

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Endometritis

Zahlreiche Begriffe wurden zur Beschreibung von pathologischen, entzündungsbedingten Veränderungen des bovinen Uterus verwandt. Per definitionem ist die Endometritis eine Entzündung der Uterusschleimhaut (Hussain und Daniel 1991, Lewis 1997) während die Metritis eine Entzündung der gesamten Uteruswand bezeichnet (Bretzlaff 1987, Weiss und Käufer-Weiss 1999). Unter einer Pyometra versteht man eine Ansammlung von mukopurulentem Material im Uterus während gleichzeitig ein persistierendes Corpus luteum vorliegt (De Kruif 1999). Bei einem Genitalkatarrh handelt es sich um eine postpuerperale Entzündung der Schleimhaut von Uterus, Zervix und Vagina (Lotthammer 1984, Aurich et al. 1996). Teilweise wurden die Begriffe als Vereinfachung zu einem Oberbegriff zusammengefasst oder synonym gebraucht (Erb und Martin 1978, Curtis et al. 1985, Barnouin und Chacornac 1992, Lowder 1993, De Kruif 1999). In englischsprachigen Publikationen wurde die „puerperale Metritis“ von der „chronischen Metritis“ unterschieden (Paisley et al. 1986). Sie kommen den in deutschen Lehrbüchern verwandten Begriffen der „akuten Endometritis“ und der „chronischen Endometritis“ nahe (De Kruif 1998, De Kruif 1999).

Einige Autoren gaben in ihren Studien eine klinische Definition der Erkrankung (Miller et al. 1980, Martinez und Thibier 1984, Metzner et al. 1993, LeBlanc et al. 2002a), andere machten keine genauen Angaben (Bartlett et al. 1986, Lee et al. 1989).

Gilbert (1992) wies auf das Fehlen einer akzeptablen klinischen Definition und unzureichend objektiver Mittel zur Diagnosefindung der bovinen Endometritis hin. LeBlanc et al. (2002a) betonten die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse auf die folgende Fruchtbarkeit.

#### 2.1.1 Akute Endometritis

Akute Endometritiden treten in der Regel innerhalb von 2 Wochen nach der Kalbung auf. Eine Retentio secundinarum kann gleichzeitig vorliegen oder vorgelegen haben. Das Allgemeinbefinden der Kühe kann erheblich gestört sein (Beetz 2002, Smith und Risco 2002). Die Tiere haben häufig eine erhöhte Körpertemperatur ( $>39,5^{\circ}\text{C}$ ). Die Qualität des vaginalen Ausflusses ist wässrig, rötlich-braun, trüb und in der Regel übelriechend. Bei der

rektalen Untersuchung weist der Uterus eine geringe Kontraktionsbereitschaft auf (Paisley 1986, Smith et al. 1998, Drillich et al. 2001).

### **2.1.2 Chronische Endometritis**

Fast jede akute Endometritis geht ab dem 14. Tag post partum (p.p.) in eine chronische Entzündung über (De Kruif et al. 1998, Drillich et al. 2001). Bei der chronischen Endometritis des Rindes handelt es sich um einen lokalen entzündlichen Prozess, dessen Hauptmerkmal die Funktionsstörung der Uterusschleimhaut ist. Die übrigen Kardinalsymptome einer Entzündung fehlen (Dolor, Kalor) oder sind nur mikroskopisch nachweisbar (Tumor, Rubor). Merkmale sind die Exsudation<sup>1</sup> und die Sekretion<sup>2</sup> des Endometriums, sowie die gestörte Fruchtbarkeit der betroffenen Tiere. Klinisch können unterschiedliche Qualitäten von pathologischem Ausfluss mit einem unterschiedlich hohen Anteil an eitrigen Beimengungen festgestellt werden (klar dünnflüssig bis eitrig übelriechend). Die betroffenen Tiere zeigen in der Regel ein ungestörtes Allgemeinbefinden (Berchtold 1982, De Kruif 1999).

### **2.1.3 Subklinische Endometritis**

Die subklinische Endometritis des Rindes ist eine Form der chronischen Endometritis. Sie wird auch als klinisch inapparente Endometritis bezeichnet, da das Vorhandensein von Ausfluss aus der Vulva oder intrauteriner Flüssigkeit klinisch nicht nachvollziehbar ist (Archbald et al. 1998). Als einziges klinisch nachweisbares indirektes Symptom ist das Umrindern zu nennen (Berchtold 1982).

Stevens et al. (1995) vermuteten bei Kühen mit einem von rektal her palpierbaren Lumen des Uterus eine subklinische Endometritis. Flüssigkeitsansammlungen in der Gebärmutter waren bei diesen Tieren nicht fühlbar. Kasimanickam et al. (2001b) und Lenz et al. (2003) hingegen diagnostizierten mittels Sonographie Flüssigkeitsansammlungen im Uteruslumen. Das Auftreten von Flüssigkeit oder der Nachweis eines hohen Anteils an Entzündungszellen im Uterusabstrich wurde von Kasimanickam et al. (2004) als subklinische Entzündung definiert. Eine effektive Behandlung von klinisch apparenten Endometritiden könnte die Häufigkeit von chronischen subklinischen Endometritiden um den Besamungszeitpunkt verringern (LeBlanc et al. 2002b). Das Erkennen und Behandeln von subklinischen Uterusinfektionen kann helfen,

---

<sup>1</sup> Durch Entzündung bedingter Austritt von Flüssigkeit und Zellen aus den Blut- und Lymphgefäßen

<sup>2</sup> Absonderung von Molekülen oder Flüssigkeiten aus Zellen

einen fruchtbarkeitsreduzierenden Effekt der Infektion zu vermeiden (Del Vecchio et al. 1994).

## 2.2 Ätiologie und Pathogenese von chronischen Endometritiden

Endometritiden entstehen in der Regel durch Keimaszension aus der Vagina über die Zervix in den Uterus. Der hämatogene Infektionsweg ist möglich, gehört aber zu den Ausnahmen (De Kruif 1999). Beim Rind tritt eine Uterusinfektion besonders häufig während der Kalbung und im Puerperium auf. Die Qualität der Hygiene und der Verlauf des Partus üben einen erheblichen Einfluss auf den Grad der Keimbesiedelung des Genitaltraktes aus (Busch und Willer 1986, De Kruif 1999). Als direkt und indirekt mögliche Ursachen für die Entstehung einer Endometritis wurden Totgeburten (Markusfeld 1984, Lewis 1997), Schweregeburten, geburtshilfliche Eingriffe sowie Fetotomie und Kaiserschnitt, Nachgeburtsverhaltung (Grunert und Andresen 1996, De Kruif 1999), Aborte (Kaneene und Miller 1995), medikamentelle Geburtsinduktion (McDougall 2001a, Zerbe et al. 2003), Zwillingsgewburten (McDougall 2001a), Infektionskrankheiten (De Kruif 1999), Gebärmuttervorfall (Humke und Zuber 1982) und Fehler in der Fütterung (Aurich und Grunert 1996) aufgeführt.

Die zunächst bestehende Kontamination des frühpuerperalen Uterus mit unterschiedlichen Keimen (Bouters und Vandeplassche 1977, Bosu und Peter 1987, Bretzlaff 1987) nimmt normalerweise mit zunehmender Zeit p.p. ab (Griffin et al. 1974a, De Kruif et al. 1982). Ob eine Infektion entsteht und wie lange die Zeitspanne zwischen Infektion und Eliminierung der Erreger dauert, hängt von folgenden Faktoren ab:

- Verlauf des Partus und der Uterusinvolution
- Zahl und Virulenz der eingedrungenen Bakterien (Busch 1995)
- Intaktheit der intrauterinen Abwehr (Bouters und Vandeplassche 1977, Mendonça et al. 1989, De Kruif 1994, 1999)
- anatomische Struktur des Geschlechtsapparates (Vulva- und Zervixschluss)
- Gebärmuttermotorik mit nach außen gerichtetem Sekretfluss
- ein funktionierendes Immunsystem (Bretzlaff 1987, Aurich und Grunert 1996, Lewis 1997).

