

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Holm Zerbe

Etablierung einer Methode zur Frühgeburtseinleitung beim Schaf

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Panajota Margaritta Vassiliadis

aus Waiblingen

München 2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Holm Zerbe

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Tag der Promotion: 20. Juli 2013

Für F.C.S. und die OWF-Herde

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Endokrinologie der Hochträchtigkeit und der Geburt.....	3
2.	Anzeichen der nahenden Geburt	5
3.	Medikamentelle Geburtsinduktion.....	7
4.	Perinatale Mortalität bei Schaflämmern	9
4.1.	Bedeutung und Ursachen	9
4.2.	Reife und Unreife	12
4.3.	Vitalitätsbeurteilung	13
4.4.	γ -GT-Werte bei Neugeborenen	16
5.	Hämatologie und Referenzwerte.....	17
5.1.	Referenzwerte für den Hämatokrit	18
5.2.	Referenzwerte des Säure-Basen-Haushaltes und des Hydrogencarbonats	18
5.3.	Referenzwerte für Elektrolyte und Anionenlücke.....	20
5.4.	Referenzwerte für Leukozyten und γ -GT-Konzentrationen im Blut	21
III.	MATERIAL UND METHODEN	23
1.	Material	23
1.1.	Verbrauchsmaterial	23
1.2.	Laborbedarf und Geräte	23
1.3.	Medikamente	24
1.4.	Patientengut	25
1.5.	Mutterschafe	25
1.5.1.	Schafe für die Frühgeburtseinleitung	25
1.5.2.	Schafe für Ausbildungs-Kaiserschnitte	26
1.6.	Lämmer	26
1.6.1.	Frühgeborene Lämmer	26
1.6.2.	Per Kaiserschnitt entwickelte und spontan geborene Lämmer	27
2.	Methoden.....	27
2.1.	Tierschutzantrag	27
2.2.	Brunstsynchronisation	27

2.3.	Blutanalyse der Mutterschafe.....	28
2.3.1.	Gewinnung von venösem Blut und Blutplasma der Mutterschafe.....	28
2.3.2.	Messung der Leukozytenzahl.....	28
2.3.3.	Progesteronbestimmung.....	29
2.4.	Blutanalyse der Lämmer.....	29
2.4.1.	Gewinnung von venösem Blut der Lämmer.....	29
2.4.2.	Blutgasanalyse bei neonatalen Lämmern.....	30
2.5.	Messung der Gamma-Glutamyltransferase bei neonatalen Lämmern.....	30
2.6.	Geburtseinleitung der Mutterschafe für die Ausbildungs-Kaiserschnitte..	30
2.7.	Protokolle zur Frühgeburtseinleitung bei Mutterschafen.....	31
2.7.1.	„Langsame Frühgeburtseinleitung“ (LFE).....	31
2.7.2.	„Schnelle Frühgeburtseinleitung“ (SFE).....	32
2.8.	Beurteilung des Allgemeinbefindens der neugeborenen Lämmer.....	32
2.8.1.	Vitalität.....	32
2.8.2.	Allgemeinzustand und Reifegrad.....	33
2.9.	Behandlungen.....	35
2.10.	Statistik.....	35
IV.	ERGEBNISSE.....	36
1.	Klinische Erhebungen bei Schafen und Lämmern nach	
	Frühgeburtseinleitung.....	36
1.1.	Klinische Befunde bei Mutterschafen bei Frühgeburtseinleitung.....	36
1.1.1.	Anzeichen der nahenden Geburt.....	36
1.1.2.	Zeitpunkt der Geburt.....	37
1.1.3.	Geburtshilfe.....	37
1.1.4.	Milchleistung.....	38
1.1.5.	Allgemeinbefinden nach der Geburt.....	38
1.1.5.1.	Erforderliche Behandlungen <i>p.p.</i>	38
1.1.5.2.	Retentio secundinarum.....	39
1.2.	Klinische Befunde bei Lämmern nach Frühgeburtseinleitung.....	39
1.2.1.	Gruppenabhängige Geschlechtsverteilung, Ein- und Mehrlingsgeburten sowie Geburtsgewichte der Lämmer.....	39
1.2.2.	Vitalitätsbeurteilung und Überlebensrate.....	40
1.2.2.1.	Totgeborene Lämmer.....	42
1.2.2.2.	Lebensschwache Lämmer.....	43

1.2.2.3.	Gefährdete Lämmer.....	43
1.2.2.4.	Lebensfrische Lämmer.....	44
1.2.3.	Bereinigte Überlebensrate.....	44
1.2.4.	Beurteilung und Betreuung der Lämmer <i>p.n.</i>	45
1.2.4.1.	Beurteilung der Reife der Lämmer.....	45
1.2.4.2.	Erforderliche Betreuung nach der Geburt.....	49
2.	Laborwerte der Lämmer.....	51
2.1.	Werte des Säure-Basen-Haushaltes der Lämmer.....	52
2.2.	Hämatokrit.....	59
2.3.	Elektrolyte und Anionenlücke.....	61
2.4.	Leukozytenanzahl und γ -GT-Werte.....	70
3.	Laborwerte der Mutterschafe bei Frühgeburtseinleitung.....	74
3.1.	Leukozytenzahlen.....	74
3.2.	Progesteronwerte.....	78
3.2.1.	Blutprogesteronwerte in Abhängigkeit von der Frühgeburtseinleitung....	78
3.2.2.	Progesteronwerte der Mütter in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten .	81
V.	DISKUSSION.....	84
1.	Konzeptionelle Überlegungen.....	84
1.1.	Protokolle der Frühgeburtseinleitung.....	84
1.2.	Blutanalysen.....	85
2.	Frühgeburtseinleitung und Folgen.....	86
2.1.	Überlebensrate der Lämmer.....	86
2.2.	Adspektorische Reifeanzeichen der Neonaten.....	87
2.3.	Spätasphyxie.....	88
2.4.	Immunsystem.....	90
2.4.1.	Leukozyten und Immunabwehr.....	90
2.4.2.	Kolostrumaufnahme und Immunabwehr.....	91
2.5.	γ -GT-Resorption über den Darm.....	91
3.	Mutterschafe.....	92
3.1.	Beeinflussung der Progesteronkonzentration durch Dexamethason.....	92
3.2.	Vorhersage des Zeitpunktes der Geburt und der Anzahl der Feten anhand von Blutprogesteronwerten.....	93
3.3.	Einfluss von Dexamethason auf das Immunsystem der Muttertiere.....	93

4.	Schlussbetrachtung und Ausblick	95
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	97
VII.	SUMMARY.....	100
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	103
IX.	ANHANG	114
X.	DANKSAGUNG	123

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AG	Anion gap (Anionenlücke)
Aqu dest.	Aqua destillata
bds.	beidseits
BE	Base Excess
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Kalziumion
Cl ⁻	Chlorid
CRH	Corticotropin releasing Hormone
°C	Grad Celsius
DEXA	Dexamethason
Ø	durchschnittlich
EDTA	Ehtylenediaminetetraacetic acid
ET	Einlingsträchtigkeiten
G/l	Giga (10 ⁹) pro Liter
γ-GT	gamma-Glutamyltransferase
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat
H ₂ O ₂ -TMB	Wasserstoffperoxid-Tetramethylbenzidin
3-HRP-CMO	3-Horseradischperoxidase-Carboxymethyloxime
Ig	Immunglobuline
i.m.	intra muskulär
i.v.	intra venös
K ⁺	Kaliumion

KG	Kaiserschnitt-Geburt (=Beobachtungsgruppe in der Studie)
LFE	„langsame“ Frühgeburtseinleitung
LH	Luteotropes Hormon
Max	Maximum
Md	Medianwert
mEq/l	Millimoläquivalent pro Liter
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Min	Minimum
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MT	Mehrlingsträchtigkeiten
μl	Mikroliter
Na ⁺	Natriumion
NaCl	Natriumchlorid
n.a.	nicht auswertbar
n.u.	nicht untersucht
pCO _{2(v)}	Kohldioxid-Partialdruck aus venösem Blut
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
pH	potentia Hydrogenii
PhG	Physiologische Geburt (=Beobachtungsgruppe in der Studie)
p.n.	post natum

p.p.	post partum
pO _{2(v)}	Sauerstoff-Partialdruck aus venösem Blut
P4	Progesteron
RDS	Respiratory Distress Syndrome
s.c.	subcutan
sec.	Sekunden
SFE	„schnelle“ Frühgeburtseinleitung
s.g.	so genannt(er)
Std	Stunde(n)
TT	Tag der Trächtigkeit
u.a.	unter anderem
U/l	Units per liter
v.a.	vor allem
vs.	versus
WBC	White blood cells
z.B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Schon seit 1967 wird die Frühgeburtseinleitung mit Glucocorticoiden bei Rindern durchgeführt und gehört heutzutage zu den Routinemassnahmen in der Rindermedizin. Indikationen für solch einen Eingriff sind Erkrankungen der Muttertiere, die den Erhalt der Trächtigkeit oder das zeitgerechte Austragen der Feten unmöglich machen und mit dem Versterben der Feten und/oder des Muttertieres einhergehen würden. Die frühzeitige Einleitung der Geburt stellt in jedem Falle ein Gesundheitsrisiko für das Muttertier sowie eine Lebensgefahr für die Neonaten dar. Dabei spielt die oftmals ungenügende Lungenreife bei den Neugeborenen eine wesentliche Rolle. Bei Schafen war bisher die Überlebensrate der Lämmer verschwindend gering, wenn sie nur 90-95% der physiologischen Trächtigkeitsdauer ausgetragen wurden. Ein etabliertes und erfolgreiches Protokoll zur Frühgeburtseinleitung bei Schafen mit schweren Erkrankungen in der Hochträchtigkeit (z.B. Trächtigkeitstoxikose, Trauma) gibt es bis jetzt nicht.

Das Hauptziel der vorliegenden Dissertation ist deshalb die Erarbeitung und Prüfung zweier Protokolle zur Frühgeburtseinleitung bei Mutterschafen. Beide Einleitungsprotokolle basieren auf einem schon seit Jahren erforschten und angewendeten Geburtseinleitungsverfahren bei Rindern mit Hilfe von Glucocorticoiden. Zur Erfolgsprüfung der Methoden wurden relevante Messparameter analysiert. Dazu gehörten nicht nur die Auswertung der Ablammergebnisse nach Frühgeburtseinleitung, sondern auch Parameter wie Blutgaswerte der Lämmer, die Leukozytenzahl der Lämmer und Mutterschafe sowie die Blutprogesteronkonzentration der Mutterschafe. Für diese Zwecke wurden Blutproben bei den Mutterschafen vom Beginn der Geburtseinleitung bis zum Tag zwei *post partum* (*p.p.*) entnommen. Die Blutproben der Lämmer wurden zu drei Zeitpunkten innerhalb der ersten 24 Stunden (Std) nach der Geburt entnommen.

Trotz ausreichender Überwachung kommt es immer wieder dazu, dass die Anzeichen der Geburt nicht erkannt werden und bei Dystokien zu spät eingegriffen wird. Daraus resultieren nicht selten hohe Lämmersterblichkeitsraten. Aus diesem Grund war die Erfassung von Geburtsanzeichen bei hochträchtigen

Muttertieren ein weiteres Ziel dieser Dissertationsarbeit. Zu den Geburtsanzeichen gehören: Das Aufeutern, der Milcheinschuss, die Ödematisierung der Vulva und das Verhalten des Muttertieres.

Mittelfristige Ziele des Projektes sind die Prüfung einer möglichen Verbesserung der Geburtsüberwachung beim Schaf sowie die Einführung eines praktikablen Protokolles zur Frühgeburtseinleitung. Damit soll die derzeit hohe Lämmersterblichkeit bei Frühgeburten verringert werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Endokrinologie der Hochträchtigkeit und der Geburt

Trotz Jahrzehntelanger Forschung werfen u.a. die endokrinen Mechanismen der Auslösung des Geburtsablaufs weiterhin eine ganze Reihe von Fragen auf (MITCHELL & TAGGART, 2009). Trotz aller Schwierigkeiten konnten einige der Teilfragen schon beantwortet werden. Eine davon ist die zur Rolle von Progesteron (P4): Es ist das wichtigste maternale Hormon während der Gravidität. Nur durch die ausreichende Synthese dieses Gestagens kann die Trächtigkeit bestehen bleiben. P4 fördert das Wachstum des Uterus und bedingt am Endometrium den Übergang vom Proliferations- zum Sekretionsstadium. Dadurch wird die Einnistung der befruchteten Eizelle und die Ernährung des entstehenden Embryos vorbereitet (LÖFFLER, 2004) sowie die Ruhigstellung der Uterusmuskulatur (s.g. Progesteronblock) während der Trächtigkeit gewährleistet (MEINECKE, 2000). Im Laufe der gesamten Gravidität hemmt P4 die Sekretion von LH durch die Hypophyse und damit auch die Ovulation. P4 ist ein Zwischenprodukt der Biosynthese von Steroidhormonen und wird anfänglich im Corpus luteum gebildet. Bei einem Teil der Haussäugetiere, so z.B. beim Pferd, wird P4 auch bzw. überwiegend in der Plazenta gebildet (LÖFFLER, 2004). Dies trifft auch auf das Schaf zu, bei dem die P4-Synthese ab dem zweiten Drittel der Trächtigkeit hauptsächlich über die Plazenta sichergestellt wird (JOCHLE, 1973). Die Plazenta produziert beim Schaf im Vergleich zu den Ovarien ca. die 5fache Menge an P4 (LINZELL & HEAP, 1968; FYLLING, 1970). Anders als bei anderen Hauswiederkäuern (Rind und Ziege) kommt es somit beim Schaf nach einer Ovariectomie nicht zu einem Abbruch der Trächtigkeit (BASSETT et al., 1969; MEINECKE, 2000).

Die trächtigkeitserhaltende Rolle von P4 und die damit einhergehenden hohen P4-Werte an den Tagen 19 bis 22 nach der Ovulation beim Rind und 16 bis 21 nach Belegung beim Schaf, dienten als Basis zur Entwicklung von Tests zur Feststellung bzw. Ausschluss einer möglichen Trächtigkeit beim Rind und Schaf (ROBERTSON & SARDA, 1971; SKEMESH et al., 1973). Entsprechende Tests zur Trächtigkeitsdiagnostik erwiesen sich zwar als praktikabel, konnten sich jedoch nicht gegen die üblichen Methoden (rektale Palpation des Rindes;

Ultrasonographie des Schafes) durchsetzten (YOTOV, 2007).

Von mehreren Autoren wird der Nutzen von Progesteronmessung zur Determinierung der Anzahl der Feten bei Schafen diskutiert. Bei näherer Betrachtung der Werte und nach Erstellung eines Progesteronprofils während der Trächtigkeit ergab sich, dass zwischen Tag 15 und 35 die P4-Werte bei Schafen, die Mehrlinge erwarteten, höher waren als die bei Schafen mit nur einem Fetus (EMADY et al., 1974; YOTOV, 2007). Allerdings konnte dieser Unterschied nur am Anfang der Trächtigkeit beobachtet werden (SKEMESH et al., 1973; EMADY et al., 1974; YOTOV, 2007). Ab Tag 50 bis 120 der Trächtigkeit ist ein kontinuierlicher Anstieg von P4 zu beobachten. Bei Anfangswerte zwischen 2-2,5 ng/ml steigen die Werte in diesem Zeitraum auf das 2-5fache an (BASSETT et al., 1969). Dann bleiben die Werte bis zur Geburt relativ stabil. Zudem beobachteten BASSETT et al. (1969), dass ein bis zwei Tage vor der Ablammung ein Absinken der vorab angestiegenen P4-Werte eintritt. Man hoffte nun, mit Hilfe des P4-Abfalls den Zeitpunkt der Geburt auf wenige Stunden eingrenzen zu können. Es stellte sich jedoch heraus, dass das antepartale Phänomen des Absinkens von P4 nicht bei allen Tieren auftritt (BASSETT et al., 1969).

Die Trächtigkeitsdauer beträgt beim Schaf im Durchschnitt 150 Tage (GANTER, 2009). Etwa 10 Tage vor der Ablammung sind diverse geburtsvorbereitende endokrine Veränderungen zu beobachten, die durch das hypothalamisch-hypophysäre System des Fetus hervorgerufen werden und schließlich zum Partus führen. Aus dem Hypothalamus des Fetus wird das Corticotropin-releasing Hormone (CRH) freigesetzt, das die Sekretion des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) durch die Hypophyse auslöst. Die Nebennierenrinde wird stimuliert und Cortisol vermehrt ausgeschüttet (LOPÉZ BERNAL, 2003; LÖFFLER, 2004). Aus Cortisol entsteht Cortison. Durch den Anstieg der fetalen Glucocorticoidsekretion wird die P4-Konzentration im Blut des Muttertieres gesenkt. Dies geschieht durch die erhöhte Enzymaktivität der 17^α-Hydroxylase im Endometrium. Somit kommt es zur Zunahme eines Dihydroxy-Progesteron-Metaboliten (17 α , 20 α -dihydroxy-pregn-4-en-3-on), der zu Östrogen konvertiert werden kann. Der Abnahme der P4-Verfügbarkeit durch dessen zunehmende Metabolisierung und die gesteigerte Östrogensynthese, folgt die Zunahme der Prostaglandin F₂^α (PGF₂^α)-Produktion. Es kommt zur Luteolyse und zur zugigen Abnahme der P4-Synthese. Der Progesteronblock wird damit außer Kraft gesetzt und der Uterus für das

kontraktionsauslösende Hormon Oxytocin sensibilisiert (MEINECKE, 2000). Die Geburt beginnt.

2. Anzeichen der nahenden Geburt

Der Geburtsverlauf an sich kann in mehrere Phasen eingeteilt werden: Vorbereitungs-, Öffnungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsstadium. Jedes Stadium ist durch eine tierartspezifische Dauer gekennzeichnet (Tabelle 1 und Tabelle 2). Zwischen Vorbereitungs- und Öffnungsstadium ist der Übergang fließend. Der Beginn der Geburt wird meist erst erkennbar, wenn die erste Fruchtblase (Allantoisblase) sichtbar wird, das heißt dann, wenn die Austreibungsphase schon begonnen hat (GRUNERT, 1995). Allerdings steht für die Früherkennung des Geburtsbeginns genau diese Vorbereitungsphase im Vordergrund. Aus diesem Grund wurden die Anzeichen der nahenden Geburt genauer untersucht und versucht, die Merkmale der Vorbereitungsphase zu eruieren. Dafür wurden verschiedene Methoden angewandt bzw. getestet.

Tabelle 1: Dauer der Geburtsphasen (MEINECKE, 2000)

Tierart	Öffnungsphase (Std)	Austreibungsphase (Min)	Nachgeburtsphase (Std)
Pferd	1-4	10-30	1
Schaf	2-6	30-120	5-8
Schwein	2-12	150-180	1-4

Tabelle 2: Dauer der Geburtsphasen beim Rind (GRUNERT, 1993)

Geburtsstadien	Rind
Öffnungsstadium (Std)	6-16
Aufweitungsstadium (Std)	Kühe 1-3 Färsen 4-6
Austreibungsstadium (min)	5-10
Nachgeburtsstadium (Std)	6-12

Bei Rindern ergab die Messung der rektal erhobenen Körpertemperatur einen verlässlichen, aber nur relativ quantifizierbaren Abfall ca. 24 Std vor der Abkalbung (WEISZ, 1943). Eine regelmäßige Anwendung in der Praxis hat diese Methodik nicht erfahren. Beim Schaf variieren die Körpertemperaturwerte witterungsabhängig derart, dass deren Messung keine verlässliche Methode ist, um den Beginn der Geburt vorherzusagen (DUFTY, 1971; WINFIELD et al., 1973). In einer Studie von WINFIELD und MAKIN (1975) konnte jedoch bei mehr als 80 % der Schafe mit vergleichbarem Vlies ein Abfall der Körpertemperatur innerhalb von 48 Std vor der Lammung festgestellt werden. Bei Einlingsträchtigkeiten konnte man einen Abfall unter 39,2 °C feststellen. Bei Schafen, die mit Zwillingen tragend waren, fiel die Temperatur unter 39,4 °C. Beim Rind wurden die Veränderungen in Form und Farbe der Vulva vor der Geburt genauer untersucht. GRUNERT (1995) beschreibt eine zunehmende Schwellung der Vulva und eine Verlängerung der Schamspalte. Jedoch variierten bei DUFTY (1971) die Größen- und die Längenveränderungen je Individuum so stark, dass keine Voraussage zum Geburtszeitpunkt gemacht werden konnte. Ein weiteres Merkmal ist das Aufeuern (GRUNERT, 1995). Das Euter der Kühe wird fester und praller, dabei geschieht diese Veränderung individuell, sogar Wochen vor der Kalbung (DUFTY, 1971). Als sehr zuverlässig erwiesen sich das Einfallen der immer weicher werdenden Beckenbänder in Kombination mit der

zunehmenden Füllung der Zitzen durch das Einschießen der Milch. Diese beiden Merkmale waren sehr effizient, um den Beginn der Geburt auf 12 Std genau vorausszusagen (STREYL et al., 2011).

Über die Veränderung am Euter, die Erweichung der Beckenbänder sowie die Schwellung der Vulva gibt es für Schafe keine gesicherten Studien. Diese Anzeichen der bevorstehenden Geburt werden jedoch in Lehrbüchern beschrieben (GANTER, 2009; EDMONDSON et al., 2012).

3. Medikamentelle Geburtsinduktion

Bei einer vorzeitigen tierärztlichen Geburtseinleitung wird versucht, die bekannten endokrinen Vorgänge der Geburtsauslösung medikamentell herbeizuführen oder sie zu beschleunigen. In der Humanmedizin sind Indikationen hierfür z.B. Übertragung, fetale Wachstumsstörungen, Erkrankungen der Mutter, Schwangerschaftshypertonie (deutlich erhöhter Blutdruck während der Schwangerschaft) und vorzeitiger Blasensprung (MOZURKEWICH et al., 2009). Vergleichbar ist dies teilweise mit den Indikationen für die Geburtseinleitung bei Tieren, bei denen Übertragung, aber hauptsächlich auch Stoffwechselerkrankungen (Ketose, Hypokalzämie) oder schwerwiegende Verletzungen als Indikationen im Vordergrund stehen.

Eine Frühgeburt ist immer mit einem sehr großen Risiko verbunden, was das Überleben der Feten angeht (DROVER, 1983). Deshalb gab es einige, vor allem humanmedizinische Studien, über verschiedene Methoden der Frühgeburtseinleitung, immer mit dem Ziel einer Verbesserung der Vitalität von zu früh geborenen Neonaten (KAVANAGH et al., 2007). Da das Schaf früher relativ häufig als Modell-Tierart verwendet wurde, um den genauen Ablauf der Geburt zu untersuchen, liegen uns heute entsprechende Untersuchungen zum Thema Geburtseinleitung und deren Effekt auf Muttertier und Lämmer vor (LIGGINS, 1968; MITCHELL & TAGGART, 2009).

Es ist allgemein anerkannt, dass Cortisol eine sehr wichtige Rolle bei der Geburtsauslösung spielt (II.1). Bei Schafen wird dies durch experimentelle Studien unterstützt, in denen eine fetale *Hypophysektomie* (LIGGINS et al., 1966) oder eine fetale *Adrenalektomie* (DROST & HOLM, 1968) durchgeführt worden war und die Trächtigkeitsdauer sich daraufhin verlängerte. Eine weitere Studie

zeigte, dass das Injizieren von ACTH in den Fetus zu einer Frühgeburt führen kann (LIGGINS, 1968). Die Ergebnisse dieser Studien wurden gestützt durch Beobachtungen bei verlängerten Trächtigkeiten bei Rindern und Schafen, bei denen die Feten eine Aplasie oder Hypoplasie des vorderen Hypophysenlappens oder eine Hypoplasie der Nebennierenrinde aufwiesen (LANMAN, 1968). Aus diesem Grund werden zur Induktion der Geburt oft Corticosteroidpräparate entweder in Kombination mit anderen Präparaten oder alleine verwendet. Ziel ist es dabei, durch die externe Gabe von Corticosteroiden den physiologischen, vom Fetus induzierten Mechanismus nachzuahmen (II.1). Es kommt zu einer Verminderung des plazentaren P4 und dadurch zu der Erregbarkeit des Myometriums (Progesteronblock wird aufgehoben siehe auch II.1). Nun sind Uteruskontraktionen verstärkt möglich und der Geburtsvorgang beginnt (EMADI & NOAKES, 1973; MEINECKE, 2000).

Bei Rindern wurde die hormontherapeutische Wirkung von Corticosteroiden zur Geburtseinleitung 1967 zum ersten Mal bestätigt (BROWN et al., 1970). Die mittlerweile beim Rind etablierte Geburtseinleitung mit Corticosteroiden separat oder in Kombination mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde in mehreren Studien belegt (KORDTS, 1975; NAKAO, 2001) und wird bis heute angewendet. Diese Art der Geburtseinleitung wurde auch bei Schafen erforscht. In einer entsprechenden Studie wurden jeweils 39 Mutterschafe *ante partum (a.p.)* mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder Flumethason behandelt. Nach 72 Std kamen 33 % der mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelten Mutterschafe und 89 % der mit Flumethason behandelten Mutterschafe zum Lammen (HARMAN & SLYTER, 1980). In einer weiteren Studie, wurde versucht, die Geburt bei 17 Suffolk-Mutterschafen durch i.m.-Verabreichung von 16 mg Dexamethason zu induzieren. Innerhalb von 72 Std kamen 16 der 17 Tiere in Geburt (KASTELIC et al., 1996).

Diverse Studien auf diesem Gebiet kamen zwar immer zu dem Ergebnis, dass die Induktion der Geburt mit Corticosteroiden bei Schafen meistens sehr gut funktioniert, jedoch gibt es bis heute kein allgemein anerkanntes Protokoll. Es ist in aktuellen Lehrbüchern hauptsächlich von einer Einleitung ab dem Tag 138 der Trächtigkeit die Rede und zwar durch Verabreichung eines Corticosteroides. (Dexamethason/Flumethason) (GANTER, 2009). Beschrieben ist auch der Abbruch der Trächtigkeit aufgrund einer Fehlbelegung mit Cloprostenol, was die Rückbildung des Gelbkörpers bewirkt (EDMONDSON et al., 2012). Diese

Methode ist jedoch nur am Anfang der Trächtigkeit erfolgreich, da bei Schafen ab dem zweiten Drittel der Trächtigkeit die Plazenta die P4-Synthese dominiert (II.1). Von einer frühzeitigen Geburtseinleitung vor dem Tag 138 der Trächtigkeit wird jedoch abgeraten. Dawes und Parry (1965) sammelten Daten über vier Jahre aus vier verschiedenen Herden. Aus diesen Daten geht hervor, dass von vierzehn Lämmern, die ohne vorherige Einleitung, nach einer Tragezeit von weniger als 141 Tagen per Kaiserschnitt auf die Welt kamen, nur zwei überlebten. Somit kamen sie zu dem Ergebnis, dass Lämmer die weniger als 95 % der gesamten Trächtigkeit ausgetragen wurden, in der Regel nicht überleben (DAWES & PARRY, 1965).

Bei Rindern ist bekannt, dass es nach medikamenteller Geburtseinleitung oft zu Nachgeburtsverhaltungen kommt. Diese steht in Zusammenhang mit der Plazentareifung, die bei einer zu früh induzierten Geburt noch nicht abgeschlossen ist. Es konnte allerdings belegt werden, dass eine wiederholte Gabe von Corticosteroiden zur Einleitung der Geburt die Plazentareifung fördern kann, dies jedoch nicht zwingend zu einer Vermeidung einer Nachgeburtsverhaltung führt (HARTMANN, 2011). Bei Schafen ist dieses Phänomen der *Retentio secundinarum* nach Geburtseinleitung im geburtsnahen Zeitraum nicht unbedingt gegeben (OWENS et al., 1985; PETERS & DENT, 1992).

4. Perinatale Mortalität bei Schaflämmern

4.1. Bedeutung und Ursachen

Die Mortalität bei Lämmern hängt von der Betriebsgröße und dem Management ab und variiert stark zwischen unterschiedlichen Betrieben. Die durchschnittliche Lämmersterblichkeit über die gesamte Aufzuchtphase in großen Baden-Württembergischen Schafbetrieben betrug im Jahr 2011 19% und stellt damit ein großes tiermedizinisches und wirtschaftliches Problem dar (OVER & SCHERER, 2011). Aus Großbritannien wurde 1997 in der gesamten Aufzuchtphase eine durchschnittliche Verlustrate von 10% aus 108 Schafbetrieben ermittelt. Speziell in den ersten 24 Std *p.n.* konnte eine durchschnittliche Mortalität von 3% ermittelt werden (BINNS et al., 2002). In Amerika ist die Rede von 15-20% Verlust der geborenen Lämmer. Ungefähr 50-75% dieser Verluste fallen in den ersten drei Wochen *p.n.* an und basieren auf Totgeburten, Dystokien, dem neonatalen Hypoglykämie-Hypothermie-Komplex und Pneumonien (ROOK et al., 1990).

Durch Verbesserungen im Bereich des Bestandsmanagements und der Fütterung während der Trächtigkeit können die Verluste reduziert werden (CLOETE & SCHOLTZ, 1998). Bei gutem Management und gutem Gesundheitsstatus sollte auch in großen Betrieben jedoch die Verlustrate in den ersten Lebenswoche unter 10% erreichbar sein (GANTER et al., 2012). Über die perinatale Mortalität, also die Sterblichkeit bei der Geburt und innerhalb der ersten 24 Std *p.n.*, gibt es keine aktuellen und genaueren Angaben.

DUTRA und BANCHERO (2011) konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Geburt, der neonatalen Vitalität und dem Säure-Basen-Status der Lämmer besteht. Asphyxie ist nach ihren Untersuchungen ein wichtiger Risikofaktor für die perinatale Phase der Lämmer. Bei Kälbern spricht man perinatale Verluste sowie Depressionen der Vitalität direkt nach der Geburt fast ausnahmslos einer perinatalen Asphyxie zu. Bei zu früh geborenen Neonaten spricht man auch von dem Respiratory Distress Syndrome (RDS). Dies ist v.a. durch gestörte Atemfunktion (Hyperventilation, Atemnot) sowie verminderte Vitalität der Lämmer gekennzeichnet und ähnelt sehr dem Zustand, der auch bei frischgeborenen Säuglingen beobachtet wird (BLEUL, 2009). Während einer Lammzeitperiode sind ca. 3% aller Lämmer von einer Form der schweren Hypoxie betroffen (EALES et al., 2004).

Man unterscheidet zwischen Früh- und Spätasphyxie (Abbildung 1). Beide Krankheitsgeschehen münden jedoch in eine respiratorisch-metabolische Azidose (ZAREMBA, 1995).

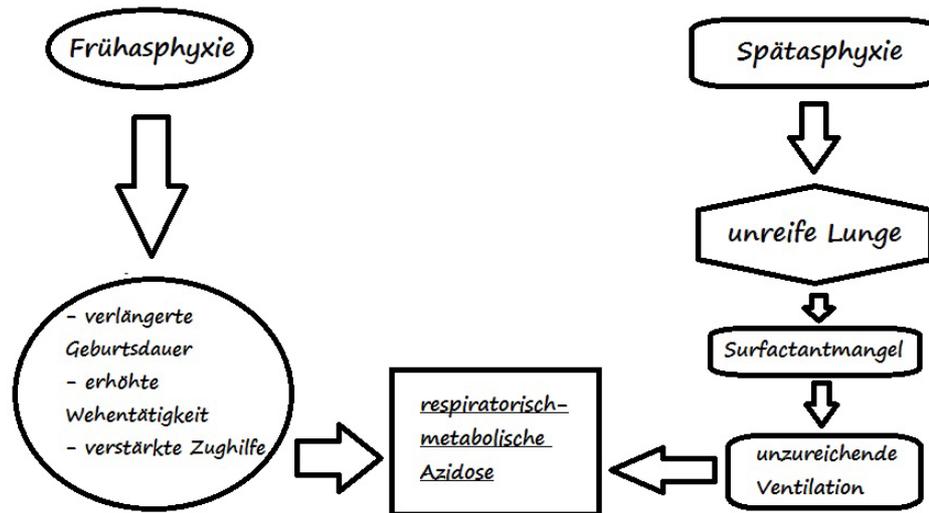


Abbildung 1: Früh- und Spätasphyxie führen zur Azidose (ZAREMBA, 1995)

Unter dem Begriff der Früh- asphyxie wird die häufigste Asphyxieform verstanden. Diese entsteht bereits intrauterin während einer Spontangeburt, oder dem Auszug der Frucht, wenn aufgrund verschiedener Störfaktoren der plazentare Gasaustausch zwischen der Mutter und dem Fetus beeinträchtigt wird.

Spät- asphyxie ist ein Phänomen, das hauptsächlich bei zu früh geborenen Neonaten auftritt. Aus der Frühgeburt resultiert eine mangelhafte Produktion von Surfactant (surface active agent). Diese oberflächenaktive Substanz befindet sich in den Alveolen und wird in der letzten Trächtigkeitsphase von speziellen Lungenepithelzellen, den Pneumozyten Typ II, produziert. Durch diese Substanz, die hauptsächlich aus Phospholipiden und zu einem kleinen Teil aus Proteinen besteht, wird die Herabsetzung der Oberflächenspannung in den Alveolen gewährleistet und die Entfaltung der Lunge sichergestellt (CLEMENTS, 1957; PATTLE & THOMAS, 1961). Im Falle einer mangelnden Produktion an Surfactant kollabieren die Alveolen am Ende der Expiration und können sich bei anschließender Inspiration nur mangelhaft entfalten, was zu Atelektasen der Lunge führt (ADAMS & FUJIWARA, 1963; SUTNICK & SOLOFF, 1964; ZAREMBA, 1995; ZERBE et al., 2008). Es folgt eine unzureichende Aufnahme von Sauerstoff und eine gleichzeitig ungenügende Abatmung von CO₂ (BLEUL, 2009). Es entsteht ein lebensbedrohlicher Zustand.

4.2. Reife und Unreife

Aufschluss über die Reife der Neugeborenen bei vielen Säugetieren, geben in erster Linie charakteristische äußerliche Merkmale. Beim Rind z.B. sind die aussagekräftigsten Merkmale die Haarlänge in bestimmten Regionen (z.B. Nabelgegend und Bauch) und der Durchbruch der Zähne (Schneidezähne: I1 und I2). Anhand dieser Merkmale kann man mehr oder weniger gut unterscheiden, ob das neugeborene Kalb unreif (verkürzte Tragezeit), reif (voll ausgetragen) oder überreif ist (verlängerte Tragezeit) (RÜSSE & GRUNERT, 1993).

Im Gegensatz zu reifen „Nesthockern“, wie z.B. Hunde- und Katzenwelpen, sind bei reifen „Nestflüchtern“ (z.B. Kälber, Fohlen, Kitze und Lämmer) die Augen schon bei der Geburt geöffnet. Die Schneidezähne sind bei reifen „Nestflüchtern“, mit Ausnahme der Fohlen, nicht mehr von Zahnfleisch überdeckt. Bei reifen Kälbern, Kitzen und Lämmern sind v.a. die Mittelzähne (I1 und I2) durch das Zahnfleisch durchgebrochen (RÜSSE & GRUNERT, 1993). Bei pränatal geborenen Schaflämmern wird eine gewisse Schwäche beschrieben. Daraus resultiert ein mangelndes Stehvermögen. Somit ist auch die Fähigkeit, an der Mutter zu saugen, eingeschränkt (EALES et al., 2004).

Um eine RDS bei zu früh geborenen Kälbern zu diagnostizieren, sind die Blutgaswerte die wichtigsten Parameter. Die Kälber mit RDS zeigen neben Hypoxie progressive Säure-Basen-Abweichungen (BLEUL, 2009). Der Base Excess (BE), also die Basenabweichung, gibt den Verbrauch bzw. die Neubildung von Basen im Blut an. Bei einem negativen Wert spricht man von einem Basendefizit (GÖBEL, 2005a). Für die genaue Bestimmung von pO_2 wird arterielles Blut benötigt. Der pH und BE können sowohl über arterielles als auch über venöses Blut ermittelt werden (BLEUL, 2009). Etwa 30-60 min *p.n.* ist ein deutlicher Abfall der BE- und des pH-Werte bei RDS-Kälbern zu beobachten. Normalerweise würden sich in diesem Zeitraum die Werte bei gesunden Kälbern normalisieren. Dies passiert jedoch nicht bei RDS-Kälbern. Da die CO_2 -Abatmung über die Lunge gestört ist, sinkt der pH im Blut bei asphyktischen Kälber (BLEUL, 2009). Die durch den Surfactantmangel bedingten Ventilationsstörungen der Lunge führen zu einer Hypoxie in den Geweben, dies wiederum zur anaeroben Glykolyse und zur Bildung von Lactat. Das Ergebnis ist eine respiratorisch-metabolische Azidose (GÖBEL, 2005b). Es ist beschrieben, dass Kälber mit einer *Asphyxia neonatorum* im venösen Blut im Durchschnitt

einen pH-Wert von $7,082 \pm 0,175$, einen $p\text{CO}_2$ von $73,3 \pm 26,8$ mmHg und einen BE von $-10,6 \pm 7,2$ mmol/l aufweisen (MAURER-SCHWEIZER & WALSER, 1977). Für Lämmer liegen keine vergleichbaren Studien vor.

