

2. Literaturübersicht

2.1. Fortpflanzungsphysiologie des Bären

Die Fortpflanzungsphysiologie der Bären stellte bis weit in das 19. Jahrhundert hinein ein Rätsel dar. Obwohl Paarungen stets im Frühjahr, Geburten im Winter beobachtet wurden, gelang es nicht, im Herbst in erlegten Bärinnen Embryonen aufzufinden.

Ausgehend von den Untersuchungen von ZIEGLER (1843) und BISCHOFF (1854) zur verzögerten Implantation beim europäischen Reh äußerte HERBST (1882) aufgrund der langen Trächtigkeitsdauer beim Braunbären erstmals die Vermutung, daß auch dieser das Phänomen der Keimruhe aufweist. Dieser Meinung schlossen sich später auch PRELL (1930) und HAMLETT (1935) an.

Den endgültigen Beweis für eine verzögerte Implantation bzw. embryonale Diapause erbrachten für den Braun- (*Ursus arctos*) und den Kragenbären (*Ursus thibetanus*) DITTRICH und KRONBERGER (1963), für den amerikanischen Schwarzbären (*Ursus americanus*) WIMSATT (1963) und für den Lippenbären (*Melursus ursinus*) PUSCHMANN et al. (1977) durch den Nachweis von im Herbst frei im Uteruslumen liegenden Blastozysten.

2.1.1. Die embryonale Diapause bei Säugetieren

Unter der embryonalen Diapause versteht man die temporäre Verzögerung der Embryogenese. Sie wurde für eine Vielzahl von Arten, darunter mehr als 100 Arten aus acht Säugetierordnungen [(Beuteltiere (*Marsupialia*), Nagetiere (*Rodentia*), Insektenfresser (*Insectivora*), Nebengelenktiere (*Xenarthra*), Fledertiere (*Chiroptera*), Wasserraubtiere (*Pinnipedia*), Raubtiere (*Carnivora*), Paarhufer (*Artiodactyla*)], beschrieben.

Bei Säugetieren können zwei Formen der Diapause unterschieden werden. Kommt es zu einer Verzögerung der Embryogenese vor der Implantation, spricht man von „verzögerter Implantation“; wird das Wachstum des Embryos nach der Implantation gehemmt, wird der Begriff „verzögerte Entwicklung“ verwendet (MEAD, 1993). Diese zweite Form der Diapause wurde bisher nur bei einigen Fledermausarten beschrieben (BURNS, 1981) und soll in diesem Rahmen nicht weiter abgehandelt werden.

Bei der verzögerten Implantation kommt es nach einer normaler Entwicklung der befruchteten Eizelle bis zum Stadium der Blastozyste zu einer vorübergehenden Hemmung der mitotischen Aktivität der Embryonalzellen. Während die Dauer der post-implantativen Tragezeit genetisch festgelegt und somit weitestgehend konstant und artspezifisch ist, kann die Dauer der Diapause variabel sein. Zu unterscheiden ist die fakultative von der obligaten Verzögerung der Implantation.

Die fakultative oder laktationsbedingte Verzögerung der Implantation ist auf Arten aus den Ordnungen der *Marsupialia*, *Insectivora* und *Rodentia* beschränkt, die unmittelbar nach der Geburt wieder konzeptionsfähig sind (RENFREE und CALABY, 1981). Die Länge der Diapause wird hier durch die Stärke des Saugreizes, also der Laktationsdauer und/oder der Anzahl säugender Jungen des vorangegangenen Wurfes bestimmt. Bei den *Rodentia* und *Insectivora* unterdrückt der Saugreiz einen FSH-induzierten Anstieg der Östrogenkonzentration, der für die Implantation essentiell ist (RAUD, 1974). Die Implantation erfolgt somit erst gegen Ende der Laktation oder bei Verlust des Wurfes. Diese Reproduktionsstrategie gewährleistet, daß das Fortpflanzungspotential des Muttertieres maximal genutzt wird, ohne daß sich bei aufeinanderfolgenden Würfen die energetisch aufwendigen Phasen des foetalen Wachstums und der Laktation überlappen (VOGEL, 1981).

Die obligate bzw. saisonale Verzögerung der Implantation kommt bei Arten aus den Ordnungen der *Marsupialia*, *Insectivora*, *Chiroptera*, *Xenarthra*, *Pinnipedia*, *Carnivora* und *Artiodactyla* vor. Bei dieser Form der Diapause wird der Implantationszeitpunkt durch Umweltfaktoren determiniert. Nachgewiesen ist bislang bei einigen Arten ein Einfluß der Tageslichtdauer.

Bei der Übermittlung der Tageslichtdauer auf die Funktion der Gonaden kommt dem in der Epiphyse gebildeten Melatonin bei vielen saisonalen Säugetieren eine Schlüsselstellung zu. Melatonin wird bei Dunkelheit freigesetzt, und somit bei abnehmender Tageslichtlänge im Herbst und Winter vermehrt ausgeschüttet. Es reguliert die Sekretion gonadotroper Hormone wie LH und Prolactin, die ihrerseits einen hemmenden oder stimulierenden Effekt auf die Funktion der Gonaden haben (DATHE und SCHEIBE, 1995).

Für viele Arten, die eine obligate Diapause aufweisen, wurde ein Melatonineinfluß bewiesen [Tammar Wallaby (*Macropus eugenii*), McCONNELL et al., 1986; Mink (*Mustela vison*), MARTINET und ALLAIN, 1985] bzw. kann aufgrund der strengen Lichtabhängigkeit vermutet werden. So zeigten CANIVENC und BONNIN (1981) beim europäischen Dachs (*Meles meles*), daß sich durch eine künstliche Verkürzung des Jahreszyklus auch die Trächtigkeitsdauer deutlich verkürzt. Von einigen Robbenarten ist bekannt, daß die Implantation bei einer genau definierten Tageslichtlänge stattfindet (TEMTE und TEMPTE, 1993; YORK und SCHEFFER, 1997).

Die weitergehenden endokrinologischen Regulationsmechanismen verschiedener Familien unterscheiden sich jedoch zum Teil erheblich voneinander.

Bei den Ordnungen der *Marsupialia* und *Chiroptera* sowie der Familie der *Mustelidae* aus der Ordnung der *Carnivora* ist die Prolaktinsekretion ein entscheidender Faktor der Steuerung der Diapause. Prolaktin kann sowohl inhibierend (*Marsupialia*; HEARN, 1973) als auch stimulierend (*Mustelidae*, MARTINET et al., 1981; *Chiroptera*, BERNHARD und BOJARSKI, 1994) auf die Funktion der Ovarien und insbesondere der Gelbkörper wirken. Eine Aktivierung der Gelbkörper ist ein wichtiger, aber nicht der einzige essentielle Faktor bei der Implantation,

denn durch eine exogene Zufuhr von Progesteron konnte bei einigen Marderarten die Dauer der Keimruhe nicht verkürzt werden (MEAD et al., 1981; MURPHY et al., 1982). Der Abfall bzw. Anstieg der Prolaktinkonzentration induziert offenbar eine Kaskade von Reaktionen, die Wachstum und Implantation der Embryonen zur Folge haben.

