

Die Unterdrückung der Brunst mittels parenteraler Gestagenbehandlung beim Schaf*

F. Janett¹, L. Camponovo², U. Lanker³, M. Hässig¹, R. Thun¹

¹Klinik für Fortpflanzungsmedizin der Universität Zürich, ²Veterinaria AG Zürich, ³AO Forschungsinstitut Davos

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung von zwei synthetischen Gestagenpräparaten Chlormadinonazetat (CAP, Chronosyn[®], Veterinaria AG Zürich), und Medroxyprogesteronazetat (MPA, Nadigest[®], G. Streuli & Co. Uznach) auf die Zyklusaktivität und Fertilität beim Schaf zu untersuchen. Dazu wurde eine Herde mit 28 nicht trächtigen Schafen der Rasse Weisses Alpenschaf zufällig in drei Gruppen A (n = 10), B (n = 9) und C (n = 9) aufgeteilt und während einer 4-wöchigen Vorversuchsphase mittels Blutprogesteronbestimmungen die Zyklusaktivität nachgewiesen. Anschliessend wurden die Tiere der Gruppe A mit 50 mg CAP, diejenigen der Gruppe B mit 140 mg MPA und die der Gruppe C mit physiologischer Kochsalzlösung intramuskulär behandelt. Die Wirkungsdauer der beiden Gestagene (Unterdrückung der endogenen Progesteronsekretion) betrug 28–49 Tage (\bar{x} = 39 Tage) in der Gruppe A und 42–70 Tage (\bar{x} = 50 Tage) in der Gruppe B. Der Synchronisationseffekt der beiden Präparate war unbefriedigend, da sich die ersten nach der Behandlung auftretenden Brunsten in der Gruppe A auf 3 und in der Gruppe B sogar auf 4 Wochen verteilen. Dies zeigte sich auch anhand der Ablampperioden, die bei Tieren der Gruppe A 52 Tage und bei denjenigen der Gruppe B 36 Tage dauerten. In der Kontrollgruppe lammten alle Schafe innerhalb von 9 Tagen ab, was auf den günstigen Bockeffekt zurückzuführen war. Die erste fertile Brunst trat in der Gruppe A 36 Tage und in der Gruppe B 45 Tage nach der Behandlung auf. In Gruppe A konzipierten alle 10 und in den Gruppen B und C je 8 von 9 Schafen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die parenterale Gestagenapplikation mit CAP und MPA eine einfache, sichere und reversible Methode zur Brunstunterdrückung beim Schaf darstellt. Die minimale Wirkungsdauer von 4 (CAP) bzw. 5 Wochen (MPA) reicht aber für die in der Praxis erwünschte Zyklusunterdrückung von 3 Monaten (Alpung) nicht aus.

Schlüsselwörter: Schaf, Gestagene, Brunstunterdrückung

Suppression of cycling activity in sheep using parenteral progestagen treatment

The objective of this study was to evaluate the effect of two synthetic progestagen preparations Chlormadinone acetate (CAP, Chronosyn[®], Veterinaria AG Zürich) and Medroxyprogesterone acetate (MPA, Nadigest[®], G. Streuli & Co. Uznach) on cycling activity and fertility in sheep. A flock of 28 non pregnant white alpine sheep was randomly divided into three groups, A (n = 10), B (n = 9) and C (n = 9). During a period of 4 weeks the cycling activity was confirmed by blood progesterone analysis. Thereafter, the animals of group A were treated with 50 mg CAP, those of group B with 140 mg MPA and those of group C with physiological saline solution. All injections were given intramuscularly. Suppression of endogenous progesterone secretion lasted from 28 to 49 days (\bar{x} = 39 days) in group A and from 42 to 70 days (\bar{x} = 50 days) in group B. The synchronization effect of both preparations was unsatisfactory as the occurrence of first estrus was distributed over a period of 3 weeks in group A and 4 weeks in group B. These findings could also be confirmed by the lambing period which lasted 52 days in group A and 36 days in group B. Control animals lambed within 9 days due to the synchronizing effect of the ram. The first fertile estrus was observed 36 days (group A) and 45 days (group B) after the treatment. In group A all 10 animals and in groups B and C 8 of 9 ewes each became pregnant. Parenteral progestagen application with CAP and MPA is a simple, safe and reversible method of estrus suppression in the sheep. The minimal suppressive duration of 4 (CAP) and 5 weeks (MPA) is not sufficient when a period of 3 months (alpine pasture period) is desired.

Key words: sheep, progestagen, estrus suppression

* Teilresultate der Dissertation von L. Camponovo (2003).

Einleitung

Der schweizerische Schafbestand beträgt zurzeit rund 440 000 Tiere. Neben den 4 häufigsten Rassen, dem Weissen Alpenschaf (WAS), dem Braunköpfigen Fleischschaf (BFS), dem Schwarzbraunen Bergschaf (SBS), auch Juraschaf genannt, und dem Walliser Schwarznasenschaf (SN) werden zunehmend auch andere Rassen, wie das Charollais Suisse (CHS) oder das Engadinereschaf (ES) gezüchtet und auch offiziell anerkannt. In der Zucht haben sich viele Methoden zur Brunstinduktion ausserhalb der physiologischen Fortpflanzungszeit, zur Brunstsynchronisation, zur Superovulation für die nachfolgende Embryonengewinnung und zur Verbesserung der Trächtigkeitsergebnisse etabliert. Zur hormonalen Brunstinduktion im Anoestrus bzw. zur Vorverlegung der Decksaison und Zyklussynchronisation werden Gestagene allein (Vanoli, 1973; Leyva et al., 1998a) oder in Kombination mit HCG und/oder PMSG (Hulet und Foote, 1967; Smith, 1976; Aguer et al., 1988; Robinson et al., 1988; Hamra et al., 1989; Rajkumar et al., 1989; Holzmann und Dickie, 1990; Intervet, 1991; Nell, 1992; Wheaton et al., 1993; Jabbar et al., 1994; Leyva et al., 1998b) sowie GnRH (Reeves et al., 1974; Rippel et al., 1974; Lopez-Sebastian et al., 1984; McLeod und Haresign, 1987) und Melatonin (Rajkumar et al., 1989; Ronayne et al., 1989; Robinson et al., 1992) eingesetzt. Eine Superovulation mittels verschiedener Hormonprogramme beschreiben Rexroad und Powell (1991) und biotechnische Methoden, wie Lichtprogramme zur Steuerung der Zyklusaktivität sind bei Slyter (1986) und Thimonier (1981) angegeben. Über den Einfluss der Anwesenheit von Böcken (Bockeffekt) berichten zahlreiche Autoren (Schinckel, 1954; Cohen-Tannoudji et al., 1986; Cushwa et al., 1992; Haresign, 1992; O'Callaghan et al., 1994; Perkins und Fitzgerald, 1994) und Angaben über die Auswirkung einer gezielten Fütterung (Flushing) zur Erhöhung der Ovulationsrate finden sich bei Theriez (1984).

