

## **2 Literaturübersicht**

In den folgenden Abschnitten wird die Problematik der Eutergesundheit von Färsen und Erstkalbinnen im peripartalen Zeitraum zusammengefaßt. Zunächst werden die Infektionsprävalenzen und Mastitisinzidenzen verschiedener Untersuchungen und das Spektrum der Erreger, das bei klinischen und subklinischen Mastitiden isoliert wurde, dargestellt. Die zugrundeliegenden Ursachen und Risikofaktoren werden erläutert, die Bedeutung und die Folgen dieses komplexen Geschehens diskutiert. Abschließend werden mögliche prophylaktische Maßnahmen beschrieben unter besonderer Berücksichtigung des Zitendippens ante partum, der Vakzinierung und des Einsatzes von Antibiotika.

### **2.1 Färsenmastitiden und intramammäre Infektionen**

Das Problem der Färsenmastitiden wird schon seit über 50 Jahren beschrieben (Schalm 1942, Ohm 1958, Shearer und Harmon 1993, Fox et al. 1995). Während Munch-Petersen (1970) und Daniel et al. (1986) hauptsächlich subklinische Mastitiden fanden, zeigten Untersuchungen von Meaney (1981) vor allem klinische Mastitiden als Problem auf. In den letzten Jahren scheint die Bedeutung von Mastitiden im peripartalen Zeitraum bei Färsen und Erstkalbinnen zugenommen zu haben (Hoedemaker 1995, Myllys und Rautala 1995, Wendt 1998). Da bei Färsen nicht die Möglichkeit der täglichen Sekretprüfung besteht, werden auch klinische Mastitiden häufig erst so spät erkannt, daß das Eutergewebe bereits irreparabel geschädigt ist.

#### **2.1.1 Auftreten und Infektionsprävalenzen**

Epidemiologische Erhebungen in Finnland zeigten in den Jahren 1983 bis 1991 einen Anstieg der Behandlungen von Färsenmastitiden (eine Woche ante partum bis eine Woche post partum) von 1,8 % auf 4,4 % (Myllys und Rautala 1995). Auch Hoedemaker (1995), Tschischkale (1996) und Wendt (1998) beschrieben ein gehäuftes Auftreten, jedoch ohne genaue Prozentangaben zu machen. Die größte Anzahl der Mastitiden bei Färsen und Erstkalbinnen tritt peripartal auf. Das Drüsengewebe ist während Umbauprozessen wie der in diesem Zeitraum stattfindenden Kolostrogenese infektionsanfälliger als in der Laktation (Oliver und Sordillo 1988). Bei Untersuchungen von Myllys und Rautala (1995) trat ein

Drittel aller Färsenmastitiden zwischen sieben Tagen ante partum und sieben Tagen post partum auf. Die Inzidenz klinischer Mastitiden im peripartalen Zeitraum wird zwischen 1,8 % (Brentrup 1998) und 35 % (Sobiraj et al. 1988) angegeben (Tabelle 1). Dabei bezieht sich Brentrup (1998) auf den Zeitpunkt der Milchprobenentnahme unmittelbar post partum, während Sobiraj et al. (1988) Proben bis zum 10. Tag post partum untersuchen.

*Tabelle 1: Peripartale klinische Mastitiden bei Färsen und Erstkalbinnen*

Autor	Tiere / Viertel (%)	Zeitraum	Anzahl untersuchter Tiere
Meaney 1981	kA <sup>1</sup> / 11,8	peripartal	125
Sobiraj et al. 1988	35,0 / 13,5	Partus bis 10 dpp <sup>2</sup>	100
Zdunczyk 1992	12,1 / kA <sup>1</sup>	peripartal	506
Edler et al. 1996	22,9 / 10	peripartal	262
Pankey et al. 1996	8,1 / kA <sup>1</sup>	Partus	458
Brentrup 1998	1,8 / 0,4	Partus	170
Rulof 1997 <sup>4</sup>	kA <sup>1</sup> / 5,6	Partus (Sommer)	42
	kA <sup>1</sup> / 1,3	Partus (Winter)	41
Weingarte 1998 <sup>4</sup>	14,6 / kA <sup>1</sup>	3 dap <sup>3</sup> bis 5 dpp <sup>2</sup>	164
Waage et al. 2000	13,3 / kA <sup>1</sup>	a.p. bis 14 dpp <sup>2</sup>	kA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> kA: keine Angaben

<sup>2</sup> dpp: Tage post partum

<sup>3</sup> dap: Tage ante partum

<sup>4</sup> Tiere aus den Kontrollgruppen

Bezüglich der Tierprävalenz von intramammären Infektionen (IMI) bei Färsen reichten die Literaturangaben je nach durchgeführter Untersuchung von 12 % bis 97 %, wobei die Viertelprävalenz zwischen 13 % und 75 % angegeben wurde (Tabelle 2). Die gefundenen Erreger wurden aus unmittelbar post partum entnommenen Viertelgemelksproben isoliert. Ausgenommen waren die Untersuchungen von Wildman et al. (1990) und Pankey et al. (1991) bei denen die Proben innerhalb von 3 Tagen nach der Abkalbung entnommen wurden sowie Fox et al. (1995) und Pankey et al. (1996), deren Milchprobenentnahmen bis zum 4. beziehungsweise 5. Tag post partum erfolgten. Bei Tschischkale (1996) wurden diese 4

Wochen ante partum entnommen. Nickerson und Mitarbeiter (1995) untersuchten Viertelgemelksproben von zuchtreifen und tragenden Färsen.

*Tabelle 2: Prävalenz von Euterinfektionen bei Färsen und Erstkalbinnen*

Autor	Tiere / Viertel (%)	Zeitpunkt der Probenentnahme	Anzahl untersuchter Tiere
Neave 1969 <sup>1</sup>	12 / kA <sup>3</sup>	Partus	950
Munch-Petersen 1970	kA <sup>3</sup> / 22,2	Partus	134
Meaney 1981	31 / 13	Partus	125
Oliver und Mitchell 1983	68,8 / 27,3	Partus	32
Sobiraj et al. 1988	59,0 / 34,0	Partus	100
Wildman et al. 1990	48 / 19	Partus bis 3 dpp <sup>2</sup>	209
Pankey et al. 1991	45,5 / 18,7	Partus bis 3 dpp <sup>2</sup>	382
Cook und Fiez 1992	57 / kA <sup>3</sup>	Partus	525
Roberson et al. 1994a	55 / kA <sup>3</sup>	Partus	828
Fox et al. 1995	kA <sup>3</sup> / 35,8	Partus bis 4 dpp <sup>2</sup>	1238
Nickerson et al. 1995	97 / 75	Zuchtreife/tragend	116
Pankey et al. 1996	35,6 / kA <sup>3</sup>	Partus bis 5 dpp <sup>2</sup>	458
Tschischkale 1996	kA <sup>3</sup> / 25	4 Wochen a.p.	kA
Rullof 1997	80,0 / 46,1	Partus (Sommer)	42
	63,9 / 30,0	Partus (Winter)	41
Brentrup 1998	91,8 / 66,0	Partus	170

<sup>1</sup> Zitiert bei Meaney (1981)

<sup>2</sup> dpp: Tage post partum

<sup>3</sup> kA: keine Angaben

Einige Tiere sind bereits lange Zeit vor dem Abkalben infiziert. Bei ante partum entnommenen Sekretproben beziehungsweise bei der Untersuchung von juvenilem Eutergewebe unmittelbar nach der Schlachtung konnten bei Färsen bereits ab einem Alter von drei Monaten Erreger isoliert werden (Ohm 1958, Boddie et al. 1987, Fox et al. 1995).

Bei Untersuchungen von Viertelgemelksproben von Färsen und Erstkalbinnen traten bei 32 % der Erregerisolate klinische Sekretionsstörungen auf (Sobiraj et al. 1988). Auch ohne das Auftreten klinischer Erscheinungen waren post partum die Zellgehalte im Sekret infizierter Viertel signifikant höher als bei bakteriologisch negativen Vierteln (Hallberg et al. 1995, Klaas 2000). Untersuchungen von Linde (1982) bestätigten dies für mit Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) infizierte Viertel. Die infizierten Viertel hatten einen mittleren Zellgehalt von 157 000 Zellen/ml im Vergleich zu 35 000 Zellen/ml bei nichtinfizierten Vierteln.

