

# Veränderungen am Endometrium der Kuh nach intrauteriner Applikation verschiedener Medikamente

Autor(en): **Schnyder, D. / Küpfer, U. / Zwahlen, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **132 (1990)**

Heft 7

PDF erstellt am: **29.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592443>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# VERÄNDERUNGEN AM ENDOMETRIUM DER KUH NACH INTRAUTERINER APPLIKATION VERSCHIEDENER MEDIKAMENTE

D. SCHNYDER<sup>1</sup>, U. KÜPFER<sup>1</sup>, R. ZWAHLEN<sup>2</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

Die lokale Reaktion des Endometriums auf intrauterin infundierte Präparate wurde bei 32 jungen, gesunden Kühen klinisch und histologisch unmittelbar vor, sowie 1, 3, 6, 10, 15, 20 und 30 Tage nach der Behandlung untersucht. Folgende Präparate wurden bei je 4–7 Tieren appliziert: Lugol'sche Lösung, Vetedine®, Lorasol®, Lotagen®, Aureomycin®, sowie physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle.

Mit Ausnahme der Kontrollgruppe stellten sich bei allen Tieren innerhalb eines Tages qualitativ vergleichbare degenerative und entzündliche Veränderungen ein. Das Ausmass der Reaktion unterschied sich aber zwischen den und in geringerem Umfang auch innerhalb der Behandlungsgruppen.

Die stromalen Veränderungen waren deutlicher und einheitlicher als diejenigen des Epithels, welches oft losgelöst war und zum Teil auch fehlte.

Die Reaktion nach der Infusion von Lorasol war am massivsten, sowohl bezüglich Tiefe der degenerativen Prozesse, als auch Anzahl Entzündungszellen pro Flächeneinheit. Lugol'sche Lösung bewirkte eine hochgradige, Vetedine sowie Lotagen eine mittelgradige und Aureomycin eine nur leichtgradige Reaktion. Die Regenerationsdauer, welche sich proportional zum Grad der degenerativen und entzündlichen Veränderungen verhielt, betrug nach einer Behandlung mit Lorasol 10 bis 15 Tage, nach Aureomycin 3 bis 6 Tage.

Es werden verschiedene Fragen zur therapeutischen Anwendung von Uterusinfusionen diskutiert.

**SCHLÜSSELWÖRTER:** Rind — Endometrium — Biopsie — Uterusinfusion

## ENDOMETRIAL CHANGES IN COWS TREATED BY INTRAUTERINE INFUSION OF VARIOUS DRUGS

32 young and healthy cows each received a single intrauterine treatment with one of the following solutions: Lugol's solution, Vetedine®, Lorasol®, Lotagen®, Aureomycin®, and normal saline solution as a control. Endometrial biopsies were taken immediately before application and at days 1, 3, 6, 10, 15, 20 and 30 thereafter.

On day 1, degenerative and inflammatory reactions could already be observed in all groups, with the exception of the control group. The intensity of the lesions varied, not only between treatment groups but also to a lesser extent between individuals within groups.

Degeneration and inflammatory reaction found in the subepithelial stromal tissues were more distinct than those seen in the epithelia.

Lorasol caused the most severe degenerative changes, regarding the depth of degeneration into the tissue, as well as the intensity of the inflammatory reaction. Lugol's solution also showed a high degree of change, followed by Lotagen and Vetedine showing moderate change, respectively. Reaction to the antibiotic treatment with Aureomycin was only slight. The regeneration time of these lesions was proportional to the intensity of the induced changes, amounting to 10–15 days for Lorasol and 3–6 days for Aureomycin, respectively.

The clinical significance of these findings is discussed.

**KEY WORDS:** cattle — endometrium — biopsy — intrauterine infusion





## VERÄNDERUNGEN AM ENDOMETRIUM NACH APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN

9 g Aureomycin®-Pulver (Cyanamid, Wayne, USA) in 200 ml Leitungswasser, entsprechend 0,5 g Chlortetrazyklin

200 ml physiologische Kochsalzlösung

Unmittelbar vor, sowie 1, 3, 6, 10, 15, 20 und 30 Tage nach der Infusion wurden mit einem sterilen Folmer-Nielsen-Katheter (Eisenhut AG, CH-4123 Allschwil; *Schnider*, 1958), der durch eine zusätzliche Metallhülle vor Kontamination geschützt bis an die Zervix herangebracht wurde, aus dem grösseren Uterushorn endometriale Gewebeproben gewonnen. Gleichzeitig erfolgte eine klinische Beurteilung der Genitalorgane.

Die Proben wurden sofort in 10%iges PBS-gepuffertes Formalin verbracht und ein bis drei Tage darin fixiert. Die Weiterverarbeitung geschah nach gängiger histologischer Technik. Die sagittal geschnittenen Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson-Elastica gefärbt.

Bei der histologischen Beurteilung der Präparate wurden besonders degenerative Prozesse, entzündliche Infiltration und Fibrosierung an Oberflächenepithel, Stroma, Uterindrüsen und Gefässen in Anlehnung an *Gonzalez et al.* (1985) semiquantitativ bewertet. Die zelluläre Infiltration im Epithel, sowie in den unmittelbar darunter liegenden Schichten wurde zudem durch Auszählen von vier je 0,04 mm<sup>2</sup> grossen Feldern pro Präparat quantitativ erfasst. Nicht berücksichtigt blieben Oedematisierung und Hyperämie des Gewebes, da die Entnahmetechnik diese beiden Parameter beeinflussen kann, wie die vor der Behandlung entnommenen Proben zeigten.

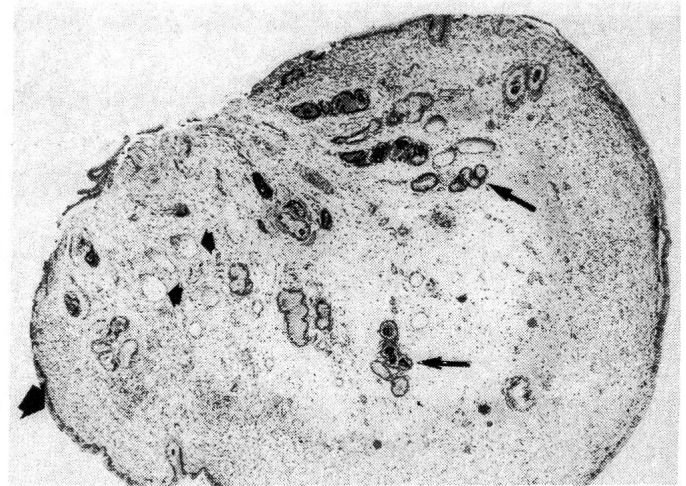
### RESULTATE

Die Veränderungen im Aussehen des *Zervikalsekretes* gehen aus Tabelle 1 hervor. Sie waren bei den Jodpräparaten und Lotagen sehr deutlich und hielten zum Teil, bei beträchtlichen Unterschieden innerhalb der Gruppen gleich behandelter Kühe, mehr als 10 Tage lang an.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen sind auf den Tabellen 2–5 zusammengestellt. Die Abbildungen 1, 2 und 3 dienen der Illustration der Befunde anhand einer repräsentativen Auswahl mikroskopischer Bilder. Sämtliche Medikamente führten zu vergleichbaren degenerativen und entzündlichen Reaktionen im lumenseitigen Teil des Endometriums. Das Ausmass der Veränderungen zeigte jedoch grosse Unterschiede. Nach der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung waren dagegen keine nennenswerten Reaktionen festzustellen.