Ein nicht unbedeutender Anteil des schweizerischen Schafbestandes wird auf Alpen gesömmert. Dabei werden Schafe verschiedener Bestände und teilweise auch unterschiedlicher Rassen gemeinsam mit einer genügenden Anzahl von Zuchtböcken der vorherrschenden Rasse aufgetrieben. Die Alpsaison dauert normalerweise von Juni bis September und die Decksaison unserer einheimischen Rassen beginnt etwa im Monat August, wenn die Tage kürzer werden. Eine Ausnahme von der saisonalen Fortpflanzungsaktivität machen das Schwarzbraune Bergschaf und das Engadinereschaf, die während des ganzen Jahres zyklisch sind. Unter diesen Voraussetzungen kommen die meisten Schafe tragend von der Alp zurück.

Ein häufig geäussertes Wunsch der Schafhalter ist die

Unterdrückung der Brunst während der Alpzeit, um aus züchterischen Gründen gezielte Anpaarungen sowie ein terminiertes Ablammen zu Beginn der Frühlingsweide bzw. die gezielte Produktion von Schlachtlämmern zu ermöglichen. Auch soll damit verhindert werden, dass Jungschafe zu früh gedeckt werden. Die Unterdrückung der Zyklusaktivität bei Schafen kann durch die Applikation von Gestagenen, die durch negative Feedback-Wirkung die Sekretion von Gonadotropinen hemmen, erreicht werden. Gemäss aktuellem Tierarzneimittelkompendium der Schweiz (2001/2002) ist heute keines der auf dem Markt erhältlichen Gestagene für die Indikation «Brunstunterdrückung» beim Schaf registriert. Trotzdem berichten praktizierende Tierärzte immer wieder über «erfolgreiche» Methoden zur Brunstunterdrückung während einer ganzen Alpsaison, wobei verschiedene für andere Tierarten bestimmte Wirkstoffe, wie Chlormadinonazetat (CAP) und Medroxyprogesteronazetat (MPA) in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt werden.

Da keine wissenschaftliche Studien über den Einsatz von Gestagenen zur Brunstunterdrückung beim Schaf existieren, wird in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von zwei synthetischen Gestagenpräparaten Chlormadinonazetat (Chronosyn[®], Veterinaria AG Zürich), und Medroxyprogesteronazetat (Nadigest[®], G. Streuli & Co. Uznach) auf die Zyklusaktivität und Fertilität beim Schaf untersucht.

Tiere, Material und Methoden

Tiere

Für die Untersuchungen standen 28 pluripare, klinisch gesunde, nicht trächtige, zyklische Schafe der Rasse Weisses Alpenschaf (WAS) im Alter von 3–6 Jahren aus einem Betrieb mit Weidehaltung und Alpung zur Verfügung. Während des Versuches, der knapp 1 Jahr von September bis Juli dauerte, wurden die Schafe in einem konventionellen Stall auf Strohtiefstreu gehalten, wobei sie bis Mitte November täglich Weidegang hatten. Die Fütterung bestand aus Gras und ab Mitte November erhielten die Tiere Heu oder Grassilage sowie Stroh und Kraftfutter. Wasser und ein Mineralleckstein standen ad libitum zur Verfügung.

Versuchsplanung

Während einer vierwöchigen Vorversuchsphase wurde bei allen Schafen mittels wöchentlichen Plasmaprogesteronbestimmungen die Zyklusaktivität nachgewiesen. Für die Untersuchungen wurden alle Tiere zufällig in 3 Gruppen eingeteilt und unmittelbar nach der fünften Blutentnahme (5. Versuchs-

woche) wie folgt behandelt: Gruppe A (n = 10) wurde mit Chlormadinonazetat (CAP, Chronosyn®-Kristall-suspension) in der Dosierung von 50 mg/Tier behandelt. Die Tiere der Gruppe B (n = 9) erhielten Medroxyprogesteronazetat (MPA, Nadigest® Injektionssuspension) in der Dosierung von 140 mg/Tier und den Tieren der Kontrollgruppe C (n = 9) wurden je 5 ml physiologische NaCl-Lösung verabreicht. Sämtliche Injektionen erfolgten intramuskulär an der linken Halsseite.

Blutentnahme und Progesteronbestimmung

Bei sämtlichen Tieren wurde 4 Wochen vor und während einer Dauer von 3 Monaten (bis 18. Versuchswoche) nach der Gestagenbehandlung aus der V. jugularis Blut entnommen. Die Proben wurden nach der Entnahme sofort zentrifugiert und bis zur Analyse bei -18 °C tiefgefroren. Die Progesteronkonzentration im Plasma wurde radioimmunologisch (Diavet, Bäch) bestimmt. Als Kriterium der Gestagenwirkung wurde die Zeit von der Applikation bis zum Wiederanstieg des Blutprogesterons auf über 1 ng/ml definiert.

Brunsterkennung und Konzeptionszeitpunkt

Um das Auftreten der Brunsten möglichst genau festzuhalten, wurde 7 Tage nach Beginn der Gestagenapplikation ein mit einem Sprunggeschirr versehener, zuchttauglicher Bock zur Herde gegeben. Brunstkontrollen wurden täglich vorgenommen und die Daten in einem Brunstkalender protokolliert. Das vermutliche Konzeptionsdatum (fertile Brunst) wurde unter Annahme einer Trächtigkeitsdauer von 150 Tagen

anhand der Ablammdaten und der protokollierten Brunsten bestimmt.

Trächtigkeitsbestimmung

Zur Feststellung der Trächtigkeit wurden die Tiere in den Versuchswochen 14, 19, 24 und 29 mittels Ultraschall (ALOKA SSD-500, 5 MHz Linearsonde) vorerst transabdominal in der rechten Inguinalgegend und falls negativ, zusätzlich auf der linken Seite und transrektal untersucht.

Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm StatView 5.0 (SAS Institut, Dübendorf). Der Einfluss des Zeitpunktes (Woche) der Blutentnahme und der Behandlung auf die Progesteronkonzentration wurden mit einer multivariaten Varianzanalyse mit wiederholten Messungen geprüft. Die Überprüfung von Gruppenunterschieden (CAP, MPA, physiologische NaCl-Lösung) erfolgte mittels Bonferroni/Dunn. Die Fruchtbarkeitsparameter (Trächtigkeitsrate und Ablamtrate) wurden dem Chi²-Test unterzogen. Die Signifikanzschwelle wurde auf 0.05 festgelegt.

