

2 Literatur

2.1 Der physiologische Ablösungsprozess der Placenta fetalis des Rindes

Das Rind besitzt eine Placenta epitheliochorialis. Das Endometrium bildet den mütterlichen Teil (Placenta materna) und tritt an präformierten Stellen (Karunkel) mit dem Chorion in Verbindung (Schnorr und Kressin, 2006). Das Chorion mit seinen Zottenfeldern (Kotyledonen) bildet den fetalen Teil der Plazenta (Placenta fetalis). Karunkel und Kotyledonen bilden gemeinsam die Plazentome (Grunert und Grunert, 1990). Die Zottenbüschel der Kotyledonen senken sich tief in die Krypten des Karunkelkopfs ein (Schnorr und Kressin, 2006).

Der physiologische Lösungsprozess der Placenta fetalis von der Placenta materna beginnt bereits in den letzten Trächtigkeitsmonaten (Grunert, 1983; Paisley et al., 1986; Grunert und Grunert, 1990). Im bindegewebigen Teil der Plazentome wird die Kollagenstruktur umgebaut (Sharpe et al., 1990). Um das Herausgleiten der Chorionzotten aus den Krypten zu erleichtern, flacht sich das maternale Epithel der Krypten ab (Boos et al., 2003). Auf der fetalen Seite ist eine Abnahme der Anzahl der polynukleären Riesenzellen Voraussetzung für einen zeitgerechten Abgang der Nachgeburt (Gross et al., 1991). Diese bilden im Laufe der Trächtigkeit Synzytien mit maternalen Epithelzellen (Wooding, 1992). Auch Leukozyten sind am zeitgerechten Abgang der Fruchthüllen beteiligt. Tiere mit Nachgeburtshaltung weisen eine verringerte chemotaktische Aktivität der Leukozyten in den Kotyledonen auf (Gunnink, 1984b; Heuwieser und Grunert, 1987).

Zu Beginn der Geburt kommt es über die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu einer gesteigerten Kortikosteroid-Produktion aus der fetalen Nebennierenrinde. Diese führt zu einer Erhöhung der Östrogenkonzentration in der Plazenta (Arthur, 1979). Grunert et al. (1989) betonten nicht nur die Bedeutung der Höhe des peripartalen Anstieges des Östrogenspiegels im Plasma für die Reifung der Plazenta, sondern auch die Dauer des Anstieges. Während des Partus wird die Bindung zwischen den maternalen Krypten und dem Chorionepithel durch ständige Druckschwankungen im Uterus gelockert (Laven und Peters, 1996). Mit dem Riss der Nabelschnur wird der fetale Teil des Plazentarkreislaufes unterbrochen. Die Zotten verlieren durch die entstandene Blutleere ihren Turgor. Das kapillarisierte Chorionepithel schrumpft und ermöglicht somit ein Herausgleiten aus den maternalen Krypten (Arthur, 1979). Durch postpartale Uteruskontraktionen wird der Ablösungsprozess der Fruchthüllen in der Regel 3 bis 12 Stunden nach Austreibung des

Kalbes beendet (Arthur, 1979; Grunert, 1983; Grunert und Grunert, 1990; Laven und Peters, 1996).

2.2 Die Nachgeburtshaltung

2.2.1 Definition und Inzidenz

Als Nachgeburtshaltung bezeichnet man das Zurückbleiben von Teilen oder der gesamten Nachgeburt innerhalb eines bestimmten Zeitraumes post partum (Grunert, 1983). In der Literatur schwanken die Angaben über diesen Zeitraum für das Rind zwischen 6 (Van Werven et al., 1992; Peters und Laven, 1996) und 12 (Dobson und Noakes, 1990; Dinsmore et al., 1996; Drillich et al., 2003) bis 24 Stunden post partum (Dyrendahl et al., 1977; Olson et al., 1984; Bolinder et al., 1988). Die durchschnittliche Inzidenz mit der die Nachgeburtshaltung beim Rind auftritt, liegt bei 3 bis 12 % (Arthur, 1979; Romaniuk, 1985; Esslemont und Kossaibati, 1996; Scott et al., 2005; Drillich et al., 2006b). Van Werven et al. (1992) betonten die Abhängigkeit der Inzidenz von der Definition der Erkrankung.

2.2.2 Ätiologie

Die Nachgeburtshaltung ist nicht als Krankheit an sich, sondern als klinisches Symptom einer generalisierten Erkrankung (metabolische Erkrankung, Ernährungsstörung, Infektion) zu sehen (Grunert, 1983). Kudláč (1991) stellte fest, dass die Ursachen der Retentio secundinarum polyfaktoriell bedingt sind. Da es häufig zur Überlagerung mehrerer möglicher Ursachen kommt, ist die tatsächliche Ursache oft nicht feststellbar. Hochleistungstiere sind anfälliger und schwieriger zu therapieren als extensiv genutzte Rassen (Grunert und Grunert, 1990). Mit einem hohen Prozentsatz retinierter Eihäute ist unter den in Tabelle 1 genannten Voraussetzungen zu rechnen.

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren für das Auftreten der Nachgeburtsverhaltung beim Rind

Faktor	Literaturangabe	Tierzahl
Faktoren, die vom Muttertier ausgehen		
Hohes Alter	Dyrendahl et al., 1977	n= 1702
	Bartlett et al., 1986	n= 3773
Steigende Anzahl der Geburten	Gröhn et al., 1990	n= 61124
	Markusfeld, 1987	n= 8521
Hypokalzämie, Ketose	Grunert und Zaremba, 1979	n= 43
Hohe Milchleistung	Gröhn und Rajala-Schultz, 2000	n= 61124
Niedriger Blut-Östrogen- und Progesteronspiegel ante partum	Fürstenberg et al., 1990	n= 44
Vitamin E- Mangel	LeBlanc et al., 2002b	n= 1142
Körperkondition	Metzner et al., 1993	Keine Angaben
	Markusfeld et al., 1997	n= 2162
Faktoren, die eine verkürzte Tragzeit bedingen		
Zwillinge	Correa et al., 1993	n= 7761
	Echternkamp und Gregory, 1999	n= 4384
Geburtsinduktion	Wiltbank et al., 1984	n= 214
	Königsson et al., 2001	n= 24
Faktoren, die mit der Geburt zusammenhängen		
Totgeburten	Dyrendahl et al., 1977	n= 1702
	Markusfeld, 1987	n= 8521
Torsio uteri	Grunert, 1983	n= 40
	Grunert und Grunert, 1990	Keine Angaben
Schwergeburt, Sectio, Fetotomie	Grunert und Zaremba, 1979	n= 641
Geburtshilfe	Correa et al., 1993	n= 7761
	Erb et al., 1985	n= 2850
Sonstige Einflüsse		
Hitzestress	Du Bois und Williams, 1980	n= etwa 100
Futterumstellung ante partum	Romaniuk, 1985	Keine Angaben

