

Klinikum
Veterinärmedizin



Sinn und Unsinn von Hormonbehandlungen im Puerperium

Axel Wehrend

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

Hormoneinsatz im Puerperium

Vorteile:

- keine Resistenzen
- keine Umweltrückstände beim Rind

Hormone					
Altrenogest	TAM	 Fische	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div>■ sehr starke Effekte auf Reproduktion</div> <div>■ starke toxische Wirkung</div> </div>	EC50 = 2,9 nmol/L NOEC < 0,4 ng/L	Wammer et al., 2016 EMA (2016)

TAM – Tierarzneimittel

HAM – Humanarzneimittel

■ ■ toxische Wirkung

■ Verschiebung der Artenzusammensetzung

■ ■ Wachstumshemmung

Einstufung: Bis 1 mg/L – starke Wirkung/Hemmung

1-100 mg/L – mäßige Wirkung/Hemmung

>100 mg/L – geringe Wirkung/Hemmung

>1000 mg/L – keine Wirkung/Hemmung

*Recherchiert in pharmnet-bund.de, Abfrage: 04.08.2017

Hormoneinsatz im Puerperium

Vorteile:

- keine Resistenzen
- keine Umweltrückstände beim Rind
- (noch) nicht in der Kritik
- relativ günstig (direkt und indirekt)
- wirksam, wenn Voraussetzungen erfüllt sind



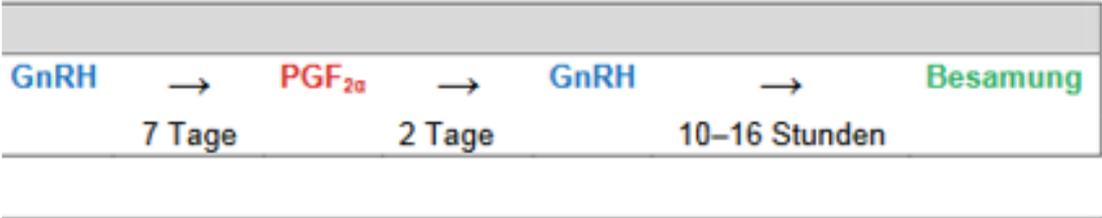
SocialLab – Nutztierhaltung
im Spiegel der Gesellschaft

Hormoneinsatz im Puerperium

Ziele einer Hormonapplikation in der postpartalen Periode

- Prävention und Therapie von Uterusinvolutionstörungen
- Förderung der zyklischen Ovaraktivität
- Prävention und Therapie von Ovarerkrankungen
- selten Fortpflanzungssteuerung

Hormoneinsatz im Puerperium



Hormoneinsatz im Puerperium

Doublesynch

PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 10–16 Stunden → Besamung

Presynch

PGF_{2α} → 14 Tage → PGF_{2α} → 12 Tage → GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 10–16 Stunden → Besamung

Presynch-10

PGF_{2α} → 14 Tage → PGF_{2α} → 10 Tage → GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 10–16 Stunden → Besamung

Presynch-11

PGF_{2α} → 14 Tage → PGF_{2α} → 11 Tage → GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 10–16 Stunden → Besamung

Presynch-14

PGF_{2α} → 14 Tage → PGF_{2α} → 14 Tage → GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 10–16 Stunden → Besamung

Double-Ovsynch

GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 7 Tage → GnRH → 7 Tage → PGF_{2α} → 2 Tage → GnRH → 10–16 Stunden → Besamung

Hormonwirkung im Puerperium

Östradiol-17 β

- Steigerung der phagozytotischen und bakteriziden Aktivität, Ende der Effekte P4-Dominanz
- Öffnung der Zervix
- Sekretion von Immunglobulinen \uparrow
- Steigerung der Uterusdurchblutung \uparrow
- verstärkte intrauterine Migration von Neutrophilen
Granulozyten

Progesteron hemmt

- Kontraktilität des Myometriums
- Sekretion der Uterindrüsen
- Phagozytoseaktivität der NG
- ermöglicht Uterusinfektionen

