Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 135 (1993)

Heft: 11-12

Artikel: Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium

Autor: Thun, R. / Kündig, H. / Zerobin, K.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-592987

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Departement für Fortpflanzungskunde[1] der Universität Zürich, Klinik für Andrologie und Gynäkologie, Department of Obstetrics and Gynaecology[2], Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, und Labor für Biogene Amine[4] der Medizinischen Klinik, Universitätsspital Zürich

Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium. III. Anwendung von Flunixin Meglumin und endokrine Veränderungen

R. Thun[1], H. Kündig[1], K. Zerobin[1], H. Kindahl[2], B.K. Gustafsson[1, 3] W. Ziegler[4]

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit von Flunixin Meglumin (FM), einem Cyclooxygenase-Inhibitor, auf die postpartale Prostaglandin-Produktion und die Auswirkungen auf die Uterusaktivität beim Rind untersucht. Dazu wurden 8 Kühe mit FM in einer Dosierung von 2,2 mg/Kg KGW i.m. zweimal täglich (08.00 und 16.00 Uhr) vom 1. bis 10. Tag p.p. behandelt. Vor, während und nach der Geburt wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben entnommen und die Konzentrationen von 15-Keto-13,14-dihydro-PGF2α (PGFM), Progesteron sowie Adrenalin und Noradrenalin bestimmt. Acht Kühe dienten als Kontrolle. Die Messung der Uterusaktivität erfolgte mit Hilfe von Druckmesssonden und Elektroden, die schon vor der Geburt in die Uteruswand implantiert wurden. Während der gesamten Behandlungsphase unterdrückte FM die endogene PG-Produktion um mehr als 80% ($P<0,05$). Die suppressive Wirkung von FM war nach 4 Stunden am grössten und dauerte nicht länger als 8 Stunden. Die PGF2α-Suppression bewirkte eine deutliche Abnahme der Spontanmotorik und reduzierte die Ansprechbarkeit des Myometriums auf Ocytocin (5 IE i.v.) und PGF2α (15 mg i.v.). Auf die Uterusinvolution, das Wiedereinsetzen der Zyklusaktivität und die Länge des 1. postpartalen Zyklus hatte die FM-Behandlung keinen Einfluss. Auch im Gehalt der Catecholamine, die während der Geburtsphase individuell und manchmal unabhängig von der momentanen Körperbelastung schwankten, waren

Uterine motility in the cow during late pregnancy, parturition and puerperium. III. Application of Flunixin meglumine and hormonal changes

In the present study the effect of Flunixin meglumine (FM), a cyclooxygenase inhibitor, was investigated on postpartal prostaglandin production and uterine activity in the cow. For that purpose 8 cows were given FM in a dose of 2.2 mg/Kg b.w. twice daily (08.00 and 16.00 h) for the first 10 days p.p. Blood samples were collected at various times before, during and after parturition and the concentrations of 15-keto-13,14-dihydro-PGF2α (PGFM), progesterone as well as adrenaline and noradrenaline determined. Eight cows served as controls. Uterine activity was measured by means of pressure microsensors and electrodes which were surgically implanted into the uterine wall before parturition. During the whole treatment period FM inhibited endogenous PG-production by more than 80% ($p<0.05$). The suppressive effect of FM was maximal 4 h after the last injection and lasted no longer than 8 h. PGF2α-suppression clearly decreased spontaneous uterine motility and reduced the myometrial response to ocytocin (5 IU i.v.) and PGF2α (15 mg i.v.). Treatment with FM did not interfere with uterine involution, the return to cyclicity and the first postpartal cycle length. Also, no obvious effects were seen on catecholamine concentrations which fluctuated during parturition without regularily representing the actual stress situation.

zwischen behandelten und unbehandelten Tieren keine wesentlichen Unterschiede vorhanden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass FM die postpartale PGF2α-Sekretion sowie die Uterusaktivität beim Rind wirkungsvoll zu hemmen vermag. Die Verwendung von FM als Tokolytikum oder bei der Behandlung von Gebärmutterentzündungen sollte überprüft werden.

Schlüsselwörter: **Flunixin Meglumin – PGF2α – Uterusmotorik – Catecholamine – Rind**

Our results demonstrate that FM is able to effectively inhibit PGF2α-secretion as well as uterine activity in the cow. Further evaluation of FM as a tocolyticum or in the treatment of uterine infections is required.

Key words: **Flunixin meglumine – PGF2α – uterine activity – catecholamines – cow**

Einleitung

Die Endometritis puerperalis ist eine beim Rind häufig beobachtete Erkrankung, die vorwiegend im Anschluss an Schwergeburten und bei Nachgeburtsverhaltungen entsteht. Störungen im Geburtsablauf und im Frühpuerperium begünstigen die uterine Keiminvasion und führen häufig zum klinischen Bild der Endometritis, wobei der Schweregrad der Entzündung nicht nur von der Anzahl und Virulenz der eindringenden Erreger, sondern auch von der Abwehrfunktion des Organismus abhängt. Da eine Behandlung mit Antibiotika oft auch Nachteile aufweist (Rückstandsprobleme, Resistenzbildung von pathogenen Keimen, Therapieversager), werden heute vermehrt Substanzen eingesetzt, welche neben der Motorik (Ocytocin, Prostaglandine, Catecholamine) auch die natürlichen Abwehrmechanismen der Gebärmutter (Oestrogene, nichtsteroidale Entzündungshemmer, Immunmodulatoren) günstig zu beeinflussen vermögen.
Sind bei einer Endometritis oder Pyometra auch Corpora lutea vorhanden, ist der Einsatz von PGF2α (oder Analoga) unbestritten. Unbefriedigend sind hingegen die Ergebnisse nach einer PGF2α-Behandlung in den ersten Tagen nach der Abkalbung (Burton et al., 1987; Guilbault et al., 1988; Archbald et al., 1990). Unter Ausnützung der uterotonen Eigenschaft von PGF2α möchte man zweierlei erreichen, nämlich einmal das Auftreten einer Retentio secundinarum verhindern und zum andern den Vorgang der Uterusinvolution und das Ingangkommen der Zyklusaktivität fördern. Als Ursachen für die schlechten Behandlungserfolge kommen vor allem die postpartal bereits vorhandenen hohen endogenen PG-Konzentrationen (Edqvist et al., 1978; Madej et al., 1984) sowie die in den ersten 3 bis 5 Tagen post partum deutlich abnehmende Ansprechbarkeit des Myometriums auf PGF2α oder deren Analoga (Eiler et al., 1984; Ko et al., 1989; Kündig et al., 1990b) in Frage.
Zahlreiche Untersuchungen aus Human- und Veterinärmedizin haben wiederholt bestätigt, dass Arachidonsäuremetaboliten (Prostaglandine, Thromboxane, Leukotriene) bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen. Für das Rind konnten verschiedene Autoren (Lindell et al., 1982; Kindahl et al., 1984, Fredriksson et al., 1985) nachweisen, dass Kühe mit einer Endometritis im peripheren Blut höhere Prostaglandinkonzentrationen (15-keto-13,14-dihydro PGF2α) aufweisen als gesunde Tiere. Diese Beobachtung zusammen mit der Feststellung, dass Prostaglandine auch eine supprimierende Wirkung auf die Lymphozytenaktivität (Lewis, 1983; Gustafsson et al., 1986) ausüben können, waren Anlass genug, klinische Untersuchungen mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAID, Cyclooxygenase-Inhibitoren) zur Unterdrückung der PG-Synthese durchzuführen (Guilbault et al., 1987; Thun et al., 1989; Aiumlamai et al., 1990).
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen von Flunixin Meglumin auf die postpartale PG-Produktion, Uterusmotorik, Uterusinvolution sowie Beginn und Länge des 1. postpartalen Zyklus bei gesunden Kühen abzuklären. Um mögliche neurovegetative Einflüsse auf die uterine Kontraktionsaktivität festzustellen, wurden auch die Plasma Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen gemessen.

Tiere, Material und Methoden

Tiere

Für die Untersuchungen standen insgesamt 16 hochträchtige Kühe der Schweizer Braunviehrasse im Alter von vier bis neun Jahren zur Verfügung. Noch vor der Geburt wurden die Tiere nach dem Zufallsprinzip in 2 Gruppen A (Behandlung) und B (Kontrolle) zu je 8 Tieren eingeteilt.