4.3. Vitalitätsbeurteilung

Im Jahre 1953 veröffentlichte die Anästhesistin Virginia Apgar einen Artikel über eine neue Methode zur Vitalitätsbeurteilung bei neugeborenen Säuglingen (APGAR, 1953). Diese Methode beruht auf der Beurteilung von 5 verschiedenen Parametern 60 sec *p.n.* Bewertet wird mit einem Punkteschema von 0-2. Die Summe der Einzelbewertungen ergibt den Vitalitätsgrad des Neugeborenen (Tabelle 3). Die maximale Punktezahl, die erreicht werden kann, ist 10. Diese Methode erwies sich als sehr praktikabel und wurde zum Goldstandard in der humanen Neonatologie.

Tabelle 3: Methode zur Beurteilung der Vitalität eines neugeborenen Säuglings (APGAR, 1953)

Parameter	Punktezahl		
	0	1	2
Herzfrequenz	kein Herzschlag	< 100 /min.	100-140 /min.
Respiratorische Anstrengung	Apnoe nach 60 sec. p.n.	Atmung flach oder unregelmäßig	Atmet und heult
Reflexerregbarkeit	Reaktion auf Ansaugung der Nasenlöcher und des Oropharynx mit einem weichen Gummikatheter		
Muskeltonus	schlaff	spontanes Beugen der Arme und Beine ohne Widerstand gegen eine passive Extension	spontanes Beugen der Arme und Beine und Widerstand gegen eine passive Extension
Farbe der Haut	gesamtes Kind ist zyanotisch	einzelne Körperteile sind zyanotisch	gesamtes Kind ist rosig

In der Tiermedizin wurde dieses Schema für die Verhältnisse beim neugeborenen Kalb modifiziert (BORN, 1981; BOSTEDT & WALSER, 2008). Genau wie beim System für Säuglinge, gibt es eine Punkteskala von 0-2. Die maximale Punktzahl von 8 kann erreicht werden (Tabelle 4). Die Summe der Einzelbewertungen ergibt auch in diesem modifizierten System den Vitalitätsgrad des neugeborenen Kalbes (Tabelle 5). Unter diesen Voraussetzungen würde ein Kalb mit einer summarischen Benotung von < 6 als asphyktisch und damit auch als gefährdet gelten (MÜLLING, 1976; BORN, 1981; ZERBE et al., 2008).

Tabelle 4: Modifiziertes APGAR-Score-System nach MÜLLING (1976)

Beurteilungskriterien	Punktezahl		
	0	1	2
Kopfreaktion auf Kaltwasserguss	fehlt	herabgesetzt	spontane aktive Bewegung
Lid- und Zwischenklauenreflex	fehlen	ein Reflex positiv	beide Reflexe positiv
Atemtätigkeit	fehlt	arrhythmisch	Rhythmisch
Schleimhaut	bläulich-weiß	bläulich	Rosarot

Tabelle 5: Vitalitätsbeurteilung beim Kalb

Summe der Einzelbewertungen	Vitalitätsbeurteilung
0-3	lebensschwach
4-6	gefährdet
7-8	lebensfrisch

Modifizierte APGAR-Systeme wurden auch für Hundewelpen (GROPETTI et al., 2010) und Pferdefohlen (PALMER, 2007) erarbeitet. Bei Hundewelpen wird neben den oben für Kälber genannten Kriterien zusätzlich noch die Herzfrequenz, die Mobilität, das Saugverhalten und die Vokalisation der Welpen beurteilt. Somit kann eine maximale Punktzahl von 14 Punkten erreicht werden (GROPETTI et al., 2010). Bei dem System für Pferdefohlen beträgt die Maximalpunktzahl bei 8. Es wird jedoch statt der Schleimhautfarbe der Muskeltonus und statt der Kopfreaktion die Herzfrequenz beurteilt (PALMER, 2007).

Ein ebenfalls modifiziertes APGAR-Score-System wurde bei Lämmern angewandt (DUTRA & BANCHERO, 2011). In diesem Fall ergab sich bei fünf verschiedenen Beurteilungskriterien eine maximale Punktzahl von 10 (Tabelle 6).

Tabelle 6: Modifizierter APGAR-Score für Lämmer (PEDIATRICS, 2006)

Beurteilungskriterien	Punktezahl		
	0	1	2
Aktivität (Muskeltonus)	fehlt	Beugung der Beine	aktiv, Brustlage
Puls (Schläge/min)	fehlen	< 105	> 105
Verziehen des Gesichtes (Grimasse)	fehlt	schwache Bewegung der Ohren	Niesen, Husten, bewegt Ohren, schüttelt den Kopf
Erscheinungsbild (Schleimhaut- oder Hautfarbe)	zyanotisch	gelbe Hautfarbe, beschmutzt mit Mekonium	normale Hautfarbe
Respiration	fehlt	langsam, unregelmäßig	gut, regelmäßig

4.4. γ -GT-Werte bei Neugeborenen

Schon seit fast 100 Jahren wird davon ausgegangen, dass die Kolostrumaufnahme einen großen Einfluss auf die Vitalität und Überlebensrate von neugeborenen Kälbern hat. Die Studie von SMITH und LITTLE (1922) zeigte, dass sieben von zwölf Kälbern, denen *p.n.* kein Kolostrum angeboten wurde, starben. Sie vermuteten daher, dass die Kolostrumaufnahme essentiell für die Infektionsabwehr der Neugeborenen ist. Man nahm an, dass sich bei ungenügender Kolostrumversorgung Darmbakterien ungestört vermehren und in weiteren Organen ausbreiten können. Des Weiteren gingen sie davon aus, dass in der Milch der Muttertiere bestimmte Antikörper sein müssen, die die Immunabwehr der Kälber stärken (SMITH & LITTLE, 1922). Später fand man heraus, dass diese aus dem Kolostrum über den Darm resorbiert werden und für die passive Immunität der Kälber sorgen (BUSH et al., 1971; STOTT et al., 1979). Die Konzentrationen verschiedener in der Milch befindlicher Makromoleküle wurden gemessen. Direkt nach der Geburt waren dabei die Werte der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) besonders hoch (THOMPSON & PAULI,

1981). Die Fähigkeit, verschiedene Makromoleküle (darunter auch die Immunglobuline [Ig] und γ -GT) über den Darm aufzunehmen, wurde genutzt, um die postnatale Kolostrumaufnahme zu beurteilen (PERINO et al., 1993).

Einige Autoren zeigten, dass bei Kälbern anhand der Serum- γ -GT-Aktivität eine Aussage zum Ig-Gehalt im Serum gemacht werden kann (PARISH et al., 1997; GÜNGÖR et al., 2004). Dagegen stellten andere Autoren bei Kälbern eine deutlich schlechtere Korrelation zwischen Ig-Gehalt und γ -GT-Aktivität im Serum fest (PERINO et al., 1993; WILSON et al., 1999). Bei Lämmern konnte in den ersten beiden Lebensstagen ein deutlicher Zusammenhang zwischen Ig-Gehalt und γ -GT-Aktivität im Serum nachgewiesen werden (MADEN et al., 2003; BRITTI et al., 2005).

Die γ -GT-Normwerte in den ersten Lebensstunden bis zum Ende des ersten Lebensstages von Lämmern und Kälbern wurden ermittelt. Bei beiden Spezies zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Werte am ersten Lebenstag (BOSTEDT, 1983; MADEN et al., 2003; BRITTI et al., 2005). Vor der ersten Kolostrumaufnahme lagen die Werte der Lämmer bei 54,8 (\pm 14,9) U/l. Am Ende des ersten Lebensstages stiegen die Werte auf 4,077 (\pm 4,567) U/l an (BRITTI et al., 2005).

Neben den Normwerten der γ -GT war man an der Beantwortung der Frage interessiert, ob zu früh geborene Neonaten (z.B. durch Frühgeburtseinleitung, II.3) ebenfalls einen Anstieg der γ -GT während der ersten 24 Std *p.n.* aufweisen. Darüber gab ein Versuch mit Kälbern Aufschluss: Man teilte 44 Kälber in zwei Gruppen. Zu Gruppe 1 (n=30) gehörten zu früh entwickelte Kälber ohne Anzeichen einer Asphyxie und zu Gruppe 2 (n=14) zu früh entwickelte Kälber mit einer Spätasphyxie. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der γ -GT-Blutwerte ($p > 0,05$). Der γ -GT-Anstieg in den ersten 24 Std bei frühgeborenen Kälbern war also ebenso zu beobachten, wie bei zeitgerecht geborenen Kälbern (BOSTEDT, 1983; PICKEL et al., 1989).

5. Hämatologie und Referenzwerte

Die Referenzwerte bestimmter Blutparametern erwachsener Schafe, wie z.B. unter anderem die des Hämatokrits (Hkt), unterscheiden sich von denen der Lämmer, im speziellen der neugeborenen Lämmer. So wurden in der Vergangenheit auch

Referenzwerte für neonatale Lämmer erarbeitet.

5.1. Referenzwerte für den Hämatokrit

In den gängigen Lehrbüchern für Hämatologie und Schafmedizin sowie in diversen Studien werden die Referenzwerte des Hkt für erwachsene Schafe zwischen 25 und 41% angegeben (PERNTHANER et al., 1993; BICKHARDT, 2001). Im Lehrbuch für Schaf- und Ziegenmedizin von PUGH et al. (2012) wurde der durchschnittliche (\emptyset) Hkt-Wert für erwachsene Schafe mit 35% angegeben. Doch schon viel früher interessierten sich ULLREY und seine Kollegen (1965) für die Werte der Lämmer direkt nach der Geburt. In einer ihrer Studien ermittelten sie einen \emptyset -Hkt-Wert von 41,9% ($\pm 0,6$) direkt nach der Geburt von 36,2% ($\pm 0,6$) etwa 24 Std *p.n.* (Tabelle 7).

Tabelle 7: Referenzwerte für den Hämatokrit

Quellen	Hkt (%)		
	allgemein	direkt <i>p.n.</i>	24 Std <i>p.n.</i>
Klaus Bickhardt (2001)	25-41	---	---
Christian and Pugh (2012)	27-45	---	---
Pernthaner et al. (1993)	25-41	---	---
Ullrey et al. (1965)	---	41,9 ($\pm 0,6$)	36,2 ($\pm 0,6$)

5.2. Referenzwerte des Säure-Basen-Haushaltes und des Hydrogencarbonats

Die wichtigsten Werte des Säure-Basen-Haushaltes sind: Der pH, der Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_{2(v)}$), der Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_{2(v)}$), der Base

Excess (BE) sowie die Hydrogencarbonatkonzentration (HCO_3^-) im Blut. Sowohl für erwachsene Schafe als auch für Lämmer gibt es verschiedene Angaben zu Referenzwerten in Lehrbüchern und in Originalartikeln. Im Lehrbuch für Hämatologie der Tiermedizin von KRAFT und DÜRR (2005) werden Referenzwerte für den pH, $\text{pCO}_{2(\text{v})}$, $\text{pO}_{2(\text{v})}$ und BE aufgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Referenzwerte für Parameter des Säure-Basen-Haushaltes bei Schafen (KRAFT & WIRTH, 2005)

Säure-Basenhaushalt	Mittelwert oder Normalbereich
pH	7,42
$\text{pO}_{2(\text{a})}$ (mmHg)	98
$\text{pCO}_{2(\text{a})}$ (mmHg)	33-41
BE (mmol/l)	-3,5 - +3,5

DUTRA und BANCHERO veröffentlichten 2011 in ihrer Studie Referenzwerte für pH, $\text{pCO}_{2(\text{v})}$, $\text{pO}_{2(\text{v})}$, BE und HCO_3^- von Lämmern direkt nach der Geburt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Werte des Säure-Basen-Haushaltes direkt p.n. (DUTRA & BANCHERO, 2011)

Parameter	Mittelwert (Minimum – Maximum)
pH	7,21 (6,99 - 7,41)
$\text{pO}_{2(\text{v})}$ (mmHg)	18,4 (4 - 53)
$\text{pCO}_{2(\text{v})}$ (mmHg)	21,2 (0 - 85)
BE (mmol/l)	-1,29 (-16 - +9)
HCO_3^- (mmol/l)	26,5 (13,9 - 35,4)

5.3. Referenzwerte für Elektrolyte und Anionenlücke

Zu den wichtigsten Elektrolyten im Körper gehören Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Kalzium (Ca^{2+}) und Chlorid (Cl^-). Die Referenzwerte für diese Parameter speziell für Schafe werden in einigen Lehrbüchern aufgeführt und bewegen sich unabhängig von der Quelle mehr oder weniger im gleichen Bereich (Tabelle 10). Die Ca^{2+} -Werte wurden ebenfalls in der Arbeit von PERNTHANER et al. (1993) ermittelt (Tabelle 10)

Tabelle 10: Referenzwerte der Elektrolyte bei Schafen

Quellen	Klaus Bickhardt (2001)	Christian and Pugh (2012)	Kraft und Wirth (2005)	Pernthaner et al. (1993)
Na^+	140-158 mmol/l	---	140-160 mmol/l	---
Cl^-	---	95-103 mEq/l ¹	100-106 mmol/l	---
Ca^{2+}	2,0-3,0 mmol/l	11,5-12,8 mg/dl ²	2,1-2,7 mmol/l	1,8-2,8 mmol/l
K^+	2,9-6,1 mmol/l	3,9-5,4 mEq/l ¹	3,5-4,5 mmol/l	---

¹ 1 mEq/l = 1 mmol/l; ² 1 mg/dl = x 4,008 mmol/l

LONG et al. (1965) waren daran interessiert, die Referenzwerte der oben genannten Elektrolyte bei Lämmern kurz nach der Geburt sowie 24 Std *p.n.* zu messen. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Referenzwerte der Elektrolyte bei Lämmern unmittelbar p.n. und 24 Std p.n. (LONG et al., 1965)

Parameter	unmittelbar p.n.	24 Std p.n.
Ca ²⁺ (mg/100ml) ¹	12,3 (± 0,34)	12,1 (± 0,22)
Na ⁺ (mg/100ml) ²	334 (± 2)	326 (± 3)
K (mg/100ml) ³	26,7 (± 0,64)	25,1 (± 0,57)

¹ 1 mg/100ml = 0,2495 mmol/l; ² 1 mg/100ml = 0,435mmol/l; ³ 1 mg/100ml = 0,2557mmol/l

Diverse Verschiebungen zwischen den Anionen und Kationen im Blut können nur ermittelt werden, in dem die Gesamtbilanz dieser errechnet wird. Dies ist jedoch nicht leicht. Aus diesem Grund wird die Anionenlücke (anion gap; AG) als Hilfsmittel herangezogen. Diese stellt die Differenz zwischen nicht gemessenen Anionen (u.a. Albumin, Sulfat und Phosphat) und nicht gemessenen Kationen (Ca²⁺, K⁺ und Magnesium) dar. Sie wird indirekt aus folgender Formel berechnet:

$$\text{Anionenlücke} = \text{AG} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Die AG steigt an, wenn die Konzentration der nicht gemessenen Anionen steigt bzw. die der nicht gemessenen Kationen abfällt. Es kann aber durchaus vorkommen, dass, wenn z.B. im Falle einer hyperchlorämischen-metabolischen-Azidose Cl⁻ ansteigt und HCO₃⁻ im gleichen Maße abfällt, die AG im Normbereich bleibt. Der Referenzbereich der AG für erwachsene Schafe wird mit 12-24 mEq/l angegeben (RADOSTITS et al., 2000).

5.4. Referenzwerte für Leukozyten und γ -GT-Konzentrationen im Blut

Referenzwerte für erwachsene Schafe und für Lämmer im Alter unter einer Lebenswoche für Leukozyten und γ -GT liefern Lehrbücher der „Hämatologie“ sowie der „Medizin der kleinen Wiederkäuer“ und sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Referenzbereiche der Leukozyten und der γ -GT bei Schafen

Quellen	Klaus Bickhardt (2001)	Christian and Pugh (2012)	Kraft und Wirth (2005)	Pernthaner et al. (1993)
Leukozyten	2,7-13,0 G/l ¹	4.000-12.000 ² / μ l	4.200-6.200/ μ l	5-18,2 G/l ¹
γ -GT (U/l)	40-4.700 (bei Lämmern < 1Woche)	---	bis 32	24-59

¹ 1 G/l = 1000/ μ l oder 1 G/l = $\times 10^3$ / μ l

Referenzwerte speziell für Lämmer direkt nach der Geburt und 24 Std später lieferten ULLREY und seine Kollegen (1965) für Leukozyten und BOSTEDT (1983) für γ -GT (Tabelle 13).

Tabelle 13: Referenzwerte der γ -GT und der WBC direkt *p.n.* und 24 Std *p.n.*

Parameter	direkt <i>p.n.</i>	24 Std <i>p.n.</i>
γ -GT (U/l) ¹	48 (\pm 51)	1.685 (\pm 1.335)
Leukozyten (/mm ³) ^{2*}	3.032 (\pm 207)	5.549 (\pm 273)

¹(BOSTEDT, 1983); ²(ULLREY et al., 1965); * 1 mm³ = 1 μ l

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Verbrauchsmaterial

Blutgasentnahmesystem „Monovetten®“ (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht)
2 ml LH

EDTA-Röhrchen 5 ml (13x75 mm) (Terumo Europe N.V, Belgien)

EDTA-Röhrchen K3E 5 ml (75x13mm) (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht)

Kanülen „BD Microlance™ 3“ (steril, (Becton Dickinson, Heidelberg)
0,6*30 mm)

Kanülen „BD Microlance™ 3“ (steril, (Becton Dickinson, Heidelberg)
1,2*40 mm)

1.2. Laborbedarf und Geräte

Hitachi 912 Automatic analyzer (Boehringer Ingelheim, Mannheim)

Kryoboxen aus Plastik (Doktorlab, Scienova GmbH, Jena)

NaCl-Lösung (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim)

Pipettenspitzen, blau, 100-1000 µl (Brandt, Wertheim)

Pipettenspitzen, gelb, 2-100 µl (Brandt, Wertheim)

Sysmex pocH-100iv Diff (Sysmex Corporation, Japan)

TWEEN 80-Konzentrat (Merck, Darmstadt)

Zentrifuge Rotixa 50Rs (Hettich, Tuttlingen)

Rapidlab 865, Blutgasanalyse (Siemens Healthcare diagnostics)

	GmbH, Eschborn)
Nunc 96-Wellplatten	(Merck, Darmstadt)
Ultrachallgerät, Honda electronics	(PHYSIA GmbH, Neu-Isenburg)

1.3. Medikamente

Bisolvon [®] (Bromhexin 3 mg/ml)	(Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim)
Chronogest [®] CR (flugestone acetate)	(Intervet, Großbritannien)
Depotocin [®] 70kg/ml Injektionslösung für Rind und Schwein (Carbetocin)	(Veyx-Pharma GmbH, Schwarzenborn)
Dexamethason-Injektionslösung ad us. vet. 2 mg/ml	(cp-Pharma, Burgdorf)
Glucose-Lösung 40 Prozent ad us. vet. B. Braun	(B. Braun, Tuttlingen)
Hostamox [®] LA (Amoxicillin 150 mg/ml Injektionssuspension)	(Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim)
Intergonan [®] (Pferdeserum-Gonadotropin 240 I.E./ml)	(Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim)
Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet. B. Braun	(B. Braun, Tuttlingen)
Metacam [®] (Meloxicam 20 mg/ml Injektionslösung)	(Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein)
Natriumhydrogencarbonat 8,4% B. Braun Infusionslösung	(B. Braun Melsungen AG, Tuttlingen)
Paraflunixin RPS [®] (Flunixin-Meglumin 50 mg/ml Injektionslösung)	(IDT Biologika GmbH, Dessau-Roßlau)
Realease [®] Pentobarbital-Natrium	(WDT, Garbsen)

Injektionslösung 300 mg/ml

Ripercol[®] 88,5 mg/ml Lösung zum eingeben 1,07 ml/kg (Levamisol) (JANSEN-CILAG GmbH, Neuss)

Ursofloxacin[®] (Enrofloxacin 10 %) (Serumwerk, Bernburg)

Vitamin E-Selen Injektionslösung 100 mg/ml + 0,658 mg/ml (cp-Pharma, Burgdorf)

Zylexis[®] Immunmodulator für Hunde, Katzen, Pferde, Schweine und Rinder 10x1ml (Inaktives Parapox ovis-Virus) (Pfizer GmbH, Berlin)

1.4. Patientengut

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit wurden zwischen Mai 2011 und Dezember 2012 durchgeführt. Alle Tiere, die für die Studie ausgewählt wurden, stammten aus dem Bestand der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung, der Ludwig-Maximilians-Universität München.

1.5. Mutterschafe

1.5.1. Schafe für die Frühgeburtseinleitung

Für die Studie wurden insgesamt 27 Tiere ausgewählt (langsame Frühgeburtseinleitung = Gruppe **LFE**; schnelle Frühgeburtseinleitung = Gruppe **SFE**). Es handelte sich dabei um Bergschafe und Bergschaf-Kreuzungstiere im Alter von drei bis acht Jahren. Alle Tiere wurden zu Beginn der Arbeit untersucht und als klinisch gesund befunden. Die Schafe wurden bis zum 120. Tag der Trächtigkeit in einer Herde von ca. 80 Tieren an der Außenstelle Oberwiesenfeld der Klinik für Wiederkäuer gehalten. Untergebracht waren sie in einem Offenstall mit Auslauf und regelmäßigen Weidegängen zur Sommerzeit. Ab dem 120. Tag der Trächtigkeit wurden die Tiere von der Herde separiert und als Kleingruppe, bestehend aus maximal 6 Tieren, aufgestellt. Ab dem 127. Tag wurden sie in einem Stall an der Klinik für Wiederkäuer in Oberschleißheim untergebracht. Gefüttert wurden die Tiere ab dem 120. Tag der Trächtigkeit zweimal täglich mit Kraftfutter. Heu und Wasser waren während der gesamten Trächtigkeit *ad libitum* zugänglich. Nach der Geburt wurden die Mutterschafe mit ihren Lämmern separat

aufgestallt.

1.5.2. Schafe für Ausbildungs-Kaiserschnitte

Im Rahmen der klinischen Ausbildung der Veterinärmedizinierenden des 8. und 9. Fachsemesters finden in der Klinik für Wiederkäuer alle 6 Wochen Schafkaiserschnitte statt. Zu diesem Zweck werden Mutterschafe aus der klinikeigenen Herde in regelmäßigen Abständen synchronisiert und durch die ebenfalls klinikeigenen Böcke gedeckt (physiologische Geburten = Gruppe **PhG**; Kaiserschnitt-Geburten = Gruppe **KG**). Die Kaiserschnittübungen finden zwischen dem 145. und 150. Tag der Trächtigkeit statt. Insgesamt wurden 18 Mütter dieser Studentenkurse als Vergleichstiere hergenommen. Untergebracht waren die Tiere an der Außenstelle der Klinik für Wiederkäuer. Dort wurden sie in einem Offenstall mit Auslauf und regelmäßigen Weidegängen (während der Sommerzeit) gehalten. Ab dem 120. Tag der Trächtigkeit wurden die Tiere von der Herde separiert und als Kleingruppe, bestehend aus maximal 6 Tieren, aufgestallt. Eine Woche vor dem geplanten Kaiserschnitt wurden sie in einem Stall an der Klinik für Wiederkäuer untergebracht. Gefüttert wurden die Tiere ab dem 120. Tag der Trächtigkeit zweimal täglich mit Kraftfutter. Heu und Wasser waren während der gesamten Trächtigkeitsdauer *ad libitum* zugänglich. Drei der trächtigen Tiere (maximale Anzahl immer 8) wurden per Kaiserschnitt entbunden, die restlichen Tiere wurden zur Geburtsüberwachung bis zur Geburt in der Klinik belassen. Den für den Kaiserschnitt vorgesehenen Mutterschafen wurde zur Unterstützung der Lungenreifung der Lämmer am Abend vor der Operation 10 mg Dexamethason (III.1.3) *sub cutan* (*s.c.*) verabreicht. Nach der Spontangeburt oder dem Kaiserschnitt wurden die Mutterschafe mit ihren Lämmern separat aufgestallt. Eine Woche *p.p.* wurden die Mütter mit ihren Lämmern wieder an die Außenstelle der Klinik in Oberwiesefeld verbracht.

1.6. Lämmer

1.6.1. Frühgeborene Lämmer

Insgesamt wurden im Versuchszeitraum 46 Lämmer durch Frühgeburtseinleitung (Gruppe LFE; Gruppe SFE) nach 137-139 Tagen Tragezeit geboren. Die überlebenden Lämmer wurden nach der Geburt mit ihren Müttern separat aufgestallt. Es wurden Blutproben entnommen (III.1.6.1), die Rektaltemperatur gemessen (III.1.6.1) und der Nabel wurde jodiert. Allen Lämmern wurde 0,5

ml/Tier Vitamin E und Selen *s.c.* (III.1.3) verabreicht, um eine ausreichende Selenversorgung zu gewährleisten. Aufgrund einer im Bestand latent verbreiteten Lippengrind-Infektion wurde den Lämmern zusätzlich Zylexis[®], ein für Kleintiere, Pferde, Schweine und Rinder, zugelassener Immunmodulator (III.1.3), verabreicht, um dem Ausbruch der Erkrankung vorzubeugen. Eine Wärmelampe wurde in jeder Box bereitgestellt, um einer möglichen Unterkühlung der Lämmer vorzubeugen. Lämmer, die anfangs zu schwach waren, um selbständig ausreichend bei der Mutter zu trinken, wurden direkt nach der Geburt und zusätzlich zum Ansetzen an das Euter ihrer Mutter mit Kuh-Kolostrum per Sonde zugefüttert. Nach einer Eingewöhnungsphase von ca. 4 Tagen und in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Lämmer und deren Mütter wurden die Tiere in Kleingruppen zusammengeführt. Nach ungefähr 2 weiteren Tagen wurden die Kleingruppen an die Außenstelle der Klinik für Wiederkäuer in Oberwiesenfeld verbracht. Die Lämmer wurden bis zum Alter von 12 Wochen bei den Müttern belassen, danach abgesetzt und anschließend bis zum 6. Lebensmonat in einer Gruppe von ca. 20 Lämmern gehalten.

1.6.2. Per Kaiserschnitt entwickelte und spontan geborene Lämmer

Als Vergleichstiere zu den frühgeborenen Lämmern wurden Lämmer aus den für die Studenten veranstalteten Kaiserschnittübungen in die Studie einbezogen (III.1.5.2). Die Lämmer wurden per Kaiserschnitt entwickelt (per Kaiserschnitt geborene Lämmer = Gruppe KG) oder kamen durch Spontangeburt auf die Welt (physiologisch geborenen Lämmer = Gruppe PhG). Im weiteren Verlauf bis zum 6. Lebensmonat wurde nun wie bei den frühgeborenen Lämmern verfahren (III.1.6.1).

2. Methoden

2.1. Tierschutzantrag

Bei den Tierversuchen handelte es sich um zwei durch die Regierung Oberbayern genehmigte Versuchsvorhaben mit den Aktenzeichen 55.2-1-54-2532-166-10 und 55.2-1-54-2532-86-12.

2.2. Brunstsynchronisation

Grundvoraussetzung für diese Studie war die genaue Kenntnis der Trächtigkeitsdauer des jeweiligen trächtigen Tieres. Zu diesem Zweck wurde bei

den Mutterschafen eine Brunstsynchronisation mit Hilfe des Präparates Chronogest[®] CR (III.1.3) durchgeführt. Bei diesem Präparat handelte es sich um in Gestagen getränkte Vaginalpessarien, die den Mutterschafen vaginal eingeführt wurden (1 Pessarium/Schaf) und dort 14 Tage verblieben. Nach deren Entfernung wurden die Tiere am selben Tag mit Pferdeserum-Gonadotropin (PMSG oder equines Choriogonadotropin, eCG; 400-600 I.E. *i.m.*) behandelt. In dieser Studie wurde das Präparat Intergonan[®] (III.1.3) verwendet. Ziel der Behandlung ist die Zyklusinduktion, die i.d.R. mit einer erhöhten Anzahl ovulierender Follikel einhergeht. Einen Tag nach der Behandlung wurden die Schafe zu einem der vier klinikeigenen Böcke geführt (3-4 Schafe pro Bock). Nach vier Tagen wurden die Schafe wieder in die Mutterschafherde zurück gebracht. Eine erste Trächtigkeitsuntersuchung etwa am Tag 40 nach der Bedeckung erfolgte über transabdominalen Ultraschall (III.1.2). Die Terminberechnung basierte auf dem 2. Tag des Zusammenseins mit dem Bock. Die zweite Kontrolle erfolgte dann 40 Tage später.

2.3. Blutanalyse der Mutterschafe

2.3.1. Gewinnung von venösem Blut und Blutplasma der Mutterschafe

Bei den Mutterschafen wurden, je nach Gruppe, vom Trächtigkeitstag 130 bis 135 an einmal täglich und ab dem Tag 136 bis zur Geburt zweimal täglich Blut aus der *Vena jugularis* gewonnen. Dies erfolgte nach Fixierung der Tiere und manueller Stauung des Gefäßes. Es wurden pro Mutterschaf und Blutentnahme 4 ml EDTA Blut (2 mit EDTA beschichtete Röhrchen, Volumen 2 ml; III.1.1) entnommen. Das Blut ruhte anschließend bei Raumtemperatur ca. 10 min. Die Röhrchen wurden anschließend bei 4.000 x g für 10 min bei 20°C zentrifugiert. Dafür wurde die Zentrifuge Rotixa 50Rs hergenommen. Der Überstand (Plasma) wurde mit Hilfe einer Eppendorfpipette (III.1.1) vorsichtig abgehoben und in Eppendorfröhrchen (III.1.1) überführt. Bis zur weiteren Verarbeitung (III.2.3.3) wurde das gewonnene Plasma bei -25 °C eingefroren.

2.3.2. Messung der Leukozytenzahl

Mit Hilfe einer Eppendorfpipette wurden 10 µl der vorher entnommenen Blutprobe abpipettiert und mit 10 µl NaCl in einem Eppendorfröhrchen verdünnt. Anschließend wurde mittels des Gerätes poCH-100iv Diff (III.1.2) die

Leukozytenzahl gemessen. Die Blutprobe wird dafür vom Gerät eingezogen und zum Messfühler geleitet. An dessen Ende befindet sich eine Mündung, die auf beiden Seiten mit jeweils einer Elektrode bestückt ist. Zwischen den zwei Elektroden herrscht Gleichspannung. Wenn Blutzellen diese „Schranke“ des Gleichstroms durchqueren, entsteht ein Widerstand und somit werden elektrische Impulse erzeugt. Das Gerät misst diese Impulse und kann somit die Anzahl der Zellen ermitteln.

2.3.3. Progesteronbestimmung

Für die Progesteronmessung wurde ein im hauseigenen Labor der Klinik für Wiederkäuer entwickelter Enzym-Immuno-Assays (EIA) eingesetzt. Dafür wurden 96er-Wellplatten (III.1.2) verwendet, die mit einem sheep-IgG-anti-rat-IgG-Antikörper (75 µg/well) beschichtet worden waren. Das bei -25°C eingefrorene Plasma wurde bei Raumtemperatur aufgetaut. Die Platten wurden mit 2x 400 µl TWEEN 80/well (III.1.2) ausgewaschen. Danach wurden pro Well 5µl der Kontrolllösung (P4 in 0-Plasma), Standard (P4 von 10 ng/ml bis 0,46 ng/ml Verdünnt) und der Probe (Plasma) pipettiert. Es folgten 80 µl/well von einem Enzym (3-HRP-CMO), das an P4 bindet. Die Platten wurden über Nacht im Kühlschrank, dunkel und auf einem Schüttler inkubiert. Am nächsten Tag wurden die Überstände dekantiert (durch Abkippen) und 5x mittels Zupipettierung von 400 µl/well Waschlösung (TWEEN 80-Konzentrat) gewaschen und aufgerüttelt. Im weiteren Verlauf wurden 150 µl/well Substrat zugefügt, um die Farbreaktion zu starten. Dieses Substrat wurde im hauseigenen Labor der Klinik für Wiederkäuer hergestellt und ist eine H₂O₂-TMB-Lösung. Die Platten wurden bei Raumtemperatur 40 min im Dunklen inkubiert. Mit 50 µl/well 4N H₂SO₄ wurde die Farbreaktion gestoppt. Zum Schluss wurde die Farbreaktion photometrisch gemessen (450 nm).

2.4. Blutanalyse der Lämmer

2.4.1. Gewinnung von venösem Blut der Lämmer

Die Blutentnahme erfolgte bei 53 Lämmern (22 frühgeborene, 25 per Kaiserschnitt entwickelte und 6 physiologisch geborene Lämmer) 5 min und 24 Std *p.n.* und bei 39 Lämmern 5 min, 1 Std. und 24 Std *p.n.* (11 per Kaiserschnitt entwickelte, 10 physiologisch geborene und 18 frühgeborene Lämmer). Die Blutentnahme erfolgte aus der *Vena jugularis*, nach Fixierung der Lämmer,

Desinfizierung der Punktionsstelle und manueller Stauung des Gefäßes. Es wurden pro Lamm und Blutentnahme jeweils ein mit EDTA beschichtetes 2 ml-Röhrchen und ein Blutgasröhrchen entnommen.

2.4.2. Blutgasanalyse bei neonatalen Lämmern

Die Blutgasanalyse wurde jeweils innerhalb von 10 min nach der Blutentnahme durchgeführt. Dafür wurde das Gerät Rapidlab 865 verwendet (III.1.2). Die Sensoren des Gerätes messen eine spezifische Substanz in der Probe über molekulare oder ionenspezifische Erkennungsmechanismen. Der Transduktormechanismus verwandelt dann das Potential vom molekularen Erkennungsmechanismus mittels Potentiometrie und Amperometrie in ein elektrisches Signal. Im Anschluss daran konditioniert das Signalverarbeitungssystem des Gerätes das elektronische Sensorsignal durch Glätten und Filtern. Die elektronischen Signale werden in eine Konzentration umgewandelt und in entsprechender Maßeinheit (mmol/l, mmHg, %) angegeben.

2.5. Messung der Gamma-Glutamyltransferase bei neonatalen Lämmern

Zur Messung der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) wurde das Gerät Hitachi 912 Automatic Analyser (III.1.2) hergenommen. Das Gerät arbeitet mit dem Prinzip eines Enzymatischen Farbtests. Über den ersten Zugang wird ein Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (123 mmol/l) und Glycylglycin (123 mmol/l) und Konservierungsmittel zugegeben (gebrauchsfertige Lösung). Über den zweiten wird Acetat-Puffer (10 mmol/l), L-y-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid (22,5 mmol/l), Stabilisator und Konservierungsmittel eingeführt (gebrauchsfertige Lösung). Die γ -GT überträgt den γ -Glutamylrest von L- γ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid auf Glycylglycin. Dabei wird 5-Amino-2-nitrobenzoat freigesetzt. Dies ist proportional zur γ -GT-Aktivität und wird photometrisch gemessen.

2.6. Geburtseinleitung der Mutterschafe für die Ausbildungs-Kaiserschnitte

Den Mutterschafen für die in III.1.5.2 beschriebenen studentischer Kaiserschnittübungen werden routinemäßig 10 mg DEXA/Tier *s.c.* verabreicht vor dem geplanten Eingriff. Die Verabreichung findet am Vorabend der *Sectio caesarea* statt.

2.7. Protokolle zur Frühgeburtseinleitung bei Mutterschafen

Für die Geburtseinleitung bei den Mutterschafen wurde Dexamethason eingesetzt. Die Applikation erfolgte in die *Vena jugularis* nach Fixierung der Tiere und im Anschluss an die jeweiligen Blutentnahmen. Es wurden zwei verschiedene Protokolle angewandt. Die Protokolle waren modifizierte Versionen von bei Rindern etablierten Geburtseinleitungsprotokollen.