In etlichen Fällen war das *Oberflächenepithel* vom Stroma gelöst. Zum Teil waren dadurch nur noch Reste davon zu beurteilen, oder es fehlte vollständig. Dies wurde vor allem

Abb. 1: Endometriumsbiopsie eines unbehandelten Kontrolltieres mit Oberflächenepithel (➡), Stroma, Uterindrüsen (↑), und Gefässen (➔). (HE, Übersicht, 33x)

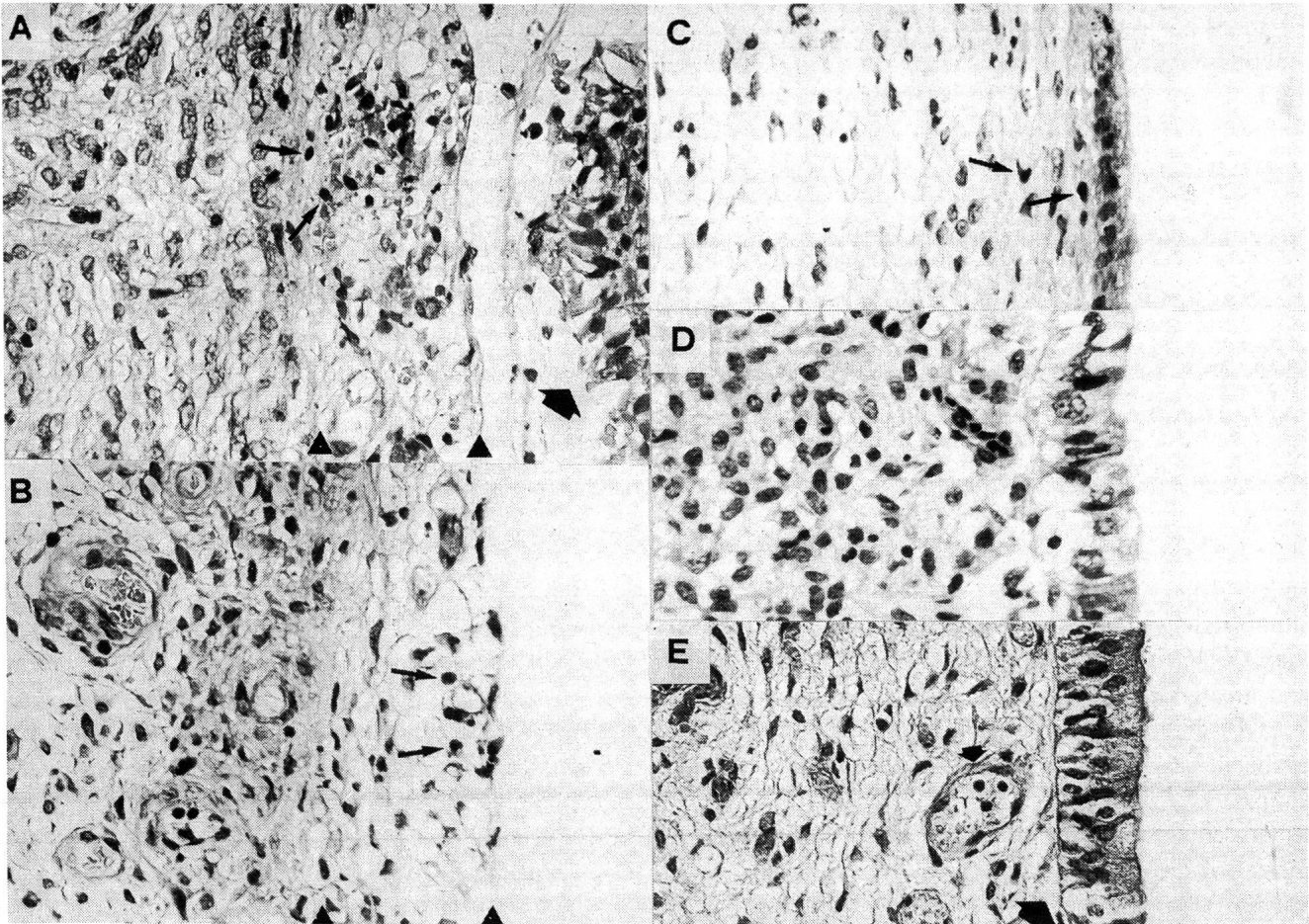


bei Biopsien mit deutlichen Degenerations- und Nekroseerscheinungen beobachtet. Während der Grad der Degeneration innerhalb der Gruppen sehr einheitlich war (Tab. 2), variierte das Ausmass der zellulären Infiltration beträchtlich (Tab. 3). Das Fehlen des Epithels in einzelnen Fällen und die starke Variabilität der oberflächlichen, entzündlichen Reaktion führten bei der Zusammenstellung in Tabelle 3 zu gewissen scheinbaren Widersprüchen. Der Grad der Epitheldegeneration war nach Lotagen und allen Jodpräparaten ähnlich. Lugol und Lorasol bewirkten jedoch eine im Mittel etwas stärkere Infiltration mit Entzündungszellen. Auch schien hier die Regeneration des Epithels mehr Zeit zu beanspruchen. Die Reaktionen nach Aureomycin waren nur geringgradig.

