

- Abstractbook -

AfT– Frühjahrssymposium

**Endokrine Regulation von Stoffwechsel und
Reproduktion beim Kleintier
Erkrankungen und therapeutische Ansätze**

16. März 2006

Gießen



AfT

**Veranstalter:
Akademie für Tiergesundheit e.V., Bonn**

**Tagungsleitung:
Prof. Dr. Dr. h.c. Bernd Hoffmann, Gießen**

Begrüßung:

Bernd Hoffmann, Gießen

Teil 1

Moderation: Bernd Hoffmann, Gießen

Reto Neiger, Gießen
Funktionsstörungen der Nebennierenrinde

Getu Abraham, Leipzig
Effekte der lokalen Glucocorticoidverabreichung

Andreas Moritz, Gießen
Funktionsstörungen der Schilddrüse

Mittagspause 13:10 – 14:15

Funktionsstörungen der Nebennierenrinde

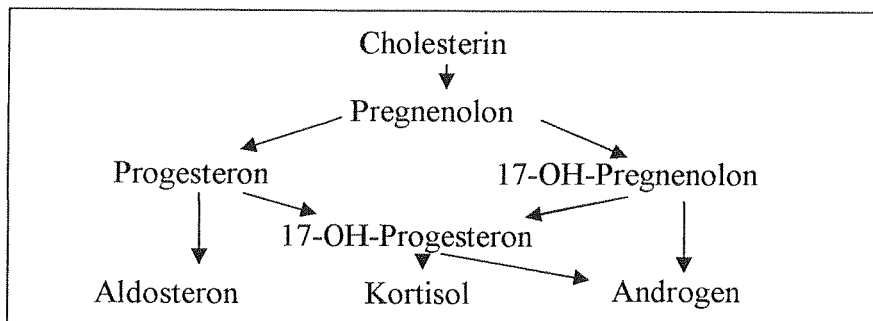
Reto Neiger

Klinik für Kleintiere, Justus-Liebig-Universität Gießen

1) Pathophysiologie

Anatomie: Zwei Nebennieren, am kranialen Pol beider Nieren. Besteht aus: Nebennierenmark und -kortex. Das Mark (20% jeder Nebenniere) ist funktionell mit sympathischem Nervengewebe verwandt (produziert Adrenalin und Noradrenalin); die Rinde produziert aus Cholesterin Steroidhormone. Die Rinde hat drei Zonen, von außen nach innen: Zone glomerulosa produziert Mineralkortikoide; Zone fasciculata und Zone reticularis produzieren beide Kortisol und Androgene.

Steroidhormone: Nebennierenrindenhormone werden aus Cholesterin durch spezifische Enzyme produziert



Mineralkortikoide

- Aldosteron (sehr potent)
- Deoxycorticosteron
- Kortikosteron (wenig aktiv)
- 9 α -Fluorocortisol (Synthetisch)
- Kortisol (sehr wenig aktiv)

Glokokortikoide

- Kortisol (sehr potent)
- Kortikosteron
- Kortison (synthetisch, so potent wie Kortisol)
- Prednisolon (synthetisch, 4x so potent wie Kortisol)
- Methylprednisolon (synthetisch, 5x Kortisol)
- Dexamethason (synthetisch, 30x Kortisol)

Regulation der Steroidhormonausschüttung

Hypothalamus (Nukleus paraventricularis) produziert Corticotropin Releasing Hormone (CRH); CRH wird zum Hypophysenvorderlappen via Blutzirkulation transportiert und regt die Produktion und Ausschüttung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) an. ACTH hat kurzes negatives feedback auf CRH. ACTH wird in die Blutbahn ausgeschüttet und bewirkt die sofortige Ausschüttung von Kortisol. Kortisol seinerseits hat negativen feedback auf ACTH und CRH Ausschüttung.

Aldosteron wird (in abnehmender Wichtigkeit) reguliert durch: Kaliumkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit, Renin-Angiotensin-System, Natriumkonzentration in Extrazellulärflüssigkeit und ACTH.

Funktion von Glukokortikoiden

Kohlenhydratmetabolismus: Kortisol stimuliert Glukoneogenese in der Leber (vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber), und vermindert den Glukoseverbrauch im peripheren Gewebe.

Proteinmetabolismus: Kortisol reduziert die Proteinspeicherung in allen Zellen mit Ausnahme der Leber (Muskelabbau).

Fettmetabolismus: Kortisol unterstützt die Fettsäurenmobilisation aus Fettgewebe (Umverteilung von Fett)

Entzündungshemmend: stabilisiert Lysosomalmembranen (verminderte Ausschüttung proteolytischer Enzyme); verminderte Kapillarpermeabilität; verminderte Phagozytenaktivität der weißen Blutzellen; Unterdrückung der T-Zellen (und Antikörperproduktion); Antipyretisch; unterdrückt Wundheilung.

Funktion von Mineralkortikoiden

Beeinflusst die tubuläre Rückresorption von Natrium und die tubuläre Sekretion von Kalium (v.a. Sammelröhrchen). Wasserhomöostase.

2) *Hyperadrenokortizismus (Cushing)(HAC)*

Ätiologie: spontan oder iatrogen; spontan durch vermehrte ACTH Ausschüttung (hypophysär) oder primärer Nebennierentumor (NNT). Hypophysär=80-85% von HAC, meist Adenome der Pars distalis (70-80%) oder Pars intermedia (20-30%). Mikroadenome (<10mm) in 80% und Makroadenome (>10mm) in 10-15% von hypophysärem HAC; selten Adenokarzinom. NNT=15-20%, meist unilateral (mit Atrophie der Gegenseite), 50% benigne (nicht invasiv) und 50% maligne (Metastasen in Leber, Lunge, Nieren und durchdringen der Vena phrenicoabdominalis und Vena cava caudalis).

Signalement: am meisten betroffene Rassen: Pudel, Dackel, kleine Terrierrassen; NNT häufiger bei großen Rassen. Hypophysär bei mittelalten Hunden (7-9 Jahre), NNT bei 11-12 jährigen Hunden. Keine Geschlechtsprävalenz.

Klinik:

Polyurie/polydypsie

Polyphagie

Pendelbauch

Muskelverlust/Schwäche

Hecheln, ↑Atemfrequenz

Lethargie, ↓Ausdauer

Hautprobleme

Anöstrus/Hodenatrophie

Calcinosis cutis

Myotonie

Infektionen

Korneaukulus

Neurologisch

Kreuzbandriss

SARDS (?)

Selten zu finden: Anorexie, Juckreiz (außer wenn zusätzlich Demodex)

Labor

Hämatologie: Stressleukogram (Neutrophilie, Monozytose, Eosinopenie, Lymphopenie), lgr Erythrozytose, lgr Thrombozytose.

