

**Zur Pyometra beim Hund**  
**Eine Literaturstudie und die Vorstellung zweier**  
**mit dem Casus System erstellten Lernfälle**

**Nina Dorothee Hahn**

**Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik  
Vorstand: Prof. Dr. Ulrike Matis**

**Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. J. Braun**

**Zur Pyometra beim Hund – Eine Literaturstudie und die Vorstellung zweier mit dem  
Casus- System erstellten Lernfälle**

**Inaugural Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen  
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**von Nina Dorothee Hahn  
aus  
Kaufbeuren**

**München 2009**

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Zerbe

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Der Sexualzyklus der Hündin</b>	<b>2</b>
2.1.1	Allgemeines zum Zyklus der Hündin	2
2.1.2	Die vier Zyklusphasen	2
2.1.2.1	Proöstrus	2
2.1.2.2	Östrus	4
2.1.2.3	Metöstrus	5
2.1.2.4	Anöstrus	6
2.1.3	Abweichungen vom physiologischen Zyklusverlauf	7
2.1.3.1	Verkürzter Zyklusintervall	7
2.1.3.2	Verlängerter Zyklusintervall	7
2.1.3.3	Verlängerter Östrus oder Proöstrus (verlängerte Läufigkeit)	8
2.1.3.4	Split Östrus	8
2.1.3.5	Stiller Östrus	9
2.1.3.6	Anöstrie	9
<b>2.2</b>	<b>Die Pyometra der Hündin</b>	<b>9</b>
2.2.1	Auftreten der Pyometra	9
2.2.1.1	Durchschnittsalter der betroffenen Hündinnen	9
2.2.1.2	Prävalenz der Pyometra	10
2.2.1.3	Rasse der Hündinnen	11
2.2.1.4	Zyklusstand der betroffenen Hündinnen	12
2.2.1.5	Anzahl der Trächtigkeiten/ Geburten vor dem Auftreten der Erkrankung	12
2.2.2	Definition und Einteilung	13
2.2.2.1	Definition der Pyometra	13
2.2.2.2	Einteilung der Pyometra	15
2.2.3	Pathogenese der Pyometra	16
2.2.3.1	Allgemeines zur Pathogenese der Pyometra	16
2.2.3.2	Zyklusablauf und hormoneller Einfluss	17
2.2.3.3	Einfluss von Progesteron und Östrogen	18
2.2.3.4	Die Rolle der Steroidhormonrezeptoren	20
2.2.4	Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums (CEH)	21
2.2.5	Einfluss von Wachstumsfaktoren	22
2.2.6	Degenerative Veränderungen des Endometriums	23

2.2.7	Die bakterielle Infektion	23
2.2.7.1	Escherichia coli und andere fakultativ pathogene Mikroorganismen	24
2.2.7.2	Virulenzfaktoren von E. coli	25
2.2.7.3	Bedeutung des E. coli Endotoxins	26
2.2.7.4	Infektionsquellen	27
2.2.7.5	E. coli Serotypen	28
2.2.8	Einfluss von Hormonbehandlungen	29
2.2.8.1	Verabreichung von Progestagenen und daraus resultierende mögliche Komplikationen	30
2.2.8.2	Verabreichung von Östrogenen und daraus resultierende mögliche Komplikationen	31
2.2.8.3	Verabreichung von Progesteronantagonisten und daraus resultierende mögliche Komplikationen	32
2.2.8.4	Verabreichung von Antiprolaktinen und daraus resultierende mögliche Komplikationen	33
2.2.9	Klinisches Bild	33
2.2.9.1	Anamnestische Erhebungen	33
2.2.9.2	Symptome	34
2.2.9.2.1	Vaginaler Ausfluss	35
2.2.9.2.2	Polydipsie/ Polyurie	35
2.2.9.2.3	Veränderungen des Blutbildes und der Serumchemie	36
2.2.10	Komplikationen	36
2.2.11	Diagnostik	37
2.2.11.1	Allgemeine und spezielle klinische Untersuchung	37
2.2.11.2	Bakteriologische Untersuchung des vaginalen Sekrets	37
2.2.11.3	Sonographische Untersuchung	38
2.2.11.4	Röntgenologische Untersuchung	39
2.2.11.5	Labordiagnostische Untersuchungen	39
2.2.11.5.1	Leukozyten	39
2.2.11.5.2	Erythrozyten	40
2.2.11.5.3	Serumchemische Untersuchungen	41
2.2.11.5.4	Urinuntersuchung	42
2.2.11.5.5	Bestimmung der Endotoxinkonzentration im Serum	42
2.2.12	Differentialdiagnosen	43
2.2.12.1	Differentialdiagnosen zum Symptom eitriger Scheidenausfluss	43
2.2.12.2	Differentialdiagnosen zu den Symptomen Polydipsie und Polyurie	43
2.2.12.3	Differentialdiagnosen zum Symptom vergrößerter Uterus	44
2.2.13	Therapie	44

2.2.13.1	Allgemeines zur Therapie der Pyometra	44
2.2.13.2	Die konservative Therapie der Pyometra	45
2.2.13.2.1	Therapie mit PGF2 $\alpha$	46
2.2.13.2.2	Therapie mit Progesteronrezeptorblockern	49
2.2.13.2.3	Therapie mit Cabergoline	52
2.2.13.3	Die operative Therapie der Pyometra	53
2.2.13.4	Die begleitende Therapie der Pyometra	55
2.2.13.4.1	Flüssigkeitssubstitution	55
2.2.13.4.2	Antibiotische Therapie	55
2.2.14	Komplikationen	56
2.2.14.1	Pyometra und Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	56
2.2.14.2	Uterusruptur und Peritonitis	57
2.2.14.3	Auswirkungen der Pyometra auf andere Organsysteme	58
2.2.14.3.1	Auswirkungen auf das Immunsystem	58
2.2.14.3.2	Auswirkungen auf die Leber	59
2.2.14.3.3	Auswirkungen auf die Nieren	60
2.2.14.3.4	Auswirkungen auf das Herz	64
2.2.15	Prognose	66
2.2.15.1	Zusammenhang zwischen der Prognose und der Höhe der Endotoxinkonzentration im Serum	66
2.2.15.2	Die Prognose nach konservativer Therapie mit dem Progesteronrezeptorantagonisten Aglépristone	67
2.2.15.3	Die Prognose nach chirurgischer Therapie	68
2.2.16	Abgrenzung der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums (CEH= Cystic Endometrial Hyperplasia) von der Pyometra der Hündin	69
2.2.16.1	Pathogenese der zystischen Hyperplasie des Endometriums	70
2.2.16.2	Therapie der zystischen Hyperplasie des Endometriums	72
2.2.17	Muco-, Hämo-, und Hydrometra	72
2.2.18	Unterscheidung der zystischen Hyperplasie des Endometriums von einer Pyometra	72
<b>3.</b>	<b>E-Learning</b>	<b>74</b>
<b>3.1</b>	<b>Definition</b>	<b>74</b>
<b>3.2</b>	<b>Formen des E-Learnings</b>	<b>75</b>
<b>4.</b>	<b>Fallbasiertes Lernen in der Tiermedizin mit dem Casus Lern- und Autorensystem</b>	<b>77</b>

<b>4.1</b>	<b>Allgemeines zum Casus Lern- und Autorenprogramm</b>	<b>77</b>
<b>4.2</b>	<b>Das Konzept des Casus Lern- und Autorenprogrammes</b>	<b>78</b>
<b>4.3</b>	<b>Casus in der Tiermedizin</b>	<b>78</b>
<b>5.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>80</b>
<b>5.1</b>	<b>Hardware</b>	<b>80</b>
<b>5.2</b>	<b>Software</b>	<b>80</b>
5.2.1	Das Betriebssystem	80
5.2.2	Browser	80
<b>5.3</b>	<b>Aufbau des Casus Lern-und Autorensystems</b>	<b>80</b>
5.3.1	Das Abspielsystem	81
5.3.1.1	Aufbau einer Casus Seite	81
<b>5.4</b>	<b>Erstellung eines Lernfalles</b>	<b>82</b>
<b>5.5</b>	<b>Die Lernprogramme</b>	<b>84</b>
5.5.1	Lernfall: Pyometra I: Pathogenese, Diagnostik, Therapie	84
5.5.2	Lernfall Pyometra II: Therapie	85
<b>6.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>87</b>
<b>6.1</b>	<b>Die Evaluation der Lernprogramme</b>	<b>87</b>
6.1.1	Allgemeines zur Evaluation	87
6.1.2	Kontaktaufnahme zu den Studenten	87
6.1.3	Der Fragebogen	88
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse der Evaluierung der beiden Casus Lernfälle zum Thema Pyometra der Hündin</b>	<b>89</b>
6.2.1	Ergebnisse des Lernfalles Pyometra I	89
6.2.1.1	Kommentare zum Lernfall Pyometra I	91
6.2.1.2	Die Bewertung des Lernfalles Pyometra I durch die Studenten	91
6.2.2	Ergebnisse der Evaluierung des Lernfalles Pyometra II	92
6.2.2.1	Kommentare zum Lernfall Pyometra II	94
6.2.2.2	Die Bewertung des Lernfalles Pyometra II durch die Studenten	94
<b>7.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>95</b>
<b>7.1</b>	<b>Die Pyometra der Hündin</b>	<b>95</b>

7.1.1	Die Bedeutung der Pyometra in der tierärztlichen Kleintierpraxis	95
7.1.2	Die Pathogenese der Pyometra	95
7.1.3	Neue Therapieansätze	96
<b>7.2</b>	<b>Die Vor- und Nachteile des E-Learnings</b>	<b>96</b>
<b>7.3</b>	<b>Casus und klinischer Fall</b>	<b>98</b>
7.3.1	Einsatzmöglichkeiten des Casus Lernprogrammes in der tiermedizinischen Ausbildung	98
7.3.3	Die Lernziele der Casus Lernfälle Pyometra I und Pyometra II	98
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>101</b>
<b>9</b>	<b>Summary</b>	<b>102</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>103</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b>	<b>126</b>
11.1	Danksagung	126
11.2	Lebenslauf	127

# 1. Einleitung

Die hier vorliegende Arbeit umfasst im ersten Teil eine Literaturstudie zur Pyometra bei der Hündin, wobei die Schwerpunkte einerseits auf die Pathogenese der Erkrankung und andererseits auf den Einsatz neuer Therapiemethoden gelegt wurden. Dieses Krankheitsbild wird in der Kleintierpraxis bzw. -klinik bei intakten Hündinnen mittleren Alters häufig gesehen. Eine rechtzeitige diagnostische Aufarbeitung und die richtige und schnell eingeleitete Therapie bestimmt im Wesentlichen die Prognose dieser Erkrankung. Im zweiten Teil der Arbeit wurden zwei Casus- Beispielfälle zum Thema Pyometra bei der Hündin erstellt.

„Casus“ ist ein fallorientiertes multimediales Lern- und Autorensystem, entwickelt von einer Arbeitsgruppe der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München, für die Aus- und Weiterbildung von Medizinstudenten und Ärzten. Der Idee von Casus liegt das Konzept fallorientierten Lernens zugrunde. Die multimedialen Lernfälle basieren auf Fällen aus der täglichen Praxis und sollen dem Lernenden möglichst realitätsnah präsentiert werden. Das Lernen am authentischen Fall soll die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Handlungsstrategien unterstützen und Hintergrundwissen vermitteln, das in der Praxis unmittelbar anwendbar ist. Durch die Integration von Multimedia-Material wird die realitätsnahe Darstellung der Fallgeschichte unterstützt.

Die Bearbeitung der Lernfälle zum Thema Pyometra soll den Studenten die Möglichkeit geben, ihr Wissen hinsichtlich der Diagnose und der Therapie einer eitrigen Gebärmutterentzündung bei der Hündin zu überprüfen und zu festigen. Anhand einer Evaluierung durch Studenten der Veterinärmedizinischen Fakultät soll die Einsetzbarkeit des Lernprogrammes in der veterinärmedizinischen Ausbildung beurteilt werden. Die Vor- und Nachteile im Vergleich zu anderen Lernmethoden werden diskutiert.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1 Der Sexualzyklus der Hündin**

Als Grundlage für das Verständnis der Pathogenese der Pyometra bei der Hündin und letztendlich auch der konservativen Therapiemaßnahmen sind Kenntnisse des physiologischen Ablaufs des Sexualzyklus notwendig.

#### **2.1.1 Allgemeines zum Zyklus der Hündin**

Die Hündin gehört zur Gruppe der monoöstrischen Tiere (Berchtold, 1997a). Im Unterschied zu anderen Spezies ist die Hündin monoöstrisch, d.h. in jeder Fortpflanzungsperiode tritt nur eine Läufigkeit auf, gefolgt von einer verlängerten Anöstrus-Periode. Im Gegensatz zu den Nutztieren ovuliert die Hündin zu Beginn des Östrus primäre Oozyten. Weiterhin unterscheidet sich der Zyklus der Hündin von dem der landwirtschaftlichen Nutztiere darin, dass der Verhaltensöstrus eintritt, wenn die Progesteronwerte schnell ansteigen und der Östrogenwert rasch absinkt. (M. H. Pineda, 1989). Nach Johnson (2005) beträgt das Durchschnittsalter der Hündin beim Einsetzen der Pubertät und damit des ersten Zyklusgeschehens im Durchschnitt 9-10 Monate, die Zeitspanne reicht von 6-24 Monaten. Nach einer Definition von Allen und England (1998) kommt die Hündin zwei bis drei Monate, nachdem sie das Körpergewicht des erwachsenen Tieres erreicht hat, in die Pubertät. Hündinnen kleiner Rassen haben ihre erste Läufigkeit früher als Hündinnen großer Rassen. Bei unseren Haushunden kommt es im Gegensatz zu Wölfen und Dingos, die eine strenge Saisonalität des Zyklusgeschehens erkennen lassen, zu einer Überlagerung der Jahreszeiten mit dem individuellen Läufigkeitsgeschehen (Berchtold, 1997a). Linde-Forsberg und Andersson (2000) fanden jedoch Hinweise darauf, dass die Fruchtbarkeit der Hündin in der warmen Jahreszeit geringer ist. Von Sokolowski (1973) konnte keine saisonale Häufung des Auftretens von Läufigkeiten festgestellt werden. Dagegen wiesen Christie und Bell (1971) ein verstärktes Auftreten von Läufigkeiten in den Monaten Februar bis Mai nach.

Der Zyklus der Hündin ist in vier Abschnitte unterteilt: Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Anöstrus. Proöstrus und Östrus werden zusammen oft als Läufigkeit oder Hitze bezeichnet (Mahi-Braun, 1991; Berchtold 1997a). Gemeinsam stellen sie die Follikelphase des Zyklus dar. Ein Zyklus wird vom nächsten Zyklus durch eine unterschiedlich lange Phase des Anöstrus getrennt. Die Dauer des Anöstrus beträgt fünf bis acht Monate und ist stark von Rasse und individuellen Faktoren abhängig (Berchtold, 1997a). Goodman (1992) geht von einer durchschnittlichen Zykluslänge von sieben Monaten aus und gibt Schwankungen von 3,5 bis 13 Monaten an. Eine Zykluslänge von sieben Monaten nehmen weiterhin Busch (1991) und Arnold (1995) an, die von ihnen definierte Schwankungsbreite liegt bei 4-12 Monaten. Das individuelle Brunstintervall bei Einzeltieren ist jedoch relativ konstant (Berchtold, 1997a; Paradis, 1991).

Die Faktoren, die die Dauer des Anoestrus regulieren und zu einer neuen folliculären Phase führen sind noch nicht hinreichend bekannt. Kooistra et al. (1999) und Jöchle (1995) beschrieben den Zusammenhang der ansteigenden pulsierenden Sekretion von Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) sowie der nachlassenden Sekretion von Prolaktin (PRL) und dem Beginn des neuen Zyklus.

#### **2.1.2 Die vier Zyklusphasen**

##### **2.1.2.1 Proöstrus**

Nach Johnson (2005) beginnt der Proöstrus mit dem deutlichen Anschwellen der Vulva und dem Auftreten eines blutigen Vaginalausflusses. Rüden sind jetzt an der Hündin interessiert, die Hündin

aber noch nicht an Rüden (E. Davidson, 2006). Das Ende des Proöstrus ist erreicht, wenn die Hündin das Aufspringen des Rüden duldet.

Der Proöstrus ist gekennzeichnet durch das Follikelwachstum, die Schwellung der Vulva und durch blutigen Vaginalausfluss (Berchtold, 1997 a).

Mit dem Proöstrus beginnt die Läufigkeit. Die durchschnittliche Länge des Proöstrus beträgt neun Tage (Kooistra et al., 1999), kann aber zwischen zwei und 25 Tagen variieren (Feldmann und Nelson, 2004). Während des Verlaufs des Proöstrus wird die Hündin für den Rüden zunehmend attraktiv, lässt sich aber noch nicht von ihm decken (Lorin, 1993).

Zu den äußeren Erscheinungen im Proöstrus gehört die Ödematisierung der Vulva und das Auftreten eines blutigen Scheidenausflusses (Concannon et al., 1989), der später fleischwasserfarben wird (Feldmann und Nelson, 2004). Bei manchen Hündinnen dauert der Abgang eines blutigen Sekrets in der Östrusphase an, so dass allein über die Farbgebung des Zervikalsekrets keine sichere Bestimmung des Zyklusstands zu treffen ist (Berchtold, 1997a). Die Vaginalschleimhaut ist im Proöstrus stark ödematisiert, rosarot und glänzend. Sie weist eine deutliche Längs- und Querfältelung auf (Blockmalzfelderung) (Berchtold, 1997a). Die Zervix ist leicht geöffnet. Zu Beginn des Proöstrus findet man im vaginalzytologischen Bild noch Intermediär- und Parabasalzellen (Johnson, 2005; Hensel, 1998). Dann steigt die Anzahl der oberflächlichen Zellen (Superfizialzellen) an (Feldmann und Nelson, 2004). Desweiteren finden sich im Ausstrich massenhaft Erythrozyten (Berchtold, 1997a).

In dieser Phase des Zyklus kommt es zum Östrogenanstieg und –gipfel, zum LH-Peak und zu einem präovulatorischen Progesteronanstieg. Dem klinischen Proöstrus geht ein Anstieg der Östrogenkonzentration von über 15 pg/ml voraus. Mehrere Follikel beginnen zu wachsen (Kohorte), mit zunehmendem Follikeldurchmesser nimmt die Östrogensynthese zu. Der Beginn des Proöstrus steht mit einer abrupten Steigerung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung in Zusammenhang, wodurch eine zunehmende Sekretion von geringen Mengen LH aus dem Hypophysenvorderlappen verursacht wird. Unter dem Einfluss von FSH kommt es zum Wachstum der Follikel, diese synthetisieren in zunehmendem Maße Östrogen. Meist wird die maximale Östrogenkonzentration schon vor Eintritt in den Östrus erreicht. Der Höchstwert der Östrogenplasmakonzentration wird 24-48 Stunden vor der Duldung erreicht (Feldmann und Nelson, 1987). Dieser Gipfel ist Ausdruck eines schnell fortschreitenden Follikelwachstums. Über die Höhe der maximalen Östrogenkonzentration gibt es in der Literatur verschiedene Angaben: sie reichen von 62,4 pg/ml (Concannon et al. 1975) bis zu 110 pg/ml (Olson et al., 1982). Mit dem Sistieren der follikulären Östrogensynthese kommt es zu einer Ausschüttung von LH aus dem Hypophysenvorderlappen. Concannon (1986) dagegen vermutet in der Abnahme des Östrogen-Progesteron-Verhältnisses, die auftritt, wenn der Follikel seine Reife erlangt, den Auslöser für die präovulatorische Freisetzung von LH. Laut Meinecke (2000) haben die hohen Östrogenkonzentrationen in der späten Follikelphase eine fördernde Wirkung auf die LH-Freisetzung (positive Feedback-Reaktion). Auch Wollrab (1987) geht davon aus, dass der Östrogenpeak mittels einer positiven Feedback Reaktion zu einem starken Anstieg der LH-Konzentration führt. Die LH-Ausschüttung geht mit einer präovulatorischen Luteinisierung follikulärer Granulosazellen in der zweiten Hälfte des Proöstrus einher.

Bei der Mehrzahl der Hündinnen setzt etwa zu diesem Zeitpunkt die Deckbereitschaft ein (Günzel-Apel, 1994).

Betrachtet man die vielfältigen gegenseitigen Abhängigkeiten der zellulären Antworten in diesem Zusammenspiel von Hypothalamus (GnRH), Hypophyse (LH, FSH) und Ovar (Östrogene, Progesteron), so zeigt sich das follikuläre Östrogen als zentrales Agens, das die Ovulation endokrin steuert. Östrogen induziert das Einsprossen von Blutgefäßen in die Theca interna. Der östrogenreichere Follikel erhält also eine höhere Blutzufuhr als die anderen Follikel seiner Entwicklungswelle. Da er damit auch mehr FSH-Moleküle erhält und somit noch mehr Östrogen synthetisieren kann, verbessert dies seine Entwicklungschancen gegenüber den Konkurrenzfollikeln (Meinecke, 2000). Parallel dazu nimmt die Östrogen-Rezeptordichte in den Zielgeweben (Vulva, Vagina, Uterus) zu, so dass die Hormonwirkung zum Tragen kommt (Berchtold, 1997). Diese führt

zur Ödematisierung der Vaginalschleimhaut (Feldmann und Nelson, 2004; Günzel-Apel, 1994).

Die Progesteronkonzentration im frühen und mittleren Proöstrus sind gering ( $< 0,5$  ng/ml) (Feldmann und Nelson, 1987), sie steigt im späten Proöstrus durch die präovulatorische Luteinisierung der Follikel (Besonderheit der Hündin) an. Das Ende des Proöstrus und der Beginn des Östrus sind gekennzeichnet durch Progesteronwerte, die  $0,5$  ng/ml übersteigen (Schwellenwert), während der Östrogenwert steigt (Feldmann und Nelson, 1987).

### 2.1.2.2 Östrus

Das Wort „Oestrus“ leitet sich aus dem Griechischen ab und bedeutet: „Viehbremse, tobend, toll, Wahnsinn“. Der Begriff wurde verwendet, um die Familie der Nasen-Rachen-Fliegen (Oestridae) zu beschreiben, die bei Rinderherden Unruhe auslösten. Da das Brunstverhalten beim weiblichen Tier ähnliche Unruheerscheinungen aufweist, wurde der Ausdruck „Östrus“ auf die Brunstphase übertragen (Meinecke, 2000).

