

**Česká zemědělská univerzita v Praze**  
**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**  
**Katedra veterinárních disciplín**



**Poporodní eklampsie u fen**  
**Bakalářská práce**

**Autor práce: Nikola Tůmová**  
**Vedoucí bakalářské práce: MVDr. Romana Krejčířová**

© 2016 ČZU v Praze

### **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Poporodní eklampsie u fen" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 23. 3. 2016

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala MVDr. Romaně Krejčířové za odborné vedení, trpělivost při konzultacích, za cenné rady a připomínky při zpracování této bakalářské práce.

# Poporodní eklampsie u fen

## Souhrn

Eklampsie je akutní, život ohrožující onemocnění vyskytující se u laktujících fen v poporodním období. Toto onemocnění je též označováno jako hypokalcémie, laktační tetanie, puerperální tetanie či mléčná horečka.

Na základě metabolických změn je za hlavní příčinu eklampsie považován pokles hladiny vápníku v krvi a jeho přechod do mléka. Nerovnováha mezi příjmem a výdejem vápníku z extracelulární tekutiny z důvodu ztrát vápníku při produkci mléka se jeví jako důležitý faktor při vzniku eklampsie.

Existuje mnoho příčin, které vedou ke vzniku eklampsie, ale kromě hypokalcémie je rovněž způsobena sníženou sekrecí parathormonu, dále vysokou produkcí mléka, špatnou výživou a onemocněním příštítných tělísek. Snížení sekrece parathormonu nastává díky abnormálnímu vývoji příštítných tělísek, při jejich poškození nebo po jejich chirurgickém odstranění.

Při hypokalcémii se aktivuje systém ledviny – vitamín D, který má za úkol zajistit zvýšené vstřebávání vápníku ve střevě nebo systém příštítných tělísek – parathormon, který zodpovídá za uvolňování vápníku z kostí. Pokud by se jednalo o opačný případ, kdy dochází k nadbytku vápníku, aktivuje se vylučování kalcitoninu z příštítných tělísek (jeho úkolem je ukládání vápníku do kostí).

V současné době je středem zájmu především deficit vitamínu D, jelikož eklampsie je u fen považována za negativní prognostický ukazatel a jednou z příčin rozvoje hypokalcémie je právě hypovitaminóza D.

Příznaky eklampsie se u fen objevují zejména během prvních 4 týdnů po porodu, v době maximální laktace. Z metabolického hlediska představuje puerperium (období po porodu) u feny enormní zátěž spojenou s péčí o rostoucí štěňata a jejich výživou. Propuknutí eklampsie se klinicky projevuje celkovou vyčerpaností, neklidem, třením hlavou o zem či předních končetin o čenich, nervozitou, úzkostí, ztrátou zájmu o štěňata a pohybovými potížemi. Chůze se zpočátku zdá koordinovaná, ale postupně se stává topornou. V závažnějších případech nastupuje žíznivost, nadměrné slinění, zrychlené dýchání, svalové záškuby a křeče. Doba od prvních příznaků k rozvinutí celkového klinického projevu

představuje 15 minut až 12 hodin. Za normálních okolností je tento stav diagnostikován důkladným klinickým vyšetřením, anamnézou v korelaci s klinickými příznaky, odpovědí na léčbu a stavem potvrzeným laboratorními výsledky. Základním krokem pro léčbu eklampsie je nitrožilní aplikace vápníku. Obecně platí, že 5 – 10 ml 10% kalcium glukonátu poskytne dostatečnou dávku vápníku pro feny o hmotnosti do 10 kg živé hmotnosti. Pozdní zahájení léčby může vést u feny k fatálním následkům. Prevence eklampsie není doposud přesně známa. Příznivě působí málopočetné vrhy a brzký odstav štěňat. Nadměrné preventivní podávání vitaminózních a minerální doplňků se nedoporučuje. Jednoduchým a vhodným řešením je podávání krmné dávky ve formě kompletních krmiv pro březí a kojící feny.

**Klíčová slova:** eklampsie, hypokalcémie, laktační tetanie, vápník, výživa

# Postpartum Eclampsia in Dogs

## Summary

Eclampsia is an urgent illness, which threatens lactating female dogs in postpartum period. This illness is also called hypocalcemia, lactation tetany, puerperal tetany or milk fever.

Based on the metabolic changes the main cause of eclampsia is a decrease of calcium in blood and its transition into milk. Balance between the intake and output of calcium from the extracellular fluid due to calcium loss in milk production appears like an important factor in the development of eclampsia.

There are many causes which lead to the disease. The disease is caused by hypocalcemia, decreased secretion of PTH (parathyroid hormone), as well as high milk production, poor nutrition and diseases of the parathyroid glands. Reduction of PTH secretion occurs due to abnormal development of parathyroid glands, when they are damaged or after their surgical removal.

The system of kidney is activated during hypocalcemia – vitamin D, which has the task of ensuring increased calcium absorption in the intestine or the system of parathyroid glands – parathyroid hormone, which is responsible for the release of calcium from the bones. If it was the opposite case, when there is an excess of calcium, calcitonin secretion from the parathyroid gland is activated. Calcitonin secretion from the parathyroid glands is responsible for calcium deposition in bones.

Today, deficiency of vitamin D is the main center of interest because eclampsia in female dogs is considered as a negative prognostic indicator and one of the causes in development of hypocalcemia is just hypovitaminosis D.

The symptoms of eclampsia occur in female dogs, especially during the first 4 weeks after birth in the period of maximum lactation. From a metabolic perspective puerperium (the period after birth) in female dogs represents an enormous ballast associated with caring of growing puppies and their nutrition. The outbreak of eclampsia indicates total exhaustion, restlessness, rubbing head on the ground or forelimb of the nose, nervousness, anxiety, loss of interest in puppies and difficulty in movement. Walking seems to be coordinated but gradually becomes stiff. In more serious cases thirst starts, excessive drooling, rapid

breathing, muscle twitching and spasms. The time from the first symptoms to develop of overall clinical presentation represents 15 minutes to 12 hours. In normal conditions, this state is diagnosed thorough clinical examinations, history correlated with clinical symptoms, response to therapy and the condition accepted laboratory results. The basic step for treating eclampsia is an intravenous application of calcium. Generally, 5 – 10 ml of 10% calcium gluconate provides a sufficient dose of calcium for female dogs weighing up to 10 kg of body weight. Late initiation of treatment can lead to fatal consequences. Prevention has not been exactly known yet. Small litters of puppies and early weaning has a positive effect. Excessive preventive use of vitamin supplements and mineral supplements is not recommended. Easy and convenient solution is feeding rations in the form of complete feed for pregnant and lactating bitches.

**Keywords:** eclampsia, hypocalcemia, lactation tetany, calcium, nutrition

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Cíl práce</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Literární rešerše</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1</b>	<b>Anatomie samičích reprodukčních orgánů</b> .....	<b>3</b>
3.1.1	Vaječníky feny .....	3
3.1.2	Vejcovod feny .....	3
3.1.3	Děloha feny .....	4
3.1.4	Pochva feny .....	5
3.1.5	Vnější genitálie feny .....	5
<b>3.2</b>	<b>Fyziologie samičí reprodukční soustavy</b> .....	<b>6</b>
3.2.1	Samičí hormony .....	6
3.2.2	Folikuly na vaječníku .....	8
3.2.3	Reprodukční aktivita u feny .....	9
3.2.4	Březost .....	11
3.2.5	Porod .....	13
3.2.6	Mléčná žláza .....	14
<b>3.3</b>	<b>Laktogeneze</b> .....	<b>17</b>
3.3.1	Hormony regulující metabolismus vápníku a fosforu .....	17
3.3.2	Množství vápníku a fosforu v organismu .....	18
3.3.3	Hodnocení obsahu vápníku v krevní plazmě .....	19
3.3.4	Vitamín D .....	20
<b>3.4</b>	<b>Eklampsie</b> .....	<b>26</b>
3.4.1	Příznaky eklampsie .....	28
3.4.2	Diagnostika eklampsie .....	29
3.4.3	Terapie eklampsie .....	30
3.4.4	Prognóza eklampsie .....	31
3.4.5	Prevence eklampsie .....	32
3.4.6	Plemena se zvýšenou dispozicí k onemocnění eklampsií.....	33
<b>4</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Seznam literatury</b> .....	<b>35</b>



# 1 Úvod

Přáním každého chovatele, který alespoň jednou nechá svoji fenu připustit je, aby nakrytí i následné oplození bylo úspěšné. Aby se porod obešel bez jakýchkoliv komplikací a fena porodila zdravá životaschopná štěňata. Velmi náročnou fází následující po období březosti je poporodní období, během kterého se objevují mnohem vážnější komplikace, často ohrožující život nejen matky, ale i štěňat. K těmto komplikacím patří poporodní eklampsie, k jejímuž propuknutí obvykle dochází v průběhu prvních čtyř týdnů po porodu. Jde o onemocnění, jemuž je věnovat značnou pozornost a v případě projevu této nemoci vyhledat okamžitou lékařskou pomoc.

Mezi hlavní příznaky eklampsie patří celková vyčerpanost, neklid, svalové křeče až poruchy vědomí. Důležitým krokem, jak tomuto onemocnění předejít, je správná výživa feny s dostatečným přísunem minerálních látek a vitamínů.

Poporodní eklampsie postihuje kojící feny především malých a středních plemen. Feny, které tímto onemocněním trpí opakovaně, je nutné vyřadit z chovu.

## **2 Cíl práce**

Cílem bakalářské práce je na základě studia aktuální odborné literatury zpracovat literární rešerši na téma poporodní eklampsie u ženy. Součástí práce je popis příznaků, možnosti terapie a prevence vzniku onemocnění.

## 3 Literární rešerše

### 3.1 Anatomie samičích reprodukčních orgánů

Mezi základní reprodukční orgány patří párové vaječníky, párové vejcovody, děloha, pochva a vulva. Důležitou součástí samičího reprodukčního systému je rovněž mléčná žláza (Reece, 1998).

#### 3.1.1 Vaječníky feny

Vaječníky feny jsou párové žlázy, jejichž délka se pohybuje okolo 1 – 2 cm, šířka až 1 – 5 cm. Mají podlouhlý (mandlovitý) tvar a jejich velikost záleží na plemeni (Reece, 1998). Povrch vaječníku je značně hrbolatý (zvíře je multiparní – schopné v jednotlivých vrzích porodit více jedinců) (Najbrt, 1982). Je pokrytý epitelovou vrstvou, pod kterou se nachází bělavý obal (tunica albuginea). Jedná se o kolagenní vazivo pokrývající celý vaječník. Pod bělavým obalem se nachází korová vrstva, obsahující velké množství folikulů v různém vývojovém stadiu. Dřen, která je umístěna centrálně, obsahuje řídké kolagenní vazivo, lymfatické a krevní cévy a nervy (Reece, 1998). Vaječníky jsou uloženy v dutině břišní, konkrétně pod 3. – 4. bederním obratlem (Najbrt, 1982), kde jsou zavěšeny na vlastním okruží (mesovarium). Mesovarium je část širokého závěsného vazů dělohy, což je jednotný název pro okruží vejcovodů (mesosalpinx) a vaz děložní (mesometrium) (Reece, 1998). U feny jsou vaječníky z části ukryty ve vaječnickovém vaku (bursa ovarii). Je zde vyvinut vaječnickový vaz tj. ligamentum suspensorium ovarii<sup>1</sup>. Probíhá v místě podél ledvin k bránici, kde se upíná v úrovni posledního žebra (Najbrt, 1982).

#### 3.1.2 Vejcovod feny

Vejcovod (tuba uterina) je párová zvlněná hladkosvalová trubice vystlaná sliznicí, která je dlouhá 5 – 10 cm a přivádí vajíčka od vaječníku do příslušného děložního rohu. Část vejcovodu, která přiléhá k vaječníku, se rozšiřuje a vytváří nálevku vejcovodu. Z této nálevky vyčnívají na volný okraj vaječníku trásně, které během ovulace pomáhají nasměrovat vajíčko

---

<sup>1</sup> Zbytek bráničního vazů prvoledvin

do vejcovodu. Serózní povrchová vrstva vejcovodu představuje mesosalpinx, tj. okružní vejcovodu, což je pokračování okružní vaječníku (tvoří součást širokého vazů děložního). Vejcovod je vystlán sekrečními a řasinkovými buňkami, které vytvářejí správné prostředí pro vajíčka a transport spermií. Ve stěně se nachází jak kruhová, tak podélná hladká svalovina, která svými kontrakcemi při transportu vajíček i spermií napomáhá (Najbrt, 1982; Reece, 1998).

### 3.1.3 Děloha feny

Děloha (uterus) slouží jako prostor pro vývoj plodu v případě, že došlo k oplození vajíčka a jeho sestupu do dělohy. Je vystlána bohatě žláznatou sliznicí – endometriem, jejíž tloušťka a stupeň prokrvení se odvíjí dle hormonálních změn ve vaječníku a podle toho, zda se v děloze vyvíjí či nevyvíjí plod. Vylučovaný sekret endometriálních žlázek poskytuje embryu výživu před placentací. V určitém okamžiku dochází k dokončení vývoje placenty a následnému poskytování výživy z krve matky (Anderson, 1969; Barrau et al., 1975).