### 2.1.2 Erreger

In der Literatur wird eine Vielzahl unterschiedlicher Erreger im Zusammenhang mit intramammären Infektionen bei Färsen und Erstkalbinnen beschrieben (Tabelle 3). Den größten Anteil stellen Staphylokokken, Streptokokken und koliforme Keime. Entsprechend ihrer Epidemiologie lassen sich die primären Erreger intramammärer Infektionen in kontagiöse Erreger, Umweltkeime und Koagulase-negative Staphylokokken einteilen (Smith und Hogan 1995).

- Kontagiöse Keime: Zu diesen werden *S. aureus*, *Sc. agalactiae*, *Sc. dysgalactiae*, *Mycoplasma spp.* und *Arcanobacterium pyogenes* gezählt.
- Umweltkeime: Im wesentlichen gehören dazu Gram-positive Streptokokken (außer *Sc. agalactiae*), deren wichtigster Vertreter *Sc. uberis* ist, und Gram-negative koliforme Erreger wie *E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Enterobacter spp.*.
- Koagulase-negative Staphylokokken (KNS): Die wichtigsten Vertreter sind *S. hyicus*, *S. warneri*, *S. epidermidis*, *S. simulans* und *S. xylosus*. Sie werden als fakultativ pathogen angesehen.

Die Zuordnung von *Sc. dysgalactiae* ist umstritten, da dieser Erreger in unterschiedlichen Herden sowohl kontagiöse Mastitiden als auch Umweltmastitiden hervorrufen kann (Smith und Hogan 1995).

Untersuchungen von Sobiraj et al. (1988) zeigten bei Erstkalbinnen bereits zum Partus einen hohen Prozentsatz euterpathogener Bakterien im Sekret (70 % gram-positive Keime, 30 % gram-negative Keime). Bei zahlreichen anderen Autoren waren KNS bei intramammären Infektionen von Färsen und Erstkalbinnen die am häufigsten isolierten Erreger (Oliver und Mitchell 1983, Trinidad et al. 1990a, Wildman et al. 1990, Pankey et al. 1991, Cook und Fiez

1992, Nickerson et al. 1995). Über *S. aureus* liegen sehr stark variierende Angaben vor. Während bei Trinidad et al. (1990a) und Sobiraj et al. (1988) etwa bei 20 % der bakteriologisch positiven Befunde *S. aureus* isoliert wurde, gaben die meisten Autoren zwischen 2 % und 11 % an (Tabelle 3), wobei Roberson und Mitarbeiter (1994a) noch zwischen Herden mit hoher ( $\emptyset$  30 %) und niedriger Prävalenz ( $\emptyset$  2 %) unterschieden. Auch bei *Streptococcus spp.* reichten die Angaben von 3 % (Oliver und Mitchell 1983) bis 39 % (Brentrup 1998). Koliforme Keime wurden bei 2 % bis 17 % der IMI diagnostiziert. Ein Überblick über die Häufigkeiten der gefundenen Keime ist in Tabelle 3 gegeben.

Tabelle 3: Nachgewiesene Erreger in bakteriologisch positiven Viertelgemelksproben von Färsen und Erstkalbinnen

Autor	KNS	<i>S. aureus</i>	<i>Sc. spp.</i>	Koliforme	Sonst.	Zeitpunkt
Pankey et al. 1991	61,3 %	3,9 %	13,7 %	12,0 %	9,6 %	Partus
Oliver und Mitchell 1983	74,3 %	11,4 %	2,9 %	11,4 %	0 %	Partus
Oliver und Sordillo 1988	51,2 %	2,4 %	26,2 %	15,5 %	4,8 %	Partus
Trinidad et al. 1990a	71,1 %	19,9 %	3,7 %	0 %	6,2 %	Zuchtreife/tragend
Brentrup 1998	48,2 %	10,8 %	38,6 %	2,3 %	0 %	Partus
Sobiraj et al. 1988	17,8 %	17,8 %	34,4 %	13,6 %	10,6 %	Partus
Wildman et al. 1990	68,1 %	5,6 %	14,4 %	6,9 %	8,1 %	Partus bis 3 dpp <sup>1</sup>

<sup>1</sup> dpp: Tage post partum

Während Infektionen mit kontagiösen Erregern und Umwelterregern die Tendenz zeigten, noch über die erste Laktationswoche hinaus zu persistieren, war im Laufe der ersten Laktationswochen eine Abnahme der Infektionen mit KNS zu verzeichnen (Oliver und Mitchell 1983, Oliver und Sordillo 1988, Cook und Fiez 1992). Insgesamt nahm die Anzahl der IMI innerhalb der ersten Laktationswoche etwa um die Hälfte (Matthews et al. 1992) bis zu zwei Dritteln ab (Munch-Petersen 1970, Oliver und Mitchell 1983).

Bei klinischen Färsenmastitiden spielten sowohl Umweltkeime als auch kontagiöse Erreger eine Rolle (Shearer und Harmon 1993). Das Erregerspektrum unterschied sich jedoch stark von dem subklinischer intramammärer Infektionen. KNS waren in den meisten Untersuchungen die bei subklinischen Mastitiden vorherrschende Keimart (Tabelle 3). Bei klinischen Mastitiden waren *S. aureus*, *Sc. dysgalactiae*, *Sc. uberis*, *Arcanobacterium pyogenes*, *E. coli* und in geringerem Maße KNS beteiligt (Jonsson et al. 1991, Myllys und Rautala 1995). Schon Palmer et al. (1941) fanden *S. aureus* als dominierende Spezies. Bei Untersuchungen von Meaney (1981) waren dagegen etwa zwei Drittel der Erregerisolate Umweltkeime. Zu diesem Ergebnis kamen auch Pankey et al. (1996). In Tabelle 4 sind die bei klinischen Mastitiden isolierten Erreger dargestellt.

#### Kontagiöse pathogene Keime

Ein gemeinsames Charakteristikum kontagiöser Erreger ist, daß die infizierte Milchdrüse ihr Hauptreservoir darstellt und sie die Fähigkeit besitzen, sich auf der Zitzenhaut und im Strichkanal zu vermehren (Smith und Hogan 1995). Sie dringen galaktogen in die Milchdrüse ein und werden vor allem beim Melkprozeß übertragen. Infektionen mit *S. aureus* und *Sc. agalactiae* führen meist zu subklinischen Mastitiden und nur bei etwa 40 % zeigen sich klinische Symptome. Bei den infizierten Eutervierteln kommt es zu einem starken Anstieg des Zellgehalts, was einen großen Einfluß auf die Tankmilchzellzahl hat (Smith und Hogan 1995).

Durch verschiedene Maßnahmen können Infektionen eingedämmt werden:

Dazu gehören das Zitzendippen nach dem Melken, Trockenstellen unter Antibiotikaschutz, Hygiene beim Melken und beim Melkzeug, die Therapie klinischer Mastitiden und das Ausmerzen chronisch infizierter Ausscheider (Smith und Hogan 1993, Heeschen 1996). Abgesehen von der Therapie klinisch apparenter Mastitiden können diese Maßnahmen jedoch nicht bei Färsen angewandt werden.

*Sc. agalactiae* ist weitgehend an die Milchdrüse adaptiert mit einer ausgeprägten Affinität zur Milch. In der Umwelt ist der Keim nicht vermehrungsfähig und kann dort auch nicht dauerhaft überleben. Die Übertragung des hochkontagiösen Erregers findet daher vor allem während des Melkens statt. Eine weitere Möglichkeit der Übertragung ist die Verfütterung infektiöser Milch an Kälber. Durch gegenseitiges Besaugen wird der Keim zur juvenilen Milchdrüse gebracht, wo er eine latente Infektion verursachen kann. Daher stellen Färsen auch ein Erregerreservoir für die Herde dar (Smith und Hogan 1995).

