

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Einteilung der Endometritiden

Bei einer Endometritis handelt es sich um eine Entzündung des Endometriums des Uterus, die mit einer Infektion durch pathogene Bakterien verbunden ist (Kinsel, 1996; Bondurant, 1999; LeBlanc et al., 2002a). Bei einer Metritis erstreckt sich die Entzündung auf Peri-, Myo- und Endometrium des Uterus (Sheldon und Dobson, 2004). Viele Autoren fassen unter dem Begriff Metritis in ihren Veröffentlichungen die Erkrankungen Metritis, Endometritis und Pyometra zusammen, was eine objektive und vergleichende Beurteilung der vorgestellten Studien und Ergebnisse erschwert (Sandals et al., 1979; Erb et al., 1985; Oltenacu et al., 1990; Callahan und Horstman, 1993; Lowder, 1993). Klinisch lassen sich akute und chronische Endometritiden unterscheiden. Die subklinische Endometritis stellt ein Form der chronischen Endometritis dar (Berchtold, 1982).

#### 2.1.1 Akute Metritis

Tiere mit akuter Metritis weisen einen vergrößerten Uterus und wässrigen, übel riechenden rötlich-braunen Ausfluss auf. Hinzu kommen Störungen des Allgemeinbefindens und Fieber (Paisley et al., 1986; Smith et al., 1998; Drillich et al., 2001; Sheldon et al., 2006).

Histologisch sind alle Schichten der Uteruswand von dem Entzündungsgeschehen betroffen (Bondurant, 1999). Die akute Endometritis, häufig auch als toxische puerperale Metritis (Smith et al., 1998; Drillich et al., 2001) oder septische Metritis (Montes und Pugh, 1993) bezeichnet, tritt in den ersten Tagen nach der Kalbung auf. Im Schrifttum wird die Temperaturgrenze für Fieber unterschiedlich angegeben. So variieren die Grenzen für eine Temperatur, die als Fieber angesehen wird von 39,3 °C (Smith et al., 1998) über 39,5 °C (Stevens et al., 1995; Drillich et al., 2001; Risco und Hernandez, 2003; Chenault et al., 2004) bis 39,7 °C (Dinsmore et al., 1996; Overton et al., 2003; Sheldon et al., 2004). Als weitere Symptome der akuten Endometritis können verminderte Futteraufnahme und herabgesetzte Milchleistung auftreten (Montes und Pugh, 1993; Smith et al., 1998). Die Störungen des Allgemeinbefindens nehmen bis zum 10. Tag postpartum ab. Die akute Endometritis geht häufig in eine chronische Form über (de Kruif, 1994; Drillich et al., 2001).

### **2.1.2 Chronische Endometritis**

Tiere weisen eine chronische Endometritis auf, wenn sie im Uterus entweder nach dem 21. Tag pp. eitrigen Schleim (> 50 % Eiter) oder nach dem 26. Tag pp. schleimig- eitrigem Ausfluss (ca. 50 % Eiter und 50 % Schleim) zeigen (Sheldon et al., 2006). Ein Durchmesser des Uterus von über 7,5 cm nach dem 20. Tag pp. ist für LeBlanc et al. (2002a) ein zusätzlicher Hinweis auf eine Endometritis. Häufig entstehen chronische Entzündungsformen aus akuten Metritiden. Um den 14. Tag nach der Geburt ändert sich die Qualität des Ausflusses aus dem Uterus. Dieser nimmt meist eitrigem Charakter an. Als Reaktion auf die Entzündung kommt es zu einem Anstieg der Leukozyten im Uterus. Die Involution des Uterus ist verzögert (de Kruif, 1994; Dohmen et al., 1995; Drillich et al., 2001). Zerfallsprodukte der eingewanderten Entzündungszellen können die Entzündung des Endometriums auch dann noch unterhalten, wenn die verursachenden Keime bereits neutralisiert sind (Busch und Willer, 1986).

### **2.1.3 Subklinische Endometritis**

Bei einer subklinischen Endometritis zeigen die Tiere keinen pathologischen Ausfluss oder sonstige klinische Krankheitssymptome. In zytologischen Proben lässt sich bei einer subklinischen Endometritis eine erhöhte Anzahl von Entzündungszellen nachweisen. Ein Anteil von mehr als 18 % neutrophilen Granulozyten nach dem 21. Tag pp. beziehungsweise von mehr als 10 % nach dem 34. Tag pp. sind ein Indiz für eine subklinische Endometritis (Sheldon et al., 2006). In einer anderen Arbeit wird von einer subklinischen Endometritis gesprochen, wenn der Anteil der neutrophilen Granulozyten im Zellabstrich über 5 % liegt (Raab, 2004). Die Kühe weisen Flüssigkeit im Lumen des Uterus auf (Stevens et al., 1995). Diese kann mittels Ultrasonographie diagnostiziert werden (Lenz et al., 2003; Kasimanickam et al., 2004; Lenz, 2004). Trotz fehlender klinischer Symptome haben subklinische Endometritiden einen negativen Effekt auf die Fruchtbarkeitsleistung von Milchkühen (Kasimanickam et al., 2004; Lenz, 2004; Raab, 2004).

