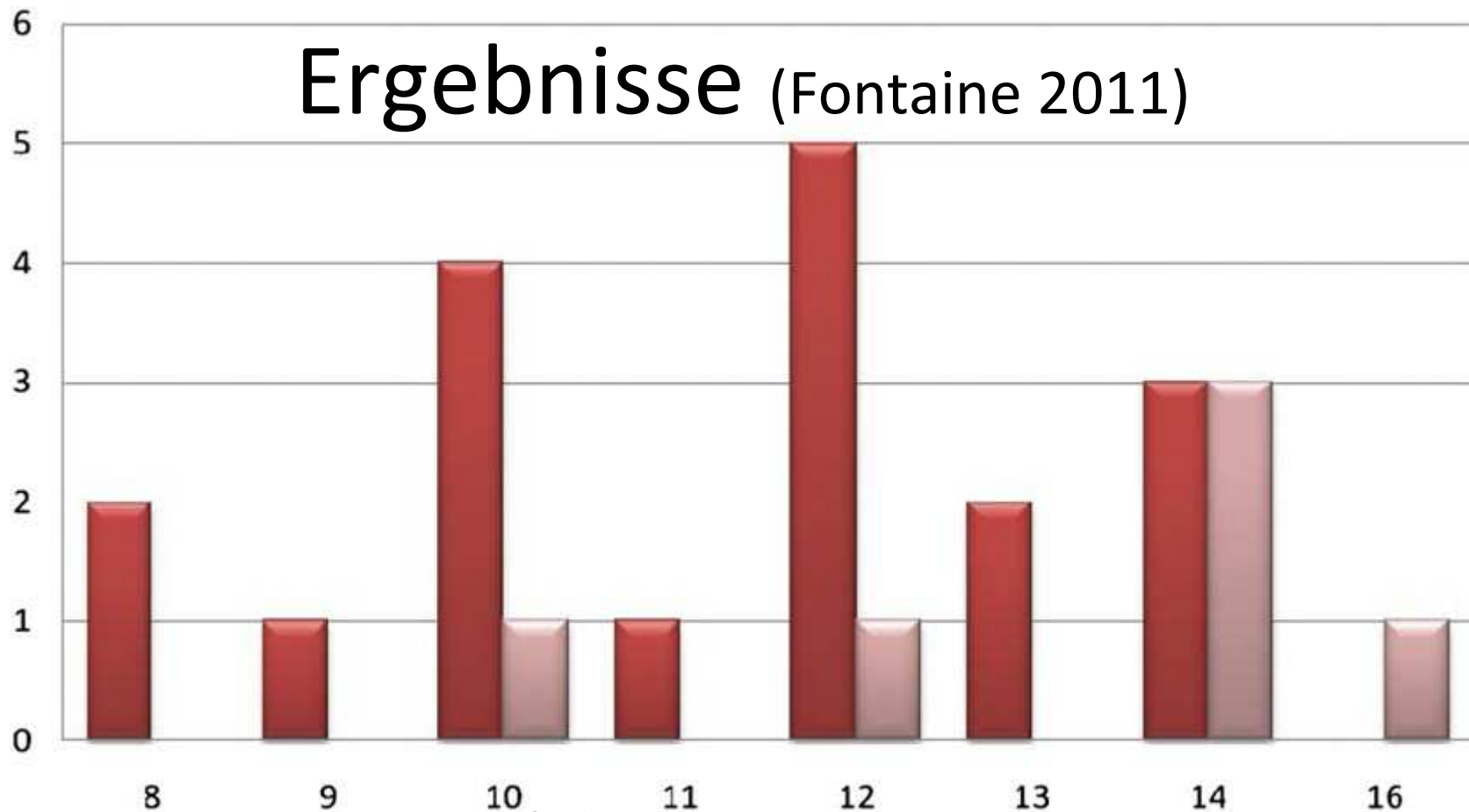
Ergebnisse (Fontaine 2011)

- 100% Östrusinduktion (32/32)
 - Implantation-Läufigkeit: 4.3 ± 1.4 Tage [2 - 7 Tage]
- 78.1% Ovulation:
 - 62.5% (5/8 Hündinnen) bei Behandlung im frühen Anöstrus
 - 83,3% (19/24 Hündinnen) bei Behandlung im späten Anöstrus
 - Implantation-Ovulation: 11.8 ± 2.1 Tage [8 - 16 Tage]

Ergebnisse (Fontaine 2011)

Trächtigkeitsrate 58,1% (18/31*)

- Behandlung im frühen Anöstrus (n=8):
 - 25% (2/8 Hündinnen)
 - Ein wurf mit 5 Welpen, eine Hündin resorbierte
- Behandlung im späten Anöstrus (n=24) :
 - *1 Hündin wurde nicht gedeckt
 - 70% (16/23 Hündinnen) (im Vergleich zu sonst 74%)
 - 65% Geburten (15/23 Hündinnen)
 - Wurfgrösse: 6.7 Welpen [1 - 14] (sonst 7.2Welpen)



Dauer in Tagen: Läufigkeitsbeginn bis Ovulation

■ Pregnancy ■ No pregnancy

Erfolgsrate abhängig von Dauer bis Ovulation ausgelöst wurde

<14 Tage 88.2% (15 von 17)

> 14 Tage 42.8% (3 von 7)

Ergebnisse (Fontaine 2011)

Verdacht auf Lutealinsuffizienz

- 5 Fälle, 3 davon waren trächtig
 - 2 Hündinnen wurden mit Progesteronbehandelt und warfen normal
 - 1 Hündin abortierte am 58. Tag
- Kein Unterschied hinsichtlich KG, Intervall von Läufigkeit bis Ovulation

Zusammenfassung von E. Fontaine

Deslorelinazetat 4.7mg

- Anöstrus: fertile Läufigkeit
- Interöstrus < 5 Mon
 - inkomplette Uterusinvolution?
 - ungeeignete hormonelle Umgebung?
- Anovulation möglich, dann sollte das Implantat 15 d nach Setzen entfernt werden
- Lutealinsuffizienz möglich, daher Lutealphase mittels wöchentlicher Progesteronbestimmungen überwachen
- Relative grosse Würfe: Stimulation der Follikelbildung mittels GnRH?



Induction of fertile oestrus in dioestrous bitches using prostaglandin F_{2α} and a GnRH agonist (Ohmura, Vet Rec 2011)

Diöstrische Hündinnen

- | | |
|----------|---|
| A (n=6) | Tag 15 post ov 250 µg/kg PGF _{2α} bid über 4 Tage
Tag 35 n. PGF: 100 µg/kg Leuprolidacetat sc
Beginn Läufigkeit 3 µg/kg Fertirelin im |
| B (n=7) | Tag 15 post ov 250 µg/kg PGF _{2α} bid über 4 Tage
Tag 50 n.PGF ov 100 µg/kg Leuprolidacetat sc
Beginn Läufigkeit 3 µg/kg Fertirelin im |
| C (n=6) | Tag 30 post ov 250 µg/kg PGF _{2α} bid über 4 Tage
Tag 50 n. PGF 100 µg/kg Leuprolidacetat sc
Beginn Läufigkeit 3 µg/kg Fertirelin im |
| O (n=13) | Kontrollgruppe |

Ohmura, Vet Rec 2011

	Östrus	Intervall bis Östrus Tage	Dauer Proöstrus Tage	Dauer Östrus Tage	Trächti g	Wurf- grösse
A	5/6	61	3.0	7.3	0/5	
B	7/7	76	5.2	8.0	5/7	2.6
C	6/7	97	6.7	8.3	5/6	3
O	0/13	209	7.8	8.0	13/13	4.0

Ohmura, Vet Rec 2011

Zusammenfassung

- Induktion eines fertilen Östrus in mittlerer Lutealphase mittels $\text{PGF}_{2\alpha}$ + Leuprolid möglich
 - Innerhalb von 7 – 13 Tagen
 - Konzeptionsrate 77%

Diskussion

- i.U. zu anderen Spezies scheint die Initiation der Follikulogenese unabhängig von der Lutealphase zu sein
- Kombination von $\text{PGF}_{2\alpha}$ + Leuprolid
 - Luteolyse
 - Reinitiation der Follikulogenese

Zusammenfassung Östrusinduktion mit GnRH

- Zyklusstadium entscheidend für Erfolg der Behandlung!
 - LH und Oestrogen sind besser ansprechbar im späten Anöstrus (van Haaften 1994)
 - durch Behandlung mit Prostaglandin im Metöstrus und nachfolgender GnRH-Behandlung ist eine Östrusinduktion möglich
 - Trächtigkeitsrate abhg. vom Protokoll Volkmann 2006, Ohmura 2010

Beachten!

- Zyklusverkürzung bei induziertem Östrus
 - Spontaner Östrus = 12.1d (Holst 1975)
 - Induzierter Oestrus = 10.7d (Kutzler 2009)
 - Engmaschige Überwachung des Progesteronverlaufs
- Entfernung des Implantats um LH-Peak oder Ovulation
- Ort der Implantation (Nabel, Vestibulum, Bein) für einfache Entfernung

Anwendung von Suprelorin®



- “Sheila” , w, Mai 07

Anwendung von Suprelorin®



Vorbereitung der Nabelregion

Anwendung von Suprelorin®



Vorbereitung der Nabelregion

Anwendung von Suprelorin®



evtl. Injektion eines Lokalanästhetikums (nach Sedation
wenn nötig) bei unruhigen Hunden

Anwendung von Suprelorin®



- Implantat vorbereiten, 10 Minuten warten



Anwendung von Suprelorin®



- Implantation nach kaudal

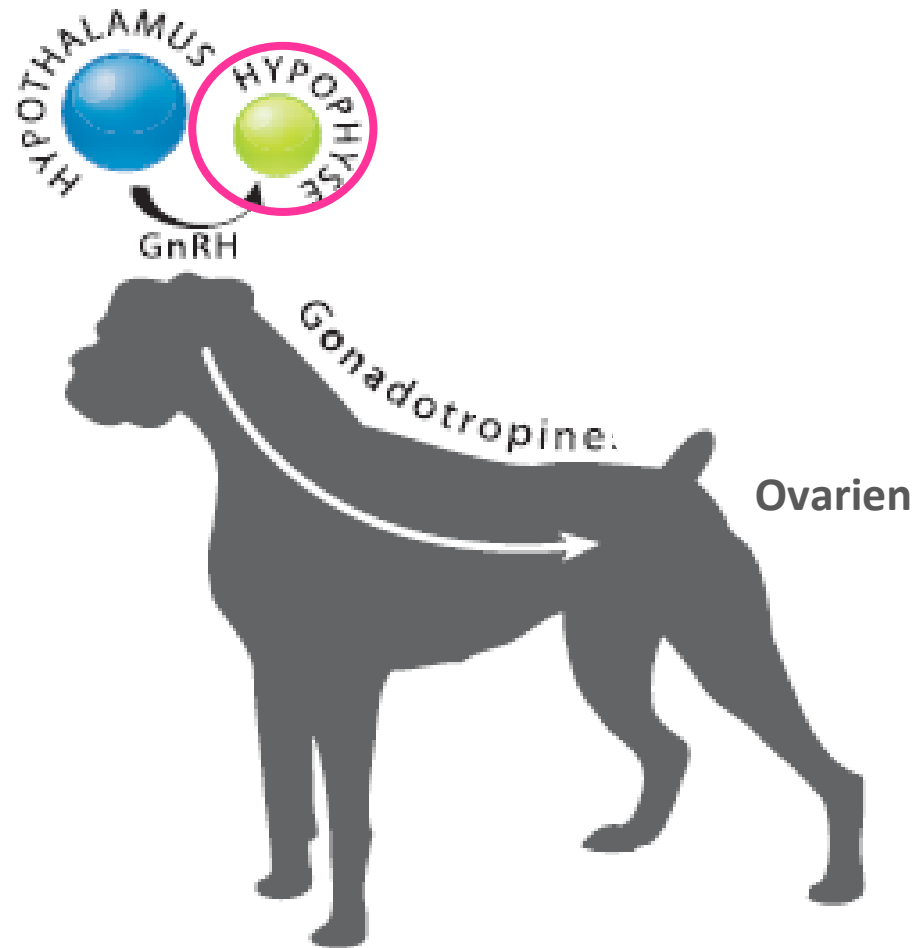


Applikation und Entfernung von Suprelorin® markiert mit Tinte



Fotos und Idee von Roman Thyssen-Weber

Brunstinduktion mit Gonadotropinen



Brunstinduktion mit Gonadotropinen

- Imitation physiologischer Abläufe
 - LH+FSH kombiniert → nicht erfolgreich¹
 - PMSG (15-110 IU/kg) + HCG (25-100IU/kg) ²
 - Tägliche / wöchentliche Inj. sc od im
 - Trächtigkeitsrate 35 – 100%
 - Ovarüberstimulation, endogene Östrogenvergiftung
 - z.T. Abort wegen vorzeitiger Luteolyse
- HCG: Präparat: Chorulon®
- großes Molekül – Gefahr der Antikörperbildung
 - Nicht mit Desinfektionsmittel in Berührung bringen!