Tabelle 4: Erregerspektrum bei klinisch erkrankten Eutervierteln

Autor	KNS	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	Koliforme	Sonstige	Negativ <sup>1</sup>	n	Zeitpunkt
Munch-Petersen 1970	0 %	47,3 %	27,2 % (21,8 <i>Sc. agalactiae</i> )	0 %	5,4 %	20 %	55	Keine Angaben
Meaney 1981	0 %	2,5 %	35 %	2,5 %	12,5 %	42,5 %	40	Partus
Sobiraj et al. 1988	0 %	16,7 %	35,2 %	31,5 %	16,7 %	0 %	54	Partus bis 10 dpp <sup>5</sup>
Hogan et al. 1989 <sup>3</sup>	5,4 %	1,7 %	25,4 %	29,7 %	9,9 %	27,8 %	646 <sup>2</sup>	Über 2 Jahre
Jonsson et al. 1991 <sup>4</sup>	9,5 %	17,1 %	58,3 %	14,9 %	34,8 %	15,5 %	2069	Zuchtreife bis 14 dpp <sup>5</sup>
Nickerson et al. 1995	52 %	22 %	9 %	kA	11 %	6 %	70	Zuchtreife
Rulof 1997	40,0 %	10,0 %	20,0 %	20,0 %	10,0 %	0,0 %	10	Partus (Sommer)
Sargeant et al. 1998 <sup>3</sup>	28,7 %	6,7 %	14,8 % (0,7 <i>Sc. agalactiae</i> )	17,2 %	7,2 %	26,0 %	834 <sup>3</sup>	Über 2 Jahre
Waage et al. 1999	12,8 %	44,3 %	20,1 %	6,7 %	6,1 %	10,2 %	1349	a.p. <sup>6</sup> bis 14 dpp <sup>5</sup>
Wanner et al. 1999 <sup>2</sup>	18,6 % <sup>2</sup>	2,6 % <sup>2</sup>	28,3 % <sup>2</sup>	13,4 % <sup>2</sup>	5,1 % <sup>2</sup>	24,8 % <sup>2</sup>	194 <sup>2</sup>	1. Laktation

<sup>1</sup> inclusive nicht auswertbare Proben<sup>2</sup> (Prozentangaben) bezogen auf Tiere<sup>3</sup> Färsen und Kühe<sup>4</sup> Summe > 100 %. Mischinfektionen wurden beiden Spezies zugerechnet<sup>5</sup> dpp: Tage post partum<sup>6</sup> a.p.: ante partum

Die klinischen Befunde können sehr unterschiedlich sein. Meist kommt es zu einer chronisch-katarrhalischen Mastitis, oft ist der Verlauf jedoch subklinisch oder latent, selten akut. Bei chronisch erkrankten Vierteln kommt es zu Bindegewebszubildungen. Dies führt zu einer Lumeneinengung und zum Verlust der Sekretionsfähigkeit der Alveolen und schließlich zu einer Atrophie des Gewebes (Hejlícek 1994).

*S. aureus* ist ein wichtiger Keim sowohl bei IMI als auch bei klinischen Mastitiden von Färsen (Janovics 1973). Die Termini „Koagulase-positive Staphylokokken“ (KPS) und „*S. aureus*“ werden oft synonym gebraucht, obwohl taxonomische Studien auch andere *Koagulase-positive Staphylococcus spp.* identifizierten (Jasper et al. 1985, Fox et al. 1989). Es zeigte sich, daß über 95 % der isolierten KPS als *S. aureus* identifiziert wurden. Eine Infektion mit *S. aureus* verläuft meist als chronisch-katarrhalische Euterentzündung, die oft latent bleibt, aber in Zeiten einer Immunsuppression akut werden kann. Selten, und dann vor allem bei jungen Kühen, kommt es zu einer bösartig verlaufenden, nekrotisierenden Form (Seffner und Bergmann 1994). Auch bei diesem Erreger gilt die Milchdrüse als bedeutendstes Erregerreservoir. Er ist jedoch weniger stark an das Eutergewebe adaptiert als *Sc. agalactiae* und kommt häufig in der Umwelt vor, wo er eine hohe Tenazität besitzt (Seffner und Bergmann 1994). Roberson et al. (1994b) fanden ihn vermehrt in der Umgebung von Herden mit hoher Infektionsrate. Untersuchungen von Matos et al. (1991) konnten *S. aureus* bei weiblichen Jungrindern (0 bis 16 Monate) an verschiedenen Körperstellen, in der Umgebung, an sämtlichen Mitgliedern des Untersuchungsteams und in der Luft des Melkstandes nachweisen. Roberson et al. (1994b) bestätigten diese Ergebnisse und fanden ein erhöhtes Risiko für eine intramammäre Infektion zum Partus, wenn vorher bereits eine Besiedlung der Zitzenhaut oder des Sekrets bestand. Die Hypothese, daß eine Infektion durch die Verfütterung *S. aureus*-haltiger Milch an Kälber über die Tonsillen und die Lymphbahnen zustande kommen kann (Schalm 1942), wurde durch andere Studien (Brammer 1981, Barto et al. 1982) nicht bestätigt. Von Roberson et al. (1994a) durchgeführte Untersuchungen zeigten, daß die bei Färsen zum Zeitpunkt der Abkalbung gefundenen *S. aureus*-Infektionen fast ein Drittel der Neuinfektionen an *S. aureus* in der Herde darstellten. Damit können Färsen auch als Reservoir an *S. aureus* für die gesamte Herde gelten. Roberson et al. (1994a) fanden keine großen Unterschiede hinsichtlich der Infektionsprävalenz von Färsen in Herden mit einer hohen Prävalenz an intramammären Infektionen mit *S. aureus* im Vergleich zu Herden mit einer niedrigen Prävalenz an IMI mit *S. aureus*.



Eine Behandlung mit antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln ist bei *S. aureus* wenig erfolgversprechend. Dies liegt zum einen an der Besonderheit des Erregers, nach Phagozytose intrazellulär zu überleben und sich in Mikroabszeße zurückzuziehen, zum anderen an seiner Resistenz gegenüber vielen Antibiotika (Erskine et al. 1993, Heeschen 1996, Myllys et al. 1998, Hoedemaker und Korff 1999).

Durch die Eigenschaft von *S. aureus*, intrazellulär zu persistieren und nur intermittierend ausgeschieden zu werden, stellt sich die Frage, ob Einzelproben zur Identifizierung einer Infektion genügen. Jasper et al. (1974) analysierten 3000 Viertelgemelksproben, die als Doppelproben genommen wurden und fanden eine 96,2 %ige Übereinstimmung zwischen diesen. Die mittlere Sensitivität einer einzelnen Milchprobe zur Diagnose von *S. aureus* lag bei den Untersuchungen von Sears et al. (1990) bei 89 %  $\pm$  17,5 %. Auch Erskine und Eberhart (1988) fanden für *S. aureus* eine 94,2 %ige Übereinstimmung der Doppelproben und schlossen daraus, daß Einzelproben zur Identifizierung mit *S. aureus* infizierter Viertel genügen.

#### Umweltassoziierte Erreger

Umweltkeime kommen primär in der Umgebung des Tieres vor. Das bedeutet, daß die Ansteckung jederzeit erfolgen kann. Maßnahmen, die gegen kontagiöse Erreger ergriffen werden, erweisen sich als wirkungslos, da sie nicht an die Reservoirs der umweltassoziierten Erreger reichen. Diese beinhalten Boden, Einstreu, Futter und Kot. Besonders die Einstreu ist von großer Bedeutung. Die Zitzenenden der Tiere kommen zwischen den Melkzeiten häufig und über längere Zeiträume in Kontakt mit ihr (Smith und Hogan 1995). Auch der unsachgemäße Gebrauch von Euterinjektoren kann zu Infektionen mit umweltassoziierten Erregern führen. Keine Einzelmaßnahme scheint gegen sie wirksam zu sein (Harmon und Crist 1994).

Zu den verbreitetsten Umwelterregern zählen koliforme Keime und Umweltstreptokokken. Ein hoher Prozentsatz an Infektionen mit diesen Erregern führte bei Untersuchungen von Harmon und Crist (1994) zu klinischen Mastitiden (80 % bis 90 %). Diese sind meist von kürzerer Dauer als die durch kontagiöse Erreger hervorgerufenen Mastitiden (Smith und Hogan 1995). Als wichtige prophylaktische Maßnahme gilt eine saubere, trockene Umgebung und die Stärkung der Abwehrkräfte des Tieres (Smith und Hogan 1993). Mastitiden mit Umwelterregern treten oft in Betrieben auf, die kontagiöse Mastitiden unter Kontrolle haben und qualitativ gute Milch mit niedrigen Zellgehalten erzeugen (Hogan et al. 1989, Smith und Hogan 1993).

### Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)

Koagulase-negative Staphylokokken gelten als „minor pathogens“ und gehören zur normalen Mikroflora von Euter- und Zitzenhaut (Hoedemaker 1995, Smith und Hogan 1995). Sie können jedoch auch Entzündungserscheinungen mit nachfolgenden Gewebsalterationen hervorrufen. KNS führen oft zu subklinischen Mastitiden, die vergleichsweise geringe Zellgehaltserhöhungen mit sich bringen als Infektionen mit anderen Erregern. Dennoch waren die Zellgehalte verglichen mit nichtinfizierten Eutervierteln signifikant höher (Linde 1982, Rulof 1997, Klaas 2000). KNS besitzen keine starke Pathogenität, führen aber durch lange Persistenz und gehäuftes Auftreten dennoch zu wirtschaftlichen Verlusten (Timms und Schultz 1987).

