

Aus der
Tierklinik für Fortpflanzung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit unterschiedlicher
Behandlungsprotokolle mit Prostaglandin F_{2α}
im Puerperium bei Milchkühen

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sebastian Kregel
Tierarzt aus Zittau

Berlin 2016

Journal-Nr.: 3909

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Heuwieser
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Holger Martens
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Kauffold

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

dairy cows; Holstein (cattle breed); postpartum period; uterus; reproductive performance; dinoprost; clinical examination

Tag der Promotion: 25.11.2016

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-784-2

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2016

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2016

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literatur	3
2.1	Physiologisches Puerperium	3
2.2	Puerperalstörungen	3
2.3	Einfluss auf Fruchtbarkeitsparameter	5
2.4	Diagnostik von Puerperalstörungen	6
2.5	Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung von Endometritiden	6
2.5.1	Anwendung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$	7
2.5.2	Intrauterine Antibiose	17
3	Material und Methoden	19
3.1	Versuchsziele	19
3.1.1	Untersuchung 1	19
3.1.2	Untersuchung 2	19
3.2	Tiere	19
3.3	Betriebsinformationen	20
3.3.1	Haltung	20
3.3.2	Fütterung	21
3.3.3	Fruchtbarkeitskennzahlen und -management	23
3.3.4	Milchleistung und -inhaltsstoffe.....	25
3.4	Datenerfassung	25
3.5	Versuchsablauf	26
3.5.1	Untersuchung 1	26
3.5.2	Planung der Stichprobengröße.....	27
3.5.3	Untersuchung 2	28
3.6	Puerperalkontrolle	29
3.6.1	Transrektale Untersuchung	29
3.6.2	Vaginale Untersuchung	29
3.7	Bestimmung der Konzentration von β-hydroxybutyrat im Blut	29
3.8	Fruchtbarkeitsparameter	30
3.9	Einfluss von Hitzestress	30
3.10	Statistische Analysen	31
4	Ergebnisse	33

4.1 Untersuchung 1	33
4.1.1 Deskriptive Statistik	33
4.1.2 Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg und die Rastzeit	34
4.1.3 Einflussfaktoren auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen pp	38
4.2 Untersuchung 2	41
4.2.1 Deskriptive Statistik	41
4.2.2 Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg und die Rastzeit	42
4.2.3 Einflussfaktoren auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen pp	44
5 Diskussion	47
5.1 Untersuchung 1	47
5.1.1 Prävalenz klinischer Endometritiden.....	47
5.1.2 Unterschiede bezüglich der Besamungsart	48
5.1.3 Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg	49
5.1.3.1 Vergleich primiparer und multiparer Tiere.....	49
5.1.3.2 Erstbesamungserfolg innerhalb der Gruppen I - III	50
5.1.3.3 Einfluss von Rastzeit und Besamungsart.....	50
5.1.3.4 Einfluss des Temperatur- Feuchtigkeits- Index	51
5.1.4 Einflussfaktoren auf eine Trächtigkeit.....	52
5.1.4.1 Dystokie	52
5.1.4.2 Terminorientierte künstliche Besamung.....	52
5.1.4.3 Trächtigkeitsergebnisse innerhalb der vier Betriebe	53
5.1.4.4 Rastzeit	53
5.1.4.5 Trächtigkeitsergebnisse innerhalb der drei Gruppen	53
5.2 Untersuchung 2	54
5.2.1 Behandlungswürdige Tiere mit eitrigem Vaginalausfluss (> 50%).....	55
5.2.2 Einfluss auf verschiedene Fruchtbarkeitsparameter.....	56
6 Zusammenfassung	57
7 Summary	59
8 Literaturverzeichnis	61

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
bzw.	beziehungsweise
Calciumcarb.	Calciumcarbonat
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
d	Tag
d.h.	das heißt
DIM	days in milk
E0	Endometritis Grad 0
E1	Endometritis Grad 1
E2	Endometritis Grad 2
E3	Endometritis Grad 3
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
et al.	et alii
FWZ	Freiwillige Wartezeit
GnRH	Gonadotropin- Releasing- Hormon
h	hora
HR	hazard ratio
i.e.	that is
i.m.	intramuskulär
i.u.	intrauterin
KB	künstliche Besamung
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LSM	Least Square Means
Melasseschn.	Melasseschnitzel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
ng	Nanogramm
NG	Nachgeburt

Abkürzungsverzeichnis

OR	odds ratio
Ovsynch	Ovulationssynchronisation
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
Presynch	Presynchronisation
PVD	Purulent Vaginal Discharge
p.p.	post partum
RH	relative humidity
s.c.	subcutan
T	Temperatur
THI	Temperature- Humidity- Index
TR-Schnitzel	Trockenschnitzel, Zuckerrüben
TU	Trächtigkeitsuntersuchung
u.a.	unter anderem
VDS	Vaginal Discharge Score
vs.	versus

Sonderzeichen

%	Prozent
---	---------

1 Einleitung

Die in Milchvieherden in den letzten Jahrzehnten vermehrt auftretenden Probleme (u.a. Nachgeburtsverhaltung, Gebärmutterentzündung, Stoffwechselprobleme, Labmagenverlagerung), welche eine Verminderung der Fruchtbarkeitsleistung nach sich ziehen, sind nicht nur eine Belastung des Tierwohles, sondern stellen auch ein wirtschaftliches Problem dar.

Voraussetzung für eine gute Fruchtbarkeit auf Herdenbasis ist ein ungestörter Verlauf des Puerperiums bei den einzelnen Kühen. Dieses beinhaltet eine zügige Involution des Uterus und ein frühzeitiges Wiedereinsetzen der Ovaritätigkeit, um eine erneute Trächtigkeit zeitnah zu erlauben. Bisher bestehen kontroverse Ergebnisse und Vorstellungen, wie auf Herdenbasis ein möglichst physiologisches Puerperium zu erreichen ist.

Die bisherigen Behandlungsstrategien bei Kühen im Puerperium im Sinne eines best practice Vorgehens sind durch die zweimalige Gabe von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) im Abstand von 14 Tagen charakterisiert. Das Studium der Literatur hat gezeigt, dass eine zweimalige $PGF_{2\alpha}$ Injektion an Tag 20 postpartum im Abstand von 8 Stunden einen deutlich positiven Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Tieren mit Puerperalstörungen hatte (Salasel und Mokhtari, 2011).

Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich von drei unterschiedlichen Behandlungsprotokollen mit $PGF_{2\alpha}$. Alle Tiere wurden am 41. (± 3) Tag postpartum (d.h. einmal pro Woche) zur Puerperalkontrolle vorgestellt. Diese Untersuchung umfasste die transrektale Palpation und die vaginale Untersuchung mittels Metrichick (Simcro, Hamilton, Neuseeland). Für die Bestimmung der Fruchtbarkeitsleistung wurden verschiedene Fruchtbarkeitskennzahlen berechnet.

Weiterhin wurde bei jedem Tier am Tag 20 (± 3) und am Tag 41 (± 3) postpartum eine Blutprobe entnommen. In dieser wurde mittels Schnelltest (Novavet, Nova Biomedical, Waltham, USA) die Konzentration von β -hydroxybutyrat gemessen.

Es wurden folgende Hypothesen geprüft:

1. Die drei Behandlungsprotokolle unterscheiden sich nicht in der Prävalenz von klinischen Endometritiden an Tag 41 (± 3) postpartum.
2. Es gibt keine Unterschiede im Erstbesamungserfolg zwischen den Gruppen.
3. Die kumulative Trächtigkeitsrate bis zum 200. Tag postpartum unterscheidet sich nicht zwischen den Gruppen.

4. Eine Hyperketonämie an Tag 20 (\pm 3) postpartum erhöht die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Endometritis an Tag 41 (\pm 3) postpartum.
5. Eine Hyperketonämie an Tag 41 (\pm 3) postpartum hat einen negativen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg.

2 Literatur

2.1 Physiologisches Puerperium

Das Puerperium ist der Zeitraum von der Abkalbung bis zur funktionellen und morphologischen Wiederherstellung des weiblichen Geschlechtsapparates und umfasst etwa 40 Tage. Das Gesamtpuerperium beinhaltet das Frühpuerperium von der Kalbung bis Tag 10 postpartum, welches durch hohe Uteruskontraktilität und Lochialfluss geprägt ist. Das darauf folgende klinische Puerperium ist bis zum Ende der Rückbildung der Gebärmutter zur normalen postpartalen Größe am 20. Tag bei primiparen Rindern und bis zum 25. Tag bei multiparen Rindern beschrieben (Oltenacu et al., 1983). Das Ende des Gesamtpuerperiums wird auf Grundlage von sonographischen Untersuchungen mit 40 Tagen postpartum angegeben (Grunert, 1993). Der zeitgerechte physiologische Prozess von rückbildenden und wiederherstellenden Vorgängen im Genitaltrakt von Milchkühen im Puerperium ist eine essentielle Bedingung für eine gute Fruchtbarkeit (Michiel et al., 1999). Milchrinder mit gestörtem Puerperium haben eine verminderte Fertilität. Sie entwickeln unphysiologische Entzündungsreaktionen in Form einer Metritis oder Endometritis (Sheldon et al., 2006). Außerdem zeigen diese Tiere ein deutlich späteres Einsetzen der Zyklusaktivität. Zudem haben sie geringere Konzeptionsraten und ein erhöhtes Abortrisiko (Oltenacu et al., 1983; Santos et al., 2010). Das Wiedereinsetzen der zyklischen Ovaraktivität sollte bis zum Ende der freiwilligen Wartezeit (FWZ) stattgefunden haben (LeBlanc et al., 2002a). Die freiwillige Wartezeit beschreibt die Anzahl der Tage nach der Kalbung, in der das Tier nicht besamt werden soll. Die FWZ sollte zwischen 45 und 75 Tage betragen. In einer Analyse mit 5.818 Fällen aus 13 Studien in acht Milchviehbetrieben zeigte sich eine Prävalenz von 23,3% anovulatorischer Tiere zwischen dem 50. und 65. Tag postpartum (Bamber et al., 2009). Häufig wird die FWZ aufgrund von Leistung, Alter, Kondition und Gesundheitszustand tierindividuell gehandhabt (Pettersson et al., 2007).

2.2 Puerperalstörungen

Der Komplex der Gebärmutterentzündungen umfasst Metritiden und sowohl klinische als auch subklinische Endometritiden. Eine Metritis tritt in den ersten 21 Tagen postpartum auf und geht anschließend oft in eine Endometritis über. Gekennzeichnet

ist eine Metritis durch ein gestörtes Allgemeinbefinden mit erhöhter Körpertemperatur, Milchabfall, rotbraunen wässrigen und übelriechenden Vaginalausfluss sowie einem vergrößerten Uterus (Sheldon et al., 2006). In den ersten zwei bis drei Wochen postpartum ist der Uterus bei den meisten Milchkühen mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Bakterienspezies kontaminiert (Sheldon et al., 2002; Sheldon et al., 2009). Auch wenn diese bakterielle Kontamination physiologischerweise innerhalb von wenigen Wochen wieder eliminiert wird, kann es zu persistierenden Infektionen kommen, die sich als Metritiden und/oder Endometritiden manifestieren (LeBlanc et al., 2011; LeBlanc, 2014). Eine nicht adäquate Immunantwort ist der Grund für das Auftreten von Puerperalstörungen in Form von Metritiden und Endometritiden 4 bis 8 Wochen postpartum (LeBlanc, 2014). Die Zusammenhänge zwischen Stoffwechselerkrankungen und einer Schwächung des Immunsystems wurden detailliert beschrieben (Ingvarsen und Moyes, 2013; Sordillo und Raphael, 2013). Die im Schrifttum angegebene Inzidenz (Anzahl der neu auftretenden Erkrankungsfälle) von Metritiden schwankt zwischen 0,2% in Finnland bis zu 69% in Kanada (Roine und Saloniemi, 1978; Urton et al., 2005; Mahnani et al., 2015). Die große Spanne ist auf unterschiedliche Methoden und Zeitpunkte der Diagnostik und einer nicht einheitlichen Definition in der Literatur zurückzuführen (LeBlanc et al., 2002a). Weiterhin haben verschiedene Managementsysteme, Aufstallungsformen und Herdengrößen Einfluss auf die Inzidenz (Kaneene und Miller, 1994). Die Inzidenz für eine Metritis liegt bei durchschnittlichen Milcherzeugerbetrieben in der Regel zwischen 10 und 20%. Für eine klinische Endometritis oder eitrigem Vaginalausfluss beträgt die Häufigkeit etwa 15%. Für subklinische Endometritiden werden Inzidenzen von etwa 15% angegeben (LeBlanc et al., 2011). In einer Feldstudie mit 1.363 Kühen von 3 Betrieben lag die Inzidenz für eine Metritis bei 17,6%, für eitrigem Vaginalausfluss bei 14,6% und für eine zytologisch nachgewiesene Endometritis bei 18,7% (Dubuc et al., 2010).

Puerperalstörungen wie Nachgeburtshaltung, akute Metritis oder Endometritis mindern die Produktivität der Milchrinder durch eine herabgesetzte Milchleistung (Rajala und Grohn, 1998) und eine verminderte Fruchtbarkeit (Drillich et al., 2001; Galvao et al., 2009a).

Managementfaktoren, wie Fütterung und Haltung, spielen eine Rolle im Auftreten von Puerperalstörungen (Urton et al., 2005; Sheldon et al., 2006; Huzzey et al., 2007). Kühe mit einer Metritis haben eine verringerte Aufnahme von Trockenmasse 2 bis 3

Wochen vor den klinischen Anzeichen einer Metritis (Huzzey et al., 2007). Eine Metritis reduzierte die 305 – Tage Milchleistung um 129,8 (\pm 41,5) kg/Kuh (Mahnani et al., 2015).

Eine nicht einheitliche Klassifizierung in gesunde oder erkrankte Tiere, unterschiedliche Methoden und Zeitpunkte der Diagnostik stellen jedoch eine Herausforderung für direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Studien dar (LeBlanc et al., 2002a).

2.3 Einfluss auf Fruchtbarkeitsparameter

Kühe mit gestörtem Puerperium haben eine eingeschränkte Fruchtbarkeit (Oltenacu et al., 1983; Mahnani et al., 2015). Die Arbeit von Mahnani et al. (2015) wertete 43.488 Abkalbungen in vier Betrieben aus. Nicht signifikant waren die negativen Effekte auf die Fruchtbarkeitsleistung im Vergleich primiparer mit multiparer Tiere. Eine Metritis erhöhte jedoch die Rastzeit um 16,4 \pm 1,2 Tage und steigerte den Besamungsindex um 0,1 \pm 0,0 Besamungen pro Tier. Es bestehen signifikante Beziehungen zwischen klinischen Metritiden beziehungsweise Endometritiden und der Konzeptionsrate. Längere Güst- und Rastzeiten und ein höherer Besamungsindex sind ebenfalls Folgen von Uteruserkrankungen (LeBlanc et al., 2002a; Dubuc et al., 2011a; Giuliadori et al., 2013; Ribeiro et al., 2016).

Als Folgen von Puerperalstörungen werden ein verzögertes Wiedereinsetzen der Ovaritätigkeit, schlechtere Besamungsergebnisse, verlängerte Zwischenkalbezeiten und eine erhöhte Remontierungsrate beschrieben (Drillich et al., 2001; LeBlanc et al., 2002a; Sheldon und Dobson, 2004; Pleticha et al., 2009).

In einer großen kontrollierten Feldstudie mit 5.719 Milchkühen lag der Erstbesamungserfolg von Tieren mit einer Metritis innerhalb der ersten 65 Tage postpartum bei 39,4%. Tiere mit einer nachgewiesenen Endometritis hatten einen Erstbesamungserfolg von 38,7% und gesunde Kühe lagen bei 51,4% (Santos et al., 2010). Eine Metaanalyse zeigt, dass Endometritiden die Güstzeit um 15 Tage erhöhen, das Risiko für eine Trächtigkeit innerhalb von 150 Tagen postpartum um 31% senken und die Trächtigkeitsrate bis zu 16% reduzieren (Fourichon et al., 2000).

2.4 Diagnostik von Puerperalstörungen

In der Praxis wird häufig eine transrektale manuelle Palpation des Uterus durchgeführt, um die Diagnose zu stellen (LeBlanc et al., 2002a). Der Nachteil dieses Untersuchungsverfahrens ist in den sehr subjektiven Befunden begründet (Sheldon et al., 2006). Die klinische Endometritis ist durch einen pathologisch vergrößerten Durchmesser der Zervix (>7,5 cm) nach dem 20. Tag postpartum und durch purulenten oder mucopurulenten Vaginalausfluss ohne Störung des Allgemeinbefindens gekennzeichnet (LeBlanc et al., 2002a). Die Beschaffenheit des Vaginalausflusses wird genutzt, um den Grad der Endometritis zu bestimmen. Die Qualität des Vaginalsekretes reicht von klarem Ausfluss mit leichten Flocken bis hin zu purulenten Bestandteilen. Bei einer eitrigen Endometritis ist ausschlaggebend, wie hoch der Anteil der purulenten Komponente ist (d.h. unter 50% oder über 50%) (Williams et al., 2005; Sheldon et al., 2006). Von außen sichtbare Symptome sind meist nicht vorhanden, weshalb die Diagnose in Kombination mit einer vaginalen Untersuchung erfolgen muss. Bei weniger deutlich ausgeprägten Endometritiden liefern die transrektale und vaginale Untersuchung jedoch teilweise falsch negative Ergebnisse (Sheldon et al., 2006; Westermann et al., 2010). Kürzlich führte ein international anerkanntes Autorenkollektiv aus, dass kein einheitliches Vorgehen bei der Untersuchung auf Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes bei Kühen gegeben ist (de Boer et al., 2014). Dies erschwert den direkten Vergleich von Studien zu Puerperalstörungen. Bei einem Vergleich von Spekulum, Metrichack und behandschuhter Hand zur Beurteilung des Vaginalschleimes im Zeitraum 21. bis 27. Tag postpartum zeigte sich, dass mittels Metrichack signifikant mehr Endometritiden diagnostiziert wurden als bei den anderen Untersuchungsverfahren (Pleticha et al., 2009). Die Fruchtbarkeitsparameter Rastzeit, Erstbesamungserfolg, Besamungsrate, Trächtigkeitsrate und Gützeit unterschieden sich jedoch nicht zwischen den drei diagnostischen Methoden. Die Autoren folgern daraus, dass die Methoden gleichwertig geeignet sind.

2.5 Interventionsmöglichkeiten zur Behandlung von Endometritiden

Die zur Verfügung stehenden Behandlungen von Endometritiden werden seit langem kontrovers diskutiert. Im einschlägigen Schrifttum beschriebene Behandlungen umfassen die lokale oder systemische Verabreichung von Antibiotika, die lokale Verabreichung von Antiseptika, pflanzlichen Extrakten oder homöopathischen Mitteln

und die systemische Behandlungen mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ oder Östradiol. Es ist nicht möglich, eine vergleichende meta-analytische Auswertung über die Effektivität der genannten Behandlungen zu machen. Die verfügbaren Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Definition der Erkrankung, der Zeiträume und Art der Diagnostik, der Anzahl untersuchter Tiere, der verwendeten Wirkstoffe, der Häufigkeit der Injektionen, dem Vorhandensein von Kontrollgruppen oder zusätzlicher Behandlungsstrategien und den ausgewerteten Fruchtbarkeitsparametern erheblich (Thurmond et al., 1993; Sheldon und Noakes, 1998; McDougall, 2001; LeBlanc et al., 2002b). Auch differieren die Evidenzklassen der Untersuchungen deutlich (Haimerl et al., 2012). Systematische Auswertungen finden sich bei Burton und Lean (1995), Lefebvre und Stock (2012) und Haimerl et al. (2013). Am häufigsten werden Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Präparate als intramuskuläre Injektion oder Cephapirin als intrauterine Applikation eingesetzt. In jüngster Vergangenheit gab es Hinweise, dass die intrauterine Applikation einer hypertonen Glukose-Lösung ein vielversprechender Ansatz ist (Brick et al., 2012; Machado et al., 2015; Maquivar et al., 2015).

2.5.1 Anwendung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ist ein Gewebshormon aus der Gruppe der Prostaglandine und wirkt über die Prostaglandin F bindenden Rezeptoren. Die Grundstruktur ist eine ungesättigte Fettsäure, die Arachidonsäure. Exogen zugeführtes Prostaglandin $F_{2\alpha}$ soll die Involution des Uterus durch eine gesteigerte Uteruskontraktilität und über ein früheres Einsetzen des Zyklus fördern. Die Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ beruht auf der Auflösung eines bestehenden Gelbkörpers (Luteolyse) mit nachfolgender Induktion einer Brunst (Wright und Malmo, 1992; Poyser, 1995). Eine wichtige Rolle spielen diese endogenen Hormone durch ihre Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gebärmutter und des Gebärmutterhalses (Lindell und Kindahl, 1983; Hirsbrunner et al., 1998). Der Plasmaspiegel von $PGF_{2\alpha}$ Metaboliten steht in Beziehung zur Uterusinvolution. Bei Tieren mit Schweregeburten oder Nachgeburtsverhaltung ($n = 27$) wurde im Blutplasma eine deutlich höhere Konzentration von $PGF_{2\alpha}$ Metaboliten nachgewiesen als bei gesunden Tieren ($n = 33$). Gesunde Tiere mit einer höheren Konzentration der $PGF_{2\alpha}$ Metaboliten im Blutplasma zeigten eine schnellere Uterusinvolution als gesunde Tiere mit einer niedrigen Konzentration von $PGF_{2\alpha}$ Metaboliten (Nakao et al., 1997). Im Östrus kommt es zu einer Reinigung des Uterus indem Bakterien und Entzündungsprodukte ausgeschieden werden (Kasimanickam

et al., 2005). Durch die Luteolyse des Gelbkörpers wird die Sekretion von Progesteron unterbunden. Somit wird die immunsuppressive Wirkung des Progesteron eingestellt (Lewis, 2003). Werden Tiere mit zyklischer Ovaraktivität im Interöstrus mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelt, kommen etwa 90% der Tiere innerhalb von drei bis sieben Tagen in Brunst (Folman et al., 1990). Ziel ist es, die physiologische Leukozytose und die Aktivierung der Gebärmuttermotilität innerhalb einer Brunst zu nutzen.