Bei der Hündin können häufiges Urinieren, unruhiges Verhalten, Weglaufen und Ungehorsam in der Zeit der Läufigkeit beobachtet werden.

Der Östrus wird als Duldungsphase definiert. Er beginnt an dem Tag, an dem die Hündin aktiv in der Nähe des Rüden stehen bleibt (standing heat) und die Rute zur Seite führt (flagging) (Berchtold, 1997a). Die Hündin duldet ein Aufspringen des Rüden. Nach

Johnson (2005) kann eine Manipulation am Perineum im Östrus gelegentlich dieses Verhalten auslösen.

Die Länge des Östrus wird von Feldmann und Nelson (2004) mit durchschnittlich fünf bis zehn Tagen angegeben.

Der Ausfluss ist weniger rot (fleischwasserfarben). Die Vaginalschleimhaut zeigt tiefe Falten, ihre Oberfläche trocknet ab. Die Vulvaschwellung geht bereits zurück. Auch die Vaginalzytologie zeigt im Östrus ein anderes Bild als im Proöstrus: Vorherrschend mit 90% sind Superficialzellen und kernlose Plattenepithelzellen (Johnson, 2005). Die Zahl der Erythrozyten ist anfänglich stark vermindert, später fehlen sie ganz (Berchtold, 1997a). Der Östrus ist beendet, wenn die Hündin ein Aufspringen des Rüden nicht mehr duldet (Concannon et al., 1975).

Im Verlauf des Östrus kommt es zum LH-Gipfel, der die Ovulation nach sich zieht, zum Abfall der LH- und Östrogenkonzentration und zu einem Anstieg der Progesteronwerte. Im Verlauf des Östrus erfolgt die Ovulation und die Gelbkörperanbildung (Günzel-Apel, 1994) und es kommt gegebenenfalls zum Deckakt.

Hormonell wird der Östrus mit dem LH-Gipfel (LH-Peak) eingeleitet. Dieser LH-Gipfel wird durch die sinkende Östrogenkonzentration und die gleichzeitig steigende Progesteronkonzentration über eine positive Feedback-Reaktion in der Hypophyse verursacht (Prelaud et al., 2005). Mit Abfall der Serum-Östrogenkonzentration beginnen die Follikel zu luteinisieren und Progesteron zu sezernieren (Allen und England, 1998). Aufgrund dieser beim Hund einzigartigen präovulatorischen Luteinisierung der Follikel (Concannon et al., 1975) liegen bereits vor der Ovulation messbare Progesteronwerte vor. Kurz vor dem LH-Peak steigt die Progesteronkonzentration im Serum über die anöstrische Konzentration von weniger als  $1$  ng/pg an (Johnson, 2005). Die Progesteronkonzentration nimmt im Verlauf des Östrus zu und liegt in der Regel ein bis zwei Tage vor dem LH-Peak bei  $3$  ng/pg, während des LH-Peaks bei  $6-12$  ng/pg und während des Eisprungs bei  $12-30$  ng/pg (Prelaud et al., 2005).

Neben der zunehmenden Progesteronproduktion kommt es im Östrus zu einem raschen Abfall der Östrogenkonzentration, am Ende des Östrus werden Werte von unter  $15$  ng/pg erreicht.

Auslöser der klinischen Östrussymptome bei der Hündin ist der zum Ende des Proöstrus hin zu beobachtende Östrogenabfall und der nun stattfindende Anstieg der Progesteronkonzentration (E. Davidson, 2006).

Etwa zwei Tage nach dem LH-Gipfel findet die Ovulation statt (Bouchard et al., 1990). Die meisten Ovulationen erfolgen in den ersten drei Tagen nach dem LH-Peak (Allen und England,

1998). Mit der postovulatorischen Entwicklung eines funktionsfähigen Gelbkörpers steigt die Progesteronkonzentration für einen Zeitraum von ein bis drei Wochen kontinuierlich an.

Laut Feldmann und Nelson (1984) ist der Östrus die Phase der fortschreitend steigenden Progesteronkonzentration und einem kurzen (Dauer: 12-24 Stunden) Intervall der LH-Freisetzung. Die Ovulation bei der Hündin erfolgt spontan, d.h. sie hängt nicht vom Eintritt eines Deckaktes ab. Beim Hund wird eine Primäroozyte ovuliert und die Meiose wird im Ovidukt beendet. Die Oozyten der Hündin benötigen vermutlich zwei Tage, um befruchtungsfähig zu werden (Gilbert u. Bosu, 1987).

### 2.1.2.3 Metöstrus

Der Phase des Östrus schliesst sich der Metöstrus an. Dieser beginnt, wenn die Hündin die Paarung verweigert (Johnson, 2005) und endet mit der Regression der Gelbkörper (Corpora lutea) (Allen u. England, 1998).

Es gibt keine anderen äußeren Anzeichen, die den Beginn des Metöstrus kennzeichnen als ein Nachlassen der Östrus-Anzeichen.

Bei nichtträchtigen Hündinnen kommt es in dieser Phase, die auf die Läufigkeit folgt, physiologisch zu einer Pseudogravidität (Jöchle, 1995) mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung. Daraus resultiert die Fähigkeit nicht trächtig gewordener Hündinnen, sich an der Pflege und an der Ernährung der Welpen der Leithündin (Leitwölfin) zu beteiligen. Die Haushündin hat dieses Zyklusmuster beibehalten (Meinecke, 2000). Die Pseudogravidität dauert 70-80 Tage, Trächtigkeit, Geburt und Laktation 90-100 Tage.

Die Vulva und die Vaginalschleimhaut schwellen in den ersten Tagen des Metöstrus vollständig ab (Berchtold, 1997a). Die Schleimhautoberfläche erscheint blassrosa und feucht glänzend (Arnold, 1995). Die Schwellung der Vulva geht weiter zurück, die Zervix ist geschlossen.

Der Beginn des Metöstrus wird durch eine abrupte Veränderung der Vaginalzytologie angezeigt: es kommt zu einer plötzlichen Reduktion der Superficialzellen und zu einer Rückkehr der Intermediärzellen, der Neutrophilen und des Hintergrunddebris (Johnson, 2005). Im zytologischen Bild zeigen sich im Metöstrus vor allem neutrophile Granulozyten, Intermediär- und Parabasalzellen (Berchtold, 1997a). Feldmann und Nelson (2004) beschreiben spezielle Metöstruszellen: grosse Intermediärzellen mit eingeschlossenen neutrophilen Granulozyten. Diese Zellen sind für diesen Zyklusabschnitt charakteristisch, allerdings nicht diagnostisch, da sie in geringer Anzahl auch im Anöstrus gefunden werden (Gilbert u. Bosu, 1987).

Der Metöstrus wird von Allen (1994) und Feldmann und Nelson (2004) als Phase der Gelbkörperaktivität oder Lutealphase bezeichnet. Nach E. Davidson (2006) kann der Metöstrus bei der nicht trächtigen Hündin als Pseudogravidität bezeichnet werden, da zwar der Progesteronspiegel hoch bleibt, es aber keine Anzeichen einer Trächtigkeit gibt.

Nach Prelaud et al. (2005) ist der Metöstrus gekennzeichnet durch einen konstanten Anstieg des Progesteronwertes, der etwa 20-30 Tage nach dem Eisprung sein Maximum erreicht (15-90 ng/pg) und dann in ein Plateau von zwei bis drei Wochen Dauer übergeht. Der Metöstrus endet, wenn die Progesteronkonzentration wieder unter 3 nmol/ L (Prelaud et al., 2005) bzw. unter 1ng/ml (Feldmann und Nelson, 2004) abfällt.

Nach M. Oettel (1981) gehört der langsame Progesteronabfall zu den wesentlichen Charakteristika des Sexualzyklus der Caniden, da bei den anderen Haussäugetieren entweder der Progesteronspiegel abrupt absinkt (bei Nichtträchtigkeit) oder aber während der gesamten Trächtigkeit erhöht bleibt. LH und vorwiegend Prolaktin gewinnen im Metöstrus zunehmend Bedeutung als luteotrope Faktoren. Die Konzentration von Prolaktin steigt ebenso wie die von LH in der zweiten Hälfte des Metöstrus an (Olschewski, 1987, Hoffmann und Schneider, 1993, Onclin und Verstegen, 1997). Statistisch gesehen weisen zwar trächtige Hündinnen höhere Progesteronkonzentrationen auf als nicht trächtige, doch ist die individuelle Variation so gross, dass dieser Unterschied keine Bedeutung für den Nachweis einer Trächtigkeit hat (Allen und England,

1998; Concannon et al., 1997).

#### 2.1.2.4 Anöstrus

Auf den Metöstrus folgt der Anöstrus, er endet mit dem Beginn des Proöstrus des nächsten Zyklus (Johnson, 2005).

Am Verhalten der Hündin lässt sich nicht erkennen, ob sich das Tier im Anöstrus oder im Metöstrus befindet (Feldmann und Nelson, 2004). Das einzige Verhaltensanzeichen ist ein beidseitiges sexuelles Desinteresse bei der Hündin und beim Rüden (A. Davidson, 2006), das allerdings auch im Metöstrus schon besteht.

Die Dauer des Anöstrus ist sehr variabel und beträgt laut Johnson (2005) im Durchschnitt 4,5 Monate.

Es herrscht zwar nahezu eine Inaktivität der Ovarien (Allen, 1994), Feldmann und Nelson (2004) konnten jedoch auch im Anöstrus eine geringe ovarielle Aktivität nachweisen. Follikel reifen in mehreren Intervallen heran, um sich dann wieder zurückzubilden, solange, bis dieser Vorgang schließlich wieder in einer neuen Läufigkeit mündet (Jöchle, 1995; Kooistra et al., 1999).

Die Vulva ist in dieser Zeit klein und unauffällig (Berchtold, 1997a) und die Hündin zeigt physiologischerweise keinerlei Scheidenausfluss. Die Vaginalschleimhaut ist blassrosa bis weiß und die Hündin verhält sich dem Rüden gegenüber indifferent (Berchtold, 1997a). Nach Hensel (1998) sind im Vaginalausstrich in dieser Phase nur wenige Zellen zu finden. Der Progesteronwert erreicht Basalniveau (Berchtold, 1997), ebenso zeigen die Östrogen- und LH- Konzentrationen Basalwerte.

Da es keine mit dem Anöstrus assoziierbaren Merkmale gibt, wurde diese Phase des Zyklus fälschlicherweise als eine Periode sexueller Ruhe beschrieben, tatsächlich aber sind die Hypophysen-Ovarien-Achse und der Uterus im Anöstrus aktiv. Es wurde eine pulsatile Freisetzung der Hypophysenhormone LH und FSH und eine ebenfalls pulsatile ovarielle Östrogensekretion nachgewiesen (Johnson, 2005). Während dieser Zeit reifen in mehreren Schüben Follikel heran und bilden sich wieder zurück (Jöchle, 1995; Kooistra et al., 1999).

Gegen Ende des Anöstrus nimmt die Aktivität des Hypothalamus und damit auch die des Hypophysenvorderlappens wieder zu: es kommt zu einem abrupten Anstieg der LH-Pulsfrequenz und Amplitude (Johnson, 2005). Desweiteren nimmt mit fortschreitendem Anöstrus das Ansprechen der Zielgewebszellen auf die gonadotropen Hormone LH und FSH kontinuierlich zu, so dass schließlich die nächste Läufigkeit eingeleitet wird (Günzel-Apel, 1994).

Weder die genauen Faktoren, die die Dauer des Anöstrus regulieren, noch die Veränderungen, die zu einer neuen folliculären Phase bei der Hündin führen, sind bekannt. Kooistra et al., 1999 und Jöchle et al., 1995 gehen davon aus, dass der Beginn eines neuen Zyklus mit der im fortschreitenden Anöstrus ansteigenden, pulsierenden Sekretion von FSH und LH in Zusammenhang steht.

Metöstrus und Anöstrus werden von verschiedenen Autoren auch zusammen als Phase des Interöstrus mit einer Länge von durchschnittlich sieben Monaten Dauer angegeben (E. Davidson, 2006).

Die Differenzen der Angaben in der Literatur über die Höhe der Hormonkonzentrationen in den verschiedenen Zyklusstadien sind vor allem auf die Anwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden zurückzuführen.

Die Angaben über die Höhe der Östrogenkonzentrationen schwanken für den Proöstrus zwischen 25 und 70 ng/ml (Concannon, 1975 u. 1977), für den Metöstrus zwischen 9 und 15 ng/ml (Feldmann und Nelson, 1996) und für den Anöstrus zwischen 5 und 15 ng/ml (Feldmann und Nelson, 1996). Lediglich für die Östrogenkonzentration im Östrus findet sich in der Literatur die einheitliche Angabe von 18 ng/ml (Concannon, 1975 u. 1977). Ähnlich unterschiedlich wird in der Literatur die Höhe der Progesteronkonzentration angegeben. Für den Östrus schwanken die Angaben zwischen Werten von 1 und 6 ng/ml (Concannon, 1975 u. 1977), im Metöstrus liegt die Progesteronkonzentration etwa bei 23 ng/ml (Concannon, 1975 u. 1977). Im Proöstrus liegt die Konzentration unter 1 ng/ml bzw. im Anöstrus unter 0,5 ng/ml (Feldmann und Nelson, 1996).

## **2.1.3 Abweichungen vom physiologischen Zyklusverlauf**

Da es im physiologischen Reproduktionszyklus der Hündin beträchtliche Variationen gibt, muss zwischen Tieren unterschieden werden, die einen physiologischen Zyklus mit unerwartetem Muster aufweisen und solchen mit tatsächlichen Störungen und Anomalien (A. Davidson, 2006).

Nach A. Davidson (2006) können Zyklusanomalien aus Gründen der Vereinfachung in mehrere Kategorien unterteilt werden, die entweder eine Verkürzung oder eine Verlängerung einer Zyklusphase widerspiegeln.

### **2.1.3.1 Verkürzter Zyklusintervall**

Nach Günzel-Apel (2004) besteht dann eine unphysiologisch kurze Zyklusdauer, wenn weniger als fünf Monate nach Läufigkeitsbeginn bereits die nächste Läufigkeit eintritt. Prelaud et al. (2005) definiert ein verkürztes Läufigkeitsintervall dagegen mit einer Dauer von weniger als vier Monaten und A. Davidson (2006) geht bei einer Dauer von weniger als 4,5 Monaten von einem verkürzten Zyklusintervall aus.

Ursachen für den verfrühten Eintritt der nächsten Läufigkeit können das Ausbleiben von Ovulation und Gelbkörperphase oder eine vorzeitige Gelbkörperregression (Lutealinsuffizienz) sein. Vom Ausbleiben der Ovulation mit nachfolgender Follikelatresie sind häufig junge Hündinnen betroffen (Günzel-Apel, 2004). Nach A. Davidson (2006) sind Hündinnen mit verkürzten Östrusintervallen ansonsten meist gesund. Er vermutet als Ursachen einen Defekt in der Hypothalamus-Hypophysen- Ovarien- Achse oder auch ein Ungleichgewicht in der Dopamin- und Prolaktinkonzentration. Laut Günzel-Apel (2004) kennzeichnen basale oder nur geringfügig erhöhte Progesteronkonzentrationen (unter 1 ng/ml) das Ausbleiben der Ovulation. Aufgrund verkürzter Läufigkeitsintervalle kann es nach K. Trasch (2008) dann zu einer Infertilität kommen, wenn die Intervalle kürzer als vier Monate sind, da das Endometrium ungefähr 130- 150 Tage zur physiologischen Involution und Wiederherstellung benötigt. Eine unvollständige Involution und Reparatur des Endometriums kann die Implantation und die Aufrechterhaltung einer Gravidität ausschließen (A. Davidson, 2006).

### **2.1.3.2 Verlängerter Zyklusintervall**

Besteht der Verdacht, dass der Abstand zwischen zwei Läufigkeiten zu lange ist, muss zunächst ausgeschlossen werden, dass der Besitzer die Läufigkeit übersehen hat (Feldmann u. Nelson, 1987) oder eine sogenannte stille Läufigkeit aufgetreten ist. Nach Günzel-Apel (2004) muss ein verlängerter Zyklusintervall für jedes Tier auf der Basis des individuellen Läufigkeitsintervalls definiert werden, da der Abstand zwischen zwei Läufigkeiten individuell sehr unterschiedlich, jedoch meist bei der jeweiligen Hündin sehr konstant ist. Daher sollte bei einer Dauer von über 12 Monaten von einem verlängerten Zyklusintervall gesprochen werden. Von Prelaud et al. (2005) wird in diesem Fall zunächst die Anfertigung eines Vaginalabstriches empfohlen, um eine stille Läufigkeit oder eine vom Besitzer unbemerkte Läufigkeit festzustellen.

Die Ursachen für einen verlängerten Zyklusintervall sind zahlreich. Ein verlängerter Zyklusintervall kann zum einen verursacht werden durch einen Progesteronüberschuss aufgrund von Ovarzysten und zum anderen durch Endokrinopathien wie eine Hypothyreose oder ein Cushing-Syndrom, die zu Störungen der gonadotropen Achse führen (Prelaud et al., 2005). Feldmann und Nelson (1987) gehen davon aus, dass einem verlängerten Läufigkeitsintervall häufig eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) zugrunde liegt. Auch Günzel-Apel (2004) weist darauf hin, dass bei der diagnostischen Aufarbeitung zunächst unbedingt eine Schilddrüsenunterfunktion ausgeschlossen werden sollte.

Bei einer Hündin mit verlängertem Zyklusintervall kann entweder eine Verlängerung des Anöstrus oder des Metöstrus vorliegen. Der Mechanismus, mit dessen Hilfe der Anöstrus der

Hündin normalerweise beendet wird, ist zum Teil noch unbekannt. Bleibt der Progesteronspiegel über mehr als neun bis zehn Wochen erhöht, ist laut A. Davidson (2006) ein verlängerter Metöstrus wahrscheinlich.

Klinisch kann nicht zwischen einem verlängerten Metöstrus und einem verlängerten Anöstrus unterschieden werden. Die Diagnose erfolgt mit Hilfe der Vaginalzytologie, einer Verlaufsuntersuchung des Progesteronspiegels und der sonographischen Untersuchung der Ovarien und des Uterus. Ein verlängerter Metöstrus kann die Folge einer luteinisierten und damit Progesteron bildenden Zyste sein. Das Progesteron übt einen negativen Feedback-Effekt auf die Hypothalamus- Hypophysenachse aus und verhindert somit die Stimulation der physiologischen ovariellen Aktivität (A. Davidson, 2006). Ein Rückgang der physiologischen Ovarfunktion der Hündin in fortgeschrittenem Alter kann zu einem permanenten Anöstrus führen. Allerdings muss laut A. Davidson (2006) nicht vor einem Alter von sieben bis zehn Jahren mit einem Rückgang der ovariellen Funktion gerechnet werden. Günzel-Apel (2004) erwähnt als Ursache für eine Blockade des Zyklus weiterhin eine latent erhöhte Prolaktinausschüttung im Anschluss an die Lutealphase oder die Laktation.

### **2.1.3.3 Verlängerter Östrus oder Proöstrus (verlängerte Läufigkeit)**

Die Dauer von Proöstrus und Östrus zusammen (Läufigkeit) sollte die Dauer von 21-24 Tagen nicht überschreiten, wobei auf den Proöstrus ca. sieben bis zwölf Tage und auf den Östrus drei bis zwölf Tage entfallen. Für die Verlängerung der Östrusphase spricht ein Fortbestehen der Attraktivität für Rüden mit gleichzeitig ausgeprägter Deckbereitschaft über den 12. bis 14. Tag hinaus (Grünbaum und Schimke, 2007). A. Davidson (2006) geht von einem verlängerten Proöstrus bzw. Östrus aus, wenn die Hündin mehr als 21 bis 28 Tage Vaginalblutungen zeigt, einhergehend mit einer fortwährenden Attraktivität für Rüden. K. Trasch (2008) bezeichnet einen persistierenden Östrus als einen kombinierten Proöstrus und Östrus mit einer Dauer von mehr als sechs Wochen. Dagegen gehen Gilbert und Bosu (1987) bereits von einem verlängerten Östrus aus, wenn die Deckbereitschaft mehr als 21 Tage bestehen bleibt.

Abhängig vom klinischen Befund ist eine Unterteilung in verlängerten Proöstrus und verlängerten Östrus möglich (Arbeiter, 1994). Ein verlängerter Östrus ist laut A. Davidson (2006) mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine persistierende Östrogensekretion zurückzuführen, die durch ovarielle Follikelzysten, sekretorische Neoplasien der Ovarien oder auch der Nebennieren entstehen kann. Der Autor geht davon aus, dass Follikelzysten tendenziell häufiger bei Hündinnen unter drei Jahren auftreten, östrogenbildende Neoplasien der Ovarien dagegen eher bei Hündinnen ab einem Alter von etwa fünf Jahren vorkommen. Weniger häufig sind dem Autor zufolge Erkrankungen der Nebennieren, die zum Hyperöstrogenismus führen. Da Follikelzysten einer spontanen Atresie oder Luteinisierung unterliegen können, müssen nicht alle Hündinnen mit verlängertem Proöstrus oder Östrus behandelt werden. Nach K. Trasch (2008) ist die klassische Therapie der Ovarialzyste die Ovariohysterektomie. Im Falle eines verlängerten Proöstrus ist zu vermuten, dass es sich um eine Insuffizienz in der Östrogensynthese handelt: der Östrogenschwellenwert, der über eine positive Rückkopplung zu einer Freisetzung von LH führt, wird nicht erreicht. Somit kommt es nicht zum LH-Peak, der für eine Auslösung der Ovulation nötig ist (Grünbaum und Schimke, 2007).

### **2.1.3.4 Split Östrus**

Eine geteilte Läufigkeit oder Split Östrus tritt laut Feldmann und Nelson (1998) häufiger bei jungen Hündinnen auf, kann aber prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten und zieht K. Trasch (2008) zufolge die Infertilität nach sich.