2.7.1. „Langsame Frühgeburtseinleitung“ (LFE)

Für die „langsame Frühgeburtseinleitung“ wurden insgesamt 12 Mutterschafe eingesetzt (Gruppe LFE). Begonnen wurde am Tag 130 der Trächtigkeit um 20:00 Uhr.

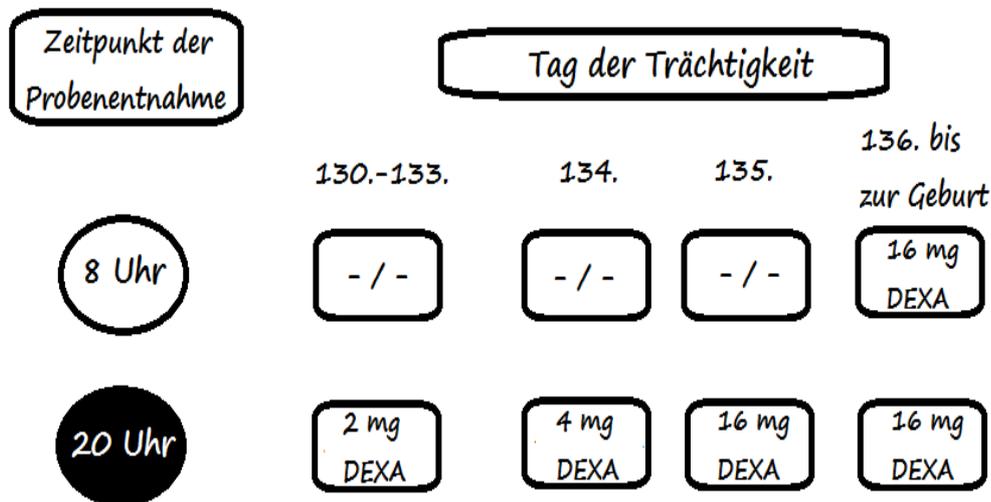


Abbildung 2: Schematische Darstellung der „langsamen Frühgeburtseinleitung“. Abkürzung: DEXA, Dexamethason

Bis zum 133. Tag der Trächtigkeit bekamen die Tiere jeweils einmal täglich um 20:00 Uhr 2 mg Dexamethason (DEXA) i.v. Es folgte eine einmalige Gabe von 4 mg DEXA am 134. Tag und eine einmalige Gabe von 16 mg DEXA am 135. Tag, jeweils um 20:00 Uhr. Ab dem 136. Tag der Trächtigkeit und bis zur Lammung bekamen die Mutterschafe jeweils zweimal täglich, immer 08:00 und 20:00 Uhr, also alle 12 Std, 16 mg DEXA i.v. verabreicht. Nach Beginn der Injektionen wurden die Tiere bis Tag 135 alle 2 Std auf Anzeichen der Geburt kontrolliert (Geburtsüberwachung). Dies erfolgte ab Tag 136 der Trächtigkeit jede Stunde bis zum Eintritt der Geburt (Abbildung 2).

2.7.2. „Schnelle Frühgeburtseinleitung“ (SFE)

Insgesamt bei 15 Mutterschafen wurde die Geburt mit Hilfe eines verkürzten Dexamethason-Applikation-Regimes, also „schnell“ eingeleitet (Gruppe SFE). Begonnen wurde mit der Geburtseinleitung am 135. Tag der Trächtigkeit mit 16 mg DEXA i.v. um 20:00 Uhr.

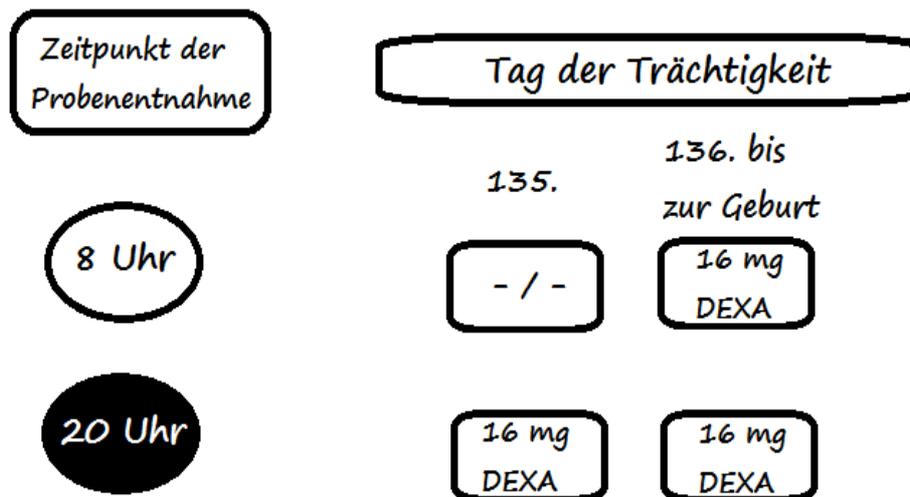


Abbildung 3: Schematische Darstellung der „schnellen Frühgeburtseinleitung“. Abkürzung: DEXA, Dexamethason

Ab dem Tag 136 der Trächtigkeit wurde den Tieren alle 12 Std, immer um 08:00 und 20:00 Uhr, 16 mg DEXA i.v. verabreicht. Dies wurde bis zum Eintreten der Geburt fortgeführt. Vergleichend zu Gruppe LFE wurden die Tiere ab dem 135. Tag der Trächtigkeit direkt nach der ersten Injektion alle 2 Std auf Anzeichen einer nahenden Geburt überwacht, ab Tag 136 und bis zur Geburt jede Stunde (Abbildung 3).

2.8. Beurteilung des Allgemeinbefindens der neugeborenen Lämmer

Um das Allgemeinbefinden der neugeborenen Lämmer zu beurteilen, wurden Vitalitäts- und Reifegrad, sowie das Allgemeinbefinden der Lämmer ermittelt (Anhang: Tabelle 30).

2.8.1. Vitalität

Die Beurteilung der Vitalität der Neonaten fand anhand äußerlicher Beurteilungskriterien statt (Tabelle 3). Als Leitfaden dafür diente das modifizierte

APGAR-Score-System für bovine Neonaten (II.4.3).

Tabelle 14: APGAR-Score zur Vitalitätsbeurteilung oviner und boviner Neonaten (modifiziert nach MÜLLING 1976)

Beurteilungskriterien	Punktezahl		
	0	1	2
Kopfbewegung (mit oder ohne Kaltwasserguss)	fehlt	herabgesetzt	spontane aktive Bewegung
Lid- und Zwischenklauenreflex	fehlen	ein Reflex positiv	beide Reflexe positiv
Atemtätigkeit	fehlt	arrhythmisch	rhythmisch
Schleimhaut	bläulich-weiß	bläulich	rosarot

Die Summe der Einzelbewertungen (0-2 Punkte) ergibt den Vitalitätsgrad des Neugeborenen (Tabelle 15). Bei einer Punktzahl < 3 wurden unterstützende Maßnahmen eingeleitet, um das Allgemeinbefinden zu verbessern (III.2.9).

Tabelle 15: Ermittlung des Vitalitätsgrades oviner und boviner Neonaten anhand der Summe der Einzelbewertungen

Punktezahl	Vitalitätsgrad
0-3	lebensschwach
4-6	gefährdet
7-8	lebensfrisch

2.8.2. Allgemeinzustand und Reifegrad

Um den Allgemeinzustand zu beurteilen, wurde direkt nach der Geburt eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Dabei wurden hauptsächlich Temperatur, Atemfrequenz und der Saugreflex untersucht.

Tabelle 16: Allgemeinuntersuchung *post natum*

Parameter	Befundkategorien
Rektale Körpertemperatur (°C)	> 39,5 38-39,5 < 38
Atemfrequenz (Atemzüge/min)	30-80
Verhalten (10 min <i>p.n.</i>)	aufmerksam/agil lethargisch apathisch
Saugreflex	+++ ++ +
<i>Incisivi</i>	durchgebrochen (beide I 1) nicht durchgebrochen
Augenöffnung bei Geburt	beidseitig geöffnet einseitig geöffnet vollständig geschlossen
Stehvermögen (1 Std <i>p.n.</i>)	sehr gut mäßig gut mäßig gut und grätscht aus steht überhaupt nicht

Der Reifegrad der Lämmer wurde anhand des Durchbruchs der *Incisivi* (II.4.2), des Stehvermögens ca. 1 Std *p.n.* und anhand der Augenöffnung bei der Geburt ermittelt (Tabelle 16).

2.9. Behandlungen

Im Falle einer Erkrankung der Mutterschafe *p.p.* wurden die Tiere je nach Bedarf und individuell behandelt (III.1.3). Lämmer, die direkt *p.n.* und nach einer sorgfältigen Allgemeinuntersuchung (III.2.8.2) ein schlechtes Allgemeinbefinden hatten, wurden ebenfalls individuell und je nach Bedarf behandelt (III.1.3). Des Weiteren wurden Lämmer, die direkt nach der Geburt als nicht lebensfähig befunden wurden, aus Tierschutzgründen sofort euthanasiert. Die Euthanasie fand durch Injektion eines Barbiturates (III.1.3) in die *Vena jugularis* oder ins Herz statt. Anschließend wurden die Tiere zur Diagnostik in die Abteilung für Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) überstellt.

2.10. Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die Programme MS Excel (Microsoft Inc., USA) und SPSS (Version 19, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Kontinuierliche Daten (z.B. Blutwerte) wurden visuell auf Normalverteilung mittels Boxplots und PP-Plots untersucht. Für die graphische Darstellung solcher Daten wurden Boxplots erstellt.

Nicht-normal verteilte kontinuierliche Daten wurden mittels nicht-parametrischer Tests zwischen den vier Versuchsgruppen verglichen. Dazu wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Falls dieser ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielte, wurden paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Dadurch wurde das Signifikanzniveau bei Gruppenvergleichen auf $p < 0,008$ und bei Zeitvergleichen auf $p < 0,017$ festgelegt.

Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test zwischen den Gruppen verglichen. Falls ein erwarteter Wert einer Zelle unter 5 lag, wurde der Fisher-Exact-Test angewandt (BORTZ & SCHUSTER, 2010).

Als Signifikanzgrenze wurde $p = 0,05$ festgelegt.

IV. ERGEBNISSE

1. Klinische Erhebungen bei Schafen und Lämmern nach Frühgeburtsseinleitung

Hauptziel dieser Arbeit war die Erarbeitung eines Protokolles zur erfolgreichen, das Überleben der frühgeborenen Lämmer sichernden, Frühgeburtsseinleitung beim Schaf bei spezieller klinischer Indikation. Um dies zu erreichen, wurde die geburtsteinleitende Wirkung von Dexamethason (DEXA) und sein positiver Effekt auf die Lungenreifung der Lämmer genutzt. Geprüft wurden zwei Protokolle mit unterschiedlicher Dauer der Einleitungsphase, die sich in zwei Versuchsgruppen widerspiegelten.

1.1. Klinische Befunde bei Mutterschafen bei Frühgeburtsseinleitung

Insgesamt wurde bei 27 Mutterschafen, davon zwölf in Gruppe LFE („langsame“ Frühgeburtsseinleitung) und fünfzehn in Gruppe SFE („schnelle“ Frühgeburtsseinleitung), eine Frühgeburt induziert (III.2.7). In Gruppe LFE wurde die Methode einer protrahierten, also „langsamen Frühgeburtsseinleitung“ angewandt, bei der die DEXA-Gaben ab dem 130. Tag (Initialdosis 2 mg/Tier) der Trächtigkeit beginnen und bis zum 135. Tag gesteigert werden. Ab diesem Tag wird die geburtsteinleitende Dosis (16 mg), zweimal täglich und solange verabreicht, bis die Geburt eintritt. In Gruppe SFE wurde die Methode der sogenannten progressiven, „schnellen Frühgeburtsseinleitung“ angewandt. Diese bestand aus der zweimal täglichen Gabe der geburtsteinleitenden Dosis (16 mg/Tier) ab Tag 135 der Trächtigkeit bis zum Eintritt der Geburt.

1.1.1. Anzeichen der nahenden Geburt

Bei sieben (25,9%) der 27 Mutterschafe konnte ein (n=3), zwei (n=3) und drei (n=1) Tage *ante partum* (*a.p.*) eine Verweigerung der Kraftfutteraufnahme, bei gleichbleibender Heuaufnahme, beobachtet werden (Tabelle 17). Direkt nach der zweiten Gabe von DEXA fing bei allen Mutterschafen die Anbildung des Euters an. Drei Tage vor der Niederkunft konnte, ebenfalls bei allen Muttertieren, eine voranschreitende Ödematisierung der Vulva beobachtet werden. Weitere Anzeichen der nahenden Geburt waren vermehrtes Knirschen mit den Zähnen, Scharren mit den Vorderbeinen, Flehmen (hochziehen der Oberlippe mit

gleichzeitig nach oben gestrecktem Hals) und Zungenspiel. Diese Anzeichen traten bei allen Mutterschafen (einzeln oder in Kombination) drei bis vier Tage vor der Geburt auf und wurden bis zur Geburt immer frequenter. Gruppenunterschiede wurden nicht beobachtet.

Tabelle 17: Häufigkeit der antepartalen Verweigerung der Kraftfutteraufnahmen in Abhängigkeit von der Methode der Frühgeburtseinleitung

Verweigerung der Kraftfutteraufnahme	Gruppe LFE (langsame Einleitung) ¹	Gruppe SFE (schnelle Einleitung) ¹
1 Tag a.p.	1	2
2 Tage a.p.	0	3
3 Tage a.p.	0	1

¹Methode zur Frühgeburtseinleitung (III.2.7)

1.1.2. Zeitpunkt der Geburt

Im Durchschnitt trat bei allen Mutterschafen die Geburt 70,75 Std nach der ersten Gabe der geburtseinleitenden DEXA-Dosis (16 mg/Tier) ein. Im Mittel waren es in Gruppe LFE 70,73 Std (Min= 40 Std; Max= 87 Std), während es in Gruppe SFE 70,80 Std (Min= 51 Std; Max= 100 Std) waren. Die beiden Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant.

Die Geburt fand bei 44,4% (n=12) der Mutterschafe tagsüber zwischen 6 und 18 Uhr statt, während 55,6% (n=15) nachts zwischen 19 und 5 Uhr lammten. In Gruppe LFE lag der Prozentsatz der Mutterschafe die tagsüber lammten bei 50,0% (n=6), während es in Gruppe SFE nur 40,0% (n=6) waren.

1.1.3. Geburtshilfe

Bei vierzehn (51,9%) der 27 Mutterschafe musste tierärztliche Geburtshilfe geleistet werden (Gruppe LFE n=5, 35,7%; Gruppe SFE n=9, 64,3%), wobei zwischen leichter (Zughilfe an Extremitäten und Kopf) und aufwendiger (Stellungs- und Haltungskorrektur der Feten) Geburtshilfe zu unterscheiden ist. In zwei Fällen (jeweils ein Mutterschaf aus Gruppe LFE und SFE) musste die Haltung der Lämmer korrigiert werden, da diese in Hinterendlage kamen und Hüftbeugehaltung zeigten. Die Vergrößerung des Bauchumfanges eines Lammes (vermehrte Flüssigkeit im Bauchraum) und eine mumifizierte Frucht waren in zwei weiteren Fällen der Grund für Geburtshilfe in Form von Haltungskorrektur

und Zughilfe. Dabei handelte es sich bei beiden Geburten um Mutterschafe aus Gruppe SFE. Zwischen den Gruppen LFE und SFE gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeit von Geburtshilfen ($p=0,576$).

Tabelle 18: Anzahl der Fälle, in denen Geburtshilfe geleistet werden musste

Geburtshilfe	Gruppe LFE	Gruppe SFE
insgesamt	5	9
leichte	4	3
aufwendige	1	6

1.1.4. Milchleistung

Es war bei allen Mutterschafen ein Aufeutern ab der zweiten Gabe von DEXA zu beobachten. Ein Mutterschaf aus Gruppe LFE hatte zum Zeitpunkt der Geburt nicht ausreichend Milch. Das dazugehörige Lamm wurde zwei Tage *p.n.* von der Mutter abgesetzt und per Hand aufgezogen. Ein weiteres Mutterschaf aus Gruppe SFE, das Zwillinge auf die Welt brachte, hatte einen Tag *p.p.* nicht ausreichend Milch. Dies konnte jedoch mit Hilfe der Gabe von Depotocin[®] (III.1.3) insoweit verbessert werden, dass die Milchmenge dann für beide Lämmer ausreichte.

1.1.5. Allgemeinbefinden nach der Geburt

1.1.5.1. Erforderliche Behandlungen *p.p.*

Insgesamt vier (14,8%) der 27 Mutterschafe erkrankten einen Tag *p.p.* klinisch und mussten entsprechend tierärztlich versorgt werden. Zwei der Mütter stammten aus Gruppe LFE und mussten aufgrund eines (später nachgewiesenen) massiven Magendarmstrongylden-Befalls und der dadurch aufgetretenen Diarrhoe und Anorexie mit einem Antiparasitikum (Ripercol[®]), Antibiotika, nichtsteroidalen Antiphlogistika und Elektrolytinfusionen behandelt werden (III.1.3). Zwei weitere postpartal erkrankte Mutterschafe stammten aus Gruppe SFE und mussten aufgrund einer Sepsis infolge puerperaler Metritis und Vaginitis und der damit verbundenen Apathie, Anorexie und Diarrhoe ebenfalls mit Antibiotika, nichtsteroidalen Antiphlogistika und Elektrolytinfusionen behandelt werden

(III.1.3). Alle betroffenen Mutterschafe wurden innerhalb von zwei Tagen wieder klinisch gesund. Es gab zwischen den Gruppen LFE und SFE keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=1,000$) in Bezug auf eine notwendige Behandlung aufgrund einer Erkrankung *p.p.*

1.1.5.2. Retentio secundinarum

Eine *Retentio secundinarum* konnte bei 48,1% ($n=13$) der 27 Mutterschafe festgestellt werden. Insgesamt waren aus Gruppe LFE sieben von zwölf (66,7%) Müttern und aus Gruppe SFE sechs von fünfzehn (33,3%) betroffen. Drei dieser Mutterschafe (Gruppe LFE $n=1$; Gruppe SFE $n=2$) erkrankten und mussten behandelt werden (IV.1.1.5.1). Bei allen weiteren ($n=10$) gab es keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Es konnte zwischen den Gruppen LFE und SFE kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Auftreten einer *Retentio secundinarum* festgestellt werden ($p=0,576$).

1.2. Klinische Befunde bei Lämmern nach Frühgeburtsseinleitung

1.2.1. Gruppenabhängige Geschlechtsverteilung, Ein- und Mehrlingsgeburten sowie Geburtsgewichte der Lämmer

Schwerpunkt dieser Arbeit war es, die Überlebensrate von bis zu 14 Tagen zu früh geborenen Lämmern in Abhängigkeit von der Geburtseinleitungsmethode zu studieren. Verglichen wurden diese mit der Anzahl der überlebenden Lämmer bei physiologischen Geburten und Kaiserschnitten (Gruppen PhG bzw. KG). Dafür wurde bei 27 Mutterschafen mittels zwei verschiedenen Geburtseinleitungsprotokollen (III.2.7.1; III.2.7.2) eine Frühgeburt induziert sowie die physiologischen Geburten bei 19 und die Kaiserschnittgeburten bei 23 Mutterschafen begleitet und dokumentiert. Somit kamen im Zeitraum zwischen Mai 2011 und Dezember 2012 insgesamt 46 zu früh geborene und 67 termingerecht geborene Lämmer auf die Welt. In Gruppe LFE kamen 19, in Gruppe SFE 27, in Gruppe PhG 28 und in Gruppe KG 39 Lämmer auf die Welt. Die Geschlechterverteilung der Lämmer war in den Gruppen LFE und SFE gleichmäßig (je 50%), während in Gruppe KG mehr männliche (53,8%) und in der Gruppe PhG mehr weibliche Lämmer (60,7%) auf die Welt kamen. Es konnten in allen vier Gruppen überwiegend Zwillingsgeburten dokumentiert werden. Die Anzahl der Lämmer pro Geburt verteilte sich wie folgt: 24,78% ($n=28$) Einlinge, 67,26% ($n=76$) Zwillinge und 7,96% Drillinge ($n=9$) (Tabelle

19).

Tabelle 19: Gesamtlämmerzähl und Geschlechterverteilung in den Versuchs- und Kontrollgruppen

	Insgesamt	Gruppe LFE	Gruppe SFE	Gruppe PhG	Gruppe KG
Gesamtanzahl Lämmer	113	19	27	28	39
Weiblich	58 (51,33%)	8 (42,1%)	15 (55,5%)	17 (60,7%)	18 (46,2%)
Männlich	55 (48,67%)	11 (57,9%)	12 (44,4%)	11 (39,3%)	21 (53,8%)
Einlinge	28 (24,78%)	5 (26,3%)	4 (14,8%)	11 (39,3%)	8 (20,5%)
Zwillinge	76 (67,26%)	14 (73,7%)	20 (74,1%)	14 (50%)	28 (71,8%)
Drillinge	9 (7,96%)	0 (0%)	3 (11,1%)	3 (10,7%)	3 (7,7%)

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Lämmer lag bei 3,5 kg (Gruppe LFE 3,5 kg; Gruppe SFE 3,4 kg), wobei das niedrigste Geburtsgewicht 2,28 kg (Lamm der Gruppe SFE) und das höchste 4,32 kg (Lamm der Gruppe LFE) betrug. Die tägliche Gewichtszunahme lag im Durchschnitt bei 173 g/Tag (Gruppe LFE 171 g/Tag; Gruppe SFE 183g/Tag). Es gab bezüglich des Geburtsgewichtes und der täglichen Gewichtszunahme in den ersten vier Tagen *p.n.* keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen. Im Vergleich zu den Geburtsgewichten der „Kontrollgruppen“ (Gruppe PhG und KG) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, allerdings nur zwischen Gruppe KG (Md=4,04 kg) und jeweils den zwei Frühgeburtseinleitungsgruppen: LFE < KG ($p=0,003$), SFE < KG ($p<0,001$).

1.2.2. Vitilitätsbeurteilung und Überlebensrate

Die Vitalität der Lämmer direkt nach der Geburt wurde mithilfe eines modifizierten APGAR-Scores beurteilt (III.2.8.1; Tabelle 14). Von den insgesamt

46 zu früh geborenen Lämmern kamen 4,3% (n=2) tot auf die Welt. Direkt nach der Geburt wurden 6,5% (n=3) der Lämmer als „lebensschwach“, 54,3% (n=25) als „gefährdet“ und 34,7% (n=16) als „lebensfrisch“ eingestuft (Tabelle 20). Im Gegensatz dazu wurden in den Gruppen PhG und KG nur 4,4% (n=3) Lämmer als gefährdet und 86,6% (n=58) als lebensfrisch kategorisiert (Tabelle 20).

Tabelle 20: Vitalitätsbeurteilung der Lämmer mittels APGAR-Score¹

APGAR-Kategorie	Gesamtzahl	Gruppe LFE	Gruppe SFE	Gruppe PhG	Gruppe KG
Totgeboren	4	1	1	1	1
Lebensschwach	7	0	3	2	2
Gefährdet	28	11	14	2	1
Lebensfrisch	74	7	9	23	35
Summe	113	19	27	28	39

¹APGAR-Score für Lämmer (modifiziert nach MÜLLING 1976; III.2.8.1)

Bis drei Tage *p.n.* verstarben in den Gruppen LFE 2 und SFE 8 (insgesamt 10 = 21,7%) Lämmer oder mussten aus Tierschutzgründen euthanasiert werden (exklusive der zwei totgeborenen Lämmer). In Gruppe PhG starb ein Lamm (Tabelle 21). Somit überlebten aus Gruppe LFE 16 (84,2%), aus Gruppe SFE 18 (66,7%), aus Gruppe PhG 26 (92,9%) und aus Gruppe KG 38 (97,4%) Lämmer (Tabelle 21). Von den verstorbenen und totgeborenen Lämmern waren acht weiblich und sieben männlich (Tabelle 22).

Tabelle 21: Anzahlen der verstorbenen und überlebenden Lämmer

Status	insgesamt	Gruppe LFE	Gruppe SFE	Gruppe PhG	Gruppe KG
totgeboren	4	1	1	1	1
verstorben p.n. bis Tag 3	11	2	8	1	0
überlebend	98	16	18	26	38
Summe	113	19	27	28	39

Tabelle 22: Verteilung der totgeborenen und bis Tag 3 p.n. verstorbenen Lämmer nach Geschlecht und Gruppe

Geschlecht	insgesamt	Gruppe LFE	Gruppe SFE	Gruppe PhG	Gruppe KG
weiblich	8	2	4	1	1
männlich	7	1	5	1	0
Summe	15	3	9	2	1

1.2.2.1. Totgeborene Lämmer

Zwei der 46 zu früh geborenen Lämmer (4,3%) und zwei der 67 reifen Lämmer (3%) aus den Gruppen PhG und KG waren zum Zeitpunkt der Geburt bereits tot. In dieser Arbeit wird eine Totgeburt mit fehlendem Herzschlag und fehlender Atemtätigkeit bei der Geburt definiert. Jeweils ein totgeborenes Lamm aus Gruppe SFE und KG waren mumifiziert. Bei der später durchgeführten pathologischen und histologischen Untersuchung konnte ein infektiöses Geschehen ausgeschlossen werden. Die zwei weiteren totgeborenen Lämmer stammten aus den Gruppen LFE und PhG. Beide kamen ohne Herzschlag und Atemtätigkeit auf die Welt. Adspektorisch waren keine Abnormalitäten zu sehen. Auch bei der später durchgeführten pathologischen Untersuchung konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden, jedoch war der Verdacht einer geburtsbedingten Frühhasphyxie als Ursache naheliegend.

1.2.2.2. Lebensschwache Lämmer

Alle drei Lämmer bei der Geburt als „lebensschwach“ eingestuft Lämmer der Versuchsgruppen stammten aus der Gruppe SFE (Tabelle 20).

Zwei der 3 (66,7%) Lämmer starben im Verlauf der Geburt. Beide Lämmer kamen mit Schnappatmung auf die Welt. Alle Bemühungen, die Atemtätigkeit zu verbessern bzw. anzuregen (Schwenken, Kaltwasserguss, Verabreichung eines Analeptikums [Doxapram[®]]; III.1.3) waren erfolglos. Aufgrund dessen und aus Tierschutzgründen wurden beide Lämmer direkt *p.n.* euthanasiert. Die spätere pathologisch-histologische Untersuchung ergab bei beiden Lämmern jeweils eine vollständige Atelektase der Lunge. Eines dieser Lämmer wies außerdem bei der Geburt eine auffällige Erweiterung des Bauchumfanges auf. Der Verdacht lag nahe, dass dieses Lamm nicht lebensfähig gewesen wäre. In der später durchgeführten Sektion konnte, zusätzliche zu dem oben erwähnten Lungenbefund, auch Aszites ohne Ursachenermittlung festgestellt werden.

Das dritte Lamm dieser Gruppe wurde aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes und aus Tierschutzgründen etwas mehr als eine Stunde nach der Geburt euthanasiert. Auch diesem Lamm wurde erfolglos direkt *p.n.* ein Analeptikum (Doxapram[®]; III.1.3) verabreicht, um die Atemtätigkeit anzuregen. Bei der pathologisch-histologischen Untersuchung konnte auch bei diesem Lamm eine fetale Lungenatelektase festgestellt werden.

Vier Lämmer aus den Gruppen PhG (n=2) und KG (n=2) wurden direkt *p.n.* als lebensschwach eingestuft (=6% aller reifen Lämmer der Kontrollgruppen). Es überlebten drei der vier Lämmer (Tabelle 20; Tabelle 21). Das vierte Lamm starb noch innerhalb der ersten Lebensstunden. Die später durchgeführte pathologisch-histologische Untersuchung ergab eine mangelhaft entfaltete, also unreife Lunge.

1.2.2.3. Gefährdete Lämmer

Insgesamt starben sieben (28%) der 25 bei der Geburt mittels APGAR-Score (modifiziert nach MÜLLING, 1976; III.2.8.1) als „gefährdet“ eingestuften LFE und SFE Lämmer (Tabelle 21). Es wurde bei allen eine pathologische sowie histologische Untersuchung *post mortem* durchgeführt. Drei der Lämmer (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=2) wiesen neben einer mangelhaft entfalteten und belüfteten Lunge, eine eitrige Bronchopneumonie auf. Ein Lamm (Gruppe LFE) starb an einer mangelhaft belüfteten Lunge und einem Lungenödem. Zwei weitere

Lämmer starben an einem Ileumabris (Gruppe LFE) bzw. einer Darminvagination (Gruppe SFE). Das siebte Lamm (Gruppe SFE) starb an einer Aspirationspneumonie und einer Enteritis, die nachweislich durch *Escherichia coli* verursacht wurde.

Bei 11 der insgesamt 25 als „gefährdet“ eingestuften Lämmer (Gruppe LFE n=5; Gruppe SFE n=6) musste direkt nach der Geburt die Atemtätigkeit durch Gabe eines Analeptikums (Doxapram[®]; III.1.3) angeregt werden. Davon starben zwei (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=1) der Lämmer und es wurden, wie erwähnt Pneumonie, Atelektasen der Lunge sowie eine Enteritis festgestellt (IV.1.2.2.3).

In den Kontrollgruppen PhG und KG wurden direkt *p.n.* insgesamt drei Lämmer als „gefährdet“ eingestuft (Gruppe PhG n=2; Gruppe KG n=1). Die Verabreichung eines Analeptikums direkt *p.n.* war von Nöten um die Atemtätigkeit anzuregen (Doxapram[®]; III.1.3). Alle drei Lämmer überlebten ohne weitere Zwischenfälle (Tabelle 20).

1.2.2.4. Lebensfrische Lämmer

Von den 16 Frühchen (Gruppe LFE n=7; Gruppe SFE n=9), die *p.n.* als „lebensfrisch“ beurteilt worden waren, überlebten alle ohne nennenswerte Krankheitsepisoden (IV.1.2.2; Tabelle 20).

Die 58 *p.n.* als „lebensfrisch“ beurteilten Lämmer der Kontrollgruppen (Gruppe PhG n=23; Gruppe KG n=35) überlebten ebenfalls ohne Behandlung (Tabelle 20).

1.2.3. Bereinigte Überlebensrate

Die unter IV.1.2.2 aufgeführten Zahlen beinhalten alle 46 Lämmer, die im Rahmen dieser Arbeit auf die Welt kamen, unabhängig von der Todesursache. Allerdings verstarben vier der Lämmer aus Gründen, die nicht Folge der hier ausgeführten Frühgeburtseinleitung waren (Gruppe LFE: Lamm mit Ileumabris; Gruppe SFE: Lämmer mit Darminvagination, Aszites und die Mumie). Somit verbleiben 18 Lämmer in der Gruppe LFE und 24 Lämmer in der Gruppe SFE. Von diesen Lämmern bereinigt, beträgt die Überlebensrate 81% (n=34), davon 47% (n=16) in Gruppe LFE und 53% (n=18) in Gruppe SFE.

1.2.4. Beurteilung und Betreuung der Lämmer *p.n.*

Für die Berechnungen und die Statistik der folgenden Abschnitte (IV.1.2.4.1 und IV.1.2.4.2) der Arbeit wurde eine Gesamtzahl von 42 (Gruppe LFE n=18; Gruppe SFE n=24) Lämmern verwendet, da nur die Lämmer berücksichtigt wurden die mindestens eine Stunde *p.n.* noch lebten.

1.2.4.1. Beurteilung der Reife der Lämmer

Die Reife der Lämmer wurde anhand äußerlicher Merkmale direkt nach der Geburt beurteilt (III.2.8.2).

Durchbruch der *Incisivi*:

Bei allen 42 Lämmern waren die *Incisivi* (I1 und I2) vollständig mit Schleimhaut überzogen und nicht durchgebrochen. Es konnte ebenfalls beobachtet werden, dass der Durchbruch bei allen erst eine Woche *p.n.* stattfand (Abbildung 4). Gruppenabhängige zeitliche Unterschiede bezüglich des Durchbruches der *Incisivi* waren nicht zu beobachten.



Abbildung 4: Mit *Gingiva* überzogene *Incisivi* bei einem zu früh geborenen Lamm (direkt *p.n.*)

Postnatal verschlossenen Augen

Bei zwei Lämmern (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=1) war jeweils ein Auge bei der Geburt verschlossen, während bei vier weiteren (Gruppe LFE n=2; Gruppe SFE n=2) die Augen beidseits vollständig verschlossen waren. Die Augenlider

waren offensichtlich miteinander verklebt. Sie konnten durch leichten Zug an beiden Lidern, ohne weitere Schwierigkeiten und spätere Beeinträchtigungen geöffnet werden (Abbildung 5 und Abbildung 6). Es konnte zwischen den Gruppen LFE und SFE keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p=0,930$).



Abbildung 5: Lamm (Gruppe SFE direkt *p.n.*) mit einseitig (links) vollständig geschlossenem Auge



Abbildung 6: Lamm (Gruppe SFE direkt *p.n.*) mit beidseits vollständig geschlossenen Augen

Stehvermögen eine Stunde nach der Geburt

Ein Lamm konnte eine Stunde *p.n.* nicht ohne Unterstützung stehen. Dieses Lamm musste aufgrund seines immer schlechter werdenden Allgemeinbefindens euthanasiert werden. Es war zuvor als „lebensschwach“ kategorisiert worden und

gehörte der Gruppe SFE an (Tabelle 23).

Acht weitere Lämmer (Gruppe LFE n=5; Gruppe SFE n=3) hatten Schwierigkeiten zu stehen bzw. sich aufzurichten, da sie an der Hinterhand ausgrätschten. Ihnen allen wurde eine Vergrittung angelegt, die sie mindestens 24 Std und maximal 72 Std behielten, bis sie selbständig und sicher stehen konnten. Der Zustand von zwei dieser Lämmer (Kategorie „gefährdet“; Gruppe SFE) verschlechterte sich und sie starben oder wurden aus Tierschutzgründen euthanasiert. Die restlichen sechs Lämmer waren spätestens nach 72 Std *p.n.* selbständig und ohne Vergrittung fähig zu stehen (Abbildung 7 und Abbildung 8).

Auf eine Vergrittung wurde bei drei weiteren Lämmern (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=2) verzichtet, die eine Std *p.n.* eine ggr. eingeschränkte Stehfähigkeit aufwiesen. Die Neonaten stabilisierten sich jedoch recht zügig und standen innerhalb von etwa 3 Std *p.n.* selbständig. Zwischen den Gruppen LFE und SFE konnte in Bezug auf das Stehvermögen bis 1 Std *p.n.* kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,805$).

Zusammenfassend waren es 28,6% (n=12) der Lämmer, die direkt nach der Geburt ein unterschiedlich stark eingeschränktes Stehvermögen zeigten, 14,3% (n=6) bei denen ein oder beide Augen geschlossen waren und eröffnet werden mussten und 100% (n=42) bei denen die *Incisivi* mit *Gingiva* bedeckt waren. In Tabelle 23 sind die Anzahlen der Lämmer aufgeführt, die die oben genannten Zeichen der Unreife aufwiesen. Dabei ist zu beachten, dass es durchaus zu Doppelnennung kommt, da einige Lämmer mehrere Zeichen der Unreife zeigten.