Die Degenerationserscheinungen im *Stroma* waren im einzelnen Präparat ziemlich gleichmässig verteilt und umfassten in oberflächlichen Zonen Zellgruppen (Koagulationsnekrose), in tieferen Bereichen eher einzelne Zellen (Einzelzellnekrose). Auch innerhalb der Gruppen erwiesen sich die Beobachtungen als relativ einheitlich. Die massivsten Veränderungen, welche bis 25 Zellschichten tief reichten, beobachteten wir nach Lorasol. Auch die andern Jodpräparate sowie Lotagen führten zu deutlicher Degeneration, alle etwa gleichen Grades. Während die Regeneration nach all diesen Medikamenten mindestens eine Woche, in etlichen Fällen mehr als 10 Tage beanspruchte, waren nach Aureomycin nur während dreier Tage geringe Veränderungen zu beobachten (Tab. 4). Die zelluläre Reaktion im Stroma verlief bei allen Behandlungen nach demselben Muster: Als deutliche Sofortreaktion konnten vor allem bis zum dritten Tag nach der Behandlung neutrophile Granulozyten beobachtet werden, gefolgt von



Abb. 2: Verlauf der Veränderungen des Endometriums 1–15 Tage nach intrauteriner Applikation von Lugol'scher Lösung (HE, 330x)



- A Tag 1: Abgelöste nekrotische Epithelfetzen (➔), subepitheliale Degeneration (▲), viele Infiltratzellen (⬆).
- B Tag 3: Epithel fehlend, lumennahe Anteile des Stromas mit Degeneration und Oedem (▲), einige Infiltratzellen (⬆).
- C Tag 6: Regeneration durch kubisches Epithel, Stroma ohne Degenerationserscheinungen, vereinzelte Infiltratzellen (⬆).
- D Tag 10: Epithel weitgehend regeneriert, keine akuten entzündlichen Reaktionen mehr vorhanden.
- E Tag 15: Endometrium vollständig regeneriert mit Epithel (➔), Stroma und Gefässen.

einem leichten und wenig deutlichen Anstieg der Eosinophilen einige Tage später.

Die Anzahl von Entzündungszellen war auch im endometrialen Stroma innerhalb der Behandlungsgruppen nicht sehr einheitlich. Besonders beobachteten wir dies nach der Infusion von Lorasol. Diese Behandlung hatte, im Vergleich mit den anderen statistisch gesichert, die massivste Infiltration zur Folge. Tabelle 5 und Abbildung 4 zeigen eine Zusammenstellung der Ergebnisse beim Auszählen der sich subepithelial im Stroma befindenden Infiltratzellen.

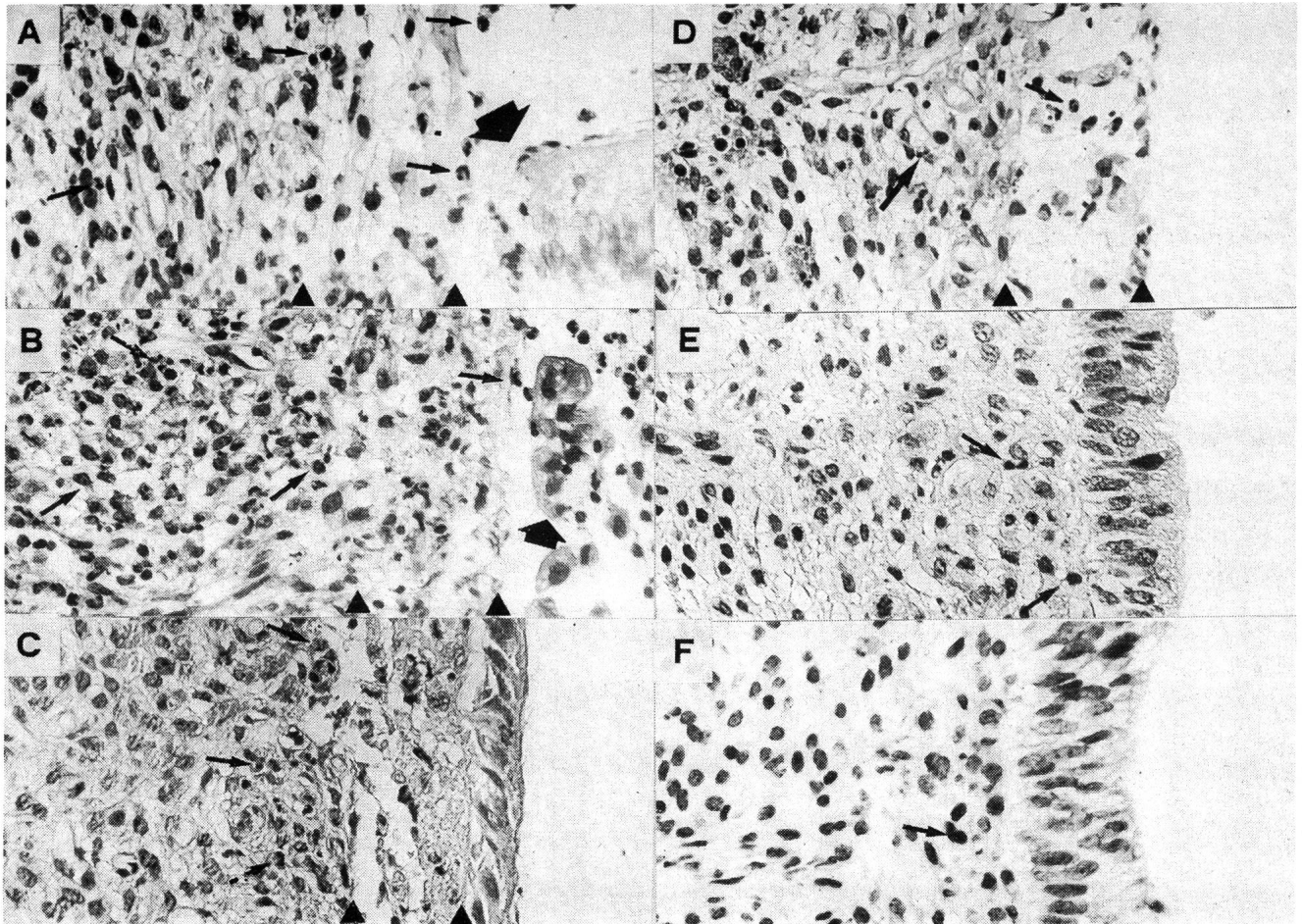
Die degenerativen Veränderungen reichten nie, die zelluläre Infiltration nur in zwei Fällen bis in die Drüsenschicht und in

den Bereich der grösseren Gefässe. An *Drüsen* und *Gefässen* selbst konnten wir in keinem Fall degenerative, entzündliche oder fibrotische Veränderungen feststellen, die als Folge der Behandlung anzusehen gewesen wären.