Chemieprofil: Erhöhung von AP (80-90%), ALT, Cholesterin, Glukose (lgr), Gallensäuren (basal und postprandial); Erniedrigung von Harnstoff und Thyroxin.

Harnanalyse: tiefes spezifisches Gewicht (oft < 1015), Glukosurie (<10%), positive Harnbakteriologie ohne Pyurie.

Bildgebung

Röntgen: normal Nebennieren nicht sichtbar; z.T. zu sehen wenn verkalkt oder wenn größer als >2 cm im Durchmesser (56% der NNT). Hepatomegalie (90%), Pendelbauch (60%), calcinosis cutis, Verkalkung der Bronchien, Urolithiasis, Osteoporose

Ultraschall: Normale Anatomie – NN können bei den meisten Hunden und Katzen gesehen werden, schwieriger bei fetten, großen oder tiefbrüstigen Hunden. Linke Seite einfacher zu sehen (94%) als rechte Seite (44%). Maximal Größe (Länge x Dicke) beim normalen Hund: links=10-50 x 2-12mm; rechts 10-40 x 3-12mm. Schlechte Korrelation zwischen NN Größe und Körpergewicht ($r=0.7$). Hyperplastische Nebennieren werden eher dicker als länger. Wenn 6mm als obere Dicke als normal genommen wird, dann gibt Ultraschall eine Genauigkeit für hypophysären HAC von 80%. Ultraschall ist jedoch wichtiger zur Unterscheidung von hypophysär zu NNT. NN-Massen verändern Form, sieht runder aus, irregulär mit hypo- und hyperechoischen Bezirken. Nebennierenmassen können zu finden sein bei HAC (NNT-bedingt), Phäochromozytom, Hyperplasie, Metastasen, Granulome oder so genannte "Incidentalomas" (Zufallsbefund-oma).

MRI/CT: ZNS MRI nur indiziert bei neurologischen Symptomen (da meist Mikroadenome). Abdomen-CT gut zur Diagnose von Gefäßinvasion, aber nicht gut zur Unterscheidung zwischen benigne und maligne.

Komplikationen von HAC

Bluthochdruck
Pyelonephritis
Glomerulopathie
Diabetes mellitus

Thromboembolismus der Lunge
Pankreatitis
SARDS
Kongestives Herzversagen

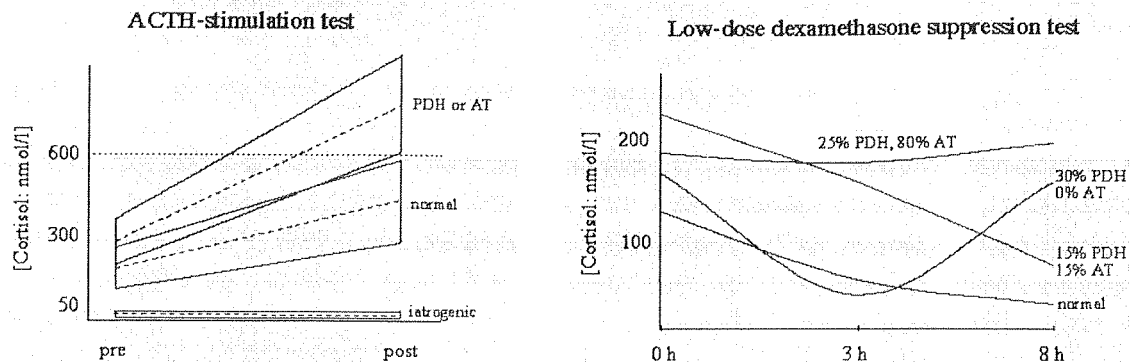
Bestätigende Tests

ACTH Stimulationstest: ideal zur Unterscheidung zwischen iatrogener von spontaner Form; schnell; gut um Basisdaten vor Therapie zu erlangen; ca. 50% der NNT sind falsch negativ; keine Unterscheidung zwischen hypophysärer von adrenerger Form. Sensitivität 80-85%, Spezifität 85-90%.

Low-dose dexamethason suppressions test (LDDST): z.T. gut zur Unterscheidung zwischen hypophysärem von adrenergem HAC. Dauert länger als ACTH-ST. Sensitivität 90-98%, Spezifität 40-60%.

Harn-Corticoid:Kreatinin-Quotient: Kortisol (und Abbauprodukte) wird über Nieren ausgeschieden, 24-h Harn ist aber in Praxis nicht sammelbar. Morgenurin ist ideal. Stress (Tierarztbesuch, etc.) hat negativen Einfluss auf Test. Nicht brauchbar zum Monitoring der medikamentellen Behandlung. Sensitivität: 90-99% Spezifität: 40-60%

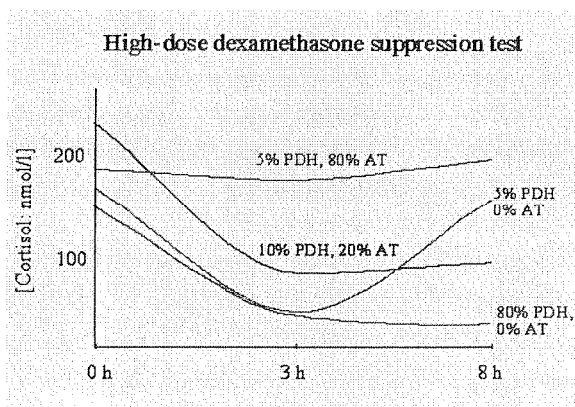
17-Hydroxyprogesteron: ein Steroidhormone zwischen Cholesterin und Kortisol. Nicht besser als Kortisol (evtl gut bei NNT?).



Unterscheidungstests

Endogenes ACTH: ACTH sehr labil (Proteasen zerstören eACTH), also ist sorgfältige Probenbearbeitung wichtig. Nicht zur Diagnose brauchbar. Tiefe Werte bei NNT, normale oder hohe Werte bei hypophysärem HAC.

High-dose dexamethason suppressions test: nur noch selten gebraucht. NNT schüttet Kortisol autonom aus (keine Suppression), aber auch 20-30% der hypophysären HAC supprimieren nicht nach 4h.



Abdomenultraschall: sehr gut zur Unterscheidung zwischen hypophysärem HAC und NNT, stark abhängig vom Untersucher.

3) Hypoadrenokortizismus (Addison)

Ätiologie

In erster Linie primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Autoimmunerkrankung, Idiopathisch, Lysodren-bedingt), selten durch ungenügende ACTH Ausschüttung (Neoplasie, Trauma).