## **2.2 Ursachen für die Entstehung von Endometritiden**

Die Entstehung von Endometritiden kann durch unterschiedliche Faktoren begünstigt werden, welche zum Teil schon vor der Geburt bestehen. Zu diesen Faktoren zählen Zwillingsträchtigkeiten, Milchabfall vor dem Trockenstellen, zu hohes Körpergewicht der Kuh vor der Geburt, Entzündungen und Ödeme der Plazenta (Bouters und Vandeplassche,

1977; Montes und Pugh, 1993). Eine besonders kritische Phase für die Entstehung von Endometritiden bei Milchkühen ist der Zeitraum der Geburt und des Puerperiums. Zu diesem Zeitpunkt sind Scheide und Zervix des Uterus nicht vollständig geschlossen. Spätaborte, eine verlängerte Trächtigkeitsdauer, unzureichende Stallhygiene oder Totgeburten begünstigen eine starke Infektion mit pathogenen Keimen (de Kruif, 1994). Während der Geburt begünstigen Maßnahmen im Rahmen der Geburtshilfe (Zughilfe, Kaiserschnitt, Fetotomie) die Entstehung einer Endometritis. Treten im Puerperium Komplikationen wie Nachgeburtsverhaltung, Milchfieber, Ketose oder Labmagenverlagerung auf, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Tier eine Endometritis entwickelt (Bouters und Vandeplassche, 1977; Lowder, 1993; Montes und Pugh, 1993; de Kruif, 1994; Sheldon und Dobson, 2004). Nach der Geburt lassen sich verschiedene anaerobe und aerobe, gram-positive und gram-negative Bakterien aus dem Uterus isolieren. Zu diesen zählen *Arcanobacterium pyogenes*, *Bacillus* spp., *Bacteroides melaninogenicus*, *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Listeria* spp., *Micrococcus* spp., *Pasteurella* spp., *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus aureus* (Miller et al., 1980; Steffan et al., 1984b; Olson et al., 1986; McDougall, 2001; Sheldon et al., 2004). Eine Infektion mit *Chlamydia psittaci* kann ebenfalls zu einer chronischen Endometritis führen (Wittenbrink et al., 1983; Wehrend et al., 2005). Von den genannten Bakterien haben *Arcanobacterium pyogenes*, *Bacteroides melaninogenicus* und *Fusobacterium necrophorum* den größten pathogenen Effekt auf den Uterus und die Fruchtbarkeitsleistung der Kühe (Olson, 1996; Bondurant, 1999; McDougall, 2001). Der positive Nachweis von Bakterien ist allerdings nur ein Hinweis für eine Infektion und nicht pathognomonisch für eine Endometritis (Bretzlaff, 1987; Lewis, 1997). Auch nach Abschluß des Puerperiums kann es zum Auftreten von Endometritiden kommen. In seltenen Fällen kann dies durch die künstliche Besamung erfolgen, wenn dabei Keime eingebracht werden. Venerische Infektionen (*Tritrichomonas fetus*, *Campylobacter fetus* ssp. und Bovines Herpesvirus-1) und systemische Infektionen (Tuberkulose und Brucellose) können beim Deckakt im Natursprung auch durch den Bullen übertragen werden (Bisping und Bostedt, 1999). Deckseuchen kommen in Deutschland nur noch sporadisch vor.

### 2.3 Methoden zur Diagnostik von chronischen Endometritiden

Die Adspektion von Schwanz, Vulva und Perineum stellt die einfachste aber auch am wenigsten sensitive Methode zur Erkennung von chronischen Endometritiden dar. Hierbei wird auf Sekretspuren an Schwanz, Sitzbeinhöcker und langer Sitzbeinmuskulatur geachtet. Man erkennt mittels Adspektion im Vergleich zu genaueren Untersuchungsmethoden nur knapp die Hälfte aller erkrankten Tiere (Dohmen et al., 1995; Drillich et al., 2002). Bei der Studie von Drillich et al. (2002) wurden die Tiere im Liegen systematisch adspektorisch untersucht. Da eine solche systematische Untersuchung in der Praxis nur selten gründlich durchgeführt werden dürfte, wären dort vermutlich noch geringere Werte zu erwarten. Als Kontrolluntersuchung wurde zusätzlich zur rektalen Untersuchung eine Vaginoskopie durchgeführt.