¹Shille, JAVMA 1984

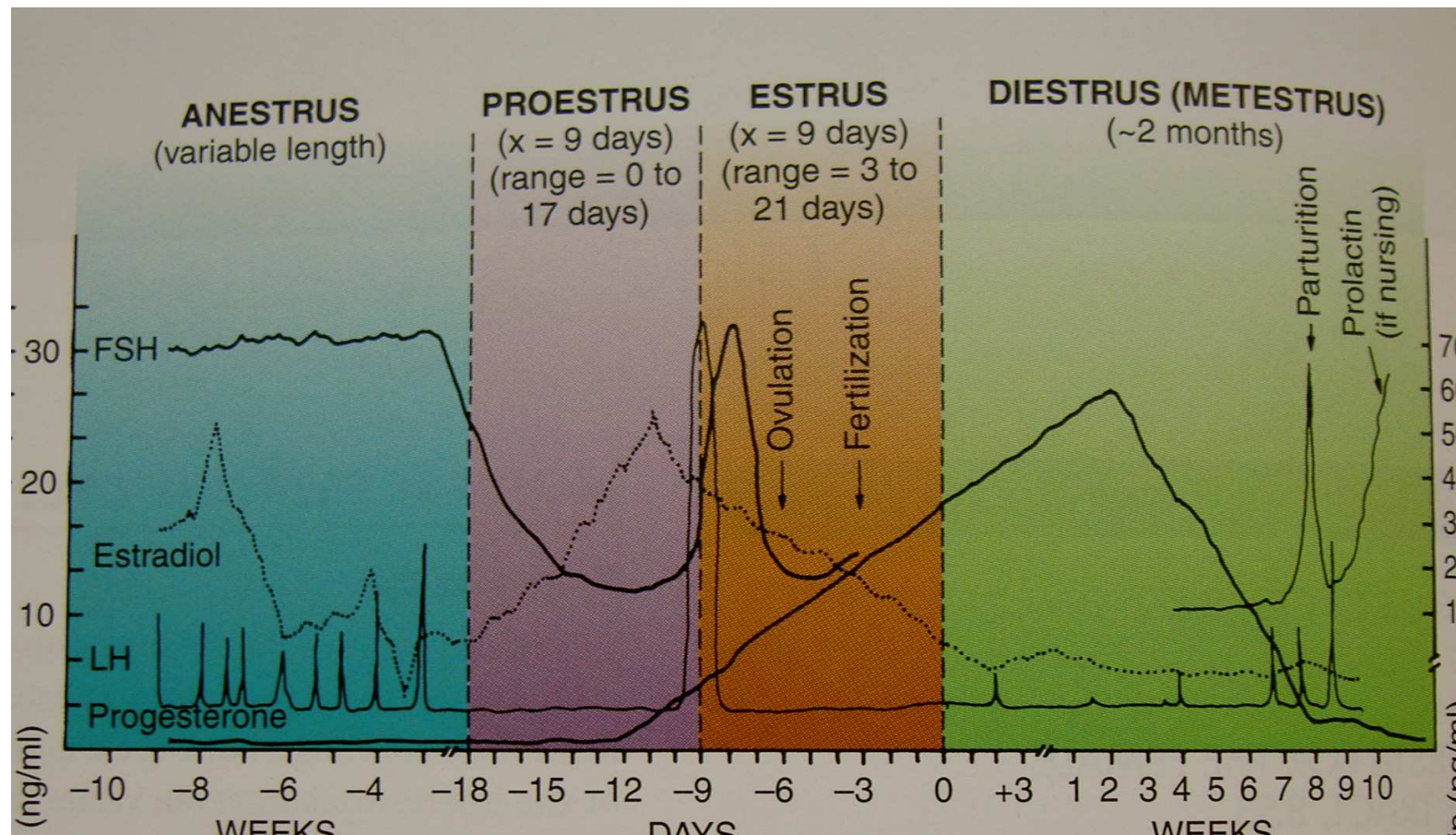
² Jones Acta Endocrinol 1973
Nakao, Jpn Vet Sci 1985;
Weilenmann, Schweiz Arch THK 1993

Brunstinduktion mit Gonadotropinen

- Protokoll Arnold: ECG (Folligon®)+ HCG (LH1500®)
 - ECG 20 IE/kg im sid über 5 Tage,
 - dann HCG (LH 1500 ®)100-500 IE/Hd. im am 5. Tag
- Läufigkeit: 4.- 6. Tag post inj.
 - 80-90% Östrus: 9.-15. Tag post 1. Inj.
 - 80-100% Ovulation
 - 46% trächtig, 43% Geburt

Sehr kontrovers diskutiert!

- Übersicht siehe Concannan WSAVA 2002



Ende Anöstrus:

LH-Peaks

FSH-Abfall

Östrogen ↓ ↑

Prolaktin niedrig

Gonadotropine

GnRH

DES

Prolaktinhemmer

Prolaktin

“Elternhormon”



- Ausschüttung aus der Adenohypophyse (HVL) (lactotrophen Zellen), daneben extrahypophysärer Ursprung
- Dominierendes Hormon Mitte Metöstrus, Anöstrus
 - luteotropher Faktor in zweiter Graviditätshälfte
 - Mammogenese, Laktogenese, Laktation
 - Brutpflegeverhalten, Reduktion sozialer Auseinandersetzungen
 - steigert Appetit
- Beeinflusst Gonadotropinsekretion und/oder Ovaransprechbarkeit gegenüber Gonadotropinen

Prolaktin

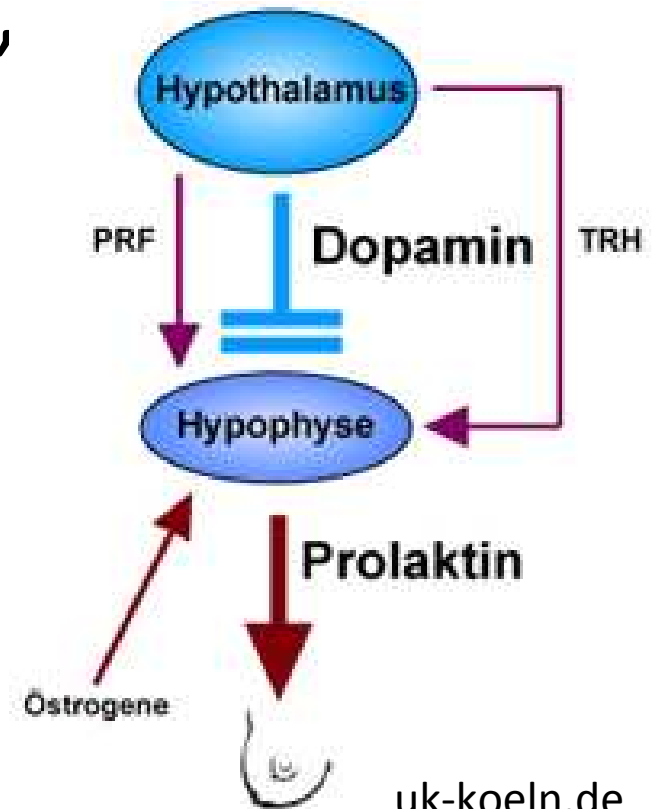
“Elternhormon”

Freisetzung ist gekoppelt an:

- Zyklusstadium (Östrogene steigern Freisetzung)
- Mammillen-Stimulation
- Tageszeit (nachts↑)
- Saisonal: Anstieg im Frühjahr
- Stress

Freisetzung ist v.a. negativ gesteuert

- Dopamin aus dem Hypothalamus hemmt Prolaktinfreisetzung *Cortese et al., 1997*
- Dopamin-Agonisten binden an D-Rezeptoren der laktotrophen Zellen



Prolaktin und seine Gegenspieler

Indikationen für Antiprolaktine

- Vorverlegung der Läufigkeit
 - Läufigkeitsintervall > 4 Monate, sonst infertil
- Abortinduktion (> 42 Trächtigkeitstag)
 - Heute Nidationsverhütung mit Alizine!
- Gesäugerückbildung
 - Mastitis, vor Mammatumoroperation
 - Absetzen der Welpen ???
- Lactatio sine graviditate
 - Behandlung tatsächlich notwendig?



Prolaktin und seine Gegenspieler

Vergleich der Antiprolaktine

		t
Cabergolin (Galastop®)	Bromocriptin (Parlodel®)	Metergolin (Contralac®)
Prolaktinabfall	Prolaktinabfall	Prolaktinabfall

Prolaktin und seine Gegenspieler

Vergleich der Antiprolaktine

Dopaminagonisten		Serotoninantagonist
Cabergolin (Galastop®)	Bromocriptin (Parlodel®)	Metergolin (Contralac®)
Prolaktinabfall	Prolaktinabfall	Prolaktinabfall
Verkürztes Intervall	Verkürztes Intervall	Keine Intervallverkürzung
Spezifischer auf D2 Rezeptoren Weniger NW Längerer Effekt	Unspezifischer, kürzer wirkend	

Jöchle 1987, Harvey 1997, Okkens-Gruppe, Utrecht

Brunstinduktion mit Dopaminagonisten

- Prolaktinhemmer???
- The « dopaminergic » part of the compound is essential (Okkens et al. 1997): Obwohl Metergolin die Prolaktinsekretion unterdrückt, eignet es sich nicht zur Brunstinduktion.
- Cabergolinbehandlung 95 Tage nach der Läufigkeit 5µg/kg/Tag über 4 Wochen (Spattini 2007)
 - Proöstrus 8/10 Beagle, 3/6 Greyhounds
 - Proöstrusdauer verlängert 10.6+/-0.50 und 11.7+/-0.50 Tage versus Vorbehandlung 8.4+/-0.30 and 8.8+/-0.40
 - PlasmaLH-Anstieg, Follikelentwicklung bei behandelten Tieren
 - Nicht eindeutig von Prolaktinspiegel abhängig

Cabergolin

- bei verlängertem Anöstrus (> 6 Monate) Buff et al. 1998
- 5µg/kg/Tag über 3 Wochen
 - Östrus innerhalb von 30 Tagen bei 72%
 - Kontrollgruppe (47 Hündinnen: 6%)
 - Bei 38% innerhalb von weniger als 2 Wochen



Cabergolin

- Zur Verkürzung des Läufigkeitsintervalls
- 5µg/kg/Tag
- Wirkungseintritt später bei Behandlung im frühen Anöstrus statt im späten Anöstrus

Verstegen et al. 1998, Gobello et al. 2004

- Trächtigkeitsraten 88%



Brunstinduktion mit Cabergolin I

- 5µg/kg sid bis erste 2 Tage der Läufigkeit
Behandlungsbeginn bis Behandlungserfolg
- 28 Tage post ov: Läufigkeit nach 25-35 Tagen (infertil)
- 95 –110 Tage post ov.: Läufigkeit nach 17 – 23 Tagen
- 125 –158 Tage post ov.: Läufigkeit nach 11 – 17 Tagen
- 163 –195 Tage post ov.: Läufigkeit nach 5 – 7 Tagen

Trächtigkeit nur b), c) und d)

Brunst, Trächtigkeitsverlauf, Wurfgrösse o.b.B.

- 5 µg/kg sid über 10-14 Tage, 3-4 Wochen Pause, dann wenn nötig Buserelin, 0,02 - 0,03 µg/kg KM i. v.

Kostenreduktion

Brunstinduktion mit Cabergolin

Behandlungsprotokolle

A)

- 5 µg/kg sid über 10-14 Tage
- 3-4 Wochen Pause, dann wenn nötig Buserelin, 0,02 - 0,03 µg/kg KM i. v.
- Gute Östrusinduktion, hohe Trächtigkeitsraten

B)

- 5µg/kg KM jeden 2. Tag per os (Verstegen)

Kostenreduktion

Brunstinduktion mit Cabergolin

C: 0.6 µg/kg Cirit et al. 2007

- Humanes Cabergoline (Dostinex® 0.5 mg) aufgelöst in Aqua dest (Cabergoline: 10 µg / ml) –
- Östrusinduktion innerhalb von 4-48 Tage (mean 24.4)
- bei 81.5 % der behandelten Hündinnen
- 78.6% (11/14) wurden trächtig
- Kein Unterschied zum herkömmlichen Protokoll!