Tabelle 23: Anzahl neonataler Lämmer mit Zeichen der Unreife¹

Merkmale	insgesamt	Gruppe LFE	Gruppe SFE
<i>Incisivi</i> nicht durchbrochen	42	18	24
Augen bds. vollständig geschlossen	4	2	2
Augen einseitig geschlossen	2	1	1
kein Stehvermögen 1 Std <i>p.n.</i>	1	0	1
Stehvermögen 1 Std <i>p.n.</i> Vergrittung nötig	8	5	3
Stehvermögen 1 Std <i>p.n.</i> mäßig-gut	3	1	2

¹Es kommt zu Doppelnennungen

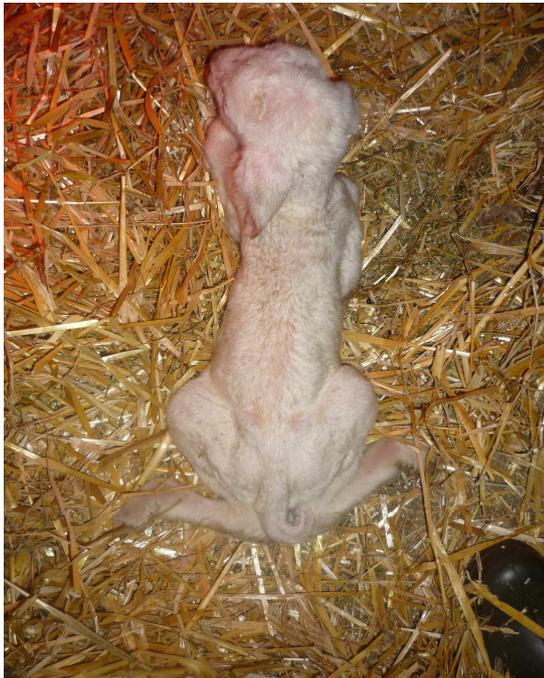


Abbildung 7: Ausgrätschen der Hinterhand (Lamm direkt *p.n.*; Gruppe LFE)



Abbildung 8: Vergrittung der Hinterhand (Lamm direkt *p.n.*; Gruppe LFE)

1.2.4.2. Erforderliche Betreuung nach der Geburt

In insgesamt 35,7% (n=15) aller Fälle (Gruppe LFE n=11; Gruppe SFE n=4) mussten die Lämmer nach der Geburt für durchschnittlich 48 Std alle zwei Std zum Trinken an das Euter der Mutter angesetzt oder beim Trinken unterstützt werden. In Gruppe LFE mussten damit signifikant mehr Lämmer angesetzt werden als in Gruppe SFE (p=0,008).

Dreizehn (31,0%) Lämmer (Gruppe LFE n=3; Gruppe SFE n=10) benötigten direkt nach der Geburt eine Kolostrumeingabe per Sonde (Tabelle 24). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0,162). Diese Eingabe sollte nur als erste Energiezufuhr dienen und deckte nicht den vollen Kolostrumbedarf ab. Im Anschluss an die Kolostrumeingabe wurden die Lämmer bei ihren Müttern zum Trinken angesetzt.

Tabelle 24: Kolostrumaufnahme und Trinkverhalten der Lämmer

	insgesamt	Gruppe LFE	Gruppe SFE
Unterstützung beim Trinken oder Ansetzten an das Euter der Mutter	15	11	4
Kolostrumeingabe per Sonde direkt <i>p.n.</i>	13	3	10

Acht Lämmer (Gruppe LFE n=3; Gruppe SFE n=5) benötigten aufgrund ihres schlechten Allgemeinbefindens eine medizinische Behandlung nach der Geburt. Da die Lämmer nicht in der Lage waren, selbstständig genügend Nahrung aufzunehmen, wurde ihnen eine Infusion (Elektrolytlösung und Glucose; III.1.3) zur Vorbeugung der Austrocknung und zur Kompensation des Energieverlustes verabreicht. Desweiteren wurde den Lämmern jeweils ein Antibiotikum (Hostamox[®] oder Ursofloxacin[®]) und ein Entzündungshemmer (Metacam[®] oder Paraflunixin[®]) verabreicht (III.1.3). Sieben dieser Lämmer starben trotz Behandlung (Tabelle 25). Es konnte die Tendenz zu einem signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der erkrankten Lämmer in Gruppe LFE (höher) und der in Gruppen SFE (niedriger) ermittelt werden ($p=0,056$). Jedoch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Anzahl der erkrankten und später verstorbenen Lämmern zwischen den beiden Gruppen ($p=0,375$).

Zwei Lämmer (Gruppe LFE) erkrankten an leichtem Durchfall und bekamen einen Entzündungshemmer (Metacam[®]). Eine Infusionsbehandlung (Elektrolytlösung und Glucose) war nicht von Nöten. Fünf weitere Lämmer (Gruppe LFE) zeigten 24 Std *p.n.* eine röchelnde Atmung. Um einer Pneumonie entgegenzuwirken, wurden die Lämmer mit einem Mukolytikum (Bisolvon[®]), einem Antibiotikum (Ursofloxacin[®]) und einem Entzündungshemmer (Paraflunixin[®]) behandelt (III.1.3), was in allen Fällen zu einer zügigen Heilung beitrug.

Tabelle 25: Anzahl der *p.n.* schwer erkrankten und verstorbenen Lämmer

Status	insgesamt	Gruppe LFE	Gruppe SFE
erkrankten schwer (wurden behandelt)	8	3	5
verstarben trotz Behandlung	7	2	5

2. Laborwerte der Lämmer

In den Blutproben der Lämmer wurden pH-Wert, Hämatokrit (Hkt), Base Excess (BE), Kohlendioxid-Partialdruck ($p\text{CO}_{2(v)}$), Sauerstoff-Partialdruck ($p\text{O}_{2(v)}$), gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Hydrogencarbonat (HCO_3^-), Anionenlücke (AG), Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Kalzium (Ca^{2+}), Chlorid (Cl^-) und die Leukozytenanzahl bestimmt.

Die Lämmer wurden in vier Gruppen aufgeteilt: Gruppe LFE umfasst Lämmer, die nach „langsamer“ Frühgeburtseinleitung auf die Welt kamen, während die Lämmer der Gruppe SFE nach „schneller“ Frühgeburtseinleitung geboren wurden (III.1.6.1). Gruppe PhG vereint physiologisch geborene Lämmer ohne Geburtseinleitung und Gruppe KG wird von Lämmern gebildet, die per Kaiserschnitt entwickelt worden waren (III.1.6.2). Die Blutproben der Lämmer wurden zu drei Zeitpunkten genommen. 96 Lämmer wurden innerhalb von 5 min nach der Austreibung beprobt, 40 Lämmer eine Std *p.n.* und 101 Lämmer 24 Std *p.n.* Grund für die unterschiedliche Anzahl der Beprobungen pro Zeitpunkt der Blutentnahme sind Todesfälle während der ersten 24 Lebensstunden und physiologische Geburten, die trotz stündlicher Überwachung nicht genau abgepasst werden konnten. Außerdem wurde im zweiten Teil der Arbeit (Lämmer $n=39$) auf eine dreimalige Blutentnahme (5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*) der Lämmer umgestellt, da anhand der Kinetik der Änderung der Blutgaswerte eine gute Aussage über, eine mögliche Späthasphyxie getroffen werden kann. Im ersten Teil der Arbeit ($n=23$) wurde auf die Beprobung 1 Std *p.n.* verzichtet, da die Arbeitsgruppe eine zu hohe Belastung der erwartet instabilen Neonaten vermeiden wollte. Erfreulicherweise erwiesen sich die Lämmer infolge der Frühgeburtseinleitungen relativ lebensfrisch und belastbarer als erwartet. In den folgenden Kapiteln IV.2.1, IV.2.2, IV.2.3 und IV.2.4 werden die jeweiligen

Parameter gruppenweise vergleichend zu den verschiedenen Zeitpunkten der Blutentnahmen aufgelistet.

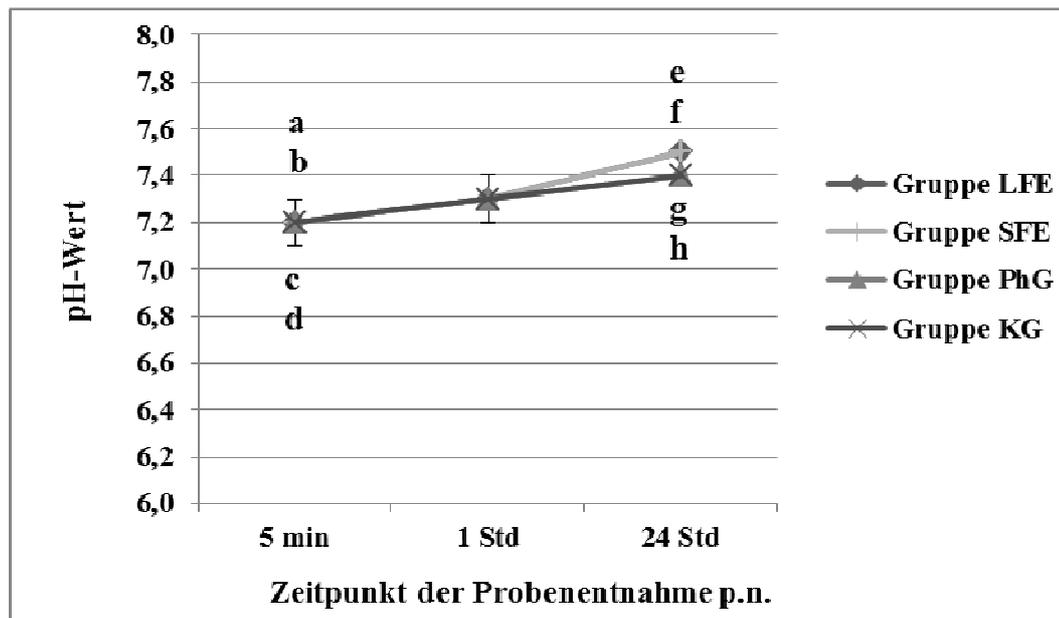
2.1. Werte des Säure-Basen-Haushaltes der Lämmer

Zur Beschreibung des Säure-Basen-Haushaltes werden pH-, pO₂-, pCO₂-, BE- und HCO₃⁻-Werte genutzt. In der vorliegenden Studie stammt das Blut aus der Jugularvene der Tiere (III.2.4.1).

Analyse der pH-Werte

Der Medianwert (Md) der pH-Werte für alle in dieser Studie untersuchten Lämmer lag **5 min p.n.** bei 7,2 (Gruppe LFE Md=7,2, Min=7,1, Max= 7,4; Gruppe SFE Md=7,2, Min=6,7, Max=7,6; Gruppe PhG Md=7,2, Min=6,8, Max=7,3; Gruppe KG Md=7,2, Min=6,9, Max=7,3) und damit für alle Gruppen im Durchschnitt jeweils im Referenzbereich [7,0-7,4 pH (DUTRA & BANCHERO, 2011); 0]. Der niedrigste pH-Wert (6,7) und der höchste pH-Wert (7,6) konnten in Gruppe SFE ermittelt werden (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). So lagen fünf von 94 Lämmern (Gruppe SFE n=2; Gruppe PhG n=1; Gruppe KG n=2) außerhalb des oben angegebenen Normbereiches. Zwischen den Gruppen gab es zu diesem Zeitpunkt für den pH-Wert keinen signifikanten Unterschied (p=0,293). Innerhalb der **1 Std p.n.** (Abbildung 9) kam es zu keinem nennenswerten Anstieg des pH-Wertes (Md=7,2). Dabei konnte der höchste pH-Wert (7,7) in Gruppe KG gemessen werden und der niedrigste (6,8) in Gruppe SFE (Gruppe LFE Md=7,3, Min=7,2, Max=7,4; Gruppe SFE Md=7,3, Min=6,8, Max=7,4; Gruppe PhG Md=7,3, Min=7,3, Max=7,4; Gruppe KG Md=7,3, Min=7,2, Max=7,4) (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu finden (p=0,137). Ein einziges Tier (Gruppe SFE pH=6,8) lag bei diesem Parameter zu diesem Zeitpunkt außerhalb des Referenzbereiches für unmittelbar postnatale Lämmer. Bis zu **24 Std p.n.** kam es zu einem pH-Anstieg (Md=7,4; Gruppe LFE Md=7,5, Min=7,4, Max=7,5; Gruppe SFE Md=7,5, Min=7,2, Max=7,6; Gruppe PhG Md=7,4, Min=7,3, Max=7,5; Gruppe KG Md=7,4, Min=7,3, Max=7,7) (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). Es konnte zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p=0,52). Im Vergleich zur Messung unmittelbar p.n. kam es in allen Gruppen zu einem statistisch

signifikanten pH-Anstieg ($p < 0,001$) (Abbildung 9).



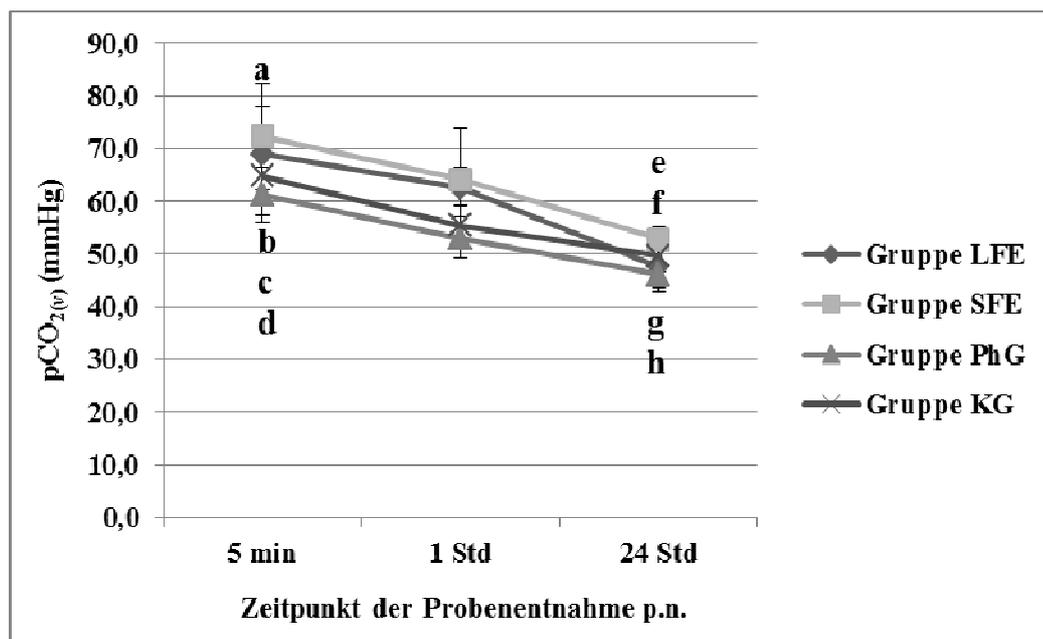
Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe: LFE: a < e $p < 0,001$; SFE: b < f $p < 0,001$; PhG: c < g $p < 0,001$; KG: d < h $p < 0,001$

Abbildung 9: Dynamik der medianen pH-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der $p\text{CO}_{2(v)}$ -Werte

Fünf min *p.n.* betrug der mediane $p\text{CO}_{2(v)}$ -Wert für alle Lämmer dieser Studie 66,4 mmHg (Gruppe LFE Md=69,0, Min=56,1 mmHg, Max=86,1 mmHg; Gruppe SFE Md=72,3, Min=45,7 mmHg, Max=98,1 mmHg; Gruppe PhG Md=61,3, Min=53,9 mmHg, Max=89,5 mmHg; Gruppe KG Md=64,8, Min=48,2 mmHg, Max=103,2 mmHg). Der niedrigste $p\text{CO}_{2(v)}$ -Wert wurde in Gruppe SFE gemessen und lag bei 45,7 mmHg, während der höchste mit 103,2 mmHg in Gruppe KG gemessen wurde (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). Es lagen insgesamt sieben Lämmer (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=3; Gruppe PhG n=1; Gruppe KG n=2) außerhalb des Referenzbereiches (II.5.2). Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe SFE einen signifikant höheren $p\text{CO}_{2(v)}$ -Md als Gruppe PhG ($p=0,003$) und KG ($p=0,007$) (Abbildung 10). Nach **1 Std *p.n.*** konnte ein Abfall des Md von $p\text{CO}_{2(v)}$ (Abbildung 10) in allen Gruppen beobachtet werden (Md=63,3 mmHg; Gruppe LFE Md=62,6 mmHg, Min=43,3 mmHg, Max=68,2 mmHg; Gruppe SFE Md=64,1 mmHg, Min=51,1 mmHg, Max=100,9 mmHg; Gruppe PhG Md=53 mmHg, Min=43,8 mmHg, Max=56,5 mmHg; Gruppe KG Md=55,4 mmHg, Min=48,7 mmHg, Max=65,6 mmHg). Zu diesem Zeitpunkt

konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p=0,168$). Der niedrigste gemessene $p\text{CO}_{2(v)}$ -Wert (43,3 mmHg) war in Gruppe LFE und der höchste gemessene $p\text{CO}_{2(v)}$ -Wert (100,9 mmHg) in Gruppe SFE (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). In Gruppe SFE wurde auch das einzige Tier ermittelt, das mit einem $p\text{CO}_{2(v)}$ -Wert von 100,9 mmHg außerhalb des Normbereiches lag. **24 Std p.n.** lag der Md von $p\text{CO}_{2(v)}$ bei 48,5 mmHg (Gruppe LFE Md=47,6 mmHg, Min=37,3 mmHg, Max=67,8 mmHg; Gruppe SFE Md=52,9 mmHg, Min=42,9 mmHg, Max=67,9 mmHg; Gruppe PhG Md=46,2 mmHg, Min=35,8 mmHg, Max=54,3 mmHg; Gruppe KG Md=49,6 mmHg, Min=41,1 mmHg, Max=56,6 mmHg) (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe PhG einen signifikant niedrigeren $p\text{CO}_{2(v)}$ -Md als Gruppe KG ($p=0,005$) und SFE ($p<0,001$) (Abbildung 10). Im Vergleich zu der Probe 5 min p.n. fielen die $p\text{CO}_{2(v)}$ -Werte zur Stunde 24 p.n. in allen Gruppen statistisch signifikant ab ($p<0,001$) (Abbildung 10).



Gruppenvergleiche 5 min p.n.: ad: SFE > PhG $p=0,003$; ac: SFE > KG $p=0,005$;

Gruppenvergleiche 24 Std p.n.: eh: SFE > PhG $p<0,001$; gh: PhG < KG $p=0,005$

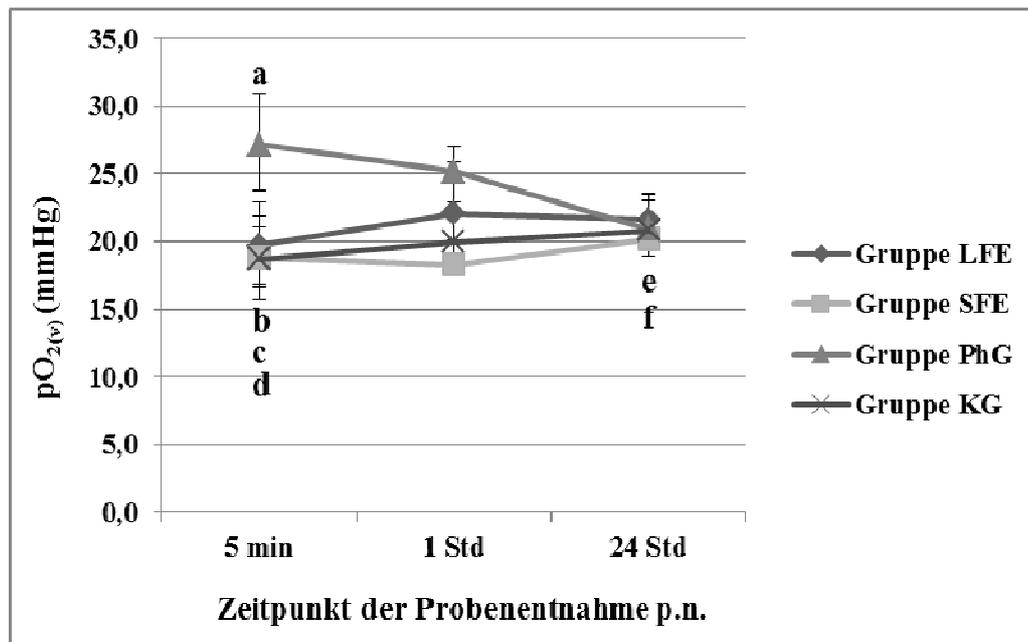
Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:

LFE: b > f $p<0,001$; SFE: a > e $p<0,001$; PhG: d > h $p<0,001$; KG: c > g $p<0,001$

Abbildung 10: Dynamik der $p\text{CO}_{2(v)}$ -Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std p.n. in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der $pO_{2(v)}$ -Werte

Der Md von $pO_{2(v)}$ **5 min p.n.** lag bei 19,7 mmHg und damit für alle Gruppen (Gruppe LFE Md=19,7 mmHg, Min=13,9 mmHg, Max=32,1 mmHg; Gruppe SFE Md=18,8 mmHg, Min=10,2 mmHg, Max=28,5 mmHg; Gruppe PhG Md= 27,2 mmHg, Min=18,3 mmHg, Max=39,2 mmHg; Gruppe KG Md=18,7 mmHg, Min=14,1 mmHg, Max=35,1 mmHg) jeweils im Referenzbereich [4-53 mmHg; (DUTRA & BANCHERO, 2011); 0]. Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe PhG einen signifikant höheren Md als Gruppe LFE ($p=0,001$), SFE ($p<0,001$) und KG ($p<0,001$) (Abbildung 11; Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). **Eine Std p.n.** konnte ein leichter Anstieg des medianen $pO_{2(v)}$ -wertes beobachtet werden, er lag zu diesem Zeitpunkt bei 21,2 mmHg (Gruppe LFE Md=22,1 mmHg, Min=12,9 mmHg, Max=25,3 mmHg; Gruppe SFE Md=18,3 mmHg, Min=15,5 mmHg, Max=27,9 mmHg; Gruppe PhG Md=25,3 mmHg, Min=18,6 mmHg, Max=30,2 mmHg; Gruppe KG Md=20 mmHg, Min=15,8 mmHg, Max=29,9 mmHg). Zu diesem Zeitpunkt waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen zu finden ($p=0,306$). Bis zu **24 Std p.n.** konnte ein weiterer leichter Abfall der Werte beobachtet werden (Md=20,7 mmHg; Gruppe LFE Md=21,6 mmHg, Min=18,5 mmHg, Max=33,6 mmHg; Gruppe SFE Md=20,2 mmHg, Min=15,5 mmHg, Max=25,1 mmHg; Gruppe PhG Md=20,9 mmHg, Min=16,1 mmHg; Max=27,7 mmHg; Gruppe KG Md=20,8 mmHg, Min=14,8 mmHg, Max=31,4 mmHg). Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppen ermittelt werden ($p=0,660$). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen 5 min und 24 Std p.n. ergaben sich nur in Gruppe PhG ($p=0,001$) und in Gruppe KG ($p=0,005$). Die $pO_{2(v)}$ -Werte fielen in Gruppe PhG signifikant ab und in Gruppe KG stiegen sie signifikant an (Abbildung 11).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ab: PhG > LFE $p=0,001$; ac: PhG > SFE $p<0,001$; ad: PhG > KG $p<0,001$

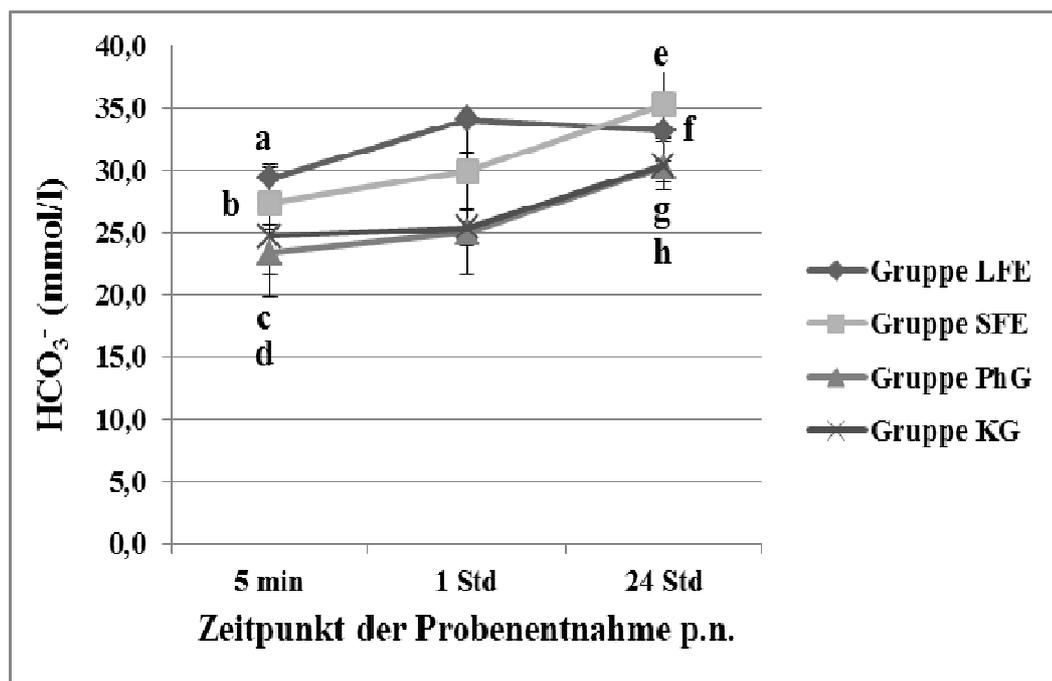
Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:
PhG a > e $p=0,001$; KG d < f $p=0,005$

Abbildung 11: Dynamik der medianen $pO_{2(v)}$ -Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der HCO_3^- -Werte

Der Md der HCO_3^- -Mengen lag **fünf min *p.n.*** bei 25,6 mmol/l für die Lämmer der Gruppen LFE, SFE, PhG und KG (Gruppe LFE Md=29,4 mmol/l, Min=18 mmol/l, Max=23,7 mmol/l; Gruppe SFE Md=27,4 mmol/l, Min=9,6 mmol/l, Max=39,5 mmol/l; Gruppe PhG Md=23,4 mmol/l, Min=9,4 mmol/l, Max=34,8 mmol/l; Gruppe KG Md=24,7 mmol/l, Min=18,3 mmol/l, Max=28 mmol/l). Den höchsten HCO_3^- -Wert hatte ein Lamm aus Gruppe SFE mit 39,5 mmol/l und den niedrigsten eines aus Gruppe PhG mit 9,4 mmol/l (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). So lagen drei von 96 Lämmern außerhalb des Referenzbereiches (Gruppe SFE $n=2$; Gruppe PhG $n=1$; 0). Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe LFE einen signifikant höheren Md als Gruppe PhG ($p=0,005$) und KG ($p<0,001$). Signifikant höher war auch der HCO_3^- -Md der Gruppe SFE im Vergleich zu dem der Gruppe KG ($p<0,001$) (Abbildung 12). Innerhalb **1 Std *p.n.*** kam es dann zu einem ggr. Anstieg der HCO_3^- -Werte auf 27,3 mmol/l (Gruppe LFE Md=34,1 mmol/l, Min=22,6 mmol/l, Max=37,3 mmol/l; Gruppe SFE Md=29,9 mmol/l, Min=16 mmol/l, Max=41,9 mmol/l; Gruppe PhG Md=25,0 mmol/l, Min=19,3 mmol/l, Max=34,7 mmol/l; Gruppe KG Md=25,4 mmol/l,

Min= 19,5 mmol/l, Max= 30,9 mmol/l). Zwei Tiere lagen zu diesem Zeitpunkt außerhalb des Referenzbereiches (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=1; 0). Der größte HCO_3^- -Wert mit 41,9 mmol/l wurde in Gruppe SFE ermittelt (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). Zwischen den Gruppen konnte zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p=0,136$). Die HCO_3^- -Werte stiegen bis zu **24 Std p.n.** weiter an (Abbildung 12) und der Medianwert betrug dann 31,9 mmol/l (Gruppe LFE Md=33,2 mmol/l, Min=23,4mmol/l, Max=41,4 mmol/l; Gruppe SFE Md=35,3 mmol/l, Min=26,3 mmol/l, Max=43,2 mmol/l; Gruppe PhG Md=30,3 mmol/l, Min=25,5 mmol/l, Max=35,5 mmol/l; Gruppe KG Md=30,4 mmol/l, Min=21,6 mmol/l, Max=35 mmol/l). Auch hier waren keine signifikanten Gruppenunterschiede zu finden ($p=0,069$). Im Vergleich dieser Messung zu der Messung 5 min p.n. kam es in allen Gruppen zu einem signifikanten HCO_3^- -Anstieg (Abbildung 12; LFE $p=0,005$; SFE $p<0,001$; PhG $p<0,001$, KG $p<0,001$).



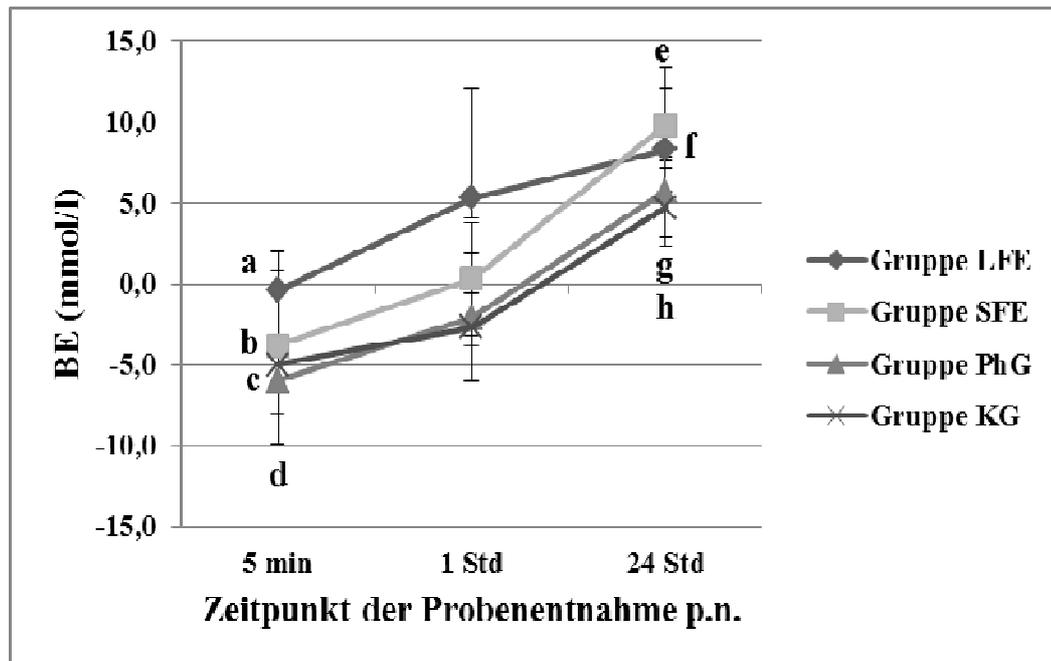
Gruppenvergleiche 5 min p.n.: ac: LFE > PhG $p=0,005$; ad: LFE > KG $p<0,001$; bd: SFE > KG $p<0,001$

Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:
LFE a < f $p=0,005$; SFE b < e $p<0,001$; PhG c < g $p<0,001$; KG d < h $p<0,001$

Abbildung 12: Dynamik der medianen HCO_3^- -Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std p.n. in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der BE-Werte

Im Falle des BE **fünf min p.n.** lag der Md bei -3,6 mmol/l (Gruppe LFE Md= -0,4 mmol/l, Min= -12,9 mmol/l, Max=4,1 mmol/l; Gruppe SFE Md= -3,8 mmol/l, Min= -27,1 mmol/l, Max=15,1 mmol/l; Gruppe PhG Md= -6 mmol/l, Min= -26,4 mmol/l, Max=3,5 mmol/l; Gruppe KG Md= -5 mmol/l, Min= -17 mmol/l, Max=0,1 mmol/l). Der niedrigste (-27,1 mmol/l) und höchste (15,1 mmol/l) gemessene BE-Wert wurde in Gruppe SFE ermittelt (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). So lagen drei der 96 Lämmer außerhalb des Referenzbereiches (Gruppe SFE n=2; Gruppe PhG n=1). Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe LFE einen signifikant höheren BE-Md als Gruppe KG ($p < 0,001$). Die BE-Werte stiegen nach **1 Std p.n.** (Abbildung 13) an auf -1,8 mmol/l (Gruppe LFE Md= 5,3 mmol/l, Min=5,3 mmol/l, Max= 9,8 mmol/l; Gruppe SFE Md=0,3 mmol/l, Min= -19,8 mmol/l, Max=6 mmol/l; Gruppe PhG Md= -2,1 mmol/l, Min= -7,6 mmol/l, Max=6,5 mmol/l; Gruppe KG Md= -2,7 mmol/l, Min= -9,2 mmol/l, Max=3,5 mmol/l). Der höchste gemessene BE-Wert lag bei 9,8 mmol/l und konnte in Gruppe LFE ermittelt werden, während der niedrigste BE-Wert in Gruppe SFE gemessen wurde und bei -19,8 mmol/l lag (Anhang: Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34). So lagen zwei von 40 Lämmern außerhalb des angegebenen Normbereiches (II.5.2). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p = 0,083$). Bis zum Zeitpunkt **24 Std p.n.** (Abbildung 13) stiegen die BE-Werte weiter an und erreichten einen Md von 6,1 mmol/l (Gruppe LFE Md=8,3 mmol/l, Min= -1,4 mmol/l, Max=13,7 mmol/l; Gruppe SFE Md=9,8 mmol/l, Min= -3,3 mmol/l, Max=18 mmol/l; Gruppe PhG Md=5,7 mmol/l, Min= -0,8 mmol/l, Max=11,1 mmol/l; Gruppe KG Md=4,7 mmol/l, Min= -4,4 mmol/l, Max=9,7 mmol/l). Auch hier waren die Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen nicht signifikant ($p = 0,060$). In allen Gruppen konnten zwischen den Zeitpunkten 5 min und 24 Std p.n. für den BE-Wert ein statistisch signifikanter Anstieg ermittelt werden (LFE: $p = 0,005$; SFE $p < 0,001$; PhG $p < 0,001$; KG: $p < 0,001$).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ac: LFE > KG $p < 0,001$

Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:

LFE a < f $p = 0,005$; SFE b < e $p < 0,001$; PhG d < g $p < 0,001$; KG c < h $p < 0,001$;

Abbildung 13: Dynamik der medianen BE-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

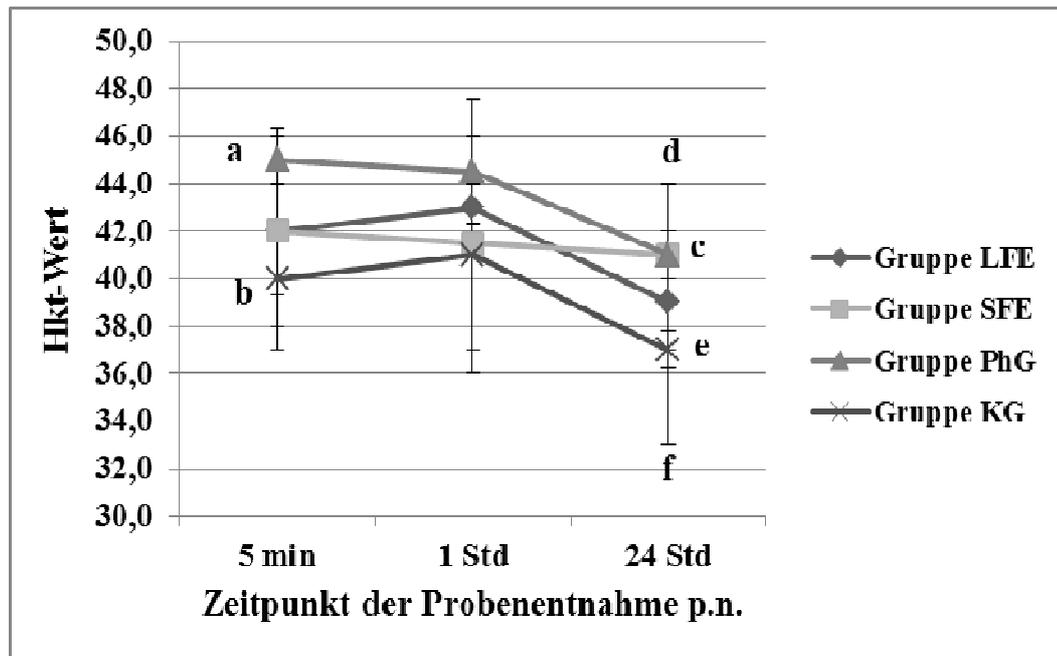
2.2. Hämatokrit

Fünf min *p.n.* betrug der Md des Hkt der Lämmer der vorliegenden Studie 42% (Gruppe LFE Md=42%, Min=37%, Max=46%; Gruppe SFE Md=42%, Min=35%, Max=51%; Gruppe PhG Md=45%, Min=38%, Max=49%; Gruppe KG Md=40%, Min=34%, Max=43%). Der höchste Hkt-Wert (53%) wie auch der niedrigste Wert (34%) konnte in Gruppe KG ermittelt werden (Anhang: Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38). Es lagen 82 (Gruppe LFE n=13; Gruppe SFE n=21; Gruppe PhG n=15; Gruppe KG n=33) der insgesamt 92 beprobten Lämmer außerhalb der in II.5.1 angegebenen Normwerte. Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe PhG einen signifikant höheren Hkt-Md als Gruppe KG ($p = 0,003$).