2.3 Folgen der Nachgeburtshaltung

2.3.1 Klinische Folgen und Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

Die Nachgeburtshaltung des Rindes hat negative Auswirkungen auf den Verlauf des Puerperiums (Bostedt, 1979; Grunert und Zaremba, 1979; Sobiraj et al., 1998). Es kommt zu einer Schwächung der uterinen Abwehrmechanismen. Makrophagen- und Leukozytenaktivität sind lokal vermindert (Gunnink, 1984b; Miyoshi et al., 2002). Gunnink (1984a) vermutete eine generelle Beeinträchtigung der Aktivität der Leukozyten. Der nicht zeitgerechte Abgang der Nachgeburt gilt als prädisponierender Faktor für Erkrankungen der Gebärmutter und anderer Organe sowie eine schlechtere Fruchtbarkeits- und Milchleistung der betroffenen Tiere (Sandals et al., 1979; Erb et al., 1981; Curtis et al., 1985; Erb et al., 1985; Markusfeld, 1987; Borsberry und Dobson, 1989; Deluyker et al., 1991; Kaneene und Miller, 1994; Peeler et al., 1994; Laven und Peters, 1996; Rajala und Gröhn, 1998; Fourichon et al., 2000; Gröhn und Rajala-Schultz, 2000). Einige Autoren (Martin et al., 1986; Aslan et al., 1989; Kaneko et al., 1997) gehen jedoch davon aus, dass die Nachgeburtshaltung keinen negativen Effekt auf die Gebärmutter oder die Leistungsparameter Fruchtbarkeit und Milchleistung hat. Verschiedene Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Nachgeburtshaltungen und Mastitiden nachweisen (Schukken et al., 1988; Heinonen und Heinonen, 1989; Zduncyk et al., 1992; Edler et al., 1996). Curtis et al. (1985) betrachten Puerperalerkrankungen als einen Komplex. Eine an einer Puerperalerkrankung leidende Kuh ist demnach einem höheren Risiko ausgesetzt, an einer weiteren Störung, zum Beispiel einer Ketose, zu erkranken. Zudem erhöht sich das Risiko, in der nachfolgenden Trächtigkeit zu abortieren (Romaniuk, 1985; López-Gatius et al., 1996).

Retinierte Eihäute stellen ein Bindeglied zwischen der Umgebung und dem Uteruslumen dar (Herschler und Lawrence, 1984). Es kommt zu einer starken bakteriellen Besiedlung der Gebärmutter mit der Gefahr einer Allgemeininfektion (Herschler und Lawrence, 1984; Ahlers et al., 2000a). Klinische Anzeichen für eine akute Entzündung der Gebärmutter sind Fieber, übelriechender, wässriger Ausfluss sowie ein gestörtes Allgemeinbefinden (Grunert, 1983; De Kruif, 1994; Smith et al., 1998; Ahlers et al., 2000a). Zu den im Uteruslumen nachgewiesenen Leitkeimen zählen *Actinomyces pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides spp.* (Luginbühl und Küpfer, 1981b; Bolinder et al., 1988; Bekana et al., 1994; Dohmen et al., 2000; Königsson et al., 2001; Sheldon et al., 2004b).

Akute Gebärmutterinfektionen gehen in vielen Fällen in chronische Formen über (De Kruif, 1994; Drillich et al., 2001).

Kühe mit *Retentio secundinarum* weisen schlechtere Fruchtbarkeitsparameter als gesunde Tiere auf. Dies zeigt sich in verlängerten Güst- und Zwischenkalbezeiten sowie in schlechteren Besamungserfolgen (Bostedt, 1979; Romaniuk, 1985; Lee et al., 1989; Stevens und Dinsmore, 1997). In einer Studie von Bostedt (1979) waren die Rast- beziehungsweise Güstzeiten von Tieren mit Nachgeburtshaltung gegenüber gesunden Kontrolltieren um durchschnittlich 14 beziehungsweise 34 Tage verlängert. Die Besamungsindices betrugen 1,4 (gesunde Kühe) und 1,9 (Kühe mit Nachgeburtshaltung). Heinonen und Heinonen (1989) verglichen die Fruchtbarkeitsergebnisse von 248 Kühen mit Nachgeburtshaltung mit denen von 196 Kontrolltieren ohne Nachgeburtshaltung. Gegenüber der Kontrollgruppe waren bei Tieren mit Nachgeburtshaltung, unabhängig davon, ob diese behandelt (manueller Abnahmeversuch und intrauterine Antibiose) worden waren oder nicht, verlängerte Güstzeiten und schlechtere Erstbesamungsergebnisse nachzuweisen. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen gehen andere Autoren davon aus, dass eine Nachgeburtshaltung ohne Komplikationen keinen negativen Einfluss auf die Fruchtbarkeit hat (Arthur, 1979; Sandals et al., 1979). Auch Kaneko et al. (1997) konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fruchtbarkeit von jeweils 50 Kühen mit und ohne Nachgeburtshaltung feststellen.

Als Folge der Nachgeburtshaltung erhöht sich das Risiko ovarieller Dysfunktionen (Bostedt, 1979; Opsomer et al., 2000). So traten in einer Untersuchung von Romaniuk (1985) bei Kühen mit Nachgeburtshaltung dreimal häufiger Ovarialzysten auf als bei gesunden Kühen. Dagegen wiesen in einer Studie von Aslan et al. (1989) Tiere mit zeitgerechtem Abgang der Nachgeburt eine höhere Inzidenz an Ovarialzysten auf als Tiere mit Nachgeburtshaltung. Ein Vergleich von Peter und Bosu (1988) an 18 Kühen mit und ohne Nachgeburtshaltung ergab, dass bei Kühen mit Nachgeburtshaltung sowohl die Größe der Follikel als auch ihre Anzahl vermindert war. Als Mediator der infektionsinduzierten Inhibition der Follikulogenese spielen vermutlich bakterielle Endotoxine eine Rolle (Peter und Bosu, 1988). Diese Toxine inhibieren offensichtlich die Synthese von GnRH und LH im Hypothalamus und in der Hypophyse (Peter und Bosu, 1988; Sheldon und Dobson, 2004a). Eine früh einsetzende Ovaritätätigkeit post partum ist die Voraussetzung für eine optimale Fruchtbarkeitsleistung (Opsomer und De Kruif, 1999). Bei Tieren mit *Retentio secundinarum* setzt die Ovaritätätigkeit verzögert ein. Dies führt zu einer mangelhaften Uterusinvolution (Bostedt, 1979; Kudláč, 1991).

Das Ziel der Therapie der Nachgeburtshaltung muss es daher sein, nicht nur die Lösung der Nachgeburt zu fördern, sondern auch Folgeerkrankungen zu lindern oder zu vermeiden und eine möglichst optimale Fruchtbarkeitsleistung der Tiere zu ermöglichen.

2.3.2 Ökonomische Folgen der Nachgeburtshaltung

Durch die Nachgeburtshaltung entstehende wirtschaftliche Schäden lassen sich in direkt und indirekt anfallende Kosten unterteilen (Herschler und Lawrence, 1984; Kossaibati und Esslemont, 1997). Zu den direkten Kosten zählen die Arzneimittel- und Behandlungskosten durch den Tierarzt sowie die Reduktion der Milchleistung durch die Krankheit selbst und durch anfallende Wartezeiten für die Milch. Des Weiteren entstehen durch einen erhöhten Arbeitsaufwand direkte wirtschaftliche Verluste durch den Zeitaufwand des Landwirts mit dem betroffenen Tier. Zusätzlich ist die Abgangsrate bei Tieren mit Nachgeburtshaltung erhöht. Indirekte Kosten entstehen durch verlängerte Güt- und Zwischenkalbezeiten. Zudem sind Tiere mit Nachgeburtshaltung einem erhöhten Risiko ausgesetzt, zusätzliche Krankheiten zu erleiden, so dass indirekt weitere Kosten anfallen.

