

2 Literatur

2.1 Die Plazenta des Rindes

2.1.1 Allgemeines zur Plazenta des Rindes

Die Plazenta dient als fetomaternales Austauschorgan. Sie sorgt dafür, dass Nähr- und Aufbaustoffe vom Muttertier bereitgestellt und fetale Stoffwechselschlacken ausgeschieden werden. Die Plazenta ermöglicht den Gasaustausch und produziert Hormone, zum Beispiel Laktogen, Östrogen, Progesteron und Testosteron (Albrecht und Pepe 1990, Kuss 1994, Senger 2003). Sie schützt sowohl mechanisch vor äußeren Einflüssen als auch in gewissem Umfang vor Bakterien und Viren (Rüsse und Grunert 1993, Schnorr 1996).

Das Endometrium bildet den mütterlichen Teil der Plazenta (Placenta materna, Pars uterina). Das Chorion bildet den fetalen Teil der Plazenta (Placenta fetal, Pars fetal). Es besteht zu zwei Dritteln aus der Placenta chorioallantoica und zu einem Drittel aus der Placenta chorioamnotica. Das Chorion umschließt die Allantois und das Amnion und bildet mit ihnen die Fruchthüllen/Eihäute, welche die Frucht umgeben und nach der Geburt als Nachgeburtsreste (Secundinae) abgehen (Schnorr 1996).

Auf der Uterusoberfläche verteilte Karunkel sind mit Kotyledonen (Zottenbüschel) des Chorions zu Plazentomen verbunden. Die Anzahl der Plazentome beträgt beim Rind zwischen 30 und 150. Karunkel bestehen aus einem zwei bis drei Zentimeter langen Karunkelstiel mit zu- und abführenden Gefäßen und einem durch viele Krypten gekennzeichneten pilzförmigen Karunkelkopf. Das Karunkelepithel ist einschichtig.

Kotyledonen weisen eine bindegewebige Grundsubstanz und ein einschichtiges Epithel auf. Sie enthalten eine Vielzahl terminaler Blutgefäße des Allantoiskreislaufes. Die funktionelle Einheit der Kotyledonen sind die Mikrovilli, fein verzweigte fingerartige Ausstülpungen (Schnorr 1996, Senger 2003).

Das Epithel der Kotyledonen enthält zwei verschiedene Zelltypen, einkernige Trophoblastzellen (Hauptzellen) und mehrkernige Riesenzellen (Diplokaryozyten) (Gross und Williams 1988a, Hoffman und Wooding 1993). Die Hauptzellen produzieren $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Gross und Williams 1988b). Die Diplokaryozyten entstehen an der Basis des Chorionepithels und wandern im gesamten Verlauf der Trächtigkeit ins maternale Uterusepithel (Wimsatt 1951, Björkman 1969, Wooding und Wathes 1980). Die Diplokaryozyten haben mehrere Funktionen. Im Rahmen der Implantation bilden sie mit maternalen Epithelzellen ein

Synzytium (Klisch et al. 1999, Yamada et al. 2002). Sie sezernieren die Hormone Laktogen, Östrogen und Progesteron (Wooding und Wathes 1980, Reimers et al. 1985, Gross und Williams 1988a, Wooding 1992, Laven und Peters 1996, Senger 2003). Diplokaryozyten synthetisieren des Weiteren Prostaglandin E_2 (PGE_2), teilweise direkt aus Arachidonsäure, hauptsächlich jedoch durch Umwandlung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). PGE_2 erhöht im Gegensatz zu $PGF_{2\alpha}$ die Progesteronkonzentration (Gross et al. 1987, Gross und Williams 1988b, Wango et al. 1992).

Zwei Mechanismen, die primäre und die sekundäre Verbindung, gewährleisten den Zusammenhalt der Plazentome. Die Karunkeln werden von den Kotyledonen eng umschlossen, das offene Ende der Kotyledonen ähnelt dabei einem zugezogenen Beutel. Dies wird als primäre Verbindung bezeichnet (Eiler 1997). Außerdem dringen die Mikrovilli der Kotyledonen wurzelartig in die Krypten der Karunkeln ein. Dieser Vorgang bildet gemeinsam mit der proteinhaltigen Flüssigkeit, die sich im Epithelzwischenraum befindet und Adhäsionskräfte ausübt, die sekundäre Verbindung (Eiler 1997). Gleichzeitig wird eine große Oberfläche zum Austausch von Nährstoffen und Stoffwechselschlacken bereitgestellt (Schnorr 1996, Senger 2003). Die Kraft der sekundären Verbindung allein reicht aus, um die Plazentome im Verbund zu halten (Eiler 1997).

In den Plazentomen bleiben die Schichten zwischen mütterlichem und fetalem Blutkreislauf bis auf die fetomaternalen Synzytien getrennt und bilden die Plazentarschranke. Diese besteht aus mütterlichem Blutgefäßendothel, Basalmembran, Uterusepithel (Endometrium), Chorionepithel und fetalem Blutgefäßendothel mit Basalmembran (Placenta synepitheliochorialis; Wooding 1992, Senger 2003).

Die Versorgung des Fetus mit Nährstoffen erfolgt sowohl über den Blutkreislauf als auch direkt über die Gebärmutter Schleimhaut. Die Plazentome ermöglichen den Nährstoffaustausch über das Blut. Die Bereiche des Chorions, die frei von Kotyledonen sind, dienen zunächst zur Aufnahme der von der Uterusschleimhaut abgesonderten Nährstoffe, der Embryotrophe (Hoffmann 1993, Schnorr 1996).

Bei der physiologischen Geburt bleibt die Gebärmutter Schleimhaut fast ganz erhalten, es gibt keine Gewebeverluste und Blutungen aus mütterlichen Gefäßen, die Chorionzotten lösen sich beim Geburtsakt ohne Verlust (Adeciduate Plazenta, Semiplazenta nach Strahl 1906).

2.1.2 Der physiologische Lösungsprozess der Fruchthüllen

Der physiologische Prozess der Ablösung der Fruchthüllen (Nachgeburt, Secundinae) des Rindes beginnt im letzten Abschnitt der Trächtigkeit, dauert über die Geburt an und endet einige Stunden nach der Geburt (Grunert 1983).

In den letzten Monaten der Trächtigkeit findet in den Plazentomen ein bis zur Geburt fortschreitender Umbau der Kollagenstruktur des maternalen und fetalen Bindegewebes statt. Kollagenasen und andere Proteasen sind für den Abbau der Plazentaverankerungen verantwortlich. Die beutelartige Umklammerung der Karunkeln durch die Kotyledonen wird so enzymatisch gelöst. Des Weiteren wird durch enzymatischen Abbau die spezifische Viskosität der Flüssigkeit im Raum zwischen mütterlichem und fetalem Epithel verringert. Dadurch werden die Adhäsionskräfte aufgehoben (Eiler 1997).

Die im Bereich des Karunkelstiels gelegenen maternalen Kryptenepithelzellen werden mit Fortschreiten der Trächtigkeit flacher und durch Apoptose stark in ihrer Gesamtzellzahl reduziert (Schnorr 1996, Boos et al. 2003). Auch kann während der Geburt ein Absterben bzw. Vitalitätsverlust der Diplokaryozyten beobachtet werden. Da die Diplokaryozyten das von den Hauptzellen produzierte $\text{PGF}_{2\alpha}$ zu PGE_2 umwandeln, führt eine Reduzierung der Zahl der Diplokaryozyten zu einem erhöhten $\text{PGF}_{2\alpha}$ Spiegel. Diese Ausreifungsvorgänge in der Plazenta scheinen für den termingerechten Abgang der Nachgeburt notwendig zu sein (Woicke et al. 1986, Williams et al. 1987, Gross und Williams 1988b, Gross et al. 1991, Boos et al. 2003).

