

Most mares exhibit regular ovulatory oestrous cycles while they are suckling a foal. Among the Thoroughbred population, however, some foaling mares enter a lactation-related anoestrus. The aim of the investigation was to determine whether the dopamine agonist bromocriptine would suppress prolactin, a possible cause for ovarian inactivity in lactating mares. Further, if this suppression would influence ovarian activity.

The study was in two parts.; experiment 1 and 2.

Experiment 1

A survey was undertaken to investigate the incidence of lactation-related anoestrus among Thoroughbred mares on Newmarket studfarms. Affected mares were treated with bromocriptine and subsequent oestrous activity and ovulation rate assessed.

From a total of 481 Thoroughbred mares 15 (3.1%) were found to be in lactation-related anoestrus after foaling. These were divided into 3 groups and treated with following doses of bromocriptine: Group 1 =single injection of 100 mg,group 2= single injection of 150 mg and group 3 = 3x50mg (over 3 consecutive days),i.m.. Of these 7 (=47%) came into oestrus, were covered and ovulated within 20 days after treatment. This is considered a moderate to poor result, particularly as it is not possible to attribute the ovulations solely to the treatment within the arbitrary time period

Experiment 2

A group of 11 experimental foaling mares, 7 pony mares and 4 Thoroughbred mares, were closely studied to determine endocrinological changes after the application of 100 mg bromocriptine. The animals had foaled within 20 days before the investigation was started and all but one mare were cycling at that time. The aim was to find out, if plasma prolactin levels would be suppressed by the treatment and whether there would be any

changes of the gonadotrophin luteinizing hormone (LH) with subsequent influence on the ovarian activity.

Peripheral blood was taken via the jugular vein from all treated mares, whereas pituitary venous effluent (PVE) was recovered simultaneously from a cannula passed along the facial vein and into the cavernous sinus from 5 pony mares. This method was chosen because pituitary hormone concentrations were expected to be higher at this site and changes after the treatment possibly more apparent. Blood samples were taken in 15 min intervals over a period of 8h on the day of treatment (D1) and for 2.5h over 3-5 following days (D3-5).

Prolactin levels in both peripheral blood and PVE decreased significantly in all treated mares. The response started generally 30-60 min. after the application (D1) and levels started to rise again on D2 in the Thoroughbred mares and on D3 in the pony mares. The statistical analysis suggested a reduction in the LH secretion when calculated in Thoroughbred mares and pony mares as one group. No negative influence on the cyclic activity could be detected. A reduction in milk production could not be observed within the limits of the study.

The findings of this work indicate that, although several mares seemed to respond to the treatment, bromocriptine alone might not be sufficient to initiate a significant response for mares in lactation-related anoestrus.

5.1 Zusammenfassung

Anke Neuschaefer

Prolaktinspiegel bei laktierenden Stuten vor und nach einer Behandlung mit Bromokriptin

Bei einer Anzahl von Säugetierspezies, darunter auch Frauen, kommt es während der Laktationsphase häufig zu einem Ausbleiben des Reproduktionszyklus. Die genaue Ursache ist nicht immer eindeutig, aber es hat sich gezeigt, dass hohe Prolaktinkonzentrationen zumindest mitverantwortlich sind. Prolaktin wird von Laktotropen im Hypophysenvorderlappen gebildet und spielt, unter anderem, eine wichtige Rolle bei der Galaktogenese und -poiese. Das Hormon steht hauptsächlich unter inhibitorischer Kontrolle des Neurotransmitters Dopamin, aber zahlreiche andere stimulatorische und inhibitorische Substanzen sind gefunden worden. Fälle von Infertilität bei Frauen können durch eine Hyperprolaktinaemie verursacht und mit Dopaminagonisten, wie Bromokriptin, erfolgreich behandelt werden. Ein Laktationsanoestrus ist relativ selten bei Stuten und der kausale Zusammenhang mit der Laktation ist nicht eindeutig erwiesen. Betroffene Stuten zeigen kein Oestrusverhalten 7-10 Tage nach dem Abfohlen (in der sogenannten Fohlenrosse) oder es kommt nicht zur Ovulation am Ende dieser Oestrusphase. Andere zeigen einen postnatalen normalen Zyklus, aber die ovarielle Aktivität wird danach eingestellt. Rektale Untersuchungen ergeben meist inaktive Ovarien mit keinen oder nur unreifen Follikeln.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit Laktationsanoestrus bei Vollblutstuten und der Möglichkeit einer Behandlung mit Bromokriptin. Bei einer Gruppe von Pony- und Vollblutstuten wurden hormonelle Veränderungen nach einer Behandlung mit Bromokriptin untersucht. Hierfür wurden Radioimmunoassays für equines Luteinisierungshormon (LH) und Prolaktin entwickelt.

Die Arbeit wurde in zwei Abschnitte aufgeteilt:

Experiment 1

Im ersten Abschnitt wurde eine Erhebung der Häufigkeit des Laktationsanoestrus bei Vollblutstuten auf Gestüten in Newmarket unternommen. Folgende Anforderungen wurden gestellt, um eine Stute in diese Kategorie aufzunehmen: Die Stute durfte nach dem Abfohlen kein Rosseverhalten zeigen, der Plasmaprogesteorgehalt musste $<1\text{ng/ml}$ sein und es sollten keine Follikel in der Anbildung palpierbar sein.