In vielen Herden ist die Infektionsprävalenz bei Erstkalbinnen höher als bei multiparen Tieren (Matthews et al. 1992, Smith und Hogan 1995). Zum Zeitpunkt der Abkalbung ist die Prävalenz intramammärer Infektionen mit KNS am höchsten und variierte bei Färsen zwischen 18 und 74 % (Tabelle 3, Oliver und Mitchell 1983, Sobiraj et al. 1988).

Linde (1982) und Matthews et al. (1991) beschrieben bei Kühen eine Schutzwirkung der KNS gegenüber Neuinfektionen mit anderen Erregern beziehungsweise eine Verringerung der Gewebsschädigung durch andere Keime. Dagegen wiesen Untersuchungen von Pankey et al. (1985) und Hogan et al. (1988) auf eine erhöhte Empfänglichkeit KNS infizierter Viertel für Superinfektionen mit *Sc. agalactiae* und anderen *Streptococcus spp.* hin.

## 2.2 Ursachen und Risikofaktoren

Es ist bekannt, daß eine Infektion des Färseneuters zu einem frühen Zeitpunkt stattfinden kann. Der Infektionszeitpunkt und der Weg der Erreger zur Milchdrüse werden jedoch kontrovers diskutiert. Infektionen des Euters erfolgen in der Regel über den Strichkanal, vereinzelt auch perkutan oder durch lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung (Sobiraj et al. 1988, Hamann 1992). Sie führen jedoch nicht zwangsläufig zu klinischen Erscheinungen, sondern die Effektivität des Immunsystems entscheidet über den weiteren Verlauf der Infektion (Hamann 1992).

Die Verfütterung *Sc. agalactiae*- oder *S. aureus*-kontaminierter Milch an Kälber und das spätere gegenseitige Ansaugen wird von einigen Autoren als Infektionsquelle angesehen (Miller 1936, Schalm 1942, Tschischkale 1996). Untersuchungen von Brammer (1981) sprechen, sowohl *Sc. agalactiae* als auch *S. aureus* betreffend gegen die Hypothese, daß Infektionen des Färseneuters via kontaminiertem Kolostrum über die Tonsillen und die

Lymphbahnen erfolgen. Bei Studien von Barto et al. (1982) und Roberson et al. (1998) zeigten weibliche Tiere, die als Kälber *S.aureus*-haltige Milch erhielten, kein erhöhtes Mastitisrisiko zum Zeitpunkt der Abkalbung. Für *S. aureus* scheinen die infizierte Milchdrüse und die Körperoberflächen von Färsen die Hauptquellen für IMI bei Färsen zu sein (Roberson et al. 1998). Bei der Jungtieraufzucht, insbesondere bei Weidehaltung, gilt das gegenseitige Besaugen als Infektionsquelle (Brentrup 1998, Keil et al. 2000). In den Sommermonaten ist bei Weidehaltung auch die Übertragung von *Arcanobacterium pyogenes* durch Fliegen als Infektionsquelle von Bedeutung (Shearer und Harmon 1993, Tschischkale 1996).

Während Umbauprozessen des Euters wie bei der Kolostrogenese gerät das gesamte Tier in eine immunsupprimierte Situation (Kehrli 1989). Diese Kondition macht die Milchdrüse anfälliger für Mastitiden (Oliver und Sordillo 1988). Viele Infektionen, die zu dieser Zeit auftreten, führen zu klinischen Mastitiden in der Frühlaktation (Oliver und Sordillo 1988). Bei Färsen kommt es häufiger zu klinischen Erscheinungen als bei älteren Kühen. Bei ihnen wird angenommen, daß die Zucht auf hohe Milchleistung (Shook 1993, Tschischkale 1996, Waage et al. 1998) und Leichtmelkigkeit (Edler et al. 1996) dabei eine Rolle spielt. Spontaner Milchabfluß (Incontinentia lactis) vor dem Abkalben oder in der frühen Laktation erleichtert das Eindringen der Erreger in den geöffneten Strichkanal und führt auf diese Weise, vor allem wenn ein hoher Infektionsdruck besteht, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Mastitiden (Schukken et al. 1990, Waage et al. 1998). Auch sind Euterödeme in der Regel bei Färsen stärker ausgeprägt als bei Kühen. Dies vermindert die lokale Blutzufuhr und die volle Funktionsfähigkeit des Verschlussmechanismus wird nicht gewährleistet (Hamann 1989).

Über den genetischen Einfluß auf die Anfälligkeit für Mastitiden gibt es teilweise widersprüchliche Meinungen. Slettbakk und Mitarbeiter (1990) fanden einen Zusammenhang von hoher Milchflussrate und Mastitis. Myllys und Rautala (1995) dagegen sahen in einer genetisch bedingten langsameren Milchflussrate einen Zusammenhang mit Mastitiden. Untersuchungen von Funke (1991) zeigten eine positive genetische Korrelation für die Milchleistung mit einer höheren Anfälligkeit für Euterentzündungen von  $x_g = 0,12-0,45$ . Obwohl auch morphologische Kriterien, wie zum Beispiel ein großer Strichkanaldurchmesser, die Zitzenkuppenform und der Abstand der Zitzenkuppenenden bis zum Boden, einen Einfluß auf Mastitiden und Zellgehalte besitzen (Seykora und McDaniel 1985, Slettbakk et al. 1990), ist bei einer Mastitis der genetischer Einfluß im Vergleich zur Umwelt gering (Shook 1993). Hierbei ist eine Vielzahl an Faktoren beteiligt. Die meisten

Autoren sahen eine Abhängigkeit der Infektionsrate bei Färsen vom Infektionsgrad der Herde (Munch-Petersen 1970). Dies galt insbesondere für kontagiöse Mastitiden in der Herde (Miller 1936, Waage et al. 1998). Trinidad et al. (1990a) dagegen konnten keinen Zusammenhang der Infektionsrate bei Färsen mit kontagiösen Mastitiden in der Herde feststellen. Untersuchungen von Hoedemaker (1995) zeigten, daß etwa die Hälfte der Infektionen mit *S. aureus* bei Erstkalbinnen noch mindestens zwei Monate in der Laktation bestand, und sie daher als Erregerreservoir für die Herde nicht zu unterschätzen sind.

Das Management (Hygiene, Haltungsform, Fütterung, Herdengröße, Kälberaufzucht) und hierbei besonders die Hygiene ist als Umweltfaktor bei der Entstehung von Mastitiden von großer Bedeutung (Seykora und McDaniel 1985, Slettbakk et al. 1990, Fox et al. 1995, Hoedemaker 1995, Waage et al. 1998). Während Myllys und Rautala (1995) keinen Einfluß des Erstkalbealters feststellen konnten, fanden Waage et al. (1998) ein signifikant höheres Mastitisrisiko in Korrelation mit einem hohen Erstkalbealter. Auch Jahreszeit, Ort, Trächtigkeitsdrittel und Herde haben einen Einfluß auf Färsenmastitiden (Fox et al. 1995). Im Sommer wurde im Vergleich zum Winter eine höhere Infektionsprävalenz beobachtet (Schultze 1985, Rulof 1997), zugleich war auch das Mastitisrisiko zu dieser Jahreszeit erhöht (Waage et al. 1998).

Einige Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen niedriger Tankmilchzellzahl, hoher Milchleistung und einem erhöhten Risiko klinischer Mastitiden bei Färsen (Schukken et al. 1990, Myllys und Rautala 1995, Waage 1998).

### **2.3 Bedeutung und Folgen**

Dem Drüsengewebe und dem Sekret von Färsen wird bis zum ersten Melken beziehungsweise dem offensichtlichen Auftreten einer klinischen Mastitis wenig Aufmerksamkeit geschenkt (Trinidad et al. 1990a), obwohl bekannt ist, daß bereits lange Zeit vor der Abkalbung eine Infektion stattfinden kann. Zum Ende der ersten Trächtigkeit findet der größte Entwicklungsschub des Drüsengewebes statt (Tucker 1987). Intramammäre Infektionen in diesem Zeitraum können eine nachteilige Entwicklung mit sich bringen. Euterinfektionen bei tragenden Färsen führen zu entzündlichen Reaktionen im Eutergewebe mit daraus resultierender Gewebszerstörung (Palmer et al. 1941, Trinidad et al. 1990a). Oliver und Jayarao (1997) stellten fest, daß sich mit KNS infizierte Viertel bei Färsen nach dem Puerperium nicht so gut entwickeln wie nichtinfizierte Viertel.