Der Fetus veranlasst die Einleitung der Geburt durch die Ausschüttung von Kortisol (Gross und Williams 1988a). Das Hormon aktiviert verschiedene Enzyme, die den Progesteronblock durch Umwandlung von Progesteron in Östrogen aufheben (Senger 2003). Das Schwangerschaftsschutzhormon Progesteron wird vom Gelbkörper und später zusätzlich von der Plazenta gebildet. Es wirkt ruhig stellend auf das Myometrium (Senger 2003). Östrogene fördern die Synthese von $\text{PGF}_{2\alpha}$ aus Arachidonsäure (Thorburn und Challis 1979, Wischral et al. 2001). Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ führt zur Rückbildung des Gelbkörpers. Durch den Östrogeneinfluss wird das mütterliche Gewebe kurz vor der Geburt stark ödematisiert und aufgelockert (Laven und Peters 1996). Des Weiteren wird, besonders im Bereich der Zervix, Schleim abgesondert (Senger 2003). $\text{PGF}_{2\alpha}$ und Östrogen führen nach Wegfall des Progesteronblocks zu Uteruskontraktionen. Diese werden durch Oxytocin, welches hauptsächlich während der Austreibungsphase vom Hypophysenhinterlappen ausgeschüttet wird, verstärkt (Currie 1980, Senger 2003). Die Uteruskontraktionen bewirken während der

Geburt eine ständige Veränderung des intrauterinen Druckes, so dass in den Chorionzotten abwechselnd entweder eine Anämie oder eine Hyperämie mit resultierender Oberflächenveränderung der Zotten besteht. Während der Kontraktionen werden die Karunkeln an den Fetus gepresst, die Plazentome werden abgeflacht und seitlich ausgedehnt. So wird, beginnend am Karunkelstiel, die Verbindung zwischen mütterlichen Krypten und dem Chorionepithel gelockert. Der Riss der Nabelschnur bewirkt eine Blutleere in den Chorionzotten, die Kapillaren schrumpfen und die Oberfläche des Chorionepithels verringert sich. So löst sich die Verbindung der Kryptenwand mit den Zotten. Postpartale Uteruskontraktionen bewirken den endgültigen Abgang der Fruchthüllen (Schulz und Merkt 1956, Grunert 1983, 1984, 1986, Senger 2003).

2.2 Uterine Abwehrmechanismen

Um Mikroorganismen das Eindringen in die Gebärmutter zu erschweren, gibt es im Uterus anatomische Barrieren, Flüssigkeitsansammlungen und Zervikalschleim. Eindringende Keime werden mit Hilfe zellulärer und humoraler Abwehrmechanismen eliminiert.

Neutrophile Granulozyten, zur Phagozytose befähigte Zellen, sind ein wichtiger Faktor in der zellulären Abwehr eindringender Mikroorganismen (Hawk et al. 1960, Frank et al. 1983, Hussain 1989). Diese Abwehrzellen bewegen sich unter dem Einfluss verschiedener Substanzen, darunter bakteriellen Stoffwechselprodukten, Inhaltsstoffen zerstörter Zellen und Komponenten des Komplementsystems, gerichtet auf eindringende Pathogene zu. Diese gerichtete Bewegung wird als Chemotaxis bezeichnet (Hussain 1989). Die Abwehrzellen lagern sich an die Mikroorganismen an und schließen sie anschließend in Vakuolen, den Phagosomen, ein. Dieser Vorgang findet erst nach vorangegangener Umhüllung der Mikroorganismen durch Antikörper oder durch Bestandteile des Komplementsystems statt. Diese Umhüllung der Mikroorganismen wird Opsonierung genannt (Griffin et al. 1975, Hussain 1989). Lysosomale Enzyme, die in die Phagosomen sezerniert werden, zersetzen die eingeschlossenen Mikroorganismen (Schalm und Lasmanis 1968, Romaniukowa 1984).

Um einen ungestörten Abgang der Eihäute zu gewährleisten, muss das mütterliche Immunsystem den fetalen Teil der Plazenta als körperfremd erkennen. Dafür sind eine ungestörte Chemotaxis und Leukozytenaktivität wichtige Voraussetzungen (Gunnink 1984, Heuwieser und Grunert 1987, Kimura et al. 2002, Miyoshi et al. 2002).

Neben der zellulären Abwehr ist die humorale Abwehr durch Antikörper ein weiterer uteriner Abwehrmechanismus (Hussain 1989). Antikörper zerstören eindringende Zellen entweder direkt durch Lyse oder indirekt als Opsonine bei der Phagozytose.

Die Abwehrmechanismen sind im Uterus in Abhängigkeit vom Zyklusstand unter dem Einfluss der jeweiligen vorherrschenden Hormone unterschiedlich stark wirksam (Bostedt et al. 1976). Östrogene wirken stimulierend auf die uterinen Abwehrmechanismen (Wessendorf et al. 1998) während dagegen Progesteron fast ausschließlich immunsuppressive Wirkungen hat (Scheibl und Zerbe 2000).

2.3 Die Nachgeburtshaltung

2.3.1 Definition und Inzidenz

Von einer Nachgeburtshaltung (NGV, Retentio secundinarum) spricht man, wenn die Nachgeburt nicht innerhalb eines bestimmten Zeitraumes post partum aus dem Uterus abgegangen ist. Dabei kann es sich um die gesamte Nachgeburt oder um Teile dieser handeln. In der Fachliteratur wird der Zeitpunkt post partum, nach dem der Abgang der Eihäute als pathologisch und damit als Retentio secundinarum bezeichnet wird, unterschiedlich definiert (Tabelle 1). Die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen liegt bei Milchkühen durchschnittlich bei 4 – 12 % (Erb et al. 1985, Esslemont und Kossaibati 1996).

Tabelle 1: Definition der Nachgeburtshaltung p.p.

Zeitraum p.p.	Autor
6 h	van Werven et al. 1992, Peters und Laven 1996
8 h	Stevens et al. 1995
12 h	Grunert 1983, Borsberry und Dobson 1989, Dinsmore et al. 1996, Drillich et al. 2003
24 h	Sandals et al. 1979, Olson et al. 1984, Bolinder et al. 1988, Schukken et al. 1988, Heinonen und Heinonen 1989, Holt et al. 1989, Gilbert et al. 1993, Bekana et al. 1994, Kaneko et al. 1997, Dohmen et al. 2000, Brooks 2001, Risco und Hernandez 2003
48 h	Lee et al. 1989

2.3.2 Ursachen der Nachgeburtshaltung

Verschiedene Faktoren werden mit einer erhöhten Rate an Nachgeburtshaltungen assoziiert. Dabei müssen dieselben Faktoren, die in einer Population zu einer erhöhten Rate an NGV führen, in anderen Betrieben keine Auswirkungen haben. In manchen Betrieben lässt sich die Ursache nicht eindeutig feststellen (Laven und Peters 1996).