Die Wirkung der verschiedenen Präparate auf das Endometrium kann wie folgt zusammengefasst werden: Lorasol führt zu der massivsten Reaktion sowohl an Epithel wie Stroma. Nach einer Behandlung mit Lugol sind die induzierten Veränderungen insbesondere im Stroma etwas geringer, jedoch immer noch sehr deutlich. Vetedine und Lotagen unterscheiden sich in ihrer histologisch erfassbaren Wirkung kaum: Während die Veränderungen im Epithel annähernd mit den-

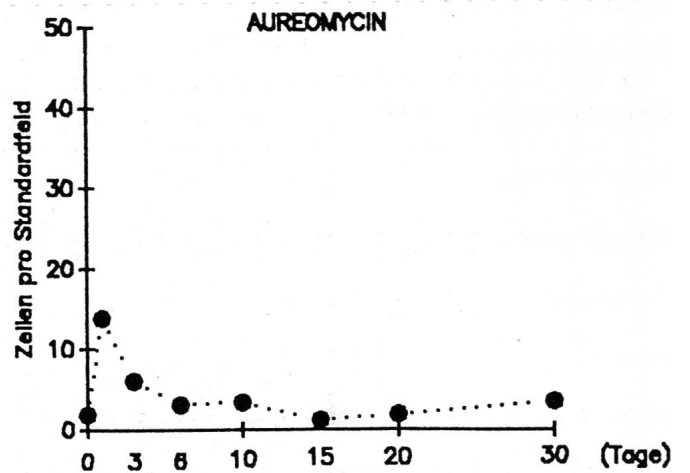
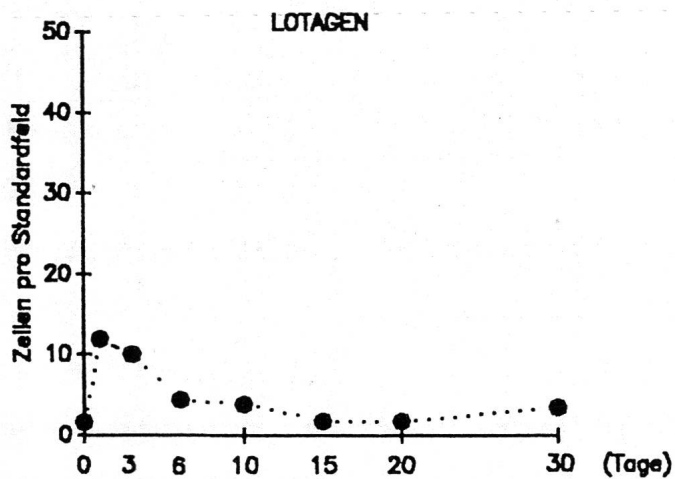
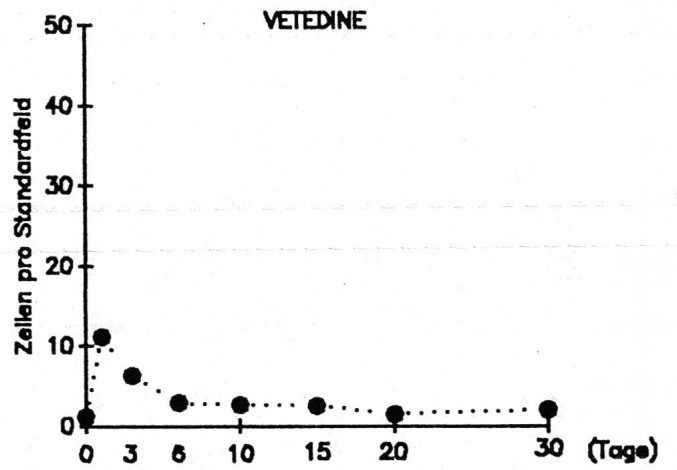
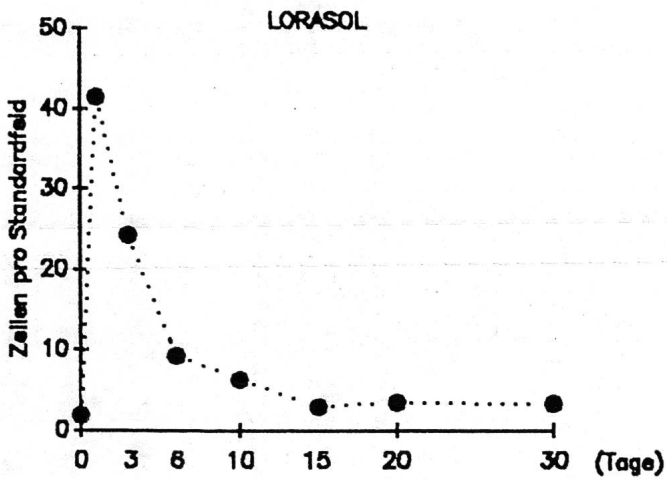
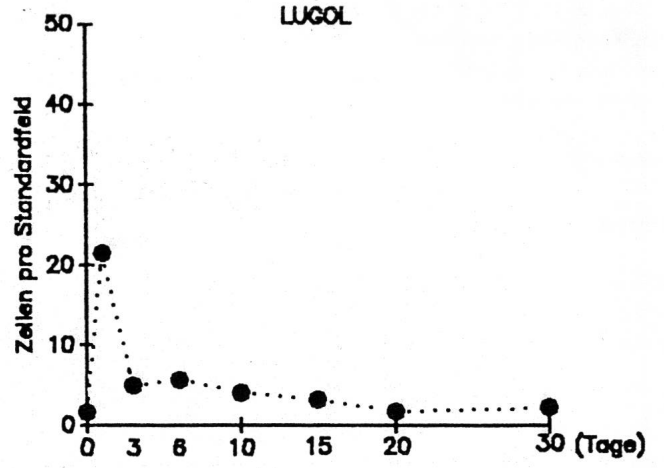
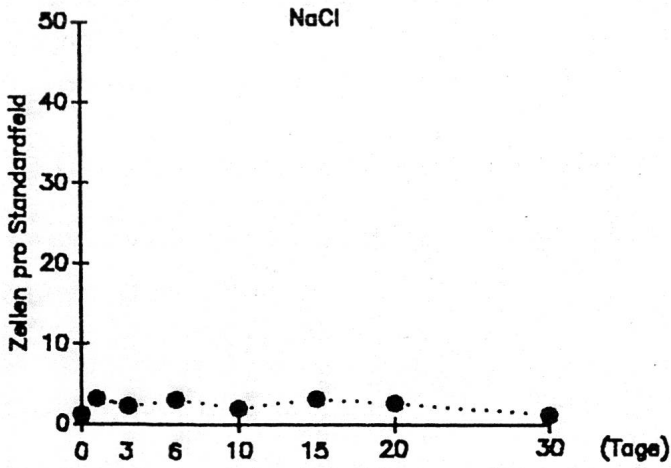
## VERÄNDERUNGEN AM ENDOMETRIUM NACH APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN

Abb. 3: Beispiele für die Veränderungen am Endometrium nach Infusion von verschiedenen Medikamenten (HE, 330x)



- A Tag 1 nach Lorazol<sup>®</sup>. Epithel vollständig abgelöst und nekrotisch (➔), Degenerationserscheinungen im Stroma (▲) und Infiltration mit PMN (⬆).
- B Tag 3 nach Lorazol<sup>®</sup>. Einige nekrotische Epithelreste (➔), Stroma mit Degenerationserscheinungen (▲) und massiver zellulärer Infiltration (⬆).
- C Tag 1 nach Lotagen<sup>®</sup>. Das veränderte Epithel hat sich abgelöst. Subepitheliale Degeneration (▲) und entzündliche Infiltration (⬆).
- D Tag 1 nach Vetedine<sup>®</sup>. Das Epithel fehlt, oberflächliche Degeneration im Stroma (▲) und leichte zelluläre Infiltration (⬆).
- E Tag 1 nach Aureomycin<sup>®</sup>. Einzelne Epithelzellen mit Degenerationserscheinungen. Abgesehen von leichter zellulärer Infiltration (⬆) normales Stroma.
- F Tag 1 nach NaCl. Epithel und Stroma ohne Degenerationserscheinungen. Geringgradige zelluläre Infiltration (⬆).

Abb. 4: Häufigkeit von Entzündungszellen (Mittelwerte) im endometrialen Stroma nach verschiedenen Uterusinfusionen (Standardfeld = 0.04 mm<sup>2</sup>)





## VERÄNDERUNGEN AM ENDOMETRIUM NACH APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN

Tab. 2: Degeneration des endometrialen Epithels\* nach verschiedenen Uterusinfusionen

Präparat Tage nach Infusion	Lugol	Lorasol	Vetedine	Lotagen	Aureomycin	NaCl-Lösung
0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
1	++/++	++/++	++/++	++/++	+	0/0
3	++/++	++/++	++/++	++/++	+/+	0/0
6	+/>++	+/>++	+/>+	+/>+	0/+	0/0
10	+/>+	+/>+	0/+	0/+	0/0	0/0
15	0/0	0/+	0/0	0/0	0/0	0/0
20	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
30	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

\* 0: nicht degeneriert  
+ : leicht degeneriert

++: mittel- bis hochgradig degeneriert  
0/++: geringste/deutlichste Veränderung

Tab. 3: Häufigkeit von Entzündungszellen im endometrialen Epithel\* nach verschiedenen Uterusinfusionen

Präparat Tage nach Infusion	Lugol	Lorasol	Vetedine	Lotagen	Aureomycin	NaCl-Lösung
0	0/0	0/0	0/0	0/+	0/0	0/0
1	++/+++	+/>+++	+	+/>++	-	0/0
3	0/++	++/+++	0/0	0/+	0/0	0/0
6	0/++	0/++	0/++	0/0	0/+	0/0
10	0/+	0/+	0/+	0/0	0/0	0/0
15	0/+	0/+	0/0	0/0	0/0	0/0
20	0/0	0/+	0/0	0/0	0/0	0/0
30	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

\* 0:  $\leq 2$   
+ :  $2 < 4$   
++:  $4 < 7$   
+++:  $> 7$  } durchschnittliche Anzahl  
Infiltratzellen pro  $0,04 \text{ mm}^2$   
(Mittelwert aus  
4 Feldern)

0/+++ : geringste/massivste Infiltration  
- : nicht zu beurteilen

Tab. 4: Degeneration des endometrialen Stromas\* nach verschiedenen Uterusinfusionen

Präparat Tage nach Infusion	Lugol	Lorasol	Vetedine	Lotagen	Aureomycin	NaCl-Lösung
0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
1	++/++	++/+++	+/++	++/+++	+/+	0/0
3	+/++	++/+++	+/++	+/++	0/+	0/0
6	+/++	+/++	+/+	0/+	0/0	0/0
10	0/+	0/+	0/+	0/+	0/0	0/0
15	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
20	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
30	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

\* 0: 0 } Anzahl  
 +: 1-5 } degenerierte  
 ++: 6-15 } subepitheliale  
 +++: > 15 } Zellschichten  
 0/+++ : geringste/massivste Veränderung

jenigen nach Lugol und Lorasol übereinstimmen, sind sie im Stroma nur mittelgradig. Schliesslich führt auch die Tetrazyklin-Lösung zu einer Reaktion des Endometriums: Der Grad der hervorgerufenen Veränderungen ist jedoch als gering einzustufen.

**DISKUSSION**

Unmittelbare Kenntnisse über den Zustand des Endometriums sind zur Beurteilung der Gewebereaktion auf Medikamente notwendig, zumal sich ein indirektes Urteil aufgrund der Sekretbeschaffenheit, wie es in der klinischen Praxis üblich ist, oft als recht ungenau erweist. So geht auch aus unseren Untersuchungen hervor, dass sich eine deutliche zelluläre Infiltration in Epithel oder Stroma meist als eitriges Beimengung im Zervixsekret manifestiert, eine geringe entzündliche Reaktion jedoch oft keine entsprechende Schleimveränderung hervorruft. Demgegenüber beobachteten wir einige Male veränderte Sekrete auch bei Tieren mit normalem histologischem Befund.

Bei der Entnahme endometrialer Gewebeproben stellen sich indessen 2 Fragen: Wie gut repräsentiert eine Biopsie den

Zustand der übrigen Schleimhaut, und beeinflusst der Eingriff an sich das weitere Geschehen und möglicherweise auch die spätere Fruchtbarkeit?

Die histomorphologischen Verhältnisse im Endometrium können innerhalb desselben Organs beträchtliche Unterschiede aufweisen. Bei Endometritis finden sich nach Theus et al. (1979) die deutlichsten Veränderungen im Corpus uteri und kaudal im grösseren Uterushorn. Da die infundierten Volumina eine Verteilung der Präparate im ganzen Uterus garantieren (Nakahara et al., 1971) und das Endometrium überall gleich reagieren dürfte, sollte diese Problematik in unserem Versuch keine wesentliche Rolle gespielt haben.