Signalement

V.a. weibliche Hunde (70%), jung bis mittelalt (Durchschnitt 4.6 Jahre), alle Rassen aber Pudel und dtsch. Dogge vermehrt betroffen.

Klinik

Anorexie (84%)
Dünn (82%)
Lethargie (76%)
Erbrechen (61%)

Schwäche (51%)
Dehydration (35%)
Durchfall (28%)
Bradikardie (28%)

Meläna (22%)
Kollaps (12%)
Polyurie (10%)

Labor

Hämatologie: normozytäre normochrome, nicht-regenerative, lgr. Anämie,; Eosinophilie (ca. 10-20%)

Chemieprofil: klassischerweise Hyponatriämie (85-90%) und Hyperkaliämie (80-85%) mit Quotient $<27:1$. Zirka 10-15% der Hunde mit Hypoadrenokortizismus haben normale Elektrolyte! Azotämie (90%), Hypoglykämie (30%), Hyperkalzämie (30%)

Harmuntersuchung: Hypo- bis Isostenurie (trotz Azotämie) bedingt durch „medullary washout“

Andere Tests

Röntgen: Pfahlherz, Megaösophagus (selten!)

Elektrokardiographie: Hyperkaliämie hat Effekt auf Myokard. K^+ 5.6-6.5 mmol/l: Bradikardie (verkürztes Q-T Interval); K^+ 6.6-7.5 mmol/l: T-Wellen Veränderungen, verbreiteter QRS-Komplex; K^+ 7.0 - >8.5 mmol/l: P-Wellen Amplitutenabnahme, , vermindertes P-R Interval, Vorhofstillstand.

Blutdruck: Hypotension

Bestätigender test

ACTH Stimulationstest: Test der Wahl. Protokoll wie beim HAC. Sehr tiefer Kortisol-Basalwert und praktisch keine Stimulation.

Endogenes ACTH (Messung siehe HAC): hilft zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hypoadrenokortizismus.

Effekte der lokalen Glucocorticoidverabreichung

Getu Abraham

Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät,
Universität Leipzig

Topische Glucocorticoide (GC) werden sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin weit verbreitet zur Behandlung verschiedener Erkrankungen insbesondere allergischer und entzündlicher Genese, wie z.B. atopische Dermatitis, Otitis externa, Asthma bronchiale eingesetzt. Deren lokale Langzeitanwendung sollte gegenüber oralen und parenteralen GC-Formulierungen hinsichtlich geringerer systemischer Nebenwirkungen von Vorteil sein. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass topische GC nach transkutaner Resorption den Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) negativ beeinflussen. Darüber hinaus sollen solche GC-Präparate unabhängig vom Applikationsort den Stoffwechsel, die Leberfunktion, die Empfindlichkeit gegenüber Insulin und auch die Hypophysen-Hypothalamus-Schilddrüsen-Achse (HHSA) beeinträchtigen. Daher sollte der Einfluss von topisch verabreichtem Dexamethason auf die basale und ACTH-stimulierte Cortisolfreisetzung sowie auf Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel und mögliche Beeinträchtigungen des endokrinen Pankreas und der Schilddrüsenfunktion beim Hund geprüft werden.

10 Beagle-Hunde wurden zweimal täglich in therapeutischer Dosis mit dexamethasonhaltigen Präparaten im äußeren Gehörgang bzw. auf der Haut (als Blindstudie und Placebo-kontrolliert) über 21 Tage behandelt. Vor, während und nach dem Ende der Behandlung wurden die Konzentrationen von Cortisol (basal und ACTH-stimuliert), Insulin und Schilddrüsenhormonen (Triiodthyronin = T_3 und Thyroxin = T_4) im Blutplasma sowie die hämatologischen und blutchemischen Parameter im Plasma/Serum bestimmt.

Innerhalb der ersten 12 Tage nach Behandlungsbeginn mit ototopischer bzw. dermalen Dexamethasonapplikation war bei allen Hunden eine deutliche therapiebedingte Abnahme der endogenen Cortisolproduktion (auf $< 10\%$ der Ausgangswerte vor Behandlungsbeginn) festzustellen, und blieb auf diesem niedrigen Niveau bis zum Versuchsende am Tag 20. Der ACTH-Stimulationstest (Ohrpräparat) am 12. Tag der Behandlung zeigte einen signifikant geringeren Anstieg des Cortisolspiegels ($< 50\%$) als vor der Behandlung. 7 bis 10 Tage nach Beendigung der Ohr- bzw. Hautbehandlung war die Cortisolsuppression teilweise reversibel, dennoch war die basale und ACTH-stimulierte (Ohrpräparat) Cortisolfreisetzung noch nicht auf die Ausgangswerte vor Behandlung zurückgekehrt. Während der Behandlungsperiode wurde nach ototopischer bzw. dermalen Glucocorticoidapplikation ein signifikanter Anstieg des Insulins um mindestens 50% im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn festgestellt, während der Serumglucosegehalt bei beiden Behandlungsformen nahezu unverändert blieb. In der Behandlungsphase waren die Konzentrationen von T_3 leicht und die von T_4 stark (auf ca. 50% der Ausgangswerte) erniedrigt. Eine Woche nach Ende der Ohr- bzw. Hautbehandlung wurden für die Insulinkonzentration bereits wieder Werte wie vor der Behandlung gemessen, während die Konzentrationen von T_3 und T_4 analog zu Cortisol noch nicht wieder ihr Ausgangsniveau erreicht hatten. Während der Behandlungsphase mit ototopischem und dermale Dexamethason zeigte sich bei den hämatologischen Parametern ein tendenzieller, nicht signifikanter Abfall von Lymphozyten. Signifikant erhöhte Serumaktivitäten der alkalischen Phosphatase (ALP), γ -Glutamyl-Transferase

(GGT), Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) wurden am Tag 12 und 20 der Behandlung festgestellt, und waren innerhalb von 10-14 Tagen nach Beendigung der Behandlung reversibel.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach topischer Applikation beider Dexamethason-haltiger Präparate in therapeutischer Dosis, eine perkutane Resorption in einem Umfang stattfindet, die zu einer nahezu vollständigen Suppression der HHNA- und Nebennierenrindenaktivität sowie der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse-Funktion (HHSA) führt. Die Ergebnisse belegen ferner, dass eine topische Verabreichung schwach wirksamer Dexamethasonformulierungen beim Hund auch zu nachweisbarer Beeinflussung der Leberfunktion führt. Deshalb sollte bei topischer Glucocorticoidapplikation, insbesondere bei der Langzeittherapie z.B. bei atopischer Dermatitis oder Otitis externa bei Kleintieren die unerwünschte systemische Suppression des endokrinen Systems, insbesondere im Hinblick auf verminderte Stressbelastbarkeit berücksichtigt werden, während die Veränderungen des Blutbildes und verschiedener Leberenzyme nur bedingt von klinischer Relevanz zu sein scheinen.