In der Literatur werden verschiedene Behandlungsprotokolle für $\text{PGF}_{2\alpha}$ beschrieben, die sich hauptsächlich in den Zeitpunkten der Applikation im Puerperium unterscheiden. Es gibt wissenschaftliche Untersuchungen, welche die Auswirkungen einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ Injektion in den ersten 10 Tagen des Puerperiums untersuchten (Melendez et al., 2004; Jeremejeva et al., 2012). Diese Studien unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Prostaglandine, der Zeitpunkte der Applikation, der Häufigkeit der Injektionen, der Gruppenaufteilung, verschiedener zusätzlicher Behandlungen und den ausgewerteten Fruchtbarkeitsparametern. Eine Vergleichbarkeit ist nicht gegeben. In einer Studie von Feldmann et al. (2014) zum Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im frühen Puerperium wurden insgesamt 735 Tiere entweder am 1. und 5. Tag postpartum oder am 10. Tag postpartum einmalig mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelt. Insgesamt konnten keine Effekte durch eine ein- oder zweimalige $\text{PGF}_{2\alpha}$ Applikation im Frühpuerperium auf die Uterusinvolution, das Auftreten von Metritis oder Endometritis und die Fruchtbarkeitsleistung (Rastzeit, Gützeit, Zwischenkalbezeit, Trächtigkeitsrate bis zum 200. Laktationstag) festgestellt werden.

Die meisten Untersuchungen beinhalten Protokolle mit 2 Injektionen von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Abstand von 14 Tagen in der zweiten Hälfte der freiwilligen Wartezeit als Teil einer systematischen Vorsynchronisation oder als Therapie von klinischen Endometritiden (Lefebvre und Stock, 2012). Dabei kamen vorwiegend die Wirkstoffe Cloprostenol (500 μg i.m.) oder Dinoprostol (25 mg i.m.) zum Einsatz. Eine vergleichende Studie an 1264 Milchkühen zeigte einen höheren Anteil von Tieren mit Luteolyse nach Applikation von Dinoprostol (Stevenson und Phatak, 2010). Die Trächtigkeitsergebnisse unterschieden sich jedoch nicht zwischen Cloprostenol und Dinoprostol. In einer Metaanalyse (Haimerl et al., 2013) zeigte der Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ keine Verbesserung der Fruchtbarkeitsparameter Rastzeit und Trächtigkeitsrate von Kühen mit Endometritis. Eine zweite Metaanalyse (Burton und Lean, 1995) mit Daten aus 19 Untersuchungen und insgesamt 6.696 Kühen zum vorbeugenden Einsatz von

PGF_{2α} (d.h. Behandlung aller Tiere postpartum) zeigte ebenfalls keine Wirkung auf den Erstbesamungserfolg. Jedoch werden immer wieder auch positive Wirkungen beschrieben. In einer zu Beginn dieser Arbeit aktuellen Studie von Salasel und Mokhtari (2011) wurden Tiere am 20. Tag postpartum zweimal im Abstand von 8 Stunden mit PGF_{2α} (25 mg Dinoprost) behandelt. Der Erstbesamungserfolg war bei den behandelten Tieren (47,1%) deutlich besser als in der unbehandelten Kontrollgruppe (27,6%). Eine zweimalige Verabreichung von PGF_{2α} im Abstand von 24 Stunden als Bestandteil eines Ovsynch-Protokolls zeigte auch in einer anderen Arbeit einen positiven Einfluss auf die Fruchtbarkeit (Wiltbank et al., 2015). In zwei Studien wurden zufällig ausgewählte Kühe entweder einfach mit PGF_{2α} (500µg Cloprostenol) angespritzt oder erhielten 24 Stunden nach der ersten Injektion von PGF_{2α} eine zweite. In der ersten Studie (n = 344) wurden die Kühe am 81. Laktationstag nach einem Double-Ovsynch-Protokoll künstlich besamt. Zur Bestimmung der Luteolyse wurde die Progesteronkonzentration über Blutproben analysiert. Bei nur einer Behandlung mit PGF_{2α} zeigten 83% der Kühe eine vollständige Auflösung des Gelbkörpers. Bei den Tieren mit zwei Behandlungen waren es dagegen 97%. Bei der zweimaligen Verabreichung von PGF_{2α} war kein Unterschied in der Rückbildung des Gelbkörpers zwischen Tieren mit geringer (2,0 – 4,8 ng/ml) und hoher Konzentration von Progesteron (4,9 – 12,0 ng/ml) erkennbar (95,1% zu 97,6%). Dagegen bestand ein deutlicher Unterschied bei den Tieren, die nur einmal behandelt worden waren (66,6% vs. 88,1%). In der zweiten Studie wurde mittels 2.148 synchronisierten Milchkühen aus elf Milchviehbetrieben der Effekt der zusätzlichen Gabe von PGF_{2α} auf die Trächtigkeitsrate untersucht. Nach einem einfachen Ovsynch-Protokoll und einer bzw. zwei Behandlungen mit PGF_{2α} wurden die Kühe am 60 Laktationstag besamt. Die Tiere, welche zweimal im Abstand von 24 Stunden mit PGF_{2α} behandelt worden waren, hatten einen größeren Besamungserfolg aufgrund der verbesserten Luteolyse (36,1% vs. 33,3%; *P* = 0,07). Während der Einsatz von PGF_{2α} zur Brunstsynchronisation wissenschaftlich fundiert erscheint (Wiltbank et al., 2015), werden die Unterstützung der Uterusinvolution und die Behandlung von Uteruserkrankungen postpartum zunehmend kontrovers diskutiert (Haimerl und Heuwieser, 2014).

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht von Arbeiten zum strategischen und gezielten Einsatz von PGF_{2α} im Puerperium. Ausgewählt wurden Studien mit unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten ab 10 Tagen postpartum. In den Studien wurden entweder

systematisch alle Kühe mit PGF_{2α} behandelt oder nur Tiere, die aufgrund einer vorhergehenden Diagnostik als an Endometritis erkrankt klassifiziert worden waren. Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigten keine einheitlich positive Wirkung von PGF_{2α}. Ein strategischer Einsatz (Behandlung aller Tiere im Puerperium ohne vorherige Diagnostik) von PGF_{2α} kann aufgrund der dargestellten Ergebnisse nicht empfohlen werden. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass der Gebrauch von Hormonen von den Verbrauchern überwiegend kritisch wahrgenommen wird (Pieper et al., 2016). Die exemplarisch ausgewählten Studien in Tabelle 1 demonstrieren die permanente Aktualität des Einsatzes von PGF_{2α} zur Verbesserung der Fruchtbarkeit bei Milchkühen. Die unterschiedlichen Behandlungszeitpunkte zeigen weiterhin, dass es keine übereinstimmende Empfehlung zur Anwendung von PGF_{2α} gibt.

Tabelle 1: Arbeiten zum strategischen und gezielten Einsatz von PGF_{2α} im Puerperium.

Autor, Jahr	Tierzahl	Versuchsgruppen	Tage	Ergebnis
Etherington et al., 1988	n = 39	Gruppe 1:	26 ± 3, 40 ± 3 postpartum	Keine Unterschiede bei der Trächtigkeitsrate, Brunst vor erster Besamung und Anteil geschlachteter Kühe wegen Unfruchtbarkeit
		0,9% NaCl/ 0,9% NaCl		
		Gruppe 2:		
		500 µg Cloprostenol/ 0,9% NaCl		
n = 45	Gruppe 3:	26 ± 3, 40 ± 3 postpartum	Güstzeit ($P = 0.01$) geringer in den Gruppen, die mit 500 µg Cloprostenol behandelt wurden Behandlung mit 500 µg Cloprostenol verringert die Inzidenz von Gebärmutterentzündungen	
	0,9% NaCl / 500 µg Cloprostenol			
	Gruppe 4:			
	500 µg Cloprostenol/ 500 µg Cloprostenol			
McClary et al., 1989	n = 80	Gruppe 1: 25 mg Dinoprost	14 und 16	Rastzeit ($P = 0.53$), Gústzeit ($P = 0.07$) und Erstbesamungserfolg ($P = 0.06$) Weniger Besamungen in Gruppe 1 ($P < 0.01$) Keine Unterschiede bei Nachgeburtsverhaltung oder Metritis
		Gruppe 2: 0,9% NaCl		
n = 84		14 und 16		

Literatur

Autor, Jahr	Tierzahl	Versuchsgruppen	Tage postpartum	Ergebnis
Michiel et al., 1999	gesunde Tiere	Gruppe 1: 0 mg	10	Schnellere Uterus-/ Zervixinvolution in den Behandlungsgruppen bis 20. Tag postpartum, doch unverändert bis zum 40. Tag postpartum Weniger Endometritiden bei den behandelten Problemtieren ($P < 0,05$) Keine Unterschiede im Erstbesamungserfolg und weiteren Fertilitätsparametern Keine Dosisabhängigkeit
	n = 52	Gruppe 2: 10 mg		
	4 Gruppen	Gruppe 3: 15 mg		
		Gruppe 4: 20 mg		
LeBlanc et al., 2002b	Problemtiere	Luprostiol		Behandlung vaginal erkrankter Tiere, alle Tiere wurden zwischen Tag 20 und 33 postpartum untersucht. Tiere mit einer klinischen Endometritis wurden randomisiert in eine der drei Gruppen zugeordnet. Keine Unterschiede innerhalb der Gruppen und dem Laktationsalter Keine Unterschiede in der Uterusinvolution innerhalb der Gruppen Kein Behandlungserfolg bei Behandlung unter 28 Tagen
	n = 116	Gruppe 1: 500 µg Cloprostenol	Einmalig zwischen Tag 20 und 33	
	n = 111	Gruppe 2: 500 mg Cephapirin		
	n = 89	Kontrollgruppe		

Autor, Jahr	Tierzahl	Versuchsgruppen	Tage	Ergebnis
			postpartum	postpartum
Falkenberg und Heuwieser, 2005	n = 146	Gruppe 1 150 µg R – Cloprostenol gesunde Kontrollgruppe	20 – 26 und 14 Tage später	Verringerte Trächtigkeitsrate bei Tieren, die PGF _{2α} zwischen den 20. und 26. Tag postpartum ohne palpierbaren Gelbkörper bekommen haben Kürzere Gützeit in Cephapiringruppe ($P = 0,07$), sonst keine signifikanten Unterschiede
	n = 107	Gruppe 2 150 µg R – Cloprostenol gesunde Kontrollgruppe	34 – 40 und 14 Tage später	Nur Tiere mit Anzeichen einer chronischen Endometritis (E1 – E3), Vergleichbarer Erstbesamungserfolg, Längere Gützeit in Gruppe 1 ($P < 0,05$) bei behandelten Tieren, in Gruppe 2 zwischen behandelten und unbehandelten Tieren vergleichbare Gützeit, Mehr tragende Tiere mit E2 – E3 in Gruppe 1 ($P < 0,05$) bis zum 200. Tag p.p. als in Gruppe 2, Vergleichbare Ergebnisse tragender Tiere mit diagnostizierter E1 in beiden Gruppen
	n = 129	Gruppe 2 150 µg R – Cloprostenol gesunde Kontrollgruppe	34 – 40 und 14 Tage später	Nur Tiere mit Anzeichen einer chronischen Endometritis (E1 – E3), Vergleichbarer Erstbesamungserfolg, Längere Gützeit in Gruppe 1 ($P < 0,05$) bei behandelten Tieren, in Gruppe 2 zwischen behandelten und unbehandelten Tieren vergleichbare Gützeit, Mehr tragende Tiere mit E2 – E3 in Gruppe 1 ($P < 0,05$) bis zum 200. Tag p.p. als in Gruppe 2, Vergleichbare Ergebnisse tragender Tiere mit diagnostizierter E1 in beiden Gruppen
	n = 102	Gruppe 2 150 µg R – Cloprostenol gesunde Kontrollgruppe	34 – 40 und 14 Tage später	Nur Tiere mit Anzeichen einer chronischen Endometritis (E1 – E3), Vergleichbarer Erstbesamungserfolg, Längere Gützeit in Gruppe 1 ($P < 0,05$) bei behandelten Tieren, in Gruppe 2 zwischen behandelten und unbehandelten Tieren vergleichbare Gützeit, Mehr tragende Tiere mit E2 – E3 in Gruppe 1 ($P < 0,05$) bis zum 200. Tag p.p. als in Gruppe 2, Vergleichbare Ergebnisse tragender Tiere mit diagnostizierter E1 in beiden Gruppen

Literatur

Autor, Jahr	Tierzahl	Versuchsgruppen	Tage	Ergebnis
Hendricks et al., 2006	n = 114,	Gruppe 1:	7 und 14	Vaginoskopie und rektale Untersuchung an Tag 22 und
		25 mg Dinoprost	(2x im Abstand von 8 h)	58 postpartum, keine Unterschiede im Auftreten von klinischen Endometritiden
n = 114	Gruppe 2:	22 und 35	Die freiwillige Wartezeit betrug 100 Tage,	
	unbehandelte Kontrollgruppe	(je einmal)	gleicher Erstbesamungserfolg in beiden Gruppen	
Hendricks et al., 2006	n = 209	Gruppe 1:	7 und 14	Presynch PGF _{2α} 49. und 63. Tag postpartum, Ovsynch
		25 mg Dinoprost	(2x im Abstand von 8 h)	ab 75. Tag postpartum
		Gruppe 2:	Abstand von 8 h)	Keine Unterschiede im Erstbesamungserfolg,
		unbehandelte Kontrollgruppe	22 und 35 (je einmal)	Keine Unterschiede innerhalb der primi- und multiparen Tiere
				Tiere mit Nachgeburtsverhaltung und/oder Schweregeburt unterschieden sich in den Ergebnissen nicht
Hirsbrunner et al., 2006	n = 143	Gruppe 1:	21 – 35 und	Keine Unterschiede in der Uterusinvolution,
		150 µg Cloprostenol/ 2,5 mg Dinoprost	14 Tage später	Keine Unterschiede in Gützeit, Besamungsindex und anderen Fruchtbarkeitsparametern,

Autor, Jahr	Tierzahl	Versuchsgruppen	Tage	Ergebnis
			postpartum	
	n = 127	Gruppe 2: 0,9% NaCl		Rastzeit ist kürzer bei Tieren mit einem niedrigen Wert von Progesteron in Gruppe 1 verglichen mit den Tieren in Gruppe 3 ($P = 0,02$)
	n = 113	Gruppe 3: 150 µg Cloprostenol/ 0,9% NaCl		
Salasel und Mokhtari, 2011	n = 140	Behandlungsgruppe: 25 mg Dinoprost	20 (zweimal im Abstand von 8 h)	Tiere mit Puerperalstörungen (Geburtsstörung, NG – Verhaltung, Zwillings- geburt, Gebärmutterentzündung p.p.), Keine Unterschiede im Zeitraum bis zur ersten Brunst ($P = 0.06$) und der Rastzeit ($P = 0.53$), Besserer Erstbesamungserfolg ($P < 0.001$) in der Behandlungsgruppe bei primiparen Tieren, Bessere Trächtigkeitsergebnisse bis zum 150 Tag p.p. ($P < 0,014$) und Trächtigkeitsrate ($P < 0.01$) in der Behandlungsgruppe, Kürzere Gützeit ($P < 0.01$) in der Behandlungsgruppe,
	n = 188	Kontrollgruppe: 0,9% NaCl		

Literatur

Autor, Jahr	Tierzahl	Versuchsgruppen	Tage postpartum	Ergebnis
Dubuc et al., 2011b	n = 1.017	Gruppe 1: 6,6 mg/kg Ceftiofur, Gruppe 2: 25 mg Dinoprost, Gruppe 3: 6,6 mg/kg Ceftiofur/ 25 mg Dinoprost	24 h p.p., 35 ± 3 und 49 ± 3	Weniger Umrinderer ($P < 0.01$) in der Behandlungsgruppe Kühe unterteilt in Tiere mit hohem Risiko für Endometritis (n = 1.017) und Tiere mit geringen Risiko für Endometritis (n = 1.161), Ceftiofurbehandlung 24 h p.p., PGF _{2α} 35 ± 3 und 49 ± 3 p.p., Behandlungen haben keinen Einfluss auf Rastzeit, Erstbesamungserfolg und Günstzeit ($P > 0,20$)
	n = 1.161	Gruppe 1: 25 mg Dinoprost Gruppe 2: unbehandelte Kontrolle		

2.5.2 Intrauterine Verabreichung von Antibiotika

Die Anwendung von Antibiotika kann sowohl lokal in den Uterus als auch systemisch erfolgen. Es ist offensichtlich, dass Wirkstoffe ausgewählt werden sollten, die gegen die intrauterin vorhandenen Mikroorganismen wirksam sind (Azawi, 2008). Im Uteruslumen und in der Uteruswand müssen wirksame Konzentrationen erreicht werden (Azawi, 2008). Eine vollständige Keimfreiheit des Uterus kann mit einer antibiotischen Therapie ebenso wenig erreicht werden, wie eine Rekontamination verhindert werden kann (Sheldon und Dobson, 2004). Bei einer systemischen Therapie mit Antibiotika werden auch tiefere Schichten des Uterusgewebes erreicht, die bei Tieren mit einer systemischen Erkrankung wie der toxischen Metritis betroffen sind (Drillich et al., 2001; LeBlanc et al., 2002b). Wegen ihrer hohen Wirksamkeit und den pharmakokinetischen Eigenschaften werden vor allem Cephalosporine entweder lokal (Galvao et al., 2009b) oder systemisch eingesetzt (Drillich et al., 2001). Die intrauterine Applikation von Antibiotika ist verbreitet, aber insbesondere in der Öffentlichkeit umstritten (Paisley et al., 1986; Oliver et al., 2011). Dennoch haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, dass bei Tieren, welche mit eitrigem Vaginalausfluss diagnostiziert wurden, eine antibiotische Therapie die Fruchtbarkeit steigert (McDougall, 2001; LeBlanc et al., 2002b; Runciman et al., 2008; Runciman et al., 2009).

Eine neuere, randomisierte, kontrollierte und verblindete Studie konnte zeigen, dass die intrauterine Behandlung mit Cephapirin einen positiven Einfluss auf die Fruchtbarkeit hatte (Denis-Robichaud und Dubuc, 2015). In dieser Untersuchung wurden 2.259 Holstein Kühe an Tag 35 (± 7) mittels Metriceck, einem zytologischen Verfahren (Cytobrush) und einem Leukozytenesterase Test auf das Vorliegen von entzündlichen Uteruserkrankungen untersucht. Unabhängig von der Diagnose wurden Tiere in Gruppe 1 zufällig intrauterin mit 500 mg Cephapirin behandelt, während die Kühe in Gruppe 2 unbehandelt blieben. An Tag 35 und 49 (± 7) wurde die Konzentration von Progesteron im Serum bestimmt und damit die Ovartätigkeit erfasst. Behandelte Tiere mit Anzeichen einer Endometritis hatten einen höheren Erstbesamungserfolg (31,4%) im Vergleich zu unbehandelten Tieren (15,4%). Eine Behandlung mit Cephapirin von gesunden Tieren hatte keinen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg (32,6%) im Vergleich zu den unbehandelten gesunden Tieren (34,8%). Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit einer diagnostik-basierten

Behandlung. Außerdem war bei anovulatorischen Tieren der Effekt einer Behandlung auf die Fruchtbarkeitsparameter im Vergleich zu ovulatorischen Tieren geringer.

Eine andere Studie (McDougall et al., 2013) zeigte, dass eine $\text{PGF}_{2\alpha}$ Behandlung bei Tieren mit einem aktiven Gelbkörper einer intrauterinen Therapie mit Antibiotika nicht unterlegen ist. 756 Tiere wurden mittels Metrichheck vaginal untersucht. Tiere in Gruppe 1 wurden zufällig unabhängig vom ovarialen Befund intrauterin mit 500 mg Cephapirin behandelt. In der zweiten Gruppe wurden die Tiere auf das Vorhandensein eines Gelbkörpers untersucht. Kühe mit einem Gelbkörper bekamen $\text{PGF}_{2\alpha}$ (500 μg Cloprostenol) und Tiere ohne Gelbkörper erhielten 500 mg Cephapirin. Bei der vaginalen Untersuchung 14 Tage später wurden keine Unterschiede in der klinischen Heilung festgestellt. Der Erstbesamungserfolg war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Aktuell ist in Deutschland zur Behandlung einer subakuten und chronischen Endometritis ein Medikament mit 500 mg Cephapirin und einer Wartezeit auf Milch von 0 Tagen zugelassen (<http://www.vetidata.de>).

3 Material und Methoden

Im Rahmen des Dissertationsvorhabens wurden zwei randomisierte und kontrollierte Feldstudien zum Einsatz von PGF_{2α} im Puerperium durchgeführt.

3.1 Versuchsziele

3.1.1 Untersuchung 1

Das Ziel der ersten Untersuchung war ein Vergleich unterschiedlicher Behandlungsprotokolle mit PGF_{2α} im Puerperium und deren Einfluss auf die Fruchtbarkeitsleistung von Milchkühen. Dazu wurden in einem kontrollierten, randomisierten Feldversuch drei Tiergruppen nach dem Abkalben gebildet und die Fruchtbarkeitsleistung verfolgt.

Bei jedem Tier wurde eine Puerperalkontrolle durchgeführt und der Anteil von Kühen mit eitrigem Vaginalausfluss erfasst. Der Erstbesamungserfolg und die kumulative Trächtigkeitsrate innerhalb von 200 Tagen postpartum wurden genutzt, um die Wirksamkeit der drei Behandlungsprotokolle zu vergleichen. Als Arbeitshypothese sollte untersucht werden, ob zwei experimentelle Behandlungsprotokolle einem bewährten Standardverfahren nicht unterlegen sind.