Wichtig für den ungestörten Abgang der Nachgeburt sind ein intaktes Immunsystem und funktionierende uterine Abwehrmechanismen. Bei Tieren mit Nachgeburtshaltung konnte eine verminderte Leukozytenzahl in den Kotyledonen und eine verringerte chemotaktische Aktivität festgestellt werden (Gunnink 1984, Heuwieser und Grunert 1987). Störungen im enzymatischen Kollagenabbau der Plazentome verhindern die notwendige Trennung von Karunkeln und Kotyledonen (Eiler und Hopkins 1993, Eiler 1997). Nachgeburtshaltungen kommen außerdem bei Störungen im Hormonhaushalt (Chew et al. 1977, Grunert et al. 1989, Eiler 1997), bei Stoffwechselstörungen wie z.B. Ketose, Hypokalzämie (Erb et al. 1985, Markusfeld 1987, Schukken et al. 1988, Gröhn et al. 1990) sowie bei mangelhaften bzw. gestörten Epithelausreifungsprozessen im Bereich der Plazenta materna vor (Woicke et al. 1986, Gross und Williams 1988b). Tabelle 2 listet weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Nachgeburtshaltungen auf.

Tabelle 2: Faktoren, die mit der Nachgeburtshaltung in Zusammenhang gebracht werden

Faktor	Autor
Trächtigkeitsdauer, verlängert oder verkürzt	Paisley et al. 1986
Aborte, Totgeburten	Markusfeld 1987, Schukken et al. 1988
Schweregeburten, Beckenphlegmone, Torsio Uteri, Kaiserschnitt, Fetotomie	Erb et al. 1985, Eiler 1997, Sobiraj et al. 1998
Uterusatonie	Paisley et al. 1986
Zwillingsgeburten	Markusfeld 1987, van Werven et al. 1992, Echternkamp und Gregory 1996
Alter des Tieres, Anzahl der Geburten	Erb et al. 1985, Schukken et al. 1988, Gröhn et al. 1990, van Werven et al. 1992
Abkalbesaison (Sommer)	Schukken et al. 1988, Echternkamp und Gregory 1996
Stressfaktoren, z.B. Haltungsform, Umstallung	Grunert 1983
Fehler in der Fütterung:	
-Überfütterung in der Trockenstehperiode	Markusfeld 1987
-verminderte Trockensubstanzaufnahme	Fürstenberg et al. 1990
-Selen-/Vitamin E-Mangel	LeBlanc et al. 2002a, 2004
Geburtsinduktion durch Kortikosteroide oder PGF _{2α}	Wiltbank et al. 1984, Rasmussen et al. 1996, Eiler 1997
Infektionen durch Bakterien oder Pilze	Grunert 1983, Paisley et al. 1986
Hohe Milchleistung	Gröhn et al. 1990
Körperkondition (BCS)	Markusfeld et al. 1997

2.3.3 Bakteriologie

Schon vor und während der Geburt gelangen Keime aus der Umwelt in den Uterus. Die ersten sechs Stunden des physiologischen Puerperiums sind durch Einsetzen des Lochialausflusses und den Abgang der Nachgeburt charakterisiert. Eine bakterielle Besiedlung setzt sich post partum fort (Olson et al. 1986, Bostedt 1993). Die Anzahl der im Uterus vorkommenden Bakterienspezies nimmt während der ersten zwei Wochen p.p. erst zu, um dann in den folgenden Wochen bis zur vollständigen Elimination fortschreitend abzunehmen. Im Verlauf des Puerperiums nehmen die Uterusgröße, der Zervixdurchmesser und der vaginale Ausfluss ab (Bekana et al. 1994, Wehrend et al. 2003). Bekana et al. (1994) isolierten aus Uterusgewebeproben hauptsächlich die fakultativ anaeroben Bakterien *Arcanobacterium pyogenes* (*A. pyogenes*), *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Streptococcus subspezies* (*spp.*) sowie die obligat anaeroben Bakterien *Bacteroides levii* und *Bacteroides spp.* (*B. levii/ B. spp.*), *Fusobacterium necrophorum* (*F. necrophorum*) und *Peptostreptococcus spp.* Nach Ahlers et al. (2000a) lassen sich aus Lochienproben in den ersten Tagen p.p. insbesondere koliforme Keime und Streptokokken isolieren.

Die manuelle Ablösung der Nachgeburt führt im Uterus zu einer noch stärkeren Keimbelastung (Bolinder et al. 1988). Im Verlauf einer Nachgeburtshaltung unterliegen die Eihäute Fäulnis- und Zersetzungsprozessen, es werden optimale Bedingungen für eindringende Bakterien geschaffen (Eiler 1997). Der Uterus wird vermehrt von einem breiten Spektrum an Keimen besiedelt (Olson et al. 1984). Von besonderer Bedeutung sind dabei fakultativ und obligat pathogene Keime als Verursacher von akuten toxischen puerperalen Metritiden und allgemeinen puerperalen Intoxikationen. Dohmen et al. (2000) stellten fest, dass das vermehrte Vorkommen von *E. coli* zu Beginn des Puerperiums die spätere massive Infektion des Uterus mit *A. pyogenes*, *F. necrophorum* und *Bacteroides spp.* begünstigt. Die drei letztgenannten Keime wurden in verschiedenen Studien zur Nachgeburtshaltung und/oder zu Endometritiden gehäuft und oft gemeinsam nachgewiesen (Olson et al. 1984, Noakes et al. 1989, Dohmen et al. 1995, Kaneko et al. 1997, Huszenicza et al. 1999, Dohmen et al. 2000, Drillich et al. 2001, Königsson et al. 2001, Sheldon et al. 2004). *A. pyogenes*, *F. necrophorum* und *Bacteroides spp.* gelten als Hauptverursacher von akuten und chronischen Endometritiden. Es wird von einer Synergie dieser Keime ausgegangen (Olson et al. 1984, Bekana et al. 1994, Dohmen et al. 1995, Ahlers et al. 2000a). *A. pyogenes* gilt als Leitkeim für den Schweregrad einer uterinen Infektion (Ahlers et al. 2000a). *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) ist sowohl als Milieuvorbereiter als auch Begleitkeim nachweisbar. Das

Auftreten von *A. pyogenes* und/oder *P. vulgaris* weist auf das Vorliegen einer Erkrankung hin, ebenso wie das sehr massive Vorkommen einer Erregerart (z.B. *E. coli*, Streptokokken, Enterokokken, *Klebsiella oxytoca*). Das Auftreten von *Prevotella spezie* (*sp.*) geht häufig mit Fieber einher (Sheldon et al. 2004). Ein unspezifischer Keimgehalt in Verbindung mit einem klinisch gesunden Genital gilt als unverdächtig (Ahlers et al. 2000a). Eine Infektion mit *A. pyogenes* oder anderen anaeroben Bakterien führt mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einer schlechteren Fruchtbarkeit (Bonnett et al. 1993).