Děloha se skládá ze tří částí (viz. obrázek 1):

- dva děložní rohy (cornua uteri)
- jednotné děložní tělo (corpus uteri)
- děložní krček (cervix uteri)

U feny jsou **děložní rohy** dlouhé a rovnoměrně široké. U středně velké feny jsou silné jako tužka a zasahují daleko do dutiny břišní (Evans et de Lahunta, 2013; Reece, 1998).

**Děložní tělo** je dlouhé 2 – 3 cm a jeho sliznice je pokryta řasami, které jsou umístěny podélně, zřídka příčně (Reece, 1998).

**Děložní krček** je dlouhý pouze 1 cm (Najbrt, 1982) a vstupuje kaudálně do pochvy. Tento silný svěrač je pevně uzavřen, s výjimkou období říje a během porodu. Během říje se vytváří viditelný hlen, který je sekretem žláznových pohárkovitých buněk a během březosti vtéká do pochvy, kde brání proniknutí infekce z vagíny do dělohy (Evans et de Lahunta, 2013; Reece, 1998).

Myometrium je střední svalová vrstva dělohy, která se skládá z hladkosvalových buněk. V období březosti vrstva myometria několika násobně zesílí (hypertrofuje). Jeho hlavní funkcí je napomáhat při vypuzování plodu při porodu (Evans et de Lahunta, 2013).

Zevní vrstva dělohy (tzv. tenká vrstva pobřišnice – perimetrium) přechází ze závěsného ústrojí (děložní okružní – mesometrium). Mesometrium umožňuje děložním rohům značnou volnost, zejména u nebřezí dělohy vytváří závěs. Březí (gravidní) děloha feny se

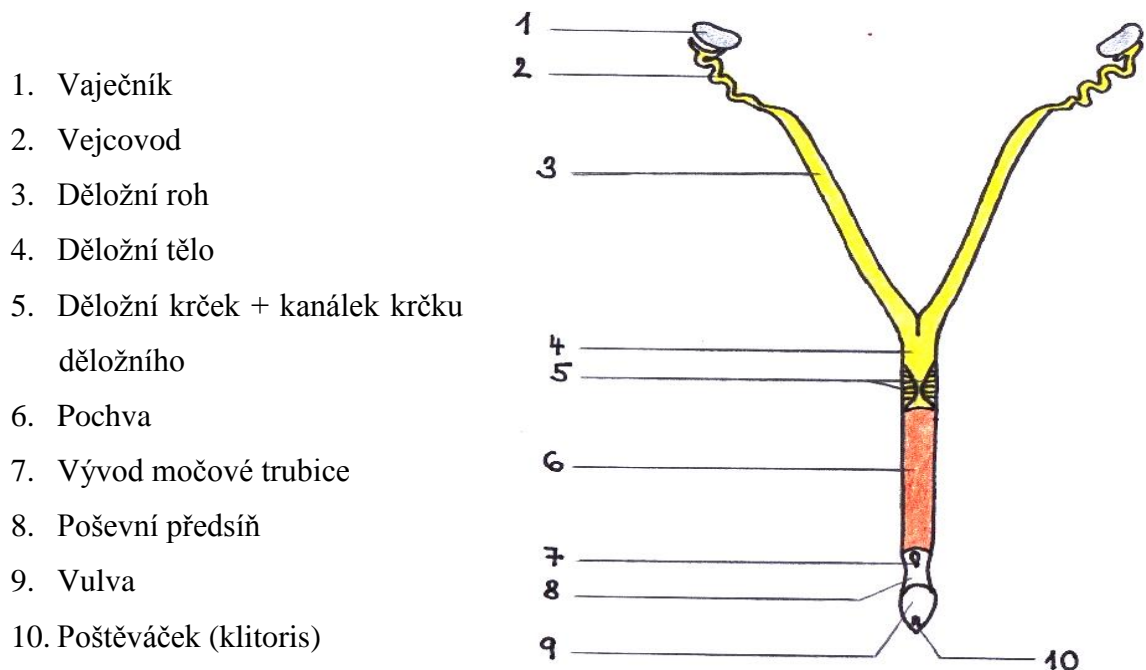
zvětšuje a zasahuje na dno dutiny břišní. Její hlavní oporu tvoří břišní stěna (Reece, 1998; Najbrt, 1982).

### 3.1.4 Pochva feny

Pochva (vagina) je svalová trubice, která kraniálně navazuje na dělohu a kaudálně přechází v poševní předsíň. Slouží jako vývodná pohlavní cesta a zároveň jako pářící orgán. U feny je vagina relativně dlouhá a poševní sliznice je podélně i cirkulárně zřasená (Najbrt, 1982).

### 3.1.5 Vnější genitálie feny

Vnější genitálie feny jsou tvořeny vulvou, která se skládá ze stydkých pysků (uzavírají mezi sebou stydkou štěrbinu) a klitoris. Vývod močové trubice je místem spojení vagíny a vulvy. Poševní předsíň zahrnuje část vulvy od stydké štěrbinu po vývod močové trubice. Jde o část vnějších genitálií mezi vaginou a stydkými pysky. Poštěváček (klitoris) je samičí rudimentární analog penisu, který je zakryt nejspodnější částí vulvy. Má topořivou tkáň a senzitivní nervové zakončení (Reece, 1998).



Obr. 1: Anatomie pohlavního ústrojí feny (König, 2013)

## 3.2 Fyziologie samičí reprodukční soustavy

Hlavními reprodukčními funkcemi u samic je zajišťování produkce vajíček a poskytování prostředí pro správný růst a vývoj plodu. Plod se vyvíjí po oplození zralého vajíčka spermií. Pro zachování druhu je důležité, aby samice plnila svoji základní roli matky, tzn. porodit ve správném čase životaschopné mládě a zároveň mu v průběhu laktace zajistit veškerou výživu. Během toho je nutná koordinace komplexních vztahů mezi hormony a tkáňovými změnami v těle samice (Reece, 1998).

### 3.2.1 Samičí hormony

Samičí pohlavní orgány jsou ovlivňovány neurohumorálně neboli vzájemnou spoluprací nervového systému a žláz s vnitřní sekrecí. Mezi základní hormony související s ovariálním cyklem, březostí a porodem jsou estrogeny, progesteron, oxytocin, gonadotropiny a prolaktin. (Reece, 1998).

#### 3.2.1.1 Estrogény

Estrogény jsou samičí hormony, které jsou vytvářeny v buňkách granulózy, theca interna zrajícího folikulu, v intersticiu (ve vymezené tkáni) vaječníku (Kudláč et kol., 1987), dále jsou produkovány placentou a kůrou nadledvin. Všeobecně je jejich hlavní funkcí stimulace růstu buněk a tkání, které mají vztah k reprodukci. Estrogény navozují sexuální chování (říjí, svolnost k páření), podílejí se na vývoji sekundárních pohlavních znaků, ovlivňují růst a vývoj mléčné žlázy, podílejí se na tvorbě bílkovin a upravují hladiny dalších hormonů (Vermeirsch et al., 1999; Reece, 1998).

#### 3.2.1.2 Progesteron

Jedná se o steroidní hormon tvořený ve žlutém tělísku (Kudláč et kol., 1987). Je produkován placentou a kůrou nadledvin. Aktivity progesteronu často probíhají společně s estrogény (žádoucí je předběžné působení estrogenů, které zcitliví, popř. nabudí tkáň pro přijetí signálu, který progesteron poskytuje). Progesteron je označován jako hormon březosti díky jeho funkci udržet graviditu (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008). Podporuje růst žláz

endometria, brání děložním stahům během gravidity, podílí se na vzniku mateřského pudu (Kudláč et kol., 1987), stimuluje růst alveolů mléčné žlázy i sekreci vejcovodu, kterou zajišťuje výživu pro vyvíjející se embryo před implantací (uhnížděním) a reguluje sekreci gonadotropinů (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008; Reece, 1998)

### 3.2.1.3 Oxytocin

Hormon oxytocin je neurohypofýzou uvolňován do krve, ale skutečným místem tvorby je hypotalamus, odkud se do hypofýzy dostává po neurosekrečních dráhách. Sání či jiná stimulace struku způsobuje jeho uvolnění a následnou ejekci mléka (Kudláč et kol., 1987). Působí i na svalovou vrstvu dělohy, která je pod vlivem estrogenů, což se projeví zvýšením kontraktility dělohy (transport spermií do vejcovodu při kopulaci, vypuzení plodu při porodu) (Gram et al., 2014; Reece, 1998).

### 3.2.1.4 Gonadotropiny

Gonadotropiny jsou společný název pro folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH). Jejich hlavní úlohou je tvorba pohlavních hormonů a vyžrávání pohlavních buněk (tj. aktivita uvnitř gonád) (Kooistra et al., 1999). Jsou secernované buňkami předního laloku hypofýzy na základě impulzu z hypotalamu pomocí tzv. řídicích, releasing hormonů (GnRH – gonadotropin releasing hormon). Pokud organismus rozpozná, že se FSH či LH snižuje pod vymezenou úroveň, vyšle signál hypotalamu, který začne produkovat příslušný releasing hormon a poté zajistí sekreci paticího hormonu FSH nebo LH (Tani et al., 1996). Na produkci těchto hormonů má vliv i koncentrace estrogenů a progesteronu. Platí, že navyšující se koncentrace estrogenů způsobí i zvýšení citlivosti předního laloku podvěsku mozkového vůči releasing hormonu, kdy ve výsledku dochází k intenzivnějšímu uvolňování gonadotropinů. Hormon progesteron působí naopak, citlivost snižuje a hladiny FSH a LH se snižují (Hoffmann et al., 2004; Reece, 1998; Shille et al. 1987).

Po transportu krví se gonadotropiny dostávají k vnímavým buňkám vaječníku. Fyziologickým účinkem FSH je stimulace růstu a zrání folikulů v ováriích. Společně s LH zahajuje a podněcuje tvorbu estrogenů, které vyvolávají říji a obecně mají vliv na reprodukci (působí na přípravu vejcovodů, dělohy na přítomnost vajíčka atd.). Zvyšuje se i produkce LH.

Po prudkém zvýšení jeho hladiny (LH vlna) dochází k ovulaci nejzralejších Graafových folikulů. Vajíčko se uvolňuje a putuje do vejcovodu (Reece, 1998; Concannon, 1993). Na místě Graafova folikulu se postupně během několika dní vyvíjí žluté tělísko. V případě, že dochází ve vejcovodu k oplození, vzniká embryo, které po přibližně 8 – 11 dnech (Kudláč et kol., 1987) sestoupí do dělohy. Žluté tělísko přetrvává, je produkován progesteron a tak udržována březost. Jestliže k oplození nedochází, děloha začíná produkovat látku prostaglandin ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ), který vyvolá postupný zánik žlutého tělíska. Cyklus se obnovuje a opakuje (Hoffmann et al., 2004; Kooistra et al., 1999).

### 3.2.1.5 Prolaktin (LTH, laktotropní hormon)

Hormon prolaktin je produkován adenohypofýzou a napomáhá samici zahájit a zároveň udržet laktaci po porodu (Jöchle, 1997).

## 3.2.2 Folikuly na vaječníku

Během pohlavního cyklu probíhá na vaječnících růst a zrání folikulů (i vajíček), dochází k jejich ovulaci a ke vzniku a zániku žlutého tělíska (Kudláč et kol., 1987). Folikuly uvnitř kůry vaječníku se dělí na **primordiální** (primární), **rostoucí** folikuly a **měchýřkovité** (Graafovy folikuly) (Reece, 1998).

**Primordiální folikuly** obsahují jeden oocyt, který má kolem sebe jedinou vrstvu granulóznic buněk vznikajících z povrchového epitelu (Reece, 1998). Folikuly zůstávají v tomto uspořádání až do okamžiku, kdy nastane regrese (atrécie) nebo podstoupí proces zrání, který nakonec vyústí v ovulaci a uvolnění zralých a oplodněných vajíček. Tvorba primordiálních zárodečných buněk probíhá již v embryonálním období (Guraya, 1985). Určité množství rostoucích primordiálních folikulů se objevuje už v době narození a přetrvává do puberty. Tyto folikuly však neuzrají do stádia Graafova folikulu a podstupují regresi (Reece, 1998). Růst a zrání folikulů probíhá pod vlivem gonadotropních hormonů FSH a LH (Kudláč et kol., 1987). **Rostoucí folikuly** jsou ty, které se vyvíjejí z klidového stádia primordiálních folikulů, ale zatím v tomto stádiu nevzniká dutina uvnitř folikulu vyplněná tekutinou. Oocyt je obklopen dvěma nebo více vrstvami granulóznic buněk. Růstem vznikají další vrstvy. Průhledným obalem oocytu, který je lokalizován pod vrstvou buněk granulózy blíže k vajíčku, je zona pellucida. V tomto obale se nacházejí póry, jimiž procházejí výběžky



granulózních buněk a dochází tak ke kontaktu granulózniých buněk s povrchem oocytu. Zralé folikuly (**měchýřkovité** neboli **Graafovy**) mají už dobře viditelnou dutinu a je zde vyvinut vnější i vnitřní obal folikulu. Jde o zralý folikul v konečném vývoji před ovulací (Reece, 1998; Kudláč et kol., 1987).