Behandlung

Unmittelbar nach der Abkalbung wurden die Tiere der Gruppe A mit Flunixin Meglumin (Fynadine®, Biokema SA Crissier-Lausanne), einem Cyclooxygenase-Inhibitor

[1,3] Gastdozent, Klinik Andrologie und Gynäkologie, Universität Zürich
Neue Adresse: Prof. Dr. B. K. Gustafsson, Dean, College of Veterinary Medicine, Washington State University, Pullman, USA

zur Unterdrückung der PG-Produktion behandelt. Flunixin Meglumin (FM) wurde in der Dosierung von 2,2 mg/Kg KGW zweimal täglich (08.00 und 16.00 Uhr) vom 1. bis 10. Tag post partum intramuskulär verabreicht. Die Kontrolltiere (Gruppe B) erhielten entsprechende Mengen physiologischer NaCl-Lösung.

Blutentnahme

Während der peripartalen Phase wurden die Blutproben mittels eines in die V.jugularis externa eingelegten Verweilkatheters (Bard I-Cath, Hausamann AG, St.Gallen) alle 20 Minuten entnommen. Vom 1. Tag nach der Geburt bis und mit Ende des ersten postpartalen Zyklus erfolgten die Blutentnahmen 3 mal täglich mit Na-Heparinat versehenen Vacutainern (Becton-Dickinson, Provet AG, Lyssach). Das gewonnene Blut wurde sofort zentrifugiert und das Plasma bis zur Hormonbestimmung bei -20 °C gelagert.

Uterusmotorik

Zur Registrierung der mechanischen (Hysterogramm) und bioelektrischen (Elektromyogramm) Vorgänge an der Gebärmutter wurden nach der von Kündig et al. (1990a) beschriebenen Methode bei je 2 Tieren der beiden Gruppen A und B Druckmesssonden und Elektroden in die Wand des trächtigen Uterushornes implantiert. Die Druckkurven wurden anhand von Amplitude (1 mmHg = 133 Pa), Frequenz (Kontraktionen pro Stunde), Kontraktionsdauer (Min) und Kurvenfläche (mmHg × 4 Stunden) ausgewertet. Die Berechnung der Fläche unter der Kurve erfolgte mit dem Digitizer KD4030 (Graphtec Corp. Tokyo, Japan).
Um den Einfluss von FM auf die frühpuerperale Uterusaktivität zu untersuchen, wurde die Spontanmotorik der beiden behandelten und unbehandelten Kühe in den ersten sieben Tagen post partum täglich während 6-8 Stunden registriert. Zur Ueberprüfung der Ansprechbarkeit des Myometriums auf uteruswirksame Substanzen erhielten alle Tiere am 2. und 5. Tag nach der Geburt je 5 IE Ocytocin (Oxytocin®, Chassot & Cie AG, Köniz Bern) und 15 mg Dinoprost TAD (Dinolytic®, Biokema SA, Crissier-Lausanne) intravenös.

Uterusinvolution und Zykluskontrolle

In der postpartalen Phase wurden alle Kühe 3 mal wöchentlich gynäkologisch untersucht. Die Uterusinvolution galt als abgeschlossen, wenn sich die Gebärmutter anhand des rektalen Befundes (Grösse, Lage und Tonus) auf den prägraviden Zustand zurückgebildet hatte. Zeitpunkt der ersten Ovulation (1. Brunst) und Länge des ersten Zyklus post partum wurden durch rektale Palpation der Ovarien und Progesteronbestimmungen im peripheren Blut festgelegt.

Hormonbestimmungen

Der Progesterongehalt im Blut wurde an der Klinik für Andrologie und Gynäkologie radioimmunologisch nach der von Döbeli (1980) beschriebenen Methode bestimmt.
Der Hauptmetabolit von PGF2α, 15-keto-13,14-dihydro-PGF2α (PGFM) wurde ebenfalls mittels Radioimmunoassay nach dem Verfahren von Granström und Kindahl (1982) gemessen.
Die Bestimmung der beiden Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Blutplasma wurde im Labor für Biogene Amine, Universitätsspital Zürich, nach der radioenzymatischen Methode von Da Prada und Zürcher (1976) durchgeführt.

Statistik

Die inhibitorische Wirkung von Flunixin Meglumin wurde anhand der täglichen PGFM Konzentrationen (in Prozent der jeweiligen Ausgangskonzentration) in beiden Gruppen mittels t-Test geprüft. Der Vergleich von Gruppenunterschieden für die Parameter Uterusinvolution, erste Brunst und Länge des ersten Zyklus post partum erfolgte mit dem Mann-Whitney U-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

Ergebnisse

PGFM

Die im peripheren Blut gemessenen PGFM-Konzentrationen, angegeben in Prozent der unmittelbar vor Behandlungsbeginn ermittelten Werte, sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Ausgangskonzentrationen aller Tiere

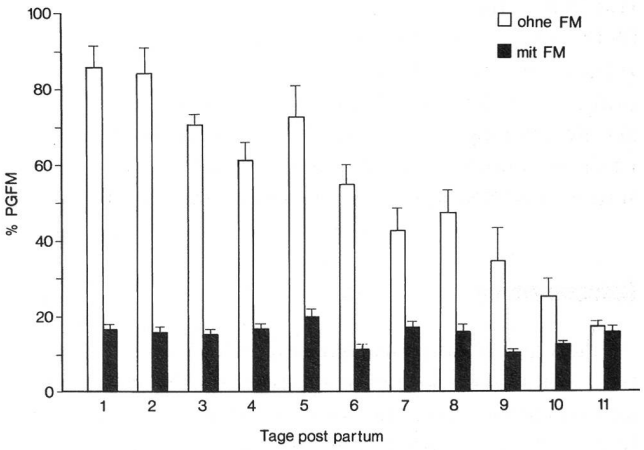


Abbildung 1: Durchschnittliche ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) PGFM-Konzentrationen im peripheren Blut (prozentuale Abweichungen vom jeweiligen Ausgangswert) bei je 8 FM behandelten und unbehandelten Kühen während der ersten 11 Tage nach der Geburt.

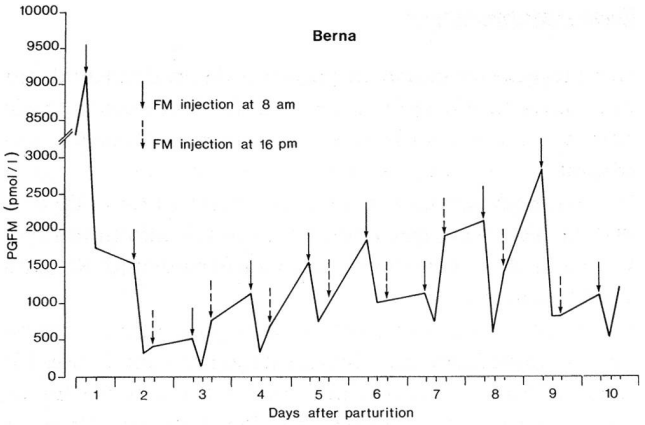


Abbildung 2: PGFM-Konzentrationen im peripheren Blut nach täglichen Injektionen von FM um 08.00 und 16.00 Uhr während der ersten 10 Tage nach der Geburt.

schwankten zwischen 1,4 und 2,9 nmol/l. Plasma. Nach einer geringen Abnahme um rund 15% am 1. und 2. postpartalen Tag fielen die PGFM-Konzentrationen bei Kühen der Kontrollgruppe kontinuierlich ab und erreichten am 11. Tag nach der Geburt Basalwerte unterhalb 0,5 nmol/l Plasma. Vergleicht man den täglichen PG-Spiegel bei behandelten und unbehandelten Kühen, ist deutlich zu erkennen, dass die Hemmung der PGF2α-Sekretion (prozentuale Abnahme von PGFM) nach Verabreichung von FM während der ganzen Behandlungsphase mehr als 80% betrug. Die signifikant ($P<0,05$) tieferen PGFM-Werte der behandelten Tiere schwankten zwischen durchschnittlich 10,1±0,9% (9.Tag p.p.) und 19,0±1,9% (5.Tag p.p.), bezogen auf die jeweiligen Ausgangskonzentrationen. Am 11. Tag nach der Geburt (Ende der Behandlung) waren die PGFM-Werte im Blut von behandelten und unbehandelten Tieren gleich gross. Ueber die Wirksamkeit von FM, die PGF2α-Synthese zu hemmen, gibt Abbildung 2 Auskunft. Der Verlauf von PGFM nach Verabreichung des Medikamentes um 08.00 bzw. 16.00 Uhr zeigt deutlich, dass die Plasmakonzentrationen 4 Stunden nach der Injektion immer tiefer und 16 Stunden nach der Injektion immer höher waren als die jeweiligen Ausgangswerte. Ebenfalls ersichtlich ist die regelmässige Zunahme von PGFM in der Zeit zwischen 4 und 8 Stunden nach der Injektion.

