

## 2 Literatur

### 2.1 Aufbau des Uterus und des Endometriums

Die Wand des Uterus besteht aus dem Endometrium (Tunica mucosa, Schleimhaut), dem Myometrium (Tunica muscularis, Muskelschicht) und dem Perimetrium (Tunica serosa, peritonealer Überzug). Das Endometrium wird von dem Oberflächenepithel und der drüsenhaltigen Lamina propria mucosae gebildet. Das Oberflächenepithel ist einschichtig, teilweise auch mehrreihig und hochprismatisch. Die Mehrzahl der Epithelzellen ist lumenseitig mit Mikrovilli ausgestattet. Die Lamina propria des Endometriums beherbergt die schlauchförmigen Uterindrüsen (Smollich, 1992). Das Propriagewebe zwischen den Uterindrüsen enthält einen großen Anteil an lymphoretikulärem Bindegewebe. In diesem Gewebe häufen sich subepithelial spezifische und unspezifische Immunzellen (Vollmerhaus, 1958; Boos, 1981). Die Karunkelanlagen sind erhabene drüsenlose Schleimhautbezirke. Sie sind in vier Reihen angeordnet. Ihr Propriagewebe ist sehr zellreich und in der Tiefe stark vaskularisiert (Hilliger, 1958). Das Myometrium ist in Form einer inneren Kreismuskelschicht und einer äußeren Längsmuskelschicht angeordnet. Zwischen beiden Muskelschichten liegt eine Gefäßschicht, das Stratum vasculosum (Smollich, 1992).

### 2.2 Entzündung des Uterus

Eine Entzündung des Uterus kann verschiedene Schichten betreffen. Je nachdem welche anatomische Struktur entzündet ist, unterscheidet man eine Endometritis, Myometritis und Perimetritis. Eine Entzündung von Endometrium, Myometrium und Perimetrium kann unter dem Begriff Metritis zusammengefasst werden (De Kruif, 1999). Die Definition verschiedener Formen der Entzündung kann nach klinischen Symptomen, zytologischen, bakteriologischen oder histopathologischen Gesichtspunkten erfolgen. Allerdings gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition und Klassifizierung der Entzündungsformen (Gilbert, 1992; Lewis, 1997; LeBlanc et al., 2002a). Die Vielzahl der im einschlägigen Schrifttum verwendeten Ausdrücke wie Metritis-Pyometra-Komplex (Olson et al., 1986), Metritis-Komplex (Bartlett et al., 1986) oder Genitalkatarrh (Lotthammer, 1984; De Kruif, 1999) verdeutlicht, dass es keine einheitliche Handhabung dieser Begriffe gibt. Aus diesem Grund ist es schwierig, Studien und Daten zu vergleichen (Kinsel, 1996; Lewis, 1997). In einem aktuellen Artikel, der von mehreren in diesem Forschungsgebiet tätigen Wissenschaftlern gemeinsam verfasst wurde, sind klinische Definitionen für postpartale

Entzündungsformen des Uterus festgeschrieben worden (Sheldon et al., 2006). Der Untersuchungszeitpunkt im Verlauf des Puerperiums und die diagnostische Methode spielen eine wichtige Rolle, um zu einer geeigneten Definition für eine Gebärmutterentzündung zu kommen (LeBlanc et al., 2002a).

## **2.2.1 Ätiologie und Pathogenese von Entzündungen des Uterus**

### **2.2.1.1 Erreger**

Während und nach der Kalbung dringen bei über 90% der Kühe Bakterien in den Uterus ein. Die Zusammensetzung der Flora ändert sich während der ersten 7 Wochen post partum (pp) beständig (Griffin et al., 1974a). Sobald die Rückbildung des Uterus voranschreitet, werden die meisten Bakterien aus dem Uterus eliminiert. In etwa 80% der Fälle heilt eine Infektion innerhalb von 6 bis 8 Wochen post partum (pp) spontan ab (Klucinski et al., 1990). Viele Uteri sind innerhalb der 2. bis 4. Woche pp frei von Bakterien (Hussain et al., 1990). Die Bakterien, die in der frühen postpartalen Phase kultiviert werden können, sind meistens Umweltkeime (Bondurant, 1999). Proben aus dem Uterus, die innerhalb der ersten Tage nach der Kalbung genommen werden, enthalten größtenteils *Escherichia (E.) coli* und Streptokokken (Hussain et al., 1990; Ahlers und Grunert, 1993; Huszenicza et al., 1999; Drillich et al., 2001). Streptokokken scheinen allerdings zur normalen bakteriellen Flora des Uterus zu gehören (Huszenicza et al., 1999). In einigen Studien konnten zusätzlich Staphylokokken und/oder *Proteus spp.* isoliert werden (Vandeplasseche, 1981; Olson et al., 1984; Noakes et al., 1991; Drillich et al., 2001). Im frühen Puerperium können auch *Arcanobacterium (A.) pyogenes*, *Fusobacterium (F.) spp.* und *Bacteroides spp.* im Lochialsekret nachgewiesen werden (Olson et al., 1984; Noakes et al., 1991; Ahlers und Grunert, 1993; Drillich et al., 2001). Bei Tieren, die innerhalb der ersten 10 Tage pp Fieber entwickeln, lassen sich für den Uterus spezifisch pathogene Bakterien (*A. pyogenes*, *F. necrophorum*, *Prevotella (P.) spp.*) isolieren (Sheldon et al., 2004). *A. pyogenes*, *F. necrophorum* und *P. melaninogenicus* wirken synergistisch und erhöhen die Wahrscheinlichkeit und Schwere einer Entzündung des Uterus (Sheldon und Dobson, 2004). Bei Tieren mit einer chronischen Endometritis innerhalb der 2. bis 4. Woche pp tritt vorrangig *A. pyogenes* in positiver Korrelation mit gram-negativen anaeroben Bakterien (*F. necrophorum*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella melaninogenicus*) im eitrigen Sekret auf (Dohmen et al., 1995; Williams et al., 2005). Diese Mikroorganismen stehen im Zusammenhang mit gravierenden pathologischen Veränderungen am Uterus und gehen mit einer reduzierten

Fruchtbarkeit einher (Griffin et al., 1974b; Studer und Morrow, 1978; Bonnett et al., 1991b; Bonnett et al., 1993; Williams et al., 2005). *A. pyogenes*, *Fusobacterium* spp. und *Bacteroides* spp. wurden auch aus Proben von Tieren mit subklinischen Endometritiden isoliert (Raab, 2004). Bei gesunden Tieren konnten diese Bakterien nicht nachgewiesen werden. *Prevotella* spp. wurden seltener bei gesunden Tieren, als bei Tieren mit subklinischer Endometritis isoliert.

### **2.2.1.2 Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die Entstehung von bakteriellen Infektionen des Uterus sind gut bekannt (Sheldon und Dobson, 2004). Sie beeinflussen sich untereinander, weshalb „Pfad-Analysen“ benutzt wurden, um die Beziehungen angemessen zu beschreiben (Lewis, 1997). Die Risikofaktoren wurden von Sheldon und Dobson (2004) in drei Gruppen zusammengefasst: Schäden am Uterus, metabolische Störungen (Milchfieber, Ketose, Labmagenverlagerung) und eine Imbalance zwischen der Pathogenität der in den Uterus eingedrungenen Bakterien und der Immunität des Uterus. Totgeburten, Zwillingsgeburten, generell ein gestörter Ablauf der Kalbung und Kaiserschnitte können Schäden am Uterus verursachen und in der Folge eine Nachgeburtshaltung und eine verzögerte Rückbildung des Uterus nach sich ziehen. Einflussfaktoren auf die Balance zwischen Pathogenität und Immunität können die Art der bakteriellen Flora im Uterus, eine Störung der Funktionalität von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN), Verabreichung von Progesteron oder Glukokortikoiden, eine frühe Anbildung eines Gelbkörpers und die Hygiene bei der Kalbung sein.