### **3.2.3 Reprodukční aktivita u feny**

#### 3.2.3.1 Pohlavní „estrální“ cyklus

Termín „estrální“ neboli pohlavní cyklus zahrnuje střídání specifických změn na pohlavních orgánech, v pohlavním chování a v celém organismu (Kudláč et kol., 1987). Tyto změny zahrnují pravidelné, ale omezené periody svolnosti k páření. Nástup puberty se u fen dostavuje obvykle 2 – 3 měsíce po dosažení tělesného rámce dospělého zvířete a pohlavní orgány jsou v této době již připraveny na cyklicky se opakující změny pod vlivem hormonální stimulace. Konkrétně jde o dostatečnou hypofyzární sekreci gonadotropinů a na vaječnicích dosažení určitého stupně vývoje folikulů a jejich citlivosti k hypofyzárním gonadotropinům (Svoboda et kol., 2001).

V závislosti na plemeni se puberta objevuje nejčastěji mezi 8. – 12. měsícem (krajní hodnoty jsou 6 – 24 měsíců). Časnější projev puberty neboli rychlejší pohlavní dospívání bývá u fen malých plemen chovaných ve skupinách, popřípadě při kontaktu s jinými psy. Projevuje se nástupem první říje (hárání), která bývá ve většině případů atypická. Standardní průběh reprodukčního cyklu lze očekávat až při nástupu druhé říje. Fena má obvykle dlouhou periodu ovariální inaktivity, která nemá žádný vztah k fotoperiodě<sup>2</sup> ani k výživě (Beach et al., 1982; Svoboda et kol., 2001). V důsledku toho je někdy považována za monoestrickou (u přešlechtěných plemen). I přesto u dvou třetin fen dochází ke dvěma říjím v průběhu roku (zpravidla jednou na jaře a jednou na podzim) a jsou označovány za diestrické. U některých malých plemen se dostavují 3 – 4 pohlavní cykly za rok (Kudláč et kol., 1987). Reprodukční cyklus feny se skládá ze 4 částí – proestrus, estrus, diestrus a anestrus. Tato stádia se v reprodukční periodě života feny v tomto pořadí opakují a mizí ve věku 10 – 14 let, kdy fena přechází do senia (období nevýrazných příznaků říje,

---

<sup>2</sup> Nejdůležitější faktor ovlivňující sezónní páření. Jedná se o relativní délku střídající se periody světla a tmy.

prodlužování či nepravidelnost pohlavního cyklu či nezabřezávání). Stadia estrálního cyklu se od ostatních druhů savců liší v délce trvání. Proestrus i estrus trvá od 7 do 10 dnů. Diestrus je prodloužen a trvá 70 až 80 dnů (Reece, 1998; Beach et al., 1982; Svoboda et kol., 2001).

### **Proestrus**

Jedná se o periodu začínající po regresi žlutého tělíska a končící nástupem estru. Na konci proestru se objevuje LH vlna a v dalších 24 – 48 hodinách následuje ovulace (Svoboda et kol., 2001).

Během této fáze na vaječnicích probíhá rychlý vývoj folikulů a tím i zvýšení sekrece estrogenů v periferní krvi, které jsou produkovány buňkami granulózy ve folikulu. V zevních příznacích dominuje krvavý výtok z pochvy, otok přezky, zvýšená atraktivita pro psy a svolnost k páření, která následuje až po LH vlně (Beach et al., 1982).

### **Estrus**

Estrus neboli říje je doba sexuální ochoty. Ovulace se nejčastěji dostavuje ke konci říje (Beach et al., 1982). Během ovulace dochází k prasknutí folikulů a tím uvolnění vajíček do dutiny břišní, která jsou zachycena třásněmi vejcovodu. Probíhá proces luteinizace, kdy jsou stěny folikulů přeměněny na buňky luteinové (vzniká žluté tělísko). Dochází tak k produkci progesteronu, přičemž jeho koncentrace v periferní krvi dosahuje hodnot 2 - 4 ng/ml, které jsou ideální pro zvolení termínu vhodného krytí. Koncentrace progesteronu se během této fáze postupně zvyšuje a na konci říje dosahuje hodnot 8 – 15 ng/ml (Svoboda et kol., 2001).

### **Diestrus**

Jedná se o nástup postovulačního období, tzv. luteální fáze pohlavního cyklu. Počátek diestru je spojen se změnou v chování feny projevující se vymizením svolnosti k páření (Beach et al., 1982). V průběhu této fáze dochází k vývoji žlutého tělíska. Konec diestru u feny je spojen s poklesem pod 1 ng/ml hladiny progesteronu v periferní krvi. Koncentrace progesteronu je nepatrně vyšší u březích fen než u fen, které již obdobím říje prošly. V závislosti na poklesu progesteronu dochází ke zvýšení hladiny prolaktinu (Svoboda et kol., 2001).

### **Anestrus**

Klinicky nelze anestrus jednoznačně rozeznat od diestru. Jedná se o klidovou fázi pohlavního cyklu fen, při které je hladina progesteronu v periferní krvi nižší než 1 ng/ml.

Fáze končí nástupem příznaků proestru. Obvykle tato perioda trvá 125 – 150 dní (Concannon, 2011; Svoboda et kol., 2001).

### 3.2.4 Březost

Březost (gravidita, gestace) a její délka (gestační perioda) začíná oplodněním a končí narozením mláděte. Jedním z prvních zevních příznaků březosti bývá zvětšení či zarůžovění mléčných žláz, které lze vyzorovat čtyři týdny po oplození. Pomocí sonografického a rentgenového (RTG) vyšetřením lze odhadnout počet plodů, avšak nikoliv přesně určit. Rozlišení plodu není možné, dokud není dostatečný kontrast kalcifikovaných kostí. K tomu u fen dochází až po 45. dnu březosti (Reece, 1998). Jeden ze způsobů diagnostiky březosti u menších plemen je použití zevní palpce břicha (Kudláč et kol., 1987).

#### 3.2.4.1 Fyziologie březosti

Po uvolnění zralých vajíček ve vaječníku vznikají po prasknutí folikulu žlutá tělíska, která produkují hormon progesteron. Během březosti je progesteron produkován žlutým tělískem i placentou. Úkolem tohoto hormonu je připravit sliznici dělohy na přijetí oplozeného vajíčka a udržet dělohu ve vhodném stavu pro výživu a ochranu zárodků (Svoboda et kol., 2001). Březost feny trvá 58 – 63 dní, poté nastává porod (Concannon, 2000).

### Oplození, implantace a placentace

Implantaci a placentaci předchází proces fertilizace (oplození) tj. spojení samčí a samičí pohlavní buňky a vytvoření jedné buňky zvané zygota.

Implantace embrya znamená, že se zárodek usadí v určitém místě a vytvoří si fyzický i funkční kontakt přímo s dělohou. Tento proces nastává až po fertilizaci (oplození). U fen probíhá doba implantace nejčastěji v intervalu dvou týdnů. Výživu rostoucímu zárodku již není možné zajistit pouhou difuzí, a proto dochází k vývinu jednotlivých plodových obalů, které plodu zprostředkují živiny od matky (Reece, 1998).

Pojem placentace je označení pro vývoj extraembryonálních obalů (membrán). Placenta plodu se skládá z obalů: amnion, chorion a allantois. **Amnion** obaluje plod a obsahuje amniovou tekutinu (plodovou vodu) v amniovém vaku. Amniová tekutina má ochrannou funkci. Brání plod před vnějšími nárazy, udržuje stálost teploty, brání infekci,

zabraňuje srůstu kůže plodu k amniové membráně, napomáhá při roztahování děložního krčku a porodních cest, čímž usnadní průchodnost plodu při porodu. Tato tekutina vzniká z fetální moči, z ústní dutiny plodu a ze sekretů dýchací soustavy. **Chorion** je vnější blána, která je v nejbližším kontaktu s endometriem. **Allantois** je slepě končící výchlípka do zárodečného stvolu a vyvíjí se ze zadního střeva. U většiny zvířat včetně fen srůstá **vnější vrstva allantois** s choriem a naopak **vnitřní vrstva allantois** s amniionem. Prostor mezi vnější a vnitřní vrstvou se nazývá allantoidový vak. Tekutina allantois vzniká z moči plodu a ze sekreční aktivity membrány allantois. Součástí plodových obalů je žlutkový vak, který funguje jako zdroj živin v časném vývoji embrya a podílí se na vývoji střeva (Wooding and Bruton, 2008; Kudláč et kol., 1987; Reece, 1998). Podrobnosti týkající se přípravy a podmínek na oplození a implantaci jsou shrnuty v tabulce č. 1.

	Vlastnosti a depozice semene, transport a redukce počtu spermií u feny				Doba transportu vajíčka vejcovodem a implantace embryí	
Samice	Objem semene v ml	Místo depozice	Doba objevení spermií ve vejcovodu po ejakulaci	Počet spermií dosahujících místa oplození	Přestup do dělohy (dnů)	Implantace (dnů)
Fena	10	děloha	Několik minut až hodin	5 – 100	8 – 11	16 – 17

Tab. 1. Přípravy a podmínky na oplození, implantace (Kudláč et kol., 1987).

Postupný vývoj plodu v souvislosti s nároky na výživu feny probíhá obvykle 9 týdnů. **První týden** (1. – 7. den) začíná březost oplozením vajíčka ve vejcovodu. Feně není třeba stravu upravovat ani ji nijak omezovat. Ve **druhém týdnu** březosti (8. – 14. den) sestupuje oplozené vajíčko vejcovodem a poté nastává přesun do dělohy, kde se vznáší v děložní tekutině produkované žlázkami endometria (v tzv. děložním mléce) odkud embryo čerpá živiny pro svůj další vývoj. **Třetí týden** (15. – 21. den) je obdobím implantace embrya a vytvářením pásové placenty. Okolo 20. dne je ukončen vývoj všech třech plodových obalů (amniion, chorion a allantois). Anatomická struktura a jednotlivé orgány se stále vyvíjejí. Během tohoto týdne je feně doporučený klid. Ve **čtvrtém týdnu** (22. – 28. den) je vývoj zárodka nejintenzivnější (játra, čelisti, oči, uši, nos, zuby obratle končetiny). Lze pomoci

ultrazvuku zaznamenat i jeho srdeční činnost. V **pátém týdnu** březosti (29. – 35. den) intenzivní vývoj orgánů a anatomických struktur pokračuje. V první polovině březosti (od 1. – 5. týdne) není potřeba upravovat krmnou dávku (Fontaine, 2012). Během **šestého týdne** (36. – 42. den) se začíná hovořit o vývoji nikoli zárodku, ale plodu (fetu). Postupně je plně dokončen vývoj hlavních orgánů, klouby a prsty se osifikují, oči se zavírají. Fena je krmena 3x – 5x denně a je třeba přejít na krmivo pro březí feny (Šterc et Štercová, 2014b). **Sedmý týden** (43. – 49. den) pokračuje intenzivní růst a zrání plodu. Krmení je obdobné jako v předešlém týdnu (ke konci březosti je doporučeno zvýšit množství krmiva oproti záchovné dávce o 25 – 50% ). V **osmém týdnu** (50. – 56. den) jsou zřetelné pohyby štěnat v děloze matky, které postupně zesilují. Fena vyhledává klidná místa. V **devátém týdnu** (57 – 63. den) štěnata dozrávají a dorůstají porodních velikostí a váhy. V tomto týdnu dochází k plánovanému porodu (Svoboda et kol., 2001; Concannon, 2000; Kudláč et kol., 1987; Reece, 1998).

### 3.2.5 Porod

Mezi příznaky blížícího se porodu spadají změny v chování feny, ale i změny vzhledu mléčné žlázy včetně projevů sekrece mleziva, otok vulvy a výtok z ní, neklid feny, odmítání potravy apod. Fena většinu času stráví ležením na klidném vyhrazeném místě nebo naopak nezalézá a vyžaduje přítomnost chovatele. Dalším projevem blížícího se porodu je zvýšená frekvence dechu, u některých fen se zvýší agresivita a podrážděnost (Reece, 1998). Patří sem i změna rektální teploty, která se mění pod vlivem účinku hormonálních změn souvisejících s porodem. Ke konci gravidity se tělesná teplota zvyšuje, těsně před porodem klesá a při porodu v důsledku kontrakcí opět narůstá. Teplota se dramaticky mění, když u fen nastane pokles teploty (zapříčiněný snížením hladiny progesteronu o 2 až 3 °C) v době 6 až 8 hodin před porodem (Kudláč et kol., 1987; Kim, 2007).

Porod probíhá ve třech říjových fázích. Během **otevírací fáze** dochází ke vzniku silných děložních kontrakcí, k nimž se připojují výrazné břišní stahy. Fena je neklidná, často močí. Kontrakce dělohy tlačí na plodové obaly a jejich obsah na děložní krček (Kudláč et kol., 1987), tím přispívají k roztažení krčku a vtlačení plodu do krčku (Reece, 1998). Začátek otevíracího stadia lze těžko postřehnout. Jeho ukončení je ohraničeno prasknutím plodových obalů (Kudláč et kol., 1987).

Na začátku druhé fáze – **vypuzení plodu** feny vždy ulehají (Kudláč et kol., 1987). Objevují se první vypuzovací stahy, plod obalený plodovými obaly přechází do porodního kanálu, přičemž praská vnější (allantochorionový) obal a z porodních cest vytéká plodová voda z pochvy. V pochvě se objevuje amnion, který praská a dochází k vytlačení plodu. Štěňata jsou vypuzována většinou střídavě z jednoho i druhého rohu (Reece, 1998; Svoboda et kol., 2001).