PGF_{2 α}

- luteolytisch
- proinflammatorische Aktivität

PGE

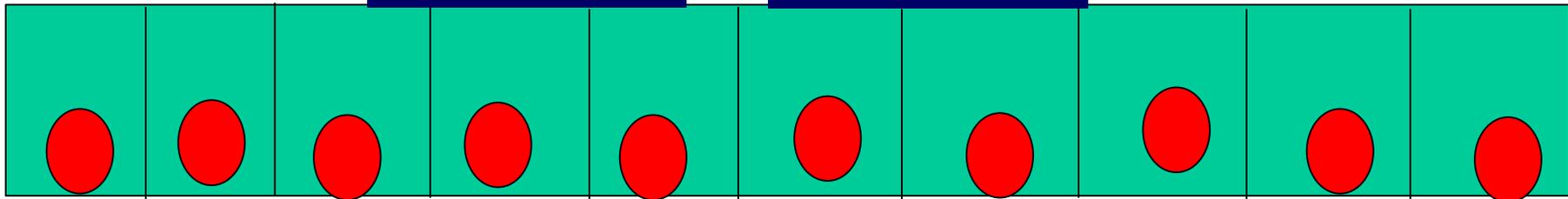
- luteotroph

Bedeutung von PGE



PGE

PGF_{2α}



Hormonwirkung im Puerperium

Uterus:

- Metritis, Endometritis, Pyometra - Entzündungsreaktion

Ovarien:

- Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit der Follikel
- Reduktion der Östrogenkonzentration
- Reduktion der Progesteronkonzentration
- Entwicklung eines Corpus luteum persistens

Bindeglieder Uterusinfektion und gestörter Ovarfunktion
Lipopolysaccharide (LPS), Entzündungsmediatoren und
eine verminderte Futteraufnahme

FSH

GnRH-Analoga

Gestagene



eCG (PMSG)

hCG

**Oxytocin,
Carbetocin**

Prostaglandine

Gonadotropin-Releasing-Hormon

- Dekapeptid
- Synthese und Speicherung im Hypothalamus
- verschiedene Analoga im Handel
- Wirkung: Freisetzung von **LH** und FSH
- meist intramuskuläre Injektion: maximale LH- und FSH-Konzentrationen ein bis zwei Stunden nach der Applikation
- bei intravenöser Gabe: maximale Konzentrationen nach 5 bis 30 Minuten post injectionem
- häufig wiederholte Injektionen führen zu einer Downregulation (beim Rind für die Praxis bisher irrelevant)

Gonadotropin-Releasing-Hormon

- Ausschüttung von endogenen LH

zur Verfügung stehende Wirkstoffe:

- Gonadorelin: Dekapeptid
- Buserelin: Nonapeptid
bis zu 100fach stärkere Wirkung als Gonadorelin
- Fertirelin: Nonapeptid
geringere biologische Aktivität als Buserelin
höhere biologische Aktivität als Gonadorelin
- Lecirelin: Nonapeptid (Dalmarelin)



Gonadotropin-Releasing-Hormon

Puerperium

- Mit zunehmenden Abstand zur Geburt nimmt die Ansprechbarkeit der Hypophyse zu.
- innerhalb der ersten 2. Wochen post partum ist die LH-Ausschüttung reduziert, aber in der Regel genug LH gespeichert (Energieabhängigkeit der Ausschüttung)

Nach Schweregeburt häufig verminderte Ausschüttung

Gonadotropin-Releasing-Hormon

→ 13. - 15. Tag p. p. 100 µg/ 250 µg GnRH

- signifikant kürzere Günstzeit
- signifikant höherer EBE

(Nash et al., 1980)

→ 14. Tag p. p. 100 µg GnRH

- erste Ovulation p. p. signifikant früher als Kontrollgruppe

(Britt et al., 1974)

→ Kein Einfluss einer Buserelin-Behandlung p. p. auf Günstzeit

(Ball, 1982)

→ Einmalig hochdosierte Applikation von GnRH/ -Analoga p. p.

Meta-Analyse von 24 Versuchen aus 12 Studien

- Keine signifikante Beeinflussung der Rastzeit oder des EBE
- aber 1. Ovulation p. p. signifikant früher (4,52 Tage)

(Beckett und Lean, 1997)

Gonadotropin-Releasing-Hormon

Unser Protokoll:

GnRH ab 14. Tag nach
der Geburt und sieben Tage
später Prostaglandin bei
gestörtem Puerperium



- immer mit einer Luteolyse koppeln, da sonst die Gefahr der Pyometraentwicklung

Gonadotropin-Releasing-Hormon und Ovarialzyste

Kontroverse Diskussion:

Müssen Zysten überhaupt behandelt werden?