Es findet zunächst eine normale Entwicklung der Follikel und Sekretion von Östrogenen statt, somit sind die typischen äußeren Anzeichen des Proöstrus zu beobachten (Feldmann und Nelson, 1987). K. Trasch (2008) geht davon aus, dass die Hündin in diesem Fall nicht die für den

Östrus typische Deckbereitschaft zeigt. Laut Gilbert und Bosu (1987) läuft ein normaler Proöstrus ab, gefolgt von einer kurzen Phase der Deckbereitschaft (zwei bis drei Tage). Danach duldet die Hündin ein Aufspringen des Rüden wieder für einige Tage nicht. Nach dem normal abgelaufenen Proöstrus kommt es zu einem Versagen der endokrinen Regulation. Es findet weder eine Ovulation noch eine Gelbkörperanbildung statt. Die Follikel bilden sich zurück und die Läufigkeitssymptome verschwinden wieder. Nach Feldmann und Nelson (1987) entwickeln sich zwei bis zwölf Wochen später neue Follikel und es treten erneut Läufigkeitssymptome auf.

Beendet die Hündin den Zyklus jetzt normal (Ovulation erfolgt, es kommt zur Gelbkörperanbildung) hat sie nach Definition der Autoren einen typischen geteilten Östrus (Split Östrus) gezeigt. Der zweite Zyklus ist laut K. Trasch (2008) in der Regel fertil.

### **2.1.3.5 Stiller Östrus**

Die Zyklen verlaufen aus endokrinologischer Sicht normal, die Hündin zeigt jedoch keinerlei Läufigkeitssymptome, sie duldet auch kein Aufspringen des Rüden. In manchen Fällen können inadäquate Östradiol-17- $\beta$ , LH- und Progesteronwerte nachgewiesen werden. Daneben wird als Ursache das isolierte Heranwachsen von Hündinnen genannt (Gilbert und Bosu, 1987).

### **2.1.3.6 Anöstrie**

Damit ist ein vollständiges Ausbleiben der Läufigkeitssymptome gemeint. Unterschieden werden muss zwischen einer vollständigen Funktionslosigkeit der Ovarien (Azyklie), dem Ausbleiben der ersten Läufigkeit, dem Ausbleiben der Läufigkeit bei einer adulten Hündin und dem Ausbleiben von Läufigkeitssymptomen bei einer alten Hündin (Grünbaum und Schimke, 2007).

## **2.2 Die Pyometra der Hündin**

### **2.2.1 Auftreten der Pyometra**

Verschiedenen Autoren zufolge ist die Pyometra die häufigste Erkrankung der Geschlechtsorgane bei Hündinnen (Bedrica et al., 2004; De Cock et al., 2001). Ohne Behandlung kann die Erkrankung tödlich verlaufen (Blendinger et al., 1997). Nolte (1991) geht davon aus, dass die Pyometra die häufigste gynäkologische Erkrankung der Hündin ist. Laut Egenvall et al. (2001) erkranken 25 % der weiblichen Hundepopulation an einer Pyometra bevor sie ein Alter von 10 Jahren erreichen.

#### **2.2.1.1 Durchschnittsalter der betroffenen Hündinnen**

Es liegen verschiedene Studien zur Altersabhängigkeit der Pyometra vor.

Alle Autoren stimmen darin überein, dass diese Erkrankung am häufigsten bei Hündinnen auftritt, die das sechste Lebensjahr bereits überschritten haben. Im Bezug auf das durchschnittliche Erkrankungsalter schwanken die Angaben geringfügig im Bereich zwischen sechs und 9,4 Jahren. Schon Benesch und Pommer (1930) und Haigler und Hawkins (1940) fanden Pyometrafälle gehäuft im siebten bis neunten bzw. neunten bis elften Lebensjahr. Crawford (1940) fand ein Maximum in der Alterskurve der Pyometra-Patientinnen bei fünf Jahren und Nodder (1954) bei sechs Jahren. Damit entsprechen diese Angaben weitgehend den Ergebnissen jüngerer Untersuchungen. Fakuda (2001) untersuchte 165 Laborbeagles, die für radiologisch- toxische Studien gezüchtet wurden, über einen Zeitraum von 12 Jahren hinsichtlich des Auftretens einer Pyometra. Insgesamt trat bei 25 Hündinnen im Alter von über vier Jahren eine Pyometra auf, das durchschnittliche Alter, in dem Hündinnen erkrankten der Tiere liegt bei 9,36 Jahre. In einer Studie von Boel et al. (2006) lag das

Durchschnittsalter bei 53 Hündinnen mit Pyometra bei 8,4 Jahren. Niskanen und Thrusfield (1998) untersuchten 953 Hündinnen mit Pyometra und gaben das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose mit neun Jahren an.

Die Pyometra kann in jedem Alter nach Durchlaufen des ersten Östrus auftreten. Stone et al. (1988) und Sevelius et al. (1990) diagnostizierten eine Gebärmuttervereiterung bei Hündinnen zwischen 6 Monaten und 16 Jahren. Wheaton et al. (1989) und Sevelius et al. (1990) geben aufgrund ihrer Untersuchungen das durchschnittliche Alter, in dem Hündinnen an einer Pyometra erkranken, mit sechs bis acht Jahren an. Blendinger und Bostedt (1991) untersuchten 302 Hündinnen mit Pyometra und machten hinsichtlich der Altersverteilung folgende Angaben: Der Anteil von Tieren unter zwei Jahren lag bei 2 %, zwischen zwei und vier Jahre alt waren 9,3% der Patientinnen, zwischen fünf und sieben Jahre alt waren 28,5% der Hündinnen, zwischen acht und zehn Jahre alt waren 42,4% und über 13 Jahre alt waren 2,3% der Hündinnen. Auch diese Erhebung bestätigt die allgemeine Ansicht, dass diese Uteropathie eine Erkrankung der älteren Hündin ist. Der Anteil der Patienten über acht Jahren betrug im Patientengut der Autoren über 60%.

Die abnehmende Zahl von Hündinnen mit Pyometra in höherem Alter (über acht Jahre) ist durch den natürlichen Schwund der betreffenden Altersklassen zu erklären, wie schon Kammermann-Lüscher (1952), Rieck (1957) und Tufvesson (1953) betont haben.

Obwohl die Pyometra übereinstimmend als eine Erkrankung der mittelalten bis alten Hündin beschrieben wird, machten die meisten Autoren die Erfahrung, dass auch wesentlich jüngere Tiere an einer Gebärmuttervereiterung erkranken können, wenn auch zu einem wesentlich geringeren Prozentsatz. Feldmann und Nelson (1996) vermuteten, dass es eine Beziehung zwischen der Erkrankung bei jungen Tieren und der Verabreichung von Östrogenen zur Trächtigkeitsverhütung geben könnte. Da sich die Erkrankung auf zwei verschiedene Alterskategorien zu verteilen scheint, könnte sie laut Niskanen und Thrusfield (1988) zwei unterschiedliche Syndrome repräsentieren. Bei jungen Tieren spielt das im Rahmen einer Hormonbehandlung zugeführte Östrogen eine wichtige Rolle, bei älteren Pyometra-Patientinnen ist das endogene Progesteron entscheidend. In einer Studie von Nolte et al. (1990) waren 5,8 % der an Pyometra erkrankten Hündinnen jünger als zwei Jahre; diese Hündinnen waren ausnahmslos hormonell vorbehandelt worden. Blendinger und Bostedt (1991) fanden unter 302 an Pyometra erkrankten Hündinnen fünf Patientinnen in einem Alter von unter zwei Jahren. Drei dieser Hündinnen waren im Vorfeld ebenfalls einer Hormonbehandlung mit Östrogenen unterzogen worden.

### **2.2.1.2 Prävalenz der Pyometra**

Über das generelle Risiko der Hündin im Laufe ihres Lebens an einer Pyometra zu erkranken gibt es nur wenige Studien. Dies steht sicher im Zusammenhang, dass in vielen Ländern Hündinnen zum Zweck der Fortpflanzungskontrolle kastriert werden, so dass repräsentative Erhebungen kaum möglich sind. In den skandinavischen Ländern dagegen wird die Kastration einer gesunden Hündin nur selten durchgeführt, in Schweden sind zum Beispiel nur 7% der Hündinnen kastriert. Eine epidemiologische Untersuchung von Egenvall et al. (2001) zeigte, dass in Schweden im Jahr 1996 etwa 1800 Hündinnen aufgrund einer Pyometra behandelt wurden. Entsprechend dieser Daten würde das Risiko für eine intakte Hündin an einer Pyometra zu erkranken bei 23 bis 24% liegen. Fukuda (2001) stellte fest, dass in einer Versuchstierhaltung, die über mehrere Jahre beobachtet wurde, die Auftretenshäufigkeit einer Pyometra bei den Beaglehündinnen, die älter als vier Jahre waren, bei 15,2 % lag. Weitere Vergleichsdaten zur Prävalenz der Pyometra liegen bisher nicht vor.

### **2.2.1.3 Rasse der Hündinnen**

Hinsichtlich einer Rasseprädisposition gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Jones et al. (1988) konnten in ihrer Untersuchung zum Vorkommen der Pyometra keine

Rasseabhängigkeit feststellen. Niskanen und Thrusfield (1998) stellten ebenfalls keine Rasseprädisposition der Pyometra fest.

An anderer Stelle hingegen wurde eine Prädisposition für die Entwicklung einer Pyometra für manche Rassen beschrieben. Ewald (1961) untersuchte 395 Pyometra-Fälle und beschrieb ein gehäuftes Vorkommen bei Collies und belgischen Schäferhunden und ein reduziertes Risiko für Dackel und Pudel. Allerdings fehlen in dieser Studie statistische Erhebungen und somit sind diese Ergebnisse nur sehr bedingt aussagekräftig. Krook et al. (1960) verglichen 487 Fälle von Gebärmuttervereiterung mit einem Querschnitt der Gesamtpopulation aller Hunde in Schweden. Die Autoren stellten fest, dass Hündinnen der Rassen Chow-Chow, Collie, Französische Bulldogge, Pointer, Deutsche Dogge, Rottweiler, Skye Terrier und Bernhardiner ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pyometra hatten. Dagegen wiesen Boxer, Dackel, Foxterrier, Pekinese und Pudel ein geringeres Krankheitsrisiko auf. Auch De Troyer und De Schepper (1989) wiesen für den Chow-Chow ein statistisch erheblich erhöhtes Risiko auf, nachdem sie die Häufigkeit des Auftretens einer Pyometra mit der Rasseverteilung der insgesamt in der Klinik vorgestellten Hunde verglichen hatten. Dagegen stellten Sevelius et al. (1990) beim Vergleich von 103 Pyometra-Fällen mit der gesamten Hundpopulation in Stockholm fest, dass keine Rasse eine absolute Prädisposition für die Entwicklung einer Pyometra aufwies. Jedoch wurden auch diese Ergebnisse nicht ausreichend statistisch ausgewertet.

1998 überprüften Niskanen und Thrusfield die Hypothese, dass das Alter, die Anzahl der Trächtigkeiten, eine Hormontherapie und die Rasse prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Pyometra sein könnten. Was die Rasseabhängigkeit betrifft, wurde in dieser Studie für insgesamt 17 Rassen ein erhöhtes Risiko festgestellt, Rauhaardackel- und Mischlingshündinnen haben dagegen anscheinend ein geringeres Risiko an einer Pyometra zu erkranken. Ein erhöhtes Risiko wurde, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Krook et al. (1960) für Rottweiler, Skye Terrier und Bernhardiner festgestellt. Auch für Collies konnte solch ein erhöhtes Risiko festgestellt werden, was mit den Ergebnissen von Ewald (1961) übereinstimmt. Streng genommen ist jedoch ein Vergleich der Ergebnisse von Niskanen und Thrusfield (1998) mit denen der vorangegangenen Untersuchungen nicht möglich, da die genannten Autoren keine statistischen Auswertungen vornahmen. Die Daten, die von Hagman (2004) präsentiert wurden, deuten ebenfalls auf eine genetische Prädisposition der Pyometra hin. Bei drei Rassen konnte ein erhöhtes Pyometra-Risiko festgestellt werden. 50 % der Hündinnen, die den Rassen Collie, Rottweiler und Berner Sennenhund angehörten, erkrankten vor Erreichen des zehnten Lebensjahres an einer Pyometra. Weiterhin wurde von den Autoren ein erhöhtes Risiko für Hündinnen der Rassen Cavalier King Charles Spaniel und Golden Retriever festgestellt. Der Golden Retriever hat anscheinend ein deutlich erhöhtes Risiko eine Pyometra zu entwickeln und dieser Effekt nimmt mit steigendem Alter zu. Mithilfe der Datenbank einer Tierversicherung untersuchten Egenvall et al. (2001) die Rasseverteilung im Patientengut der Hündinnen, die zwischen 1995 und 1996 in Schweden an einer Pyometra erkrankten. Dabei stellte sich heraus, dass das Risiko an einer Pyometra zu erkranken für Hündinnen der Rassen Rottweiler, Collie, Cavalier King Charles Spaniel, Golden Retriever, Berner Sennenhund und Cocker Spaniel verglichen mit dem Risiko aller anderen Rassen einschliesslich der Mischlingshündinnen erhöht war. Rassen mit einem vergleichsweise geringen Risiko eine Pyometra zu entwickeln waren in dieser Studie Deutsche Schäferhunde, Minidackel und Dackel. Generell können rassespezifische Unterschiede bezüglich des Risikos, eine Pyometra zu entwickeln auf eine genetische Prädisposition hinweisen oder lediglich eine Widerspiegelung der unterschiedlich langen Lebensspannen sein. Bestehen tatsächlich genetische Unterschiede könnte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, Zuchtprogramme zur Kontrolle dieser Erkrankung zu entwickeln.

#### **2.2.1.4 Zyklusstand der betroffenen Hündinnen**

Blendinger und Bostedt (1991) untersuchten insgesamt 302 Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren, hinsichtlich des Zyklusstadiums, in dem die Erkrankung auftrat bzw. diagnostiziert wurde. Unter Außerachtlassung hormonell vorbehandelter und zyklusauffälliger Tiere blieben 232 Patientinnen übrig. Insgesamt 80% dieser Hündinnen wurden in der Periode bis 16 Wochen nach der Läufigkeit vorgestellt. Mögliche Fehlerquellen bei der Erhebung des Vorberichts sind den Autoren zufolge ein Fehldeuten des ersten blutigen Ausflusses einer sich öffnenden Pyometra als eine Läufigkeitsblutung oder ein Übersehen der Läufigkeit durch den Besitzer. Daher sollte beachtet werden, dass kasuistische Erhebungen über die Beziehungen zwischen Zyklusstadium und Pyometra immer nur vorsichtig bewertet werden können. Die Autoren zogen aus dieser Studie den Schluss, dass die Pyometra allein aufgrund des Zyklusstadiums nie ausgeschlossen werden darf. Neben dem Hauptanteil der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erkrankung im Metöstrus befinden, fällt eine nicht zu unterschätzende Minderheit auf, die anöstrisch oder östrisch ist. Weitere Angaben zum Zyklusstadium, in dem eine Pyometra auftritt, finden sich bereits bei Tufvesson (1953), der Erhebungen an 158 Pyometra-Patientinnen machte. In seiner Studie trat die Pyometra bei 16% der Hündinnen direkt im Anschluss an die Läufigkeit auf, bei 17% zwei bis drei Wochen, bei 46% vier bis acht Wochen, bei 9% 12 Wochen und bei 12% mehr als 12 Wochen nach der letzten Läufigkeit.

Besteht in der Praxis bei einer Hündin der Verdacht auf eine Pyometra, sollte in der Anamnese und bei der klinischen Untersuchung auch Wert auf die Beurteilung des Zyklusstadiums gelegt werden, da die Pyometra sehr häufig im Metöstrus diagnostiziert wird. Jedoch kann man nicht davon ausgehen, dass die Pyometra als Differentialdiagnose außer Acht gelassen werden kann, wenn sich die Hündin nicht im Metöstrus befindet.

#### **2.2.1.5 Anzahl der Trächtigkeiten/ Geburten vor dem Auftreten der Erkrankung**

Ob es einen Zusammenhang zwischen der Parität und dem Auftreten einer Pyometra gibt, wird in der vorhandenen Literatur kontrovers diskutiert. Nelson und Feldmann (1986) gehen davon aus, dass kein Zusammenhang zwischen der Parität und dem Auftreten einer Pyometra besteht. Dagegen konnten Niskanen und Thrusfield (1998) ein mäßig erhöhtes Risiko für Hündinnen nachweisen, die noch nie einen Wurf hatten (nullipar), verglichen mit denjenigen, die bereits einen Wurf (primipar) oder mehrere Würfe (pluripar) hatten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass nach der Trächtigkeit das Endometrium vollständig erneuert wird und eine veränderte Reaktionsbereitschaft gegenüber den Wirkungen von Progesteron und Östrogen zu haben scheint. Das Ergebnis von Niskanen und Thrusfield (1998) stimmt überein mit den Fallstudien von Dow (1958) und Frost (1963), in denen 75% bzw. 65% der an einer Pyometra erkrankten Hunde nullipar waren. Fukuda (2001) beobachtete bei 25 von 165 Hündinnen eine Pyometra.

15 der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose nullipar, 10 Hündinnen hatten in den letzten ein bis vier Jahren ein bis drei Geburten. Obwohl die Anzahl der untersuchten Hündinnen relativ gering war, deutet der Autor an, dass eine Pyometra häufiger bei nulliparen oder bei Hündinnen mit wenigen Trächtigkeiten/Geburten auftritt. Es ist aber auch zu bedenken, dass nur wenige Hündinnen in dieser Versuchshaltung mehrere Würfe hatten und somit das Ergebnis nicht repräsentativ ist. Ein eindeutiger Beweis für den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Anzahl der Trächtigkeiten/ Geburten konnte jedoch nicht geführt werden.

## 2.2.2 Definition und Einteilung

### 2.2.2.1 Definition der Pyometra

In den letzten 40 Jahren wurde die Pyometra der Hündin auf verschiedene Art und Weise definiert. Viele Autoren fassen das Krankheitsbild der Pyometra und die zystische Endometriumshyperplasie zum sogenannten zystische Endometriumshyperplasie-Pyometra-Komplex zusammen. Diesen Begriff führte Dow (1957) ein. In der Literatur findet sich auch der Begriff Pyometra- Endometritis-Komplex (Rieck, 1959).

Der zystische Endometriumshyperplasie-Pyometra-Komplex (engl. Cystic Endometrial Hyperplasia, CEH) der Hündin ist eine komplexe diöstrische Uteropathie, die aus einer permanenten Stimulation der Uterindrüsen resultiert, verursacht durch die Progesteronkonzentration im Plasma (Dow, 1957; Teunissen, 1952; Sandholm, 1975; Cox, 1970). Vom histopathologischen Standpunkt aus schloss Dow (1957), dass das Empyem des Uterus nicht ein eigenständiger, isolierter Zustand ist, sondern eine Etappe in einer Serie von pathologischen Veränderungen.

Die Entwicklung einer Pyometra kann in vier Stadien oder Stufen eingeteilt werden, die Dow Typ I, Typ II, Typ III und Typ IV des Zystischen-Hyperplasie-Pyometra-Komplexes des Endometriums nannte.

**Typ I:** unkomplizierte zystische Hyperplasie des Endometriums

**Typ II:** diffuse Plasmazellinfiltrate und zystische Hyperplasie des Endometriums

**Typ III:** akute Endometritis und zystische Hyperplasie

**Typ IV:** chronische Endometritis, hypertrophes Endometrium

In Fällen mit geöffneter Zervix Vaginalausfluss (Dow beschreibt dies als offene Form der Pyometra)  
In Fällen mit geschlossener Zervix papierdünne Uteruswand und eine erhebliche Eiteransammlung im Uterus (Dow beschreibt dies als geschlossene Form der Pyometra)

Diese Klassifikation wird heute noch genutzt, obwohl es offensichtliche Schwierigkeiten gibt, die Klassifikation der Veränderungen mit der klinischen Einteilung zu verbinden.

Daneben existiert eine Einteilung von Hill und Marc (1974), die ebenfalls auf den histologischen Veränderungen im Uterus basiert:

**Typ I:** zystische glanduläre Hyperplasie des Endometriums ohne Anzeichen einer Entzündung  
minimale klinische Symptome, am häufigsten werden Zyklusabweichungen gesehen  
das mittlere Alter der betroffenen Hündinnen beträgt 7,1+/- 2,4 Jahre

**Typ II:** begrenzte zystische Hyperplasie des Endometriums  
Plasmazellinfiltrate und Anzeichen degenerativer Veränderungen des Endometriums  
muköser vaginaler Ausfluss, Schwellung der Vulva, z.T. Vergrößerung des Uteruslumens  
mittleres Alter der betroffenen Hündinnen: 7,2+/- 1,9 Jahre

**Typ III:** akute Entzündung zusammen mit einer zystischen Hyperplasie  
repräsentiert die klassische klinische Form der Erkrankung  
klinische Symptome: Apathie, Fieber, Anorexie, vergrößertes Abdomen  
vergrößerter Uterus, Leukozytose  
mittleres Alter der betroffenen Hündinnen: 8 +/- 2,2 Jahre

**Typ IV:** kleinere Gruppe von Hündinnen, die von dieser Form betroffen ist unter klinischen Bedingungen schwer festzustellen

Alter, in dem die Erkrankung auftritt, liegt typischerweise bei 11,8 +/- 1,7 Jahren

Störungen des Läufigkeitgeschehens

Atrophie und Fibrose des Myometriums und des Endometriums

Sowohl Dow (1958) als auch Sandholm et al. (1975) definieren die CEH als Anfangsstadium im CEH-Pyometra-Komplex und sehen eine Prädisposition von an CEH erkrankter Hündinnen für die Entwicklung einer Pyometra.

Von Dow (1957) stammt auch die genauere Beschreibung der Pyometra als akute oder chronische Krankheit, die häufig während des Metöstrus bei der geschlechtsreifen, intakten Hündin vorkommt. Die Pyometra wird als das Endstadium eines pathologischen Prozesses, der sich anfangs als CEH manifestiert, gesehen (Niskanen u. Thrusfield, 1998; Barton, 1992).

