

Prolaktin-Inhibitoren

Ansatzpunkte für neue Managementroutinen

Rupert M. Bruckmaier
Abt. Veterinär-Physiologie
Vetsuisse Fakultät, Universität Bern

AFEMA Tagung Bern, 9./10. Februar 2017

Themen

- Bedeutung von Prolaktin bei den Wirbeltieren
- Aufgaben von Prolaktin in der Laktation
- Wechselbeziehung Prolaktin – Prolaktin-Rezeptor
- Hemmung der Prolaktin-Freisetzung
- Mögliche Management-Anwendungen

Prolaktin bei den Wirbeltieren

- Proteohormon aus dem Hypophysenvorderlappen
- Strukturell ähnlich dem Wachstumshormon
- Vielfältige regulatorische Aufgaben, unterschiedlich nach Tierarten
- Einfluss auf Gelbkörperfunktion

Je nach Tierart luteotrope oder luteolytische Wirkung

- Induziert Nestbauverhalten (maternales Verhalten)

beim Kaninchen und Schwein, offenbar nicht beim Rind

- **Involviert in die Regulation der Laktation**

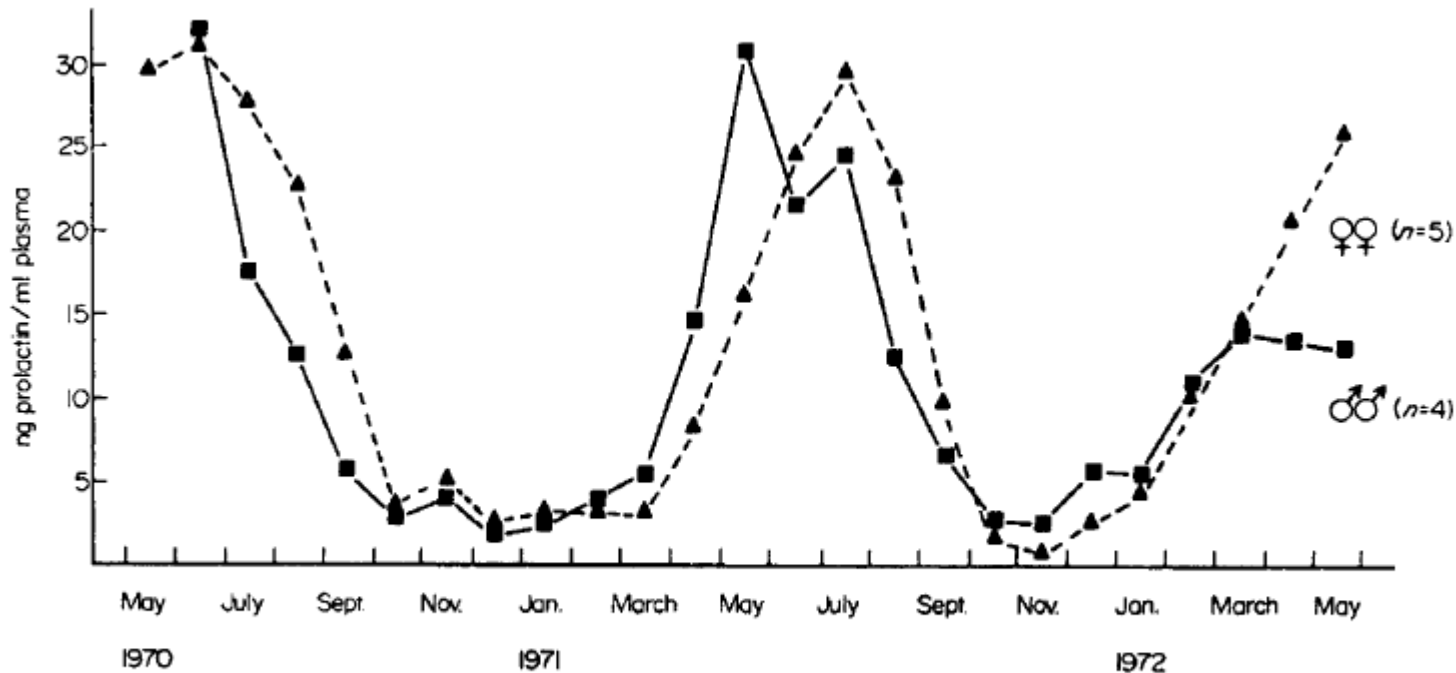
Prolaktin als saisonaler Regulator

- Jahreszeitliche Konzentrationsunterschiede, reguliert vor allem durch Tageslicht (via Melatonin): **hoch im Sommer, niedrig im Winter**
- Anpassung der Felldicke (Sommer-Winter)
Wechsel von Haar- bzw. Federkleid (Mauser)
- Fell- bzw. Federfarbe bei Tieren in subarktischen Regionen
(Winter: weiss; Sommer: braun)



- **Via Prolaktin Beeinflussung der Laktation durch Lichtprogramme**

Saisonale Veränderungen von Prolaktin bei Jungrindern von der Geburt bis zur Pubertät (♂ and ♀)



TEXT-FIG. 8. Seasonal variations in basal prolactin levels in non-lactating male (■) and female (▲) cattle from birth to puberty.