Catecholamine

Da die Catecholaminwerte der täglich 3 mal entnommenen Blutproben keine tageszeitliche Abhängigkeit erkennen liessen und die Konzentrationen zwischen behandelten und unbehandelten Tieren keine wesentlichen Unterschiede zeigten, sind in Abbildung 3 die mittleren Noradrenalin- und Adrenalinwerte aller Tiere dargestellt. Es geht daraus hervor, dass der mittlere Noradrenalingehalt im peripheren Blut von Kühen während 5 Tagen vor bis 10 Tage nach der Geburt zwischen 380 und 510 pg/ml (min.-max.: 180-1260 pg/ml) und die mittle-

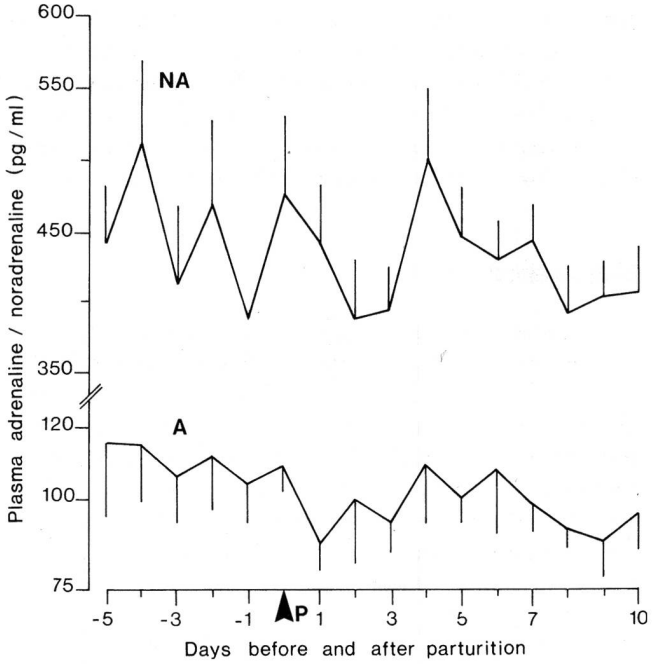


Abbildung 3: Durchschnittliche ($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$) Adrenalin-(A) und Noradrenalinkonzentrationen (NA) im peripheren Blut von 7 Kühen während 5 Tagen vor und 10 Tagen nach der Geburt.

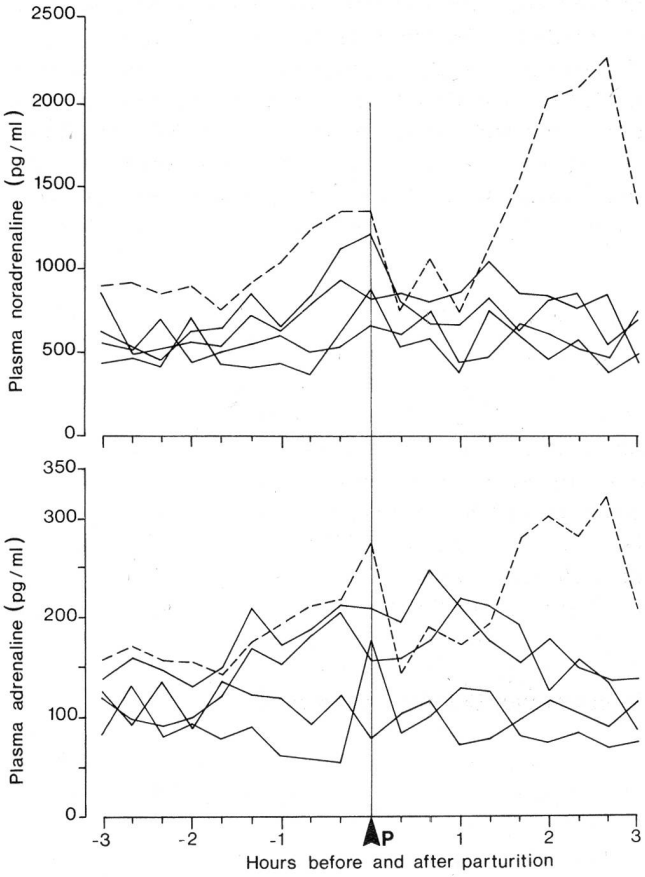


Abbildung 4: Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen im peripheren Blut von 5 Kühen während 3 Stunden vor und nach der Geburt. Die gestrichelte Linie stellt den Verlauf bei psychischer Belastung dar (s.Text).

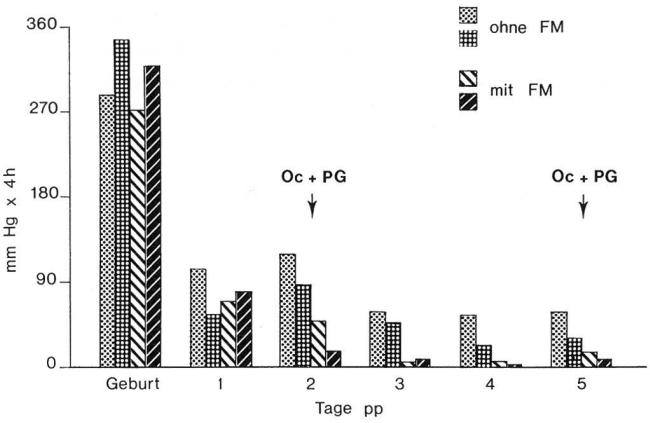


Abbildung 5: Spontanaktivität und Effekt von 5 IE Ocytocin und 15 mg PGF2α i.v. bei FM behandelten und unbehandelten Kühen während der ersten 5 Tage nach der Geburt.

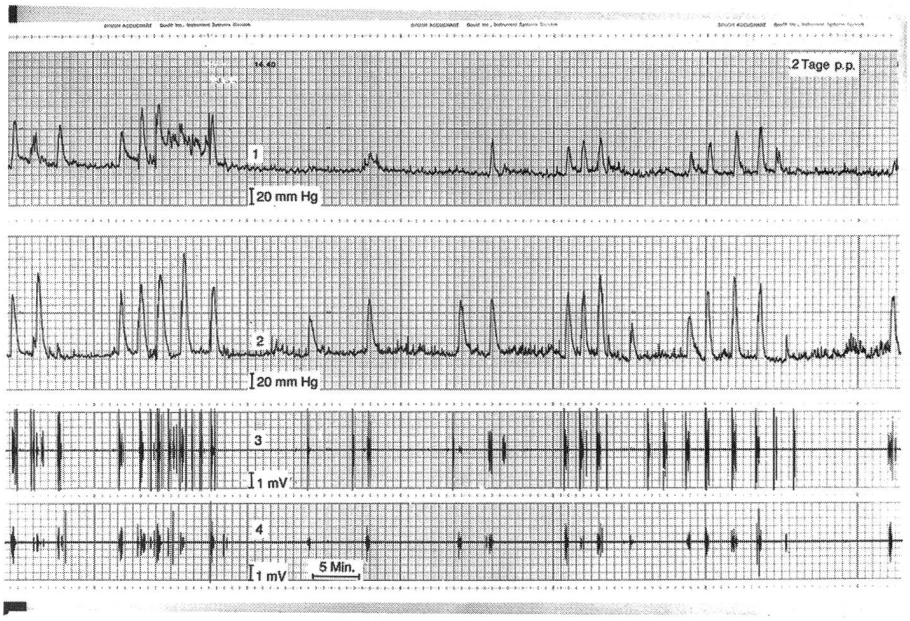
ren Adrenalinkonzentrationen zwischen 85 und 115 pg/ml Plasma (min.-max.: 50-250 pg/ml) schwankten. Bezüglich Adrenalin war im Vergleich zur präpartalen Phase eine Tendenz zu tieferen Werten am ersten postpartalen Tag festzustellen.

Die in Abbildung 4 aufgezeichneten Verläufe von Noradrenalin und Adrenalin bei 5 verschiedenen Kühen während der peripartalen Phase zeigen einerseits, dass die beiden Catecholamine bei einem und demselben Tier weitgehend gleichartig sezerniert werden, andererseits aber auch, dass der Kurvenverlauf bei jedem einzelnen Tier verschieden sein kann. Ein deutlicher Anstieg von Noradrenalin und Adrenalin zum Zeitpunkt der Austreibungsphase war nicht in jedem Fall zu beobachten.