Kossaibati und Esslemont (1997) berechneten für den Fall einer Nachgeburtshaltung einen Betrag von 83 £ an direkten Kosten. Diese wurden durch eine reduzierte Milchleistung verursacht. Ein Betrag von weiteren 215 £ ergab sich aus indirekten wirtschaftlichen Verlusten durch ein erhöhtes Metritisrisiko und daraus resultierender verminderter Fruchtbarkeit. Der finanzielle Verlust eines Betriebes mit 100 laktierenden Kühen und einer Inzidenz der Nachgeburtshaltung von 6,6 % beläuft sich nach Berechnungen von Joosten et al. (1988) auf 471 £ pro Jahr. Der mit 191 £ größte Anteil an dieser Summe entfällt auf die verminderte Milchleistung. Auch Deluyker et al. (1991) stellten fest, dass die Milchleistung zwischen dem 5. und 21. Tag post partum bei Tieren mit Nachgeburtshaltung niedriger war als bei Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtshabgang. Laut Van Werven et al. (1992) hat die Dauer der Nachgeburtshaltung bei Kühen mit mehreren Abkalbungen einen negativen Einfluss auf die Milchleistung.

Eine durch die Nachgeburtshaltung bedingte reduzierte Fruchtbarkeitsleistung führt zu erhöhten Abgangsraten betroffener Tiere (Martin et al., 1982; Romaniuk, 1985; Kudláč, 1991). In einer Studie von Heinonen und Heinonen (1989) wiesen Tiere mit Retentio secundinarum signifikant höhere Abgangsraten als Kontrolltiere mit zeitgerechtem Abgang der Nachgeburt auf. Da gemerzte Tiere durch Zukauf oder Remontierung ersetzt werden müssen, entstehen weitere Kosten (Esslemont und Peeler, 1993). Tischer (1998) berechnete

Kosten von 755,24 DM für die Remontierung einer vorzeitig abgegangenen Kuh. Dieser Betrag setzte sich aus den Verlusten durch eine geringere Milchleistung der remontierten Kuh sowie der Differenz aus dem Verkaufspreis einer Färse und dem Schlachterlös je remontierter Kuh zusammen.

2.4 Therapie

Alle Therapieversuche sollten zum Ziel haben, die mit der Nachgeburtshaltung assoziierten Komplikationen wie Gebärmutterentzündungen, Leistungseinbußen und Fertilitätsprobleme zu verhindern oder zu lindern (Bostedt und Sobiraj, 1985; Curtis et al., 1985; Simerl et al., 1992). Diese Komplikationen ergeben sich aus einer massiven Einwanderung von Mikroorganismen in den Uterus, sofern die fetalen Fruchthüllen nicht spontan abgehen (Paisley et al., 1986). Des Weiteren sollte verhindert werden, dass sich das lokal auf die Gebärmutter beschränkte Infektionsgeschehen zu einer allgemeinen puerperalen Intoxikation entwickelt (Grunert und Grunert, 1990; Ahlers et al., 2000a). Idealerweise sollten durch eine Therapie Bakterien im Uterus eliminiert und die physiologischen Abwehrmechanismen nicht irritiert werden. Ferner sollten durch die eingesetzten Medikamente keine Wartezeiten für Fleisch und Milch entstehen (Paisley et al., 1986).

Trotz der seit einiger Zeit anhaltenden kontroversen Diskussion verschiedener Therapieformen sind der manuelle Abnahmeversuch und das Einbringen von antibiotikahaltigen Uterusstäben die am häufigsten praktizierten Methoden (Laven, 1995; Peters und Laven, 1996; Ahlers et al., 2000a).

2.4.1 Manueller Abnahmeversuch

Der manuelle Ablösungsversuch der Nachgeburt wurde in der Vergangenheit von vielen Autoren befürwortet (Grunert, 1983; Kudláč, 1991; Grunert, 1993). Dabei ist auf größtmögliche Schonung des Uterus zu achten (Grunert, 1993). Ziel der Entfernung der Sekundinae ist die Verbesserung der Stallhygiene sowie die Verminderung der von den verbliebenen Nachgeburtsteilen ausgehenden Geruchsbelästigung für den Menschen (De Bois, 1982; Gilbert et al., 1993; Laven, 1995). Den Bakterien soll durch die weitgehende Entfernung des sich zersetzenden organischen Materials im Uterus der Nährboden entzogen werden (Arthur, 1979; De Bois, 1982; Königsson et al., 2001). Je vollständiger die Entfernung der Nachgeburt erfolgt, desto komplikationsloser sollen das Frühpuerperium und

die Gebärmutterinvolution der Tiere verlaufen. Gleiches gilt für das Wiedereinsetzen der Ovaritätätigkeit (Kudláč, 1991). Dyrendahl et al. (1977) stellten in ihrer Studie fest, dass die Fruchtbarkeitsleistung von Tieren, deren Nachgeburt vollständig entfernt werden konnte, besser war, als die von Tieren mit partieller Entfernung der Eihäute. Neuere Studien an einer großen Tierzahl haben jedoch gezeigt, dass die manuelle Abnahme der Nachgeburt weder Vorteile für den Puerperalverlauf noch für die weitere Fruchtbarkeit hatte (Drillich et al., 2006b). In einer Studie zur Therapie der Nachgeburtshaltung von Heimonen und Heimonen (1989) kam es durch die manuelle Ablösung der retinierten Plazenta weder zu einer positiven noch zu einer negativen Beeinflussung der Fruchtbarkeit.

Einige Autoren gehen davon aus, dass die manuelle Ablösung der Nachgeburt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Endometritis erhöht (Bolinder et al., 1988; Laven, 1995). Mit zunehmender Dauer des Ablösungsversuchs steigt die Gefahr, die Gebärmutter Schleimhaut zu schädigen und somit das Infektionsrisiko zu erhöhen (Dobranić et al., 1995). Die Phagozytoseleistung des Uterus wird durch Traumen und exogene Faktoren wie die Anwendung von Antiseptika über einen Zeitraum von einigen Tagen beeinträchtigt (Vandeplassche, 1981; De Bois, 1982; Vandeplassche und Bouters, 1982). Durch die manuelle Irritation kommt es zu Mikroläsionen und darauf folgenden Entzündungsprozessen, die ein verstärktes Aneinanderhaften von Kotyledonen und Karunkel zur Folge haben können (Grunert, 1983). Die bakterielle Invasion in tiefere Schichten des Uterus sowie in den Blutkreislauf wird durch die Traumatisierung der Gebärmutter Schleimhaut begünstigt (Laven, 1995). Zudem ist es kaum möglich, alle Teile der Nachgeburt vollständig zu entfernen (Paisley et al., 1986; Grunert und Grunert, 1990; Laven, 1995). Durch die manuelle Abnahme kommt es zu einem verspäteten Einsetzen des Zyklus (Bolinder et al., 1988).