Trotz intensiver Forschung ist über die Regulationsmechanismen bei den *Xenarthra* und beim Reh (*Capreolus capreolus*; z.B. GÖRITZ et al., 1999), dem einzigen Vertreter aus der Ordnung der *Artiodactyla*, bislang wenig bekannt. Auf die Fortpflanzungsphysiologie der Bären (*Ursidae*) wird im folgenden Kapitel ausführlich eingegangen.

Die obligat verzögerten Implantation stellt eine besondere reproduktionsphysiologische Anpassung dar, die eine zeitliche Entkopplung von Östrus (Befruchtung) und Geburt ermöglicht. So können die energieaufwendigen Ereignisse Paarungszeit und Laktation bzw. Aufzucht der Jungen unabhängig voneinander unter optimalen Umweltbedingungen stattfinden (SANDELL, 1990).

2.1.2. Fortpflanzungsphysiologie der weiblichen Bären

Die Fortpflanzungsphysiologie weiblicher Bären wurde bisher am intensivsten bei **Braunbären** und **amerikanischen Schwarzbären** untersucht.

Die **Paarungszeit** dieser beiden Arten erstreckt sich von Mitte April bis Mitte Juli; im Einzelfall kann die Bärin noch im September erfolgreich gedeckt werden (DITTRICH und KRONBERGER, 1963). Nach einem Intervall von einigen paarungsfreien Tagen werden bei einigen Bärinnen erneut Paarungen beobachtet. Im Extremfall liegen diese Perioden Monate auseinander, so daß in älteren Arbeiten (PRELL, 1930; LINDEMANN, 1954) von einer Hauptbrunst (April/Mai) und einer Scheinbrunst, die zum Ende der „Vortragezeit“ (=Keimruhe) auftreten soll (Juni/Juli/August), berichtet wird. Zahlreiche andere Autoren (STEINBACHER, 1958; DATHE, 1961; DITTRICH und KRONBERGER, 1963; CRAIGHEAD et al., 1969) werten diese, durch mehr oder weniger lange Intervalle unterbrochenen Brunstperioden als während der Paarungszeit aufeinanderfolgende Brunstzyklen (saisonale Di- oder Polyöstrie). SCHNEIDER (1953) und MEYER-HOLZAPFEL (1957) hingegen können das regelmäßige Auftreten mehrerer Brunstperioden nicht bestätigen und vertreten die Auffassung, daß Bären nur einmal im Jahr, u.U. über einen langen Zeitraum (bis zu mehreren Wochen), brünstig werden.

Der Beginn und die Dauer der Brunst kann nicht nur individuell, sondern auch bei ein und demselben Bären von Jahr zu Jahr variieren (DITTRICH und KRONBERGER, 1963; CRAIGHEAD et al., 1969).

Ob die Ovulation bei Bären spontan oder induziert stattfindet, ist noch nicht hinreichend geklärt. Während beispielsweise WIMSATT (1963) und CRAIGHEAD et al. (1969) die Auffas-

sung vertreten, Bären seien induzierte Ovulierer; fanden TSUBOTA et al. (1987) bei einer Hokkaido-Braunbärin, die vom männlichen Tier getrennt gehalten wurde, im Progesteronprofil Hinweise auf eine spontane Ovulation und Pseudogravidität, werteten dies jedoch als Ausnahme. Ähnliches beobachteten HELLGREN et al. (1990) bei amerikanischen Schwarzbären, ohne jedoch verifizieren zu können, ob die Tiere tatsächlich pseudogravid waren oder aber ein embryonaler Tod vorlag. Weitere Anzeichen für eine Pseudogravidität fanden GÖRITZ et al. (1997) mit dem ultrasonographischen Nachweis von Gelbkörpern in Bärinnen, die keinen Kontakt zu männlichen Tieren hatten.

Die befruchtete Eizelle entwickelt sich zur Blastozyste und verharrt, von der Zona pellucida umhüllt, für vier bis sieben Monate in diesem Stadium. Wie diese embryonale Diapause bei Bären reguliert wird, ist noch weitestgehend unbekannt. Geringe Progesteronkonzentrationen und somit Gelbkörperaktivität sind bei graviden Bären während der Zeit der Keimruhe nachweisbar (FORESMAN und DANIEL, 1983; HELLGREN et al., 1990; GÖRITZ et al., 1997; TSUBOTA et al., 1998), auch wenn zu dieser Zeit die Gelbkörper nur unvollständig luteinisiert sind (WIMSATT, 1963). Eine basale Progesteronkonzentration scheint also zum Erhalt der Trächtigkeit während der Diapause essentiell zu sein (TSUBOTA und KANAGAWA, 1993). Um den Implantationszeitpunkt im Herbst luteinisieren die Gelbkörper vollständig (WIMSATT, 1963; TSUBOTA und KANAGAWA, 1993) und es kommt zu einem schnellen Anstieg der Serum-Progesteronkonzentration auf das zwei- bis dreifache (HELLGREN et al., 1990), drei- bis vierfache (FORESMAN und DANIEL, 1983) bzw. sogar das zehnfache (TSUBOTA et al., 1998). Die in der Literatur beschriebenen Progesteronprofile nicht gravider Bären unterscheiden sich zum Teil erheblich voneinander. HELLGREN et al. (1990) und TSUBOTA et al. (1987) beschreiben zumindest bei einem Teil der nicht trächtigen Bären ähnliche Profile wie bei trächtigen Bären. Nach FORESMAN und DANIEL (1983) sowie PALMER et al. (1988) bleiben die Progesteron-Konzentrationen hingegen ganzjährig auf einem basalen Niveau.

TSUBOTA et al. (1998) bestimmten erstmals die Konzentration von LH und Prolaktin im Serum von Schwarzbären. Sie schlußfolgern, daß beim Bären nicht wie bei Mardern ein Anstieg der Prolaktinkonzentration, sondern der LH-Konzentration am Ende der Diapause für die Aktivierung der Gelbkörper und die Implantation der Embryonen verantwortlich sein könnte. Das sonographische Erscheinungsbild des Genitaltraktes gravider Bären gleicht während der Diapause dem nicht gravider Tiere (GÖRITZ et al., 1997).

Die Diapause endet bei Braun- und Schwarzbären unabhängig vom Deckzeitpunkt im Spätherbst, wie HAMLETT (1935), WIMSATT (1963) und DITTRICH und KRONBERGER (1963) durch den Nachweis von frisch implantierten Embryonen zeigen konnten. Eine sonographische Unterscheidung tragender und nicht tragender, pseudogravider Bärinnen wird nun durch die Darstellung der Fruchtanlagen möglich (GÖRITZ et al., 1997).

