

Aus dem Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW)
im Forschungsverbund Berlin e.V.

Eingereicht beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchungen zur Fortpflanzungsphysiologie und
Geburtenkontrolle bei in Menschenhand gehaltenen
Bären (*Ursidae*)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Mirko Quest
Tierarzt aus Bielefeld

Berlin 2001

Journal-Nr.: 2543

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. M. F. G. Schmidt
Erster Gutachter:	Univ.-Prof. emerit. Dr. R. R. Hofmann
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Dr. P. S. Glatzel

Tag der Promotion: 31.08.2001

*Meiner Familie und Anke,
für ihre geduldige Unterstützung*

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn Prof. emerit. Dr. R. R. Hofmann für die Überlassung dieses interessanten Themas und seine Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Frank Göritz, Frau Dr. Katarina Jewgenow und Herrn Dr. Thomas Hildebrandt für die fachliche Betreuung der Arbeit. Ihre tatkräftige Unterstützung und kritischen Anregungen haben die Durchführung der Untersuchungen erst ermöglicht

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Marlies Rohleder bedanken, die mir im Labor stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch den Direktoren, Tierärzten und Tierpflegern der folgenden zoologischen Einrichtungen, die durch ihre Kooperationsbereitschaft und die Hilfe bei Probensammlung und Untersuchungen einen großen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Alpenzoo Innsbruck, Tiergarten Hellabrunn/München, Tierpark Berlin-Friedrichsfelde, Tierpark Hexentanzplatz/Thale, Tierpark Stendal, Tierpark Suhl, Wildpark Lüneburger Heide, Zoo Dortmund, Zoo Halle.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Kollegen Guido Fritsch, Thomas Lengwinat, Dr. Steffen Blottner, Dr. Robert Hermes und Andrea Krause bedanken, deren Teamgeist und tatkräftige Unterstützung die Grundlage nicht nur für ein Gelingen der Arbeit, sondern auch für ein sehr angenehmes Arbeiten am IZW waren.

Lebenslauf

Mirko Quest

Niederbreede 16a
33649 Bielefeld

Geburtsdatum: 03.06.1972
Geburtsort: Gadderbaum/Bielefeld
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Beruf: Tierarzt
Approbation: 30.07.1997

Familie

<i>Vater:</i>	Manfred Quest	<i>Beruf:</i>	Dipl. Betriebswirt
<i>Mutter:</i>	Heidrun Quest, geb. Bohnenkamp	<i>Beruf:</i>	Industriekauffrau
<i>Schwester:</i>	Nicole Quest	<i>Beruf:</i>	Dipl. Sozialpädagogin

Ausbildung

1978-1982	Süd-Grundschule, Bielefeld
1982-1991	Brackweder Gymnasium, Bielefeld, Abschluß Abitur
1991-1997	Studium der Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Bisherige Tätigkeiten

1997-2000	Doktorand am Institut für Zoo- und Wildtierforschung
2001- ?	Assistent in einer tierärztlichen Praxis

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Mirko Quest, geboren am 03.06.1972 in Bielefeld, daß ich diese Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Literatur angefertigt habe.

Bielefeld, den 19.03.2001

Mirko Quest

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
<hr/>	
2. Literaturübersicht	2
<hr/>	
2.1. Fortpflanzungsphysiologie des Bären	2
2.1.1. Die embryonale Diapause bei Säugetieren	2
2.1.2. Fortpflanzungsphysiologie des weiblichen Bären	4
2.1.3. Fortpflanzungsphysiologie des männlichen Bären	7
2.2. Reproduktionskontrolle bei Zoo- und Wildtieren	8
2.2.1. Euthanasie versus Reproduktionskontrolle	8
2.2.2. Methoden der Reproduktionskontrolle	10
2.2.2.1. Präkonzeptionelle Methoden	10
2.2.2.1.1. Managementtechniken	10
2.2.2.1.2. Mechanische (Barriere-) Methoden	10
2.2.2.1.3. Chirurgische Methoden	11
2.2.2.1.4. Hormonelle Kontrazeption	11
2.2.2.1.5. Chemische Kontrazeption	11
2.2.2.1.6. Immunokontrazeption	12
2.2.2.2. Postkonzeptionelle Methoden	12
2.2.2.2.1. Östrogene	12
2.2.2.2.2. Gestagene	13
2.2.2.2.3. Prolaktinhemmer	13
2.2.2.2.4. Prostaglandine	13
2.2.2.2.5. Immunologische Methoden	14
2.2.2.2.6. Antigestagene	14
2.2.3. Reproduktionskontrolle bei Bären	14
2.3. Antigestagene	16
2.3.1. Pharmakologie	16
2.3.2. Klinische Anwendung in der Humanmedizin	17
2.3.3. Klinische Anwendung in der Veterinärmedizin	19