In einigen Studien hohe spontane Rückbildungsrate (60 %)

Aber: hohe Milchleistung korreliert negativ mit der spontanen Rückbildungsquote

Behandlung zu empfehlen: Zysten und hohe Leistung

Equines Choriongonadotropin (eCG, PMSG)

- wird während der Gravidität in der equinen Plazenta gebildet und aus dem Serum gewonnen
- Wirkung: wie FSH – nur deutlich längere Halbwertszeit
- Halbwertszeit Kuh: 40 – 144 Stunden

Indikationen:

- Superovulation
- Azyklie (1000 – 3000 I. E. zweimal im Abstand von 10 bis 14 Tagen oder einmalig nach 10 – 14 tägiger Gestagengabe)
- Erhöhung des Anteils an Zwillingsgraviditäten

Einsatz von eCG im Puerperium (Rostami et al. 2011)

Versuch:

- Primipare Kühe (n = 21), **6.** Tag post partum
- hCG 500 I. U.
- eCG 600 I. U.

Gruppen:

- Kontrolle
- eCG
- eCG – Follikel über 13 mm hCG



Einsatz von eCG im Puerperium (Rostami et al. 2011)

Gruppen:

- Kontrolle
- eCG
- eCG – Follikel über 13 mm hCG



Ergebnisse:

- eCG führt zu einer deutlichen Vorverlegung des Ovulationszeitpunktes, hCG bringt keinen Vorteil

Einsatz von eCG im Puerperium



Theriogenology
Volume 123, 1 January 2019, Pages 54-61



Effect of equine chorionic gonadotropin administration on day 8 post-partum on ovarian follicular development, uterine health and uterine involution in lactating dairy cows

E. Rojas Canadas ^{a, b}, P. Lonergan ^b, S.T. Butler ^a 

- 34 laktierende Kühe (21 primipar, 13 multipar)
- 500 IU eCG oder Kontrolle
- eCG: Beschleunigung der Involution, nicht der Ovaraktivität
- Anzahl Endometritiden unbeeinflusst

Einsatz von eCG im Puerperium

Received: 28 July 2016 | Accepted: 19 December 2016

DOI: 10.1111/rda.12928

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Reproduction in Domestic Animals

Lack of effects of an equine chorionic gonadotropin (eCG) administration between days 9 and 15 postpartum on reproductive performance in a Holstein dairy herd

M Freick | O Passarge | J Weber

Einsatz von eCG im Puerperium (Hofer, 2019)

- 203 Fleckviehkühe 10 Tag p. p.
 - 500 I.U. eCG (67)
 - 50 ug GnRH (68)
 - 2,5 ml Catosal (68)

Einsatz von eCG im Puerperium (Hofer, 2019)

Tabelle: Einflussfaktoren auf die Rückbildung des Gebärmutterkörpers

Faktor	p-Wert
Laktation	0,02
Milchleistung	0,81
Abnahme der Rückenfettdicke	0,60
Zeitlicher Abstand von der Geburt	< 0,0001
eCG-Behandlung	0,49
GnRH-Behandlung	0,45

Einsatz von eCG im Puerperium (Hofer, 2019)

Tabelle: Einflussfaktoren auf die Rückbildung des rechten Uterushornes

Faktor	p-Wert
Laktation	0,005
Milchleistung	0,57
Abnahme der Rückenfettdicke	0,53
Zeitlicher Abstand von der Geburt	0,001
eCG-Behandlung	0,59
GnRH-Behandlung	0,22

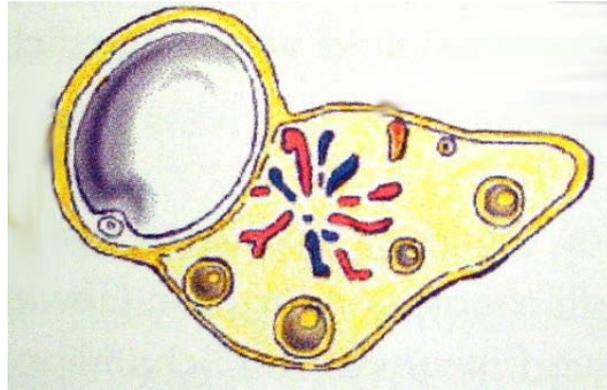
Einsatz von eCG im Puerperium (Hofer, 2019)