Nach einer postimplantativen Phase von ca. acht Wochen gebären Braun- und Schwarzbären

während der Winterruhe gewöhnlich in der Zeit von Mitte Dezember bis Ende Januar (Schwankungsbreite November bis März) zwei bis drei, seltener ein oder vier Junge. Dies bedeutet, daß das Muttertier unter natürlichen Bedingungen weder in der energieaufwendigen Zeit des Wachstums der Feten noch in den ersten Laktationsmonaten (die Winterruhe dauert je nach klimatischen Verhältnissen bis März/April) Nahrung zu sich nimmt.

HELLGREN et al. (1990) beschreiben Fruchtresorptionen in der frühen postimplantativen Phase. Zuvor hatten schon ROGERS (1976) und BUNNELL und TAIT (1981) die Vermutung geäußert, daß die Resorption von noch nicht implantierten Blastozysten oder bereits implantierten frühen Embryonen bei Bären ein des öfteren auftretendes, „physiologisches“ Ereignis zu sein scheint, das möglicherweise an einen schlechten Ernährungszustand des Muttertieres während der Winterruhe gekoppelt ist. Eine Rolle könnte hier wie bei anderen Spezies (McCANN et al., 1999) das von Adipozyten gebildete Hormon Leptin spielen.

Die Angaben in der Literatur zur Laktationsdauer im natürlichen Lebensraum variieren von sechs bis acht (JAKUBIEC, 1993) über 18 (DATHE, 1961) bis zu 20-22 Monaten (HENSEL et al., 1969); die Jungen bleiben ca. zwei Jahre bei der Mutter. Die Bärin wird im ersten Jahr (DATHE, 1961) bzw. den ersten beiden Jahren (HENSEL et al., 1969) nach einem Wurf nicht brünstig (DATHE, 1961), sofern die Jungen überleben. Das spiegelt sich auch im Progesteronprofil wieder (Laktationsanöstrie; FORESMAN und DANIEL, 1983). Im zweiten bzw. dritten Jahr vertreibt sie die Jungen während der Paarungszeit. Die Bärin bringt somit höchstens alle zwei Jahre Junge zur Welt.

Anders liegen die Verhältnisse im Zoo, wo die Jungen oftmals bereits nach drei bis vier Monaten von der Mutter getrennt werden. Hier wird die Bärin schon im der Geburt folgenden Frühjahr erneut gedeckt, so daß sie jedes Jahr trächtig sein kann (DITTRICH und EINSIEDEL, 1961; SEITZ, 1973).

Ähnlich wie bei Braun- und Schwarzbären sind die Verhältnisse auch bei **Eisbären** (*Ursus maritimus*) und **Kragenbären** (oder asiatischem Schwarzbären, *Ursus thibetanus*). Paarungszeit, Implantation und Geburt sind im Vergleich zu Braun- und amerikanischen Schwarzbären im Mittel lediglich ein bis zwei Monate früher beim Eisbären (SEITZ, 1973; RAMSAY und STIRLING, 1988; GORGAS, 1993) bzw. später beim Kragenbären (ROBERTS, 1977; STROGANOV, 1969).

Eine embryonale Diapause ist auch für die in den Tropen beheimateten asiatischen **Lippenbären** (*Ursus ursinus*) beschrieben (PUSCHMANN et al., 1977). Die Paarungszeit soll bei dieser Art in Indien vornehmlich im Juni und in Sri Lanka ganzjährig sein. Die Jungen werden nach einer Gesamttragezeit von sechs bis sieben Monaten geboren (NOWAK, 1991).

Aufgrund der langen bzw. variablen Tragezeit und des geringen Geburtsgewichts wird eine Keimruhe auch beim chinesischen **Riesenpanda** (*Ailuropoda melanoleuca*), dem in Äquator-

nähe beheimateten südamerikanischem **Brillenbären** (*Tremarctos ornatus*) und den südostasiatischen **Malaienbären** (*Ursus malayanus*) vermutet.

Während in den Zoos der nördlichen Hemisphäre Geburten bei Brillenbären von Oktober bis Mai, vornehmlich in den Monaten Dezember, Januar und Februar beobachtet werden können, fallen die Geburten auf der südlichen Halbkugel in die Monate März bis Oktober (MÜLLER, 1988). Die Trächtigkeitsdauer wird mit 6½ bis 8½ Monaten angegeben (BLOXAM, 1977). Konkrete Angaben zu den Verhältnissen in freier Wildbahn liegen nicht vor.

Beim Malaienbären können Geburten ganzjährig vorkommen. Im Zoo wurden sogar zwei Würfe in einem Jahr beobachtet (DATHE, 1985). Die Angaben zur Trächtigkeitsdauer schwanken zwischen 95-107 Tagen im Tierpark Berlin Friedrichsfelde (DATHE, 1985) und 174-240 Tagen im Fort Worth Zoo (McCLUSKER, 1974).

Die Fortpflanzung des Pandas erfolgt streng saisonal. Die Pandabärin wird in den Monaten März bis Mai für 12-25 Tage brünstig und bringt nach 97-163 Tagen gewöhnlich im August oder September ein bis zwei, seltener drei Junge zur Welt (SCHALLER et al., 1985). Die bisherigen Untersuchungen und Ergebnisse künstlicher Besamungen deuten auf eine spontane Ovulation der Pandabärin hin.

2.1.3. Fortpflanzungsphysiologie männlicher Bären

Eine deutliche Saisonalität ist auch für Morphologie und Funktion der Geschlechtsorgane männlicher Braun-, Schwarz- und Eisbären beschrieben (ERICKSON et al., 1968; McMILLIN et al., 1976; PALMER et al., 1988; TSUBOTA und KANAGAWA, 1989; GARSHELIS und HELLGREN, 1994; TSUBOTA et al., 1997).

Demnach setzt die Aktivität der Testes, die sich in Volumenzunahme und Aktivierung von Testosteronsynthese und Spermatogenese äußert, bereits zum Ende des Winters ein. Hodenvolumen, Testosteron-Konzentrationen und Spermatogenese-Leistung erreichen ihr Maximum kurz vor und zur Paarungszeit im Mai/Juni, um dann bis zum Herbst wieder abzusinken. Aktive Spermatogenese konnte beim japanischen Braunbären von Februar bis September (TSUBOTA und KANAGAWA, 1989), beim europäischen Braunbären noch bis Mitte Oktober (DITTRICH und KRONBERGER, 1963) beobachtet werden. Die Reproduktionsfähigkeit des männlichen Bären umfaßt also einen längeren Zeitraum als die des weiblichen Bären.

TSUBOTA et al. (1995) beschreiben den Jahresverlauf der Prolaktin-Konzentrationen beim männlichen Schwarzbären. Diese erreichen ihren Höhepunkt etwa einen Monat vor maximaler Testosteron-Produktion und Spermatogenese-Leistung und entsprechen dem Jahresverlauf der weiblichen Bären. Dem Prolaktin kommt offenbar eine wichtige Rolle bei der Regulation der saisonalen Hoden-Funktion zu.