Gelingt es dem Organismus nicht die eingedrungenen Erreger zu beseitigen, entsteht eine akute Endometritis. Eine Endometritis kann auch nach Eliminierung des Keimgehaltes eine Zeit lang weiterbestehen (Bretzlaff 1987, Busch 1995). So konnte Tischer (1998) bei Tieren

mit Gebärmutterentzündung, die sich nach Abschluss des klinischen Puerperiums befanden, keine Keime nachweisen. Bei mittelgradigen Endometritiden waren 5% und bei geringgradigen Endometritiden waren 10% der Tupferproben steril.

Chronische Endometritiden treten hauptsächlich im Puerperium auf, aber auch in späteren Phasen des Reproduktionszyklus sind Infektionen des Genitaltraktes möglich. Hierbei sind vor allem Schmierinfektionen im Zusammenhang mit mangelhafter Umwelthygiene und der Besamungsarbeit (Hussain und Daniel 1991, Busch 1995, Aurich et al. 1996) sowie lokale Entzündungen von Vestibulum und Vagina als Ursachen für eine Erregeraszension zu nennen (Busch und Willer 1986).

### **2.3 Diagnose von chronischen Endometritiden**

Die gynäkologische Kontrolle des Reproduktionstraktes beim Milchrind post partum ist wichtiger Bestandteil der tierärztlichen Bestandsbetreuung (Mansfeld und Metzner 1992). Mehrere Autoren gaben Empfehlungen für gynäkologische Untersuchungen im Puerperium (Bostedt 1980, Lotthammer 1984, Berger 1990, Ahlers und Grunert 1993, Drillich et al. 2002).

Die Diagnose von chronischen Endometritiden basiert in der Regel auf klinischen Untersuchungsmethoden, vor allem der rektalen Palpation und der Adspektion des äußeren Genitale (Callahan und Horstman 1993) sowie der Vaginoskopie (Brooks 2000). Auch zusätzliche Untersuchungen wie die bakteriologische Untersuchung, die endometriale Zytologie und die Uterusbiopsie sind möglich (De Kruif 1999). Die Hysteroskopie und die Ultraschalluntersuchung der Reproduktionsorgane wurden beschrieben (Lindsay und Devine 1983, Kähn 1997), sind zur Endometritisdiagnostik jedoch weniger von praktischer Relevanz (De Kruif 1994, Grunert 1999a).

#### **2.3.1 Klinische Untersuchung**

Nach Kinsel (1996) ist es nicht möglich, die Diagnose „Endometritis“ anhand einer klinischen Untersuchung zu stellen, da eine Entzündung der Schleimhaut nur histologisch nachgewiesen werden kann. Lotthammer (1984) forderte eine genaue Diagnose der Erkrankung. Das Symptom „schleimiger“ oder auch „eitriger Scheidenausfluss“ konnte er nicht als objektiv ansehen, da das Sekret auch aus dem Vestibulum oder von Verletzungen im weichen Geburtsweg stammen könnte. Gustafsson (1984) bezeichnete eine moderate Menge an eitrigem Ausfluss bei der Kuh, während der Brunst, als Teil eines normalen

Selbstreinigungsprozesses. Nach De Kruif (1999) führt eine gute klinische Untersuchung in den meisten Fällen zu einer richtigen Diagnose.

Drillich et al. (2002) verglichen zwei Methoden zur Puerperalkontrolle bei Milchrindern. Durch die äußere Adspektion wurden signifikant weniger Tiere mit Anzeichen einer Endometritis entdeckt als bei manueller Palpation vom Rektum her. In der Untersuchung von LeBlanc (2002a) wurden durch die äußere Adspektion weniger Kühe mit Ausfluss diagnostiziert, als durch die Untersuchung mit einem Spekulum (7% vs. 24%). Dies stimmt mit den Ergebnissen von McDougall (2001b) überein.

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 1992). Einige Autoren bezeichneten die rektale Palpation jedoch als zu ungenau und bevorzugten die Vaginoskopie oder die Zytologie (Miller et al. 1980, Lotthammer 1984, Hammon et al. 2001). Bretzlaff (1987) und Berger (1990) empfahlen eine Kombination der Vaginoskopie mit der rektalen Untersuchung. Anhand der rektalen und vaginoskopischen Befunde entwickelten Murray et al. (1990) ein „score“-Protokoll. Mit einem Punktesystem wurde der Schweregrad der Entzündung klassifiziert. Auch in den Studien von Busch und Grübel (1998), Heuwieser et al. (2000) und Knutti et al. (2000) wurden die vaginoskopische und rektale Untersuchung zur Feststellung von Endometritiden angewandt.

Bonnett et al. (1993) beschrieben, dass die Fähigkeit allein aufgrund der klinischen Untersuchung und rektalen Palpation eine Vorhersage über die folgende Fruchtbarkeitsleistung zu machen, eingeschränkt sei. Durch Einbezug der Biopsieergebnisse vom 26. Tag p.p. konnte eine Verbesserung des prädikativen Wertes der Diagnostik erzielt werden. Miller et al. (1980) nahmen an, dass die klinische Untersuchung eine geringere Spezifität als die bakteriologische Untersuchung des Uterus und die Histologie aufwies. Die Studien von Gilbert und Hoffman (1995) und Gilbert et al. (1998) zeigten, dass die endometriale Zytologie eine sensitivere Methode zur Diagnose von Endometritiden beim Rind darstellt, als die klinische Diagnosestellung.

### **2.3.2 Weiterführende Untersuchung**

De Kruif (1999) beschrieb die bakteriologische, zytologische und histologische Untersuchung als zusätzliche Untersuchungen, die nur in Zweifelsfällen mehr Informationen als die klinische Untersuchung liefern.

Die Bestimmung der uterinen Bakterienflora zur Diagnostik von Gebärmutterentzündungen findet in der Praxis selten Anwendung (Olson 1996). Bretzlaff (1987) hielt die Durchführung einer bakteriologischen Untersuchung in Spezialfällen, wie zum Beispiel bei therapieresistenten Fällen, für sehr geeignet. Für die Probengewinnung aus der Gebärmutter zur bakteriologischen Untersuchung ist die Tupfertechnik die am weitesten verbreitete Methode. Ältere Studien zeigten jedoch eine höhere Gewinnungsrate an Mikroorganismen aus Gewebestücken als aus Uterusspülungen oder Tupferproben (Elliot et al. 1968, Messier et al. 1984). Noakes et al. (1989) konnten dies nicht bestätigen, wiesen aber auf eine unterschiedliche Aufarbeitungsmethode der Proben hin. Bekana et al. (1996) befürworteten die Biopsie, da die Kontaminationsgefahr geringer sei und diese den bakteriellen Status des Uterus akkurater beschreibe als die Tupfermethode.

Bakteriologisch positive Proben sollten nach Brook (1985) im Zusammenhang mit Ergebnissen der Uteruszytologie interpretiert werden. Bonnett et al. (1991c) stellten fest, dass anaerobe Bakterien mit der Ansammlung von segmentierten Entzündungszellen sowohl im Epithel als auch im Stratum compactum korrelierten.