Ergebnisse

Progesteronverlauf vor und nach Gestagenbehandlung

Der durchschnittliche Progesteronverlauf aller Tiere der Gruppen A, B und C ist in Abbildung 1 dargestellt. Daraus geht hervor, dass die mittleren Progesteron-

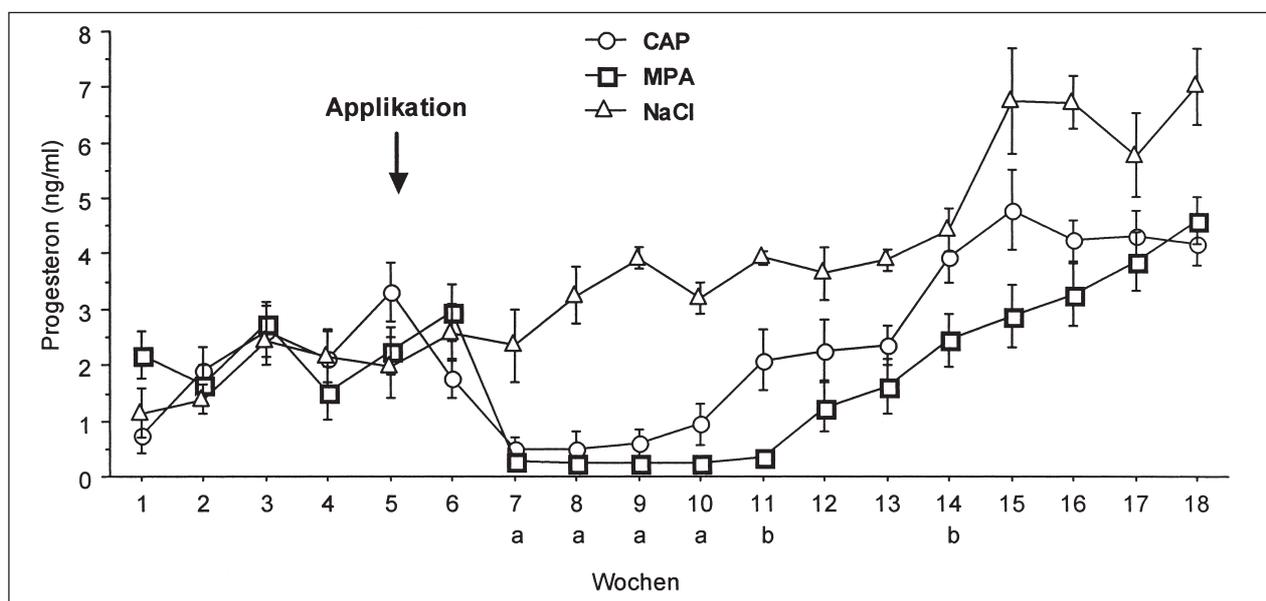


Abbildung 1: Durchschnittliche ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut bei Schafen der Gruppe A (CAP), Gruppe B (MPA) und der Kontrollgruppe C (phys. NaCl-Lösung) vor und nach der Applikation. a: signifikanter Unterschied ($P < 0.05$) zwischen den Gruppen A (CAP) und B (MPA) gegenüber der Kontrollgruppe C (NaCl) b: signifikanter Unterschied ($P < 0.05$) zwischen Gruppe A (CAP) und B (MPA)

Tabelle 1: Einfluss von Gruppe und Zeitpunkt (Woche) der Blutentnahme sowie Interaktion Gruppe x Zeitpunkt auf die Progesteronkonzentration im Blut vor der Behandlung.

Parameter	Gruppe P	Woche P	Interaktion P
Progesteron	0.0633	0.0039	0.1085

Tabelle 2: Einfluss von Gruppe und Zeitpunkt (Woche) der Blutentnahme sowie Interaktion Gruppe x Zeitpunkt auf die Progesteronkonzentration im Blut nach der Behandlung.

Parameter	Gruppe P	Woche P	Interaktion P
Progesteron	<0.0001	<0.0001	0.0001

konzentrationen aller 3 Gruppen während der ersten 4 Versuchswochen bis zum Zeitpunkt der Gestagenapplikation zwischen 0.5 und 3.5 ng/ml Plasma schwankten. Während dieser Zeit bestanden zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1). Nach der Behandlung konnten ein signifikanter Einfluss der Gruppe, des Zeitpunktes der Blutentnahme (Woche) und der Interaktion Gruppe x Zeitpunkt festgestellt werden (Tab. 2). Zwei Wochen nach der Gestagenbehandlung erhöhten sich die Progesteronwerte der Kontrolltiere kontinuierlich auf über 3 ng/ml Plasma, während in den Gruppen A und B die Werte innerhalb von 2 Wochen steil auf unter 0.5 ng/ml Plasma sanken (Abb. 1). Der tiefe durchschnittliche Progesteronspiegel blieb bei Tieren der Gruppe A während 3 Wochen (bis 10. Versuchswoche) und bei Tieren der Gruppe B während 4 Wochen (bis 11. Versuchswoche) bestehen und war signifikant ($P < 0.05$) tiefer als bei Tieren der Gruppe C. An-

schließend stiegen die mittleren Progesteronwerte beider Gruppen (A und B) parallel und kontinuierlich an und erreichten 4–5 Wochen später ebenfalls Konzentrationen über 3 ng/ml Plasma.

Individueller Progesteronverlauf nach CAP

In Abbildung 2 sind die einzelnen Progesteronverläufe aller Schafe der Gruppe A dargestellt. Von Beginn des Versuches bis zur Applikation von CAP schwankte das Progesteron bei den einzelnen Tieren zwischen 0.3 und 5.8 ng/ml Plasma. Zum Zeitpunkt der Gestagenapplikation zeigten 7 Tiere Progesteronwerte über 3 ng/ml Plasma und bei 3 Schafen schwankten sie zwischen 1 und 3 ng/ml Plasma. Innerhalb von 1–2 Wochen nach CAP-Verabreichung fiel das Progesteron mit nur einer Ausnahme (Schaf Nr. 797) auf tiefe Werte unter 1 ng/ml Plasma. Diese geringen Konzentrationen blieben bei allen Schafen in den Versuchswochen 7–9 (21 Tage) bestehen. Während einer drei-

Tabelle 3: Auftreten der fertilen Brunst bei Tieren der Gruppen A, B und C nach der Behandlung.