2.3.4 Folgen der Nachgeburtshaltung

2.3.4.1 Klinische Folgen

Durch fortschreitende Fäulnisprozesse wird die festsitzende Nachgeburt nach und nach zersetzt, bis sie nach spätestens sechs bis zehn Tagen spontan abgeht (Paisley et al. 1986). Die bis dahin aus der Vulva der Kuh heraushängenden Teile der Nachgeburt verschmutzen schnell, ermöglichen den Aufstieg von Keimen und erleichtern damit die Infektion des Uterus mit Bakterien. Bei funktionierenden uterinen Abwehrmechanismen wird eine solche puerperale bakterielle Endometritis normalerweise überwunden und beseitigt. Bei geschwächten Abwehrmechanismen können Toxine und/oder Bakterien in den gesamten Kreislauf gelangen (Smith et al. 1998). Bei dieser allgemeinen puerperalen Intoxikation/Infektion sind fakultativ und obligat pathogene aerobe und anaerobe Keime von Bedeutung (Bolinder et al. 1988, Noakes et al. 1989, Bekana et al. 1994, Dohmen et al. 2000). Wesentliche klinische Symptome dieses zum Teil lebensgefährlichen Zustandes sind Fieber und Anorexie sowie übelriechender mucopurulenten Ausfluss (Olson et al. 1986, Stevens et al. 1995, Chenault et al. 2004). Bis zu 95 % der an Nachgeburtshaltung erkrankten Tiere bekommen Fieber (Drillich et al. 2003). Tiere mit Nachgeburtshaltung erkranken häufig an einer Gebärmutterentzündung (Halpern et al. 1985, Bekana et al. 1994). Um diese akuten Endometritiden zu diagnostizieren, stehen verschiedene Untersuchungstechniken zur Verfügung. Hierzu zählen die Beurteilung des Lochialausflusses, Vaginoskopie, rektale Palpation, Messung der Körpertemperatur und labor diagnostische Untersuchungen wie die Konzentrationsbestimmung von Haptoglobin, Fibrinogen und Akute-Phase-Proteine (Smith et al. 1998, Hirvonen et al. 1999, Drillich et al. 2001, Sheldon et al. 2004, Voigt 2004).

Bei einem verlängerten Krankheitsverlauf ist eine chronische Endometritis die Folge (Dohmen et al. 2000, Drillich et al. 2001, Zhou et al. 2001).

Nachgeburtshaltungen bzw. auf Nachgeburtshaltungen folgende klinische und subklinische Endometritiden haben nach Auffassung verschiedener Autoren einen negativen Einfluss auf die Fruchtbarkeit (Sandals et al. 1979, Erb et al. 1985, Borsberry und Dobson 1989, Gröhn et al. 1990, Gilbert et al. 2004, Kasimanickam et al. 2004, Lenz 2004, Raab 2004). Die Störungen der Fruchtbarkeit zeigen sich in einer verzögerten Rückbildung des Uterus, einem verlängerten Zeitraum bis zum Wiedereinsetzen des Östrus, verlängerten Gelbkörperphasen und höheren Günst- und Rastzeiten. Weitere Erscheinungen sind ein erhöhter Besamungsaufwand, reduzierte Konzeptionsraten, ovarielle Zysten und Sterilität

(Sandals et al. 1979, Bostedt und Sobiraj 1985, Romaniuk 1985, Martin et al. 1986, Joosten et al. 1988, Borsberry und Dobson 1989, Holt et al. 1989, Simerl et al. 1992, van Werven et al. 1992, Opsomer und de Kruif 1999, Opsomer et al. 2000, LeBlanc et al. 2002b). Die Folgen sind vermehrte Abgänge aus der Herde wegen mangelnder Fruchtbarkeit sowie insgesamt hohe wirtschaftliche Verluste (Esslemont und Peeler 1993, Dobranić et al. 1995, López-Gatius et al. 1996). Nachgeburtshaltungen begünstigen außerdem das Entstehen von Mastitiden (Schukken et al. 1988, van Werven et al. 1992, Edler et al. 1996) und können zu einem Abfall der Milchleistung führen (Paisley et al. 1986, Deluyker et al. 1991, Simerl et al. 1992, van Werven et al. 1992, Esslemont und Peeler 1993, Laven und Peters 1996, Rajala und Gröhn 1998, Sheldon et al. 2004). Curtis et al. (1985) konnten eine Beziehung zwischen Nachgeburtshaltung und Ketose feststellen. Ein negativer Einfluss von Nachgeburtshaltungen ohne nachfolgende Endometritis auf die Fruchtbarkeit konnte von einigen Autoren nicht bestätigt werden (Sandals et al. 1979, Aslan et al. 1989).

2.3.4.2 Wirtschaftliche Folgen

Treten Nachgeburtshaltungen in Betrieben vermehrt auf, führen sie zu erheblichen wirtschaftlichen Schäden durch zusätzliche Kosten und ausbleibende Gewinne.

Die Kosten für erforderliche Medikamente und tierärztliche Betreuungen können in Abhängigkeit von den Erkrankungen, die in Folge von Nachgeburtshaltungen auftreten, erheblich steigen (Joosten et al. 1988, Esslemont und Peeler 1993, Stevens et al. 1995). Störungen in der Fruchtbarkeit verursachen Mehrkosten durch einen gesteigerten Einsatz von Medikamenten im Rahmen der Sterilitätsbehandlung und durch vermehrt erfolglose Besamungen (Joosten et al. 1988, Esslemont und Peeler 1993).

Die Milch von Tieren, die mit Medikamenten behandelt werden, für die eine Wartezeit gilt, muss verworfen werden (Joosten et al. 1988, Stevens et al. 1995). Dieser Aspekt spielt in Deutschland in den ersten 5 Tagen nach dem Kalben keine Rolle, da Milch in dieser Zeit nach deutscher Gesetzgebung nicht in den Verkehr gebracht werden darf (Milchverordnung in der Fassung vom 02.04.2003). Jedoch bedeutet jeder Tag Wartezeit nach dem fünften Tag p.p. einen Verlust.

Bei einer verlängerten Gützeit durch vermehrt erfolglose Besamungen erhöht sich die Zwischenkalbezeit und die nächste Laktation findet später statt. Infolgedessen ist die Milchproduktion geringer als erwartet und damit auch der eingeplante Gewinn. Des Weiteren wird das Produktionsziel von einem Kalb pro Kuh und Jahr nicht erreicht. Während ihrer

Nutzungszeit wird eine betroffene Kuh daher insgesamt weniger Kälber haben (Joosten et al. 1988, Esslemont und Peeler 1993). Weitere Kosten entstehen durch erhöhte Abgangsraten. Des Weiteren müssen Tiere zur Remontierung nachgekauft werden (Joosten et al. 1988, Esslemont und Peeler 1993).

Der wirtschaftliche Verlust, der dem Landwirt durch eine an NGV erkrankte Kuh entsteht, betrug nach Berechnungen von Kossaibati und Esslemont (1997) in Großbritannien durchschnittlich 298,29 £ (Tabelle 3). Die durch die NGV direkt entstandenen Kosten durch Behandlungen und eine verminderte Milchleistung betragen in dieser Berechnung 6,25 £ bzw. 77,00 £. Die weiteren Kosten betragen 66,00 £ durch verlängerte Zwischenkalbezeiten, 143,22 £ durch vermehrte Abgänge und 5,82 £ durch ein erhöhtes Endometritisrisiko.