In einer neueren Untersuchung wurde bei 83 Kühen der Zusammenhang zwischen der peripartalen Energiebilanz, peripartaler Funktionalität polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN) und Erkrankungen des Uterus im Hinblick auf die Entstehung klinischer und subklinischer Endometritiden untersucht (Hammon et al., 2004). Kühe mit einer subklinischen Endometritis in der 4. Woche pp hatten im Vergleich zu gesunden Kühen im Zeitraum von einer Woche vor der Kalbung bis fünf Wochen pp eine signifikant verminderte Trockensubstanzaufnahme. Der Gehalt an freien Fettsäuren im Blut war zwei Wochen vor bis vier Wochen nach der Kalbung signifikant erhöht. Der Gehalt an Beta-Hydroxybutyrat im Blut war während der ersten 4 Wochen pp ebenfalls signifikant erhöht. Die Myeloperoxidase-Aktivität der PMN im Blut war vor der Kalbung bis zwei Wochen pp leicht herabgesetzt. Bei Kühen mit einer klinischen Endometritis in der 3. Woche pp war im Vergleich zu Kühen ohne klinische Endometritis die Myeloperoxidase- Aktivität der PMN im Blut vor der Kalbung bis

vier Wochen pp signifikant vermindert. Die Fähigkeit der PMN zur Bildung von Superoxid-Anionen war leicht herabgesetzt. Allerdings unterschieden sich die Trockensubstanzaufnahme und der Gehalt an freien Fettsäuren sowie Beta-Hydroxybutyrat im Blut nicht von Kühen ohne klinische Endometritis. Dies steht im Widerspruch zu den Befunden bei Tieren mit subklinischer Endometritis (Hammon et al., 2004). In einer anderen Studie war die Fähigkeit der PMN zur Bildung von Superoxid Anionen bei Kühen, die nach der Kalbung eine Metritis entwickelten, bereits vor der Kalbung signifikant reduziert (Cai et al., 1994). Bei Kühen mit einer Nachgeburtsverhaltung war die Fähigkeit der PMN zur Bildung von Superoxid-Anionen bis zur 6. Woche pp im Gegensatz zu Kontrolltieren ohne Nachgeburtsverhaltung signifikant reduziert (Gilbert et al., 1993a). Auch bei Altkühen ab der mindestens 4. Laktation war diese Eigenschaft der PMN vermindert (Gilbert et al., 1993b).

Es wird angenommen, dass durch erhöhte Kortisolkonzentrationen im Blut die Funktionalität der PMN beeinträchtigt werden könnte (Kehrli et al., 1989; Hussain und Daniel, 1992; Gilbert et al., 1993a; Zerbe et al., 1998; Mateus et al., 2002b). Durch erhöhte Kortisolkonzentrationen verlieren PMN die Fähigkeit, sich an die Endothelien zu binden (Zerbe et al., 2003). Die Anbindung an das Endothel ist eine Voraussetzung dafür, dass PMN aus den Gefäßen in das Gewebe austreten können. Bei erhöhten Kortisolkonzentrationen können PMN z.B. nicht in das Uteruslumen transmigrieren. Dies könnte die Entstehung von Endometritiden begünstigen (Zerbe et al., 2003). PMN, die mittels Spülung aus dem Uterus klinisch unauffälliger Kühe im Frühpuerperium gewonnen wurden, unterschieden sich phänotypisch und funktionell von PMN aus dem Blut. Für diese Differenzen sind vermutlich die Migration der PMN aus dem Blut in den Uterus und der Einfluss von Mediatorsubstanzen, wie Zytokinen und Arachidonsäuremetaboliten verantwortlich (Hoedemaker et al., 1992b; Zerbe et al., 1998).

### **2.2.2 Akute Endometritis**

Akute Entzündungen der Gebärmutter werden im Schrifttum häufig als toxische puerperale Metritis (Smith et al., 1998; Drillich et al., 2001), akute puerperale Metritis (Oltenacu et al., 1990; Gilbert und Schwark, 1992), toxische bzw. septische Metritis (Olson et al., 1986) oder akute Endometritis (De Kruif, 1999) bezeichnet. Diese Begriffe werden in der Regel synonym verwendet. Die Erkrankung tritt meist innerhalb der ersten 10 Tage nach der Kalbung auf (Sheldon und Dobson, 2004). Sheldon et al. (2006) definierten die puerperale Metritis als das Auftreten eines abnormal vergrößerten Uterus bei gleichzeitig übelriechendem, rötlich-braunen Ausfluss, einer leichten bis hochgradigen Störung des Allgemeinbefindens und einer

Rektaltemperatur von mehr als 39,5° Celsius. Zudem lässt sich bei der rektalen Palpation ein schlaffer Uterus feststellen (Smith et al., 1998; Drillich et al., 2001).

### **2.2.3 Chronische Endometritis**

Akute Endometritiden können etwa ab dem 14. Tag nach der Kalbung in eine chronische Phase übergehen. Klinische Anzeichen einer chronischen Endometritis sind eitriger Inhalt im Uterus, der als vaginaler Ausfluss in unterschiedlicher Intensität sichtbar wird. Es kann eine verzögerte Rückbildung des Uterus vorliegen. Das Allgemeinbefinden der Tiere ist dabei in der Regel ungestört (De Kruif, 1999; Sheldon et al., 2006). Unter einer Pyometra versteht man eine Ansammlung von mukopurulentem Material im Uterus während gleichzeitig ein persistierendes Corpus luteum vorliegt (Lewis, 1997). Vom histopathologischen Standpunkt ist eine Endometritis eine oberflächliche Entzündung des Endometriums, die nicht tiefer als bis in das Stratum spongiosum der Lamina propria reicht (Bondurant, 1999). Dabei kommt es zu Degeneration und Nekrose der Schleimhaut, einer Infiltration mit Entzündungszellen, einer Gefäßstauung und zu einem Ödem (Bondurant, 1999). Vom klinischen Standpunkt her definierten LeBlanc et al. (2002a) eine Endometritis durch diejenigen klinischen Symptome, die die Trächtigkeitsrate reduzieren. Sie stellten die Diagnose „klinische Endometritis“, wenn nach dem 20. Tag pp eitriger oder fauliger Ausfluss oder ein Zervixdurchmesser größer als 7,5 cm auftraten oder wenn mukopurulenter oder purulenter Ausfluss nach dem 26. Tag pp auftrat. Sheldon et al. (2006) haben vorgeschlagen, diese Definition einer klinischen Endometritis zu übernehmen, allerdings ohne den Aspekt des Zervixdurchmessers zu berücksichtigen.