In der Literatur fanden sich keine Angaben zur Saisonalität bei tropischen männlichen Bären.

2.2. Reproduktionskontrolle bei Zoo- und Wildtieren

Durch stetig zunehmende Kenntnisse über Verhalten, Physiologie und Pathologie der Wildtiere konnten in den letzten zwei Jahrzehnten die Haltungsbedingungen in Zoologischen Gärten wesentlich verbessert werden. Daraus resultierte nicht nur eine erhöhte Lebenserwartung und eine verringerte neonatale Mortalität, sondern auch eine gesteigerte Reproduktionsleistung vieler, auch bedrohter Arten.

Aus diesen Erfolgen ergeben sich jedoch neue Probleme: Eine unkontrollierte Zucht führt zum einen zu einer Auslastung der Haltungskapazitäten, zum anderen, aufgrund der begrenzten Anzahl an Elterntieren, auch zu einem Verlust der genetischen Variabilität und der Geburt genetisch unerwünschter Tiere. Es entsteht ein Überschuß an Tieren.

LACY (1995), GRAHAM (1996) und ASA et al. (1996a) weisen darauf hin, daß diese überzähligen Tiere Ressourcen binden, die für die Haltung genetisch erwünschter Individuen der gleichen Art oder anderer bedrohter Arten benötigt würden. Sie fordern deshalb, daß von jeder gehaltenen Art nur die minimale zur Aufrechterhaltung der genetischen Variabilität benötigte Anzahl von Individuen gehalten wird.

Da eine Wiederauswilderung oder Abgabe überzähliger Tiere an andere qualifizierte Einrichtungen bzw. zu Forschungszwecken nur in wenigen Einzelfällen möglich bzw. akzeptabel sein wird (GRAHAM, 1996), kann eine Begrenzung der Individuenzahl nur auf zweierlei Weise erreicht werden: Durch eine Verringerung der Reproduktions- oder eine Erhöhung der Mortalitätsrate (TUYYTENS und McDONALD, 1998).

2.2.1. Euthanasie versus Reproduktionskontrolle

Die Frage, ob überzählige Tiere getötet oder ihre Geburt verhindert werden sollte, wird sowohl von Fachleuten, als auch in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert.

Nach deutschem Tierschutzgesetz (§17,1) muß zur Tötung eines Tieres ein „vernünftiger Grund“ vorliegen. Die Tötung überzähliger (gesunder) Zootiere allein aufgrund mangelnder Haltungskapazitäten gilt derzeit nicht als „vernünftiger Grund“ (BEHLERT, 1995). Sie ist zwar nicht ausdrücklich verboten, jedoch ethisch umstritten ist und wird von der Öffentlichkeit bislang nicht toleriert (BÖER et al., 1996).

Zahlreiche Autoren (RUEDI, 1990; LACY, 1995; GRAHAM, 1996) vertreten diesbezüglich die Auffassung, daß der Erhalt einer Art über den Erhalt des Lebens eines Individuums gestellt und somit die Euthanasie gesunder, aber überzähliger Tiere rechtlich und ethisch legitimiert werden sollte.

Nur durch eine postnatale Selektion kann Geschlechterverhältnis und Wurfgröße so beeinflusst werden, daß tatsächlich die zum Erhalt einer genetisch variablen Population benötigten Tiere

zur Verfügung stehen (WIESNER, 1998). Außerdem wird den Elterntieren ein normales Sexualverhalten und die Aufzucht von Jungtieren ermöglicht, wodurch das natürliche Verhaltensrepertoire um wichtige Punkte bereichert wird („behavioural enrichment“).

Um schon die Geburt überzähliger Tiere zu vermeiden und gleichzeitig die genetische Variabilität zu erhalten, sollte die Reproduktion im Rahmen von koordinierten Zuchtprogrammen kontrolliert werden, so daß u. U. bestimmte Tiere temporär oder auf Dauer von der Zucht ausgeschlossen werden (ASA et al., 1996a). Obwohl keine der heutzutage verfügbaren Methoden der Reproduktionskontrolle optimal und ohne mögliche Nebenwirkungen auf das Individuum oder die Sozialstruktur der Gruppe ist, stellt die Reproduktionskontrolle einen wichtigen Bestandteil des modernen Zoo-Managements dar. Denn eine wichtige Verpflichtung zoologischer Gärten ist es, seinen Besuchern Respekt und Verantwortungsbewußtsein gegenüber dem Leben zu vermitteln. Die Tötung gesunder Tiere ist unter diesem Gesichtspunkt nur schwer zu vertreten (LACEY, 1996, LINDBURGH und LINDBURGH, 1996). Neben der Vermeidung der Geburt überzähliger Tiere sowie von Inzucht und genetischer Überrepräsentation sind auch veterinärmedizinische Indikationen, fehlendes Mutterverhalten und der Ausschluß geschlechtsreifer, aber noch nicht ausgewachsener Tiere von der Zucht Gründe, die eine Reproduktionskontrolle unabdingbar machen (GERLOFSMA, 1994).

Allerdings wird ein Überschuß an Tieren auch durch eine effektive Reproduktionskontrolle nicht vollständig zu vermeiden sein, da es einerseits wiederholt zu unerwünschten Trächtigkeiten kommen kann, und andererseits erwünschte Zuchttiere nach Erschöpfung ihres Reproduktionspotentials ebenfalls „überzählig“ werden. Außerdem wird befürchtet, daß die Anwendung kontrazeptiver Maßnahmen zu einer Überalterung und somit Sterilität von Zootierpopulationen führt (GRAHAM, 1996; WIESNER, 1998).

Unter Abwägung aller Argumente wird gefordert, daß zum Erhalt genetisch variabler Zoopopulationen eine selektive Euthanasie eine schonende, reversible Reproduktionskontrolle nicht ersetzen, sondern sinnvoll ergänzen sollte (LACEY, 1996; WIESNER, 1998).

Obwohl aus populationsdynamischer Sicht die Verringerung der Reproduktion nur bei r-Strategen (viele Nachkommen und kurze Reproduktionsintervalle) effektiver als eine Mortalitätserhöhung wirken würde, gewinnt die Reproduktionskontrolle als Alternative zur Tötung auch bei der Kontrolle freilebender Wildtierpopulationen an Bedeutung (TUYYTENS und McDONALD, 1998), insbesondere wenn es sich um die Dezimierung bedrohter und/oder charismatischer Arten zum Schutz des biologischen Gleichgewichts oder vor Habitatzerstörung [z. B. afrikanischer Elefant (*Loxodonta africana*; WHYTE et al., 1998), afrikanischer Löwe (*Panthera leo*; ORFORD et al., 1988)] handelt oder wenn sich die Tötung als uneffektiv bzw. nicht praktikabel erwiesen hat, wie z.B. beim in Australien eingeführten Rotfuchs (*Vulpes vulpes*; MARKS et al., 1996).