D: Vergleich 5 µg/kg und 1 µg/kg über 20 Tage (Ajitkumar 2010)

- Läufigkeitsinduktion bei 83.34% vs. 75%
- Läufigkeitsinduktion nach 13.50±0.50 vs. 21.89±0.86 Tagen
- Trächtigkeitsrate 89% vs. 90%

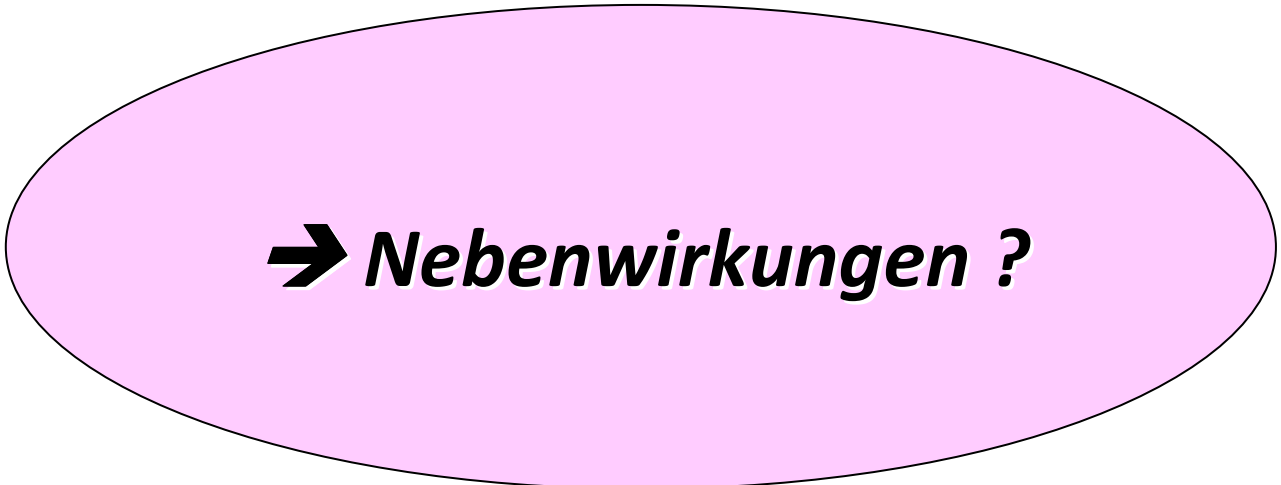
Brunstinduktion mit Bromocryptin

- Parlodel®-Kapsel enthält 2.5mg → auflösen mit Wasser, lichtgeschützt aufbewahren
- NW: Erbrechen, Depression
- (10-)20µg/kg bid oral: Proöstrus nach 47±2 Tagen (Okkens 1985)
- 50- (100) µg/kg Poöstrus nach 17-28 Tagen (Concannon 1993)

Zoldag et al. 2001:

- 48 anöstrische Hündinnen
- 0.3 mg/Hd/Tag über 3 Tage, dann 0.6 to 2.5 mg/Hund/Tag
- Läufigkeitsinduktion bei allen Hündinnen nach 19 Tagen
 - Ovulation: 40/48
 - Trächtigkeit: 39/40

Dopaminagonisten in der Praxis

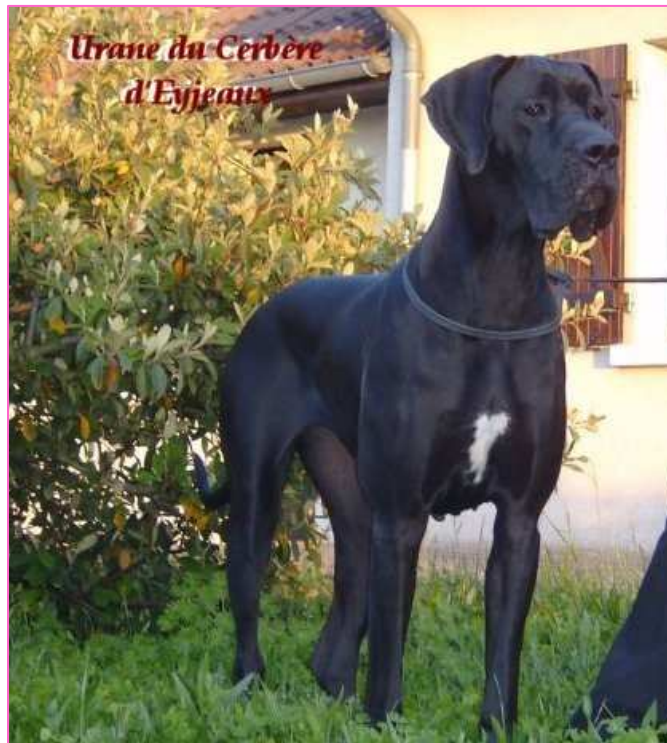


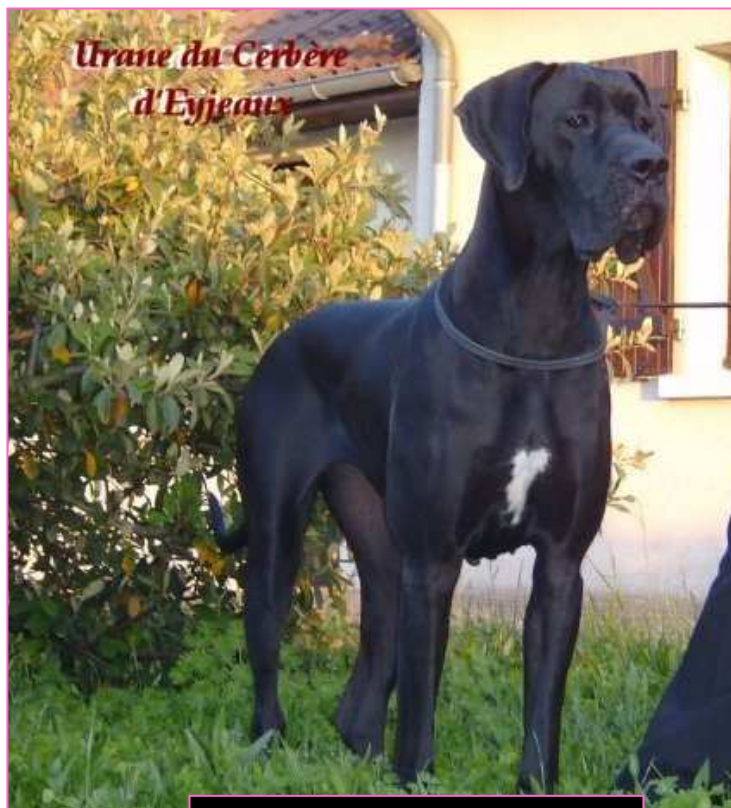
→ Nebenwirkungen ?

Arbeiter *et al.*, 1988; Gobbello *et al.*, 2001; Gunay *et al.*, 2004;
Dattatray, 2006; Cirit *et al.*, 2007

Urane, Deutsche Dogge 3 Jahre alt

- Verlängerter Anöstrus > 13 Monate





Vor Behandlung



Nach Behandlung



Cabergolin

- Nebenwirkung: Farbveränderung des Fells (Gobello et al. 2003)
- Hypothese
 - Dopamin bewirkt die tonische Suppression von MSH (Melanozytenstimulierendes Hormon in der Hypophyse)
- Nur bei Behandlung über mehr als 2 Wochen



FIG 1. (A) Fawn-coloured bull terrier before cabergoline treatment and (B) with a bleached coat after cabergoline treatment (group 4 protocol)



FIG 2. Argentine boar hound with a black-spotted haircoat after cabergoline treatment (group 4 protocol)



FIG 3. Bordeaux dogue after cabergoline treatment (group 4 protocol). This dog had an ordinary fawn haircoat, typical of the breed, before treatment

Vomitus

- V.a. nach Bromocriptinbehandlung
→ geht über Blut-Hirnschranke
 - Stimuliert das Brechzentrum im Hypothalamus



- Risikoreduktion durch
 - bromocryptine has to be administered:
 - Beginn mit niedrigen Dosen
 - Langsam steigern
 - Mit Futter verabreichen
 - Verabreichung mit Anticholinergika: Atropin

Bromocryptinprotokoll

(Fieni et al. 1999)

- Steigerung der Dosis:
 - 1. Tag: 2.5 µg/kg
 - 2. Tag: 5 µg/kg
 - 3. – 5. (10.) Tag: 10 µg/kg
- Kombination? (Antidot)
 - mit Metopimazol (*Vogalene*®) : 0.25 mg/kg p.o.
 - mit Metoclopramid (*Paspertin*®)

Opioidantagonisten?
Naloxon

Opioidentagonisten zur Brunstinduktion

- Neurotransmitter und Neuropeptide modulieren GnRH-Sekretion
 - Endogene Opioide senken LH-Plasmakonzentration
 - GnRH stimulierte LH-Freisetzung erfolgt über intrazellulären Ca-Anstieg
 - Opioidblock bewirkt Calciumkanalblockade, Abnahme des intrazellulären Ca und Ca-Turnover
 - Naloxon hebt diesen Block auf
- Bei Kätzinnen Kombination mit hcG nötig Aiudi 2001

Reproduktionskontrolle Hündin

- Ziel:
 - Vermeidung
 - unerwünschter Würfe
 - unerwünschten Verhaltens
 - von Vaginalausfluss



*« The ideal contraceptive is effective, safe, readily available and acceptable to owners both in its use and possible side effects »
(Johnston et al. 2001)*

Strategie



Strategie

Trächtigkeit

Nidation

postkonzeptionell

Befruchtung

Deckakt

präkonzeptionell

Follikelreifung

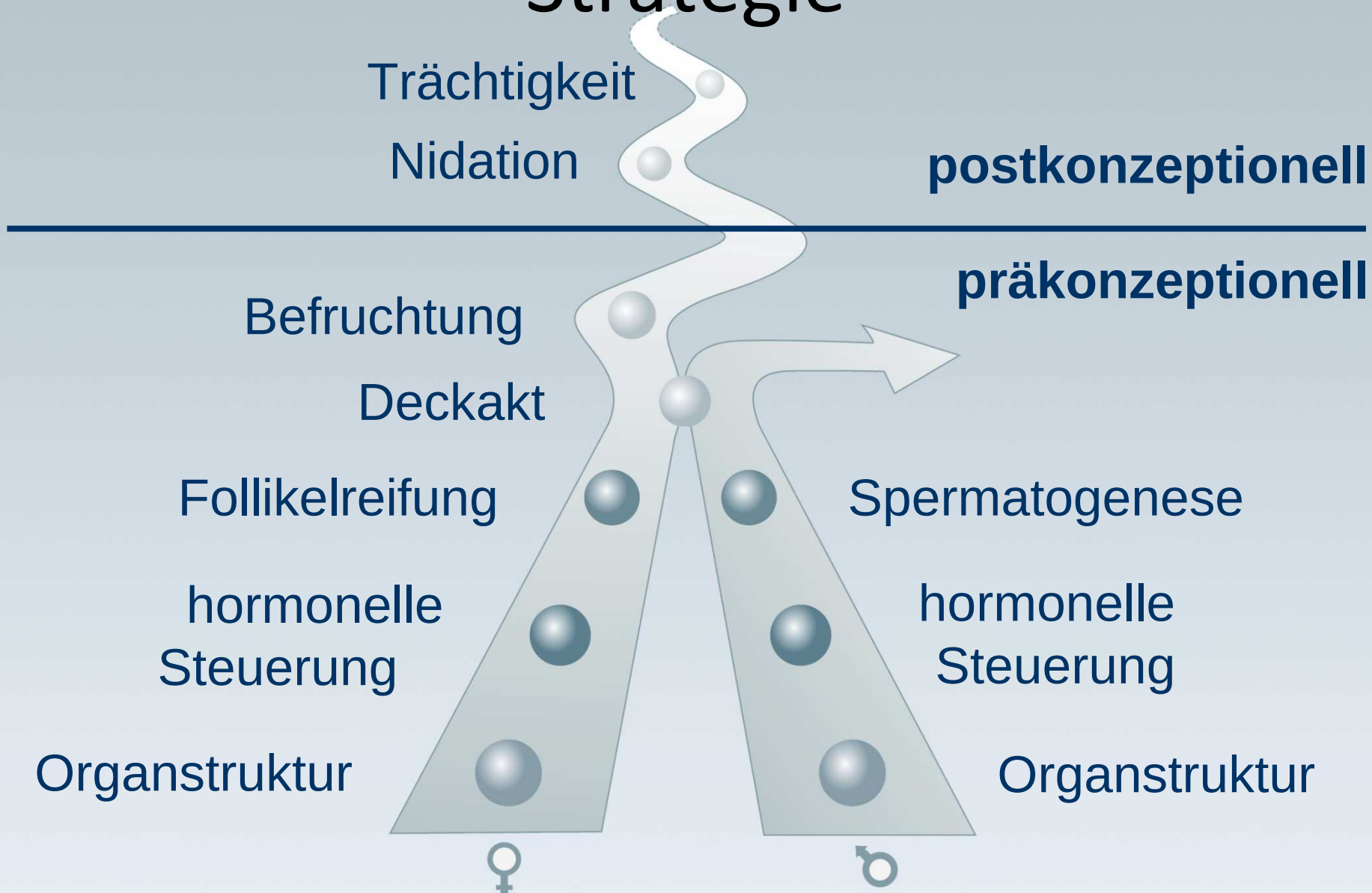
Spermatogenese

hormonelle
Steuerung

hormonelle
Steuerung

Organstruktur

Organstruktur



Reproduktionskontrolle Hündin

- Dauer?
 - Permanent
 - Vorübergehend?