Die Probengewinnung selbst stellt nach Brus (1954) kein Risiko dar, welches sich auf die spätere Fruchtbarkeit auswirken kann. Auch Etherington et al. (1988) beobachteten nach Biopsien bei Kühen im Puerperium lediglich ein geringgradig späteres Auftreten der ersten Brunst. Nach eigenen Beobachtungen im Rahmen eines Vorversuchs kann sich aber nach mehrmaliger Probegewinnung, unabhängig von der Uterusinfusion, eine iatrogene Endometritis mit Beteiligung von



## VERÄNDERUNGEN AM ENDOMETRIUM NACH APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN

Tab. 5: Häufigkeit von Entzündungszellen im endometrialen Stroma nach verschiedenen Uterusinfusionen

Präparat		Lugol	Lorasol	Vetedine	Lotagen	Aureomycin	NaCl-Lösung
0	$\bar{x}$	1,7	1,8	1,2	1,6	1,8	1,2
	min	0	0	0	0	0	0
	max	4	4	4	4	9	5
1	$\bar{x}$	21,5	41,4	11,1	11,9	13,9	3,3
	min	12	13	3	2	7	1
	max	31	50	18	23	20	6
3	$\bar{x}$	4,9	24,3	6,3	10,1	6,0	2,3
	min	1	4	0	1	1	0
	max	12	49	14	24	17	6
6	$\bar{x}$	5,7	9,3	2,9	4,4	3,1	3,0
	min	0	5	1	1	0	0
	max	15	19	5	12	8	10
10	$\bar{x}$	4,1	6,3	2,7	3,9	3,3	2,0
	min	0	0	1	2	0	0
	max	14	8	10	12	10	5
15	$\bar{x}$	3,2	2,9	2,6	1,8	1,2	3,3
	min	1	1	0	0	0	0
	max	14	7	6	6	5	12
20	$\bar{x}$	1,7	3,5	1,5	1,8	1,8	2,7
	min	0	0	0	0	0	0
	max	4	10	3	5	7	6
30	$\bar{x}$	2,3	3,3	2,0	3,5	3,5	1,2
	min	1	0	0	0	0	0
	max	4	10	6	7	6	4

(Durchschnittliche Anzahl Infiltratzellen pro  $0,04 \text{ mm}^2$ ,  $\bar{x}$  = Mittelwert aller Kühe, min = geringster, max = grösster Wert)

A. pyogenes einstellen. Durch die Verwendung eines sterilen Katheters und bei hygienisch einwandfreiem Vorgehen lassen sich solche Komplikationen jedoch weitgehend vermeiden. Die Schleimhautläsion an sich führt, wie wir aus den Beobachtungen bei den mit NaCl-Lösung behandelten Kontrolltieren folgern dürfen, zu keinen nennenswerten Reaktionen.

Die Wirkungen der überprüften Präparate sind, soweit sie sich histologisch erfassen lassen, qualitativ grundsätzlich gleich. Sie unterschieden sich aber in ihrem Ausmass deutlich. De-

generative Veränderungen und zelluläre Infiltration in Epithel und Stroma sind je nach applizierter Substanz leicht- bis hochgradig und stellen sich schnell, innerhalb eines Tages, ein. Die Regenerationsvorgänge verlaufen zeitlich proportional zum Schweregrad der degenerativen und entzündlichen Prozesse.

Der Grad der akuten Entzündung lässt sich am besten an den Veränderungen im subepithelialen Stroma beurteilen. Von Bedeutung sind die Tiefe der Degeneration und die Anzahl Entzündungszellen pro Flächeneinheit. Es ist dabei allerdings



zu berücksichtigen, dass verschiedene Faktoren das Einwandern von Zellen anregen: die bei degenerativen Prozessen freigesetzten Leukotaxine (*Slauson und Cooper, 1982*), die Anwesenheit von Keimen (*Carson et al., 1988*) sowie die vorwiegend während der Brunst freigesetzten Oestrogene (*Skjerven, 1956; Theus et al., 1979*).

Die zelluläre Infiltration im Epithel variiert sowohl bei Tieren innerhalb, als auch zwischen den Behandlungsgruppen stark. Sie ist nach unseren Beobachtungen häufig weniger deutlich als im Stroma. Die Leukozyten scheinen nur zum Teil aus den tiefen Gewebeschichten Richtung Lumen zu wandern und treten demzufolge, wie bereits oben erwähnt, auch nicht unbedingt vermehrt im Sekret auf.

Die Wirkung der jodhaltigen Präparate beruht zum Teil auf ihrem antiseptischen Effekt. Dieser ist abhängig vom Gehalt an elementarem Jod ( $J_2$ ), welches Proteine der Mikroorganismen oxydiert und halogeniert (*Twomey, 1968; 1969*). Der Gewebereiz am Endometrium ist wohl ebenfalls durch Noxen bedingt, die durch Interaktion zwischen Jod und Zellproteinen zustande kommen. Bei der Anwendung von Jodpräparaten in der Rindergynäkologie sind dazu noch die möglichen systemischen Wirkungen des aus dem Uterus rasch resorbierten Jodes (*Ekman et al., 1965; Ekman, 1970*) auf endokrine Organe zu erwähnen.

In der Lugol'schen Lösung stehen elementares Jod ( $J_2$ ) und Jod-Ionen ( $J_2^-$ ,  $J_3^-$ ) in einem Gleichgewicht, welches stark zugunsten des inaktiven  $J_3^-$  verschoben ist (*Ekman et al., 1965*). Bei Resorption oder Inaktivierung von  $J_2$  wird entsprechend aus  $J_3^-$  wieder  $J_2$  nachgeliefert. Die beobachtete deutliche Wirkung von Lugol'scher Lösung entspricht den Resultaten anderer Untersuchungen (*Kopljär, 1964; Zwahlen et al., 1987*).

Die beiden Jodophore, Lorasol und Vetedine, lösten unterschiedlich starke Reaktionen aus, obwohl beide den gleichen Gehalt an verfügbarem Jod aufwiesen. Elementares Jod ( $J_2$ ) ist in diesen Desinfizienten an oberflächenaktive Trägermoleküle, im Falle von Vetedine an Polyvinylpyrrolidon (PVP), im Falle von Lorasol an Nonoxinol (hauptsächlich Nonoxinol-15) gebunden und ist dadurch gegenüber Gewebe weniger aggressiv. Aus dem Träger-Jod-Komplex wird in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Trägersubstanz, des pH, sowie der Temperatur und der Verdünnung  $J_2$  freigesetzt (Literatur bei *Twomey, 1968; 1969; Reynolds, 1982; Vogel, 1988*). Die beobachteten Differenzen zwischen Vetedine und Lorasol müssen entweder durch bedeutende Unterschiede an freiem Jod oder durch ungleiche Wirkungen der beiden Trägersubstanzen bedingt sein. Während PVP eine gute Gewebeverträglichkeit aufweist und pharmakologisch unbedenk-

lich ist (Literatur bei *Vogel, 1988*), hat Nonoxinol gewisse zytotoxische Eigenschaften. Nonoxinol-9 wird beispielsweise wegen seiner spermiziden Eigenschaften in der Humanmedizin als lokales Kontrazeptivum angewendet (*Anonym, 1983*). Die ausgeprägten endometrialen Veränderungen nach Lorasol könnten daher teilweise durch die Trägersubstanz ausgelöst worden sein.