2.2.2. Methoden der Reproduktionskontrolle

Die ideale Methode der Reproduktionskontrolle bei Zootieren sollte effektiv und reversibel, ohne Nebenwirkungen auf Gesundheit des Individuums oder Sozialstruktur der Gruppe und darüber hinaus leicht und aus der Distanz anwendbar sowie möglichst kostengünstig sein. Keine der heute bekannten Methoden erfüllt alle diese Anforderungen in optimaler Weise.

Daher müssen Alternativen entwickelt werden, um aus einem breitem Spektrum unter Berücksichtigung der Fortpflanzungsphysiologie der entsprechenden Art die geeignetste Methode auswählen zu können (KIRKPATRICK und TURNER, 1991; ASA et al., 1996a).

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über bekannte Methoden der Reproduktionskontrolle bei Zoo- und Wildtieren mit ihren Vor- und Nachteilen gegeben werden.

2.2.2.1. Präkonzeptionelle Methoden

Unter präkonzeptionellen Methoden werden alle Verfahren zusammengefaßt, die eine Befruchtung der Eizelle verhindern. Sie können in unterschiedlichen Ebenen der Regulation der Reproduktion männlicher oder weiblicher Tiere eingreifen.

2.2.2.1.1. Managementtechniken

Unter Managementtechniken versteht man die räumliche Trennung von Tieren verschiedenen Geschlechts. Während bei saisonal züchtenden Arten eine kurzzeitige Trennung ausreicht, müssen asaisonale Arten ganzjährig getrennt gehalten werden. Eine solche Trennung ist nicht nur aufwendig, sondern kann auch zu Verhaltensabweichungen der Tiere und Störungen des Sozialgefüges bei im Sozialverband, aber auch bei unter natürlichen Bedingungen solitär lebenden Arten führen (GERLOFSMA et al., 1994).

2.2.2.1.2. Mechanische (Barriere-) Methoden

Zu den Barrieremethoden zählen die Intrauterin- und die Intravaginalspirale beim weiblichen und der Vas plug beim männlichen Tier. Der routinemäßige Einsatz solcher Methoden, die die keimleitenden Organe verlegen, wird durch die große Artspezifität der Morphologie der Genitalorgane erschwert (BÖER et al., 1996). Der temporäre Verschluss des Samenleiters könnte u.U. zur Bildung von Anti-Spermien-Antikörpern führen, was eine permanente Unfruchtbarkeit zur Folge hätte (ASA et al., 1996a).

2.2.2.1.3. Chirurgische Methoden

Durch Anwendung chirurgischer Eingriffe [Kastration (Entfernung der Gonaden) und Sterilisation (Unterbrechung der keimleitenden Organe)] werden die Tiere irreversibel von der Reproduktion ausgeschlossen und leisten keinen weiteren Beitrag zur genetischen Variabilität der Population. Im Gegensatz zur Kastration beeinflusst die Sterilisation weder die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale noch Sexual- und Sozialverhalten, da die Hormonproduktion nicht unterbunden wird.

2.2.2.1.4. Hormonelle Kontrazeption

Bei der hormonellen Kontrazeption kommen eine Vielzahl natürlicher und synthetischer Präparate zum Einsatz, die über ihre Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse die Spermatogenese bzw. Ovulation hemmen.

Beim männlichen Tier konnten Testosteron- (KIRKPATRICK et al., 1982) sowie GnRH-Agonisten (VICKERY et al., 1984) und -Antagonisten erfolgreich zur Hemmung der Spermatogenese verwendet werden. Letztgenannte Präparate unterbinden allerdings auch die Testosteronsynthese. Deshalb wird zum Erhalt eines normalen Sozialverhaltens und sekundärer Geschlechtsmerkmale eine Testosteron-Substitution erforderlich (VICKERY et al., 1984).

Beim weiblichen Tier werden überwiegend Gestagene wie Melengestrolacetat (MGA), Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Norgestrel, aber auch Östrogene wie Diethylstilboströl (DES) und Ethinylestradiol (EE₂) eingesetzt. Auch GnRH-Agonisten und -Antagonisten unterdrücken Brunst und Ovulation (McRAE et al., 1985).

Beim Einsatz von Hormon-Präparaten können als Nebenwirkungen, insbesondere bei Carnivoren, Endometritis, Endometriose, Pyometra, Mammatumoren, Diabetes mellitus, Cushing-Syndrom, Knochenmarksdepression mit Störungen des hämatopoetischen Systems, gesteigertes Aggressionsverhalten etc. nicht ausgeschlossen werden (MUNSON, 1993; ASA et al., 1996a).

2.2.2.1.5. Chemische Kontrazeption

Chemische Kontrazeptiva sind Substanzen, die nicht hormonell wirksam sind, aber einen hemmenden Einfluß auf die Spermatogenese ausüben. In diese Gruppe gehören u.a. die Bisdiamine, die bislang mit vielversprechendem Erfolg an Hund (*Canis familiaris*; DROBECK und COULSTON, 1962) und Wolf (*Canis lupus*; ASA et al., 1996b) erprobt worden sind. Sie unterdrückten bei diesen Arten effektiv und reversibel die Spermatogenese, ohne einen Einfluß auf die Testosteronsynthese zu haben.

2.2.2.1.6. Immunokontrazeption

Die Immunokontrazeption zielt auf die reversible Sterilität eines Tieres durch Vakzinierung gegen körpereigene Hormone oder Proteine. Dies kann auf verschiedenen Ebenen im reproduktiven Geschehen erfolgen: Die Immunisierung gegen Hormone der Hypothalamus-Hypophysenachse (GnRH, LH, FSH), steroidale Sexualhormone, Eizell- oder Spermien-assoziierte Proteine oder Proteine, die für die Implantation oder zur Aufrechterhaltung der Gravidität essentiell sind (TUYTTENS und MACDONALD, 1998). Da eine Immunisierung gegen Sexualhormone zu einer Unterdrückung des Sexualverhaltens führt und somit negative Auswirkungen auf das Sozialverhalten hat, konzentriert sich die Forschung insbesondere auf die Immunisierung gegen Spermien- und Eizell-assoziierte Proteine sowie Proteine, die für die Implantation bzw. den Erhalt der Gravidität benötigt werden (s. Kapitel 2.2.2.2.5). Zur Reproduktionskontrolle bei Wildtieren erscheint zur Zeit die Immunisierung gegen Glykoproteine der die Eizelle umgebenden Zona pellucida (pZP) am vielversprechendsten (ASA et al., 1996a).