Neben den in Abschnitt 2.2.1.1 erwähnten Erregern können auch Infektionen mit *Chlamydia psittaci* zu chronischen Endometritiden führen (Wittenbrink et al., 1993). Darüber hinaus kann eine unhygienische Besamung oder eine Deckinfektion eine chronische Endometritis verursachen. Deckseuchen sind die Campylobacteriose, die Trichomoniasis und die infektiöse pustulöse Vulvovaginitis (IPV). Systemische Infektionen wie Brucellose und Tuberkulose können sich u.a. auch in den Geschlechtsorganen manifestieren und so beim Deckakt übertragen werden. In Deutschland kommen diese Erkrankungen nur noch selten bis gar nicht mehr vor (Bisping und Bostedt, 1999).

### **2.3 Diagnostik von chronischen Endometritiden**

In neueren Studien wurde angegeben, dass nach der Kalbung mindestens drei Wochen vergehen sollten bis eine Untersuchung vorgenommen wird (LeBlanc et al., 2002a; LeBlanc,

2004; Falkenberg und Heuwieser, 2005; Sheldon et al., 2006). In dieser Zeit ist die Rückbildung des Uterus im Normalfall weitgehend abgeschlossen und der Lochialfluss versiegt. Bei einer früheren Untersuchung würden zu viele Tiere als erkrankt eingestuft, obwohl sie sich noch im physiologischen Rückbildungsprozess befinden. Allerdings dauert die komplette mikroskopische Rückbildung des Uterus bis zu etwa 40 Tage pp (LeBlanc, 2004). Zusammen mit adspektorisch festgestelltem Vaginalausfluss stellt die rektale Palpation des Uterus die Basis für die in der tierärztlichen Praxis durchgeführten Behandlungen von Endometritiden dar (Gilbert et al., 2005). Durch die rektale Palpation können signifikant mehr Tiere mit Endometritiden diagnostiziert werden als durch die alleinige äußere Adspektion (Drillich et al., 2002). Allerdings führte in der zitierten Studie die Behandlung der Tiere, die mittels rektaler Palpation als erkrankt identifiziert worden waren, nicht zu einer verbesserten Fruchtbarkeitsleistung der Tiere. Als Grund dafür vermuteten Drillich et al. (2002), dass auch die rektale Palpation als diagnostische Methode nicht ausreichend sensitiv war, um alle erkrankten Tiere zu identifizieren und zu behandeln. Auch andere Autoren bezeichneten die rektale Palpation als zum Teil subjektiv und nicht in der Lage, alle Tiere mit Störungen des Puerperiums zu erfassen (Miller et al., 1980; Bretzlaff, 1987; Gilbert et al., 2005). Eine genauere Untersuchungsmethode ist die Vaginoskopie (Miller et al., 1980; Dohmen et al., 1995; LeBlanc et al., 2002a). Ohne Vaginoskopie wären in einer kanadischen Studie 44% der Kühe mit chronischen Endometritiden nicht erkannt worden (LeBlanc et al., 2002a). In einer anderen Studie wurde bei 23,4% der Kühe, die nach rektaler Untersuchung gesund erschienen und anschliessend vaginoskopisch untersucht worden waren, eitrigem Ausfluss festgestellt (Raab, 2004). Es ist sinnvoll, rektale Palpation und Vaginoskopie zu kombinieren (Heuwieser et al., 2000; Knutti et al., 2000; LeBlanc et al., 2002a). Allerdings wiesen bei Kasimanickam et al. (2004) 9,1% der Kühe, die bei einer ersten vaginoskopischen Untersuchung keinerlei pathologischen Ausfluss zeigten, bei einer zweiten Untersuchung innerhalb von 24 Stunden eitrigem Ausfluss auf. Es ist auch möglich, das Vorhandensein von eitrigem Ausfluss durch eine manuelle vaginale Untersuchung mit einem sauberen Handschuh zu überprüfen. Dabei soll es nicht zu einer zusätzlichen bakteriellen Kontamination des Uterus kommen (Sheldon et al., 2002). Durch die Beurteilung von Charakter und Geruch des Ausflusses können Rückschlüsse auf die an der Entzündung beteiligten Bakterien und ihre Wachstumsdichte gezogen werden (Studer und Morrow, 1978; Dohmen et al., 1995; Huszenicza et al., 1999; Williams et al., 2005).

Die bakteriologische Untersuchung wird im Allgemeinen nicht als besonders gut geeignetes Diagnostikum angesehen (Bretzlaff, 1987). Die nachgewiesenen Bakterien sind nicht immer

ein Hinweis darauf, dass eine Behandlung des Tieres sinnvoll ist. Tatsächlich kann mittels Histopathologie eine Endometritis nachgewiesen werden, obwohl die bakteriologische Untersuchung negativ war. Auch bei Tieren mit eitrigem Ausfluss kann die bakteriologische Untersuchung negativ sein (Tischer, 1998). Von 157 Kühen bei denen mittels rektaler Palpation eine Endometritis festgestellt wurde, war nur bei 22% der Tiere die bakteriologische Untersuchung positiv (Miller et al., 1980). Bei therapieresistenten Endometritiden stellt die bakteriologische Untersuchung allerdings eine sinnvolle Ergänzung dar (Bretzlaff, 1987).

### **2.3.1 Zytologie und Histopathologie**

#### **2.3.1.1 Biopsie**

Mittels endometrialer Zytologie oder histopathologischer Beurteilung von Biopsien des Endometriums ist eine genauere Diagnose von Endometritiden möglich (Grunert, 1999). Die Biopsie kann beim Rind zur Gewinnung von Gewebeproben aus dem Uterus eingesetzt werden. Zystische Uterindrüsen, zelluläre Infiltration (durch neutrophile und eosinophile Granulozyten, Plasmazellen und Makrophagen), diffuse oder fokale lymphozytäre Infiltration und Ansammlung von Fibrozyten rund um die Uterindrüsen sind histopathologische Befunde, die mit Unfruchtbarkeit assoziiert sind (Studer und Morrow, 1978; Manspeaker et al., 1983). Eine geringe Anzahl von Leukozyten und eine leichte entzündliche Reaktion sind ohne Einfluss auf die Fruchtbarkeit (Gonzales et al., 1985). Die subjektive Beurteilung bioptisch gewonnener Gewebeproben auf Anzeichen einer Entzündung war in einer Studie von Bonnett et al. (1991a) positiv mit der anschließend bestimmten Anzahl der Entzündungszellen im Endometrium korreliert. Eine aus einem Uterushorn entnommene Biopsie war auch für das andere Uterushorn repräsentativ (Studer und Morrow, 1978; Bonnett et al., 1991a). Der Grad der entzündlichen Reaktion im Endometrium war zwischen dem Corpus uteri und den Uterushörnern nicht verschieden (Gonzales et al., 1985). Die Wahrscheinlichkeit, histopathologisch einen Anstieg der Leukozyteninfiltration nachzuweisen, war in der Nähe des Corpus uteri am höchsten (Metzner und Weiler, 1994). Die Dichte und Verteilung der Entzündungszellen war sowohl im Corpus uteri sowie dem Übergang zu den Uterushörnern als auch in den Uterushörnern gleich (Cobb und Watson, 1995). Verschiedene Autoren berichteten allerdings von einem schädlichen Effekt der Biopsie auf die Fruchtbarkeit (Miller et al., 1980; Bonnett et al., 1993).