3.1.2 Untersuchung 2

In der zweiten Untersuchung wurde eine Behandlungsgruppe mit PGF_{2α} einer unbehandelten Kontrollgruppe gegenübergestellt. Auch hier wurde bei jedem Tier eine Puerperalkontrolle durchgeführt und der Anteil von Kühen mit eitrigem Vaginalausfluss erfasst. Ebenso wie in der ersten Untersuchung wurde der Erstbesamungserfolg und die kumulative Trächtigkeitsrate innerhalb von 200 Tagen postpartum genutzt, um die Behandlungsgruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen.

3.2 Tiere

Insgesamt wurden 1.494 Milchkühe in die Untersuchungen (Untersuchung 1: 1268 Kühe, Untersuchung 2: 226 Kühe) einbezogen, die von April bis November 2014 gekalbt hatten. Es handelte sich um Tiere der Rasse Holstein – Friesian zwischen erster und zehnter Laktation aus 4 kommerziellen Milchviehbetrieben. In die Studie wurden alle abgekalbten Tiere (intent to treat) aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Tiere mit Schweregeburten, welche mittels Fetotomie (n = 3) oder

Kaiserschnitt (n = 1) beendet werden mussten. Unmittelbar nach der Abkalbung gemerzte (n = 23) oder für zuchtuntauglich erklärte Tiere (n = 9), wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

Von den aufgenommenen Tieren wurden 103 Kühe (8,1 %) aufgrund von Erkrankungen (z.B. Mastitiden, Lahmheiten, Stoffwechselstörungen) vor der Puerperalkontrolle am Tag 41 postpartum in der Studie unberücksichtigt gelassen. Nach durchgeführter Puerperalkontrolle wurden 124 (9,8%) Tiere für zuchtuntauglich erklärt. Davon wurden 48 Tiere besamt, bevor sie für zuchtuntauglich erklärt worden waren. Diese Tiere wurden mit in der Auswertung berücksichtigt. Die anderen 76 Tiere wurden nicht besamt und von der Studie ausgeschlossen. Somit standen für die Auswertung 1.089 Tiere in der ersten Untersuchung und 226 Tiere in der zweiten Untersuchung zur Verfügung.

Die allgemeine Gesundheit der Tiere wurde täglich in allen Betrieben durch die Herdenmanager überwacht. Alle Behandlungen erfolgten nach tierärztlichen Vorgaben und unter Nutzung von vorab festgelegten Behandlungsprotokollen.

3.3 Betriebsinformationen

3.3.1 Haltung

Die 4 Studienbetriebe lagen im Landkreis Oder-Spree in Brandenburg und waren Mitglieder im Landeskontrollverband Brandenburg. In Tabelle 2 sind die durchschnittliche Zahl der laktierenden Tiere und die Haltungsbedingungen in den vier Milchviehbetrieben zum Zeitpunkt des Studienbeginns dargestellt.

Tabelle 2: Tierzahl und Haltungssysteme in den 4 Betrieben.

Parameter	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 4
Kühe in Laktation	1.200	600	450	300
Haltungssystem				
Kühe in Laktation	Laufstall	Laufstall	Laufstall	Laufstall
Bodenbelag	Spaltenboden	Spaltenboden	Spaltenboden	Beton
Liegeflächen	Gummimatten	Gummimatten	Gummimatten	Tiefstreu
Entmistung	Spaltenboden	Spaltenboden	Spaltenboden	Schieber
Haltungssystem				
Frischabkalber bis 4 Tage p.p.	Laufstall	Laufstall	Laufstall	Laufstall
Bodenbelag	Spaltenboden	Tiefstreu	Spaltenboden	Tiefstreu
Liegeflächen	Gummimatten	Stroh	Gummimatten	Stroh
Entmistung	Spaltenboden	maschinell	Spaltenboden	maschinell
Lüftungssystem	Trauf – First Lüftung	Trauf – First Lüftung	Offenstall	Offenstall

3.3.2 Fütterung

Die Fütterung beruhte auf einer totalen Mischration (TMR). Als Grundlage wurden Mais- und Anweilsilagen verfüttert. Soja-, Rapsextraktionsschrot, Mineralstoffe und andere Futtermittel wurden zugekauft. Die Rationen während der Versuchsdurchführung für die Hochleistungskühe sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Futterinhaltsstoffe und Mengen in kg Frischmasse pro Tier und Tag in den einzelnen Betrieben

Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 4
Maissilage 30,0	Maissilage 29,5	Maissilage 23,0	Maissilage 32,0
Grassilage 4,0	Futterroggen 15,5	Grassilage 10,0	Roggensilage 9,0
Luzernesilage 5,0	Treber 3,0	Roggensilage 8,0	Grassilage 4,0
Grünroggen 3,0	Sojaschrot 2,0	Weizenstroh 0,5	Roggen 2,5
Weizenstroh 0,5	Rapsschrot 2,5	Sojaschrot 1,4	Mais 2,0
Preßschnitzel 4,0	Maisschrot 2,0	Rapsexpeller 1,6	Melasseschn. 1,5
Glycerin 0,4	Getreide 1,5	Rapsschrot 2,5	Sojaschrot 1,5
Mais 2,0	TR-Schnitzel 1,1	Triticale 2,0	Rapsschrot 3,0
Roggen 0,5	Melasse 1,0	Mais 3,0	HOHMIN 0,2
Gerste 0,5	Mineralstoffe 0,8	Melasse 1,0	Calciumcarb. 0,1
Sojaschrot 1,0		Kulmin 0,7	NaHCO ₃ 0,1
Rapsschrot 2,0		Calciumcarb. 0,1	Glycerin 0,3
PANTO Mix 3,5		NaHCO ₃ 0,1	Fett geschützt 0,4
Mineralstoffe 0,5			
NaHCO ₃ 0,1			

3.3.3 Fruchtbarkeitskennzahlen und -management

Tabelle 4 zeigt die durchschnittliche Fruchtbarkeitsleistung der 4 Betriebe vor Beginn der Untersuchung im April 2014.

Tabelle 4: Fruchtbarkeitskennzahlen der vier Betriebe in den 12 Monaten vor der Versuchsdurchführung.

Fruchtbarkeitsparameter	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 4
Rastzeit, d	72	76	73	72
Güstzeit, d	121	122	131	122
Erstbesamungserfolg, %	33	28	30	37
Trächtigkeitsindex	2,3	2,3	2,7	2,4
Besamungsindex	2,6	2,9	3,5	2,7
Zwischenkalbezeit, d	397	403	408	395
21d Pregnancy Rate, %	18	15	16	17
Remontierungsrate,%	36,4	39,6	38,3	14,8

Für die künstlichen Besamungen war im Betrieb 1 ein bestandseigener Besamungstechniker angestellt. Dieser führte zweimal täglich für etwa 30 Minuten Brunstbeobachtungen durch. Alle Kühe waren mit einem Pedometer (Fullexpert, Lemmer Fullwood, Lohmar, Deutschland) ausgestattet. Die Daten der Bewegungsaktivität wurden jeden Morgen beurteilt und die Tiere mit erhöhter Bewegungsaktivität wurden vom Besamungstechniker mittels Spekulum auf eine Brunst untersucht. Dabei wurde der Öffnungsgrad der Zervix und der Brunstschleim beurteilt.

Betrieb 2 nutzte ebenfalls ein automatisches System zur Bestimmung der Bewegungsaktivität (Heatime, SCR Europe, Podezano, Italien). Die künstlichen Besamungen wurden täglich von einem Besamungstechniker des Rinderzuchtverbandes Berlin – Brandenburg durchgeführt. Dieser führte während seines Aufenthaltes eine visuelle Brunstbeobachtung von mindestens 20 Minuten durch.

Die anderen zwei Betriebe führten selbstständig zweimal täglich für etwa 20 Minuten die Brunstbeobachtung bei den zur Besamung anstehenden Kühen durch. Unterstützt wurden sie täglich durch einen Besamungstechniker des

Rinderzuchtverbandes Berlin-Brandenburg, der auch die künstlichen Besamungen durchführte.

Die Freiwillige Wartezeit wurde in allen 4 Betrieben auf 42 Tagen postpartum festgelegt. Bei Tieren, die bis zum 65. Tag postpartum noch nicht besamt und im Rahmen der tierärztlichen Untersuchung als klinisch gesund diagnostiziert worden waren, wurde eine Ovulationssynchronisation durchgeführt.

Dazu erhielten diese Tiere ab Tag 65 postpartum 100 µg GnRH (Gonavet Veyx, Veyx Pharma GmbH, Deutschland), 7 Tage später wurden die Eierstöcke der Tiere sonographisch (Pavo Pro, Proxima Medical Systems GmbH, Weil am Rhein, Deutschland) auf Vorhandensein eines Gelbkörpers untersucht. War ein Gelbkörper mit mindestens 2,0 cm Durchmesser vorhanden, wurden 0,5 mg Cloprostenol (PGF Veyx forte, Veyx Pharma GmbH, Deutschland) verabreicht. Achtundvierzig Stunden später erhielten die Tiere eine zweite Applikation von 100 µg GnRH. Zwölf bis sechzehn Stunden später fand die Besamung unabhängig von Brunstanzeichen statt. Tiere, bei denen kein Gelbkörper oder luteales Gewebe mit einem Durchmesser < 2,0 cm darstellbar war, erhielten am Tag der Untersuchung ein zweites Mal 100 µg GnRH. Diese Kühe wurden 7 Tage später erneut sonographisch untersucht und mit 0,5 mg Cloprostenol und 100 µg GnRH behandelt. Tiere mit Mastitis, Endometritis oder Lahmheit und Kühe mit einer Körperkondition unter 2,0 wurden erst nach ausgeheilter Krankheit beziehungsweise bei einer Körperkondition von über 2,0 besamt.

Die Trächtigkeitsuntersuchung wurde in allen Betrieben einmal wöchentlich ab dem 39. Tag post inseminationem mittels Ultraschall durchgeführt.

Nicht tragende Tiere wurden bei Vorhandensein eines Gelbkörpers mit mindestens 2,0 cm im Durchmesser mit 0,5 mg Cloprostenol behandelt um eine Brunst zu induzieren. Diese Tiere wurden bei Auftreten von Brunstanzeichen besamt. Bei Tieren, die keinen Gelbkörper oder luteales Gewebe mit einem Durchmesser < 2,0 cm und keine erkennbaren Krankheiten aufwiesen, wurde eine Ovulationssynchronisation, wie oben beschrieben, durchgeführt.

Die Erfassung aller relevanten Daten erfolgte mittels eines computergestützten Herdenverwaltungsprogramms (Herde Version 5.8. für Windows, Firma dsp- Agrosoft GmbH, 14669 Ketzin).

3.3.4 Milchleistung und -inhaltsstoffe

Der Ablauf des Melkens war in den 4 Betrieben einheitlich. Frischabgekalbte Kühe wurden zweimal täglich gemolken, bevor sie etwa an Tag 10 postpartum in die Hochleistungsgruppen umgestellt wurden. Die Hochleistungsgruppen wurden dreimal am Tag gemolken. Das Melken erfolgte in den Betrieben 1 und 3 auf Melkkarussellen mit 36 beziehungsweise 22 Melkplätzen. Auf den Betrieben 2 und 4 standen Fischgrätenmelkstände mit 32 beziehungsweise 14 Plätzen zur Verfügung. In Tabelle 5 sind die Milchleistungsdaten zu Studienbeginn dargestellt.

Tabelle 5: Milchleistungsdaten der 4 Versuchsbetriebe im April 2014

Parameter	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 4
305-Tage Milchleistung, kg	10597	9089	9518	9019
Milcheiweiß in %	3,27	3,43	3,44	3,35
Milchfett in %	3,78	3,89	4,13	3,78
Zellzahl x 10 ³ / ml	180	281	199	332

3.4 Datenerfassung

Von jedem Tier wurden die Stammdaten (Ohrmarkennummer, Datum der Abkalbung, Laktationsnummer, 305 Tage Leistung der letzten Laktation, Art der Abkalbung [0 = vitales Kalb, 1 = Zwillingsgeburt] und Verlauf der Abkalbung [0 = keine Angabe, unbeobachtet, 1 = leicht, kontrolliert ohne Eingriff, 2 = mittel, Zughilfe 1 Person, 3 = schwer, 2 Personen oder Geburtshelfer, 4 = Operation]) im Herdenverwaltungsprogramm dokumentiert. Alle Tiere wurden am Tag der Abkalbung mit Hilfe einer vor Beginn der Untersuchungen erstellten Randomisierungsliste einer von 3 Gruppen zugeordnet. Jede Randomisierungsliste enthielt jeweils 100 Untersuchungsbögen pro Gruppe. Für jeden Betrieb wurde eine gesonderte Liste mit der random number function in Excel 2013, (Version 15.0, Microsoft Corporation, WA, USA) erstellt. Die so vorbereiteten Untersuchungsbögen wurden fortlaufend den aktuell abgekalbten Tieren zugeordnet. Somit war eine gleichmäßige und zufällige Verteilung der Gruppenzugehörigkeit gegeben.

3.5 Versuchsablauf

3.5.1 Untersuchung 1

Die Tiere der Kontrollgruppe (Gruppe I) erhielten am Tag 20 (± 3) und am Tag 34 (± 3) postpartum jeweils 25 mg Dinoprost (Enzaprost T, CEVA Tiergesundheit GmbH, Düsseldorf, Deutschland) intramuskulär verabreicht. Tiere der ersten Behandlungsgruppe (Gruppe II) erhielten am Tag 20 (± 3) zweimal im Abstand von 8 Stunden und einmal am Tag 34 (± 3) jeweils 25 mg Dinoprost. Die Tiere der zweiten Behandlungsgruppe (Gruppe III) bekamen nur am Tag 20 (± 3) zweimal im Abstand von 8 Stunden 25 mg Dinoprost intramuskulär verabreicht (Abbildung 1).

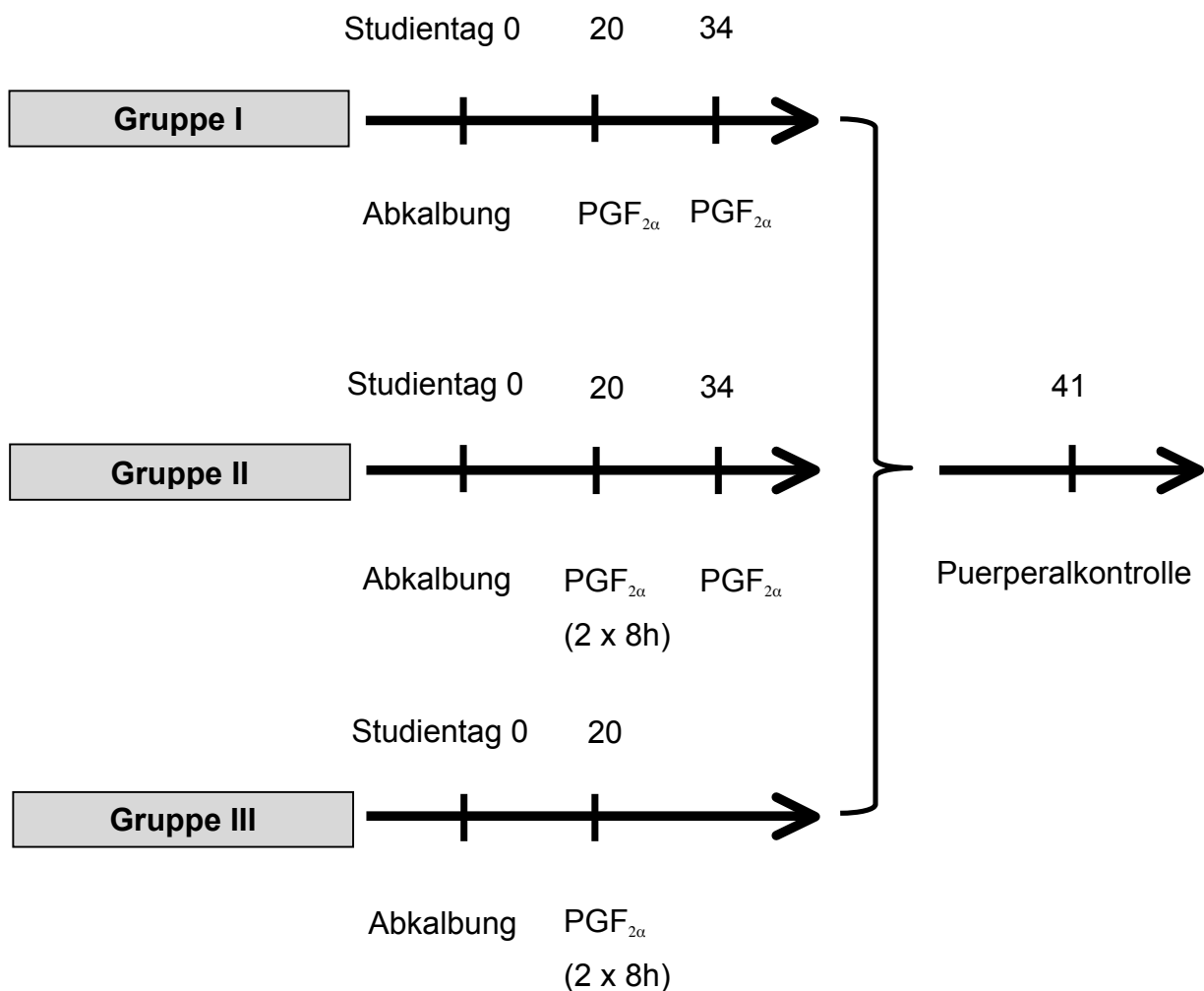


Abbildung 1. Schematische Darstellung der drei Behandlungsprotokolle in der ersten Untersuchung.

Insgesamt wurden 1.268 Tiere in die erste Untersuchung aufgenommen (Gruppe I: 423, Gruppe II: 424, Gruppe III: 421). In die statistische Auswertung gingen 1.089 Tiere ein (Gruppe I: 362, Gruppe 2: 358, Gruppe III: 369). In Gruppe I waren 40,2% der Tiere in der ersten Laktation, 20,6% in der zweiten Laktation und 39,2% in dritter oder höherer Laktation. Gruppe II hatte 33,3% aller Tiere in 1. Laktation, 25,2% in zweiter und 41,5% ab dritter Laktation. Die Anteile in Gruppe III waren 36,3% in der ersten Laktation, 24,3% in der zweiten und 39,4% in höherer Laktation. Der Versuchszeitraum begann mit der Abkalbung und endete mit einer positiven Trächtigkeitsuntersuchung oder mit dem Abgang des Tieres. Nicht tragende Tiere wurden bis zum 200. Laktationstag verfolgt und dann als nichttragend gewertet.

3.5.2 Planung der Stichprobengröße

Vor Beginn des Feldversuches wurde die Zahl der erforderlichen Versuchstiere mit den Vorgaben für einen Nicht-Unterlegenheitsvergleich (engl. Non-Inferiority) geplant. Die Annahmen und Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Fallzahlplanung bei einem Nicht-Unterlegenheitsdesign gemäß Power Calculator (Sealed Envelope Ltd, United Kingdom).

<http://www.sealedenvelope.com/power/continuous-noninferior/>

Parameter	Vorgabe bzw. Ergebnis
Signifikanzniveau (α)	5%
Power ($1-\beta$)	80%
Erstbesamungserfolg in der Kontrollgruppe	35%
Erstbesamungserfolg in der experimentellen Gruppe	35%
Nicht-Unterlegenheitsgrenze (Non-Inferiority limit)	9%
Fallzahl pro Gruppe	348

Das Ergebnis der Fallzahlplanung zeigt, dass 348 Tiere pro Gruppe notwendig sind, um mit 80%iger Sicherheit keinen Unterschied im Erstbesamungserfolg zwischen Kontrollgruppe (Gruppe I) und den experimentellen Gruppen (Gruppe II und III) feststellen zu können. Dabei wird vorausgesetzt, dass das obere 95% Konfidenzintervall einen Unterschied im Erstbesamungserfolg von mehr als 9% zu Gunsten der Kontrollgruppe nicht einschließen wird.

3.5.3 Untersuchung 2

Die zweite Untersuchung wurde in Betrieb 1 im Zeitraum vom September und Oktober 2014 durchgeführt. Als Hypothese wurde angenommen, dass eine zweimalige Verabreichung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Abstand von 14 Tagen (Tag 20 ± 3 und Tag 34 ± 3) keinen positiven Einfluss auf den Erstbesamungserfolg im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe hat.

Tiere der Behandlungsgruppe (Gruppe B) wurden am Tag $20 (\pm 3)$ und am Tag $34 (\pm 3)$ postpartum mit jeweils 25 mg Dinoprost (Enzaprost T, CEVA Tiergesundheit GmbH, Düsseldorf, Deutschland) intramuskulär behandelt. Die Tiere der Kontrollgruppe (Gruppe A) blieben unbehandelt. In Abbildung 2 sind die Injektionsintervalle für Versuch 2 dargestellt.