Allerdings stehen Untersuchungen über Nebenwirkungen und Reversibilität nach Langzeitanwendung für viele Arten noch aus. Bei einigen Spezies wurde die Unterdrückung des Sexualzyklus oder sogar die irreversible Schädigung der Ovarien durch Antikörper-Antigen-Reaktionen gegen frühe Follikelstadien oder Ovargewebe gerichtete Antikörper beobachtet. Diese Probleme könnten möglicherweise durch eine Optimierung von Dosis, verwendetem Adjuvans sowie Reinheit der Vaccine und/oder die Verwendung artspezifischen Antigens gelöst werden.

2.2.2.2. Postkonzeptionelle Methoden

Postkonzeptionelle Verfahren unterbinden die Entwicklung der befruchteten Eizelle zum geburtsreifen Fötus.

2.2.2.2.1. Östrogene

Östrogene werden zur Nidationsverhütung bei Hund und Katze angewendet. Es sind zahlreiche Behandlungsregime beschrieben worden. Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen sind aber selten genauer untersucht worden (CONCANNON und MEYERS-WALLEN, 1991).

Der genaue Wirkungsmechanismus der Östrogene in dieser Indikation ist noch unbekannt; vermutlich kommt es zu einer Verzögerung des Eileitertransports und/oder zu einer Störung

der Endometriumsfunktion und somit der Implantation (HERRON und SIS, 1974). Auch eine embryotoxische Wirkung wird diskutiert (BOWEN et al., 1985).

Bei der Anwendung von Östrogenen können Nebenwirkungen wie Endometritis/Pyometra, cystische Hyperplasie des Endometriums, ovarielle Cysten und, insbesondere bei Caniden, eine Störung der Knochenmarksfunktion und somit des hämatopoetischen Systems auftreten (BOWEN et al., 1985; CONCANNON und MEYERS-WALLEN, 1991; JÖCHLE, 1991; OLSON und JOHNSTON, 1993).

2.2.2.2. Gestagene

Gestagene (KESSERU et al., 1973) oder eine Kombination aus Gestagenen und Östrogenen (sog. Yuzpe-Regime, YUZPE and LANCEE, 1977) werden in der Humanmedizin zur Nidationsverhütung verwendet.

Die Wirkungsweise der Gestagene ist ebenfalls nicht genau bekannt. Vermutlich kommt es zu einer Asynchronisation der Entwicklung von Endometrium und befruchteter Eizelle, wodurch die Implantation verhindert wird (PSYCHOYOS, 1973; PSYCHOYOS 1976).

2.2.2.3. Prolaktinhemmer

Dopaminagonisten wie Bromocriptin und Cabergolin bewirken eine Hemmung der Prolaktinfreisetzung aus der Hypophyse. Sie können daher bei Caniden und Feliden zum Trächtigkeitsabbruch in der zweiten Trächtigkeitshälfte eingesetzt werden, da Prolaktin in dieser Phase essentiell zum Erhalt der Gelbkörper ist (JÖCHLE, 1997).

Aufgrund seiner hohen Effektivität, großen therapeutischen Breite und geringen Nebenwirkungen ist insbesondere Cabergolin ein potentes Mittel zur Abortauslösung (VERSTEGEN et al., 1993; ONCLIN und VERSTEGEN, 1997). Zu früh appliziert, haben Prolaktinhemmer jedoch noch keine Wirkung auf die Gelbkörperaktivität, während die Applikation am Ende der Trächtigkeit die Laktation unterdrückt, so daß u.U. dann schon lebend geborene Junge nicht ausreichend gesäugt werden können (TUYTTENS und McDONALD, 1998).

2.2.2.4. Prostaglandine

Die Prostaglandine E und F₂α bzw. deren synthetische Analoga erhöhen einerseits die Kontraktilität der Uterusmuskulatur, andererseits besitzen sie eine luteolytische Wirkung, die zu einem Abfall der Progesteronkonzentration führt.

In der Humanmedizin werden Prostaglandine aufgrund ihrer Wirkung auf das Myometrium in niedriger Dosierung mit Antigestagenen kombiniert, um einen Schwangerschaftsabbruch durchzuführen (s. Kapitel 2.3).

In der Veterinärmedizin wird Prostaglandin F_{2α} bzw. ein Agonist als Einzelpräparat zum Trächtigkeitsabbruch insbesondere bei Wiederkäuern eingesetzt, wobei hier die luteolytische Aktivität im Vordergrund steht.

Wegen der z.T. erheblichen Nebenwirkungen (Bronchokonstriktion, Ataxie, Nausea, Vomitus, Tachykardie und –pnoe etc.) werden bei Carnivoren andere Methoden bevorzugt eingesetzt.

2.2.2.2.5. Immunologische Methoden

Ein weiterer möglicher Ansatz ist die Immunisierung gegen embryonale oder placentäre Proteine, die für die Implantation oder den Erhalt der Gravidität essentiell sind. Gearbeitet wird beispielsweise an Vaccinen gegen HCG (GRIFFIN, 1994), PMSG und vergleichbare Proteine. Der Vorteil immunologischer Methoden ist, daß es zu keiner Beeinflussung des Sexualzyklus und daraus resultierend des Sozialverhaltens kommt. Vorteilhaft ist auch die Artspezifität, die insbesondere beim Einsatz für Wildtierpopulationen von Bedeutung ist (TUYYTENS und McDONALD, 1998).

2.2.2.2.6. Antigestagene

Antigestagene sind steroidale Substanzen, die aufgrund ihrer ähnlichen Struktur kompetitiv zu Progesteron an den Progesteronrezeptor binden, ohne dort eine biologische Wirkung zu entfalten. Sie unterbinden somit die trächtigkeitserhaltenden Effekte von Gestagenen und können daher zum Trächtigkeitsabbruch eingesetzt werden (BAULIEU, 1985).

Nähere Angaben zu Pharmakologie und Anwendung finden sich in Kapitel 2.3.

2.2.3. Reproduktionskontrolle bei Bären

Die unkontrollierte Zucht von Bären, insbesondere Braunbären, die traditionell von vielen Tiergärten gehalten werden und sich von jeher in Gefangenschaft gut vermehren, ist in den letzten Jahren zunehmend in die öffentliche Kritik geraten. Daher werden auch bei Ursiden immer häufiger Maßnahmen zur Reproduktionskontrolle ergriffen.

Neben Sterilisation/Kastration und Langzeit-Applikation von Melengestrolacetat mittels Implantaten spielt die Geschlechtertrennung hier bislang die größte Rolle. Sie gestaltet sich insbesondere für kleine Tiergärten schwierig, da oftmals die räumlichen und finanziellen Voraussetzungen für eine artgerechte, separate Unterbringung der Bären nicht gegeben sind. Außerdem macht die Variabilität der Fortpflanzungsphysiologie des Bären (s. Kapitel 2.1.2.) eine mehrmonatige Trennung erforderlich, was zu anschließenden Unverträglichkeiten der Tiere führen kann.

Die Anwendung anderer Methoden beschränkt sich leider auf teilweise unveröffentlichte Einzelfälle:

WHITLOCK (1979) beschreibt die erfolgreiche tägliche Gabe von Megestrolacetat an eine Grizzlybärin über einen Zeitraum von 64 Tagen, beginnend zwei Wochen vor dem vermuteten Östrus.