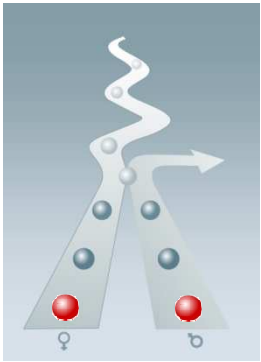


*« The ideal contraceptive is effective, safe, readily available and acceptable to owners both in its use and possible side effects »
(Johnston et al. 2001)*

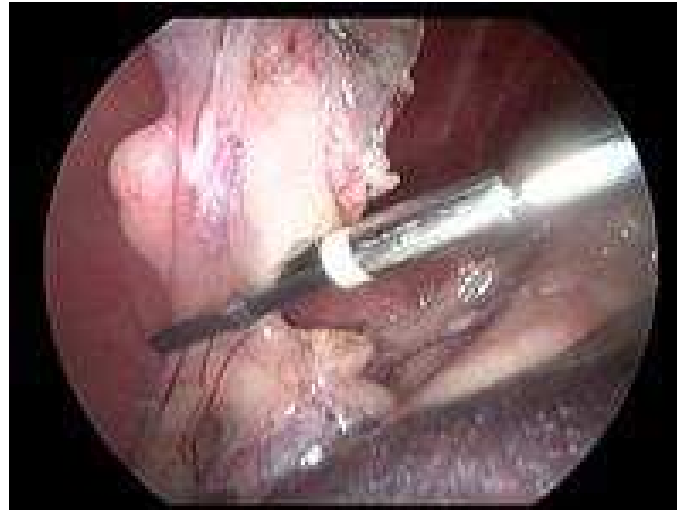
Reproduktionskontrolle Hündin

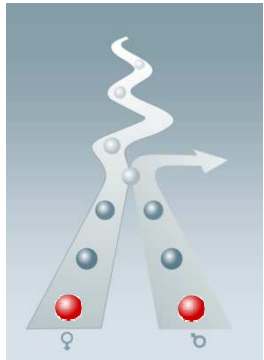
- Permanent
 - Chirurgisch
 - Vinylzyklohexan
- Vorübergehend
 - Hormonell
 - Immunologisch
 - Mechanisch





Chirurgische Kastration häufigste Manipulation





Vor- und Nachteil der chirurgischen Kastration auf die Population

- Vorteil: Effektiv, da irreversibel
- Kons
 - Zu teuer für ärmere Länder

Billionaire Offers \$75 Million to End Pet Overpopulation

Six to eight million dogs and cats end up in U.S. shelters every year. Photo: Jennifer Leigh/Flickr

Every year, six to eight million unwanted cats and dogs enter shelters in the U.S., and three to four million are euthanized according to the animal welfare organization Found Animals.

Now American billionaire Gary Michelson — a surgeon who has invented hundreds of patented medical devices and procedures — has decided to tackle the problem with \$75 million of his own cash!

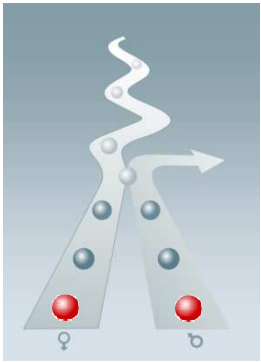
Through the organization he created, Found Animals, Michelson is offering \$50 million in research grants to scientists with promising approaches for inexpensive, one-dose, surgery-free methods of sterilizing cats and dogs. The first team to succeed



overpopulation probl

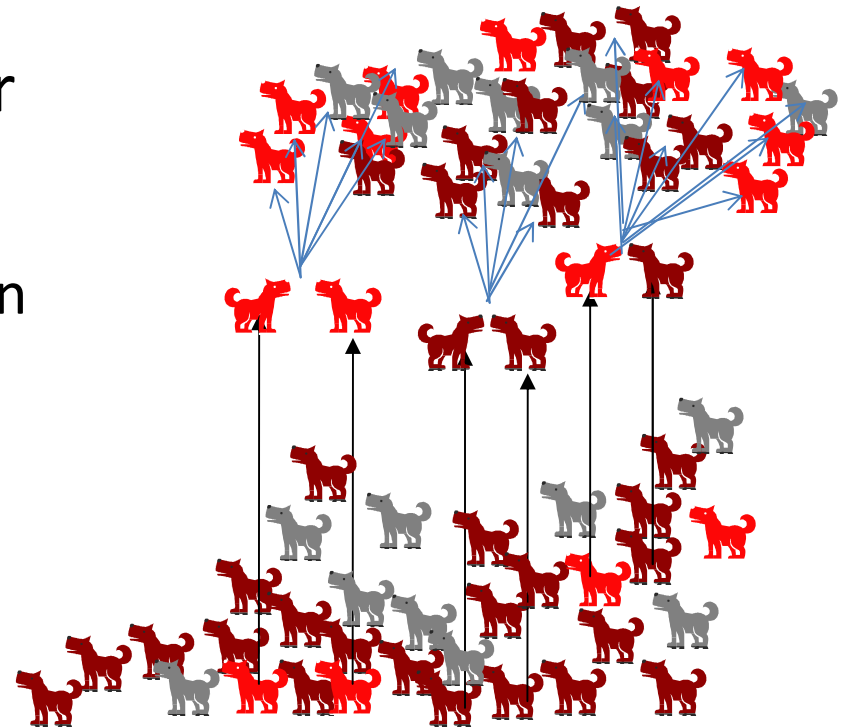
“I hate to be crass like the availability of to concentrate the sci Paw Nation. “There’ mind that people wil esting new ideas. I c might be, but I know out of the woodwork.

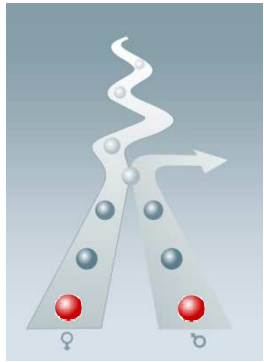
With the lives of mi hanging in the balan right.



Vor- und Nachteil der chirurgischen Kastration auf die Population

- Vorteil: Effektiv, da irreversibel
- Kons
 - Zu teuer für ärmere Länder
 - Reduziert Genpool
 - Mehr als 900 Erbkrankheiten





Vor- und Nachteil der chirurgischen Kastration für das Individuum

Endokrine Veränderungen

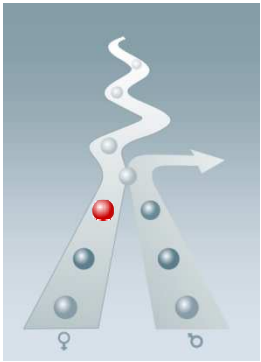
- Auswirkungen auf den Bewegungsapparat
- Urogenitalapparat
- Tumorgenese
- Verhalten



Reproduktionskontrolle Hündin

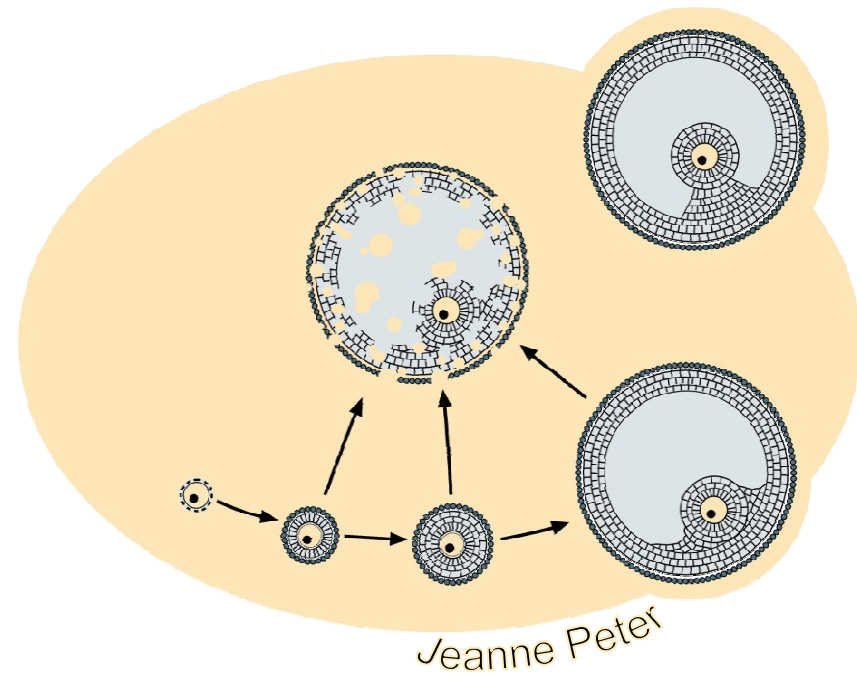
- Permanent
 - Chirurgisch
 - Vinylzyklohexan
- Vorübergehend
 - Hormonell
 - Immunologisch
 - Mechanisch

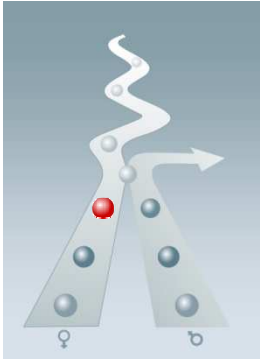




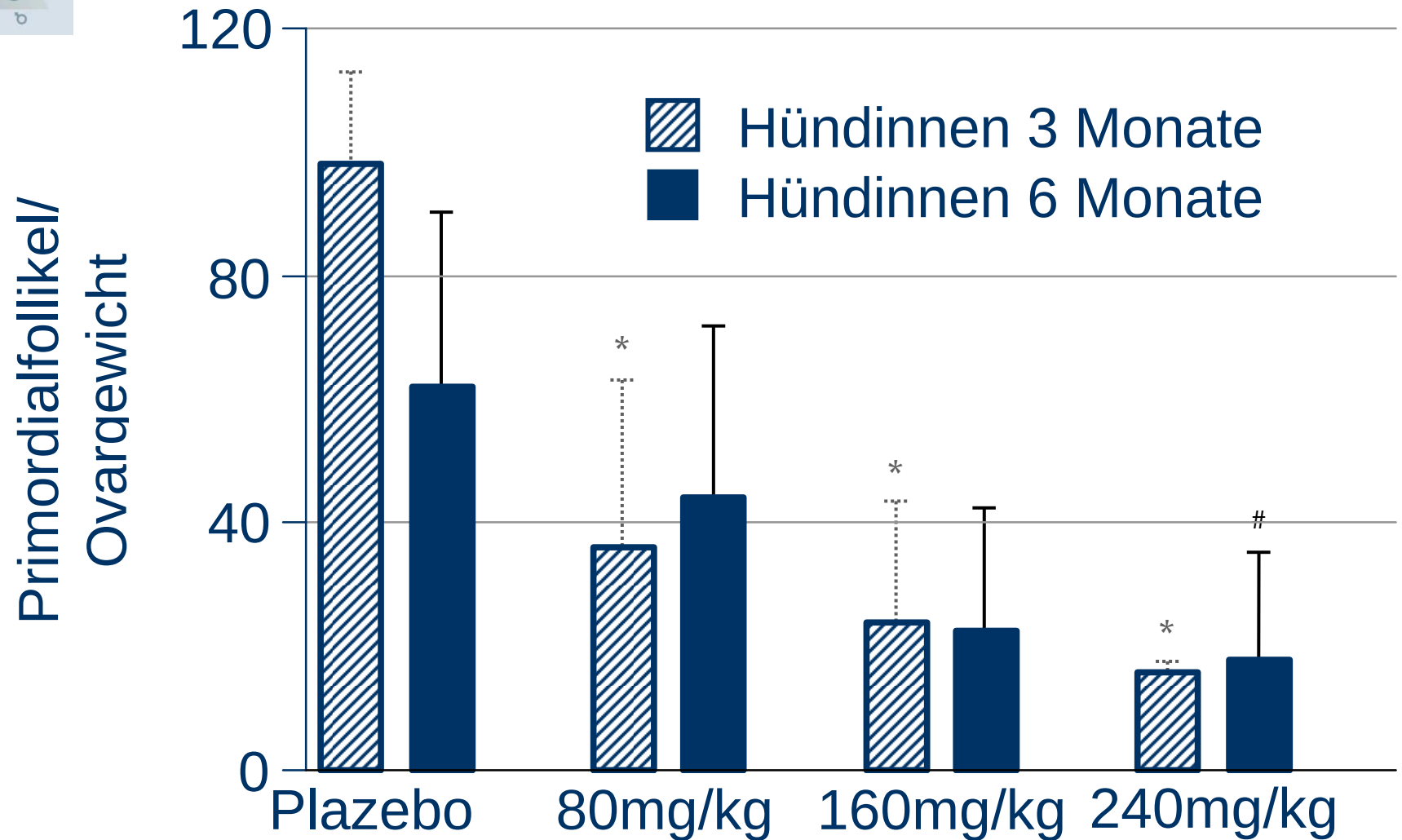
Vinylzyklohexan

- Oozyten atresieren
- permanente Infertilität
- Galenik ?
- präklinische Testphase mit 16 Hündinnen