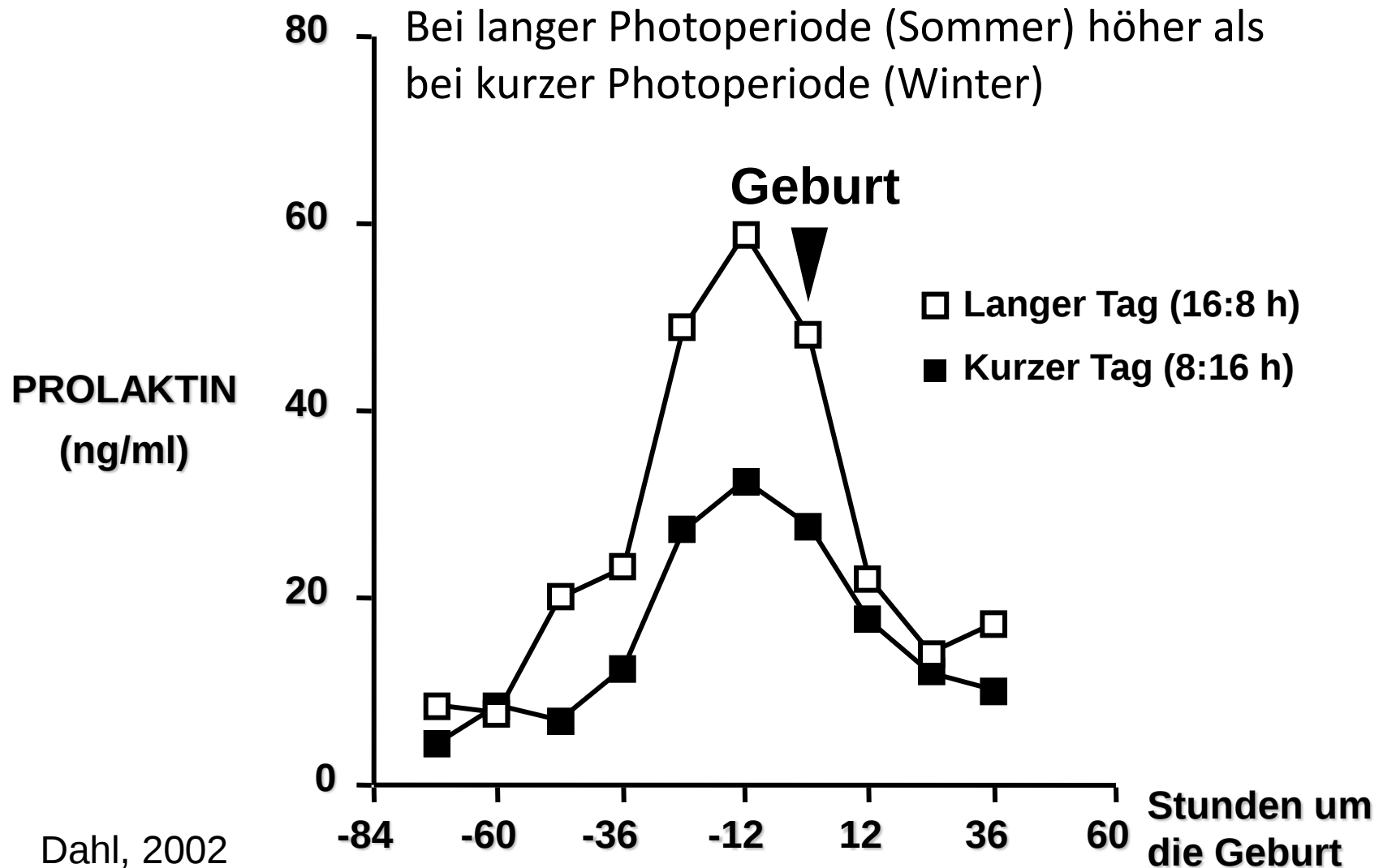
Prolaktin als Regulator der Laktation

- Involviert in die Mammogenese (Entwicklung der Milchdrüse)
- Entscheidender Faktor in der Laktogenese (Ingangsetzen der Milchbildung)
(nach dem Abfall von Progesteron im Geburtszeitraum)
- **Galactopoiese: abhängig von der Tierart**