Die rektale Untersuchung wird in der Praxis am häufigsten zur Diagnose von chronischen Endometritiden verwandt (Gilbert et al., 2005). Bei der rektalen Untersuchung achtet der Untersucher auf Ausfluss aus der Scheide. Etwaiger Inhalt lässt sich palpieren und eventuell aus dem Uterus oder der Scheide massieren. Der Untersucher muss hierbei nur einen geringen zeitlichen und logistischen Aufwand betreiben. Die rektale Untersuchung birgt aber auch das Risiko, einen gewissen Teil der erkrankten Tiere zu übersehen, wenn keine zusätzliche vaginoskopische Untersuchung erfolgt (LeBlanc et al., 2002a). In einer Studie wurde der Durchmesser der Zervix zur Diagnose von chronischen Endometritiden zu Hilfe genommen (LeBlanc et al., 2002a). Für die Autoren lag eine Erkrankung vor, wenn die Tiere bei der rektalen Untersuchung vor dem 26. Tag pp. eitrigem Ausfluss oder einen Zervixdurchmesser von mehr als 7,5 cm aufwiesen. Ab dem 26. Tag pp. wurde bei schleimig- eitrigem Ausfluss von einer chronischen Endometritis gesprochen. LeBlanc et al. (2002a) wählen eine Definition für die chronische Endometritis, die die Vorhersage einer verringerten Fruchtbarkeit erlaubt. Bei der rektalen Untersuchung kann es zu falsch positiven Diagnosen kommen, wenn schleimig - eitrigem Ausfluss nicht aus dem Uterus, sondern aus Vestibulum und Scheide stammt (Lotthammer, 1984). In vielen wissenschaftlichen Studien zu Endometritiden wurde deshalb zusätzlich zur rektalen Untersuchung noch eine Vaginoskopie durchgeführt (Thurmond et al., 1993; Dohmen et al., 1995; Olson, 1996; Brooks, 2000; Heuwieser et al., 2000; Knutti et al., 2000; LeBlanc et al., 2002a).

Als weiterführende Maßnahmen stehen die bakteriologische Untersuchung, die Ultrasonographie und die Zytologie zur Verfügung. Die bakteriologische Untersuchung (BU) findet in der Praxis nur selten Anwendung. Dieses liegt an den hohen Kosten und dem zeitlichen Aufwand zur Gewinnung von Uteruskulturen (Olson, 1996). Zum Zeitpunkt des

Auftretens von chronischen Endometritiden kann die bakteriologische Untersuchung negativ sein (Brauner, 1993; Tischer, 1998a). Die bakteriologische Untersuchung sollte eher in Zweifelsfällen zur Anwendung kommen (Olson, 1996; de Kruif, 1999).

Die Zytologie mittels Cytobrush oder Lavage ist eine sensitive Diagnostikmethode, sie ermöglicht den Nachweis von Entzündungszellen im Uterus. Somit können sogar subklinische Endometritiden diagnostiziert werden (Kasimanickam et al., 2004; Raab, 2004; Gilbert et al., 2005). Gleiches gilt für die die Ultrasonographie, die ebenfalls ein sehr genaues Diagnoseverfahren darstellt (Kasimanickam et al., 2004; Lenz, 2004). Für die Diagnose dient hierbei die Breite eines eventuell vorhandenen Flüssigkeitsspaltes als Kriterium. Zusätzlich kann die Echogenität der Flüssigkeit sowie die Echostruktur des Endometriums beurteilt werden (Lenz, 2004).

### **2.3.1 Einteilung der Schweregrade chronischer Endometritiden**

Chronische Endometritiden lassen sich nach folgendem Schlüssel einteilen (Berchtold, 1982; Lotthammer, 1984; Sheldon und Noakes, 1998; Williams et al., 2005):

Endometritis 1. Grades, katharrhalische Endometritis, Endometritis catharrhalis: Exsudative Vorgänge und Sekretion dominieren das Abwehrgeschehen, es kommt zu schleimigem Ausfluss aus der Zervix, in leichten Fällen nur während der Brunst (rauchiger Schleim).

Vaginoskopisch ist ein Ausfluss manchmal nur im Interöstrus oder intermittierend sichtbar.

Endometritis 2. Grades, katharrhalisch-eitrige Endometritis, Endometritis mucopurulenta: Der zelluläre Anteil in den Exsudaten nimmt zu (neutrophile Granulozyten). Ausfluss tritt auch im Interöstrus auf, oft als getrübbes Sekret mit streifigen oder flockigen eitrigen Beimengungen.

Endometritis 3. Grades, eitrige Endometritis, Endometritis purulenta: Sie ist gekennzeichnet durch hochgradige Entzündungserscheinungen mit rein eitrigem Sekreten. Ein Ausfluss ist täglich in unterschiedlichen Mengen zu beobachten. Der Durchmesser der Zervix ist oft vergrößert. Eine bakteriologische Untersuchung fällt häufig negativ aus oder ergibt einen unspezifischen Keimgehalt.

Endometritis 4. Grades, Pyometra: Die Pyometra (Eiteransammlung im Uterus) ist eine Form der chronischen Endometritis. Sie entsteht aus einer eitrigem Endometritis, wenn sich das Corpus luteum nicht zurückbildet. Im Uterus sammeln sich oft beträchtliche Mengen Eiter an, die durch die meist fehlende Zyklizität nicht entleert werden. Der Uterus ist vergrößert, die Uteruswand dünn. Das Allgemeinbefinden ist in der Regel nicht oder nur geringgradig beeinträchtigt.

## **2.4 Prävalenz chronischer Endometritiden**

Im Schrifttum reichen die Angaben über die Prävalenz von Endometritiden von 2,3 % bis 61,6 % (Tabelle 1). Als Erklärung für diese Spanne lassen sich mehrere Gründe anführen. Die oft nicht einheitliche Verwendung des Begriffes Endometritis, die unterschiedlich sensitiven Diagnoseverfahren und die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte sind mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse. Hinzu kommen betriebs- bzw. managementbedingte Faktoren (Geburtshilfe, Fütterung, Stallhygiene), die einen erheblichen Einfluss auf das Auftreten von Endometritiden haben (Montes und Pugh, 1993; Tischer, 1998a).