Eine Stunde *p.n.* konnte ein leichter Anstieg der Md des Hkt-Wertes in allen vier Gruppen (LFE, SFE, PhG und KG) ermittelt werden (Abbildung 14). Dieser betrug 42,5% (Gruppe LFE Md=43%, Min=39%, Max=49%; Gruppe SFE Md=42%, Min=33%, Max=52%; Gruppe PhG Md=45%, Min=41%, Max=49%; Gruppe KG Md=41%, Min=34%, Max=50%). Der höchste Hkt-Wert (52%) und niedrigste (33%) konnte bei Lämmern der Gruppe SFE ermittelt werden (Anhang:

Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38). So lagen 32 (Gruppe LFE n=6; Gruppe SFE n=10; Gruppe PhG n=7; Gruppe KG n=9) von 40 Lämmern außerhalb der Normwerte (II.5.1). Zwischen den Werten der Versuchsgruppen waren zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zu finden ($p=0,121$).

Zum Zeitpunkt **24 Std p.n.** konnte ein Hkt-Md von 39,0% ermittelt werden (Gruppe LFE Md=39%, Min=34%, Max=46%; Gruppe SFE Md=41%, Min=33%, Max=49%; Gruppe PhG Md=41%, Min=33%, Max=49%; Gruppe KG Md=37%, Min=27%, Max=48%). Der Max-Wert des Hkt (49%) wurde bei Lämmern der Gruppen SFE und KG gemessen, während der Min-Hkt-Wert (27%) bei Lämmern der Gruppe PhG gemessen wurde (Anhang: Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38). Von 100 Lämmern lagen 92 (Gruppe LFE n= 17; Gruppe SFE n=21; Gruppe PhG n=22; Gruppe KG n=32) außerhalb des Normbereiches (II.5.1). Zu diesem Zeitpunkt war der Hkt-Md in Gruppe KG signifikant niedriger als in Gruppe PhG ($p=0,001$) und SFE ($p=0,005$). Im Vergleich zur Messung 5 min p.n. kam es 24 Std p.n. zu einem signifikanten Unterschied nur in den Gruppen PhG ($p=0,005$) und KG ($p<0,001$). Die Hkt-Werte fielen in Gruppe PhG und in Gruppe KG signifikant ab (Abbildung 14).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ab: PhG > KG $p=0,003$;

Gruppenvergleiche 24 Std *p.n.*: ce: SFE > KG $p=0,005$; de: PhG > KG $p<0,001$

Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:

af: PhG 5 min > 24 Std $p=0,005$; be: KG 5 min > 24 Std $p<0,001$

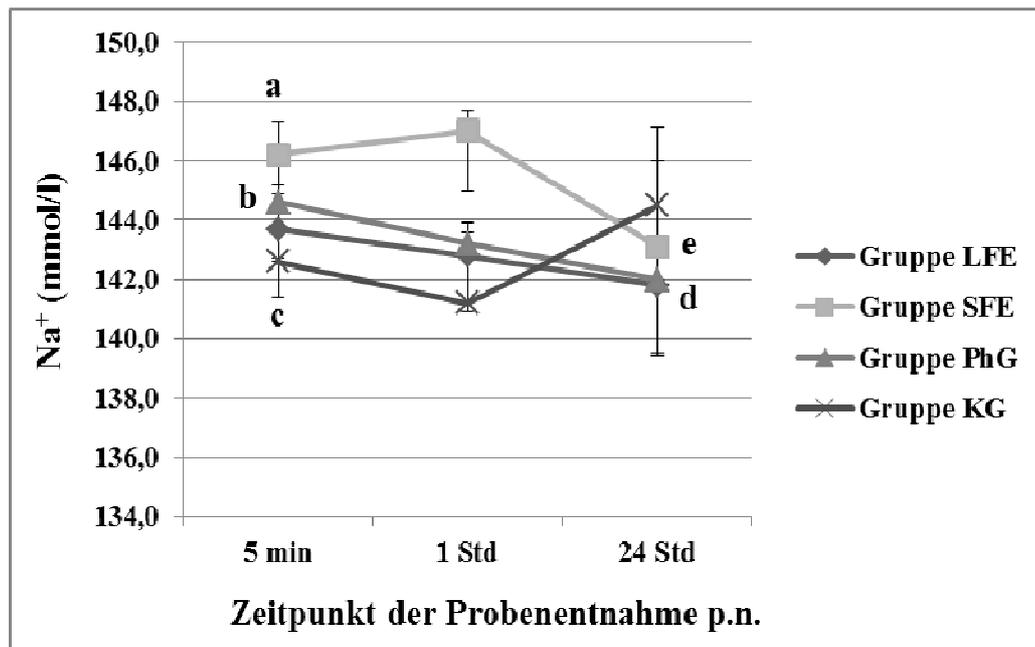
Abbildung 14: Dynamik der medianen Hkt-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

2.3. Elektrolyte und Anionenlücke

Analyse der Na^+ -Werte

Direkt nach der Geburt (**5 min *p.n.***) betrug der Md von Na^+ 144 mmol/l (Gruppe LFE Md=143,7 mmol/l, Min=139,2 mmol/l, Max=145,8 mmol/l; Gruppe SFE Md=146,2 mmol/l, Min=143,3 mmol/l, Max=150,2 mmol/l; Gruppe PhG Md=144,6 mmol/l, Min=139,4 mmol/l, Max=147,7 mmol/l; Gruppe KG Md=142,6 mmol/l, Min=138,2 mmol/l, Max=147,6 mmol/l). Der höchste Wert von 150,2 mmol/l wurde bei einem Lamm der Gruppe SFE ermittelt und der niedrigste Wert von 138,2 mmol/l bei einem Lamm der Gruppe KG (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Es lagen 61 (Gruppe LFE $n=11$; Gruppe SFE $n=11$; Gruppe PhG $n=8$; Gruppe KG $n=31$) Lämmer außerhalb des Normalbereiches $[145,3 (\pm 0,87)]$; (LONG et al., 1965); II.5.3]. Zwischen den Versuchsgruppen konnte zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,087$). Bis **1 Std *p.n.*** stieg der Na^+ -Wert leicht an (Abbildung 15) und der Md betrug 144,5 mmol/l (Gruppe LFE Md=142,8 mmol/l,

Min=139,5 mmol/l, Max=145,3 mmol/l; Gruppe SFE Md=147,0 mmol/l, Min=141,9 mmol/l, Max=153,8 mmol/l; Gruppe PhG Md=143,2 mmol/l, Min=139,3 mmol/l, Max=145 mmol/l; Gruppe KG Md=141,2 mmol/l, Min=138,8 mmol/l, Max=169,9 mmol/l). Der höchste (169,9 mmol/l) sowie der niedrigste Wert (138,8 mmol/l) wurden in Gruppe KG ermittelt (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Von 40 beprobten Lämmern lagen 31 (Gruppe LFE n=6; Gruppe SFE n=7; Gruppe PhG n=2; Gruppe KG n=10) außerhalb des Referenzbereiches (II.5.3). Auch hier waren keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden ($p=0,337$). **24 Std p.n.** sank der Na^+ -Wert ab (Abbildung 15) und erreichte dann einen Md von 142,8 mmol/l (Gruppe LFE Md=141,8 mmol/l, Min=137,3 mmol/l, Max=152,6 mmol/l; Gruppe SFE Md=143,1 mmol/l, Min=138,3 mmol/l, Max= 149,8 mmol/l; Gruppe PhG Md=142,0 mmol/l, Min=139,9 mmol/l, Max=149,8 mmol/l; Gruppe KG Md=144,5 mmol/l, Min=136,7 mmol/l, Max=148,9 mmol/l). In Gruppe LFE konnte mit 152,6 mmol/l der höchste Na^+ -Wert ermittelt werden und in Gruppe KG der niedrigste Wert mit 136,7 mmol/l (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Von 101 Lämmer lagen 62 (Gruppe LFE n=10; Gruppe SFE n=11; Gruppe PhG n=15; Gruppe KG n=26) außerhalb der Normalbereiche (II.5.3). Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe KG einen signifikant höheren Na^+ -Md als Gruppe PhG ($p=0,006$). Im Vergleich zur Messung 5 min p.n. kam es zu einem statistisch signifikanten Unterschied in Gruppe PhG ($p=0,17$) und SFE ($p=0,01$). Die Na^+ -Werte fielen in Gruppe PhG und in Gruppe SFE signifikant ab (Abbildung 15).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: bc: PhG > KG $p=0,006$

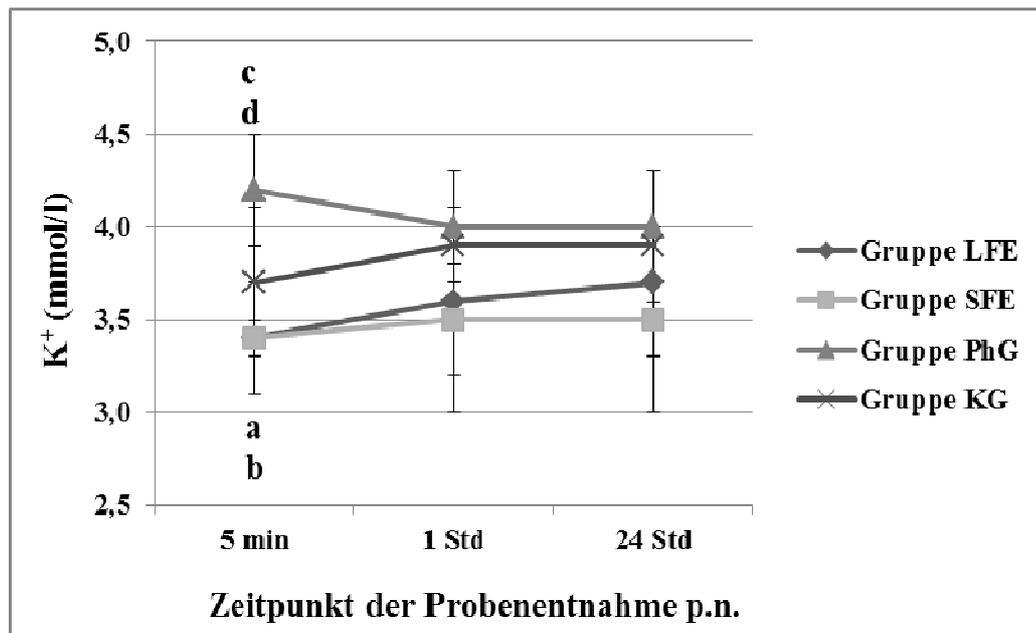
Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:
 ae: SFE 5 min > 24 Std $p=0,001$; bd: PhG 5 min > 24 Std $p=0,017$

Abbildung 15: Dynamik der medianen Na⁺-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der K⁺-Werte

Der Md der K⁺-Werte lag bei allen Lämmern der Studie **5 min *p.n.*** bei 3,7 mmol/l (Gruppe LFE Md=3,4 mmol/l, Min=2,7 mmol/l, Max=4,4 mmol/l; Gruppe SFE Md=3,4 mmol/l, Min=2,9 mmol/l, Max=4,3 mmol/l; Gruppe PhG Md=4,2 mmol/l, Min=3,7 mmol/l, Max=4,8 mmol/l; Gruppe KG Md=3,7 mmol/l, Min=3,2 mmol/l, Max=5 mmol/l). Der höchste gemessene K⁺-Wert (5 mmol/l) wurde in Gruppe KG und der niedrigste gemessene K⁺-Wert (2,7 mmol/l) in Gruppe LFE ermittelt (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Ausgehend von den von LONG et al. (1965) ermittelten Referenzwerten ($6,8 \pm 0,16$ mmol/l) lagen alle 92 Lämmer unterhalb des Normalbereiches (II.5.3). Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe PhG einen signifikant höheren K⁺-Md als Gruppe LFE ($p<0,001$), SFE ($p<0,001$) und KG ($p=0,005$). Signifikant höher war auch der K⁺-Md der Gruppe KG im Vergleich zu dem der Gruppe SFE ($p=0,002$) Bis **1 Std *p.n.*** zeigte sich keine wesentliche Veränderung der Werte (Abbildung 16). Der Md K⁺-Werte betrug immer noch 3,7 mmol/l und alle Lämmer lagen weiterhin außerhalb des Referenzbereiches (Gruppe LFE Md=3,6 mmol/l, Min=2,5 mmol/l, Max=4,2 mmol/l; Gruppe SFE Md=3,5 mmol/l, Min= 2,7 mmol/l, Max=4,6

mmol/l; Gruppe PhG Md=4,0 mmol/l, Min=3,5 mmol/l, Max= 5,2 mmol/l; Gruppe KG Md=3,9 mmol/l, Min=3,3 mmol/l, Max=4,6 mmol/l). Der höchste gemessene K^+ -Wert (5,2 mmol/l) wurde in Gruppe PhG ermittelt und der niedrigste gemessene K^+ -Wert (2,5 mmol/l) in Gruppe LFE (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Zu diesem Zeitpunkt konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p=0,073$). Nach **24 Std p.n.** wurde ein leichter Anstieg (Abbildung 16) der Werte dokumentiert (Md 3,8 mmol/l; Gruppe LFE Md=3,7 mmol/l, Min=2,7 mmol/l, Max=7,6 mmol/l; Gruppe SFE Md=3,5 mmol/l, Min= 1 mmol/l, Max= 4,6 mmol/l; Gruppe PhG Md=4,0 mmol/l, Min=3,2 mmol/l, Max=7,6 mmol/l; Gruppe KG Md=3,9 mmol/l, Min=2,9 mmol/l, Max=5,7 mmol/l). Der Höchstwert von 7,6 mmol/l K^+ konnte in Gruppe LFE und Gruppe LFE gemessen werden und der niedrigste Wert mit 1 mmol/l in Gruppe SFE (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Von 101 Lämmer lagen 62 (Gruppe LFE n=10; Gruppe SFE n=11; Gruppe PhG n=15; Gruppe KG n=26) außerhalb des Referenzbereiches (II.5.3). Zu diesem Zeitpunkt konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen gefunden werden ($p=0,312$). Zwischen den Messungen direkt *p.n.* (5 min) und der Probe 24 Std *p.n.* konnte in keiner der Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p>0,017$).



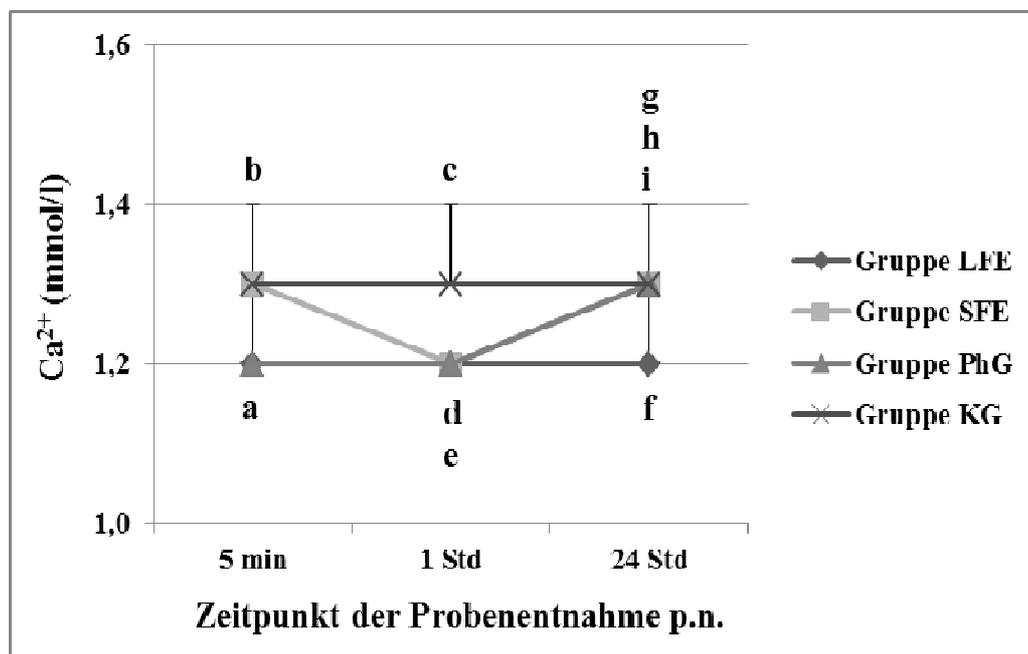
Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ac: LFE < PhG $p < 0,001$; bc: SFE < PhG $p < 0,001$; cd: PhG > KG $p = 0,005$; bd: SFE < KG $p = 0,002$

Abbildung 16: Dynamik der medianen K⁺-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der Ca²⁺-Werte

5 min *p.n.* betrug der Md für Ca²⁺ für alle in dieser Studie untersuchten Lämmer bei 1,3 mmol/l (Gruppe LFE Md=1,2 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,3 mmol/l; Gruppe SFE Md=1,3 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,4 mmol/l; Gruppe PhG Md=1,2 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,5 mmol/l; Gruppe KG Md=1,3 mmol/l, Min=1,2 mmol/l, Max=2 mmol/l). Somit lagen, vergleichbar zu den Werten von K⁺, alle 92 Lämmer mit ihren Werten unterhalb des Normbereiches [3,06±0,08 mmol/l; (LONG et al., 1965); II.5.3]. Der höchste Ca²⁺-Wert (2 mmol/l) konnte in Gruppe KG und der niedrigste Ca²⁺-Wert (1,1 mmol/l) in den Gruppen LFE, SFE und PhG ermittelt werden (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). In Gruppe KG war der Ca²⁺-Md signifikant höher als in Gruppe LFE ($p = 0,006$). Der Md von Ca²⁺ blieb nach der **1 Std *p.n.*** unverändert (Gruppe LFE Md=1,2 mmol/l, Min=1,2 mmol/l, Max=1,4 mmol/l; Gruppe SFE Md=1,2 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,4 mmol/l; Gruppe PhG Md=1,2 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,3 mmol/l; Gruppe KG Md=1,3 mmol/l, Min=1,3 mmol/l, Max=1,8 mmol/l). Die Werte aller Lämmer lagen weiterhin außerhalb des Referenzbereiches (II.5.3; Abbildung 17). Der höchste Ca²⁺-Wert (1,8 mmol/l) befand sich unter den Blutproben der Gruppe KG und der niedrigste Ca²⁺-Wert

(1,1 mmol/l) unter den Blutproben der Gruppen SFE und PhG (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). In Gruppe KG war der Ca^{2+} -Md signifikant höher im Vergleich zu dem in Gruppe LFE ($p=0,004$) und PhG ($p=0,001$). Der Ca^{2+} -Md blieb auch **24 Std p.n.** bei 1,3 mmol/l (Gruppe LFE Md=1,2 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,3 mmol/l; Gruppe SFE Md=1,3 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,4 mmol/l; Gruppe PhG Md=1,3 mmol/l, Min=1,1 mmol/l, Max=1,5 mmol/l; Gruppe KG Md=1,3 mmol/l, Min=1,2 mmol/l, Max=2,0 mmol/l). Alle Lämmer lagen weiterhin außerhalb der Normwerte (II.5.3; Abbildung 17). Der höchste gemessene Ca^{2+} -Wert (2,0 mmol/l) wurde in Gruppe KG ermittelt und der niedrigste gemessene Ca^{2+} -Wert (1,1 mmol/l) in den Gruppen LFE, SFE und PhG (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Zu diesem Zeitpunkt war der Ca^{2+} -Md in Gruppe LFE signifikant niedriger als in Gruppe PhG ($p=0,004$) und KG ($p<0,001$). Signifikant höher war auch der Ca^{2+} -Md der Gruppe KG im Vergleich zu dem der Gruppe SFE ($p<0,001$). Im Vergleich zur Messung 5 min nach der Geburt kam es zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden ($p>0,017$).



Gruppenvergleiche 5 Std p.n.: ab: LFE < KG $p=0,006$;

Gruppenvergleiche 1 Std p.n.: cd: KG > PhG $p=0,001$; ce: KG > LFE $p=0,004$

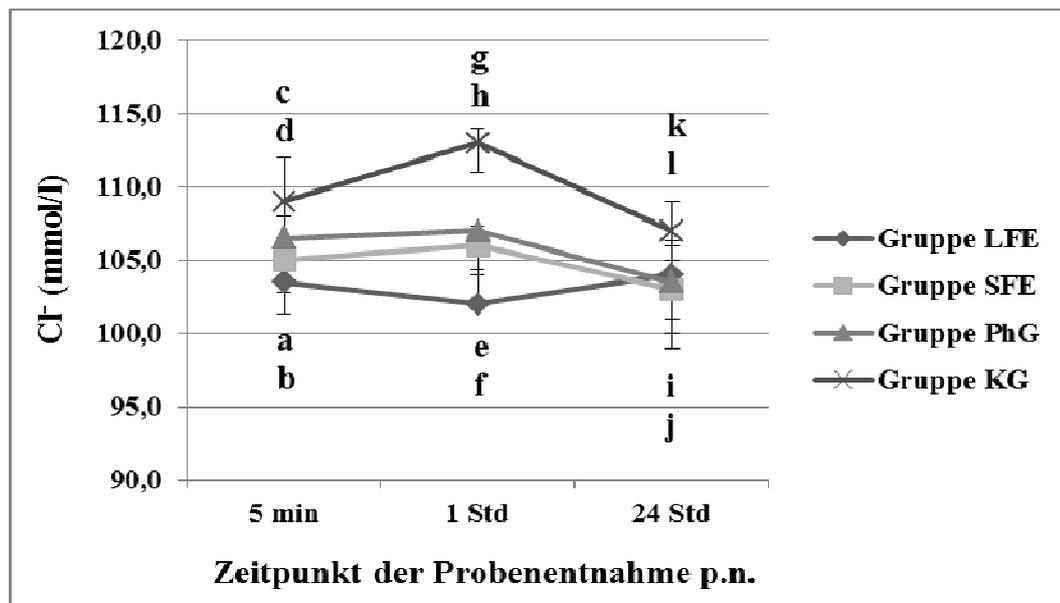
Gruppenvergleiche 24 Std p.n.: fg: LFE < PhG $p=0,004$; fh: LFE < KG $p<0,001$;
hi: KG > SFE $p<0,001$

Abbildung 17: Dynamik der medianen Ca^{2+} -Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std p.n. in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der Cl⁻-Werte

Der Md von Cl⁻ lag **5 min p.n.** bei 107,0 mmol/l (Gruppe LFE Md=103,5 mmol/l, Min=100 mmol/l, Max=108,0 mmol/l; Gruppe SFE Md=105,0 mmol/l, Min=97 mmol/l, Max=110 mmol/l; Gruppe PhG Md=106,5 mmol/l, Min=95 mmol/l, Max=112 mmol/l; Gruppe KG Md=109 mmol/l, Min=106 mmol/l, Max=121 mmol/l). Der Höchstwert von 121 mmol/l konnte in Gruppe KG gemessen werden, während der niedrigste Cl⁻-Wert von 95 mmol/l in Gruppe PhG detektiert wurde (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). So lagen 48 von 92 Lämmern (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=6; Gruppe PhG n=9; Gruppe KG n=32) außerhalb der Normwerte [100-106 mmol/l Cl⁻; (KRAFT & WIRTH, 2005; PUGH, 2012); II.5.3]. Die Lämmer der Gruppe KG wiesen hier (wie auch nach 1 und 24 Std p.n.) im Mittel die höchsten Cl⁻-Werte auf. Zu diesem Zeitpunkt war der Cl⁻-Md in Gruppe KG signifikant höher als in Gruppe LFE (p<0,001), SFE (p<0,001) und PhG (p<0,001). Signifikant höher war auch der Cl⁻-Md der Gruppe PhG im Vergleich zu dem der Gruppe LFE (p=0,008). Der Md von Cl⁻ betrug **1 Std p.n.** 105,0 mmol/l (Gruppe LFE Md=102,0 mmol/l, Min=100 mmol/l, Max=108 mmol/l; Gruppe SFE Md=106,0 mmol/l, Min=99 mmol/l, Max=110 mmol/l; Gruppe PhG Md=107,0 mmol/l, Min=104 mmol/l, Max=112 mmol/l; Gruppe KG Md=113,0 mmol/l, Min=106 mmol/l, Max=154 mmol/l). In Gruppe KG konnte der Höchstwert von 154 mmol/l Cl⁻ gemessen werden, während der niedrigste Cl⁻-Wert (99 mmol/l) in Gruppe SFE gemessen wurde (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Von 40 Lämmern lagen 23 (Gruppe LFE n=1; Gruppe SFE n=6; Gruppe PhG n=6; Gruppe KG n=10) außerhalb der Normwerte (II.5.3). In Gruppe KG war der Cl⁻-Md signifikant höher im Vergleich zu dem der Gruppe LFE (p=0,001), SFE (p<0,001) und PhG (p=0,003). Nach **24 Std p.n.** blieb der Md von Cl⁻ für alle untersuchten Lämmer unverändert bei 105,0 mmol/l (Gruppe LFE Md=104,0 mmol/l, Min=96 mmol/l, Max=111 mmol/l; Gruppe SFE Md=103,0 mmol/l, Min=99 mmol/l, Max=110 mmol/l; Gruppe PhG Md=103,5 mmol/l, Min=99 mmol/l, Max=108 mmol/l; Gruppe KG Md=107,0 mmol/l, Min=99 mmol/l, Max=112 mmol/l). Der höchste Wert (111 mmol/l Cl⁻) und der niedrigste Cl⁻-Wert (96 mmol/l) befanden sich unter den Blutproben der Gruppe LFE (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Auch zu diesem Zeitpunkt lagen 34 (Gruppe LFE n=4; Gruppe SFE n=3; Gruppe PhG n=5; Gruppe KG n=22) von 101 Lämmern außerhalb der

Referenzbereiche (II.5.3). Im Vergleich zu Gruppe LFE ($p=0,006$), SFE ($p<0,001$) und KG ($p<0,001$) war zu diesem Zeitpunkt der CI-Md in Gruppe KG signifikant höher. Beim Vergleich dieser Messung und der nach 5 min *p.n.* konnte nur in Gruppe KG ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p<0,001$). Es konnte eine Senkung der CI-Werte in Gruppe KG beobachten werden (Abbildung 18).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ac: LFE < PhG $p=0,008$; ad: LFE < KG $p<0,001$; bd: SFE < KG $p<0,001$; cd: PhG < KG $p<0,001$;

Gruppenvergleiche 1 Std *p.n.*: eh: LFE < KG $p=0,001$; fh: SFE < KG $p<0,001$; gh: PhG < KG $p=0,003$

Gruppenvergleiche 24 Std *p.n.*: il: LFE < KG $p=0,006$; jl: SFE < KG $p<0,001$; kl: PhG < KG $p<0,001$

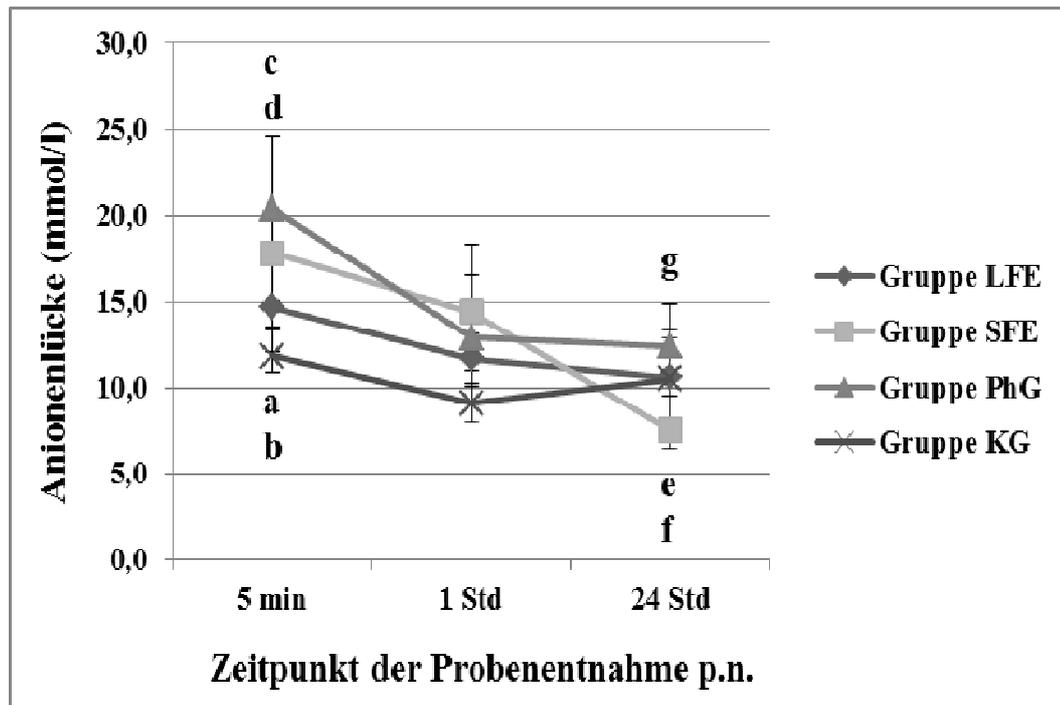
Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:
KG: $d > l$ $p<0,001$

Abbildung 18: Dynamik der medianen CI-Werten bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der AG-Werte

Die Md der AG **5 min *p.n.*** lag bei 13,9 mmol/l (Gruppe LFE Md=14,7 mmol/l, Min=11,9 mmol/l, Max=22,3 mmol/l; Gruppe SFE Md=17,8 mmol/l, Min=9,8 mmol/l, Max=44,3 mmol/l; Gruppe PhG Md=20,4 mmol/l, Min=5,6 mmol/l, Max=36,2 mmol/l; Gruppe KG Md=11,8 mmol/l, Min=9,4 mmol/l, Max=21,7 mmol/l). Der niedrigste Wert dieses Parameters von 5,6 mmol/l konnte in Gruppe PhG ermittelt werden, während der höchste AG-Wert von 44,3 mmol/l in Gruppe

SFE ermittelt wurde (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Von 92 lagen 84 Lämmer (Gruppe LFE n=16; Gruppe SFE n=22; Gruppe PhG n=9; Gruppe KG n=37) außerhalb der Normwerte [24-48 mmol/l AG; (RADOSTITS et al., 2000); II.5.3]. Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe KG einen signifikant niedrigeren AG-Md als Gruppe LFE ($p=0,001$) und SFE ($p<0,001$). Signifikant höher war der AG-Md der Gruppe PhG im Vergleich zu dem der Gruppe KG ($p=0,008$). Innerhalb **1 Std p.n.** fielen die AG-Werte nicht signifikant ab (Abbildung 19). Der Md betrug dann 14,2 mmol/l (Gruppe LFE Md=11,7 mmol/l, Min=6,6 mmol/l, Max=17,6 mmol/l; Gruppe SFE Md=14,4 mmol/l, Min=10,6 mmol/l, Max=42,3 mmol/l; Gruppe PhG Md=12,9 mmol/l, Min=6 mmol/l, Max=24,2 mmol/l; Gruppe KG Md=9,1 mmol/l, Min=6,1 mmol/l, Max=12,1 mmol/l). Der höchste AG-Wert von 42,3 mmol/l konnte in Gruppe SFE gemessen werden und der niedrigste AG-Wert von 6 mmol/l in Gruppe PhG (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). Es lagen 38 (Gruppe LFE n=7; Gruppe SFE n=11; Gruppe PhG n=9; Gruppe KG n=11) der 40 beprobten Lämmer mit ihrem AG-Wert unterhalb der Referenzwerte (II.5.3). Zu diesem Zeitpunkt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,083$). Bis zu **24 Std p.n.** sank der AG-Wert weiter ab (Abbildung 19), bis der Md 10,6 mmol/l betrug (Gruppe LFE Md=10,6 mmol/l, Min=5,5 mmol/l, Max=15,6 mmol/l; Gruppe SFE Md=7,5 mmol/l, Min=3,9 mmol/l, Max=21,6 mmol/l; Gruppe PhG Md=12,4 mmol/l, Min=2,6 mmol/l, Max=20,8 mmol/l; Gruppe KG Md=10,5 mmol/l, Min=4 mmol/l, Max=18,3 mmol/l). In Gruppe SFE konnte der höchste AG-Wert von 21,6 mmol/l gemessen werden, während der niedrigste AG-Wert von 2,6 mmol/l in Gruppe PhG gemessen wurde (Anhang: Tabelle 39, Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42). So lagen alle 101 Lämmer, die zu diesem Zeitpunkt beprobt wurden, unterhalb der Normwerte [24-48 mmol/l AG; (RADOSTITS et al., 2000); II.5.3]. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen ermittelt werden ($p=0,252$). Im Vergleich zur Messung direkt *p.n.* war der Md in den Gruppen PhG ($p=0,006$), LFE ($p<0,001$) und SFE ($p<0,001$) signifikant niedriger (Abbildung 19).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ab: LFE > KG $p=0,001$; bd: KG < SFE $p<0,001$; cb: PhG > KG $p=0,008$;

Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:
LFE a > g $p<0,001$; SFE d > e $p<0,001$; PhG c > f $p=0,006$

Abbildung 19: Dynamik der medianen AG-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

2.4. Leukozytenanzahl und γ -GT-Werte

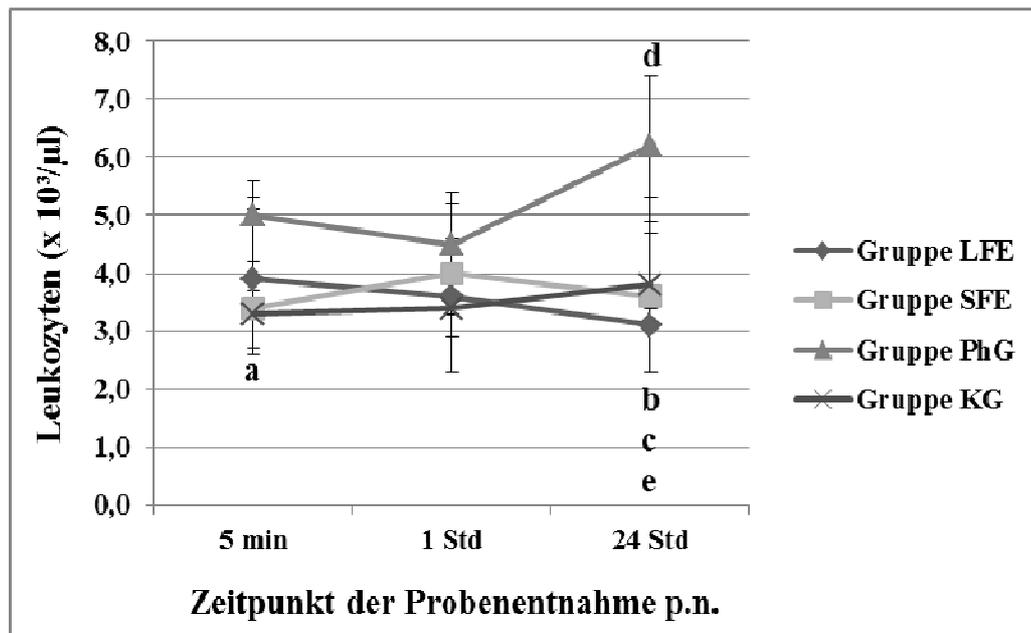
Analyse der Leukozytenwerte

In den ersten **5 min *p.n.*** lag der Md der Leukozytenanzahl (WBC) für alle in dieser Arbeit untersuchten Lämmer bei $3,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Gruppe LFE Md= $3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $2,4 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $7,2 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe SFE Md= $3,4 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $7,3 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe PhG Md= $5,0 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $2,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $7,2 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe KG Md= $3,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $8 \times 10^3/\mu\text{l}$). Der höchste gemessene WBC-Wert von $8 \times 10^3/\mu\text{l}$ befand sich unter den Blutproben der Gruppe KG, während der niedrigste gemessene WBC-Wert von $1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ unter den Blutproben der Gruppe SFE zu messen war (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44, Tabelle 45, Tabelle 46). So lagen 77 (Gruppe LFE n=15; Gruppe SFE n=17; Gruppe PhG n=13; Gruppe KG n=32) der zu diesem Zeitpunkt beprobten Lämmer (n=90) größtenteils oberhalb des angegebenen Referenzbereiches [$3,0 \pm 0,21 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC; (ULLREY et al., 1965); II.5.4]. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden

($p=0,050$).