Gruppe		A ¹	B ²	C ³
		(n=9)	(n=8)	(n=8)
Behandlung – fertile Brunst	\bar{x} (Tage)	52.7 ^a	65.3 ^a	11.4 ^b
	min (Tage)	36	45	7
	max (Tage)	88	81	16

- ¹ Ohne Schaf Nr. 797 (Corpus luteum persistens)
- ² Ohne Schaf Nr. 801 (nicht trächtig)
- ³ Ohne Schaf Nr. 759 (nicht trächtig)
- ^{ab} Werte mit unterschiedlichen Indizes sind signifikant verschieden ($P < 0.05$, Bonferroni/Dunn)

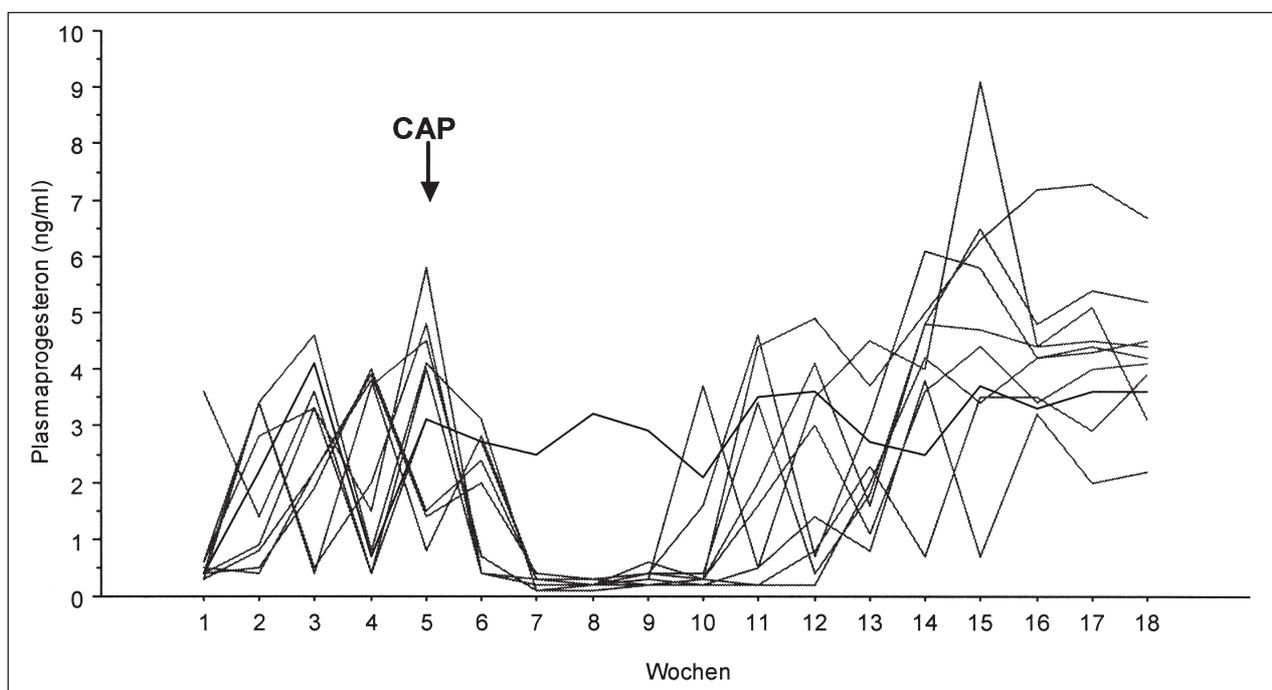


Abbildung 2: Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut bei 10 Schafen vor und nach Applikation von CAP.

Tabelle 4: Fruchtbarkeitsparameter aller Tiere der Gruppen A, B und C.

Gruppe	A (n=10)	B (n=9)	C (n=9)
Trächtigkeitsrate (%)	100.0	88.9	88.9
Ablamtrate (%)	90.0	88.9	77.5
Lämmer/ Schaf	1.90	1.63	1.75
Ablammpériode (Tage)	52	36	9

wöchigen Übergangsphase (Versuchswochen 10–12) stieg das Progesteron auf Werte über 1 ng/ml Plasma an.

Individueller Progesteronverlauf nach MPA

In Abbildung 3 sind die einzelnen Progesteronverläufe aller Schafe der Gruppe B dargestellt. Von Beginn des Versuches bis zur Applikation von MPA zeigten alle 9 Tiere Progesteronschwankungen zwischen 0.4 und 3.9 ng/ml Plasma. Innerhalb von 1–2 Wochen nach der MPA-Applikation fielen die Progesteronkonzentrationen aller Tiere auf Werte unter 0.5 ng/ml Plasma. Anschliessend blieb der Plasmaprogesteronspiegel bei sämtlichen Tiere während den Versuchswochen 7–10 (28 Tage) unter 1 ng/ml. In der Versuchswoche 11 stieg das Progesteron bei 3 Schafen, in der Woche 12 bei weiteren 2 Schafen, in der Woche 13 nochmals bei weiteren 3 Schafen und in der Woche 15 beim letzten Tier auf Werte über 1 ng/ml Plasma an.

Auftreten der fertilen Brunst nach der Behandlung und Fruchtbarkeit

Bezüglich Zeitdauer von der Behandlung bis zum Auftreten der fertilen Brunst bei unterschiedlich behandelten Schafen gibt Tabelle 3 Auskunft. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Behandlung und Auftreten der fertilen Brunst war bei der Gruppe A (\bar{x} = 52.7 Tage, ohne Tier 797) und der Gruppe B (\bar{x} = 65.3 Tage) signifikant ($P < 0.05$) grösser als bei Gruppe C (\bar{x} = 11.4 Tage). In der Gruppe A zeigte das erste Tier bereits 36 Tage nach der Gestagenapplikation eine fertile Brunst, das letzte jedoch erst 88 Tage nach der Behandlung. In der Gruppe B zeigte das erste Tier 45 Tage nach der Behandlung eine fertile Brunst, das letzte erst 81 Tage nach der Behandlung. Ein Tier der Gruppe B (Nr. 801) war während der ganzen Versuchsdauer mehrmals brünstig, hatte aber nie konzipiert. In der Gruppe C zeigte das erste Tier bereits am Tage der Bockzugabe, d. h. 7 Tage nach Behandlungsbeginn eine fertile Brunst. Die Zeitspanne, innerhalb derer alle Tiere eine fertile Brunst zeigten, betrug in dieser Gruppe 7–16 Tage. Innerhalb von 9 Tagen hatten also alle Schafe mit Ausnahme von Tier Nr. 759 konzipiert.