Funktionsstörungen der Schilddrüse

A. Moritz

Klinik für Kleintiere, Justus-Liebig-Universität Gießen

Schilddrüsendysfunktionen äussern sich entweder als Hypo- oder als Hyperthyreose. Während bei **Hunden** meist eine **Hypothyreose** vorkommt, erkranken **Katzen** am häufigsten an einer **Hyperthyreose**.

Die häufigste Ursache der Hypothyreose des Hundes ist ein progredienter, durch immun-vermittelte Prozesse oder eine idiopathische Atrophie ausgelöster Verlust von funktionell aktivem Schilddrüsengewebe. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Produktion von T4- und T3. Anfänglich führt dies kompensatorisch zu einer gesteigerten TSH-Sekretion aus der Hypophyse, was über eine Stimulation des Restgewebes dazu führt, dass die T4- und T3-Konzentrationen im Referenzbereich bleiben. Die in unterschiedlichem Ausmaß auftretenden klinischen Symptome einer manifesten Hypothyreose (T4↓ und T3↓) sind mannigfaltig: Apathie, Schwäche, Kälteintoleranz, Schuppen, stumpfes Fell, übermäßiges Haaren bis Alopezie, Hyperpigmentierung, Otitis, Hautverdickung, sekundäre Pyodermie, Gewichts-zunahme ohne Polyphagie, periphere Neuropathie, Bradykardie, Obstipation und Lipidablagerungen in die Kornea sowie nicht-regenerative Anämie, Hypercholesterin-ämie und erhöhte Leberenzymaktivitäten im Blutplasma. Die Diagnose einer Hypothyreose ist nicht trivial, weil einerseits die klinischen Symptome unspezifisch sind und andererseits die Hormonkonzentrationen durch nicht-thyroidale Erkrankungen beeinflusst werden können und die Testverfahren unterschiedliche Sensitivität und Spezifität aufweisen. Üblicherweise nutzt man labordiagnostisch die Bestimmung der Gesamt-T4- und endogenen cTSH-Konzentration. Vereinfacht gesagt schließt ein T4-Wert im Referenzbereich eine Hypothyreose weitgehend aus, Hunde mit manifester Hypothyreose zeigen erniedrigte T4-Konzentrationen bei gleichzeitig erhöhtem cTSH. Die Therapie einer Hypothyreose erfolgt durch die Applikation von Thyroxin (20 µg/kg 2x täglich p.o.).

Die Hyperthyreose der Katze ist typischerweise eine multisystemische Erkrankung der älteren Katze, deren Ursache in einer multinodulären adenomatösen Hyperplasie, einem Adenome oder selten Karzinom mit einer übermäßigen Produktion von T4 und T3 liegt. Die Pathogenese der knotigen Veränderungen ist nicht vollständig geklärt. Neben Zusammenhänge mit kommerziellem Futter, Katzenstreu und anderen Umgebungseinflüssen werden genetische Faktoren (Mutationen im c-ras Onkogen) diskutiert, die zu unregulierten mitotischen Stimuli auf die thyreoidalen Zellen führen. Klinische Symptome der feline Hyperthyreose sind: stumpfes Haarkleid, Gewichtsverlust, PU/PD, Erbrechen, Diarrhoe sowie Tachykardie, systolische Herzgeräusche und Herzmuskelhypertrophie aber auch Anorexie und Apathie. Labordiagnostisch findet man neben einem Stressleukogramm eine Erhöhung von einem oder mehreren Leberenzymen (ALT, AST, ALP). Erhöhte Schilddrüsenhormone bedingen eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), weshalb eine gleichzeitig bestehende chronische Niereninsuffizienz „maskiert“ sein kann. Die Diagnose einer Hyperthyreose kann einerseits durch Palpation der Schilddrüse (je grösser die Schilddrüse ist, desto eher ist eine Hyperthyreose vorhanden) und anhand eines erhöhten T4-Blutspiegels gestellt werden. Die Therapie erfolgt mittels Thyreostatika (Methimazol und Carbimazol, z.B. 5 mg/Katze 2 x tägl. p.o.), Thyreoidektomie oder Radioiod-Therapie. Die Auswahl, welches Behandlungsverfahren im Einzelfall zu Anwendung kommt, erfolgt unter anderem aufgrund des Gesundheitszustandes der Katze, der Verfügbarkeit, der Erfahrung sowie anhand der Vorlieben des Besitzers bzw. der Katze (z.B. Tabletten möglich?).

Teil 2

Moderation: Katrin Hartmann, München

Claudia Reusch, Zürich
Diabetes Mellitus bei Hund und Katze

Susi Arnold, Zürich
Pathophysiologie und Therapie der Harninkontinenz beim Hund

Kaffepause 15:15 – 16:15

Diabetes mellitus bei Hund und Katze

Claudia E. Reusch

Clinic for Small Animal Internal Medicine, University of Zurich

Der Diabetes mellitus ist neben dem Cushing-Syndrom beim Hund und der Hyperthyreose bei der Katze die häufigste Endokrinopathie. Beim Hund entsteht der Diabetes mellitus nach neueren Studien vor allem durch immun-vermittelte Zerstörung der Beta-Zellen, ähnlich dem Typ 1 Diabetes des Menschen, Zerstörung der Beta-Zellen durch Pankreatitis und im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz (z.B. im Diöstrus oder bei einem Hyperadrenokortizismus). Die meisten Katzen leiden unter einem Diabetestyp, der dem humanen Typ 2 Diabetes sehr ähnlich ist. Wie beim Menschen ist die Insulinresistenz auch bei der Katze mit grosser Wahrscheinlichkeit multi-faktoriell. Einer der wichtigsten Auslöser scheint Übergewicht zu sein, Medikamente wie Glukokortikoide und Progestagene beeinflussen die Insulinsensitivität ebenfalls negativ. Die gestörte Beta-Zellfunktion ist zum Teil durch fibrillenartige Ablagerung von Amylin bedingt. Ein anderer Faktor, der zum Abfall der Insulinsekretion beiträgt, ist die sogenannte Glukosetoxizität. Dieses Phänomen bedeutet, dass eine Hyperglykämie per se negative Auswirkungen auf die Beta-Zellen und die Insulinsekretion hat. Zu Beginn sind diese Auswirkungen funktioneller Natur und reversibel, bei längerem Bestehen einer Hyperglykämie entwickeln sich irreversible Schäden. Die Reversibilität der Glukosetoxizität erklärt die transienten Diabetesverläufe, die bei Katzen beobachtet werden können.