Tabelle 1: Prävalenz von chronischen Endometritiden in Milchviehbetrieben

Autor	Untersuchungszeitraum	Tierzahl	Diagnoseverfahren	Prävalenz
Bartlett et al. (1986)	21.-45. Tag pp.	3773	RP	18,0 %
Metzner et al. (1993)	14.-41. Tag pp.	879	RP und AS, VU nur bei Verdacht	25,0 %
Etherington et al. (1996)	21.- 28. Tag pp.	1074	K.A	2,3 %
Tenhagen und Heuwieser (1999)	15.-21 Tag pp.	504	RP	37,5 %
Heuwieser et al. (2000)	22.-28. Tag pp.	542	RP und VU	34,0 %
Knutti et al. (2000)	≥21. Tag pp.	6598	RP und VU	14,4 %
Tenhagen et al. (2000)	14.-20. Tag pp.	528	RP	53,4 %
Tischer et al. (2000)	22.-28. Tag p.p.	542	RP und VU	34,0 %
McDougall (2001)	>13. Tag pp.	690	AS	14,6 %
Drillich et al. (2002)	20.-26. Tag p.p.	601	AS und RP	33,3 %
LeBlanc et al. (2002b)	20.-33. Tag pp.	1865	AS, RP und VU	16,9 %
Kim et al. (2003)	28. Tag pp.	320	RP	36,6 %
Drillich et al. (2005a)	21.-27. Tag pp.	543	AS und RP	31,9 %
Drillich et al (2005b)	21.-27. Tag pp.	1115	AS und RP	37,3 %

KA = keine Angaben; AS = Adspektion; RP = rektale Palpation; VU= vaginoskopische Untersuchung; ZY = Zytologische Untersuchung

## 2.5 Folgen von chronischen Endometritiden

Die finanziellen Verluste, die den Milchviehhaltern durch chronische Endometritiden entstehen, sind erheblich. Sie setzen sich aus Behandlungskosten, verlängerten Gützeiten der Tiere, vermindertem Erstbesamungserfolg, schlechteren Konzeptionsraten und der zunehmenden Zahl der wegen mangelnder Fruchtbarkeit geschlachteten Kühe zusammen (Bartlett et al., 1986; Sheldon und Noakes, 1998; Tenhagen et al., 1998; Gilbert et al., 2005). In einer Meta - Analyse fassen Fourichon et al. (2000) die Folgen von chronischen Endometritiden (95 % Konfidenz Intervall) zusammen. Demnach verlängert sich durch Endometritiden die Zeit bis zur ersten Brunst der Kühe um 8,3 Tage, bis zur ersten Besamung um 12,4 Tage und bis zur Konzeption um 15,3 Tage. Die Autoren berichten von einer Minderung des Erstbesamungserfolges um 28,7 Prozentpunkte. Ähnliche Ergebnisse hatte eine Studie von Kim et Kang (2003). Hier waren bei Kühen mit chronischen Endometritiden die Rastzeit um 23,0 Tage und die Gützeit um 36,0 Tage verlängert. Der Erstbesamungserfolg war um 15 Prozentpunkte vermindert. In geringerem Maße wird auch die Milchleistung erkrankter Kühe negativ beeinflusst (Sheldon und Noakes, 1998). Die Behandlungskosten bei chronischer Endometritis liegen im Durchschnitt bei 11 £ (Sheldon und Noakes, 1998). Die finanziellen Verluste pro erkranktem Tier und Laktation schwanken zwischen 22,93- 218,45 DM pro Tier und sind von der Therapieform abhängig (Tenhagen et al., 1998). Andere Autoren beziffern die finanziellen Verluste pro Laktation mit 71 £ (Sheldon und Noakes, 1998), 106 \$ (Bartlett et al., 1986) und 142,7 £ pro Tier (Esslemont und Peeler, 1993). Schwerwiegende Kostenfaktoren sind nach Esslemont und Peeler (1993) verlängerte Gützeiten (54£), eine verminderte Milchleistung (42 £) und eine erhöhte Remontierungsrate (23 £).

## 2.6 Therapie von chronischen Endometritiden

Die ideale Therapie der chronischen Endometritis sollte verschiedene Kriterien erfüllen. Bakterielle Infektionen des Uterus müssen eliminiert und die Involution des Uterus gefördert werden. Weiterhin dürfen die lokalen Abwehrmechanismen des Uterus nicht geschädigt werden. Die Leistungsfähigkeit der Kühe soll möglichst schnell wieder hergestellt sein, dieses würde sich positiv auf die Fruchtbarkeit auswirken. Milch und Fleisch behandelter Tiere sollten durch das eingesetzte Medikament nicht für den menschlichen Verzehr unbrauchbar werden. Wartezeiten für die Abgabe der tierischen Produkte sollten möglichst nicht entstehen (Berchtold, 1982; Paisley et al., 1986; Brauner, 1993). Die Behandlungskosten und die

Anzahl der Behandlungen beeinflussen die Wahl der Therapie ebenfalls (Hussain und Daniel, 1991). Fast alle der heutzutage gängigen Therapieformen erfüllen eine oder mehrere dieser Anforderungen nicht (Paisley et al., 1986; Hussain und Daniel, 1991; Brauner, 1993; Lowder, 1993). Deshalb verwundert es auch nicht, dass die Therapie der Endometritis seit Jahren kontrovers diskutiert wird (de Kruif, 1994; Sheldon und Noakes, 1998).