2.4.2 Lokale antibiotische Therapie

Verschiedene Autoren empfehlen eine lokale, intrauterine Applikation von Antibiotika. Dies soll der Entstehung einer Metritis vorbeugen und die im Uterus vorhandenen Erreger eliminieren oder zumindest in ihrem Wachstum einschränken (Kudláč, 1991; Ahlers et al., 2000a). Der Erfolg dieses Therapieversuchs ist maßgeblich vom eingesetzten Wirkstoff abhängig. Aufgrund der im Uteruslumen vorherrschenden anaeroben Bedingungen (Olson et al., 1984) kommt der Einsatz von Aminoglycosiden (Gentamycin, Streptomycin, Kanamycin, Neomycin) nicht in Frage, da diese die Anwesenheit von Sauerstoff benötigen. Auch Sulfonamide und Nitrofurane scheiden als Therapeutika der Wahl aus, da sie in Gegenwart

von Zelldetritus unwirksam sind (Olson et al., 1985). Aufgrund der Tatsache, dass viele post partum im Uterus isolierte Mikroorganismen Penicillinasen produzieren, ist der lokale Einsatz von Penicillinen nicht indiziert (Sande und Mandell, 1980; Noakes, 1991). Dennoch konnten Dobson und Noakes (1990) mit der prophylaktischen Anwendung penicillinhaltiger Uterusstäbe bei Tieren ohne Nachgeburtshaltung sowohl die Endometritishäufigkeit als auch die Keimbelastung im Uterus senken.

Bei dem Therapeutikum sollte es sich um einen Wirkstoff mit einem breiten Wirkungsspektrum handeln, da eine Vielzahl von gram-positiven und gram-negativen Erregern am Geschehen beteiligt sind (Bretzlaff, 1987; Noakes et al., 1989; Bekana et al., 1994; Dohmen et al., 2000). Allerdings gaben Gustafsson (1980) und Bretzlaff (1984) zu Bedenken, dass im frühen postpartalen Zeitraum sowie bei Endometritiden die Absorption verschiedener Wirkstoffe aufgrund der pathologischen Veränderungen des Endometriums sinkt. Therapeutische Dosen werden somit in tieferen Gewebeschichten oft nicht erreicht. Diese Unterdosierung kann die Ausbildung von Resistenzmechanismen fördern (Ungemach, 1999). Durch die im Uterus vorhandenen Flüssigkeitsmengen (Dinsmore et al., 1996) kommt es möglicherweise zu einer Absenkung des Wirkstoffspiegels, so dass das Risiko einer Resistenzselektion erhöht wird (WHO, 1997). Nach Aussage von Luginbühl und Küpfer (1981a) vermindert die intrauterine Therapie in statistisch relevantem Umfang die Neubesiedlung des Uterus mit Bakterien, hat aber auf die Eliminierung vorhandener Erreger kaum einen Einfluss. Ein weiteres Problem der lokalen Antibiose ist, dass die intrauterine Manipulation und Arzneimittelapplikation die Leukozytenaktivität über einen längeren Zeitraum hinweg zum Erliegen bringen kann (Vandeplassche, 1981). Durch manuelle Abnahmeversuche verursachte Mikrotraumen bergen das Risiko einer systemischen Resorption des Antibiotikums, so dass es zu starken Schwankungen in Höhe und Dauer der Rückstände in Milch und Fleisch kommen kann (Paisley et al., 1986; Bolinder et al., 1988; Dinsmore et al., 1996).

Lokal eingesetzte Therapeutika werden in fester Form als sogenannte Uterusstäbe oder in flüssiger Form verabreicht. Geiser et al. (1995) konnten in einer Feldstudie belegen, dass jodhaltige Präparate im Vergleich zu tetracyclinhaltigen Uterusstäben bei einigen Tieren nicht in der Lage waren, ein Übergreifen der Gebärmutterinfektion auf den Gesamtorganismus zu verhindern. Während 19,5 % der Kühe in der Versuchsgruppe (jodhaltige Uterusstäbe) am dritten Tag nach Behandlungsbeginn eine Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ aufwiesen, waren alle mit tetracyclinhaltigen Uterusstäben behandelten Tiere fieberfrei. In einer anderen Studie erkrankten lokal mit Tetracyclin behandelte Kühe mit Nachgeburtshaltung post partum

seltener an einer Endometritis als unbehandelte Tiere mit Nachgeburtsverhaltung (Heinonen und Heinonen, 1989). Stevens et al. (1995) stellten fest, dass die Applikation von Oxytetracyclin in gelöster Form im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden in der Lage war, die Inzidenz von Fieber im Frühpuerperium zu senken. Auf die Gützeit sowie die Inzidenz von Mastitiden, Ketosen und Labmagenverlagerungen hatte diese Art der Therapie keinen Einfluss. Die Ausscheidungsdauer antibiotischer Rückstände in der Milch nach intrauteriner Behandlung mit flüssigem Oxytetracyclin unterliegt deutlichen Schwankungen. Dabei beeinflussen weder die Anzahl intrauteriner Arzneimittelapplikationen noch die Schwere der Metritis, gemessen an einer erhöhten Körpertemperatur, die Ausscheidungsdauer der Antibiotikarückstände in der Milch (Dinsmore et al., 1996).

Zur intrauterinen Therapie der Nachgeburtsverhaltung können auch penicillinasefeste Isoxazolylpenicilline wie Cloxacillin kombiniert mit einem Vertreter der Aminopenicilline, wie Ampicillin, eingesetzt werden (Ahlers et al., 2000a, b; Drillich et al., 2003). Ahlers et al. (2000a, b) stellten fest, dass die Inzidenz allgemeiner puerperaler Intoxikationen bei lokal mit Ampicillin/ Cloxacillin (1175 mg Ampicillin-Trihydrat/ 1090 mg Cloxacillin-Natrium) behandelten Tieren geringer war als bei Tieren, die mit tetracyclinhaltigen Uterusstäben (4000 mg Tetracyclin) behandelt wurden. Statistisch abgesichert war dieses Ergebnis jedoch nicht. In einer Studie von Drillich et al. (2003) wiesen Tiere, die am ersten Tag post partum lokal mit Uterusstäben (2500 mg Ampicillin, 2500 mg Cloxacillin) behandelt worden waren, häufiger eine Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ auf als Tiere, die ausschließlich im Fieberfall systemisch mit Ceftiofur (600 mg Ceftiofur/ Tier) behandelt wurden (97,3 % beziehungsweise 94,3 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

2.5 Systemische Behandlung mit Antibiotika

Sobald Störungen des Allgemeinbefindens oder ein Anstieg der Körperinnentemperatur vorliegen, wird von verschiedenen Autoren empfohlen, eine parenterale Behandlung in Ergänzung zur lokalen Therapie durchzuführen (Grunert, 1983; Olson et al., 1986; De Kruif, 1994). Diese Symptome sind als Anzeichen einer puerperalen Infektion oder Intoxikation zu werten.