Die Erkrankung betrifft in der Regel Tiere in der zweiten Lebenshälfte, Hunde sind überwiegend weiblich, Katzen überwiegend männlich. Der Ernährungszustand kann - je nach „Ausgangslage“ des Patienten sowie Dauer und Schweregrad des Diabetes - von adipös bis mager sein. Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust trotz Polyphagie gelten als Leitsymptome. Im Unterschied zum Hund entwickeln Katzen nur äusserst selten eine diabetische Katarakt. Relativ häufig ist dagegen eine diabetesbedingte Neuropathie, welche sich bevorzugt an den Hintergliedmassen manifestiert und durch Schwäche, Muskelatrophie sowie plantigradem Gang gekennzeichnet ist.

Bei der diagnostischen Aufarbeitung sollten drei Aspekte Berücksichtigung finden: 1. Absicherung der Diabetes-Diagnose, 2. Untersuchungen im Hinblick auf begleitende Veränderungen bzw. Erkrankungen (z.B. bakterielle Harnwegsinfektion), 3. Untersuchungen im Hinblick auf Diabetes-auslösende Ursachen (z.B. Diöstrus).

Beim Hund ist eine Hyperglykämie beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Bei der Katze hingegen kann eine Hyperglykämie auch durch eine Stresshormonausschüttung auftreten. Oftmals ist die Blutglukosekonzentration dabei nur mässig erhöht ($< 15 \text{ mmol/l}$ oder $< 270 \text{ mg/dl}$), jedoch können auch höhere Konzentrationen vorkommen. In einer kürzlich an unserer Klinik durchgeführten Studie hatten 12% der Katzen mit Stresshyperglykämie Blutglukosekonzentrationen $> 15 \text{ mmol/l}$. In solchen Fällen ist dann auch oft eine Glukosurie nachweisbar. Für die Differenzierung zwischen diabetischer und stressbedingter Hyperglykämie kann die Fructosaminmessung herangezogen werden.

Die Therapie sollte unmittelbar nach der Diagnosestellung erfolgen. Sie besteht aus einer Ovariohysterektomie bei Hündinnen, der Applikation von mittellang wirksamem Insulin zweimal täglich (Caninsulin, initial beim Hund etwa 0.5 U/kg 2x tägl., bei Katzen bis 4 kg 1 U/Katze 2x täglich, ab etwa 5 kg 2 U/Katze 2x täglich) sowie diätetischen Massnahmen. Beim Hund gelten momentan rohfaserreiche Diäten als Futtermittel der Wahl. Bei der Katze hat sich gezeigt, dass der Einsatz von Diäten mit stark reduziertem Kohlenhydratgehalt sehr günstig ist. Damit konnten wir die Rate von transienten Diabetesverläufen von früher 20 – 30% auf 50 – 70% steigern.

Pathophysiologie und Therapie der Harninkontinenz beim Hund

Arnold Susi, Reichler Iris, Hubler Madeleine,
Department für Kleintiere, Abteilung Kleintierfortpflanzung, Vetsuisse-Fakultät Universität
Zürich

Unter Harninkontinenz (HI) versteht man den unwillkürlichen Verlust von Urin. Bei sexuell intakten Hündinnen kommt HI selten vor (0-1 %)(1), bei kastrierten Hündinnen dagegen beträgt die Inzidenz bis zu 20 % (2). Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist eine erworbene Verschlussunfähigkeit der Harnröhre nach Kastration (3).

Der kausale Zusammenhang zwischen der Entfernung der Ovarien und UI ist gesichert (4). Nach wie vor ist aber nicht klar, welche Mechanismen nach der Kastration die UI auslösen. Ursprünglich wurde eine Östrogendefizienz als Ursache in Betracht gezogen (5). Diese Hypothese widerspricht jedoch diversen Beobachtungen. So haben z.B. Hündinnen, bei denen der Östrus durch Verabreichung von Depotgestagenen unterdrückt wird, kein erhöhtes Risiko für HI, obwohl die Behandlung zu einer Ovaratrophie führt (6) und sich der Östradiolspiegel auf basalem Niveau einstellt (7).

Eine weitere Folge der Kastration ist der Anstieg der Gonadotropinkonzentrationen im Plasma, weil die negative Rückkoppelung durch die Ovarien ausbleibt (8). Rund 42 Wochen nach Ovariectomie ist das Plateau erreicht, wobei der FSH-Spiegel 17mal, der LH-Spiegel 8mal höher liegen als die Ausgangswerte (9). Es stellte sich die Frage, ob die erhöhten FSH- und LH-Spiegel für die hohe Inzidenz der HI bei kastrierten Hündinnen verantwortlich sein könnten. Im positiven Fall wäre zu erwarten, dass bei betroffenen Hündinnen die Verabreichung von GnRH-Depotpräparaten, die via Downregulation von GnRH-Rezeptoren im HVL zu einer Absenkung der Gonadotropinspiegel führen, erfolgreich ist. Tatsächlich konnte bei insgesamt 7 von 13 Hündinnen mit HI durch Injektion von GnRH-Depotanaloga Kontinenz für durchschnittlich 247 Tage erzielt werden (10). Ob allerdings der Therapieerfolg auf einer Absenkung der Gonadotropinspiegel beruht, ist fraglich, denn die Gonadotropinkonzentrationen von erfolgreich und nicht erfolgreich behandelten Hündinnen unterscheiden sich nicht (11). Möglicherweise hat GnRH eine direkte Wirkung auf den ableitenden Harntrakt, wobei der Therapieerfolg jedoch nicht auf einer Normalisierung der urethralen Sphinkterinkompetenz beruht (11). Neuere Untersuchungen an Beaglehunden lassen vermuten, dass GnRH die Funktion der Harnblase moduliert (12).

Die GnRH-Behandlung von Hündinnen mit HI ist hauptsächlich für die Abklärung der pathophysiologischen Mechanismen interessant. Für Patienten mit HI bleibt die Therapie erster Wahl die Behandlung mit Alpha-adrenergika (Phenylpropanolamin / Ephedrin). Diese führen zu einer Steigerung des urethralen Ruheverschlusses und zu Kontinenz in über 90 % der Fälle. Bei ungenügendem Therapieerfolg kann die kombinierte Gabe von Alpha-adrenergika mit Östrogenen oder Flavoxat versucht werden. Für renitente Fälle stehen diverse chirurgische Behandlungsmethoden zur Verfügung, von denen sich hauptsächlich die Kolposuspension (13), die Urethropexie (14) und die endoskopische Kollageninjektion (15) durchgesetzt haben und in 50 - 75 % der Fälle erfolgreich sind.