Tabelle 3: Häufigkeit und Kosten der Nachgeburtshaltung

Autor	Land	Inzidenz	Kosten	Herdengröße
Joosten et al. 1988 ^a	Niederlande	6,6 %	471 £/ Jahr	100 Tiere
		30,0 %	2.139 £/ Jahr	100 Tiere
Esslemont und Peeler 1993 ^a	Großbritannien	4,4 %	238,79 £ / Kuh	
Esslemont und Kossaibati 1996, 1997 ^a	Großbritannien	3,69 %	298,29 £ / Kuh	
Stevens et al. 1995	USA	10 %	1.200 \$ / Jahr ^b	200 Tiere
		10 %	600 \$ / Jahr ^c	200 Tiere

^a Verluste durch Behandlungskosten, verminderte Milchleistung, verlängerte Zwischenkalbezeiten, vermehrte Abgänge und Folgekrankheiten

^b intrauterine Behandlung aller an NGV erkrankten Tiere mit Oxytetracyclin

^c parenterale Behandlung nur von systemisch erkrankten Tieren mit NGV (50 %)

^{b,c} Kosten enthalten angewandte Medikamente und Milchverluste

2.4 Therapie der Nachgeburtshaltung

Die Therapie der Nachgeburtshaltung wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Ziel der Therapie ist es, zunächst zu verhindern, dass sich das lokal auf den Uterus beschränkte Geschehen zu einer Allgemeinerkrankung ausweitet. Einem eventuell schon gestörten Allgemeinbefinden muss entgegengewirkt werden, da ansonsten die Futteraufnahme vermindert und damit die anfängliche Milchleistung verringert ist. Des Weiteren soll verhindert werden, dass die akute Infektion des Uterus in eine chronische übergeht und die Fruchtbarkeit des Rindes beeinträchtigt wird (Paisley et al. 1986). In den folgenden Abschnitten sollen verschiedene Strategien zur Behandlung der Nachgeburtshaltung dargestellt werden.

2.4.1 Manuelle Abnahme der Nachgeburt

Die manuelle Abnahme der Nachgeburt ist in der tierärztlichen Praxis eine weit verbreitete Methode und wurde von verschiedenen Autoren empfohlen (Grunert et al. 1983, Ahlers et al. 2000a). In einer Umfrage in Großbritannien gaben mehr als 90 % der befragten Rinderpraktiker an, die Nachgeburt zumindest gelegentlich manuell zu entfernen (Laven 1995). Ziele sind die Beseitigung des unangenehmen Geruchs und die Verbesserung der Stallhygiene. Des Weiteren soll mit der Abnahme der Nachgeburt eine potentielle Infektionsquelle entfernt werden. Die Abnahmeversuche reichen vom leichten vorsichtigen Zug bis zur vollständigen manuellen Ablösung der einzelnen Kotyledonen von den mütterlichen Karunkeln (Peters und Laven 1996).

Bei einem Großteil der Fälle von NGV lösen sich einige Karunkeln wegen mangelnder Ausreifungsvorgänge nicht vollständig von den Kotyledonen (Grunert 1984). Bei manuellen Abnahmeversuchen kann daher nicht immer die gesamte Nachgeburt entfernt werden. Folglich verbleiben Reste der Nachgeburt im Uterus (Grunert und Grunert 1990). Eine weitere Folge dieser Maßnahme sind Beschädigungen des Uterusgewebes (Bolinder et al. 1988). Dadurch erfahren die bereits geschwächten uterinen Abwehrmechanismen eine weitere Reduktion in ihrer Funktion. Das weitere Eindringen von Erregern wird erleichtert (Paisley et al. 1986, Peters und Laven 1996). In einer Studie zur Therapie der NGV von Bolinder et al. (1988) traten nach Abnahmeversuchen im Vergleich zu Tieren, bei denen die Nachgeburt hängengelassen wurde, vermehrt schwere Endometritiden auf. Zusätzlich gab es Verzögerungen im Wiedereinsetzen des normalen ovariellen Zyklus. Eine Alternative zur

Abnahme ist das Abschneiden der sichtbaren heraushängenden Teile der Nachgeburt, um die Stallhygiene zu wahren (Aslan et al. 1989, Drillich et al. 2003).

2.4.2 Intrauterine Behandlung

Akute oder chronische Endometritiden sind häufige Folgeerscheinungen einer Nachgeburtshaltung. Verschiedene Autoren empfehlen das direkte Einbringen von Wirkstoffen in den Uterus (Olson et al. 1986, Ahlers und Grunert 1993, Ahlers et al. 2000a). Damit sollen eingedrungene pathogene Erreger eliminiert bzw. im Wachstum gehemmt werden, um damit die Entstehung von Endometritiden zu verhindern. Dabei kommen üblicherweise Antibiotika, aber auch andere zum Teil gewebereizende, desinfizierende Wirkstoffe zum Einsatz (Tabelle 4). Die Wirkstoffe werden in flüssiger Form infundiert oder in fester Form als Uterusstab appliziert (Smith et al. 1998). Häufig wird die Applikation von antibiotikahaltigen Uterusstäben durch die manuelle Abnahme der Nachgeburt ergänzt. Der Nutzen des lokalen Einsatzes von antibiotikahaltigen Stäben wird jedoch von einigen Autoren bezweifelt (Paisley et al. 1986, Gilbert 1992, Whitacre 1992, Olson 1996). Stevens et al. (1995) konnten in einer Studie zur Behandlung von Nachgeburtshaltungen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren die Fruchtbarkeit von mit Oxytetracyklinstäben behandelten Tieren nicht verbessern.

Das anaerobe Milieu und organische Bestandteile im Uterus können bei einigen Antibiotika zur Wirkungsbeeinträchtigung oder zum Wirkungsverlust des angewandten Antibiotikums führen. Die Wirkung von Penicillin ist im frühen Puerperium durch bakterielle Penicillinasen stark eingeschränkt. Sulfonamide erfahren einen Wirkungsverlust durch im Uterus reichlich vorhandene Gewebereste und abgestorbene Leukozyten. Tetracykline sind nur im Uteruslumen und Endometrium, Aminoglykoside nur in einem aeroben Milieu wirksam. Nitrofurazone sind sogar kontraindiziert, da sie durch Blut und Eiter stark in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden, stark gewebereizend wirken und einen negativen Einfluss auf die Fruchtbarkeit haben (Olson et al. 1986, Paisley et al. 1986, Bretzlaff 1987, Whitacre 1992, Olson 1996). Bei der Applikation von Uterusstäben kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich das Antibiotikum im Uteruslumen und im Endometrium gleichmäßig verteilt und im gesamten Geschlechtsapparat in wirksamer Konzentration vorliegt. Der eingesetzte Wirkstoff kann durch Hemmung der Phagozytose die uterinen Abwehrmechanismen beeinträchtigen (Paisley et al. 1986). Zusätzlich kann durch die Manipulation eine vermehrte Besiedlung des Uterus mit Keimen gefördert werden. Bei eventuellen Verletzungen des Endometriums,

verursacht z.B. durch die manuelle Abnahme der Nachgeburt, ist eine ungewollte systemische Verteilung des Antibiotikums möglich (Paisley et al. 1986). Dies bedeutet wiederum eine Gefahr des Übertritts des Medikaments in das Euter und damit in die Milch.