neuere Untersuchungen beweisen Bedeutung beim Rind

**⇒ Ansatzpunkt für Management der Milchproduktion am
Laktationsbeginn und zum Trockenstellen**

Prolaktin-Peak kurz vor der Geburt zur Induktion der Laktogenese



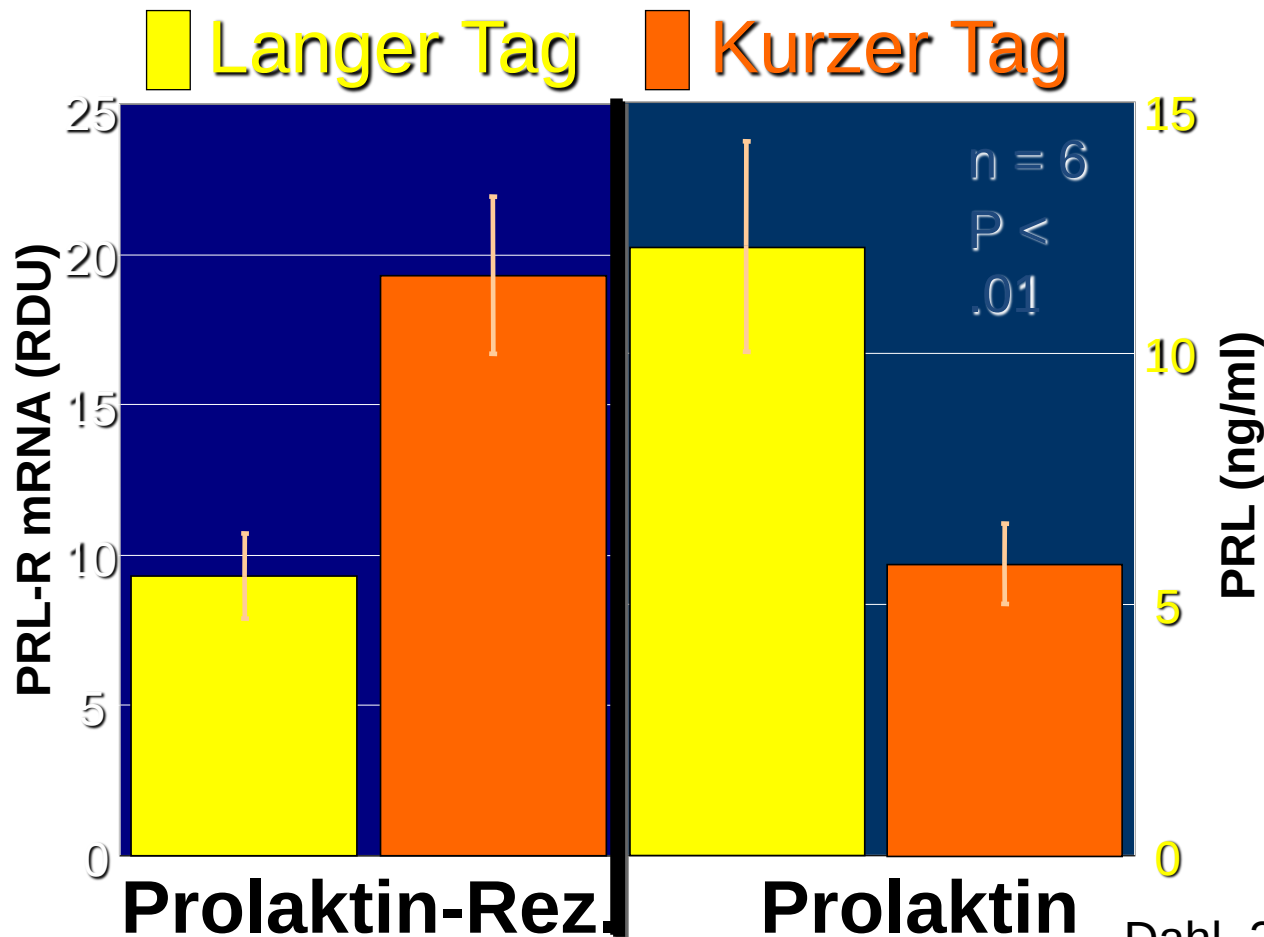
Haben die saisonalen Unterschiede der Prolaktinkonzentration einen Einfluss auf die Funktion der Milchdrüse?

Kein saisonaler Einfluss der Prolaktinkonzentration auf die Milchsekretion, da **Gegenregulation des Prolaktin-Rezeptors im Euter.**

Anpassung des Prolaktin-Rezeptors geht aber relativ langsam, Analog den saisonalen Veränderungen.

⇒ **Kurzfristige Änderungen der Photoperiode durch Lichtprogramme haben Wirkung auf die Milchleistung** (z.B. Kurze Tage während der Trockenperiode, mit Laktationsbeginn umschalten auf lange Tage).

Anpassung von Prolaktin und Prolaktin-Rezeptor in der Milchdrüse an lange und kurze Tage



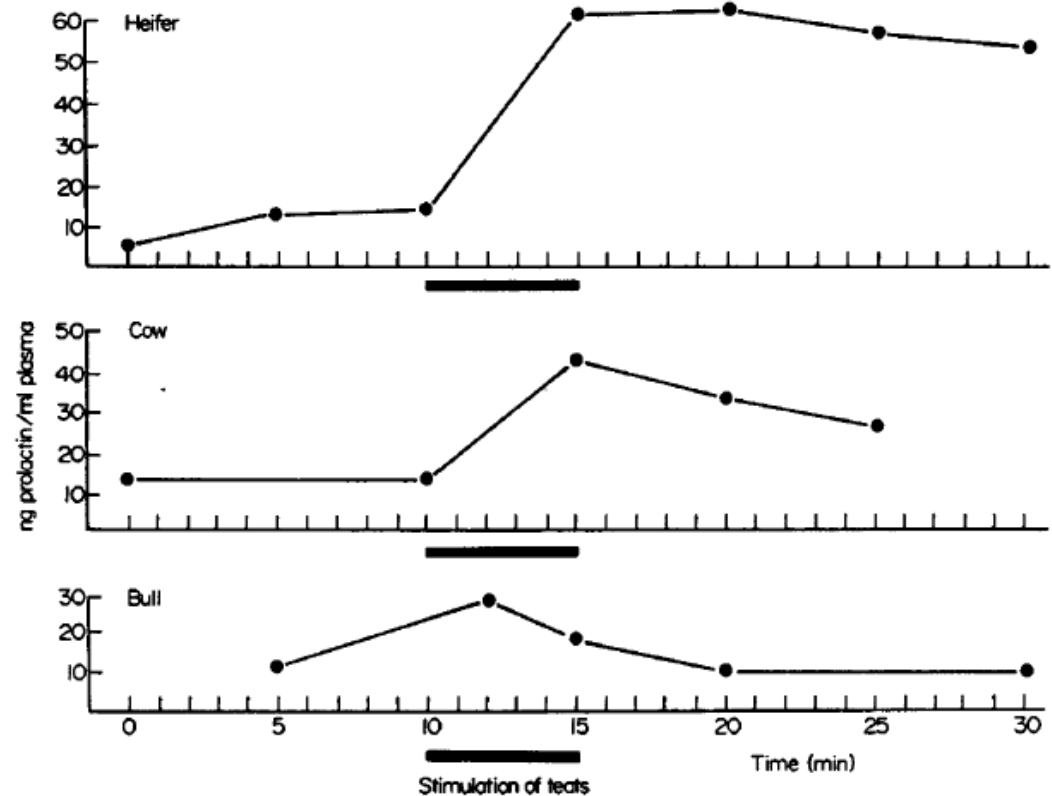
Dahl, 2002

Anpassung der Prolaktin-Funktion durch den Prolaktin-Rezeptor

- ⇒ Durch exogenes Prolaktin konnte keine Leistungssteigerung erreicht werden (Plaut et al. 1987)
- ⇒ Manipulationen durch Unterdrückung der Prolaktin-Ausschüttung funktionieren nur kurzfristig, oder durch massive (vollständige) Hemmung der Prolaktin-Sekretion

Zitzenstimulation bewirkt Freisetzung von Prolaktin (bei jeder Melkung!)

