

## 2. Literatur

### 2.1 Die Plazenta des Rindes

Rinder sind höhere Säugetiere, bei denen die Reifung der Frucht in der Gebärmutter stattfindet. Dieser Prozess ist an ein fetomaternales Austauschorgan, die Plazenta, gebunden, welche verschiedene Aufgaben erfüllt (Schnorr 1996, Senger 2002).

Die Plazenta schützt die Frucht zum einen vor mechanischen Schäden, zum anderen aber auch in begrenztem Umfang vor Bakterien und Viren, um einen Abort oder Missbildungen zu verhindern (Schnorr 1996). Des Weiteren stellt die Plazenta den Stoffaustausch zwischen dem Fetus und der Mutter sicher. Durch sie werden dem Fetus benötigte Stoffe zur Verfügung gestellt und anfallende Abfallprodukte abtransportiert. Der Stofftransport erfolgt durch Diffusion, aktiven Transport und Pinozytose. Auch lösliche körperfremde Stoffe können diaplazentar in beide Richtungen übertreten (Schnorr 1996, Senger 2002). Eine weitere Funktion der Plazenta ist die Bildung verschiedener Hormone. Das für die Erhaltung der Trächtigkeit essentielle Hormon Progesteron wird beim Rind im Gelbkörper und in der Plazenta gebildet. Ebenso findet in der Plazenta die Synthese von Östrogen und weiteren Hormonen statt (Hoffmann 1993, Senger 2002).

Die Plazenta besteht aus zwei Teilen, der Plazenta fetalis und der Plazenta materna. Die Plazenta fetalis, das Chorion, entsteht nach der Mesodermbildung und Vaskularisation der Zotten. Die Vaskularisation erfolgt hauptsächlich durch den Allantoiskreislauf. Die Plazenta materna besteht aus dem Endometrium. Dieses wird durch die Hormone Östrogen und Progesteron auf die Implantation eines Keimes und die spätere Plazentation vorbereitet. Beim Rind findet die Implantation am 20. Tag nach der Befruchtung der Eizelle statt. Es kommt zu einer zentralen Implantation, bei der die Keimblase zentral im Uteruslumen liegt und durch Chorionzotten mit dem Endometrium in Verbindung tritt (Schnorr 1996).

Es bildet sich eine adeciduate Plazenta. Das heißt, dass die Gebärmutter Schleimhaut während des Geburtsprozesses fast ganz erhalten bleibt. Die Chorionzotten stecken in der Gebärmutter Schleimhaut der Karunkel und lösen sich bei der Geburt. Dadurch entstehen während der Ablösung der Nachgeburt kaum Gewebeverluste und Blutungen aus maternalen Gefäßen (Schnorr 1996).

Die Plazenta des Rindes wird als *Placenta epitheliochorialis* bezeichnet, da alle Gewebeschichten der Plazenta erhalten bleiben. Anders ist es z.B. bei Hunden oder Katzen, wo weniger Gewebsschichten zwischen dem maternalen und fetalen Plazentateil bestehen.

Beim Rind liegen zwischen maternalem und fetalem Blut als Schichten das maternale Blutgefäßendothel mit Basalmembran, das Chorionendothel und das fetale Blutgefäßendothel mit Basalmembran. Daher bleiben der fetale und maternale Kreislauf immer getrennt. Die Kapillaren liegen aber sehr dicht am Oberflächenepithel, weshalb das Bindegewebe den Stoffaustausch nicht beeinträchtigt (Schnorr 1996, Senger 2002).

Auf dem Chorion bilden sich Zottenfelder (Kotyledonen), die sich mit den Uteruskarunkeln zu Plazentomen vereinen. Die Zotten wachsen tief in die Krypten der Karunkeln ein. Die übrigen Chorionteile sind zottenfrei (Senger 2002). Man spricht von der *Semiplacanta cotyledonaria* (Strahl 1906, Rüsse 1991). Zwei Drittel der Hauptplazenta bestehen aus der *Allantoplazenta* und werden von der Allantois und dem Chorion gebildet. Ein Drittel des Chorions bleibt mit dem Amnion verbunden und bildet die *Amnioplazenta* (Schnorr 1996).

## 2.2 Physiologischer Lösungsprozess der Plazenta

Für einen physiologischen Nachgeburtsabgang ist eine ausreichende und abgeschlossene Reifung der Plazenta wichtig (Paisley et al. 1986).

Der Lösungsprozess der Plazenta des Rindes beginnt bereits während der letzten Trächtigkeitsmonate (Grunert 1983). Serotonin aus dem fetalen Blut sorgt für die Freisetzung von Kollagenasen aus den uterinen Zellen und fungiert dadurch als Startzeichen und Steuerung für den Lösungsprozess. Außerdem vermindert es den Blutfluss in der Plazenta (Jeffrey et al. 1991).

Das Bindegewebe der Plazentome wird zur Geburt hin immer stärker umgebaut. Das maternale Epithel der Krypten flacht sich ab (Schulz und Merkt 1956). In einer Studie von Sarges et al. (1998) wurde gezeigt, dass in Plazentomen von Kühen mit und ohne Nachgeburtsverhaltung weder ein qualitativer noch einer quantitativer Unterschied in dem Gehalt an Kollagenen besteht. Andere Autoren konnten jedoch zeigen, dass zum Ende der Trächtigkeit ein Umbau der Kollagenstruktur stattfindet. Bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung war dieser Umbau u.a. von Kollagen Typ I zu Typ II nicht vollendet (Sharpe et al. 1990). Resorptiv und phagozytierend tätige Diplokaryozyten werden kurz vor der Lösung durch Riesenzellen unterstützt. Weitere zelluläre Faktoren sind die einwandernden Leukozyten, die das fetale Gewebe als „fremd“ erkennen müssen. Eine zentrale Rolle in diesem Prozess scheinen die MHC-Oberflächenantigene der Zellen zu spielen (Davies et al. 2004). Durch die Östrogenisierung und den Beginn der Geburt lockert sich das Gewebe der Plazentome auf (Schulz und Merkt 1956).

Durch Uteruskontraktionen während der Geburt wechselt ständig der Druck in der Gebärmutter, es kommt abwechselnd zur Anämie und Hyperämie der fetalen Chorionzotten. Die Gewebeoberfläche verändert sich, wodurch sich die Verbindung zwischen maternalem und fetalem Anteil lockert. Bereits während der Geburt werden am Karunkelstiel erste mechanische Ablösungsprozesse sichtbar (Schulz und Merkt 1956).

Nach dem Riss der Nabelschnur entsteht eine Blutleere des fetalen Teils der Plazenta, wodurch es zur Schrumpfung der kapillären Gefäße und zur Oberflächenreduzierung kommt. Das Resultat ist eine weitere Lockerung des maternalen und des fetalen Teils. Abgeschlossen wird die Lösung der Eihäute durch weitere Gebärmutterkontraktionen nach der Geburt (Arthur 1979).

### **2.3 Definition der Nachgeburtsverhaltung**

Von einer Nachgeburtsverhaltung spricht man beim Rind, wenn die fetalen Anteile der Plazenta nicht bis spätestens 24 Stunden nach dem Geburtsvorgang aus der Gebärmutter ausgestoßen wurden (Sandals et al. 1979, Schukken et al. 1988, Bolinder et al. 1988, Heinonen und Heinonen 1989, Holt et al. 1989, Brooks 2001, Risco und Hernandez 2003, Drillich et al. 2003). Einige Autoren sprechen bereits nach 12 Stunden von einer Nachgeburtsverhaltung (Herschler und Lawrence 1984, Martin et al. 1986, Aslan et al. 1989, Borsberry und Dobson 1989, Eiler und Hopkins 1993). Über die Inzidenz der Nachgeburtsverhaltung gibt es zahlreiche unterschiedliche Angaben in der Literatur (Tabelle 1). Durchschnittlich liegt die Häufigkeit bei 8-10% (Kelton et al. 1998).