Aus pharmakologischer Sicht erzielen systemisch verabreichte Medikamente ähnlich hohe Wirkstoffkonzentrationen im Uterusgewebe und -lumen wie in Blut und Plasma (Gustafsson, 1984; Paisley et al., 1986). Das für die systemische Applikation zu verwendende Medikament sollte folgende Eigenschaften aufweisen (Ziv, 1980):

- schnelle und vollständige Resorption vom Injektionsort
- großes Verteilungsvermögen
- minimale Bindung bzw. Inaktivierung durch das Endometrium und dessen Sekrete
- langsame Elimination durch den Organismus
- breites Wirkungsspektrum (Paisley et al., 1986)

Im Gegensatz zum manuellen Abnahmeversuch und der lokalen Antibiose bleibt bei einer systemischen Behandlung die Irritation der Uterusschleimhaut aus (Gustafsson, 1984), so dass die uterinen Abwehrmechanismen nicht beeinträchtigt werden (Vandeplassche und Bouters, 1982). Auch das Eindringen von Keimen in die Blutbahn über iatrogen verursachte Schleimhautläsionen entfällt (Vandeplassche und Bouters, 1982; Peters und Laven, 1996). Ein weiterer Vorteil der systemischen Antibiose liegt darin, dass eine mögliche Keimverschleppung aus der Umwelt in das Uteruslumen wie bei der lokalen Arzneimittelapplikation nicht möglich ist (Arthur, 1979; Grunert, 1983; Bolinder et al., 1988). Neuere Studien zeigen, dass die alleinige systemische Therapie der Nachgeburtsverhaltung und akuten Metritis des Rindes mit dem Cephalosporin Ceftiofur der konventionellen Therapie (manueller Abnahmeversuch, Uterusstäbe, bei Fieber systemische Antibiose) mindestens ebenbürtig ist (Drillich et al., 2003, 2006b). Bei dem Wirkstoff Ceftiofur handelt es sich um ein Cephalosporin der dritten Generation. Sein Wirkungsmechanismus entspricht dem der Penicilline (Kroker, 2003). Ceftiofur weist eine hohe β -Lactamasestabilität auf (Zhou et al., 2001). Das Wirkungsspektrum umfasst aerobe gram-positive und gram-negative sowie anaerobe Bakterien (Risco und Hernandez, 2003). Nach einmaliger subkutaner Applikation von 1 mg Ceftiofur/ kg Körpergewicht (KGW) überschreiten die Konzentrationen von Ceftiofur und seinen Metaboliten im Uterusgewebe und in den Lochien gesunder Kühe ohne Retentio secundinarum die MHK-Werte der wichtigen mit Nachgeburtsverhaltung assoziierten Keime (Okker et al., 2002). Drillich et al. (2006a) untersuchten die Konzentrationen von Ceftiofur und seinen Derivaten nach dreimaliger subkutaner Applikation von 1 mg Ceftiofur/ kg KGW im Abstand von 24 Stunden in Serum, Endometrium, Karunkel, Kotyledonen und Lochien von Kühen mit Nachgeburtsverhaltung. Die Probenentnahme erfolgte unmittelbar vor sowie jeweils 2, 4, 12 und 24 Stunden nach jeder Injektion. Die Konzentrationen in den Proben zeigten, dass auch bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung die MHK-Werte u.a. für die Keime *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum* in allen untersuchten Geweben innerhalb von zwei Stunden nach der ersten Applikation überschritten werden. Der MHK-Wert für *Escherichia coli* wurde im Serum zwei Stunden und im Uterusgewebe 4 bis 12 Stunden nach der Applikation überschritten. In den Lochien

einzelner Kühe wurden die MHK-Werte zu keinem Zeitpunkt überschritten. Die Autoren vermuteten, dass die Menge der Lochien beziehungsweise die Gegenwart von Zelldetritus zu Konzentrationsschwankungen des Wirkstoffs und Wirkungsbeeinträchtigungen führten. Autoren einer anderen Studie stellten fest, dass Cefotiofur und seine Metaboliten in infiziertem Gewebe akkumulierten (Clarke et al., 1996). Tabelle 2 gibt einen Überblick über bisher veröffentlichte Studien über den systemischen Einsatz von Cefotiofur zur Therapie der Nachgeburtshaltung und akuten Metritis.

Tabelle 2: Studien zur Behandlung der Nachgeburtsverhaltung oder akuten Metritis, in denen Ceftiofur (Ceft.) zur systemischen Behandlung eingesetzt wurde

Quelle	Dosierung	Therapiebeginn bei Körpertemperatur	Dauer der Anwendung	Ergebnis
Stevens und Dinsmore, 1997 (n=1400)	2,2 mg/ kg KGW	> 39,7°C	mindestens 3 Tage	Einsatz von Ceft. und Penicillin zur systemischen Applikation gleichwertig
Smith et al., 1998 (n=51)	2,2 mg/ kg KGW	> 39,2°C	5 Tage	Ceft. ist systemischer Applikation von Penicillin ebenbürtig
Drillich et al., 2001 (n=227)	600 mg/ Tier	≥ 39,5°C	3 Tage	Ceft. ist Applikation von Uterusstäben ebenbürtig
Zhou et al., 2001 (n=330)	1 mg/ kg KGW	≥ 39,5°C	3 Tage	mit Ceft. behandelte Kühe haben höhere Heilungsrate als unbehandelte Tiere
Drillich et al., 2003 (n=70)	600 mg/ Tier	≥ 39,5°C	3 bis 5 Tage	Ceft. ist Applikation von Uterusstäben ebenbürtig
Risco und Hernandez, 2003 (n=97)	2,2 mg/ kg KGW	24 h post partum	5 Tage	Ceft. dient der Metritisprävention
Chenault et al., 2004 (n=406)	1,1 und 2,2 mg/ kg KGW	≥ 39,5°C	5 Tage	Ceft. (2,2 mg/ kg KGW) ist zur Therapie der APM geeignet
Drillich et al., 2006b, c (n=501, n=113)	1 mg/ kg KGW	≥ 39,5°C	3 bis 5 Tage	alleinige systemische Therapie mit Ceft. ist effektiv/ metaphylaktische Therapie bietet keinen Vorteil

2.5.1 Klinische Effekte der systemischen Behandlung

2.5.1.1 Inzidenz von Fieber und Heilungsrate

Verschiedene Autoren behandelten Tiere mit Nachgeburtsverhaltung oder akuter Metritis ausschließlich systemisch mit Antibiotika. In einer Studie von Risco und Hernandez (2003) auf einem Betrieb mit insgesamt 1200 Milchkühen wurden 31 Tiere mit Nachgeburtsverhaltung an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils 2,2 mg Ceftiofur/ kg KGW behandelt. Gegenüber einer Gruppe von 33 unbehandelten Kontrolltieren sowie 33 einmalig mit Östradiol-Cypionat behandelten Tieren einer weiteren Therapiegruppe konnte durch die systemische Applikation von Ceftiofur die Inzidenz von Fieber (Körpertemperatur $> 39,5^{\circ}\text{C}$) signifikant gesenkt werden. Eine andere Autorengruppe wies darauf hin, dass sowohl Ceftiofur als auch Procain-Penicillin zur alleinigen systemischen Therapie der toxischen puerperalen Metritis (Körpertemperatur $> 39,2^{\circ}\text{C}$, Leistungsabfall, wässriger Ausfluss) geeignet sind. Die intramuskuläre Applikation von 22000 IU Procain-Penicillin G/ kg KGW an fünf aufeinanderfolgenden Tagen erwies sich hinsichtlich des Temperaturverlaufs als ebenso effektiv wie die fünftägige Behandlung mit 2,2 mg Ceftiofur/ kg KGW. Auch eine Kombination der systemischen Procain-Penicillin-Therapie mit einer dreimaligen intrauterinen Infusion von 6000 mg Oxytetracyclin zeigte keine statistisch relevanten Differenzen hinsichtlich der Rektaltemperatur der Tiere in den drei verschiedenen Behandlungsgruppen an Tag 1 und 5. Da sich die Resultate nur auf insgesamt 17 Studientiere pro Therapiegruppe bezogen, sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten (Smith et al., 1998).