Třetí **poporodní fáze** je obdobím od vypuzení plodu až do vypuzení placenty. Celková námaha feny se zmenšuje a intenzita děložních stahů se snižuje. Tyto stahy jsou označovány jako poporodní kontrakce, které zabraňují případnému krvácení stěny děložní. Napomáhají především při vylučování placenty a plodových obalů, které bývá nepravidelné. U fen jsou obvykle vypuzeny plodové obaly posledního nebo předposledního plodu krátce po porodu posledního plodu (Reece, 1998; Kudláč et kol., 1987).

Po porodu se mohou vyskytnout komplikace – nejčastějšími jsou infekce, krvácení a výhřezy dělohy či se může do přibližně 4 týdnů po porodu projevit poporodní eklampsie (Reece, 1998; Svoboda et kol., 2001).

### **3.2.6 Mléčná žláza**

Struky (vemínka) feny se nachází na ventrální straně trupu a jsou rozloženy ve dvou souběžných řadách. Na každé straně je většinou 4 – 6 vemínek, které se rozprostírají od stydké krajiny až po kaudální část hrudníku. Ty největší jsou v kaudální části břišní stěny a ve stydké krajině. Pokud má fena menší počet struků, jejich absence bývá především v hrudní části. V hrudní části a kraniálním úsekem břišní části připomínají spíše vyvýšeniny oválného tvaru, v kaudální části břišní stěny a ve stydké krajině mají tvar plochého kožního valu. Vemínka jsou pokryta jemnou tenkou kůží, která je řídce porostlá hladkými dlouhými chlupy, u nichž jsou dobře vyvinuty mazové i povrchové srstní žlázy. Délka struku se pohybuje od 5 – 15 mm, ke konci hrotu má kuželovitý tvar a konec hrotu struku je plochý. Uvnitř jsou uloženy strukové části, tj. 10 – 15 mlékojemů a na kruhové plošce konce struku ústí 10 – 20 strukových kanálků s jednotlivými drobnými otvůrkami. Některé kanálky se v svém průběhu štěpí a tím nabývá i jejich počet (Najbrt, 1982; Reece, 1998).

### 3.2.6.1 Složení mléka u fen

Základní složení mléka je dáno obsahem vody, lipidů, sacharidů, proteinů a minerálů. Souhrn těchto složek, kromě vody, se uvádí v % a jsou označovány jako sušina, či pevné složky mléka. Sacharidy obsažené v mléce se obvykle vyjadřují jako ekvivalenty laktózy a mohou zahrnovat další sacharidy. Obsah proteinů zastupuje všechny proteiny, včetně enzymů. Mléčné minerály jsou vyjádřeny množstvím popelovin (Reece, 1998).

Složení a denní produkce mléka se značně liší v závislosti na druhu zvířat (plemeni). Odhad potřebných živin pro matku i kojence vyžaduje kvantitativní údaje o výkonnosti laktace. Feny produkují spíše zahuštěné mléko s obsahem 21 - 26 % pevných látek, 8 - 12 % tuku, 7 - 10 % bílkovin (Ofstedal, 1984). Procentuální složení mléka u fen je znázorněno v tabulce 2.

<b>DRUH</b>	<b>SLOŽKA (%)</b>
Tuky	9,5 %
Laktóza	3,1 %
Bílkoviny	9,3 %
Popeloviny	1,2 %

Tab. 2: Složení mléka u fen (Reece, 1998)

#### **Tuky (lipidy)**

Mléčné tuky se skládají zejména z triacylglycerolů. V malém množství jsou zastoupeny fosfolipidy, cholesterol, volné mastné kyseliny, monoacylglyceroly a vitamíny rozpustné v tucích (Ofstedal, 1984).

#### **Cukry (sacharidy)**

Hlavním zástupcem sacharidů je disacharid – laktóza (mléčný cukr), který je syntetizován v mléčné žláze (Ofstedal, 1984).

#### **Bílkoviny (proteiny)**

Hlavní část mléčných proteinů tvoří kaseiny. Imunoglobuliny jsou přítomny ve velmi malém množství s výjimkou kolostra (mleziva) (Ofstedal, 1984).

## **Popeloviny**

Hlavní minerální látkou v mléce je vápník (0, 12 %), dále fosfor, sodík, draslík a chlór. Ostatní minerálie jsou zastoupeny ve stopovém množství a zahrnují hořčík, měď, síru, železo, zinek, kobalt a jód (Reece, 1998; Oftedal, 1984).

### **3.2.6.2 Mlezivo (kolostrum)**

Mlezivo je produkt počáteční sekrece mléčné žlázy po porodu. Jeho složením se významně liší od normálního (zralého) mléka. Rozdíly ve složení klesají během 4 až 6 dnů po porodu. Kolostrum je bohaté především na syrovátkové proteiny – imunoglobuliny. Díky imunoglobulinům získávají štěňata pasivní imunitu, která je pro ně v poporodním období nezbytná. Doba, během které je možná resorpce imunoglobulinů ze střeva do krevního oběhu štěněte, trvá od 1 do 2 dnů (Reece, 1998).

Dalšími významnými rozdíly mezi mlezivem a zralým mlékem jsou vyšší koncentrace vitamínu A, E, karotenu a riboflavinu v kolostru. Obecně je v mlezivu ve srovnání s normálním mlékem více proteinů, popelovin i tuků a méně laktózy (Oftedal, 1984).



### 3.3 Laktogeneze

#### 3.3.1 Hormony regulující metabolismus vápníku a fosforu

Vápníkové kationty ( $\text{Ca}^{2+}$ ) splňují v organismu řadu důležitých funkcí. Uplatňují se při srážlivosti krve (hemokoagulaci), při přenosu nervového vzruchu, jsou nezbytné při správném průběhu svalové kontrakce (mají význam pro optimální činnost srdce) a při přenosu intracelulárního signálu jako druhý posel. Proto je nutné, aby byla koncentrace plazmatického vápníku hormonálně regulována. Společně s fosforečnanovými ionty tvoří základ kostní a zubní tkáně. Fosfor je důležitým přenašečem energie v organismu (Hand et al., 2010; Šterc et Štercová, 2012).

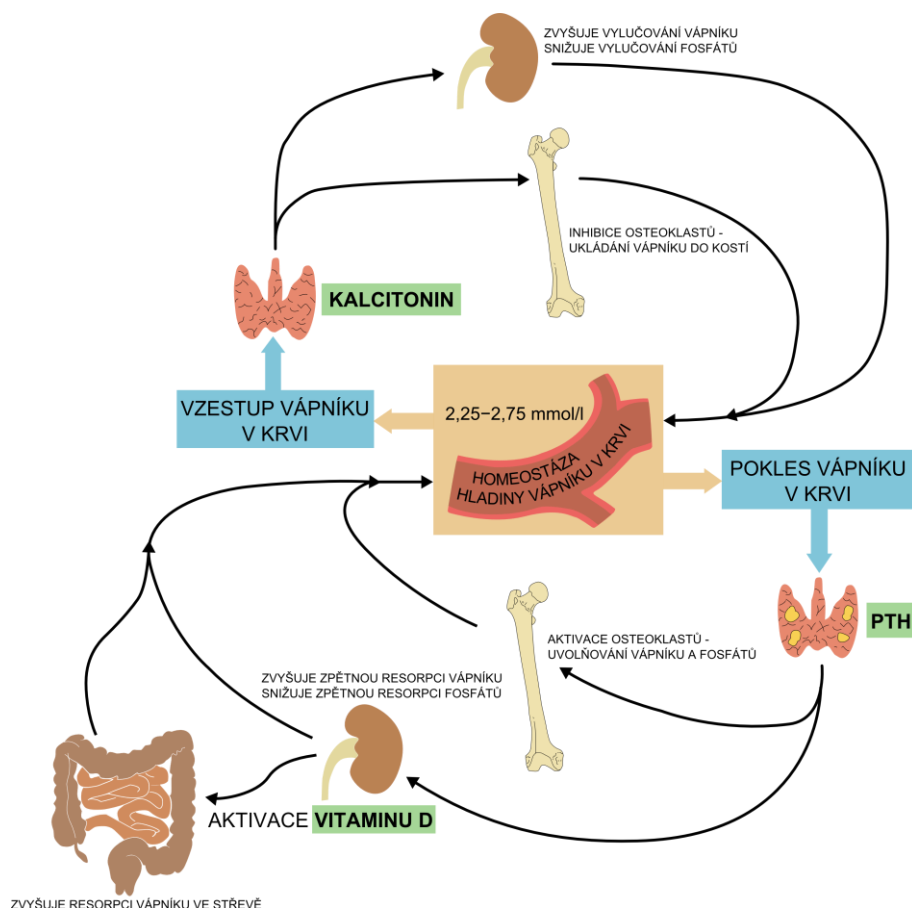
Metabolismus vápníku a fosforu je ovlivňován třemi hormony: parathormonem, kalcitoninem a kalcitriolem (=1,25–dihydroxycholekalCIFerol) (Šterc et Štercová, 2012). Parathormon a kalcitriol jsou hlavními regulátory při udržování vápníkové homeostázy (DiBartola, 2012).

**Parathormon (PTH)** je peptidický hormon, který je syntetizován v příštítných těliscích a jeho sekrece je stimulována sníženou hladinou ionizovaného vápníku v krvi. Tvorba parathormonu je závislá nejen na hladinách vápníku, ale i fosforu v krvi. Cílovými orgány tohoto hormonu jsou kosti a ledviny. Pokud dojde k poklesu hladiny vápníku v krvi nebo naopak k nárůstu hladiny fosforu, zvýší se množství cirkulujícího parathormonu. Ten vyvolá uvolňování vápníku z kostí a zvýší vylučování fosforu z organismu ledvinami. V kostech podporuje uvolňování vápníku (ale i fosfátů) tím, že zvyšuje aktivitu osteoklastů, čímž vyvolává osteolýzu a uvolňování vápníkových kationtů ( $\text{Ca}^{2+}$ ) z kostí. Hlavní funkcí parathormonu je především zvyšování hladiny vápníku v krevní plazmě (Šterc et Štercová, 2012; Reece, 1998), zvyšuje tvorbu kalcitriolu (steroidního hormonu) v ledvinách a nepřímo stimuluje resorpci vápníku v tenkém střevě (Gow et al., 2011).

Antagonistou parathormonu je **kalcitonin**, který je syntetizován C–buňkami štítné žlázy a jeho sekrece je stimulována zvýšenou hladinou vápníku v krvi (Dhupa et Proulx, 1998). Plní hlavně funkci snižování hladiny vápníku v krevní plazmě a ovlivňuje hlavně kostní tkáň. V ledvinách podporuje zvýšené vylučování vápníku a tlumí jeho resorpci. Zároveň tlumí aktivitu osteoklastů (kostních buněk) a tím podporuje ukládání vápníku v kostech (Šterc et Štercová, 2012).

**Kalcitriol** (=1,25–dihydroxycholekalCIFerol) je syntetizován v ledvinách z kalcidiolu (25–hydroxycholekalCIFerolu), kdy jeho syntézu podporuje parathormon (tedy i nízká hladina

vápníku v krvi) a nízká hladina fosfátů. V případě, že klesne hladina vápníku v krvi, dojde ke zvýšení množství vytvořeného kalcitriolu vlivem parathormonu, což způsobí zvýšené vstřebávání vápníku ze střeva z běžných 40 % na 90 %. Tím je zvýšeno využití vápníku v případě jeho nedostatečného obsahu v potravě. V kostech aktivuje kalcitriol alkalickou fosfatázu, čímž podporuje kalcifikaci kostí a v ledvinách stimuluje zpětnou resorpci vápníkových kationtů ( $\text{Ca}^{2+}$ ) i fosfátů (Šterc et Štercová, 2012; Reece, 1998). Viz obrázek 2.



Obr. 2: Kalciofosfátový metabolismus [cit. 2016-18-3]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/images/6/60/Kalciofosfatovy\\_metabolismus.png](http://www.wikiskripta.eu/images/6/60/Kalciofosfatovy_metabolismus.png)

### 3.3.2 Množství vápníku a fosforu v organismu

Minerální látky – vápník a fosfor, jsou nejvíce obsaženy v kostech a zubech, tj. okolo 98 % vápníku a 85 % fosforu z jejich celkového obsahu v těle. Oba ionty by se do těla měly dostávat nejčastěji v krmné dávce v určitém poměru, který je závislý na spotřebě určitého organismu (produkce mléka, gravidita) (Šterc et Štercová, 2012).