Aufgrund ihrer Pathogenese (siehe 3.4) wird die Pyometra häufig mit der zystischen Hyperplasie des Endometriums zu einem Krankheitskomplex zusammengefasst, wobei sich die klinische Symptomatik meist stark unterscheidet. In der Regel ist die Pyometra mit mehreren klinischen Krankheitsanzeichen infolge der bakteriellen Entzündung und der Immunantwort verbunden, während klinisch das einzige Anzeichen einer CEH eine Unfruchtbarkeit sein kann (Dow, 1959).

Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, müssen klinisch als Notfallpatienten angesehen werden. An einer CEH erkrankte Hündinnen sind dagegen in der Regel nicht lebensbedrohlich erkrankt und müssen deshalb nicht als potentielle Notfälle angesehen werden (Hardie, 1995). In der Praxis kann es manchmal schwierig sein, eine CEH von einer Pyometra zu unterscheiden. Die Differenzierung ist jedoch äußerst wichtig, da die an Pyometra (v.a. an der geschlossenen Form) erkrankten Hündinnen ein Risiko haben, plötzlich einen schweren Endotoxinschock zu entwickeln. Hagman et al. (2004) versuchten deshalb eine neue diagnostische Methode zu entwickeln, mit der man die Möglichkeit hat, eine Pyometra von einer zystischen Hyperplasie des Endometriums zu unterscheiden. In dieser Studie wurde die PGF 2 $\alpha$  Plasma Konzentration anhand seines Hauptmetaboliten 15-keto-13, 14-dihydro-PGF 2 $\alpha$  (PG-Metabolit) bei 59 Hündinnen mit Pyometra, 10 Hündinnen mit CEH und neun Kontroll-Hündinnen gemessen, um herauszufinden, ob der PG-Metabolit eingesetzt werden kann, um zwischen den verschiedenen Krankheitszuständen des Uterus zu unterscheiden. Die Autoren fanden heraus, dass die PG-Konzentration der Hündinnen mit Pyometra deutlich höher ist, als die der Hündinnen mit CEH bzw. die der Kontrolltiere. Ob dieser Parameter tatsächlich für die klinische Unterscheidung zwischen einer Pyometra und einer CEH verwendet werden kann, muss vermutlich in weiteren Studien überprüft werden.

Auch wenn einer Pyometra, vor allem bei älteren Tieren, eine Hyperplasie des Endometriums vorangeht, unterscheiden sich die beiden Krankheitsbilder. De Bosschere et al. (2000) führten Untersuchungen an den Uteri von gesunden und von Hündinnen mit dem klinischen Verdacht einer Pyometra durch. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie teilen die Autoren den CEH-Pyometra-Komplex in zwei verschiedene Einheiten ein: zum einen in den CEH-Mucometra-Komplex und zum anderen in den Endometritis-Pyometra-Komplex. Die Grundlage für diese Einteilung ist die allein beim Endometritis-Pyometra-Komplex auftretende Entzündungsreaktion. Daher gehen die Autoren davon aus, dass einer CEH nicht unweigerlich eine Pyometra folgen muss. Die beiden Krankheitsbilder können sich unabhängig voneinander entwickeln (De Bosschere, 2001).

Desweiteren wurde von diesen und auch anderen Autoren vorgeschlagen, die beiden Erkrankungen aufgrund ihrer klinischen und histopathologischen Unterschiede in zwei voneinander abgegrenzte Krankheitsbilder einzuteilen. Diese Einteilung kann jedoch schwierig sein, da die Schwere der klinischen Symptome nicht immer mit den histopathologischen Veränderungen

übereinstimmt.

Sevelius et al. (1990) stellt den Unterschied zwischen einer Pyometra und der Endometritis noch deutlicher heraus. Die Autoren unterscheiden hinsichtlich der Größe des Uterus, der Dicke der Gebärmutterwand und den Eigenschaften des Gebärmutterinhalts. Von einer Pyometra wird ausgegangen, wenn folgende Befunde vorliegen: ein vergrößerter Uterus, gefüllt mit Eiter und eine verdünnte Gebärmutterwand. Die Diagnose einer Endometritis wird dagegen von den Autoren gestellt, wenn die Dicke der Gebärmutterwand normal oder vergrößert ist und der Uterus einen seromukösen Inhalt aufweist. Somit ist für das Vorliegen einer Pyometra eine Eiteransammlung im Uterus und die damit einhergehende Vergrößerung des Lumens bei gleichzeitiger Abnahme der Gebärmutterwandstärke notwendig.

Strenggenommen wird die Pyometra jedoch als exsudative Endometritis mit verschlossenem Muttermund definiert (Steidl, 1997) und damit von einer Endometritis abgegrenzt und als eigenständige Erkrankung innerhalb des CEH-Pyometra-Komplexes aufgefasst.

Auch wenn einer CEH bzw. Endometritis den Untersuchungen mehrerer Autoren zufolge nicht zwangsläufig eine Pyometra folgen muss, wird übereinstimmend davon ausgegangen, dass die CEH bzw. Endometritis ein frühes Stadium der Erkrankung darstellt, die sich nach Einfluss verschiedener Faktoren als Pyometra manifestiert.

### **2.2.2.2 Einteilung der Pyometra**

Die Pyometra der Hündin kann aus klinischer Sicht in verschiedene Formen eingeteilt werden. Fieni (2006) teilt nach den Beobachtungen in einer klinischen Studie die eitrig Infektion des Uterus folgendermaßen ein:

Wird eitrig Vaginalausfluss, aber keine Vergrößerung des Uteruslumens festgestellt, bezeichnet der Autor dies als eitrig Metritis. Liegt sowohl Vaginalausfluss als auch eine Vergrößerung des Lumens vor, wird dies als offene Pyometra definiert. Kann kein Vaginalausfluss festgestellt werden und ist das Uteruslumen vergrößert, handelt es sich nach Ansicht des Autors um eine geschlossene Pyometra.

Sowohl Berchtold (1997) als auch Trasch et al. (2004) unterscheiden zwei Formen der Pyometra je nach Vorhandensein oder Fehlen eines eitrigen Vaginalausflusses. Liegt am Tag der Erstvorstellung des Patienten eitrig Vaginalausfluss vor, handelt es sich um die offene Form der Pyometra, d. h. die Zervix (Gebärmutterhals) ist offen und der eitrig Uterusinhalt kann so nach außen abfließen. Kann man am Tag der Erstvorstellung keinen Vaginalausfluss feststellen, liegt eine geschlossene Pyometra vor. Der entzündliche Inhalt der Gebärmutter kann über die geschlossene Zervix nicht abfließen und sammelt sich im Uteruslumen an.

Rieck (1959) teilt die Pyometra folgendermaßen ein:

Typ I: Typische Pyometra oder Endometritis chronica purulenta atrophicans

Typ II: Rückbildungsformen mit spontaner Entleerung, die in einer chronischen eitrig (hyperplastischen) Endometritis enden

Typ III: Persistierende Formen, in denen eine Rückbildung nicht möglich ist aufgrund des Ausmaßes der Schädigung von Mucosa und Muscularis

Feldmann und Nelson (1999) führen neben der offenen und der geschlossenen Form der Pyometra noch eine dritte Form an. Bei ovariohysterektomierten Hündinnen kann es unter Umständen zu einer sogenannten Stumpfpometra kommen. Werden bei einer Ovariohysterektomie die Zervix und ein Teil des Gebärmutterkörpers (Corpus uteri) in situ belassen, stellt diese Stelle eine potentielle Gefahr für eine Nahtentzündung dar. Die Diagnose einer Stumpfpometra kann schwierig sein, vor

allein wenn kein Scheidenausfluss vorhanden ist. Eine Ultraschalluntersuchung ist die genaueste, nicht-invasive diagnostische Methode für diese Erkrankung.

## 2.2.3 Pathogenese der Pyometra

### 2.2.3.1 Allgemeines zur Pathogenese der Pyometra

Trotz vieler Studien zu diesem Thema ist die Pathogenese der Pyometra noch nicht vollständig verstanden (Bartoskova et al., 2007). Welche Ursachen letztendlich zum klinischen Bild der Pyometra führen, wird unterschiedlich diskutiert. Die Theorien schwanken zwischen einer primär hormonellen und einer primär infektiösen Genese (Blendinger u. Bostedt, 1991). Auch Schoon et al. (1991) sehen die Pathogenese der Metropathien des Endometritis-Pyometra-Komplexes als ungeklärt an. Ursächlich dafür dürfte nach der Autorin die Tatsache sein, dass der jeweilige Untersucher zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit dem komplexen Endstadium der Spontanerkrankung konfrontiert wird. Anamnestische Erhebungen erweisen sich oft als lückenhaft, klinisch-hormonanalytische Langzeiterhebungen liegen nicht vor und experimentelle Ansätze führen zu widersprüchlichen Resultaten. Für Nolte et al. (1990) gilt eine hormonelle Dysregulation als ursächlicher Faktor in der Pathogenese der Pyometra als gesichert. Nelson und Feldmann (1987) gehen davon aus, dass sich die Erkrankung durch das Zusammenwirken einer bakteriellen Infektion und den pathologischen Veränderungen des Endometriums, ausgelöst durch einen wiederholten Einfluss von Progesteron, entwickelt.

Die Progesteronplasmakonzentration ist bei der Hündin im Proöstrus relativ gering ( $< 0,5$  ng/ ng). 9-12 Wochen nach der Ovulation ist die Progesteronkonzentration im Plasma erhöht, erreicht oft Werte von 40 ng/ ng. Durch den Progesteroneinfluss kommt es zu einer verstärkten Sekretion der Uterindrüsen. Daneben unterdrückt das Progesteron die Myometriumskontraktilität. Es kommt zu einer Ansammlung von Sekret im Uteruslumen. Dieses Sekret stellt ein optimales Wachstumsmilieu für Bakterien dar. Auch andere Autoren wie z.B. Wessels und Wells (1989) vertreten die weit verbreitete Theorie, dass das Endometrium durch den Progesteroneinfluss für eine bakterielle Infektion empfänglich wird.

De Cock et al. (2002) gehen davon aus, dass der Krankheitsprozess zunächst mit einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums beginnt und daraus im Anschluss eine zystische Hyperplasie der Endometriumsdrüsen entsteht. Laut Miller- Liebl et al. (1996) kommt es dann durch Infektion mit pathogenen Organismen zur Entwicklung einer akuten oder chronischen Pyometra und zur Unfruchtbarkeit. Unter anderem von De Cock et al. (2002) wird angenommen, dass zunächst eine zystische Hyperplasie des Endometriums vorliegt, aus der sich dann unter dem Einfluss bestimmter Faktoren eine Pyometra entwickelt. Die Autoren gehen weiterhin davon aus, dass der Einfluss bestimmter Wachstumsfaktoren an der Entstehung einer Pyometra beteiligt ist (siehe auch 3.6).

In der folgenden Sichtweise von Blendinger und Bostedt (1991) können alle ätiologischen Konzepte ihren Platz finden:

Zunächst ist zu bemerken, dass der Zyklus der Hündin sich in einigen wesentlichen Punkten von dem anderer Haussäugetiere unterscheidet: in der Länge der Zyklusintervalle, der Dauer der einzelnen Phasen, der rassespezifischen Variabilität und dem regelmäßig auftretenden Anöstrus. Störungen der Zyklusregulation können in einer pathologischen Reaktion des Endometriums münden. Diese Reaktion kann entzündlicher (Endometritis/Pyometra) oder vorwiegend proliferativer bzw. sekretorischer Natur sein (glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums).

Folgende Störungen im Zyklusgeschehen können den Autoren zufolge derartige Endometriumsreaktionen auslösen:

- rein bakterielle Infektion des Uterus im frühen Metöstrus
- Nidationsverhütung mit Östrogenpräparaten

- Läufigkeitsunterdrückung mittels Gestagenen
- Ovarialtumoren (mit hormoneller Aktivität)
- primäre Zyklusanomalien (z.B. verlängerte Östrogenwirkung)

Blendinger und Bostedt (1991) betonen, dass die Metropathien der Hündin als eine einheitliche, nur in ihrer Ausprägung wechselnde, Antwort auf unterschiedliche Störungen im Zyklusgeschehen gesehen werden müssen. Einige Autoren, wie z.B. Berchtold (1986) vermuten ein primär infektiöses Geschehen.

Dagegen können Dhaliwal (1999) und De Bosschere et al. (2002) mit ihren Untersuchungen die Theorie einer hormonellen Beteiligung in der Pathogenese der Pyometra unterstützen. Sie zeigen, dass es durch den wiederholten Östrogen- und Progesteroneinfluss im Uterus zu einer Stimulierung der Drüsensekretion, zu einer verminderten Myometriumskontraktilität, sowie zu einer herabgesetzten Leukozytenantwort kommt. Dadurch wird im abwehrgeschwächten Uterus ein ideales Wachstumsmilieu für Bakterien geschaffen. Smith (2006) sieht die Pathogenese der Pyometra ebenfalls als noch nicht vollständig geklärt an. Er hält es aber für bewiesen, dass die wiederholte und verlängerte uterine Antwort auf den Östrogeneinfluss, gefolgt von langen Phasen der Progesterondominanz, zu einer hormonvermittelten Veränderung des Endometriums führt. Hagman (2004) geht davon aus, dass sich die Pyometra als Ergebnis eines komplexen Zusammenwirkens verschiedener ätiologischer Faktoren entwickelt. Neben den hormonellen Einflussfaktoren und der Infektiosität der beteiligten Bakterien, sieht der Autor die individuelle Abwehrstärke sowie die individuelle Anfälligkeit als wichtige Faktoren in der Entstehung einer Pyometra an.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Pyometra der Hündin um eine Erkrankung multifaktorieller Genese handelt, da sowohl hormonelle als auch bakterielle Einflüsse in der Entstehung der Erkrankung nachgewiesen werden konnten.

### **2.2.3.2 Zyklusablauf und hormoneller Einfluss**

Obwohl die Faktoren, die für die Pathogenese der Pyometra eine Rolle spielen, in der Literatur unterschiedlich gewichtet werden, ist doch allgemein anerkannt, dass neben der bakteriellen Infektion auch hormonelle Einflüsse für die Entstehung der Pyometra ursächlich sind. Sokolowski stellte bereits 1986 fest, dass die endometrialen Läsionen durch den Einfluss von Östrogen, dem nachfolgenden Einfluss von Progesteron und durch eine bakterielle Infektion entstehen. Obwohl eine Pyometra normalerweise in der Phase der höchsten endogenen Progesteronproduktion klinisch in Erscheinung tritt, steht die Entwicklung dieser Erkrankung auch im Zusammenhang mit dem Östrogeneinfluss im Proöstrus und Östrus. Nomura (1988) konnte in seiner Studie die Beteiligung des Hormoneinflusses in der Pathogenese dieser Erkrankung bestätigen. Er verglich die Häufigkeit des Auftretens einer Pyometra, hervorgerufen durch das experimentelle Einbringen von *E. coli* in den Uterus im Proöstrus, Östrus, Metöstrus und Anöstrus. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass die höchste Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Pyometra im Metöstrus vorliegt, dagegen in den anderen Zyklusphasen nur selten Erkrankungsfälle auftreten. Auch Hagman (2004) kam zu dem Ergebnis, dass die experimentelle Auslösung einer Pyometra nur in der Phase des frühen Metöstrus gelingt, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Uterus unter einem starkem Progesteroneinfluss steht. Basierend auf einer Untersuchung des Uterus und der Ovarien von 51 Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren und aus diesem Grund ovariohysterektomiert wurden, stellten

Schoon et al. () fest, dass die morphologischen Veränderungen am Endometrium in wechselseitiger Beziehung stehen zu den Befunden an den Ovarien, den Plasmaöstradiol- und progesteronwerten, sowie den mikrobiologischen Befunden. Alle Tiere befanden sich zum Zeitpunkt der Erkrankung im Metöstrus. Plasmaöstradiol- und Progesteronwerte variierten innerhalb der physiologischen Referenzbereiche. Schon Teunissen (1952) und Dow (1958/1959) erkannten, dass der unter Progesteroneinfluss stehende Uterus für eine bakterielle Infektion empfänglich ist,

da Progesteron das Wachstum der Endometriumsdrüsen stimuliert und ebenso den Verschluss der Zervix und die Unterdrückung der Myometriumsaktivität bedingt.

Nach Hagman (2004) kann die Kenntnis der Faktoren, die in der Pathogenese der Pyometra eine Rolle spielen, diagnostische und therapeutische Strategien verbessern und die Überlebensrate steigern. Im Folgenden werden nun die einzelnen Faktoren, die in der Pathogenese der Pyometra eine Rolle spielen, erläutert.

### **2.2.3.3 Einfluss von Progesteron und Östrogen**

Die Bedeutung des hormonellen Einflusses für die Entwicklung einer Pyometra wurde schon früh erkannt. Diese Annahme basiert auf der Entdeckung, dass die Erkrankung meist im Metöstrus auftritt, zu einem Zeitpunkt also, an dem der Uterus unter dem Einfluss von Progesteron steht (Hagman, 2004).

Das endogene Progesteron, welches in bedeutender Menge bei der Hündin nur von den Gelbkörpern synthetisiert wird, hat eine Vielzahl von Funktionen im Körper, die sich nicht nur auf die Geschlechtsorgane beziehen (Wehrend et al., 2005).

Zum Zeitpunkt des Auftretens klinischer Symptome kann sich die Hündin also schon im Anöstrus befinden, obwohl die Erkrankung im Metöstrus beginnt (Feldmann u. Nelson, 1996). In dieser Zeit kommt es unter dem Progesteroneinfluss zu einer vermehrten sekretorischen Aktivität der Endometriumsdrüsen. Weiterhin ist die Myometriumskontraktilität durch den Progesteroneinfluss vermindert. Nach Verschluss der Zervix kommt es zur Ansammlung von Uterindrüsensekret im Uteruslumen. Dieses Sekret stellt einen idealen Nährboden für Bakterien dar (Feldmann und Nelson, 1999). Durch den Progesteroneinfluss auf den Uterus sinkt die Abwehrfähigkeit des Organs. Zum einen herrscht ein optimales Wachstumsmilieu für Bakterien im Uteruslumen und zum anderen unterdrückt das Progesteron die Leukozytenantwort des Uterus. Aus diesem Grund scheint Progesteron als wesentlicher Faktor an der Entstehung einer Pyometra beteiligt zu sein. Johnson (1989) konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Bindungsfähigkeit der häufig an einer Pyometra beteiligten E.coli Keime an die Bürstensaummembran des Endometriums in der frühen Lutealphase im Vergleich zu den anderen Zyklusphasen am höchsten ist. Früher ging man davon aus, dass eine Pyometra durch unphysiologisch hohe Progesteronkonzentrationen im Metöstrus ausgelöst werden kann (Teunissen, 1952; Dow, 1958).

Widerlegt wird diese Annahme durch verschiedene Studien, in denen die peripheren Serumprogesteron und -östrogenkonzentrationen von Hündinnen mit einer Pyometra mit den Werten gesunder Hündinnen im gleichen Zyklusstadium verglichen wurden. So konnte Hadley (1975) nach Messung der unkonjugierten, absoluten Östrogen- und Progesteronplasmakonzentrationen bei Hündinnen mit Pyometra keinen Unterschied zu den gemessenen Werten bei gesunden Tieren im gleichen Zyklusstadium feststellen. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Christie et al. (1972) in ihrer Studie, so wie Hardy et al. (1974). Auch Rüsse (1983) ist der gleichen Ansicht.

Teunissen (1952) konnte durch Verabreichung von Progesteron an Hündinnen zwar die zystischen und entzündlichen Veränderungen hervorrufen, die bei einer Pyometra vorkommen, nicht jedoch eine starke Eiterbildung.

Teunissen (1952) und Dow (1958) versuchten eine Pyometra durch die Verabreichung von Östradiol und/oder Progesteron bei ovariektomierten Hündinnen auszulösen. Die Verabreichung von Östrogen alleine verursachte keine der pathologischen Veränderungen, die man bei einer Pyometra feststellen kann. Eine verlängerte Progesteronbehandlung bzw. eine kombinierte Progesteron- und Östrogenbehandlung führte in einigen Fällen zur Entstehung einer Pyometra. Dow (1958) und Teunissen (1952) stimmen darin überein, dass ein anhaltender Progesteroneinfluss für die Entstehung einer Pyometra notwendig zu sein scheint und dass der Prozess durch die gleichzeitige Anwesenheit von Östrogen gefördert wird. Der synergistische Effekt von Östrogen und Progesteron

in der Pathogenese uteriner Erkrankungen wird weiterhin bestätigt durch das gehäufte gleichzeitige Auftreten von Ovarfollikeln und Gelbkörpern bei Hunden mit Uteruserkrankungen verglichen mit gesunden Tieren (Ström-Holst et al., 2001).

Wird die Östrogenkonzentration erreicht, die über eine LH-Freisetzung zur Ovulation mit nachfolgender Gelbkörperbildung führt, ist bei Anwesenheit einer fakultativ pathogenen Keimflora unter der resistenzmindernden Progesteronwirkung nach Verschluss der Zervix mit einer Pyometra zu rechnen.

Auch Sokolowski (1986) geht davon aus, dass die Metropathien der Hündin unter dem Einfluss von Östrogenen und dem nachfolgenden Einfluss von Progesteron entstehen. Dazu kommt eine bakterielle Infektion.

Obwohl eine Pyometra klinisch meist während des Höhepunkts der endogenen Progesteronproduktion auftritt, steht die Entwicklung dieser Erkrankung auch im Zusammenhang mit dem Östrogeneinfluss während des Proöstrus und Östrus. Ebenso konnten Janssens und Janssens (1991) in einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren die Rolle ovarieller Steroidhormone in der Pathogenese der Pyometra bestätigen, da sie herausfanden, dass bilateral ovariektomierte Hündinnen keine Pyometra entwickeln.