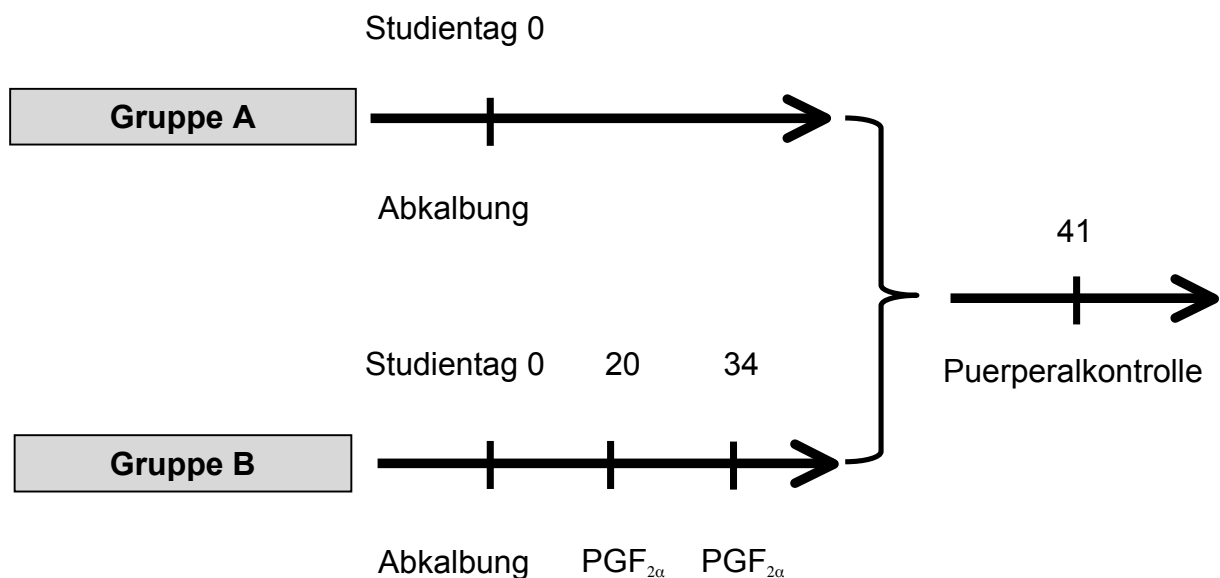


Abbildung 2. Schematische Darstellung der zwei Behandlungsprotokolle in der zweiten Untersuchung.

Die Zuordnung zu den entsprechenden Gruppen erfolgte zufällig über die Ohrmarkennummer. Tiere mit einer ungeraden Endziffer der Ohrmarkennummer wurden nicht behandelt (Gruppe A) und Tiere mit einer geraden Endziffer wurden behandelt (Gruppe B).

Zur Auswertung kamen in der zweiten Untersuchung 226 Tiere. Davon waren 114 Tiere in Gruppe A und 112 in Gruppe B. Der Anteil der Tiere in 1. Laktation lag in Gruppe A bei 27,2% und in Gruppe B bei 30,3% ($P = 0,71$).

3.6 Puerperalkontrolle

Bei allen Tieren wurde eine Puerperalkontrolle am Tag 41 (± 3) postpartum durchgeführt. Diese Puerperalkontrolle umfasste die transrektale Palpation und die vaginale Untersuchung mittels Metricheck (Simcro, Hamilton, Neuseeland) wie beschrieben (Pleticha et al., 2009).

3.6.1 Transrektale Untersuchung

Bei der transrektalen Untersuchung wurde die Größe des Uterus auf einer 3 - Punkte Skala abgeschätzt und dokumentiert (1 = Uterus unter der Hand versammelbar, 2 = Uterus umfassbar, 3 = Uterus abgrenzbar). Tiere mit fühlbaren Verklebungen oder Verwachsungen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.6.2 Vaginale Untersuchung

Bei der vaginalen Untersuchung wurde mittels Metricheck der Vaginalschleim adspektorisch beurteilt. Die Beurteilung erfolgte auf einer 4 - Punkte Skala (0 = gesunde Kühe mit klarem Vaginalschleimschleim, 1 = klarer Vaginalschleim mit wenig eitrigen Flocken, 2 = Anteil eitriger Bestandteile über 50%, 3 = 100% eitriges Sekret). Diese Klassifikation des Vaginalschleimschleims (Vaginal Discharge Score, VDS) wurde genutzt um die Diagnose Endometritis zu stellen (Williams et al., 2005). Ein VDS von 2 wurde als Hinweis auf eine Endometritis 2. Grades gewertet. Tiere, bei denen am Tag 41 (± 3) postpartum eine Endometritis 2. oder 3. (VDS ≥ 2) Grades diagnostiziert worden war, erhielten 500 mg Cephapirin (Metricure, Intervet Deutschland GmbH, Deutschland) intrauterin verabreicht. Diese Tiere wurden 7 Tage nach der Behandlung erneut untersucht und gegebenenfalls mit Cephapirin nachbehandelt.

3.7 Bestimmung der Konzentration von β -hydroxybutyrat im Blut

Bei allen Tieren wurde aus den Schwanzgefäßen eine Blutprobe in ein EDTA – beschichtetes Blutröhrchen (7,5 ml Monovette, Firma Sarstedt, Sarstedt) gewonnen. Direkt nach Blutentnahme erfolgte die Bestimmung von β -hydroxybutyrat aus dieser

Blutprobe. Dafür wurde das validierte Messgerät Novavet (Nova Biomedical, Waltham, United States of America) sowie dazugehörige Teststreifen verwendet (Mahrt et al., 2014). Alle Ergebnisse wurden in mmol/l angegeben und dokumentiert. Der Grenzwert für eine subklinische Ketose wurde mit 1,2 mmol/l festgesetzt. Eine subklinische Ketose ist durch keine klinische Symptomatik und Werten von β -hydroxybutyrat im Blut zwischen 1,0 – 1,4 mmol/l charakterisiert (Duffield et al., 1998; Iwersen et al., 2009; Rollin et al., 2010).

3.8 Fruchtbarkeitsparameter

Für die Berechnung der Fruchtbarkeitskennzahlen wurde das Datum und das Ergebnis aller Besamungen bis zum 200. Tag postpartum erfasst. Dabei wurde berücksichtigt, ob das Tier nach einer Synchronisation oder nach spontan aufgetretener Brunst besamt worden war.

Ausgewertet wurde der Einfluss der unterschiedlichen Behandlungsprotokolle auf den Erstbesamungserfolg. Hierbei wurde unterschieden, ob das Tier nach Synchronisation terminorientiert oder auf eine natürliche Brunst besamt wurde. Die kumulative Trächtigkeitsrate innerhalb von 200 Tagen postpartum wurde für jede Gruppe betrachtet.

3.9 Einfluss von Hitzestress

In allen Betrieben wurde für den Zeitraum April 2014 bis April 2015 jeweils zwei Tinytag Plus 2 Klimalogger (Gemini Loggers Ltd., Chichester, United Kingdom) in etwa 3 Meter Höhe angebracht. Die Logger erfassen stündlich die Umgebungstemperatur (T) von -25°C bis +85°C und die relative Luftfeuchtigkeit (RH) von 0% bis 100%. In den Betrieben wurden diese Daten in den Gruppen der Frischabkalber und in den Gruppen der zur Besamung anstehenden Tiere aufgezeichnet. Die Umgebungstemperatur und die relative Luftfeuchte wurden genutzt, um den Temperatur-Feuchte Index (Temperature- Humidity- Index, THI) zu berechnen (Kendall und Webster, 2009).

$$\text{THI} = (1.8 \times T + 32) - [(0.55 - 0.0055 \times \text{RH}) \times (1.8 \times T - 26)]$$

Die Klimaparameter wurden direkt auf den Studienbetrieben gemessen, da sich die Werte zu einer Wetterstation signifikant unterscheiden (Schuller et al., 2013).

3.10 Statistische Analysen

Alle erhobenen Daten wurden für die Auswertung in eine Excel-Tabelle (Excel 2013, Version 15.0, Microsoft Corporation, WA, United States of America) übertragen und im Anschluss unter Verwendung von SPSS (Version 22.0, SPSS inc., IBM, Ehningen, Deutschland) analysiert.

Für die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg wurde ein logistisches Regressionsmodell (GENLINMIXED-Prozedur) verwendet. Die Kuh war die experimentelle Einheit. Die Entwicklung des Modells erfolgte gemäß Dohoo et al. (2009). Jeder Einflussfaktor in einem gemischten Modell wurde vorher separat in einem univariaten Modell überprüft. Es wurden nur die Faktoren im Regressionsmodell berücksichtigt, die einen erklärenden Einfluss ($P \leq 0,20$) auf die unabhängige Variable haben. Ursprünglich wurde der Betrieb als Zufallseffekt im Modell berücksichtigt. Allerdings hatte der Betrieb keinen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg ($P = 0,73$) in einem univariaten Modell und wurde daher ausgeschlossen. Initial wurden folgende Faktoren als fixe Effekte getestet: Behandlungsprotokoll (I, II und III), Laktationsgruppe (Tiere in erster Laktation vs. Tiere in zweiter und höherer Laktation), Zwillinge (ja vs. nein), eitriger Vaginalausfluss an Tag 41 postpartum (ja vs. nein), Art der ersten Besamung (spontane Brunst vs. terminorientiert), Schweregeburt (ja vs. nein), subklinische Ketose an Tag 20 (ja vs. nein), subklinische Ketose an Tag 41 (ja vs. nein), Rastzeit (kontinuierlich) und der durchschnittliche THI zur ersten KB (kontinuierlich). Die Auswahl des besten Modells erfolgte an Hand der Akaike Information. Nach Einschluss aller Variablen wurden unter Verwendung einer sequenziellen Rückwärtsselektion diejenigen Variablen aus dem Modell entfernt, durch deren Ausschluss die Vorhersage des Erstbesamungserfolgs am wenigsten verschlechtert wurde. Im Modell verblieben die Variablen, welche einen erklärenden Einfluss ($P \leq 0,10$) auf den Erstbesamungserfolg aufwiesen.

Zur Untersuchung des Einfluss auf das Risiko innerhalb von 200 Tagen tragend zu werden, wurde eine Cox-Überlebensanalyse in SPSS durchgeführt. Die abhängige Variable in diesem Modell waren die Laktationstage zum Zeitpunkt der erfolgreichen Konzeption. In der Analyse wurden 25 Kühe berücksichtigt, die innerhalb von 200 Laktationstagen gemerzt worden waren. Diese Tiere wurden zensiert und bis zu ihrem Ausscheiden in der Analyse berücksichtigt. Initial wurden folgende Faktoren als fixe Effekte im Cox-Modell getestet: Behandlungsprotokoll (I, II und III), Betrieb (1

bis 4), Laktationsgruppe (Tiere in erster Laktation vs. Tiere in zweiter und höherer Laktation), Zwillinge (ja vs. nein), eitriger Vaginalausfluss an Tag 41 postpartum (ja vs. nein), Art der ersten Besamung (spontane Brunst vs. terminorientiert), Schweregeburt (ja vs. nein), subklinische Ketose an Tag 20 (ja vs. nein), subklinische Ketose an Tag 41 (ja vs. nein), Rastzeit (kontinuierlich). Nach Einschluss aller Variablen wurden unter Verwendung einer sequenziellen Rückwärtsselektion diejenigen aus dem Modell entfernt, durch deren Verlust die Vorhersage des Risikos einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen am wenigsten verschlechtert wurde. Im Modell verblieben die Variablen, welche einen erklärenden Einfluss ($P \leq 0,10$) auf das Risiko einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen hatten.

Kaplan-Meier Überlebenskurven wurden unter Verwendung von MedCalc (Version 12.5.0.0, Medcalc Software, Mariakerke, Belgien) erstellt, um den Einfluss des Behandlungsprotokolls auf die Rastzeit und die Zeit bis zur erfolgreichen Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen zu veranschaulichen.

Die Nicht-Unterlegenheit (englisch Non-Inferiority) des Einflusses der experimentellen Behandlungsprotokolle (II und III) auf den Erstbesamungserfolg gegenüber dem Standardverfahren (I) wurde analog den Vorgaben der Food and Drug Administration (FDA, 2013) analysiert. Hierzu wurde die obere Grenze eines zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls der Differenz im Erstbesamungserfolg zwischen dem Standardverfahren (I) und einem experimentellen Behandlungsprotokoll (II oder III) verglichen mit einer vorher festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 9%.

Das Signifikanzniveau war mit $\alpha = 5\%$ ($P < 0,05$) festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Untersuchung 1

4.1.1 Deskriptive Statistik

Zwischen den drei Behandlungsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Rastzeit ($P = 0,32$) und dem Erstbesamungserfolg ($P = 0,58$). In Behandlungsgruppe III wurden numerisch ($P = 0,06$) mehr Tiere mit eitrigem Vaginalausfluss (E2 – E3) behandelt und signifikant häufiger Kühe zur ersten Besamung terminorientiert besamt ($P = 0,01$). Trotz Randomisierung war der Anteil an Jungkühen in der Behandlungsgruppe I größer als in den anderen Gruppen ($P = 0,03$). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Fruchtbarkeitskennzahlen, Befunde der Puerperalkontrolle und Zusammensetzung der drei Behandlungsgruppen.

Parameter	Gruppe I ^a	Gruppe II ^b	Gruppe III ^c	<i>P</i> - Wert
Anzahl Kühe	362	358	369	
primipare Tiere, n (%)	155 (42,8)	123 (34,4)	130 (35,2)	0,03
Anteil E0 - E1 ^d , n (%)	322 (89,0)	323 (90,2)	313 (84,8)	
Anteil E2 - E3 ^d , n (%)	40 (11,0)	35 (9,8)	56 (15,2)	0,06
Rastzeit in Tagen	73,3	72,2	74,1	0,32
Art der ersten Besamung				
- terminorientiert, n (%)	209 (57,7)	205 (57,3)	248 (67,2)	
- spontane Brunst, n (%)	153 (42,3)	153 (42,7)	121 (32,8)	0,01
Erstbesamungserfolg, n (%)	124 (34,3)	115 (32,1)	132 (35,7)	0,58

^a PGF_{2α} an Tag 20 p.p. und Tag 34 p.p.

^b PGF_{2α} an Tag 20 p.p. zweimal im Abstand von 8 Stunden und an Tag 34 p.p.

^c PGF_{2α} an Tag 20 p.p. zweimal im Abstand von 8 Stunden

^d Ergebnis der vaginalen Untersuchung mit dem Metricheck an Tag 41 p.p., E0 = klarer Vaginalschleim ohne Flocken, E1 = klarer Vaginalschleim mit wenig eitrigem Flocken, E2 = Anteil eitrigem Bestandteile über 50%, E3 = 100% eitriges Sekret

Relevante Kennzahlen für die an der Studie beteiligten Betriebe sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Innerhalb der Betriebe waren die Studientiere in den Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt ($P = 0,95$). Hinsichtlich des

Erstbesamungserfolgs ($P = 0,73$) und des Anteils an Tieren mit eitrigem Vaginalausfluss (E2 – E3) zur Puerperalkontrolle ($P = 0,53$) an Tag 41 bestanden keine Unterschiede zwischen den Betrieben. Der Anteil an terminorientiert besamten Kühen war höher in Betrieb 1 ($P < 0,01$).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für die Häufigkeitsverteilung der Behandlungsgruppen, die Fruchtbarkeitskennzahlen und die Befunde der Puerperalkontrolle unter Berücksichtigung der vier Studienbetriebe.

Parameter	Betrieb 1	Betrieb 2	Betrieb 3	Betrieb 4
Bestandsgröße, n	1274	689	435	324
305-Tage Milchleistung, kg	10597	9089	9518	9019
Anzahl Kühe	463	331	206	89
Gruppe I ^a	149	109	72	32
Gruppe II ^b	151	112	69	26
Gruppe III ^c	163	110	65	31
primipare Tiere, n (%)	161 (34,8)	142 (42,9)	75 (36,4)	30 (33,7)
Anteil E0 - E1 ^d , n (%)	415 (89,6)	287 (86,7)	178 (86,4)	78 (87,6)
Anteil E2 - E3 ^d , n (%)	48 (10,4)	44 (13,3)	28 (13,6)	11 (12,4)
Rastzeit, d	71,4	75,8	73,8	71,3
Art der ersten Besamung				
- terminorientiert, n (%)	333 (71,9)	177 (53,5)	110 (53,4)	42 (47,2)
- spontane Brunst, n (%)	130 (28,1)	154 (46,5)	96 (46,6)	47 (52,8)
Erstbesamungserfolg, n (%)	155 (33,5)	110 (33,2)	71 (34,5)	35 (39,3)

^a PGF_{2α} an Tag 20 p.p. und Tag 34 p.p.

^b PGF_{2α} an Tag 20 p.p. zweimal im Abstand von 8 Stunden und an Tag 34 p.p.

^c PGF_{2α} an Tag 20 p.p. zweimal im Abstand von 8 Stunden

^d Ergebnis der vaginalen Untersuchung mit dem Metricheck an Tag 41 p.p., E0 = gesund, E1 = klarer Vaginalschleim mit wenig eitrigem Flocken, E2 = Anteil eitrigem Bestandteile über 50%, E3 = 100% eitriges Sekret

4.1.2 Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg und die Rastzeit

Es wurde ein logistisches Regressionsmodell mit sequentieller Rückwärtsselektion verwendet, um mögliche Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg zu prüfen. Dabei wurde die Behandlungsgruppe (I bis III), Art der Besamung (spontane Brunst

vs. terminorientiert), Laktationsgruppe (primipare Tiere vs. multipare Tiere), Betrieb (1 bis 4), Dystokie (ja vs. nein), Zwillingsgeburt (ja vs. nein), vaginaler Ausfluss an Tag 41 (E0 - E1 vs. E2 - E3), β -hydroxybutyrat Konzentration an Tag 20 (kontinuierlich), β -hydroxybutyrat Konzentration an Tag 41 (kontinuierlich), Rastzeit (kontinuierlich) und der Temperatur-Feuchtigkeits-Index am Tag der ersten KB (kontinuierlich) als Einflussfaktoren berücksichtigt. Im Modell verblieben die Variablen welche einen erklärenden Einfluss ($P < 0,20$) auf den Erstbesamungserfolg aufwiesen. Hierzu zählten die Laktationsgruppe, die Art der ersten Besamung und der THI am Tag der ersten Besamung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Von den untersuchten Faktoren hatten die Laktationsgruppe und der THI einen signifikanten Einfluss auf den Erstbesamungserfolg. Multipare Kühe hatten eine geringere Chance bei der ersten Besamung tragend zu werden als primipare Kühe (OR = 0,66; $P = 0,02$). Der THI beeinflusste signifikant den Erstbesamungserfolg (OR = 0,98; $P < 0,01$). Mit steigendem THI sank die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Konzeption bei der ersten Besamung. Abbildung 3 zeigt die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit nach Erstbesamung für primipare und multipare Kühe in Abhängigkeit vom THI zur Erstbesamung.

Die Art der ersten Besamung hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Erstbesamungserfolg (OR = 0,83; $P = 0,16$). Ebenso hatten die drei Behandlungsprotokolle keinen Einfluss ($P > 0,20$) auf den Erstbesamungserfolg und wurden dementsprechend nicht im Modell berücksichtigt. An einer subklinischen Ketose erkrankten insgesamt 100 (9,2%) Tiere an Tag 20 postpartum und 92 (8,4%) Tiere an Tag 41 postpartum. Ein Einfluss auf den Erstbesamungserfolg konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 9: Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells zum Einfluss auf den Erstbesamungserfolg.

Faktor	Anzahl Ereignisse	Odds Ratio (95% CI ¹)	P - Wert
Laktationsgruppe			
- primipare Tiere	408	Referenz	
- multipare Tiere	681	0,66 (0,51 – 0,85)	0,02
Art der ersten Besamung			
- spontane Brunst, n (%)	429	Referenz	
- terminorientiert, n (%)	660	0,83 (0,64 – 1,07)	0,16
THI ² zur ersten KB	1089	0,98 (0,97 – 0,99)	0,0022

¹ Konfidenzintervall

² Temperature- Humidity- Index

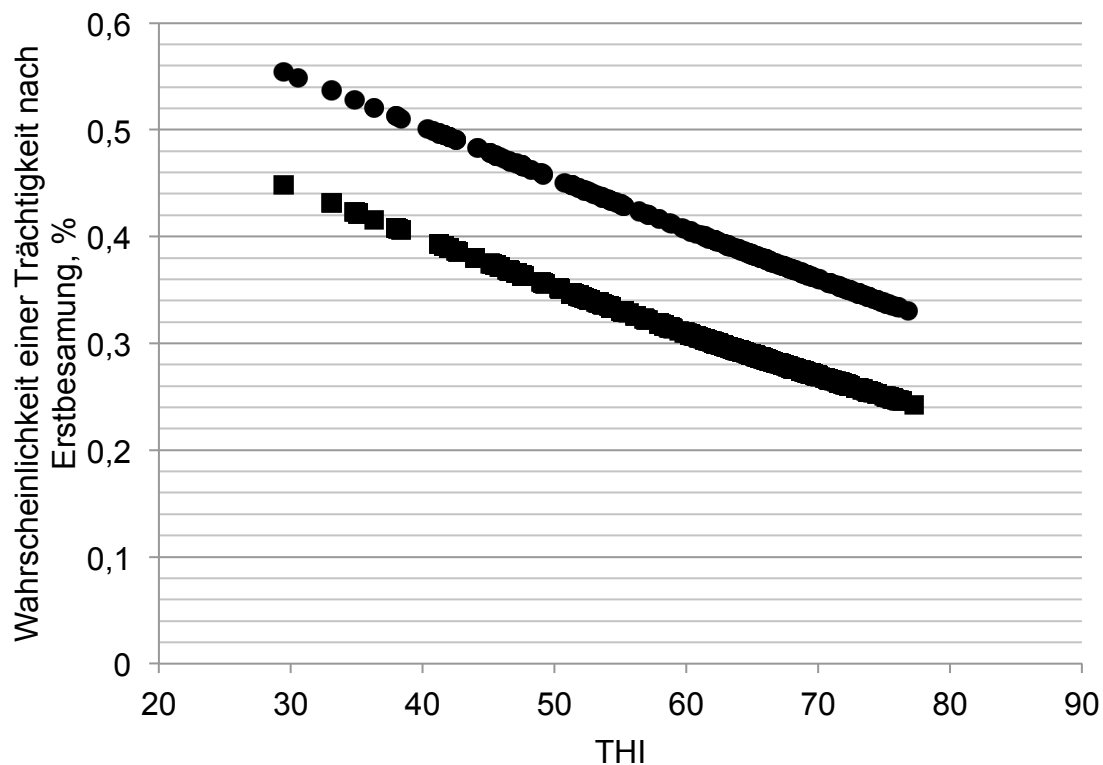


Abbildung 3. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit nach Erstbesamung für primipare (●) und multipare (■) Kühe in Abhängigkeit vom Temperatur- Feuchtigkeits- Index am Tag der ersten Besamung.