Bei 481 Vollblutstuten wurde 15-20 Tage nach dem Abfohlen eine Blutprobe entnommen und der Plasmaprogesteorgehalt bestimmt. Bei Stuten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht ovuliert hatten, wurde innerhalb der nächsten 10 Tage eine zweite Plasmaprogesteorgebestimmung durchgeführt. Erfüllten die dadurch isolierten Stuten auch die anderen genannten Kriterien, so wurden sie für eine Bromokriptinbehandlung vorgeschlagen. Geklärt werden sollte, ob die Behandlung zur Rosse mit anschließender Ovulation führen könnte. Von den 481 Stuten hatten 15 (3.1%) bis zum Zeitpunkt der zweiten Blutprobe noch nicht ovuliert und erfüllten alle Anforderungen für eine Behandlung. Bromokriptin wurde bei diesen 15 Stuten in 3 verschiedenen Dosierungen (1x100mg, 1x150mg und 3x je 50 mg an Tagen 1,3 und 5) intramuskulär verabreicht. Der Erfolg der Behandlung wurde anhand des, zwischen Behandlung und Ovulation verstreichenden, Zeitintervalls beurteilt. Die Ovulation wurde durch rektale Untersuchung und Plasmaprogesteorgebestimmung festgestellt.

Folgende Ergebnisse konnten festgestellt werden: Von den 15 Stuten kamen 7 (=47%) in Rosse und ovulierten innerhalb von 20 Tagen nach der Behandlung.

Insgesamt wurde der Erfolg der Behandlung als mittelmässig bis schlecht beurteilt. Während einige Stuten gut anzusprechen schienen, zeigten andere keine Reaktion. Die Dosierungsart 3x50mg hatte den besten Erfolg, wobei aber beachtet werden muß, daß diese Behandlungsart später erfolgte, also klimatische und photoperiodische Verhältnisse positiven Einfluss haben konnten.

Experiment 2:

Im zweiten Teil der Arbeit wurden endokrinologische Veränderungen bei laktierenden Stuten nach der Applikation von Bromokriptin untersucht. Primär sollte geklärt werden, ob die Behandlung zu einer Herabsetzung von Prolaktinspiegeln führen und ausserdem, ob ein Einfluss auf die LH Sekretion und auf den Zyklus festgestellt werden könnte. Dafür standen 7 Pony- und 4 Vollblutstuten, die innerhalb der letzten 10 Tage abgefohlt hatten, aus der eigenen Versuchstierherde zur Verfügung. Serienmässige Blutproben wurden in 15minütigen Abständen vor und nach einer einmaligen Applikation von 100mg Bromokriptin entnommen.

Dabei wurden zwei unterschiedliche Blutentnahmetechniken angewendet. Peripheres Blut wurde mittels eines Dauerkatheters aus der Jugularisvene entnommen. An Hypophysensekreten reiches Blut wurde aus dem Sinus cavernosus gewonnen. Dafür wurde ein flexibler Katheter über die oberflächliche Fazialvene eingeführt und bis zum Sinus cavernosus vorgeschoben. Diese Methode wurde angewendet, weil hierbei höhere Konzentrationen der Hypophysenhormone erhalten werden. Eventuell nur geringgradig auftretende Veränderungen nach der Behandlung wären dadurch besser festzustellen gewesen.

Die Gabe von 100mg Bromokriptin senkte bei allen behandelten Stuten den Prolaktinspiegel herab. Unterschiede zwischen oraler und intramuskulärer Verabreichung konnten nicht festgestellt werden. Die Reaktion war bei Vollblut- und Ponystuten vergleichbar, wobei die Prolaktinkonzentrationen bei der ersten Gruppe am zweiten Tag und bei der zweiten Gruppe am dritten Tag nach der Behandlung wieder anstiegen. Innerhalb der Kontrollzeit (5 Tage) wurden jedoch in keiner der beiden Gruppen prätherapeutische Prolaktinwerte wieder erreicht.

Die statistische Auswertung der Plasma LH-Werte der Vollblut- und Ponystuten gemeinsam ergab eine Abnahme der LH Konzentration, die für Tag 1 und Tag 2 signifikant war ($p < 0.05$). Ein negativer Einfluss auf die ovarielle Aktivität war nicht festzustellen.

Die Katheterisierung des Sinus cavernosus konnte in 5 von 7 Versuchen ausgeführt werden. Die Konzentrationen der gemessenen Hormone waren signifikant höher als im peripheren Blut.

Die Arbeit erwies, daß Bromokriptin zu einer Herabsetzung der Prolaktinspiegel bei laktierenden Stuten führt. Es bestehen Hinweise darauf, daß die LH Sekretion ebenfalls vermindert wird. Ein Einfluss auf den Zyklus konnte nicht festgestellt werden. Obwohl einige Stuten auf die Therapie anzusprechen schienen, ist der Erfolg einer Behandlung des Laktationsanoestrus mit Bromokriptin fraglich.