### 2.3.1.2 Uterine Lavage und Cytobrush-Methode

Die Diagnose von chronischen und subklinischen Endometritiden beruht bei den Verfahren der endometrialen Zytologie auf dem Nachweis von Entzündungszellen, vornehmlich polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN). In einer Untersuchung wurde an 12 Schlachtkühen mittels uteriner Lavage eine Endometritis diagnostiziert. Dieses Ergebnis stimmte sehr gut mit den späteren histopathologischen Befunden überein (Gilbert und Hoffman, 1995). Für die uterine Lavage werden 20 bis 40ml einer sterilen Kochsalzlösung mittels eines Katheters in den Uterus infundiert. Nach einer kurzen Massage des Uterus wird ein Teil der Flüssigkeit über den Katheter aspiriert, in einem Probengefäß aufgefangen und anschließend zentrifugiert. Aus dem Zentrifugat wird ein dünner Ausstrich angefertigt. Dieser wird gefärbt und anschließend unter dem Mikroskop ausgewertet. Gilbert et al. (2005) bezeichneten die uterine Lavage als kostengünstige und objektive Methode, um Endometritiden zu diagnostizieren. Die Diagnose einer Endometritis erfolgte zunächst durch subjektive Beurteilung der Objektträger durch zwei unabhängige Untersucher. Zwischen den Ergebnissen der beiden Untersucher konnte eine hohe Übereinstimmung festgestellt werden. Bei einer nachträglichen Durchsicht ergab sich für die Einteilung in „Endometritis positiv oder negativ“ ein Grenzwert von etwa 5% PMN, um zu einer ähnlichen Einteilung zu kommen, wie bei der subjektiven Beurteilung der Objektträger (Gilbert et al., 2005). Auch Hammon et al. (2001) nutzten die uterine Lavage. In dieser Untersuchung galt ein Tier bei mehr als einem PMN pro high power field unter dem Mikroskop als an einer Endometritis erkrankt.

Sowohl Kasimanickam et al. (2004) als auch Raab (2004) setzten die Cytobrush-Methode erfolgreich zur Diagnostik von subklinischen Endometritiden ein. Ein kleines Bürstchen wird hierbei im Schutz eines Katheters in den Uterus eingebracht und am Endometrium entlang gerollt. Auf diese Weise lassen sich Zellen für einen zytologischen Ausstrich gewinnen. Raab (2004) zählte bei der mikroskopischen Beurteilung des Ausstrichs jeweils 300 Zellen aus, während Kasimanickam et al. (2004) nur 100 Zellen zählten. Der Grenzwert für einen gesunden Uterus in der 4. bis 5. Woche pp wurde von Kasimanickam et al. (2004) mit 18% PMN angegeben, während Raab (2004) in der 4. Woche pp schon 5% PMN im Ausstrich als Anzeichen für eine subklinische Endometritis ansah. Allerdings wählten Kasimanickam et al. (2004) für eine Untersuchung in der 6. bis 7. Woche pp den Grenzwert von 10% PMN. In der Studie von Raab (2004) wurden die zytologischen Präparate von 403 Tieren jeweils von zwei Untersuchern gezählt. Auf die zwei Gruppen (gesund, subklinische Endometritis) bezogen,



stimmten die Zählergebnisse der beiden Untersucher zu 86,6% überein. Bei 13,4 % wären die Tiere in unterschiedliche Gruppen eingeteilt worden.

Bei einem direkten Vergleich der Handhabung und der Ergebnisse von uteriner Lavage und Cytobrush-Methode wurde letztere als geeigneter beurteilt (Kasimanickam et al., 2005a). Die Cytobrush-Methode war leichter durchführbar als die uterine Lavage. Die Ergebnisse waren einheitlicher und verlässlicher. Bei der mikroskopischen Untersuchung wiesen die mittels Cytobrush-Methode gewonnenen Zellen weniger Verformungen auf. Bei einer ersten Untersuchung zwischen dem 20. bis 33. Tag pp war der Prozentsatz an gewonnenen PMN signifikant höher als bei der uterinen Lavage. Eine zweite Untersuchung 14 Tage später ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr. Bei 17% der untersuchten Tiere war es nicht möglich, Lavageflüssigkeit aus dem Uterus zurück zu gewinnen.

### **2.3.2 Ultraschall**

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Flüssigkeitsansammlungen im Uterus, die mittels Ultraschall diagnostiziert wurden, bei Tieren ohne klinische Anzeichen einer chronischen Endometritis als Anzeichen einer subklinischen Endometritis gewertet werden können (Kasimanickam et al., 2004; Lenz, 2004; Mee et al., 2004). Kasimanickam et al. (2004) und Mee et al. (2004) nutzten ein Gerät mit einem 5 MHz Linearschallkopf. Lenz (2004) untersuchte die Tiere mit einem Gerät mit einem 5 MHz Sektorschallkopf, der auch auf 7,5 MHz umgestellt werden konnte. Für die Diagnose einer subklinischen Endometritis mittels Ultraschall dient die Breite eines eventuell vorhandenen Flüssigkeitsspalt im Uteruslumen als Kriterium. Zusätzlich kann die Echogenität dieser Flüssigkeit sowie die Echostruktur des Endometriums bewertet werden. In einer Studie von Lenz (2004) wurde ein Flüssigkeitsspalt in der 4. Woche pp von mehr als 0,2 cm als Anzeichen einer subklinischen Endometritis gewertet. Bei 151 Kühen dieser Studie wurde zusätzlich eine zytologische Untersuchung mittels der Cytobrush-Methode vorgenommen. Für die zytologische Diagnose galt dabei der Grenzwert von 5% PMN. Bei 87,4% der Kühe stimmte die zytologische Diagnose mit der ultrasonographischen Diagnose überein. Mee et al. (2004) nutzten ein Punktesystem (Ultrasound reproductive tract scores), das neben der Flüssigkeit im Uterus auch die Funktionskörper auf den Ovarien mit einbezog.

### **2.3.3 Hysteroskopie**

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnose von Endometritiden ist die Hysteroskopie. Bereits vor mehr als zwanzig Jahren wurden in einer Studie die Uteri von Kühen in der postpartalen

Phase mit einem flexiblen Endoskop untersucht (Lindsay und Devine, 1983). In einer anderen Studie (Lessmann et al., 1990) wurden die vaginoskopischen, hysteroskopischen und histopathologischen Befunde an Uteri von Kühen mit Fruchtbarkeitsstörungen gegenübergestellt. Von 16 vaginoskopisch unauffälligen Tieren wiesen sieben hysteroskopisch pathologische Befunde auf. Sechs dieser Befunde konnten histopathologisch bestätigt werden. Insgesamt wiesen neun der vaginoskopisch unauffälligen Tiere histopathologische Veränderungen im Endometrium auf. Vor allem eine fleckige Rötung und eine mondkraterartige Oberfläche der Schleimhaut im Hysteroskopiebild sind als Anzeichen einer Endometritis zu werten. Das Vorhandensein von trübem und eitrigem Sekret im Hysteroskopiebild ist ebenfalls ein pathologischer Befund (Metzner et al., 1992). Die Hysteroskopie und gegebenenfalls die gleichzeitige Entnahme einer Probe der Uterusschleimhaut kann eine sinnvolle Ergänzung zur Diagnostik von Endometritiden darstellen (Metzner et al., 1992).