Nach **1 Std p.n.** konnte ein leichter Anstieg des Md der WBC aller Lämmer dokumentiert werden (Abbildung 20). Dieser lag dann bei $3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Gruppe LFE Md= $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $4,1 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe SFE Md= $4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $6,5 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe PhG Md= $4,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $6,9 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe KG Md= $3,4 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $6,4 \times 10^3/\mu\text{l}$). Der höchste WBC-Wert ($6,9 \times 10^3/\mu\text{l}$) konnte in Gruppe PhG gemessen werden. Der niedrigste WBC-Wert ($1,2 \times 10^3/\mu\text{l}$) befand sich unter den Blutproben der Gruppe SFE (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44, Tabelle 45, Tabelle 46). Von 40 beprobten Lämmern lagen 35 (Gruppe LFE n=6; Gruppe SFE n=11; Gruppe PhG n=8; Gruppe KG n=10) größtenteils oberhalb der Normwerte (II.5.4). Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen gefunden werden ($p=0,789$).

Bis zu **24 Std p.n.** stiegen die WBC-Werte der Lämmer weiter an (Abbildung 20) und erreichten einen Md von $4,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Gruppe LFE Md= $3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $1,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $6 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe SFE Md= $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $1 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $8,7 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe PhG Md= $6,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $12,2 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe KG Md= $3,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, Min= $2,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $13,2 \times 10^3/\mu\text{l}$). In Gruppe KG konnte der höchste WBC-Wert von $13,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ermittelt werden und in Gruppe PhG der niedrigste WBC-Wert von $0,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44, Tabelle 45, Tabelle 46). Auch hier lag die Mehrheit (89 von 101) der Lämmer (Gruppe LFE n=17; Gruppe SFE n=21; Gruppe PhG n=20; Gruppe KG n=34) größtenteils unterhalb der Normalwerte (II.5.4). Zu diesem Zeitpunkt war der WBC-Md der Gruppe PhG signifikant höher im Vergleich zu dem der Gruppe LFE ($p<0,001$), SFE ($p<0,001$) und KG ($p=0,002$). Daher wiesen die termingerecht und spontan geborenen Lämmer im Mittel $2-3 \times 10^3/\mu\text{l}$ mehr WBC auf, als die anderen Versuchsgruppen. 24 Std p.n. konnte im Vergleich zu der Messung direkt p.n. ein statistisch signifikanter Abfall des Md der WBC in Gruppe LFE ermittelt werden ($p=0,006$).



Gruppenvergleiche 24 Std *p.n.*: de: PhG > LFE $p < 0,001$; be: KG > LFE $p = 0,002$; cd: PhG > SFE $p < 0,001$; db: PhG > KG $p = 0,002$;

Vergleich der Zeitpunkt 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe: LFE a > e $p = 0,006$

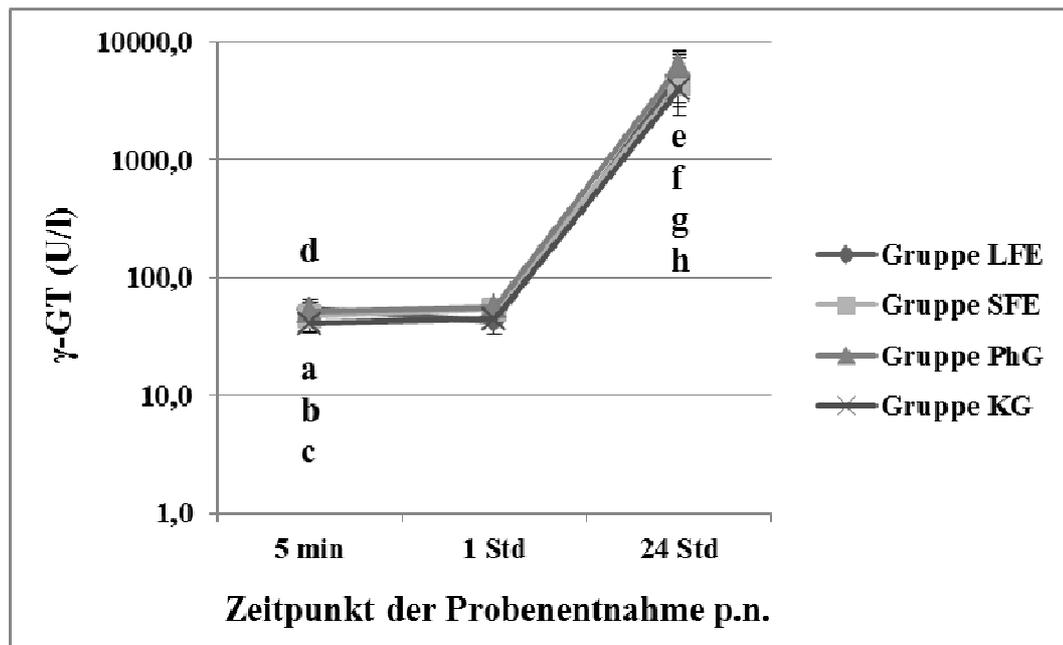
Abbildung 20: Dynamik der medianen Leukozytenwerte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Analyse der γ -GT-Werte

Der γ -GT Md lag **5 min *p.n.*** für alle Lämmer die in dieser Studie untersucht wurden bei 46,1 U/l (Gruppe LFE Md=54,4 U/l, Min=23 U/l, Max=143 U/l; Gruppe SFE Md=46,9 U/l, Min=29,8 U/l, Max=78,6 U/l; Gruppe PhG Md=51,7 U/l, Min=28,1 U/l, Max=79,7 U/l; Gruppe KG Md=40,9 U/l, Min=17,2 U/l, Max=59,7 U/l). Den höchsten γ -GT-Wert von 143 U/l lieferte die Blutprobe eines der Lämmer aus Gruppe LFE, während der niedrigste γ -GT-Wert von 17,2 U/l in Gruppe KG ermittelt werden konnte (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44, Tabelle 45, Tabelle 46). Nur zwei Lämmer (Gruppe LFE) lagen außerhalb des Referenzbereiches [48 (\pm 51) U/l γ -GT; (BOSTEDT, 1983); II.5.4]. Zu diesem Zeitpunkt hatte Gruppe KG einen signifikant niedrigeren γ -GT-Md als Gruppe PhG ($p = 0,002$) und SFE ($p = 0,008$). **1 Std *p.n.*** betrug der γ -GT-Md 48,4 U/l (Gruppe LFE Md=42,6 U/l, Min=25,2 U/l, Max=58,7 U/l; Gruppe SFE Md=53,9 U/l, Min=25,4 U/l, Max=86,4 U/l; Gruppe PhG Md=56,5 U/l, Min=31,2 U/l, Max=71,4 U/l; Gruppe KG Md=44,6 U/l, Min=32,7 U/l, Max=54,4 U/l). Der höchste gemessene γ -GT-Wert von 86,4 U/l wurde in Gruppe SFE ermittelt und der niedrigste gemessene γ -GT-Wert von 25,2 U/l in Gruppe LFE (Anhang:

Tabelle 43, Tabelle 44, Tabelle 45, Tabelle 46). Zu diesem Zeitpunkt konnten zwischen den Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ($p=0,789$).

Von Std 1 *p.n.* zu **Std 24 *p.n.*** (Kolostrumaufnahme > 1 Std *p.n.*) stiegen die γ -GT-Werte stark an (Abbildung 21) und erreichten dann einen Md von 4.458,1 U/l (Gruppe LFE Md=5.236,0 U/l, Min=475,5 U/l, Max=9.978,6 U/l; Gruppe SFE Md=4.366,1 U/l, Min=1.050,0 U/l, Max=1.1175,8 U/l; Gruppe PhG Md=6.246,2 U/l, Min=422,7 U/l, Max=15.716,8 U/l; Gruppe KG Md=3.936,8 U/l, Min=332,1 U/l, Max=16.804,0 U/l). In Gruppe KG konnte der höchste γ -GT-Wert von 16.804,0 U/l und der niedrigste γ -GT-Wert von 332,1 U/l gemessen werden (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44, Tabelle 45, Tabelle 46). So lagen von 100 Lämmern 72 (Gruppe LFE n=14; Gruppe SFE n=16; Gruppe PhG n=18; Gruppe KG n=24) größtenteils oberhalb der angegebenen Referenzwerte [1.685 ± 1.335 γ -GT; (BOSTEDT, 1983); II.5.4]. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden ($p=0,092$). Jedoch im Vergleich zu der Messung 5 min *p.n.* konnten zu diesem Zeitpunkt in allen vier Gruppen LFE, SFE, PhG und KG, statistisch signifikant höhere Werte ermittelt werden ($p<0,001$) (Abbildung 21).



Gruppenvergleiche 5 min *p.n.*: ac: KG < SFE $p=0,008$; bc: PhG > KG $p=0,002$;

Vergleich der Zeitpunkte 5 min und 24 Std innerhalb einer Gruppe:
 LFE: d < e $p<0,001$; SFE: a < f $p<0,001$; PhG: b < g $p<0,001$; c < h $p<0,001$

Abbildung 21: Dynamik der medianen γ -GT-Werte bei Lämmern 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

3. Laborwerte der Mutterschafe bei Frühgeburtseinleitung

Bei Mutterschafen der Gruppen mit Frühgeburtseinleitung (Gruppe LFE; Gruppe SFE) sowie bei den Mutterschafen die physiologisch (PhG) oder per Kaiserschnitt (KG) ihre Lämmer bekamen, wurden Blutproben entnommen, um den Verlauf der Progesteronkonzentration (P4) und der Leukozytenzahlen (WBC) im Blut zu verfolgen. Es wurden insgesamt 47 Schafe (Gruppe LFE $n=12$, SFE $n=15$, PhG $n=12$, KG $n=8$) beprobt. Die Blutentnahmen fanden vor den jeweiligen DEXA-Gaben in den Gruppen LFE und SFE statt (III.2.3).

3.1. Leukozytenzahlen

Die Leukozytenwerte der Mutterschafe wurden während der gesamten Frühgeburtseinleitungsprozedur verfolgt, um zu klären, ob die wiederholten DEXA-Gaben einen Einfluss auf diese Komponente des Immunsystems der Muttertiere hatten. Weiterhin wurde geprüft, ob die verschiedenen Frühgeburtseinleitungsprotokolle (III.2.7), die für eine unterschiedlich starke Exposition mit DEXA stehen, einen differierend starken Effekt auf diese Parameter haben.

Alle Gruppendurchschnittswerte lagen zu jedem Beprobungszeitpunkt im Normbereich (BICKHARDT (2001) $2,7-13,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC). Auf Einzeltierebene wurden diese Normbereichsgrenzen nie unter-, aber wiederholt überschritten. Die WBC Max lagen dabei über $20,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ und wurden bei jeweils einem Mutterschaf in Gruppe LFE und Gruppe SFE gemessen.

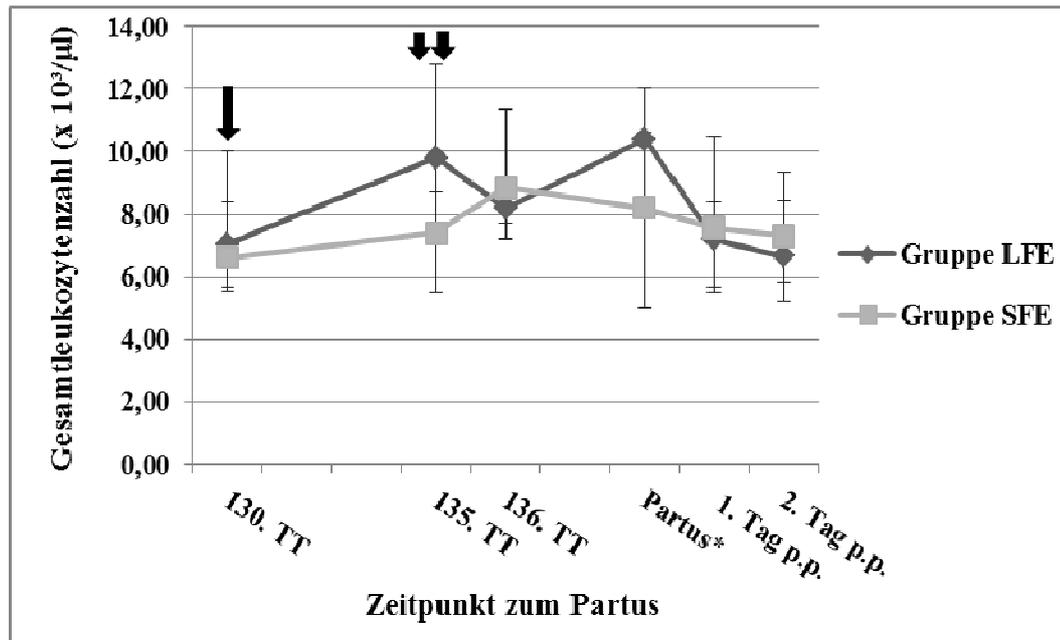
Am 130. Tag der Trächtigkeit wurde vor der ersten DEXA-Gabe jeweils die erste Blutprobe entnommen. Zu diesem Zeitpunkt lag der WBC Md in Gruppe LFE bei $7,05 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Min= $3,20 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $14,80 \times 10^3/\mu\text{l}$) und in Gruppe SFE bei $6,60 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC (Min= $3,20 \times 10^3/\mu\text{l}$, Max= $11,50 \times 10^3/\mu\text{l}$). In der antepartalen Phase kam es in beiden Gruppen grundsätzlich zu einem nicht signifikanten Anstieg der Leukozytenzahlen. Besonders deutlich war dies bei Gruppe LFE zwischen dem Tag 130 (Md= $7,05 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC) und 135 (Md= $9,80 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC) der Trächtigkeit. Im Vergleich dazu konnte ein derartiger, jedoch auch nicht signifikanter, Anstieg der medianen Leukozytenzahl in Gruppe SFE innerhalb von 12 Std dokumentiert werden und zwar zwischen Tag 135 (Md $7,40 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC) und Tag 136 (Md $8,85 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC) der Trächtigkeit (Tabelle 26; Abbildung 22).

Tabelle 26: Mediane Leukozytenwerte im Blut der Mutterschafe ab Tag 130 der Trächtigkeit bis zwei Tage *p.p.*

Probenentnahme	Leukozytenzahl ($\times 10^3/\mu\text{l}$) ²	
	Gruppe LFE	Gruppe SFE
130. TT¹	7,05 (3,20-14,80)	6,60 (3,20-11,50)
135. TT	9,80 (3,40-18,80)	7,40 (3,20-22,20)
136. TT	8,20 (6,00-16,30)	8,85 (4,50-17,00)
<i>Partus</i>³	10,40 (5,20-16,80)	8,20 (3,00-14,00)
1. Tag <i>p.p.</i>	7,20 (4,20-12,00)	7,55 (1,90-13,10)
2. Tag <i>p.p.</i>	6,65 (3,60-17,30)	7,30 (4,20-23,20)

¹TT=Tag der Trächtigkeit; ²Medianwert (Min-Max); ³*Partus*-Probe: Die Blutproben wurden innerhalb der letzten 12 Std *a.p.* genommen

In Gruppe SFE konnte ab der *Partus*-Probe bis zu der Probe am 1. Tag *p.p.* eine relativ flache, nicht signifikante Absenkung der Leukozytenzahl beobachtet werden, während es in Gruppe LFE einen steilen, nicht signifikanten Abfall der Md gab (Tabelle 26; Abbildung 22). Der gesamte Verlauf der Leukozytenwerte während der Frühgeburtseinleitung von Tag 130 der Trächtigkeit bis zum zweiten Tag *p.p.* wird in Abbildung 22 dargestellt. Zu keinem Zeitpunkt konnte zwischen den Versuchsgruppen ein signifikanter Unterschied ermittelt werden: 130. TT ($p=0,456$), 135. TT ($p=0,083$), 136. TT ($p=0,667$), *Partus* ($p=0,123$), 1. Tag *p.p.* ($p=0,631$); 2. Tag *p.p.* ($p=0,705$).



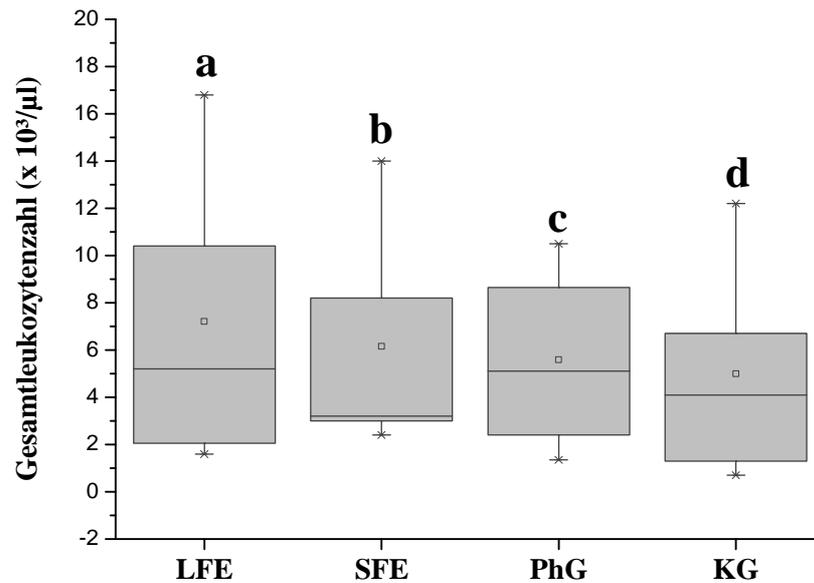
TT=Trächtigkeitstag; Partus* = letzte Probe unmittelbar vor der Geburt (<12 Std)

↓Beginn der Frühgeburtseinleitung Gruppe LFE

↓↓Beginn der Frühgeburtseinleitung Gruppe SFE

Abbildung 22: Dynamik der Gesamtleukozytenwerte im Blut der Mutterschafe von Tag 130 der Trächtigkeit bis zwei Tage *p.p.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren (Gruppe LFE; Gruppe SFE)

Im weiteren Verlauf wurden die WBC-Werte der *Partus*-Proben und die des 1. und 2. Tages *p.p.* der Versuchsgruppen LFE und SFE mit denen von Mutterschafen, die physiologisch ohne Geburtseinleitung lamtten (PhG), und denen von Mutterschafen, die nach einer geburtsnahen Einleitung per Kaiserschnitt entbunden haben (KG) (III.1.5; III.2.6) verglichen. Der WBC-Md der *Partus*-Probe betrug bei den Gruppen der Frühgeburtseinleitung $9,30 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Gruppe LFE Md= $10,40 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe SFE Md= $8,20 \times 10^3/\mu\text{l}$) (Tabelle 26), während der Md der WBC in den Kontrollgruppen bei $7,68 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Gruppe PhG Md= $8,65 \times 10^3/\mu\text{l}$; Gruppe KG Md= $6,70 \times 10^3/\mu\text{l}$) lag. Die Tendenz eines Unterschiedes zwischen der Gruppe LFE (höchste Werte) und der Gruppe KG (niedrigste Werte) konnte statistisch nicht gesichert werden ($p=0,097$) (Abbildung 23).



Abkürzungen: LFE=langsame Frühgeburtseinleitung; SFE= schnelle Frühgeburtseinleitung; PhG= physiologische Geburten; KG = Kaiserschnitt Geburten

Abbildung 23: Peripartale Gesamtleukozytenzahlen bei Mutterschafen in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

3.2. Progesteronwerte

3.2.1. Blutprogesteronwerte in Abhängigkeit von der Frühgeburtseinleitung

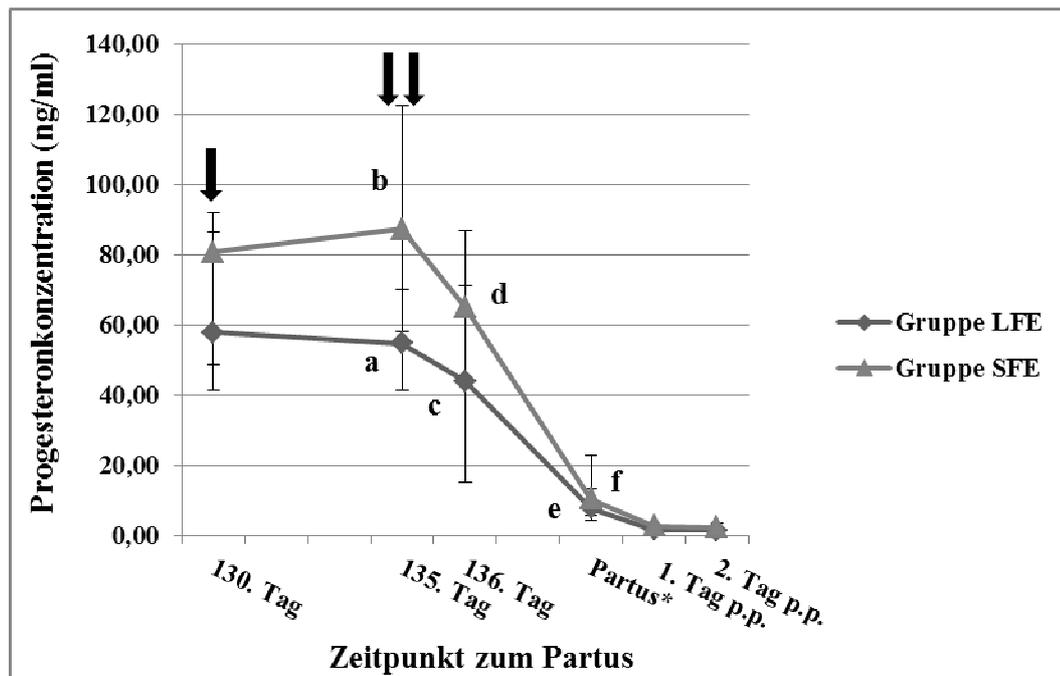
In der *antepartalen* Phase (130.-135. TT) konnte in Gruppe LFE ein leichter nicht signifikanter Anstieg der P4-Konzentration beobachtet werden, während in Gruppe SFE im gleichen Zeitraum ein steiler, ebenfalls nicht signifikanter Anstieg der P4-Werte dokumentiert werden konnte (Abbildung 24; Tabelle 27). Ab Tag 135 der Trächtigkeit ist in beiden Gruppen LFE und SFE das Absinken der P4-Werte zu beobachten. Jedoch ist der Abfall der Werte in Gruppe SFE steiler, z.B. von Md 92,17 ng/ml (Min=17,94 ng/ml, Max=200,00 ng/ml) am Tag 135 der Trächtigkeit auf Md 65,10 ng/ml (Min=17,30 ng/ml, Max=200,00 ng/ml) am 136. Tag, als der P4-Werte in Gruppe LFE (Abbildung 24; Tabelle 27).

Tabelle 27: Medianwerte der P4-Konzentration (ng/ml) der Mutterschafe *a.p.* und *p.p.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Probenentnahme	P4 ¹ (ng/ml) ²	
	Gruppe LFE	Gruppe SFE
130. TT³	57,69 (27,52-103,60)	82,10 (28,28-160,70)
135. TT	55,58 (16,69-88,50)	92,17 (17,94-200,00)
136. TT	61,28 (11,35-109,80)	65,10 (17,30-200,00)
<i>Partus</i>⁴	7,84 (1,77-17,30)	10,42 (2,69-57,20)
1. Tag <i>p.p.</i>	1,80 (0,67-4,90)	2,90 (0,90-15,70)
2. Tag <i>p.p.</i>	1,70 (0,48-4,55)	2,31 (1,03-8,50)

¹P4=Progesteron; ²Medianwerte (Min-Max); ³TT=Tag der Trächtigkeit; ⁴*Partus*-Probe: Die Blutproben wurden innerhalb der letzten 12 Std *a.p.* genommen

Die medianen P4-Werte waren nur am 135. Tag der Trächtigkeit in Gruppe LFE signifikant niedriger als in Gruppe SFE ($p=0,037$). Zu allen anderen Zeitpunkten gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede, obwohl die P4-Werte der Gruppe SFE im Mittel immer höher waren. Im Vergleich zum Partuswert waren die mittleren P4-Konzentrationen sowohl in Gruppe LFE als auch SFE am 135. sowie 136. TT jeweils signifikant höher ($p<0,001$ bzw. $p<0,001$). In Abbildung 24 sind die P4-Werte der Gruppe LFE und Gruppe SFE vom 130. Tag der Trächtigkeit bis zwei Tage *p.p.* grafisch dargestellt.



Partus*= letzte Probe unmittelbar vor der Geburt (<12 Std)

↓ Beginn der Frühgeburtseinleitung Gruppe LFE

↓↓ Beginn der Frühgeburtseinleitung Gruppe SFE

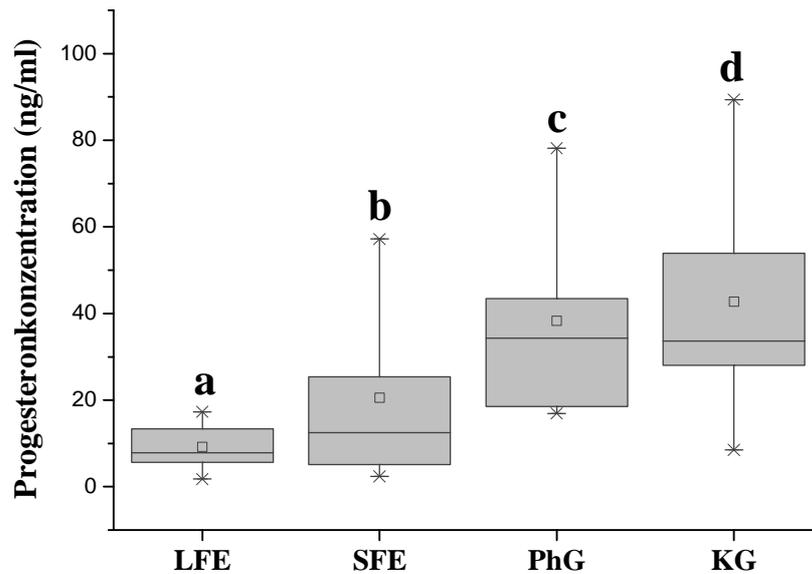
Gruppenvergleiche 135. TT: ab: LFE < SFE $p=0,037$

Vergleich der Zeitpunkte 135. TT und Partus innerhalb einer Gruppe: LFE: a > e $p=0,001$;
SFE: b > f $p=0,001$

Vergleich der Zeitpunkte 136. TT und Partus innerhalb einer Gruppe: LFE: c > e $p=0,001$;
SFE: d > f $p=0,001$

Abbildung 24: Dynamik der Progesteronkonzentration im Blut der Mutterschafe von Tag 130 der Trächtigkeit bis zwei Tage *p.p.* in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

Es erfolgte außerdem ein Vergleich der P4-Werte der *Partus*-Proben und denen des 1. und 2. Tages *p.p.* der Versuchsgruppen LFE und SFE mit denen von Mutterschafen, die physiologisch ohne Geburtseinleitung lammten (PhG), und denen von Mutterschafen, die nach einer geburtsnahen Einleitung per Kaiserschnitt entbunden haben (KG) (III.1.5; III.2.6). Bei den Proben am 1. und 2. Tag *p.p.* konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden ($p<0,001$). Interessante Gruppenunterschiede des Md der P4-Werte zeigten sich jedoch bei der Partus-Beprobung (Gruppe LFE Md=7,84 ng/ml; Gruppe SFE Md=10,42 ng/ml; Gruppe PhG Md=34,30 ng/ml; Gruppe KG Md=36,72 ng/ml). So lagen die „früheingeleiteten“ Tiere beider Gruppen jeweils im Mittel unter den Md der Gruppen PhG und KG: Gruppe LFE < PhG ($p<0,001$), LFE < KG ($p<0,001$), SFE < PhG ($p=0,001$) und SFE < KG ($p=0,009$). Diese Unterschiede sind in Abbildung 25 dargestellt.



Abkürzungen: LFE=langsame Frühgeburtseinleitung; SFE= schnelle Frühgeburtseinleitung; PhG= physiologische Geburten; KG = Kaiserschnitt-Geburten

Gruppenvergleiche der Partuswerte: a < c: p<0,001; a < d: p<0,001; b < c: p=0,001; b < d: p=0,009

Abbildung 25: Subpartale Blutprogesteronkonzentrationen bei Mutterschafen in Abhängigkeit vom Geburtseinleitungsverfahren

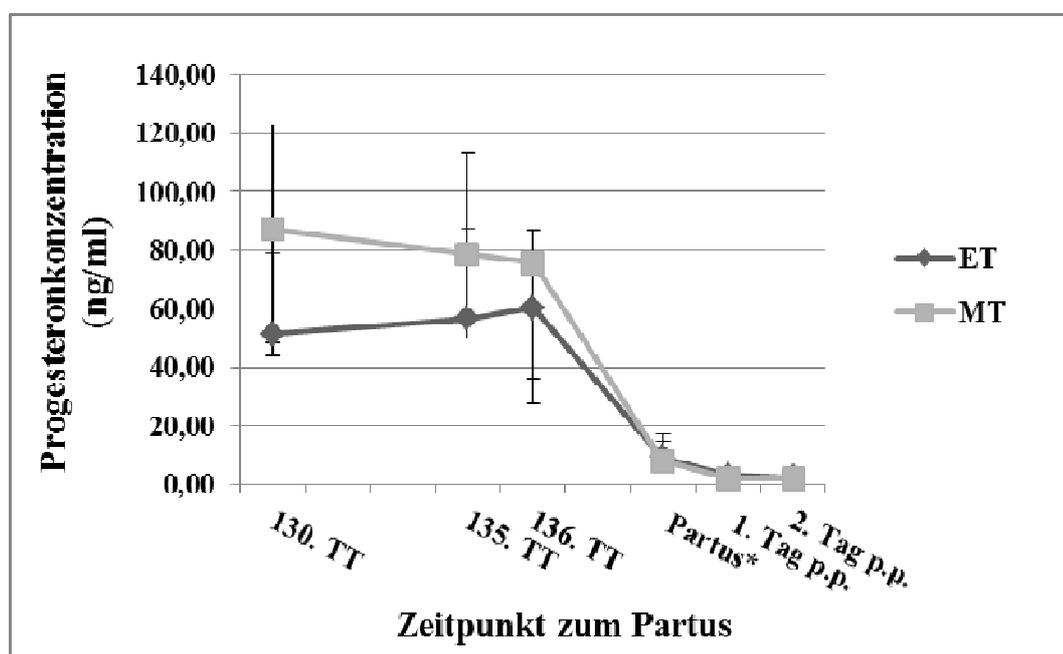
3.2.2. Progesteronwerte der Mütter in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten

Insgesamt gab es in den Gruppen mit Frühgeburtseinleitung (Gruppe LFE und SFE) neun Einlingsträchtigkeiten (ET) und achtzehn Mehrlingsträchtigkeiten (MT) (Tabelle 28).

Tabelle 28: Anzahl der Feten pro Trächtigkeit

Anzahl der Feten	Gruppe LFE	Gruppe SFE
Einlingsträchtigkeiten	5	4
Zwillingsträchtigkeiten	7	10
Drillingsträchtigkeiten	0	1

In Abbildung 26 wird der Verlauf der P4-Werte bei ET und MT ab Tag 130 der Trächtigkeit und bis zwei Tagen *p.p.* dargestellt. Es ist gut erkennbar, dass die Werte der Mutterschafe mit Mehrlingen im Mittel einen höheren, aber nicht signifikant höheren P4-Wert aufwiesen, als die Mütter, die ein Lamm austrugen. Ab Tag 136 der Trächtigkeit sind jedoch die Md der Mutterschafe beider Gruppen (ET und MT) sehr ähnlich (Tabelle 29). Ab diesem Tag ist auch ein stätiges Absinken der P4-Wert, ebenfalls auf gleichem Niveau für beide Gruppen, zu beobachten (Abbildung 26). Die Unterschiede der Progesteronwerte zwischen den Gruppen ET und MT waren zu keinem der gemessenen Zeitpunkte signifikant.



Partus*= letzte Probe unmittelbar vor der Geburt (<12 Std);

Abkürzungen: ET= Einlingsträchtigkeit; MT= Mehrlingsträchtigkeit

Keinen signifikanten Unterschiede zwischen ET und MT

Abbildung 26: Verlauf der Progesteron-Medianwerte der Mutterschafe bei Einlings- und Mehrlingsträchtigkeiten ab Tag 130 der Trächtigkeit bis zwei Tage *p.p.*

Tabelle 29: Medianwerte der peripartalen Progesteronkonzentrationen der Mutterschafe in Abhängigkeit von der Anzahl der Feten

Probenentnahme	P4 ¹ (ng/ml) ²	
	Einlingsträchtigkeiten	Mehrlingsträchtigkeiten
130. TT³	51,30 (31,90-88,42)	87,30 (27,52-185,28)
135. TT	56,50 (33,50-97,04)	78,54 (16,69-200,00)
136. TT	60,30 (14,20-88,10)	75,51 (11,35-200,00)
<i>Partus</i>⁴	9,00 (1,99-17,50)	7,84 (1,77-57,20)
1. Tag <i>p.p.</i>	2,90 (0,62-15,70)	1,81 (0,67-4,60)
2. Tag <i>p.p.</i>	2,10 (0,48-8,50)	2,00 (0,87-7,88)

¹P4=Progesteron; ²Medianwerte (Min-Max); ³TT=Tag der Trächtigkeit; ⁴*Partus*-Probe: Die Blutproben wurden innerhalb der letzten 12 Std *a.p.* genommen

V. DISKUSSION

Die letzten zwei bis drei Trächtigkeitswochen stellen eine besonders kritische Phase für die Mutterschafe dar. Insbesondere bei Mehrlingsträchtigkeiten können vermehrt metabolische Störungen auftreten. Diese bedrohen oft das Leben der Muttertiere und der ungeborenen Feten. Aufgrund des daraus resultierenden Bedarfs an praktischen Lösungen zur Frühgeburtseinleitung bei Schafen (Indikationen siehe II.3) wurde in den vergangenen Jahren von mehreren Forschungsgruppen die Möglichkeit des Einsatzes von Glucocorticoiden erforscht. Bisher konnte jedoch kein Protokoll für den Praxisalltag etabliert werden. Der Hauptgrund dafür besteht darin, dass zwischen dem 130. und 141. Trächtigkeitstag geborene Lämmer eine besonders hohe Mortalität aufweisen (DAWES & PARRY, 1965).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei Protokolle für die Frühgeburtseinleitung bei Schafen erarbeitet und an gesunden trächtigen Mutterschafen erprobt. Hauptziel war es, gesunde, lebensfähige Lämmer nach 95% der Tragezeit (137.-139. Trächtigkeitstag) durch physiologische Geburt zu entwickeln. Zusätzlich sollten Reifeanzeichen und Vitalität der Lämmer nach der Geburt sowie die Anzeichen der nahenden Geburt und der Einfluss der medikamentellen Frühgeburtseinleitung auf relevante Parameter der Mutterschafe untersucht werden. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

1. Konzeptionelle Überlegungen

1.1. Protokolle der Frühgeburtseinleitung

Bei der Erarbeitung der Behandlungsprotokolle wurde aufgrund vorausgegangener Untersuchungen und Empfehlungen (KASTELIC et al., 1996; GANTER, 2009) zur Geburtseinleitung ein Glucocorticoid eingesetzt, im speziellen Dexamethason (DEXA). Neben der geburtseinleitenden Wirkung soll der grundsätzlich bewiesene, aber nur teilweise aufgeklärte positive Effekt der Glucocorticoide auf die Lungenreifung der Feten ausgenutzt werden (LIGGINS, 1969; ZAREMBA et al., 1997).

Die „langsame“ Frühgeburtseinleitung (LFE) bestand aus sich 12stündlich wiederholenden und in der Dosierung erhöhenden DEXA-Gaben, beginnend am Trächtigkeitstag (TT) 130 (III.2.7.1). Erhofft wurde eine effektive Lungenreifung bei den Lämmern, die sich in einer höheren Überlebensrate zu diesem relativ frühen Zeitpunkt in der Trächtigkeit widerspiegeln sollte.

Bei der Erarbeitung **des Protokolls zur „schnellen“ Frühgeburtseinleitung (SFE)** überwog das Ziel, die Einleitung der Geburt in möglichst kurzer Zeit herbeizuführen. Das Behandlungsprotokoll begann am 135. TT mit der sofortigen Gabe der geburtseinleitenden Dosis von 16 mg DEXA/Tier (III.2.7.2). Durch sich 12stündlich wiederholende DEXA-Gaben bis zur Ablammung sollte aber auch hier die Lungenreifung der Lämmer gefördert und so eine höhere Überlebensrate als bei einmaliger DEXA-Gabe erreicht werden.

