

Untersuchungen zur Wirkung des GnRH-Analogen Deslorelin auf den Ovulationszeitpunkt sowie auf den histomorphologischen Aufbau und die Östrogenrezeptorstruktur des Endometriums östrischer Stuten.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Wirkung eines hoch dosierten GnRH-Analog-Implantates auf die Terminierung des Ovulationszeitpunktes unter Berücksichtigung einer möglichen Down-Regulation zu überprüfen.

Es wurden 31 Warmblutstuten in 2 Gruppen eingeteilt (Gruppe A: 23 Stuten; Gruppe B: 8 Stuten) und miteinander verglichen.

Gruppe A erhielt, sobald ein dominierender Rossefollikel von ≥ 40 (± 2) mm Durchmesser vorlag, subkutan ein GnRH-Analog-Implantat verabreicht, die Kontrolltiere blieben dagegen unbehandelt.

Die Untersuchung der Stuten hinsichtlich klinischer, ultrasonographischer und hormoneller Parameter erfolgte in 12-stündigen Abständen. Darüberhinaus wurde den Tieren jeweils zu Versuchsbeginn sowie 12 Stunden nach festgestellter Ovulation eine Endometriumbiopsie entnommen, die einer morphohistologischen, morphometrischen und immunhistochemischen Betrachtung unterzogen wurden.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Innerhalb von 48 Stunden post implantationem hatten in Gruppe A 22 von 23 (95,7%) Stuten ovuliert, während in Gruppe B im gleichen Zeitraum bei 2 von 8 Stuten (25%) eine Ovulation festgestellt werden konnte. Eine Stute aus Gruppe A zeigte zunächst eine Follikelatresie, brachte dann nach 144 Stunden einen weiteren Follikel zur Ovulation.

In Gruppe A konnte eine Häufung der Ovulationen im Zeitraum 36 bis 48 Stunden post impl. beobachtet werden (87%).

Die Ovulationszeitpunkte in Gruppe B variierten zwischen 48 und 216 Stunden. Der Unterschied der Ovulationszeitpunkte zwischen den Gruppen ist hochsignifikant ($p \leq 0,001$).

Follikeldurchmesser und Follikelindizes entwickeln sich bezogen auf den Implantationszeitpunkt zunächst in beiden Gruppen annähernd gleich. Bezogen auf den Zeitpunkt der Ovulationsfeststellung erreichte in Gruppe B der Follikeldurchmesser ($p \leq 0,01$) und Follikelindex ($p \leq 0,05$) höhere Werte, beide Parameter benötigen jedoch einen längeren Entwicklungszeitraum.

Eine Beeinflussung der Progesteron- und Östradiolkonzentrationen durch die Insertion des GnRH-Analog-Implantates konnte nicht festgestellt werden.

Nach der Applikation des GnRH-Analog-Präparates war innerhalb von 12 Stunden ein deutlicher Anstieg der peripheren Plasma-LH-Konzentrationen zu beobachten ($p \leq 0,01$). Es bestand zu diesem Zeitpunkt zwischen den Gruppen ein signifikanter Konzentrationsunterschied ($p \leq 0,001$). Anschließend fiel die LH-Konzentration kontinuierlich ab und unterschied sich zum Zeitpunkt der Ovulationsfeststellung nicht wesentlich von den LH-Werten der Gruppe B.

Zyklusabhängige Unterschiede zwischen den ersten und zweiten Endometriumbiopsien waren assoziiert mit dem jeweilig dazwischen liegendem Zeitraum. Postovulatorisch wurden nahezu in jeder Endometriumbiopsie eine offensichtlich transiente akute katarrhalische Endometritis nachgewiesen. Durch die Anwendung konventioneller lichtmikroskopischer Kriterien konnte semiquantitativ zwischen den Gruppen kein Unterschied festgestellt werden. Die computergestützte morphometrische Analyse bestätigte den makroskopischen Eindruck.

Postovulatorisch wurde in Gruppe B eine deutliche Zunahme des Östrogenrezeptorgehaltes (Immunreaktiver-Score) der Uterindrüsenepithelien und Stromazellen festgestellt, während in Gruppe A die Zunahme des IRS der Uterindrüsenepithelien nicht so deutlich ausgeprägt war und bei den Stromazellen keine Veränderung nachgewiesen werden konnte. Ihnen stand für diese Entwicklung im Gegensatz zu den Kontrolltieren nur ein begrenzter Zeitraum zur Verfügung. Hinsichtlich der Stromazellen konnte ein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden ($p \leq 0,05$).