Tabelle: Einflussfaktoren auf die Rückbildung der Zervix

Faktor	p-Wert
Laktationszahl	0,0004
Milchleistung	0,63
Abnahme der Rückenfettdicke	0,15
Zeitlicher Abstand von der Geburt	< 0,0001
eCG-Behandlung	0,009
GnRH-Behandlung	0,18

Einsatz von eCG im Puerperium (Hofer, 2019)

- eCG: gehäufter Nachweis von Zysten am 25. Tag post partum



Einsatz von eCG im Puerperium (Hofer, 2019)

- eCG: gehäufte Nachweis von Zysten am 25. Tag post partum

Prostaglandine

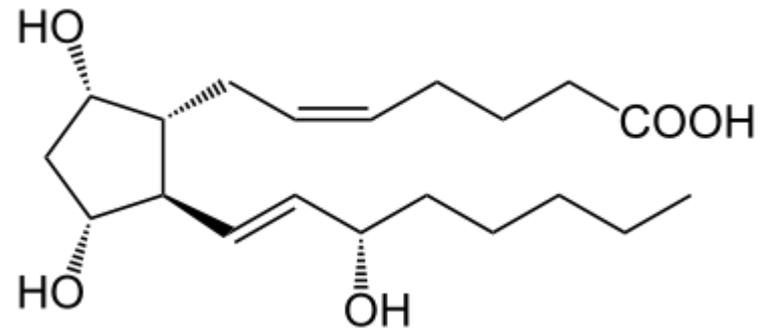
- Abkömmlinge von 3 – 4fach ungesättigten Fettsäuren
- Synthesequellen: in fast allen Geweben
- in der Veterinärmedizin wird nur Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und seine Analoga verwendet

Wirkungen:

- Luteolyse (nach tierartspezifischer Refraktärzeit)
- spasmogen auf die glatte Muskulatur (synthetische > natürliche)

Indikationen:

- Zyklussynchronisation
- Trächtigkeitsunterbrechung
- Pyometratherapie
- Follikel-Luteinzysten-Behandlung
- Geburtseinleitung



Was bewirken Prostaglandingaben im Puerperium?

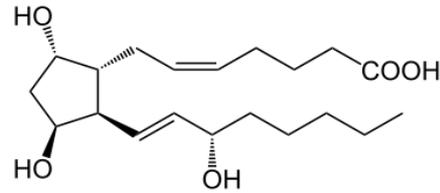
- Luteolyse: Wirkung ist abhängig von einem ansprechbaren Gelbkörper

immunsuppressive Wirkung des Progesteron ↓

- Tonisierung des Myometriums ↑
 - über Östrogene (bei Zyklusinduktion)
 - Eigenwirkung (?)

Aber: hohe endogene Prostaglandinkonzentrationen im Frühpuerperium erhöht bei Entzündungen der Gebärmutter, ohne das ein erhöhter Tonus der Gebärmutterwand registriert werden kann.

PGF_{2α} post partum



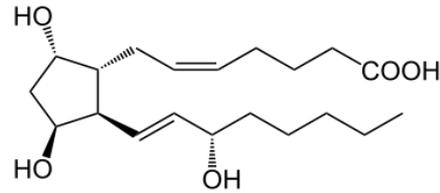
→ einmalige PGF_{2α}-Injektion am 8. Tag p. p. verkürzte die Rastzeit um 3 Tage (10 Tage bei Kühen nach KGH)

(White und Dobson, 1990)

→ PGF_{2α}-Injektion 7 – 10 Tage p. p. beschleunigte Uterusinvolution und verkürzte Rast- und Gützeit bei Kühen mit KGH/ Ret. sec.