Obecně lze říci, že doporučený poměr vápníku a fosforu (Ca:P) pro zvířata s jednoduchým žaludkem je v rozmezí mezi 1:1 a 2:1. Vstřebávání probíhá nejučinněji v tenkém střevě, konkrétně v lačníku a ve dvanáctníku. Část iontů se resorbuje ve směru koncentračního spádu během stimulace aktivní formy vitamínu D – zvaný také kalcitriol, ale také značený jako 1,25 dihydroxycholecalciferol. Je to steroidní hormon a vzniká z D3. Tento vitamín D – zvaný též jako kalciferoly (patří sem ergokalciferol D2 a cholecalciferol D3, což jsou steroidní hormonální prekurzory) jsou základem pro syntézu hormonu kalcitriolu - hormonu ovlivňujícího metabolismu Ca a P. Zahajuje ve slizničních buňkách syntézu  $\text{Ca}^{2+}$  vázajícího proteinu (Hand et al., 2010; Šterc et Štercová, 2012). Ovlivnění syntézy vitamínu D (1,25 dihydroxycholecalciferolu) v ledvinách je způsobeno koncentrací kalcia v krevní plazmě (zvýšení ji tlumí a pokles naopak stimuluje). Z toho vyplývá, že je syntéza vitamínu D ovlivněna i hormonem příštítných tělísek – parathormonem. Vstřebávání kalciových iontů tlumí fosfáty a oxaláty, bílkoviny ji zrychlují. K vylučování dochází v ledvinách a je regulováno parathormonem (příštítná tělíska) a kalcitoninem (štítná žláza) (DiBartola, 2012). Pouze malé procento kalciových iontů se vylučuje stolicí. Koncentrace vápníku v krevní plazmě je sice nízká, ale i přesto významně zasahuje do řady funkcí probíhající v organismu. Aby mohl být vápník transportován, je nezbytná jeho vazba na bílkovinu. Z funkčního hlediska je patrné, že je v organismu využitelná pouze ionizovaná forma vápníku (Hand et al., 2010; Šterc et Štercová, 2012).

### **3.3.3 Hodnocení obsahu vápníku v krevní plazmě**

Celková koncentrace vápníku v krevní plazmě je u fen hormonální regulací udržována na úrovni 2,3 – 3 mmol/l (Kraft et Dürr, 2001; Doubek et kol., 2007). U fen, které jsou mladší než jeden rok, převážně u velkých plemen, bývají hodnoty až o 0,1 – 0,5 mmol/l vyšší, než je uvedeno v referenčním rozmezí pro dospělé feny. Zejména díky silnému homeostatickému mechanismu je hladina vápníku udržována na těchto hodnotách i za předpokladu, že jeho přísun z krmiva neodpovídá skutečné potřebě, a dokonce i tehdy, když v důsledku neadekvátního přísunu vápníku z krmiva nastávají patologické změny v osifikaci kostí. Proto je nutné akceptovat, že jsou tyto hodnoty spíše orientační a nevypovídají o skutečném zásobení organismu vápníkem. Nízká dotace vápníku z krmiva se většinou na krevních hodnotách nijak neprojeví, protože díky působení parathormonu se potřebný vápník uvolňuje z kostí. To způsobuje snížení obsahu kostních minerálů, které mohou vést až ke vzniku deformací kostí a patologických fraktur. Při sníženém příjmu vápníku z krmiva zůstává

koncentrace vápníku v krevní plazmě obvykle v referenčním rozmezí, ale naopak nastává zvýšení hladiny fosfátů vlivem zvýšené demineralizaci kostí a zvýšené resorpce ve střevě. Skutečně snížená hladina vápníku v krvi nastává především u fen po porodu, při výskytu poporodní eklampsie. Hypokalcémie, která většinou nebývá doprovázená dalšími klinickými příznaky, se může vyskytnout u fen, které mají nízkou hladinu albuminu. Je to díky tomu, že se značná část celkového vápníku v krevní plazmě váže na albumin. Proto je důležité, aby se při posuzování hladiny vápníku kontrolovala i koncentrace albuminu (Šterc et Štercová, 2012).

V případě výskytu vysoké koncentrace vápníku v těle březí feny může dojít ke změnám vývoje fetálních tkání a k narušení správné funkce vápníku při vývoji kostry u potomků v období růstu. U březích fen byl proveden pokus, při kterém byly feny krmeny dietetickým krmivem s 3x větším přísunem vápníku, než je doporučená dávka (3, 27 g/100 g sušiny vs. 1, 14 g/100 g sušiny). V průběhu druhé poloviny březosti došlo v krevní plazmě k poklesu koncentrace 1,25 dihydroxycholecalciferolu, zatímco hladina vápníku (Ca), fosforu (P), parathormonu (PTH) a kalcitoninu (CT) zůstala nezměněna. Nadměrný příjem vápníku u matky nevedl k žádným změnám plazmatických koncentrací (vápníku, fosforu, parathormonu, kalcitoninu a 1,25 dihydroxycholecalciferolu – vitamínu D) u mláďat ve srovnání s mláďaty, jejichž matka byla krmena běžnou potravou s normálním obsahem vápníku v průběhu celé březosti. Hodnota vápníku pro sekreci parathormonu se tedy nijak od stanovených norem neliší. Z toho lze usoudit, že nadměrný příjem vápníku v pozdní fázi březosti u feny nemá žádné negativní účinky na hladinu vápníku u potomků (Schoenmakers et al., 2000).

### **3.3.4 Vitamín D**

V současnosti je v odborných literárních zdrojích zaznamenán obrovský nárůst publikací na toto téma ve vztahu k různým onemocněním. Vitamín D je stále považován za velice významný regulátor podílející se na kalciofosforovém metabolismu, který je spojován s důležitými cílovými orgány kostí, ledvinami a střevem. Bylo prokázáno, že tuto úlohu splňuje především 1, 25 – vitamín D. Podstata vlivu vitamínu D spočívá i v oblasti modulace funkcí imunitního systému, kardiovaskulárního systému a neuromuskulární aktivity (Uhríková et kol., 2013).

O jeho základ se zajímají onkologové, pneumologové nebo diabetologové. Vyloučí-li se experimentální práce, veterinární medicína se vitamínem D začala zabývat až v době, kdy lékaři získali nové poznatky související s onemocněním kostního skeletu. Dnes je především

středem zájmu deficit tohoto vitamínu, způsobený změnami životního stylu člověka či způsob chovu určitých druhů zvířat a tím i zvýšenou zátěží (Uhríková et kol., 2013; Cline, 2012).

Vitamín D je po své metabolizaci považován za pravý hormon. Jeho hlavní úlohou je udržování homeostáze vápníku, díky které je znám. Obojživelníci, plazi a ptáci si vitamín D syntetizují pomocí UV záření v kůži. Předpokládá se, že i býložraví a všežraví savci mají rovněž schopnost jeho syntézy v kůži (zejména během letních měsíců, kdy je intenzita slunečního záření podstatně vyšší), zbylou potřebu zajišťují příjmem vitamínu D z potravy. Masožravci jsou již plně odkázáni na příjem pouze potravou (How et al., 1995; Hazewinkel et Tryfonidou, 2002). V pokusech in vitro bylo prokázáno, že psi přijímají vitamín D pouze v potravě, protože mají menší schopnost produkovat vitamín D subkutánně, na rozdíl od mnoha jiných savčích druhů (How et al., 1995; Gow et al., 2011).

#### 3.3.4.1 Fyziologie vitamínu D

##### **Syntéza**

Vitamín D je široký pojem. Rozděluje se na dvě formy (sekosteroidy), které jsou biologicky neúčinné: ergokalciferol (vitamín D<sub>2</sub>) a cholekalciferol neboli kalciol (vitamín D<sub>3</sub>). Obě formy jsou produktem fotolýzy přirozeně se vyskytujících sterolů, vznikající pomocí UVB záření (tj. typu UV záření a vlnové délce 270 – 315 nm (Dittmer et Thompson, 2011)). Vitamín D<sub>2</sub> je syntetizován z ergosterolu, nacházející se pouze v rostlinách a houbách (Uhríková et kol., 2013)).

Tvorba vitamínu D<sub>3</sub> (vzniká z 7-DHC = 7-dehydrocholesterolu) v kůži je ovlivněna stupněm pigmentace kůže, obsahem 7-DHC v kůži (závisí na věku) a intenzitou UVB záření (Holick, 1981), tj. vzniká především působením ultrafialového záření na pokožku, zatímco vitamín D<sub>2</sub> je získáván pouze ze stravy. I přesto, že tyto dvě složky přispívají k celkovému stavu vitamínu D u jedince různým způsobem, je nezbytné, aby byly obě formy posuzovány stejně (Cline, 2012). Intenzita UVB záření je ovlivněna zeměpisnou šířkou, nadmořskou výškou a stupněm znečištění ovzduší. Z logického hlediska je UVB nižší, čím je vyšší nadmořská výška, zejména v zimě, kdy je slunečný den kratší (Holick, 1981, Bikle, 2011).

Schopnost syntézy vitamínu D<sub>3</sub> je druhově specifická, např. expozice UVB záření u psů (popř. i koček) nevede k syntéze vitamínu D<sub>3</sub>, naopak stejná intenzita záření u potkanů vede až ke čtyřicetinásobné syntéze vitamínu D<sub>3</sub> (How et al., 1995). Většina býložravců je

schopna syntézy vitamínu D<sub>3</sub> v kůži, ale změna přirozeného biotopu může vést až k hypovitaminóze D (snížení hladiny vitamínu D) (Smith et Van Saun, 2001).

Jeho syntéza v organismu je spuštěna poklesem vápníkových iontů (vápníku) v krevní plazmě. Nejvýznamnější funkce D<sub>3</sub> v těle je především stimulace vstřebávání vápníku a fosforu v tenkém střevě. Mimo jiné se podílí na mobilizaci vápníku z kostí (plní podobnou funkci jako parathormon) a podobně jako parathormon ovlivňuje resorpci fosfátu v ledvinách (Uhríková et kol., 2013).

### **Transport vitamínu D**

Vitamín D společně s jeho metabolity jsou špatně rozpustné ve vodě, proto je nucen se během transportu krví na místo metabolizace nebo účinku vázat na proteiny. Jedná se o biologicky neúčinný vitamín D. Nejdůležitějšími transportními proteiny jsou: albumin a vitamín D vázající protein, tvořený játry a transportující alespoň 85 % vitamínu D. V malé míře jsou schopny transportu i lipoproteiny (Dusso et al., 2005; Uhríková et kol., 2013).

### **Metabolizace vitamínu D**

V posledních letech bylo dokázáno, že metabolismus vápníku (viz obrázek 3) je odlišný dle velikosti různých plemen psů. Důkazem jsou nejen rozdílné hladiny somatotropinu (STH) a růstového faktoru podobnému inzulinu 1 (insulin like-growth factor1, IGF-1), ale také rozdílná hladina vitamínu D. Obě formy vitamínu D se od sebe odlišují postranními řetězci (tzv. přítomností metylové skupiny na uhlíku 24 a dvojnou vazbou mezi uhlíkem 22 a uhlíkem 23 u vitamínu D<sub>2</sub>). Tím je ovlivňována jejich vazebná schopnost, transport a metabolismus (Uhríková et kol., 2013). Aby se stal vitamín D biologicky aktivním, musí nastat aktivace obou forem, která vyžaduje dva stupně hydroxylace:

1. játrech – cholekalciferol hydroxyluje na 25-hydroxyvitamín D neboli 25 - hydroxycholecalciferol (25-vitamín D, 25-HCC), což je hlavní cirkulující forma vitamínu D (Cline, 2012).
2. V ledvinách – 25-dihydroxycholecalciferol (1,25-vitamín D, 25-DHCC) hydroxyluje na 1,25-dihydroxycholecalciferol nebo 1,25-dihydroxyvitamín D<sub>3</sub>, na metabolicky aktivní formu vitamínu D (Cline, 2012).

Například hladiny 25-vitamínu D (kaldiol, 25-HCC) a 24,25-vitamínu D (24,25-dihydroxycholecalciferol, 24,25-DHCC) jsou u dog podstatně nižší, než u malých pudlů, zatímco hladiny 1,25-vitamínu D (kalcitriol, 1,25-DHCC) jsou vyšší. Místa metabolizace se však mohou lišit v závislosti na živočišném druhu (Uhríková et kol., 2013; Dhupa et Proulx, 1998).

### **Funkce vitamínu D**

I přesto, že je vitamín D nejčastěji spojován s poruchami skeletu, má pleomorfní (vícetvárné) účinky. Mezi hlavní cílové orgány patří kost, střevo, ledviny a příštítná tělíska (viz obr. 2). Společně s parathormonem (PTH) je hlavní funkcí vitamínu D regulace hladiny vápníku a fosforu (Uhríková et kol., 2013).

Vitamín D je společně s vápníkem velice podstatný pro tvorbu enchondrální kosti (nacházející se uvnitř chrupavky), kdy při nedostatku vitamínu D dochází k nemoci zvané křivice nebo po uzávěru růstových chrupavek k osteomalácii (měknutí kostí). V případě, že hodnoty ionizovaného vápníku a fosforu odpovídají fyziologickému rozmezí, vitamín D není až tak nezbytný pro mineralizaci organické matrice kosti (osteoidu). Vitamín D společně s parathormonem v kostech stimuluje mobilizaci vápníku přes stimulaci osteoklastogeneze, kdy oba urychlují zrání osteoklastických progenitorových<sup>3</sup> buněk na osteoklasty (Suda et al., 2003; St-Arnaud, 2008).

Ve střevě vitamín D stimuluje vychytávání a transcelulární transport vápníku, tj. na straně, která je přivrácená ke střevnímu lumenu, je využívána specifická transportní bílkovina, nazývaná jako kalbindin D. Vitamín D zvyšuje množství vápníkových kanálů a koncentraci kalbindinu, zatímco hyperkalcémie má opačný efekt (Dusso et al., 2005; Dittmer et Thompson, 2011).