In einer Studie von Drillich et al. (2001) wurden Tiere mit toxischer puerperaler Metritis (pathologischer Ausfluss und Körperinnentemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) systemisch entweder mit Ceftiofur oder mit Ampicillin behandelt. Die Studientiere wurden drei Behandlungsgruppen zugeordnet. Alle Tiere erhielten eine dreimalige, tägliche systemische Behandlung mit 600 mg Ceftiofur/ Tier (Gruppe 1 und 3) oder mit 600 mg Ampicillin/ Tier (Gruppe 2). Tiere in Gruppe 2 und 3 wurden zusätzlich mit Uterusstäben (2500 mg Ampicillin, 2500 mg Cloxacillin) behandelt. Die Heilungsraten (Körperinnentemperatur $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$ am 6. Tag nach Behandlungsbeginn) lagen in allen Gruppen bei über 80 % und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Chenault et al. (2004) untersuchten in einer Feldstudie zur Therapie der akuten Metritis den Einfluss der eingesetzten Ceftiofur-Dosis auf die Heilungsrate. Mit einer Dosis von 2,2 mg

Ceftiofur/ kg KGW konnten am 14. Tag post partum bessere Heilungsraten erzielt werden als mit einer Dosis von 1,1 mg Ceftiofur/ kg KGW. Gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe wiesen mit Ceftiofur behandelte Kühe mit akuten Metritiden in einer Studie von Zhou et al. (2001) signifikant bessere Heilungsraten auf.

Die metaphylaktische Gabe von Ceftiofur zur Therapie der Nachgeburtshaltung unabhängig von der Körpertemperatur hat hinsichtlich der Inzidenz von Fieber keine Vorteile gegenüber der rein therapeutischen Behandlung (Drillich et al., 2006c).

Zwei Untersuchungen (Drillich et al., 2003, 2006b) stellten die manuelle Abnahme der Nachgeburt der selektiven (nur im Fall von Fieber) und systemischen Behandlung mit Ceftiofur direkt gegenüber. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die selektive systemische Therapie im Fieberfall der lokalen Behandlung hinsichtlich der klinischen Heilung mindestens gleichwertig war. Drillich et al. (2003) ordneten auf einem Großbetrieb (insgesamt 1200 Kühe) 70 Tiere mit Nachgeburtshaltung zwei Gruppen zu. In Gruppe 1 wurde Tieren mit Fieber (Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 1 mg Ceftiofur/ kg KGW intramuskulär appliziert. Tiere ohne Fieber wurden nicht antibiotisch behandelt. Studientiere in Gruppe 2 wurden einem manuellen Abnahmeversuch verbunden mit einer lokalen Antibiose (2500 mg Ampicillin, 2500 mg Cloxacillin) an drei aufeinanderfolgenden Tagen) unterzogen. Im Falle einer rektal gemessenen Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ wurden an 3 bis 5 Tagen 6000 mg Ampicillin intramuskulär appliziert. Innerhalb der ersten 10 Tage post partum betrug die Inzidenz von Fieber in der ersten Gruppe 94,3 %. In der zweiten Studiengruppe bekamen 97,1 % der Tiere Fieber. Die Heilungsraten, definiert als eine Körpertemperatur unter $39,5^{\circ}\text{C}$ am Tag 10 nach Aufnahme in die Studie, betrugen 65,7 % (Gruppe 1) und 68,6 % (Gruppe 2). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

In einer Studie von Drillich et al. (2006b) wurden insgesamt 501 Tiere mit Nachgeburtshaltung aus 5 Großbetrieben in Ostdeutschland mit jeweils 780 bis 1570 Kühen vier verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet. Eine Übersicht über die Behandlungsstrategien gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Darstellung des Behandlungsschemas in Mahlstedt (2004) und Drillich et al. (2006b)

Gruppe	Abnahmeversuch	Lokale Antibiose ^a	Ceftiofur ^b
A	Nein	Nein	Ja, falls $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$
B	Nein	Ja	Ja, falls $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$
C	Ja	Nein	Ja, falls $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$
D	Ja	Ja	Ja, falls $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$

^a 1000 mg Ampicillin und 1000 mg Cloxacillin an 3 Tagen

^b 1 mg/ kg KGW an 3 bis 5 Tagen

Die systemische Behandlung mit Ceftiofur erfolgte, wenn die Tiere Fieber (Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$) bekamen (selektive Therapie). Die Inzidenz von Fieber aller aufgenommenen Tiere innerhalb der ersten 10 Tage post partum betrug 79,8 %. In der Gruppe A bekamen 85,5 % der Tiere Fieber, in Gruppe B 78,2 %, in Gruppe C 84,3 % sowie in Gruppe D 71,5 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen A und B und der Gruppe D war statistisch signifikant. Über 70 % der mit Uterusstäben behandelten Studientiere wiesen trotz der lokalen Antibiose eine Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ auf. Als geheilt (Körpertemperatur $< 39,5^{\circ}\text{C}$ nach maximal fünfmaliger Applikation von Ceftiofur) konnten 88,2 % der Studientiere betrachtet werden (Gruppe A: 84,0 %, Gruppe B: 87,4 %, Gruppe C: 83,5 %, Gruppe D: 91,5 %).

2.5.1.2 Inzidenz von Gebärmuttererkrankungen und Fruchtbarkeitsleistung

Allgemein gilt die Nachgeburtshaltung als prädisponierender Faktor für weitere Erkrankungen des Uterus (Erb et al., 1985; Gröhn et al., 1990; Peters und Laven, 1996). Sandals et al. (1979) stellten in ihrer Studie fest, dass 54,5 % der Tiere mit Nachgeburtshaltung später auch an einer Metritis litten. In einer Untersuchung von Halpern et al. (1985) war die Inzidenz von Metritiden bei Kühen mit Nachgeburtshaltung viermal höher als bei Tieren mit zeitgerechtem Abgang der Nachgeburt. Andere Autoren stellten fest, dass der manuelle Abnahmeversuch der Nachgeburt im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren sowohl die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Endometritiden als auch die Schwere der Uterusinfektion erhöht (Bolinder et al., 1988). Diese Ergebnisse konnten in einer Studie von Drillich et al. (2003) allerdings nicht bestätigt werden. Sowohl alle Tiere, die ausschließlich systemisch mit Ceftiofur behandelt worden waren (Gruppe 1), als auch alle Tiere, die einem manuellen Abnahmeversuch sowie einer lokalen