Die Trächtigkeits- und Ablamtrate sowie die durchschnittliche Anzahl Lämmer/Schaf waren zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant verschieden (Tab. 4). In Gruppe A wurden alle 10 Tiere trüchtig, 9 davon haben abgelammt und insgesamt 16 lebende Lämmer geboren (\bar{x} = 1.9 Lämmer/Schaf). Tier Nr. 773 musste während der Trüchtigkeit euthanasiert

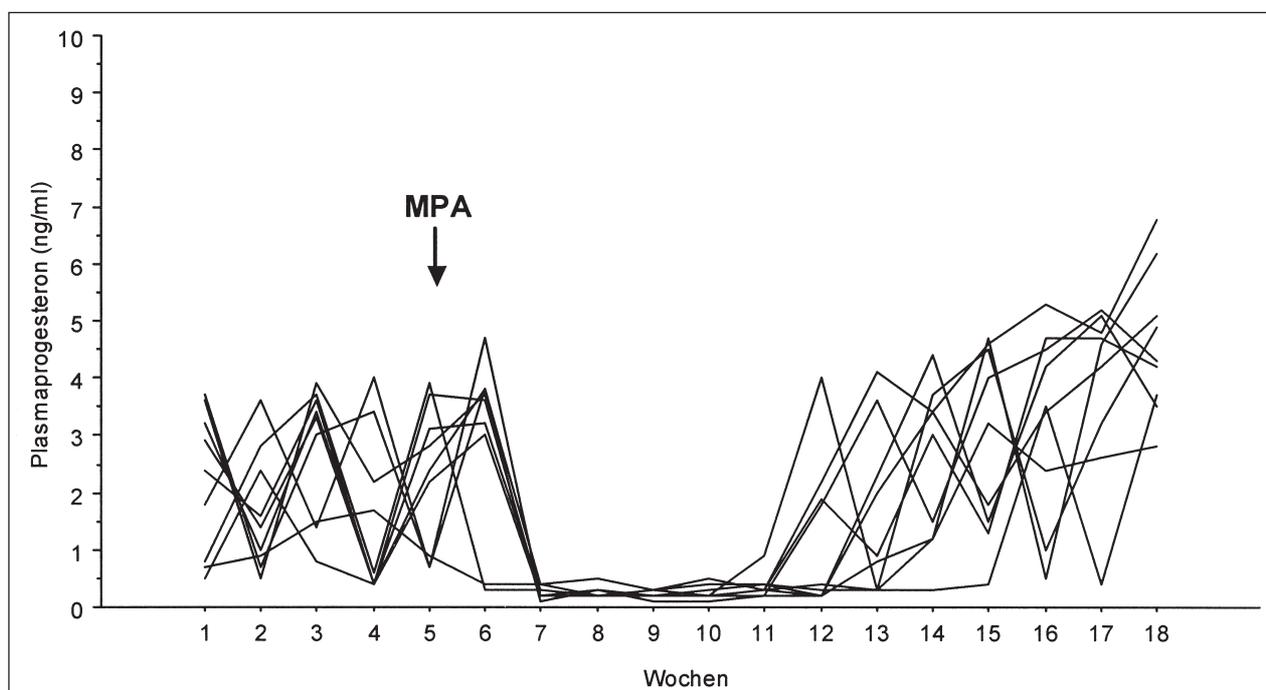


Abbildung 3: Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut bei 9 Schafen vor und nach Applikation von MPA.

werden (Trächtigkeitstoxikose aufgrund einer Drillingsträchtigkeit). In Gruppe B wurden 8 von 9 Tieren erfolgreich gedeckt und diese hatten insgesamt 13 lebende Lämmer geboren (\bar{x} = 1.63 Lämmer/Schaf). In Gruppe C wurden ebenfalls 8 von 9 Tieren trüchtig. Sieben Schafe hatten insgesamt 12 lebende Lämmer geworfen (\bar{x} = 1.71 Lämmer/Schaf). Tier Nr. 794 verendete ca. 3 Wochen vor dem erwarteten Geburtstermin. Bei der Sektion wurden Zwillinge gefunden. Die Ablamperperioden dauerten 52 Tage in Gruppe A (ohne Tier Nr. 797), 36 Tage in Gruppe B und 9 Tage in Gruppe C. Bei 38 von 41 lebend geborenen Lämmern mit bekanntem Geschlecht betrug das Geschlechtsverhältnis 1:1.

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass durch die Anwendung der beiden Depotgestagene Chlormadinonazetat (CAP) und Medroxyprogesteronazetat (MPA) in den angewandten, galenischen Formulierungen und Dosierungen keine zuverlässige Langzeitunterdrückung der Brunst beim Schaf möglich ist. Diese Aussage stützt sich vor allem auf das im Blutplasma bestimmte Progesteron, das durch die exogen verabreichten synthetischen Gestagene stark vermindert war. Solange das applizierte Gestagen im Körper biologisch wirksam ist, werden Ovaraktivität und somit auch die Progesteronsekretion unterdrückt und erst bei einem Abfall wird durch den Rebound-Effekt die Ovarfunktion erneut in Gang gesetzt. Die gesamte Wirkungsdauer ergibt sich aus der Phase zwischen der Gestagenapplikation mit vorerst abfallenden und anschliessend tief bleibenden Progesteronkonzentrationen (Werte unter 1 ng/ml Plasma) bis zum Wiederanstieg auf Werte über 1 ng/ml Plasma.

Die hemmende Wirkung von CAP auf die endogene Progesteronsekretion dauerte individuell zwischen 28 und 49 Tagen und diejenige von MPA zwischen 42 und 70 Tagen. Wird die minimale Wirkungsdauer beider Präparate von 28 bzw. 42 Tagen als Mass für die Hemmeigenschaft beider Substanzen herangezogen, kann in beiden Fällen der Anspruch einer Langzeitwirkung nicht erhoben werden. Selbst die maximale Wirkungsdauer von MPA ist mit 10 Wochen noch deutlich von den gewünschten 3 Monaten entfernt, während der die Schafe gealpt werden. Es stellt sich hier die Frage, ob dieser gewünschte Effekt mit einer höheren Dosierung erzielt werden könnte. Da über die Pharmakokinetik der beiden Substanzen beim Schaf keinerlei Daten vorliegen, müsste dies in einer eigenen Versuchsreihe abgeklärt werden. Im vorliegenden Versuch wurde eine gegenüber dem Rind

deutlich höhere Dosierung eingesetzt. Bei Schafen der Gruppe A mit einem durchschnittlichen Körpergewicht (KGW) von 77.8 kg betrug die durchschnittliche Dosierung 0.64 mg CAP pro kg KGW. Tiere der Gruppe B zeigten ein Durchschnittsgewicht von 75.4 kg und die Dosierung von MPA betrug durchschnittlich 1.86 mg pro kg KGW. Diese Dosierungen beim Schaf sind deutlich höher als beim Rind, bei dem 50 mg CAP intramuskulär zur Behandlung von Ovarialzysten bzw. 100 mg peroral zur Brunstunterdrückung und für MPA 140–280 mg zur Sterilitätsbehandlung empfohlen werden (Angaben der Hersteller). Bei einem Durchschnittsgewicht von 500 kg für ein Rind betragen somit die Dosierungen für CAP 0.1–0.2 mg/kg KGW und für MPA 0.3–0.6 mg/kg KGW. Mit diesen Mengen wird aber beim Rind keine Langzeitwirkung angestrebt und sie liefern somit keine brauchbare Basis zur Berechnung der Wirkungsdauer beim Schaf. In der Zwischenzeit hat der Hersteller des oral zu verabreichenden CAP aufgrund von Rückmeldungen aus der Praxis und aufgrund eigener Untersuchungen die Brunstunterdrückung beim Alprind als Indikation fallen gelassen, da die supprimierende Wirkung nicht zuverlässig angegeben werden kann.