Uterusmotorik

Die Uterusaktivität einzelner Versuchstiere während Geburt und Frühpuerperium ist in Abbildung 5 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die Spontanaktivität sowie die Ansprechbarkeit des Myometriums auf Ocytocin und PGF2α, angegeben als mmHg während 4 Stunden (integrierte Aktivität), bei Kühen mit FM deutlich geringer waren als bei Kontrolltieren. Diese Unterschiede in der Uterusmotorik zwischen behandelten und unbehandelten Kühen konnten schon am 2. Tag post partum auch hysterographisch festgehalten werden (Abb. 6 und 7). Die intravenöse Applikation von Ocytocin am 2. Tag nach der Geburt bewirkte bei unbehandelten Tieren einen raschen Tonusanstieg bis auf 100 mmHg, gefolgt von zahlreichen kleineren Druckschwankungen, die allmählich in regelmässige, 50-80 mmHg starke Einzelkontraktionen übergingen (Abb. 8); FM behandelte Tiere reagierten mit nur einer einzigen, gleichmässigen Uteruskontraktion von 60-80 mmHg Höhe und 8-10 Minuten Dauer (Abb. 9). Aehnliche Unterschiede im Kontraktionsmuster entstanden auch nach intravenöser Injektion von 15 mg PGF2α, welche die Uterusmotorik unbehandelter Kühe (Abb. 10) kräftig anregte, bei FM behandelten Tieren (Abb. 11) aber nur schwach uteroton wirkte. Die Verabreichung der beiden Substanzen am 5. Tag post partum führte in der gleichen Dosierung wie oben nur bei unbehandelten Tieren zu einer Motilitätssteigerung, wobei der uterokinetische Effekt nach PGF2α stärker war und rund 30 Minuten länger anhielt als nach Ocytocin (Abb. 12-15).

Abbildung 6: Uterusaktivität einer unbehandelten Kuh am 2. Tag nach der Geburt. Die einzelenen Kurvenbilder bedeuten für alle Abbildungen:
1. *Hysterogramm der kranial gelegenen Druckmesssonde*
2. *Hysterogramm der kaudal gelegenen Druckmesssonde*
3. *Elektromyogramm der kranial gelegenen Elektroden*
4. *Elektromyogramm der kaudal gelegenen Elektroden.*



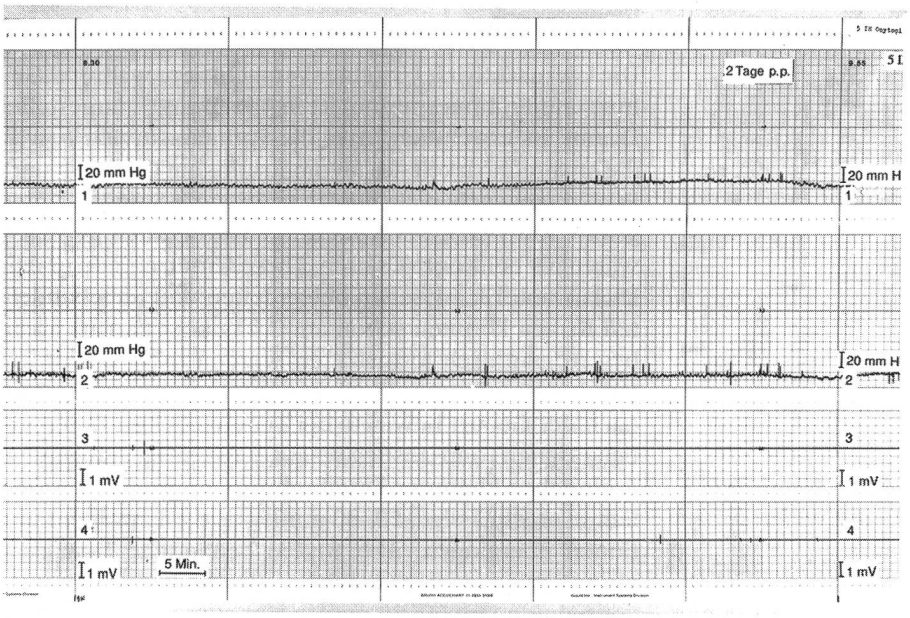


Abbildung 7: Uterusaktivität einer FM behandelten Kuh am 2. Tag nach der Geburt.

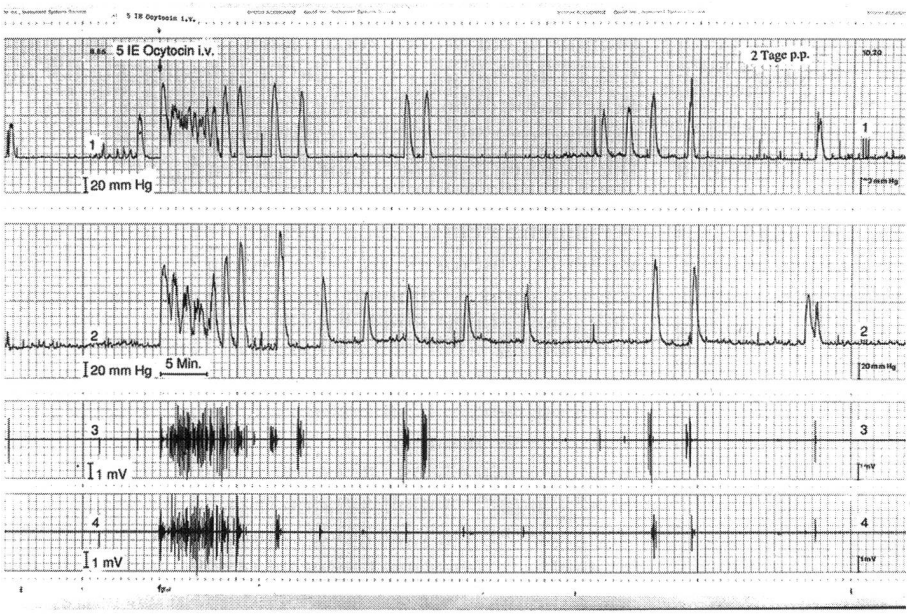


Abbildung 8: Effekt von 5 IE Ocytocin i.v. bei einer unbehandelten Kuh am 2. Tag nach der Geburt.

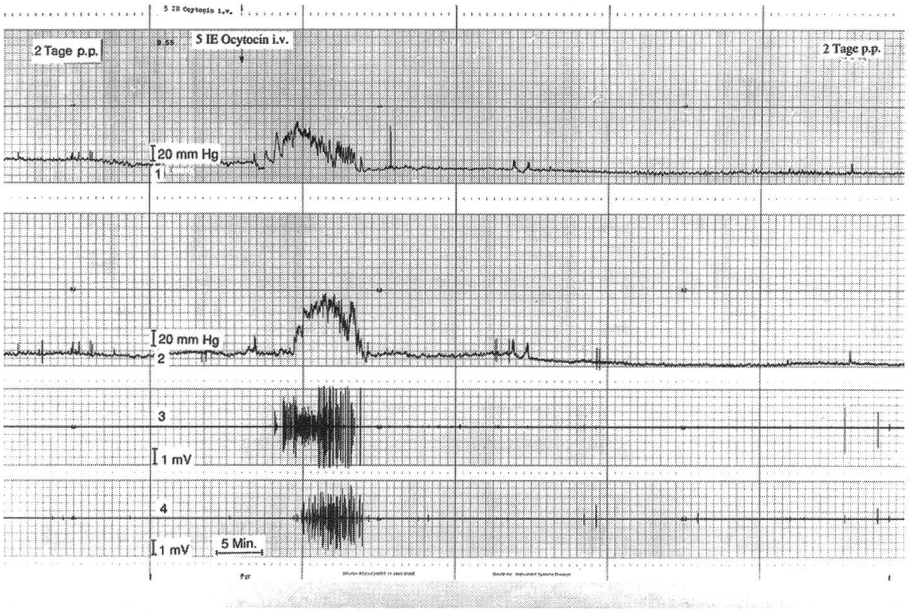


Abbildung 9: Effekt von 5 IE Ocytocin i.v. bei einer FM behandelten Kuh am 2. Tag nach der Geburt.

Abbildung 10: Effekt von 15 mg PGF2α i.v. bei einer unbehandelten Kuh am 2. Tag nach der Geburt.