(Nakao et al., 1997)

PGF_{2α} post partum



- Keine positiven Effekte einer PGF_{2α}-Gabe in den ersten 3 Wochen p. p.
- zu kleine Gruppengrößen
 - keine Differenzierung der pathologischen Befunde
 - uneinheitliche Behandlungsschemata

(Thompson et al., 1987; Palmer, 2003; Brüggemeier, 2007; LeBlanc, 2008)

- Weiterführende Studien sind notwendig, um den optimalen Behandlungszeitpunkt p. p. und die effektivste Dosis zu ermitteln (Palmer, 2003; LeBlanc, 2008)



Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Frühpuerperium

Bringt es was?

- Bajcsy et al. 2012: intrauterine Druckmessungen
 - keine Wirkung
- Feldmann et al. 2012: Feldstudie in einer Herde
 - keine Wirkung
- Hernandez et al. 2012: Feldstudie in einer Herde
 - tolle Wirkung

Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Fröhpuerperium

Bajcsy et al. 2012: intrauterine Druckmessungen

- Kühe nach Eutokie
 - Gruppe 1: 9 Kühe, 50 I. U. Oxytozin i. m. 14 bis 16 Std. p. p.
 - Gruppe 2: 8 Kühe, 5 ml 0,9% NaCl i. m. 14 bis 16 Std. p. p.
 - Gruppe 3: 10 Kühe, 25 mg Dinoprost i. m. 14 bis 17 Std. p. p.
 - Gruppe 4: 10 Kühe, 5 ml 0,9% NaCl i. m. 14 bis 17 Std. p. p.
- Messzeitraum 12 Std. nach Injektion
- PGF hat keinen Effekt, Oxytozin: innerhalb der 1. Std.

Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Frühpuerperium

Feldmann et al. 2012: Feldstudie in einer Herde

- Cloprostenol 150 μg i. m.
- Gruppe 1: 255 Kühe, 1. und 5. Tag p. p.
- Gruppe 2: 240 Kühe, 10. Tag p. p.
- Gruppe 3: 240 Kühe, Kontrolle, 0,9%-NaCl-Lösung

- Untersuchung 10., 21., 42. Tag p. p.
- Blutprogesteron 21., 28., 35. Tag p. p.

- Keine signifikant positive Wirkung

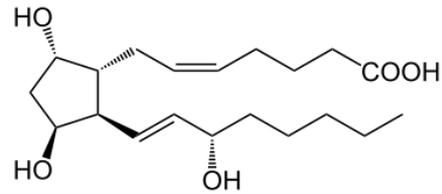


Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Frühpuerperium

Hernandez et al. 2012: Feldstudie in einer Herde

- zwei Injektionen: Cloprostenol 500 μg i. m.
Innerhalb von 12 Std. p. p. und 48. Std. später
- Behandlungsgruppe: 180 Kühe
- Kontrollgruppe: 265 Kühe
- Untersuchung am 7. Tag p. p.
- Trächtigkeitsuntersuchung am 45. Tag p. i.
- Signifikante Reduktion der Nachgeburtshaltung
- Kein Einfluss auf die Rate von Metritiden und Zeit bis zur Besamung
- Signifikanter Einfluss auf die Trächtigkeitsrate am Tag 90 p. p.

PGF_{2α} post partum



Journal of Dairy Science

Volume 101, Issue 11, November 2018, Pages 10557-10564



Research

Short Communication

Short communication: Meta-analysis on therapy of bovine endometritis with prostaglandin F_{2α}—An update



J. Dairy Sci. 96:2973–2987

<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2012-6154>

© American Dairy Science Association®, 2013.

Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F_{2α}: A meta-analysis

P. Haimerl, W. Heuwieser,¹ and S. Arlt

Clinic for Animal Reproduction, Faculty of Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Koenigsweg 65, 14163 Berlin, Germany

Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$

- Bevor ein Gelbkörper da ist - sinnlos
- Nicht jeder Gelbkörper spricht auf die PGF -Injektion an (Refraktärphase, Corpus luteum persistens?)
- funktionelles Corpus luteum = > 20 mm (Lüttgenau et al., 2016)