Mit einer zytologischen Untersuchung kann durch das Vorhandensein polymorphkerniger Leukozyten eine Aussage über das Bestehen einer Endometritis gemacht werden (Boitor et al. 1976, Wingfield Digby 1978, Rozel und Freeman 1988, Gilbert und Hoffman 1995). Jedoch sind zytologische Untersuchungen keine Routinemethoden in der tierärztlichen Praxis, obwohl Berchtold (1974) sie als die Methode der Wahl zur Endometritisdiagnostik unter Praxisbedingungen schilderte.

Zur Zellgewinnung aus der Gebärmutter haben sich die Uterusspülung und die Tupfertechnik etabliert (Slusher et al. 1984, Crickman und Pugh 1986, Freeman et al. 1986, Ball et al. 1988, Gilbert und Hoffman 1995). Der Katheter nach FOLMER-NIELSEN eignet sich ebenfalls für die Entnahme von zellhaltigem Uterussekret (Berchtold 1974, Grunert 1999a). Die Zellgewinnung aus dem Uterus mittels eines Bürstchens (Cytobrush) wurde in der tiermedizinischen Forschung von Alvarenga und Iwama de Mattos (1990), Bourke et al. (1997) und Kasimanickam et al. (1999, 2001a) beschrieben. Kasimanickam et al. (2001a) schlossen aus ihrer Untersuchung, dass die Auswertung einer endometrialen Zytologie für die Vorhersage der Fruchtbarkeit wertvoll sein kann.

Einzelproben, die mit einem Baumwolltupfer, mittels Aspiration oder Biopsie gewonnen werden, können durch fokale Gewinnung an Material in ihrer Aussage eingeschränkt sein (Rozel und Freeman 1988). In den Studien von Studer und Morrow (1978) und Bonnett et al.

(1991b) wurde eine hohe Korrelation der Entzündung zwischen den beiden Hörnern gefunden. Einer anderen Studie zufolge war die Wahrscheinlichkeit, histologisch eine erhöhte Infiltration mit neutrophilen Granulozyten nachzuweisen, im Corpus uteri am höchsten (Metzner und Weiler 1994). Die Uterusspülung dagegen erfasst einen großflächigeren Bereich der Schleimhaut. Ball et al. (1988) gewannen Zellen aus den Uteri subfertiler Stuten. Zellpräparate, die nach einer Spülung angefertigt wurden, wiesen signifikant weniger Entzündungszellen auf als Präparate, die durch eine Tupferprobe erzielt wurden. Eine Untersuchung von gesunden Tieren ergab keinen Unterschied der beiden Methoden (Ball et al. 1988). Kasimanickam et al. (1999) verglichen die Spültechnik mit der Anwendung der Cytobrushtechnik und kam zu dem Ergebnis, dass letztere signifikant mehr Zellen lieferte und ein einheitliches Verfahren der Zellgewinnung erlaubt.

Die Biopsie wurde sowohl beim Rind als auch beim Pferd zur Gewinnung von Gewebestückchen aus dem Uterus eingesetzt (Studer und Morrow 1978, Bonnett et al. 1991a, Belz und Glatzel 1995). Kinsel (1996) bezeichnete die Uterusbiopsie und somit die histologische Untersuchung als Goldstandard zur Definition der Uteruspathologie. Verschiedene Autoren berichteten von einem schädlichen Effekt der endometrialen Biopsie auf die Fruchtbarkeit (Miller et al. 1980, Bonnett 1988, Etherington et al. 1988, Bonnett et al. 1993). In einer Studie von Gilbert und Hoffman (1995) bestand eine sehr hohe Korrelation der PMN im zytologischen Präparat mit dem histologischen Nachweis einer Entzündung. Rozel und Freeman (1988) bevorzugten zytologische Präparate vor Gewebeproben zur Interpretation der Uterusreaktion auf eine Behandlung. Somit könnte eine fertilitätsmindernde Biopsie durch die Zytologie ersetzt werden.

Eine bisher wenig verbreitete Untersuchungsmethode ist die Hysteroskopie (Devine und Lindsay 1983, 1984, Leßmann et al. 1990, Metzner et al. 1992, Grunert 1999a). Sie wurde zur Abklärung von Fruchtbarkeitsstörungen empfohlen, die durch übliche klinische Untersuchungsverfahren nicht entdeckt werden können (Metzner et al. 1992).

## **2.4 Häufigkeit von chronischen Endometritiden**

Kelton et al. (1998) trugen die Angaben von 43 Studien über die Laktationsinzidenz von Endometritiden zusammen. Diese bewegte sich zwischen 2,2% und 37,3% mit einem Mittel von 10,1%. Von einem Herdeneffekt berichteten auch andere Autoren (Erb und Martin 1980a, Martinez und Thibier 1984, Bartlett et al. 1986, Peeler et al. 1994, Lewis 1997). Tabelle 1 zeigt das Auftreten von Endometritiden in verschiedenen Studien, die unterschiedlichen

Untersuchungszeitpunkte p.p., den Umfang der Studie und die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden.

Tabelle 1: Häufigkeit von Endometritiden in Milchviehbetrieben

Autor	Zeitraum der Diagnose	Anzahl der Betriebe (Kalbungen)	Inzidenz	Diagnostische Methode
Griffin et al. (1974a)	22.-28. dpp	9 (47)	89,4%	Biopsie
Griffin et al. (1974b)	14 Tage vor der ersten Besamung	9 (59)	22%	Biopsie
Miller et al. (1980)	21.-35. dpp	2 (1048)	26%	VU
Miller et al. (1980)	21.-35. dpp	7 (2534)	73%	RP
Curtis et al. (1985)	≤ 30. dpp	31 (1374)	7,8%	K.A.
Bartlett et al. (1986)	21.-45. dpp	22 (3773)	18%	RP
Lee (1989)	2.-3. Woche p.p.	5 (1059)	23 %	K.A.
Gröhn et al. (1990)	≤ 42. dpp	K.A. (61124)	2,3%	Klinisch
Bostedt und Maurer (1990)	12.-50. dpp	86 (428)	24,7-36,5%	RP und VU
Metzner et al. (1993)	14.-41. dpp	9 (879)	25%	RP und Adspektion, VU nur in Verdachtsfällen
Etherington et al. (1996)	21.-28. dpp	45 (10742)	2,3%	K.A.
Gilbert et al. (1998)	40.-60. dpp	5 (159)	61,6%	Zytologie
Tenhagen und Heuwieser (1999)	15.-21. dpp	1 (504)	37,5%	RP
Heuwieser et al. (2000)	22.-28. dpp	1 (542)	34%	RP und VU
Knutti et al. (2000)	≥ 21. dpp	85 (6598)	14,4%	RP und VU
Tenhagen et al. (2000)	14.-20. dpp	1 (528)	53,4%	RP
Hammon et al. (2001)	54.-60. dpp	K.A.(115)	52%	Zytologie
LeBlanc et al. (2001)	20.-33. dpp	28 (1910)	21%	VU
Drillich et al. (2002)	20.-26. dpp	1 (601)	33,3%	Adspektion und RP

K.A. = Keine Angaben, dpp = Tag post partum, RP = Rektale Palpation, VU = Vaginoskopische Untersuchung

In verschiedenen Studien wurde für das Vorkommen von Endometritiden unterschiedliche Begriffe verwandt. Anwendung fanden die Termini Laktationsinzidenz (Curtis et al. 1985, Bartlett et al. 1986, Gröhn et al. 1990, Gilbert et al. 1998), Inzidenzrate (Sandals et al. 1979) oder auch Häufigkeit (Martinez und Thibier 1984, Bostedt und Maurer 1990). Nur wenige Autoren wie zum Beispiel Barnouin und Chacornac (1992) und Etherington et al. (1996) definierten den von ihnen verwandten Begriff.