Im Tierpark Hellabrunn wurde einer trächtigen Bärin (ultrasonographische Trächtigkeitsdiagnose) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (9. und 10. November) der Prostaglandinagonist Tiaprost (Iliren®, Hoechst) in einer Dosierung von 0,3 mg/Tier appliziert; es wurde keine Geburt beobachtet (MALTZAN, 1997, pers. Mittlg.). Im Alpenzoo Innsbruck hingegen wurde eine Braunbärin an drei aufeinanderfolgenden Tagen (11. bis 13. November) mit jeweils 0,75 mg/Tier Tiaprost behandelt, ohne einen Abort auslösen zu können (TEUSCHNER, 1998, pers. Mittlg.).

Auch eine Vaccination mit porcinem Zona pellucida Antigen (pZP) wurde bei Bären erfolgreich eingesetzt, jedoch wurden Nebenwirkungen und Reversibilität nach Langzeitanwendung noch nicht hinreichend untersucht, so daß eine Verwendung über mehr als zwei Jahre nicht empfohlen wird (KOLTER et al., 2000).

2.3. Antigestagene

Seit der Entwicklung des Antigestagens RU38486, später abgekürzt zu RU486 und heute unter dem Namen Mifepristone bzw. Mifegyne bekannt, in dem französischen pharmazeutischen Unternehmen Roussel Uclaf (1981) sind über 400 weitere Antigestagene synthetisiert worden, von denen aber nur wenige klinisch getestet wurden. Die folgende Übersicht bezieht sich daher im wesentlichen auf das Antigestagen Mifepristone.

2.3.1. Pharmakologie

Antigestagene sind durch ihre Substituenten an der 11 β - und 17 α -Position des steroidalen Ringsystems und durch ihre Doppelbindung zwischen C9 und C10 charakterisiert (SPITZ et al., 1996; Abb. 1). Der 17 α -Substituent beeinflusst die Rezeptorbindungsaffinität, während der 11 β -Substituent für die antagonistische Wirkung verantwortlich zu sein scheint (BAULIEU, 1989).

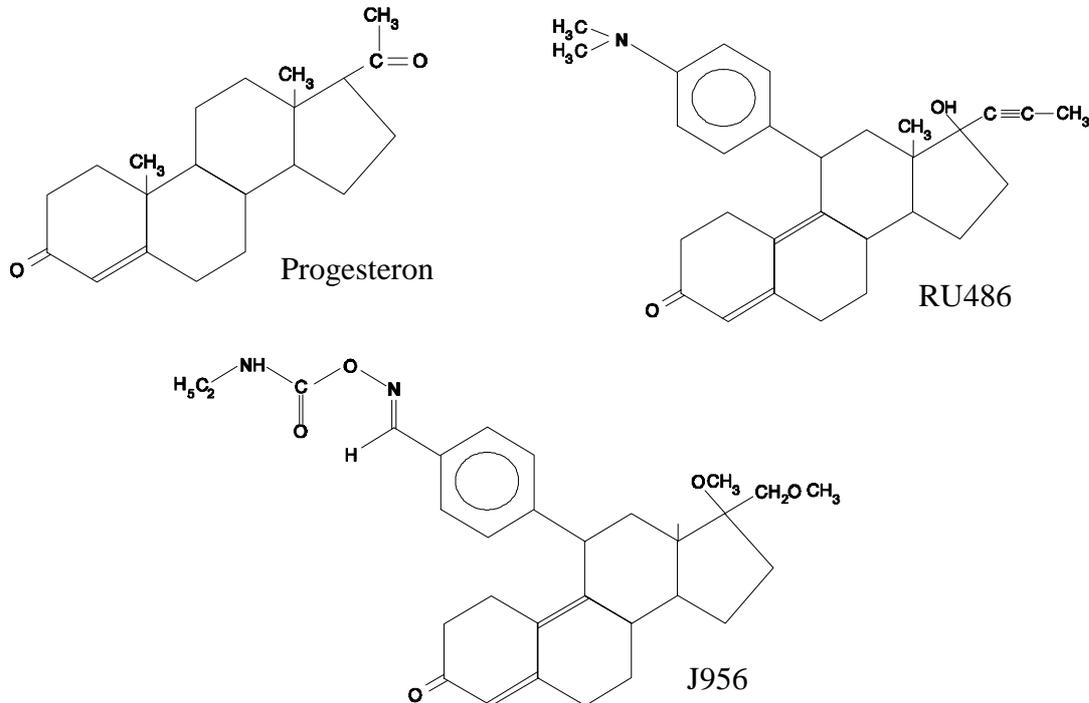


Abb. 1 Strukturformeln von Progesteron, Mifepristone (RU486) und J956

Sie binden mit unterschiedlicher Affinität an den Progesteron- und Glukokortikoid-Rezeptor, zeigen aber keine bzw. eine vernachlässigbare Bindung an Östrogen-, Androgen- oder Mineralokortikoid-Rezeptor (PHILIBERT, 1984). Antigestagene binden kompetitiv zu Progesteron an den Progesteronrezeptor, initiieren jedoch keine Transkription, und unterdrücken somit die biologische Wirkung von Gestagenen (BAULIEU, 1985).

Die relative Bindungsaffinität des Antigestagens J912 (Jenapharm, Jena) an Progesteronrezeptoren verschiedener Säugetierspezies wurde von JEWGENOW und MEYER (1998) untersucht. J912 bindet beispielsweise mit $1,29 \pm 0,15$ -fach höherer Affinität als Progesteron an den endometrialen Progesteronrezeptor des Eisbären, der hier stellvertretend für die Ursiden steht.

Die Absorption von Mifepristone nach oraler Applikation in den Spezies Ratte, Maus, Kaninchen, Hund, Rhesusaffe und Mensch beträgt ca. 75 %, jedoch ist die Bioverfügbarkeit aufgrund der präsystemischen Metabolisierung in der Leber speziesabhängig deutlich geringer (15% bei Rhesusaffen, 40% bei Mensch und Ratte; DERAEDT et al., 1985a).

Die Plasma-Halbwertszeit von Mifepristone nach oraler Applikation wird für den Menschen mit ca. 20 Stunden, für Rhesusaffen mit ca. 15 Stunden und für die Ratte mit ca. einer Stunde angegeben (DERAEDT et al., 1985a). Die Halbwertszeit von Onapristone hingegen beträgt beim Menschen nur zwei bis drei Stunden. Die Halbwertszeiten verschiedener Antigestagene scheinen u.a. von ihrer unterschiedlichen Bindung an Plasmaproteine abhängig zu sein (SPITZ, 1998).

Mifepristone wird in der Leber metabolisiert und zum größten Teil über die Galle mit dem Kot ausgeschieden (DERAEDT et al., 1985a). Die antigestagene Wirkung der Metabolite scheint vernachlässigbar zu sein (AVRECH et al., 1991).