Die drei Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in ihrer medianen Rastzeit ($P = 0,38$) und der Wahrscheinlichkeit einer Besamung in den ersten 200 Laktationstagen (Abbildung 4).

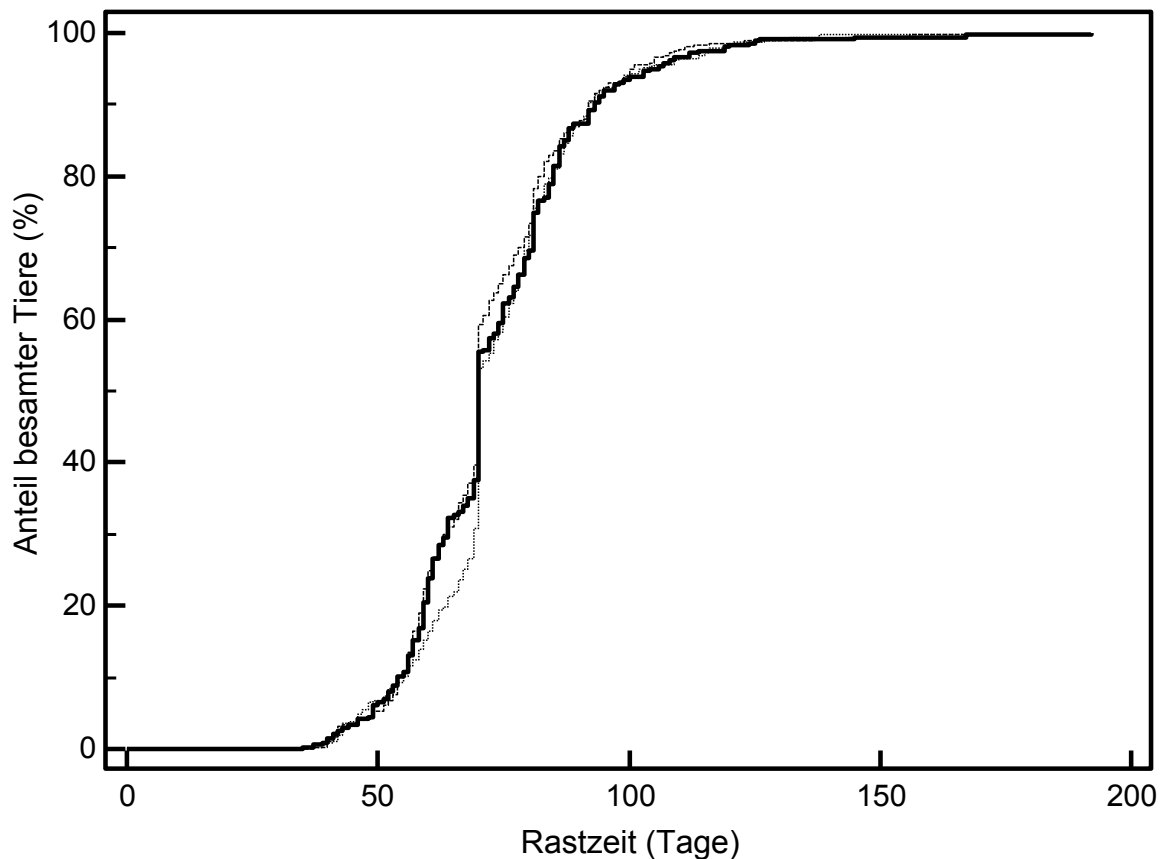


Abbildung 4. Kaplan-Meier Kurve für den Anteil besamter Tiere in Abhängigkeit von der Rastzeit. Dargestellt sind die Verlaufskurven für Gruppe I (-----), Gruppe II (-----) und Gruppe III (- - -).

Der Erstbesamungserfolg unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen I – III nicht ($P = 0,58$). Die Nicht-Unterlegenheit des Einflusses der experimentellen Behandlungsprotokolle (Behandlungsgruppe II und III) auf den Erstbesamungserfolg gegenüber dem Standardverfahren (Behandlungsgruppe I) ist in Abbildung 5 dargestellt.

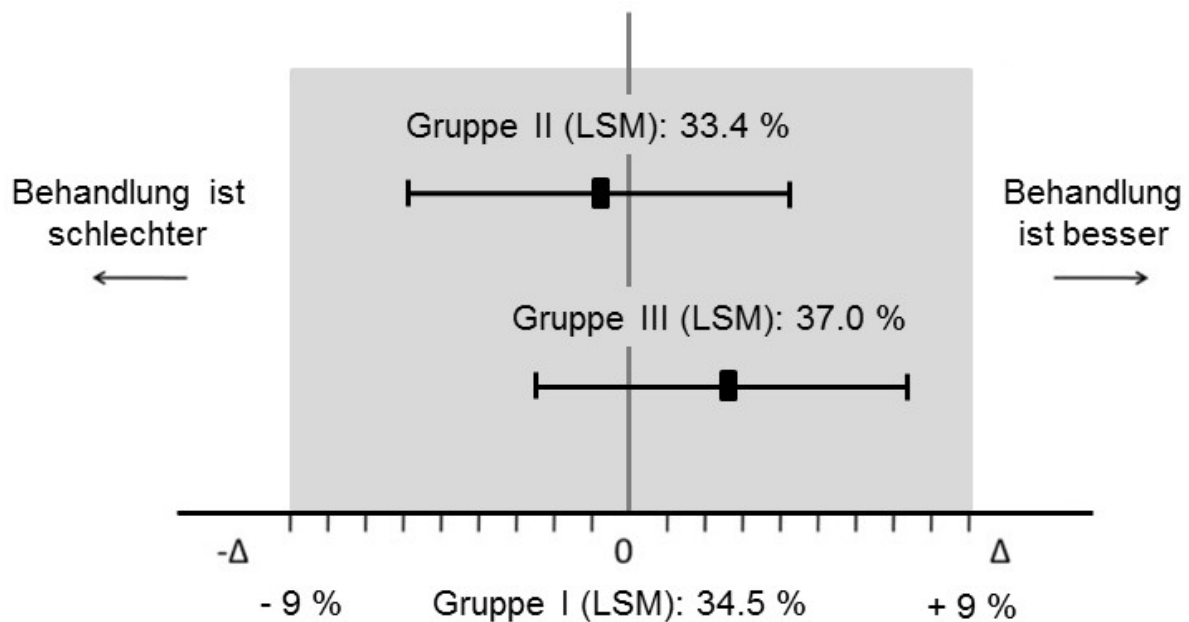


Abbildung 5. Nicht-Unterlegenheits Analyse für den Erstbesamungserfolg von Tieren der Behandlungsgruppe II und III verglichen mit dem Erstbesamungserfolg der Tiere aus Behandlungsgruppe I. Der schwarze Balken von Behandlungsgruppe II und III stellt das 95%ige Konfidenzintervall dar und das grau schattierte Areal ist der Nicht-Unterlegenheitsbereich. Delta (Δ) markiert die vorher festgesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze.

4.1.3 Einflussfaktoren auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen pp

Für die Darstellung der Einflüsse auf die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen wurde ein Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodell verwendet (Tabelle 10).

Multipare Tiere hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine Trächtigkeit gegenüber primiparen Kühen (Hazard Ratio, HR = 0,75; $P < 0,01$). Die Rastzeit hatte einen signifikanten Einfluss (HR = 0,99; $P < 0,01$) auf das Erreichen einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. Kühe mit einer terminorientierten ersten Besamung (HR = 0,82; $P = 0,03$) hatten ein signifikant geringeres Risiko tragend zu werden als Kühe, die bei der ersten Besamung auf eine natürliche Brunst besamt worden waren. Tiere mit eitrigem Vaginalausfluss (E2 – E3) an Tag 41 hatten ein signifikant geringeres Risiko für eine Trächtigkeit bis zum 200. Laktationstag (HR = 0,79; $P = 0,04$). Innerhalb der Betriebe waren Unterschiede

erkennbar. In Betrieb 4 (HR = 1,37; $P = 0,01$) hatten die Tiere bis zum 200. Laktationstag im Vergleich zu Betrieb 1 ein signifikant höheres Risiko tragend zu werden. Betrieb 2 hatte ein geringeres aber nicht signifikantes Risiko für trächtige Tiere als Betrieb 1 (HR = 0,88; $P = 0,11$). Eine Dystokie (HR = 0,85; $P = 0,09$) zeigte einen tendenziell negativen ($P < 0,1$) Einfluss auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. Die Behandlungsgruppen, die Konzentration von β -hydroxybutyrat an Tag 20 (± 3) und Tag 41 (± 3) postpartum und eine Zwillingsgeburt hatten keinen Einfluss und wurden nicht im Modell berücksichtigt. Alle Tiere mit subklinischer Ketose waren beim Erreichen einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen im Trächtigkeitsergebnis nicht schlechter als Tiere, die keine subklinische Ketose hatten.

Ergebnisse

Tabelle 10: Ergebnisse aus dem Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodell zum Einfluss auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen.

Faktor	Anzahl Ereignisse	Hazard Ratio (95% CI ¹)	P - Wert
Laktationsgruppe			
- primipare Tiere	408	Referenz	
- multipare Tiere	681	0,75 (0,65 – 0,86)	0,0001
Rastzeit	1089	0,99 (0,98 – 0,99)	0,0001
Art der ersten Besamung			
- spontane Brunst, n (%)	429	Referenz	
- terminorientiert, n (%)	660	0,82 (0,70 – 0,98)	0,0302
Puerperalkontrolle an Tag 41 (± 3) p.p.			
- E0 – E1	958	Referenz	
- E2 – E3	131	0,79 (0,64 – 0,98)	0,0355
Dystokie			
- nein	912	Referenz	
- ja	177	0,85 (0,71 – 1,02)	0,0911
Betrieb			
- Betrieb 1	463	Referenz	
- Betrieb 2	331	0,88 (0,76 – 1,03)	0,1135
- Betrieb 3	206	-	
- Betrieb 4	89	1,37 (1,08 – 1,75)	0,0089

¹ Konfidenzintervall

Die Behandlungsgruppen hatten keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen (Abbildung 6; $P = 0,32$).

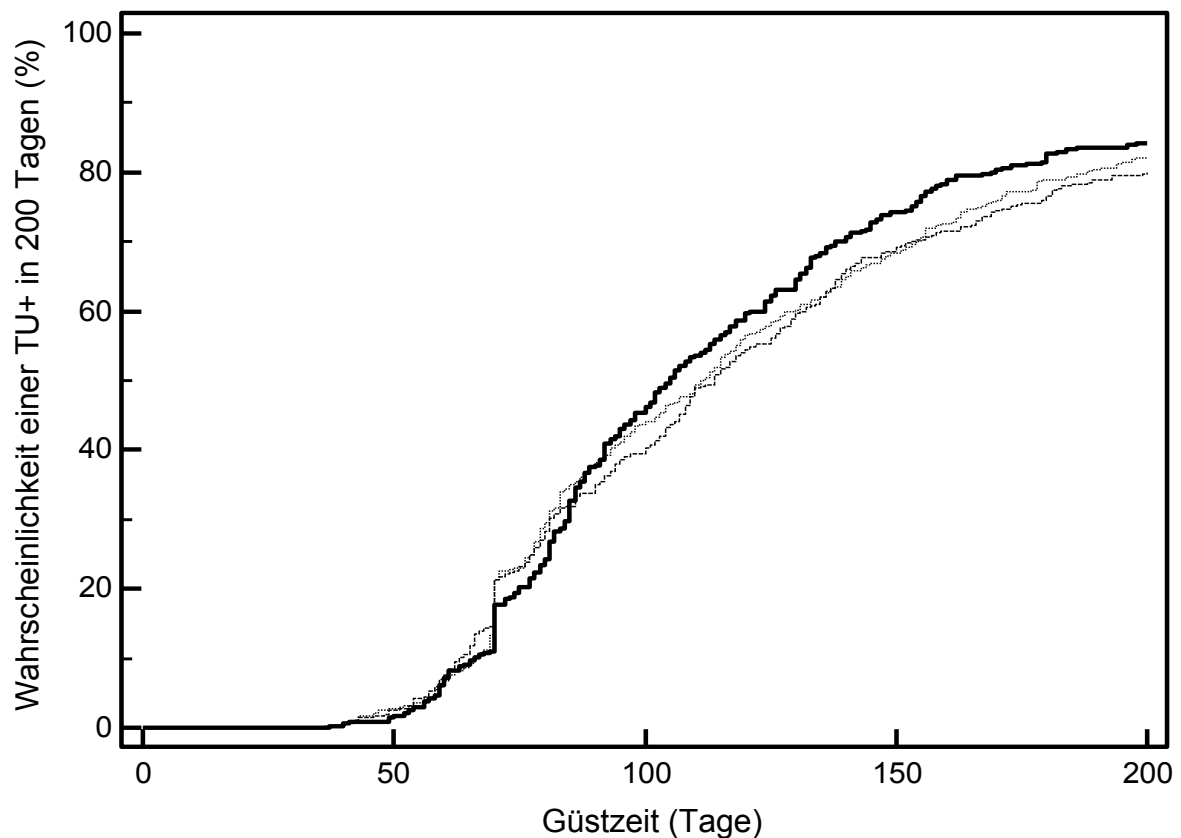


Abbildung 6. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. Dargestellt sind die Verlaufskurven für Gruppe I (-----), Gruppe II (- - - -) und Gruppe III (- - -)

Die jeweiligen Behandlungsgruppen wurden gleich schnell tragend und unterschieden sich nicht in der medianen Güstzeit. Diese betrug in Gruppe I 105 Tage, in Gruppe II 114 Tage und in Gruppe III 112 Tage ($P = 0,32$)

4.2 Untersuchung 2

4.2.1 Deskriptive Statistik

Zwischen der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede im Anteil primiparer Tiere ($P = 0,71$), in der Prävalenz an eitrigem Vaginalausfluss ($P = 0,87$), in der Rastzeit ($P = 0,40$), in der Art der ersten Besamung ($P = 0,50$) und dem Erstbesamungserfolg ($P = 0,88$). Diese Ergebnisse sind Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik für die Fruchtbarkeitskennzahlen, die Befunde der Puerperalkontrolle und die Zusammensetzung der Kontroll- und Behandlungsgruppe.

Parameter	Gruppe A ^a	Gruppe B ^b	<i>P</i> - Wert
Anzahl Kühe	114	112	
Primipare Tiere, n (%)	31 (27,2)	34 (30,3)	0,71
Anteil E0 - E1 ^c , n (%)	101 (88,6)	101 (90,2)	
Anteil E2 - E3 ^c , n (%)	13 (11,4)	11 (9,8)	0,87
Rastzeit, d	71,1	69,5	0,40
Art der ersten Besamung			
- terminorientiert, n (%)	83 (72,8)	76 (67,9)	
- spontane Brunst, n (%)	31 (27,2)	36 (32,1)	0,50
Erstbesamungserfolg, n (%)	52 (45,6)	49 (43,8)	0,88

^a Unbehandelte Kontrollgruppe.

^b PGF_{2α} an Tag 20 p.p. und an Tag 34 p.p.

^c Ergebnis der vaginalen Untersuchung mit dem Metrichcek an Tag 41 p.p., E0 = klarer Vaginalsehlim ohne Floeken, E1 = klarer Vaginalsehlim mit wenig eitrigen Floeken, E2 = Anteil eitriger Bestandteile über 50%, E3 = 100% eitriges Sekret

4.2.2 Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg und die Rastzeit

Um die Wirkung verschiedener Faktoren zu bestimmen wurde auch hier ein logistisches Regressionsmodell mit sequentieller Rückwärtsselektion verwendet. Untersucht wurde der Einfluss der Versuchsgruppen (Kontrollgruppe/ Behandlungsgruppe), Art der ersten Besamung (spontane Brunst vs. terminorientiert), Laktationsgruppe (primipare Tiere vs. multipare Tiere), Dystokie (ja vs. nein), Zwillingsgeburt (ja vs. nein), vaginaler Ausfluss an Tag 41 (E0 - E1 vs. E2 - E3), Rastzeit (kontinuierlich) und des Temperatur- Feuchtigkeits- Index am Tag der ersten KB (kontinuierlich). In Tabelle 12 sind die im Modell berücksichtigten Faktoren dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells zum Einfluss auf den Erstbesamungserfolg aus Versuch 2.

Faktor	Anzahl Ereignisse	Odds Ratio (95% CI ¹)	P - Wert
Zwillinge			
- nein	217	Referenz	
- ja	9	0,15 (0,02 – 1,22)	0,08
Art der ersten Besamung			
- spontane Brunst, n (%)	67	Referenz	
- terminorientiert, n (%)	159	0,60 (0,34 – 1,08)	0,09

¹ Konfidenzintervall

Von den untersuchten Faktoren wurden nur Zwillingsgeburten und die Art der ersten Besamung im Modell berücksichtigt. Beide Faktoren hatten nur einen tendenziellen Einfluss ($P < 0,1$) auf den Erstbesamungserfolg. Kühe mit Zwillingsgeburten (OR = 0,15; $P = 0,08$) und Kühe mit einer terminorientierten ersten KB (OR = 0,60; $P = 0,09$) hatten eine tendenziell geringere Chance bei der ersten Besamung tragend zu werden.

Die Behandlungsgruppe und die Kontrollgruppe unterschieden sich nicht im Erstbesamungserfolg und in ihrer medianen Rastzeit (Abbildung 7).

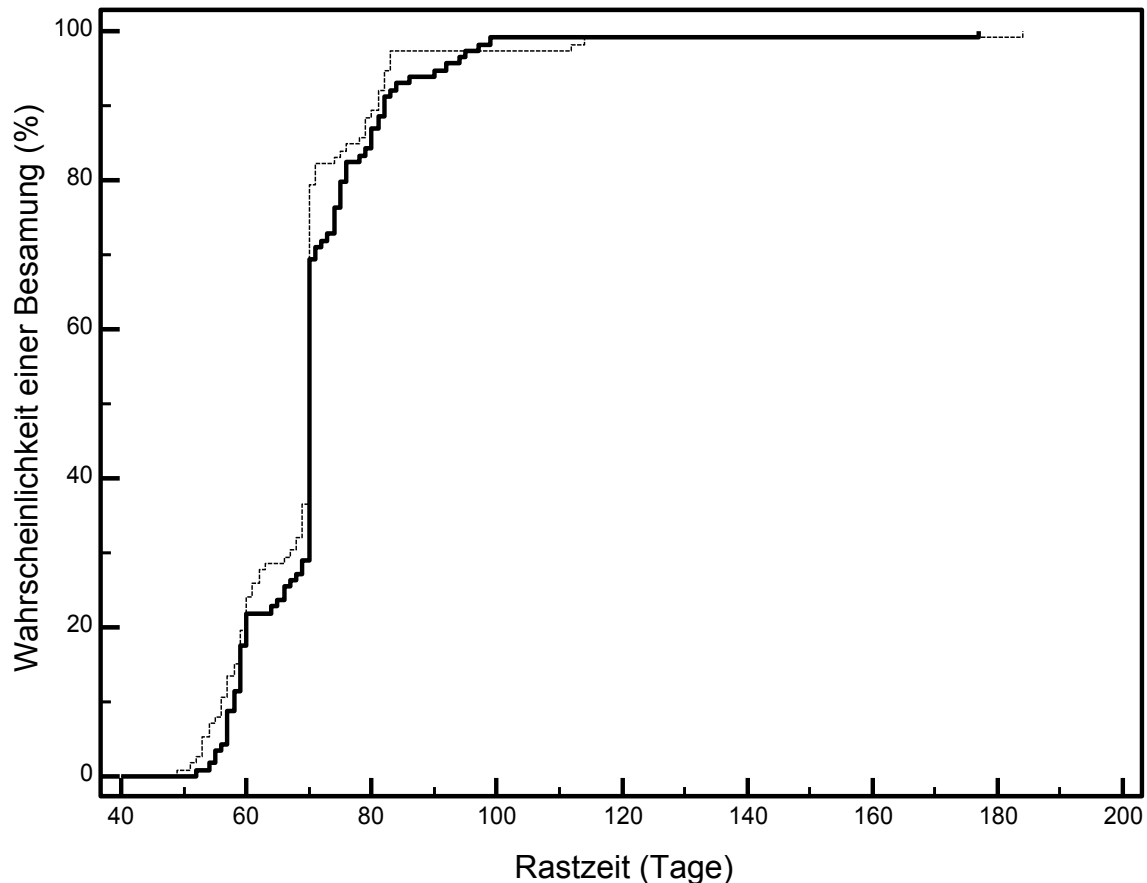


Abbildung 7. Kaplan – Meier Kurve für die Rastzeit der Kontrollgruppe (-----) und der Behandlungsgruppe (-----) in der zweiten Untersuchung

4.2.3 Einflussfaktoren auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Tagen pp

Für die Darstellung der Einflüsse auf die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen wurde ein Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodell verwendet (Tabelle 13).

Kühe mit einer terminorientierten ersten Besamung hatten ein signifikant ($HR = 0,57$; $P < 0,01$) geringeres Risiko bei der ersten Besamung tragend zu werden als Tiere, die auf eine natürliche Brunst besamt worden waren. Auch die Tiere mit Zwillingsgeburten ($HR = 0,28$; $P = 0,01$) hatten ein signifikant geringeres Risiko innerhalb von 200 Laktationstagen tragend zu werden. Tiere mit Geburtsstörungen ($HR = 0,69$; $P = 0,07$) zeigten tendenziell ($P < 0,1$) einen negativen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. Der Einfluss von multiparen Tieren ($HR = 0,81$; $P = 0,20$) ist im Modell geblieben, zeigte aber keine Signifikanz. Die Versuchsgruppen (Kontrollgruppe vs.

Behandlungsgruppe), das Ergebnis der Puerperalkontrolle an Tag 41 (± 3) (E0 - E1 vs. E2 - E3) und die Rastzeit hatten keinen Einfluss auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen.

Tabelle 13: Ergebnisse aus dem Cox-Proportional-Hazard Regressionsmodell zum Einfluss auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen in der zweiten Untersuchung .

Faktor	Anzahl Ereignisse	Hazard Ratio (95% CI ¹)	P - Wert
Laktationsgruppe			
- primipare Tiere	65	Referenz	
- multipare Tiere	161	0,81 (0,59 – 1,11)	0,20
Art der ersten Besamung			
- spontane Brunst, n (%)	67	Referenz	
- terminorientiert, n (%)	159	0,57 (0,42 – 0,78)	0,0004
Dystokie			
- nein	188	Referenz	
- ja	38	0,69 (0,46 – 1,03)	0,07
Zwillinge			
- nein	217	Referenz	
- ja	9	0,28 (0,10 – 0,75)	0,01

¹ Konfidenzintervall

Abbildung 8 zeigt, dass die zwei Gruppen im der zweiten Untersuchung keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreiche Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen hatten ($P = 0,63$). Die Kontrollgruppe und die Behandlungsgruppe wurden gleich schnell tragend.

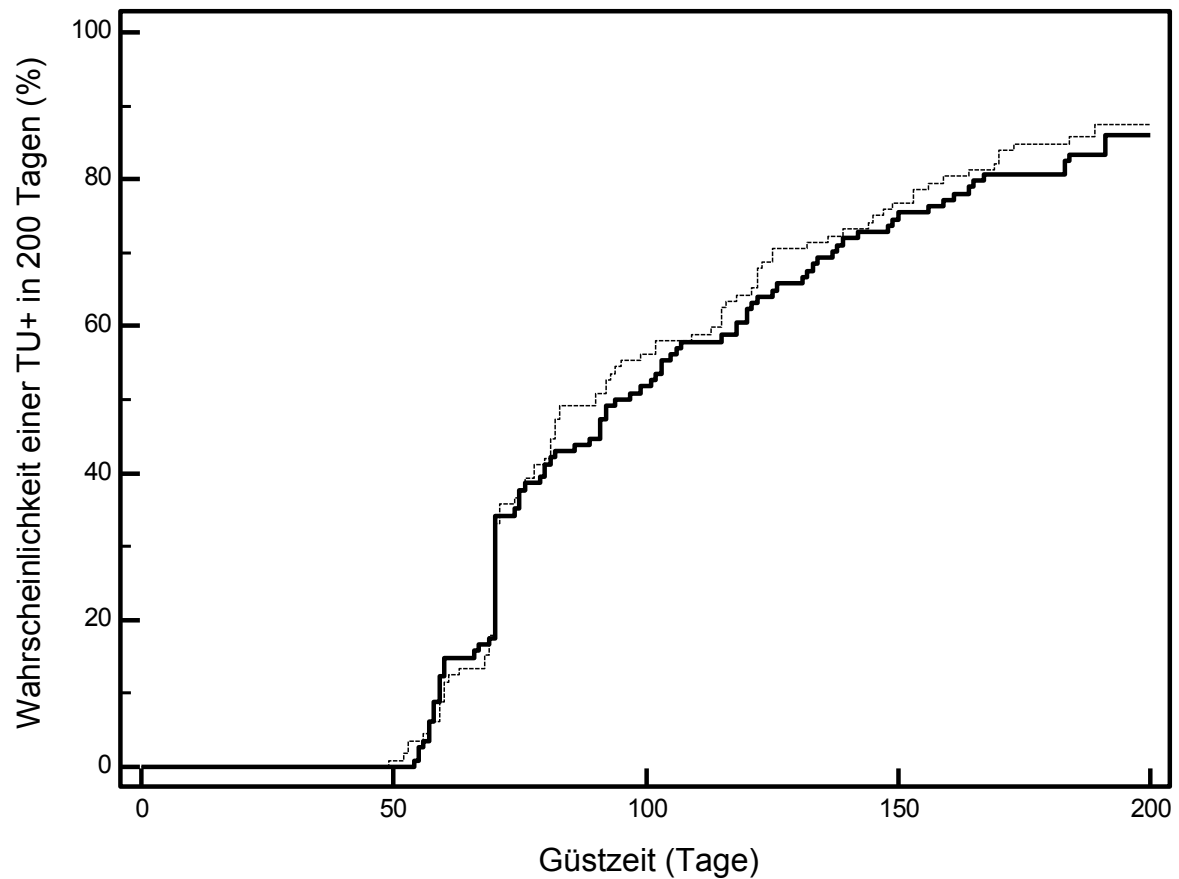


Abbildung 8. Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen für die Kontrollgruppe (-----) und die Behandlungsgruppe (-----) in der zweiten Untersuchung.

5 Diskussion

5.1 Untersuchung 1

5.1.1 Prävalenz klinischer Endometritiden

In der vorliegenden Arbeit wiesen 131 von 1.089 Kühen (12,0%) an Tag 41 (± 3) postpartum ein Vaginalsekret mit über 50% eitrigen Bestandteilen im Sinne einer klinischen Endometritis auf. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren (Dubuc et al., 2011a; Denis-Robichaud und Dubuc, 2015) überein, die ebenfalls das Metrichcek und eine vergleichbare Definition für die Einteilung klinischer Endometritiden genutzt haben. Denis-Robichaud und Dubuc (2015) fanden eine Prävalenz von 18,8% für Kühe mit klinischer Endometritis in 28 Betrieben in Nordamerika. Tatsächlich fehlen in vielen Studien genaue Angaben, nach welchen Kriterien die Einteilung von Endometritiden vorgenommen wurde. Damit ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse begrenzt (de Boer et al., 2014).

Die Tiere mit eitrigem Vaginalausfluss wurden in der vorliegenden Untersuchung trotz einer zusätzlichen Behandlung mit Cephapirin innerhalb von 200 Laktationstagen signifikant schlechter tragend ($P = 0,04$). Auch in anderen Studien hatten Tiere mit eitrigen Endometritiden (eitrigte Bestandteile $> 50\%$) eine herabgesetzte Fruchtbarkeit im Vergleich zu gesunden Tieren (LeBlanc et al., 2002b; Gilbert et al., 2005; Dubuc et al., 2011b; Giuliadori et al., 2013). In einer Studie mit 2.259 Tieren war eine intrauterine Behandlung mit 500 mg Cephapirin sowohl bei Tieren mit PVD als auch bei zytologisch nachgewiesenen Endometritiden erfolgreich ($P < 0,01$) (Denis-Robichaud und Dubuc, 2015).

Zwischen den Behandlungsgruppen konnte nur ein tendenzieller Unterschied ($P = 0,06$) hinsichtlich dem Auftreten von klinischen Endometritiden nachgewiesen werden. Gruppe III hatte eine höhere Prävalenz (15,2%) im Vergleich zu Gruppe I (11,0%) und Gruppe II (9,8%). Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg. Es ist allerdings zu beachten, dass in der vorliegenden Untersuchung Kühe mit einer klinischen Endometritis an Tag 41 (± 3) und wenn nötig wiederholt (7 Tage später) mit 500 mg Cephapirin intrauterin behandelt worden waren. Übereinstimmende Erkenntnisse aus den letzten Jahren beweisen, dass für die intrauterine Behandlung einer Endometritis eine lokale Antibiose zu empfehlen ist (LeBlanc et al., 2002b; Runciman et al., 2008; Denis-Robichaud und Dubuc, 2015). Es ist somit möglich, dass diese Behandlung einen möglichen negativen Einfluss auf

den Erstbesamungserfolg ausgeglichen hat. Es ist offensichtlich, dass eine solche Behandlung im Sinne einer Ausweichtherapie einen Kompromiss zwischen idealem Studiendesign und der Vermittelbarkeit einer Feldstudie darstellt. Ziel war es, nachhaltig negative Auswirkungen einer bestehenden Entzündung der Gebärmutter auf die Fruchtbarkeitsleistung zu vermeiden und mögliche tierschutzrelevante Aspekte für die Kühe und ökonomische Nachteile für den Milcherzeuger zu begrenzen.

5.1.2 Unterschiede bezüglich der Besamungsart

Hormonelle Programme zur terminorientierten Besamung sind geeignet, die Fruchtbarkeitsleistung in Milchviehherden zu verbessern, wenn die visuelle Brunstbeobachtung mangelhaft oder der Anteil an anovulatorischen Kühen hoch ist (Bisinotto et al., 2014). In der vorliegenden Untersuchung wurden 209 Tiere in Gruppe I (57,7%), 205 Tiere in Gruppe II (57,3%) und 248 Tiere in Gruppe III (67,2%) zur ersten Besamung terminorientiert besamt. In einer Arbeit mit Tieren aus 153 Milchviehherden in Nordamerika wurden 86% der Kühe für die erste Besamung synchronisiert und terminorientiert besamt (Caraviello et al., 2006). Vergleichbare Erhebungen stehen für Europa oder Deutschland nicht zur Verfügung. Für unsere auf einer willkürlichen Stichprobe von Betrieben beruhende Studienpopulation wird ein hoher Anteil an synchronisierten Kühen deutlich. In Betrieb 1 wurden 71,9% der Tiere terminorientiert besamt. Die 305 Tage Milchleistung von Betrieb 1 war mit 10.500 kg um etwa 1000 kg höher als in den anderen 3 Betrieben. Mit steigender Milchleistung sinken Brunst- und Duldungsdauer (Wiltbank et al., 2006). Dieser Zusammenhang kann den erhöhten Anteil an terminorientiert besamten Kühen in Betrieb 1 ($P < 0,01$) erklären. Der relative Anteil an terminorientierten Erstbesamungen war in Gruppe III höher ($P = 0,01$). Dies kann durch eine mangelhafte Brunstbeobachtung oder Brunstausprägung verursacht worden sein oder im Zusammenhang mit einem erhöhten Anteil an anovulatorischen Kühen stehen. Die Inzidenz an anovulatorischen Tieren betrug 23,3% in einer umfassenden Untersuchung mit 5.818 Tieren (Bamber et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit konnte der Anteil an anovulatorischen Kühen aus logistischen Gründen nicht erfasst werden. Somit bleibt es spekulativ, warum der Anteil an terminorientierten Erstbesamungen in Gruppe III höher war.

5.1.3 Einflussfaktoren auf den Erstbesamungserfolg

5.1.3.1 Vergleich primiparer und multiparer Tiere

Multipare Kühe hatten im Vergleich zu primiparen Kühen eine signifikant geringere Chance (OR = 0,66; $P < 0,01$) bei der ersten Besamung tragend zu werden und ein signifikant geringeres Risiko für eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen (HR = 0,75; $P < 0,01$). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Arbeiten anderer Autoren (Hendricks et al., 2006; Garcia-Ispuerto et al., 2007; Lima et al., 2009; Astiz und Fargas, 2013; Fuenzalida et al., 2015). Die Ursachen für die reduzierte Fruchtbarkeit bei multiparen Tieren sind multifaktoriell. Unter anderem haben multipare Kühe eine deutlich höhere Inzidenz von Stoffwechselerkrankungen, wie subklinische und klinische Ketose sowie Hypocalcämie. Beide Stoffwechselstörungen gehen mit einer herabgesetzten Fruchtbarkeitsleistung einher (Duffield et al., 2009; McArt et al., 2013; Suthar et al., 2013). Den Zusammenhang zwischen Laktationszahl und erhöhter Prävalenz von subklinischer Ketose konnte auch in der eigenen Untersuchung bestätigt werden. Die Häufigkeit von primiparen Tieren mit Konzentrationen von β -hydroxybutyrat über 1,0 mmol/l betrug an den Tagen 20 und 41 postpartum 3,9% beziehungsweise 6,6%. Im Vergleich waren bei den multiparen Kühen an den Tagen 20 und 41 postpartum 20,4% und 18,5% betroffen. Die Bestimmung von β -hydroxybutyrat an Tag 20 und 41 postpartum zum Nachweis einer subklinischen Ketose hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg und die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. In der Literatur sind widersprüchliche Angaben über die Auswirkung einer subklinischen Ketose auf die Fruchtbarkeit von Kühen zu finden. Einige Autoren konnten einen negativen Effekt auf die Fruchtbarkeit nachweisen (Walsh et al., 2007; Ospina et al., 2010), während dies bei anderen Autoren nicht der Fall war (McArt et al., 2012). Der in der vorliegenden Untersuchung aus logistischen Gründen gewählte Zeitpunkt für die Bestimmung der Konzentration von β -hydroxybutyrat war für die Diagnose einer subklinischen Ketose relativ spät. Die meisten Fälle treten innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Abkalben auf (McArt et al., 2012). Im Gegensatz dazu zeigt eine aktuelle Studie, dass in den ersten 42 Tagen postpartum zahlreiche Neuerkrankungen auftreten (Mahrt et al., 2015). Diese Tiere wurden bis zu sechs Mal innerhalb der 42 Tage postpartum untersucht.

5.1.3.2 Erstbesamungserfolg innerhalb der Gruppen I - III

Die Erstbesamungserfolge (Gruppe I: 34,3%, Gruppe II: 32,1%, Gruppe III: 35,7%) unterschieden sich nicht zwischen den drei Behandlungsgruppen. Damit konnte die ursprünglich formulierte Hypothese bestätigt werden. Die zwei experimentellen Behandlungsprotokolle (Gruppe II und III) sind dem bewährten Standardverfahren (Gruppe I) nicht unterlegen. Dies ermöglicht dem Landwirt und Tierarzt mehr Flexibilität bei der Integration präventive Behandlungskonzepte in das eigene Herdenmanagement zur Verbesserung der Fruchtbarkeit. Somit können arbeitsorganisatorische Erwägungen darüber entscheiden, ob Prostaglandin $F_{2\alpha}$ zweimal im Abstand von 14 Tagen eingesetzt werden soll oder an einem einzigen Tag zweimal im Abstand von 8 Stunden. Die in dieser Studie gewählte dreimalige Applikation von $PGF_{2\alpha}$ brachte keine Vorteile bezüglich der Fruchtbarkeitsleistung und ist somit nicht zu empfehlen.

Wie schon erwähnt, wiesen Tiere in Gruppe III den höchsten Anteil an Endometritiden auf. Dennoch bestanden keine Unterschiede im Erstbesamungserfolg. Hierbei gilt es ebenso zu beachten, dass alle Tiere mit einer klinischen Endometritis an Tag 41 (± 3) intrauterin mit 500 mg Cephapirin behandelt worden waren. Diese Behandlung wurde -wenn nötig- nach 7 Tagen wiederholt. In der Untersuchung von Salasel und Mokhtari (2011) konnte ein deutlich positiver Einfluss der Verabreichung von $PGF_{2\alpha}$ im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe auf die Fruchtbarkeit nachgewiesen werden. Hierbei handelte es sich aber ausschließlich um Tiere mit Geburtsproblemen und Puerperalstörungen (Dystokie, Nachgeburtsverhaltung, Zwillinge, Aborte und Uterusinfektionen). Dieser positive Einfluss von $PGF_{2\alpha}$ konnte in der vorliegenden Arbeit bei der systematischen Behandlung aller Tiere im Vergleich der Gruppe I mit Gruppe II und III nicht bestätigt werden.

Zwischen den vier Betrieben gab es keine Unterschiede hinsichtlich des Erstbesamungserfolges ($P = 0,73$). Ähnliche Arbeitsabläufe, Fütterungsrationen, Aufstallungsformen und Genetik in den vier Betrieben sind plausible Erklärungen dafür.

5.1.3.3 Einfluss von Rastzeit und Besamungsart

Auch wenn eine Beziehung zwischen der Besamungsart (spontane Brunst vs. terminorientierte Besamung) und der Rastzeit vorhanden war, konnte unter

Berücksichtigung beider Faktoren, kein Einfluss der Rastzeit auf den Erstbesamungserfolg festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu älteren Studien (Pursley et al., 1997; Tenhagen et al., 2003; Stevenson und Phatak, 2005). In diesen Arbeiten wurden Kühe mit Voranschreiten der Laktation besser tragend. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Befunde kann ich aufgrund der eigenen Daten und des einschlägigen Schrifttums nicht anbieten.

Im Erstbesamungserfolg bestanden keine Unterschiede zwischen der terminorientierten Besamung und der Besamung auf einen natürliche Brunst ($P = 0,16$). Dies deckt sich mit Ergebnissen früherer Untersuchungen von Pursley et al. (1997). Dennoch widerspricht dieses Ergebnis der weitverbreiteten Beobachtung, dass Kühe nach einer terminorientierten KB im Gegensatz zu einer Besamung auf eine natürliche Brunst schlechter tragend werden (Stevenson und Phatak, 2005). Die Besamung von Kühen in Brunst vor einem hormonellen Programm zur terminorientierten KB selektiert zunächst die fruchtbaren Kühe und erhöht damit den Anteil an subfertilen Kühen, die dann im Rahmen eines Ovulations-Protokolls terminorientiert besamt werden. Insbesondere Kühe, welche auf die erste GnRH-Gabe nicht ovulierten, hatten eine deutlich herabgesetzte Wahrscheinlichkeit in einem Ovsynch-Protokoll tragend zu werden (Vasconcelos et al., 1999). In der eigenen Untersuchung wurden alle Kühe systematisch 7 Tage nach der ersten GnRH-Gabe auf das Vorhandensein eines Gelbkörpers sonographisch untersucht, um diejenigen Kühe zu diagnostizieren, die nicht ovuliert hatten. Diese Tiere wurde dann erneut mit GnRH behandelt. Es konnte in mehreren Untersuchungen gezeigt werden, dass eine einmalige GnRH-Gabe 7 Tage vor einem Ovsynch-Protokoll einen positiven Einfluss auf die Fruchtbarkeit hat (Dewey et al., 2010; Lopes et al., 2013; Bruno et al., 2014). Diese Modifikation, dass Tiere im Ovsynch-Protokoll auf Vorhandensein eines Gelbkörpers untersucht und zum Teil nicht besamt werden, gilt es beim Vergleich des Erstbesamungserfolges zu berücksichtigen.

5.1.3.4 Einfluss des Temperatur- Feuchtigkeits- Index

Der THI zum Zeitpunkt der Besamung hatte einen signifikanten Einfluss auf den Erstbesamungserfolg ($P < 0,01$). Dieser Zusammenhang wurde bereits von anderen Autoren beschrieben (de Vries et al., 2005; Lopez-Gatius et al., 2006; De Rensis et al., 2008; Akbarabadi et al., 2014; Schuller et al., 2014). Es wurde zudem postuliert, dass Hitzestress einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei

Jung- und Altkühen ausübt (Jonsson et al., 1999). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit wie auch bei Shabankareh et al. (2010) jedoch nicht bestätigt werden.

5.1.4 Einflussfaktoren auf eine Trächtigkeit

5.1.4.1 Dystokie

Bei 177 von 1.089 Tieren (16,3%) trat eine Dystokie auf. Der Anteil von Kühen mit Schweregeburten entspricht in etwa den Ergebnissen von anderen Autoren (Mee et al., 2011). Interessanterweise hatten Schweregeburten keine Auswirkungen auf den Erstbesamungserfolg. Andere Studien wiesen dagegen einen negativen Einfluss ($P < 0,05$) einer Geburtsstörung auf die Rastzeit und den Erstbesamungserfolg nach (Fourichon et al., 2000; Gaafar et al., 2011). Die Einteilung des Schweregrades der jeweiligen Geburt durch das Betriebspersonal ist jedoch subjektiv und nur begrenzt wiederholbar. Diese Erklärung kann helfen, die abweichenden Ergebnisse zu erklären.

Eine Schweregeburt hatte jedoch negative Auswirkungen auf eine Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. Kühe mit einer Dystokie hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit bis zum 200 Laktationstag tragend zu werden als Tiere mit Eutokie ($P = 0,09$). Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit denen anderer Autoren (Santos et al., 2010; Gaafar et al., 2011).

5.1.4.2 Terminorientierte künstliche Besamung

In der vorliegenden Studie wurden Tiere, die bei der ersten Belegung terminorientiert besamt worden waren, innerhalb von 200 Tagen signifikant schlechter tragend als Tiere, welche auf eine natürliche Brunst besamt wurden. Diese Beobachtung ist insofern überraschend, da bezüglich des Erstbesamungserfolgs kein Unterschied bestand. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Rastzeit von Kühen, welche bei der ersten Besamung nach spontaner Brunst besamt worden waren, deutlich kürzer war (61,09 vs. 81,15 Tage). Demzufolge verlängerte sich der Zeitraum für die Tiere, welche spontan besamt wurden, innerhalb von 200 Laktationstagen tragend zu werden.

5.1.4.3 Trächtigkeitsergebnisse innerhalb der vier Betriebe

Zwischen den Betrieben bestanden Unterschiede hinsichtlich der kumulativen Trächtigkeitsrate. Kühe vom kleinsten Betrieb (Betrieb 4, $n = 300$ Milchkühe) hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit bis zum 200. Laktationstag tragend zu werden als Kühe von Betrieb 1 ($n = 1200$ Milchkühe; $HR = 1,37$; $P = 0,01$). Möglicherweise ist eine Brunstkontrolle nach der Besamung in einer kleineren Herde effizienter durchführbar als in einem größeren Betrieb. Umrinderer dürften somit schneller erkannt und damit die Zwischenbesamungszeiten reduziert werden.

5.1.4.4 Rastzeit

Die Rastzeit hatte in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die kumulative Trächtigkeitsrate ($P < 0,01$). Je eher die Tiere nach Ablauf der freiwilligen Wartezeit besamt wurden (kurze Rastzeit), desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass die Kühe bis zum 200. Tag postpartum tragend waren. Diese Auswertung basiert auf einer Überlebenszeitanalyse.