Vinylzyklohexan

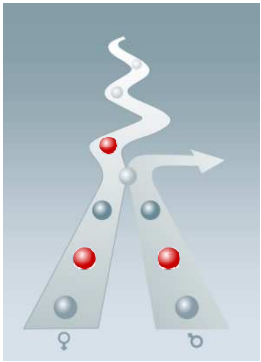


Miers 2005

Reproduktionskontrolle Hündin

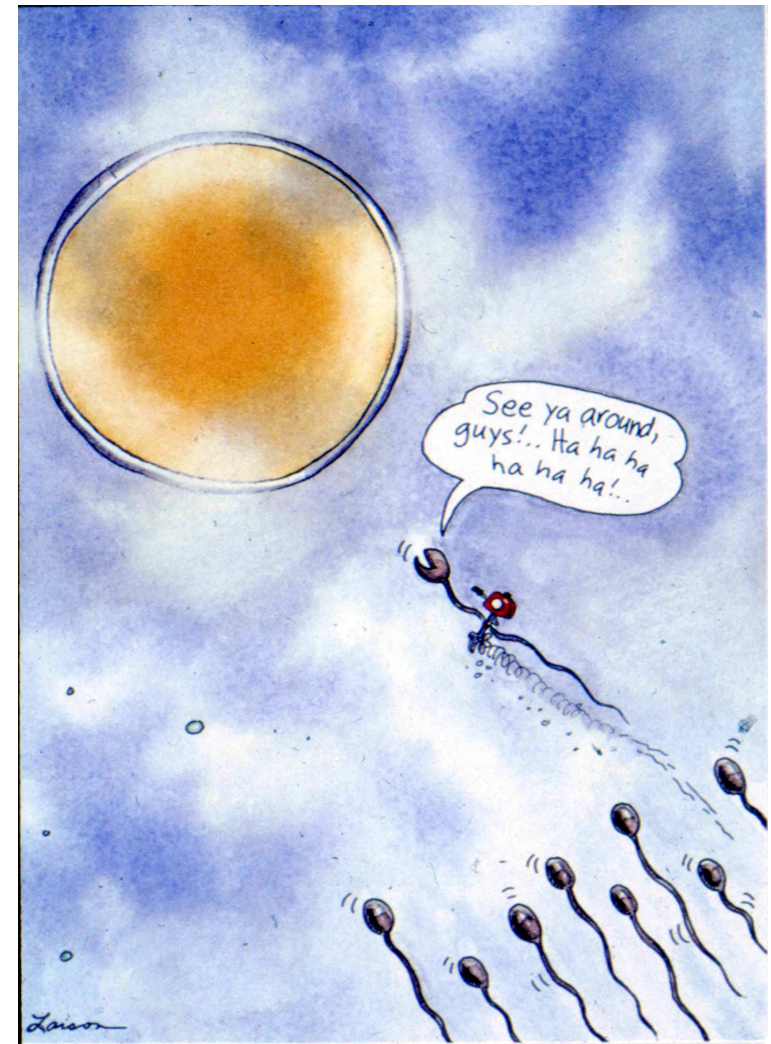
- Permanent
 - Chirurgisch
 - Vinylzyklohexan
- Vorübergehend
 - Mechanisch
 - Immunologisch
 - Hormonell

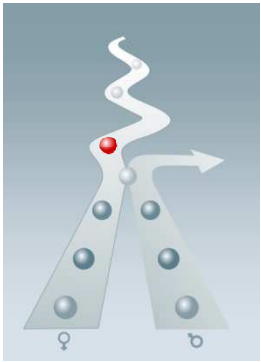




Immunokontrazeption

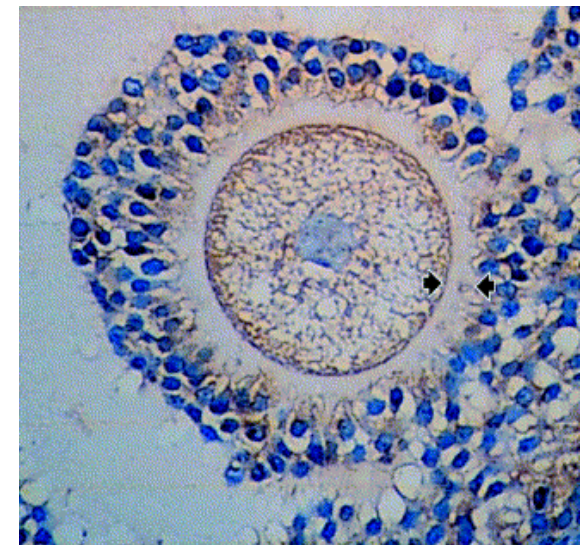
- Reproduktionshormone
- Zona pellucida
- Spermienmembranproteine



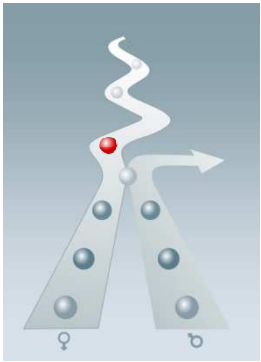


Zona pellucida Vakzine

- gegen Glykoproteinschicht der Eizelle
- verhindert Verschmelzen der Gameten
- Erfolg
 - 43 verschiedene Spezies
 - Hund ZP-Tollwutvakzine

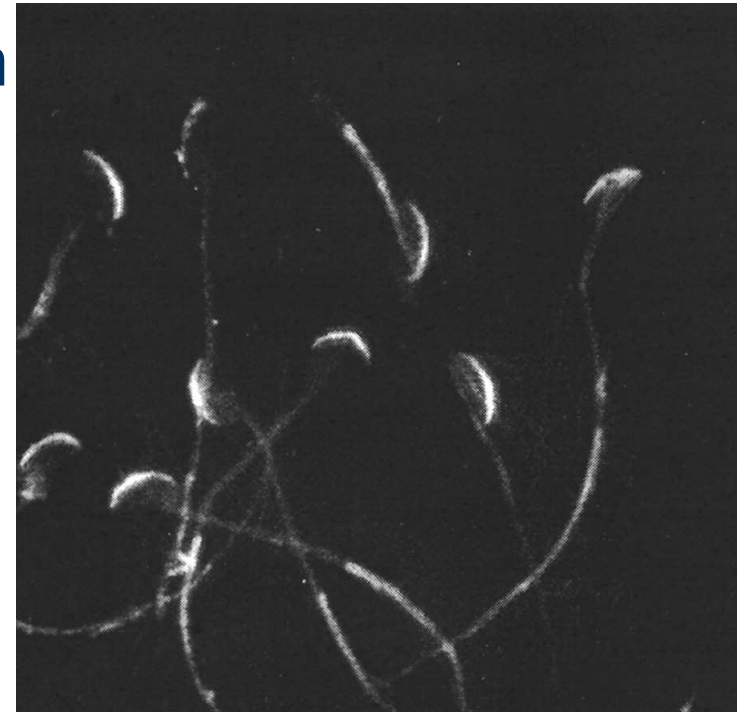


Shawn 2002



Antispermvakzine

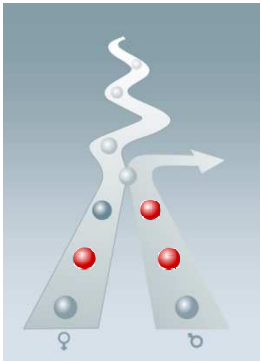
- Membranproteine der Spermien
- in Entwicklung (Mäuse)
 - Spermapeptid YLP 12
 - Choleratoxin
- Fertilität 70% ↓
- reversibel



Reproduktionskontrolle Hündin

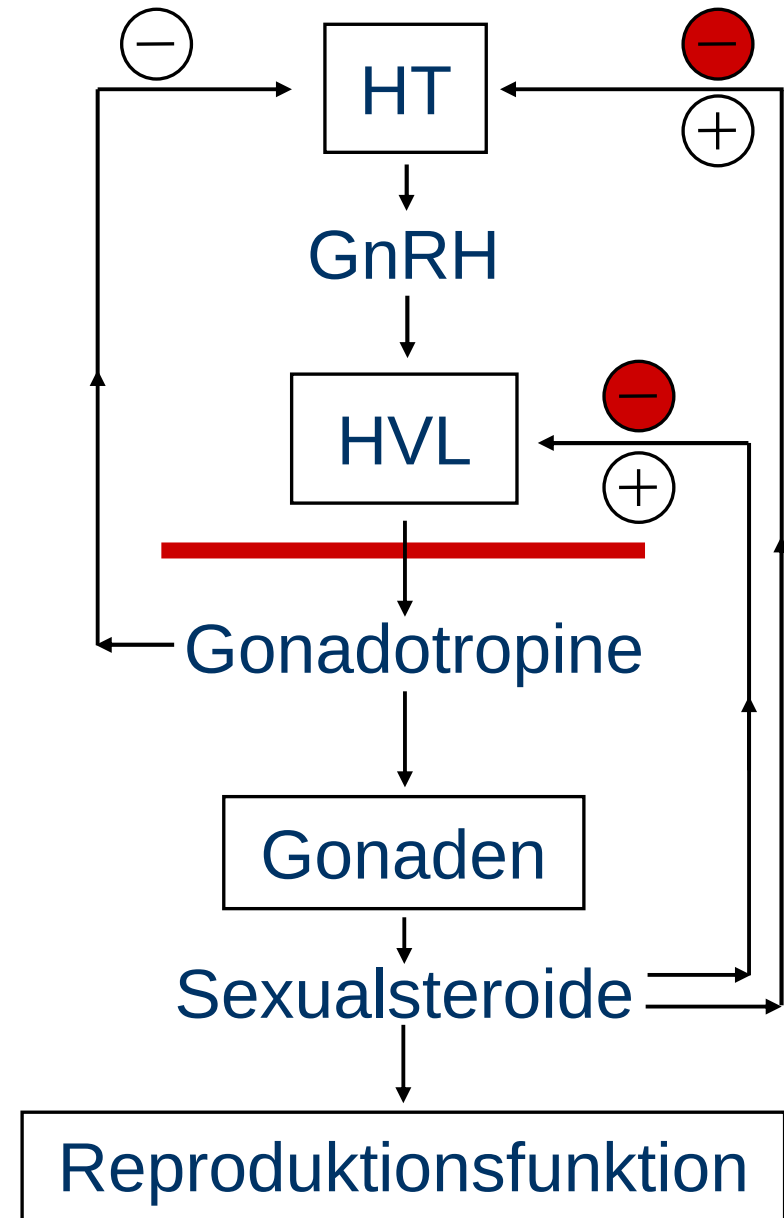
- Permanent
 - Chirurgisch
 - Vinylzyklohexan
- Vorübergehend
 - Mechanisch
 - Immunologisch
 - Hormonell

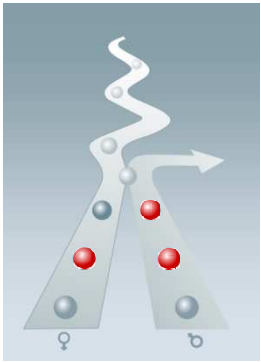




Progestagene

- antigonadotroph
 - Gonadotropine ↓
- antiandrogen
- progestagen
 - Metropathien ↑
 - benigne Mammatumore ↑
 - Diabetes mellitus ↑
 - Akromegalie

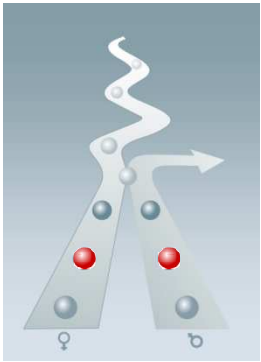




Progestagene

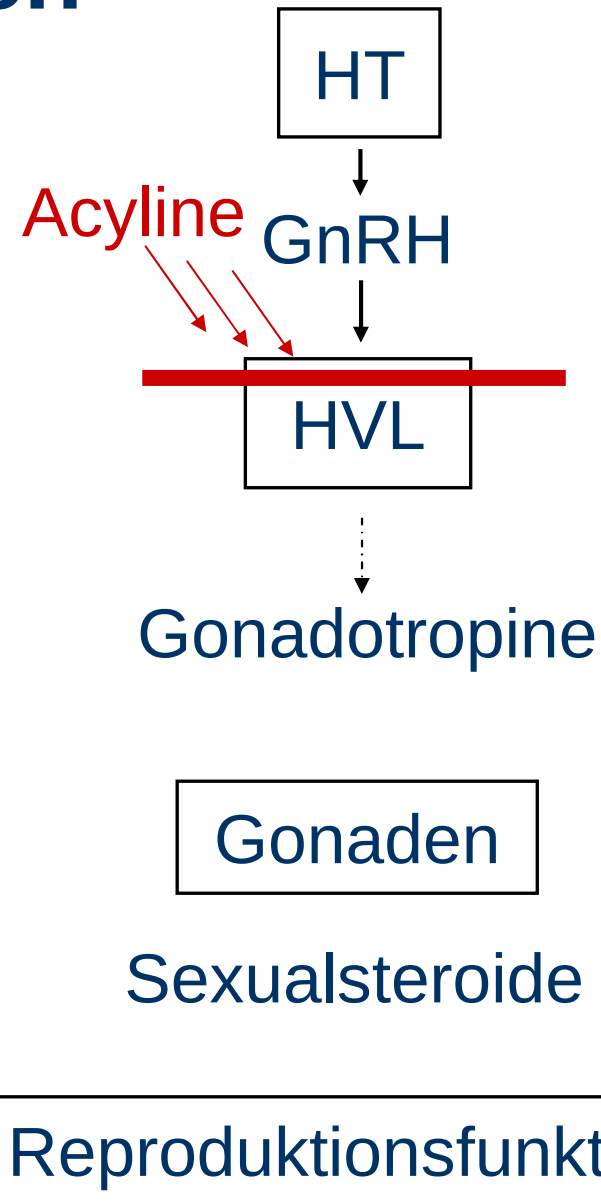


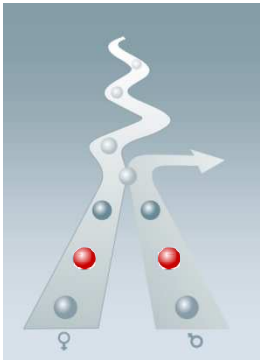
	anti- gonadotroph	anti- androgen	pro- gestagen
Chlormadinon	+	++	++
Delmadinon	+	++	+
Cyproteron	+	++	+
Proligeston	++	-	+
Megestrolazetat	++	?	++
Medroxyprogesteron- azetat	+	?	++