Die erste Brunst nach der Gestagenbehandlung trat bei den Tieren der Gruppe A zwischen 4 und 7 Wochen und bei den Tieren der Gruppe B zwischen 6 und 10 Wochen auf, also innerhalb einer Zeitspanne von 3 bzw. 4 Wochen. Im Unterschied dazu wurden die Kontrolltiere nach Zugeben des Widders eine Woche nach der Behandlung innerhalb von 9 Tagen brünstig, was einmal mehr die gute synchronisierende Wirkung des Bockes bestätigt. Das rasche innerhalb weniger Tage synchrone Auftreten der Brunst nach Zugeben des Bockes (Bockeffekt) ist vorwiegend auf die Pheromonwirkung des männlichen Tieres zurückzuführen und stellt eine in der Praxis bewährte Methode der Zyklusinduktion bzw. -synchronisation dar (Schinckel, 1954; Cohen-Tannoudji et al., 1986; Cushwa et al., 1992; Haresign, 1992; O'Callaghan et al., 1994; Perkins und Fitzgerald, 1994). Die eingesetzten Präparate eignen sich nicht für die Brunst-synchronisation beim Schaf, da von einem guten Synchronisationsverfahren erwartet wird, dass möglichst viele der behandelten Tiere während einer kurzen, terminierten Zeitspanne brünstig werden und konzipieren. Unsere Beobachtungen decken sich mit den Aussagen von Leyva et al., (1998a), die berichten, dass die Behandlung von zyklischen Schafen mit MPA-Schwämmchen allein nicht zu einer guten Synchronisation führte. Smith berichtete schon 1976, dass die Verabreichung von Langzeitgestagenen per injectionem zur Brunstsynchronisation sehr unbefriedigend sei. Wird eine zuverlässige Synchronisation gewünscht, stehen für zyklische wie auch für saisonal

anöstrische Schafe verschiedene andere Methoden zur Verfügung, bei denen einer 12- bis 14-tägigen Gestagenbehandlung eine Verabreichung von PMSG folgt (Aguer et al., 1988; Hamra et al., 1989; Holzmann und Dickie, 1990; Nell, 1992; Wheaton et al., 1993).

Zur Brunsterkennung wurde eine Woche nach Applikation der Gestagene ein mit einem Sprunggeschirr versehener, zuchttauglicher Widder zur Herde gegeben. Bei jedem Sprung wurden die Schafe mit Farbe markiert, was als stattgefunden Brunst interpretiert wurde. Einschränkend muss erwähnt werden, dass gelegentlich auch nicht brünstige Schafe gesprungen wurden oder Tiere erfolgreich gedeckt wurden ohne eine Farbmarkierung aufzuweisen. Dies zeigt, dass die Markierung mit Farbe zur zuverlässigen Brunstdiagnose nicht geeignet ist und wir deshalb die fertilen Brunsten anhand der Ablammdatens zurückgerechnet haben, wobei eine Tragzeit von 150 Tagen angenommen wurde.

Die aus dem Ablammdatens berechneten fertilen Brunsten traten bei den mit Gestagenen behandelten Schafen signifikant später (Gruppe A, \bar{x} = 52.7 Tage; Gruppe B, \bar{x} = 65.3 Tage) als bei der Kontrollgruppe (Gruppe C, \bar{x} = 11.4 Tage) auf. In Gruppe A wurde Tier Nr. 797 von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da das Schaf nach der CAP-Behandlung während 18 Wochen weder einen Progesteronabfall noch Brunstsymptome zeigte. Wir vermuten, dass dieses Tier entweder als Folge der Gestagenapplikation oder spontan einen persistierenden Gelbkörper entwickelt hatte. Interessant ist die Tatsache, dass einzelne Tiere aus allen Gruppen schon am ersten Tag nach der Bockzugabe Brunstsymptome zeigten und gesprungen wurden, was entweder auf den Bockeffekt zurückzuführen ist oder darauf, dass die Schafe in ihrem natürlichen Zyklusverlauf kurz vor der Brunst waren. Allerdings gingen, ausser in der Kontrollgruppe, keine Trächtigkeiten hervor, was bei diesen frühen Belegungen auf die antikonceptive Wirkung der verwendeten Präparate hinweist.

Ein unerwünschter, negativer Effekt der Behandlungen auf die Fertilität konnte nicht beobachtet werden, da 7 von 10 Tieren der Gruppe A und 7 von 9 Tieren der Gruppe B bereits in der ersten Brunst nach der Behandlung konzipierten. Weitere 2 Tiere der Gruppe A und 1 Tier der Gruppe B konzipierten in der nächstfolgenden Brunst. In der unbehandelten Gruppe C konzipierten 8 von 9 Tieren innerhalb von 9 Tagen nach Zugeben des Bockes. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Hemmwirkung beider Gestagenpräparate nach Abklingen reversibel ist und die erste Brunst nach der Behandlung nicht fertil sein muss. Ausserdem konnten wir feststellen, dass auftretende Brunst-

symptome nicht gegen eine bestehende Trächtigkeit sprechen, wurden doch 10 von 26 trächtigen Schafen nach der Konzeption noch mindestens einmal vom Bock gesprungen.

In Gruppe A wurden alle 10 Schafe trächtig, in den Gruppen B und C je 8 von 9 Tieren. Die Trächtigkeitsergebnisse der Gruppe A unterscheiden sich nicht signifikant von denjenigen der Gruppen B und C. Die beiden leer gebliebenen Tiere der Gruppen B und C wurden wiederholt brünstig und ohne Erfolg vom Bock gedeckt. Auch das Progesteronprofil bestätigte eine zyklische Ovaraktivität, doch blieb die Ursache der Unfruchtbarkeit unbekannt.

Die Ablammergebnisse der 3 Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ein Tier der Gruppe A musste infolge einer Trächtigkeitstoxikose euthanasiert werden, während in der Gruppe C eines von 8 Schafen hochträchtig verendete. Bei der Sektion konnten bei diesem Tier im Uterus Zwillinge gefunden werden. Todesfälle im letzten Trächtigkeitsmonat sind vor allem bei Mehrlingsträchtigkeiten kein seltenes Ereignis. Meist handelt es sich um Fälle von Trächtigkeitstoxikose. Die durchschnittliche Anzahl Lämmer/Schaf zeigte zwischen den einzelnen Gruppen (A, \bar{x} = 1.9; B, \bar{x} = 1.63; C, \bar{x} = 1.75) keine signifikanten Unterschiede. In unserer Untersuchung war das Geschlecht von 38 der 46 Lämmer bekannt und zeigte ein Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Lämmern von 1:1, was den gängigen Erwartungen entspricht.