5.1.4.5 Trächtigkeitsergebnisse innerhalb der drei Gruppen

Ziel dieser Studie war der Vergleich von 2 zu testenden Behandlungsprotokollen mit $PGF_{2\alpha}$ (Gruppe II und III) mit einem bewährten Standardverfahren (Gruppe I). Die Tiere der drei Gruppen unterschieden sich nicht in der Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit bis zum 200. Laktationstag. Somit konnte die formulierte Arbeitshypothese der Nicht-Unterlegenheit bestätigt werden.

Die Anwendung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ dient zum einen der Behandlung von Kühen mit eitrigem Vaginalausfluss im Puerperium (Salasel und Mokhtari, 2011; Lefebvre und Stock, 2012) und zum anderen der Brunstsynchronisation (Bisinotto et al., 2014). In der Studie von Salasel und Mokhtari (2011) wurden nur Kühe mit Risikofaktoren (Schwerg Geburt, Zwillingsgeburt, Abort), beziehungsweise erkrankte Kühe (Nachgeburtshaltung, Gebärmutterentzündung) zweimal im Abstand von 8 Stunden mit $PGF_{2\alpha}$ behandelt. Gegenübergestellt wurde eine Kontrollgruppe, die mit einem Placebo behandelt worden war. In der mit $PGF_{2\alpha}$ behandelten Gruppe waren der Erstbesamungserfolg (47,7% vs. 27,6%) und die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit bis zum 150. Tag postpartum (80% vs. 66%) deutlich erhöht. Die Anzahl an Besamungen je Trächtigkeit (1,92 vs. 2,72) und die Gützeit (112 Tage vs. 144 Tage) waren reduziert. In der vorliegenden Studie wurden alle Tiere unabhängig der

Vorgeschichte mit PGF_{2α} behandelt. Dieses Behandlungsmodell wurde gewählt, weil eine zweimalige Verabreichung von PGF_{2α} von vielen Tierärzten als ein best practice Vorgehen angesehen wird. Andererseits wird die Verabreichung von Hormonen zur Aufrechterhaltung bzw. Steigerung der Fruchtbarkeit von der Mehrheit der Verbraucher als kritisch angesehen (Pieper et al., 2016). Möglicherweise hätte eine vorherige Untersuchung auf das Vorhandensein eines Gelbkörpers und daraus resultierend eine gezielte Behandlung der Tiere mit einem Gelbkörper die Ergebnisse beeinflusst (Kasimanickam et al., 2005; Wiltbank et al., 2015). Allerdings stellt eine vorherige Untersuchung nicht nur einen zusätzlichen Aufwand dar sondern führt über Fehler in der Klassifikation von Ereignissen (z.B. Schweregeburt) zu Überlagerungen von Einflüssen.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die drei Gruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit bis zum 200. Laktationstag tragend zu werden nicht. Deshalb können arbeitswirtschaftliche Überlegungen zur Wahl eines der drei Behandlungsprotokolle den Ausschlag geben. Möglich ist, dass die zweimalige Verabreichung von PGF_{2α} an einem Tag arbeitswirtschaftlich als vorteilhaft eingeschätzt wird. Um mögliche negative Auswirkungen auf die Tiergesundheit bei Kühen mit Endometritis zu vermeiden, wurde auf eine unbehandelte Kontrollgruppe in der Hauptuntersuchung verzichtet. Deshalb ist aus dieser Untersuchung keine Schlussfolgerung möglich, ob die Behandlung mit PGF_{2α} im Puerperium überhaupt einen positiven Effekt auf die Fruchtbarkeit der Tiere hat. Um dieser Frage zunächst in einer Pilotstudie mit einer vertretbaren Tierzahl nachzugehen, wurde eine zweite Untersuchung durchgeführt.

5.2 Untersuchung 2

Die Auswertung der ersten vorläufigen Ergebnisse der drei Behandlungsgruppen in Untersuchung 1 führte zu der Frage, inwiefern sich die Ergebnisse einer unbehandelten Kontrollgruppe im Vergleich zu den drei Behandlungsgruppen darstellen würden. Aus wirtschaftlichen und ethischen Gründen sollte ein Hormoneinsatz sorgfältig und kontrolliert erfolgen. Deshalb sollte in einer zusätzlichen Studie eine mit PGF_{2α} behandelte Gruppe einer unbehandelten Kontrollgruppe gegenüber gestellt werden, um vorläufige Erkenntnisse für weitere Untersuchungen zu erhalten. Da sich in der ersten Untersuchung keine Unterschiede hinsichtlich der gewählten Fruchtbarkeitsparameter zwischen den Gruppen I, II und

III ergaben, wurde bei der Behandlungsgruppe in der zweiten Untersuchung das Behandlungsprotokoll von Gruppe I gewählt. Die Tiere bekamen PGF_{2α} an Tag 20 (± 3) p.p. und Tag 34. (± 3) p.p. jeweils einmalig verabreicht (n = 112). Die Kontrollgruppe (n = 114) blieb unbehandelt. Da die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit eines Protokolls ohne Behandlung bei Untersuchung 2 ungewiss waren und der Betrieb diesbezüglich keine wirtschaftlichen Nachteile haben sollte, wurde vorerst nur eine kleine Stichprobenanzahl gewählt. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße (n = 226) und der Durchführung in nur einem Betrieb ist dieser Versuch 2 nur als Vorversuch zu werten und sollte in weiterführenden Studien mit größeren Stichprobenzahlen wissenschaftlich bestätigt werden.

5.2.1 Behandlungswürdige Tiere mit eitrigem Vaginalausfluss (> 50%)

Die Behandlungsgruppe (n = 112) und die Kontrollgruppe (n = 114) unterschieden sich nicht im Auftreten von eitrigem Vaginalausfluss (E2 und E3) zur Puerperalkontrolle an Tag 41 (± 3). In der Behandlungsgruppe zeigten 9,8% und in der Kontrollgruppe 11,4% aller aufgenommenen Tiere Anzeichen einer Endometritis. Auch in einer Feldstudie (Dubuc et al., 2011b) mit 2.178 Tieren bestand kein positiver Effekt einer zweimaligen PGF_{2α} Injektion auf das Auftreten von eitrigem Vaginalausfluss. In dieser Arbeit wurden Tiere mit einem erhöhten Risiko für Uteruserkrankungen (Schwerg Geburt, Nachgeburtshaltung) entweder mit Ceftiofur (6,6 mg/kg s.c., 24 h nach der Geburt), PGF_{2α} an Tag 35 (± 3) und Tag 49 (± 3) oder mit beiden Medikamenten behandelt. Eine unbehandelte Kontrollgruppe wurde auch berücksichtigt. Tiere mit geringem Risiko für Uteruserkrankungen bekamen entweder zweimalig PGF_{2α} oder blieben unbehandelt. Die Behandlung von Kühen mit Ceftiofur oder PGF_{2α} hatte keinen Effekt auf die Rastzeit und den Erstbesamungserfolg ($P > 0,20$).

Dies steht im Widerspruch zu anderen Ergebnissen (Salasel und Mokhtari, 2011). In diese Untersuchung wurden allerdings selektiv nur Tiere mit PGF_{2α} behandelt, die zum Zeitpunkt der Geburt Risikofaktoren aufwiesen oder später erkrankten. Die Behandlungszeitpunkte mit PGF_{2α} unterschieden sich und können eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

5.2.2 Einfluss auf verschiedene Fruchtbarkeitsparameter

Es bestanden keine Unterschiede in der Rastzeit (Behandlungsgruppe: 69,5 Tage, Kontrollgruppe: 71,1 Tage; $P > 0,20$), der Art der Besamung (Behandlungsgruppe: 76 terminorientierte KB, 36 KB auf eine natürliche Brunst, Kontrollgruppe: 83 terminorientierte KB, 31 KB auf eine natürliche Brunst; $P = 0,39$) und im Erstbesamungserfolg (Behandlungsgruppe: 49/112 Tiere, Kontrollgruppe: 52/114 Tiere; $P = 0,88$) zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe. Diese Befunde stimmen mit den Resultaten von Arbeiten anderer Autoren überein, bei denen keine Verbesserung der Fruchtbarkeit mit dem Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in der Früh-laktation nachgewiesen werden konnte (McClary et al., 1989; Dubuc et al., 2011b). Es existieren allerdings auch Studien, welche den Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Puerperium rechtfertigen (Etherington et al., 1985; Salasel und Mokhtari, 2011).

Die Stichprobe war so angelegt, dass mögliche negative Auswirkungen einerseits limitiert wurden andererseits weitere Erfahrungen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe gesammelt werden konnten. Es ergibt sich eine vorläufige Evidenz, dass der Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Puerperium keinen deutlich positiven Effekt auf die Fruchtbarkeitsleistung von Milchkühen hat.

6 Zusammenfassung

Ein ungestörtes Puerperium ist eine Voraussetzung für eine gute Fruchtbarkeit. Zwei Injektionen von PGF_{2α} im Abstand von 14 Tagen wird in der tierärztlichen Praxis zur Östrusinduktion und zur Reinigung des Uterus im Sinne eines best practice Vorgehens im Puerperium genutzt. In einer zu Beginn dieser Arbeit aktuellen Studie zeigte eine zweimalige PGF_{2α} Injektion im Abstand von 8 Stunden einen positiven Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei Tieren mit unterschiedlichen Puerperalstörungen. Ein Vergleich dieses Vorgehens mit dem üblichen best practice Protokoll ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Dafür wurden zwei Untersuchungen durchgeführt. In der ersten Untersuchung wurden zwei Behandlungsprotokolle mit Prostaglandin F_{2α} mit einem existierenden Standardprotokoll verglichen. Das Ziel dieser randomisierten Non-Inferiority-Studie war es, die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit zu untersuchen. Betrachtet wurden dabei der Erstbesamungserfolg und die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit bis zum 200. Laktationstag. Insgesamt wurden 1.286 Milchkühe in die Studie aufgenommen und randomisiert einer von drei Behandlungsgruppen zugeordnet. Tiere in Gruppe I (n = 362) erhielten PGF_{2α} im Abstand von 14 Tagen an Tag 20 (± 3) und an Tag 34 (± 3) postpartum. Kühe der Gruppe II (n = 358) bekamen zwei Injektionen von PGF_{2α} an Tag 20 (± 3) im Abstand von 8 Stunden und eine Injektion von PGF_{2α} an Tag 34 (± 3) postpartum. Die Tiere in Gruppe III (n = 369) erhielten nur an Tag 20 (± 3) postpartum zweimal im Abstand von 8 Stunden PGF_{2α}. Eine Puerperalkontrolle wurde an Tag 41 (± 3) postpartum durchgeführt. Alle Tiere mit einer Endometritis 2. (Anteil eitriger Bestandteile im Vaginalsekret über 50%) und 3. Grades (100% eitriges vaginalsekret) wurden mit 500 mg Cephapirin intrauterin behandelt, 7 Tage später erneut untersucht und gegebenenfalls nochmal behandelt. Für die abschließende Auswertung standen 1.089 Tiere (408 primipare Kühe, 37,4%; 681 multipare Kühe, 62,6%) zur Verfügung. Bei der Puerperalkontrolle an Tag 41 (± 3) waren numerisch ($P = 0,06$) mehr Tiere mit einem VDS von zwei und drei in Gruppe III (15,2%) als in Gruppe II (11,0%) und Gruppe I (9,8%). Die Behandlung mit PGF_{2α} hatte keinen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg (Gruppe I: 34,5%, Gruppe II: 33,4%, Gruppe III: 37,0%) und die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit bis zum 200. Laktationstag. Die Konzentrationen von β-hydroxybutyrat an den Tagen 20 und 41 postpartum hatten keinen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg und die Wahrscheinlichkeit einer Trächtigkeit innerhalb von 200 Laktationstagen. Der

Temperatur-Feuchte Index zum Zeitpunkt der Besamung hatte einen signifikanten Einfluss ($P < 0,01$) auf den Erstbesamungserfolg.

In der Hauptuntersuchung wurde auf eine unbehandelte Kontrollgruppe verzichtet, um mögliche negative Auswirkungen bei Tieren mit Endometritis zu vermeiden. Deshalb ist keine Aussage möglich, ob $\text{PGF}_{2\alpha}$ bei der Behandlung sowohl von kranken, als auch von gesunden Kühen im Puerperium überhaupt einen positiven Effekt auf die Fruchtbarkeit der Tiere hat. Um diese Frage zunächst in einer Pilotstudie nachzugehen, wurde eine zweite Untersuchung durchgeführt. In dieser wurde eine Behandlungsgruppe ($n = 112$), welche eine zweimalige $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion im Abstand von 14 Tagen erhielt (Tag 20 (± 3) und Tag 34 (± 3) postpartum) mit einer unbehandelten Kontrollgruppe ($n = 114$) verglichen. Interessanterweise traten keine Unterschiede bezüglich der in der Hauptuntersuchung betrachteten Fruchtbarkeitsparameter zwischen der behandelten Versuchsgruppe und unbehandelten Kontrollgruppe auf. Die Stichprobe ($n = 226$) ist jedoch zu klein um eine statistisch gesicherte Schlussfolgerung zu ziehen. Weitere Untersuchungen sind notwendig um die aufgestellten Hypothesen zu belegen.

7 Summary

Comparison of the efficacy of different treatment protocols with prostaglandin $F_{2\alpha}$ in the postpartum period of dairy cows.

An undisturbed postpartum period is required for optimum fertility of dairy cows or reproductive performance of a herd, respectively. Two injections of prostaglandin $F_{2\alpha}$ 14 days apart is considered best practice and commonly used in the dairy industry to induce estrus and cleaning of the uterus in the postpartum period. More recently a protocol implementing two $PGF_{2\alpha}$ injections 8 hours apart demonstrated a positive influence on fertility in animals suffering from multiple reproductive disorders after calving. A direct comparison with the best practice protocol, however, was not yet described in the relevant literature.

Therefore, two studies were conducted. In the main study two treatment protocols for prostaglandin $F_{2\alpha}$ were compared with the existing standard care. The objective of this randomized non-inferiority clinical trial was to compare the efficacy of 3 different prostaglandin $F_{2\alpha}$ treatment protocols as measured by pregnancy per artificial insemination (P/AI) at the first AI and time to pregnancy within 200 DIM. A total of 1.268 lactating Holstein dairy cows from 4 commercial dairy farms were allocated randomly at 3 d in milk (DIM) to 1 of 3 treatment protocols. Cows in group I ($n = 362$) received two injections of $PGF_{2\alpha}$ at 20 (± 3) and at 34 (± 3) days in milk (DIM). Cows in group II ($n = 358$) received two injection of $PGF_{2\alpha}$ at 20 (± 3) DIM at an interval of eight hours and a third injection at 34 (± 3) DIM. Cows in group III ($n = 369$) received two injections of $PGF_{2\alpha}$ at 20 (± 3) DIM at an interval of eight hours. Uterine health was examined at day 41 (± 3) postpartum. All cows with a purulent vaginal discharge score of two (i.e., > 50 per cent purulent vaginal discharge) and three (100 per cent purulent vaginal discharge) were treated with 500 mg Cephapirin intrauterine. Seven days later they were re-examined and if necessary re-treated. The final analysis included 1,089 animals (408 primiparous cows, 37,4%; 681 multiparous cows, 62.6%). At day 41 (± 3) there were more ($P = 0,06$) cows with a purulent vaginal discharge score of two and three in group III (15,2%) compared to group II (11,0%) and group I (9,8%). There was no influence of the treatment with $PGF_{2\alpha}$ P/AI for the first service (group I 34,5%, group II 33,4%, group III 37,0%) and the probability for pregnancy within 200 DIM. Similarly, there was no effect of the concentration of β -

hydroxybutyrat at days 20 and 41 postpartum on the P/AI for the first service and the risk for pregnancy within 200 DIM. There was, however, a significant influence of the temperature-humidity-index at first service on the P/AI for the first service ($P < 0,01$). The main study was performed without an untreated control group to avoid plausible negative effects on cows with purulent vaginal discharge excluding ethical issues of an untreated control group and limiting potential financial losses to the dairy farms. Due to this approach a final conclusion whether the treatment with $\text{PGF}_{2\alpha}$ has a positive influence on reproductive performance was not possible. Therefore, a second study was conducted to address this question. This trial was conducted as a pilot trial including two groups with a limited number of cows. Cows in the treatment group ($n = 112$) received two injections of $\text{PGF}_{2\alpha}$ at an interval of 14 days (day 20 (± 3) and day 40 (± 3) postpartum) and the cows in the control group ($n = 114$) remained untreated. Interestingly, there were no differences of reproductive performance between treatment group and control group. As sample size was limited (i.e. 226 cows), this study was lacking power and the results must be taken with caution. However, these results are encouraging to perform more research to corroborate the hypothesis.

8 Literaturverzeichnis

Akbarabadi, M. A., H. K. Shabankareh, A. Abdolmohammadi, M. H. Shahsavari. 2014. Effect of PGF2alpha and GnRH on the reproductive performance of postpartum dairy cows subjected to synchronization of ovulation and timed artificial insemination during the warm or cold periods of the year. *Theriogenology* 82(3): 509-516.

Astiz, S. und O. Fargas. 2013. Pregnancy per AI differences between primiparous and multiparous high-yield dairy cows after using Double Ovsynch or G6G synchronization protocols. *Theriogenology* 79(7): 1065-1070.

Azawi, O. I. 2008. Postpartum uterine infection in cattle. *Animal reproduction science* 105(3-4): 187-208.

Bamber, R. L., G. E. Shook, M. C. Wiltbank, J. E. Santos, P. M. Fricke. 2009. Genetic parameters for anovulation and pregnancy loss in dairy cattle. *Journal of dairy science* 92(11): 5739-5753.

Bisinotto, R. S., E. S. Ribeiro, J. E. Santos. 2014. Synchronisation of ovulation for management of reproduction in dairy cows. *Animal* 8 Suppl 1: 151-159.

Brick, T. A., G. M. Schuenemann, S. Bas, J. B. Daniels, C. R. Pinto, D. M. Rings, P. J. Rajala-Schultz. 2012. Effect of intrauterine dextrose or antibiotic therapy on reproductive performance of lactating dairy cows diagnosed with clinical endometritis. *Journal of dairy science* 95(4): 1894-1905.

Bruno, R. G., J. G. Moraes, J. A. Hernandez-Rivera, K. J. Lager, P. R. Silva, A. L. Scanavez, L. G. Mendonca, R. C. Chebel, T. R. Bilby. 2014. Effect of an Ovsynch56 protocol initiated at different intervals after insemination with or without a presynchronizing injection of gonadotropin-releasing hormone on fertility in lactating dairy cows. *Journal of dairy science* 97(1): 185-194.

Burton, N. R. und I. J. Lean. 1995. Investigation by meta-analysis of the effect of prostaglandin F2 alpha administered post partum on the reproductive performance of dairy cattle. *The Veterinary record* 136(4): 90-94.

Caraviello, D. Z., K. A. Weigel, P. M. Fricke, M. C. Wiltbank, M. J. Florent, N. B. Cook, K. V. Nordlund, N. R. Zwald, C. L. Rawson. 2006. Survey of management practices on reproductive performance of dairy cattle on large US commercial farms. *Journal of dairy science* 89(12): 4723-4735.

de Boer, M. W., S. J. LeBlanc, J. Dubuc, S. Meier, W. Heuwieser, S. Arlt, R. O. Gilbert, S. McDougall. 2014. Invited review: Systematic review of diagnostic tests for reproductive-tract infection and inflammation in dairy cows. *Journal of dairy science* 97(7): 3983-3999.

De Rensis, F., R. Valentini, F. Gorrieri, E. Bottarelli, F. Lopez-Gatius. 2008. Inducing ovulation with hCG improves the fertility of dairy cows during the warm season. *Theriogenology* 69(9): 1077-1082.

de Vries, A., C. Steenholdt, C. A. Risco. 2005. Pregnancy rates and milk production in natural service and artificially inseminated dairy herds in Florida and Georgia. *Journal of dairy science* 88(3): 948-956.

Denis-Robichaud, J. und J. Dubuc. 2015. Randomized clinical trial of intrauterine cephalosporin infusion in dairy cows for the treatment of purulent vaginal discharge and cytological endometritis. *Journal of dairy science* 98(10): 6856-6864.

Dewey, S. T., L. G. Mendonca, G. Lopes, Jr., F. A. Rivera, F. Guagnini, R. C. Chebel, T. R. Bilby. 2010. Resynchronization strategies to improve fertility in lactating dairy cows utilizing a presynchronization injection of GnRH or supplemental progesterone: I. Pregnancy rates and ovarian responses. *Journal of dairy science* 93(9): 4086-4095.

Dohoo, I. R., S. W. Martin, and H. Stryhn. 2009. *Veterinary Epidemiologic Research* (2nd). University of Prince Edward Island, Charlottetown, PEI, Canada.

Drillich, M., O. Beetz, A. Pftzner, M. Sabin, H. J. Sabin, P. Kutzer, H. Nattermann, W. Heuwieser. 2001. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *Journal of dairy science* 84(9): 2010-2017.

Drillich, M., A. Schröder, B. A. Tenhagen, W. Heuwieser. 2005. Wirksamkeit einer Behandlung der Retentio secundinarum beim Rind mit Prostaglandin F_{2α} in Ergänzung zu einer lokalen Antibiose. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 112: 174-179.

Dubuc, J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, J. S. Walton, S. J. LeBlanc. 2010. Risk factors for postpartum uterine diseases in dairy cows. *Journal of dairy science* 93(12): 5764-5771.

Dubuc, J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, J. S. Walton, S. J. Leblanc. 2011a. Effects of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows. *Journal of dairy science* 94(3): 1339-1346.

Dubuc, J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, J. S. Walton, S. J. Leblanc. 2011b. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science* 94(3): 1325-1338.

Duffield, T. F., K. D. Lissemore, B. W. McBride, K. E. Leslie. 2009. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *Journal of dairy science* 92(2): 571-580.

Duffield, T. F., D. Sandals, K. E. Leslie, K. Lissemore, B. W. McBride, J. H. Lumsden, P. Dick, R. Bagg. 1998. Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *Journal of dairy science* 81(11): 2866-2873.