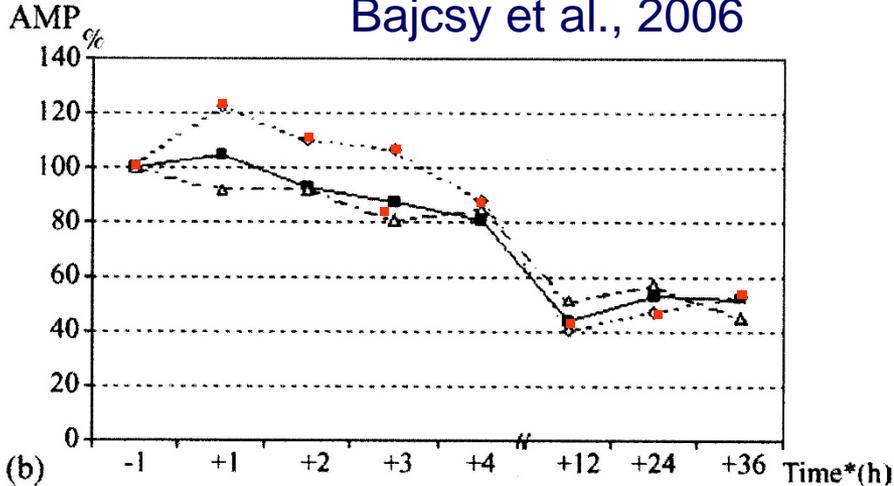
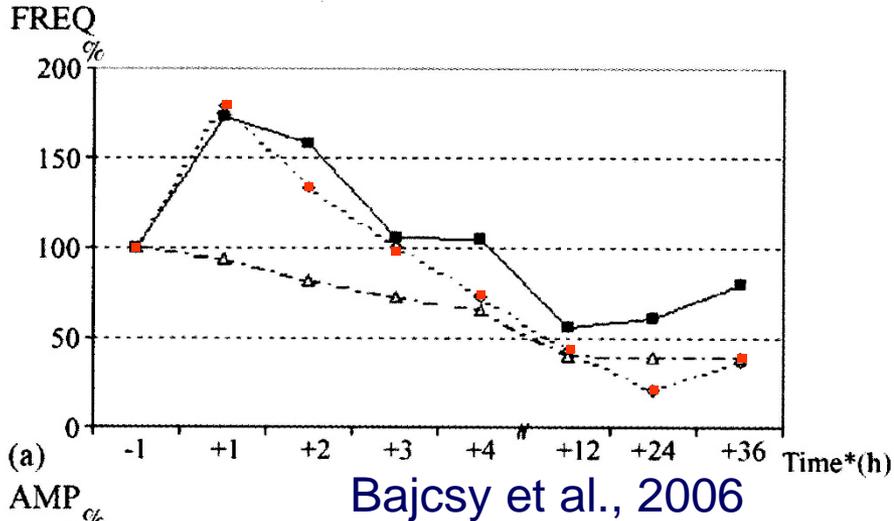
Oxytozin

- wird in der Neurohypophyse gelagert und von dort freigesetzt
- daneben auch ovarielle Synthese
- Nonapeptid
- kurze Halbwertszeit
- Wirkung:
 - Kontraktion glatter Muskulatur
 - Wirkung ist vom Rezeptorausstattung abhängig
- Indikationen:
 - Wehenanregung
 - Milchejektion
 - Förderung des Nachgeburtabganges/der Uterusinvolution

Carbetocin

- synthetisches Analogon
- längere Halbwertszeit durch Peptidase-Resistenz
- lipophiler: bessere Verteilung
- beide: Lagerungstemperatur 2 bis 8 °C

Einsatz von Oxytozin/ Carbetocin p. p.



Kontraktionsfrequenz (FREQ) und Kontraktionsamplitude (AMP) des Uterus nach Oxytozin (■, 50 I.U.) oder Carbetocin-gabe (■, 350 μ g) an Kühe 14 - 16 Stunden post partum

- Wirkung ab 10 Minuten nach der Gabe über 2 Stunden
- nach 3 Stunden initiale Werte
- nach 12 Stunden Werte der Kontrollgruppe

Einsatz von Oxytozin/ Carbetocin p. p.