Schlussfolgerungen

Dass viele Tierärzte bis anhin den Eindruck hatten, über eine sichere Methode zur Langzeitunterdrückung der Brunst beim Schaf zu verfügen, ist darauf zurückzuführen, dass die meisten unserer gealpten Schafrassen eine saisonale Fortpflanzungsaktivität aufweisen. In der Regel werden sie erst im letzten Drittel der Alpzeit zyklisch und können deshalb bei Vorliegen einer Azyklie eine bereits vorhandene Trächtigkeit vortäuschen. Andererseits würde ein Versagen der Methode meist erst beim Ablammen festgestellt, so dass häufig mangels Aufzeichnung nicht mehr bekannt ist, welche Tiere behandelt worden waren. Da zurzeit noch keine zuverlässigen Langzeitgestagene für den kleinen Wiederkäuer auf dem Markt sind, bleiben aufgrund von unseren Ergebnissen nur der Versuch einer höheren Dosierung oder wiederholter Applikationen im Abstand von 4 Wochen. Für beide Anwendungsmöglichkeiten liegen aber keine Daten vor. Als Alternative zu den heute auf dem Markt angebotenen Präparaten käme, analog wie in der Humanmedizin, die Herstellung neuer Substanzen

mit definierter Langzeitwirkung oder immunologische Methoden (D'Occhio, 1993; Janett et al., 2003) in Frage.

La répression des chaleurs au moyen de gestagènes parentéraux chez la brebis

Le but de ce travail était d'étudier l'activité de deux préparations de gestagènes synthétiques, l'acétate de chlormadinone (CAP Chronosyn® de chez Veterinaria AG Zurich) et l'acétate de Medroxyprogesterone (MPA Nadigest® de chez Streuli & Co, Uznach). Pour cela un troupeau de 28 brebis Blanc des Alpes non portantes a été réparti aléatoirement en 3 groupes A (n = 10), B (n = 9), C (n = 9) et a été, dans une première phase, suivi quant à son cycle sexuel par le biais de mesures de la progestérone sanguine. Les animaux du groupe A ont ensuite reçu une application intramusculaire de 50 mg de CAP. Ceux du groupe B ont reçu 140 mg de MPA, et ceux du groupe C ont reçu de la solution physiologique. La durée d'action des deux gestagènes (répression de la sécrétion endogène de progestérone) s'est élevée à 28–49 jours (\bar{x} = 39 jours) dans le groupe A et à 42–70 jours (\bar{x} = 50 jours) dans le groupe B. L'effet de synchronisation des 2 produits était insatisfaisant puisque les premières chaleurs apparaissant après traitement se sont réparties dans le groupe A sur 3 semaines et dans le groupe B sur 4 semaines. Ce fait s'est également montré sur la période d'agnelage qui a duré, chez les animaux du groupe A, 52 jours et sur ceux du groupe B, 36 jours. Dans le groupe de contrôle, toutes les brebis ont mis bas en l'espace de 9 jours, ce qui est à mettre au compte de l'effet positif du bélier. Les premières chaleurs fertiles sont apparues dans le groupe A 36 jours et dans le groupe B 45 jours après traitement. Dans le groupe A les 10 brebis ont porté et dans les groupes B et C, 8 sur 9. Ces résultats montrent que l'application parentérale de gestagènes sous forme de CAP ou de MPA représentent une méthode simple, sûre et réversible de réprimer les chaleurs chez la brebis. Toutefois, la courte durée d'action de 4 semaines (CAP) respectivement 5 semaines (MPA) ne suffit pas pour obtenir la répression de 3 mois (alpage) souhaitée par la pratique.

Dank

An dieser Stelle möchten wir Urban Lanker und seiner Frau Gaby für die Tiere und ihre tatkräftige Mithilfe während des Versuches ganz herzlich danken.

La soppressione del calore tramite somministrazione parenterale di gestageni nelle pecore

Scopo del presente studio è la valutazione dell'effetto di due preparati gestageni sintetici il chlormadinone acetato (CAP; Chronosyn®, Veterinaria AG, Zurigo) e il midrossi progesterone acetato (MPA, Nadigest®, G. Streuli & Co., Uznach) sull'attività del ciclo e sulla fertilità nella pecora. Un gregge di 28 pecore non gravide della razza bianca delle Alpi è suddiviso in tre gruppi a caso A (n = 10), B (n = 9) e C (n = 9). Durante la fase presperimentale di 4 settimane viene controllata l'attività del ciclo tramite la determinazione del progesterone nel sangue. Infine gli animali del gruppo A sono trattati per via intramuscolare con 50 mg CAP, quelli del gruppo B con 140 mg di MPA e il gruppo C con una soluzione fisiologica salina. La durata dell'effetto di entrambi i gestageni (soppressione della secrezione di progesterone endogeno) ammonta a 28–49 giorni (X_{media} = 39 giorni) nel gruppo A ed a 42–70 giorni (X_{media} = 50 giorni) nel gruppo B. L'effetto di sincronizzazione dei 2 preparati era insoddisfacente, poiché i primi calori comparsi dopo il trattamento erano disseminati nel gruppo A su 3 settimane e nel gruppo B addirittura su 4 settimane. Questo si è verificato anche in base al periodo di filiazione, che è durato negli animali del gruppo A 52 giorni e negli animali del gruppo B 36 giorni. Nel gruppo di controllo tutte le pecore figliarono entro 9 giorni, cosa che era riconducibile al favorevole «effetto montone». La fertilità al primo calore giunse nel gruppo A dopo 36 giorni e nel gruppo B dopo 45 giorni dal trattamento. Nel gruppo A concepirono tutte e 10 le pecore e nei gruppi B e C 8 pecore su 9. Questi risultati mostrano che la somministrazione parenterale di gestageni con CAP e MPA rappresenta un semplice, sicuro e reversibile metodo per sopprimere il calore nelle pecore. La durata minima di 4 (CAP) risp. 5 (MPA) settimane non è sufficiente nella pratica per la desiderata soppressione del calore di 3 mesi (alpeggio).