GnRH-Antagonisten

- besetzen GnRH-Rezeptoren
- blockieren endogenes GnRH
- sofortiger FSH ↓, LH ↓
- kein Depotpräparat
- Acyline in Erforschung
- Probleme
 - Gelbildung
 - Histaminfreisetzung





GnRH-Antagonisten

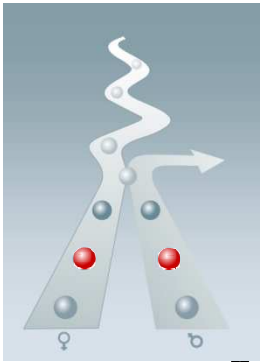
Behandlung mit 110 µg/kg sc Acyline

6 Hündinnen im Proöstrus (< Tag 3)

- Innert 36 h: Vulvagrösse ↓, Turgor ↓
- Innert 2 d: Scheidenausfluss ↓
- Innert 1 Wo vaginalzytologisch Metöstrus, P4 basal
- Nächste Läufigkeit nach 19.7 ± 3.6 Tagen Gobello 2005

6 trächtige Hündinnen (30-35 Tage)

- Abort (n=5)/ Resorption 7 ± 1.9 Tage Corrada 2005
- Keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen



Management and manipulation of the canine cycle - efficacy of some treatment regimes

Suprelorin-Implantate bei der Hündin - Wirkungen und Nebenwirkungen

Alain Fontbonne Alfort Veterinary College, Frankreich
Iris Reichler Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Schweiz

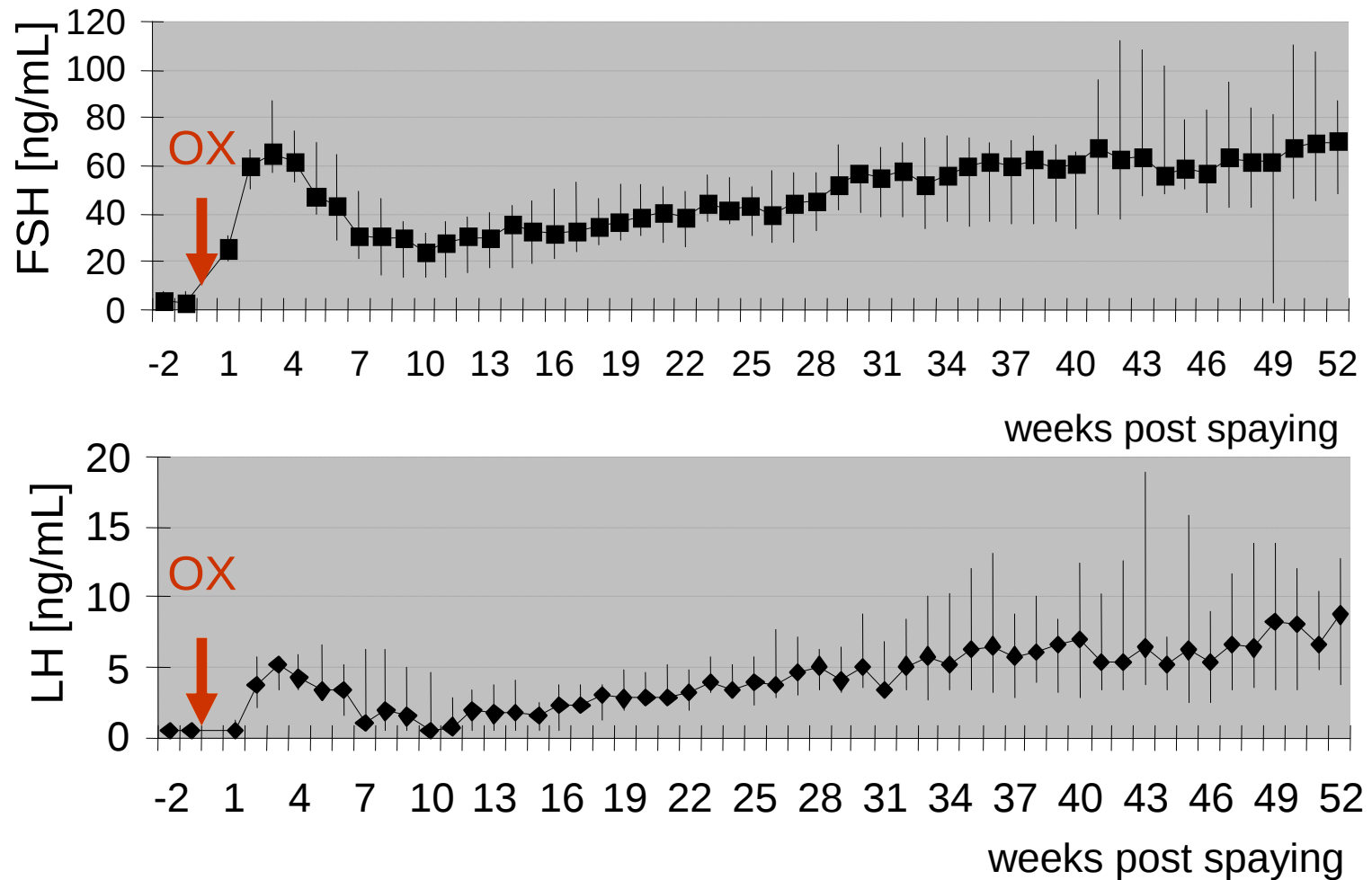
Behandlung der kastrationsbedingten Harninkontinenz

- Inzidenz der Harninkontinenz(HIK)
 - Intakte Hündinnen 0.2-2.1%
 - Kastrierte Hündinnen 3-21%
- Erstes Auftreten der HIK
 - 75% innerhalb der ersten 3 Jahre nach Kastration
 - Sofort – 10 Jahre nach Kastration

Behandlung der kastrationsbedingten Harninkontinenz

- Ursache:
 - USMI
- Pathophysiologie?
 - Östrogenmangel?
 - Erhöhte FSH- und/oder LH-Konzentrationen ?

Verlauf der FSH- und LH-Konzentrationen nach Kastration



Reichler 2004

Behandlung der kastrationsbedingten Harninkontinenz

- Hypothese
 - Senkung der kastrationsbedingt erhöhten Gonadotropinspiegel mittels GnRH-Agonisten
- 18/35 Hündinnen wurden nach Behandlung kontinent (Ø229d)
- Aber
 - 28% Placeboeffekt
 - Kein Unterschied zwischen den Gonadotropinspiegel erfolgreich und erfolglos behandelter Hündinnen
 - Keine Verbesserung des urethralen Verschlussdruckes

Behandlung der kastrationsbedingten Harninkontinenz

- Woher kommt der Behandlungseffekt?
 - Evtl. direkter GnRH-Effekt?
- Zystometrie
 - Blasenkompliance deutlich erhöht

(Reichler 2006)

Behandlung der kastrationsbedingten Harninkontinenz

- Erfolgsrate von 50% deutlich schlechter als bei Behandlung mit α -Adrenergika
- Dennoch gute Alternative
 - Da nur Depotbehandlung
 - Für Hunde mit Kontraindikation für α -Adrenergika
 - Für Non-responders gegenüber α -Adrenergika
 - Kombinierte Behandlung mit α -Adrenergika , Estriol, Flavoxat möglich

(Reichler 2003, 2006)

Behandlung der kastrationsbedingten Fellveränderungen

- Prädisposition
 1. Rassen mit seidigem Haarkleid (Irish Setter, Langhaardackel, COckerspaniel)
 2. Hunde mit dichter Unterwolle (Neufundländer, Eursasier)



Behandlung der kastrationsbedingten Fellveränderungen

- Ursachen
 - Östrogendefizienz?
 - Gesteigerte Gonadotropinsekretion?
 - dann würden GnRH-Depotanaloga eine Verbesserung erzielen
- GnRH –behandlung führte zur subjektiven Verbesserung der Fellqualität in 11 von 14 Patienten
 - Wirkungsdauer sehr unterschiedlich (wenige Wochen bis mehrere Monate)

(Reichler 2008)

Behandlung der kastrationsbedingten Fellveränderungen

- Cocker Spaniel „Flori“ vor Kastration



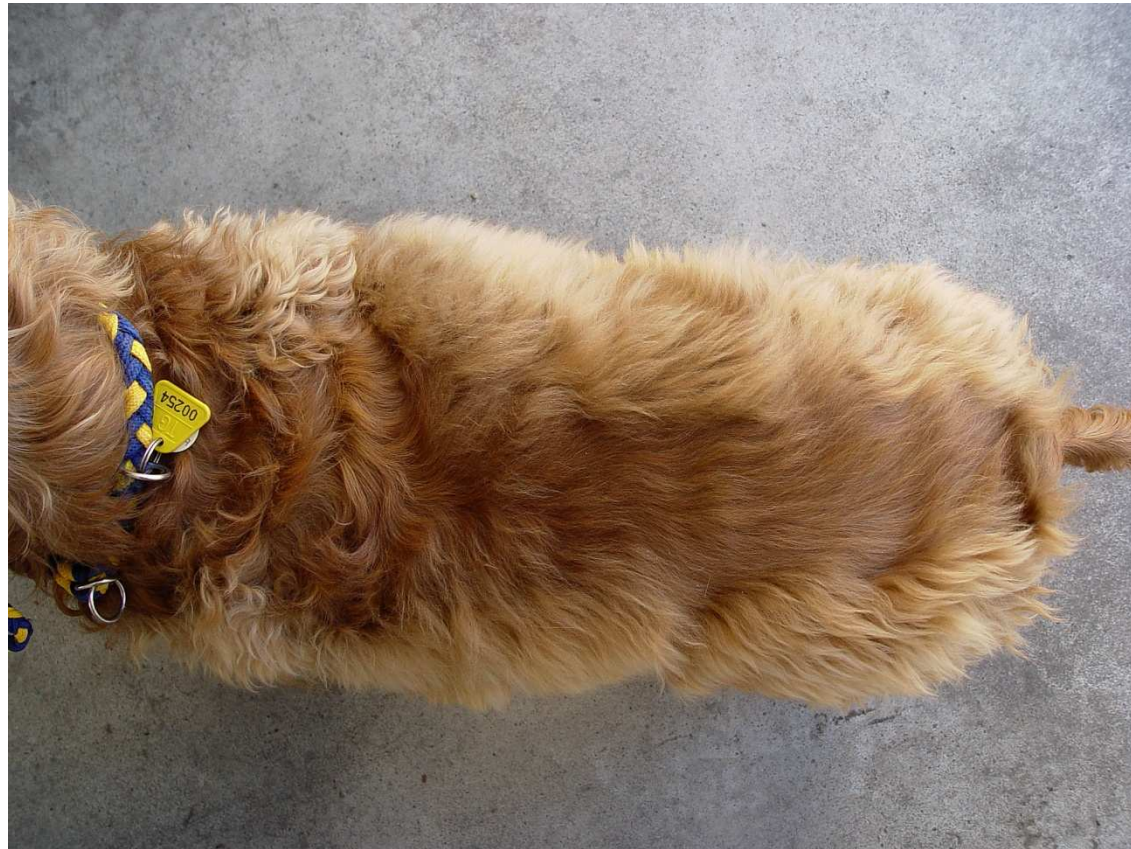
Behandlung der kastrationsbedingten Fellveränderungen

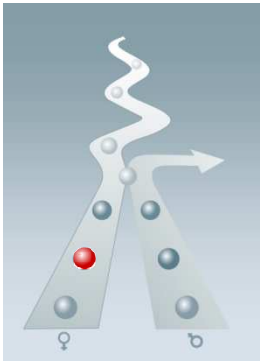
- Cocker Spaniel „Flori“ 6 Monate nach Kastration