Eine weitere häufige Komplikation ist eine Thelitis, die zur teilweisen oder vollständigen Verlegung der milchableitenden Wege oder ganzer Euterviertel führen kann (Shearer und Harmon 1993). Zudem verlaufen klinisch manifeste Eutererkrankungen bei Erstkalbinnen schwerer als bei Kühen (Sobiraj et al. 1988). Eine von Woolford (1985) in Neuseeland durchgeführte Studie zeigte, daß es bei älteren Kühen zu einer Kompensation hinsichtlich der Milchleistung durch die gesunden Euterviertel kommen kann. Für Färsen konnte dies statistisch nicht belegt werden. Die direkten Folgen einer Mastitis sind auffällig erhöhte Zellgehalte und Gewebszerstörung, was in einem verringerten Potential zur Milchbildung resultiert (Nickerson et al. 1995). Sowohl klinische, als auch subklinische Infektionen führen zu Milchverlusten. Deren Ausmaß hängt von der Art des Erregers und der Menge des betroffenen Drüsengewebes ab (Shearer und Harmon 1993, Waage et al. 2000). Eine *S. aureus*-Infektion bei Färsen führte in Studien von Daniel et al. (1986) zu signifikanten Milchleistungs- und Milchfettdepressionen sowohl in der ersten als auch in der folgenden Laktation. King (1967) fand bei seinen Untersuchungen eine Milchminderleistung erkrankter Viertel bis zu 19 % im Vergleich zu kontralateralen gesunden Eutervierteln. Beuche et al. (1978) stellten in einem Zeitraum von 4 Monaten post partum für ante partum mit *Sc. agalactiae* infizierte Färsen bei subklinisch und klinisch erkrankten Vierteln im Vergleich mit den Parallelvierteln eine Milchminderleistung von 37 bis 47 % fest. Bei Schulz (1994) wurde die Milchminderleistung bei chronischen und subklinischen Mastitiden mit 15 bis 30 % auf den betroffenen Vierteln angegeben. In Untersuchungen von Myllys und Rautala (1995) zu Mastitiden bei Färsen und Erstkalbinnen, bei denen ein Drittel der klinischen Erkrankungen im Zeitraum von sieben Tagen ante partum bis sieben Tage post partum auftraten, zeigten erkrankte Tiere zu den ersten drei Milchleistungsprüfungen eine geringere Milchleistung und einen höheren Zellgehalt als eutergesunde Tiere der Kontrollgruppe. Insgesamt lag hier ein Milchverlust von 70 bis 80 kg pro Tier bei einer 305-Tage-Milchleistung vor. Dieses Ergebnis bestätigt Untersuchungen Lucey und Rowlands (1984), die bei Mastitiden vor der Laktationsspitze eine geringere Spitzenleistung und insgesamt eine Verkürzung der Laktation feststellten. Auch in der folgenden Laktation erreichte die Milchleistung nicht die entsprechende Höhe.

Entzündungen der Milchdrüse und Sekretionsstörungen führen zu einer Minderung der Rohmilchqualität durch Veränderungen in der Zusammensetzung und in den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Milch (King 1967, Schultz 1994, Heeschen 1996, Waage et al. 2000).

Zu den direkten Milchverlusten bei akuten Mastitiden kommen noch die Verluste durch erhöhten Arbeitsaufwand, Wartezeiten sowie Behandlungs- und Sanierungskosten hinzu (Schulz 1994). Hoblet et al. (1991) gaben die mittleren Kosten einer Mastitis mit \$ 100 pro Episode an (bei Herden mit niedrigen Zellzahlen < 300 000/ml), wobei der größte Anteil mit 84 % auf Milchminderleistung und Milchverluste durch Sperrfristen zurückzuführen war. Heeschen (1996) sprach von mastitisbedingten finanziellen Einbußen von etwa 300 DM pro Kuh und Jahr.

Bei irreversiblen Schäden und starker Leistungsminderung können Mastitiden zum Ausmerzen der Tiere zwingen (Waage et al. 2000). Nach mangelhafter Fruchtbarkeit und geringer Leistung sind Mastitiden eine der drei häufigsten Abgangsgründe in Milchviehbetrieben (Bascom und Young 1998). Sowohl Beaudeau et al. (1995) als auch Untersuchungen von Myllys und Rautala (1995) zeigten eine erhöhte Abgangsrate aufgrund von Mastitiden bei Färsen. Bei Waage et al. (2000) wurden von den Färsen, welche ante partum bis 14 Tage post partum aufgrund einer klinischen Mastitis behandelt wurden, innerhalb des ersten Monats nach dem Kalben 10,9 % gemerzt. Von diesen gingen 96 % aufgrund von Eutererkrankungen ab. Das Risiko innerhalb des ersten Monats post partum abzugehen war für Färsen mit einer Mastitis 2,4 mal größer, als für diejenigen ohne. Da Langlebigkeit der Tiere in enger Relation zur Wirtschaftlichkeit eines Betriebes steht (Beaudeau et al. 1995), kommen die wirtschaftlichen Verluste bei Erstkalbinnen noch stärker zum Tragen. Nach Esslemont und Kossaibati (1997) rentiert sich eine Kuh erst, wenn sie ihre vierte Laktation erreicht. Die Nutzdauerdauer in Deutschland liegt jedoch im Mittel bei weniger als 3 Laktationen (Heeschen 1996, Wendt 1998, Frerking 1999). Die Aufzucht oder der Kauf einer zweijährigen Färse stellt eine Investition von ca. 2500 bis 3000 DM (Wendt 1998, Degner und Platen 2000) beziehungsweise \$ 800 bis \$ 1200 (Pankey et al. 1991) dar, während der Schlachtpreis bei etwa 800 DM beziehungsweise 400 £ liegt (Esslemont und Kossaibati 1997, Wendt 1998).

Ob auch ein Zusammenhang zwischen peripartalen Mastitiden und der Anfälligkeit für spätere Mastitiden besteht, wurde kontrovers diskutiert. Bei Houben et al. (1993) war bei den Tieren, die eine Woche ante partum bis eine Woche post partum eine Mastitis entwickelten, das Risiko an einer weiteren Mastitis innerhalb des ersten Monats post partum zu erkranken, um den Faktor 4,7 erhöht. Myllys und Rautala (1995) dagegen fanden keinen Einfluß

peripartaler Mastitiden auf die spätere Mastitisinzidenz. Allerdings wurden bei dieser Untersuchung alle Laktationsstadien miteinbezogen.

## 2.4 Prophylaktische Maßnahmen

Prophylaktische Maßnahmen zielen darauf ab, den Infektionsdruck zu senken und die körpereigene Abwehr zu stärken. Findet eine Infektion statt, so sollen die pathophysiologischen Folgen so gering wie möglich gehalten werden, ohne dabei die Abwehr zu schwächen. Im günstigsten Fall soll dies mit einer Eliminierung der Erreger einhergehen (Erskine et al. 1993). Da einige Mastitiserreger wie koliforme Keime oder *Sc. uberis* sich in der Umwelt befinden, ist die Verhinderung starker Keimkontamination der Umwelt durch Unterbringung der Tiere in einer sauberen und trockenen Umgebung wichtig (Harmon und Crist 1994, Hoedemaker 1995, Brentrup 1998, Wendt 1998). Vollspaltenböden sind zumindest ab dem letzten Drittel der Trächtigkeit für Färsen ungeeignet (Brentrup 1998). Es besteht zudem auch bei Färsen die Möglichkeit, durch Zitzendippen oder Spraydesinfektion ante partum eine Reduktion vor allem von Umweltstreptokokken zu bewirken (Timms 1997, Wendt 1998). Die Bekämpfung von Fliegen ist bei Umweltstreptokokken und bei *S. aureus* ebenfalls eine Maßnahme, den Infektionsdruck zu senken (Shearer und Harmon 1993, Hoedemaker 1995, Nickerson et al. 1995, Brentrup 1998). Trockenstehende Kühe und tragende Färsen sollten vor und nach der Abkalbung getrennt aufgestellt werden, um gegenseitige Infektionen zu vermeiden (Munch-Petersen 1970, Shearer und Harmon 1993, Hoedemaker 1995). Nach dem Abkalben sollten die Färsen zuerst gemolken werden (Munch-Petersen 1970). Zur Verhinderung von Ansaugmastitiden sollten „Sauger“ aus der Gruppe entfernt werden (Shearer und Harmon 1993, Brentrup 1998, Wendt 1998). Zugekaufte Tiere, vor allem deren Eutergesundheit, sollten vor der Integration in die Herde untersucht werden (Hoedemaker 1995, Wendt 1998). Bei den züchterischen Maßnahmen ist die Auswahl der Bullen auf Leichtmelkigkeit kritisch zu beurteilen (Hoedemaker 1995).