#### **2.4 Therapie chronischer Endometritiden**

Zur Behandlung von chronischen Endometritiden stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Dazu gehören die intrauterine Applikation von Antibiotika oder Antiseptika sowie die systemische Applikation von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ). Die Behandlung mit  $PGF_{2\alpha}$  wurde in der Literatur häufig als das Mittel der Wahl bezeichnet (Steffan et al., 1984; Paisley et al., 1986; Olson, 1996; Heuwieser et al., 2000). Allerdings ergab eine Metaanalyse über den Einsatz von  $PGF_{2\alpha}$  post partum, dass eine solche Behandlung für die Fruchtbarkeit der Tiere nur von geringem Vorteil sei (Burton und Lean, 1995).

$PGF_{2\alpha}$  bewirkt die Rückbildung eines Corpus luteum. Somit entfällt der immunsupprimierende Einfluss des Progesterons. Während der einsetzenden Brunst kontrahiert sich das Myometrium und eitriges Exsudat kann durch die geöffnete Cervix uteri abfließen. Die gesteigerte Durchblutung des Uterus während der Brunst bewirkt einen gesteigerten Zustrom an Leukozyten. Die Uterindrüsen proliferieren. Der gebildete Bruntschleim enthält zudem Immunglobuline (Dhaliwal et al., 2001). Die Verabreichung von  $PGF_{2\alpha}$  führt auch unabhängig vom Zyklusstand zu Kontraktionen des Myometriums (Rodriguez-Martinez et al., 1987; Hirsbrunner et al., 1998). Zudem wurde vermutet, dass Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  im Endometrium einen chemotaktischen Effekt auf PMN besitzt (Hoedemaker et al., 1992a).

Die intrauterine Applikation des Antibiotikums Cephapirin wurde als etwa so effektiv wie die Verabreichung von  $PGF_{2\alpha}$  beschrieben (McDougall, 2001; LeBlanc et al., 2002b; Drillich et

al., 2005a). Le Blanc et al. (2002b) verabreichten Cephapirin zwischen dem 27. und 33. Tag pp. Die Trächtigkeitsrate lag signifikant höher (63%) als bei unbehandelten Tieren. Mit PGF<sub>2α</sub> konnte hingegen keine signifikante Erhöhung der Trächtigkeitsrate erzielt werden. Die Verabreichung von PGF<sub>2α</sub> zwischen dem 20. und 26. Tag pp an Kühe mit Endometritis und ohne palpierbares Gelbkörpergewebe ging mit einer signifikant reduzierten Trächtigkeitsrate einher. Hatten die Tiere ein Corpus luteum, steigerte sich die Trächtigkeitsrate bei Tieren, die zwischen dem 27. und 33. Tag pp mit Cephapirin oder PGF<sub>2α</sub> behandelt wurden, gegenüber Tieren ohne Corpus luteum (LeBlanc, 2002b). Drillich et al. (2005a) konnten dagegen keinen Unterschied in der Fruchtbarkeitsleistung von mit Cephapirin oder PGF<sub>2α</sub> behandelten Tieren erkennen. Die Kombination von Cephapirin und PGF<sub>2α</sub> zur Behandlung von chronischen Endometritiden verbesserte die Fruchtbarkeit der Tiere nicht im Vergleich zu Tieren, die nur mit einem der beiden Präparate behandelt worden waren (Drillich et al., 2005a). In einer älteren Studie erwies sich jedoch die Abfolge, zunächst mit PGF<sub>2α</sub> und folgend mit einer intrauterinen Antibiose zu behandeln, als effektiver als eine alleinige Therapie mit PGF<sub>2α</sub> oder einer intrauterinen Antibiose (Humke und Zuber, 1982). Verschiedene Antibiotika verringerten allerdings das Phagozytosevermögen von PMN in vitro (Paape et al., 1990). In hohen Konzentrationen des Wirkstoffs, wie sie bei einer lokalen Therapie erreicht werden können, wurde die Chemotaxis von aus dem Blut gewonnenen PMN in vitro durch verschiedene Antibiotika vermindert (Jayappa und Loken, 1983). Der Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren sollte nach Möglichkeit eingeschränkt werden, um Resistenzbildungen zu vermeiden. Daher empfiehlt es sich, in der Regel einer Therapie mit PGF<sub>2α</sub> den Vorzug zu geben.

Intrauterin verabreichte Antiseptika sollen adstringierend und desinfizierend auf die Uterusschleimhaut wirken. Ihr Einsatz führt von einer Irritation des Endometriums bis hin zu einer akuten Entzündung. Es kommt zu einem massiven Einstrom von PMN, allerdings bei gleichzeitig vermindertem Phagozytosevermögen (Paisley et al., 1986). Es konnten im Vergleich zum Einsatz von PGF<sub>2α</sub> keine positiven Effekte einer solchen Behandlung auf die Fruchtbarkeit der Tiere festgestellt werden (Heuwieser et al., 2000; Knutti et al., 2000). Eine neue Therapieform ist die intrauterine Verabreichung von enzymhaltigen Präparaten (Drillich et al., 2005b). Die Enzyme Trypsin, Chymotrypsin und Papain haben proteolytische und fibrinolytische Eigenschaften. Sie waren in Untersuchungen zur Therapie von Mastitiden in der Lage, das Wachstum und die Überlebensrate von *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. und *E. coli* zu hemmen (Krüger et al., 1999). Proteolytische Enzyme sollen das Phagozytosevermögen von Makrophagen steigern (Zaremba, 2003). In einer neueren

Untersuchung wurden 416 Kühe mit chronischer Endometritis entweder mit proteolytischen Enzymen oder PGF<sub>2α</sub> behandelt. Die Fruchtbarkeitsparameter der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings waren die Konzeptionsrate und der Anteil tragender Tiere in der mit Enzymen behandelten Gruppe signifikant niedriger als in einer gesunden Kontrollgruppe. Für die mit PGF<sub>2α</sub> behandelte Gruppe war das nicht der Fall (Drillich et al., 2005b).

In der Literatur gibt es widersprüchliche Aussagen darüber, ob es überhaupt sinnvoll ist, geringgradige Endometritiden zu therapieren. Da chronische Endometritiden die Tendenz haben, zu einem großen Anteil von selbst auszuheilen, gibt es Untersuchungen darüber, ob der Therapiebeginn einen Einfluss auf die weitere Fruchtbarkeit der Tiere hat (LeBlanc et al., 2002b; Falkenberg und Heuwieser, 2005). Ergebnisse mehrerer Studie deuten darauf hin, dass leichte Endometritiden keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit der Tiere haben bzw. eine Therapie keinen Vorteil bringt (Knutti et al., 2000; LeBlanc et al., 2002a). Dies konnte in einer anderen Studie nicht bestätigt werden (Williams et al., 2005).

Andererseits konnte der negative Effekt von subklinischen Endometritiden auf die Fruchtbarkeit durch den Einsatz von sensitiven diagnostischen Methoden übereinstimmend dargelegt werden (Hammon et al., 2001; Gilbert et al., 2004; Kasimanickam et al., 2004; Lenz, 2004; Mee et al., 2004; Raab, 2004; Gilbert et al., 2005).

## **2.5 Subklinische Endometritis**

Stevens et al. (1995) vermuteten bei Kühen mit einem palpierbaren Uteruslumen, die jedoch keinen vaginalen Ausfluss zeigten, eine subklinische Endometritis. Sie nahmen an, dass dadurch die Fruchtbarkeitsleistung der Kühe eingeschränkt sein könnte (Stevens et al., 1995). Es wurde vermutet, dass durch eine Therapie von frühzeitig diagnostizierten subklinischen Endometritiden eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit vermieden werden könnte (Del Vecchio et al., 1994; Archbald et al., 1998). Allerdings stand diesen Autoren noch keine geeignete diagnostische Methode zur Verfügung.