Tsumagari et al. (2005) untersuchten die zyklusabhängigen Faktoren, die für die Entstehung einer und die Genesung von einer Pyometra verantwortlich sind. Dazu lösten die Autoren bei 60 gesunden Beaglehündinnen durch das Einbringen von *E. coli* Keimen in den Uterus zu verschiedenen Zeiten im Östrus und im Metöstrus eine Pyometra aus. Die Hündinnen wurden je nach Zeitpunkt des Einbringens der *E. coli*-Keime in den Uterus in sechs Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 (Tag 1-10), Gruppe 2 (Tag 11-20), Gruppe 3 (Tag 21-30), Gruppe 4 (Tag 31-40), Gruppe 5 (Tag 41-50) und Gruppe 6 (Tag 51-60), gerechnet jeweils ab dem LH-Peak. Die Auftretenshäufigkeit einer Pyometra bei Einbringen der Keime an den Tagen 11-20 bzw. 21-30 nach dem LH-Peak lag bei 90,9% bzw. 78,9%. Dagegen kam es zwischen Tag 1 und 10 bzw. 51 und 60 nur bei 20% der Hündinnen zur Entwicklung einer Pyometra. Die klinischen Anzeichen der Pyometra, die zwischen Tag 11 und 20 und 21 und 30 nach dem LH-Peak ausgelöst werden konnten, waren schwerwiegender als die der eitrigen Gebärmutterentzündungen, die zu anderen Zeitpunkten des Zyklus durch das Einbringen von *E. coli*-Keimen in den Uterus ausgelöst wurden. In dieser Studie erreichten die Progesteronkonzentrationen ihre Höchstwerte zwischen Tag 11 und 20 bzw. 21 und 30 nach dem LH-Peak, was anscheinend mit dem erhöhten Auftreten einer Pyometra bei Einbringen der *E. coli* Keime in diesen Zeiträumen korrespondiert. Diese Studie belegt, dass die Progesteronwirkung auf den Uterus sicher eine der Ursachen für die Entwicklung einer Pyometra ist, da Progesteron die Abwehrfähigkeit des Endometriums herabsetzt.

Nach Dhaliwal (1999b) scheinen die pathologischen Veränderungen im Uterus auf endogenen Steroidhormonimbilanzen zu beruhen. Schwankungen v.a. der Östrogenkonzentration können das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Pyometra des unter Progesteroneinfluss stehenden Uterus erklären. Den Grund für diese Annahme sieht der Autor darin, dass ebenfalls ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht, wenn Östrogene während des frühen Metöstrus zur Konzeptionsverhütung gegeben werden, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Uterus zugleich unter Progesteroneinfluss steht. Auch Niskanen und Thrusfield (1998) stellten einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Östrogenen und dem Auftreten einer Pyometra bei Hündinnen unter vier Jahren fest. Auch Chen (2000) fand heraus, dass Östrogen die Progesteronwirkung auf den Uterus verstärkt.

Die physiologischen peripheren Östrogen- und Progesteronwerte, die in Fällen von klinisch diagnostizierter Pyometra festgestellt werden, deuten darauf hin, dass die ersten Veränderungen in der Entstehung dieser Erkrankung durch eine gestörte Antwort des Zielgewebes auf die Hormonwirkung verursacht werden und nicht Folge einer exzessiven Hormonproduktion sind.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine Pyometra möglicherweise durch eine übersteigerte uterine Antwort auf physiologische Hormonwerte entstehen kann (Dhaliwal et al., 1997; Ververidis et al., 2004). Es wird untersucht, ob eine verstärkte Expression von Steroidhormonrezeptoren im

Endometrium zu einer übersteigerten Reaktion des Uterus auf die Hormone führen kann und so für die Entstehung einer Pyometra mitverantwortlich sein könnte (Fransson, 2003).

Wie von mehreren Autoren (De Cock et al., 1997; Sauerwein et al., 1998; De Bosschere et al., 2002 und Ververidis, 2004) gezeigt wurde, ist die Steroidhormonrezeptorexpression bei Hündinnen, die an einer Pyometra leiden, eine andere als bei gesunden Hündinnen. Obwohl es bisher nicht eindeutig nachgewiesen wurde, ist es wahrscheinlich, dass Veränderungen der Steroidhormonrezeptorexpression im Endometrium in der Pathogenese der Pyometra eine Rolle spielen.

#### **2.2.3.4 Die Rolle der Steroidhormonrezeptoren**

Sowohl die Östrogenrezeptoren als auch die Progesteronrezeptoren im Endometrium verändern sich im Verlauf des Zyklus unter hormonellem Einfluss hinsichtlich ihres Verteilungsmusters und ihrer Anzahl. Die Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Endometrium wird durch die Steroidhormone selbst reguliert. Erhöhte Östrogenplasmakonzentrationen führen zu einer Vermehrung beider Rezeptortypen im Endometrium. Dagegen kommt es unter Progesteroneinfluss zu einer Verminderung beider Rezeptorpopulationen (Kovacs et al., 2003).

De Cock et al. (1997) gehen davon aus, dass neben den Geschlechtshormonen selbst, auch deren Rezeptoren im Endometrium eine wichtige Rolle für die zyklischen Veränderungen spielen. Sowohl De Cock et al. (1997) als auch Dhaliwal et al. (1997) können bei Hündinnen, die an einer glandulären Hyperplasie des Endometriums erkrankt sind, Veränderungen der Steroidhormonrezeptoren im Endometrium nachweisen. Auch bei Hündinnen, bei denen eine Pyometra diagnostiziert wurde, finden sich Veränderungen der Steroidhormonrezeptoren.

Dhaliwal et al. (1999), sowie De Cock et al. (1997) konnten im Verlauf mehrerer Untersuchungen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pyometra und der Hormonrezeptorexpression in der Uteruswand nachweisen. So fanden Dhaliwal et al. (1999) eine Verringerung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Drüsenepithel und eine Vermehrung der Östrogenrezeptoren im Stroma des Endometriums von Hündinnen mit Pyometra im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren.

Da sich die Östrogen- und Progesteronserumkonzentrationen bei Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, nicht signifikant von denen gesunder Kontrolltiere im gleichen Zyklusstadium unterscheiden, ist es naheliegend, dass die übersteigerte Antwort des Endometriums auf den Hormoneinfluss auf einer Veränderung der Steroidhormonrezeptorexpression beruhen könnte, da die uterine Antwort auf die Steroidhormone durch Rezeptoren im Endometrium vermittelt wird.

Ververidis (2004) untersuchte die Serumöstrogen- und Progesteronkonzentration im Verhältnis zu den uterinen Östrogen- und Progesteronrezeptoren bei Hündinnen mit einer Pyometra bzw. glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums. Verglichen mit gesunden Kontrollhündinnen wiesen diese Tiere eine geringere Progesteronrezeptorexpression während der ersten und der zweiten Hälfte des Metöstrus und eine geringere Östrogenrezeptorexpression in der ersten Hälfte des Metöstrus und im frühen Anöstrus auf. Die Progesteron- und Östrogenkonzentrationen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Vermeirsch et al. (2002), Dhaliwal et al. (1997) und Fernandes et al. (1989) zeigten, dass die Anzahl der Progesteronrezeptoren durch den Anstieg der Plasmaprogesteronkonzentration kurz vor der Ovulation und im frühen Metöstrus vermindert wird. Mit der Luteolyse am Ende des Metöstrus sinkt die Plasmaprogesteronkonzentration auf ihren Basalwert und die Konzentration der Progesteronrezeptoren steigt wieder an. In den ersten 10 Tagen des Metöstrus ist die Konzentration der Östrogenrezeptoren im Uterus relativ hoch. Ab dem 10. bis zum 40. Tag des Metöstrus sinkt unter dem Progesteroneinfluss die Konzentration der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Endometrium.

Dhaliwal et al. (1999) untersuchten die Anzahl und die Verteilung der Östrogen- und

Progesteronrezeptoren im Uterus von Hündinnen mit den klinischen Symptomen einer Pyometra bzw. einer zystischen Hyperplasie des Endometriums. Zusätzlich werden in dieser Studie die Östrogen- und Progesteronplasmakonzentrationen bestimmt. In den intakten tieferen Schichten der Uteruswand zeigt sich, dass sich die Steroidhormonrezeptorexpression bei Hündinnen mit Pyometra bzw. einer zystischen Hyperplasie des Endometriums von der gesunder Hündinnen im Metöstrus unterscheidet. Die Anzahl der Rezeptoren im Drüsenepithel des Endometriums war bei den erkrankten Tieren wesentlich geringer als bei den gesunden Kontrollhündinnen.

Allerdings wenden die Autoren ein, dass die Anzahl der Steroidhormonrezeptoren zum Zeitpunkt der Entstehung der Erkrankung eine andere sein könnte, als zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation. Zudem macht die Zerstörung des Gewebes, die im Verlauf dieser Erkrankung auftritt, einen Vergleich mit gesunden Hündinnen im gleichen Zyklusstadium schwierig. Eine Veränderung der Rezeptordichte durch eine Schädigung des Gewebes wäre denkbar. Zu einer Verminderung der Steroidhormonrezeptoren kommt es aufgrund einer hohen Progesteronserumkonzentration. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die bei Hündinnen mit einer Pyometra bzw. glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums festgestellten niedrigeren Progesteronrezeptorkonzentrationen auf eine starke Progesteronwirkung hinweisen, obwohl bisher bei diesen Hündinnen keine erhöhte Progesteronkonzentration im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren festgestellt wurde.

Dhaliwal et al. (1999) stellten in ihrer Studie eine erhöhte uterine Sensitivität gegenüber der Progesteronwirkung fest, da physiologische Progesteronkonzentrationen bei Hündinnen mit Pyometra bzw. einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums (CEH) eine stärkere Verminderung der Progesteronrezeptoren zur Folge haben, als es bei gesunden Kontrolltieren der Fall ist.

Obwohl eine abweichende Steroidhormonrezeptorexpression im Endometrium von Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, nachgewiesen werden konnte, ist der Zusammenhang mit der Pathogenese dieser Erkrankung nicht eindeutig geklärt (De Cock et al., 2001; Fransson, 2003)

#### **2.2.4 Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums (CEH)**

Der Uterus scheint laut Feldmann und Nelson (1999) bereits im Vorfeld einer Pyometra pathologische Veränderungen durchgemacht zu haben, die ihn für die Entwicklung dieser Erkrankung prädisponieren.

Diesen zugrunde liegenden Zustand bezeichnet man als glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums. Die Pathogenese dieses Krankheitsbildes ist nach Kennedy et al. (1993) und Arthur et al. (1996) noch nicht vollständig bekannt. Es ist jedoch allgemein anerkannt, dass die CEH in der Pathogenese der Pyometra eine Rolle spielt (Arthur et al., 1996). Diese Vorstellung spiegelt sich in der Bezeichnung „Zystischer Endometriumshyperplasie-Pyometra-Komplex“ wieder. Viele Autoren vertreten die Auffassung, dass die CEH das Anfangsstadium in der Entwicklung einer Pyometra darstellt.

Allerdings wurde laut De Bosschere (2002) die angenommene Abfolge der Ereignisse weder bewiesen noch in experimentellen Studien vollständig reproduziert. De Bosschere et al. (2001, 2002b) schlugen auf der Basis immunhistochemischer Untersuchungen vor, dass die CEH und die Pyometra nicht notwendigerweise aufeinanderfolgende Ereignisse sind, sondern dass sich beide Krankheitsbilder unabhängig voneinander entwickeln können. Ebenso vertreten Verstegen et al. (2008) die Auffassung, dass die zystische Hyperplasie des Endometriums nicht zwangsläufig bei allen Hündinnen zur Entstehung einer Pyometra führen muss, da davon auszugehen ist, dass alle Hündinnen im Alter eine CEH entwickeln, nur wenige allerdings an einer Pyometra erkranken. Daneben kann sich eine Pyometra auch bei einer jungen Hündin entwickeln, die weder klinische noch histopathologische Anzeichen einer CEH aufweist. Ein weiteres Argument ist, dass das mittlere Alter der Hündinnen, die an einer CEH erkrankt sind und derer, bei denen eine Pyometra diagnostiziert wurde, keine signifikanten Unterschiede aufweist (De Bosschere et al., 2003; Nelson,

1996; Nomura und Funahashi, 1999). Daher kann man nicht davon ausgehen, dass eine CEH zwingend über einen längeren Zeitraum vorliegen muss, bevor sich dann im fortgeschrittenen Alter der Hündin eine CEH entwickeln kann.

De Bosschere et al. (2002) untersuchten die Dichte und das Verteilungsmuster der Östrogen- und Progesteronrezeptoren in der Uteruswand von Hündinnen mit CEH und Pyometra. Alle untersuchten Tiere waren entweder im Anöstrus oder im Metöstrus. In den verschiedenen Zyklusstadien wurden keine nennenswerten Unterschiede in der Expression der Hormonrezeptoren gefunden. Die Anzahl der Östrogenrezeptoren in der Gruppe mit CEH war höher als in den gesunden Uteri der Kontrollgruppe. Dagegen war die Anzahl der Östrogenrezeptoren in der Pyometra-Gruppe niedriger als bei den Hündinnen mit CEH oder Mucometra und bei der gesunden Kontrollgruppe. Die Anzahl der Progesteronrezeptoren bei den Hündinnen mit CEH bzw. Mucometra war höher als im gesunden Uterus und im Uterus von Hündinnen mit Pyometra. Somit kann als Ergebnis dieser Studie eine unterschiedliche Expression der Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) in den Uteri von Hündinnen mit CEH und Hündinnen mit Pyometra festgehalten werden. Dies unterstützt die Annahme von De Bosschere et al. (2001), dass die CEH und die Pyometra zwei voneinander unabhängige Krankheitsbilder sind.

Verschiedene Autoren (Versanen et al., 1991; Graham u. Clarke, 1997; Vermeirsch et al., 1999) konnten nachweisen, dass es unter steigender Progesteronkonzentration zu einer Verminderung der Östrogenrezeptoren kommt. Dieser Mechanismus scheint bei Hündinnen, die an einer CEH oder Mucometra erkrankt sind, nicht zu funktionieren. Die Folge ist, dass das Endometrium selbst auf geringe Mengen an zirkulierendem Östrogen noch eine Reaktion zeigt (De Cock et al., 1997b). Es kommt zu einer fortlaufenden Proliferation der Endometriumsdrüsen in einer Phase des Zyklus, in der bereits ein starker Progesteroneinfluss herrscht. Der zeitgleiche und kontinuierliche Einfluss von Östrogen und Progesteron kann die morphologischen und immunhistochemischen Veränderungen erklären, die für eine CEH typisch sind. Die Unterschiede in der Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression zwischen der CEH und der Pyometra deuten auf unterschiedliche Faktoren in der Pathogenese der beiden Erkrankungen hin.

Allerdings sind hormonelle Faktoren anscheinend nicht die einzigen Auslöser dieser Erkrankung, da es Nomura et al. (1990) gelang, durch eine instrumentelle Irritation des Endometriums eine lokalisierte CEH auszulösen. Den Autoren gelang es weiterhin, bei 21 von 23 Hündinnen mit physiologischem Endometrium durch intrauterine Beimpfung mit einer E.coli-Suspension eine Pyometra auszulösen. Auch dieses Untersuchungsergebnis ist hinweisend dafür, dass sich eine Pyometra auch unabhängig von einer CEH entwickeln kann. Fransson et al. (2003) gehen sogar davon aus, dass sich die Entwicklung einer Pyometra von der einer CEH unterscheidet, da beide Krankheitsbilder hormonelle Ursachen haben, die Pyometra jedoch hauptsächlich durch eine bakterielle Infektion verursacht wird.

### **2.2.5 Einfluss von Wachstumsfaktoren**

De Cock et al. (2002) vermuten einen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer CEH bzw. einer Pyometra und Wachstumsfaktoren wie z.B. IGF I (Insulin-Like-Growth Factor I), da dieser einen potentiellen mitogenen Einfluss auf den Uterus hat. Die Autoren stellen in einer Studie im Jahr 2001 fest, dass es bei der Hündin eine außergewöhnlich hohe, durch Progesteron induzierte, Produktion von IGF I gibt. IGF I ist einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren mit einem starken mitogenen Einfluss auf den Uterus. Bei den Tieren, die an einer CEH erkrankt waren, konnte eine deutlich stärkere IGF I Expression im Oberflächen- und Drüsenepithel und im Stroma des Uterus festgestellt werden. Basierend auf der bekannten Rolle von IGF I für die Proliferation des Endometriums, wurde aus den Ergebnissen dieser Untersuchung geschlossen, dass die höhere Konzentration von IGF I in und um die Epithelzellen des Endometriums bei Hündinnen mit CEH bzw. Pyometra eine wichtige Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankungen spielen könnte. Das Wachstumshormon (GH = Growth Hormone) reguliert die zirkulierende Konzentration von IGF I.

Bei Hündinnen kommt es durch endogenen oder exogenen Progesteroneinfluss zu einer Überproduktion an Wachstumshormon ( Selman et al., 1994b). Dieses Wachstumshormon stammt aus der Milchdrüse, in der durch Progesteron eine ektopische GH-Produktion ausgelöst wird (Selman et al., 1994) und ist dem Wachstumshormon der Hypophyse sehr ähnlich. Ein Anstieg von GH steht in direktem Zusammenhang mit steigenden Serum-IGF-I-Werten. Da bekannt ist, dass IGF I an mitotischen und proliferativen Geschehen im Endometrium beteiligt ist, ist es nahe liegend, dass IGF I eine wichtige Rolle für die überschießende Endometriumsproliferation, die bei einer CEH vorliegt, spielt.

## **2.2.6 Degenerative Veränderungen des Endometriums**

Bei Tieren mit Pyometra können degenerative Veränderungen des Endometriums histopathologisch nachgewiesen werden.

Schoon et al. (1991) konnte bei 28 von 51 Hündinnen mit klinisch diagnostizierter Pyometra glasige, feingranuläre Veränderungen des Endometriums nachweisen. In 18 Fällen fanden sich großflächige Erosionen bzw. Ulzerationen, die bei vier Tieren bereits zu einer erhöhten Rigidität der Uteruswand mit fokaler, fibrinopurulenter Peritonitis geführt hatten. Übereinstimmend besteht bei allen Patientinnen eine in ihrem Schweregrad variierende, chronisch eitrige Endometritis. In einem Teil der Fälle sind multifokale, blutende Ulzerationen mit teils bis auf das Myometrium reichenden Nekrosen zu beobachten.

Auch De Bosschere et al. (2000) untersuchten die Uteri von 26 gesunden Hündinnen und von 24 Hündinnen mit dem klinischen Verdacht einer Pyometra. In beiden Gruppen wurden vor allem eine Verdickung oder eine Atrophie des Endometriums, sowie eine zystische Veränderung der Drüsen unterschiedlichen Grades, festgestellt. Die Schwere der klinischen Symptome korrelierte nicht mit der Schwere der uterinen Veränderungen. Dhaliwal et al. (1998) stellten an 34 Uteri mit CEH bzw. Pyometra eine bemerkenswerte Vielfalt an histopathologischen Veränderungen fest. Bei acht Tieren fehlte trotz Vorliegens eines entzündlichen Prozesses die meist gleichzeitig nachweisbare zystische Hyperplasie des Endometriums, was die These bestätigt, dass eine Pyometra unabhängig von einer CEH auftreten kann. Daneben konnte eine Beziehung zwischen den nachgewiesenen E. coli-Serotypen und dem Grad der histopathologischen Veränderungen festgestellt werden. Der Grad der Infiltration mit Entzündungszellen wurde mit den isolierten E. coli-Serotypen verglichen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Bakterienstämme O4K- und O7K zu einer vollständigen Zerstörung des Epithels führen.

In einer Studie von Leitner et al. (2003) wurde mithilfe einer histochemischen Untersuchung die Kohlehydrateexpression der Uterindrüsen und des Oberflächenepithels gesunder Hündinnen und Hündinnen mit einer CEH bzw. Pyometra verglichen. Es wurde dazu das Uterusgewebe von 18 gesunden Hündinnen im Metöstrus oder Anöstrus und 18 Hündinnen mit der klinischen Diagnose einer CEH oder Pyometra untersucht. Weist das Endometrium entzündliche Veränderungen auf, ist auch das zykluspezifische Lektinbindungsmuster verändert. Mit zunehmender Schwere der pathologischen Veränderungen zeigt sich eine deutliche Abnahme der Lektinbindungskapazität im Drüsen- und Oberflächenepithel. Der Verlust der Lektinbindungsfähigkeit bei Hündinnen mit Pyometra ist vermutlich die Folge einer zellulären Schädigung durch die vorausgegangene zystische Hyperplasie des Endometriums.

## **2.2.7 Die bakterielle Infektion**

Obwohl die Besiedelung des Uterus mit potentiell pathogenen Mikroorganismen nicht alleine für die Entstehung einer Pyometra ausschlaggebend ist, spielt sie eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung.

In einer Untersuchung von Uang et al. (1995) wurden E. coli Keime bekannter Pathogenität, die aus den Uteri von Hündinnen mit Pyometra isoliert wurden, in den Uterus von insgesamt 10

gesunden Hündinnen eingebracht. Sieben dieser Tiere entwickelten daraufhin eine Pyometra. Dieses Ergebnis zeigt die Bedeutung der bakteriellen Infektion in der Pathogenese der Pyometra.

Nach Grünbaum und Schimke (2007) kommt es durch Hormoneinfluss zu einer sekretorischen Hyperaktivität des Endometriums. Dieses Sekret stellt den Nährboden für die Manifestation aufsteigender Infektionen dar.

Berchtold (1986) postuliert, dass der Pyometra vermutlich ein primär infektiöses Geschehen zugrunde liegt. Der Autor geht davon aus, dass gegen Ende des Östrus Bakterien durch die geöffnete Zervix in das Uteruslumen aufsteigen und dort eine Entzündung verursachen. Mit Ansteigen der Progesteronkonzentration im Metöstrus kommt es zum Verschluss der Zervix. Die Bakterien vermehren sich im Uteruslumen und führen zu einer Hypersekretion der Uterindrüsen, wodurch es allmählich zu einer Füllung der Gebärmutter mit eitrigem Sekret kommt. Gegen diese Sicht einer rein infektiösen Genese der Pyometra spricht, dass sowohl die bakterielle Besiedelung der Vagina, ebenso wie die Dilatation der Zervix im Proöstrus und Östrus als konstante Faktoren anzusehen sind. Trotzdem kommt es nur selten zu einer persistenten Infektion des Uterus, was darauf schließen lässt, dass eine temporäre Kontamination der Gebärmutter von einer gesunden Hündin rasch beseitigt wird (Hardy u. Osborne, 1974).