Damit stellt die subkutane Applikation des 2,2 mg GnRH-Analog-Implantates eine praktikable Methode der Ovulationsterminierung und somit der Östrusverkürzung der Stute dar, wobei als Behandlungskriterium eine Follikelgröße von ≥ 40 (± 2) mm ausschlaggebend ist. Eine negative Beeinflussung des Endometriums – auch im Kontext einer Down-Regulation des Östrogenrezeptorstatus – kann unter den gegebenen Bedingungen ausgeschlossen werden.

Investigations on the influence of the GnRH-analogue Deslorelin on the time of ovulation as well as the histomorphological organisation and the structure of the oestrogen receptor in oestrus mares.

6 Summary

The objective of the dissertation at hand was to examine the influence of high doses of GnRH-analogue-implantates on the determination of the time of ovulation under consideration of a possible down-regulation.

A total of 31 standard bred mares was divided in 2 groups (group A: 23 mares; group B: 8 mares) and compared to one another.

A subcutaneous implantate of GnRH-analogue was administered to group A as soon as the dominant follicle in oestrus had reached a diameter of $\geq 40 (+2)$ mm, whereas the control animals remained untreated.

The examination of the mares regarding clinical, ultrasonographical, and hormonal parameters were performed in 12 hour intervals. Additionally, a biopsy of the endometrium was taken from the animals at the time of insertion of the GnRH-implant and 12 hours after determining the ovulation, and examined morphohistologically, morphometrically and immunohistochemically.

The following results were obtained:

Within 48 hours post implantationem, 22 of 32 (95.7%) mares out of group A had ovulated whereas in group B 2 of 8 mares (25%) showed an ovulation within the same time period. At first, one of the mares out of group A showed an atresia of the follicle, but brought an additional follicle to ovulation after 144 hours. An accumulation of ovulations could be observed in group A in the time period between 36 and 48 hours post impl. (87%).

The times of ovulation in group B varied between 48 and 216 hours. The difference of the times of ovulation between the two groups were highly significant ($p \leq 0,001$).

Initially, the diameters and indices of follicles of both groups developed nearly similarly referred to the time of implantation. Regarding the time of the determination of the ovulation, group B acquired higher values for the diameter ($p \leq 0,01$) and index ($p \leq 0,05$) of follicles, but both parameters needed a longer time for the development.

An influence on the concentrations of progesteron and oestradiol by the insertion of the GnRH-analogue-implantate could not be determined.

A clear increase in the peripheral concentration of plasma-LH could be observed within 12 hours after the application of the GnRH-analogue preparation ($p \leq 0,01$). At this time there was a significant difference in concentrations between the groups ($p \leq 0.001$). Subsequently the concentration of LH decreased continuously and did not differ substantially from the LH values of group B at the time of the determination of the ovulation.

Cycle-dependant differences between the first and the second biopsy of the endometrium were associated with the respective range of elapsed time between them. Signs of acute catarrhalic evidently transient endometritis could be established postovulatory in nearly every biopsy of the endometrium. A difference between the groups could not be determined semiquantitatively through the use of conventional light microscopic criteria. The computer-aided morphometrical analysis confirmed the macroscopic impression.

Group B showed a clear postovulatory increase in the oestrogen receptor content (immune-reactive-score) of the epithelium of the endometrial glands and of the stromal cells, whereas in group A the increase in IRS of the epithelium of the endometrical glands was not as pronounced and the stromal cells showed no alteration. The time for their development was, contrary to the control animals, limited. A significant difference regarding the stromal cells was determined ($p \leq 0,05\%$).

Therefore, the subcutaneous application of 2.2 mg implantate of GnRH-analogue represents a practicable method to determine the ovulation and thus to shorten the oestrus of the mare, whereby a follicle size of $\geq 40 (+2)$ mm as a criterion for treatment is decisive. A negative influence on the endometrium can be excluded under the given conditions even within the context of a down-regulation.