Als Behandlungsmaßnahme bei klinischen Erscheinungen erscheint der Einsatz von Antibiotika sinnvoll. Einige Untersucher setzten diese sowohl prophylaktisch als auch metaphylaktisch besonders in Problembeständen ein (Nickerson et al. 1995, Rulof 1997, Oliver et al. 1997, Weingarte 1998, Wendt 1998). Diese Methode erzielte oft positive Ergebnisse bei der Reduzierung intramammärer Infektionen. Allerdings war die antibiotische Behandlung bezüglich klinischer Mastitiden nach dem Abkalben nur begrenzt erfolgreich.

Munch-Petersen (1970) riet davon ab, in der ersten Woche post partum allein aufgrund des Nachweises pathogener Keime ohne klinische Erscheinungen antibiotisch zu behandeln. Er empfahl dieses Vorgehen erst gegen Ende der Laktation falls die Infektion persistieren sollte. Generell ist bei einer antibiotischen Behandlung die Rückstandsproblematik und die Bildung resistenter Stämme zu bedenken (Myllys und Rautala 1995, Wieler und Baljer 1999, Ungemach 1999).

Das Anmelken von Färsen noch vor dem Kalben wurde als mögliche Maßnahme in Erwägung gezogen. Insbesondere bei Tieren, die sehr stark aufeutern, wurde dies von Brentrup (1998) empfohlen. Untersuchungen von Greene et al. (1988) bei denen Färsen 14 Tage vor dem berechneten Abkalbedatum angemolken wurden, zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Milchleistung, die Körperkondition und die Eutergesundheit post partum. Es ergaben sich allerdings weder ökonomische Vorteile noch kam es zu einer Verringerung der Infektionsprävalenz.

In den folgenden Abschnitten wird eine Übersicht über die Möglichkeiten des Zitzendippens ante partum, den Einsatz kommerzieller und bestandsspezifischer Impfstoffe sowie den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika gegeben.

#### **2.4.1 Zitzendippen**

Das Zitzendippen ist ein einfaches, kostengünstiges und effektives Mittel, um die Keimbefallung auf der Zitzenhaut zu reduzieren. Es hat allerdings keinen Einfluß auf bereits existierende Infektionen der Milchdrüse. Dippen zusammen mit der antibiotischen Behandlung trockenstehender Kühe und dem Ausmerzen chronisch infizierter Tiere ist eine effektive Maßnahme, um bei Kühen die Anzahl neuer Infektionen zu verringern (Farnsworth et al. 1980, Pankey et al. 1984). Doch auch bakterizide Dippmittel schützen nicht gegen alle Keime. Sie sind wirkungsvoll gegen Erreger wie *S. aureus* und *Sc. agalactiae*, die in der Regel beim Melkprozeß übertragen werden. Eine geringere Wirkung besteht gegen andere Streptokokken und koliforme Keime, die in der Umwelt vorkommen. Diesen sind die Tiere zwischen den Melkvorgängen, wenn die bakterizide Aktivität des Dippmittels bereits nachläßt, permanent ausgesetzt (Farnsworth et al. 1980, Pankey et al. 1984).

Es wurden Versuche unternommen, trockenstehende Kühe und tragende Färsen zur Verhinderung intramammärer Infektionen prophylaktisch zu dippen (Bush et al. 1977,



Schultze 1985, Matthews et al. 1988, Timms 1997). In einigen Untersuchungen zeigte sich kein Erfolg bezüglich der Reduzierung intramammärer Infektionen (Bush et al. 1977, Schultze 1985, Matthews et al. 1988), während andere Untersucher positive Effekte beschrieben (Timms 1997).

Bush und Mitarbeiter (1977) dippten Färseneuter für die Dauer von zwei Wochen vor dem Abkalben täglich mit einem jodhaltigen Produkt. Es zeigte sich keine Auswirkung auf Mastitiden. Auch gehörten die von der Zitzenhaut isolierten Keime vor und nach dem Abkalben zu den gleichen Spezies. Bei den gefundenen Keimen handelte es sich im wesentlichen um *S. aureus*, *Sc. dysgalactiae* und *Sc. uberis*. Bei trockenstehenden Kühen erwies sich ein zweimal tägliches Dippen für die Dauer von mindestens sieben Tagen vor dem Abkalben mit einem handelsüblichen Jodphor-Produkt als unwirksam zur Verhinderung neuer intramammärer Infektionen. Bei dieser Studie lagen überwiegend Infektionen mit KNS und *Sc. uberis* vor (Schultze 1985). Filmbildende Zitzendippmittel mit desinfizierender Komponente haben nicht nur eine keimabtötende Wirkung, sondern stellen zudem eine mechanische Schutzbarriere dar (Matthews et al. 1988, Timms 1997). Diese sollen auch bei nichtlaktierenden Eutern einen effektiveren Schutz darstellen als konventionelle Zitzendippmittel. Sie sollten hautverträglich sein und über einen längeren Zeitraum an den Zitzen haften (Timms 1997). Die Anwendung eines filmbildenden Zitzendippmittels ohne desinfizierende Wirkung brachte bei Kühen keine Reduzierung der Infektionsprävalenz während der Trockenstehzeit (McArthur et al. 1984). Bei Matthews et al. (1988) führte ein einmal tägliches Dippen mit einem filmbildenden Zitzendippmittel mit desinfizierender Komponente ca. 14 Tage vor dem Abkalben bei Kühen und Färsen nicht zum gewünschten Erfolg. Es sollten vor allem Neuinfektionen mit Umwelterregern verringert werden, da gegen die kontagiösen Erreger Langzeitantibiotika, die zum Zeitpunkt des Trockenstellens intrazisternal verabreicht werden, einsetzbar sind. Timms (1997) konnte eine Verringerung der Infektionen mit Umweltstreptokokken zeigen. Er behandelte Färsen und trockenstehende Kühe 10 Tage vor dem erwarteten Kalbedatum mit einem filmbildenden Zitzendippmittel, welches für die Dauer von 7 bis 14 Tagen persistieren sollte. Bei den Färsen ging zum Partus der Anteil intramammärer Infektionen insgesamt um 19 % zurück, wobei Infektionen mit „major pathogens“ um 40 % und Infektionen mit Umweltstreptokokken um 50 % verringert wurden. Für intramammäre Infektionen mit KNS konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollvierteln festgestellt werden (Timms 1997).

## 2.4.2 Vakzinierung

In den letzten Jahren wurden vermehrt Untersuchungen zur Ausbildung einer spezifischen Immunität gegen Mastitiserreger durchgeführt. Sowohl kommerzielle als auch bestandsspezifische Impfstoffe kamen zum Einsatz. Die praktische Anwendung findet ihre Schwierigkeiten in der Antigenvielfalt der verschiedenen Erregerarten (Nickerson 1985, Wieler und Baljer 1999).

Bakterien, die Mastitiden verursachen, sind in der Regel extrazelluläre Erreger. Die spezifische Abwehr beruht im wesentlichen auf einer Antikörperbildung gegen die Bakterien und ihre Produkte. Es gibt wenigstens vier Antikörper-übermittelte Mechanismen in der Milchdrüse: 1. Opsonierung gefolgt von Phagozytose, 2. Antiadhäsionsaktivität, 3. Neutralisation der Toxine und 4. Antikörper (Ak)-übermittelte Lysis des Erregers (Norcross 1991).

### *E. coli*

Durch Vakzinierung mit dem mutierten *E. coli*-Stamm J5 konnten sowohl bei Kühen als auch bei Färsen das Auftreten und der Schweregrad klinischer Mastitiden, die durch gram-negative Bakterien verursacht wurden, reduziert werden (Smith und Hogan 1995, Tomita et al. 1998, Hogan et al. 1999). Untersuchungen von Tomita et al. (1998) bei Kühen, welche zum Trockenstellen und 2 Wochen vor dem Abkalben mit einer J5-Vakzine immunisiert wurden, zeigten eine signifikant geringere Anzahl kbE (koloniebildende Einheiten) an *E. coli* als die unbehandelten Kontrolltiere. Die geimpften Tiere hatten eine schnellere Erhöhung der Milchmenge und im Serum signifikant höhere Gehalte an Immunglobulin G und Antikörper gegen J5. Die Ergebnisse waren unabhängig davon, ob die Immunisierung in die Halsmuskulatur oder subkutan in der Nähe der supramammären Lymphknoten erfolgte. Bei der zweimaligen Immunisierung von Färsen mit J5 im letzten Drittel der Trächtigkeit und zur Abkalbung fanden Hogan et al. (1999) eine Abschwächung und eine kürzere Dauer der klinischen Symptome nach experimenteller Infektion mit einem heterologen *E. coli*-Stamm.