Tabelle 1: Inzidenz der Nachgeburtsverhaltung

Autor	Häufigkeit der Nachgeburtsverhaltung
Erb et al. 1985	Färsen 3,6%, Kühe 12,1%
Schukken et al. 1988	10%
Joosten et al. 1988	6,6%
Fürstenberg et al. 1989	15,9%
Esslemont und Peeler 1993	3,6%
Kelton et al. 1998	8-10%
Kurth 2001	8,3-10,2%
Beetz 2002	6,1%

## 2.4 Ätiologie der Nachgeburtsverhaltung

Die Nachgeburtsverhaltung wird als eine Allgemeinerkrankung mit uneinheitlicher Ätiologie und polyfaktoriellen Ursachen gesehen (Kudlac 1991).

Die Nachgeburtsverhaltung tritt beim Rind häufiger als bei anderen Tierarten auf. *Milchrinder* sind davon häufiger betroffenen als *Fleischrinder* (Grunert 1983). Dabei scheinen besonders Tiere mit einer gesteigerten *Milchproduktion* oder Tiere aus einer Herde mit gesteigerter Produktion ein höheres Erkrankungsrisiko zu haben (Gröhn et al. 1990, Fleischer et al. 2001). In einer früheren Studie von Erb et al. (1981) konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen Milchleistung und Nachgeburtsverhaltung festgestellt werden.

Generell haben *Erstkalbinnen* ein geringeres Risiko an einer Nachgeburtsverhaltung zu erkranken als pluripare Tiere (Romaniuk 1985, Gröhn et al. 1990, Kudlac 1991). Nach Erb et al. (1985) haben ältere Erstkalbinnen allerdings ein höheres Erkrankungsrisiko als jüngere Färsen. Besonders Kühe, bei denen *bereits einmal eine Retention der Plazenta aufgetreten* ist, haben ein höheres Risiko, erneut zu erkranken (Grunert 1983, Schukken et al. 1988).

Eine zu kurze oder zu lange *Trächtigkeitsdauer* kann sich verzögernd auf den Nachgeburtsabgang auswirken (Grunert 1984). Zu einer zu kurzen Trächtigkeitsdauer kann es z.B. durch Aborte oder Frühgeburten kommen (Grunert 1983). Dies führt durch einen unvollständigen Reifungsprozess der Plazenta zu einer Störung des Lösungsprozesses des

fetalen vom maternalen Plazententeil und verhindert eine ungestörte Ablösung der Nachgeburt (Eiler und Hopkins 1992). Eine verlängerte Trächtigkeitsdauer kann z.B. durch Erbfaktoren oder eine Aplasie oder Hypoplasie des Hypophysenvorderlappens oder der Nebenniere des Fetus bedingt sein. Auch eine Totgeburt kommt als Ursache für eine verlängerte Trächtigkeitsdauer in Frage (Grunert 1983). Die Plazentome befinden sich in diesem Fall bereits vor der Geburt in der Rückbildung. Die proliferativen Vorgänge behindern dabei den Ablösemechanismus der Nachgeburt (Grunert 1984).

Zur *Geburtseinleitung* werden beim Rind vorwiegend Glukokortikoide und PGF<sub>2α</sub> eingesetzt (Aslan et al. 1989). Es ist bekannt, dass nach einer Geburtseinleitung, besonders durch kurzwirksame Kortikosteroide, vermehrt Nachgeburtsverhaltungen auftreten (Rasmussen et al. 1996). Auslöser kann dabei ein gestörter Lösungsprozess sein, in dem die Anzahl und Aktivität der Leukozyten eine große Rolle spielen (Gunnink 1984).

Eine Nachgeburtsverhaltung tritt gehäuft nach *geburtshilflichen Eingriffen* z. B. bei Schweregeburten, Zwillingsgeburten oder der Geburt männlicher Kälber auf (Muller und Owens 1974, Bostedt und Sobiraj 1985, Kudlac 1991, Echternkamp und Gregory 1999). Dabei kommt es vor oder während der Geburt zu endogenen oder iatrogenen Traumen, die auf den Uterus einwirken. Dies führt zu einer Heparinausschüttung aus Mastzellen, einer verminderten Aktivität der Kollagenasen und dadurch zu einem gestörten Abgang der Nachgeburt (Morrione und Zairu 1964).

Tritt im Geburtsverlauf eine Torsio uteri auf oder muss ein Kaiserschnitt durchgeführt werden entsteht an *den Chorionzotten ein Ödem*. Dieses verbindet die Karunkeln fest mit den Kotyledonen und verhindert einen reibungslosen Abgang der Nachgeburt (Grunert 1983, Paisley et al. 1986). Auf ähnliche Weise wirkt sich auch eine *Hyperämie der Plazentome* z.B. nach einem zu schnellen Verschluss der Nabelarterie aus (Grunert 1983). Die Zotten der Kotyledonen werden durch die Hyperämie regelrecht in die Krypten der Karunkeln eingeklemmt, wodurch eine einfache Ablösung der Nachgeburt unmöglich wird (Grunert 1983, Paisley et al. 1986).

Bedingt durch eine *primäre und sekundäre Wehenschwäche* sowie durch eine *Hypokalzämie* kann es zu einer Uterusatonie kommen, welche die Lösung der Nachgeburt stört. Allerdings tritt dies als alleiniger Grund nur sehr selten auf, da die meisten Kühe mit Nachgeburtsverhaltung einen normalen oder sogar verstärkten Uterustonius aufweisen (Piper et al. 1978, Leidl et al. 1980b).

Auch *Allgemeinerkrankungen, Allergien, Intoxikationen und Infektionen* können einen normalen Nachgeburtsabgang verhindern. Durch sie entstehen im Rahmen einer akuten

Metritis, Plazentitis oder Kotyledonitis nekrotische Bereiche in den Kotyledonen, welche eine schnelle Ablösung der Plazenta verhindern (Grunert 1983). Als weitere Auslöser können Stressfaktoren jeglicher Art, wie z. B. zu kurze oder zu lange Trockensteherzeit, Transport, Standortwechsel, Hitze ebenso eine Nachgeburtshaltung auslösen wie *ernährungsbedingte Faktoren* (Vitamin-, Mineralstoff-, Spurenelementmangel, Mangel- oder Überernährung) (Du Bois und Williams 1980, Grunert 1983, LeBlanc et al. 2002). Des Weiteren kann auch eine Hypokalzämie das Risiko für eine Nachgeburtshaltung erhöhen (Gröhn et al. 1990). Dies tritt besonders bei älteren Kühen auf, die calciumreiches Futter vor der Geburt gefüttert bekommen (Barnouin und Chassagne 1991).

Fürstenberg et al. (1990) stellten fest, dass Tiere mit Nachgeburtshaltung in den letzten 3 Wochen vor der Geburt im Durchschnitt 1,2 kg weniger Futter aufnahmen als die Kontrolltiere. Diese *negative Energiebilanz* setzte sich auch in den ersten 3 Wochen nach der Geburt fort. Zur Geburt sollten Kühe eine Körperkondition von 3,5 BCS-Punkten aufweisen (Heuwieser und Mansfeld 1992, Metzner et al. 1993). Liegt die Körperkondition der Tiere über oder unter diesem Wert, ist ein gehäuftes Auftreten von Nachgeburtshaltungen zu beobachten (Lüpschen 1997, Markusfeld et al. 1997, Loeffler et al. 1999).

Selten kann eine Nachgeburtshaltung durch *mechanische Verengungen im Geburtskanal* auftreten. Dies wird als sekundäre Retention bezeichnet (Hindson 1976).

Leidl et al. (1980a und b) stellten in Plazentomen von Tieren mit Nachgeburtshaltung *höhere Progesteron- und niedrigere PGF<sub>2α</sub>-Werte* fest. In einer neueren Studie konnte dies allerdings nicht bestätigt werden (Wischral et al. 2001). Das vorhandene Progesteron hemmt die Kollagenaseaktivität und bedingt dadurch eine schlechtere Ablösung der Plazenta (Jeffrey 1991).