	Seite
3. Problemstellung und Lösungsansatz	20
<hr/>	
4. Material und Methoden	22
<hr/>	
4.1. Materialien	22
4.1.1. Tiermaterial	22
4.1.2. Chemikalien	22
4.2. Methoden	25
4.2.1. Endokrinologische Untersuchungen	25
4.2.1.1. Probengewinnung	25
4.2.1.1.1. Blutproben	25
4.2.1.1.2. Kotproben	25
4.2.1.2. Aufbereitung der Proben	26
4.2.1.2.1. Serum	26
4.2.1.2.2. Kot	27
4.2.1.3. Progesteronbestimmung	27
4.2.1.3.1. Beschichtung der Platten	28
4.2.1.3.2. Durchführung des Enzymimmunoassays	28
4.2.1.3.3. Validierung des EIA	29
4.2.2. Ultrasonographische Untersuchungen	30
4.2.2.1. Untersuchungstermine	30
4.2.2.2. Immobilisation	30
4.2.2.3. Transrektale Ultraschalldiagnostik	31
4.2.3. Pharmakologische Untersuchungen	33
4.2.3.1. Bestimmung der Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit von J956	33
4.2.3.1.1. Orale Applikation von J956	34
4.2.3.1.2. Parenterale Applikation von J956	34
4.2.3.1.3. Aufbereitung der Serumproben	35
4.2.3.1.4. Durchführung des Kompetitiven Rezeptor-Bindungsassays	35
4.2.3.2. Klinische Studie zur Effektivität von J956 und/oder Ethinylestradiol	38

	Seite
4.2.3.2.1. Orale Applikation vor Implantation	38
4.2.3.2.2. Parenterale Applikation vor Implantation	39
4.2.3.2.3. Parenterale Applikation nach Implantation	41
4.2.4. Statistik	41
5. Ergebnisse	42
<hr/>	
5.1. Endokrinologische Untersuchungen	42
5.1.1. Serum-Progesteronkonzentrationen	42
5.1.1.1. Unbehandelte Bären	42
5.1.1.2. Behandelte Bären	44
5.1.2. Progesteronkonzentrationen im Kot	45
5.1.2.1. Unbehandelte Bären	45
5.1.2.2. Behandelte Bären	46
5.2. Ultrasonographische Untersuchungen	49
5.2.1. Östrus	49
5.2.2. Während der Diapause	49
5.2.3. Nach Implantation	51
5.3. Pharmakologische Untersuchungen	55
5.3.1. Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit von J956	55
5.3.2. Behandlungsergebnisse	58
5.3.2.1. Applikation vor Implantation	58
5.3.2.1.1. Orale Applikation von J956 und EE ₂	58
5.3.2.1.2. Parenterale Applikation von J956	58
5.3.2.1.3. Parenterale Applikation von EE ₂	59
5.3.2.1.4. Parenterale Applikation von J956 und EE ₂	59
5.3.2.2. Applikation nach Implantation	59
6. Diskussion	65
<hr/>	
6.1. Methodik	65
6.1.1. Endokrinologie	65
6.1.2. Ultrasonographie	65

	Seite
6.1.3. Pharmakologie	66
6.2. Fortpflanzungsphysiologie der Bären	67
6.2.1. Östrus	67
6.2.2. Keimruhe	67
6.2.3. Implantation, postimplantative Entwicklung und Geburt	68
6.2.4. Pseudogravidität	69
6.3. Neue Möglichkeiten zur Reproduktionskontrolle	70
6.3.1. Bindungsaffinität von J956 an den endometrialen Progesteronrezeptor	71
6.3.2. Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit von J956	71
6.3.3. Klinische Studie	72
6.3.3.1. Applikation vor Implantation	72
6.3.3.1.1. Orale Applikation	72
6.3.3.1.2. Parenterale Applikation	73
6.3.3.2. Parenterale Applikation nach Implantation	74
6.3.4. Schlußbetrachtung und Ausblick	75
7. Zusammenfassung/Summary	77
<hr/>	
8. Literaturverzeichnis	81
<hr/>	
9. Verzeichnis der Abbildungen	92
<hr/>	
10. Anhang 1	95
<hr/>	
11. Anhang 2	102

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the concentration curve
bzw.	beziehungsweise
C.l. (ll.)	Corpus luteum (Corpora lutea)
cpm	counts per minute
EE ₂	Ethinylestradiol
EIA	Enzymimmunoassay
etc.	et cetera
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
g	Erdbeschleunigung
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
hCG	humanes Chorion Gonadotropin
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRP	Meerrettichperoxidase
IgG	Immunglobulin G
i.m.	intra muskulär
KM	Körpermasse
LH	luteotrophes Hormon
MAG	Melengestrolacetat
mg	Milligramm
MHz	Mega Hertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
n	Größe der Stichprobe
ng	Nanogramm
pers. Mittlg	persönliche Mitteilung
PMSG	Pregnant Mare Serum Gonadotropin
pZP	porcine Zona pellucida
s.	siehe
s.c.	sub cutan
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
Tab.	Tabelle
U	Umdrehungen
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil