

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Fruchtbarkeitsmanagement bei Milchkühen

Durch ansteigende Tierzahlen in den Milcherzeugerbetrieben ändert sich auch das Aufgabengebiet der betreuenden Tierärzte in der Nutztierpraxis. Die Einzeltierbehandlung und die „Notfallmedizin“ rückt mehr in den Hintergrund (Lotthammer 1992). Die bestandsbetreuende Überwachung, das frühe Erkennen von Problemen und prophylaktisches Handeln gewinnen immer mehr an Bedeutung (Mansfeld et al. 1999). In den letzten Jahren sind verschiedene Möglichkeiten entwickelt worden, um die tierärztlichen Tätigkeiten den neuen Anforderungen anzupassen. Ein bedeutender Teil dieses Themenkomplexes ist die Reproduktionsleistung einer Herde (d.h. Fortpflanzung pro Zeiteinheit). Diese Reproduktionsleistung einer Herde ist maßgeblich abhängig von der Brunsterkennungsrate und der Konzeptionsrate (Barr 1975, Dijkhuizen et al. 1984). Es sind strategische Fruchtbarkeitsprogramme entwickelt worden (Seguin et al. 1983, Armstrong et al. 1989, Young 1989, Kristula et al. 1992, Wiltbank 1997), die individuell an die Betriebsstrukturen angepasst werden können und somit helfen sollen, wirtschaftliche Verluste durch Probleme bei der Brunsterkennung und Brunstnutzung auf ein Minimum zu reduzieren. Da das Themengebiet „Fruchtbarkeit“ nicht monokausal betrachtet werden kann, sind Mängel auch auf anderen Gebieten wie Fütterung, Haltung, Konstitution, Melktechnik, Hygiene und Aufzucht zu minimieren, um mit einem Fruchtbarkeitsprogramm den gewünschten Erfolg zu erzielen (de Kruif 1978, Brem und Kräusslich 1999).

### 2.2 Puerperium, Freiwillige Wartezeit und Rastzeit

Das Puerperium ist der Zeitraum nach dem Partus, in welchem die spezifischen, mit der Gravidität und dem Partus einhergehenden Veränderungen im weiblichen Geschlechtsapparat zurückgebildet werden und somit die funktionelle und morphologische Wiederherstellung des Zustandes vor der Trächtigkeit erreicht wird. Die Rückbildung des Uterus zur normalen nichtgraviden Größe soll am 20. Tag post partum (primipare Rinder) bis 25. Tag post partum

(pluripare Rinder) beendet sein (Grunert 1993). Aufgrund ultrasonografischer Untersuchungen wird dagegen das Ende der Uterusinvolution erst mit 40 Tagen post partum (p.p.) angegeben (Grunert 1993, Mansfeld et al. 1999).

Die erste, allerdings meist still verlaufende Brunst nach dem Abkalben wird unter guten Haltungs- und Fütterungsbedingungen bei Milchkühen, die zweimal täglich gemolken werden, bereits 14 bis 17 Tage p.p. festgestellt. Die ersten Zyklen verlaufen im Allgemeinen unregelmäßig verkürzt (Morrow et al. 1969a, Peters 1985, Savio et al. 1990).

Die Freiwillige Wartezeit (FWZ) ist die Zeitspanne p.p., in der kein Tier besamt werden soll (Ferguson und Galligan 1993, Mansfeld et al. 1999). Sie ist eine individuell vom Betrieb festgelegte Zeitspanne, die den Tieren die Möglichkeit geben soll, das Puerperium möglichst ungestört abzuschließen und sich auf die veränderte Stoffwechsellage während der Laktation einzustellen.

In verschiedenen Studien von Britt (1975), de Kruif (1975) und Kräusslich et al. (1977), konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Rastzeit (Zeit von der Kalbung bis zur ersten Besamung) und erfolgreicher Besamung besteht. Nach einer Studie von de Kruif (1978) wurden größte Trächtigkeitsraten nach erster Besamung erreicht, wenn diese etwa um den 100. Tag p.p. durchgeführt wurde. De Kruif (1992) empfahl allgemein einen Erstbesamungserfolg von 55 % in einer Herde anzustreben, ohne konkrete Möglichkeiten der Umsetzung anzugeben. Nicht vollständig abgeschlossene Regenerationsvorgänge am Uterus sowie hohe Stoffwechselbelastungen können für einen niedrigen Besamungserfolg vor dem 60. Tag p.p. verantwortlich sein (Lotthammer 1999). Als Auswirkung einer Rastzeit unter 60 Tagen wurde von Rieck und Zerobin (1985) ein verringerter Erstbesamungserfolg beschrieben. Fetrow und Blanchard (1987) empfehlen eine ideale Günstzeit (Zeit von der Kalbung bis zur erfolgreichen Besamung) von 85 Tagen.

In den ersten drei bis sechs Wochen der Laktation befindet sich die Kuh in einer negativen Energiebilanz mit der Folge einer starken Stoffwechselbelastung (Reid et al. 1983, Holtenius 1991). Das Futteraufnahmevermögen ist für die Fruchtbarkeit und Gesundheit der laktierenden Kuh in der postpartalen Zeit mitentscheidend (Stapels et al. 1990). Eine begrenzte Trockensubstanzaufnahme, eine nicht wiederkäuergerechte Fütterung und ein Energiemangel wirken sich negativ aus. Die Betrachtung dieser Aspekte zeigt, dass „biologisches“ und „ökonomisches“ Optimum der FWZ oft nicht beieinander liegen müssen (Mansfeld et al. 1999).

### 2.3 Brunstbeobachtung und Besamung

Die Brunstbeobachtung sollte so oft wie möglich von einer geschulten Person in einem Betrieb durchgeführt werden, ohne dass neben der Brunstbeobachtung noch andere Tätigkeiten zu erledigen sind. Die Brunstbeobachtung und die korrekte Brunsterkennung beeinflussen die Reproduktionsleistung einer Herde maßgeblich (Barr 1975, Heuwieser und Mansfeld 1995, Nebel und Jobst 1998). Bei einer Herdengröße von etwa 100 Tieren sollte die Brunstbeobachtung mindestens zweimal täglich für 20 bis 30 Minuten durchgeführt werden. Eine Verlängerung der Beobachtungszeiten auf mehr als 30 Minuten steigert die Brunsterkennungsrate nicht wesentlich. Wird aber die Beobachtungshäufigkeit auf drei bis vier mal pro Tag erhöht, kann dadurch die Brunsterkennungsrate noch gesteigert werden (Heuwieser und Mansfeld 1995). Ziel eines guten Herdenmanagements sollte eine Brunsterkennungsrate von mehr als 70 % sein (Esselmont 1992, Ferguson und Galligan 1993).

Das sicherste Zeichen für eine „stehende Brunst“ ist der Duldungsreflex (Heuwieser und Mansfeld 1995). Nach Untersuchungen von Dransfield et al. (1998) beträgt die Zeitspanne zwischen erstem und letztem Aufsprung durchschnittlich 7,1 Stunden. In dieser Zeit werden durchschnittlich 8,5 Aufsprünge von jeweils etwa 4 Sekunden Dauer geduldet. Auch wurde etwa ein Viertel aller Brunsten hinsichtlich der Intensität als schwach (d.h. kürzer als 7 Stunden und weniger als 1,5 Duldungen pro Stunde) eingestuft. Einflussfaktoren, die die Intensität der Brunstsymptomatik nachteilig beeinflussen, sind unter anderem ein zu rutschiger Bodenbelag im Laufstall (Britt et al. 1986), zu wenig Platz für die Brunstaktivität (O'Connor 1993) und jahreszeitliche Temperaturschwankungen (Burke et al. 1996).

Brunstäuerungen sind weiter abhängig von der Tageszeit und den Arbeiten im Stall (wie tierärztliche Tätigkeiten, Fütterung, Melken). Nach Untersuchungen von de Kruif et al. (1998), Hurnik et al. (1975) und Dransfield et al. (1998) rindern 70 % der Kühe zwischen 18.00 Uhr und 6.00 Uhr respektive 19.00 Uhr und 7.00 Uhr.

Zur Kontrolle der Genauigkeit der Brunstbeobachtung werden Progesterontests empfohlen. Es sollten zum Zeitpunkt der Besamung nicht mehr als 10 % der Tiere einen hohen Progesterongehalt aufweisen (Wiltbank 1998a). Eine weitere Möglichkeit, die Genauigkeit der Brunsterkennung zu überprüfen, liegt in der Betrachtung der Wiederbesamungsintervalle. Liegen 60 % bis 70 % der Wiederbesamungen im Zeitintervall von 18 bis 24 Tagen, so sind

die Tiere korrekt in Brunst erkannt worden (O'Farrell 1985, Heersche und Nebel 1994). Werden mehr als 10 % bis 15 % der besamten Tiere in einem Zeitintervall von weniger als 18 Tagen wiederbesamt, liegt ein Hinweis auf eine ungenaue Brunsterkennung vor (Busch et al. 1991, O'Connor 1993, Wiltbank 1998a).

Um die Brunsterkennung zu erleichtern, sind verschiedene technische Hilfsmittel entwickelt worden. Einige von ihnen werden an der Schwanzwurzel der Tiere angebracht, um einen stattgefundenen Aufsprung anzuzeigen. Des Weiteren wurden Schrittzähler (Pedometer) entwickelt, die die vermehrte Aktivität bei Tieren in Brunst anzeigen sollen (Kiddy 1976, Maatje et al. 1997). Weiterhin gibt es biologische Hilfsmittel, brünstige Tiere aufzufinden. Dazu zählen androgenisierte weibliche Tiere sowie Suchbullen, bei denen der Deckakt durch eine tierärztliche Operation unmöglich gemacht wurde (Grunert 1990).

Der Einsatz von Deckbullen ist umstritten, da er zu einer Stagnation des Zuchtfortschrittes führt und eine strategisch geplante zuchthygienische Untersuchung unmöglich macht. Weiterhin ist keine genaue Planung zum Trockenstellen und zur Geburt möglich, da in der Regel keine Deckdaten vorliegen. Ein Bulle in einer Kuh- oder Färsenherde stellt für das Personal ein Sicherheitsrisiko da (Diskin 1996, Wiltbank 1998a).

Die Besamung erfolgt in den meisten Betrieben nach der „Morgens - Abends“ - Faustregel, die basierend auf Untersuchungsergebnissen von Timberger und Davis (1943) entwickelt wurde. Tiere, die am Morgen in Brunst gesehen werden, sollen am Abend besamt werden. Tiere, die am Abend in Brunst gesehen werden, sollen am nächsten Morgen besamt werden. Findet die Besamung nur einmal am Tag statt, können Tiere, die ab mittags in Brunst gesehen werden, am nächsten Morgen besamt werden, bei etwa gleicher Konzeptionsrate (Nebel et al. 1994, Graves et al. 1997). Die Besamung sollte so terminiert sein, dass die Ovulation innerhalb von 24 Stunden nach der Besamung erfolgt, um befriedigende Konzeptionsraten zu erzielen (Bostedt et al. 1977). Die Ovulation sollte jedoch frühestens sechs Stunden nach der Besamung erfolgen, da die Spermien diese Zeit zur Kapazitation benötigen. Der Besamungszeitpunkt sollte in der zweiten Hälfte der Brunst liegen (O'Connor 1993). Die besten Konzeptionsergebnisse sind zu erzielen, wenn die Besamung 12 bis 20 Stunden nach Brunstbeginn erfolgt (Paufler 1973, Sachsenröder 1985). Im Falle ungenauer Angaben über den Zeitpunkt des Brunstbeginns ist es günstiger, eher zu früh als zu spät zu besamen (O'Connor 1993, Wiltbank 1998a).

## 2.4 Physiologie des Zyklus beim weiblichen Rind

### 2.4.1 Allgemeine Grundlagen

Ab der Mitte der embryonalen Entwicklung sind beim weiblichen Rinderfetus die Ovarien vollständig mit Oogonien angelegt. Die Oogonien sind in Primordialfollikeln enthalten. Das erste Follikelwachstum beginnt noch vor der Geburt (Erickson 1966, Marion et al. 1968). Zum Zeitpunkt der Geburt sind etwa 0,5 Millionen Follikel in den Ovarien vorhanden, die meisten von ihnen als Primordialfollikel und nur mikroskopisch auszumachen. Hat das Follikelwachstum begonnen, ovulieren oder atresieren die Follikel. Die überwiegende Anzahl von Follikeln atresiert. Für das Wachstum eines Primordialfollikels bis zur ovulatorischen Größe wird eine Zeit von 60 Tagen benötigt (Lussier et al. 1987). Ab einer Größe von 3 mm im Durchmesser kann das Follikelwachstum mittels Ultraschall kontrolliert werden (Lussier et al. 1987). Für das Wachstum von einer Größe von 3 mm bis zur ovulatorischen Größe von über 10 bis 12 mm benötigt der Follikel 7 Tage (Marion et al. 1968).

### 2.4.2 Die hormonelle Regulation des Zyklus

An dem ovariellen Zyklus sind sechs Hormone maßgeblich beteiligt:

Das **Gonadotropin Releasinghormon (GnRH)** ist ein Dekapeptid, welches im Hypothalamus (Area praeoptica und Nucleus arcuatus) gebildet wird und über Neurosekretion das Erfolgsorgan, den Hypophysenvorderlappen (HVL), erreicht. Hier ist es verantwortlich für die Synthese und Ausschüttung der beiden Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), die wiederum als Erfolgsorgan die Gonaden ansprechen. Eine basale Sekretion erfolgt über den gesamten Zykluszeitraum. Kurz vor der Ovulation steigt die GnRH-Ausschüttung an. GnRH hat eine Halbwertszeit (HWZ) von zwei bis acht Minuten (Grunert und Zerbe 1999).

Das **Follikel-stimulierende Hormon (FSH)** ist vor allem für das Follikelwachstum verantwortlich. Zielort sind die Thekazellen in den Ovarien. Des Weiteren wird auch das

Enzym Aromatase in den Granulosazellen durch FSH stimuliert und befähigt diese zur Östrogenproduktion. FSH hat eine HWZ von zwei bis vier Stunden (Bamberg 1987).

Das **Luteinisierende Hormon (LH)** ist für die Follikelreifung und die Ovulation verantwortlich. Für die Ovulation bedarf es eines LH-Peaks am Ende des Zyklus. Dieser löst die Ovulation des präovulatorischen Follikels aus. Die Ovulation findet ca. 28 Stunden nach dem LH-Peak statt. Des Weiteren ist LH für die Aufrechterhaltung der Östrogenbiosynthese notwendig (vorrangegangene FSH-Einwirkung vorausgesetzt). Die HWZ von LH beträgt 30 Minuten (Bamberg 1987).

**Östrogen** (v.a. 17 $\beta$ -Östradiol) wird in den Ovarien gebildet. Die Synthese ist abhängig von den Gonadotropinen FSH und LH. Der Östrogenspiegel steigt kurzzeitig früh im Zyklus und erneut zum Ende des Zyklus an. Der Östrogenspiegel ist unter anderem verantwortlich für die Verhaltensänderung in der Brunst und hat einen regulierenden Einfluss auf die GnRH-, FSH- und LH-Ausschüttung (Grunert und Zerbe 1999).

**Progesteron (P4)** wird beim Rind vor allem vom Gelbkörper gebildet. Mit der Bildung des Gelbkörpers nach der Ovulation steigt der Progesterongehalt. Nach der Luteolyse des Gelbkörpers nimmt der Progesterongehalt wieder ab. Der Progesterongehalt im Blut hat ebenfalls einen regulierenden Einfluss auf die GnRH-, FSH- und LH-Ausschüttung (Grunert und Zerbe 1999). Progesteron schafft als wichtigstes natürliches Gestagen die Voraussetzung für die Konzeption und Nidation, wirkt embryotroph und hemmt die kontraktile Aktivität des Myometriums.

**Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>**  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) wird vom Uterus gebildet und ist verantwortlich für die Luteolyse des Gelbkörpers. Die HWZ beträgt für natürliche Prostaglandine etwa 45 Sekunden (Grunert und Zerbe 1999).

Abbildung 1 zeigt schematisch die Hormonprofile im zeitlichen Verlauf des Zyklus.

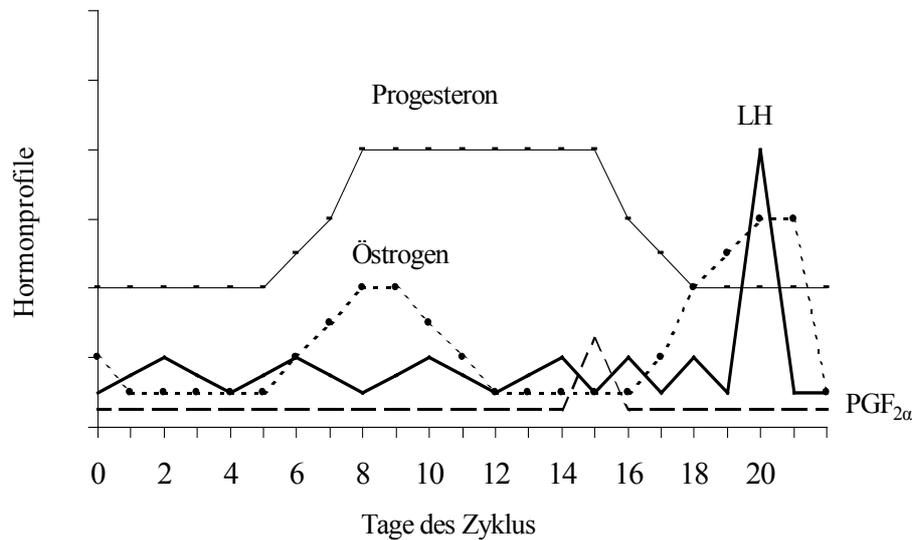


Abbildung 1: Hormonprofile im zeitlichen Verlauf des Zyklus (nach Wiltbank 1998b).

### 2.4.3 Die Follikelentwicklung und die Steuerung von FSH und LH

Die Follikelentwicklung erfolgt wellenartig. Eine Follikelwelle wird durch periodisches und synchrones Wachstum von einer Gruppe von Follikeln eingeleitet (Adams 1998). Follikelwellen sind schon bei präpubertalen Kälbern im Alter von zwei Monaten (Evans et al. 1994) und bei Milch- und Fleischrindern vor Beginn der Geschlechtsreife vorhanden (Savio et al. 1990). Follikelwellen kommen auch häufig während der Trächtigkeit vor (Ginther et al. 1996). Zu Beginn einer Follikelwelle wächst eine Follikelschar von 8 bis 41 Follikeln (Ginther et al. 1996). Die Wachstumsrate dieser Follikel ist für ein bis zwei Tage annähernd gleich. Dann beginnt die Selektion des dominanten Follikels, indem einer der Follikel sein Wachstum verstärkt fortsetzt. Der dominante Follikel hat nach seiner Selektion direkten Einfluss auf die untergeordneten Follikel (Quirk et al. 1986). Nur dieser exprimiert LH-

Rezeptoren an seinen Granulosazellen (Bodensteiner et al. 1996). Die immer vorhandene basale LH-Konzentration fördert nun ausschließlich das Wachstum des dominanten Follikels (Ginther et al. 1996). Follikelwellen beginnen etwa alle 10 Tage (Wiltbank 1998b). Während eines Zyklus finden zwei oder drei Follikelwellen statt (Sirois und Fortune 1990), wobei der dominante Follikel der letzten Welle der ovulatorische Follikel der folgenden Brunst ist (Lucy et al. 1992).

Bei zwei Follikelwellen in einem Zyklus ist am Tag 10 des Zyklus ein dominanter Follikel der ersten Welle von ovulatorischer Größe an einem Ovar herangereift. Dieser Follikel ovuliert nicht, da der zu dieser Zeit aktive Gelbkörper durch Progesterondominanz einen hemmenden Einfluss auf die Hypophyse ausübt und es somit nicht zu einem LH-Peak kommt. Der Follikel verliert seine LH-Rezeptoren (Silcox et al. 1993) und atresiert. Durch die Atresie des dominanten Follikels fällt der Östrogenspiegel. Dadurch entfällt die Hemmung der FSH-Sekretion, FSH steigt wieder an und eine neue Follikelwelle startet (Ginther et al. 1989). Weitere 10 Tage später hat der dominante Follikel dieser zweiten Follikelwelle seine ovulatorische Größe erreicht. Nun hat sich der zyklische Gelbkörper durch die luteolytische Wirkung des vom nichttragenden Uterus freigesetzten  $\text{PGF}_{2\alpha}$  zurückgebildet. Somit ist der hemmende Effekt des Progesterons auf die Hypophyse nicht mehr vorhanden. Der steigende Östrogenspiegel bewirkt am HVL eine zunehmende LH-Freisetzung. Durch die steigende Pulsationsfrequenz der LH-Freisetzung wird ein Schwellenwert überschritten. Daraufhin schüttet der Hypothalamus GnRH aus, welches zum LH-Peak und damit zur Ovulation des dominanten Follikels führt.

Das Hormon, welches mit dem Muster der Follikelwellen einhergeht, ist das Follikelstimulierende Hormon (FSH) (Sirois und Fortune 1990, Adams et al. 1992). Bis zum Zeitpunkt der Selektion des dominanten Follikels wird das Wachstum der Follikelschar durch FSH aufrecht erhalten (Adams et al. 1992). Die Östradiolkonzentration folgt präzise dem Follikelwachstum. Der steigende Östrogenspiegel hemmt wiederum die FSH-Ausschüttung aus dem HVL. Die nun abfallende FSH-Konzentration führt zur Stagnation des Wachstums der Follikelschar (Ginther et al. 1996, Wiltbank 1997). Die genauen Regulationsmechanismen, die die Steuerung der FSH-Konzentration regeln, konnten noch nicht eindeutig geklärt werden (Ginther et al. 1996). Außer den oben genannten Hormonen spielen noch eine Reihe endokriner Regelfaktoren wie Aktivine und Inhibine eine wichtige Rolle bei der Zyklusregulation.

In der Literatur sind die Auffassungen über die Häufigkeit von zwei oder drei Follikelwellen innerhalb eines Zyklus unterschiedlich. So fanden Sirois und Fortune (1988) sowie Savio et al. (1988) in über 80 % der untersuchten Zyklen bei Färsen drei Follikelwellen. Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen von Ginther et al. (1989), welche in über 80 % der untersuchten Zyklen bei Kühen zwei Follikelwellen nachwiesen. Bei einem Zyklus mit zwei Follikelwellen startet die erste am Tag der Ovulation, die zweite am Tag 10 des Zyklus. Bei Zyklen mit drei Follikelwellen beginnt zusätzlich eine dritte Follikelwelle am Tag 16 des Zyklus. Die Luteolyse des zyklischen Gelbkörpers beginnt bei zwei Follikelwellen am Tag 17 und bei Zyklen mit drei Follikelwellen am Tag 20 (Kastelic und Ginther 1991). Zwei Follikelwellen führen zu einer Zykluslänge von 20 Tagen, drei zu einer Zykluslänge von 23 Tagen. Diese Erkenntnis widerlegt die allgemeine Annahme, dass der Zyklus des Rindes 21 Tage dauert (Adams 1998). Mit der Entwicklung dieses Modells sind befriedigendere Antworten über die komplexe Natur des Follikelwachstums gefunden worden (O'Conner 1992), wodurch sich erklären lässt, dass auch während der Gelbkörperphase Follikel an den Ovarien zu palpieren sind. Weiter wird deutlich, warum bei einer Brunstsynchronisation mittels  $\text{PGF}_{2\alpha}$  der Zeitpunkt der induzierten Brunst sehr variabel ist. Er ist abhängig vom Status der Follikelwelle zum Zeitpunkt der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion (Kastelic und Ginther 1991).

Bei Hochleistungskühen spielt die Milchleistung und der dadurch bedingte Energiemangel in der frühen postpartalen Phase für die Ovarfunktion eine bedeutende Rolle. Bei einem länger anhaltenden Energiemangel fällt der Blutglukosespiegel stark ab. Zwischen der Regulation des Energiestoffwechsels und dem neuroendokrinen System bestehen Rückkopplungsmechanismen, von denen angenommen wird, dass die aus einem längeren energetischen Defizit resultierende Hypoglykämie die Synthese von gonadotropen Hormonen beeinträchtigt (Ruttler und Randel 1984, Kolb und Elze 1995). Durch eine möglichst bedarfsgerechte Fütterung in allen Stadien der Laktation und Gravidität können negative Beziehungen vermindert und die kritische Leistungsgrenze nach oben verschoben werden (Ostermann 1977, Lotthammer 1979b, Butler und Smith 1989).

Abbildung 2 zeigt die schematische Darstellung der FSH-Sekretion am Beispiel eines Zyklus mit zwei Follikelwellen.

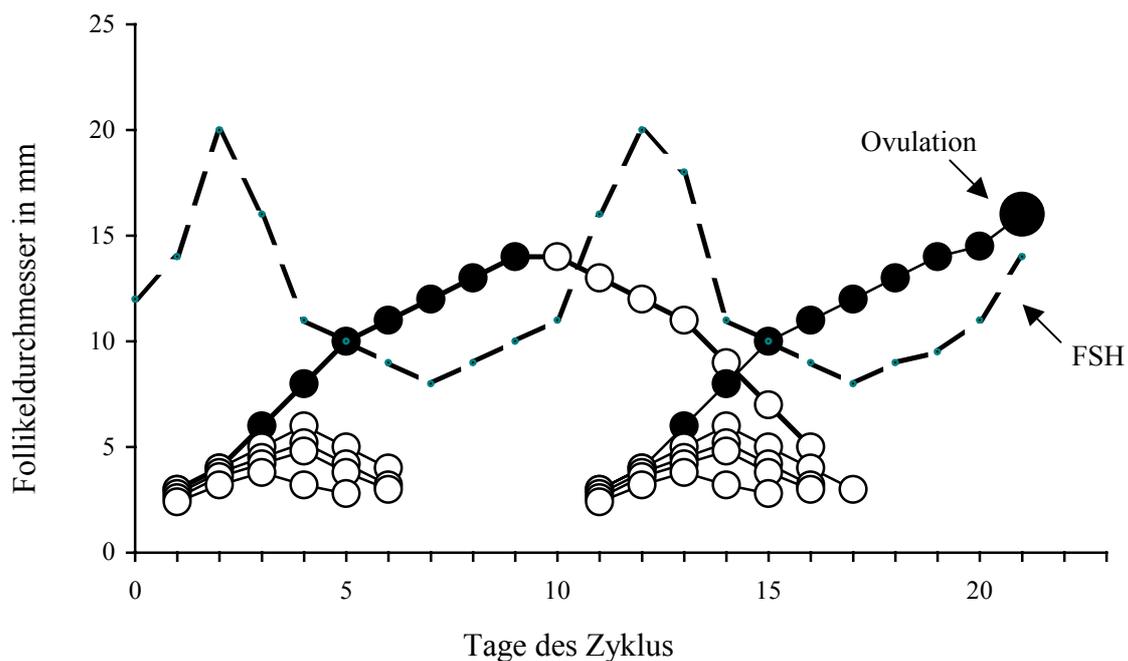


Abbildung 2: Biphasische Follikeldynamik im Verlauf des Zyklus und Muster der FSH-Freisetzung (modifiziert nach Adams et al. 1992).

Zusammengefasst kann das Follikelwachstum in 4 Phasen eingeteilt werden. Die erste Phase ist gonadotropinunabhängig bis zu einer Größe der Follikel von etwa 3 mm. Danach ist das Follikelwachstum FSH-abhängig bis zu einer Größe von 10 mm. In der dritten Phase wird das Wachstum des dominanten Follikels durch die pulsatile LH-Ausschüttung reguliert, während die anderen Follikel atresieren. Der dominante Follikel erreicht seine ovulatorische Größe. Die Ovulation findet in der vierten Phase nur statt, wenn es zu einem LH-Peak kommt.

## 2.5 Strategische Fruchtbarkeitsprogramme

### 2.5.1 Einsatz von Progesteron und Östrogen

Progesteron wird vom Gelbkörper gebildet und verhindert die Ovulation eines dominanten Follikels. Aus dieser Erkenntnis sind Fruchtbarkeitsprogramme entwickelt worden, die eine Zyklussynchronisation ermöglichen, wenn der Progesteronwert über eine längere Zeit

aufrechterhalten bleibt. Die Fertilität war nach der Anwendung dieser Programme aber gering (Hansel et al. 1961, Wiltbank et al. 1965, Hansel et al. 1966, Wagner et al. 1968, Woody und Pierce 1974). Dies lag vor allem daran, dass physiologische Progesteronwerte im Blut (durch einen funktionalen Gelbkörper sezerniert), im Gegensatz zu denen aus exogen zugeführtem Progesteron resultierenden, wesentlich höher liegen. Durch exogenes Progesteron ist die basale LH-Freisetzung nicht blockiert (Sanchez et al. 1995), wodurch das Wachstum des dominanten Follikels nicht gehemmt wird (persistierender Follikel). Bei persistierenden Follikeln ist die Fertilität deutlich geringer, wenn sie in der darauffolgenden Brunst ovulieren (Revah und Butler 1996). Bei physiologischen Progesterongehalten im Blut atresiert der dominante Follikel aufgrund der Hemmung der basalen LH-Freisetzung. Durch den nun folgenden Östrogenabfall wird erneut FSH aus der Hypophyse frei. Es beginnt eine neue Follikelwelle. Der dominante Follikel dieser Welle weist eine normale Fertilität auf.

In den 60er und 70er Jahren konnte gezeigt werden, dass die Zeit der Progesteronsubstitution auf neun Tage verkürzt werden kann, wenn zu Beginn der Progesteronbehandlung Östradiol verabreicht wird (Wiltbank und Kasson 1968, Wiltbank et al. 1971, Woody und Abenes 1975). Durch eine Gabe von mindestens 5 mg Östrogen (estradiol-valerate) wurde ein vorhandener Gelbkörper zur Luteolyse gebracht (Wiltbank et al. 1961). Durch diese Kombination wurden vergleichbare Besamungserfolge erreicht wie nach einer spontanen Brunst (Wiltbank und Kasson 1968, Wiltbank et al. 1971, Woody und Abenes 1975). Möglichkeiten, diese Kombinationen anzuwenden, bietet die PRID<sup>®</sup>-Spirale (progesteron-release-intravaginal-device). Der Grund für die vergleichbare Fruchtbarkeit nach Kombination von Progesteron und Östrogen liegt nicht nur in der luteolytischen Wirkung des Östrogens, sondern auch in einer Hemmung der FSH-Ausschüttung und einer folgenden Atresie der Follikel. Durch eine Injektion von 5 mg Östradiol wird das Follikelwachstum noch am Tage der Injektion durch den Abfall von FSH gestoppt (Bo et al. 1993 und 1994).

### 2.5.2 Einsatz von Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  induziert die Luteolyse des Gelbkörpers. Dadurch wird eine neue Brunst eingeleitet. Aus der Wirkung von  $PGF_{2\alpha}$  sind Programme zur Brunstsynchronisation entwickelt worden, um die Reproduktionsleistung zu verbessern. Strategische Fruchtbarkeitsprogramme zur Brunstsynchronisation mit Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  können den Zeitaufwand zur Brunstbeobachtung verringern und die Brunstnutzungsrate verbessern (Ferguson und Galligan 1993, Stolla et al. 1998, Tischer 1998, Drillich 1999, Tenhagen und Heuwieser 1999). Da bei der Brunstsynchronisation mehrere Tiere zur gleichen Zeit in Brunst kommen, sind die Brunstanzeichen deutlicher und verlängert (Olson 1993, Wiltbank 1998a). Somit wird die Brunstbeobachtung für den Landwirt erleichtert. Beim strategischen Einsatz von  $PGF_{2\alpha}$  zur Brunstsynchronisation wird einer Gruppe von Tieren zweimal im Abstand von elf (Wenzel 1991) beziehungsweise vierzehn Tagen (Ferguson und Galligan 1993) eine Dosis  $PGF_{2\alpha}$  appliziert. Durch die zweimalige Applikation können mehr als 90 % der Tiere in Brunst gebracht werden (Ferguson und Galligan 1993, Thatcher et al. 1998, Wiltbank 1998a). Eine weitere Möglichkeit ist der gezielte Einsatz von  $PGF_{2\alpha}$  bei einem aktiven Corpus luteum, welcher durch die rektale Untersuchung oder aber durch den Nachweis von Progesteron in der Milch diagnostiziert wird. Stevenson und Pursley (1994) und Braun et al. (1999) sind durch Studien zu dem Schluss gekommen, dass der alleinige Einsatz eines Milch-Progesteron-Tests keine geeignete Maßnahme ist, die Reproduktionsleistung einer Herde zu verbessern. Auf die Brunstinduktion durch  $PGF_{2\alpha}$  sprechen aber nur Tiere an, bei denen eine normale Zyklizität vorhanden ist, da die Wirkung des  $PGF_{2\alpha}$  ausschließlich auf einem ansprechbaren Gelbkörper beruht. Azyklische Tiere und Tiere mit Follikel-Theka-Zysten können mit Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  nicht in Brunst gebracht werden (Wiltbank 1997).

Tiere, die nicht sichtbar in Brunst kommen, können 72 und 96 Stunden nach der zweiten  $PGF_{2\alpha}$ -Injektion doppelt besamt werden (Tenhagen et al. 2000). Die Trächtigkeitsrate kann erhöht werden, wenn eine Doppelbesamung (im Abstand von 24 Stunden) nach Brunstbeobachtung erfolgt (Stevenson et al. 1988).

Nach Thatcher et al. (1998) kann eine erneute dritte  $PGF_{2\alpha}$ -Injektion vierzehn Tage später erfolgen, und alle nicht in Brunst gesehenen Tiere können 96 Stunden nach der dritten Injektion besamt werden. Andere Autoren (Lucy et al. 1986, Stevenson et al. 1987)

beschreiben dagegen, dass eine solche terminierte Besamung nach Brunstsynchronisation mit  $\text{PGF}_{2\alpha}$  die Fruchtbarkeitsleistung nicht verbessern konnte. Durch die Synchronisation kommen die Tiere in einem Zeitraum von zwei bis sieben Tagen nach letzter Injektion in Brunst. Der Grund für die unterschiedlichen Zeiten der Brunst liegt nach King et al. (1982) an dem Zyklusstadium zum Zeitpunkt der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation, beziehungsweise -neueren Untersuchungen zufolge- an dem Reifestadium des dominanten Follikels zur Zeit der Injektion und dem unterschiedlichen Auftreten von zwei oder drei Follikelwellen innerhalb eines Zyklus (Adams 1992).

### 2.5.3 Kombinationen von Gonadotropin Releasinghormon und Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$

Durch eine Beeinflussung der Follikelentwicklung vor der Prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  - Injektion kann das Auftreten des Brunstzeitpunktes auf ein geringeres Zeitintervall eingeschränkt werden (Fogwell et al. 1986, Wolfenson et al. 1994). Studien von Pursley et al. (1995a) und Wiltbank (1997) haben gezeigt, dass durch eine GnRH-Gabe vor der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe eine Verbesserung der Synchronisation erreicht werden kann. Follikel, die größer als 9 bis 10 mm im Durchmesser sind, ovulieren nach GnRH-Applikation unabhängig davon, ob ein funktioneller Gelbkörper vorhanden ist oder nicht (Thatcher et al. 1998).

Exogenes GnRH bewirkt die Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH aus der Hypophyse auch wenn hohe Progesteronwerte die Ausschüttung von endogenem GnRH verhindern (Conn und Crowley 1991). Die GnRH-induzierte LH-Ausschüttung führt zur Ovulation des dominanten Follikels (Sirois und Fortune 1988, Guibault et al. 1993). Wiltbank (1997) konnte zeigen, dass an den Tagen 0 bis 2 und an den Tagen 9 bis 14 des Zyklus nicht immer eine Ovulation auf eine GnRH-Gabe erfolgt. Insgesamt ovulierten 85 % der Kühe nach einer GnRH-Gabe. Die Ovulation erfolgte 24 bis 48 Stunden nach der GnRH-Injektion. Die Abnahme der Anzahl an großen Follikeln nach einer GnRH-Applikation wurde von mehreren Autoren beobachtet (Thatcher et al. 1989, Guibault et al. 1990, Macmillan und Thatcher 1991). Die bereits begonnene Atresie eines Follikels wird durch eine GnRH-Gabe nicht aufgehalten (Prescott et al. 1992, Twagiramungu et al. 1994b).

GnRH hat ebenfalls einen Effekt auf kleine und mittlere Follikel. Innerhalb von zwei Tagen nach der Injektion wird eine neue, synchronisierte Follikelwelle gestartet (Twagiramungu et

al. 1995). Verantwortlich für diese Wirkung ist die direkte FSH-Ausschüttung zwei bis vier Stunden nach der GnRH-Gabe (Chenault et al. 1990). Des Weiteren entfällt durch die Ovulation des dominanten Follikels der suppressive Effekt des Östrogens. Es kommt sekundär zur FSH-Ausschüttung (Adams et al. 1992). Unabhängig vom Zyklusstand wird durch die GnRH-Applikation eine neue Follikelwelle ausgelöst (Twagiramungu et al. 1994a). Dies führt zu einer sehr hohen Homogenität in der Follikelentwicklung innerhalb einer Gruppe behandelter Tiere. Wenn sieben Tage nach der GnRH-Gabe die Luteolyse des Gelbkörpers mittels PGF<sub>2α</sub> eingeleitet wird, kommen die so behandelten Tiere in einem relativ engen Zeitintervall in Brunst. Für Fleischrinder fanden Twagiramungu et al. (1992) eine Steigerung der Synchronisation, wenn die GnRH-Gabe sechs Tage vor der PGF<sub>2α</sub> Gabe erfolgte. Von Thatcher et al. (1998) wurden sieben Tage Abstand zwischen der GnRH-Injektion und PGF<sub>2α</sub> vorgeschlagen. Durch die Kombination von GnRH und PGF<sub>2α</sub> kann das Wachstum der Follikel an den Ovarien synchronisiert werden (Pursley et al. 1995a). Auch der LH-Peak, der die Ovulation auslöst, weist eine höhere Synchronizität auf (Sirois und Fortune 1990). Durch ein „GnRH-PGF<sub>2α</sub>-Programm“ wird das Auftreten der Brunst bei 70 % bis 83 % der Tiere auf einen Zeitraum von vier Tagen eingegrenzt (Thatcher et al. 1989).

#### 2.5.4 Ovulationssynchronisation „OvSynch“

Eine Weiterentwicklung der Kombination von GnRH und PGF<sub>2α</sub> stellt das sogenannte OvSynch-Programm dar. Hierbei wird durch eine zweite GnRH Injektion, 36 bis 48 Stunden nach der PGF<sub>2α</sub> Injektion, die Ovulation des dominanten Follikels in einer sehr engen Zeitspanne erreicht (Pursley et al. 1995a). Nach der zweiten GnRH-Injektion kommt es zur Ovulation des dominanten Follikels, teilweise ohne äußere Brunstanzeichen. Der Erstbesamungserfolg ist nach Pursley et al. (1997) vergleichbar mit Kühen, die spontan in Brunst kommen und besamt werden (37 % vs. 39 %). In einer Untersuchung von Wiltbank (1998a) konnten mit diesem Programm nur etwa 60 % bis 70 % der Ovulationen bei Färsen, aber etwa 90 % bei laktierenden Kühen synchronisiert werden. Das OvSynch-Programm soll ein effektiveres Management in Milchkuhherden ermöglichen, da alle Kühe zu einem festgelegten Zeitpunkt besamt werden können, ohne eine Brunstbeobachtung durchführen zu müssen. Der optimale Zeitpunkt der terminierten Besamung ist nach einer Studie von Pursley

et al. (1995b) 16 Stunden nach der zweiten GnRH-Gabe. In dieser Studie waren bei zweiter GnRH-Gabe und gleichzeitiger Besamung Konzeptionsraten von 37 % erreicht worden. Als die Besamung acht Stunden beziehungsweise 24 Stunden nach der zweiten GnRH-Gabe erfolgte, wurden 40 % der Tiere durch diese Besamung tragend. War die Besamung 16 Stunden nach der zweiten GnRH-Gabe durchgeführt worden, wurden 44 % der Tiere tragend. Zweiunddreißig Stunden nach der zweiten GnRH-Gabe wurden die schlechtesten Besamungserfolge mit 32 % erreicht. Es gilt als anerkannt, dass der Zyklusstand und damit der Stand der Follikelwellen zum Zeitpunkt der ersten GnRH-Injektion einen Einfluss auf die Follikelgröße und die Besamungserfolge durch die terminierte Besamung haben. Vasconcelos et al. (1999) haben diese Zusammenhänge herausgearbeitet und konnten zeigen, dass bei Kühen, die sich bei der ersten GnRH-Gabe in der Mitte des Zyklus (5.-13. Tag) befanden, die größten Trächtigkeitsraten (42 %) erreicht wurden und die ovulatorischen Follikel dabei die geringsten Durchmesser aufwiesen. Auch der Programmstart eines OvSynch-Protokolls in Relation zur letzten Kalbung und damit zur Rastzeit hat einen Einfluss auf den Erstbesamungserfolg. Der Erstbesamungserfolg in einer OvSynch-Gruppe zwischen 76 bis 100 Tage p.p. war größer als zwischen 50 bis 75 Tage p.p. (47 % vs. 35 % Pursley et al. 1997, 43,3 % vs. 26,0 % Nebel und Jobst 1998).

Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf der tierärztlichen Aktivitäten im Rahmen eines OvSynch-Programmes und die Wirkungen der applizierten Medikamente.

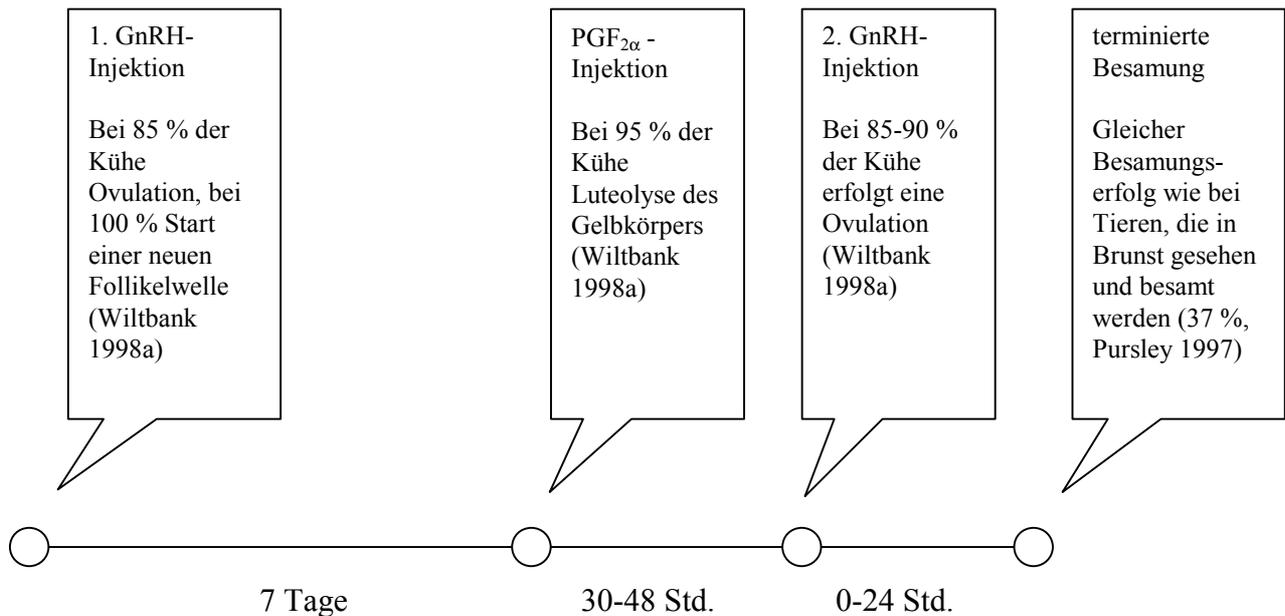


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der tierärztlichen Aktivitäten, der terminierten Besamung und der Wirkungsweisen bei einem OvSynch-Programm (nach Wiltbank 1998a).

Bei der Anwendung eines OvSynch-Programms sinkt die Rastzeit deutlich, da alle Tiere an einem in Relation zur Abkalbung vorab festgelegten Tag das erste mal besamt werden. In einem Feldversuch wurde von Pursley et al. (1997) die Effektivität des OvSynch-Programms gegenüber der herkömmlichen Methode mit Brunstbeobachtung und vereinzelt PGF<sub>2α</sub>-Einsatz getestet. Die Rastzeit (54 vs. 81 Tage) und die Gützeit (99 vs. 118 Tage) in der OvSynch-Gruppe waren deutlich geringer. Der Erstbesamungserfolg war dagegen vergleichbar (37 % vs. 39 %).

Andere Autoren haben ähnliche Erstbesamungserfolge (36,9 % - 40,0 %) verzeichnen können (Butler et al. 1995, Ferguson 1996).

Nach Pursley et al. (1997) und Wiltbank (1998a) kann bei der Durchführung eines OvSynch-Protokolls auf eine Brunstbeobachtung verzichtet werden. Dennoch wird empfohlen, eine Brunstbeobachtung um den 10. Tag und vom 18. - 25. Tag nach der terminierten Besamung als sogenannte „Umrindererkontrolle“ durchzuführen (Sobiraj et al. 1999). Durch diese Umrindererkontrolle können nicht tragend gewordene Tiere noch vor der Trächtigkeitsuntersuchung erneut wiederbelegt werden. In Betrieben mit guter Brunstbeobachtung und niedrigen Anteilen an stillbrünstigen oder azyklischen Tieren sollte nach Sobiraj und Jäkel (2000) die Anwendung eines OvSynch-Programms auf Einzeltiere

beschränkt bleiben. Die tierärztliche Fruchtbarkeitsüberwachung wird als Voraussetzung für die Anwendung eines solchen Fruchtbarkeitsregimes angesehen. Auch bei zystischen Tieren eignet sich das OvSynch-Programm zur Behandlung der ovariellen Dysfunktion, wobei die Art der zystischen Degeneration keine Rolle spielt (Wiltbank 1998b, Bartolome et al. 2000). In einer Studie von Hoedemaker et al. (1999), die in deutschen Hochleistungsherden durchgeführt wurde, ergab das OvSynch-Programm bei gutem Management keine Vorteile. Der Vorteil der Konzentrierung der Rastzeit um den 70. Tag p.p. wurde in dieser Studie durch die schlechteren Erstbesamungsergebnisse (Ovsynch 39,8 % vs. Kontrolle 54,3 %) wieder zunichte gemacht.

## 2.6 Einflussfaktoren auf die Fruchtbarkeit

In der Rinderproduktion wird die Fruchtbarkeit der weiblichen Rinder als Fruchtbarkeits- oder Reproduktionsleistung definiert (Brem und Kräusslich 1999). Es handelt sich um ein quantitatives Merkmal, das stark Umwelteinflüssen unterliegt.

Nach Lotthammer (1999) sind etwa 20 % des indirekten Leistungsmerkmals „Fruchtbarkeit“ durch genetische Veranlagung bedingt, während etwa 80 % auf Umwelteinflüsse entfallen. Da sich diese Umwelteinflüsse immer auf die gesamte Herde auswirken, sind diese als die hauptsächliche Ursache für bestandsweise auftretende Fruchtbarkeitsstörungen anzusehen.

### 2.6.1 Fütterung und Leistung

Mit steigender Milchleistung ist die energetische Versorgung der Milchkuh immer schwieriger geworden. Durch eine möglichst bedarfsgerechte Fütterung in allen Stadien der Laktation und Gravidität kann eine negative Beziehung zwischen Energiemangel und Fruchtbarkeit vermindert und die kritische Leistungsgrenze nach oben verschoben werden (Ostermann 1977, Lotthammer 1979b). Die Beziehung zwischen Milchleistung und Fruchtbarkeit ist in erster Linie eine Folge der Energiebilanz. Damit kommt dem Futteraufnahmevermögen bei hohen Milchmengenleistungen eine vorrangige Bedeutung zu. Das Futteraufnahmevermögen post partum ist entscheidend für die Fruchtbarkeit und

Gesundheit (Stapels et al. 1990). Eine Überversorgung an Energie ante partum mit der Folge von Verfettung kann sich negativ auf die Gesundheit, auf den Geburtsverlauf, den Verlauf des Puerperiums und die spätere Ovarfunktion auswirken (Morrow et al. 1969b, Morrow 1976, Lotthammer 1979a, Farries 1980, Johnson und Otterby 1981).

### 2.6.2 Puerperalkontrollen

Ein Großteil der Fruchtbarkeitsstörungen wird durch chronische Endometritiden verursacht (Dohoo et al. 1984, Miller und Dorn 1990). Die Literatur gibt Endometritisprävalenzen von 11,5 % (Etherington et al. 1984) bis 37,5 % (Tenhagen und Heuwieser 1999) an. Andere Autoren geben Werte zwischen diesen an (Bartlett et al. 1986 mit 18 %, Lee et al. 1989 mit 23 %, Tischer 1998 mit 34 %, Drillich 1999 mit 25,3 %). Da die Prävalenz von Endometritiden im Laufe der Laktation abnimmt (Bartlett et al. 1986, Metzner und Mansfeld 1992), ist ein entscheidender Faktor der Zeitpunkt nach der Abkalbung, an dem die Tiere untersucht werden. Auch die Art der Untersuchung spielt eine wichtige Rolle zur Beurteilung der Krankheitsprävalenz. Die Untersuchung vom Rektum her als alleinige diagnostische Methode wird von einigen Autoren als unzureichend beschrieben (Miller et al. 1980, Ferry 1993, Ferguson 1994, Olson 1996). Kühe mit Endometritiden haben verlängerte Gützeiten, erfordern höhere Remontierungs- sowie Tierarztkosten und verursachen dadurch erhebliche Gewinneinbußen in der Milcherzeugung (Bartlett et al. 1986, Tenhagen und Heuwieser 1999). Mangelnde Fruchtbarkeit ist der häufigste Grund für Abgänge (Esselmont und Kossaibati 1997). Durch regelmäßige Puerperalkontrollen auffälliger Tiere und ein im voraus festgelegtes Behandlungsschema können diese rechtzeitig behandelt und dadurch finanzielle Einbußen möglichst gering gehalten werden (Mansfeld et al. 1999). Der Einsatz von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  kann bei Schweregeburten im Puerperium die Endometritisinzidenz signifikant verringern (Michiel et al. 1999), jedoch ist bei ungestörtem Puerperalverlauf mit dem einmaligen Einsatz von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  im Puerperium keine Verbesserung der Herdenfruchtbarkeit zu erreichen (Macmillan et al. 1987, Morton et al. 1992).

### 2.6.3 Sterilitätskontrollen

In größeren milcherzeugenden Betrieben hat sich gezeigt, dass es sinnvoll sein kann, eine Art „Auffanglinie“ für alle Tiere eines Bestandes zu schaffen, die bis zu einem vorab festgelegten Tag nach dem Abkalben noch nicht in Brunst gesehen und besamt wurden. Diese Tiere werden dann in regelmäßigen Abständen rektal gynäkologisch untersucht, um eventuelle organische Fruchtbarkeitsstörungen behandeln zu können (Tischer 1998, Drillich 1999). Der Behandlungserfolg wird ebenfalls regelmäßig kontrolliert, bis die Tiere besamt werden. Außerdem kann die Sterilitätsuntersuchung dazu genutzt werden, eine Brunstinduktion durchzuführen oder eine Ovulationssynchronisation zu beginnen.

## 2.7 Ökonomie des Fruchtbarkeitsmanagements

Um die Ökonomie der Fruchtbarkeitsleistung einer Herde beurteilen zu können, müssen alle Kostenfaktoren, die für die Reproduktionsleistung relevant sind, betrachtet werden. Dazu zählen die offensichtlichen Kosten, die in Form von Arbeitszeit durch Besamungen, durch Aufwendungen des betreuenden Tierarztes und die eingesetzten Medikamente entstehen. Tierarzt- und Medikamentenkosten stellen aber nur einen geringen Anteil an den Gesamtkosten dar (Jakob und Distl 1997, Tenhagen et al. 1998). Demgegenüber stehen die Kosten der nicht realisierten Gewinne durch verlängerte Gützeiten und ein hoher Anteil an Remontierungskosten aufgrund von Fruchtbarkeitsstörungen oder Unfruchtbarkeit. Nach Berechnungen von Britt (1985), Dijkhuizen et al. (1985), Lotthammer (1992) und Tenhagen et al. (1998) stellen diese indirekten Verluste einen wesentlich größeren Kostenfaktor als die Tierarztkosten dar.

Ziel eines Fruchtbarkeitsmanagements sollte es sein, die wirtschaftliche Effizienz zu verbessern. Dazu zählt auf der einen Seite, die Milchleistung zu steigern und die Kälberzahl pro Zeiteinheit zu erhöhen. Auf der anderen Seite sollten Kosten eingespart werden, die im Reproduktionsbereich anfallen. Dazu zählen nicht nur die durch den Tierarzt und das Personal entstehenden Kosten, sondern auch die Kosten, die durch unfreiwillige Remontierung verursacht werden. Der peripartale Zeitraum und damit das „peripartale Management“ stehen

in einem engen Zusammenhang mit dem Gewinn eines Betriebes (Britt 1985). Von Fetrow und Blanchard (1987) wurde eine Zwischenkalbezeit von 12 Monaten empfohlen. Daraus ergibt sich eine optimale Gützeit von 85 Tagen. In der Literatur werden Kosten von 2 bis 10 DM pro Tag verlängerter Gützeit beschrieben. Dabei unterliegen die konkreten Werte starken Schwankungen, abhängig unter anderem von den aktuellen Milchpreisen, Kälberpreisen und Schlachtpreisen (Britt 1975, Dohoo et al. 1984, Dijkhuizen et al. 1985, Fetrow und Blanchard 1987, Stott und DeLorenzo 1988, Esselmont und Peeler 1993, Tenhagen und Heuwieser 1997, Tischer 1998). Die folgende Tabelle 1 gibt einige Literaturangaben für verlängerte Gützeiten und Remontierungskosten verschiedener Autoren wieder.

Tabelle 1: Literaturübersicht über Kosten für verlängerte Gützeiten und remontierte Tiere

Autor	Kosten pro Tag güt (>85)	Währung	Remontierungskosten
Britt (1975)	0,44-2,48	US Dollar	
Dohoo et al. (1984)	1,90	US Dollar	
Dijkhuizen et al. (1985)	0,62-1,7	Holl. Gulden	500
Fetrow und Blanchard (1987)	2	US Dollar	
Stott und DeLorenzo (1988)	2,14	US Dollar	
Esselmont und Peeler (1993)	3	Brit. Pfund	590
Tenhagen und Heuwieser (1997)	0 – 6,50	DM	
Tischer (1998)	8,32	DM	755