Bei Kühen mit Nachgeburtshaltung sind oft eine verringerte neutrophile *Phagozytenaktivität*, ein verringertes *Migrationsverhalten der Leukozyten* und eine verminderte Superoxidionenproduktion feststellbar (Bretzlaff 1988, Dosogne et al. 1999, Kimura et al. 2002). Kühe ab der 4. Laktation haben gegenüber Kühen in der 1. bis zur 3. Laktation eine stärker herabgesetzte Leukozytenfunktion, was eine höhere Anfälligkeit für postpartale Erkrankungen bedingt. Allerdings gab es die Leukozytenzahl insgesamt betreffend keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Tieren (Gilbert et al. 1993b). In einer Studie von Gunnink (1984) wurde bei Kühen mit Nachgeburtshaltung ein Fehlen von Leukozyten in den entnommenen Kotyledonen nachgewiesen. Ebenso war keinerlei Chemotaxis von Leukozyten gegenüber der Plazenta nachweisbar. Auch in einer anderen Studie wurde bei Tieren mit Nachgeburtshaltung im Vergleich zu Tieren mit

physiologischem Nachgeburtsabgang eine deutlich herabgesetzte chemotaktische Aktivität der Leukozyten festgestellt (Heuwieser und Grunert 1987).

## **2.5 Therapie der Nachgeburtsverhaltung**

Das Ziel einer Behandlung der Nachgeburtsverhaltung besteht darin, das Auftreten von Milchverlusten, Endometritiden, einer schlechte Fruchtbarkeitsleistung sowie tierärztlichen Kosten zu verringern (Eiler 1997). Über eine effektive Behandlung wird bereits seit längerer Zeit kontrovers diskutiert (Paisley et al. 1986). Stand der tierärztlichen Kunst sind in der Regel manuelle Abnahmeversuche, das Einlegen von Uterusstäben, eine systemische Antibiose im Fieberfall oder der Einsatz von Uterotonika.

### **2.5.1 Manuelle Nachgeburtsabnahme**

Eine manuelle Abnahme der retinierten Plazenta gilt in Deutschland seit vielen Jahren als übliche Therapie der Nachgeburtsverhaltung (Grunert 1983). Aus Sicht des Tierhalters sprechen zwei Gründe für eine Entfernung der Nachgeburt. Herabhängende Nachgeburtsteile stellen ein hygienisches Risiko für den Stall und den Melkstand da. Außerdem wird durch die Abnahme der von den Nachgeburtsteilen ausgehende üble Geruch verringert. Für das Tier stellt die manuelle Abnahme eine Entfernung von Material dar, von dem eine potentielle Infektionsgefahr ausgeht. Durch die Abnahme soll die Wahrscheinlichkeit einer Endometritis und einer verringerten Fruchtbarkeit gesenkt werden (Peters und Laven 1996).

Nach Kudlac (1991) traten bei Kühen mit vollständiger manueller Nachgeburtsabnahme weniger Zwischenfälle im Frühpuerperium auf als bei Kühen mit nur teilweiser Entfernung der Nachgeburt. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch bezüglich der Uterusinvolution, postpuerperaler Komplikationen und dem Wiedereinsetzen der Ovaritätigkeit festgestellt (Kudlac 1991). Allerdings ist es fast unmöglich die gesamte Nachgeburt zu entfernen (Dyrendahl et al. 1977, Peters und Laven 1996). Auch bei einer vorsichtigen Abnahme bleiben in der Regel Reste im Uterus zurück. Durch die Abnahme kommt es zur Bildung von Thromben, Hämatomen und Nekrosen in der Gebärmutter (Vandenplassche und Bouters 1982). Die gesetzten Traumen können erhebliche Entzündungsreaktionen verursachen, wodurch die Plazentome noch stärker aneinanderhaften (Grunert 1983). Die Manipulation in der Gebärmutter verursacht eine Schwächung der Phagozytose und verschlechtert die lokale Abwehrkraft. Dadurch wird die bakterielle Besiedlung des Uterus erleichtert (Vandenplassche und Bouters 1982, Grunert 1983, Vandenplassche 1984). Verbleiben Reste der Nachgeburt im

Uterus, besteht oft über einen längeren Zeitraum eine Endometritis (Dyrendahl et al. 1977). Nach Meinung von Eiler (1997) ist die manuelle Abnahme der Nachgeburt kontraindiziert. Durch sie traten mehr Uterusinfektionen auf als bei unbehandelten Kühen (Bolinder et al. 1988).

### **2.5.2 Lokale Therapie**

Mehr als die Hälfte der von einer Nachgeburtverhaltung betroffenen Tiere entwickeln eine Endometritis, weshalb bereits eine lokale Behandlung der Nachgeburtverhaltung sinnvoll erscheint (Sandals et al. 1979).

Eine optimale lokale Therapie sollte Bakterien aus der Gebärmutter eliminieren, die Abwehrmechanismen des Uterus nicht beeinträchtigen und keine Milch- und Fleischverluste verursachen. Die meisten eingesetzten Mittel erfüllen nur eine oder zwei dieser Kategorien. Eine optimale pharmazeutische Formulierung müsste sich im Uterus sehr schnell auflösen und unter den anaeroben Verhältnissen in der Gebärmutter wirksam bleiben. Sie müsste gut in die subendometrialen Gewebeschichten vordringen können, nur gering systemisch wirksam sein, keine Gewebeschädigungen verursachen und die physiologische Uterusflora nicht schädigen (Paisley et al. 1986).

#### **2.5.2.1 Antibiotika**

In der Regel werden zur lokalen Therapie Antibiotika eingesetzt, um das Risiko einer Endometritis und daraus resultierender Fruchtbarkeitsstörungen zu vermindern (Peters und Laven 1996). Der Nutzen einer lokalen Antibiose ist allerdings umstritten (De Bois 1982, Paisley et al. 1986, Eiler 1997). So sind alle zum Einsatz kommenden Antibiotika nicht in der Lage, den Lösungsprozess der Nachgeburt zu beschleunigen (Eiler 1997). Andere Autoren dagegen halten wiederholte uterine Antibiotikagaben bei Nachgeburtverhaltung oder anderen höhergradigen Störungen im Frühpuerperium für erforderlich, um die Entwicklung einer systemischen Gesamterkrankung (Sepsis) zu verhindern (Ahlers et al. 2000a und b). Nach Ansicht von Grunert (1983) ist eine lokale Behandlung des Uterus sogar bei allen Geburten erforderlich, bei denen es zu einer geburtshilflichen Untersuchungen oder zusätzlichen Maßnahmen kam, um aufsteigende Infektionen der Gebärmutter zu verhindern. Allerdings ist eine Keimfreiheit im Uteruslumen durch den lokalen Einsatz von Antibiotika nicht zu erreichen. Stattdessen kommt es zur Änderung der Bakterienflora im Uterus und möglicherweise zur Bildung resistenter Bakterienstämme (Bostedt und Sobiraj 1985, Cohen et al. 1996).

Bedingt durch verschiedene Faktoren nach der Kalbung können bestimmte Antibiotika lokal nicht eingesetzt werden. Im Uterus herrscht nach der Geburt ein anaerobes Milieu. Da Antibiotika aus der Gruppe der Aminoglykoside (Gentamycin, Kanamycin, Streptomycin, Neomycin) für ihre Wirksamkeit Sauerstoff benötigen, können sie nicht zum Einsatz kommen (Sande und Mandell 1980). Viele der im Uterus nach der Geburt gefundenen Keime produzieren Enzyme, die Antibiotika inaktivieren oder in ihrer Wirksamkeit reduzieren können (Sande und Mandell 1980). In der Gebärmutter befinden sich Eiter und Gewebereste, die wiederum die Wirkung von Sulfonamiden, Aminoglykosiden und Nitrofurazonen herabsetzen oder hemmen können (Sande und Mandell 1980, Ball et al. 1984). Außerdem ist kurz nach der Geburt für viele Antibiotika die Aufnahme aus der Gebärmutter ins Gewebe herabgesetzt, so dass diese nicht in die tieferen Gewebeschichten eindringen können (Gustafsson und Ott 1981, Bretzlaff 1984). Ein weiterer wichtiger Grund, der gegen eine lokale Antibiose spricht, ist die Verminderung oder Hemmung der uterinen Abwehrmechanismen, oft noch Tage über die Behandlungsdauer hinweg (Paisley et al. 1986). Die meisten eingesetzten Antibiotika werden resorbiert, wenn oft auch nur in geringer Menge (Gustafsson 1980, Bretzlaff 1984, Haaland et al. 1984). Sie verursachen durch die entstehende Wartezeit Milch- und Fleischverluste. Während dieser Zeit ist beides nicht für den menschlichen Verzehr geeignet (Paisley et al. 1986). In einer Studie von Dobson und Noakes (1990) gelang es durch penicillinhaltige Uterusstäbe die Keimzahl im Uterus signifikant zu vermindern und die Häufigkeit von folgenden Endometritiden zu senken.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die eingesetzten Antibiotika.

### Tetracycline

Zur lokalen Antibiose der Gebärmutter werden Uterusstäbe oder Lösungen mit Tetracyclin eingesetzt (Gustafsson 1984, Heinonen und Heinonen 1989, Holt et al. 1989, Geiser et al. 1995, Stevens et al. 1995, Ahlers et al. 2000a und b). Tetracyclin wirkt durch eine Hemmung der Proteinsynthese bakteriostatisch. Es wirkt sowohl gegen gramnegative als auch gegen grampositive Keime (Kroker et al. 1996). Oxytetracyclin ist in der Therapie der Nachgeburtshaltung von Vorteil, weil es auch in Anwesenheit von Zelltrümmern und Eiter wirkt (Gustafsson 1984). Ahlers et al. (2000a und b) konnten in einer Studie zur Wirksamkeit von Tetracyclinstäben eine zufrieden stellende klinische Wirksamkeit nachweisen. Dies bezog sich auf die klinische Heilungsrate, die Dauer der Behandlung sowie auf den bakteriellen Nachweis am Ende des Puerperiums. In einer anderen Studie wiesen lokal mit Oxytetracyclin behandelte Kühe seltener Fieber (Rektaltemperatur über 39,5 °C) auf als unbehandelte Tiere

(Stevens et al. 1995). Heinonen und Heinonen (1989) stellten in einer Studie fest, dass Tiere mit Nachgeburtsverhaltung, die mit Tetracyclinstäben behandelt worden waren, seltener wegen Endometritiden behandelt wurden als unbehandelte Kühe mit Nachgeburtsverhaltung. Intrauterin verabreichtes Tetracyclin kann reizend auf das Endometrium wirken. Die so verursachten Entzündungen können stärker als die positiven Effekte der Medikamente sein (Eiler 1997). Wenn die Endometriumsschädigung zu stark ausfällt, kann es zu negativen Auswirkungen auf die spätere Fruchtbarkeit führen (Arthur 1979). Außerdem hemmen lokale Tetracyclingaben die Kollagenaseaktivitäten im Uterus und können so die Ablösung der retinierten Eihäute verlängern (Golub et al. 1985).

### β-Lactam-Antibiotika

Aus der Gruppe der β-Lactam-Antibiotika kommen die Wirkstoffe Ampicillin und Cloxacillin zum Einsatz, in der Regel in einer gemeinsamen Formulierung als Uterusstab (Ahlers et al. 2000a und b, Drillich et al. 2003).

Beide Wirkstoffe stammen von der 6-Aminopenicillinsäure ab und wirken bakterizid, indem sie in der Bakterienzellwand Defekte hervorrufen (Kroker et al. 1996). Ampicillin gehört zur Untergruppe der Aminopenicilline, deren Wirkungsspektrum im Bereich der grampositiven und der gramnegativen Keime liegt. Allerdings ist das Antibiotikum penicillinaseempfindlich (Kroker et al. 1996). Cloxacillin gehört zur Untergruppe der Isoxazolylpenicilline und erfasst in seinem Wirkungsspektrum überwiegend grampositive Bakterien. Es hat eine gute Wirksamkeit gegen penicillinasebildende Bakterien wie z. B. Staphylokokken (Kroker et al. 1996).

Ahlers et al. (2000a und b) konnten in einer Vergleichsstudie zur klinischen Wirksamkeit von Ampicillin-Cloxacillin-Stäben und Tetracyclinstäben Vorteile für das Kombinationspräparat feststellen, die sich allerdings statistisch nicht absichern ließen. Dies traf zum einen auf die zufrieden stellende klinische Wirksamkeit wie auch auf die Ergebnisse der Resistenzprüfungen zu.

Penicillin selbst ist als lokale Antibiose wenig sinnvoll, da einige im Uterus vorhandene Bakterien das penicillinspaltende Enzym Penicillinase bilden und somit eine Wirkung des verabreichten Penicillins verhindern (Noakes 1991). Dennoch gelang es Dobson und Noakes (1990) mit penicillinhaltigen Uterusstäben, die Endometritishäufigkeit zu senken und die Keimzahl im Uterus zu reduzieren.

## 2.5.2.2 Antiseptika

Bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung kommen verschiedene nichtantibiotische Pharmazeutika wie z. B. Chlorlösungen, Jodlösungen und –stäbe zum Einsatz (Geiser et al. 1995, Eiler 1997, Brooks 2001).

Chlor- und Jodlösungen wirken bakterizid, viruzid und fungizid, in dem sie die Erregerzellmembranen zerstören und Blockaden im bakteriellen Enzymstoffwechsel hervorrufen. Gering konzentriertes Jod weist eine gute Schleimhautverträglichkeit auf und wird nur in geringen Anteilen resorbiert. In der richtigen Dosierung führt es zu milden Entzündungsreaktionen, die den Heilungsprozess positiv beeinflussen (Werner 1996).

Der Nutzen dieser Lösungen ist allerdings umstritten, da zu starke Lösungen sehr reizend wirken (Eiler 1997, Bretzlaff 1988). Es kann zu nekrotisierenden Endometritiden mit Leukozytenexsudation oder milden Endometritiden kommen (Seguin et al. 1974). Dies kann einen heilenden Effekt haben, welcher jedoch bisher noch nicht bewiesen ist (Gustafsson 1984).

In einer Studie zur Wirksamkeit von jodhaltigen Uterusstäben wurde festgestellt, dass diese in machen Fällen nicht ausreichen, um eine Sepsis zu verhindern. In der Studiengruppe mussten vermehrt systemische Antibiotika zur Behandlung eingesetzt werden (Geiser et al. 1995).

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die eingesetzten Antiseptika.

Tabelle 2: Arzneimittel zur lokalen Therapie der Nachgeburtsverhaltung

Wirkstoff	Dosierung	Autor
Ampicillin	2500 mg	Ahlers et al. 2000a und b, Drillich et al. 2003
Cloxacillin	2500 mg	Ahlers et al. 2000a und b, Drillich et al. 2003
Tetracyclin	3 g 1 g	Heinonen und Heinonen 1984 und 1989 Geiser et al. 1995
Oxytetracyclin	0,5-5 g 2 g 5 g	Gustafsson 1984 Holt et al. 1989 Stevens et al. 1995
Chlorlösungen	Keine Angabe	Eiler 1997
Jodlösungen/stäbe	100 mg Keine Angabe	Geiser et al. 1995 Eiler 1997, Brooks 2001

### 2.5.3 Systemische antibiotische Therapie

Die Nachgeburtsverhaltung ist bei Milchkühen einer der wichtigsten Gründe für eine postpartale Endometritis (Königsson et al. 2001). Im Verlauf kann es bei den betroffenen Tieren zu erhöhten Körpertemperaturen und gestörtem Allgemeinbefinden kommen. In diesem Fall ist eine systemische Therapie mit Antibiotika indiziert (Grunert 1983). Typische Anzeichen einer auf eine Nachgeburtsverhaltung folgenden akuten postpartalen Endometritis sind Fieber, übel riechender, wässriger Vaginalausfluss und eine schlaffer Uterus (Smith et al. 1998, Drillich et al. 2001).

Nach einer systemischen Antibiotikagabe werden in der Regel im Uterusgewebe und –lumen ähnliche Wirkstoffkonzentrationen gemessen wie im Blutplasma (Gustafsson und Ott 1981, Bretzlaff 1984, Gustafsson 1984, Okker et al. 2002). Dabei gelingt es auch, die Eierstöcke und Eileiter zu erreichen. Anders als bei einer lokalen antibiotischen Therapie können im Uteruslumen enthaltene Flüssigkeiten und Gewebereste keinen Einfluss auf die Verteilung im Gebärmuttergewebe nehmen (Gustafsson 1984). So kann eine Schädigung des Endometriums und eine Verminderung der Leukozytenaktivität verhindert werden. Es besteht im Gegensatz zur lokalen Therapie keine Gefahr, durch die Behandlung eine neue Infektion in den Uterus einzuschleppen (Gustafsson 1984, Paisley et al. 1986).

Wichtige Kriterien für die Eignung eines systemisch einzusetzenden Antibiotikums sind eine schnelle Resorption aus der Injektionsstelle, eine definierte und reproduzierbare Kinetik sowie eine Breitspektrum-Antibiose. Derzeit kommen verschiedene Antibiotika zum Einsatz, deren Wirksamkeit jedoch teilweise umstritten ist (Ziv 1980, Paisley et al. 1986).

#### Tetracycline

Eingesetzt werden Tetracycline und Oxytetracycline. Es gibt einige primär resistente Keime. Einige Krankheitserreger haben mittlerweile eine Plasmid-vermittelte Mehrfachresistenz erworben (Cohen et al. 1996, Kroker 1996).

In einer älteren Studie (Bretzlaff et al. 1983a und b) wurde Oxytetracyclin in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht systemisch verabreicht. Es wurde festgestellt, dass kurz nach der Geburt die Dosierung aber auf 15 mg/kg hochgesetzt werden müsste, da der Konzentrationsunterschied zwischen Blutplasma und Uterusgewebe bis auf 30% anstieg. Sonst wären die benötigten minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MIC) nicht erreicht worden, um Keime wie *Escherichia (E.) coli* im Uterus zu beeinträchtigen.

In einer Studie von Königsson et al. (2001) hatte eine systemische Behandlung mit Oxytetracyclin positive Effekte auf die Körpertemperatur, die Anzahl der weißen Blutzellen,

den Appetit, den energetischen Stoffwechsel und die uterine Mikroflora. Eine Behandlung nach dem Abgang der Plazenta sorgte für eine niedrigere Endometritisrate. Dies erfolgte besonders dann, wenn *Arcanobacterium (A.) pyogenes* und *Fusobacterium (F.) necrophorum* an der Entzündung beteiligt waren. Aber auch eine frühzeitige Behandlung sorgte für eine kürzere Endometritisdauer.

Durch die Uterussekretion kann die antibakterielle Wirkung von Oxytetracyclin gehemmt werden (Ziv 1984). Zudem scheint Oxytetracyclin keinen positiven Einfluss auf die Bakterienbesiedlung des Uterus oder auf die Fruchtbarkeitsleistung der behandelten Kühe zu haben (Peters und Laven 1996). Weitere Nachteile von Oxytetracyclin sind die Rückstände in Fleisch und Milch. Dies führt zu Wartezeiten und finanziellen Verlusten (Risco und Hernandez 2003).

### Penicilline

Penicilline gehören zur Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und sind typische Breitbandantibiotika. Verwendet werden Benzylpenicilline und ihre Salze, Isoxazolylpenicilline und Aminopenicilline. Allen gemeinsam ist ihre bakterizide Wirkung auf Bakterien, in dem sie Defekte in der Bakterienzellwand hervorrufen. Durch Bildung von  $\beta$ -Lactamasen können die Erreger Resistenzen gegenüber Penicillinen entwickeln. Die einzelnen Wirkstoffe sind diesem Enzym gegenüber aber unterschiedlich empfindlich (Kroker 1996).

Systemisch verabreichte Penicilline erreichen im Genitaltrakt ähnliche Konzentrationen wie im Blutplasma (Gustafsson et al. 1981). In einer Dosierung von 20.000 bis 25.000 IE Penicillin G werden Konzentrationen erreicht, mit denen die meisten penicillinsensitiven Erreger bekämpft werden können. Allerdings hält die Konzentration nur für 4-8 Stunden an. Dies macht eine zweimalige tägliche Therapie notwendig. Verabreicht man die gleiche Dosis Procain-Penicillin wird zwar nur eine geringere Gewebekonzentration erreicht, diese hält aber länger an (Gustafsson 1984).

Durch die Uterussekretion kann die antibakterielle Wirkung von Penicillin G und Ampicillin gehemmt werden (Ziv 1984). Des Weiteren sind die meisten Entzündungen Mischinfektionen, an denen auch penicillininaktivierende Keime beteiligt sind (Paisley et al. 1986).

In einer Studie von Smith et al. (1998) konnte kein Unterschied im Therapieerfolg bei Tieren ermittelt werden, die entweder nur Penicillin G intramuskulär oder zusätzlich intrauterin Oxytetracyclin bekommen hatten. Beide Therapieformen waren hinsichtlich ihres Fiebersenkenden Effekts gleichwertig zu einer alleinigen systemischen Antibiose mit

Ceftiofur. Alle drei Gruppen reagierten während der Therapie mit einer Steigerung der Milchleistung.

### Cephalosporine

Cephalosporine gehören ebenso wie Penicilline zu der Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Zum Einsatz kommt der Wirkstoff Ceftiofur, ein Cephalosporin der 3. Generation. Es wirkt bakterizid auf grampositive und gramnegative Bakterien und teilweise auch auf Bakterien der Gattung *Pseudomonas*. Des Weiteren ist Ceftiofur resistent gegen das Enzym  $\beta$ -Lactamase (Neu 1982, Kroker 1996, Okker et al. 2002, Risco und Hernandez 2003). Die bakterizide Wirkung beruht auf einem Angriff auf den Zusammenhalt der Bakterienzellwand. Durch die entstandenen Defekte der Zellwand sterben die Bakterien ab (Kroker 1996). Es handelt sich um ein derzeit nur in der Tiermedizin zugelassenes Antibiotikum mit noch ungeklärten Kreuzresistenzen (Ungemach 1999).

Nach einer subkutanen Injektion von 1 mg Ceftiofur pro kg Körpergewicht wurden im Blutplasma, im Uterusgewebe und in den Lochien Konzentrationen des Antibiotikums nachgewiesen, die über den minimalen Hemmstoffwerten (MIC) der meisten an post puerperalen Endometritiden beteiligten Keime liegen (Okker et al. 2002). Ceftiofur reichert sich besonders in entzündetem Gewebe an (Zhou et al. 2001b). Dies konnten auch Clarke et al. (1996) in einer Studie nachweisen.

Für Ceftiofur ist nur eine Wartezeit auf Fleisch nicht jedoch auf Milch einzuhalten (Risco und Hernandez 2003).

In einer Studie zur Nachgeburtsverhaltung von Drillich et al. (2003) war eine alleinige systemische Behandlung mit Ceftiofur ebenso wirksam wie eine traditionelle Therapie mit Nachgeburtsabnahme und lokaler sowie systemischer Antibiose.

Smith et al. (1998) stellten in einer Studie eine Gleichwertigkeit einer alleinigen systemischen Ceftiofurbehandlung mit einer systemischen Penicillintherapie und einer Kombination aus systemischer Penicillingabe und lokaler Verabreichung von Oxytetracyclin fest.

In einer weiteren Studie zeigten Kühe, die nach der Geburt Fieber und Vaginalausfluss entwickelten oder Fieber und Wehenschwäche hatten, nach der Behandlung mit Ceftiofur signifikant verbesserte Heilungsraten und bessere Milchleistung als unbehandelte Kontrolltiere (Zhou et al. 2001a).

### Aminoglykoside

Zur Gruppe der Aminoglykoside gehören Antibiotika wie Streptomycin, Gentamycin, Neomycin und Kanamycin. Sie haben einen primär bakteriziden Effekt, indem sie bei den Bakterien zu einer Fehlsteuerung der Proteinsynthese in den Ribosomen führen.

Die Verabreichung von 4 mg Gentamycin pro kg Körpergewicht sorgt für den Zeitraum von sechs Stunden für eine ausreichende Wirkstoffkonzentration im Blutplasma und Uterusgewebe (Gustafsson 1984).

Es wurde berichtet, dass durch die Uterussektion die antibakterielle Wirkung von Neomycin, Dihydrostreptomycin und Gentamycin gehemmt werden kann (Ziv 1984). Die Wirkung ist sauerstoffabhängig, so dass anaerobe Bakterien nicht bekämpft werden können. Außerdem hat Gentamycin eine extrem lange Wartezeit auf Milch und Fleisch lebensmittelliefernder Tiere (Kroger 1996).

### Sulfonamide

In dieser Gruppe finden sich zahlreiche zum Einsatz kommende Wirkstoffe. Durch die kompetitive Inhibition eines bakteriellen Wachstumsfaktors wird der Bakterienstoffwechsel gehemmt. Dies bedingt eine bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide. Allerdings gibt es neben natürlichen Resistenzen mittlerweile zahlreiche erworbene Resistenzen, die z. T. zu Kreuzresistenzen für eine ganze Gruppe von Sulfonamiden führen. Durch den Einsatz gemeinsam mit Trimethoprim kann das Wirkspektrum verbreitert und die Wirksamkeit verstärkt werden (Kroger 1996).

Die systemische Verabreichung von Sulfonamiden und Trimethoprim könnte eine wirksame Therapie bei Infektionen des Uterus mit *E. coli* darstellen (Gustafsson 1984). Beide Wirkstoffe werden postpartal vom Uterus gut absorbiert (Gustafsson und Ott 1981). Für den Uterus pathogene Bakterien reagieren in der Regel sensitiv auf diese Kombination (Ziv 1980).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die zur systemischen Therapie der Nachgeburtshaltung bzw. akuten Metritis eingesetzten antibiotischen Wirkstoffe.

Tabelle 3: Zur systemischen Therapie eingesetzte Antibiotika

Wirkstoff	Dosierung	Autor
Gentamycin	4 mg/kg	Gustafsson 1984
Kanamycin	Keine Angabe	Paisley et al. 1986
Ceftiofur	600 mg 1 mg/kg 2,2 mg/kg	Drillich et al. 2001 und 2003 Zhou et al. 2001a und b, Okker et al. 2002 Smith et al. 1998, Risco und Hernandez 2003, Chenault et al. 2004
Ampicillin	15 mg/kg 6000 mg	Gustafsson 1984 Drillich et al. 2001
Penicillin G	20.000-25.000 IU/kg	Gustafsson 1984
Procain-Penicillin	20.000-25.000 IU/kg 22.000 IU/kg	Gustafsson 1984 Smith et al. 1998
Sulfonamide	Keine Angabe	Gustafsson 1984, Smith et al. 1998
Oxytetracyclin	10 mg/kg	Gustafsson 1984, Geiser et al. 1995, Königsson et al. 2001

#### 2.5.4 Weitere Therapeutika

Als Alternativen oder Ergänzung zu einer antibiotischen Behandlung wurde der Einsatz von Oxytocin, PGF<sub>2α</sub>, Kollagenasen und Mutterkornalkaloide beschrieben (Gustafsson 1984, Peters und Laven 1996, Eiler 1997).

Oxytocin ist ein Hormon des Hypophysenhinterlappens, das zur Wehenauslösung und zur Steigerung des Uterustonius eingesetzt werden kann (Oettel 1996). Bei höherer Dosierung treten allerdings Uterusspasmen auf (Venable und McDonald 1958). Oxytocin wird bereits seit langer Zeit zur Prävention der Nachgeburtshaltung eingesetzt. Allerdings wird in der Literatur von wechselnden Erfolgen berichtet. (Peters und Laven 1996). Sobiraj et al. (1998) konnten mittels eines Langzeitoxytocins die Rate der Nachgeburtshaltungen bei Färsen und Kühen, bei denen eine konservative Geburtshilfe nötig war, senken. Allerdings wirkt Oxytocin nur auf einen durch Östrogene sensibilisierten Uterus, weshalb ein wirksamer Einsatz nur innerhalb kurzer Zeit nach der Kalbung möglich ist (Gustafsson 1984).

Die Nutzung von PGF<sub>2α</sub> als Therapeutikum der Nachgeburtshaltung ist nur von begrenztem Nutzen. Eine schnellere Ablösung, verstärkte Uterusaktivität in den ersten Tagen post partum oder eine bessere Fruchtbarkeitsleistung nach einer Behandlung ist umstritten (Eiler et al. 1984, Archbald et al. 1990, Risco et al. 1994). Dies wird durch einen endogen erhöhten PGF<sub>2α</sub>-Spiegel ante sowie post partum bedingt (Chew et al. 1977, Leidl et al. 1980a). Sobiraj et al. (1998) konnten bei Färsen nach konservativer Geburtshilfe mittels Gabe eines PGF<sub>2α</sub>-Analogons die Rate der Nachgeburtshaltung deutlich senken, bei Kühen blieb die Wirkung dagegen aus. In einer anderen Studie gelang es mittels des PGF<sub>2α</sub>-Analogons Fenprostalen den Abgang der Nachgeburt zu beschleunigen. Die mit dem PGF<sub>2α</sub>-Analogon behandelten Tiere entwickelten außerdem signifikant weniger Endometritiden (Herschler und Lawrence 1984). Kurth (2001) konnte dagegen keinen Einfluss einer Behandlung mit einem PGF<sub>2α</sub>-Analogon auf die Häufigkeit von Genitalkatarrhen oder die Fruchtbarkeitsleistungen feststellen.

Kollagenasen sind in Deutschland zur Therapie der Nachgeburtshaltung nicht zugelassen. Sie werden nach der Geburt direkt in die Umbilikalarterie injiziert und sollen vor Ort in den Kotyledonen den Lösungsprozess der maternalen von der fetalen Plazenta unterstützen (Eiler und Hopkins 1993).

Ergometrine, sog. Mutterkornalkaloide, werden ebenso wie Oxytocin zur Wehenauslösung und Steigerung des Uterustonius eingesetzt. Dabei unterscheiden sie sich von anderen Mutterkornalkaloiden wie Ergotamin oder Ergotoxin durch ihre sehr starke Wirkung auf den Uterus bei so gut wie fehlender Gefäßwirkung (Oettel 1996). Ihr Einsatz basiert derzeit nicht

auf kontrollierten klinischen Studien und ist nur bei durch Uterusatonien bedingten Nachgeburtsverhaltungen gerechtfertigt (Gustafsson 1984). In Deutschland sind derzeit nur Ergometrinmaleate zur Anwendung bei Tieren um den Geburtszeitpunkt zugelassen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die weiteren zur Therapie der Nachgeburtsverhaltung eingesetzten Therapeutika.

Tabelle 4: Weitere Therapeutika bei Nachgeburtsverhaltung

Therapeutikum	Dosierung	Autor
Oxytocin	Keine Angabe 20-40 IE 50 IE	Venable und Lawrence 1958, Russe 1982 Aslan et al. 1989 Sobiraj et al. 1998
PGF <sub>2α</sub>	Keine Angabe	Gustafsson 1984, Risco et al. 1994 Archbald et al. 1990 Sobiraj et al. 1998
Kollagenasen	200.000 U	Eiler und Hopkins 1993
Mutterkornalkaloide	2-5 mg Keine Angabe 2 mg	Gustafsson 1984 Peters und Laven 1996 Sobiraj et al. 1998

### 2.5.5 Risiken durch den Einsatz von Antibiotika

Die Öffentlichkeit ist, wenn es um den Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren geht, durch so genannte „Lebensmittelskandale“ und die Resistenzproblematik in der Humanmedizin sensibilisiert (Ungemach 1999, Lawrence 2001).