Literatur

- Aguer D., Belloc J.P., Briois M.*: Routine use of oestrus induction and artificial insemination with fresh diluted semen. A survey on 1214/129 adult ewes and ewe lambs. IIIrd World Congress on Sheep and Beef Cattle Breeding, Paris, 19th–23rd June, 1988.
- Arzneimittelkompendium der Schweiz, 19. Aufl., 1998.
- Cohen-Tannoudji J., Locatelli A., Signoret J.P.*: Non-pheromonal stimulation by the male of LH release in the anoestrous ewe. *Physiol. Behav.* 1986, 36: 921–924.
- Cushwa W.T., Bradford G.E., Stabenfeldt G.H., Berger Y.M., Dally M.R.*: Ram influence on ovarian and sexual activity in anestrous ewes: effects of isolation of ewes from rams before joining and date of ram introduction. *J. Anim. Sci.* 1992, 70: 195–200.
- D'Occhio, M.J.*: Immunological suppression of reproductive functions in male and female mammals. *Anim. Reprod. Sci.* 1993, 33: 345–372.
- Hamra A.H., Mc Nally J.W., Marcek J.M., Carlson K.M., Wheaton J.E.*: Comparison of progesterone sponges and controlled internal drug release dispensers on fertility in anestrous ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 1989, 18: 219–226.
- Haresign W.*: Manipulation of reproduction in sheep. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1992, 45: 12–39.
- Holzmann A., Dickie M.B.*: Die Östrussynchronisation von Milchschaafen ausserhalb der Brunstsaison mittels kombinierter Gestagen-PMSG-Behandlung und künstliche Besamung mit Kryopserma. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 1990, 77: 131–134.
- Hulet C.V., Foote W.C.*: Induction of fertile estrus in lactating and dry anestrous ewes using oral progestogens and repeated PMS treatment. *J. Anim. Sci.* 1967, 26: 545–548.
- Intervet*: Chrono-Gest[®], for oestrus synchronisation. Product information. 1991.
- Jabbar G., Umberger S.H., Lewis G.S.*: Melengestrol acetate and norgestomet for the induction of synchronised estrus in seasonally anovular ewes. *J. Anim. Sci.* 1994, 72: 3049–3054.
- Janett E., Lancker U., Jörg H., Hässig M., Thun R.*: Die Kastration männlicher Lämmer mittels Immunisierung gegen GnRH. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2003, 145: 291–299.
- Leyva V., Buckrell B.C., Walton J.S.*: Regulation of follicular activity and ovulation in ewes by exogenous progestagen. *Theriogenology* 1998a, 50: 395–416.
- Leyva V., Buckrell B.C., Walton J.S.*: Follicular activity and ovulation regulated by exogenous progestagen and PMSG in anestrous ewes. *Theriogenology* 1998b, 50: 377–393.
- Lopez-Sebastian A., Gomez-Brunet A., Inskip E.K.*: Effects of a single injection of LHRH on the response of anestrous ewes to the introduction of rams. *J. Anim. Sci.* 1984, 59: 277–283.
- McLeod B.J., Haresign W.*: Plasma FSH concentrations in seasonally anoestrous ewes induced to ovulate with repeated injections or continuous infusion of GnRH. *Anim. Reprod. Sci.* 1987, 14: 53–63.
- Nell T.*: Oestrus synchronisation of sheep with Chrono-gest[®]. *VSD Newsletter Intervet* 1992, 5: 1–6.
- O'Callaghan D., Donovan A., Sunderland S.J., Boland M.P., Roche J.F.*: Effect of the presence of male and female flock-mates on reproductive activity in ewes. *J. Reprod. Fert.* 1994, 100: 497–503.
- Perkins A., Fitzgerald J.A.*: The behavioral component of the ram effect: the influence of ram sexual behavior on the induction of estrus in anovulatory ewes. *J. Anim. Sci.* 1994, 72: 51–55.
- Rajkumar R.R., Argo C.M., Rodway*: Fertility of ewes given either melatonin or progestogen sponges. *Vet. Rec.* 1989, 4: 215–217.
- Reeves J.J., Tarnavsky G.K., Chakraborty P.K.*: Serum LH in ewes treated with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone/follicle stimulating hormone-releasing hormone (LH-RH/FSH-RH) at three periods of anestrus. *J. Anim. Sci.* 1974, 38: 369–373.
- Rexroad C.E.Jr., Powell A.M.*: FSH injections and intrauterine insemination in protocols for superovulation of ewes. *J. Anim. Sci.* 1991, 69: 246–251.
- Rippel R.H., Moyer R.H., Johnson E.S., Maurer R.E.*: Response of the ewe to synthetic gonadotropin releasing hormone. *J. Anim. Sci.* 1974, 38: 605–612.
- Rippel R.H., Johnson E.S., White W.F.*: Effect of consecutive injections of synthetic gonadotropin releasing hormone on LH release in the anestrous and ovariectomized ewe. *J. Anim. Sci.* 1974, 39: 907–914.
- Robinson J.J., Wallace J.M., Aitken R.P., Wigzell S.*: Effect of duration of melatonin treatment on the onset and duration of oestrous cyclicity in ewes. *J. Reprod. Fert.* 1992, 95: 709–717.
- Robinson T.J.*: Controlled sheep breeding: Update 1980–1985. *Aust. J. Biol. Sci.* 1988, 41: 1–13.
- Ronayne E., Jordan B., Quirke J.F., Roche J.F.*: The effect of frequency of administration of melatonin on the time of onset of the breeding season in anoestrous ewes. *Anim. Reprod. Sci.* 1989, 18: 13–24.
- Schinckel P.G.*: The effect of the ram on the incidence and occurrence of oestrus in ewes. *Austr. Vet. J.* 1954, 189–195.
- Slyter A.L., Rogan R.D., Schanbacher B.D.*: Use of controlled photoperiod to induce out-of-season breeding in ewes. *Theriogenology* 1986, 25: 609–616.
- Smith J.F.*: Techniques and hazards of oestrus synchronisation. *New Zealand Vet. J.* 1976, 24: 65–69.
- Theriez M.*: Influence de l'alimentation sur les performances de la brebis pendant la gestation et la lactation. 9^e Journées de la Recherche Ovine et Caprine 1984, 294.
- Thimonier J.*: Control of seasonal reproduction in sheep and goats by light and hormones. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1981, 30: 33–45.

Tierarzneimittel Kompendium der Schweiz, 5. Ausgabe, 2001/2002.

Vanoli B.: Die künstliche Steuerung des Sexualzyklus bei Schafen mittels eines gestagenen Hormons während eines Kalenderjahres. Dissertation, Universität Zürich, 1973.

Wheaton J.E., Carlson K.M., Windels H.F., Johnston L.J.: CIDR: A new progesterone-releasing intravaginal device for induction of estrus and cycle control in sheep and goats. Anim. Reprod. Sci. 1993, 33: 127–141.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Janett, Klinik für Fortpflanzungsmedizin, Winterthurerstr. 260, CH-8057 Zürich
E-mail: fjanett@vetclinics.unizh.ch

Manuskripteingang: 11. Juli 2003

In vorliegender Form angenommen: 14. August 2003