Bei der Therapie der chronischen Endometritis kommen vor allem Hormone, Antibiotika, Antiseptika und Sulfonamide zum Einsatz (Hussain und Daniel, 1991).

### 2.6.1 Hormone

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) und dessen Analoga werden häufig und erfolgreich zur Therapie chronischer Endometritiden eingesetzt (Lewis, 1997). Durch die Gabe von  $PGF_{2\alpha}$  soll die Zyklusdauer verkürzt werden und die erkrankte Kuh somit mehr Zyklen pro Zeiteinheit durchlaufen (Gustafsson, 1984; Olson et al., 1986).  $PGF_{2\alpha}$  hat auch eine direkte Wirkung auf den Uterus. Es steigert die Motorik und fördert die Involution des Uterus (Berchtold, 1982; Rodriguez-Martinez et al., 1987; Hirsbrunner et al., 1999; Kietzmann, 1999). Bei Kühen, die auf einem Ovar einen Gelbkörper aufweisen, wird durch die Injektion von  $PGF_{2\alpha}$  eine Luteolyse eingeleitet. Dies hat eine Abnahme der Konzentration von Progesteron zur Folge, wodurch die Hemmung der uterinen Abwehrmechanismen aufgehoben wird (Paisley et al., 1986). Während der induzierten Brunst steigt die Zahl der Leukozyten in der Uterusschleimhaut (Paisley et al., 1986). Das Drüsengewebe des Uterus proliferiert und die Durchblutung des Uterus nimmt zu. Diese Vorgänge sind immunhistologisch nachweisbar. Die Zahl der Immunglobuline G (IgG) im Uterus steigt während des Östrus. Ein Teil der IgG1 wird im Endometrium gebildet. Der überwiegende Teil der IgG1 und IgG2 stammt aus dem Blut (Dhaliwal et al., 2001). Das Myometrium kontrahiert sich während der Brunst und pathologischer Uterusinhalt kann durch die geöffnete Zervix abfließen (Berchtold, 1982; Paisley et al., 1986; Lowder, 1993; Kietzmann, 1999).

Während der induzierten Reinigungsbrunst steigt die Östrogenproduktion. Dies führt zu einer Aktivierung der uterinen Abwehrmechanismen. Die Produktion von Uterussektret nimmt zu. Es wird sogar davon ausgegangen, dass die Wirkung von  $PGF_{2\alpha}$  nicht an das Vorhandensein eines Gelbkörpers gebunden ist (Leidl et al., 1983; Paisley et al., 1986).

In vielen Studien zur Therapie der chronischen Endometritis hat sich  $PGF_{2\alpha}$  zumindest als gleichwertiges Therapeutikum im Vergleich zum Einsatz von Antiseptika und Antibiotika erwiesen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Heilung und

folgender Fruchtbarkeit festgestellt werden (Gustafsson, 1984; Steffan et al., 1984b; Tenhagen und Heuwieser, 1999; Knutti et al., 2000; Sheldon und Dobson, 2004). Einige Autoren gehen davon aus, dass PGF<sub>2α</sub> zur Therapie von chronischen Endometritiden Antiseptika und Antibiotika sogar überlegen ist (Bonnett et al., 1990; Sheldon und Noakes, 1998; Heuwieser et al., 2000). Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit PGF<sub>2α</sub> wurde kontrovers diskutiert. In einigen Studien wurde mit einem späteren Behandlungsbeginn (30. bzw. 42 Tag postpartum) deutlich bessere Ergebnisse erzielt als mit einer Behandlung zwischen dem 21.-26. Tag postpartum (Heuwieser et al., 2000; LeBlanc et al., 2002b; Falkenberg und Heuwieser, 2005). Eine Kombination aus PGF<sub>2α</sub> und einem intrauterin verabreichten Antibiotikum oder Antiseptikum ist eine Erweiterung der Therapiemöglichkeiten. In einer Studie wurde mit einer kombinierten Therapie von PGF<sub>2α</sub> und einem intrauterin verabreichten Antibiotikum ein höherer Erstbesamungserfolg erzielt als mit der Einzelgabe von PGF<sub>2α</sub>, einem intrauterin verabreichten Antibiotikum oder Antiseptikum (Humke und Zuber, 1982). Eine aktuelle Studie mit einem ähnlichen Therapieansatz konnte diese Ergebnisse nicht stützen. Hier wurden die Ergebnisse der Behandlung mit Tiaprost, der Behandlung mit Cephapirin und der Behandlung mit einer Kombination dieser beiden Präparate verglichen (Drillich et al., 2005a). Hinsichtlich der klinischen Heilungsrate unterschieden sich die drei Behandlungsgruppen nicht. Die mit der Kombinationstherapie behandelten Tiere wiesen einen signifikant schlechteren Erstbesamungserfolg auf. Ebenso war der Anteil tragender Tiere geringer als bei den mit Cephapirin bzw. Tiaprost behandelten Tieren.