Behandlung mit Antibiotika unterzogen worden waren (Gruppe 2), wiesen am 14. Tag post partum Zeichen chronischer Endometritiden auf. Der Anteil tragender Tiere nach 200 Tagen post partum war bei den mit Ceftiofur behandelten Tieren signifikant höher als bei Tieren der Gruppe 2. Rast- und Gützeiten der Tiere in den beiden Studiengruppen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. In einer Studie von Mahlstedt (2004, Tabelle 3) an insgesamt 501 Studientieren erzielten Kühe, an denen ein Abnahmeversuch der Nachgeburt verbunden mit einer lokalen Antibiose vorgenommen wurde, schlechtere Konzeptions- und Trächtigkeitsraten als Kühe der übrigen Therapiegruppen. Statistisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von Endometritiden konnten zwischen den Gruppen nicht festgestellt werden. Die Fruchtbarkeitsleistung von Tieren mit Nachgeburtshaltung konnte durch die metaphylaktische Gabe von Ceftiofur unabhängig von der Körpertemperatur im Vergleich zur rein therapeutischen Behandlung nicht verbessert werden (Reichert, 2005). Chronische Endometritiden zum Zeitpunkt der Puerperalkontrolle traten bei 29,4 % der therapeutisch behandelten Tiere auf. Der Anteil von Tieren mit chronischer Gebärmutterentzündung unter den metaphylaktisch behandelten Tieren betrug 18,8 % und unterschied sich nicht signifikant von dem der therapeutisch behandelten Tiere. Risco und Hernandez (2003) verglichen bei Tieren mit Nachgeburtshaltung den Effekt von Ceftiofur und Östradiol-Cypionat auf die Inzidenz von Metritiden und die Fruchtbarkeitsleistung. Metritis wurde definiert als Körpertemperatur $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ verbunden mit übelriechendem vaginalem Ausfluss. Die fünfmalige Applikation von 2,2 mg Ceftiofur/ kg KGW, beginnend 24 Stunden post partum, senkte bei Tieren mit verzögertem Abgang der Nachgeburt gegenüber Tieren mit einer einmaligen Injektion von Östradiol-Cypionat sowie einer unbehandelten Kontrollgruppe die Inzidenz von Metritiden signifikant. Gegenüber Tieren der Kontrollgruppe war die durchschnittliche Gützeit der mit Ceftiofur behandelten Tiere um 12 Tage verkürzt (124 vs. 136 Tage, $p > 0,05$). In einer anderen Studie zur Therapie der Nachgeburtshaltung wurden Kühe parenteral mit Oxytetracyclin behandelt. Die Applikation nach dem Abgang der Eihäute konnte die Dauer der Gebärmutterinfektion verkürzen. Dies galt insbesondere für Endometritiden, an denen *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum* als Erreger beteiligt waren (Königsson et al., 2001).

2.5.1.3 Milchleistung

Einige Autoren gehen davon aus, dass die Nachgeburtsverhaltung einen negativen Einfluss auf die Milchleistung hat (Deluyker et al., 1991; Simerl et al., 1992; Kossaibati und Esslemont, 1997; Gröhn und Rajala-Schultz, 2000). In einer Studie von Martin et al. (1986) konnten jedoch keine Unterschiede in der Milchleistung von Kühen mit und ohne Nachgeburtsverhaltung festgestellt werden. Schukken et al. (1988) sowie Edler et al. (1996) weisen darauf hin, dass Tiere mit Retentio secundinarum häufiger an einer Mastitis erkranken als Tiere mit zeitgerechtem Abgang der Nachgeburt.

In einer Studie von Smith et al. (1998) hatten Kühe mit toxischer puerperaler Metritis nach der Behandlung mit Ceftiofur eine höhere Milchleistung als Tiere, die parenteral mit Penicillin behandelt worden waren. Auch Zhou et al. (2001) konnten zeigen, dass die Milchleistung mit Ceftiofur behandelte Tiere mit Metritiden signifikant höher war als die unbehandelten Kontrolltiere. In einer von Mahlstedt (2004) durchgeführten Studie wiesen die Milchleistungen der Tiere mit Nachgeburtsverhaltung, die ausschließlich systemisch mit Ceftiofur behandelt wurden, im Vergleich zu Tieren, die einem Abnahmeversuch der Nachgeburt und/ oder einer lokalen Antibiose unterzogen wurden, sowohl in den ersten 10 Tagen post partum als auch in den ersten drei Milchleistungsprüfungen keine signifikanten Unterschiede auf. Nach parenteraler Applikation von Ceftiofur zur Therapie fieberhafter Puerperalerkrankungen beträgt die Wartezeit auf Milch in Deutschland null Tage. Somit kommt es bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Medikaments zu keinem Milchverlust (Kroker, 2003).

2.5.2 Nichtantibiotische Therapeutika zur systemischen Applikation

Der Einsatz nichtantibiotischer Therapeutika erfolgt mit der Absicht, den Nachgeburtsabgang durch eine Steigerung des Uterotonus zu beschleunigen und/ oder die uterinen Abwehrmechanismen zu stimulieren (Arthur, 1979; Bretzlaff, 1984; Gustafsson, 1984). Die Anwendung erfolgt entweder alleine oder in Kombination mit einer antibiotischen Therapie.

Der Einsatz von Oxytocin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$, Östrogenen, Mutterkornalkaloiden und Kollagenasen wurde in der Literatur beschrieben. In einer Studie von Hickey et al. (1984) hatte eine einmalige Injektion von Oxytocin unmittelbar post partum keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Nachgeburtsabgang. Im Gegensatz dazu konnten Eiler et al. (1984) nachweisen, dass die Applikation von Oxytocin 72 Stunden post partum einen

positiven Effekt auf die Gebärmotilität hatte. Die Injektion von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ innerhalb von 48 bis 72 Stunden post partum blieb jedoch wirkungslos. Vermutlich bleibt exogen zugeführtes Prostaglandin $F_{2\alpha}$ aufgrund des während der ersten zwei bis drei Wochen post partum stark erhöhten Spiegels endogener Prostaglandine ohne Wirkung (Lindell et al., 1982). In einer Studie von Kündig et al. (1990) konnte nach intravenöser Injektion von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ innerhalb der ersten vier Tage post partum eine stark kontraktionsfördernde Wirkung nachgewiesen werden. Gross et al. (1986) konnten nach induzierter Geburt mit einer Applikation von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ unmittelbar post partum die Inzidenz der Nachgeburtshaltung senken. Im Vergleich zur Therapie mit einem manuellen Abnahmeversuch und lokaler antibiotischer Behandlung zeigten Herschler und Lawrence (1984), dass eine postpartale Injektion eines Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analogons die Zeit bis zum Nachgeburtshaltung signifikant verkürzte sowie die Inzidenz von Metritiden deutlich senkte. Bei Tieren mit einem Kaiserschnitt konnten Stocker und Waelchli (1993) den Anteil an Tieren mit Nachgeburtshaltung durch die intraoperative Gabe eines Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analogons signifikant senken. In einer Untersuchung von Sobiraj et al. (1998) konnte das Auftreten von Nachgeburtshaltungen nach Dystokien bei Erstkalbinnen mit Hilfe von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ reduziert werden.

Der Einsatz von Östrogenen (Dyrendahl et al., 1977; Rasmussen et al., 1996; Risco und Hernandez, 2003), Mutterkornalkaloiden (Varadin et al., 1985; Kündig et al., 1990) und Kollagenasen (Eiler und Hopkins, 1992, 1993; Guérin et al., 2004) ist in Deutschland nicht zugelassen und wird deshalb an dieser Stelle nicht näher erläutert.