Vitamín D v ledvinách plní funkci především při regulaci aktivity hydroxyláz (vnesení hydroxylové skupiny (-OH) do sloučeniny). Zda vitamín D ovlivňuje transport vápníku v ledvinách, není stále dostatečně prokázáno, nicméně je potvrzeno, že vitamín D, parathormon a estrogyeny nezávisle na sobě ovlivňují vytlačení vápníkových kanálů a transportní intracelulární bílkoviny kalbindinu D. Mimo jiné způsobuje i zvyšování reabsorpce fosfátů v tubulech ledvin, ale jen za předpokladu, že je přítomen parathormon (Dusso et al., 2005; Dittmer et Thompson, 2011).

---

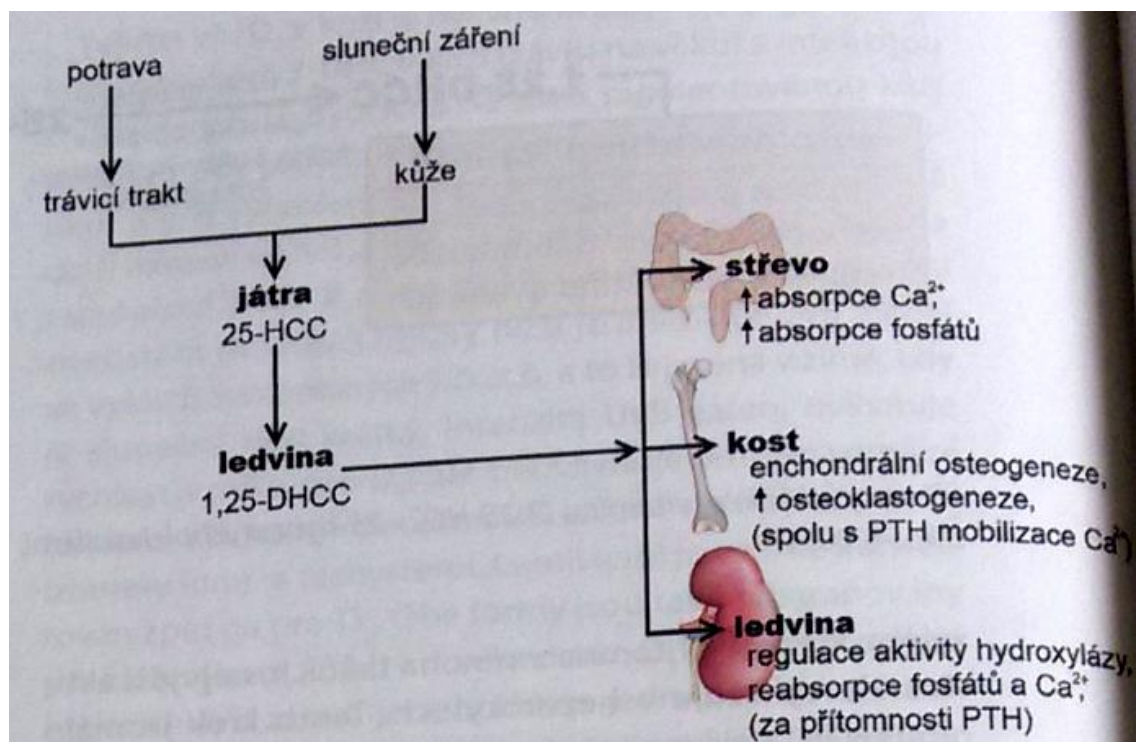
<sup>3</sup> Mohou produkovat pouze jediný typ buněk, ale mají schopnost samy se plně obnovit

I přesto, že vitamín D a VDR (vitamin D (1,25-dihydroxy vitamín D3) receptor) nejsou esenciální pro produkci parathormonu, nedostatek vitamínu D vede k hypokalcémii s následnou hyperplazií příštítných tělísek a k hyperparatyreóze (Uhríková et kol., 2013). Vitamín D podporuje citlivost příštítné žlázy k ionizovanému vápníku a způsobuje pokles hladiny parathormonu (Dhupa et Proulx, 1998; Gow et al., 2011).

Mezi biologické funkce vitamínu D dále patří:

- Regulace imunitních funkcí
- Angiogeneze (tzv. neokapilarizace – novotvorba krevních kapilár)
- Proliferace buněk, včetně nádorových (bujení, množení, růst)
- Diferenciace buněk, včetně nádorových
- Apoptóza (programovaná smrt) mnoha buněk, včetně nádorových

(Russell et al., 2010)



25-HCC (25-hydroxycholecalciferol); 1,25- DHCC (1,25- dihydroxycholecalciferol); PTH (parathormon)

Obr. 3: Metabolizace a funkce vitamínu D – schématicky (Uhríková et kol., 2013)



### 3.3.4.2 Odchytky od fyziologických hodnot vitamínu D v těle

#### **Hypervitaminóza D**

Hypervitaminóza D představuje závažný zdravotní problém. V praxi malých zvířat se vyskytuje častěji, než nedostatek vitamínu D. Vzniká v důsledku předávkování vitamínem D nebo intoxikací preparáty obsahujícími vitamín D. V etiologii hypervitaminózy D se výhradně uplatňují tyto iatrogenní faktory (tj. faktory, vyvolané špatným vyšetřením či chybnou léčbou):

- Předávkování vitamínem D v krmivu (vitamínovým koncentrátem)
- Předávkování vitamínem D veterinárním lékařem – při terapii hypoparatyreózy nebo údajné rachitidy
- Intoxikace rodenticidy na bázi antikoagulačních preparátů v kombinaci s cholekalciferolem

Podstatou mechanismu účinku je extrémní hyperkalcémie a hyperfosfatémie v souvislosti se zvýšenou intestinální absorpcí a renální reabsorpcí vápníku a fosforu, díky tomu dochází k akutnímu selhání ledvin (Uhríková et kol., 2013; Svoboda et kol., 1998). K předávkování vitamínem D dochází nejčastěji u mladých zvířat v období růstu. Analýzou průmyslových krmiv pro psy byl zjištěn vysoký výskyt nadbytku vitamínu D, který sice nedosahoval toxických hodnot, ale několikanásobně překračoval skutečnou potřebu. Toxická dávka pro psa je buď 37 mg/kg/den jednorázově nebo 3,6 mg/kg/den po dobu sedmi dnů. K akutnímu selhání ledvin dojde během 12 – 24 hodin (Uhríková et kol., 2013) a projevuje se např. polyurií/polydipsií (PU/PD), nechutenstvím, dehydratací a celkovou slabostí. V některých případech se přidává zvracení a průjem, které ovšem mohou souviset s azotemií<sup>4</sup> v důsledku renálního selhání (Svoboda et kol., 1998).

#### **Hypovitaminóza D**

Jedná se o onemocnění v důsledku absolutního nedostatku vitamínu D v krmivu (Svoboda et kol., 1998). V současné době je hypovitaminóza D velmi vzácná, protože kompletní průmyslová krmiva i vitamínové doplňky, které se nachází na trhu ve velkém množství, poskytují vitamín D v dostatečném, mnohdy i přebytečném

---

<sup>4</sup> Množství nebílkovinného dusíku v krvi, zejména dusíku močoviny, která je odpadní látkou metabolismu bílkovin a vylučuje se močí. Azotemie stoupá při selhání ledvin.

množství (Šterc a Štercová, 2012). Jedině při dlouhodobém hladovění nebo při krmení výlučně libovým masem (bez tuku) nebo ovocem a zeleninou se může hypovitaminóza D projevit (Svoboda et kol., 1998).

U mláďat se vyskytuje vzácně, projevuje se metabolickým onemocněním rachitidou (křivicí) a osteomalácií (měknutím kostí) u zvířat s ukončeným růstem skeletu. U dospělých psů osteomalácie probíhá asymptomaticky (Uhríková et kol., 2013; Šterc a Štercová, 2012). Dosud byly popsány ojedinělé případy u dospělých psů, někdy v souvislosti s akutním selháním ledvin při krmení renální dietou s nízkým obsahem fosforu (Uhríková et kol., 2013; Svoboda et kol., 1998).

Nedostatek vitamínu D vyvolává nedostatečnou tvorbu 1, 25-DHCC, což způsobuje mimo jiné nedostatečnou resorpci vápníku a fosforu ze střeva, sníženou osteoklastickou aktivitu a reabsorpci vápníku a fosforu v ledvinných tubulech. Ve výsledku dochází k poklesu plazmatických hladin vápníku (Svoboda et kol., 1998).

Eklampsie je u fen považována za negativní prognostický ukazatel a jednou z příčin rozvoje hypokalcémie je právě hypovitaminóza D. (LeVine et al., 2009; Uhríková et kol., 2013).

### **3.4 Eklampsie**

Eklampsie, též označovaná jako mléčná horečka, laktační tetanie, puerperální tetanie nebo hypokalcémie, je považována za akutní a život ohrožující onemocnění laktujících zvířat provázené tonicko–klonickými<sup>5</sup> křečemi až poruchou vědomí (Svoboda et kol., 2001). V nejtěžších případech může toto onemocnění končit i úhynem zvířete (Holowaychuk et Monteith, 2011).

Z metabolického hlediska představuje puerperium (období po porodu) u feny enormní zátěž spojenou s péčí o rostoucí štěňata a jejich výživou. Zejména u predisponovaných zvířat relativně snadno dochází k narušení homeostázy, což se poté nejčastěji prezentuje dvěma nozologickými jednotkami s podobnými příznaky, hypokalcémií a hypoglykémií (Hand et al., 2010; Svoboda et kol., 2001).

---

<sup>5</sup> Tonicko-klonické křeče - smíšený typ dlouhodobějších svalových kontrakcí a záškubů

Eklampsie se projevuje u fen zejména během prvních 4 týdnů po porodu, v době maximální laktace (Orfanou et al., 2010). Onemocnění se v malé míře vyskytuje v intervalu 20 dní před porodem a zřídka i v pozdějších fázích laktace. Postižena jsou zejména malá a střední plemena s nadprůměrnou produkcí mléka nebo neklidné feny pečující o vrh s větším počtem štěňat sajících mateřské mléko. Existuje několik případů, kde se eklampsie vyskytuje u malých, hyperaktivních plemen ve 2. – 4. týdnu po porodu a jen výjimečně to bývá zapříčiněno mnohočetným vrhem (Svoboda et kol., 2001; Davidson, 2012).

Na základě prokázaných změn v metabolismu, kdy dochází k narušení homeostázy, je u predisponovaných zvířat za hlavní příčinu eklampsie považována hypokalcémie – tj. prudké snížení hladiny vápníku v krvi pod hranici 1,7 mmol/l a jeho následným přechodem do mléka (Pathan et al., 2011; Davidson, 2012). Nemusí se nutně jednat o celkový nedostatek vápníku v těle, nýbrž o narušení poměru koncentrace ionizovaného (volného, tedy biologicky aktivního) vápníku a vápníku vázaného na proteiny (Orfanou et al., 2010). V těle zdravých zvířat je přibližně 50 % vápníku ve vázané formě. Druhá polovina je ionizovaná – biologicky aktivní. Tento nepoměr rozložení forem vápníku může nastat hned z několika příčin. Na redukcii ionizované formy vápníku v extracelulární tekutině se podílí např. alkalóza<sup>6</sup>. Respirační alkalóza je důsledkem procesů spojených s hyperventilací<sup>7</sup>. Velký podíl na vzniku poklesu koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  představuje i výživa březí feny (Hand et al., 2010; Svoboda et kol., 2001). Nadměrný přísun vápníku během březosti se může negativně projevit po porodu. Prostřednictvím negativní vazby dojde k hypofunkci paratyreoidey a pak následně po porodu z důvodu její snížené funkce a zvýšených ztrát mlékem se neudrží normokalcémie (Svoboda et kol., 2001). Na poklesu ionizované formy vápníku se mohou podílet i rostlinné fytyáty<sup>8</sup>, které jsou často obsaženy v nevhodných dietách. Ty většinou zapříčiní nedostatečné vstřebávání vápníku ze střeva. Za příčiny vzniku a rozvoje nemoci je možno zvažovat i částečný pokles vápníku v důsledku budování fetálního skeletu, výdejem při laktaci, celkového snížení přísunu krmiva a nechutenství při nadměrné zátěži před porodem (Svoboda et kol., 2001; Pathan et al., 2011).

---

<sup>6</sup> Porucha acidobazické rovnováhy, při které stoupá pH nad fyziologickou mez

<sup>7</sup> Zahrnuje zrychlené (tachypnoe) a prohloubené (hyperpnoe) dýchání

<sup>8</sup> Soli kyseliny fytové obsažené zejména v obilovinách, ořechách, ovoci a zelenině, které na sebe váží některé minerální látky (především fosfor, vápník, železo a zinek)

Při hypokalcémii se aktivuje systém ledviny – vitamín D, který má za úkol zajistit zvýšené vstřebávání vápníku ve střevě nebo systém příštítných tělísek – parathormon, který zodpovídá za uvolňování vápníku z kostí. Pokud by se jednalo o opačný případ, kdy dochází k nadbytku vápníku, aktivuje se vylučování kalcitoninu z příštítných tělísek, který má na starosti ukládání vápníku do kostí (Dibartola, 2012).