Der Einsatz von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) kann die Dauer des postpartalen Anöstrus verkürzen und somit eine frühere Reinigungsbrunst herbeiführen. Dies kann die Heilung der Endometritis beschleunigen (Stevenson und Call, 1988; Lowder, 1993).

Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass die Gabe von GnRH im Puerperium die Entstehung einer Pyometra fördert (Lowder, 1993). Der Einsatz von Östradiol kann die Entstehung von Ovarzysten begünstigen (Hussain und Daniel, 1991; de Kruif, 1994). In Deutschland ist der Einsatz von Östradiol für Lebensmittel liefernde Tiere nicht erlaubt.

Die erfolgreiche Suche nach Behandlungsalternativen zu den bisher genannten Medikamenten ist erstrebenswert (Paisley et al., 1986; Hussain und Daniel, 1991; Drillich et al., 2005b).

## 2.6.2 Intrauteriner Einsatz von Antibiotika

Eine weitere Alternative zur Behandlung von chronischen Endometritiden stellt der intrauterine Einsatz von Antibiotika dar. Hierbei muss beachtet werden, dass das im Uterus herrschende Milieu das Spektrum der potentiell zum Einsatz kommenden Antibiotika stark einschränkt. Die anaeroben Bedingungen hemmen die Aktivität der Aminoglykoside (Genta-, Kana-, Strepto- und Neumyzin). Eiter, organische Zerfallsprodukte und uterine Flüssigkeit mindern die Wirkung von Sulfonamiden, Aminoglykosiden und Nitrofurazonen (Sande und Mandell, 1980; Ball et al., 1984; Olson et al., 1985; Montes und Pugh, 1993). Bei Kühen mit chronischen Endometritiden ist zusätzlich die Absorption von Antibiotika aus dem Uterus vermindert (Paisley et al., 1986). Penicillin eignet sich nicht für die intrauterine Anwendung, da viele der bei chronischer Endometritis auftretenden Erreger Penicillinase produzieren und somit das Antibiotikum inaktivieren (Olson et al., 1985; Paisley et al., 1986; Montes und Pugh, 1993). Oxytetracyclin wurde von einigen Autoren in älteren Studien als das Antibiotikum der Wahl beschrieben (Ball et al., 1984; Olson et al., 1986; Bretzlaff, 1987; Whitacre, 1992; Montes und Pugh, 1993). Weder in einer Studie von Thurmond et al. (1993), in der der intrauterine Einsatz von Oxytetracyclin und Penicillin G mit einer unbehandelten Kontrollgruppe zur Endometritistherapie verglichen wurde, noch in der Studie von Feldmann et al. (2005), in welcher die intrauterine Anwendung von Totocillin<sup>®</sup> mit Prostaglandin F<sub>2α</sub> und Lotagen<sup>®</sup> verglichen wurde, konnten sich die intrauterin verabreichten Antibiotika als Therapie der Wahl durchsetzen. Eine andere Studie diente dem Vergleich von Oxytetracyclin mit Cloprostenol und Östradiol als Arzneimittel gegen chronische Endometritiden (Sheldon und Noakes, 1998). Die Gützeiten der mit Oxytetracyclin und Cloprostenol behandelten Tiere unterschieden sich kaum, waren aber deutlich kürzer als die Gützeiten der mit Östradiol behandelten Tiere. In einer weiteren Studie wurden nur die Tiere behandelt, bei denen *Arcanobacterium pyogenes* aus dem Uterus isoliert werden konnte (Callahan und Horstman, 1993). Es wurde die Wirksamkeit von Oxytetracyclin mit der von Prostaglandin und einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen. Hier erzielten mit Oxytetracyclin behandelte Tiere signifikant bessere Heilungsraten als mit Prostaglandin F<sub>2α</sub> behandelte Tiere bzw. die Tiere der unbehandelten Kontrollgruppe.

Es gibt noch andere Argumente, die gegen den Einsatz von Oxytetracyclin bei chronischen Endometritiden sprechen. So wurde für Oxytetracyclin eine irritierende Wirkung auf das Endometrium nachgewiesen (Paisley et al., 1986; Brauner, 1993). Es wurden vereinzelt Keime aus den Uteri postpartaler Kühe isoliert, die gegen Oxytetracyclin resistent waren (Bostedt et al., 1979; Paisley et al., 1986; Callahan und Horstman, 1993; Olson, 1996).

Mit Cephapirin, aus der Gruppe der Cephalosporine, wurden bezogen auf die klinische Heilung und Fruchtbarkeitskennzahlen ähnliche Ergebnisse wie mit Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  erreicht (LeBlanc et al., 2002b). Hinsichtlich der Güstzeit konnte mit Cephapirin ein numerisch besseres Ergebnis erzielt werden als mit Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . Hierbei handelte es sich jedoch um keinen signifikanten Unterschied. Beide Behandlungsgruppen erzielten bei diesem Versuch bessere Fruchtbarkeitskennzahlen als die unbehandelte Kontrollgruppe (LeBlanc et al., 2002b). In einem anderen Versuch wurden mit Cephapirin behandelte Tiere mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen. Hier erreichte die Behandlungsgruppe einen numerisch höheren Erstbesamungserfolg, 56 Tage nach dem Ende der Freiwilligen Wartezeit eine höhere Trächtigkeitsrate und eine kürzere Güstzeit als die Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant (McDougall, 2001).