Animal Reproduction Science

Volume 188, January 2018, Pages 144-154



Effects of oxytocin and PGF₂ α on uterine contractility in cows with and without metritis— An *in-vitro* study

M. Heppelmann ^{a, 1, ✉}, J. Volland ^{a, 1}, C. Pfarrer ^b, M. Kietzmann ^c, W. Bäumer ^d, S. Merbach ^e, H.-A. Schoon ^f, O. Wellnitz ^g, M. Schmicke ^a, M. Hoedemaker ^a, H. Bollwein ^h

- 30 Uteri von Kühen mit oder ohne Metritis
- Oxytozin (5 IE) oder Dinoprost
- Oxytozin führt zu Kontraktionen bei Metritis
- Metritis: mehr Oxytozin- und PG-Rezeptoren

Oxytozin / Carbetocin

- bei Nachgeburtsverhaltung
- wiederholt, früh
- Ca?, Selen?



Wo geht es hin? Hormoneinsatz ohne Injektionen

Theriogenology 85 (2016) 1660–1668



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Theriogenology

journal homepage: www.theriojournal.com



Circulating progesterone dynamics after intravaginal instillation of prostaglandin-F₂ α to lactating dairy cows



R. Wijma, M.L. Stangaferro, J.O. Giordano*

Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, New York, USA



J. Dairy Sci. 100:7626–7637

<https://doi.org/10.3168/jds.2016-12513>

© American Dairy Science Association®, 2017.

Intravaginal instillation of gonadotropin-releasing hormone analogues with an absorption enhancer induced a surge of luteinizing hormone in lactating dairy cows

R. Wijma, M. L. Stangaferro, M. Masello, M. A. Elmetwally,¹ G. E. Granados, F. Amovilli, and J. O. Giordano²

Department of Animal Science, Cornell University, Ithaca, NY 14853

Wo geht es hin? Hormoneinsatz ohne Injektionen

Untersuchungen über die Wirksamkeit der intravaginalen Applikation von Estrumate® bei stillbrünstigen Kühen unter Berücksichtigung des Progesteronverlaufes im Blut* (Klinische Mitteilung)

Von S. ZDUNCZYK, P. ANDRESEN¹⁾, T. JANOWSKI und A. CHMIELEWSKI

Aus der Arbeitsgruppe für klinische Endokrinologie der Klinik für Geburtshilfe der Vet.-Med. Fakultät der Landwirtschaftlich-Technischen Akademie Olsztyn, Polen (Leiter: Prof. Dr. T. JANOWSKI) und der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie des Rindes der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. Dres. h. c. E. GRUNERT¹⁾)

ZDUNCZYK, S., P. ANDRESEN, T. JANOWSKI und A. CHMIELEWSKI (1994): **Untersuchungen über die Wirksamkeit der intravaginalen Applikation von Estrumate® bei stillbrünstigen Kühen unter Berücksichtigung des Progesteronverlaufes im Blut.**

Dtsch. tierärztl. Wschr. **101**, 440–441

Zusammenfassung

An 22 stillbrünstigen Kühen mit einem funktionellen Gelbkörper wurde die Progesteronkonzentration im Blut sowie der Eintritt der Brunst nach intravaginaler Applikation von Estrumate® untersucht. 2 ml Estrumate® (500 µg Cloprostenol) wurden 12 Kühen intravaginal und 10 Kühen intramuskulär appliziert. Die Progesteronkonzentration sank nach 32 Stunden bei allen Tieren von 10,6 bzw. 12,2 auf Werte unter 3,18 nmol/l. Innerhalb von 10 Tagen zeigten 66,6 % der Tiere nach intravaginaler Applikation und 70 % der Kühe nach intramuskulärer Applikation von Estrumate® deutliche Brunstsymptome.

Die Untersuchungen zeigen, daß die intravaginale Applikation von Estrumate® bei stillbrünstigen Kühen mit einem funktionellen Corpus luteum eine Luteolyse und Brunstinduktion auslöst. Die Ergebnisse sind mit denen nach der intramuskulären Verabreichung fast identisch.

ZDUNCZYK, S., P. ANDRESEN, T. JANOWSKI und A. CHMIELEWSKI (1994): **Studies on intravaginal application of Estrumate® in silent heat cows with emphasis of progesterone concentration in blood.**

Dtsch. tierärztl. Wschr. **101**, 440–441

Zusammenfassung

- Im Frühpuerperium sinnlos (ggf. Oxytocin)
- Grauphase
- Voraussetzungen müssen erfüllt sein
- eher Prävention als Therapie
- Injektionen einsparen