Literatur: 1. Thrusfield, Holt and Muirhead (1998) J Small Anim Pract 39:559-566. 2. Arnold et al. (1989) Schweiz Arch Tierheilk 131:259-263. 3. Rosin and Barsanti (1981) JAVMA 178:814-822. 4. Thrusfield (1985) Vet Rec 116:695. 5. Finco, Osborne and Lewis (1974) Vet Clin North Am 4:501-516. 6. El Etreby (1979) Cell Tissue Res 200:229-243. 7. De Bosschere et al. (2002) Theriogenology 58:1209-1217. 8. Olson, Mulnix and Nett (1992) Am J Vet Res 53:762-766. 9. Reichler et al. (2004) Theriogenology 62:1391-1402. 10. Reichler et al. (2003) Theriogenology 60:1207-1216. 11. Reichler et al., Theriogenology, submitted Dez. 05. 12. Reichler et al., Theriogenology, submitted Jan. 06. 13. Holt, J Small Anim Pract 26:237-246, 1985. 14. White, J Small Anim Pract, 42: 481-486, 2001. 15. Arnold et al. (1996) Small Anim Pract 37:163-168.

Teil 3

Moderation: Ingo Nolte, Hannover

Bernd Hoffmann, Gießen

Grundlage der Anwendung von Antigestagenen bei kleinen Haustieren

Axel Wehrend, Gießen

*Praktische Erfahrung mit der Anwendung von Antigestagenen bei Hund
und Katze*

Eva Wilhelm, Gießen

Zur hormonellen Kastration des Rüden

Grundlagen der Anwendung von Antigestagenen bei kleinen Haustieren

B. Hoffmann

Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit
Tierärztlicher Ambulanz, Justus-Liebig-Universität Gießen

Als Gestagene werden Stoffe bezeichnet, die für Vorbereitung und Erhaltung einer Schwangerschaft essentiell sind. Wichtigstes körpereigenes Gestagen ist das zur Gruppe der C21 Steroide gehörende Progesteron. Haupt-Syntheseorte beim nicht graviden Tier sind der präovulatorische Follikel und das Corpus luteum cyclicum, beim graviden Tier das Corpus luteum graviditatis und – in Abhängigkeit von der Spezies – die Plazenta. So übernimmt z.B. beim Meerschweinchen im Verlauf der Gravidität die Plazenta die Rolle des wichtigsten Progesteronproduzenten, während diese bei Hund, Katze, aber auch z.B. dem Frettchen, dem Corpus luteum graviditatis zukommt. Als lipophile Substanz passiert Progesteron die Zellmembran und erreicht auf diesem Wege seine in den Zellkernen der Zielzellen gelegenen nuklearen Rezeptoren. Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um eine hoch konservierte Familie von Transkriptionsfaktoren, wobei in der Regel mehrere und auch von unterschiedlichen Genen kodierte Isoformen vorliegen; für den Progesteronrezeptor wurden bisher drei Isoformen (A, B, C) beschrieben. Entscheidend für die Wirkung ist, dass nach Rezeptordimerisierung, Abspaltung von Heatschockproteinen und einer Phosphorylierung, die Bindung mit den sogenannten Hormone Response Elements (HRE) der DNA erfolgt, wodurch letztendlich die Transkription und damit die hormonelle Wirkung eingeleitet wird. Antagonistisch wirksame Rezeptorblocker binden ebenfalls an den Rezeptor, ohne dass jedoch die nachfolgende Transkription eingeleitet wird; in Abhängigkeit vom Organ und der dort jeweils exprimierten Rezeptorisoform muss jedoch zwischen einer kompletten und einer nur teilweisen antagonistischen Wirkung unterschieden werden. Entscheidend für das Erreichen einer antagonistischen Wirkung ist weiterhin, dass der Hormonantagonist in mindestens äquimolaren Konzentrationen zum eigentlichen Ligand, also z. B. Progesteron, vorliegt.

Progesteron nimmt eine zentrale Stellung in der neuroendokrinen Regelung der Fortpflanzung ein. Es wirkt sowohl negativ rückkoppelnd auf die zentralnervösen, übergeordneten Organe Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen, gleichzeitig übt es eine spezifische, regulative Wirkung auf den weiblichen Genitaltrakt aus. Progesteron bewirkt dort

- eine Schließung der Zervix am Ende bzw. nach Abschluss des Östrus,
- eine Umstellung des Endometriums von der Proliferations- in die Sekretionsphase
- eine Aufhebung der östrogenen Wirkung am äußeren Genitale und am Vaginalepithel

- eine Steuerung von Motilität und sekretorischer Aktivität des Eileiters als Voraussetzung für einen erfolgreichen Transport des Befruchtungsproduktes von der Ampulle in den Uterus bzw. die Uterushörner und
- eine Hemmung der Kontraktilität des Myometriums (zur Sicherung der Aufrechterhaltung der Gravidität).

Weiterhin ist davon auszugehen, dass dem Progesteron im Corpus luteum selbst eine Rolle als parakrin/autokrin wirksamer Regelfaktor zukommt.

Am Beispiel von Mifipreston, einer Schwesterverbindung von Aglepriston, konnte in Modelluntersuchungen an ovariohysterektomierten Hündinnen die antigestagene Wirkung dieser Stoffgruppe auch beim Hund eindeutig belegt werden. Aufbauend auf diesen Beobachtungen und Überlegungen wurde in eigenen Untersuchungen die Wirksamkeit von Aglepriston bei der konservativen Behandlung der Pyometra beim Hund, der Geburtseinleitung und der Behandlung der Fibroadenomatose der Katze, einer Progesteron-induzierten Krankheit, überprüft.

In allen dazu durchgeführten Pilot- und Modellversuchen zeigte sich, dass die theoretischen Überlegungen zutrafen und therapeutische Erfolge erzielt werden konnten. Dies gilt für die Behandlung der Pyometra einer ansonsten ovar-intakten Hündin während des Diöstrus (Metöstrus), die Geburtseinleitung der Hündin bei gleichzeitiger Anwendung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ bzw. Oxytocin, sowie die Behandlung der Fibroadenomatose der Katze unter Beachtung entsprechender Dosierungsintervalle.

In der Veterinärmedizin haben sich damit neue Behandlungsmöglichkeiten beim Kleintier erschlossen. Wie immer setzt jedoch auch hier die Anwendung des Wirkstoffes eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung voraus, da nur bei richtiger Diagnose mit einem entsprechenden therapeutischen Erfolg gerechnet werden kann.