Der therapeutische Wert der Antibiotika bei der Behandlung von chronischen Endometritiden ist dennoch nicht unumstritten (Bretzlaff, 1987; Hussain und Daniel, 1991; Lowder, 1993; Kietzmann, 1999). So hemmen intrauterin verabreichte Antibiotika die Leukozytenaktivität sowie die Phagozytose und schwächen somit die lokale Abwehr des Uterus (Ziv et al., 1983; Vandeplassche, 1984; Paisley et al., 1986; Montes und Pugh, 1993). Studien, ob Cephalosporine diese Wirkung auch aufweisen, stehen noch aus. Gegen den Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin spricht das Risiko einer Resistenzselektion, die eventuell sogar auf den Menschen übertragen werden kann (Ungemach, 1999). Der Gebrauch von Antibiotika, gerade in der Nutztierhaltung, wird als möglicher Faktor gesehen, der zur Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika in der Humanmedizin beiträgt (Witte, 1998; Ungemach, 1999). So wird von einem multiresistenten Krankheitserreger, *Salmonella typhimurium* DT104, berichtet, der resistent ist gegen Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfonamide und Tetrazyklin (Witte, 1998; Sundlof, 1999). Eine sich entwickelnde Resistenz von *E. coli* gegen Nourseothricin, die in der DDR im Jahr 1985 auftrat, wird mit dem Einsatz des Antibiotikums als Mastbeschleuniger von 1983 bis 1990 in Verbindung gebracht (Witte, 1998). Ebenso traten erste Fälle von Infektionen mit *Campylobacter jejuni* auf, bei denen die Erreger gegen Fluoroquinolon resistent waren, nachdem das Medikament bei der Geflügelmast verwendet wurde (Witte, 1998; Sundlof, 1999). Diese Tatsachen lassen es erforderlich erscheinen, den Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin auf ein unerlässliches Mindestmaß zu reduzieren (Ungemach, 1999). Als weiteres Argument gegen den Einsatz von Antibiotika ist die Rückstandsproblematik in Milch und Fleisch zu nennen. Während der gesetzlich vorgegebenen Wartezeiten ist die Milch von mit älteren Antibiotika behandelten Kühen nicht für den menschlichen Verzehr zugelassen.

So entstehen dem Tierhalter erhebliche finanzielle Verluste (Bostedt et al., 1979; Paisley et al., 1986; Lowder, 1993). Cephalirin gelangt nicht durch die Blut- Euterschranke, weshalb keine Wartezeit für Milch besteht.

### 2.6.3 Antiseptika

Zur Behandlung von chronischen Endometritiden werden häufig die Antiseptika Lotagen<sup>®</sup> (m-Cresolsulfonsäure- Formaldehydpolykondensat), Lugol'sche Lösung (Gemisch aus Jod, Kaliumjodid und Wasser) und Peroxiethansäure (Peressigsäure-PES) eingesetzt.

Lotagen<sup>®</sup> und Lugol'sche Lösung wirken bakterizid und fungizid. Sie koagulieren pathologisch verändertes Gewebe und wirken auf gesunde Schleimhaut adstringierend und hyperämisierend (Kietzmann, 1999; Handler et al., 2005). In älteren Studien wurde von guten Ergebnisse hinsichtlich des Behandlungserfolges und der Trächtigkeitsrate mit diesen Präparaten berichtet (Bogdanov, 1968; Andressen und Pohlenz, 1971; Arbeiter et al., 1979). Arbeiter et al. (1971) erzielten bei Endometritiden ersten und zweiten Grades mit Lotagen<sup>®</sup> hinsichtlich der klinischen Heilung und der Konzeptionsrate bessere Ergebnisse als mit Lugol'scher Lösung und Glukose. In den Versuch wurde aber nur eine relativ geringe Anzahl von Tieren (28) aufgenommen. In einer weiteren Studie wurde durch eine Behandlung mit Lotagen<sup>®</sup> eine vollständige klinische Heilung bei nahezu allen Tieren erreicht. Insgesamt wurden 82 % der behandelten Tiere tragend (Bogdanov, 1968).

In neueren Studien konnten Lotagen<sup>®</sup> und Lugol'sche Lösung hinsichtlich der klinischen Heilung bzw. der Fruchtbarkeitskennzahlen nicht dieselben Ergebnisse erreichen wie Antibiotika oder Prostaglandin F<sub>2α</sub> (Brooks, 2000; Heuwieser et al., 2000; Knutti et al., 2000; Tischer et al., 2000). Antiseptika üben einen stark reizenden Effekt auf die Uteruswand aus und verursachen Epithelzerstörungen (Busch und Willer, 1986). Diese führen dazu, dass Tiere häufig Schmerzreaktionen zeigen (Kietzmann, 1999), was eine negative Beeinflussung der Fruchtbarkeit befürchten lässt (Olson, 1996). Es wird weiterhin von einem negativen Effekt von Lotagen<sup>®</sup> und Lugol'scher Lösung auf die uterinen Abwehrmechanismen berichtet (Vandeplassche, 1981; Vandeplassche, 1984; Paisley et al., 1986; Hussain und Daniel, 1991; Montes und Pugh, 1993). Nach einer Applikation ist über mehrere Tage eine verminderte Phagozytoseleistung nachweisbar.