Behandlung der kastrationsbedingten Fellveränderungen

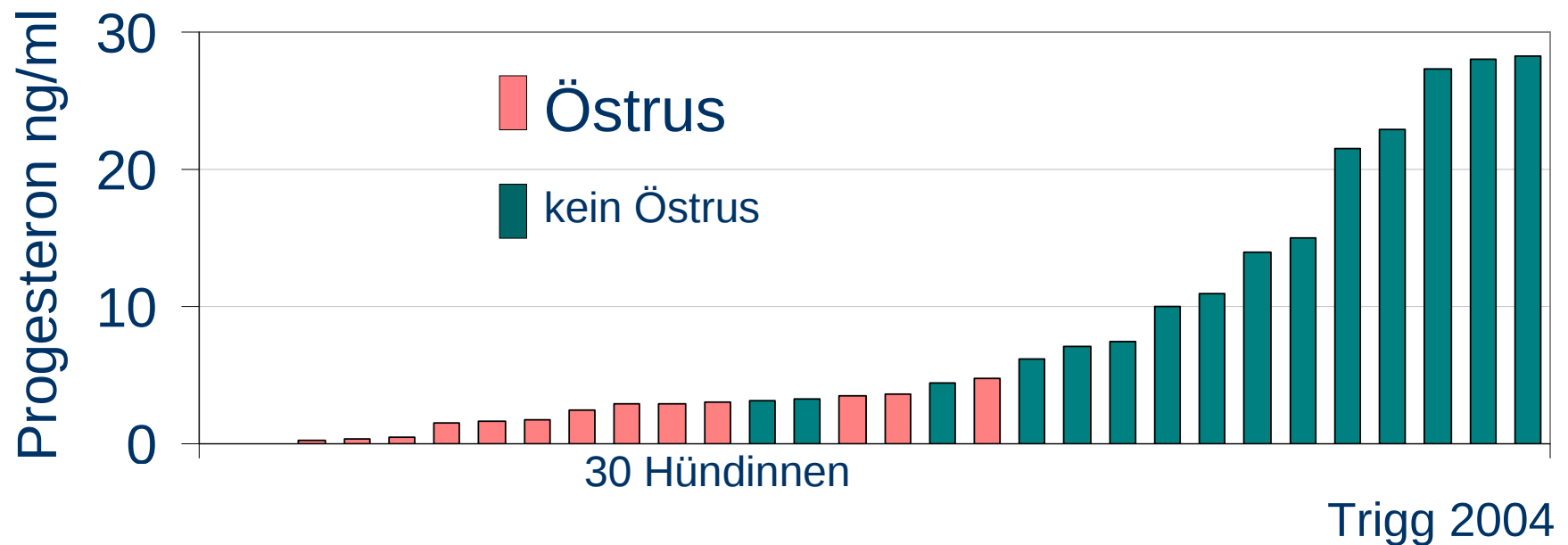
- Cocker Spaniel „Flori“ 8 Wo nach GnRH Behandlung





GnRH-Analoga: Östrusausschaltung

- FSH, LH $\uparrow$: Follikelanbildung
- ➔ Injektion präpubertär oder früher Metöstrus



Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs*

30 Mischlingshündinnen 5 - 29.3kg

- 5 Hündinnen wurden im Anöstrus implantiert (3 oder 6mg)
- 25 Hündinnen im Diöstrus implantiert (3,6 or 12mg)
- Abgesehen von 2 Hündinnen wurden alle Hündinnen mit $P4 < 5\text{ng/ml}$ häufig innerhalb von 4-8-Tagen nach Implantation
- 6 von 9 Hündinnen wurden später in der darauffolgenden Läufigkeit trächtig

Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs*

- Deslorelin bewirkt eine Verlängerung des Interöstrusintervall auf bis zu 27 Monate
- Behandlungseffekt ist reversibel
- Keine Entzündungsreaktion an Injektionsstelle

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

- Retrospektive Studie mit einer medianen Beobachtungsperiode von 316 Tagen
- Einschlusskriterien
 - intakte Hündin
 - mindestens eine Behandlung mit Suprelorin
- Patienten stammten
 - vom Tierspital (n=31)
 - von 20 Tierkliniken, -praxen (n=71)
- Telefonische Befragung der Besitzer
- Einsicht in Patientendatei

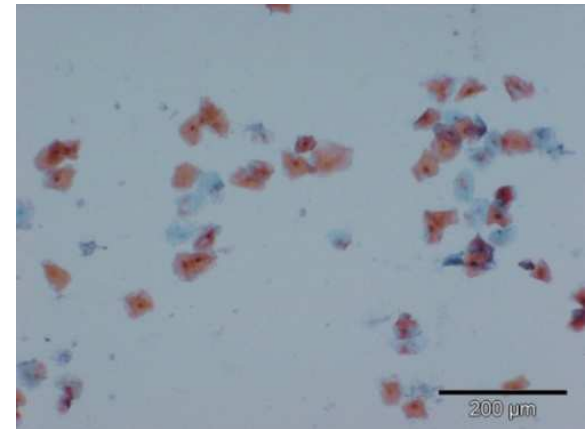
Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

- n=102
- 47 verschiedene Rassehunde, 7 Mischlinge
 - Eurasier, Boxer, Cocker Spaniel.....
- Zeitpunkt der ersten Implatation
 - medianes Alter 21 Monate
 - medianes Gewicht 26 kg
- Dosis/Hund: 4.7 mg, 2 x 4.7 mg, 9.4 mg
- Häufigkeit der Behandlung: 1 to 5 x
- P₄ in 54 Hündinnen mit Werten über 5 ng/ml

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

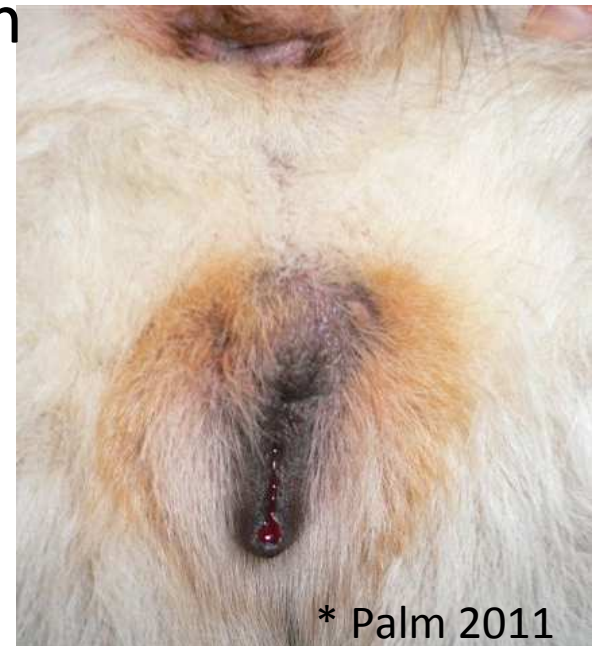
A: Hauptkriterien

- Deckakt beobachtet
- Akzeptanz des Rüden
- Erhöhte Östrogenspiegel
- Superfizialzellen im Scheidenabstrich



B: Nebenkriterien:

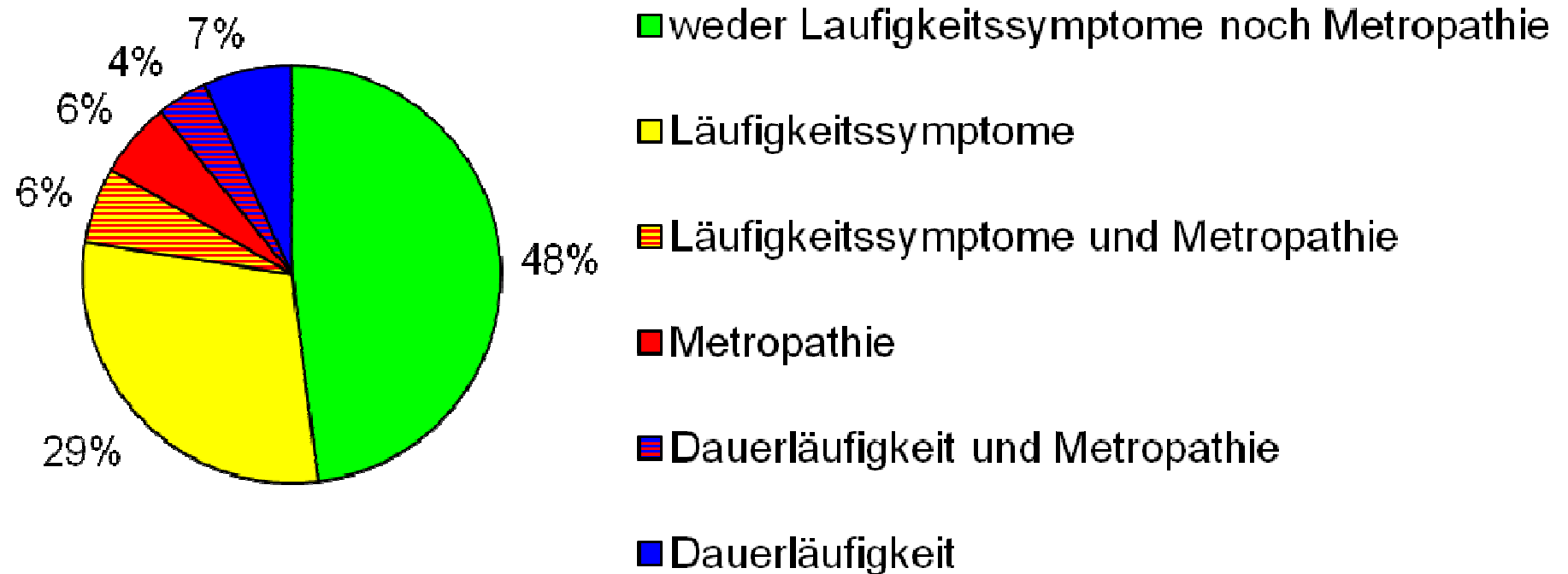
- Attraktivität für Rüden
- Vergrößerte Vulva
- Blutiger Scheidenausfluss
- Bilateraler Haarausfall



* Palm 2011

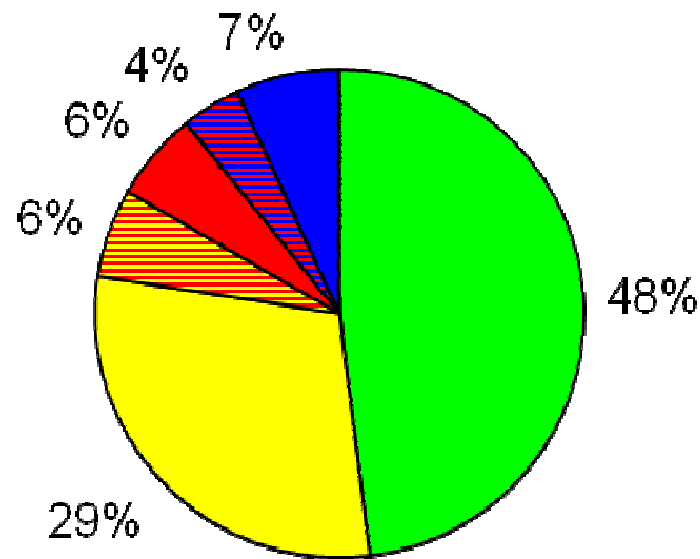
Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit

Dissertation Julia Palm



Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit

Dissertation Julia Palm



Behandlungserfolg: 48%

Östrogeneinfluss: 46%
> 5ng/ml in 26/47 Hündinnen)

P4

Metropathie: 16%

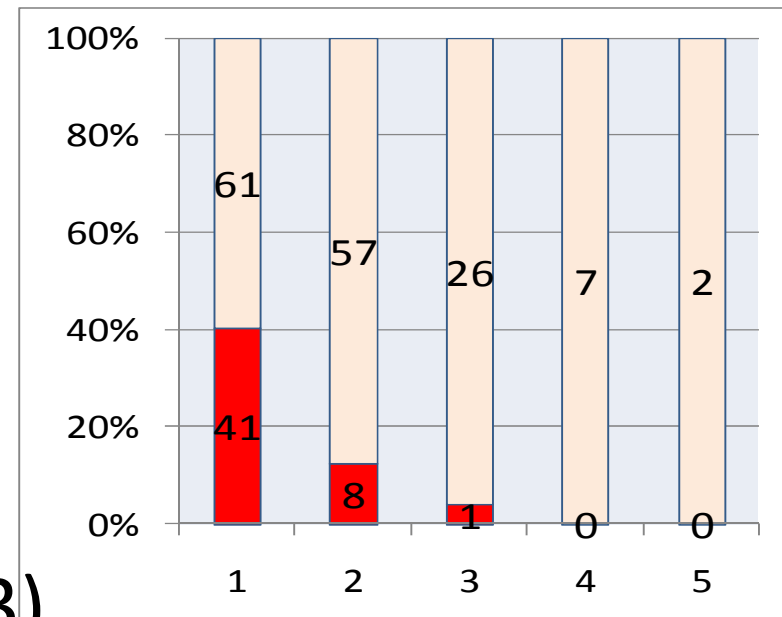
Dauerläufigkeit: 11%

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

Läufigkeitsdurchbruch: 47 / 102 (46.1%), 26 mit $P_4 > 5\text{ng/ml}$

Risikofaktoren?