Bedeutung bleibt lange unklar.

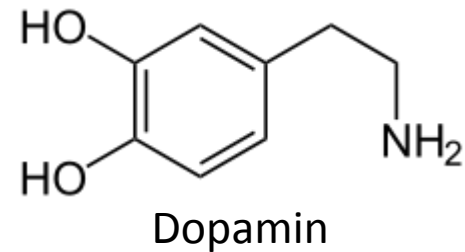


TEXT-FIG. 3. The effect of mechanical stimulation of the teats on prolactin release in a heifer, cow and bull.

Karg & Schams, 1974

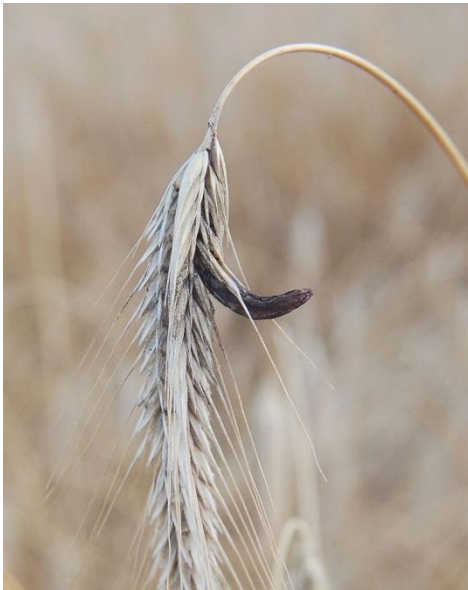
Endogener Prolaktin-Inhibitor: Dopamin

Dopamin aus dem Hypothalamus (nucleus arcuatus) wirkt hemmend auf die Prolaktin-Sekretion der laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens



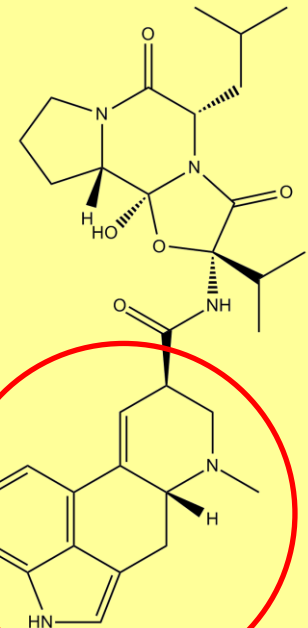
Exogene Prolaktin-Inhibitoren: Dopamin-Agonisten

v.a. Ergot-Akaloide
(Mutterkorn-Alkaloide)



Roggenähre mit
Mutterkorn-Pilz
Claviceps purpurea

Ergocriptin



Ergolin

Charakteristisch für
Mutterkornalkaloide

Mutterkorn: Halluzinogen (LSD) und Auslöser von Vergiftungen.

Früher Verwendung durch Hebammen, wehenauslösend

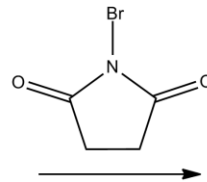
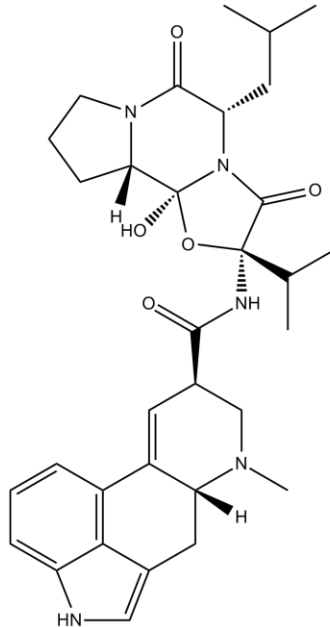
Im Mittelalter häufig «Ergotismus» (Antoniusfeuer); 5-10 g beim Menschen tödlich.

Bromocriptin:

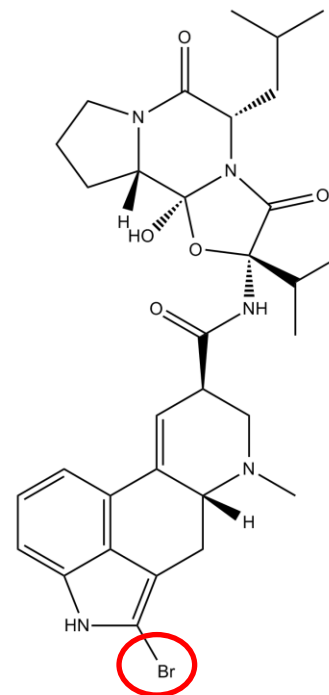
Experimentell zur Aufklärung der Prolaktinwirkung beim Rind zuerst eingesetzt

In den frühen 70er Jahren: Weihenstephan (**D. Schams**) und Michigan State Univ. (H.A. Tucker)