In den letzten Jahren wurden in mehreren Studien weiterführende Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von chronischen und subklinischen Endometritiden eingesetzt. Dabei wurden die endometriale Zytologie oder Ultrasonographie angewandt wie in Kapitel 2.3.1 und 2.3.2 beschrieben (Hammon et al., 2001; Buckley et al., 2004; Gilbert et al., 2004; Kasimanickam et al., 2004; Lenz, 2004; Mee et al., 2004; Raab, 2004; Gilbert et al., 2005). Tiere mit einer subklinischen Endometritis wiesen keine klinischen Symptome einer chronischen

Endometritis auf, wie sie mittels rektaler Palpation und Vaginoskopie festgestellt werden können. Die Fruchtbarkeit der Tiere mit einer subklinischen Endometritis war im weiteren Laktationsverlauf deutlich verringert. Allerdings unterscheiden sich die oben erwähnten Studien hinsichtlich der Selektion der Tiere vor Aufnahme in die jeweilige Studie. Auch der gewählte Untersuchungszeitraum nach der Kalbung unterscheidet sich. Einen Überblick über den Aufbau verschiedener Untersuchungen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Aufbau verschiedener Studien, in denen die endometriale Zytologie oder Ultraschall zur Diagnostik von Endometritiden eingesetzt wurde

Autor	Tierzahl	Vorselektion der Studientiere	Untersuchungszeitraum
Gilbert et al. 2004	529 Kühe aus 6 Herden	Keine Angabe	3., 5., 7. Woche pp
Gilbert et al. 2005	141 Kühe aus 5 Herden	Keine Vorselektion	40. bis 60. Tag pp
Gilbert et al. 2005	22 Kühe aus einer Herde	Keine Angabe	2., 4., 6., 8. Woche pp
Hammon et al. 2001	115 Kühe aus einer Herde	Keine Angabe	54. bis 60. Tag pp
Kasimanickam et al. 2004	228 Kühe aus zwei Herden	Adspektion, rektale Palpation, Vaginoskopie	20. bis 33. Tag pp 34. bis 47. Tag pp
Lenz 2004	324 Kühe aus einer Herde	Adspektion, rektale Palpation	21. bis 27. Tag pp 35. bis 41. Tag pp
Mee et al. 2004 und Buckley et al. 2004	5734 Kühe aus 61 Herden	Keine Angabe	im mittel 57. Tag pp
Raab 2004	407 Kühe aus einer Herde	Adspektion, rektale Palpation, bei 107 Tieren zusätzlich Vaginoskopie	21. bis 27. Tag pp 35. bis 41. Tag pp

### **2.5.1 Subklinische Endometritis und Fruchtbarkeit**

In den oben erwähnten Studien wurde der negative Effekt der subklinischen Endometritis auf die Fruchtbarkeit quantifiziert. Gilbert et al. (2004 und 2005) und Kasimanickam et al. (2004) beschrieben signifikant verlängerte Gützeiten für erkrankte Tiere. Dies war unabhängig davon, ob sie die uterine Lavage, die Cytobrush-Methode oder Ultraschall zur Diagnostik heranzogen. Dieselben Autoren stellten auch einen geringeren Erstbesamungserfolg (EB-Erfolg) bei Tieren mit subklinischen Endometritiden fest. Diese Aussage wurde von Hammon et al. (2001), Lenz (2004) und Mee et al. (2004) bestätigt. Der Anteil tragender Tiere war bei Kühen mit subklinischen Endometritiden übereinstimmend in den Arbeiten mehrerer Autoren signifikant geringer als bei gesunden Tieren (Gilbert et al. 2004 und 2005, Lenz 2004, Mee et al. 2004 und Raab 2004). Kasimanickam et al. (2004) konnten in ihrer Studie eine signifikante Reduzierung der relativen Trächtigkeitsrate für Kühe mit einer subklinischen Endometritis nachweisen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Resultate verschiedener Untersuchungen.

Tabelle 2: Fruchtbarkeitskennzahlen gesunder und subklinisch erkrankter Tiere bei verschiedenen Autoren (alle Parameter  $p < 0,05$ )

Autor / Diagnostische Methode	Kennzahl	Gesund	Subklinische Endometritis	Zeitpunkt der Diagnose
Gilbert et. al. 2004	EB-Erfolg (%)	34	26	7. Woche pp
Uterine Lavage	Güstzeit (Tage)	122	158	7. Woche pp
Gilbert et al. 2005	EB-Erfolg (%)	36	11	40. bis 60.Tag pp
Uterine Lavage	Tragende (%)	89	63	40. bis 60.Tag pp
	Rastzeit (Tage)	80	101	40. bis 60.Tag pp
	Güstzeit (Tage)	118	206	40. bis 60.Tag pp
Hammon et al. 2001	EB-Erfolg (%)	69	33	54. bis 60. Tag pp
Uterine Lavage				
Kasimanickam et al. 2004	EB-Erfolg (%)	61	35	34.bis 47. Tag pp
Cytobrush und Ultraschall	Konzeptionsrate (%)	54	43	20. bis 33. Tag pp
	Güstzeit (Tage)	112	141	20. bis 33. Tag pp
Lenz 2004	EB-Erfolg (%)	66,7	45,8	21. bis 27. Tag pp
Ultraschall	Tragende (%)	100,0	85,0	21. bis 27. Tag pp
	Konzeptionsrate (%)	62,5	40,1	21. bis 27. Tag pp
Mee et al. und Buckley et al. 2004	EB-Erfolg (%)	57	51	im mittel 57. Tag pp
Ultraschall				
Raab 2004	Tragende (%)	85,9	75,5	21. bis 27. Tag pp
Cytobrush				

In der Studie von Kasimanickam et al. (2004) wurde bei einigen Tieren sowohl mittels der Cytobrush-Methode als auch mittels Ultraschall eine subklinische Endometritis diagnostiziert. Der negative Effekt der subklinischen Endometritis auf die Fruchtbarkeit dieser Tiere war ausgeprägter als bei Tieren, die nur mit einer der beiden Methoden als erkrankt erkannt worden waren. Gilbert et al. (2004) konnten nur einen geringen Effekt der subklinischen Endometritis auf die nachfolgende Fruchtbarkeit bei den Tieren feststellen, die sie in der 3. und 5. Woche pp untersucht hatten. Tiere, bei denen sie in der 7. Woche pp eine subklinische



Endometritis diagnostiziert hatten, wiesen dagegen einen signifikant erniedrigten Erstbesamungserfolg und eine signifikant verlängerte Günstzeit auf. In einer Studie von Stolla et al. (1991) wurden Uterustupferproben von 100 Kühen, die bereits zweimal erfolglos besamt worden waren, für die gleichzeitige bakteriologische und zytologische Untersuchung entnommen. Die zytologische Untersuchung der Uterustupferproben ergab keinen Hinweis darauf, dass eine klinisch inapparente Endometritis die Ursache für die sogenannte symptomlose Sterilität sein könnte. Die Kühe wiesen sowohl rektal als auch vaginoskopisch keine pathologischen Veränderungen auf (Stolla et al., 1991). In einer älteren Studie wurde bei 65 Kühen 14 Tage vor der ersten Besamung eine bakteriologische und bei 68 Kühen eine histologische Untersuchung vorgenommen. Bei nur 12,5% (3/24) der später unfruchtbaren Tiere konnten zum Untersuchungszeitpunkt pathogene Bakterien und bei 25,9% (7/27) eine Endometritis nachgewiesen werden. Allerdings traten signifikant mehr Endometritiden bei Tieren auf, die erst aus der zweiten oder dritten Besamung tragend wurden. Bei fast allen diesen Tieren war bereits im Puerperium eine Infektion mit *Arcanobacterium pyogenes* nachgewiesen worden (Griffin et al., 1974b).