Der Untersuchungszeitpunkt und die jeweilige diagnostische Methode stellen neben herdenspezifischen Faktoren vermutlich die bedeutendsten Einflussfaktoren auf die Endometritisinzidenz dar (Kinsel 1996, LeBlanc 2002a). Bei der Interpretation der Untersuchungsbefunde muss der Zeitpunkt der Untersuchung nach der Kalbung miteinbezogen werden (Bartlett et al. 1986, Bonnett et al. 1991b, De Kruif 1994). Die Fähigkeit des Uterus zur effektiven Selbstreinigung führt zu einer Abnahme der Erkrankungsinzidenz mit den Tagen p.p. (De Kruif et al. 1982, Humke und Zuber 1982, Knutti et al. 2000).

Die tierärztlich Betreuungsintensität spielt für die festgestellte Endometritishäufigkeit ebenfalls eine Rolle. Eine größere Anzahl an Erkrankungsfällen wird auf Betrieben entdeckt, bei denen der Tierarzt regelmäßige Untersuchungen der Kühe durchführt, als auf Betrieben, bei denen der Tierarzt vom Landwirt zu auffälligen Tieren gerufen wird (Kaneene und Miller 1995).

Das jahreszeitliche Auftreten von Endometritiden zeigte in einigen Studien eine Häufung während der kalten Monate (Erb und Martin 1980b, Markusfeld 1984, Gröhn et al. 1990, Oltenacu et al. 1990, Barnouin und Chacornac 1992). Dohoo et al. (1984) und LeBlanc et al. (2002a) fanden dagegen kein saisonales Muster.

Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Milchkuh und dem Auftreten einer Gebärmutterentzündung wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Dohoo et al. (1984), Bartlett et al. (1986) und Gilbert et al. (1998) fanden keinen eindeutigen Zusammenhang. In anderen Arbeiten wurde mit zunehmendem Alter eine erhöhte Rate an Metritiden (Erb und Martin 1980b, Martin et al. 1982, Lin et al. 1989) festgestellt. Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Markusfeld (1984), der von einem sinkenden Anteil an Metritiden mit steigender Laktation berichtete. Bei Peeler et al. (1994) wiesen erstlaktierende Kühe die höchste Laktationsinzidenz der Erkrankung auf. Markusfeld und Ezra (1993) berichteten, dass kleine überkonditionierte Erstkalbinnen einem besonders hohen Risiko ausgesetzt waren eine Gebärmutterentzündung zu entwickeln. Auch in einer Studie von Tenhagen et al. (2001) war eine höhere Endometritishäufigkeit bei erstlaktierenden Kühen gegeben. In einem zweiten

Versuchsteil konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Von einem signifikanten Unterschied bezüglich der Erkrankungsrate zwischen erst- und zweitlaktierenden Kühen und Tieren die sich in der dritten oder höheren Laktation befanden, berichteten LeBlanc et al. (2002a).

Kühe, die in einer Laktation eine Metritis aufwiesen, waren in einer Untersuchung von Markusfeld (1990) einem erhöhten Risiko ausgesetzt, diese in der folgenden Laktation ebenfalls zu entwickeln.

## **2.5 Mikrobiologische Untersuchungen und Befunde**

Zu den infektionsbedingten Fortpflanzungsstörungen sind alle die Störungen zu zählen, die durch bakterielle, virale oder mykotische Noxen eine Befruchtung, eine Implantation bzw. ein Austragen einer Frucht verhindern. Im Reproduktionszyklus spielt u.a. eine bakterielle oder mykotische Erkrankung im Anschluss an eine Geburt mit den Spätfolgen einer chronischen Endometritis eine Rolle (Busch und Willer 1986).

### **2.5.1 Infektionen des Uterus mit Bakterien**

Berchtold (1982) beschrieb, dass ein gesundes Endometrium mit ubiquitär vorkommenden Keimen besiedelt sein kann, ohne dass die Fruchtbarkeit reduziert ist. Ein positiver bakteriologischer Befund ist demnach nicht gleichbedeutend mit einer Endometritis. Hingegen wurden auch bei Tieren mit klinisch apparenten oder histologisch nachgewiesenen Endometritiden bakteriologisch sterile Proben gewonnen (Miller et al. 1980, Lotthammer 1984, Tischer 1998).

Bei der Keimbesiedelung der Gebärmutter handelt es sich oft um Mischinfektionen (Buchholz et al. 1979, Bekana et al. 1994, Biziulevichius und Lukaukas 1998). Streptokokken, *Arcanobacterium (A.) pyogenes*, *Fusobacterium*- und *Bacteroides*-Spezies, *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylokokken, coliforme Keime sowie Pilze können beteiligt sein (Bouters und Vandeplassche 1977, Luginbühl et al. 1981, Busch und Willer 1986, Tischer 1998). Als Endometritis verursachende Bakterien wurden überwiegend *A. pyogenes*, *F. necrophorum* oder andere gram negative Anaerobier beschrieben (McEvoy und Pollock 1994, Dohmen et al. 1995, Selbitz 2002). Diese Mikroorganismen stehen im Zusammenhang mit gravierenden pathologischen Veränderungen am Uterus und gehen mit einer reduzierten Fruchtbarkeit einher (Griffin et al. 1974a, Studer und Morrow 1978, Miller et al. 1980, Bonnett et al. 1991c). Der Anteil an *A. pyogenes*-haltigen Proben wurde zwischen 7-72% angegeben (Miller et al. 1980, Steffan et al. 1984, Cohen et al. 1995, Ahlers et al. 2000). In einigen Fällen trat

der Keim in Reinkultur auf (Miller et al. 1980, De Kruif et al. 1982). *Escherichia (E.) coli* wurde von Luginbühl et al. (1981) als potentiell pathogen beschrieben. Mateus et al. (2002b) zählten ihn zu den uterus-pathogenen Bakterienspezies. Koagulase positive Staphylokokken und  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken wurden aus vielen Uteri isoliert, die keine Entzündungsanzeichen im Endometrium zeigten.

Ahlers und Grunert (1993) vermuteten eine Vorschädigung des Endometriums durch coliforme Keime und Streptokokken, die in den ersten Tagen p.p. als Infektionserreger dominierten. Diese Vermutung wurde von neueren Ergebnissen von Zerbe et al. (2001) unterstützt. Bonnett et al. (1991c) erwähnten als Hauptisolate  $\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken, *E. coli* und *A. pyogenes*. Das gleichzeitige Auftreten von *A. pyogenes* mit anaeroben Keimen war häufig der Fall. Dagegen wurden  $\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken und *A. pyogenes* nie aus dem selben Bioplat isoliert. Verschiedene Autoren verweisen auf den möglichen Synergismus von *A. pyogenes* mit *F. necrophorum* (Ruder et al. 1981) und *Bacteroides* spp. (Olson et al. 1986, El-Azab et al. 1988, Bekana et al. 1994).

Auch bei klinisch unauffälligen Tieren wurde in Proben aus dem Uterus *A. pyogenes* gefunden (Olson et al. 1984, Peter und Bosu 1987). Neben *E. coli* war dies der am häufigsten isolierte Keim (Peter und Bosu 1987).

Sowohl bei Kühen, die einen leichten Geburtsverlauf mit zeitgerechtem Abgang der Secundinea hatten und klinisch unauffällig waren, als auch bei Kühen mit Nachgeburtsverhaltung war die Isolationsrate von *E. coli* hoch (Bosu und Peter 1987, Peter und Bosu 1988, Hussain et al. 1990). Del Vecchio et al. (1994) wies diesen Keim sowohl in erkrankten Uteri als auch bei klinisch gesunden Kontrolltieren nach.