Praktische Erfahrungen mit der Anwendung von Antigestagenen bei Hund und Katze

Axel Wehrend

Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen

In Deutschland steht mit dem Wirkstoff Aglepristone ein für die Hündin zum Trächtigkeitsabbruch zugelassenes Antigestagen zur Verfügung. Neben dem Einsatz zur Nidationsverhütung und Abortinduktion bestehen mittlerweile Erfahrungen in der Behandlung progesteronabhängiger oder -assoziierter Erkrankungen und der Beeinflussung physiologischer Fortpflanzungsfunktionen. So ergeben sich für die Hündin und die Katze folgende Einsatzgebiete: Nidationsverhütung, Abortinduktion, Geburtseinleitung, konservative Behandlung der Pyometra und der feline Fibroadenomatose. Für alle Indikationen ist es wichtig, die Dosierung und das Applikationsintervall von 24 Stunden einzuhalten, um eine Sättigung der Progesteronrezeptoren zu gewährleisten. Viele Behandlungsmisserfolge lassen sich auf Missachtung dieser Grundsätze zurückführen.

Trächtigkeitsabbruch: Je früher eine Behandlung erfolgt, desto geringer ist die Gefahr einer unvollständigen Expulsion von Uterusinhalt. Aus diesem Grund sollte auf eine Abortinduktion ab dem 35. Tag nach der Bedeckung zu verzichtet werden oder in Kombination mit Prostaglandinen erfolgen, um die Uterusentleerung zu fördern. Eine Behandlung bis zum 25. Tag ist bei der Hündin meist nicht mit klinischen Symptomen verbunden, wohingegen die Katze aufgrund ihrer spezifischen Plazentationsverhältnisse häufig blutigen Ausfluss zeigt. Bei der Nidationsverhütung ist zu beachten, dass diese nicht zu früh nach der Bedeckung erfolgt. Dauert die Duldung länger an, so kann sich bei einer zweiten Belegung nach Behandlung eine Gravidität einstellen. Vor der Medikamentengabe sollte daher das Ende der Läufigkeit abgewartet werden. Bei der Katze ist zudem zu beachten, dass sich wenige Tage nach der Nidationsverhütung eine erneute fertile Rolligkeit einstellt. Es ist ratsam, den Erfolg der Behandlung sonographisch zu überprüfen.

Geburtseinleitung: Ein großes Problem stellt die hohe Variabilität der Gestationsdauer bei der Hündin dar. Da die Konzeption in der Regel nicht am Tag der Bedeckung stattfindet, die Spermien sind etwa sieben Tagen im weiblichen Genitale befruchtungsfähig, besteht leicht die Gefahr, eine Geburt zu früh einzuleiten. Eine Geburtseinleitung sollte nur bei strenger Indikationsstellung ab dem 68. Tag nach der letzten Bedeckung erfolgen.

Pyometra: Diese Gynäkopathie wird in der Regel im Metöstrus klinisch manifest. Die über dem Basalniveau liegenden Progesteronkonzentrationen verhindern effektive Uteruskontraktionen und im Falle der geschlossenen Pyometra eine Zervixöffnung. Durch Ausschaltung der Progesteronwirkung wird eine Entleerung des Cavum uteri ermöglicht. Von einer konservativen Behandlung sollten Hündinnen ausgeschlossen werden, die zu Rezidiven neigen. Dies sind Tiere, bei denen endokrin aktive Ovarialzysten festgestellt werden können und die bereits wiederholt Unregelmäßigkeiten in der Läufigkeit aufgewiesen haben.

Feline Fibroadenomatose: Durch Blockierung der Progesteronwirkung kommt es zu einer langsamen Rückbildung des Gesäuges, die sich über 4 Wochen hinziehen kann. Eine gleichzeitig bestehende Trächtigkeit wird abgebrochen. Entwickelt sich die Erkrankung nach der Gabe von Depotgestagenen, muss die Antigestagentherapie solange wiederholt werden, bis der Wirkspiegel der Depotgestagene abfällt.

Zur hormonellen Kastration des Rüden

Eva Wilhelm, Gießen

Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit
Tierärztlicher Ambulanz, Justus-Liebig Universität Gießen

Die Unterbindung der Fortpflanzung sowie die Beeinflussung androgen-abhängiger Erkrankungen, z.B. der Prostata, und Verhaltensweisen, sind Hauptindikation für die Kastration eines Rüden. Zur Anwendung kommt im Allgemeinen die chirurgische Kastration, die Frage nach der hormonellen Kastration als Alternative hat jedoch in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Ursachen dafür sind unterschiedlicher Natur, wie z.B. die persönliche Einstellung der Tierhalter, Aspekte des Tierschutzes und die Art der Nutzung des Hundes; medizinische Gründe ergeben sich insbesondere aus einem erhöhten Narkoserisiko, z.B. bei älteren Rüden mit Herz- oder Niereninsuffizienz. Auch die Angst vor mit einer Kastration möglicherweise verbundenen Nebenwirkung (Adipositas, Haarkleidveränderungen, Verhaltensänderungen, Inkontinenz,) veranlasst viele Besitzer, die reversible hormonelle Kastration vorzuziehen.

Die hormonelle, nicht-chirurgische Kastration beruhte bisher vorwiegend auf der Anwendung von Gestagenen (z.B. Tardastrex®, Firma Pfizer, Wirkstoff: Delmadinonacetat). Zugrunde liegt dabei die negativ rückkoppelnde Wirkung dieser Wirkstoffgruppe auf das Hypothalamus-Hypophysen-System, die eine Hemmung der Gonadotropin-Releasing-Hormon- (GnRH) und damit der LH- und FSH-Freisetzung bewirkt, was eine Suppression der Hodenfunktion zur Folge hat. Aufgrund der geschlechtsspezifischen Differenzierung des ZNS ist die Anwendung von Gestagenen beim Rüden jedoch deutlich weniger wirksam als bei Hündinnen (Selmann et al., 1997; England 1997), auch können in Abhängigkeit von dem angewandten Gestagen Nebenwirkungen (iatrogenes Cushing's Syndrom, Diabetes mellitus) nicht ausgeschlossen werden (Kooistra, Okkens 2001).

Eine weitere Möglichkeit, die Wirkung körpereigener Androgene zu beeinflussen, stellt die Anwendung von Androgen-Rezeptorblockern (z.B. Androcur®, Wirkstoff: Cyproteronacetat) bzw. die Hemmung der 5 α -Reduktase (z.B. Proscar®, Wirkstoff Finasteride) dar; diese Stoffe bewirken eine Blockade bzw. Teilblockade der androgenen Wirkung in den Zielorganen, ohne damit die Gonadenfunktion selbst zu beeinflussen (Tsutsui et al., 2000; Iguer Ouada, Verstegen, 1997; Sirinarumitr et al., 2001).