### *S. aureus*

Da bei intramammären Infektionen mit *S. aureus* eine Behandlung mit antimikrobiell wirksamen Substanzen wenig erfolgversprechend ist, wurde der Einsatz einer Vakzine gegen diesen Erreger ausgiebig erforscht. Es zeigte sich, daß viele Untersuchungen hinsichtlich

klinischer Mastitiden erfolgversprechend waren, nicht aber bei der Verhinderung intramammärer Infektionen (Nickerson 1985).

An die Immunisierung gegen Staphylokokken-Mastitiden werden hohe Anforderungen gestellt, da die humorale Abwehr, die gegen diesen Erreger aktiviert wird, naturgemäß eine Erhöhung der Zellgehalte mit sich bringt. Diese Steigerung der Abwehrfunktion führt quasi definitionsgemäß zu einer Mastitis (Anderson 1978). Gemäß Anderson (1978) kann eine Vakzinierung gegen Mastitis nur erfolgreich sein, wenn ein Schutz erwirkt wird, der als Immunantwort keine Erhöhung der Milchzellgehalte zur Folge hat. Von Bedeutung hinsichtlich der Verhinderung von Mastitiden ist vor allem die Produktion von Antikörpern im Euter (Adlam et al. 1981).

Von den anfangs erwähnten Ak-übermittelten Abwehrmechanismen gelten Opsonierung gefolgt von Phagozytose, Antiadhäsionsaktivität und Neutralisation der Toxine als wichtig bei Infektionen mit *S. aureus* (Nordhaug et al. 1994b). Hierbei ist die Phagozytose durch neutrophile Granulozyten wahrscheinlich der wichtigste Mechanismus (Norcross 1991). In vivo bildet *S. aureus* Oberflächenpolysaccharide, die die Phagozytose erschweren (Watson und Watson 1989). Durch die Bindung an spezifische opsonierende Antikörper gegen diese Pseudokapsel, wird dieser Abwehrmechanismus wieder wirksam.

Einige Autoren weisen auf die wichtige Rolle hin, welche pseudokapsuläre Antigene bei der Immunogenität der Stämme spielen (Watson 1992, Giraudo et al. 1997, Nickerson et al. 1999). Ein anderer Virulenzfaktor bei Staphylokokken-Mastitiden ist das  $\alpha$ -Toxin, welches eine zytolytische Wirkung besitzt (Anderson 1976, Adlam 1981). Untersuchungen von Kenny et al. (1992) zeigten, daß 94 % der 262 untersuchten *S. aureus*-Stämme, die aus dem Eutersekret von Milchkühen isoliert wurden, in der Lage waren,  $\alpha$ -Toxin zu bilden. Eine Neutralisation des  $\alpha$ -Toxins lindert nach Untersuchungen von Anderson (1976) und Watson und Watson (1989) die Symptome der Krankheit.

Das  $\beta$ -Toxin wird oft zusammen mit dem  $\alpha$ -Toxin gebildet und häufiger als dieses bei *S. aureus*-Stämmen, welche bei klinischen Mastitiden isoliert wurden, gefunden. Die intrazisternale Verabreichung einer geringen Anzahl an im wesentlichen  $\beta$ -Toxin produzierender *S. aureus*-Stämme verursachte bei Studien von Naidu und Newbould (1975) moderate bis akute Euterentzündungen.

Bei Untersuchungen von Nordhaug et al. (1994b) zeigte sich während der gesamten Laktation bei den vakzinierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren eine signifikant erhöhte Produktion von Antikörpern gegen  $\alpha$ -Toxin in Milch und Serum. Gegen  $\beta$ -Toxine war die Reaktion schwach. Diese Aussage machte auch Anderson (1978), wobei er das in der Vakzine enthaltene  $\alpha$ -Toxin vor allem als Schutz vor akuten Krankheitsschüben ansah, ohne einen Effekt auf subklinische und chronische Mastitiden zu erwarten.

Zur Herstellung von Vakzinen werden die Erreger *in vitro* kultiviert, danach inaktiviert oder abgetötet. Zur Steigerung der Immunogenität können Toxoide hinzugefügt werden.

Adjuvantien enthalten oft eine Mineralölkomponente, die bei der Vakzine eine langsamere Abgabe der Inhaltsstoffe bewirken soll (Watson 1992).

Untersuchungen von Adlam et al. (1981) bei Kühen mit einer sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -Toxoide enthaltenden Vakzine, zeigten unmittelbar post partum einen hohen Ak-Titer in der Milch, der jedoch nach zwei Wochen auf das Anfangsniveau sank. Der Autor verwies auf die Möglichkeit, daß dieser Anstieg eine unmittelbare Reaktion auf die intrazisternale Gabe der Vakzine gewesen sein könne. Giraudo et al. (1997) verwandten zur Herstellung der Vakzine einen Rohextrakt aus *S. aureus*-Exopolysacchariden, inaktivierten, stark bekapselten *S. aureus*-Zellen, unbekapselten *S. aureus*-Stämmen und *Streptococcus spp.*-Zellen. Bei Nordhaug et al. (1994a) bestand sie aus inaktivierten, mit Pseudokapsel ausgestatteten *S. aureus*-Stämmen,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Toxoiden und Mineralöl als Adjuvans. Watson et al. (1996) vakzinierten Kühe und Färsen mit inaktivierten, Pseudokapseln bildenden Stämmen,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Toxoide mit Mineralöl/Dextransulfat als Adjuvans, zur Stimulation der IgG2 Antikörperproduktion. Die bei Untersuchungen von Jemeljanovs et al. (2000) erprobte Vakzine wurde aus 508 *S. aureus*-Kulturen, die aus der Milch klinisch erkrankter Kühe stammten und  $\alpha$ - und  $\beta$ -Toxine synthetisieren konnten, entwickelt. Der kommerzielle Impfstoff, den Leitner et al. (2000) verwendeten, wurde aus drei *S. aureus*-Isolaten, die ein breites Spektrum antigener und immunogener Eigenschaften besaßen und der Milch chronisch erkrankter Kühe entstammten, hergestellt.

Für die mögliche Anwendung einer bestandsspezifischen Vakzine spricht, daß zwar von einer Vielfalt an Stämmen berichtet wurde, diese Variabilität jedoch innerhalb einer Herde gering sein soll (Lam et al. 1996, Vicenzoni et al. 1996). Zudem gibt es in Deutschland derzeit keinen zugelassenen Impfstoff (Hoedemaker und Korff 1999). Auch Untersuchungen von

Lam et al. (1996) zeigten innerhalb einer Herde nur eine begrenzte Anzahl unterschiedlicher Genotypen. Sie vermuteten die hohe Kontagiosität des Erregers als Grund dafür. Ein andere mögliche Erklärung für die geringe Vielfalt ist, daß nur wenige Stämme aus der Umwelt die Charakteristiken haben, Mastitiden zu verursachen. Bei 24,6 % der klinischen *S. aureus*-Mastitiden (Viertelinzidenz) wurden zwei oder mehr Fälle am gleichen Euterviertel beobachtet. Entweder war die intermittierenden Ausscheidung dafür verantwortlich (Sears et al. 1990) oder es kam wiederholt zu einer Infektion mit dem gleichen Erreger. Dies spricht für eine ungenügend beziehungsweise nicht ausgebildete Immunität gegen *S. aureus* (Lam et al. 1996).