Der Einsatz von 0,2 %iger Peressigsäure wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Sie soll eine ähnliche antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung wie Lotagen<sup>®</sup> und Lugol'sche Lösung haben und dabei gleichzeitig die Phagozytose anregen (Busch und Grübel, 1998).

Nach einer Anwendung bleibt das Epithel der Uteruswand erhalten (Busch und Willer, 1986). In einer Studie zur Therapie von Endometritiden wurden 247 Kühe mit 0,2 %iger Peressigsäure und 203 Kühe mit 5 %iger Lugol'scher Lösung behandelt. Es wurden jeweils 200 ml intrauterin verabreicht. Obwohl die mit Peressigsäure behandelten Tiere häufiger an einer Endometritis zweiten Grades erkrankt waren, erzielten die Tiere höhere Konzeptionsraten (Busch und Grübel, 1998). Trotzdem wurde von starken Schmerzreaktionen und Verletzungen der Gebärmutterschleimhaut nach dem Einsatz von Peressigsäure (Brauner, 1993; Kietzmann, 1999) und von zerstörten Phagozyten (Vandeplasseche, 1984; Paisley et al., 1986) berichtet.

#### **2.6.4 Andere Therapeutika**

Zur Endometritistherapie wurde auch der intrauterine Einsatz des Phytotherapeutikums Eucacomp<sup>®</sup> (Melissen-, Eucalyptus-, Ringelblumenblütenextrakt und Majoranöl) diskutiert. Es soll adstringierend, antibakteriell, desinfizierend, granulationsfördernd und sekretionsanregend wirken (Handler et al., 2005). So erzielte Schnellbach (1991) bei Fällen milder Endometritis mit Eucacomp<sup>®</sup> einen höheren Erstbesamungserfolg und höhere Trächtigkeitsraten (67%) als mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Bei einer Vergleichsstudie von Eucacomp<sup>®</sup> mit Lotagen<sup>®</sup> wurden durch Behandlung mit dem Phytotherapeutikum kürzere Gützeiten und höhere Trächtigkeitsraten erreicht (Handler et al., 2005). Einen positiven Effekt von Eucacomp<sup>®</sup> auf die Fruchtbarkeitsleistung von Kühen mit chronischer Endometritis konnte in einer anderen Studie nicht festgestellt werden (Heuwieser et al., 2000). Hier erzielten Kühe, die bei chronischer Endometritis ab dem 43. Tag postpartum alle zwei Wochen bis zur Besamung mit Prostaglandin F<sub>2α</sub> behandelt wurden, kürzere Rast- und Gützeiten als mit Eucacomp<sup>®</sup> oder Lotagen<sup>®</sup> behandelte Tiere.

#### **2.6.5 Enzyme**

Proteolytische Enzyme wurden als Einzelpräparat oder in Kombination mit Antibiotika schon erfolgreich zur Therapie von Mastitiden und Endometritiden verwendet. Aus *Bacillus subtilis* gewonnene lytische Enzyme wurden als Einzelpräparat erfolgreich zur Prophylaxe und Behandlung von gastrointestinalen Erkrankungen von Kälbern eingesetzt (Biziulevichius und Arestov, 1996). In Kombination mit Oxytocin verwendete man bei Kühen erfolgreich dasselbe Enzympräparat zur Behandlung akuter Endometritiden (Biziulevichius und Lukauskas, 1998).

Das Enzympräparat Masti Veyxym<sup>®</sup> wurde in Kombination mit Antibiotika erfolgreich zur Therapie von subklinischen, akuten und chronischen Euterentzündungen eingesetzt (Zander, 1997; Krüger et al., 1999; Zaremba, 2003). Es enthält die proteolytischen Enzyme Trypsin, Chymotrypsin und Papain. Diese Enzymkombination hemmt in-vitro nachweislich das Wachstum von Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Escherichia coli und Candida spp. (Krüger et al., 1999). Die Kettenbildung von Streptococccen spp. wurde erheblich beeinträchtigt und die Ausbildung von Pseudohyphen sowie Blasto- und Chlamydosporen bei Candida spp. unterdrückt. Außerdem konnte durch die Enzyme die Überlebensrate der Erreger erheblich reduziert werden (Krüger et al., 1999). Proteolytischen Enzymen wird die Fähigkeit zur Auflösung von Thromben, Fibrinanreicherungen und nekrotischem Gewebe zugesprochen. Sie sollen die Viskosität des Blutserums mindern und damit die Phagozytose der Makrophagen intensivieren (Zaremba, 2003). In einer Feldstudie zur Therapie von chronischen Endometritiden konnten mit Masti Veyxym<sup>®</sup> ähnliche klinische Heilungsraten erreicht werden wie mit PGF<sub>2α</sub>. Hinsichtlich der Konzeptionsrate und des Anteils tragender Tiere (bis 250 Tage pp.) erzielten mit PGF<sub>2α</sub> behandelte Tiere jedoch bessere Ergebnisse (Drillich et al., 2005b). Der Einsatz von proteolytischen Enzymen könnte eine Behandlungsalternative zu den oben genannten Therapiemöglichkeiten darstellen.