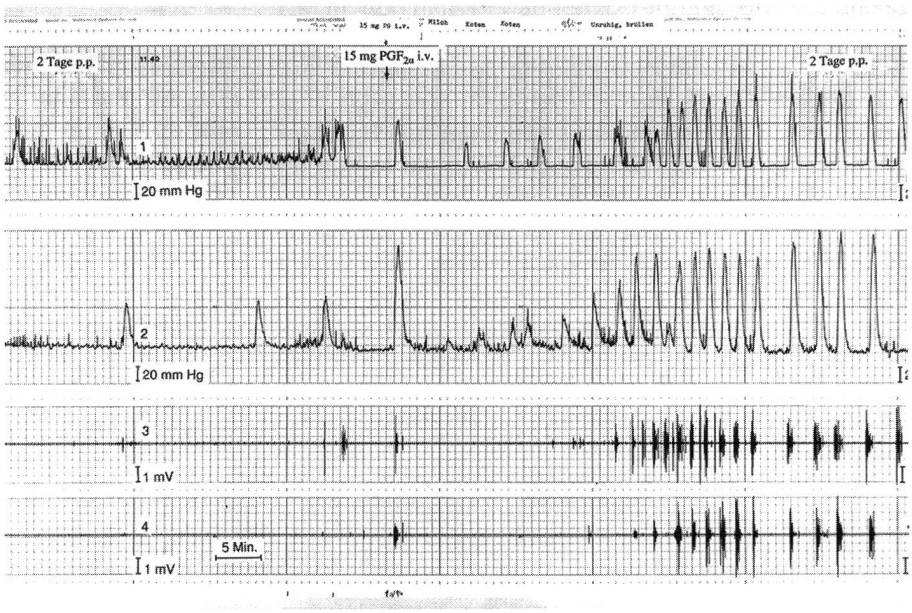


Abbildung 11: Effekt von 15 mg PGF2α i.v. bei einer FM behandelten Kuh am 2. Tag nach der Geburt.

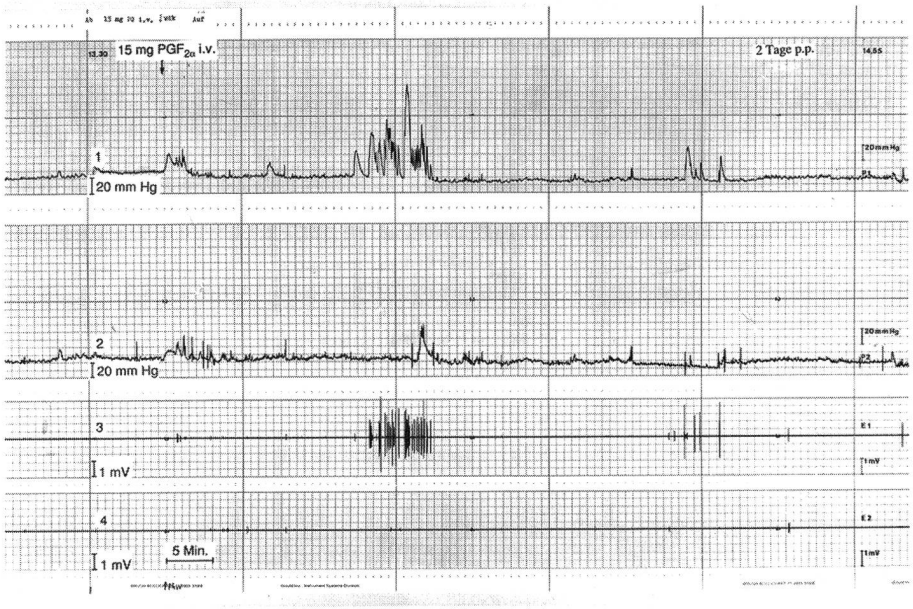
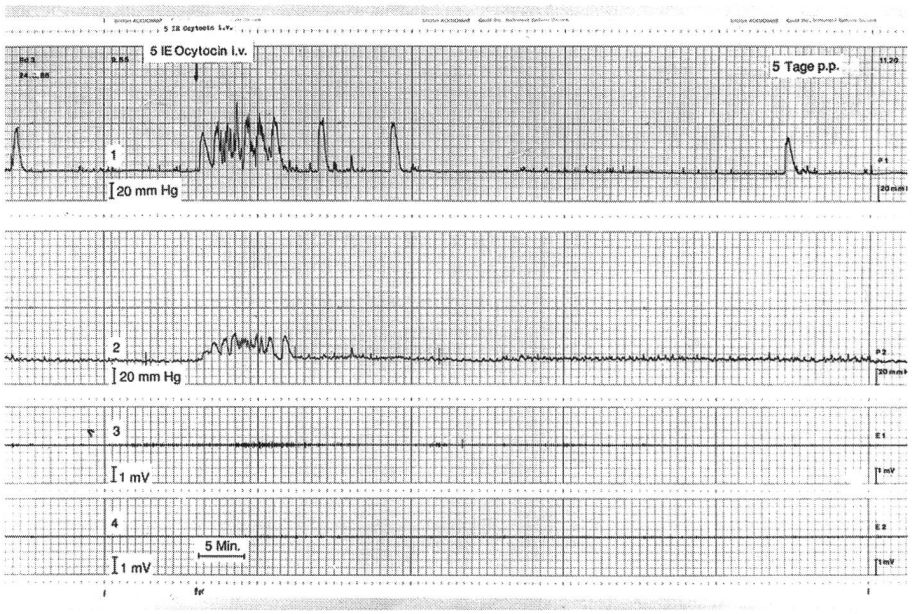


Abbildung 12: Effekt von 5 IE Ocytocin i.v. bei einer unbehandelten Kuh am 5. Tag nach der Geburt.



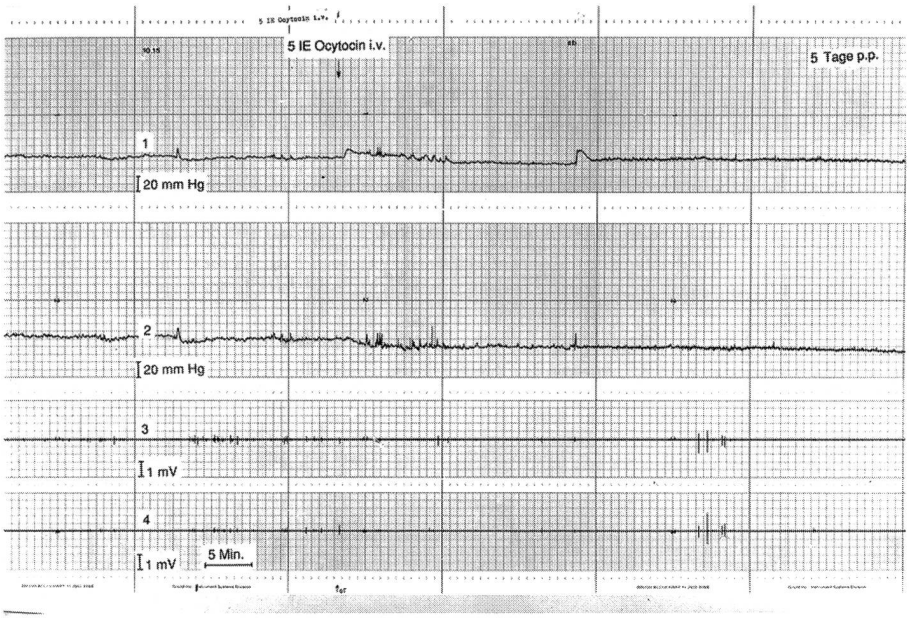


Abbildung 13: Effekt von 5 IE Ocytocin i.v. bei einer FM behandelten Kuh am 5. Tag nach der Geburt.

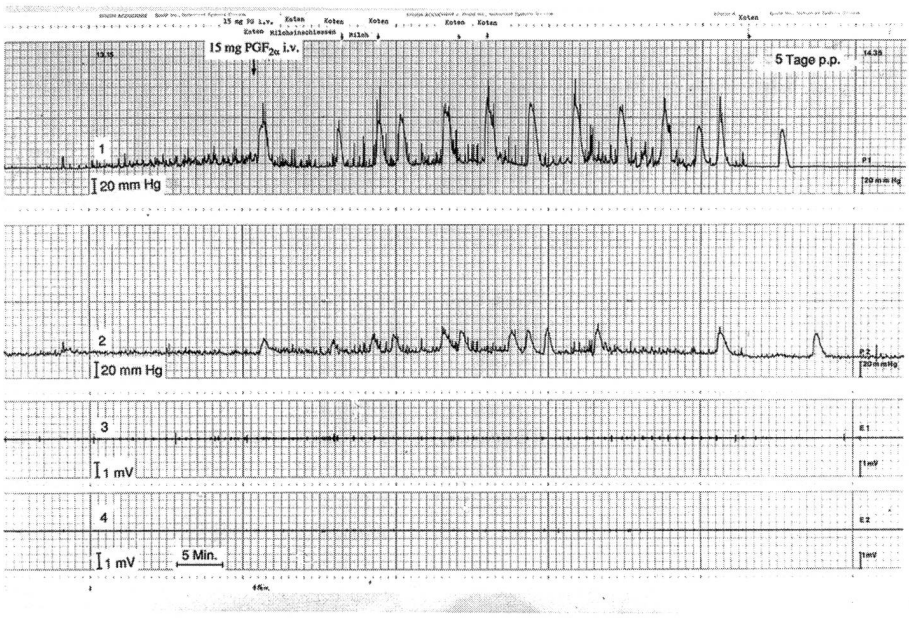


Abbildung 14: Effekt von 15 mg PGF2α i.v. bei einer unbehandelten Kuh am 5. Tag nach der Geburt.