2.6 Proteolytische Enzyme

Von den 1997 in der EU eingesetzten antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln entfielen ca. 80 % auf den Nutztiersektor (Ungemach, 1999). Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes besteht ein großes öffentliches Interesse, den Antibiotikaverbrauch in der Human- und Veterinärmedizin zu reduzieren. Mit jedem Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen bei lebensmittelliefernden Tieren besteht grundsätzlich das Risiko einer Resistenzselektion. Diese kann unter Umständen auf den Menschen übertragen werden (Ungemach, 1999). Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, wird empfohlen, den Antibiotikaeinsatz auf therapeutische Zwecke zu beschränken. Deshalb wird nach Alternativen gesucht, die den Verbrauch antimikrobieller Wirkstoffe in Zukunft senken

können (Helmuth, 1999). Ein möglicher Ansatz könnte der Einsatz proteolytischer Enzyme sein.

Proteolytische Enzyme wirken bakteriostatisch auf euterpathogene Mikroorganismen (Krüger et al., 1999). Die gleichzeitige Gabe von Trypsin, Chymotrypsin und Papain führte in vitro zu einer Wachstumsbeeinträchtigung euterpathogener Mikroorganismen wie *Escherichia coli* sowie *Staphylo- und Streptokokken*. Nach zweistündiger Vorbehandlung mit dem Enzymgemisch konnte die bakterielle Überlebensrate um ein bis zwei Zehnerpotenzen gesenkt werden. Die Kettenlänge besonders von *Streptococcus spp.* nahm mit steigender Konzentration der drei Enzyme ab. Vermutlich führt die Spaltung von Eiweißstrukturen zu Störungen in der Membranstabilität und der Kettenformation der Bakterien (Krüger et al., 1999). Des Weiteren werden proteolytischen Enzymen fibrinolytische Eigenschaften zugesprochen (Zander, 1997). Dies führt zu einer verbesserten Mikrozirkulation im Entzündungsgebiet. Trypsin, Chymotrypsin und Papain wurden in den Anhang II der VO (EWG) Nr. 2377/ 90 aufgenommen. Für das zugelassene Präparat Nekro Veyxym[®] (Veyx Pharma GmbH, Schwarzenborn) ist die Wartezeit auf 0 Tage für Milch und Fleisch festgelegt. Das Präparat ist für Rinder zur unterstützenden Behandlung von bakteriellen Infektionen mit starker Exsudatansammlung zugelassen.

In klinischen Studien zur Mastitistherapie von Kühen konnten Zander (1997) und Zaremba (2003) durch eine kombinierte Gabe von Antibiotika und den proteolytischen Enzymen Trypsin, Chymotrypsin und Papain höhere bakteriologische Heilungsraten erzielen als durch die alleinige Gabe von Antibiotika. Biziulevichius und Arestov (1997) untersuchten den Einfluss aus *Bacillus subtilis* gewonnener lytischer Enzyme auf neugeborene Kälber mit gastrointestinalen Störungen. Gemessen an den täglichen Gewichtszunahmen war die prophylaktische und therapeutische Applikation dieses Enzympräparates gegenüber üblichen Therapieformen effizienter. In einer Studie von Biziulevichius und Lukauskas (1998) an 160 Tieren wurde die Wirkung einer intrauterinen Applikation desselben Gemisches lytischer Enzyme zur Therapie postpartaler Endometritiden mit der einer intrauterinen Antibiotikabehandlung verglichen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Gebärmutterbehandlung mit lytischen Enzymen zu einer numerisch höheren Heilungsrate führte als die Behandlung mit Antibiotika (100 % vs. 90 %). Gegenüber den mit Antibiotika behandelten Tieren konnte die Günstzeit der intrauterin mit Enzymen behandelten Tiere um 19 Tage verkürzt werden. Drillich et al. (2005) behandelten in einer Studie zur Therapie chronischer Endometritiden insgesamt 191 Tiere nach 21 bis 27 Tagen post partum intrauterin mit Trypsin (16 mg), Chymotrypsin (16 mg) und Papain (8 mg). In dem Präparat waren

zusätzlich Vitamin A (200000 IE) und Vitamin E (240 mg) enthalten. Als Kontrolle diente eine Gruppe von 225 Tieren, die intramuskulär Prostaglandin $F_{2\alpha}$ erhalten hatte. Nach 35 bis 41 Tagen post partum wurden alle Studientiere erneut rektal untersucht. Sofern Anzeichen einer Endometritis vorlagen, wurde den zuvor mit Enzymen behandelten Tiere erneut das Enzympräparat intrauterin appliziert. Kühe, die mit Prostaglandin behandelt worden waren, wurden unabhängig vom Ergebnis der rektalen Untersuchung erneut mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ therapiert. Es zeigte sich, dass mit der Applikation von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bessere klinische Heilungsraten erzielt wurden als mit der Enzymbehandlung (59,7 % beziehungsweise 68,0 %, $p>0,05$). Während die beiden Therapiegruppen hinsichtlich der Fruchtbarkeitsparameter Rast- und Günstzeit kaum Unterschiede aufwiesen, waren nach 250 Tagen post partum deutlich mehr mit Prostaglandin behandelte Tiere tragend als solche, die mit Enzymen behandelt worden waren (72,2 % vs. 79,1 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Tiere, die intrauterin mit Enzymen behandelt worden waren, wiesen eine signifikant niedrigere Konzeptionsrate ab der zweiten Besamung auf. In einer Studie von Kersting (2006) zur Therapie chronischer Endometritiden wurden Tiere nach einem ähnlichem Therapiekonzept behandelt. Tiere mit Endometritiden am 21. bis 27. Tag post partum wurden in der ersten von drei Behandlungsgruppen intrauterin mit proteolytischen Enzymen (16 mg Trypsin, 16 mg Chymotrypsin und 8 mg Papain sowie 200000 IE Vitamin A und 240 mg Vitamin E) behandelt. In einer zweiten Behandlungsgruppe erfolgte eine zweimalige intramuskuläre Applikation von Prostaglandin $F_{2\alpha}$. Tiere, die der dritten Therapiegruppe zugeordnet worden waren, erhielten eine intrauterine Behandlung mit der Trägersubstanz des oben genannten Enzympräparates. Diese enthielt keine Enzyme. Hinsichtlich der klinischen Heilungsraten traten kaum Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen auf. Auch der Vergleich der Fruchtbarkeitskennzahlen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass der Einsatz proteolytischer Enzyme vor dem Hintergrund des Verbraucherschutzes und der Rückstandsproblematik eine Alternative beziehungsweise Ergänzung zum Einsatz von Antibiotika darstellen kann. Um die klinische Wirksamkeit zu belegen sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Die vorliegende Studie diente dem Vergleich zweier unterschiedlicher Therapieansätze der Nachgeburtshaltung beim Rind. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, festzustellen, ob die in Großanlagen erzielten Ergebnisse auf kleine und mittlere Betriebe, die sich hinsichtlich ihrer Haltungsbedingungen, der Fütterung, Hygiene und dem Management von

Großbetrieben unterscheiden, übertragbar sind. Gleichzeitig wurde die Hypothese überprüft, dass die systemische Applikation von proteolytischen Enzymen neben der lokalen und/ oder systemischen Applikation von Antibiotika einen positiven Effekt auf die klinische Heilungsrate von Tieren mit einer Nachgeburtshaltung und ihre weitere Fruchtbarkeit hat. Bei Bestätigung der Arbeitshypothese wäre es möglich, den Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren zu senken sowie durch die Nachgeburtshaltung entstehende wirtschaftliche Schäden durch den Einsatz proteolytischer Enzyme zu vermindern.