Lotagen ist ein Kondensationsprodukt aus Metakresolsulfonsäure und Formaldehyd. In 4%iger Lösung hat es ein pH von 1,5–1,7 (eigene Beobachtungen; *Schmidt, 1971*) und wirkt bakterizid, fungizid und trichomonadizid (*Zwillenberg und Bösiger, 1986*). Nach Angaben des Herstellers soll Lotagen pathologisch verändertes Gewebe koagulieren, die gesunde Schleimhaut dagegen lediglich adstringieren und zu deren vermehrter Durchblutung führen (zitiert in *Andresen und Pohlenz, 1971*). Wir beobachteten jedoch am gesunden Endometrium eindeutig degenerative und entzündliche Reaktionen. Diese Veränderungen hielten allerdings nur wenige Tage an, so dass es verständlich ist, dass *Andresen und Pohlenz (1971)*, welche die Wirkung erst 3 Tage nach einer Lotageninfusion überprüften, die Gewebereaktion als in der physiologischen Schwankungsbreite liegend bezeichneten.

Auch Tetrazykline haben neben der antibiotischen Wirkung einen Reizeffekt (*Seguin et al., 1974b; Oxender und Seguin, 1976*). In wässriger Lösung reagieren sie stark sauer (*Huber, 1982*). Die in der vorliegenden Untersuchung eingesetzte Aureomycin-Lösung mit einem pH von 4,8 führte allerdings nur zu geringen Gewebeveränderungen.

Im Hinblick auf die praktische Anwendung der verschiedenen intrauterin infundierten Medikamente muss nun deren Wirkung bei Tieren mit Endometritiden geprüft werden. Nach den bisherigen Erfahrungen (z. B. *Konrad, 1978*) unterscheiden sich die klinisch erfassbaren Behandlungserfolge kaum. Deshalb ist der Verlauf der histologischen Reaktion nach Applikation intrauteriner Infusionen bei Tieren mit chronischer Entzündung von besonderem Interesse. Diesem Aspekt wird mit einer gegenwärtig laufenden Untersuchung Rechnung getragen.

Aus den vorliegenden Ergebnissen gehen folgende, für die Praxis bedeutende Überlegungen hervor: Obwohl dies selbstverständlich erscheint, muss man sich bewusst sein, dass sich nach intrauterinen Infusionen reizender Medikamente das klinische Bild während einiger Tage verschlechtern kann. Man darf sich dadurch aber nicht zu einer allzufrühen Nachbehandlung veranlasst sehen. Ein Intervall von mindestens 10 Tagen scheint hierfür angebracht. Die endometriale Reaktion kann ferner zu Veränderungen der Zykluslänge führen (*Seguin et al., 1974a; Seguin, 1980; Konrad, 1978*). Dies gilt es

## VERÄNDERUNGEN AM ENDOMETRIUM NACH APPLIKATION VON MEDIKAMENTEN

u. a. auch im Hinblick auf die Konzeptionschancen bei Belegungen während der nächsten Brunst zu berücksichtigen. Nach Günther und Kunz (1975) sowie Konrad (1978) sind die Konzeptionsraten bei mehr als 10 Tagen nach einer Uterusbehandlung besamten Tieren praktisch normal, wobei erfolgreiche Belegungen bereits vorher möglich sind. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen, wonach die Regeneration des Endometriums um die 10 Tage beansprucht, wenn auch mit beträchtlichen Unterschieden zwischen den einzelnen Medikamenten wie auch den einzelnen behandelten Tieren.

### LITERATUR

- Andresen P., Pohlenz J. (1971): Experimentelle Untersuchungen zur Sterilitätsbehandlung des Rindes mit dem Säurederivat Lotagen. Tierärztl. Umschau 26, 479–485 — Anonym (1983): The Merck Index. 10th ed. Merck, Rahway, USA — Brus D. H. J. (1954): Biopsia uteri. Haar betekenis bij de studie naar de oorzaken der steriliteit van het rund. Proefschrift, Utrecht — Carson R. L., Wolfe D. F., Klesius P. H., Kempainen R. J., Scanlan C. M. (1988): The effects of ovarian hormones and ACTH on uterine defense to *Corynebacterium pyogenes* in cows. Theriogenology 30, 91–97 — Ekman L., Holmberg O., Settergren I., Thorell C. B. (1965): Resorption of iodine in lugol's solution and in an iodophor from the uterus of cows. Nord. Vet. Med. 17, 391–396 — Ekman L. (1970): Klinisch-chemische Diagnostik von Schilddrüsenstörungen in der Veterinärmedizin. Wien. tierärztl. Monatsschr. 57, 286–292 — Etherington W. G., Martin S. W., Bonnett B., Johnson W. H., Miller R. B., Savage N. C., Walton J. S., Montgomery M. E. (1988): Reproductive performance of dairy cows following treatment with Cloprostenol 26 and/or 40 days postpartum: a field trial. Theriogenology 29, 565–575 — Gonzalez H. E., Crowell W. A., Caudle A. B., Thompson F. N. (1985): Morphometric studies of the bovine uterus: Microscopic lesions and retrospective reproductive history. Amer. J. vet. Res. 46, 2588–2595 — Grunert E., Berchtold M. (1982): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg — Günther R., Kunz J. (1975): Der Einfluss einer Jodbehandlung des Uterus auf den Zyklusablauf in Abhängigkeit vom Behandlungszeitpunkt. Monatshefte Vet. Med. 30, 853–855 — Huber W. G. (1982): in: Booth N. H.; McDonald L. E.: Veterinary pharmacology and therapeutics. The Iowa State University Press, Ames — Konrad P. (1978): Contribution à l'étude des infusions intra-utérines chez les bovins. Diss. med. vet., Bern — Kopljar M. (1964): Changes in the endometrium of healthy cattle after intrauterine application of some drugs. Veterin. Arch. Zagreb 34, 45–46 — Nakahara T., Domeki I., Yamauchi M. (1971): Local effect of intrauterine injection of iodine solution on the life-span of the corpus luteum of the cow. J. Repr. Fertil. 26, 423–425 — Reynolds E. F. (1982): Martindale. The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, London — Oxender W. D., Seguin B. E. (1976): Bovine intrauterine therapy. J. Amer. vet. med. Ass. 168, 217–219 — Schmidt H. (1971): Behandlung der Genitalkatarrhe des Rindes mit dem Säurederivat Lotagen in 4%iger und 8%iger Lösung. Diss. med. vet., Hannover — Schnider P. (1958): Beitrag zur Diagnostik der Endometritis chronica beim Rind mit Hilfe der Uterusbiopsie. Tierärztl. Umschau 13, 149–152, 173–178 — Seguin B. E., Morrow D. A., Louis T. M. (1974a): Luteolysis luteostasis and the effect of prostaglandin F<sub>2</sub>α in cows after endometrial irritation. Amer. J. vet. Res. 35, 57–61 — Seguin B. E., Morrow D. A., Oxender W. D. (1974b): Intrauterine therapy in cows. J. Amer. vet. med. Ass. 164, 609–612 — Seguin B. (1980): in: Morrow D. A.: Current Therapy in Theriogenology. Saunders Company, Philadelphia — Seitaridis K., Tsangaris T. H. (1973): Histologische Untersuchung des Endometriums von regelmässig umrindernden Kühen ohne klinisch erkennbare Ursache. Tierärztl. Umschau 28, 553–556 — Skjerven O. (1956): Endometrial biopsy studies in reproductively normal cattle. Acta Endocrinol. 26 (Suppl.), 5–101 — Slauson D. O., Cooper B. J. (1982): Mechanisms of Disease. A Textbook of comparative general Pathology. Williams and Wilkins, Baltimore — Theus T., Küpfer U., Leiser R., König H. (1979): Endometritis beim Rind aus klinischer, pathologisch-anatomischer und histologischer Sicht. Zbl. Vet. Med. A. 26, 614–634 — Twomey A. (1968; 1969): Iodophors: Their physical, chemical and bactericidal properties and use in the dairy industry – a review. Aust. J. Dairy Technol. 23 und 24, 162–165, 29–33 — Vogel R. (1988): Gewebsverträglichkeit eines Jodophor- und eines Biguanid-Antiseptikums in chirurgischen Wunden. Diss. med. vet., Bern — Zwahlen R., Stettler M., Küpfer U. (1987): Wie reagiert der Rinderuterus auf nicht antibiotische Spülungen? Informationsblatt der Schweizerischen Vereinigung für Zuchthygiene und Buiatrik 80, 18 — Zwillenberg L. O., Bösigler G. (1986): Vergleichende in vitro-Studie zur antimikrobiellen Wirksamkeit von Novugen. Schweiz. Arch. Tierheilk. 128, 99–102.