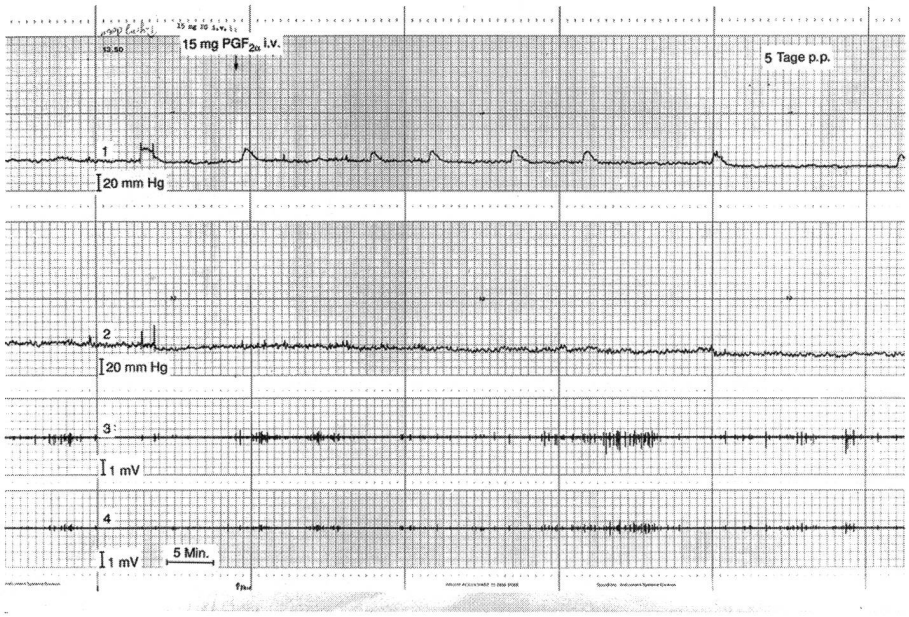


Abbildung 15: Effekt von 15 mg PGF2α i.v. bei einer behandelten Kuh am 5. Tag nach der Geburt.

Uterusinvolution

Die für beide Tiergruppen errechneten Fertilitätsdaten, wie Dauer der Uterusinvolution, Anzahl Tage bis zum Auftreten der 1. Brunst (Ovulation) post partum und Länge des 1. postpartalen Zyklus sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Deutlich geht daraus hervor, dass eine Behandlung mit FM während der ersten 10 Tage nach der Abkalbung auf die untersuchten Fruchtbarkeitsparameter keine negativen Auswirkungen zeigte. Nach Anwendung des Mann-Whitney U-Tests war die Involution des Uterus bei behandelten Tieren sogar signifikant ($P<0,05$) früher abgeschlossen als bei Kontrolltieren.

Tabelle 1: Fruchtbarkeitsparameter bei FM behandelten und unbehandelten Kühen.

Tiere	Uterus-involution (Tage)	1. Brunst ($Tage_{pp}$)	Länge 1. Zyklus (Tage)
Behandelt			
n=8			
median	29[a]	24	21
min.	25	11	13
max.	34	47	22
Kontrolle			
n=8			
median	40[a]	34	20
min.	30	10	12
max.	47	40	23

[a] Signifikanter Unterschied (Mann-Whitney U-Test, $P<0,05$)

Diskussion

In den letzten Jahren haben mehrere Untersuchungen beim Rind gezeigt, dass PGF2α im Blut kurz vor der Geburt stark ansteigt und nach ungefähr 2 Wochen wieder Basalwerte erreicht (Edqvist et al., 1978; Madej et al., 1984; Guilbault et al., 1984). Über die physiologische Bedeutung des hohen postpartalen PG-Spiegels herrscht aber immer noch Unklarheit, da neben fördernden Effekten von PGF2α auf die Uterusinvolution (Lindell und Kindahl, 1983) auch Untersuchungen bekannt sind, in denen PGF 2α auf die Rückbildungsvorgänge der Gebärmutter keine Wirkung zeigte (Guilbault et al., 1987; 1988). Unklar sind auch die Zusammenhänge zwischen PGF 2α und Uterusinvolution bei Vorliegen einer Endometritis, bei der die PG-Konzentrationen meist erhöht sind und die Involutionsphase deshalb schneller beendet sein sollte (Kindahl et al., 1984; Fredriksson et al., 1985). Diese z.T. widersprüchlichen Befunde veranlassten uns in eigenen Untersuchungen die Auswirkungen einer 10tägigen FM-Behandlung auf die endogene PG-Produktion sowie auf die Uterus- und Ovarfunktion nach der Geburt abzuklären.

Übereinstimmend mit früheren Publikationen von Guilbault et al. (1987), Aiumlamai et al. (1990) sowie Thun et al. (1989) zeigen auch die vorliegenden Resultate, dass FM in der hier gewählten Dosierung von 2,2 mg/Kg KGW, morgens und abends intraverös appliziert, zu einer rund 80%-igen Hemmung der endogenen PG-Synthese geführt hat. Aus den täglichen PG-Schwankungen während der Behandlungsphase (Abb. 2) geht zudem hervor, dass die suppressive Wirkung von FM 4 Stunden nach der letzten Injektion am grössten war und nicht länger als 8 Stunden anhielt (Zunahme der Konzentrationen von 4 nach 8 Stunden). Dies bedeutet, dass FM, soll es die PG-Produktion beim Rind während längerer Zeit zuverlässig unterdrücken, alle 4–6 Stunden zu verabreichen ist.

Besonders hervorzuheben sind die uterusmotorischen Ergebnisse, da über die Auswirkungen von PG-Synthesehemmern auf die Uterusaktivität in der einschlägigen Literatur noch nie berichtet wurde. Zunächst muss festgehalten werden, dass die spontanten Uterusbewegungen und die Ansprechbarkeit der Gebärmutter auf Ocytocin und PGF2α sowohl bei FM behandelten wie nicht behandelten Tieren während der ersten 5 Tage post partum kontinuierlich abgenommen haben. Das deutliche Nachlassen der Uterusmotorik in der frühpuerperalen Phase wird vor allem auf die Abnahme von Ocytocinrezeptoren im Myometrium (Soloff, 1985) zurückgeführt.

Die hysterographischen Aufzeichnungen haben ergeben, dasss die täglich während 4 Stunden registrierte Kontraktionsaktivität wie auch die uterokinetische Wirkung von Ocytocin und PGF2α am 2. und 5. Tag post partum bei FM behandelten Tieren deutlich geringer waren als bei Kontrolltieren (s. auch Abb. 5). Diese Befunde berechtigen zur Annahme, dass die hohen postpartalen PGF2α-Konzentrationen eine physiologische Bedeutung sowohl für die Aufrechterhaltung der Spontanmotorik wie auch zur Verstärkung des ocytocischen Effektes haben. Besonders interessant ist die Feststellung, dass bei Suppression der endogenen PG-Synthese nicht nur die uterotone Wirkung von Ocytocin sondern auch die von PGF2α reduziert war. Dies lässt auf einen synergistischen Wirkungsmechanismus schliessen, obwohl bekannt ist, dass beide Substanzen über verschiedene Rezeptoren im Myometrium wirken (Chan, 1977) und auch verschiedene intrazelluläre Botenstoffe aktivieren (Molnar und Hertelendy, 1990). Bezüglich der möglichen Interaktionen zwischen Ocytocin und PGF2α weiss man heute, dass Ocytocin, nachdem es sich an den Rezeptor gebunden hat, unter anderem auch die PG-Synthese in der Myometriumzelle stimuliert (Schrey et al., 1988), um einen maximalen Effekt auszulösen (permissive Wirkung von PGF2α, wahrscheinlich als Ionophor). Dies erklärt denn auch die abgeschwächte uterokinetische Wirkung von Ocytocin, nicht aber von PGF2α, wenn die endogene PG-Synthese durch FM gehemmt wird. Hier zeigt sich, dass zwischen den beiden Uterotonika komplizierte Wechselwirkungen bestehen, wobei sicher auch an Veränderungen von Rezeptoren selbst oder an eine Beeinflussung intrazellulärer Abläufe durch FM gedacht werden muss.