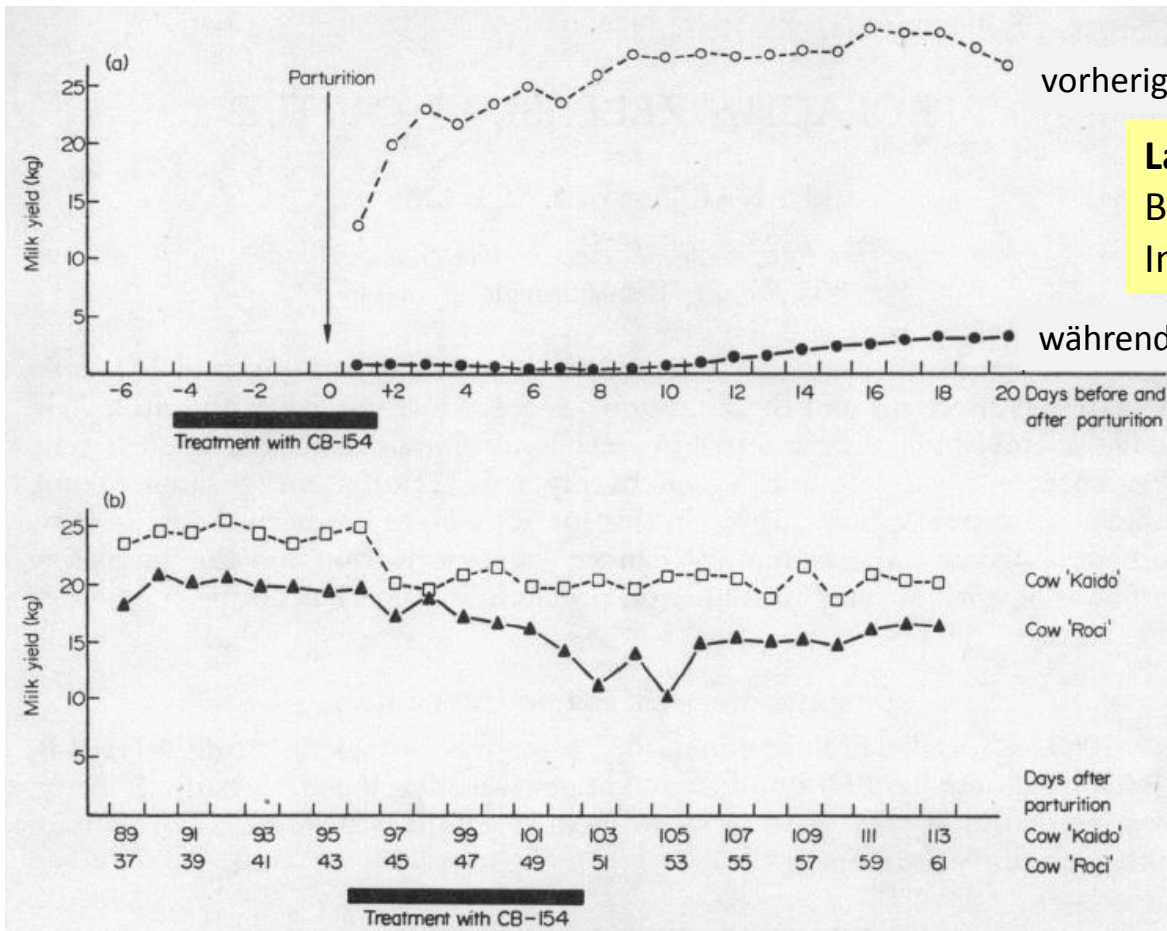
Ergocriptin



Bromocriptin (CB-154)



Einfluss der Verabreichung von Bromocriptin (CB-154) auf die Milchleistung während der Laktogenese und während der Laktation



Laktogenese:

Bromocriptin hemmt Prolaktin und das Ingangkommen der Milchbildung

Während der Laktation:

Bromocriptin hemmt Prolaktin; Kaum ein Einfluss auf die Milchleistung.

Bedeutung von Prolaktin während etablierter Laktation fraglich.

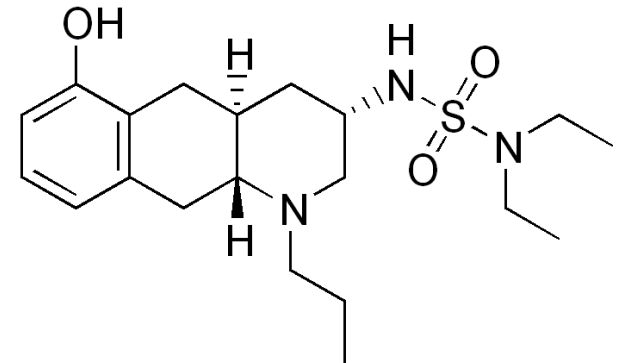
TEXT-FIG. 1. The influence of treatment with CB-154 on (a) lactogenesis and (b) galactopoiesis in cows.

Neue Substanzen - Neue Anwendungen

Quinagolid:

In der Humanmedizin empfohlen als Dopamin D2-Agonist
(zum Beenden der Laktation)
durch Hemmung der Prolaktin-Sekretion