In der Vagina klinisch gesunder, fertiler Hündinnen ist ein breites Spektrum an Bakterien nachweisbar. Auch bei juvenilen Hündinnen ist eine vaginale Keimbesiedelung als physiologisch anzusehen, sofern sie nicht mit entzündlichen Veränderungen einhergeht. In der physiologischen Vaginalflora der Hündin werden häufig Pasteurellen, Streptokokken, Staphylokokkus intermedius, Escherichia coli, Pseudomonaden und Proteus spp. nachgewiesen. Bei der Einschätzung des ermittelten vaginalen Keimgehalts hinsichtlich seiner Pathogenität sollten das Vorliegen klinischer Krankheitssymptome sowie eine anamnestische Unfruchtbarkeit ausschlaggebend sein. Als Infektionsquelle für eine eitrig-entzündliche Gebärmutterentzündung sind die physiologische Scheidenflora, sowie der Urogenitaltrakt bzw. die Anogenitalregion anzusehen (Hardy u. Osborne, 1974; Nelson u. Feldmann, 1987; De Bosschere, 2000).

### **2.2.7.1 Escherichia coli und andere fakultativ pathogene Mikroorganismen**

Das überwiegende Vorkommen von Escherichia coli (E.coli) bei Uterusinfektionen ist bekannt und scheint an der Fähigkeit dieses Bakteriums zu liegen, mithilfe spezieller Antigenstrukturen an bestimmte Rezeptoren des unter Progesteroneinfluss stehenden Endo- und Myometriums zu binden.

Verschiedene Autoren konnten in ihren Studien das gehäufte Vorkommen von E. coli im Uterus von Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, nachweisen. Borresen und Naess (1977) wiesen bei 83 an einer Pyometra erkrankten Hündinnen in 86% der Fälle hämolytische oder nicht hämolytische E.coli Keime nach. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Yates (1996), der bei 30 an einer Pyometra erkrankten Hündinnen in 77% der Fälle das Vorhandensein von E. coli-Keimen im Uteruslumen nachweisen konnte. Auch Bigliardi (2004), Fransson et al. (2003) und Schoon et al. (1991) stellten fest, dass bei der Mehrzahl der an einer Pyometra erkrankten Hündinnen E. coli an der Infektion des Uterus beteiligt war. In den verbliebenen Fällen, bei denen keine E. coli-Keime nachgewiesen werden konnten, wurden bei der Untersuchung des Uterusinhalts  $\beta$ -hämolyzierende Streptokokken, Klebsiella spp., Proteus spp., Staphylokokken und Pseudomonas spp. gefunden.

Schoon (1991) kam in seiner Studie weiterhin zu dem Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen der Art des uterinen Inhalts hinsichtlich Viskosität und Inhalt und den an der Infektion beteiligten Keimen besteht.

Alle Bakterien, die sich aus dem Uterusinhalt von Hündinnen mit Pyometra isolieren lassen, können auch in der physiologischen Vaginalflora gesunder Hündinnen nachgewiesen werden (Feldmann und Nelson, 1999).

### 2.2.7.2 Virulenzfaktoren von E. coli

Die Vorherrschaft von E. coli bei einer Pyometra könnte laut Watts et al. (1996) darauf beruhen, dass dieses Bakterium in der physiologischen Scheidenflora vorkommt und über die in der Läufigkeit offen stehende Zervix in den Uterus eindringen kann. Da in der physiologischen Scheidenflora jedoch auch andere Mikroorganismen vorkommen, erklärt das bloße Vorhandensein von E. coli nicht, warum es das am häufigsten bei einer Pyometra isolierte Bakterium ist.

Sandholm et al. (1975) vermutet, dass E. coli fähig ist, im Progesteron beeinflussten Uterus an spezifische Rezeptoren zu binden, und dass dieser Umstand für die Vorherrschaft des Keims bei einer Pyometra mitverantwortlich ist.

Obwohl E. coli in den meisten Fällen einer Pyometra nachgewiesen wird, weiß man laut Chen et al. (2003) wenig über die Virulenzfaktoren dieses Keims, die an der Entwicklung der Krankheit beteiligt sein könnten.

Als Virulenzfaktoren der E. coli-Keime können die Kapselantigene (Resistenz gegen die Phagozytose), die Zellwandlipopolysaccharide (E. coli Endotoxin), die Pili (Anheften der Bakterien an die Schleimhaut) und extrazelluläre Produkte wie Zytotoxine, Hämolyisin, Aerobactin und Mucopolysaccharide angesehen werden (Gyles, 1993).

Ziel der Studie von Chen et al. (2003) war es, das Vorkommen uropathogener Virulenzfaktoren bei E. coli-Isolaten aus dem Uterusinhalt von Tieren mit Pyometra und aus der Faeces gesunder Hunde zu vergleichen und ihre Bedeutung in der Pathogenese der Pyometra zu beurteilen. Als Ergebnis konnte festgehalten werden, dass die Verbreitung uropathogener Virulenzfaktoren bei E. coli, die im Rahmen einer Pyometra gefunden werden, der uropathogenen E. coli gleicht. Es wurden bei den E. coli Stämmen aus dem Uterusinhalt die gleichen Gene für den hämolysierenden und für den zytotoxischen Nekrosefaktor gefunden wie bei den E. coli-Stämmen aus der Faeces gesunder Hunde. E. coli-Keime haben eine spezifische Bindungsfähigkeit an die Bürstensaummembran des unter Progesteroneinfluss stehenden Endometriums aufgrund ihrer uropathogenen Virulenzfaktoren, die durch die Gene pap, sfa, hlyA, cnf1 und fim codiert werden.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass diese Gene die Pathogenität der E. coli Keime erhöhen, indem sie das Anheften der Bakterien an das Endometrium vereinfachen.

Chen et al. (2007) und Arora (2007) gelang der Nachweis, dass E. coli-Keime, bei denen man uropathogene Virulenzfaktoren nachweisen kann, in Zusammenhang mit klinisch besonders schweren Fällen von Pyometra im Zusammenhang stehen.

Ishiguro et al. (2005) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer verminderten Mucin-1-Genexpression und dem vermehrten Anhaften von E. coli im Uterus der Hündin im frühen Diöstrus. Die Beziehung zwischen dem Anhaften von E. coli und der Expression des Mucin-1-Gens wurde an Beagle-Hündinnen zu verschiedenen Zeitpunkten des Zyklus untersucht, ebenso an Hündinnen, die an einer Pyometra bzw. einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums erkrankt sind. Die Anzahl der E. coli-Keime, die sich im Proöstrus und frühen Östrus am Endometrium anheftet, ist niedrig, erhöht sich dann im frühen Metöstrus (um den 10. Tag post ovulationem) und fällt anschließend wieder ab. Die Mucin-1-Gen Werte der E. coli-Stämme, die bei Hündinnen mit einer Pyometra festgestellt wurden, sind niedrig und entsprechen in etwa denen, die am 10. Tag des Metöstrus bei klinisch gesunden Tieren nachgewiesen werden können. Dies deutet darauf hin, dass eine reduzierte Mucin-1-Genexpression mit einer verstärkten E. coli-Adhärenz im Uterus der Hündin im frühen Metöstrus verbunden ist, was wiederum die Entstehung einer Pyometra fördern kann.

Hagman und Kühn (2002) untersuchten 84 E. coli-Kulturen, die aus den Uteri von 70 Hündinnen, die an einer Gebärmuttervereiterung erkrankt waren, isoliert wurden und verglichen deren DNA-Profile. Aufgrund der Variabilität der DNA-Profile der E. coli-Isolate gehen die Autoren davon aus, dass die Pyometra der Hündin von E. coli Bakterien verursacht wird, die der physiologischen Vaginalflora dieser Tiere entstammen und nicht durch spezifische Bakterienstämme, die von Tier zu Tier übertragen werden können. Sechs der

untersuchten Hündinnen waren gleichzeitig an einer Pyometra und an einer Harnwegsinfektion erkrankt. Bei diesen Tieren waren die DNA-Profile der *E. coli*-Isolate aus dem Uterus und aus der Harnblase identisch. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie, dass bei Vorliegen einer Pyometra und einer gleichzeitigen Harnwegsinfektion der Uterus und der Harnapparat durch den gleichen Bakterienstamm infiziert wurden.

Um herauszufinden, ob der Uterus bei einer Pyometra durch einen einzigen *E. coli* Bakterienstamm infiziert ist, oder ob verschiedene Stämme an der Infektion beteiligt sind, wurden 16 *E. coli* Kolonien, die aus den Uteri von 10 an einer Pyometra erkrankten Hündinnen isoliert wurden, untersucht. Alle Bakterienkolonien aus der Kultur der jeweiligen Hündin zeigten identische DNA-Profile, auch wenn mehr als ein Kolonietyp gefunden wurde. Daneben konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die *E. coli*-Isolate der jeweiligen Hündin ein individuelles DNA-Profil zeigen, das sich von dem aller anderen Hündinnen unterscheidet. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie, dass die *E. coli*-Bakterienstämme, die von den Hündinnen isoliert wurden, aus der physiologischen Vaginalflora der jeweiligen Hündin stammen und es sich nicht um spezielle Stämme handelt, die von Tier zu Tier übertragbar sind.

Bestimmte Serotypen von *E. coli* können der Pyometra der Hündin häufiger nachgewiesen werden als andere. Grindlay et al. (1973) vermuten, dass diese Serotypen leichter in den Uterus eindringen und den Abwehrmechanismen des Endometriums besser widerstehen können. Jedoch blieben in den meisten Studien zu diesem Thema einige dieser Serotypen nicht typisierbar (Grindlay et al., 1973; Chaffaux et al., 1978; Dhaliwal et al., 1998).

Hagman und Greko (2005) untersuchten und verglichen die antimikrobiellen Resistenzen von Bakterien, die zum einen aus dem Uterus von Hündinnen mit Harnwegsinfektionen und zum anderen aus dem Uterusinhalt von Hündinnen mit Pyometra isoliert wurden. Unter den 80 Isolaten der *E. coli*-Keime, die von Hündinnen mit Pyometra isoliert wurden, waren die Resistenzen gegenüber den in der Kleintierpraxis gebräuchlichen Antiinfektiva, gering. 10% der Keime waren gegen Ampicillin, 4% gegen Enrofloxacin, 5% gegen Streptomycin, 8% gegen Sulfamethoxazole, 4% gegen Tetrazyklin und 2% gegen Trimethoprim resistent. Es wurden insgesamt deutlich weniger Resistenzen unter den Bakterienisolaten von Hündinnen mit Pyometra gefunden als unter den 92 Isolaten von Hündinnen mit einer Harnwegsinfektion.

### **2.2.7.3 Bedeutung des *E. coli* Endotoxins**

*E. coli* ist ein gramnegatives Bakterium, das ein chemisch stabiles, biologisch aktives Endotoxin in seiner Zellmembran trägt. Dieses Endotoxin, ein Lipopolysaccharid, wird freigesetzt, wenn die Bakterien absterben und sich zersetzen oder wenn es zu einer starken Bakterienvermehrung kommt. Diese Endotoxine sind biologisch aktiv und führen zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und werden für viele der systemischen Symptome einer Pyometra verantwortlich gemacht (Fletcher und Ramwell, 1977; Borresen, 1980; Fox et al., 1990).

Eine klinische Endotoxämie tritt auf, wenn die Serum- Endotoxin- Konzentration über 0,05 ng/ng liegt, sie führt letztendlich zu einem Schock und einer hohen Mortalitätsrate (Hardie, 1995, Panciera et al., 2003). In mäßiger Konzentration verursachen Endotoxine eine Leukozytose, Fieber, Erbrechen und Depression.

Es wurde gezeigt, dass erhöhte Endotoxinkonzentrationen vor allem in den Fällen von Pyometra gefunden werden können, die eine hohe Sterblichkeitsrate aufweisen. Die Messung der Plasmaendotoxinkonzentration kann dementsprechend bedeutsam sein für die Prognose und für die Optimierung der Therapiemaßnahmen (Wessels u. Wells, 1989; Okano et al., 1998).

Andere Studien konnten dagegen keine erhöhten Plasmaendotoxinkonzentrationen bei Hündinnen mit Pyometra nachweisen (Borresen und Naess, 1979; Fransson et al., 1997).

Fransson et al. (2003) untersuchte in seiner Studie, ob die Endotoxin- bzw. Prostaglandinkonzentrationen bei Hündinnen mit Pyometra, die ein mittel- bis hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden zeigen, erhöht sind.

Es ist bekannt, dass Prostaglandine sowohl in der Reproduktion als auch bei entzündlichen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Im Gebärmuttergewebe werden im Verlauf einer Entzündung Prostaglandine, vor allem PGF 2 $\alpha$ , synthetisiert und freigesetzt (Heap und Poyser, 1975). Die Höhe der Prostaglandinfreisetzung kann anhand eines stabileren Metaboliten nachvollzogen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Prostaglandin-Metaboliten-Konzentration bei Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, deutlich erhöht ist und nach einer Ovariohysterektomie schnell absinkt (Vandeplasche et al., 1991; Hagman, 2004).

Fransson (2003) untersuchte, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Endotoxinkonzentration und der Höhe der Prostaglandinkonzentration bzw. hämatologischen oder blutchemischen Parametern gibt, die im zutreffenden Fall als Indikatoren für die Endotoxinfreisetzung verwendet werden könnten. Der Autor konnte bei Hündinnen mit Pyometra deutlich höhere Endotoxinwerte nachweisen als bei gesunden Tieren. Die Endotoxinwerte korrelieren deutlich positiv mit den Prostaglandinmetabolitenwerten, sowie dem Hämoglobin-, Lymphozyten-, Albumin- und  $\gamma$ -Globulinwert. Es konnte in dieser Untersuchung demzufolge bestätigt werden, dass Hündinnen mit Pyometra deutlich höhere Endotoxinwerte aufweisen als die gesunden Kontrolltiere, die Werte aber in beiden Gruppen individuell stark variieren. Die nachgewiesenen Endotoxinwerte lagen in dieser Studie bei den Hündinnen mit Pyometra bei durchschnittlich 49 pg/ ml.

Dieses Ergebnis entspricht in seiner Höhe in etwa dem Wert, der von Okano et al. (1998) festgestellt wurde, ist aber deutlich niedriger als das Ergebnis von Wessels und Wells (1989). Letztgenannte fanden bei Hündinnen mit Pyometra einen durchschnittlichen Endotoxinwert von 438 pg/ml. Okano et al. (1998) fanden bei Hündinnen, die an einer Pyometra starben, bedeutend höhere Endotoxinwerte ( $\bar{O}$  74,2 pg/ ml), verglichen mit den Tieren, die die Erkrankung überlebten ( $\bar{O}$  9,5 pg/ ml). Alle diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Endotoxämie zwar in die Pathogenese der Pyometra miteinbezogen ist, längst aber nicht in jedem Fall einer Pyometra vorliegen muss.

Der Unterschied in der Höhe der Endotoxinkonzentrationen in den verschiedenen Studien hängt vermutlich mit den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zusammen.

Die präoperative Messung der Endotoxinkonzentration ist von klinischer Bedeutung, um die Überlebensrate schwer erkrankter Tiere durch eine angepasste Behandlung zu verbessern (Okano et al., 1998).

Da es für die Bestimmung der Endotoxinkonzentration keine schnelle und kosteneffektive Methode gibt, könnte die Bestimmung der Prostaglandinmetaboliten für die Diagnose einer Endotoxämie beim Hund hilfreich sein. Die Konzentration der Prostaglandinmetaboliten steht in engem Zusammenhang mit den Endotoxinwerten. Diese sind im Vergleich zu den Endotoxinen im Plasma stabil und neigen weniger zur Proteinbindung als die Endotoxine, zudem ist die Analyse kosteneffizienter als die derzeitige Methode der Endotoxinbestimmung.

#### **2.2.7.4 Infektionsquellen**

Nolte (1991) geht davon aus, dass es ascendierend zur bakteriellen Infektion des Uterus kommt. Über die im Proöstrus und Östrus offen stehende Zervix können Keime aus der physiologischen Vaginalschleimhaut in den Uterus aufsteigen. Wadas et al. (1996) konnte in einer epidemiologischen Studie zeigen, dass bei zehn Hündinnen mit Pyometra die aus der Faeces isolierten E. coli-Stämme identisch mit denen aus dem Uterus sind. Aus diesem Grund hält der Autor eine ascendierende Infektion ausgehend von der Anogenitalregion für wahrscheinlich.

Nolte (1991) berichtet weiterhin, dass eine Infektion auf dem Blutweg (hämatogen) möglich ist, aber selten vorkommt. Als mögliche Erregerquelle werden dabei verschiedene Herdinfektionen vermutet, von denen aus die pathogenen Keime streuen (Tonsillen, Zähne usw.).

Da bei Hündinnen mit Pyometra häufig auch gleichzeitig eine Zystitis festgestellt werden kann (Wadas et al., 1996; Hagman und Kuhn, 2000), vermuten unter anderem Sandholm et al. (1975), dass auch der Harntrakt als Erregerquelle dienen kann. Ein Argument für diese Vermutung ist die

Tatsache, dass die *E. coli*-Keime, die bei diesen Hunden aus der Blase und dem Uterus isoliert werden, Abkömmlinge des gleichen *E. coli*-Bakterienstammes sind (Wadas et al., 1996).

Eine andere Erklärung für den Umstand, dass eine Pyometra und eine Zystitis häufig gemeinsam auftreten, ist, dass es durch den Vaginalausfluss leicht zu einer sekundären Infektion des Harnapparates kommen kann. Wadas et al. (1995) verglich die *E. coli* Phänotypen, die bei Hündinnen mit Pyometra aus dem Uterusinhalt und aus der Faeces, sowie bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion aus dem Harntrakt isoliert werden können.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob bestimmte *E. coli* Stämme gehäuft im Zusammenhang mit einer Pyometra bzw. einer Harnwegsinfektion gefunden werden und, falls dies zutrifft, dieselben Isolate auch bei gesunden Hunden gefunden werden können. Bei 16 Hunden lag sowohl eine Pyometra als auch eine Zystitis vor. Bei diesen Tieren waren in 14 Fällen (88%) die *E. coli* Isolate aus dem Uterus und aus dem Urin sehr ähnlich oder identisch. Daraus lässt sich schließen, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Pyometra und einer Harnwegsinfektion geben könnte. Es muss allerdings noch untersucht werden, inwieweit das Vorliegen einer Harnwegsinfektion die Entstehung einer Pyometra begünstigt oder ob die Infektion aus der Gebärmutter in den Harnapparat absteigt.

In 38% der Pyometra-Fälle fand man *E. coli*-Stämme vom mukösen Wachstumstyp neben einfachen oder hämolytischen Kolonietypen. Bei Harnwegsinfektionen waren jedoch nur 1% der *E. coli* Isolate vom mukösen Kolonietyp. Auch waren die *E. coli*-Isolate aus der Faeces gesunder Hündinnen selten vom mukösen Wachstumstyp. Es kann daher vermutet werden, dass die *E. coli* Stämme, die den Uterus im Fall einer Pyometra infizieren, mehr extrazelluläre Polysaccharide produzieren als andere *E. coli* Stämme, da der muköse Wachstumstyp vor allem bei einer Pyometra isoliert wird.

Die Produktion von Polysacchariden schützt die Bakterien vor Phagozytose (Gyles, 1993) und fördert somit die Entstehung einer manifesten Infektion.

### **2.2.7.5 *E. coli* Serotypen**

Bestimmte *E. coli*-Serotypen werden häufiger bei einer Pyometra nachgewiesen als andere (Sandholm et al., 1975; Dhaliwal et al., 1998). Dies ist vermutlich in einer besonderen Virulenz dieser Serotypen begründet, die deren Infektionsfähigkeit erhöht (Chen et al., 2003).

Ein mögliches Virulenzmerkmal ist die Produktion des zytotoxischen Nekrosefaktors (CNF), der die Schädigung des Endometriums und die Entzündungsreaktion bei einer Pyometra verstärkt (Dhaliwal et al., 1998).

Bigliardi et al. (2004) konnte bei 45 Hündinnen mit Pyometra in 28 Fällen *E. coli* Stämme isolieren. Es wurden 13 verschiedene Serotypen von *E. coli* nachgewiesen. Die Hälfte dieser Serotypen wies den zytotoxischen Nekrosefaktor (CNF) auf. Bei Vorliegen von CNF war die Integrität des endometrialen Epithels reduziert und es wurde eine höhere Anzahl Entzündungszellen gefunden als bei Vorliegen anderer Serotypen. Dhaliwal et al. (1998) wies in 28 Fällen von Pyometra 16 verschiedene *E. coli*-Serotypen nach, bei 7 dieser Serotypen fand sich der zytotoxische Nekrosefaktor (CNF). Auch hier war das Vorliegen von CNF verbunden mit schweren Schäden am Endometrium und einer starken Entzündungsreaktion.

Hagman (2004) untersuchte die von 17 Tieren mit Pyometra isolierten *E. coli* Stämme ebenfalls hinsichtlich ihrer Serotypen. Die O-Serotypen, die am häufigsten festgestellt wurden, sind O4 (bei 5 Hunden), O6 (bei 4 Hunden) und O2 (bei 2 Hunden). Dieses Ergebnis stimmt mit denen von Sandholm et al. (1975) und Dhaliwal et al. (1998) überein.

Das gehäufte Vorkommen bestimmter *E. coli* Serotypen lässt darauf schließen, dass diese Serotypen über bestimmte Virulenzfaktoren (wie den CNF) verfügen, die ihre Infektiosität erhöhen.

## 2.2.8 Einfluss von Hormonbehandlungen

Da Progesteron einen Einfluss auf die frühe Entwicklung der Pyometra hat (Teunissen, 1952; Johnson, 1995; Blendinger et al., 1997), ist es leicht nachzuvollziehen, dass auch die Behandlung mit exogenem Progesteron die Entwicklung einer Pyometra begünstigen kann (Allen, 1992). Schon Nelson und Kelly (1976) gingen davon aus, dass die Behandlung mit Östrogenen oder Progesteron, abhängig von der Dosierung, die Hündin für eine Erkrankung des Endometriums prädisponieren kann.

So untersuchte Dürr (1975) insgesamt 406 Hündinnen, die im Zeitraum von 1964 bis 1973 an der Berner Universität wegen einer Pyometra hospitalisiert wurden. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass von diesen 406 Hündinnen 116 (28,5%) vor der Erkrankung mit Hormonen behandelt wurden. Allerdings weist der Autor darauf hin, dass der Prozentsatz der vorbehandelten Hündinnen höher sein dürfte, da die Anamnesen zum Teil nur mangelhaft erhoben werden konnten.