Obwohl die Behandlung mit FM die endogene PG-Produktion deutlich hemmte und die Uteruskontraktilität in

den ersten Tagen nach der Geburt stark reduzierte, waren im Vergleich zu unbehandelten Tieren keine negativen Auswirkungen auf die Uterusinvolution, das Auftreten der ersten Brunst nach der Geburt sowie die Länge des ersten postpartalen Zyklus erkennbar. Vor allem scheinen die Rückbildungsprozesse der Gebärmutter sowie das Wiedereinsetzen der Ovaraktivität von der Höhe des PG-Spiegels weitgehend unabhängig zu sein. Dies entspricht nur teilweise den Befunden von Guilbault et al. (1987), die bei FM behandelten Kühen in der Zeit zwischen 6 und 60 Tagen post partum auf den Ovarien weniger Funktionsstadien (Gelbkörper und/oder Follikel) fanden als bei Kontrolltieren. Dieses Ergebnis bedarf jedoch angesichts der langen Beobachtungszeit von mehr als 50 Tagen einer kritischen Interpretation und ist mit unseren Resultaten nur schlecht zu vergleichen.

Da bekannt ist, dass Catecholamine über die Stimulation von α- und β-Rezeptoren die Uterusaktivität sowohl steigern wie auch hemmen können, haben wir bei unseren Untersuchungen auch die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin bestimmt. Aus der mittleren Verlaufskurve in Abbildung 3 geht hervor, dass beide Catecholamine von Tag zu Tag unregelmässig schwankten, wobei die Noradrenalinwerte deutlich stärker fluktuierten und rund 4-5 mal höher waren als die Adrenalinkonzentrationen. Zur Erfassung kurzfristiger Catecholaminveränderungen wurden bei 5 Tieren mittels frequenter Blutentnahmen während einer Zeit von 3 Stunden vor bis 3 Stunden nach der Geburt auch Einzelverläufe erstellt. Der Verlauf dieser in Abbildung 4 angegebenen Kurven zeigt, dass die Catecholamine unmittelbar vor und nach der Abkalbung, zum Zeitpunkt grösster körperlicher Belastung, ganz unterschiedlich sezerniert werden können. Bei den meisten Tieren, und dies dürfte auch der Normalfall sein, war ungefähr eine Stunde vor der Abkalbung ein deutlicher Anstieg von Adrenalin und Noradrenalin zu beobachten. Daneben gab es aber auch Tiere, bei denen dieser markante Anstieg während der Austreibung der Frucht fehlte, oder, wie es bei einer Kuh der Fall war (gestrichelte Kurve in Abb. 4), erst 1-2 Stunden später erreicht wurde. Diese Kuh reagierte auf das Wegnehmen ihres Kalbes äusserst heftig mit starker Aufregung und lautem Brüllen, was unserer Ansicht nach der Grund für die starke Erhöhung der Catecholamine war. Die Tatsache, dass die Konzentrationen von Adrenalin und besonders von Noradrenalin zu diesem Zeitpunkt viel höher waren als während der Geburt, beweist, dass eine psychische Belastung ein ebenso grosser oder sogar grösserer Stressor sein kann als der mit Schmerz verbundene Geburtsstress. Auch zeigt dieses Beispiel, dass Veränderungen des Catecholamingehaltes im Blut vorsichtig zu interpretieren sind, da die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin als Ausdruck einer Stressreaktion individuell sehr verschieden sein kann, je nach Empfinden des einwirkenden Stressors und je nach Anpassungsfähigkeit des Organismus. Eine zuverlässige Aussage über rasche Konzentrationsänderungen von Catecholaminen im peripheren Blut ist aber nur bei frequenten Blutentnahmen mit Intervallen von weniger als 30 Minuten gewährleistet. Zu ähnlichen Ueberlegungen kamen auch Rausch et al. (1989), die bei 3stündigen Probenintervallen während der peripartalen Phase beim Rind keinen signifikanten Anstieg der Plasma-Catecholaminwerte fanden. Über die Bedeutung der Catecholamine als Regulatoren der Uteruskontraktilität im Frühpuerperium können wir nur spekulieren. Unsere Ergebnisse haben jedoch gezeigt, dass der im peripheren Blut gemessene Catecholamingehalt sehr niedrig ist und deshalb die Uterusaktivität kaum beeinflussen dürfte. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die Ausbildung adrenerger Rezeptoren im Myometrium ganz wesentlich von Sexualsteroiden beeinflusst wird. Bei den meisten Tierarten soll unter Oestrogendominanz die Konzentration der α-Rezeptoren und bei hohem Progesteronspiegel diejenige der β-Rezeptoren zunehmen. Da jedoch der Plasmagehalt sowohl der Oestrogene wie auch von Progesteron in den ersten postpartalen Tagen ohnehin gering ist, dürften nur sehr hohe Catecholaminkonzentrationen die Uterusmotilität beeinflussen.

Literatur

Aiumlamai S., Odensvik K., Stabenfeldt G., Kindahl H. (1990): Regulation of prostaglandin biosynthesis with flunixin meglumine in the bovine species. J.Vet.Med. A*37*, 16-22.

Archbald L.F., Tran T., Thomas P.G.A., Lyle S.K. (1990): Apparent failure of prostaglandin F2α to improve the reproductive efficiency of postpartum dairy cows that had experienced dystocia and/or retained fetal membranes. Theriogenology *34*, 1025-1034.

Burton M.J., Herschler R.C., Dziuk H.E., Fahning M.L., Zemjanis R. (1987): Effect of fenprostalene on postpartum myometrial activity in dairy cows with normal or delayed placental expulsion. Br.Vet.J.*143*, 549-554.

Chan W.Y. (1977): Relationship between the uterotonic action of oxytocin and prostaglandins: oxytocin adtion and release of PG-activity in isolated nonpregnant and pregnant rat uteri.Biol.Reprod.*17*, 541-548.

Da Prada M., Zürcher G. (1976): Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range. Life Sci. *19*, 1161-1174.

Döbeli M. (1980): Comparative studies in radioimmunoassay of progesterone in plasma and milk of cows using double antibody technique and dextran-coated charcoal separation. 2nd Int.Symp.Vet.Lab. Diagnosticians, Luzern, Switzerland, 207-215.

Edqvist L.E., Kindahl H., Stabenfeldt G. (1978): Release of prostaglandin F2α during the bovine peripartal period.Prostaglandins *16*, 111-119.

Eiler H., Hopkins F.M., Armstrong-Backus C.S., Lyke W.A. (1984): Uterotonic effect of prostaglandin F2α and oxytocin on the postpartum cow.Am.J.Vet.Res. *45*, 1011-1014.

Fredriksson G., Kindahl H., Sandstedt K., Edqvist L.E. (1985): Intrauterine bacterial findings and release of PGF2α in the postpartum dairy cow.Zbl.Vet.Med.A *32*, 368-380.

Gramström E., Kindahl H. (1982): Radioimmunoassay of the major plasma metabolite of PGF2α, 15-Keto-13, 14-dihydro-PGF2α. Methods Enzylmol. *86*, 320-339.

Guilbault L.A., Thatcher W.W., Drost M., Hopkins S.M. (1984): Source of F Series Prostaglandins during the early postpartum period in cattle.Biol.Reprod. *31*, 879-887.

Guilbault L.A., Thatcher W.W., Drost M., Haibel G.K. (1987): Influence of a physiological infusion of prostaglandin F2α into postpartum cows with partially suppressed endogenous production of prostaglandins. 1. Uterine and ovarian morphological responses. Theriogenology *27*, 931–946.

Guilbault L.A., Villeneuve P., Dufour J.J. (1988): Failure of exogenous prostaglandin F2α to enhance uterine involution in beef cows.Can.J.Anim.Sci. *68*, 669–676.

Gustafsson B.K., Schwyzer M., Wyler R., Thun R. (1987):The leukocyte function in the periparurient cow. 67th Ann. Meeting conference of Research Workers in Animal Disease, Chicago Illinois.

Kindahl H., Fedriksson G., Madej A., Edqvist L.E. (1984): Role of prostaglandins in uterine involution.Proc. 10th Int.Congr.Anim.Reprod., Urbana, Vol.IV, XI 9–16.

Ko J.C.H., McKenna D.J., Whitmore H.L., Chen C.Y., Gustafsson B.K., Smith R.P.(1989): Effects of estradiol cypionate and natural and synthetic prostaglandins on myometrial activity in early postpartum cows. Theriogenology *32*, 537–543.

Kündig H., Thun,R., Zerobin K., Bachmann B. (1990a): Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium.I. Die Spontanmotorik. Schweiz.Arch.Tierheilk. *132*, 77–84.