### **2.5.2 Prävalenz subklinischer Endometritiden**

Die Prävalenz subklinischer Endometritiden ist in verschiedenen Herden unterschiedlich beschrieben worden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sowohl der Untersuchungszeitpunkt als auch die Untersuchungsmethode in den Studien nicht gleich waren. Eine Übersicht über die Prävalenzen subklinischer Endometritiden in verschiedenen Studien gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Prävalenzen subklinischer Endometritiden in verschiedenen Studien

Autor	Prävalenz	Untersuchungszeitraum	Diagnostische Methode
Gilbert et al. 2004	25%-64% im Mittel 54%	7. Woche pp	Uterine Lavage
Gilbert et al. 2005	37%-74% im Mittel 53%	40. bis 60. Tag pp	Uterine Lavage
Hammon et al. 2001	52%	54. bis 60. Tag pp	Uterine Lavage
Kasimanickam et al. 2004	45%	20. bis 33. Tag pp	Cytobrush
	41%	34. bis 47. Tag pp	
Lenz 2004	91%	21. bis 27. Tag pp	Ultraschall
	87%	35. bis 41.Tag pp	
Raab 2004	41%	21. bis 27. Tag pp	Cytobrush
	16%	35. bis 41.Tag pp	

Von Gilbert et al. (2005) wurden 22 Kühe mittels uteriner Lavage in der 2., 4., 6. und 8. Woche pp untersucht. Die Prävalenz der zytologisch diagnostizierten Endometritiden lag in der 2. Woche pp bei 100% und sank dann über 89% in der 4. Woche, 58% in der 6. Woche auf 41% in der 8. Woche pp.

## 2.6 Therapie subklinischer Endometritiden

Kasimanickam et al. (2005b) behandelten 97 Kühe mit einer subklinischen Endometritis zwischen dem 20. bis 33. Tag pp einmalig mit dem PGF<sub>2α</sub>-Analogon Cloprostenol, intrauterin mit Cephapirin oder gar nicht (Kontrolle). Auch 118 Kühe, die nach einer Untersuchung mittels der Cytobrush-Methode als gesund galten, wurden nach diesem Schema behandelt. Bei den Tieren mit einer subklinischen Endometritis wurde durch die Behandlung mit PGF<sub>2α</sub> oder Cephapirin gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Trächtigkeitsrate (Erhöhung um 70% bzw. 89%) und eine signifikant verkürzte Günstzeit erzielt (125 Tage bzw. 115 Tage vs. 203 Tage). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Bei den gesunden Kühen hatte im Vergleich zu den

unbehandelt gebliebenen gesunden Kühen die Behandlung keinerlei Einfluss auf die erhobenen Fruchtbarkeitsparameter. Behandelte gesunde Kühe und Kühe mit einer behandelten subklinischen Endometritis wurden zusätzlich gemeinsam ausgewertet. Trächtigkeitsrate und Erstbesamungserfolg waren gegenüber den unbehandelten Kühen signifikant erhöht. Die Trächtigkeitsrate lag bei der Behandlung mit PGF<sub>2α</sub> um 63% höher und bei der Behandlung mit Cephapirin um 62 % höher. Der Erstbesamungserfolg lag bei 49% bzw. 42% vs. 27%. Die Günstzeit war signifikant verkürzt. Sie betrug für beide Behandlungen 106 Tage gegenüber 132 Tagen bei Tieren ohne eine Behandlung (Kasimanickam et al., 2005b).

Die verbesserte Fruchtbarkeit von Kühen mit einer behandelten subklinischen Endometritis konnte von Gilbert et. al. (2004) jedoch nicht bestätigt werden. In dieser Studie zeigten Tiere, denen PGF<sub>2α</sub> verabreicht wurde, gegenüber einer intramuskulär mit steriler Kochsalzlösung behandelten Kontrollgruppe keine bessere Fruchtbarkeitsleistung. Die Heilungsrate zwischen der 3. und der 7. Woche pp war für die mit PGF<sub>2α</sub> behandelte Gruppe und für die Kontrollgruppe gleich. Unter Berücksichtigung der Laktationsnummer bestanden allerdings gewisse Unterschiede. So hatten multipare Tiere in der Behandlungsgruppe einen signifikant höheren Erstbesamungserfolg und eine kürzere Günstzeit als unbehandelte Kontrolltiere der gleichen Altersgruppe. Für Erstkalbinnen konnten diese Unterschiede nicht festgestellt werden.

In einer Studie von Buckley et al. (2004) wurden Kühe, bei denen kurz vor der ersten Besamung mittels Ultraschall eine kleine Flüssigkeitsansammlung im Uteruslumen gesehen wurde, einem nicht näher charakterisierten "washout" und einer Behandlung mit PGF<sub>2α</sub> unterzogen. Im Vergleich mit unbehandelt gebliebenen Tieren mit denselben Befunden senkte die Behandlung den Erstbesamungserfolg leicht. Ein höherer Erstbesamungserfolg konnte durch eine Behandlung nur bei Tieren erzielt werden, deren Uterus zusätzlich zur Flüssigkeitsansammlung noch nicht vollständig zurückgebildet war oder bei denen eine Pyometra diagnostiziert worden war. Als Vergleich dienten Tiere mit denselben Befunden, die nicht behandelt worden waren (Buckley et al., 2004).

In einer älteren Untersuchung an 397 Kühen, die wenigstens dreimal erfolglos besamt worden waren, wurde eine subklinische uterine Infektion vermutet (Gupta et al., 1983). Alle Tiere waren zyklisch und wiesen sonst keine durch rektale Palpation wahrnehmbaren Veränderungen der Genitalorgane auf. Sie wurden 24 Stunden nach einer Besamung mit Lugolscher Lösung, einer Kombination aus Penicillin und Streptomycin oder einer

Kombination aus verschiedenen Antibiotika und Kortikosteroiden behandelt oder blieben unbehandelt. Die Tiere verteilten sich allerdings ungleichmäßig auf die Behandlungsgruppen. Es wurden signifikant weniger Tiere, die mit der Kombination aus Antibiotika und Kortikosteroiden behandelt worden waren, aus dieser Besamung tragend. Zwischen den anderen Behandlungsgruppen und der unbehandelten Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine intrauterine Behandlung nach der Besamung entweder keine oder sogar nachteilige Effekte auf die Fruchtbarkeit der behandelten Tiere hatte (Paisley et al., 1986; Stolla et al., 1991).

## **2.7 Entzündungszellen im Verlauf des Zyklus**

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass die Widerstandsfähigkeit des Uterus gegenüber einer Infektion während der Follikelphase im Gegensatz zur Lutealphase erhöht ist (Rowson et al., 1953). Die Phagozytose durch polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) ist einer der wichtigsten unspezifischen Abwehrmechanismen des Uterus. Deshalb wurde versucht, die erhöhte Resistenz des Uterus in der Follikelphase mit einem verstärkten Auftreten von PMN im Endometrium bzw. mit Funktionsänderungen der PMN in Abhängigkeit des hormonellen Status zu erklären.