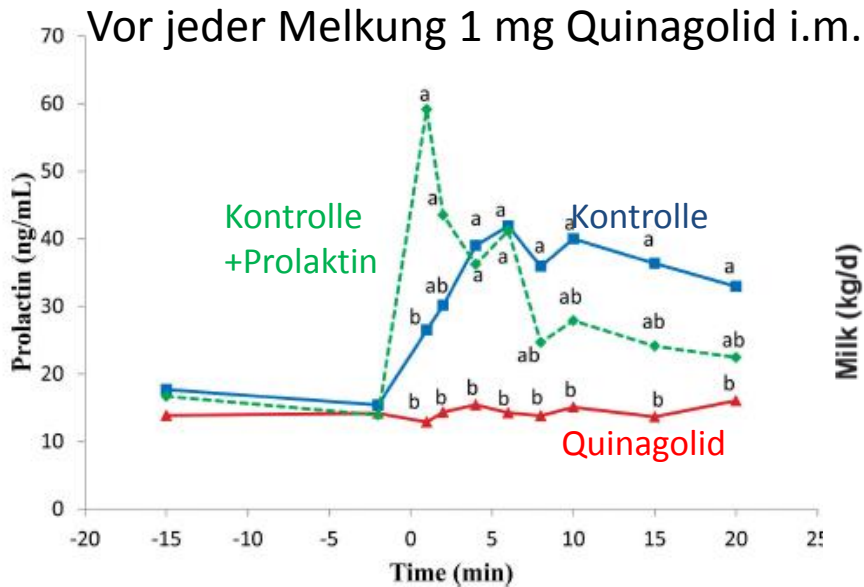
- Kein Ergotalkaloid
- Keine Nebenwirkungen
- Keine Wirkung auf andere Hypophysenhormone
- Allerdings kurze Wirkungsdauer, d.h. tägliche Verabreichung notwendig



Neue Versuche – Während der Laktation

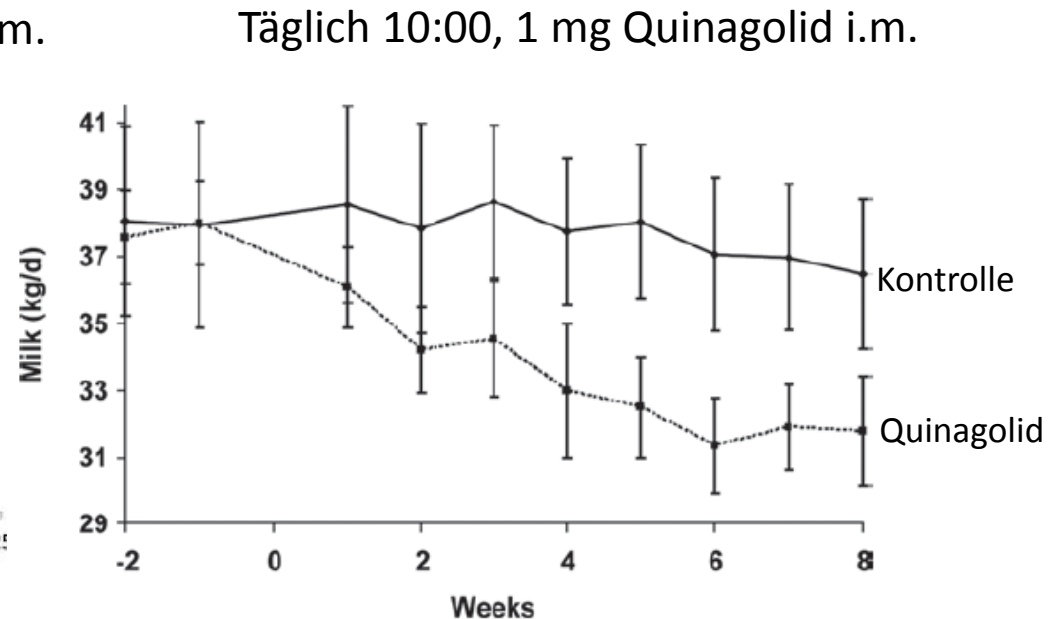
Bei der laktierenden Milchkuh:

- Der typische Prolaktin-Anstieg während der Melkung unterbleibt.
- Leistungsabnahme!
- Prolaktin hat offenbar doch eine Bedeutung während der Laktation beim Rind.



Milchleistung sinkt um ca. 10 %

Lollivier et al. JDS 2015



Lacasse et al. JDS 2011

Mögliche Anwendungen

Trockenstellen durch Prolaktin-Inhibitor

Bei den hohen Milchleistung vor dem Trockenstellen steht das **Tierwohl** im Mittelpunkt:

Ziel: Schnelle Abnahme der Milchproduktion beim Trockenstellen.

Hemmung der Milchproduktion durch Quinagolid (Ollier et al. JDS 2014)

Täglich 4 mg i.m. Quinagolid, oder Futterrestriktion, beginnend 5 Tage vor dem Trockenstellen