Etherington, W. G., S. W. Martin, B. Bonnett, W. H. Johnson, R. B. Miller, N. C. Savage, J. S. Walton, M. E. Montgomery. 1988. Reproductive performance of dairy

cows following treatment with cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: a field trial. *Theriogenology* 29(3): 565-575.

Etherington, W. G., S. W. Martin, I. R. Dohoo, W. T. Bosu. 1985. Interrelationships between ambient temperature, age at calving, postpartum reproductive events and reproductive performance in dairy cows: a path analysis. *Can J Comp Med* 49(3): 254-260.

Falkenberg, U. und W. Heuwieser. 2005. [Influence of time of initiation of a prostaglandin F2alpha protocol in dairy cows with puerperal endometritis]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 112(7): 252-256.

Feldmann M., L. Brüggemeier, M. Hoedemaker. 2014. Zum Einsatz von Prostaglandin im frühen Puerperium. *Tierärztliche Umschau* 69: 375-381.

Folman, Y., M. Kaim, Z. Herz, M. Rosenberg. 1990. Comparison of methods for the synchronization of estrous cycles in dairy cows. 2. Effects of progesterone and parity on conception. *Journal of dairy science* 73(10): 2817-2825.

Fourichon, C., H. Seegers, X. Malher. 2000. Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology* 53(9): 1729-1759.

Fuenzalida, M. J., P. M. Fricke, P. L. Ruegg. 2015. The association between occurrence and severity of subclinical and clinical mastitis on pregnancies per artificial insemination at first service of Holstein cows. *Journal of dairy science* 98(6): 3791-3805.

Gaafar, H. M., M. Shamiah Sh, M. A. El-Hamd, A. A. Shitta, M. A. El-Din. 2011. Dystocia in Friesian cows and its effects on postpartum reproductive performance and milk production. *Trop Anim Health Prod* 43(1): 229-234.

Galvao, K. N., M. Frajblat, S. B. Brittin, W. R. Butler, C. L. Guard, R. O. Gilbert. 2009a. Effect of prostaglandin F2alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. *Journal of dairy science* 92(10): 4906-4913.

Galvao, K. N., L. F. Greco, J. M. Vilela, M. F. Sa Filho, J. E. Santos. 2009b. Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows. *Journal of dairy science* 92(4): 1532-1542.

Garcia-Ispuerto, I., F. Lopez-Gatius, P. Santolaria, J. L. Yaniz, C. Nogareda, M. Lopez-Bejar. 2007. Factors affecting the fertility of high producing dairy herds in northeastern Spain. *Theriogenology* 67(3): 632-638.

Gilbert, R. O., S. T. Shin, C. L. Guard, H. N. Erb, M. Frajblat. 2005. Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 64(9): 1879-1888.

Giuliodori, M. J., R. P. Magnasco, D. Becu-Villalobos, I. M. Lacau-Mengido, C. A. Risco, R. L. de la Sota. 2013. Metritis in dairy cows: risk factors and reproductive performance. *Journal of dairy science* 96(6): 3621-3631.

Grunert E. 1993. Das normale Puerperium. Grunert E., Arbeiter K. (Hrsg.): Tiergeburtshilfe. 4. Auflage. Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg, 105-109.

Haimerl, P., S. Arlt, W. Heuwieser. 2012. Evidence-based medicine: quality and comparability of clinical trials investigating the efficacy of prostaglandin F(2alpha) for the treatment of bovine endometritis. *The Journal of dairy research* 79(3): 287-296.

Haimerl, P. und W. Heuwieser. 2014. Invited review: Antibiotic treatment of metritis in dairy cows: a systematic approach. *Journal of dairy science* 97(11): 6649-6661.

Haimerl, P., W. Heuwieser, S. Arlt. 2013. Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F2alpha: a meta-analysis. *Journal of dairy science* 96(5): 2973-2987.

Hendricks, K. E., J. A. Bartolome, P. Melendez, C. Risco, L. F. Archbald. 2006. Effect of repeated administration of PGF2alpha in the early post partum period on the prevalence of clinical endometritis and probability of pregnancy at first insemination in lactating dairy cows. *Theriogenology* 65(8): 1454-1464.

Hirsbrunner, G., H. W. Burkhardt, A. Steiner. 2006. Effects of a single administration of prostaglandin F2alpha, or a combination of prostaglandin F2alpha and prostaglandin E2, or placebo on fertility variables in dairy cows 3-5 weeks post partum, a randomized, double-blind clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol* 4: 65.

Hirsbrunner, G., U. Kupfer, H. Burkhardt, A. Steiner. 1998. Effect of different prostaglandins on intrauterine pressure and uterine motility during diestrus in experimental cows. *Theriogenology* 50(3): 445-455.

Huzzey, J. M., D. M. Veira, D. M. Weary, M. A. von Keyserlingk. 2007. Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. *Journal of dairy science* 90(7): 3220-3233.

Ingvartsen, K. L. und K. Moyes. 2013. Nutrition, immune function and health of dairy cattle. *Animal* 7 Suppl 1: 112-122.

Iwersen, M., U. Falkenberg, R. Voigtsberger, D. Forderung, W. Heuwieser. 2009. Evaluation of an electronic cowside test to detect subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of dairy science* 92(6): 2618-2624.

Jeremejeva, J., T. Orro, A. Waldmann, K. Kask. 2012. Treatment of dairy cows with PGF2alpha or NSAID, in combination with antibiotics, in cases of postpartum uterine inflammation. *Acta Vet Scand* 54: 45.

Jonsson, N. N., W. J. Fulkerson, P. M. Pepper, M. R. McGowan. 1999. Effect of genetic merit and concentrate feeding on reproduction of grazing dairy cows in a subtropical environment. *Journal of dairy science* 82(12): 2756-2765.

Kaneene, J. B. und R. Miller. 1994. Epidemiological study of metritis in Michigan dairy cattle. *Vet Res* 25(2-3): 253-257.

Kasimanickam, R., T. F. Duffield, R. A. Foster, C. J. Gartley, K. E. Leslie, J. S. Walton, W. H. Johnson. 2005. The effect of a single administration of cephapirin or

cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology* 63(3): 818-830.

Kendall, P. und J. Webster. 2009. Season and physiological status affects the circadian body temperature of dairy cows. *Livest Sci* 125: 155-160.

LeBlanc, S. J. 2014. Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal* 8 Suppl 1: 54-63.

LeBlanc, S. J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, K. G. Bateman, G. P. Keefe, J. S. Walton, W. H. Johnson. 2002a. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science* 85(9): 2223-2236.

LeBlanc, S. J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, K. G. Bateman, G. P. Keefe, J. S. Walton, W. H. Johnson. 2002b. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *Journal of dairy science* 85(9): 2237-2249.

LeBlanc, S. J., T. Osawa, J. Dubuc. 2011. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 76(9): 1610-1618.

Lefebvre, R. C. und A. E. Stock. 2012. Therapeutic efficiency of antibiotics and prostaglandin F₂α in postpartum dairy cows with clinical endometritis: an evidence-based evaluation. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice* 28(1): 79-96, ix.

Lewis, G. S. 2003. Steroidal regulation of uterine resistance to bacterial infection in livestock. *Reprod Biol Endocrinol* 1: 117.

Lima, J. R., F. A. Rivera, C. D. Narciso, R. Oliveira, R. C. Chebel, J. E. Santos. 2009. Effect of increasing amounts of supplemental progesterone in a timed artificial insemination protocol on fertility of lactating dairy cows. *Journal of dairy science* 92(11): 5436-5446.

Lindell, J. O. und H. Kindahl. 1983. Exogenous prostaglandin F2 alpha promotes uterine involution in the cow. *Acta Vet Scand* 24(3): 269-274.

Lopes, G., Jr., J. O. Giordano, A. Valenza, M. M. Herlihy, J. N. Guenther, M. C. Wiltbank, P. M. Fricke. 2013. Effect of timing of initiation of resynchronization and presynchronization with gonadotropin-releasing hormone on fertility of resynchronized inseminations in lactating dairy cows. *Journal of dairy science* 96(6): 3788-3798.

Lopez-Gatius, F., P. Santolaria, A. Martino, F. Deletang, F. De Rensis. 2006. The effects of GnRH treatment at the time of AI and 12 days later on reproductive performance of high producing dairy cows during the warm season in northeastern Spain. *Theriogenology* 65(4): 820-830.

Machado, V. S., G. Oikonomou, E. K. Ganda, L. Stephens, M. Milhomem, G. L. Freitas, M. Zinicola, J. Pearson, M. Wieland, C. Guard, R. O. Gilbert, R. C. Bicalho. 2015. The effect of intrauterine infusion of dextrose on clinical endometritis cure rate and reproductive performance of dairy cows. *Journal of dairy science* 98(6): 3849-3858.

Mahnani, A., A. Sadeghi-Sefidmazgi, V. E. Cabrera. 2015. Consequences and economics of metritis in Iranian Holstein dairy farms. *Journal of dairy science*.

Mahrt, A., O. Burfeind, W. Heuwieser. 2015. Evaluation of hyperketonemia risk period and screening protocols for early-lactation dairy cows. *Journal of dairy science* 98(5): 3110-3119.

Mahrt, A., O. Burfeind, R. Voigtsberger, A. Müller, W. Heuwieser. 2014. [Evaluation of a new electronic handheld meter for measurement of b-hydroxybutyric acid in dairy cows.]. *Tierarztl Prax Ausg G Nutztiere* 42(1): 5-10.

Maquivar, M. G., A. A. Barragan, J. S. Velez, H. Bothe, G. M. Schuenemann. 2015. Effect of intrauterine dextrose on reproductive performance of lactating dairy cows

diagnosed with purulent vaginal discharge under certified organic management. *Journal of dairy science* 98(6): 3876-3886.

McArt, J. A., D. V. Nydam, G. R. Oetzel. 2012. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *Journal of dairy science* 95(9): 5056-5066.

McArt, J. A., D. V. Nydam, G. R. Oetzel. 2013. Dry period and parturient predictors of early lactation hyperketonemia in dairy cattle. *Journal of dairy science* 96(1): 198-209.

McClary, D. G., M. R. Putnam, J. C. Wright, J. L. Sartin, Jr. 1989. Effect of early postpartum treatment with prostaglandin F₂alpha on subsequent fertility in the dairy cow. *Theriogenology* 31(3): 565-570.

McDougall, S. 2001. Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *New Zealand veterinary journal* 49(4): 150-158

McDougall, S., M. de Boer, C. Compton, S. J. Leblanc. 2013. Clinical trial of treatment programs for purulent vaginal discharge in lactating dairy cattle in New Zealand. *Theriogenology* 79(8): 1139-1145.

Mee, J. F., D. P. Berry, A. R. Cromie. 2011. Risk factors for calving assistance and dystocia in pasture-based Holstein-Friesian heifers and cows in Ireland. *Vet J* 187(2): 189-194.

Melendez, P., J. McHale, J. Bartolome, L. F. Archbald, G. A. Donovan. 2004. Uterine involution and fertility of holstein cows subsequent to early postpartum PGF₂alpha treatment for acute puerperal metritis. *Journal of dairy science* 87(10): 3238-3246.

Michiel, G., H. Bostedt, B. Hoffmann, K. Failing, E. Rattenberger. 1999. [Effect of a 10 day postpartum administration of a PGF₂ alpha analog at different concentrations on the course of the puerperium and fertility in dairy cows]. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere* 27(1): 16-24.

Nakao, T., A. Gamal, T. Osawa, K. Nakada, M. Moriyoshi, K. Kawata. 1997. Postpartum plasma PGF metabolite profile in cows with dystocia and/or retained placenta, and effect of fenprostalene on uterine involution and reproductive performance. *J Vet Med Sci* 59(9): 791-794.

Olliver, S. P., S. E. Murinda, B.M. Jayarao. 2011. Impact of antibiotic use in adult dairy cows on antimicrobial resistance of veterinary and human pathogens: a comprehensive review. *Foodborne Pathog Dis* 8(3): 337-355.

Oltenu, P. A., J. H. Britt, R. K. Braun, R. W. Mellenberger. 1983. Relationships among type of parturition, type of discharge from genital tract, involution of cervix, and subsequent reproductive performance in Holstein cows. *Journal of dairy science* 66(3): 612-619.

Ospina, P. A., D. V. Nydam, T. Stokol, T. R. Overton. 2010. Associations of elevated nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. *Journal of dairy science* 93(4): 1596-1603.

Paisley, L. G., W. D. Mickelsen, P. B. Anderson. 1986. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology* 25(3): 353-381.

Petersson, K. J., B. Berglund, E. Strandberg, H. Gustafsson, A. P. F. Flint, J. A. Woolliams, M. D. Royal. 2007. Genetic Analysis of Postpartum Measures of Luteal Activity in Dairy Cows. *Journal of dairy science* 90(1): 427-434.

Pleticha, S., M. Drillich, W. Heuwieser. 2009. Evaluation of the Metricheck device and the gloved hand for the diagnosis of clinical endometritis in dairy cows. *Journal of dairy science* 92(11): 5429-5435.

Pieper, L., M. G. Doherr, W. Heuwieser. 2016. Consumers' attitudes about milk quality and fertilization methods in dairy cows in Germany. *Journal of dairy science*

Poyser, N. L. 1995. The control of prostaglandin production by the endometrium in relation to luteolysis and menstruation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 53(3): 147-195.

Pursley, J. R., M. C. Wiltbank, J. S. Stevenson, J. S. Ottobre, H. A. Garverick, L. L. Anderson. 1997. Pregnancy rates per artificial insemination for cows and heifers inseminated at a synchronized ovulation or synchronized estrus. *Journal of dairy science* 80(2): 295-300.

Rajala, P. J. und Y. T. Grohn. 1998. Effects of dystocia, retained placenta, and metritis on milk yield in dairy cows. *Journal of dairy science* 81(12): 3172-3181.

Ribeiro, E. S., G. Gomes, L. F. Greco, R. L. Cerri, A. Vieira-Neto, P. L. Monteiro, Jr., F. S. Lima, R. S. Bisinotto, W. W. Thatcher, J. E. Santos. 2016. Carryover effect of postpartum inflammatory diseases on developmental biology and fertility in lactating dairy cows. *Journal of dairy science* 99(3): 2201-2220.

Roine, K. und H. Saloniemi. 1978. Incidence of some diseases in connection with parturition in dairy cows. *Acta Vet Scand* 19(3): 341-353.

Rollin, E., R. D. Berghaus, P. Rapnicki, S. M. Godden, M. W. Overton. 2010. The effect of injectable butaphosphan and cyanocobalamin on postpartum serum beta-hydroxybutyrate, calcium, and phosphorus concentrations in dairy cattle. *Journal of dairy science* 93(3): 978-987.

Runciman, D. J., G. A. Anderson, J. Malmo. 2009. Comparison of two methods of detecting purulent vaginal discharge in postpartum dairy cows and effect of intrauterine cephalosporin on reproductive performance. *Australian veterinary journal* 87(9): 369-378.

Runciman, D. J., G. A. Anderson, J. Malmo, G. M. Davis. 2008. Effect of intrauterine treatment with cephalosporin on the reproductive performance of seasonally calving

dairy cows at risk of endometritis following periparturient disease. *Australian veterinary journal* 86(7): 250-258.

Salasel, B. und A. Mokhtari. 2011. Effect of early postpartum PGF₂alpha treatment on reproductive performance in dairy cows with calving and puerperal traits. *Theriogenology* 76(9): 1723-1729.

Santos, J. E., R. S. Bisinotto, E. S. Ribeiro, F. S. Lima, L. F. Greco, C. R. Staples, W. W. Thatcher. 2010. Applying nutrition and physiology to improve reproduction in dairy cattle. *Soc Reprod Fertil Suppl* 67: 387-403.

Schuller, L. K., O. Burfeind, W. Heuwieser. 2013. Short communication: Comparison of ambient temperature, relative humidity, and temperature-humidity index between on-farm measurements and official meteorological data. *Journal of dairy science* 96(12): 7731-7738.

Schuller, L. K., O. Burfeind, W. Heuwieser. 2014. Impact of heat stress on conception rate of dairy cows in the moderate climate considering different temperature-humidity index thresholds, periods relative to breeding, and heat load indices. *Theriogenology* 81(8): 1050-1057.

Shabankareh, H. K., M. Zandi, M. Ganjali. 2010. First service pregnancy rates following post-AI use of HCG in Ovsynch and Heatsynch programmes in lactating dairy cows. *Reprod Domest Anim* 45(4): 711-716.

Sheldon, I. M., J. Cronin, L. Goetze, G. Donofrio, H. J. Schuberth. 2009. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod* 81(6): 1025-1032.

Sheldon, I. M. und H. Dobson. 2004. Postpartum uterine health in cattle. *Animal reproduction science* 82-83: 295-306.

Sheldon, I. M., G. S. Lewis, S. LeBlanc, R. O. Gilbert. 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65(8): 1516-1530.

Sheldon, I. M. und D. E. Noakes. 1998. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *The Veterinary record* 142(21): 575-579.

Sheldon, I. M., D. E. Noakes, A. N. Rycroft, D. U. Pfeiffer, H. Dobson. 2002. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction* 123(6): 837-845.

Sordillo, L. M. und W. Raphael. 2013. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 29(2): 267-278.

Stevenson, J. S. und A. P. Phatak. 2005. Inseminations at estrus induced by presynchronization before application of synchronized estrus and ovulation. *Journal of dairy science* 88(1): 399-405.

Stevenson, J. S. und A. P. Phatak. 2010. Rates of luteolysis and pregnancy in dairy cows after treatment with cloprostenol or dinoprost. *Theriogenology* 73(8): 1127-1138.

Suthar, V. S., J. Canelas-Raposo, A. Deniz, W. Heuwieser. 2013. Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. *Journal of dairy science* 96(5): 2925-2938.

Tenhagen, B. A., C. Vogel, M. Drillich, G. Thiele, W. Heuwieser. 2003. Influence of stage of lactation and milk production on conception rates after timed artificial insemination following Ovsynch. *Theriogenology* 60(8): 1527-1537.

Thurmond, M. C., C. M. Jameson, J. P. Picanso. 1993. Effect of intrauterine antimicrobial treatment in reducing calving-to-conception interval in cows with endometritis. *J Am Vet Med Assoc* 203(11): 1576-1578.

Urton, G., M. A. von Keyserlingk, D. M. Weary. 2005. Feeding behavior identifies dairy cows at risk for metritis. *Journal of dairy science* 88(8): 2843-2849.

Vasconcelos, J. L., R. W. Silcox, G. J. Rosa, J. R. Pursley, M. C. Wiltbank. 1999. Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactating dairy cows. *Theriogenology* 52(6): 1067-1078.

Walsh, R. B., J. S. Walton, D. F. Kelton, S. J. LeBlanc, K. E. Leslie, T. F. Duffield. 2007. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *Journal of dairy science* 90(6): 2788-2796.

Westermann, S., M. Drillich, T. B. Kaufmann, L. V. Madoz, W. Heuwieser. 2010. A clinical approach to determine false positive findings of clinical endometritis by vaginoscopy by the use of uterine bacteriology and cytology in dairy cows. *Theriogenology* 74(7): 1248-1255.

Williams, E. J., D. P. Fischer, D. U. Pfeiffer, G. C. England, D. E. Noakes, H. Dobson, I. M. Sheldon. 2005. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology* 63(1): 102-117.

Wiltbank, M., H. Lopez, R. Sartori, S. Sangsritavong, A. Gumen. 2006. Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. *Theriogenology* 65(1): 17-29.

Wiltbank, M. C., G. M. Baez, F. Cochrane, R. V. Barletta, C. R. Trayford, R. T. Joseph. 2015. Effect of a second treatment with prostaglandin F₂α during the Ovsynch protocol on luteolysis and pregnancy in dairy cows. *Journal of dairy science* 98(12): 8644-8654.

Wright, P. J. und J. Malmo. 1992. Pharmacologic manipulation of fertility. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 8(1): 57-89.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Wolfgang Heuwieser für die Überlassung dieses interessanten und sehr praxisnahen Themas. Insbesondere danke ich ihm für die hervorragende und liebevolle Betreuung sowie die stets zeitnahen Korrekturen. Sein Enthusiasmus und seine Motivation haben es geschafft, mich für das wissenschaftliche Arbeiten zu begeistern und solch eine Arbeit zu vollenden.

Ein ausdrückliches Dankeschön gebührt Herrn Dr. Stefan Borchardt für die direkte Betreuung, ständige Hilfe und Motivation in allen Belangen dieser Arbeit. Insbesondere für die unermüdliche und freundliche Beratung bei der statistischen Datenaufbereitung.

Dr. Matthias Matzke danke ich für die zur Verfügung gestellten Möglichkeiten und Freiräume um sowohl die Untersuchungen als auch das Verfassen dieser Arbeit im Praxisalltag zu bewerkstelligen.

Ein großer Dank gilt den Geschäftsführern der landwirtschaftlichen Betriebe, Herrn Roman Reincke von der Bauerngesellschaft Wiesenau, Herrn Jochen Mangelsdorf von der Mangelsdorf und Perlitz Birkholz GbR, Herrn Detlef Kötschau von der Agrargenossenschaft Giesensdorf sowie Herrn Hannes Mesecke von der Agrargenossenschaft Tauche eG für das entgegengebrachte Vertrauen und die Ermöglichung, eine derartige Studie unter Praxisbedingungen durchzuführen.

Den Mitarbeitern der landwirtschaftlichen Betriebe Steffi, Herrn Troschke, Frau Balzer, Silvana, Sandra, Herrn Kos und Herrn Jabs danke ich für die außerordentlich große Unterstützung im praktischen Teil dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gebührt meiner tollen Freundin Sabine für die unendliche Geduld und immer wieder aufmunternden Worte.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und den SonntagsFritzen für die ständige moralische Unterstützung bedanken.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt habe, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Berlin, den 23.05.2016

Sebastian Kregel