Tabelle 4: Wirkstoffe zur intrauterinen Applikation in verschiedenen Studien

Wirkstoffe	Quelle	Dosierung (pro Tier)	Dauer
Ampicillin, Cloxacillin	Ahlers et al. 2000a,b	1g / 1g	Tag 1, 3, 5
	Drillich et al. 2001, 2003	2,5g / 2,5g	3 Tage
Gentamicin, Dicloxacillin	Ahlers und Grunert 1993	1,8g / 2,4g	k.A.
Iodoform (8 %)	Brooks 2001	2 Stäbe	k.A.
Oxytetracyclin	Olson et al. 1984	3g	alle 2-3 Tage
	Holt et al. 1989	2g	Tag 2, 4, 6
	Stevens et al. 1995	5g	täglich ^a
	Dinsmore et al. 1996	5g	≥2 Tage ^a
	Smith et al. 1998	6g	Tag 1, 3, 5
Polyvinylpyrrolidon-Jod	Geiser et al. 1995	100mg Jod	Tag 1, 3
Procain-Penicillin G	Ahlers und Grunert 1993	1 g	k.A.
Tetracyclin	Olson et al. 1986	2-6g	täglich ^a
	Heinonen und Heinonen 1989	3g	Tag 1-6 ^a
	Geiser et al. 1995	1g	Tag 1 und 3
	Ahlers et al. 2000a,b	4g	Tag 1, 3, 5

^a bis zum Abgang der Nachgeburt
k.A. keine Angabe

2.4.3 Systemische Applikation von Antibiotika

Die systemische Gabe von Antibiotika zusätzlich zur Abnahme der Nachgeburt und/oder der intrauterinen Therapie ist ein weiterer Therapieansatz (Stevens und Dinsmore 1997, Smith et al. 1998). Hierbei konnte eine gleichmäßige Verteilung des angewandten Antibiotikums in wirksamer Konzentration im Endometrium festgestellt werden (Gustafsson 1984, Okker et al. 2002). Ein weiteres Konzept ist die systemische Behandlung von Tieren in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung, denn nicht alle Tiere mit Nachgeburtshaltung bedürfen einer Therapie (Kaneko et al. 1997). Bei einer schweren Infektion des Uterus mit pathogenen Keimen kann sich die Krankheit zu einer allgemeinen puerperalen Infektion bzw. Intoxikation ausweiten. Die Hauptsymptome hierbei sind eine erhöhte Körperinnentemperatur (Fieber) und ein gestörtes Allgemeinbefinden. Eine Therapie mit systemisch angewandten Antibiotika ist angezeigt (Paisley et al. 1986, McClary 1988, de Kruif 1994, Okker et al. 2002). Sheldon et al. (2004) stellten in einer Studie fest, dass bei einer Infektion des Uterus mit pathogenen Keimen das Auftreten von Fieber wahrscheinlich ist. Fieber ohne weitere klinische Symptome gelte aber nicht für einen Beleg einer bakteriellen Infektion.

Zur Durchführung dieses Therapieansatzes ist eine tägliche rektale Temperaturkontrolle in den ersten Tagen p.p. erforderlich. Nur Tiere mit Anzeichen von Septikämie (Fieber, Anorexie) werden systemisch mit Antibiotika behandelt (Stevens et al. 1995, Smith et al. 1998). Die Ergebnisse mehrerer Studien (Stevens et al. 1995, Drillich et al. 2003) zeigten, dass die alleinige systemische Behandlung mit Antibiotika nur von Tieren mit Fieber ohne Abnahme der Nachgeburt und ohne lokale Antibiose ebenso effektiv sein kann wie die in Deutschland weit verbreitete Behandlung mit einer Abnahme der Nachgeburt und/oder lokaler Antibiose. Der Uterus wird nicht zusätzlich manipuliert und damit die Einschleppung von weiteren Keimen im Uterus nicht weiter forciert. Risco und Hernandez (2003) behandelten Tiere mit Nachgeburtshaltung zur Metritisprophylaxe systemisch mit dem Antibiotikum Ceftiofur. Im Vergleich zu zwei weiteren Gruppen (Behandlung mit Östrogenen und Kontrollgruppe ohne Behandlung) erkrankten weniger Tiere an einer Metritis (13 %, 42 % bzw. 42 %). In einer Studie von Drillich et al. (2003) zur Therapie der Nachgeburtshaltung wurde bei jedem Studientier in den ersten 10 Tage p.p. rektal die Körpertemperatur gemessen. Unabhängig von der Therapieform (Abnahme der Nachgeburt und intrauterine Antibiose bzw. keine Abnahme der Nachgeburt, ohne Antibiose) wiesen 97,1 % bzw. 94,3 % der Studientiere eine erhöhte Körperinnentemperatur ($\geq 39,5$ °C) auf und wurden mit einem systemisch wirksamen Antibiotikum (Ceftiofur) behandelt. Auch in einer

Studie von Mahlstedt et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass die Strategie, nur Tiere mit Fieber systemisch zu behandeln (Ceftiofur) und keine lokale Therapie einzusetzen, ebenso erfolgreich war wie andere Strategien, welche eine Abnahme der Nachgeburt und/oder lokale Antibiose einschlossen. Der Verzicht auf eine lokale Antibiose und die systemische Behandlung ausschließlich der Tiere mit Fieber konnte zudem die Gesamtmenge der eingesetzten Antibiotika deutlich reduzieren.

Zhou et al. (2001) behandelten in einer Studie Tiere mit Fieber unabhängig von einer Nachgeburtshaltung in den ersten 10 Tagen p.p. mit Ceftiofur. Die Heilungsrate (keine zusätzliche oder andere antimikrobielle Behandlung notwendig, kein Fieber und keine klinischen Anzeichen einer Erkrankung am Tag 10 p.p.) war besser als bei unbehandelten Tieren, insbesondere bei Tieren mit vaginalem Ausfluss.

Die Anwendung von Antibiotika selbst kann zu Fieber führen (Jarisch-Herxheimer Reaktion). Die Zerstörung eingedrungener Bakterien führt zur massiven Freisetzung von Cytokinen, die für die erhöhte Körpertemperatur verantwortlich gemacht werden (Griffin 1998).

2.4.3.1 Eigenschaften von Ceftiofur

Ceftiofur ist ein Breitspektrum-Cephalosporin der dritten Generation mit bakterizider Wirkung durch Inhibition der bakteriellen Zellwandsynthese (Okker et al. 2002, Gebrauchsinformationen). Das Wirkungsspektrum umfasst gram-positive (z.B. *A. pyogenes*) und gram-negative Bakterien (z.B. *E. coli*). Ceftiofur und sein wirksamer Metabolit Desfuroylceftiofur sind gegenüber den gram-negativen Bakterien *Pasteurella spp.*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Salmonella spp.* und *E. coli* gleich wirksam (Salmon et al. 1996). Gegenüber den gram-positiven Bakterien *Staphylococcus spp.* und *Streptococcus spp.* hat Ceftiofur eine höhere Aktivität als Desfuroylceftiofur (Salmon et al. 1996). Sowohl die Konzentration als auch die antimikrobielle Aktivität von Ceftiofur ist in entzündetem Gewebe größer als in nicht entzündetem Gewebe (Clarke et al. 1996). Nach intramuskulärer oder subkutaner Injektion wird Ceftiofur schnell absorbiert und metabolisiert. Ceftiofur und seine Metaboliten enthalten einen β -Lactam-Ring, sie werden jedoch durch bakterielle β -Lactamase nicht inaktiviert. Maximale Serumkonzentrationen werden nach 30 - 60 Minuten erreicht (Prescott und Baggot 1993, Okker et al. 2002). Desfuroylceftiofur ist bei erwachsenen Tieren im Plasma und Gewebe zu 90 % an Proteine gebunden (Brown et al. 1991). Diese Proteinbindung ist reversibel (Brown et al. 1991). Mehr als 60 % des

Medikaments wird in Form ungebundener Metaboliten über die Nieren ausgeschieden (Jaglan et al. 1989).

Okker et al. (2002) injizierten bei gesunden Milchkühen einmalig subkutan Ceftiofur (1mg/kg Körpergewicht). Hierbei wurden im Plasma, im Lochialsekret und im Uterusgewebe Wirkstoffkonzentrationen erreicht, die für 24 Stunden die minimale Hemmkonzentration der meisten für die akute puerperale Metritis verantwortlichen Erreger (*E. coli*, *A. pyogenes*, *F. necrophorum*) überschritten (Tabellen 5 und 6). Bei der Anwendung von Ceftiofur gemäß den Gebrauchsinformationen ist für Milch keine Wartezeit einzuhalten. Für essbares Gewebe beträgt die Wartezeit acht Tage.