In einer älteren Studie wurden von 116 geschlechtsgesunden Kühen Biopsien entnommen (Skjerven, 1956). Dies erfolgte innerhalb einer Periode von 25 Tagen vor bis 13 Tagen nach einer erfolgreichen Erst- oder Zweitbesamung. PMN kamen am zahlreichsten vor, wenn sich die Tiere zwischen Tag 20 und Tag 3 des Zyklus befanden. Sie waren vorwiegend subepithelial und periglandulär angeordnet. An anderen Tagen des Zyklus kamen fast keine PMN im Endometrium vor. In einer anderen Studie wurden 46 Uteri von geschlachteten Färsen histologisch untersucht. Im Östrus und Postöstrus wurden PMN intra- und subepithelial nachgewiesen (Boos, 1981).

In späteren Studien wurde die uterine Lavage genutzt, um Zellen aus dem Uteruslumen zu gewinnen. Zwei Tage post ovulationem waren bis zu 70% der gewonnenen Zellen PMN. Zwischen dem 3. und 8. Tag post ovulationem waren nur noch 4 bis 10% der gewonnenen Zellen PMN. Allerdings wurden in der zitierten Studie nur 4 Kühe untersucht (Klucinski et al., 1990). In einer anderen Untersuchung handelte es sich bei Spülungen von 21 Färsen acht Stunden nach beobachteter Brunst nur bei 2,7% der gewonnenen Zellen um PMN (Butt et al., 1991). Von den von Raab (2004) mit der Cytobrush-Methode untersuchten Kühen befanden sich 39 Tiere im Östrus. Bei 71,8% dieser Tiere wurden weniger als 5% PMN gefunden.

In mehreren Studien wurde Auster-Glykogen als chemotaktischer Stimulus für die Einwanderung von Leukozyten in den Uterus genutzt (Anderson et al., 1985; Lander Chacin et al., 1990; Subandrio und Noakes, 1992; Subandrio et al., 2000). Auster-Glykogen wurde in einer Studie von Lander Chacin et al. (1990) bei acht Kühen entweder im Östrus oder zehn Tage später verabreicht. Die Gesamtzahl der PMN, die 15 Stunden nach Infusion von Auster-Glykogen mittels Spülung gewonnen wurden, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Auch die Fähigkeit der PMN zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies wurde nicht vom Zyklusstadium beeinflusst. Eine weitere Studie zeigte, dass das Phagozytosevermögen der PMN unabhängig vom Zyklus war (Anderson et al., 1985). Subandrio und Noakes (1992) gewannen sogar signifikant weniger PMN während des Östrus als während des Diöstrus. Sie vermuteten daher, dass auch andere Mechanismen als die Phagozytose eine Rolle in der uterinen Abwehr während des Östrus spielen könnten. In einer neueren Studie konnte zudem kein Einfluss des Zyklusstadiums auf verschiedene PMN-Funktionen festgestellt werden. Diese Funktionen wurden sowohl bei PMN aus dem Uterus als auch bei PMN aus dem Blut getestet (Subandrio et al., 2000). Die Fähigkeit von PMN aus dem Blut, Bakterien abzutöten, war nicht durch das Zyklusstadium beeinflusst, in dem die Blutproben genommen worden waren (Watson, 1985). In Gegenwart von Uterussekret, das in der Follikelphase gewonnen worden war, war diese Fähigkeit allerdings signifikant erhöht. Als Ursache hierfür vermutete Watson (1985) eine verminderte Konzentration von Immunglobulinen und anderen nicht zellulären Bestandteilen im Uterussekret der Lutealphase. In der Literatur wurden außer einem erhöhten Gehalt an Immunglobulin A fast ausschließlich immunsuppressive Wirkungen des Progesterons am Uterus beschrieben (Scheibl und Zerbe, 2000). Zu den in der Literatur beschriebenen Wirkungen des Progesterons gehören eine Reduktion der Einwanderung von PMN in den graviden Uterus, Persistenz von Bakterien oder Transplantaten, Bildung immunsuppressiver uteriner Milchproteine und eine Hemmung der ungerichteten Migration von PMN (Scheibl und Zerbe, 2000).

Lymphozyten konnten in allen Zyklusphasen im Endometrium nachgewiesen werden (Skjerven, 1956; Boos, 1981). In einer immunhistochemischen Studie an Uteri von 34 Färsen traten T-Lymphozyten und Zellen, die Rezeptoren des Major Histocompatibility Complex II (MHC II) exprimieren, in deutlich größerer Zahl während der Follikelphase auf (Cobb und Watson, 1995).

## 2.8 Bestimmung des Progesterons im Serum

Die Bestimmung der Konzentration von Progesteron im Serum oder in der Milch dient beim Rind dem Nachweis von produktivem Gelbkörpergewebe. Die Messung kann radioimmunologisch (RIA) oder enzymimmunologisch (EIA) erfolgen (Hoffmann et al., 1973; Hoedemaker et al., 1984; Kubasik et al., 1984). Die Freisetzung von Progesteron aus dem Gelbkörpergewebe erfolgt pulsatil. Die Konzentration des Serum-Progesterons kann deshalb innerhalb von 12 Stunden erheblichen Schwankungen ausgesetzt sein. Da in der Gelbkörperphase bestimmte Basiswerte in der Regel nicht unterschritten werden-wahrscheinlich unter Mitwirkung des „Progesterondepots“ des Körperfetts- kann erfahrungsgemäß trotzdem anhand von Einzelproben auf den Zyklusstand geschlossen werden (Hoedemaker et al., 1984). Bei einem Gehalt von mehr als 1,0 ng Progesteron pro ml Serum wurde von vielen Autoren auf das Vorhandensein eines endokrin aktiven Gelbkörpers geschlossen (Dohmen et al., 1995; Janowski et al., 1998; Mateus et al., 2002a; Veronesi et al., 2002; Feldmann et al., 2005).

Im Durchschnitt wird der erste signifikante Anstieg des Progesterons bei den heutigen Hochleistungsmilchkühen am 37. Tag nach der Kalbung beobachtet (Opsomer et al., 1998). Eine uterine Infektion ist ein Risikofaktor für einen verzögert einsetzenden Zyklus (Opsomer et al., 2000). Kühe mit einer klinischen Endometritis wiesen im Vergleich zu Kühen ohne Endometritis u.a. eine Verzögerung des ersten Progesteronanstiegs pp auf (Janowski et al., 1998). Die Konzentration des Progesterons in der Milch gesunder und subklinisch an einer Endometritis erkrankter Kühe wurde von Raab (2004) am 21. bis 27. Tag pp bestimmt. Der Anteil an Kühen mit einem Progesteronwert von mehr als 5 ng pro ml Milch war in der Klasse der gesunden Kühe signifikant höher, als in der Klasse der erkrankten Tiere (47,0% vs. 27,0%). Die Konzentration des Progesterons in einer Blutprobe, die zwischen dem 22. und 28. Tag pp genommen worden war, unterschied sich hingegen bei Kühen mit einer klinischen Endometritis im Vergleich zu Kühen ohne Endometritis nicht signifikant (Tenhagen et al., 2000).