### Réactions de l'endomètre suite à des applications intrautérines de divers médicaments

32 vaches jeunes et saines subirent un traitement utérin avec l'une des préparations suivantes: Solution de Lugol, Vetedine<sup>®</sup>, Lorasol<sup>®</sup>, Lotagen<sup>®</sup>, Aureomycin<sup>®</sup> et NaCl physiologi-

que pour contrôle. Chaque préparation fut appliquée à un groupe de 4 à 7 animaux. Des biopsies de l'endomètre furent prises juste avant ainsi qu'aux jours 1, 3, 6, 15, 20 et 30 suite au traitement.

Chez tous les animaux, excepté ceux du groupe de contrôle, on a constaté dès le premier jour des réactions inflammatoires et dégénératives. Le degré de réaction différait non seulement entre les groupes, mais aussi, bien qu'à un degré moindre, à l'intérieur des groupes.

Les réactions du stroma étaient plus évidentes et ressemblantes que celles de l'épithélium, celui-ci étant souvent détaché, voire partiellement manquant.

Le Lorasol déclencha les réactions les plus massives, tant par la profondeur des processus dégénératifs que par la densité des cellules inflammatoires présentes. Le Lugol provoqua de fortes réactions, le Lotagen et la Vetedine des réactions d'intensité moyenne et l'Auréomycine des réactions faibles. Le temps de régénération, qui est proportionnel à l'intensité des réactions dégénératives et inflammatoires, fut de 10 à 15 jours suite à un traitement au Lorasol et de 3 à 6 jours suite à un traitement à l'Auréomycine.

On discuta de l'utilisation thérapeutique des infusions intra-utérines.

#### Variations nell'endometrio della mucca dopo l'applicazione di diversi medicinali

La reazione locale dell'endometrio dopo diverse infusioni è stata esaminata clinicamente ed istologicamente in 32 mucche giovani e sane, prima dell'infusione e 1, 3, 6, 10, 15, 20 e 30 giorni dopo il trattamento. Le seguenti sostanze furono applicate ogni volta a 4 a 7 animali: soluzione di Lugol, Vetedine®, Lorasol®, Lotagen®, Aureomycin® come anche una soluzione fisiologica come controllo. Eccetto che nel gruppo di controllo si verificarono in tutti gli animali nel giro di un giorno alterazioni degenerative ed infiammatorie del tutto paragonabili. La misura della reazione differiva però fra i gruppi e in misura minore anche in ogni singolo gruppo. Le alterazioni dello stroma erano più marcate e uniformi che quelle dell'epitelio, che era spesso distaccato e parzialmente mancante. La reazione dopo l'infusione di Lorasol era la più forte, per ciò che riguarda la profondità dei processi degenerativi, che per il numero di cellule infiammatorie presenti per unità di superficie. La soluzione di Lugol provocò un'acuta reazione, Vetedine e Lotagen una media e Aureomycin solo una lieve reazione. Il tempo di rigenerazione che era direttamente proporzionale al grado della reazione degenerativa e infiammatoria durò, dopo una terapia con Lorasol da 10 a 15 giorni, con Aureomycin da 3 a 6 giorni.

Vengono discusse diverse domande riguardo l'uso terapeutico di infusioni uterine.

#### VERDANKUNGEN

Wir danken dem Personal des Institutes für Tierpathologie für seine Mithilfe, insbesondere den Laborantinnen und Laboranten für die speditive Anfertigung der histologischen Präparate, sowie Frau H. Muff und Herrn G. DiLullo für die Herstellung der Fotografien.

Adresse: Dr. U. Küpfer  
Abteilung für Fortpflanzungsstörungen  
Klinik für Nutztiere und Pferde  
Bremgartenstrasse 109a  
CH-3012 Bern

Manuskripteingang: 18. September 1989

**1**

**bei Hund und Katze**  
gegen Mundhöhlen-Infektion  
die unbestrittene Referenz!



... denn, damit bringen Sie  
"üblen Mundgeruch"  
innert 1-3 Tagen zum Verschwinden.

**STOMORGYL®**  
**STOMORGYL® P.A.**  
(das Original-Präparat)

**biokema**  CH-1023 Crissier-Lausanne  
Telefon ☎ 021/634 28 45