Selten wurde von Pasteurellen in uterinen Kulturen berichtet. In den Studien von Miller et al. (1980) und Del Vecchio et al. (1994) waren sie jedoch mit Endometritiden assoziiert.

### **2.5.2 Infektionen des Uterus mit Pilzen**

Von Pilzinfektionen im Puerperium berichteten Messier et al. (1984), Busch und Willer (1986), Bonnett et al. (1991c) und Biziulevichius und Lukaukas (1998). Isolierte Spezies waren *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. Busch (1995) führte u.a. *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* und *Mucor purillus* als Ursache für therapieresistente Endometritiden auf.

## **2.6 Entzündungszellen und ihre Bedeutung**

Spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen, insbesondere die Phagozytose von Mikroorganismen durch neutrophile Granulozyten (PMN), spielen im Uterus vieler Spezies eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Erregern (Frank et al. 1983, Olson et al. 1986, Paisley 1986, Morris 1989). Weitere Zelltypen wie Makrophagen, Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Mastzellen können im Endometrium vorhanden sein (BonDurant 1999). Neben zellulären Abwehrmechanismen sind im Uterus auch humorale Komponenten zur Opsonisierung von Bedeutung (Watson et al. 1990, Hussain und Daniel 1991, Ley 1994, Dhaliwal 2001).

### **2.6.1 Entzündungszellen im Sexualzyklus des Rindes**

Bei vielen Spezies ist der Uterus während der Progesteron dominierten Gelbkörperphase anfälliger für Infektionen als in der Östrogen dominierten Follikelphase des Sexualzykluses. Dies ist durch zelluläre Faktoren innerhalb der Gebärmutter, wie Mobilisierung der Phagozyten und deren Phagozytosekapazität, aber auch durch spezifische oder unspezifische humorale Faktoren bedingt (Watson 1985, Watson et al. 1987, Lander Chacin et al. 1990, Subandrio und Noakes 1992). Subandrio et al. (2000) konnten die Hypothese einer vom Zyklusstadium abhängigen PMN-Funktion, durch ihre Studie nicht belegen.

Während der Brunst kommt es neben einer physiologischen Leukozytose zu einer Aktivierung der Gebärmuttermotilität (Aurich und Grunert 1996). Auch die Durchblutung des Uterus ist während des Östrus erhöht (Roth et al. 1983). Während der Follikelphase des Sexualzykluses (Proöstrus, Östrus) ist das Endometrium des Rindes mit PMN infiltriert (Griffin et al. 1974a, Kübar 1981, Butt et al. 1991). Kaeoket et al. (2001) sahen hierfür einen möglichen Mechanismus in einer erhöhten Permeabilität der Blutkapillaren durch den hohen Plasmalevel von Östradiol-17 $\beta$ . Das Vorkommen von PMN im Endometrium während anderen Zyklusstadien wurde von Skjerven (1956) als pathologisch betrachtet.

Kluciński et al. (1990b) fanden in Uterusspülproben von Kühen am zweiten Tag post ovulationem (p.ov.) 70% PMN, wohingegen zwischen dem dritten und achten Tag p.ov. der Prozentsatz zwischen 3% und 10% lag (Kluciński et al. 1990a, 1990b). Anderson et al. (1985) gewannen bei sechs Holstein Kühen unbekanntes Zyklusstandes uterine Zellen. Es wurden 200 Zellen ausgezählt und der prozentuale Anteil der PMN bestimmt. Bei diesen sechs Holstein Kühen betrug der Anteil an PMN im Schnitt 15%. In einer zweiten Studie untersuchten sie 12 Tiere wobei sich je eine Hälfte in der Brunst und die andere im Diöstrus

befand. Bei diesen Tieren lag der Anteil an PMN bei durchschnittlich 67,1%. Eine Unterteilung in die zwei Zyklusstadien wurde nicht gemacht. Die Anfertigung der Präparate und die Bestimmung der PMN-Anteile erfolgte nach Dulin et al. (1982). Hierbei wurden die Zelltypen PMN, Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, eosinophile und basophile Granulozyten differenziert. Epithelzellen des Endometriums wurden nicht klassifiziert.

Butt et al. (1991) gewannen bei 26 Färsen Zellen aus der Gebärmutter. Der prozentuale Anteil der PMN betrug 2,7-3,0%. Der vorherrschende Zelltyp waren Epithelzellen mit 97%. Der Zeitpunkt dieser Probenentnahme mittels Uterusspülprobe war acht Stunden nach der Hochbrunst. Zu diesem Zeitpunkt waren keine Makrophagen in den Spülungen vorhanden. Lymphozyten und eosinophile Granulozyten wurden in dieser Studie sporadisch entdeckt.

Lymphozyten kommen beim Rind im Endometrium in allen Phasen des Zyklus vor (Vollmerhaus 1958, Vander Wielen und King 1984). Ihre Anzahl variiert in den verschiedenen Studien und ist vom Zyklusstadium abhängig (Kübar 1981, Vander Wielen und King 1984, Cobb und Watson 1995).

## **2.6.2 Entzündungszellen im physiologischen Puerperium**

Physiologische Veränderungen im peripartalen Zeitraum setzen die Abwehrmechanismen der Kuh herab und lassen sie für Uterus- und Euterinfektionen anfälliger werden (Kehrli et al. 1989a, 1989b, Hoedemaker et al. 1992, Gilbert et al. 1993b, Cai et al. 1994). Die Eliminierung von Infektionen aus der Gebärmutter wird hauptsächlich durch PMN bewirkt (Hussain 1989, Hussain und Daniel 1991, Aurich und Grunert 1996). Hierbei spielt die Chemotaxis von PMN in das Uteruslumen eine wichtige Rolle (Asbury und Hansen 1987, Williamson et al. 1987, König 2003). Mateus et al. (2002a) betonten die Phagozytosekapazität der PMN.

Im physiologisch verlaufenden Puerperium dienen Leukozyten der Reinigung des Uterus (Hussain 1989). In einer Studie von Boitor et al. (1976) zeigten Tiere mit einem physiologischen Geburts- und Puerperalverlauf eine allmähliche Abnahme der Leukozyten und deren völliges Verschwinden am 9. Tag nach der Kalbung. Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten waren in dieser Studie vorherrschend. Vandeplassche (1981) fand im Lochialsekret von Kühen 10 mal mehr Neutrophile als Makrophagen. Dieses Ergebnis wurde durch eine Untersuchung von Zerbe et al. (1998) bestätigt, in der der prozentuale Anteil PMN an der Gesamtleukozytenpopulation 90% betrug. Bonnett et al. (1991a) gewannen am 26. und/oder 40. Tag p.p. bei 97 Milchkühen histologische Proben der Gebärmutter. Die

Quantifizierung von Entzündungszellen im Epithel und Stratum compactum zeigte, dass mehr segmentierte Zellen am Tag 26 als am Tag 40 p.p. angetroffen wurden. Gleiches galt für das vorher gravide Horn im Vergleich zum nichttragenden Uterushorn.

### **2.6.3 Entzündungszellen im pathologischen Puerperium**

Prinzipiell spielen bei entzündlichen Prozessen vor allem die neutrophilen und in geringem Maße die eosinophilen Granulozyten eine wichtige Rolle. Basophile Granulozyten sind dagegen in Entzündungsgebieten nur sehr selten anzutreffen (Weiss 1990).