Der Einsatz von Antibiotika zur Therapie der Nachgeburtsverhaltung ebenso wie bei allen anderen durch Bakterien bedingten Erkrankungen birgt das Risiko einer Resistenzselektion, die letztlich auch auf den Menschen übertragen werden kann (Ungemach 1999). Schon nach zwei- bis dreimaliger Gabe können sich gegen Antibiotika resistente Keimstämme entwickeln (De Bois 1982, Bostedt und Sobiraj 1985, Sobiraj et al. 1987). Die Wahrscheinlichkeit der Resistenzselektion wird vor allem von der verwendeten Menge des Antibiotikums und der Dauer der Anwendung bestimmt (WHO 1997, Helmuth 1999). Niedrigere Wirkstoffspiegel und Langzeitexpositionen haben ein größeres Selektionspotential als eine kurzfristige Voll-Dosis-Therapie (WHO 1997). Daher sollte der Einsatz von Antibiotika auch bei landwirtschaftlichen Nutztieren auf ein Mindestmaß reduziert werden.

Allerdings gibt es eine Reihe von Gründen, die den Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen erforderlich machen (Ungemach 1999):

- Kein Tier darf vermeidbaren Leiden ausgesetzt werden (Tierschutzgesetz)
- Verhinderung der Ausbreitung von Krankheiten.
- Höhere Effizienz in der tierischen Produktion.
- Vermeidung einer Zoonosenübertragung vom Tier auf den Menschen.
- Sicherung qualitativ hochwertiger und sicherer tierischer Lebensmittel.
- Verhütung ernährungsbedingter Krankheiten.

Um den unnötigen Einsatz von Antibiotika und die Bildung von Resistenzen zu verhindern, sollten folgende Leitlinien bei jeder Antibiotikatherapie berücksichtigt werden (Ungemach 1999, Lawrence 2001):

- Ein Antibiotikum ist nur bei bewiesener oder mit Sicherheit anzunehmender Empfindlichkeit der Erreger einzusetzen. Bei unklarer Lage sollte immer ein Erregernachweis gemeinsam mit einem Antibiogramm angelegt werden.
- Der Einsatz von Antibiotika soll nur als Therapie und Metaphylaxe erfolgen, nicht als antibiotische Prophylaxe von Erkrankungen.
- Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums soll nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - Als Antibiotika der ersten Wahl sind Pharmaka mit schmalen Wirkungsspektrum zu verwenden.
  - Es sollen Beschränkungen auf wenige Antibiotikagruppen eingehalten werden und möglichst keine Reserveantibiotika aus der Humanmedizin zum Einsatz kommen. Nur im Notfall kann eine Auswahl des Antibiotikums nach Erfahrung erfolgen.
  - Die pharmakologischen Eigenschaften des Antibiotikums und die Regeln zur Kombination antibakterieller Wirkstoffe müssen beachtet werden.
- Die Dosierung sollte immer ausreichend hoch, ausreichend häufig, so kurz wie möglich und so lang wie nötig erfolgen.
- Es muss eine Kontrolle des Behandlungserfolges durchgeführt werden.
- Regelmäßige Kontrolle des Erfordernisses bei Bestandsbehandlungen, denn Antibiotika sind kein Ersatz für optimierte Haltungsbedingungen und gute Hygienestandards.

## 2.6 Folgen der Nachgeburtshaltung

Die Nachgeburtshaltung erhöht die Wahrscheinlichkeit zusätzlicher Komplikationen, die einen negativen Einfluss auf die weitere Fruchtbarkeitsleistung haben (Bolinder et al. 1988). Dabei ist in der Regel nicht die Nachgeburtshaltung alleine für eine schlechte Fertilität verantwortlich, sondern bewirkt dies zusammen mit einer nachfolgenden Endometritis (Borsberry und Dobson. 1989, Eiler 1997). An Nachgeburtshaltung erkrankte Rinder zeigen ein gestörtes Puerperium. Dies kann sich bedingt durch längere Zwischenkalbezeiten, verschlechterte Besamungsindices und erhöhte Abgangsraten auch ökonomisch niederschlagen (Bostedt und Sobiraj 1985). Eine andere Arbeitsgruppe (Kaneko et al. 1997) konnte allerdings keinen signifikanten Unterschied in der Fruchtbarkeitsleistung bei Kühen mit und ohne Nachgeburtshaltung feststellen.

### 2.6.1 Gesundheitliche Folgen

#### 2.6.1.1 Endometritis und Störungen der Ovarfunktion

Kühe mit einer Nachgeburtshaltung haben ein höheres Risiko an einer Endometritis zu erkranken als Kühe ohne Nachgeburtshaltung (Sandals et al. 1979, Erb et al. 1981 und 1985, Gröhn et al. 1990, Correa et al. 1993, Brooks 2001). Bedingt durch die im Uterus verbleibenden Nachgeburtsteile und Lochien wird den Bakterien ein optimaler Nährboden zur Ansiedlung und schnellen Vermehrung geboten. Im weiteren Verlauf kann es entweder zu Fieber und gestörtem Allgemeinbefinden und/oder zur Ausbildung einer chronischen Endometritis kommen (Königsson et al. 2001).

In einer von Eiler (1997) zitierten Studie bekamen 44% der an Nachgeburtshaltung erkrankten Kühe eine Endometritis, wogegen nur 16% der Kühe ohne Nachgeburtshaltung betroffen waren. Brooks (2001) und Drillich et al. (2003) konnten bei 92% bzw. 100% der Tiere mit Nachgeburtshaltung eine akute Endometritis feststellen. Die Wahrscheinlichkeit einer Endometritis kann für Tiere mit Nachgeburtshaltung bis zu 25% gegenüber gesunden Tieren erhöht sein (Sandals et al. 1979).

Das Risiko an einer chronischen Endometritis und/oder Störungen der Ovarfunktion zu erkranken ist ebenfalls erhöht. Beides kann sich auf eine Verlängerung des Zeitraums zwischen der Geburt und einer erneuten Trächtigkeit auswirken (Bostedt und Sobiraj 1985, Borsberry und Dobson 1989). Nach Peter und Bosu (1988) kann eine Nachgeburtshaltung mit folgender Endometritis bedingt durch Toxinresorption und erhöhte  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Sekretion zu

einem verspäteten Einsetzen der Ovarfunktion führen. Andere Autoren (Bolinder et al. 1988) konnten dagegen keinen Einfluss der Nachgeburtsverhaltung auf das Einsetzen der Ovarfunktion feststellen.

#### 2.6.1.2 Bakterielle Besiedlung des Uterus

Bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung, die einem manueller Abnahmeversuch unterzogen wurden, konnten signifikant mehr positive Bakterienkulturen und eitrigem Ausfluss nachgewiesen werden als bei Kühen ohne Abnahmeversuch (Bolinder et al. 1988).

Als wichtigste im Uterus post partum nachgewiesene Keime haben sich *A. pyogenes*, *Bacteroides spp.*, *E. coli*, *F. necrophorum*, *Pasteurella spp.*, *Proteus spp.* und *Streptococcus spp.* herausgestellt (Bekana et al. 1994, Kaneko et al. 1997, Ahlers et al. 2000a und b, Dohmen et al. 2000, Drillich et al. 2001, Königsson et al. 2001). Dohmen et al. (2000) stellte in den ersten beiden Wochen nach der Geburt am häufigsten eine Besiedlung durch *E. coli* fest. Danach traten vor allem *A. pyogenes*, *Bacteroides spp.* und *Fusobacterium (F.) necrophorum* auf. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten von *E. coli* und deren Endotoxinen, dem späteren Auftreten von *A. pyogenes* und dem Auftreten von eitrigem Ausfluss festgestellt werden. Dabei besteht ein Synergismus zwischen den Keimen *A. pyogenes*, *Bacteroides spp.* und *F. necrophorum* (Bolinder et al. 1988, Bekana et al. 1994).