Die meisten Untersucher führten eine Grundimmunisierung gefolgt von einer Boosterung durch. Nickerson et al. (2000) vakzinierten Färsen im Alter von fünf Monaten das erste Mal mit einer Boosterung alle sechs Monate. Auch Jemeljanovs und Mitarbeiter (2000) befürworteten eine Boosterung in diesem Intervall, da alle geimpften Färsen einen Antikörperanstieg aufwiesen, der über 5 Monate bestehen blieb. Bei Untersuchungen von Watson et al. (1996) erhielten die Tiere im letzten Trächtigkeitsdrittel ihre erste Injektion mit einer Wiederholungsimpfung nach 4 bis 6 Wochen. Hoedemaker und Korff (1999) führten bei allen Tiere eine zweimalige Grundimmunisierung im Abstand von 3 Wochen durch. Die Färsen erhielten eine Boosterung 5 und 2 Wochen vor dem errechneten Kalbetermin. Bis auf wenige Ausnahmen wurde die Vakzine entweder subkutan oder intramuskulär verabreicht. Janovics (1973) beispielsweise verabreichte Färsen an 10 aufeinanderfolgenden Tagen intranasal jeweils 5 ml einer Staphylokokken-Vakzine. Die Impfung wurde 4 bis 6 Wochen vor dem Abkalben durchgeführt

In einigen Studien konnte durch den Einsatz von Vakzinen die Inzidenz klinischer Mastitiden, die durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufen werden, gesenkt werden (Nordhaug et al. 1994a, Watson et al. 1996, Giraudo et al. 1997). Bei Untersuchungen von Giraudo et al. (1997) war sowohl die Anzahl klinischer als auch die subklinischer Mastitiden bei den geimpften Färsen signifikant niedriger. Diese Tendenz wurde von Nordhaug et al. (1994a) bestätigt, wobei hier die Unterschiede nicht signifikant waren. Hoedemaker und Korff (1999) konnten dieses Ergebnis nicht bestätigen, stellten aber einen milderen klinischen Verlauf bei geimpften Tieren fest. Von Watson et al. (1996) durchgeführte Studien zeigten signifikante Unterschiede sowohl bezüglich der Inzidenz klinischer als auch der Prävalenz subklinischer Mastitiden bei den geimpften Tieren. Dieses Ergebnis galt allerdings nur für die eine Herde,

welche ein *S. aureus*-Problem hatte, für die anderen Herden zeigten sich keine Unterschiede. Der von Calzolari et al. (1997) angewandte Impfstoff zeigte bei Färsen, vermutlich aufgrund der höheren Basisimmunität der gesamten Herde für *S. aureus*, eine größere Wirksamkeit als bei Kühen.

Die Wirksamkeit einer Vakzine wurde von vielen Autoren anhand der Prävalenz intramammärer Infektionen und der Antikörperbildung beurteilt (Janovics 1973, Nickerson et al. 2000). Giraudo et al. (1997) fanden bei geimpften Tieren eine signifikant niedrigere Prävalenz intramammärer Infektionen. Andere Untersucher konnten keinen Unterschied feststellen (Nordhaug et al. 1994a, Hoedemaker und Korff 1999). Oft wurde von einem geringeren Prozentsatz an Infektionen in der Versuchsgruppe gesprochen, ohne Signifikanzen anzugeben (Leitner et al. 2000, Nickerson et al. 2000). Eine an Färsen intranasal verabreichte Staphylokokken-Vakzine konnte Neuinfektionen in erkrankten Beständen zu einem hohen Grad verhüten (Janovics 1973).

Leitner et al. (2000) zeigten einen positiven Effekt der Vakzinierung auf die Milchqualität und Quantität. Bei Färsen zeigte sich ein signifikant geringerer Zellgehalt bei den vakzinierten Tieren (108 000 zu 178 000 Zellen/ml). Es bestand zudem ein signifikanter Unterschied in der Milchleistung (0,5 kg pro Kuh und Tag). Dagegen konnten andere Autoren keinen Einfluß auf den Zellgehalt feststellen (Nordhaug et al. 1994a, Giraudo et al. 1997, Hoedemaker und Korff 1999). Bei Untersuchungen von Nickerson et al. (1999) war der Zellgehalt bei den geimpften Tieren zwar niedriger, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

### **2.4.3 Antibiotika**

In Herden mit einem hohen hohem Prozentsatz klinischer Mastitiden zur Abkalbung durch *S. aureus* oder Umweltstreptokokken ist der Einsatz von Antibiotika eine mögliche Bekämpfungsmaßnahme (Nickerson et al. 1995). Die intramuskuläre Behandlung mit Penethamat-Hydrojodid 7 Tage ante partum an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (1. Tag: 10 Mio. I.E., 2. Tag: 5 Mio. I.E.) zeigte keinen nachweisbaren therapeutische oder prophylaktische Wirkung auf kontagiöse Erreger, Umweltstreptokokken und koliforme Keime (Rulof 1997). Bei experimentell mit *S. aureus* infizierten tragenden Färsen führte der Einsatz eines Trockenstellers (300 mg Cephapirin Benzathin pro Injektor) 12 bis 14 Wochen vor dem Abkalben zu einer Erfolgsrate bei der bakteriologischen Heilung von 100 % (Owens

et al. 1991). Oliver et al. (1992) fanden nach Einsatz von Kurzzeitpräparaten (Cloxacillin bzw. Cephapirin) 7 Tage ante partum eine signifikant geringere Infektionsrate in der Versuchsgruppe gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe (18 % vs. 78 %), allerdings waren ca. 87 % der nachgewiesenen Erreger KNS. Färsen, die in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit mit einem Trockensteherprodukt (Penicillin/Streptomycin) behandelt wurden, zeigten zur Kalbung eine um mehr als die Hälfte verringerte Anzahl intramammärer Infektionen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe (Trinidad et al 1990b). Es wurde zum Partus kein signifikanter Unterschiede hinsichtlich des Zellgehalts festgestellt (Trinidad et al 1990b). Auch für Infektionen mit *S. aureus* kam es nach der Behandlung von Färsen 45 Tage ante partum mit einem Trockensteherprodukt zu einer Heilungsrate von über 90 % (Nickerson et al. 1995).

Auch unter ökonomischen Gesichtspunkten scheint der prophylaktische Einsatz von Antibiotika nach Berechnungen von Jaenicke et al. (1999) günstig zu sein. Bei 4 Wochen ante partum intrazisternal mit einem Trockensteherprodukt (0,1 Mio. I.E. Penethamat-Hydrojodid, 0,3 Mio. I.E. Benethamin-Penicillin, 100 mg Framycetinsulfat pro Injektor) behandelten Färsen konnte kein eindeutiger therapeutischer Effekt auf kontagiöse Erreger festgestellt werden. Jedoch wurde das Auftreten klinischer Mastitiden ante partum verhindert. Allerdings wurden bei 18,7 % dieser Tiere 5 Tage nach dem Abkalben noch Hemmstoffe in der Milch gefunden (Rulof 1997). Dem Erfolg der verringerten Infektionsrate vor allem bei Infektionen mit KNS stand die nichtzufriedenstellende Wirkung gegen klinische Mastitiden post partum gegenüber (Rulof 1997, Malinowski et al. 2000). Bei den meisten Autoren wurde darüber keine Aussage gemacht (Trinidad et al. 1990b, Owens et al. 1991, Oliver et al. 1997, Jaenicke et al. 1999). Bei anderen Untersuchungen wurden zwar vorhandene Infektionen eliminiert, aber es traten nach dem Abkalben Neuinfektionen mit Hefen auf (Malinowski et al. 2000). Auf die Problematik der Infektion mit „seltenen“ Mastitiserregern (Nocardien, Prototheken, atypische Mykobakterien, Hefen, u.a.) nach dem Einsatz von Antibiotika bei Färsen wies schon Wendt (1997) hin.

Gegen eine generelle intrazisternale Applikation von Antibiotika nannte Wendt (1997) folgende Argumente: Verletzungsgefahr an Zitze und Strichkanal, Reizung des Eutergewebes durch fehlenden Ausspüleffekt durch das Ausmelken und die Gefahr des Verbringens von Erregern in das Euter durch die Applikation.

Unabhängig von der Art der Verabreichung bleibt das Problem von Antibiotikarückständen, insbesondere wenn die Tiere früher als erwartet kalben und auch die mögliche Bildung resistenter Stämme (Oliver et al. 1992, Rulof 1997, Nickerson et al. 1995, Mylly und

Rautala 1995, Wendt 1997). Durch den Einsatz von Antibiotika als pro- oder metaphylaktische Massenbehandlung in der Nutztierpraxis steigt das Risiko für eine Resistenzselektion nicht nur für die damit behandelten Tiere. Durch Bildung von Kreuzresistenzen kann sich das Problem auch auf den Menschen übertragen (Ungemach 1999). Aufgrund der steigenden Antibiotikaresistenzen bei tier- und humanpathogenen Erregern sollte der Antibiotikaeinsatz so gering wie möglich gehalten werden. Beispielsweise zeigten Untersuchungen von Myllys et al. (1998) in den Jahren 1988 bis 1995 in Finnland eine Verschlechterung der Resistenzlage wenigstens gegen ein Antibiotikum für *S. aureus* von 36,9 % auf 63,6 %, für KNS von 26,6 % auf 49,7 %. Ein völliger Verzicht auf Antibiotika ist schwer zu verwirklichen, doch vor allem wenn es um pro- und metaphylaktische Behandlungen geht, sollte zunächst auf alternative Maßnahmen, wie Verbesserung der Hygiene und Stärkung der Immunabwehr zurückgegriffen werden (Wieler und Baljer 1999).