Ein großer Anteil der Hündinnen, die nach einer Hormonbehandlung eine glandulär zystischen Hyperplasie des Endometriums (CEH) bzw. eine Pyometra entwickelten, befand sich in dieser Studie am Beginn der Geschlechtsreife. Je älter die Tiere waren, umso seltener wurde nach einer Hormonbehandlung eine CEH bzw. eine Pyometra festgestellt.

Dieser Befund bestätigt die Annahme von Rieck (1956), dass die Verwischung der Altersbegrenzung nach unten bei der normalen Altersverteilung der Pyometra vor allem der iatrogenen Provokation zuzuschreiben ist.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass Regenbogen (1907) vor der Ära der Hormontherapie keine Pyometra bei Hündinnen unter vier Jahren feststellen konnte.

Dass Gebärmuttererkrankungen mit überdosierten Hormongaben provoziert werden können, haben schon Hetzel (1935) und Ajello (1948) sowie Kostner (1942), Dow (1959) und Teunissen (1952) im Tierversuch nachgewiesen.

Dürr (1975) geht anhand dieser Ergebnisse davon aus, dass die iatrogene Provokation von Metropathien durch Hormongaben weitaus öfter vorkommt, als angenommen wird. Als möglichen Grund nennt der Autor die ungenügende Kenntnis der quantitativen Sekretionsverhältnisse des endokrinen Systems der Hündin.

Auch Blendinger und Bostedt (1991) untersuchten retrospektiv 302 Fälle von Pyometra hinsichtlich des Alters und des Zyklusstandes. Sie stellten in diesem Zusammenhang fest, dass eine hormonelle Vorbehandlung in lediglich 15% der Fälle zu ermitteln war. Die Nidationsverhütung nahm dabei mit 3% gegenüber der Läufigkeitsunterdrückung mit 12% eine untergeordnete Stellung ein.

Whitehead (2008) führte eine Fallkontrollstudie mit 953 Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren und 10660 Kontrollhündinnen durch. Im Rahmen dieser Studie sollte der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pyometra und der Rasse, dem Alter, der Anzahl der bisherigen Würfe und der erfolgten Hormontherapien bei Hündinnen in Finnland ermittelt werden. In diesem Patientengut erkrankten Hündinnen in einem Alter zwischen 9 Monaten und 18 Jahren an einer Pyometra, das mittlere Alter betrug 9 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose. Nullipare Hündinnen hatten in dieser Studie ein mäßig höheres Risiko eine Pyometra zu entwickeln als primi- oder pluripare Tiere. Nach einer Hormonbehandlung war das Risiko einer Pyometra bei den Hündinnen über 4 Jahren erhöht. Bei Progestagenbehandlungen konnte der Autor keinen deutlichen risikosteigernden Effekt nachweisen. Er hält es in diesem Zusammenhang für wahrscheinlich, dass, falls ein solches Risiko überhaupt besteht, es mit Sicherheit gering ist.

Zu dem gleichen Schluss kamen auch Niskanen und Thrusfield (1998). Auch sie konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen einer erfolgten Progestagenbehandlung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Pyometra feststellen. Ein möglicherweise bestehendes Risiko wird auch von diesen Autoren als gering eingestuft.

### 2.2.8.1 Verabreichung von Progestagenen und daraus resultierende mögliche Komplikationen

Progestagene, d.h. Wirkstoffe mit einer progesteronartigen Aktivität, werden in großem Umfang zur Kontrolle der Fortpflanzung bei der Hündin eingesetzt, da sie eine starke negative Feedback-Wirkung auf das Hypothalamus-Hypophysen-System ausüben und sowohl die Gonadotropin- als auch die Prolaktinsekretion hemmen. Progestagene werden zur langfristigen Verhinderung der Läufigkeit (als Depotinjektionen) bzw. zur Unterdrückung der kurz bevorstehenden oder zum Abbruch der bereits eingetretenen Läufigkeit eingesetzt.

Solche Behandlungen werden in der Literatur immer wieder verdächtigt, zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CEH bzw. einer Pyometra zu führen (von Berky und Townsend, 1993; Evans und Sutton, 1989).

In verschiedenen experimentellen Studien fanden sich sowohl Argumente für als auch gegen diese These. Niskanen und Thrusfield (1998) sowie Van Os (1982) konnten keinen direkten Bezug zwischen der Entwicklung einer Pyometra und wiederholten Progesteronbehandlungen feststellen. Auch Dhaliwal et al. (1999) fand während einer Progesteronbehandlung keine Anzeichen einer CEH, dagegen eine Dickenabnahme des Endometriums.

De Bosschere (2002) konnte nach Verabreichung von insgesamt acht Injektionen Medroxyprogesteronacetat alle drei Wochen an Hündinnen, die zu Beginn der Therapie im Anöstrus waren, feststellen, dass das Endometrium zwölf Wochen nach Beginn der Therapie an Dicke abnahm, das Myometrium hingegen an Dicke zunahm. 24 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat kam es dann zu einer deutlichen Verdickung des Endometriums, durch eine papillomatöse Proliferation des Oberflächenepithels und eine starke Dilatation der Endometriumsdrüsen, deren Lumina mit mukösem Sekret gefüllt waren. Die Epithelzellen zeigten eine starke sekretorische Aktivität, muköses Sekret war in großer Menge im Uteruslumen vorhanden. An mehreren Stellen fanden sich degenerative und nekrotische Veränderungen im proliferierten Oberflächenepithel. Diese Veränderungen charakterisieren das Vorliegen einer CEH.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Kooistra et al. (1997), der nach 13 Behandlungen mit Medroxyprogesteronacetat mehr Veränderungen im Endometrium nachweisen konnte als nach fünf Behandlungen mit Medroxyprogesteronacetat. Medroxyprogesteronacetat wird häufig zur Läufigkeitsunterdrückung bei der Hündin eingesetzt.

Die Induktion pathologischer Uterusveränderungen durch die Gabe von Progestagenen hängt laut Oettle (1981) neben der Dosierung und dem Zyklusstand der Hündin auch von der Applikationsdauer ab.

Nach den Erfahrungen von Romagnoli und Concannon (2003) können Progestagene mit einem hohen Maß an Sicherheit eingesetzt werden, wenn man die minimal erforderliche Dosis zum richtigen Zeitpunkt einsetzt.

Laut Romagnoli und Concannon (2003) ist der ideale Patient für eine Progestagentherapie eine erwachsene, gesunde Hündin im Anöstrus, mit der später gezüchtet werden soll oder bei der eine Ovariohysterektomie aus anderen Gründen nicht infrage kommt. Eine bereits vorliegende glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums sollte eine Progestagengabe ausschließen. Da es klinisch zum Teil schwierig sein kann, Veränderungen im Sinne einer solchen CEH nachzuweisen, sollten ausschließlich gesunde, postpubertäre Hündinnen mit Progestagenen behandelt werden. Hündinnen, die nach der Läufigkeit schon einmal einen Vaginalausfluss oder andere Unregelmäßigkeiten zeigten, sind von einer derartigen Therapie auszuschließen, sofern das Vorliegen einer CEH nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Autoren sind der Ansicht, dass junge Hündinnen 12 bis 14 Monate lang mit Progestagenen behandelt werden können, ohne dass man mit dem Auftreten von Schwierigkeiten rechnen muss. Es wird jedoch empfohlen, nach einem Jahr eine Behandlungspause von mehreren Monaten anzusetzen. Bei älteren Hündinnen sind Behandlungen zu vermeiden, die über einen Zeitraum von einem Jahr hinausgehen.

Weiterhin sollte ein Therapiebeginn während der Läufigkeit oder im Metöstrus vermieden

werden, da sowohl das Endometrium als auch die Milchdrüse durch die gleichzeitige Einwirkung exogenen und endogenen Progesterons geschädigt werden kann. Aus diesem Grund sollte vor Beginn einer Progestagentherapie immer eine Zyklusbestimmung durchgeführt werden. Desweiteren sollte die vom Präparatehersteller empfohlene Dosierung in keinem Fall überschritten werden. Es wird außerdem für ratsam erachtet, alle 6 bis 12 Monate eine Routineuntersuchung, die eine Vaginalzytologie und die Palpation von Abdomen und Milchdrüse beinhaltet, durchzuführen. Hündinnen, die bereits im Vorfeld einmal wegen Zyklusanomalien aufgefallen sind, sollten grundsätzlich nicht mit Progestagenen behandelt werden (Romagnoli und Concannon, 2003).

Kooistra et al. (1997) gelang es in einer experimentellen Studie durch die Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums auszulösen. Auch Anderson et al. (1965) berichteten von vier Hündinnen, die nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat zur Östrusverhütung eine Pyometra entwickelten.

Von Teunissen (1952) wurde ebenfalls nach experimenteller Gabe von Progestagenen an insgesamt 15 Hündinnen bei 7 dieser Tiere eine CEH ausgelöst.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte Van Os (1982) in einer retrospektiven Studie mit 1700 behandelten und 2500 unbehandelten Tieren keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pyometra und der Verabreichung von Proligeston an junge Hündinnen feststellen.

Niskanen und Thrusfield (1998) konnten bei der retrospektiven Aufarbeitung von 953 Pyometra-Fällen nur bei 18 Tieren eine vorausgegangene Hormonbehandlung erheben. Somit wurde auch in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Progestagengabe und dem Auftreten einer Pyometra gefunden. Die Ergebnisse der Studie von Niskanen und Thrusfield (1998) zeigen, dass es hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit einer Pyometra keinen nennenswerten Unterschied zwischen den mit Hormonen behandelten und den unbehandelten Tieren gibt. Die Autoren merken zudem an, dass in den experimentellen Studien, in denen eine CEH oder eine Pyometra durch die Gabe von Progestagenen ausgelöst wurde, die empfohlenen therapeutischen Dosen weit überschritten wurden.

Auch zwischen den einzelnen Progestagenen bestehen Unterschiede bezüglich der Auslösung eines erhöhten CEH- oder Pyometra-Risikos. So ist die Bindungsspezifität von Proligeston niedriger als die von Medroxyprogesteronacetat und nur 50% höher als die des Progesterons (Selman et al., 1996). Aus diesem Grund kann man laut Niskanen und Thrusfield (1998) davon ausgehen, dass Proligeston aufgrund der niedrigeren Bindungsspezifität weniger Nebenwirkungen auf den Uterus hat als Medroxyprogesteronacetat. Dies könnte auch die Erklärung dafür sein, dass Von Os (1982) in seiner Studie keinen Zusammenhang zwischen einer Proligestontherapie und dem Auftreten einer Pyometra gefunden hat. Ebenfalls könnte dieser Umstand erklären, warum es Kooistra et al. (1997) gelang, durch die Gabe von Medroxyprogesteronacetat eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums auszulösen.

Daneben wurde auch von Berky und Townsend (1993) ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen pathologischer Veränderungen des Uterus und der Verwendung von Medroxyprogesteronacetat zur Populationskontrolle bei Hunden festgestellt. Von 42 mit diesem Progestagen behandelten Hündinnen wiesen 45% Veränderungen des Uterus auf. Somit konnte eine Beziehung zwischen der Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat und dem Auftreten von uterinen Veränderungen nachgewiesen werden.

### **2.2.8.2 Verabreichung von Östrogenen und daraus resultierende mögliche Komplikationen**

Östrogene sind verantwortlich für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale, einschließlich des Uteruswachstums, für die Symptome des Proöstrus und für die Entwicklung der Milchdrüsen. Daneben stimulieren sie die Osteoblastenaktivität, bewirken die Retention von Kalzium und Phosphor, sowie eine Zunahme des Gesamtproteins und der Stoffwechselrate und beeinflussen die Struktur und Vaskularisation der Haut. In höherer Dosierung hemmen sie die Gonadotropinsekretion, während sehr niedrige Dosen die Freisetzung von FSH fördern können. Das

natürlich vorkommende Östrogen Östradiol ist nur parenteral voll wirksam, da es im Darm teilweise inaktiviert wird.

Östrogen wurde früher häufig zum Abbruch ungewollter Trächtigkeiten eingesetzt. Ihr Einsatz ist bei der Hündin mit Risiken verbunden (Onclin et al., 1994). Durch die Anwendung von Östrogenen kann das Risiko einer Metritis oder einer Pyometra erhöht sein (Bowen et al., 1985) und es besteht das Risiko einer aplastischen Anämie (Schalm, 1978). Laut Kraft und Kupfer (1995) kann sich im Falle einer Überdosierung aufgrund der Myelotoxizität hoher Östrogengaben eine nicht regenerative Anämie entwickeln.

Hinsichtlich der toxischen Dosis besteht eine beträchtliche individuelle Variabilität. Als Maximaldosis wird in der Literatur 1 mg/kg Körpergewicht beziehungsweise eine maximale Gesamtmenge pro Tier von 20 mg angegeben (Allen und England, 1991). Aufgrund ihrer Toxizität sollten Östrogene in der erforderlichen Dosierung nur einmalig verabreicht werden.

Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkungen wird mittlerweile die Auslösung eines Aborts durch Östrogene abgelehnt.

Östrogene haben zum einen einen direkten embryotoxischen Effekt, zum anderen verzögern sie den bevorstehenden Transport der Zygote im Ovidukt bis zum 6. Tag nach dem Deckakt.

Unter Nidationsverhütung wird ein Abbruch der Gravidität vor der Einnistung des Embryos in das Endometrium verstanden. Eine Unterbrechung der Trächtigkeit zu diesem frühen Zeitpunkt zeichnet sich dadurch aus, dass in der Regel keine Komplikationen auftreten, da die Fruchtanlagen symptomlos resorbiert werden.

Vor Einführung der Antigestagene wurde die Nidationsverhütung mittels einer mehrmaligen Injektion von Östrogenen durchgeführt. Dies war mit der Gefahr des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen verbunden (Wehrend und Georgiev, 2006). Auch Concannon (1983a) stellte durch den Einsatz von Östrogenen zum Zweck des Läufigkeitsabbruchs einen alarmierenden Anstieg der Uteruserkrankungen fest.

Nach Teunissen (1952) muss einer längeren Östrogenmedikation die Verabreichung von Progesteron folgen, um eine Pyometra zu induzieren. Auch Allen und England (1991) gehen davon aus, dass durch eine alleinige Östrogenbehandlung keine glandulär-zystische Endometriumshyperplasie oder Pyometra induziert werden kann.

### **2.2.8.3 Verabreichung von Progesteronantagonisten und daraus resultierende mögliche Komplikationen**

Hubler und Arnold (2000) führten eine Studie zur Verhinderung der Trächtigkeit nach Fehlbedeckung bei der Hündin durch. Insgesamt wurden 93 Hündinnen nach unerwünschtem Decken vorgestellt und mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone behandelt.

Progesteronantagonisten oder wie Mifepristone und Aglépristone sind synthetische Steroide, die eine grosse Bindungsaffinität zu den Progesteronrezeptoren besitzen und so die Progesteronwirkung verhindern. Sie werden eingesetzt für den Trächtigkeitsabbruch, zur Geburtseinleitung und zur konservativen Therapie der Pyometra.

Diese synthetischen Steroidhormone besetzen die Progesteronrezeptoren und hindern das Progesteron somit daran, seine biologische Wirkung zu entfalten (Hoffmann et al., 2000). Durch die Blockierung der Progesteronwirkung wird das uterine Milieu so verändert, dass eine erfolgreiche Einnistung des Embryos nicht stattfinden kann (Wehrend et al., 2005).

Aglépristone wurde unter anderem von Concannon et al. (1990) im Hinblick auf einen wirksamen Trächtigkeitsabbruch getestet. Die Autoren verabreichten 104 Hündinnen 15 bis 22 Tage nach der Bedeckung 10 mg Aglépristone pro kg Körpergewicht zweimal innerhalb von 24 Stunden. Bei einer Verabreichung innerhalb der ersten 25 Tage nach der Bedeckung kam es bei allen Hündinnen zur Resorption. Eine Gabe nach dem 25. Tag führte in 26 % der Fälle innerhalb von sieben Tagen zu einem Abort (Okkens et al., 1997).

Hubler und Arnold (2000) stellten in ihrer Studie zur Wirksamkeit von Aglépristone für einen

Trächtigkeitsabbruch bei 93 Hündinnen folgende, meist kurzfristige, Nebenwirkungen fest: 26 (= 28%) der untersuchten Hündinnen wiesen für die Dauer von maximal einer Woche Müdigkeit bzw. einen verminderten Appetit auf, 18 Tiere (=19%) hatten zwei bis drei Tage dauernden Vaginalausfluss und 12 der Hündinnen (=13%) zeigten nach der Injektion eine Schmerzreaktion bzw. Juckreiz. Lediglich zwei der Tiere (=2%) litten jeweils für die Dauer von etwa einer Woche unter den Anzeichen einer Scheinträchtigkeit bzw. unter gesteigertem Appetit. Nur eine Hündin gebar nach der Behandlung mit Aglépristone einen einzelnen gesunden Welpen. Somit hat sich der Progesteronantagonist Aglépristone in dieser Studie als wirksames Medikament zur Verhinderung bzw. Unterbrechung einer Trächtigkeit erwiesen. In 51 Fällen traten Nebenwirkungen auf, die allerdings nur geringgradig und von vorübergehender Natur waren.

Hubler und Arnold (2000) kommen somit zu dem Schluss, dass sich der Progesteronantagonist Aglépristone als geeignetes Medikament zur Verhinderung bzw. Unterbrechung einer ungewollten Trächtigkeit erwiesen hat. Im Vergleich zur Nidationsverhütung mit Östrogenpräparaten bietet das Präparat wesentliche Vorteile. Zum einen bleibt die Fertilität erhalten und zum anderen wird das Metropathierisiko nicht erhöht.

#### **2.2.8.4 Verabreichung von Antiprolaktinen und daraus resultierende mögliche Komplikationen**

Prolaktin spielt neben Progesteron eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Trächtigkeit. Onclin et al. (1994) konnte die Wirksamkeit des Antiprolaktins der letzten Generation, Cabergolin, nachweisen, um eine Trächtigkeit frühestens ab dem 25. Tag nach dem LH-Peak abzubrechen.

Cabergolin gehört zu den Dopaminantagonisten. Dopaminantagonisten sind Ergotalkaloidderivate, die einen starken antiprolaktinergen Effekt ausüben. Zwei der am häufigsten bei der Hündin eingesetzten Dopaminantagonisten sind Bromocriptin und Cabergolin. Sie haben einen direkten Effekt auf die Dopaminrezeptoren der laktotrophen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Die Fähigkeit der Dopaminantagonisten die Prolaktinsekretion zu hemmen, kann für die Unterdrückung der Laktation ausgenutzt werden.

Es ist allgemein bekannt, dass Prolaktin ein notwendiges luteotropes Hormon in der zweiten Hälfte der Gelbkörperphase der Hündin ist. Aus diesem Grund können Antiprolaktine auch für einen Trächtigkeitsabbruch verwendet werden (Gobello, 2006).

Um einen effektiven Trächtigkeitsabbruch zu einem frühen Zeitpunkt erreichen zu können, untersuchten Onclin et al. (1994) den Effekt einer kombinierten Cabergoline und PGF<sub>2α</sub> Gabe auf die Plasmaprogesteronkonzentration und die Trächtigkeit der Hündin. Mit dieser Kombination konnte erstmalig die 100%ige Wirksamkeit eines Abbruchs nach der Implantation ohne akute Nebenwirkungen erreicht werden. Von 15 behandelten Tieren trat bei einer Hündin an Tag 91 nach dem LH-Peak eine Pyometra auf. Ob diese Erkrankung die Folge der Behandlung war und/oder durch einen weiteren Progesteronanstieg nach der Behandlung verursacht wurde, ist nicht bekannt. Es erscheint unwahrscheinlich, dass die Behandlung ursächlich ist, da solche Komplikationen bisher bei der Verabreichung von Cabergoline nicht festgestellt wurden (Onclin et al., 1993) und die Prostaglandintherapie häufig zur Behandlung der Pyometra bei der Hündin eingesetzt wird (Meyers-Wallen et al., 1986). Nachdem eine Pyometra im Metöstrus kein ungewöhnliches Ereignis ist, gehen die Autoren davon aus, dass dieser Fall nicht mit der vorausgegangenen Behandlung zusammenhängt, sondern durch einen sekundären Progesteronanstieg verursacht wurde.

### **2.2.9 Klinisches Bild**

#### **2.2.9.1 Anamnestische Erhebungen**

Da sich die Pyometra der Hündin häufig durch das Auftreten einer Vielfalt von meist unspezifischen Symptomen auszeichnet, ist eine ausführliche Anamnese von entscheidender Bedeutung für das

weitere diagnostische Vorgehen. Bei akut oder perakut auftretenden Allgemeinstörungen einer intakten Hündin sollte stets auch an die Möglichkeit einer Pyometra gedacht werden. Schwer erkrankte Tiere werden von ihren Besitzern häufig als Vergiftungen oder andere akut auftretende Erkrankungen vorgestellt.

Häufig stellt sich in der Anamnese heraus, dass die Hündin einige Wochen vor Erkrankungsbeginn läufig war. In einer Untersuchung von Bigliardi et al. (2004) betrug das Zeitintervall bei 45 Hündinnen zwischen dem Beginn der letzten Läufigkeit und dem Auftreten der Erkrankung im Durchschnitt 35 Tage (zwischen 20 und 70 Tagen).

Borresen (1979) stellte in seiner Studie fest, dass 93% der von ihm untersuchten Tiere innerhalb der folgenden 12 Wochen nach der letzten Läufigkeit erkrankten.

Auch Berchtold (1997) gibt an, dass eine Pyometra in der Regel vier bis zehn Wochen nach einer, meist unauffällig verlaufenen Läufigkeit, auftritt. Die genaue Befragung der Patientenbesitzer im Rahmen der Anamnese kann meist zumindest einige der in ihrer Gesamtheit für eine Pyometra typischen Symptome in Erfahrung bringen.

### 2.2.9.2 Symptome

Nach Sokolowski (1986) äußert sich die Pyometra durch eine Vielfalt klinischer Symptome, die durch Affektionen sowohl der Geschlechtsorgane als auch extragenitaler Organe entstehen. Viele der Symptome, die im Verlauf einer Pyometra auftreten, weisen auf eine systemische Erkrankung hin (Hagman, 2004).