Kühe mit einem pathologischen Puerperium wiesen noch am 11. Tag p.p. eine hohe Anzahl an Leukozyten im Uterusinhalt auf (Boitor et al. 1976). Der Kontaminationsgrad des Uterus mit pathogenen Keimen korrelierte positiv mit der Anzahl der uterinen PMN (Zerbe et al. 2001).

Über eine verringerte chemotaktische Leistung und eine herabgesetzte Funktionsfähigkeit von PMN bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung berichteten Heuwieser und Grunert (1987) und Gilbert et al. (1993a). Bei der puerperalen Endometritis fand Vandeplassche (1981) Unterschiede in der leukozytären Entzündungsreaktion bei Pferd, Schwein und Rind. Stuten zeigten eine Infiltration des Stromas mit Leukozyten. Bei Sauen überwog die Exsudation und bei Kühen war die Entzündungsform sowohl infiltrativ als auch exsudativ.

In der Untersuchung von Messier et al. (1984) zeigten alle 11 Kühe mit Metritis Infiltrationen des Uterusepithel mit PMN und Makrophagen. In Biopaten mit einer Entzündung des Endometriums waren bei Miller et al. (1980) mononukleäre Zellen, insbesondere Monozyten, vorherrschend. In etwa der Hälfte der Fälle waren PMN zu sehen. Es wurden auch Lymphozyten gefunden. Da Lymphozyten auch bei gesunden Kühen in hohen Mengen im Endometrium vorkommen, ist die Diagnostik der chronischen Endometritis auf der Basis eines Lymphozytenanstiegs erschwert (Kübar 1981, Leiser 1990). In einer Untersuchung von Bonnett et al. (1993) ging eine Entzündung im Stratum compactum mit einer reduzierten Fruchtbarkeit einher, während das Auftreten von lymphozytären Foci mit einer guten Fruchtbarkeit zusammenhing. Metzner und Weiler (1994) jedoch werteten eine moderate bis hohe Infiltration des Endometriums mit neutrophilen Granulozyten oder Lymphozyten als pathologisch. Die Indices verschiedener Lymphozytenstimulationstests waren bei Tieren mit chronischer Endometritis herabgesetzt (McEvoy und Pollock 1994).

#### 2.6.4 Entzündungszellen bei induzierter Endometritis

Neben bakteriellen Kontaminationen des Endometriums (BonDurant 1999) verursachen intrauterine Behandlungen mit Antiseptika (Busch et al. 1985, Olson et al. 1992, Grübel und Busch 1997) sowie experimentell induzierte Endometritiden (Watson et al. 1990) einen Influx von PMN in den Uterus.

Kühe mit induzierter Entzündung hatten einen Anteil von 69-90% PMN im Zellpräparat (Kluciński et al. 1990a, 1990b, 1994, 1995). Die Bakterizidie der Phagozyten des Uterus war geschwächt, während aus Vollblut isolierte Phagozyten die inkorporierten Bakterien effektiv abtöteten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Vandeplassche (1981) und Zerbe et al. (1996). Bezüglich der Reaktion des Endometriums ergaben die Biopsieergebnisse in einer Studie von Del Vecchio et al. (1992) keinen Unterschied zwischen experimentell infizierten Kühen und Kontrolltieren.

#### 2.6.5 Zytologische Endometritisklassifikation

In der Pferdeheilkunde und in der Buiatrik wurden anhand der zytologischen Untersuchung Einteilungen für Endometritis-positive oder -negative Befunde getroffen. Tabelle 2 zeigt die unterschiedlichen Klassifikationen und Auswertungen der zytologischen Präparate verschiedener Autoren und Tierarten.

Tabelle 2: Zytologische Endometritisklassifikation

Autor	Tierart	Endometritis-positiv (PMN)	Endometritis-negativ (PMN)	Methode
Brook (1985)	Pferd	>5	0	PMN/10 HPF (400x)
Couto und Hughes (1985)	Pferd	>3%	0-3% (im Östrus)	PMN in mehreren Gesichtsfeldern
Ball et al. (1988)	Pferd	>2%	≤2%	Auszählung von 100 Zellen
Bourke et al. (1997)	Pferd	>10%	≤10%	10 HPF (600x)
Gilbert et al. (1998)	Rind	Vorhandensein	Keine	K.A.
Hammon et al. (2001)	Rind	1-8	≤1	PMN/HPF
Kasimanickam et al. (2004)	Rind	>18%	≤18%	Auszählung von mind. 100 Zellen (400x)

PMN = polymorphkernige Granulozyten, K.A. = Keine Angaben, HPF = high power field (Gesichtsfeld bei großer Vergrößerung), mind. = mindestens

Bei Singh et al. (2000) wiesen Kühe mit einer klinischen Endometritis durchschnittlich 10-12% PMN (n=24 Tiere, 120.-240. dpp) auf. Mateus et al. (2002a) erwähnten den prozentualen Anteil an PMN bei Kühen mit klinischer Endometritis und nach spontaner Heilung bestimmt zu haben, machten jedoch keine Angaben über ihre Ergebnisse.

## **2.7 Chronische Endometritiden und andere peripartale Störungen**

Die meisten peripartalen Störungen treten als Komplex auf (Stevenson und Call 1988). In einer Untersuchung von Bartlett et al. (1986) trat bei 266 Milchkühen (7,1%) eine Retentio secundinarum (Ret. sec.) auf, wovon 44 % der Tiere eine Metritis entwickelten. Dahingegen wiesen nur 16 % der Tiere, die keine Ret. sec. hatten eine Gebärmutterentzündung auf. Einen positiven Zusammenhang zwischen Ret. sec. und Metritis bzw. Endometritis fanden auch Dohoo und Martin (1984a), Correa et al. (1993), Knutti et al. (2000), LeBlanc et al. (2002a) und Drillich et al. (2003).

Nach Curtis et al. (1985) stand die geschätzte Nahrungsaufnahme direkt und indirekt (vermittelt durch metabolische Störungen) mit Fruchtbarkeitsstörungen in Beziehung. Dies ist konform mit den Ergebnissen von Markusfeld (1985) und Kaneene und Miller (1995), bei denen das Auftreten einer Ketose mit einer Erhöhung der Metritisrate verbunden war.

Gröhn et al. (1990) und Aurich und Grunert (1996) beschrieben die Gebärpause als Risikofaktor für die Entstehung von Metritiden. Markusfeld (1984), Curtis et al. (1985) sowie Kaneene und Miller (1995) hingegen konnten diesbezüglich keinen Zusammenhang darstellen. Die drei Autoren vertraten jedoch den gemeinsamen Standpunkt, dass Störungen des Labmagens zu einer Metritis beitragen können.

Über Gebärmutterentzündungen als Ursache für zystische Entartungen der Ovarien findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. Dohoo und Martin (1984a) sowie Coleman et al. (1985) stellten fest, dass Metritiden kein Risikofaktor für Ovarialzysten sind. Die Ergebnisse von Bosu und Peter (1987) deuteten an, dass eine postpartale Infektion des Uterus eine erhöhte Sekretion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und Cortisol auslösen könnte, die mit einer Zystenbildung am Ovar assoziiert ist. Erb et al. (1981) zeigten, dass Metritiden als Zwischenglied in der Beziehung von Nachgeburtverhalten und zystischer Entartung der Ovarien fungieren. Oltenacu et al. (1990) und Bonnett und Martin (1995) beschrieben die Entzündung des Endometriums direkt und indirekt über die Entwicklung von Zysten am Ovar als schädlichen Effekt auf die Fruchtbarkeit.