Tabelle 5: Konzentration von Ceftiofur bzw. Desfuroylceftiofur nach subkutaner Applikation von 1mg/kg im Plasma und Gewebe gesunder Milchkühen (Okker et al. 2002)

Ort	Konzentration			
	nach		nach	
Plasma	2 h	2,85 ± 1,11 µg/ml	24 h	0,64 ± 0,14 µg/ml
Lochialsekret	4 h	0,97 ± 2,25 µg/g	24 h	0,22 ± 0,21 µg/g
Endometrium	4 h	2,23 ± 0,82 µg/g	24 h	0,56 ± 0,14 µg/g
Karunkeln	8 h	0,96 ± 0,45 µg/g	24 h	0,60 ± 0,39 µg/g

Tabelle 6: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Ceftiofur für *E. coli*, *A. pyogenes*, *F. necrophorum* und *B. fragilis*

Keim	Isolate	MHK (µg/ml)			Quelle
		Bereich	MHK ₅₀	MHK ₉₀	
<i>E. coli</i>	40	0,13-1,0	0,25	0,5	Salmon et al. (1996)
<i>A. pyogenes</i>	42	0,39 - 1,56	0,78	1,56	Yoshimura et al. (2000)
<i>F. necrophorum</i>	17	≤0,06	≤0,06	≤0,06	Samitz et al. (1996)
<i>B. fragilis</i> Gruppe	29	≤0,06 - ≥16	1	16	Samitz et al. (1996)
<i>Bacteroides</i> spp. nicht-fragilis Gruppe	12	0,125 - ≥ 16	2	16	Samitz et al. (1996)

2.4.4 Prostaglandine

Die Ansprechbarkeit des Uterus auf Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) kann auch therapeutisch genutzt werden. Die Applikation von $PGF_{2\alpha}$ direkt im Anschluss an die Geburt verkürzt nach Herschler und Lawrence (1984) die Dauer von Nachgeburtshaltungen. Diese Aussage konnten Sobiraj et al. (1998) nur bei Färsen bestätigen, nicht aber bei Altkühen.

Der endogene Prostaglandinspiegel ist zum Zeitpunkt der Geburt hoch und bleibt bis zu 23 Tage p.p. erhöht (Lindell et al. 1982, Kindahl et al. 1984). Die Wirkung einer Applikation von exogenem $PGF_{2\alpha}$ zur Beschleunigung des Abgangs der Nachgeburt scheint daher eher fraglich. Stevens und Dinsmore (1997), Garcia et al. (1992) und Kurth (2000) konnten mit der Injektion von $PGF_{2\alpha}$ nach der Kalbung die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen nicht verringern. Bei induzierten Geburten und bei Tieren nach einer Sectio caesaria kann jedoch die unmittelbar post partum erfolgte Applikation von $PGF_{2\alpha}$ die Inzidenz der NGV senken (Gross et al. 1986, Stocker und Waelchli 1993).

Neben der möglichen Wirkung auf den Abgang der Nachgeburt werden Prostaglandine auch zur Therapie chronischer Endometritiden eingesetzt. Ein vorhandener zyklischer Gelbkörper wird durch $PGF_{2\alpha}$ aufgelöst, eine Brunst folgt innerhalb von 2 bis 8 Tagen nach der Injektion (Macmillan und Henderson 1983/1984, Kelton et al. 1988, Kelton 1989, Rosenberg et al. 1990). Begleiterscheinungen der Brunst sind eine physiologische Leukozytose und eine gesteigerte Motilität der Uterusmuskulatur. Die Uteruskontraktionen bewirken die Entleerung des Uterus und fördern dessen Zurückbildung (Senger 2003). $PGF_{2\alpha}$ hat zyklusunabhängig eine direkte kontraktilitätssteigernde Wirkung auf die Uterusmuskulatur (Lindell et al. 1982, Lindell und Kindahl 1983, Paisley et al. 1986, Hirsbrunner et al. 1998). $PGF_{2\alpha}$ wurde zur Therapie chronischer Endometritiden von verschiedenen Autoren zu unterschiedlichen Zeitpunkten p.p. appliziert (Archbald et al. 1990, Risco et al. 1994, Tenhagen und Heuwieser 1999, Heuwieser et al. 2000). LeBlanc et al. (2002c) empfehlen, eine Behandlung von Endometritiden mit Prostaglandinen erst ab der vierten Woche p.p. durchzuführen.

2.4.5 Oxytocin

Oxytocin wird während der Austreibungsphase der Geburt ausgeschüttet und führt zu Uteruskontraktionen. Diese können durch die intramuskuläre Injektion von Oxytocin unmittelbar p.p. verstärkt werden (Eiler et al. 1984). Die Wirkung von Oxytocin auf den Uterus ist abhängig von der Östrogenkonzentration, welche peripartal abfällt. Der Einsatz von Oxytocin zur Therapie der Nachgeburtshandlung ist daher nach Meinung verschiedener Autoren fraglich (Paisley et al. 1986, Peters und Laven 1996). Hickey et al. (1984) applizierten Oxytocin einmalig intramuskulär zur Behandlung von Nachgeburtshandlungen nach Schweregeburten. Die Dauer der Nachgeburtshandlung wurde im Vergleich zur Applikation eines Placebos nicht signifikant verkürzt. Eulenberger et al. (1987) verbesserten mit der postpartalen Gabe von Depotocin (i.m.) und Oxytetrazyklinstäben (i.u.) die Fruchtbarkeitsleistungen von Tieren mit Nachgeburtshandlungen signifikant gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Eine metaphylaktische Anwendung von Depotocin hatte jedoch keinen positiven Effekt.

2.4.6 Secale-Alkaloide

Mutterkornalkaloide bewirken lang anhaltende Uteruskontraktionen und werden daher bei der Therapie der Nachgeburt eingesetzt. Die Uterusatonie ist jedoch nur in etwa einem Prozent der Fälle alleinige Ursache einer Nachgeburtshandlung (Grunert 1986). Paisley et al. (1986) und Peters und Laven (1996) bezweifelten die Effektivität einer solchen Behandlung im Routineeinsatz. Kündig et al. (1990a) registrierten bei Untersuchungen zur Spontanmotorik des Uterus unmittelbar p.p. ein äußerst gleichmäßiges Kontraktionsmuster mit kräftigen und regelmäßigen Gebärmutterkontraktionen. Dieses Kontraktionsmuster hielt bis zum Abgang der Nachgeburt an. Sobiraj et al. (1998) konnten im Anschluss an einen Kaiserschnitt mit der Injektion eines Mutterkorn-Alkaloid-Präparates die Nachgeburtshandlungsraten nicht senken. Kündig et al. (1990b) untersuchten die Wirkung von Ergometrin (1mg und 10mg) auf die Uterusmotorik im Frühpuerperium (Tag 1 und 2 p.p.). Eine intravenöse Applikation hatte keinen erkennbaren uterokinetischen Effekt. Varadin et al. (1985) konnten mit einem Oxytocin-Ergometrin Kombinationspräparat in Verbindung mit einer parenteralen Antibiotikagabe sowohl den Abgang der Nachgeburt beschleunigen als auch die Fruchtbarkeitsleistung verbessern. Die Präparate, mit denen die oben genannten Studien durchgeführt worden sind, sowie der Wirkstoff Ergometrin sind in Deutschland nicht mehr verkehrsfähig.