2.3.2. Klinische Anwendung in der Humanmedizin

Im Vordergrund der klinischen Anwendung von Mifepristone, das seit kurzem auch in Deutschland zugelassen ist, steht der Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimester der Graviddität.

Die Applikation von Mifepristone führt durch die Beeinflussung der Integrität von Endometrium und Endothel deciduärer Kapillaren zu Blutungen (SCHINDLER et al., 1984) und einer Loslösung des Embryos vom Endometrium. Durch den resultierenden Abfall der hCG-Konzentration kommt es zur Luteolyse. Gleichzeitig bewirkt die Progesteronhemmung eine Öffnung der Cervix und möglicherweise eine gesteigerte Prostaglandinsynthese (CHWALISZ et al., 1995). Es kommt zu einer Zunahme der Kontraktilität des Myometriums und schließlich zur Austreibung der Frucht.

Die Erfolgsrate des Schwangerschaftsabbruchs mit Mifepristone ist jedoch unbefriedigend, da die Kontraktilität des Myometriums offenbar nicht immer ausreichend stimuliert wird. Da Antigestagene zu einer Sensibilisierung des Uterus gegenüber Prostaglandinen führen, kann durch die Kombination mit einem niedrig dosierten Prostaglandinderivat (36 bis 48 Stunden nach Applikation von Mifepristone) die Kontraktilität gesteigert und die Erfolgsrate entscheidend erhöht werden (BYGDEMAN und SWAHN, 1985). In Kombination mit dem Prostaglandinderivat Misoprostol wird Mifepristone zum Schwangerschaftsabbruch bis zum 49. Tag, in Kombination mit dem potenteren Gemeprost bis zum 63. Tag der Schwangerschaft erfolgreich eingesetzt.

Antigestagene könnten auch postcoital verwendet werden (SPITZ et al., 1996). Durch eine Störung des Eileitertransports und/oder eine Verzögerung der Umbauvorgänge im Endometrium, was zu einer Asynchronie zwischen Endometrium und Embryo (Verschiebung des Implantations-Fensters) führt, verhindern Antigestagene effektiv die Implantation des Embryos. Ein Einsatz innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr („Pille danach“) ist ebenso denkbar wie eine routinemäßige monatliche Gabe nach dem präovulatorischen LH-Peak.

Die Einleitung von Abbauprozessen am Endometrium nach ausgebliebener Menstruation oder monatlich am Ende des Zyklus wird ebenfalls diskutiert (SPITZ et al., 1996). Da das Endometrium sensibler auf Antigestagene reagiert als Ovar oder Hypothalamus-Hypophysen-Achse, können Antigestagene in dieser Indikation so niedrig dosiert werden, daß Hormonprofile und somit der Zyklus unbeeinflusst bleiben.

Antigestagene haben auch kontrazeptives Potential. Sie führen zu einer Verzögerung der Ovulation durch eine Hemmung des Wachstums dominanter Follikel und/oder des präovulatorischen LH-Peaks. Da die Ovulation nicht verhindert, sondern nur verzögert wird, ist eine wiederholte oder kontinuierliche Antigestagengabe erforderlich (SPITZ et al., 1996).

Weitere gynäkologische bzw. geburtshilfliche Indikationen für eine Antigestagenanwendung könnten die Behandlung steroidabhängiger Erkrankungen wie Endometriose oder uterine Leiomyome (MURPHY und CASTELLANO, 1994), die Geburtseinleitung (FRYDMAN et al., 1991), die Austreibung abgestorbener Früchte (CABROL et al., 1990) oder die Dilatation der Cervix zur Durchführung gynäkologischer Eingriffe (HENSHAW und TEMPLETON, 1991; CHWALISZ et al., 1995) sein.

Auch die antiglukokortikoide Wirkung der Antigestagene könnte therapeutisch genutzt werden, z.B. zur Behandlung des Cushing-Syndroms (NIEMAN et al., 1985).

Nebenwirkungen, die nach einmaliger Anwendung von RU486 zur Induktion eines Trächtigkeitsabbruchs beobachtet wurden, sind nur schwer von Schwangerschaft- oder Abort-assoziierten Beschwerden abzugrenzen. Berichtet wird von Übelkeit, Erbrechen und uterinen Krämpfen, selten auch von Kopfschmerzen, Schwächegefühl und Müdigkeit. Die Kombinati-

on mit einem Prostaglandin erhöht die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen und von Schmerzen uterinen Ursprungs (AVRECH et al., 1991).

Bei einer Langzeitanwendung von Mifepristone wurden Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit, selten auch Gewichtsverlust, Hautausschlag und Hypothyreose beobachtet (SPITZ, 1998). Sie kann möglicherweise auch zu einer unerwünschten Östrogendominanz und damit einhergehenden Veränderungen am Endometrium führen (SPITZ et al., 1996).

Während bei Ratten und Mäusen (DERAEDT et al., 1985b) sowie Primaten (WOLF et al., 1990) keine teratogenen Effekte auftreten, konnten bei der Verwendung von Antigestagenen in einer sub-abortiven Dosierung bei Kaninchen Schädeldeformationen aufgrund von Uteruskontraktionen beobachtet werden (JOST, 1986). Es wird daher empfohlen, nach erfolgloser Anwendung einen chirurgischen Schwangerschaftsabbruch durchzuführen (AVRECH et al., 1991).

2.3.3. Klinische Anwendung in der Veterinärmedizin

Obwohl an vielen Tierarten im Labor erprobt, gibt es nur wenige Veröffentlichungen zu einem klinischen Einsatz von Antigestagenen in der tierärztlichen Praxis.

In verschiedenen Studien (CONCANNON et al., 1990; SANKAI et al., 1991; LINDEFORSBERG et al., 1992) wurde gezeigt, daß RU486 mit hoher Effektivität in der zweiten Trächtigkeitshälfte zum Trächtigkeitsabbruch bei Hunden eingesetzt werden kann. Die Wirkung von Mifepristone bei Katzen ist hingegen unbefriedigend (SANKAI et al., 1991).

Auch die therapeutische Verwendung von Antigestagenen bei Formen der Pyometra des Hundes, die ohne Ovarerkrankungen oder Zyklusanomalien mit Plasma-Progesteronkonzentrationen >2 ng/ml einhergehen, ist denkbar (BLENDINGER, 1995).

Seit kurzem wird in Frankreich das Antigestagen Aglépristone (Alizine®, Virbac) routinemäßig zur Nidationsverhütung bzw. zum Trächtigkeitsabbruch bei der Hündin eingesetzt. In öli-ger Lösung 2 mal im Abstand von 24 Stunden in einer Dosierung von 10 mg/kg KM (=0,33 ml/kg) subcutan appliziert, kann es vom 0. bis zum 45. Tag der Trächtigkeit angewendet werden (GALAC et al., 2000).