#### 2.6.1.3 Mastitis

Mastitiden und Nachgeburtsverhaltungen sind Erkrankungen, die als polyfaktorielles Geschehen zu sehen sind. Dabei wird die Nachgeburtsverhaltung allgemein als ein prädisponierender Faktor für eine Mastitis angesehen (Schukken et al. 1988, Zdunczyk et al. 1992). In verschiedenen Studien hatten Tiere mit Nachgeburtsverhaltung ein bis zu drei Mal höheres Risiko, an einer Mastitis zu erkranken als Tiere ohne Nachgeburtsverhaltung (Schukken et al. 1988, Heinonen und Heinonen 1989). In einer Studie von Grunert und Zaremba (1979) trat bei Kühen, die post partum eine Pyogenesmastitis entwickelten, vermehrt eine Nachgeburtsverhaltung auf.

Zdunczyk et al. (1992) stellten fest, dass 17,9 % der untersuchten Tiere ante partum oder sub partu an einer klinisch manifesten Mastitis litten. Bei diesen Tieren trat mit einer signifikanten Häufigkeit von 44,5% zusätzlich eine Nachgeburtsverhaltung auf. Dies stützte die Hypothese, dass sowohl der Mastitis als auch der Nachgeburtsverhaltung eine verminderte Aktivität der

Abwehrmechanismen zugrunde liegt, die bereits vor der Geburt manifest ist (Schukken et al. 1989, Zdunczyk et al. 1992).

## **2.6.2 Wirtschaftliche Folgen der Nachgeburtshaltung**

### 2.6.2.1 Kosten

Ökonomische Verluste entstehen bei Kühen mit Nachgeburtshaltung durch die tierärztlichen Behandlungen, resultierende Milchverluste und verminderte Fruchtbarkeitsleistungen (Laven und Peters 1996).

In einer Studie von Joosten et al. (1988) entfielen die entstehenden Kosten durch Nachgeburtshaltung zu 40% auf verminderte Milchproduktion, zu 32% auf Kosten für gestiegene tierärztliche Behandlungen, zu 19 % auf eine erhöhte Abgangsrate und zu 9% auf eine verlängerte Zwischenkalbezeit. So wurde für einen Betrieb mit 100 Tieren und einer Nachgeburtshaltungsinzidenz von 6,6% ein durchschnittlicher Verlust von 471 £ pro Jahr berechnet. Steigt die Inzidenz der Nachgeburtshaltung auf 30%, verliert der Betrieb jährlich sogar 2139 £. Daraus ergibt sich ein Verlust der britischen Milchindustrie von über 25 Millionen Pfund (Laven und Peters 1996).

Kossaibati und Esslemont (1995) berechneten die Kosten einer Nachgeburtshaltung auf 83,25 £, hauptsächlich verursacht durch die verringerte Milchleistung. Kamen jedoch noch die Kosten für die Behandlung der Nachgeburtshaltung und einer folgenden Endometritis sowie Kosten für verlängerte Zwischenkalbezeiten und eventuelle Abgänge hinzu, beliefen sich die Kosten auf insgesamt 289,29 £. Esslemont und Peeler (1993) stellten die entstehenden Kosten wie folgt dar: Verlängerte Zwischenkalbezeit 66 £, erhöhte Abgangsrate 110 £, verringerte Milchleistung 53,9 £, mehr Vaginalausfluss 5,7 £ und sonstige Kosten von 3,18 £, was einen Gesamtaufwand von 238,79 £ ergibt. Eiler (1997) erwähnte Kosten durch Nachgeburten von 244 Dollar pro Kuh und von 154 Millionen Dollar insgesamt pro Jahr in den USA.

### 2.6.2.2 Einfluss auf die Milchleistung

Bei 55-65% der von einer Nachgeburtshaltung betroffenen Kühe tritt eine verminderte Futteraufnahme auf, welche sich negativ auf die Milchleistung auswirken kann (Arthur et al. 1995). So können Kühe mit Nachgeburtshaltung bis zu 7% ihrer Milchleistung verlieren (Esslemont und Peeler 1993). Eine hinzukommende Endometritis kann die Milchverluste

weiter erhöhen (Laven und Peters 1996). Bei Erstkalbinnen mit Nachgeburtshaltung trat ein signifikanter Milchverlust von 1,4 kg/Tag in der ersten Woche post partum bis zu 0,5 kg/Tag ab der fünften Woche auf. Noch größer war der Milchverlust bei Kühen mit Nachgeburtshaltung in der 2. Laktation. Die größten Verluste traten bei den Tieren mit der höchsten Leistung auf (3,4 kg/Tag) (Rajala und Gröhn 1998). Je länger eine Nachgeburtshaltung bestand, desto geringer wurde die Milchleistung der betroffenen Tiere (van Werven et al. 1992).

Allerdings gibt es auch Studien, die keinen negativen Effekt der Nachgeburtshaltung auf die Milchleistung nachweisen konnten (Martin et al. 1986, Laven und Peters 1996). Muller und Owens (1974) konnten sogar eine höhere Milchleistung und höhere Milchfettwerte feststellen. Zhou et al. (2001a) konnten bei Tieren mit Nachgeburtshaltung die mit Ceftiofur behandelt wurden gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe eine höhere Milchleistung nachweisen.

#### 2.6.2.3 Einfluss auf die Fruchtbarkeit

Der Einfluss der Nachgeburtshaltung auf die Fruchtbarkeit ist abhängig von der Dauer der Retentio secundinarum, der Art der Abkalbung und der An- bzw. Abwesenheit weiterer Erkrankungen (Halpern et al. 1985).

Als Folge einer Nachgeburtshaltung kann es zu einer verlängerten Rastzeit, einem verringerten Erstbesamungserfolg und zu verlängerten Zwischenkalbezeiten kommen (Erb et al. 1985, Joosten et al. 1988, Heinonen und Heinonen 1989, Laven und Peters 1996). Auch eine komplikationslose Nachgeburtshaltung kann bereits zu einer verlängerten Zwischenkalbezeit führen (Erb et al. 1981, Esslemont und Peeler 1993). So verlängerte sich die Gützeit bei Tieren mit Nachgeburtshaltung gegenüber eine Kontrollgruppe um 25 Tage. Trat die Nachgeburtshaltung gemeinsam mit einer Endometritis auf, verlängerte sich die Gützeit sogar um 51 Tage (Borsberry und Dobson 1989). In einer Studie von Martin et al. (1986) war die Gützeit bei Tieren mit Nachgeburtshaltung um 19 Tage verlängert. Es mussten zwei Besamungen pro Tier mehr als bei den Kontrolltieren durchgeführt werden. Andere Autoren (Sandals et al. 1979, van Werven et al. 1992, Kaneko et al. 1997) konnten keinen Einfluss der Nachgeburtshaltung auf die Fruchtbarkeitsleistung zeigen.

Erb et al. (1985) stellten fest, dass die Nachgeburtshaltung indirekte Einflüsse auf die Häufigkeit von Eierstocksysten, den Erstbesamungserfolg, den Gesamtbesamungserfolg, die Milchleistung und die Abgangsrate besonders im Zusammenhang mit Endometritis ausüben kann.

Heinonen und Heinonen (1989) konnten für behandelte und unbehandelte Kühe mit Nachgeburtsverhaltung eine signifikant höhere Abgangsrate als für eine gesunde Kontrollgruppe feststellen (28,6% und 32,6% vs. 3,6%). Auch in anderen Studien war die Abgangsrate bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht (Romaniuk 1985, Joosten et al. 1988).