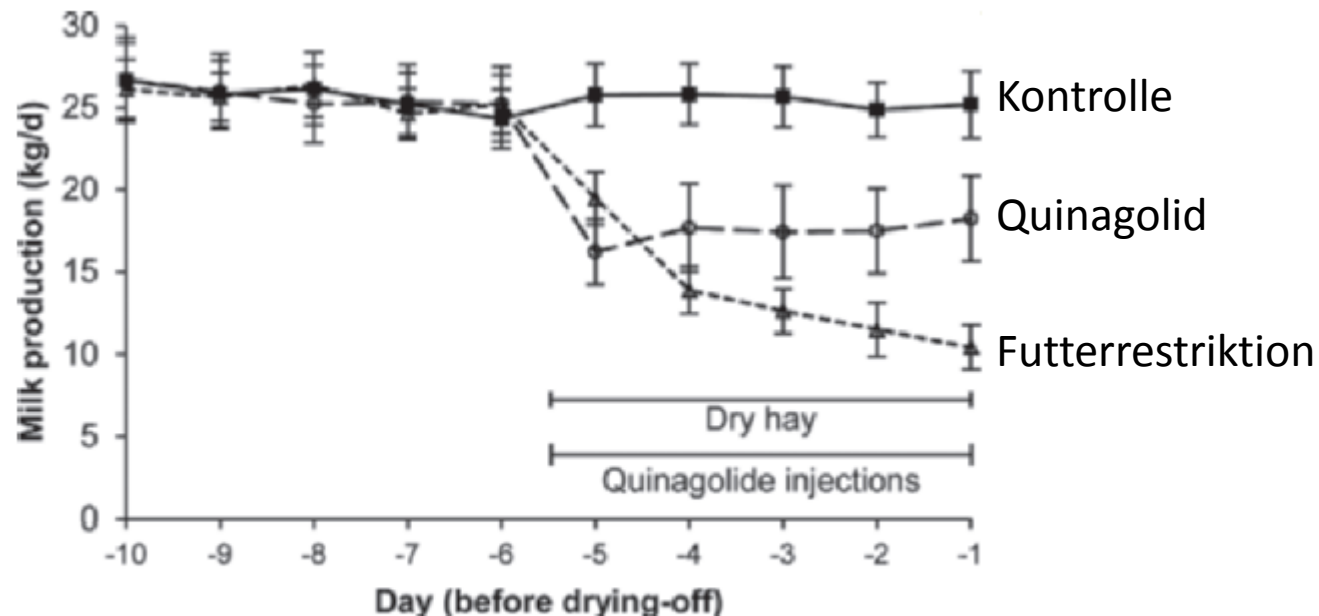
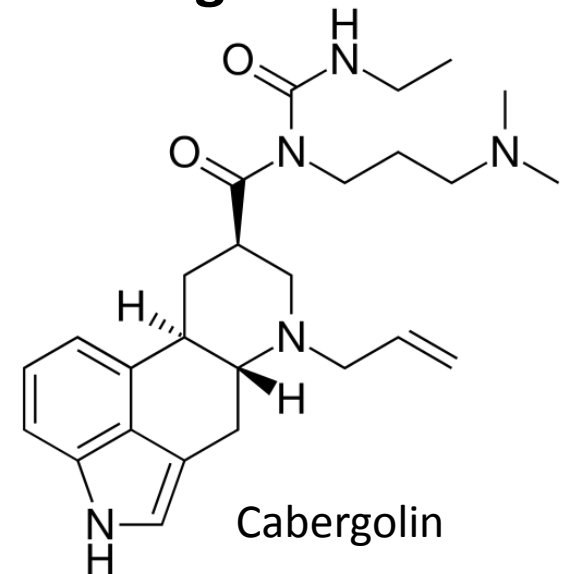


Figure 2. Milk production during the last 10 d of lactation in cows injected twice daily with 4 mg of quinagolid from 5 d before drying off until 13 d after (○, long-dashed line; n = 8), cows fed only dry hay for the last 5 d before drying off (Δ, short-dashed line; n = 8), and control cows (■, solid line; n = 8). Data are presented as LSM ± SEM.

**Quinagolid muss wegen kurzer Halbwertszeit (22 h)
häufig verabreicht werden $\Rightarrow$ wenig praxistauglich.**

Mögliche Alternative zu Quinagolid: Dopamin Agonist «Cabergolin»

- **Lange Halbwertszeit (65 h) erlaubt einmalige Verabreichung**
- **Seit vielen Jahren etablierte Substanz zur Behandlung von scheinträchtigen Hündinnen**
- **In der Humanmedizin bei Akromegalie**
- **Ergot-Akaloid mit D2 Wirkung**