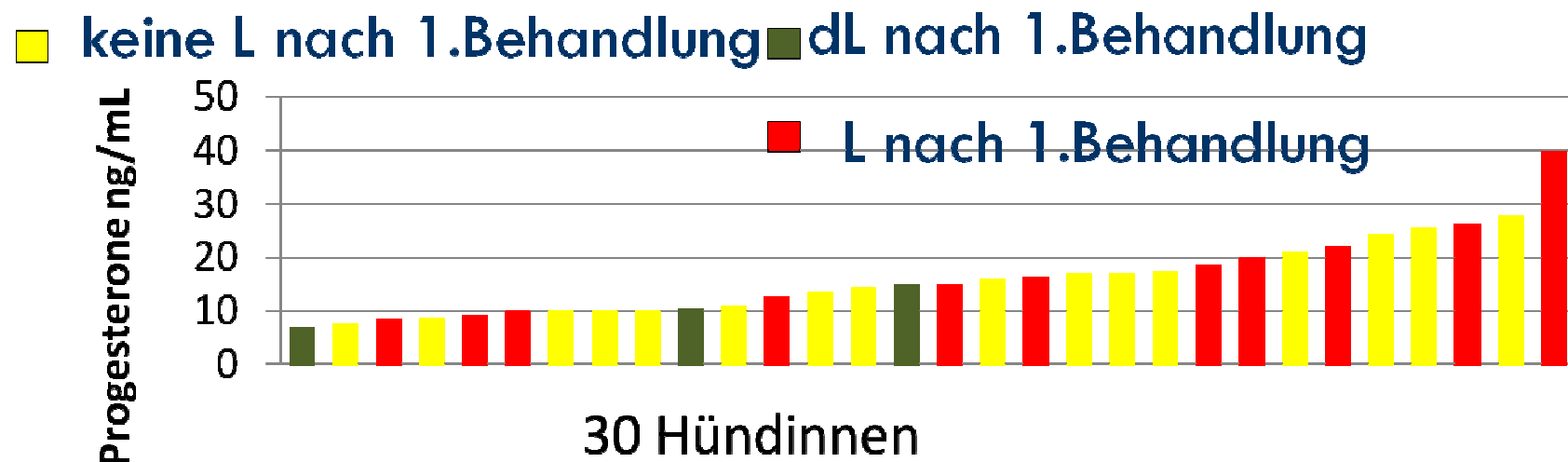
- Alter: Hündinnen mit Läufigkeitsdurchbruch waren deutlich älter als erfolgreich behandelte (31 vs 19 Monate, $P=0.003$)
- Häufigkeit der Implantation $P=0.0026$
- Risikorassen für HI eher unterrepräsentiert



Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

Kein Einfluss auf Läufigkeitsdurchbruch

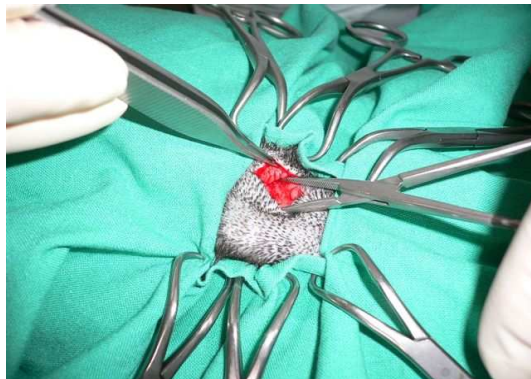
- Körpergewicht ($p=0.54$)
- Dosierung ($p=0.74$)
- Rasse ($p=0.60$)
- Progesteronwert $>5\text{ng/ml}$ ($p=0.65$)



Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

Dauerläufigkeit 11/102

Behandelt n=7 (OHE n=5, Implantatentfernung n=2)



* Palm 2011

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

Dauerläufigkeit 11/102

Behandelt n=7 (OHE n=5, Implantatentfernung n=2)



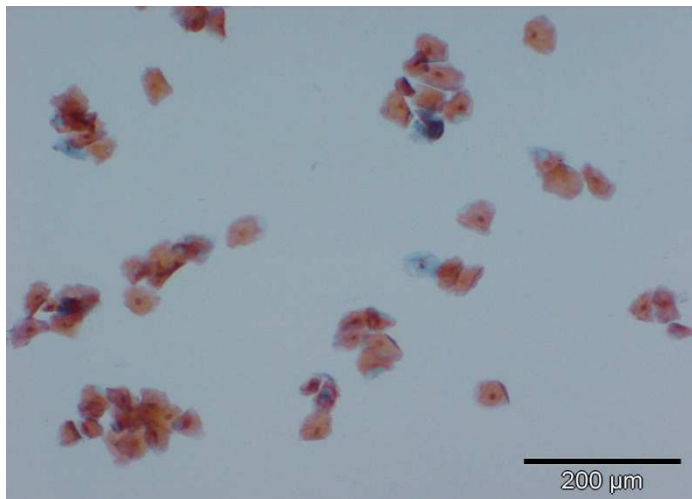
Noblesse, Barsoi, w, 7 J

* Palm 2011

Noblesse

- Eine Woche nach Beendigung der Läufigkeit
Behandlung mit Suprelorin[®] (Deslorelin
4.7mg), ($P_4 > 24\text{ng/ml}$)
- 5 Mo später vorgestellt wegen blutigem
Vaginalausfluss, bilateralem Haarausfall,
Attraktivität für Rüden seit 3 Monaten

Noblesse



* Palm 2011

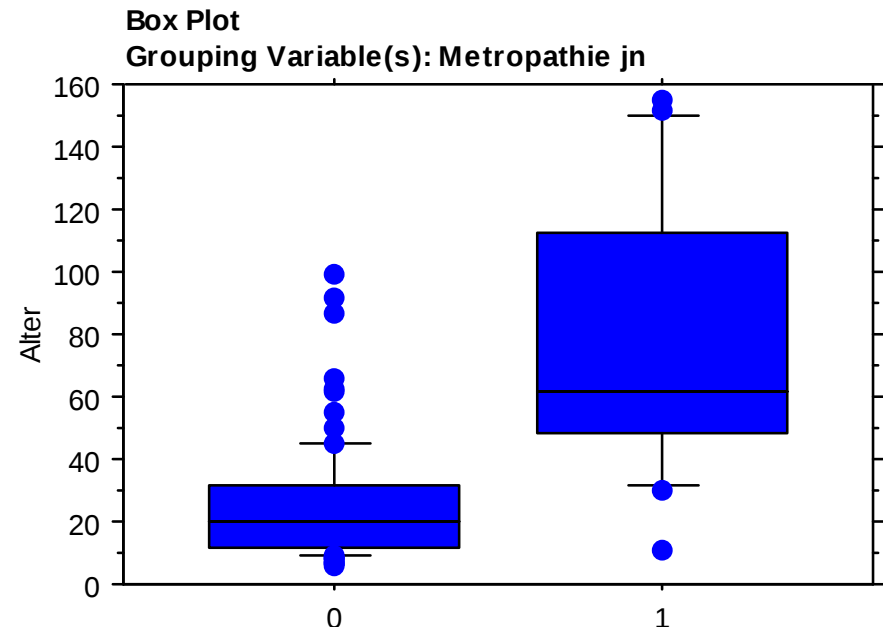
Noblesse

- OHE auf Wunsch des Besitzers
- Histopathologie:
 - Beide Ovarien zystisch verändert
 - Glandulärzystische Hyperplasie
- 7 Monate nach OHE hatte sich die Fellqualität wieder deutlich gebessert

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit, Dissertation Julia Palm

Metropathie: 16 von 102 (15.7%)

- Gestörtes Allgemeinbefinden: n=6
- Behandlung
 - OHE (n=14)
 - Implantentfernung (n=2)
- Risikofaktor: Alter
 - Betroffene deutlich älter (62 vs. 21 Mon, $P < 0.0001$)



Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit Dissertation Julia Palm

Behandlung präpubertärer Hündinnen n=6

- Behandlungserfolg
 - 5 Hündinnen (6-8 Mo alt) nach 2-13d eine 1-21d anhaltende Läufigkeit
 - 1 Hündin (5.5 Mo) keine Läufigkeit
- 2 Behandlungen (n=2), 3 Behandlungen (n=3), 4 Behandlungen (n=1)
- Alle Besitzer sind zufrieden (n=1) oder sehr zufrieden (n=5)

A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction*

- Präpubertäre Hündinnen
 - A: 9.4mg Deslorelin im Alter von 4 Monaten (n=6)
 - B: 9.4mg Deslorelin im Alter von 7 Monaten (n=6)
 - C: Plazebo im Alter von 4 Monaten (n=6)
- Alle Hündinnen der Gruppe B wurden innerhalb von 1-2 Wo post impl. läufig
- Keine Hündin der Gruppe A wurde im Beobachtungszeitraum (36 Wochen läufig)
- 5 Hündinnen der Plazebogruppe wurden innerhalb von 12 – 28 Wochen läufig

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit

Dissertation Julia Palm

- Verhaltensveränderung: n=55
 - Stärkere Anhänglichkeit (n=17)
 - Stärkeres Markierverhalten (n=17)
 - Zunahme von Appetit (n=15)
- Veränderung des Gewichts n=30
 - Zunahme n=28, Abnahme n=2
- Scheinträchtigkeit: n=32 (-15)
- Fellveränderungen: n=29 (-7)
- Harninkontinenz: n=4

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit

Dissertation Julia Palm

- Zufriedenheit:
 - zufrieden n=57
 - unzufrieden n=37
 - keine Angabe n= 8
-
- Weiterführung der Behandlung:
 - ja n=53
 - nein n=46
 - keine Angabe n=3

Suprelorin®: Off-label use in Hündinnen zur Verhinderung der Läufigkeit Schlussfolgerungen von Julia Palm

- Deslorelin ist eine Alternative zur Kontrazeption bei jungen Hündinnen
 - Insbesondere bei Hündinnen mit einem hohen Risiko für kastrationsbedingte Nebenwirkungen
- Besitzeraufklärung
 - off-label
 - die Möglichkeit eines Läufigkeitsdurchbruchs trotz Injektion im Metöstrus mit $P4 > 5 \text{ ng/ml}$
 - die möglicherweise entstehende Notwendigkeit der Entfernung des Implantats oder einer Kastration

Möglichkeiten den induzierten Östrus zu verhindern?

- Progestagene ?
- GnRH-Antagonisten?

Möglichkeiten den induzierten Östrus zu verhindern?

- Megestroazetat 2mg/kg 1 Wo vor bis 1 Wo nach GnRH-Behandlung (Deslorelin 6mg) (Wright 2001)
- Megestrolazetat 2mg/kg 1 Wo vor und 6 Tage nach Behandlung war bei Behandlung von Greyhounds nicht erfolgreich (Sung 2006)

Failure of a Single GnRH Antagonist Administration to Prevent Estrous Induction by a GnRH Agonist IM*

- GnRH-Antagonisten verhindern nicht sondern verzögern den initialen Flare-Up Effekt von GnRH-Agonisten
 - Hündinnen werden 5.2 ± 1.4 d nach Behandlung mit Deslorelin 10mg läufig
 - Hündinnen werden erst 12.5 ± 0.1 d nach Behandlung mit Deslorelin 10mg und anschliessender Verabreichung von Acylin 72h später läufig

* Hermo, 2006

Ovarian function suppression with a GnRH analogue: D-ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer*

- Hündinnen mit Mammacarcinom
 - Kontrollgruppe: n=9
 - Goserelin-Depotbehandlung: n=9
 - 60µg/kg alle 21 Tage über 12 Monate

* Lombardi, 1999

Ovarian function suppression with a GnRH analogue: D-ser(But[t])[6]-Arzgly[10]-LHRH (Goserelin) in hormone dependent canine mammary cancer*

- Kontrollgruppe: (Tag 540)
 - Zunahme des Tumors (Durchmesser) um 57.9%
 - Mortalität 88%
 - Metastasen in lokale Lymphknoten bei 78%
 - Fernmetastasen bei 33%
- Goserelin group: (Tag 540)
 - Abnahme des Tumordurchmessers um 65.3%
 - Mortalität 0%
 - Metastasen zu lokalen Lymphknoten bei 0%
 - Fernmetastasen bei 15%

* Lombardi, 1999

Direct Effect of a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist on the Growth of Canine Mammary Tumour Cells*

- Indirekte Wirkung durch Hormonunterdrückung
- Direkter Effekt aufgrund von Wechselwirkungen mit epidermalen Growthfaktor (EGF)
 - Hebt mitogenen Effekt von EGF auf
 - Reduziert Bindungsaffinität von EGF
 - Reduziert die EGF/ATP-induzierte Ca-Signalkaskade

* Pagnini, 2002

Behandlung von Mammatumoren

CAVE

- Hündinnen mit Mammatumoren sind in der Regel bereits älter
 - Metropathierisiko bei intakten Hündinnen
- Chirurgie Methode der Wahl!