Der Zusammenhang von Endometritis und ovarieller Inaktivität wurde von mehreren Autoren beschrieben (Steffan et al. 1984, Gröhn et al. 1990, Kaneene und Miller 1995, Knutti et al.

2000 und Drillich et al. 2002). Roche et al. (2000) vermuteten auch die Beteiligung von subklinischen Uterusinfektionen bei der Entstehung von abnormalen Ovarzyklen.

Franz (1988) fand einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mastitiden und Endometritiden im Verlauf der ersten Laktation.

## **2.8 Auswirkung von Gebärmutterentzündungen auf die Fruchtbarkeit**

Der Fertilitätsstatus einer Milchkuhherde wird im wesentlichen vom Management während der peri- und postpartalen Periode sowie von der Beobachtungsfrequenz und Überwachungsgrad der Einzelkuh im perikonzeptionellen Abschnitt bestimmt (Bostedt und Maurer 1990). Leistungsschwache Fruchtbarkeit ist eines der häufigsten und wirtschaftlich bedeutendsten Probleme in der Milchproduktion (Miller 1990). Sie wurde als wichtigste Abgangsursache aufgeführt (Martin et al. 1982, Esslemont und Kossaibati 1997). Neben Ovaraberrationen sind es vor allem entzündliche Prozesse der Gebärmutterschleimhaut, die, je nach Grad und Dauer, die Fertilitätsaussichten innerhalb ökonomisch vertretbarer Zeit minimieren (Bretzlaff 1987, Bostedt und Maurer 1990, Lewis 1997). Der Grad der Erkrankung beeinflusst die folgende Fruchtbarkeit (Miller 1980, Tenhagen und Heuwieser 1999, Hammon et al. 2001). Besonders zu Beginn der Laktation, direkt nach dem Auftreten einer Metritis aber auch am Ende der Laktation, erhöhte diese Erkrankung das Abgangsrisiko (Rajala-Schultz und Gröhn 1999). Liegt eine intrauterine Infektion mit *A. pyogenes* vor, ist in jedem Fall eine herabgesetzte Fruchtbarkeit mit langwieriger Heilungsdauer zu erwarten (Bonnett et al. 1993, Aurich und Grunert 1996).

### **2.8.1 Fruchtbarkeitskennzahlen**

Mit der Hilfe von Fruchtbarkeitskennzahlen werden reproduktionsbiologische Ereignisse und Zeiträume quantitativ beschrieben. Hierdurch wird die Beurteilung des aktuellen Fruchtbarkeitsstatus und das Erkennen von Tendenzen in der Entwicklung des Reproduktionsgeschehens ermöglicht (Mansfeld et al. 1999).

Die folgenden vier Kennzahlen werden mindestens benötigt, um die Fruchtbarkeit einer Herde zu beschreiben (De Kruif 1998):

- Erstbesamungserfolg (%)
- mittlere Anzahl von Besamungen pro tragend gewordener Kuh (Trächtigkeitsindex)
- Günstzeit
- Abgänge wegen Unfruchtbarkeit pro Zeiteinheit.

Der Erstbesamungserfolg ist der prozentuale Anteil der besamten Tiere, welche aus der ersten Besamung tragend geworden sind (Mansfeld et al. 1999). De Kruif et al. (1998) kommentierten, dass ein Wert von mindestens 55% wird als befriedigend angesehen wird. Liegt der Wert niedriger, deutet das nach seinen Empfehlungen auf mögliche Probleme hin.

Die Anzahl der durchgeführten Inseminationen pro erzielter Trächtigkeit wird als Trächtigkeitsindex bezeichnet. Der Sollwert liegt nach De Kruif et al. (1998) bei maximal 1,6. Die Günstzeit oder Zwischentragezeit ist definiert als das Zeitintervall von der Abkalbung bis zur erneuten Konzeption. Folglich gehen in die Berechnung der mittleren Günstzeit nur die Tage der Tiere ein, die erfolgreich wiederbelegt worden sind. Tiere, welche güst bleiben oder die Herde güst verlassen, fließen in diese Kennzahl nicht mit ein (Radostits et al. 1994, Ferguson und Galligan 2000). In einer Studie von Barr (1975) war die Günstzeit dreimal mehr von der Brunsterkennung abhängig als vom Besamungserfolg.

Die Abgangsrate auf Grund von Unfruchtbarkeit ist eine bedeutende Maßzahl für die Fruchtbarkeit einer Herde. Hierbei sollte auch der Anteil Kühe berücksichtigt werden, die bis zu einer bestimmten Zeit p.p. nicht tragend geworden sind (Tenhagen und Heuwieser 1999). Ergänzend hierzu kann der Anteil tragender Tiere betrachtet werden.

Weitere Parameter sind die Konzeptionsrate, die Brunstnutzungsrate und die Rastzeit. Die Konzeptionsrate wird berechnet aus der Anzahl tragender Tiere geteilt durch die Anzahl aller durchgeführter Besamungen und ist daher der reziproke Wert des Besamungsindex (Drillich 1999). Die Brunstnutzungsrate beschreibt den Prozentsatz der Tiere, die innerhalb der Zeit eines Zyklus (BNR 21), zwei (BNR 42) oder drei Zyklen (BNR 63) nach Ablauf der Freiwilligen Wartezeit besamt worden sind (Mansfeld et al. 1999). Das Intervall von der Kalbung bis zur ersten Belegung wird Rastzeit genannt.

## 2.8.2 Vergleich von erkrankten Tieren mit gesunden Kühen

Der fruchtbarkeitsreduzierende Effekt von Endometritiden wurde mehrfach beschrieben (Miller et al. 1980, Gilbert et al. 1998, Tenhagen und Heuwieser 1999, LeBlanc et al. 2002a). Zu dieser Beurteilung wurden unterschiedliche Fruchtbarkeitsparameter herangezogen.

In einer Studie von Buchholz et al. (1979) war bei Tieren mit einer intrauterinen Infektion der Anteil besamter Tiere niedriger als bei gesunden Tieren. Erb et al. (1981) zeigten, dass Metritiden direkt und indirekt über Ovaraberrationen zu einer Verlängerung der Zwischenkalbezeit führten. Bretzlaff (1987) beschrieb, dass der Effekt von Endometritiden auf die Zwischenkalbezeiten zwischen den Herden variiert. Der fruchtbarkeitsreduzierende Effekt von Endometritiden war in Herden mit Anwendung der Brunstsynchronisation weniger ausgeprägt (Tenhagen und Heuwieser 1999, Heuwieser et al. 2000, Tenhagen et al. 2001).

Bei Tieren mit Endometritiden wurde eine Verlängerung der Günstzeit um 6-61 Tage beschrieben (Miller et al. 1980, Dohoo und Martin 1984b, Thurmond et al. 1993, Gilbert et al. 1998). Die Rastzeit war in einigen Studien ebenfalls erhöht. Differenzen zwischen 5 und 25 Tage gegenüber gesunden Tieren stellten Sandals et al. (1979), Oltenacu et al. (1983, 1990) und LeBlanc et al. (2002a) fest. Die Konzeptionsraten erkrankter Kühe waren herabgesetzte (Lee et al. 1989) und der Anteil tragender Tiere geringer (Heuwieser et al. 2000, Tenhagen et al. 2000, Drillich et al. 2002) als bei gesunden Tieren.

Bei gesunden Kühen variierte der Erstbesamungserfolge in verschiedenen Studien zwischen 49-69% (Hammon et al. 2001, Drillich et al. 2002). Bei Kühen mit einer Endometritis lag der Erstbesamungserfolg zwischen 27% und 47% (Miller et al. 1980, Lotthammer 1984, Hammon et al. 2001, Drillich et al. 2002, LeBlanc et al. 2002b). Der Unterschied zwischen erkrankten und gesunden Tieren innerhalb einer Studie wurde zwischen 8,1 und 42 Prozentpunkten angegeben (Fourichon et al. 2000, Hammon et al. 2001, LeBlanc et al. 2002a).