2.4.7 Kollagenasen

Die Applikation von Kollagenasen über die Nabelgefäße ist eine weitere Methode der Behandlung der Nachgeburtsverhaltung. Diese Form der Therapie ist arbeits- und zeitaufwändig und mit einem hohen Kostenaufwand verbunden, auch wenn der Abgang der Nachgeburt tatsächlich beschleunigt werden konnte (Eiler und Hopkins 1992, 1993, Eiler 1997). Guérin et al. (2004) injizierten Kollagenasen im Rahmen einer Sectio caesaria direkt in die Arteria uterina. Mit dieser Methode konnte die Rate an Nachgeburtsverhaltungen signifikant reduziert werden. Kollagenasen sind nicht für die Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren zugelassen.

2.5 Sorgfältiger Umgang mit Antibiotika

In der vorliegenden Studie sollte festgestellt werden, ob die Diagnose Nachgeburtsverhaltung ohne Anzeichen einer systemischen Erkrankung den Einsatz von Antibiotika gerechtfertigt. Antibiotika sind zur Therapie von Erkrankungen z.B. der Atemwege, der Milchdrüse und des Gastrointestinaltrakts bei landwirtschaftlichen Nutztieren unverzichtbar. Gründe hierfür sind die Verhinderung der Ausbreitung von Krankheiten und der Übertragung von Zoonosen auf den Menschen sowie die Sicherung von Lebensmitteln hoher Qualität (Ungemach 1999). In der Veterinär- und Humanmedizin werden zum Teil dieselben Wirkstoffgruppen eingesetzt. Der Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin wird als möglicher Faktor angesehen, der zu der Entwicklung von Resistenzen gegenüber in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotika führt. Es gibt verschiedene Wege, über die bakterielle Resistenzen bzw. Antibiotikarückstände von behandelten Tieren auf den Menschen übertragen werden können. Beispiele sind der direkte Tierkontakt, die Ausscheidung von Keimen mit dem Kot oder die Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel. Die festgelegten Rückstandshöchstmengen von Antibiotika in tierischen Lebensmitteln sind so definiert, dass die Entwicklung von Resistenzen in der humanen Darmflora durch Rückstände unwahrscheinlich ist (Ungemach 1999). Ein Verbot der veterinärmedizinischen Anwendung von Antibiotika, die in der Humanmedizin eingesetzt werden, würde den Verlust von fast allen antimikrobiellen Wirkstoffen für die Tiermedizin bedeuten (Ungemach 1999).

In unserer Bevölkerung wächst die Besorgnis in Bezug auf den verantwortungsbewussten Umgang mit Antibiotika auch in der Tiermedizin. Der Missbrauch von Arzneimitteln im Bereich der Tiermast (z.B. so genannter „Schweinemastskandal“ 2001) schadet dem Ansehen der lebensmittelliefernden Landwirtschaft und dem Berufsstand des Tierarztes. Dies hat des Öfteren zu Forderungen nach der Abgabe des tierärztlichen Dispensierrechtes geführt.

Im Rahmen der tierärztlichen Qualitätssicherung zur Einhaltung einer „guten veterinärmedizinischen Praxis“ bei der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten und zur Wahrung der Rechte und des Ansehens des Tierarztes ist es unbedingt erforderlich, den Einsatz von antimikrobiell wirksamen Substanzen sorgfältig abzuwägen. In diesem Sinne hat die Weltgesundheitsorganisation WHO Grundsätze zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bei lebensmittelliefernden Tieren veröffentlicht (www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html). Des Weiteren hat die Bundestierärztekammer (BTK) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft der

Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVET) „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln“ (BTK, ArgeVet 2000) erstellt.

Die Grundsätze erörtern die Verpflichtungen der Behörden und der Tierärzte beim Einsatz von Antibiotika. In den Leitlinien wird auf die Problematik und die Notwendigkeit der Applikation von Antibiotika eingegangen und die korrekte Vorgehensweise im Umgang mit Antibiotika geschildert. Der Einsatz von Antibiotika ist nur in den Fällen gerechtfertigt, bei denen er tatsächlich erforderlich ist. Das eingesetzte Antibiotikum muss gegenüber dem vorhandenen Erreger wirksam sein. Die Therapie soll therapeutisch oder metaphylaktisch erfolgen, eine prophylaktische Anwendung ist grundsätzlich bei gesunden Tieren abzulehnen. Die Therapiedauer ist so kurz wie möglich, jedoch ausreichend lang zur Bekämpfung der Infektion im Einzelfall zu wählen.

Die Tierärztliche Hausapothekenverordnung (TÄHAV in der Fassung vom 10.08.2001, § 12) regelt die Abgabe von apothekenpflichtigen Arzneimitteln wie Antibiotika durch Tierärzte an Tierhalter. Diese Arzneimittel dürfen nur im Rahmen einer ordnungsgemäßen Behandlung abgegeben werden. Die Tiere oder der Tierbestand müssen nach den Regeln der tierärztlichen Wissenschaft in einem angemessenen Umfang untersucht werden. Der Tierarzt muss die Anwendung der Arzneimittel und den Anwendungserfolg kontrollieren. Die Arzneimittel dürfen nur in der jeweils erforderlichen Menge und mit konkreten Anweisungen über Art, Dauer und Zeitpunkt der Anwendung abgegeben werden.

Bei Berücksichtigung der Grundsätze der WHO, der Leitlinien der BTK und der TÄHAV bei der Applikation von Antibiotika kann von einem gewissenhaften Umgang mit Antibiotika seitens des Tierarztes ausgegangen werden.

2.6 Tierschutz

Der §1 des Tierschutzgesetzes (in der Fassung vom 06. August 2002) lautet: „Zweck dieses Gesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schaden zufügen.“.

Im Einklang mit diesem Paragraphen wählt der Tierarzt die Art der Behandlung. Der Ausbruch bestimmter Krankheiten kann durch prophylaktische Maßnahmen (z.B. Impfung) verhindert werden. Als weitere Möglichkeit steht dem Tierarzt die medikamentelle Mesophylaxe (auch Metaphylaxe genannt) zur Verfügung. Hier werden die Tiere mit dem Ziel behandelt, einen Bestand oder ein Einzeltier vor dem Ausbruch einer zu erwartenden Krankheit zu schützen. Diese Behandlung findet zu einem Zeitpunkt statt, in dem der Hauptschaden noch nicht eingetreten ist, eine Infektion aber bereits stattgefunden hat. Die in Verbindung mit einer zu erwartenden Krankheit stehenden Leiden sollten damit verhindert oder zumindest vermindert werden. Bei einer schon vorhandenen Krankheit wählt der Tierarzt seine Therapie im Rahmen der Möglichkeiten so, dass das Wohlbefinden des Tieres verbessert wird und vorhandene Schmerzen und Leiden vermindert werden.

Bis zu 95 % der an Nachgeburtsverhaltung erkrankten Tiere bekommen Fieber (Drillich et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurde eine Versuchsgruppe bei einer Nachgeburtsverhaltung unmittelbar nach der Diagnose systemisch mit einem Antibiotikum versorgt. Es gehörte zur Zielsetzung dieser Untersuchung, festzustellen, ob mit diesem metaphylaktischen Therapieansatz das Auftreten von Fieber und die Entstehung von Endometritiden verhindert und in Folge dessen das Leiden der betroffenen Tiere im Einklang mit dem Tierschutz vermindert werden kann.