Cabergolin zum Trockenstellen: einmalige Verabreichung

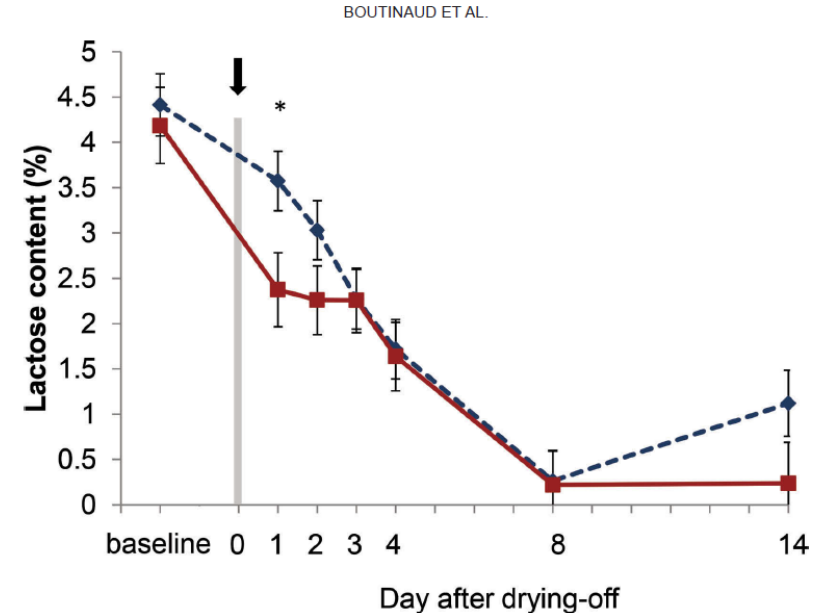
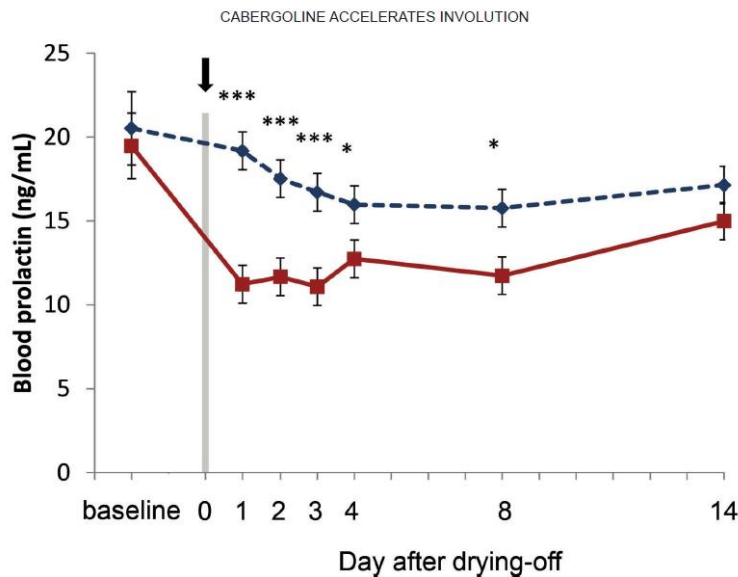
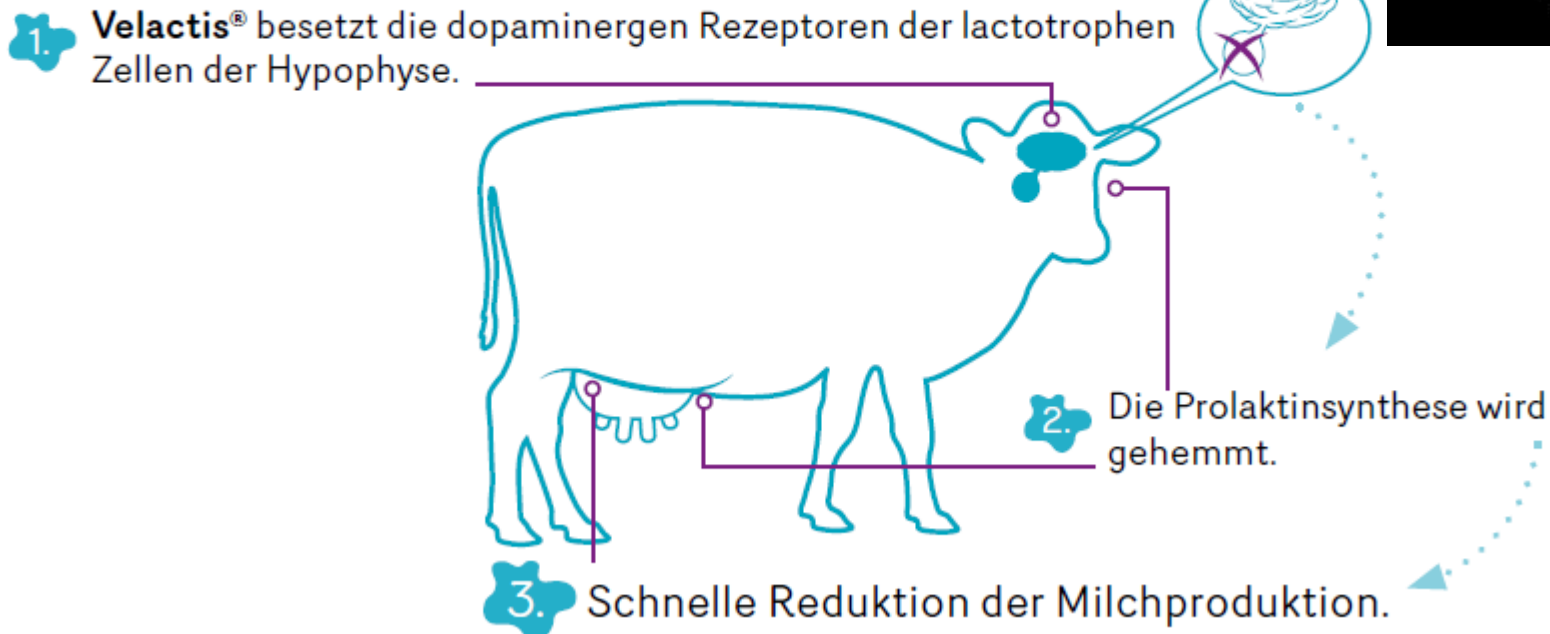


Figure 1. Prolactin concentration in the plasma collected before morning milking at d -6 (baseline) and during dry-off (d 1, 2, 3, 4, 8, and 14) in dairy cows injected (arrow) with cabergoline (5.6 mg, injected i.m.; n = 7; ■) or the vehicle (control; n = 7; ♦) at d 0 of drying-off (gray bar). Data are presented as LSM ± SEM (***P* < 0.001; **P* < 0.05). Color version available online.

Lactose content in mammary secretions collected before morning milking at d -6 (baseline) and during dry-off (d 1, 2, 3, 4, 8, and 14) in dairy cows injected (arrow) with cabergoline (5.6 mg, injected i.m.; n = 7; ■) or the vehicle (control; n = 7; ♦) at d 0 of drying-off (gray bar). Data are presented as LSM ± SEM (**P* < 0.05). Color version available online.

Cabergolin: EU Zulassung im Dezember 2015

Vereinfachtes Trockenstellen mit Velactis®





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

u^b

Universität Bern | Universität Zürich

vetsuisse-fakultät

UNIVERSITÄT
BERN

Veterinary Physiology

EMA recommends suspending the veterinary medicine Velactis used in dairy cows at the time of drying off

Suspension follows reports of serious adverse events in cows, including
recumbency and deaths

Zwischenfälle beim Einsatz vor allem in Dänemark und Österreich

Oft im Zusammenhang mit Calciumstoffwechsel: Festliegen,
> 300 Tiere betroffen, > 70 Todesfälle

Häufig Jersey-Kühe, Ursache bisher unbekannt

Im Sommer 2016 wird der Verkauf eingestellt.

Aklärungen zu möglichen Ursachen laufen.

Zusammenfassung

- Verabreichung von Prolaktin

ungeeignet zum Erreichen von Leistungssteigerungen

- Verabreichung von Prolaktin-Inhibitoren

Im Prinzip geeignet zur gezielten Reduktion der Milchproduktion
am Laktationsbeginn und zum Trockenstellen

Im Moment kein praxistaugliches Verfahren!

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