Existuje mnoho příčin, které vedou ke vzniku eklampsie, ale kromě hypokalcémie je též způsobena sníženou sekrecí PTH. Snížení sekrece PTH nastává díky abnormálnímu vývoji příštítných tělísek, při jejich poškození nebo po chirurgickém odstranění (Norris, 2007). Nejdůležitější endokrinní i ostatní příčiny hypokalcémie psů jsou shrnuty v tabulce 3.

<b>ENDOKRINOLOGIE</b>	<b>OSTATNÍ</b>
Primární hypoparatyreóza	Poporodní eklampsie
Hyperkalcitoninismus	Akutní pankreatitida
<b>ZPROSTŘEDKOVANÁ HORMONY</b>	Malabsorpce
Sekundární nutriční hyperparatyreóza	Chronické a akutní selhání ledvin
Aplikace glukokortikoidů	Intoxikace etylénglykolem
Stavy po tyroidektomii a současné paratyroidektomii	Dieta deficitní na vápník
Paraneoplastická hypokalcémie	Hypoproteinémie (hypoalbuminémie)
Deficit vitamínu D (vzácně)	Traumata měkkých tkání
	Hemolýza
	Léčba antikonvulziv
	Klyzmata obsahující fosfáty
	Aplikace antikoagulancií vázících vápník (citrát)
	Aplikace plasmaexpanderů

Tab. 3: Příčiny hypokalcémie u psů (Svoboda et kol., 1998).

### 3.4.1 Příznaky eklampsie

Ke zjevné hypokalcémii dochází, jestliže hladina plazmatického vápníku poklesne pod 1,75 mmol/l. Počáteční příznaky jsou charakterizovány celkovou vyčerpaností zvířete, neklidem, svěděním tváří (faciální pruritus), nervozitou až agresivitou (vrčení), úzkostí, možnou dezorientací a ztrátou zájmu o štěňata (Svoboda et kol., 2001; Davidson, 2012).

Mezi intenzivní projevy faciálního pruritu patří tření hlavou o zem, škrábání za ušima či tření předních končetin o čenich (Svoboda et kol., 1998; Greco, 2012). Dále nastupuje žíznivost, hypersalivace<sup>9</sup>, inapetence<sup>10</sup> či tachypnoe<sup>11</sup> a začínají se projevovat problémy v činnosti pohybového aparátu (např. ataxie<sup>12</sup>). Ty probíhají nejprve v podobě slabého třesu, postupně přecházejí v tonické a klonické křeče. Svalové záškuby začínají obvykle na hlavě a následné křeče jsou lokalizované až generalizované bez ztráty vědomí (Russell et al., 2006; Svoboda et kol., 2001; Svoboda et kol., 1998).

Fena není schopna koordinovaného pohybu, při snaze o chůzi padá do stran a později není schopna se sama postavit. V důsledku křečí svaloviny se objevuje hypertermie, kdy tělesná teplota dosahuje hodnot až na 42 °C (Kudláč et kol., 1987), mióza<sup>13</sup> nebo mydriáza<sup>14</sup>, zrychlení pulzu, překrvení sliznic (Svoboda et kol., 2001). Holowaychuk et Monteith (2011) uvádějí, že zvíře, kterému není poskytnuta okamžitá veterinární péče, upadá do šoku, má suché a bledé sliznice, rozšířené zornice a vysokou teplotu. Smrt nastává v důsledku deprese dýchání, hypertermie a cerebrálního edému<sup>15</sup> (Svoboda et kol., 2001; Davidson, 2012). Veškeré klinické příznaky jsou vesměs neuromuskulární (Svoboda et kol., 1998). Eklampsie má velmi rychlý průběh. Doba od prvních příznaků k rozvinutí celkového klinického projevu představuje 15 minut až 12 hodin (Svoboda et kol., 2001; Pathan et al., 2011).

### 3.4.2 Diagnostika eklampsie

Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit epilepsii, meningoencefalitidu, otravy strychninem, metaldehydem, olovem, toxémií. Vzhledem k závažnosti a rychlému průběhu je nezbytné diagnózu stanovit co nejdříve. Vychází se z anamnestických údajů, klinických příznaků a reakce na okamžitou léčbu (Svoboda et kol., 2001). Klinická diagnóza je založena na historii (poporodní období, vysoká spotřeba vápníku) a na zjištěných klinických příznacích. Laboratorní vyšetření je však nutné (Svoboda et kol., 2001) a spočívá na základě

---

<sup>9</sup> Zvýšená produkce slin

<sup>10</sup> Nechutenství - anorexie

<sup>11</sup> Abnormálně zrychlené dýchání

<sup>12</sup> Porucha hybnosti způsobená onemocněním nervového systému - např. mozečku

<sup>13</sup> Zúžení zornice

<sup>14</sup> Rozšíření zornice

<sup>15</sup> Otok mozku

odhadu hladiny vápníku, fosforu v séru a hladiny glukózy v krvi (Pathan et al., 2011; Orfanou et al., 2010).

Měření koncentrace glukózy v krvi je nutné pro diferenci diagnóz hypokalcemie a hypoglykémie. Při zvýšené svalové kontrakci mnohdy bývá koncentrace glukózy u hypokalcemických fen nižší, než je běžná hladina. Koncentrace fosforu a hořčíku se pohybují v rámci normálního rozmezí. Obecně je důležité poznamenat, že celková koncentrace vápníku v krevním séru koreluje s ionizovaným vápníkem (Orfanou et al., 2010). Snížení hladiny sérového vápníku z normálních hodnot 2,3 – 3,0 mmol/l na 1,25 – 1,75 mmol/l je dostatečně průkazné, avšak vzhledem k patofyziologii eklampsie nemusí ke snížení koncentrace celkového vápníku dojít (prokázáno asi u 10 % případů) (Svoboda et kol., 2001).

### 3.4.3 Terapie eklampsie

Ošetření by mělo být provedeno ihned při podezření v poporodním období a po rozpoznání hlavních příznaků. Nedoporučuje se vyčkávat na potvrzení diagnózy biochemickými výsledky. Včasná diagnóza může být rozhodující. Během tohoto onemocnění, jakož i v průběhu poskytování léčby postižené feně, je nutná péče o její štěňata (Svoboda et kol., 2001; Orfanou et al., 2010).

Základním krokem je nitrožilní aplikace vápníku. Doporučuje se použít 10 % glukonát vápenatý nebo boroglukonát vápenatý v dávce od 3 ml do 20 ml (5 – 15 mg/kg živé hmotnosti) (Orfanou et al., 2010; Davidson, 2012). Někteří autoři uvádějí úspěšnou terapii 50 % roztokem glukonátu vápenatého nebo boroglukonátu vápenatého – tato koncentrace však není doporučována pro riziko vyvolání bradykardie či arytmie (Svoboda et kol., 2001). Aplikace by měla být v každém případě provedena pomalu (1 ml za 1 min.) a dokončena během 10 – 20 minut za stálé kontroly srdeční činnosti. Obvykle bývá reakce na léčbu okamžitá. Pokud se objeví zvracení, nepravidelný rytmus, fibrilace<sup>16</sup> – tj. známky rychlé aplikace, předávkování nebo aplikace příliš studeného roztoku, je nutno ihned léčbu přerušit a pokračovat až po stabilizaci stavu (Orfanou et al., 2010). Pokud nedojde k odpovídající reakci na léčbu, je možné za dodržení všech dříve uvedených náležitostí ihned ošetření opakovat (Svoboda et kol., 2001). Nejvhodnější je v těchto případech aplikovat vápníkovou injekci buďto podkožně nebo nitrosvalově. Velikost dávky zůstává stejná, ale musí být rozdělena na

---

<sup>16</sup> Míhání, velice rychlé a nepravidelné stahy srdečního svalu

dvě stejná množství a aplikována do různých míst na těle tak, aby se minimalizovaly potencionální dráždivé účinky vápníku. Aplikace by měly být opakovány každých 24 hodin nebo ještě častěji (např. každých 6 až 8 hodin). Podávání glukokortikoidů je kontraindikováno, protože snižují vstřebávání vápníku ze střeva a zvyšují vylučování v moči a nepřispívají ke zlepšení zdravotního stavu. Po zlepšení a stabilizaci celkového stavu zvířete by měl být vápník podáván perorálně, tj. do krmiva, k zabránění opětovného návratu onemocnění (Svoboda et kol., 2001; Orfanou et al., 2010).

Aby se dosáhlo rychlého klinického uzdravení, štěňata by měla být od feny odebrána na 12 až 24 hodin. U matek, které dobře reagovaly na léčbu, lze přikládat štěňata za 12 hodin po ošetření, ale jen na pár minut a poté se je snažit rychle odstavit. V případě opakujícího se onemocnění by měla být od matky trvale odebrána (Svoboda et kol., 2001).

Fenu je doporučeno krmit 1krát denně po dobu 2 – 3 dní (je důležité vynechat mléko a tvaroh), nechat u matky pouze jedno štěně a ostatní přikládat na nezbytně dlouhou dobu. Matka musí být sledována i v průběhu noci. Doporučuje se provést dočasný odstav štěňat a zároveň jim zajistit umělé krmení. Zda budou štěňata nadále uměle vykrmována, závisí především na jejich věku, na reakci feny na léčbu a na schopnosti majitele se o mláďata postarat. Při nedostatečné účinnosti ošetření je možná aplikace antikonvulziv<sup>17</sup>, např. diazepamu (2,5 – 20 mg/kg ž. hm. i. v.), pentobarbitalu nebo fenobarbitalu (20 – 35 mg/kg živé hmotnosti i. v. pomalu). Při vysoké hypertermii těla se doporučuje ledová nebo alkoholová vodní koupel (Svoboda et kol., 2001; Davidson, 2012).

Některé případy sekundárně postižených fen s hypoglykemií reagují velmi výrazně na podání glukonátu vápenatého nebo boroglukonátu, jelikož glukonáty mohou částečně přispět k získání energie (Orfanou et al., 2010; Pathan et al., 2011).

#### **3.4.4 Prognóza eklampsie**

V případě včasného ošetření bývá prognóza příznivá a zvíře je mimo ohrožení života (Svoboda et kol., 2001).

---

<sup>17</sup> Lék používaný k léčbě křečí i prevenci jejich vzniku

### 3.4.5 Prevence eklampsie

Prevence není doposud přesně známa. Optimální je malý počet štěňat a jejich brzký odstav od matky. Feny, u kterých se eklampsie objevuje při každé laktaci, by neměly být v chovu nadále zařazeny a využívány (Svoboda et kol., 2001).

V první polovině březosti (od 1. – 5. týdne) není potřeba upravovat krmnou dávku. Vyhovující je krmení pouze 1x denně s obsahem cca 26 % bílkovin (standardní krmivo). Podstatou je, aby fena v těchto prvních pěti týdnech nepřibírala na hmotnosti. Naopak je tomu od 5. týdne, kdy plody nabývají hmotnosti a fena již není schopna pokrýt potřeby rostoucích plodů z běžného jednodenního krmiva. Množství předkládaného krmiva by proto mělo být navýšeno dle počtu plodů tak, aby na konci březosti byl poměr o 25 – 50 % vyšší (běžně o 10 % každý započatý týden březosti) oproti klasické denní dávce krmiva (Fontaine, 2012). Kudláč et kol. (1987) doporučují fenám podávat první dny po porodu mléko se syrovým vejcem.

Pouhým navýšením množství krmné dávky není možné eklampsii předejít. Je velmi důležité zajistit vysoce kvalitní, nutričně vyvážené a kompletní krmivo březím a laktujícím fenám (tzv. krmivo pro psy v zátěži), které obsahuje vyšší množství bílkovin (až 30 %) dostatek nezbytných aminokyselin, minerálních látek a vitamínů (Šterc et Štercová, 2014a; Nelson et Couto, 2009). Kvantita a kvalita proteinů ovlivňuje též produkci mléka. Pokud feně není poskytnuto dostatečné množství kvalitního krmiva s požadovanými živinami, fena využije svých rezerv na výživu štěňat a následně dochází ke ztrátě hmotnosti a celkové kondice (Fontaine, 2012, Fascetti, 2010). V průběhu kojení by měl být přístup k potravě a pití umožněn ad libitum (Nelson et Couto, 2009).

Je potřeba se vyhnout krmivům s vysokým obsahem fytoátů, které jsou převážně obsaženy v sóji. Nedodávat preventivně větší množství vápníku během březosti, které by mohlo naopak uškodit. Vhodný je i brzký odstav štěňat (Svoboda et kol., 2001).

Preventivní podávání solí vápníku je doporučováno laktujícím fenám během vrcholu laktace v dávce přibližně 1 – 3 g denně. Je zde možnost, že nastane riziko narušení homeostáze. Další vitaminózní a minerální doplňky se nedoporučují, je vhodnější podávat vyváženou krmnou dávku, nejlépe ve formě kompletních krmiv pro březí a kojící feny nikoli doma připravovanou stravou (Šterc et Štercová, 2014b). Doplňkové krmení z láhve s náhražkami mléka časně v laktaci, společně s pevnou stravou po třech až čtyřech týdnech věku je přínosné a může být řešením, zejména pro velké vrhy (Nelson et Couto, 2009).



I po zdánlivě úspěšné léčbě se záchvaty mohou znovu objevit i tři týdny od prvních projevů eklampsie (Svoboda et kol. 1998).