Die Abgangsrate aufgrund von Infertilität betrug in einer Studie von Heuwieser et al. (2000) 14% bei den Tieren, die bei der Puerperalkontrolle gesund diagnostiziert wurden und 21% bei denen, die an einer Endometritis erkrankt waren. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Studien anderer Autoren überein (Lotthammer 1984, Bartlett et al. 1986, LeBlanc et al. 2002a).

Kasimanickam et al. (2004) stellten in einer Untersuchung fest, dass auch subklinische Endometritiden bei Milchkühen zu einer reduzierten Fruchtbarkeit führten.

## 2.9 Das Cytobrush und seine Anwendung in der Diagnostik

In den späten siebziger Jahren entwickelte Nils Stormby ein Bürstchen (Cytobrush) zur Gewinnung von Zellen<sup>3</sup>. Es diente zur Entdeckung maligner Zellentartungen aus dem Zervikalkanal der Frau. Das Cytobrush (Fa. Medscand, Malmö, Schweden) wird mittlerweile routinemäßig in der Humangynäkologie verwandt (Tsubota et al. 1990). Mehrere Studien berichteten über eine bessere Zellernte mit dieser Methode im Vergleich zu anderen Techniken, wie zum Beispiel durch Baumwolltupfer oder Holzspatel (Trimbos und Arentz 1986, Kinney et al. 1990, Kerl und Hilgarth 1992, Germain et al. 1994). In der humanen Ophthalmologie wurde das Cytobrush in Versuchsstudien und klinischen Studien evaluiert (Schumann et al. 1980, Anagnostopoulou-Fotinopoulou und Rammou-Kinia 1993). Ogden et al. (1992) beschrieben das Bürstchen für die Gewinnung von Zellen der Mundschleimhaut. Von der Zellgewinnung aus der humanen Gebärmutter mit einem ähnlichen Gerät (Endocyte oder Uterobrush) wurde von Byrne (1990) und Sato et al. (1996) berichtet. Die Untersuchung wurde gut toleriert. Schmerzen wurden selten verspürt und waren geringgradig, es traten keine Komplikationen auf. In einer Studie von Vuopala et al. (1989) wurde jedoch in 12 Fällen (10,6%) von gravierenden Schmerzen berichtet. Nach der Zellentnahme wurden die Bürstchen auf Objektträgern ausgerollt. Vuopala et al. (1989) und Sato et al. (1996) betonten das sofortige Auftragen der Zellen mit anschließender Fixation, da es sonst zu einem erhöhten Anteil von Zelldegenerationen kommen kann.

Auch in der Veterinärmedizin gibt es Untersuchungen zur Zellgewinnung mittels Cytobrush. Bauer et al. (1996) verglichen vier verschiedene Verfahren zur Gewinnung von Zellen der Konjunktiva und der Kornea bei mehreren Tierarten. Die Cytobrush-Methode zeigte eine deutliche Überlegenheit im Bezug auf die Zellmenge, die Zellverteilung und die Unversehrtheit der Zellen. Alvarenga und Iwama de Mattos (1990) gewannen bei 65 Stuten Uteruszellen mit der Cytobrush-Methode und erzielten Proben, die für eine solide zytologische Auswertung geeignet waren.

In einer von Kasimanickam et al. (1999) durchgeführten Studie erwies sich die Cytobrush-Technik für die endometriale Zytologie des Rindes als gut geeignet. Die zytologischen Präparate dieser Technik waren denen der Uterusspülung überlegen. Zusätzlich ist die Cytobrush-Methode weniger zeitaufwendig als die Durchführung einer Uterusspülung mit anschließender Zentrifugation der Proben (Klukiński et al. 1990a, 1990b). Ein denkbarer

---

<sup>3</sup> Persönliche Mitteilung von Frau Anita Henriksson. <http://www.medscand.se>

Vorteil letzterer Methode ist die Erfassung eines großflächigeren Bereiches der Uterusschleimhaut. Allerdings unterliegt die rückgewonnene Flüssigkeitsmenge aus dem Uterus Schwankungen. In einem hohen Prozentsatz (17%, 12/70) war die Rückgewinnung erfolglos (Kasimanickam 2002).

## **2.10 Milchprogesteronbestimmung**

Die Bestimmung von Progesteron im Blutplasma oder in der Milch dient beim Rind dem Nachweis von produktivem Gelbkörpergewebe. Diagnostisch kann durch niedrige Progesteronwerte frühzeitig eine Konzeption ausgeschlossen werden (Hoffmann 1999). Da Kühe teilweise mangels gut ausgeprägter Brunstsymptome oder unzureichender Brunstdiagnosen in der Gelbkörperphase besamt werden, kann die Bestimmung des Milchprogesterons zur Absicherung des korrekten Besamungszeitpunktes dienen (Nebel et al. 1987). Auch Ovaraberrationen können nachgewiesen werden (Schedel 2002, Zeruhn 2002). Die Messung des Progesterons im Milchfett ist vorteilhaft, da die Milchentnahme weniger Stress für die Kuh bedeutet als die Gewinnung von Blut. Besonders in Felduntersuchungen, wenn eine große Anzahl an Tieren zu beproben ist, stellt die Milchprogesteronanalyse eine günstige Methode dar (Foote et al. 1979). Die Messung kann radioimmunologisch (Schopper et al. 1993, Lemming und Darwash 1998) oder durch einen Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) erfolgen (Arnstadt 1983, Nebel et al. 1987). Für die Untersuchung sollte das fettreiche Gesamt- oder Nachgemelk genommen werden und nicht das fettarme Vorgemelk, da eine enge positive Korrelation zwischen der Höhe der Progesteronkonzentration und der Höhe des Fettgehaltes in der Milch besteht. Es ist gleichgültig, ob die Milch aus einem oder mehreren Eutervierteln entnommen wird, Voraussetzung ist jedoch, dass sie grobsinnlich unverändert ist (Günzler et al. 1975).

Der Milchprogesteronmessung zur Diagnose eines funktionellen Corpus luteum (C.l.) wurde eine Sensitivität von 85-90% und einer Spezifität von 84-85% angegeben (Kelton et al. 1991, Ferguson und Galligan 1993). Kelton et al. (1991) stellten die Genauigkeit der rektalen Palpation mit einer Sensitivität von 83% und der Spezifität von 53% dem ELISA gegenüber. Dieser hatte eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 84%. Als Goldstandard wurden die Ergebnisse eines Radioimmunoassays verwandt. In der Studie von Archbald et al. (1998) wurde die Milchprogesteronkonzentration für die Zuordnung der Kühe mit und ohne C.l. verwandt. Durch die Milchprogesteronbestimmung kann eine Brunst bestätigt oder ausgeschlossen werden (Grunert 1999b). Kühe in Brunst haben einen Progesterongehalt von

0 bis <4 ng/ml im Nachgemelk. Ungefähr vier Tage nach der Brunst steigt er auf  $\geq 4$  ng/ml (Foote und Riek 1999). Van de Wiel et al. (1979) schlossen aus ihren Untersuchung, dass ein Progesteronwert von mehr als 5 ng/ml im Nachgemelk auf eine luteale Aktivität hinweist. Wittke (2002) nahm in ihren Untersuchungen den Wert von über 10 ng/ml im Nachgemelk als Nachweis für aktives Gelbkörpergewebe.