La motilité de l'utérus de la vache pendant la dernière phase de la gravidité, le vêlage et la phase puerpérale. III. L'application de flunixine meglumine et ses effets endocriniens

Cette investigation a examiné l'éfficacité chez les bovins de la flunixine meglumine (FM), un inhibiteur de la cyclooxygenase, sur la production post-partum de prostaglandines et son effet sur l'activité utérine. A cette fin, 8 vaches ont été traitées avec de la FM, 2,2 mg/kg de poids corporel, i.m., 2 fois par jour durant 1 à 10 jours post-partum (08.00 et 16.00 heures). Avant, durant et après le vêlage, des échantillons de sang ont été prélevés plusieurs fois et les concentrations de 15-keto-13, 14-dihydro-PGF2α (PGFM), progestérone, ainsi que adrénaline et noradrénaline ont été déterminées. Huit vaches ont servi de contrôle. Le mesurage de l'activité utérine a été effectué à l'aide d'une sonde de mesure de pression et d'électrodes qui ont été implantées avant le vêlage dans la paroi utérine. Pendant toute la phase de traitement, la FM a induit une baisse de la production endogène des prostaglandines de plus de 80% (P<0,05). L'action suppressive de la FM était à son apogée après 4 heures et n'a duré pas plus de 8 heures. La suppression de la PGF2α a nettement induit une baisse de la motorique et a réduit la réponse du myomètre à l'oxytocine (5 UI i.v.) et à la PGF2α (15 mg i.v.). Le traitement à la FM n'a eu aucune influence sur l'involution de l'utérus, sur le rétablissement de l'activité du cycle et sur la longueur du 1er cycle post-partum. Aucune différence importante entre animaux traités et non traités n'était évidente pour la teneur en catécholamines qui oscille individuellement pendant lagestation et parfois indépendamment de la charge corporelle momentanée.
Nos résultats montrent que la FM inhibe efficacement la sécrétion post-partum de la PGF2α ainsi que l'achtivité utérine chez la vache. L'utilisation de la FM comme tocolitique ou pour le traitement de l'inflammation de l'utérus devrait être étudiée.

La motilità dell' utero nella mucca durante la gravidanza terminale, il parto ed il puerperio. III. L' uso del Flunixin Meglumin ed i cambiamenti endocrini

Nel seguente lavoro é stata esaminata l' efficacia del Flunixin Meglumin (FM), un inibitore della ciclo-oxigenase, sulla produzione di prostaglandina dopo il parto e l'effetto sulla motilità dell' utero nella mucca. A tale scopo 8 mucche furono iniettate con il FM in una dose di 2,2 mg/kg i.m. 2 volte al giorno (08.00 e 16.00) dal primo fino al decimo giorno dopo il parto. Prima, durante e dopo il parto furono fatti dei prelievi di sangue a diverse ore, dopodichè furono determinate le concentrazioni di 15-Keto-13, 14-di-idro-PGF2α (PGFM), progesterone, adrenalina e noradrenalina. Otto mucche servirono come controllo. L'attività dell' utero venne misurata con delle sonde misuranti la pressione ed elettrodi che erano già stati impiantati nella parete uterina prima del parto. Durante il trattamento il FM ridusse più dell 80% la produzione endogena di prostaglandine (P<0,05). L'azione soppressiva del FM raggiungeva il suo apice dopo 4 ore e non persisteva più di 8 ore. La soppressione del PGF2α portò ad una chiara diminuzione della motilità spontanea e ridusse l'eccitabilità del miometrio dopo l'ocitocina (5 IE i.v.) e dopo la PGF2α (15 mg i. v.). Il trattamento con il FM non ebbe alcun effetto sull' involuzione uterina, il rientro dell' attivitàciclica e sul perdurare del primo ciclo postpartale. Anche per le concentrazioni delle catecolamine nel sangue, che pur durante la nascita variarono indipendentemente dal carico fisico momentaneo, non sussisteva alcuna differenza fra gli animali di controllo e quelli trattati.
I nostri risultati dimostrano che il FM diminuisce efficacemente la secrezione postpartale di PGF2α e l'attività uterina nella mucca. L'uso del FM come tocolitico o per il trattamento di infiammazioni uterine dovrebbe essere esaminato.

Kündig H., Thun R., Zerobin K. (1990b): Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium II. Medikamentelle Beeinflussung. Schweiz.Arch.Tierheilk. *132*, 515-524.

Lewis G.P. (1983): Immunoregulatory activity of metabolites of arachidonic acid and their role in inflammation.Br.Med.Bull. *39*, 243-248.

Lindell J.O., Kindahl H., Jansson L., Edqvist L.E. (1982): Postpartum release of prostaglandin F2α and uterine involution in the cow. Theriogenology *17*, 237-245.

Lindell J.O. Kindahl H. (1983): Exogenous PGF2α promotes uterine unvolution in the cow. Acta Vet.Scand. *24*, 269-274.

Madej A., Kindahl H., Woyno W., Edqvist L.E., Stupnicki R. (1984): Blood levels of 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin F2α during the postpartum period in primiparous cows. Theriogenology *21*, 279-287.

Molnar M., Hertelendy F.(1990): Regulation of intracellular free calcium in human myometrial cells by prostaglandin F2α: comparison with oxytocin.J.Clin.Endocrinol.Metab. *71*, 1243-1250.

Rausch W.D., Hofer A., Gemeiner M.,Möstl E. (1989): Katecholamin- und Cortisolkonzentrationen im Plasma von Rindern um die Geburt.J.Vet.Med.A *36*, 218-224.

Schrey M.P., Cornford P.A., Read A.M., Steer P.J.(1988): A role for phosphoinositide hydrolysis in human uterine smooth muscle during parturition. Am.J.Obstet.Gynecol. *159*, 964-970.

Soloff M.S. (1985): Oxytocin receptors and mechanisms of oxytocin action. In Oxytocin: Clinical and Laboratory Studies.Ed.J.A.Amico & A.G. Robinson, Elsevier, Amsterdam: 259-276.

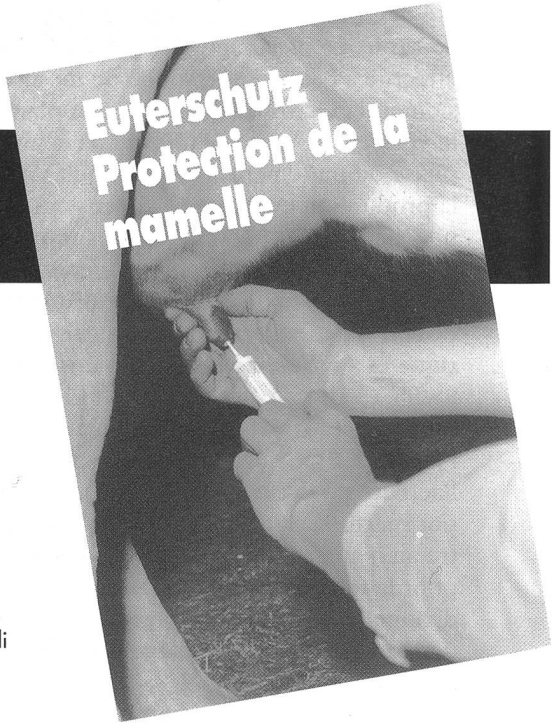
Thun R., Eggenberger E., Zerobin K., Rehm W.F., Ludwig B. (1989): Carprofen in veterinary medicine. II. Inhibitory effect on the release of PGF2α in the early postpartum cow.Schweiz.Arch.Tierheilk. *131*, 205-212.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. R. Thun, Klinik für Andrologie und Gynäkologie, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 12. Mai 1992

Zum Trockenstellen der Kühe
Pour la prévention des mammites pendant le tarissement des vaches

Tarivet



Verschiedene schweizerische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Kombination von Neomycin und Penicillin nach wie vor optimal zur Bekämpfung von bakteriellen Euterinfektionen eignet.

Différentes études suisses ont démontré que la combinaison de néomycine avec pénicilline représente, comme dans le passé, un moyen optimal pour combattre les infections du pis.

- **Zusammensetzung / Composition:**
  1 Injektor zu 10 g enthält / 1 Injecteur à 10 g contient: Benzylpenicillinum procainum 500 000 IE / Benzylpenicillinum benzathinum 500 000 IE / Neomycinum (ut N. sulfas) 500 mg / Retinoli palmitas 100 000 IE / Conserv.: E 216, E 218/Excip. ad unguent.
- **Handelsform / Présentation:**
  Packung mit 4 Injektoren zu je 10 g und 2 Desinfektionstüchlein.
  4 seringues à 10 g chacune, et 2 serviettes desinfectants.

provet Vet.-med. Center

Medikamente und Instrumente für den Tierarzt

3421 Lyssach bei Burgdorf
Tel. 034 45 40 66, Fax 034 45 20 93