1.2. Blutanalysen

Blutproben wurden bei den Lämmern entnommen, um drei Sachverhalte zu untersuchen: (i) Mittels Blutgasanalyse bei den Lämmern sollte eine mögliche Spätasphyxie bei zu früh geborenen Neonaten erfasst werden, wie sie zuvor in anderen Studien beschrieben wurde (ZERBE et al., 2008; BLEUL, 2009). (ii) Die Leukozytenwerte wurden zur Ermittlung des Einflusses von DEXA auf das Immunsystem der Lämmer herangezogen (iii) Mit den γ -GT-Werten sollte nach Hinweisen auf eine mögliche Unfähigkeit des unter Umständen noch unreifen Darmes zur Aufnahme der Immunglobuline aus dem Kolostrum gesucht werden (PICKEL et al., 1989). Im ersten Teil der Arbeit (n=23) wurde auf die Blutprobenentnahme eine Std *p.n.* verzichtet, da eine zu hohe Belastung der erwartet instabilen Neonaten vermieden werden sollte. Erfreulicherweise erwiesen sich die Lämmer infolge der Frühgeburtseinleitungen dann als relativ lebensfrisch und belastbar. Somit konnte im zweiten Teil der Arbeit die zusätzliche Blutentnahme eine Std *p.n.* erfolgen (III.2.4.1).

Die Auswertung der Blutprogesteronwerte (P4-Werte) der Mutterschafe wurde durchgeführt, um deren Konzentrationsverlauf kurz vor der Geburt zu beschreiben und um zu klären, ob durch die P4-Kinetik, in Verbindung mit möglichen äußerlichen Merkmalen (II.2), der Zeitpunkt der Geburt eingegrenzt und damit vorhergesagt werden kann (BASSETT et al., 1969). Die Leukozytenwerte wurden erhoben, um eine mögliche Beeinflussung zumindest von Teilen des

Immunsystems der Mutterschafe durch die wiederholten DEXA-Gaben zu erfassen.

2. Frühgeburtsseinleitung und Folgen

In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass in Gruppe SFE alle Mutterschafe nach der ersten DEXA-Gabe durchschnittlich innerhalb von 70,8 Std in Geburt kamen. Bei allen Mutterschafen der Gruppe LFE trat die Geburt im Durchschnitt 70,73 Std nach der ersten Gabe der geburtseinleitenden Dosis von 16 mg DEXA/Tier ein. Dies bestätigt die Beobachtungen vorheriger Studien, bei denen die Geburt innerhalb der ersten 72 Std nach der ersten Gabe einer wirksamen Glucocorticoid-Dosis eintrat (HARMAN & SLYTER, 1980; KASTELIC et al., 1996). Diese Ergebnisse stehen nur scheinbar im Widerspruch zu der Beobachtung, die HARMANN und SLYTER (1980) in ihrer Studie machten: Die Muttertiere wurden dort mit nur 2 mg Flumethason (FLU)/Tier behandelt und kamen ebenfalls innerhalb von 72 Std in Geburt. Dies ist jedoch damit zu erklären, dass FLU eine 23fach höhere Wirkungsstärke als DEXA hat (UNGEMACH, 2006).

2.1. Überlebensrate der Lämmer

Von einer Frühgeburtsseinleitung bei Schafen vor dem 138. Tag der Trächtigkeit wurde bislang abgeraten (KASTELIC et al., 1996; GANTER, 2009). Die Sterberate bei einer Frühgeburt ohne medikamentelle Geburtsinduktion zwischen dem 137. und 141. TT liegt bei etwa 85% (DAWES & PARRY, 1965). Die Verslustrate bei termingerechten Geburten sollte bei gutem Management im Betrieb nicht über 10% liegen (GANTER et al., 2012) (II.4). Von den 46 Lämmern, die zwischen Mai 2011 und Dezember 2012 im Rahmen der vorliegenden Arbeit und nach einer Tragezeit von im Schnitt 138 Tagen auf die Welt kamen, überlebten unabhängig vom Geburtseinleitungsprotokoll 34 Lämmer (73,9%). Die Todesursachen von vier der zwölf Lämmer, die nicht überlebten, stehen dabei nicht in direktem Zusammenhang mit der zu frühen Geburt (IV.1.2). Davon bereinigt beträgt die Überlebensrate nach Frühgeburtsseinleitung also sogar 81% (n=34).

Es konnte somit gezeigt werden, dass vor dem 138. TT eine Frühgeburtsseinleitung mit sehr hohen Überlebensraten der Lämmer möglich ist. Es ist zu erwähnen, dass die Variante der langsamen Frühgeburtsseinleitung eine tendenziell höhere

Überlebensrate lieferte als die schnelle Variante (III.2.7). So überlebten in Gruppe LFE 88,9% der Lämmer (n=16), während nur 11,1% (n=2) in Zusammenhang mit der Frühgeburtseinleitung starben. In der Gruppe SFE kamen 25 Lämmer auf die Welt. Davon überlebten 72% (n=18) und starben 28% (n=6) der Lämmer (IV.1.2.2). Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch in unseren Untersuchungen nicht signifikant. Auch aufgrund assoziierter Laborbefunde ist anzunehmen (IV.2), dass eine Studie mit höheren Lämmerzahlen eine statistische Signifikanz erbracht hätte.

2.2. Adspektorische Reifeanzeichen der Neonaten

Bei Kälbern werden Merkmale wie der Durchbruch der *Incisivi* durch die *Gingiva* (I1 und I2) und die Haarlänge insgesamt und in bestimmten Körperregionen (z.B. Nabelhaare) als Anzeichen für die Reife angesehen. Sind beispielsweise weniger als sechs der acht *Incisivi* nicht durchgebrochen, gilt das Kalb als unreif (ZERBE et al., 2008; BLEUL, 2009). Bei Lämmern wird ebenfalls erwähnt, dass bei einem termingerecht geborenen Lamm die *Incisivi* (I1 und I2) durchgebrochen sind und dass die Augen, genau wie beim Kalb, geöffnet sein müssen (RÜSSE & GRUNERT, 1993). Es ist zu erwähnen, dass der Durchbruch der *Incisivi* innerhalb der ersten 24 Std *p.n.* bei Lämmern durchaus ein rasseabhängiges Merkmal sein kann (GIADINIS, 2012); bislang gibt es dazu jedoch noch keine gesicherten Studien. Von EALES et al. (2004) wurde auch eine gewisse körperliche Schwäche bei zu früh geborenen Lämmern beschrieben.

Es konnte in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass bei allen Lämmern (zu früh und termingerecht geborenen) die *Incisivi* (I1 und I2) bei der Geburt grundsätzlich mit *Gingiva* überdeckt waren. Jedoch erfolgte der Durchbruch der *Incisivi* bei den termingerechten 24 Std *p.n.*, während sie bei den zu früh geborenen Lämmer erst ca. eine Woche *p.n.* durchbrachen. Bei 14,3% (n=6) der Lämmer waren bei der Geburt die Augen einseitig oder beidseitig verschlossen.

Die Theorie der körperlichen Schwäche bei Frühchen von EALES et al. (2004) konnte untermauert werden, da 28,6% (n=12) der Lämmer der Gruppen LFE und SFE eine Std *p.n.* nur mäßig gut bis gar nicht stehen konnten und acht davon Unterstützung in Form einer Vergrittung der Hinterhand brauchten. Die termingerecht geborenen Lämmer zeigten diese Symptomatik nicht (IV.1.2.4.2). Zusätzlich dazu benötigten insgesamt 15 Lämmer (35,7%) nach der Geburt und

für weitere 48 Std Unterstützung beim Trinken am Euter der Mutter. Aus schwer zu erklärenden Gründen waren 11 davon aus Gruppe LFE und nur 4 davon aus Gruppe SFE. Ein Zusammenhang mit der Kolostrumeingabe direkt nach der Geburt (LFE n=3; SFE n=10) bestand jedoch nicht. Diese postnatale Kolostrumeingabe diente nur der ersten Energiezufuhr, deckte nicht den vollen Kolostrumbedarf ab und wurde immer durch das Ansetzen der Lämmer an das Euter der Mutter ergänzt.

2.3. Spätasphyxie

Grundsätzlich sind etwa 3% aller neugeborenen Lämmer von schweren Hypoxien betroffen (EALES et al., 2004). Bei zu früh geborenen Neonaten spricht man von einer speziellen Form der Atemnot, dem Phänomen der Spätasphyxie. Diese resultiert aus der mangelhaften Produktion der oberflächenaktiven Substanz Surfactant in der unreifen Lunge (CLEMENTS, 1957; PATTLE & THOMAS, 1961). Es kommt zum Kollabieren der Alveolen bei der Expiration. Die Folge davon sind Lungenatelektasen (ADAMS & FUJIWARA, 1963). Die Aufnahme von Sauerstoff in das Blut ist somit nicht optimal gewährleistet und gleichzeitig kann CO₂ nicht ausreichend abgeatmet werden. Die Vitalität der Neugeborenen bei der Geburt ist dadurch herabgesetzt; Neonaten können auch versterben. Dieser Zustand wird mit dem Begriff Respiratory Distress Syndrome (RDS) umschrieben (BLEUL, 2009) (II.4.1).

BLEUL (2009) beschrieb ausführlich das RDS bei Kälbern und gab an, dass die Diagnose über die Säure-Basen-Werte gestellt werden kann. Für eine möglichst aussagekräftige Interpretation des pO₂-Wertes wird arterielles Blut gebraucht. Mit Hilfe venösen Blutes kann die Diagnose von RDS besser über den pH-Wert und den Base excess (BE) erfolgen. Kälber mit RDS weisen eine Hypoxie und zusätzlich eine progressive negative Basenabweichung auf. Die pH- und BE-Werte, die auch nach termingerechter Geburt vorerst im azidotischen Bereich liegen, normalisieren sich bei Kälbern mit RDS 30-60 min nach der Geburt nicht (BLEUL, 2009). Der BE-Wert ist in diesem Fall negativ, da der Basenverbrauch den der Basenneubildung im Blut übersteigt (GÖBEL, 2005a). Währenddessen sinkt der pH-Wert aufgrund der durch die Ventilationsstörung (Surfactantmangel und Atelektasen) mangelhaften CO₂-Abatmung und der erhöhten Bildung von Lactat in den Geweben (BLEUL, 2009). Alle diese Effekte zusammen führen zu einer gemischten respiratorisch-metabolischen-Azidose (GÖBEL, 2005b) (II.4.2).

In einer früheren Studie bei Kälbern von MAURER-SCHWEIZER und WALSER (1977) wurde dieser Zustand des RDS auch als *Asphyxia neonatorum* betitelt. Entsprechende Laborparameter solcher Kälber wurden in dieser Arbeit näher definiert: Im Durchschnitt lag der pH-Wert bei Kälbern mit *Asphyxia neonatorum* bei 7,082 ($\pm 0,175$), der BE bei -10,6 mmHg ($\pm 7,2$) und der $p\text{CO}_{2(v)}$ bei 73,3 mmHg ($\pm 26,8$) (II.4.2).

Für Lämmer sind entsprechende Angaben bisher nicht vorhanden. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit entsprechende Blutwerte bei termingerecht *per vias naturales* geborenen Lämmern erhoben, mit den Werten von termingerecht per Kaiserschnitt entwickelten Lämmern ergänzt und verglichen (III.1.6.2; IV.2).

Orientiert man sich an den Werten von MAURER-SCHWEIZER und WALSER (1977) kamen in der vorliegenden Studie insgesamt nur zwei Lämmer mit RDS auf die Welt: Eines gehörte zur Gruppe SFE und eines zur Gruppe der physiologisch geborenen Lämmer (PhG). Das Lamm aus Gruppe SFE kam mit einem pH-Wert von 6,72, einem BE-Wert von -27,1 mmol/l und einem $p\text{CO}_{2(v)}$ -Wert von 76,2 mmHg auf die Welt. Eine Std *p.n.* lag der pH bei 6,82, der BE bei -19,8 mmol/l und $p\text{CO}_{2(v)}$ bei 100,9 mmHg. Dieses Lamm wurde aufgrund seines immer schlechter werdenden Allgemeinbefindens euthanasiert (IV.1.2.2.2). Das Lamm der PhG-Gruppe hatte fünf min *p.n.* einen pH-Wert von 6,77, einen BE-Wert von -26,4 mmol/l und einen $p\text{CO}_2$ -Wert von 65,8 mmHg. Dieses Lamm verstarb noch vor Ende der ersten Lebensstunde.

Insgesamt unterschieden sich die Mediane der pH-, BE-, und $p\text{CO}_2$ -Werte der zu früh geborenen Lämmer (LFE- und SFE-Gruppe) von denen der physiologisch geborenen (PhG-Gruppe) und der per Kaiserschnitt entwickelten Lämmer (KG-Gruppe) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant (IV.2.1).

Im Einklang mit der These, dass zu früh geborene Neonaten einen Surfactantmangel aufweisen, es dadurch zu Atelektasen in der Lunge kommt und diese zu einer Minderbelüftung führt (CLEMENTS, 1957; PATTLE & THOMAS, 1961; ADAMS & FUJIWARA, 1963), stehen die pathologisch-histologischen Befunde der verstorbenen Lämmer der vorliegenden Studie. Sieben (Gruppe LFE n=2; Gruppe SFE n=5) der acht (bereinigte Zahl; IV.1.2.3) verstorbenen Lämmer zeigten in der pathologisch-histologischen Untersuchung Anzeichen einer Spätasphyxie bei der Geburt. Bei allen diesen Lämmern wurden

Lungenatelektasen festgestellt. Vier dieser Lämmer (LFE n=1; SFE n=3) wiesen zusätzlich zu den Atelektasen der Lunge weitere pathologische Befunde auf (Bronchopneumonie, Lungenödem), die sicherlich zum Versterben beitrugen (IV.1.2; V.2.4.2).

2.4. Immunsystem

2.4.1. Leukozyten und Immunabwehr

Im Blut können nur 5% der im Körper vorhandenen Leukozyten nachgewiesen werden; die Mehrzahl der Zellen befindet sich also in anderen Kompartimenten des Körpers (GÖBEL & KASPERS, 2005). Jedoch spiegelt die Anzahl der Leukozyten im Blut die Reaktionslage des Abwehrsystems des entsprechenden Körpers relativ gut wieder. Eine Verminderung der Anzahl der Leukozyten im Blut wird als Leukozytopenie bezeichnet, eine Erhöhung als Leukozytose (GASSMANN & LUTZ, 2005).

Um also eine gewisse Information über die immunologische Abwehrsituation der zu früh geborenen Lämmer zu erhalten, wurde die Leukozytenanzahl zu bestimmten Zeitpunkten nach der Geburt ermittelt und mit diesen der termingerecht geborenen Lämmer verglichen. Es stellte sich heraus, dass kurz nach der Geburt (5 min *p.n.*) der Medianwert der Leukozytenzahl in Gruppe LFE bei $3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ und in Gruppe SFE bei $3,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ lag (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44). Diese Werte unterschieden sich von denen der Gruppe KG ($Md=3,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) kaum, aber von denen der Gruppe C (PhG) ($Md=5,0 \times 10^3/\mu\text{l}$) erheblich (Anhang: Tabelle 45, Tabelle 46). Nach 24 Std konnte in Gruppe LFE ein Abfall des Medianwertes der Leukozytenanzahl ermittelt werden ($Md=3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$), während der Medianwert in Gruppe SFE auf $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ WBC, in Gruppe PhG auf $6,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ und in Gruppe KG auf $3,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ stieg. Somit hatten die zu früh geborenen Lämmer 24 Std *p.n.* im Durchschnitt $2-3 \times 10^3/\mu\text{l}$ weniger Leukozyten im Blut als termingerecht geborene Lämmer. Es gab zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanten Unterschied zwischen Gruppe LFE und Gruppe KG ($p=0,002$), sowie zwischen der Gruppe PhG und den Versuchsgruppen LFE und SFE ($p<0,001$). Ein gewisser negativer Effekt der Frühgeburt oder/und der wiederholten DEXA-Gaben auf die Immunabwehr der Frühchen (LFE und SFE) kann damit nicht ausgeschlossen werden (IV.2.4). Mögliche andere oder resultierende Effekte, wie z.B. verminderte Immunzellfunktionalität oder

Krankheitsanfälligkeiten wurden im Rahmen des Dissertationsprojektes jedoch nicht untersucht.

2.4.2. Kolostrumaufnahme und Immunabwehr

Es wird allgemein davon ausgegangen, dass frühgeborene Kälber, die mit einer Spätasphyxie auf die Welt kommen und diese überleben, krankheitsanfälliger sind. Dies wird damit erklärt, dass diese Kälber aufgrund ihrer anfänglichen Schwäche weniger Kolostrum aktiv aufnehmen können und wegen der damit geringeren Immunglobulinaufnahme anfälliger gegenüber Infektionskrankheiten wie Pneumonien, Diarrhoe und *Escherichia-coli*-Allgemeininfektionen werden (ZAREMBA, 1995).

Von den 42 Lämmern der vorliegenden Arbeit starben 8 (19%) (bereinigte Anzahlen; IV.1.2.3). Davon erkrankte nachweislich ein Lamm aus der SFE-Gruppe an einer Enteritis, verursacht durch *Escherichia coli*. Drei weitere Lämmer (LFE n=1; SFE n=2) erkrankten und verstarben an einer eitrigen Bronchopneumonie (IV.1.2). Von den 34 überlebenden Lämmern (81%) mussten zwei wegen Diarrhoe behandelt werden. Weitere fünf Lämmer wurden wegen Anzeichen einer beginnenden Pneumonie (Symptome wie Röcheln und Rascheln auf der Lunge) mit Antiinfektiva und Entzündungshemmern (III.1.3) behandelt. Das Allgemeinbefinden dieser sieben Lämmer blieb jedoch zu jedem Zeitpunkt ungestört. Es muss allerdings erwähnt werden, dass die Lämmer in der Studie 24 Std intensiv überwacht und betreut sowie bei der Kolostrumaufnahme unterstützt wurden (IV.1.2.4.2).

2.5. γ -GT-Resorption über den Darm

Die γ -GT-Werte können darüber Aufschluss geben, ob ein Neugeborenes in den ersten 24 Std seines Lebens ausreichend Kolostrum aufnehmen konnte (PERINO et al., 1993). Basierend auf dieser Erkenntnis wurden wiederholt Studien durchgeführt, um die Normbereiche der γ -GT von Kälbern und Lämmern direkt nach der Geburt und 24 Std später festzustellen (BOSTEDT, 1983; BRITTI et al., 2005). Bei Lämmern konnten direkt nach der Geburt Werte von 54,8 (+/- 14,9) U/l und am Ende des ersten Lebenstages von 4.077 (\pm 4.567) U/l ermittelt werden (BRITTI et al., 2005). PICKEL et al. (1988) fanden heraus, dass es zwischen den γ -GT-Werten von zu früh geborenen Kälbern **ohne** Anzeichen einer Spätasphyxie und Frühchen **mit** einer Spätasphyxie keine signifikanten Unterschiede gab. Es

kam jeweils zu einem Anstieg der Werte 24 Std *p.n.* Das bedeutet, dass die Fähigkeit des Darms, bestimmte Inhaltsstoffe aus dem Kolostrum zu resorbieren, auch bei zu früh geborenen Kälbern in gleichem Masse ausgeprägt ist, wie bei termingerecht geborenen Kälbern [(BOSTEDT, 1983); II.4.4]. Für Lämmer gab es diesbezüglich bisher keine Angaben.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie, stellt man fest, dass die Situation bei Lämmern ähnlich wie bei den zu früh geborenen Kälbern der Studie von PICKEL et al. (1988) ist. Die γ -GT-Mediane aller zu früh geborenen Lämmer (Gruppe LFE und Gruppe SFE) lagen fünf min *p.n.* bei 47,3 U/l und 24 Std später bei 4.737,5 U/l (Anhang: Tabelle 43, Tabelle 44; IV.2.4). Im Vergleich dazu lag der Medianwert der γ -GT-Werte für die Lämmer der Gruppe PhG (= physiologisch geborene Lämmer) und Gruppe KG (= per Kaiserschnitt entbundene Lämmer) bei 42,9 U/l und 24 Std *p.n.* bei 4.106,9 U/l (Anhang: Tabelle 45, Tabelle 46; IV.2.4). Somit zeigte sich in unserer Studie kein relevanter Unterschied zwischen termingerechten und zu früh geborenen Lämmern in der Fähigkeit des Darms, Kolostruminhaltsstoffe (wie z.B. Immunglobuline) zu resorbieren.

3. Mutterschafe

3.1. Beeinflussung der Progesteronkonzentration durch Dexamethason

Die Geburt beginnt im eigentlichen Sinne durch die Stimulierung der fetalen Nebennierenrinde. Der Hypothalamus des Fetus setzt Corticotropin-releasing Hormone (CRH) frei, die Sekretion von Adrenocorticotropin Hormon (ACTH) durch die Hypophyse wird ausgelöst und in der fetalen Nebennierenrinde fetales Glucocorticoid sezerniert. Im Resultat verringert sich im Blut der Mutter die P4-Konzentration (MEINECKE, 2000).

In diesem Zusammenhang ist aus der vorliegenden Studie erwähnenswert, dass die P4-Konzentration, die in Gruppe SFE vom 130. bis 135. TT physiologisch stieg, ohne Zugabe von DEXA am 135. TT deutlich höher war (92,17 ng/ml), als die in Gruppe LFE (55,58 ng/ml) (IV.3.2). Die LFE-Tiere bekamen schon am 130. TT die erste DEXA-Gabe (III.2.7). Es ist ebenfalls bemerkenswert, dass der Abfall der P4-Konzentration in Gruppe LFE ab dem 135. TT bei weitem nicht so steil vonstattenging wie in Gruppe SFE. Es ist also davon auszugehen, dass nicht

nur fetales Cortison die P4-Konzentration im Blut der Mutter beeinflusst, sondern auch externes Cortison wie DEXA die gleiche Wirkung hat.

3.2. Vorhersage des Zeitpunktes der Geburt und der Anzahl der Feten anhand von Blutprogesteronwerten

In früheren Studien ist ermittelt worden, dass zwischen dem 50. und dem 120. TT der P4-Wert bei Schafen im Blut auf das 2-5fache im Vergleich zu den Werten der frühen Trächtigkeit (Anfangswerte zwischen 2-2,5 ng/ml) ansteigt. Im weiteren Verlauf bleiben die Werte weitgehend konstant. In einer früheren Studie konnte ein Absinken der P4-Werte zwei bis drei Tage vor der Ablammung beobachtet werden (BASSETT et al., 1969). Dieses Phänomen konnte bei den Mutterschafen der vorliegenden Arbeit ebenfalls beobachtet werden. Bei einzelnen Mutterschafen wurde jedoch nicht nur ein Absinken, sondern ein vorübergehender leichter Anstieg von P4 ein bis zwei Tage vor der Geburt ermittelt. Die Kinetik der P4-Werte ist dabei individuell so unterschiedlich, dass dieser Parameter nicht geeignet ist, um selbst bei wiederholten Messungen (schon gar nicht bei einmaliger Analyse) den Zeitpunkt der Geburt auf wenige Stunden genau voraussagen zu können (IV.3.2).

Es ist bekannt, dass zur Determinierung der Anzahl der Feten die P4-Werte zwischen Tag 15 und 35 der Trächtigkeit herangezogen werden können. Mutterschafe, die mit mehr als einen Fetus tragend sind, wiesen in diesem Zeitraum höhere P4-Werte auf als die, die nur einen Fetus austrugen (EMADY et al., 1974; YOTOV, 2007). Die Proben der Mutterschafe der vorliegenden Arbeit stammen aus dem Zeitraum zwischen dem 130. bis 139. TT. Auch hier konnten bei Mehrlingsträchtigkeiten im Mittel höhere P4-Werte als bei Einlingsträchtigkeiten festgestellt werden (IV.3.2.2). Betrachtet man jedoch die P4-Werte einzelner Schafe, kann keine sichere Aussage über die Anzahl der Feten getroffen werden.

3.3. Einfluss von Dexamethason auf das Immunsystem der Muttertiere

Es ist bekannt, dass Glucocorticoide, wie auch das von uns eingesetzte DEXA, unterschiedliche immunsuppressive Effekte haben können, vor allem wenn sie längere Zeit und/oder hochdosiert verabreicht werden. Dies kann dann zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit führen (UNGEMACH, 2006).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb geprüft, ob die längere DEXA-

Anwendung zu Veränderungen der Blutleukozytenzahlen bei den Muttertieren führt. Zum Vergleich wurden Referenzwerte aus vier verschiedenen Literaturquellen herangezogen (PERNTHANER et al., 1993; BICKHARDT, 2001; KRAFT & DÜRR, 2005; CHRISTIAN & PUGH, 2012). In den Gruppen LFE und SFE konnte ein bis zwei Tage vor der Ablammung ein Abfall der Leukozytenzahl gemessen werden. Jedoch wurde zu keinem Zeitpunkt eine Leukozytopenie im engeren Sinne festgestellt (IV.3.1). Auch zwischen den Gruppen und zwischen den verschiedenen Zeitpunkten der Blutentnahme konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (IV.3.1). Auch bezüglich der Erkrankungsinzidenz der Mutterschafe konnten keine entsprechenden Auffälligkeiten registriert werden: So wurden nach der Geburt (also nach Beendigung der DEXA-Gaben) bei nur 14,8% der Mutterschafe (n=4), jeweils zwei aus Gruppe LFE und Gruppe SFE, puerperale Erkrankungen dokumentiert (IV.1.1.5). Es handelte sich dabei um Sepsis infolge puerperaler Metritis und Vaginitis. Da dies in etwa den Erfahrungen bei spontanlammenden Schafen entspricht, kann man auch diesbezüglich davon ausgehen, dass der wiederholte Einsatz von DEXA im Rahmen der Frühgeburtseinleitung keine schwerwiegenden negativen Effekte für die Muttertiere hat.

Aus Studien beim Rind ist bekannt, dass es in den letzten 1-2 Wochen *a.p.* regelmäßig zu einer Leukozytose kommt, die mit den peripartal erhöhten Cortisolwerten in Zusammenhang gebracht wird (PHILLIPS et al., 1987; ZERBE et al., 1998; ANDERSON et al., 1999; PREISLER et al., 2000). So zeigten PREISLER et al. (2000), dass einerseits die Cortisolkonzentrationen im Blut peripartal signifikant erhöht sind. Gleichzeitig wurde eine Senkung der Glucocorticoid-Rezeptorexpression bei den Blutleukozyten und eine Neutrophilie registriert. In verschiedenen Experimenten wurden entsprechende Auslenkungen des Differentialblutbildes nach DEXA-Injektion beobachtet, so bei peripartalen Kühen (ZERBE et al., 1998; PREISLER et al., 2000) sowie bei Ochsen (ANDERSON et al., 1999) und bei Rindern (PHILLIPS et al., 1987).

Bei den Mutterschafen der vorliegenden Studie zeigt sich in der Gruppe der „langsamen“ Frühgeburtseinleitung (Gruppe LFE) eine Erhöhung der Leukozytenzahlen zwischen dem Tag 135 und 136 der Trächtigkeit, beginnend direkt nach der ersten Gabe der geburtseinleitenden Dosis von 16 mg DEXA/Tier. Diese Erhöhung der Leukozytenzahl bewegt sich aber noch in den angegebenen

Referenzbereichen (II.5.4). Ab dem 137. TT konnte dann ein Absinken der Zellzahlen beobachtet werden. In der Gruppe der SFE konnte ebenfalls ein Ansteigen sowie ein erneutes Absinken der Leukozytenzahlen dokumentiert werden. Allerdings fand der Anstieg zwischen dem 136. und 137. TT und der Abfall erst nach dem 137. TT statt (IV.3.1). Anhand der Datenlage zu den Blutleukozyten der Schafe kann also nicht von einer DEXA-bedingten Immunsuppression ausgegangen werden. Eine genauere Betrachtung der funktionellen Kapazität der Zellen könnte diesbezüglich noch mehr Klarheit bringen. Dies ist insofern für nachfolgende Projekte in Betracht zu ziehen, weil bei einer breiten Anwendung der neu erarbeiteten Protokolle zur Frühgeburtseinleitung bei vorerkrankten und damit geschwächten Mutterschafen auch von einer erhöhten Gefährdung für die Neonaten ausgegangen werden kann. Eine nachgewiesene Immunsuppression wäre ein wichtiges Argument für entsprechende Management- oder Behandlungsmaßnahmen, die auf Verhinderung oder Bekämpfung von Neonateninfektionen abzielen.

4. Schlussbetrachtung und Ausblick

Die beiden erarbeiteten Protokolle zur Frühgeburtseinleitung im Zeitraum um den 136. TT beim Schaf erwiesen sich als erfolgreich. Es konnten, im Gegensatz zu bisherigen Annahmen, hohe Überlebensraten der Neonaten erzielt werden. Dabei wurde mit der langsamen Methode der Frühgeburtseinleitung (LFE) ein tendenziell besseres Ergebnis erzielt als mit der schnellen Methode (SFE). Falls also der Gesundheitszustand des Muttertieres eine derart lange Herauszögerung (etwa 7-8 Tage) bis zur Ablammung erlaubt, wird das Protokoll für die LFE empfohlen. Die Nachsorge gestaltete sich bei den Lämmern intensiver (z.B. Unterstützung bei Kolostrumaufnahme) als bei termingerecht geborenen Neonaten, blieb jedoch in einem organisatorisch machbaren Rahmen. Fordert der Zustand des Muttertieres eine schnellere Geburtseinleitung, ist das SFE-Protokoll anzuraten. Jedoch sind bei diesem gerade unter Praxisbedingungen vermutlich geringere Überlebenschancen einzuplanen. Keines der zwei angewendeten Protokolle hatte einen nennenswerten Einfluss auf die Gesundheit der Mütter. Dies könnte jedoch im Falle eines bereits vorerkrankten Muttertieres (z.B. Trächtigkeitstoxikose, Trauma) andersartig verlaufen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation machen deutlich, dass mit Hilfe eines

medikamentellen Wirkstoffs wie Dexamethason, der in Form vergleichsweise preisgünstiger Präparate auch für das Schaf zur Verfügung steht, und des geeigneten Protokolles, die Einleitung der Frühgeburt lebensfähiger Lämmer möglich ist. Um die Praktikabilität der Methoden auch für Praxisbedingungen und für vorerkrankte Muttertiere zu bestätigen, bedarf es weiterer intensiver Forschung. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind aber als wertvoller Teilerfolg auf dem Weg zu einem Praxiseinsatz der Methode anzusehen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Panajota Margaritta Vassiliadis:

Etablierung einer Methode zur Frühgeburtseinleitung beim Schaf

Frühzeitig geborene Lämmer sind auf Grund der unvollständig ausgereiften Lunge oftmals nicht in der Lage, effizient zu atmen. Aus diesem Grund waren bisherige Versuche, lebensfähige Lämmer von hochträchtigen Mutterschafen vor dem eigentlichen Geburtstermin (unter 95% der eigentlichen Trächtigkeitsdauer) zu entwickeln, meistens erfolglos. Ziel dieser Studie war es deshalb, den Effekt wiederholter Gaben von Dexamethason (DEXA) bei hochträchtigen Mutterschafen auf die Reifung der Lunge der Feten und auf die daraus resultierende Überlebensrate der frühgeborenen Lämmer zu evaluieren.

Es wurden dafür zwei Protokolle zur Frühgeburtseinleitung am Tag 137/138 der Trächtigkeit (92% der normalen Trächtigkeitsdauer von 149 Tagen) erarbeitet und angewendet. In der Gruppe der langsamen Frühgeburtseinleitung (LFE; n=12) wurden den Mutterschafen vor der Applikation der geburtseinleitenden Dosis von 16 mg DEXA/Tier wiederholt niedrige DEXA-Dosen verabreicht. Von Tag 130 bis 133 der Trächtigkeit wurde diesen Tieren 2 mg DEXA einmal täglich intravenös (i.v.) injiziert. Am Tag 134 wurde die Dosis auf 4 mg und am 135. Tag auf 16 mg erhöht. Ab Tag 136 und weiter bis zur Lammung wurde den Mutterschafen zweimal täglich (alle 12 Std) 16 mg DEXA i.v. verabreicht. In der Gruppe der schnellen Frühgeburtseinleitung (SFE; n=15) wurde am Tag 135 einmalig 16 mg DEXA i.v. gegeben, gefolgt von zweimal täglichen Gaben von je 16 mg DEXA/Tier alle 12 Std ab Tag 136 bis zur Lammung.

Insgesamt wurden zwischen dem 137. und dem 139. Tag der Trächtigkeit 46 Lämmer geboren. Alle zeigten Anzeichen von Unreife, wie z.B. Verspäteter Durchbruch der *Incisivi*, Muskelschwäche und teilweise verschlossene Augen. In der LFE-Gruppe wurden 19 Lämmer geboren, wovon 18 in der Lage waren selbständig zu atmen. Von den insgesamt drei perinatal verstorbenen Lämmern kam eines bereits tot auf die Welt, die nachfolgende Sektion ergab eine vollständige fetale Atelektase der Lunge. Ein weiteres Lamm wies bei der Sektion eine schlechte Belüftung der Lunge sowie eine eitrige Pneumonie auf. Bei dem dritten Lamm konnte in der pathologischen Untersuchung ein traumatisch

bedingter Ileumabrisse als Todesursache festgestellt werden, die Lunge dieses Tieres war vollständig belüftet. Für die statistische Auswertung der Überlebensrate wurden Lämmer, deren Versterben nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Frühgeburtseinleitung stand (z.B. Trauma), ausgeschlossen. Somit überlebten insgesamt 16 der 18 Lämmer ohne Intensivbetreuung (Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,9%; 95% KI: 67,2-96,9).

In der SFE-Gruppe wurden 27 Lämmer geboren. Insgesamt starben neun Lämmer in dieser Gruppe. Bei sechs dieser Lämmer wurde in der Sektion als Todesursache eine vollständige oder partielle Atektase der Lunge, z.T. mit Folgeerscheinungen wie Lungenödem oder Pneumonie festgestellt. Ein weiteres Lamm wurde mumifiziert geboren, ein anderes wies bei der Geburt einen hochgradigen Aszites auf und wurde aufgrund dessen als grundsätzlich nicht lebensfähig eingestuft. Ein drittes wurde infolge einer Darminvagination am dritten Lebenstag euthanasiert, wies in der Sektion jedoch keine Lungenveränderungen auf. Die letzten drei erwähnten Lämmer wurden aus der weiteren Auswertung der Überlebensrate ausgeschlossen, da kein ursächlicher Zusammenhang der Erkrankung mit der Frühgeburtseinleitung nachgewiesen werden konnte. Somit überlebten 18 der 24 Lämmer der Gruppe SFE ohne Intensivbetreuung (Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 %; 95% KI: 55,1-88,0).

Um eine mögliche Spätasphyxie - auch Respiratory Distress Syndrome (RDS) der neugeborenen Lämmer genannt - festzustellen zu können, wurde diesen zu verschiedenen Zeitpunkten *p.n.* Blut entnommen und relevante Parameter analysiert (pH, BE, $p\text{CO}_{2(v)}$, $p\text{O}_{2(v)}$, HCO_3^- und Anionenlücke). Nur bei einem Lamm der Gruppe SFE war über die Blutgasanalyse eindeutig ein RDS festzustellen.

Versuchsbegleitend wurden bei den Mutterschafen Blutprogesteronanalysen und eine ausführliche Erfassung von klinischen Geburtsanzeichen durchgeführt. Entsprechende Resultate sollten praktikable Daten für eine genauere Vorhersage des Geburtszeitpunktes erbringen. Zwar waren deutliche zeitabhängige Veränderungen registrierbar, die aber zum jetzigen Zeitpunkt keinen allgemein anwendbaren praktischen Nutzen für die Geburtsvorhersage für das Einzeltier unter Feldbedingungen haben.

Über die Ermittlung der Leukozytenwerte der Muttertiere und Lämmer sollte der Einfluss der wiederholten DEXA-Gaben auf das Blutbild und damit auch auf das Immunsystem der Mutterschafe und der Neonaten erfasst werden. Die Resultate zeigen, dass die wiederholten Glucocorticoidgaben keinen starken Einfluss auf die Leukozytenzahl haben. Die beobachteten Veränderungen der Leukozytenzahlen im peripartalen Verlauf bewegten sich immer im physiologischen Bereich. Die Leukozytenwerte der Lämmer 24 Std *p.n.* waren etwas niedriger (im Durchschnitt $2-3 \times 10^3/\mu\text{l}$) als die von termingerecht geborenen Lämmern. Die Leukozytenwerte der Mehrheit der in dieser Studie untersuchten termingerecht oder vor Termin geborenen Lämmer lagen zu jedem Probenentnahmezeitpunkt außerhalb des in der Literatur angegebenen Normbereiches.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine wiederholte Gabe von DEXA einen deutlichen positiven Effekt auf die Überlebensrate von Lämmern hat, die nach Frühgeburtsseinleitung nach etwa 92% der normalen Trächtigkeitsdauer geboren werden. Falls bei Anwendung am Patienten der Gesundheitsstatus des Muttertieres eine „langsame“ Frühgeburtsseinleitung über etwa eine Woche erlaubt, ist dieses Vorgehen zur bestmöglichen Unterstützung der fetalen Lungenreifung zu empfehlen.