#### **3.4.6 Plemena se zvýšenou dispozicí k onemocnění eklampsí**

Eklampsíí trpí zejména malá a střední plemena s nadměrnou produkcí mléka nebo feny, které porodily větší počet štěňat sající jejich mateřské mléko (Svoboda et kol., 2001). Mezi malá plemena s nejčastějším výskytem tohoto onemocnění patří především jezevčící, pudli, špicové, čivavy a jorkširští teriéři. Jako vždy existují výjimky, kdy nemocí trpí i feny velkých plemen (např. boxeři) (Orfanou et al., 2010).

Hlavním důvodem, proč jsou převážně postihována malá plemena, je poměr mezi celkovou hmotností feny související často s počtem štěňat. Vrh s pěti štěňaty jezevčíků představuje okolo 15 – 20 % hmotnosti feny, zatímco např. vrh s pěti štěňaty zlatých retrívrů představuje pouze 5 – 7 % hmotnosti. Z toho plyne, že feny malých plemen musí vynaložit pro tvorbu a výživu svých štěňat 3x – 4x více látek, než feny velkých plemen. Podobný princip platí i pro tvorbu a výdej mateřského mléka (Hand et al., 2010; Svoboda et kol., 2001).

## 4 Závěr

Bakalářská práce se zabývá problematikou eklampsie u feny v poporodním období. V současnosti se s poporodní eklampsí lze setkat spíše ojediněle, jelikož existuje mnoho kvalitních komerčně vyráběných krmiv pro březí a kojící feny obsahujících vyvážená požadovaná množství jednotlivých složek. Správnou výživou a péčí se zaručí feně v období kojení dostatečný přísun látek. Informace uvedené v této práci by mohly přispět k větší informovanosti chovatelů. Nelze však zcela spoléhat na poměrně nízkou četnost výskytu eklampsie – je nutné znát její typické příznaky a tím zajistit včasnou první pomoc a následující adekvátní léčbu.

Důvodem výběru tématu bakalářské práce pro mne byla osobní zkušenost jako majitelky feny stafordšířského bulteriéra. Příčinou propuknutí onemocnění v tomto konkrétním případě byla nadměrná produkce mléka, nikoli nadprůměrný počet štěňat ve vrhu.

K získání nových informací a poznatků mi napomohla letní týdenní praxe ve veterinární nemocnici Vetcentrum ve Stodůlkách, kterou jsem absolvovala od 5. - 11. 8. 2015. Velmi přínosný byl také osobní rozhovor s veterinární lékařkou Martinou Švecovou z veterinární kliniky na Arbesově náměstí, Praha 5 Anděl.

## 5 Seznam literatury

- Anderson, J. W. 1969. Ultrastructure of the placenta and fetal membranes of the dog. 1. The placental labyrinth. *The Anatomical Record*. 165 (1). 15-35.
- Barrau, M. D., Abel, J. H., Torbit, C. A., Tietz, W. J. 1975. Development of the implantation chamber in the pregnant bitch. *The American Journal of Anatomy*. 143 (1). 115-130.
- Beach, F. A., Dunbar, I. F., Buehler, M. G. 1982. Sexual characteristics of female dogs during successive phases of the ovarian cycle. *Hormones and Behavior*. 16 (4). 414-442.
- Bikle, D. D. 2011. Vitamin D: an ancient hormone. *Experimental Dermatology*. 20 (1). 7-13.
- Cline, J. 2012. Calcium and Vitamin D Metabolism, Deficiency, and Excess. *Topics in Companion Animal Medicine*. 27 (4). 159-164.
- Concannon, P. W. 1993. Biology of gonadotrophin secretion in adult and prepubertal female dogs. *Journal of Reproduction and Fertility*. 47. 3-27.
- Concannon, P. W. 2000. Canine Pregnancy: Predicting Parturition and Timing Events of Gestation. *International Veterinary Information Service*. 1-7.
- Concannon, P. W. 2011. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*. 124 (3-4). 200-210.
- Davidson, A. P. 2012. Reproductive Causes of Hypocalcemia. *Topics in Companion Animal Medicine*. 27 (4). 165-166.
- Dhupa, N., Proulx, J. 1998. Hypocalcemia and hypomagnesemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 28 (3). 587-608.
- DiBartola, S. P. 2012. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4th Edition. Elsevier. St Louis. p. 768. ISBN: 9781437706543

- Dittmer, K. E., Thompson, K. G. 2011. Vitamin D Metabolism and Rickets in Domestic Animals. *Veterinary Pathology*. 48 (2). 389-407.
- Doubek, J., Šlosárková, S., Řeháková, K., Scheer, P., Beránková, J. 2007. Interpretace základních biochemických a hematologických nálezů u zvířat. Noviko. Brno. 78 s. ISBN: 8086542165.
- Dusso, A. S., Brown, A. J., Slatopolsky, E. 2005. Vitamin D. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 289 (1). 8-28.
- Evans, H. E., de Lahunta, A. 2013. *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th Edition. Elsevier. Missouri. p. 850. ISBN: 9781437708127.
- Fascetti, A. J. 2010. Nutritional management and disease prevention in healthy dogs and cats. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 39 (1). 42-51.
- Fontaine, E. 2012. Food Intake and Nutrition During Pregnancy, Lactation and Weaning in the Dam and Offspring. *Reproduction in Domestic Animals*. 47 (6). 326-330.
- Gow, A. G., Else, R., Evans, H., Berry, J. L., Herrtage, M. E., Mellanby, R. J. 2011. Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. *Journal of Small Animal Practice*. 52 (8). 411-418.
- Gram, A., Boos, A., Kowalewski, M. P. 2014. Uterine and placental expression of canine oxytocin receptor during pregnancy and normal and induced parturition. *Reproduction in Domestic Animals*. 49 (2). 41-49.
- Greco, D. S. 2012. Endocrine Causes of Calcium Disorders. *Topics in Companion Animal Medicine*. 27 (4). 150-155.
- Guraya, S. S. 1985. *Biology of Ovarian Follicles in Mammals*. Springer. Berlin. p. 320. ISBN: 9783642701542.

- Hand, M. S., Thatcher, C. D., Remillard, R. L., Roudebush, P., Novotny, B. J. 2010. *Small Animal Clinical Nutrition*. 5th Edition. Mark Morris. Lewiston. p. 1314. ISBN: 0615297013.
- Hazewinkel, H. A., Tryfonidou, M. A. 2002. Vitamin D3 metabolism in dogs. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 197 (1–2). 23-33.
- Hoffmann, B., Büsges, F., Engel, E., Kowalewski, M. P., Papa, P. 2004. Regulation of corpus luteum–function in the bitch. *Reproduction in Domestic Animals*. 39 (4). 232-240.
- Holick, M. F. 1981. The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D3: A Unique Photoendocrine System. *Journal of Investigative Dermatology*. 77 (1). 51-58.
- Holowaychuk, M. K., Monteith, G. 2011. Ionized hypocalcemia as a prognostic indicator in dogs following trauma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 21 (5). 521-530.
- How, K. L., Hazawinkel, H. A., Mol, J. A. 1995. Photosynthesis of vitamin D in the skin of dogs cats and rats. *The Veterinary Quarterly*. 17 (1). 29.
- Hutchinson, D., Freeman, L. M., McCarthy, R., Anastasio, J., Shaw, S. P., Sutherland–Smith, J. 2012. Seizure and severe nutrient deficiencies in a puppy fed a homemade diet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 241 (4). 477-483.
- Jöchle, W. 1997. Prolactin in Canine and Feline Reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*. 32 (4). 183-193.
- Kim, Y., Travis, A. J., Meyers–Wallen, V. N. 2007. Parturition prediction and timing of canine pregnancy. *Theriogenology An International Journal of Animal Reproduction*. 68 (8). 1177-1182.
- Kooistra, H. S., Okkens, A. C., Bevers, M. M., Popp–Snijders, C., van Haften, B., Dieleman, S. J., Schoemaker, J. 1999. Concurrent Pulsatile Secretion of Luteinizing Hormone and

Follicle–Stimulating Hormone during Different Phases of the Estrous Cycle and Anestrus in Beagle Bitches. *Biology of Reproduction*. 60 (1). 65-71.

Kraft, W., Dürr, U. M. 2001. *Klinická laboratorná diagnostika vo veterinárnej medicíne*. 1. vydání. Hajko & Hajková. Bratislava. 365 s. ISBN: 8088700515

Kudláč, E., Elečko, J. a kol. 1987. *Veterinárni porodnictví a gynekologie*. 2. vydání. Státní zemědělské nakladatelství. Praha. 576 s. ISBN: neuvedeno

LeVine, D. N., Zhou, Y., Ghiloni, R. J., Fields, E. L., Birkenheuer, A. J., Gookin, J. L., Robertson, I. D., Malloy, P. J., Feldman, D. 2009. Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets in a Pomeranian Dog Caused by a Novel Mutation in the Vitamin D Receptor Gene. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23 (6). 1278-1283.

Najbrt, R. (eds.). 1982. *Veterinárni anatomie 2*. SZN. Praha. 596 s. ISBN: 0700682

Nelson, R. W., Couto, C. G. 2009. *Small Animal Internal Medicine*. 4th Edition. Mosby. Missouri. p. 1504. ISBN: 9780323048811.

Norris, D. O. 2007. *Vertebrate endocrinology*. 4th Edition. Academic Press. Burlington. p. 573. ISBN: 9780120887682.

Orfanou, D. C., Ververidis, H. N., Boscós, C. M., Fthenakis, G. C. 2010. Post – partum pathological conditions in the bitch – Part I. *The European Journal of Companion Animal Practice*. 20 (4). 21-24.

Oftedal, O. T. 1984. Lactation in the Dog: Milk Composition and Intake by Puppies. *The Journal of Nutrition*. 114 (5). 803-812.

Pathan, M. M., Siddiquee, G. M., Latif, A., Das, H., Khan, J. Z., Shukla, M. K. 2011. Eclampsia in the Dog: An Overview. *Veterinary World*. 4 (1). 45-47.

Reece, W. O. 1998. *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. 2. vydání. Grada. Praha. 473 s. ISBN: 9788024732824.

- Russell, N. J., Bond, K. A., Robertson, I. D., Parry, B. W., Irwin, P. J. 2006. Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. *Australian Veterinary Journal*. 84 (8). 285-290.
- Russell, D. S., Rassnick, K. M., Erb, H. N., Vaughan, M. M., McDonough, S. P. 2010. An immunohistochemical study of vitamin D receptor expression in canine cutaneous mast cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 143 (2–3). 223-226.
- Shille, V. M., Thatcher, M. J., Lloyd, M. L. 1987. Concentrations of LH and FSH during selected periods of anestrus in the bitch. *Biology of Reproduction*; 36 (1). 184.
- Schoenmakers, I., Hazewinkel, J. A. M. a H. A. W, 2000. Hormonal calcium regulation and calcium setpoint in offspring of bitches with different calcium intakes during pregnancy. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 83 (1). 1-14.
- Smith, B. B., Van Saun, R. J. 2001. Seasonal changes in serum calcium, phosphorus, and vitamin D concentrations in llamas and alpacas. *American Journal of Veterinary Research*. 62 (8). 1187-1193.
- St-Arnaud, R. 2008. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 473 (2). 225-230.
- Suda, T., Ueno, Y., Fujii, K., Shinki, T. 2003. Vitamin D and bone. *Journal of Cellular Biochemistry*. 88 (2). 259-266.
- Svoboda, M., Doubek, J. (eds.). 1998. *Endokrinologie psa a kočky*. Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat. Brno. 271 s. ISBN: 8090259502.
- Svoboda, M., Senior, D. F., Doubek, J., Klimeš, J. (eds.). 2001. *Nemoci psa a kočky*. Noviko, a. s. Brno. 2. díl. 2038 s. ISBN: 8090259537.
- Šterc, J., Štercová, E. 2012. Potřeba vápníku a fosforu u rostoucích psů velkých plemen. *Veterinářství*. 62 (1). 21-27

- Šterc, J., Štercová, E. 2014a. Výživa a potřeba živin u psů. *Veterinářství*. 8 (64). 583-589.
- Šterc, J., Štercová, E. 2014b. Výživa a možnosti krmení psů. *Veterinářství*. 8 (64). 590-597.
- Tani, H., Inaba, T., Tamada, H., Sawada, T., Mori, J., Torii, R. 1996. Increasing gonadotropin-releasing hormone release by perfused hypothalamus from early to late anestrus in the beagle bitch. *Neuroscience Letters*. 207 (1). 1-4.
- Uhríková, I., Rybová, M., Proks, P., Doubek, J. 2013. Co bychom měli vědět o vitamínu D. *Veterinářství*. 63 (10). 777-784.
- Vermeirsch, H., Simoens, P., Lauwers, H., Coryn, M. 1999. Immunohistochemical detection of estrogens receptors in the canine uterus and their relation to sex steroid hormone levels. *Theriogenology*. 51 (4). 729-743.
- Verstegen-Onclin, K., Verstegen, J. 2008. Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology*. 70 (3). 291-299.
- Wooding, F. B. P., Bruton, G. J. 2008. *Comparative Placentation: Structures, Functions and Evolution*. Springer. Berlin. p. 301. ISBN: 9783540787969.