Neueren therapeutischen Ansätzen liegt eine gezielte Ausschaltung des hypothalamischen Regelfaktors GnRH zugrunde. Zur Anwendung bei Rind und Schwein stehen dafür in einigen

Ländern GnRH-Vaccine (aktive Immunisierung) zur Verfügung (Thompson, 2000; Zeng et al., 2001). Eine analoge Anwendung bei Hund und Katze ist derzeit trotz umfangreicher Untersuchungen nicht praktikabel (Ladd et al. 1994).

Eine weitere Möglichkeit der Ausschaltung von GnRH ergibt sich aus der Anwendung neu entwickelter GnRH-Antagonisten, wie sie in die Humanmedizin Eingang gefunden haben. Im Hinblick auf die bei der Präparateentwicklung beobachteten Nebenwirkungen (Ausschüttung von Histaminen; Padula 2005) und die bisher verfügbaren Darreichungsformen, liegen verwertbare Erfahrungen beim Kleintier bisher jedoch nicht vor.

Analog zur Situation in der Humanmedizin hat sich jedoch auch in der Veterinärmedizin nach eigenen Erfahrungen die Anwendung von GnRH-Analoga zur Downregulation der GnRH-Rezeptoren als ein Verfahren zur reversiblen „hormonellen“ Kastration von Rüden bewährt. Wirkstoffträger sind slow-release Implantate; da GnRH die Expression seiner eigenen Rezeptoren via Mechanismen der Up- und Downregulation reguliert, bewirkt eine konstante Wirkstofffreisetzung einen zumindest teilweisen Verlust der GnRH-Rezeptoren (Paramo et al. 1993; Vickery et al., 1998).

In ersten, eigenen Studien mit dem humanmedizinischen GnRH-Analoga Profact® Depot (Wirkstoff: 6,6 mg Buserelinacetat) kam es nach einem anfänglichen Testosteronanstieg innerhalb von ca. 15 Tagen zu einem Abfall der Testosteron- und Estradiolkonzentration auf Basalniveau (Riesenbeck et al. 2002). Die Behandlung führte weiterhin zu einer Abnahme der Prostata- (71 %) und Hodengröße (57%) sowie zu einem Sistieren der Spermatogenese. Typische kastrationsbedingte Nebenwirkungen wie z.B. Haarkleidveränderungen oder Adipositas konnten z.T. beobachtet werden, Meldungen über Inkontinenz erfolgten jedoch nicht. Gemessen an der Testosteronkonzentration und dem Verhalten ergab sich eine mittlere Wirkdauer von ca. 250 Tagen, der Anstieg der Testosteronwerte auf Ausgangsniveau erfolgte innerhalb von ca. 40 Tagen. In einer nachfolgenden offenen klinischen Studie konnten diese Effekte bestätigt werden. Bei richtiger Indikationsstellung zeigte sich eine hohe Wirksamkeit, wobei auch nach wiederholter Anwendung kein Wirkverlust eintrat. Seitens der Patientenbesitzer ergab sich eine hohe Akzeptanz der Behandlungsmethode.

Derzeit befindet sich ein speziell für die Veterinärmedizin vorgesehenes und wieder entfernbares GnRH-Implantat (Gonazon®, Intervet; Wirkstoff: Azagly-Nafarelin) zur Downregulation in der klinischen Erprobung. Die in einem Pilotversuch erhaltenen Ergebnisse zeigen eine Wirksamkeit zwischen 8 bis > 12 Monate; nach Entfernung des Implantates zu einem früheren Zeitpunkt (180 Tage) waren nach durchschnittlich 7.6 ± 2.7 Wochen die Testosteronausgangskonzentrationen wieder erreicht, die Spermatogenese hatte sich nach 27 ± 2.3 Wochen wieder normalisiert.

Referenten:

Abraham, Dr. Getu

Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie

An den Tierkliniken 15, R. 202G

04103 Leipzig

Tel.: (0341) 97-38134

Fax: (0341) 97-38149

Email: gabraham@vetmed.uni-Leipzig.de

Arnold, Prof. Dr. med.vet. S.

Department für Kleintiere,

Abteilung Kleintierfortpflanzung

VETSUISSE-Fakultät Universität Zürich

Winterthuerstr. 260

8057 Zürich

Schweiz

Tel.: 0041/1/6358250

Fax: 0041/1/6358904

Email: sarnold@vetclinics.unizh.ch

Hoffmann, Prof. Dr. Dr. h.c Bernd

Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der
Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz

Professur für Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung II

Frankfurter Straße 106

35392 Gießen

Tel.: (0641) 99-38704

Fax: (0641) 29328

Email: bernd.hoffmann@vetmed.uni-giessen.de

Moritz, HD Dr. med. vet. Andreas

Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Kleintiere, Innere Medizin

Frankfurter Straße 126

35392 Gießen

Tel.: (0641) 99-38663

Fax: (0641) 99-38609

Email: Andreas.Moritz@vetmed.uni-giessen.de

Neiger, Prof. Dr. med. vet. Reto

Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Kleintiere, Innere Medizin

Frankfurter Straße 126

35392 Gießen

Tel.: (0641) 99-38600

Fax: (0641) 99-38609

Email: Reto.Neiger@vetmed.uni-giessen.de

Reusch, Prof. Dr. Claudia
Dipl. ECVIM-CA
Clinic for Small Animal Internal Medicine
University of Zurich
Winterthurerstr. 260
8057 Zürich
Switzerland
Tel.: 0041/1/6358301
Fax: 0041/1/6358930
Email: creusch@vetclinics.unizh.ch

Wehrend, PD Dr. Axel
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit
Tierärztlicher Ambulanz
Professur für Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung I
Frankfurter Straße 106
35392 Gießen
Tel.: (0641) 99-38725
Fax: (0641) 99-38709
Email: Axel.Wehrend@vetmed.uni-giessen.de

ab 1. April 2006
Ambulatorische und Geburtshilfliche Tierklinik
An den Tierkliniken 29
04103 Leipzig
Tel.: (0341) 97-38492
Email: wehrend@vetmed.uni-leipzig.de

Wilhelm, Dr. Eva
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit
Tierärztlicher Ambulanz
Professur für Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung II
Frankfurter Straße 106
35392 Gießen
Tel.: (0641) 99-38742
Fax: (0641) 29328
Email: Eva.Engel@vetmed.uni-giessen.de

Moderatoren:

Hartmann, Prof. Dr. Katrin
Medizinische Kleintierklinik
LMU München
Veterinärstr. 13
80539 München
Tel.: 089/2180-2653
Fax: 089/2180-16501
Email: hartmann@uni-muenchen.de

Hoffmann, Prof. Dr. Dr. h.c Bernd
Siehe Referenten

Nolte, Prof. Dr. Ingo
Klinik für Kleine Haustiere
TiHo Hannover
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover
Te.: (0511) 856-7251