VII. SUMMARY

Panajota Margarita Vasileiadou:

Establishment of a method for premature induction of parturition in sheep.

Lambs born prematurely are often unable to breathe due to pulmonary immaturity. Therefore, previous attempts to deliver live lambs from ewes in late pregnancy prior to their due date (less than 95% of the full gestation period) have been unsuccessful.

The aim of this study was to evaluate the effect of repeated administration of dexamethasone (DEXA) to final stage pregnant ewes on the lung maturation of the fetuses and the resulting survival rate of premature lambs.

Two different protocols were developed and used to induce preterm parturition on day 137/138 of pregnancy (i.e. 92% of the full term of 149 days). For the long term protocol (LTP; n= 12) the ewes were given repeated low doses of DEXA prior to the inducing dose of 16 mg DEXA,. From day 130 to 133 of gestation these animals received 2 mg DEXA once daily intravenously (i.v.). On day 134 the dose was increased to 4 mg and on day 135 to 16 mg. On day 136 and until lambing the ewes received 16 mg DEXA i.v. every twelve hours. For the short term protocol (STP; n=15) the ewes received one dose of 16 mg DEXA i.v. on day 135, followed by the same dose twice a day from day 136 until lambing.

A total of 46 lambs were born between day 137 and 139 of gestation. All lambs showed characteristics of immaturity such as muscle weakness, partially closed eyes and the incisors did not erupt until several days after birth. Nineteen lambs were born in the LTP group. Eighteen of these were able to breathe autonomously after birth. Sixteen survived without intensive care. One lamb was stillborn, showing complete fetal pulmonary atelectasis at post mortem examination. Partial pulmonary atelectasis and suppurative pneumonia were diagnosed in a second. A third lamb, which was euthanised one day after birth, was diagnosed with a ruptured ileum following a traumatic incident. This animal had a fully ventilated lung and its death was therefore considered unrelated to the premature birth. It was therefore excluded from the statistical analysis of survival rates. Sixteen of the 18 remaining lambs survived after premature induction of parturition in the

LTP group (survival probability 88.9%, 95% confidence interval (CI): 67.2-96.9%).

In the STP group twenty-seven lambs were born. Nine lambs died in this group. Complete or partial pulmonary atelectasis was diagnosed as the cause of death in six, associated with secondary pulmonary pathology such as pulmonary oedema or pneumonia in some. One of the other lambs was born mummified whilst another one was stillborn with a highly distended abdomen and ascites and was therefore considered generally unviable even if born at term. A third was euthanised on day 3 due to a jejunal invagination. This animal did not show any lung pathology at post mortem examination and its death was therefore also considered unrelated to the premature birth. Twenty-four animals thus remained for statistical analysis of survival rates in this group, of which 18 survived without intensive care (survival probability 75%, 95% confidence interval (CI): 55.1-88.0%).

In order to test for potential neonatal asphyxia (respiratory distress syndrome, RDS) blood samples were taken from the lambs at particular times *post natum* and relevant parameters were analysed (pH, BE, pCO_{2(v)}, pO_{2(v)}, HCO₃⁻ and anion gap). Only in one lamb of the STP group the results of the blood gas analysis indicated a RDS.

Blood progesterone analysis of the ewes and detailed recording of signs of the upcoming birth were also carried out with the aim to evaluate potential practical and reliable parameters for a precise forecast of the time of parturition. There were indeed clearly time-dependant changes observed, however they do not have any practical benefit for the individual prediction of birth under farm conditions.

The leukocyte values of the ewes and the lambs were examined as it was unclear whether the repeated administration of an immunosuppressive drug such as DEXA had any influence on the blood count of the mothers and neonates. The results showed that the repeated administrations of a glucocorticoid do not have a major impact on the leukocyte count. The observed changes of the leukocyte count in the periparturient period were always within the physiological range. The leukocyte count of the preterm lambs taken 24 hours *post natum* were slightly lower (on average 2-3 x10³/µl) when compared to the lambs born at full term. The leukocyte counts of the majority of the lambs analyzed in this study, including the

control groups (lambs born at full term or delivered by caesarean section) were all lower than the published normal range.

The results of this study showed that repeated administration of DEXA had a clear positive effect on the survival rates of lambs born after premature induction of parturition at approximately 92% of the regular gestation period. If the health status of the ewe allows a delay over a week associated with the long term induction method (LTP), then the LTP protocol is recommended for the best possible support of foetal lung maturation.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adams FH, Fujiwara T. Surfactant in Fetal Lamb Tracheal Fluid. *J Pediatr* 1963; 63: 537-42.

Anderson BH, Watson DL, Colditz IG. The effect of dexamethasone on some immunological parameters in cattle. *Veterinary Research Communications* 1999; 23: 399-413.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* 1953; 32: 260-7.

Bassett JM, Oxborrow TJ, Smith ID, Thorburn GD. The Concentration of progesterone in the peripheral plasam of the pregnant ewe. *Journal of Endocrinology* 1969; 45: 449-57.

Bickhardt K. Referenzwerte. In: *Lehrbuch der Schafkrankheiten, Sonderausgabe* 4. edn. Ganter M, ed.: Parey Verlag 2001: 455-7.

Binns SH, Cox IJ, Rizvi S, Green LE. Risk factors for lamb mortality on UK sheep farms. *Preventive Veterinary Medicine* 2002; 52: 287-303.

Bleul U. Respiratory distress syndrome in calves. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice* 2009; 25: 179-93.

Born E (1981) Untersuchungen über den Einfluss der Schnittentbindung auf die Vitalität neugeborener Kälber. . In: *Tierärztliche Hochschule. TiHo Hannover*. 47

Bortz J, Schuster C (2010) *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, 7. edn. Springer Verlag

Bostedt H. Comparative study of the development of enzyme profiles in the blood of calves and lambs during the neonatal adaptation period. *Berl Munch Tierarztl*

Wochenschr 1983; 96: 431-8.

Bostedt H, Walser K (2008) Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere. Enke Verlag

Britti D, Massimini G, Peli A, Luciani A, Boari A. Evaluation of serum enzyme activities as predictors of passive transfer status in lambs. J Am Vet Med Assoc 2005; 226: 951-5.

Brown WF, Hidalgo MA, Sickles JS, Jöchle W (1970) Synthetic corticosteroid induction of parturition in cows. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. 303

Bush LJ, Aguilera MA, Adans GD, Jones EW. Absorption of colostral immunoglobulins by newborn dairy calves. Journal of dairy science 1971; 54: 1547-9.

Christian JA, Pugh DG. Reference Intervals and Conversions. In: Sheep and Goat Medicine, 2nd edn. Pugh DG, Baird AN, eds.: Elsevier Saunders 2012: 596-600.

Clements JA. Surface tension of lung extracts. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1957; 95: 170-2.

Cloete SWP, Scholtz AJ. Lamb survival in relation to lambing and neonatal behaviour in medium wool Merino lines divergently selected for multiple rearing ability. Australian journal of experimental Agriculture 1998; 88: 801-11.

Dawes GS, Parry HB. Premature delivery and survival in lambs. Nature 1965; 207: 330.

Drost M, Holm LW. Prolonged gestation in ewes after foetal adrenalectomy. Journal of Endocrinology 1968; 40: 293-6.

Drover JW. Initiation of parturition in humans. *Canadian Medical Association Journal* 1983; 128: 387-92.

Dufty JH. Determination of the onset of parturition on Hereford Cattle. *Australian Veterinary Journal* 1971; 47: 77-82.

Dutra F, Banchemo G. Polwarth and Texel ewe parturition duration and its association with lamb birth asphyxia. *Journal of animal science* 2011; 89: 3069-78.

Eales FA, Small J, Macaldowie C (2004) *Practical Lambing and Lamb Care: A Veterinary Guide*, 3rd edn. Blackwell Pub Professional

Edmondson MA, Roberts JF, Baird AN, Bychawski S, Pugh DG. Theriogenology of Sheep and Goats. In: *Sheep and Goat medicine*, 2nd edn. Pugh DG, Baird AN, eds.: Elsevier 2012: 192.

Emadi M, Noakes DE. Proceedings: The pharmacological control of the time of parturition in the ewe. *Vet Rec* 1973; 93: 76.

Emady M, Handley JC, Noakes DE, Arthur GH. Progesterone level in the peripheral blood of pregnant ewes. *Vet Rec* 1974; 95: 168-9.

Fylling P. The effect of pregnancy, ovariectomy and parturition on plasma progesterone level in sheep. *Acta Endocrinologica* 1970; 65: 273-83.

Ganter M (2009) *Physiologie von Trächtigkeit und Geburt*, Sonderausgabe der 4. edn. Parey Verlag

Ganter M, Benesch C, Bürstel D, Ennen S, Kaulfuß K-H, Mayer K, Moog U, Moors E, Seelig B, Spengler D, Strobel H, Tegtmeyer P, Voigt K, Wagner HW. Empfehlung für die Haltung von Schafen und Ziegen der Deutschen Gesellschaft für die Krankheiten der kleinen Wiederkäuer, Fachgruppe der DVG. *Tierärztl*

Prax (G) Grosstiere Nutztiere 2012; 40: 314-25.

Gassmann M, Lutz TA. Zelluläre Bestandteile. In: Physiologie der Haustiere, 2. edn. Von Engelhardt W, Breves G, eds.: Enke 2005: 198-207.

Giadinis ND (2012), Personal Communication edn

Göbel G. Störungen des Säure-Basen-Haushalt. In: Physiologie der Haustiere, 2. edn. Von Engelhardt W, Breves G, eds.: Enke Verlag 2005a: 274.

Göbel G. Respiratorische Azidose. In: Physiologie der Haustiere, 2. edn. Von Engelhardt W, Breves G, eds.: Enke Verlag 2005b: 274.

Göbel T, Kaspers B. Immunabwehr und Blutgruppen. In: Physiologie der Haustiere, 2. edn. Von Engelhardt W, Breves G, eds.: Enke Verlag 2005: 219-29.

Groppetti D, Pecile A, Del Carro AP, Copley K, Minero M, Cremonesi F. Evaluation of newborn canine viability by means of umbilical vein lactate measurement, apgar score and uterine tocodynamometry. Theriogenology 2010; 74: 1187-96.

Grunert E. Geburtsstadien. In: Tiergeburtshilfe, 4. edn. Grunert E, Arbeiter K, eds.: Parey Verlag 1993: 93-8.

Grunert E (1995) Buiatrik, Band I: Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, Andrologie und Besamung, 5th edn. Verlag M. & H. Schaper

Güngör O, Bastan A, Erbil MK. The usefulness of the gamma-glutamyltransferase activity and total proteinemia in serum for detection of the failure of immune passive transfer in neonatal. la Revue de Médecine Vétérinaire 2004; 155

Harman EL, Slyter AL. Induction of parturition in the ewe. Journal of animal science 1980: 391-3.

Hartmann D (2011) Auswirkungen einer protrahierten Geburtseinleitung beim Rind auf die Plazentareife , den uterinen Blutfluss sowie Steroidhormone im Plasma. In: Tierärztliche Hochschule Hannover

Jochle W. Corticosteroid-induced parturition in domestic animals. Annual Review of Pharmacology 1973; 13: 33-55.

Kastelic JP, Cook RB, McMahon LR, McAllister TA, McClelland LA, Cheng K. Induction of parturition in ewes with dexamethasone or dexamethasone and cloprosterol. The Canadian Veterinary Journal 1996; 37: 101-2.

Kavanagh J, Aj K, Thomas J. Corticosteroids for cervical ripening and induction of labour (Review). Cochrane Database Of Systematic Reviews 2007;

Kordts E. Induced parturition in dairy cattle: A comparison of a corticoid (flumethasone) and a prostaglandin (PGF₂) in different age groups. Theriogenology 1975; 3: 171-8.

Kraft W, Dürr UM (2005) Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 6. edn. Schattauer Verlag

Kraft W, Wirth W. Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt. In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 6. edn. Kraft W, Dürr UM, eds.: Schattauer Verlag 2005: 272-80.

Lanman JT. Delays during Reproduction and Their Effects on the Embryo and Fetus. New England Journal of Medicine 1968; 278: 1092-9.

Liggins GC, Holm LW, Kennedy PC. Prolonged pregnancy following surgical lesions of the foetal lamb pituitary. Journal of Reproduction and fertility 1966; 12: 419.

Liggins GC. Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into

foetal lambs. *Journal of Endocrinology* 1968; 42: 323-9.

Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *Journal of Endocrinology* 1969; 45: 515-23.

Linzell JL, Heap RB. A comparison of progesterone metabolism in the pregnant sheep and goat: Sources of production and an estimation of uptake by some target organs *Journal of Endocrinology* 1968; 41: 433-NP.

Löffler G (2004) *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 6. edn. Springer Verlag

Long CH, Ullrey DE, Miller ER, Vincent BH, Zutaut CL. Sheep haematology from birth to maturity. 3. Serum calcium, phosphorus, magnesium, sodium and potassium. *Journal of animal science* 1965; 24: 145-50.

Lopéz Bernal A. Mechanisms of labour - biochemical aspects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110: 39-45.

Maden M, Altunok V, Birdane FM, Aslan V, Nizamlioglu M. Blood and colostrum/milk serum gamma-glutamyltransferase activity as a predictor of passive transfer status in lambs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2003; 50: 128-31.

Maurer-Schweizer H, Walser K. Acidosis and clinical condition in asphyctic calves. *Berliner Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 1977; 90: 369-71.

Meinecke B. Geburt. In: *Physiologie der Haustiere*, 2. edn. von Engelhardt W, Breves G, eds.: Enke Verlag 2000: 512-3.

Mitchell BF, Taggart MJ. Are animal models relevant to key aspects of human parturition? *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2009; 297: R525-45.

Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2009; 116: 626-36.

Mülling M. Asphyxie des neugeborenen Kalbes. *Der Praktische Tierarzt* 1976; 58: 78-80.

Nakao T. Induction and synchronization of parturition in cattle. *ARCHIV FUR TIERZUCHT* 2001; 44: 145-50.

Over R, Scherer O (2011) Schafreport Baden-Württemberg 2011. Ed (LEL) LfEdLulR, Schwäbisch Gmünd

Owens JL, Bindon BM, Edey TN, Piper LR. A note on the effects of Dexamethasone-induced parturition on the ewe behaviour and lamb survival in prolific Booroola Merino ewes. *Animal Production* 1985; 41: 417-20.

Palmer JE. Neonatal foal resuscitation. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2007; 23: 159-82.

Parish SM, Tyler JW, Besser TE, Gay CC, Krytenberg D. Prediction of serum IgG1 concentration in Holstein calves using serum gamma glutamyltransferase activity. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11: 344-7.

Pattle RE, Thomas LC. Lipoprotein composition of the film lining the lung. *Nature* 1961; 189: 844.

Pediatrics AAO (2006) The Apgar score. In: Committee on Fetus and Newborn. American College of Obstetricians and Gynecologists, and Committee on Obstetric Practice, *Adv. Neonatal Care*. 220-3

Perino LJ, Sutherland RL, Woollen NE. Serum gamma-glutamyltransferase activity and protein concentration at birth and after suckling in calves with

adequate and inadequate passive transfer of immunoglobulin G. *Am J Vet Res* 1993; 54: 56-9.

Pernthaner A, Baumgartner W, Jahn J, Plautz W, Angel T. The hematologic parameters, concentrations of minerals and metabolic products and activities of enzymes in sheep. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1993; 106: 73-9.

Peters AR, Dent CN. Induction of parturition in sheep using dexamethasone. *Vet Rec* 1992; 131: 128-9.

Phillips TR, Yang WC, Schultz RD. The effects of glucocorticosteroids on the chemiluminescence response of bovine phagocytic cells.

. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1987; 14: 245-56.

Pickel M, Zaremba W, Grunert E. AST, GLDH, gamma-GT, total bilirubin and CK values during the first week of life in healthy premature calves or calves with a late asphyxia syndrome. *Journal of Veterinary Medicine A (Zentralblatt fur Veterinarmedizin)* 1989; 36: 122-31.

Preisler MT, Weber PS, Tempelman RJ, Erskine RJ, Hunt H, Burton JL. Glucocorticoid receptor expression profiles in mononuclear leukocytes of periparturient Holstein

cows. *Journal of Dairy Science* 2000; 83: 38-47.

Pugh JACaDG. Reference Intervals and Conversions. In: *Sheep and Goat Medicine*, 2nd Edition edn. Pugh DG, Baird AN, eds.: Elsevier Saunders 2012:

Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW (2000) *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*, 9th edn. W.B. Saunders

Robertson HA, Sarda IR. A very early pregnancy test for mammals: Its application on the cow, ewe and sow. *Journal of Endocrinology* 1971; 49: 407-19.

Rook JS, Scholman G, Wing-Proctor S, Shea M. Diagnosis and control of neonatal losses in sheep. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1990; 6: 531-62.

Rüsse I, Grunert E. Geburtsreife der Früchte. In: *Tiergeburtshilfe*, 4. edn. Grunert E, Arbeiter K, eds.: Parey Verlag 1993: 55-7.

Skemesh M, Ayalon N, Lindner HR. Early Pregnancy Diagnosis Based upon Plasma Progesterone Levels in the Cow and Ewe. *Journal of animal science* 1973; 36: 726-9.

Smith T, Little RB. The Significance of Colostrum to the New-Born Calf. *J Exp Med* 1922; 36: 181-98.

Stott GH, Marx DB, Menefee BE, Nightengale GT. Colostral immunoglobulin transfer in calves I. Period of absorption. *Journal of dairy science* 1979; 62: 1632-8.

Streyl D, Sauter-Louis C, Braunert A, Lange D, Weber F, Zerbe H. Establishment of a standard operating procedure for predicting the time of calving in cattle. *J Vet Sci* 2011; 12: 177-85.

Sutnick AI, Soloff LA. Pulmonary Surfactant and Atelectasis. *Anesthesiology* 1964; 25: 676-81.

Thompson JC, Pauli JV. Colostral transfer of gamma glutamyl transpeptidase in calves. *N Z Vet J* 1981; 29: 223-6.

Ullrey DE, Miller ER, Long CH, Vincent BH. Sheep Hematology from birth to maturity. II. Leukocyte concentration and differential distribution. *Journal of*

animal science 1965; 24: 141-4.

Ungemach FR. Kortikosteroide. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 7. edn. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, eds.: Parey Verlag 2006: 385-403.

Weisz L. The temperature phenomenon before parturition and its clinical importance. J Am Vet Med Assoc 1943; 102: 123.

Wilson LK, Tyler JW, Besser TE, Parish SM, Gant R. Prediction of serum IgG1 concentration in beef calves based on age and serum gamma-glutamyl-transferase activity. Journal of Veterinary Internal Medicine 1999; 13: 123-5.

Winfield CG, Makin AW, Williams AH. Prediction of the onset of parturition in sheep. Aust Vet J 1973; 49: 549-53.

Yotov S. Determination of the number of fetuses in sheep by means of blood progesterone assay and ultrasonography. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine 2007; 10: 185-93.

Zaremba W. Neugeborenenphase. In: Buiatrik: Euterkrankheiten, Geburtshilfe und Gynäkologie, Andrologie und Besamung. , 5th edn. Grunert E, Andresen P, eds.: Schaper Verlag 1995: 191-7.

Zaremba W, Grunert E, Aurich JE. Prophylaxis of respiratory distress syndrome in premature calves by administration of dexamethasone or a prostaglandin F2 alpha analogue to their dams before parturition. Am J Vet Res 1997; 58: 404-7.

Zerbe H, Schneider N, Ossadnik C, Wensing T, Keuip T, Grunert E, Leibold W. Eigenschaften neutrophiler Granulozyten aus Blut und Uterus peripartaler Kühe. Wiener Tierärztliche Monatsschrift 1998; 85: 304-39.

Zerbe H, Zimmermann DK, Bendix A. Früh- und Spätasphyxie beim Kalb : Diagnostik , Therapie und Prophylaxe * Eine Übersicht. Tierärztliche Praxis

2008; 36: 163-9.

IX. ANHANG

Tabelle 30: Befunderhebungsbogen für neugeborene Lämmer

Lamm Nr.	Tag 0	Tag 1	APGAR – Score	0-2	Kommentare
Gewicht			Kopfreaktion auf Kaltwasserguss		
Temperatur			Lid- und Zwischenklauenreflex		
Atemfrequenz			Atmung		
Incisivi			Schleimhäute		
Lamm Nr.	Tag 0	Tag 1	APGAR – Score	0-2	Kommentare
Gewicht			Kopfreaktion auf Kaltwasserguss		
Temperatur			Lid- und Zwischenklauenreflex		
Atemfrequenz			Atmung		
Incisivi			Schleimhäute		
Lamm Nr.	Tag 0	Tag 1	APGAR – Score	0-2	Kommentare
Gewicht			Kopfreaktion auf Kaltwasserguss		
Temperatur			Lid- und Zwischenklauenreflex		
Atemfrequenz			Atmung		
Incisivi			Schleimhäute		
Lamm Nr.	Tag 0	Tag 1	APGAR – Score	0-2	Kommentare
Gewicht			Kopfreaktion auf Kaltwasserguss		
Temperatur			Lid- und Zwischenklauenreflex		
Atemfrequenz			Atmung		
Incisivi			Schleimhäute		
Lamm Nr.	Tag 0	Tag 1	APGAR – Score	0-2	Kommentare
Gewicht			Kopfreaktion auf Kaltwasserguss		
Temperatur			Lid- und Zwischenklauenreflex		
Atemfrequenz			Atmung		
Incisivi			Schleimhäute		

Tabelle 31: Medianwerte des pH-, pCO_{2(v)}-, pO_{2(v)}-, HCO₃⁻- und BE-Werte bei Lämmern der Gruppe LFE 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	pH	pCO _{2(v)} (mmHg)	pO _{2(v)} (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	BE (mmol/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=18)	7,2 (7,1-7,4) ¹	69,0 (56,1-86,1)	19,7 (13,9-32,1)	29,4 (18-32,7)	-0,4 (-12,9-4,1)
1 Std <i>p.n.</i> (n=7)	7,3 (7,2-7,4)	62,6 (43,3-68,2)	22,1 (12,9-25,3)	34,2 (22,6-37,3)	5,3 (-5,1-9,8)
24 Std <i>p.n.</i> (n=17)	7,5 (7,4-7,5)	47,6 (37,3-67,8)	21,6 (18,5-33,6)	33,2 (23,4-41,4)	8,3 (-1,4-13,7)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 32: Medianwerte des pH-, pCO_{2(v)}-, pO_{2(v)}-, HCO₃⁻- und BE-Werten bei Lämmern der Gruppe SFE 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	pH	pCO _{2(v)} (mmHg)	pO _{2(v)} (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	BE (mmol/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=23)	7,2 (6,7-7,6) ¹	72,3 (45,7-98,1)	18,8 (10,2-28,5)	27,4 (9,6-39,5)	-3,8 (-27,1-15,1)
1 Std <i>p.n.</i> (n=12)	7,3 (6,8-7,4)	64,1 (51,1-100,9)	18,3 (15,5-27,9)	29,9 (16-41,9)	0,3 (-19,8-6)
24 Std <i>p.n.</i> (n=23)	7,5 (7,2-7,6)	52,9 (42,9-67,9)	20,2 (15,5-25,1)	35,3 (26,3-43,2)	9,8 (-3,3-18)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 33: Medianwerte des pH-, pCO_{2(v)}-, pO_{2(v)}-, HCO₃⁻- und BE-Werten bei Lämmern der Gruppe PhG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	pH	pCO _{2(v)} (mmHg)	pO _{2(v)} (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	BE (mmol/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=16)	7,2 (6,8-7,3) ¹	61,8 (53,9-89,5)	27,2 (18,3-39,2)	23,4 (9,4-34,8)	-6,0 (-26,4-3,5)
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	7,3 (7,3-7,4)	53,0 (43,8-66,5)	25,2 (18,6-30,2)	25,0 (19,3-34,7)	-2,1 (-7,6-6,5)
24 Std <i>p.n.</i> (n=24)	7,4 (7,3-7,5)	46,2 (35,8-54,3)	20,9 (16,1-27,7)	30,3 (25,5-35,5)	5,7 (-0,8-11,1)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 34: Medianwerte des pH-, pCO_{2(v)}-, pO_{2(v)}-, HCO₃⁻- und BE-Werten bei Lämmern der Gruppe KG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	pH	pCO _{2(v)} (mmHg)	pO _{2(v)} (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	BE (mmol/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=37)	7,2 (6,9-7,3) ¹	64,8 (48,2-103,2)	18,7 (14,1-35,1)	24,7 (18,3-28)	-5,0 (-17-0,1)
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	7,3 (7,2-7,4)	55,4 (48,7-65,6)	20,0 (15,8-29,9)	25,4 (19,5-30,9)	-2,7 (-9,2-3,5)
24 Std <i>p.n.</i> (n=37)	7,4 (7,3-7,7)	49,6 (41,1-56,6)	20,8 (14,8-31,4)	30,4 (21,6-35)	4,7 (-4,4-9,7)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 35: Medianwerte des Hkt bei Lämmern der Gruppe LFE 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Hkt (%)
5 min <i>p.n.</i> (n=18)	42,0 (37-46) ¹
1 Std <i>p.n.</i> (n=7)	43,0 (39-49)
24 Std <i>p.n.</i> (n=17)	39,0 (34-46)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 36: Medianwerte des Hkt bei Lämmern der Gruppe SFE 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Hkt (%)
5 min <i>p.n.</i> (n=23)	42,0 (35-51) ¹
1 Std <i>p.n.</i> (n=12)	41,5 (33-52)
24 Std <i>p.n.</i> (n=23)	41,0 (33-49)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 37: Medianwerte des Hkt bei Lämmern der Gruppe PhG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Hkt (%)
5 min <i>p.n.</i> (n=16)	44,3 (38-49) ¹
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	44,5 (41-49)
24 Std <i>p.n.</i> (n=24)	41,0 (33-49)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 38: Medianwerte des Hkt bei Lämmern der Gruppe KG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Hkt (%)
5 min <i>p.n.</i> (n=37)	40,0 (34-53) ¹
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	41,0 (34-50)
24 Std <i>p.n.</i> (n=37)	37,0 (27-48)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 39: Medianwerte der Elektrolyte und der Anionenlücke bei Lämmern der Gruppe LFE 5 min, 1 Std und 24 Std p.n.

Parameter	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	AG (mmol/l)
5 min p.n. (n=18)	143,7 (139,2-145,8) ¹	3,4 (2,7-4,4)	1,2 (1,1-1,3)	103,5 (100-108)	14,7 (11,9-22,3)
1 Std p.n. (n=7)	142,8 (139,5-145,3)	3,6 (2,5-4,2)	1,2 (1,2-1,4)	102,0 (100-108)	11,7 (6,6-17,6)
24 Std p.n. (n=17)	141,8 (137,3-152,6)	3,7 (2,7-7,6)	1,2 (1,1-1,3)	104,0 (96-111)	10,6 (5,5-15,6)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte**Tabelle 40: Medianwerte der Elektrolyte und der Anionenlücke bei Lämmern der Gruppe SFE 5 min, 1 Std und 24 Std p.n.**

Parameter	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	AG (mmol/l)
5 min p.n. (n=23)	146,2 (143,3-150,2) ¹	3,4 (2,9-4,3)	1,3 (1,1-1,4)	105,0 (97-110)	17,8 (9,8-44,3)
1 Std p.n. (n=12)	147,0 (141,9-153,8)	3,5 (2,7-4,6)	1,2 (1,1-1,4)	106,0 (99-110)	14,4 (10,6-42,3)
24 Std p.n. (n=23)	143,1 (138,3-149,8)	3,5 (1-4,6)	1,3 (1,1-1,4)	103,0 (99-110)	7,5 (3,9-21,6)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 41: Medianwerte der Elektrolyte und der Anionenlücke bei Lämmern der Gruppe PhG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	AG (mmol/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=16)	144,6 (139,4-147,7) ¹	4,2 (3,7-4,8)	1,2 (1,1-1,5)	106,5 (95-112)	20,4 (5,6-36,2)
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	143,2 (139,3-145)	4,0 (3,5-5,2)	1,2 (1,1-1,3)	107,0 (104-112)	12,9 (6-24,2)
24 Std <i>p.n.</i> (n=24)	142,0 (139,9-149,8)	4,0 (3,2-7,6)	1,3 (1,1-1,4)	103,5 (99-108)	12,4 (2,6-20,8)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte**Tabelle 42: Medianwerte der Elektrolyte und der Anionenlücke bei Lämmern der Gruppe KG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.***

Parameter	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	AG (mmol/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=37)	142,6 (138,2-147,6) ¹	3,7 (3,2-5)	1,3 (1,2-2)	109,0 (106-121)	11,8 (9,4-21,7)
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	141,2 (138,8-169,9)	3,9 (3,3-4,6)	1,3 (1,3-1,8)	113,0 (106-154)	9,1 (6,1-12,1)
24 Std <i>p.n.</i> (n=37)	144,5 (136,7-148,9)	3,9 (2,9-5,7)	1,3 (1,2-1,6)	107,0 (99-112)	10,5 (4-18,3)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 43: Medianwerte der Leukozytenanzahl und γ -GT Werte bei Lämmern der Gruppe LFE 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Leukozyten (x 10 ³ / μ l)	γ -GT (U/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=18)	3,9 (2,4-7,2) ¹	54,4 (23-143)
1 Std <i>p.n.</i> (n=7)	3,6 (3,1-4,1)	42,6 (25,2-58,7)
24 Std <i>p.n.</i> (n=7)	3,1 (1,1-6)	5.236,0 (4.75,5-9.978,6)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte**Tabelle 44: Medianwerte der Leukozytenanzahl und γ -GT Werte bei Lämmern der Gruppe SFE 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.***

Parameter	Leukozyten (x 10 ³ / μ l)	γ -GT (U/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=23)	3,4 (1,2-7,3) ¹	46,9 (29,8-78,6)
1 Std <i>p.n.</i> (n=12)	4,0 (1,2-6,5)	53,9 (25,4-86,4)
24 Std <i>p.n.</i> (n=12)	3,6 (1-8,7)	4.366,1 (1.050,0-11.175,8)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

Tabelle 45: Medianwerte der Leukozytenanzahl und γ -GT Werte bei Lämmern der Gruppe PhG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.*

Parameter	Leukozyten (x 10 ³ / μ l)	γ -GT (U/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=16)	5,0 (2,6-7,2) ¹	51,7 (28,1-79,7)
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	4,5 (2,1-6,9)	56,5 (31,2-71,4)
24 Std <i>p.n.</i> (n=11)	6,2 (0,6-12,2)	6.246,4 (4.22,7-15.716,8)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte**Tabelle 46: Medianwerte der Leukozytenanzahl und γ -GT Werte bei Lämmern der Gruppe KG 5 min, 1 Std und 24 Std *p.n.***

Parameter	Leukozyten (x 10 ³ / μ l)	γ -GT (U/l)
5 min <i>p.n.</i> (n=16)	3,3 (1,3-8) ¹	40,9 (17,2-59,7)
1 Std <i>p.n.</i> (n=11)	3,4 (1,3-6,4)	44,6 (32,7-54,4)
24 Std <i>p.n.</i> (n=11)	3,8 (2,2-13,2)	3.936,8 (3.32,1-16.804,0)

¹ in Klammern Minimal- und Maximalwerte

X. DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Holm Zerbe für die Überlassung des Themas und das Vertrauen in mich. Seine kompetente Unterstützung und Hilfeleistung haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herzlich bedanke ich mich auch bei Dr. Doreen K. Zoller (geborene Zimmermann) für die Betreuung und Unterstützung. Trotz der großen Entfernung stand sie mir immer für Fragen zur Verfügung ganz besonders zur Zeit des Korrekturlesens, wo sie zu jeder Tageszeit alles dafür getan hat, die Arbeit voranzutreiben.

Ein außerordentlicher Dank gilt Dr. Katja Voigt die mir jeder Zeit nicht nur als Betreuerin sondern auch als gute Freundin mit Rat und Tat zur Seite stand. Selbst in den schwierigsten Momenten brachte sie mir bei an mich zu glauben und gab mir die Sicherheit, die ich benötigte um bestimmte Situationen zu meistern.

Meiner lieben Rita Radloff danke ich für die Unterstützung, die aufmunternden Gespräche und die vielen lieben Umarmungen.

Den Tierpflegern der Klinik für Wiederkäuer möchte ich ausdrücklich danken für die Unterstützung bei der Verpflegung der Schafe sowie für eine sehr gute Zusammenarbeit und die witzigen Nachtdienste. Ganz besonders danke ich Markus Reimann, Günter Petschke und Kerstin Richter.

Ein besonderer Dank gilt Sandra Specht, die als ehemalige Tierpflegerin der Klinik für Wiederkäuer mir immer zur Seite stand und mittlerweile eine sehr gute Freundin geworden ist und immer ein offenes Ohr für mich hat.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Sepp Altmann und Anja Hanczaruk, den Tierpflegern der Außenstelle der Klinik in Oberwiesefeld für die wunderbare Pflege meiner Schafe und für die tolle Unterstützung bei den verschiedensten Schafaktionen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Christine Beyer, Frau Ingrid Hartmann, Frau Monika Altmann und besonders bei Sandra Kirsch für die hervorragende Betreuung im Labor und die Geduld mit mir. Ein ausdrücklicher Dank gilt auch Dr. Frank Weber für sein organisatorisches Talent, seine Unterstützung und seinem Einsatz Fragen und Probleme immer mit viel Witz und Charme zu lösen.

Bei den Mitarbeitern der Gynäkologischen- und Ambulanz-Abteilung der Klinik möchte ich mich ganz herzlich für die Hilfeleistung bei den ersten Geburten sowie für die lehrreiche und sehr amüsante Zeit bedanken. Ich bedanke mich außerdem bei Dr. Carola Sauter-Louis für die Unterstützung bei der Auswertung und der Berechnung der Statistik.

Ein großer Dank gilt auch allen Rotationstudenten die mir bei der Geburtsüberwachung sowie bei der Erstverpflegung und Blutentnahme der Lämmer geholfen haben. Besonders Danke ich Miriam Holbach für die Hilfe bei der Auswertung der Progesteronproben.

Bei Dorothee Lange, Monique Lind, Kathi Waldmüller, Isabel Baumgart, Frederike Reichmann und Christina Seifert möchte ich mich für die schönen gemeinsamen Stunden in der Klinik, die witzigen Nachtdienste und die vielen Stunden, in denen sie mir zugehört haben, mich getröstet und beraten haben bedanken. Meinen Mädels Michaela Schulz und Nina Ellenberg möchte ich ebenfalls für die stets gute Beratung und Zuhörerfunktion danken. Besonders danken möchte ich auch Michaela Hoffmann die seit sieben Jahren jederzeit für mich da ist, mir zuhört und mich immer weise berät.

Danken möchte ich auch Sonja und Rainer Schoch für den günstigen Verkauf meines treuen Autos, ohne das ich die ganzen Strecken zu den Schafen, zu jeder Tages- und Nachtzeit nicht hätte machen können.

Anke und Rolf Thiede danke ich für alles was sie mir im Bereich Geburtshilfe und Schafhaltung beigebracht haben. Es war eine sehr lehrreiche und lustige Zeit.

Ich danke meiner Mutter Ingrid Wartha für die Korrekturen diverser Rechtschreibfehler und für die Geduld, die sie seit 26 Jahren mit mir hat. Ebenfalls danke ich meiner Schwester Isidora Vassiliadis dafür, dass sie mich mit ihren Fragen immer auf Trab hält was mein tiermedizinisches Wissen angeht. Meinem Vater Theofilo Vassiliadi danke ich für die Ratschläge die er mir immer gibt.

Bei meinem Freund Alexander Schoch bedanke ich mich dafür, dass er immer da war, egal zu welcher Uhrzeit und immer ein offenes Ohr für mich hatte, für seine Engelsgeduld und die Hilfeleistung wenn es mal wieder Computertechnische Probleme gab.

Der größte Dank gebührt meinen Schafen und Lämmern vom OWF ohne die ich diese Arbeit gar nicht hätte durchführen können. Vor allem danke ich Söckchen, Anton, James, Jane, Balu, Grace, Erni, Mimi, Fini, Pani-Margaritta, Benjamin und Maja. Besonders danke ich „Socke“ die mir mehr über Schafe beigebracht hat als alle Bücher dieser Welt.