Klinische Anzeichen einer Pyometra können unter anderem Dehydratation, Polydipsie/Polyurie, Lethargie, abdominaler Schmerz, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Fieber oder Hyperthermie, abnorme Farbe der Schleimhäute und eine erhöhte Herz- und Atemfrequenz sein (Borresen, 1979; Barton, 1992; Fransson et al., 1997; Bedrica et al., 2004)). Seltener vorkommende Symptome sind eine gespannte Bauchwand und das Vorliegen einer Septikämie (Jones et al., 1988).

Boel et al. (2006) untersuchte 53 Hündinnen mit Pyometra. Die am häufigsten festgestellte Veränderung war ein von der Norm abweichendes Verhalten der Hündin, das in 87% der Fälle festgestellt werden konnte. Weiterhin trat bei 75% der Patienten abdominaler Schmerz bei Palpation, bei 41% eine Tachypnoe und bei 30% der Tiere eine erhöhte Körpertemperatur auf. In 23% der Fälle wurden darüber hinaus eine Tachykardie sowie in 22% der Fälle blasse oder gerötete Schleimhäute festgestellt. Die drei am häufigsten festzustellenden Symptome einer Pyometra in dieser Untersuchung waren Lethargie, Polydipsie/Polyurie und Vomitus bzw. Inappetenz. Mindestens eines dieser Symptome wurde in 70% der Fälle diagnostiziert. Bei 55% der Hündinnen war ein vaginaler Ausfluss festzustellen.

Auch Bigliardi et al. (2004) untersuchten 45 Hündinnen mit Pyometra hinsichtlich der am häufigsten auftretenden Symptome. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit denen von Boel et al. (2006) überein.

Auch Fransson (2004) untersuchte 64 Hündinnen mit Pyometra. Die häufigsten Symptome in dieser Studie waren Vaginalausfluss, Polydipsie/Polyurie, Lethargie und Symptome des Gastrointestinaltrakts. Eine Kombination von drei oder mehr dieser Symptome war kennzeichnend für eine Pyometra.

In der Studie von Bigliardi et al. (2004) wurden ebenfalls am häufigsten Hyperthermie, Polydipsie/Polyurie, Vomitus, Diarrhoe und Niedergeschlagenheit festgestellt. Scheidenausfluss konnte hier in 80% der Fälle nachgewiesen werden.

Daneben untersuchte Fieni (2006) 53 Hündinnen mit Pyometra hinsichtlich des Auftretens von Apathie und Anorexie im Zusammenhang mit diesem Krankheitskomplex. Er konnte in 73% der Fälle eine Apathie und in 64,1% der Fälle eine Anorexie feststellen.

Auch wenn in vielen Fällen einer Pyometra eine erhöhte Körpertemperatur vorliegt, kann bei Vorliegen einer Endotoxämie auch eine Hypothermie festgestellt werden (Dow, 1957).

### 2.2.9.2.1 Vaginaler Ausfluss

Die klinischen Anzeichen einer Pyometra und die Befunde der klinischen Untersuchung hängen davon ab, ob die Zervix offen oder geschlossen ist und davon, wie schnell der Besitzer die Erkrankung seines Tieres erkennt (Verstegen, 2008).

Obwohl das offensichtlichste Symptom einer Pyometra meist der Scheidenausfluss ist, wird in machen Fällen überhaupt kein vaginaler Ausfluss beobachtet. Ob im Rahmen einer Pyometra Scheidenausfluss auftritt oder nicht, hängt davon ab, ob die Zervix geöffnet ist oder nicht (Verstegen, 2008).

Bei offener Zervix fließt aus der Vagina eitriges oder eitrig-hämorrhagisches Sekret ab. Hündinnen, die an dieser offenen Form der Pyometra leiden, zeigen zum Teil keine oder nur wenige klinische Allgemeinsymptome (Nelson und Feldmann, 1986). Nach Feldmann und Nelson (1987) berichten die Besitzer von einem hämorrhagischen bis mukopurulenten Vaginalausfluss. Der Ausfluss wird für gewöhnlich vier bis acht Wochen nach der letzten Läufigkeit bemerkt. Tiere mit einer offenen Pyometra können, abgesehen vom vaginalen Ausfluss relativ gesund erscheinen. Der Allgemeinzustand einer an einer Pyometra erkrankten Hündin hängt in erster Linie davon ab, wie schnell der Besitzer das Problem erkennt und die Hündin einem Tierarzt vorstellt. Bei der offenen Form der Pyometra kommt es häufig zu einer Entleerung des Uterus, bevor sich andere Krankheitsanzeichen manifestieren können und die Patientinnen werden wegen eines plötzlich aufgetretenen Scheidenausflusses festgestellt. Bei der Adspektion fällt in diesen Fällen meist auf, dass die Haarbüschel am ventralen Scheidenwinkel mit eitrigem Sekret verklebt sind.

Tiere mit einer geschlossenen Pyometra sind im Gegensatz zu den Hündinnen mit einer offenen Pyometra meist schwer systemisch erkrankt. Ein so offensichtliches Symptom wie der Vaginalausfluss, der bei der offenen Form der Erkrankung auftritt, fehlt. Dagegen bemerken die Besitzer zu Beginn der Erkrankung unspezifische Symptome wie Anorexie, Depression, Polyurie, Erbrechen und Durchfall (Nelson und Feldmann, 1987).

### 2.2.9.2.2 Polydipsie/ Polyurie

Schon Dow (1958) fand in seinen Untersuchungen heraus, dass die Polydipsie eines der am häufigsten auftretenden Symptome im Zusammenhang mit einer Pyometra ist. Auch Borresen (1979) bezeichnete die Polydipsie/Polyurie als Leitsymptome einer Pyometra, die in den meisten Fällen dieser Erkrankung anzutreffen sind. Auch Heiene et al. (2003) sehen die Polydipsie/Polyurie als auffallende klinische Befunde einer Pyometra an, die nach Durchführung einer Ovariohysterektomie im Verlauf einer Woche in der Regel wieder verschwinden.

Verstegen (2008) geht dagegen davon aus, dass nur etwa 50% aller Hündinnen mit Pyometra eine Polydipsie/Polyurie zeigen.

Zahlreiche endokrine und nicht-endokrine Ursachen können bei Hunden zu gesteigerter Wasseraufnahme und gesteigertem Harnabsatz führen. Von einer Polydipsie spricht man, wenn die Wasseraufnahme mehr als 100 ml pro kg Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden beträgt. Eine Polyurie liegt vor, wenn innerhalb von 24 Stunden mehr als 50 ml Urin pro kg Körpergewicht abgesetzt werden. Meist liegt zunächst eine (primäre) Polyurie vor, die in der Folge von einer Polydipsie kompensiert wird, um eine Dehydratation zu vermeiden (Prélaud et al., 2002).

Der Mechanismus, der im Rahmen einer Pyometra zu einer Polyurie/ Polydipsie führt, ist noch nicht vollständig verstanden. Die bisher durchgeführten Untersuchungen bezogen sich auf endokrine Veränderungen (Dow, 1958), auf die Beteiligung bakterieller Toxine und sekundäre Veränderungen der Nieren.

Sandholm et al. (1975) konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich im Rahmen der Infektion gebildete Antigen-Antikörper-Komplexe an das Epithel der Nierentubuli anlagern und zu einer immunkomplexvermittelten Glomerulonephritis führen können. Dies geschieht sobald die Kapazität der Leber, Immunkomplexe aufzunehmen, überschritten ist. Diese Theorie würde erklären, warum

die Polydipsie/ Polyurie im Verlauf dieser Erkrankung so akut auftritt und relativ bald wieder verschwindet, wird die Bakterienquelle entfernt .

In einer Studie von Heiene et al. (2003) wurden sechs Hündinnen mit diagnostizierter Pyometra und sechs klinisch gesunde Kontrollhunde untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Hündinnen mit Polydipsie und Polyurie in der Lage waren, die Urinkonzentration nach Verabreichung von Desmopressin zu erhöhen, jedoch nicht in dem Maße, wie die gesunden Kontrolltiere. Es existieren beträchtliche Unterschiede zwischen den erkrankten Tieren und den gesunden Kontrolltieren, was die Konzentrationsfähigkeit nach der Verabreichung von Desmopressin und die Vasopressinausschüttung nach Erhöhung der Plasmaosmolarität betrifft. Die Ausschüttung von Vasopressin während der osmotischen Stimulation war bei den Gruppen vergleichbar. Bei einigen Hündinnen mit Pyometra schien die Vasopressinsekretion erhöht zu sein. Der Schwellenwert für die Freisetzung von Vasopressin war erniedrigt und die Vasopressinantwort auf die erhöhte Osmolarität fiel bei den erkrankten Tieren stärker aus als bei den gesunden Kontrolltieren. Die Analyse der Daten dieser Studie lässt darauf schließen, dass die Fähigkeit zur Vasopressinsekretion bei Hündinnen mit Pyometra ausreichend ist und somit eher nicht als Ursache für eine Polydipsie/ Polyurie in Frage kommt.

Welcher Mechanismus im Verlauf einer Pyometra zu einer Polydipsie/Polyurie führt, konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Es wird vermutet, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt (Stone et al., 1998; De Schepper et al., 1989; Heiene et al., 2003; Fransson, 2003).

### **2.2.9.2.3 Veränderungen des Blutbildes und der Serumchemie**

Bei Hündinnen mit akuter Pyometra können Veränderungen des Blutbildes kennzeichnend und für die Diagnose hilfreich sein.

Sevelius et al. (1990) stellte bei 103 untersuchten Hündinnen mit Pyometra in 40% der Fälle physiologische Leukozytenzahlen fest, in 19% der Fälle lag eine Anämie vor. Bei der hämatologischen Untersuchung von Hündinnen mit Pyometra lässt sich häufig eine Leukozytose mit Linksverschiebung feststellen (Bloom, 1944; Schalm, 1973). Die Anzahl der weißen Blutkörperchen kann 30 000/mm<sup>3</sup> erreichen.

Dagegen zeigen Tiere, die an einer Endotoxämie leiden, zum Teil erniedrigte Leukozytenwerte (Sokolowski, 1986).

Daneben lässt sich laut Schalm (1973) häufig eine leichte bis mäßige, normozytäre und normochrome Anämie diagnostizieren.

Laut Asheim et al. (1971) sind die häufigsten Ergebnisse der blutchemischen Untersuchung bei Hündinnen mit Pyometra eine Hyperproteinämie, Hypercholesterinämie sowie erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte. Dies weist wiederum auf eine gestörte Leber- und Nierenfunktion, vermutlich bedingt durch die bakterielle Toxämie (Borresen und Naess, 1977), hin.

Sevelius (1990) stellte bei 43% der von ihm untersuchten Hündinnen mit Pyometra (insgesamt 103) eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase fest. Blutglucose-, Harnstoff- und Alanin-Amino-Transferasewerte unterschieden sich nicht von denen gesunder Hunde. Während der Ovariohysterektomie wurde bei vier Hündinnen eine Leberbiopsie entnommen. Jedes Biopat zeigt eine, meist fettige, Leberzelldegeneration, wobei die Alanin-Aminotransferasewerte in allen Fällen im Referenzbereich lagen.

### **2.2.10 Komplikationen**

Mögliche lebensbedrohende Komplikationen, die im Verlauf einer Pyometra entstehen können, sind eine Endotoxämie, eine Bakteriämie, eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), multiple Organschäden bzw. eine bakterielle Infektion lebenswichtiger Organe (Gunnewiek und van der Hoeven, 1995; Brady und Otto, 2001; Fransson, 2004).

In seltenen Fällen kann die Gebärmutter ante operationem aufgrund der starken Füllung des Lumens rupturieren. Rupturgefahr besteht außerdem beim Vorverlagern des unter Umständen schon extrem dünnwandigen Organs während der Operation (Steidl, 1997). Nach Berchtold (1997) ist die eitrige Peritonitis, die durch eine Spontanruptur des Uterus oder durch eine iatrogen verursachte Ruptur bei der Palpation des Abdomens auftreten kann, eine seltene Komplikation, die im Verlauf einer Pyometra entstehen kann. Klinisch zeigen sich solche Fälle durch das Auftreten schwerster Störungen des Allgemeinbefindens mit schmerzhaft aufgetriebenem Abdomen. Im Blutbild fallen toxische Veränderungen der Neutrophilen wie basophile Zytoplasmaschlieren und vakuoläre Einschlüsse auf.

Leukopenie, Hypoglykämie und Thrombozytopenie deuten auf eine Sepsis und eventuell auf eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) hin. Laut Smith (2006) ist die DIC eine äußerst seltene, aber mögliche Komplikation einer Pyometra.

Wheaton et al. (1989) untersuchten 80 Hündinnen, die aufgrund einer Pyometra ovariohysterektomiert wurden. In drei Fällen, in denen unmittelbar nach der Operation Komplikationen auftraten, konnte eine generalisierte Septikämie bzw. in zwei Fällen eine Thromboembolie festgestellt werden. Die klinischen Befunde in allen drei Fällen waren wenig auffällig.

## **2.2.11 Diagnostik**

Für die Diagnose einer Pyometra ist eine detaillierte Anamnese unabdingbar.

Laut Bosu (1998) bereiten atypische Pyometrafälle, bei denen die üblichen Symptome der eitrigen Gebärmutterentzündung fehlen, große Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung. Auch De Bosschere et al. (2001) bestätigen, dass eine Pyometra in manchen Fällen schwer festzustellen ist.

### **2.2.11.1 Allgemeine und spezielle klinische Untersuchung**

Die Vergrößerung des Uterus ist in manchen Fällen palpatorisch leicht festzustellen. Es kann jedoch auch schwierig sein, den Uterus zu palpieren, vor allem dann, wenn viel Inhalt abfließt oder der Uterus zwar vergrößert, aber flach ist. Auch Größe und Gewicht des Hundes sowie die abdominale Abwehrspannung limitieren die Möglichkeit, den vergrößerten Uterus zu palpieren. Eine allzu heftige Palpation sollte in jedem Fall vermieden werden, um nicht eine Ruptur der Uteruswand auszulösen. Ein palpierbarer Uterus muss bei einer nicht trächtigen Hündin im Metöstrus immer als pathologisch eingestuft werden.

De Bosschere et al. (2000) konnten bei 12 von 42 Hündinnen, die klinische Symptome einer Pyometra aufwiesen, bei der folgenden Untersuchung des Uterus keine entzündliche Reaktion feststellen. Dieses Ergebnis zeigt die Schwierigkeit, eine Pyometra durch eine einfache klinische Untersuchung zu diagnostizieren. Es liegen nicht immer alle Leitsymptome einer Pyometra wie Anorexie, Polydipsie, Polyurie, Depression, Dehydratation und Fieber vor. Auch ein Vaginalausfluss muss nicht in allen Fällen einer Pyometra vorhanden sein (siehe 4.2). Liegt vaginaler Ausfluss vor, kann mithilfe einer vaginoskopischen Untersuchung zum Zweck der Diagnosesicherung festgestellt werden, ob das eitrige Sekret aus der Zervix bzw. aus dem Uterus stammt. Die Vaginalschleimhaut ist normalerweise glatt und erscheint blassrosa. Im Zyklusstadium des Metöstrus befindet sich physiologischerweise kein Sekret in der Vagina (Berchtold, 1997).

### **2.2.11.2 Bakteriologische Untersuchung des vaginalen Sekrets**

Eine zytologische und/oder bakteriologische Untersuchung eines Vaginalabstrichs sollte auf keinen Fall dafür verwendet werden, die Diagnose einer Pyometra zu stellen oder zu bestätigen (Olson et al., 1986), da die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die Diagnose der Pyometra zu unspezifisch und damit zu unzuverlässig sind.

Da in der Vagina der Hündin eine physiologische Keimflora zu finden ist, kann das Vorhandensein von Neutrophilen und Bakterien auch im Vaginalabstrich gesunder Hündinnen nachgewiesen werden. Das bakterielle Wachstum eines Scheidenabstrichs ist somit kein Beweis dafür, dass die gleichen Organismen auch im Uterus vorliegen (Feldmann und Nelson, 1999).

Zur Bewertung der bakteriellen Untersuchungsergebnisse ist die Kenntnis der normalen Vaginalflora Voraussetzung, da bestimmte Keimarten wie  $\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken, aerobe Sporenbildner und *Lactobacillus* spp. physiologischerweise in der Vagina vorhanden sind. Zu den Keimen, die am häufigsten bei klinisch unauffälligen Tieren nachgewiesen werden, zählen  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken, Staphylokokken, *Escherichia coli*, Pasteurellen, *Proteus* spp. und Pseudomonaden.

In einer Studie von Müller (2006) wurden über einen Zeitraum von einem Jahr 1756 Scheidentupfer bakteriologisch ausgewertet. Es konnte in 90,7% der Fälle ein bakterielles Wachstum nachgewiesen werden. Bei 2,1% lag kein Wachstum vor und bei 7,2% handelte es sich um eine als physiologisch einzustufende Flora ( $\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken, aerobe Sporenbildner, *Laktokokkus* spp.). Mit 18,3% waren  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken die am häufigsten isolierten Keime, gefolgt von *Staphylokokkus intermedius* mit 15,2% und *Escherichia coli* mit 13,6%. In 65,4% aller bakteriologisch positiven Proben lagen Monokulturen vor, hauptsächlich von *Staphylokokkus intermedius*,  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken und Pasteurellen. Bei den Mischkulturen (23,5%) trat am häufigsten die Kombination folgender Keime zusammen mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken auf: *E. coli*, Pasteurellen und *Staphylokokkus intermedius*. Aus diesem Grund ist anhand des Ergebnisses einer bakteriologischen Untersuchung des Vaginalabstrichs nicht zu klären, ob eine Pyometra vorliegt oder nicht.

Eine rechtzeitige Diagnosestellung bei Vorliegen einer Pyometra ist für den Behandlungserfolg bedeutend. Aus diesem Grund sollten im Verdachtsfall weiterführende Untersuchungen wie Röntgen oder Sonographie durchgeführt werden, um schnellstmöglich zu einer definitiven Diagnose zu gelangen.

### 2.2.11.3 Sonographische Untersuchung

Laut Bigliardi et al. (2004) wird die endgültige Diagnose einer Pyometra am einfachsten und sichersten mittels einer Ultraschalluntersuchung gestellt. Die sonographische Diagnostik der Gebärmutter umfasst den unveränderten, den trächtigen und den erkrankten Uterus. Wegen der langgestreckten Form des bikornualen Uterus der Hündin sollte der Bauch des Tieres für diese sonographische Untersuchung möglichst großflächig rasiert werden. Die Untersuchung wird am in Rücken- oder Seitenlage positionierten Patienten durchgeführt. Der nicht erkrankte Uterus lässt sich nach einem oder mehreren Sexualzyklen im Bereich des Corpus häufig darstellen. Mit zunehmendem Alter, steigender Anzahl der Trächtigkeiten und während der Läufigkeit steigt der physiologische Uterusdurchmesser an, damit verbessert sich auch die Darstellbarkeit des Uterus bei der Ultraschalluntersuchung. Die gefüllte Harnblase stellt eine gute Orientierungshilfe bei der sonographischen Darstellung des Uterus dar. Der Uteruskörper ist durch dieses Schallfenster deutlich darstellbar. Mit hoch auflösenden Ultraschallsonden lassen sich auch die Gebärmutterhörner lateral und dorsal der gut gefüllten Harnblase abbilden.

Indikationen für die sonographische Untersuchung der Gebärmutter des Hundes sind unter anderem Abweichungen vom Läufigkeitsverlauf, Scheidenausfluss, Polydipsie, Blutbildveränderungen im Sinne einer Leukozytose sowie unspezifische Krankheitssymptome, deren Sitz im Abdomen vermutet wird. Mithilfe der Ultraschalluntersuchung kann die Größe des Uterus, die Dicke der Gebärmutterwand und das Vorhandensein intraluminaler Flüssigkeit dargestellt werden. In manchen Fällen kann sogar eine Aussage hinsichtlich der Qualität der intraluminalen Flüssigkeit gemacht werden (Nelson und Feldmann, 1987).

Bei einer ausgeprägten, geschlossenen Pyometra führt die im Lumen angestaute Flüssigkeit zu einer starken Vergrößerung der Gebärmutter. Pyometren mit ampullenartigen Erweiterungen

der Gebärmutterhörner können auftreten. Diese „Pyometraampullen“ können einzeln oder multipel sowie ein- oder beidseitig vorliegen. Innerhalb einer vereiterten Gebärmutter können Zonen unterschiedlicher Echogenität auftreten. Häufig stellt sich der mit Eiter gefüllte Uterus nur in Form von echofreien, rundlichen Gebilden dorsal, lateral und kranial der Harnblase dar. Bei der sonographischen Untersuchung ist der gesamte Uterus abzufahren, da örtlich begrenzte Veränderungen häufig vorkommen. Durch ihren geschlängelten Verlauf sind die Uterushörner häufig im abdominalen Längsschnitt nicht als flüssigkeitsgefüllte Schläuche zu erkennen. Oft fallen nur rundlich geformte Strukturen auf, die durch den mehrfachen Anschnitt des Organs entstehen.

Es besteht die Gefahr, eine sich sonographisch auf diese Art darstellende Pyometra, mit einer frühen Trächtigkeit zu verwechseln (Pyczak, 1990). Eine Unterscheidung und eine Bestätigung der Trächtigkeit ist durch das Auffinden embryonaler bzw. fetaler Echos möglich. Bei einer Pyometra kann die Uteruswand sowohl sehr dünn als auch stark verdickt sein. Flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen müssen von einem flüssigkeitsgefüllten Uterus unterschieden werden. Vor allem im Dickdarmbereich können flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen nur schwer von flüssigkeitsgefüllten Uterushörnern zu unterscheiden sein (Lüerssen und Janthur, 2001). Weiterhin sind differentialdiagnostisch zur Darstellung eines flüssigkeitsgefüllten Uterus größere Gefäße zu beachten. Arterielle Gefäße sind an der Pulsation und venöse Gefäße eventuell an den Spontanechos durch den Blutfluss zu erkennen.

#### **2.2.11.4 Röntgenologische Untersuchung**

Auch eine Röntgenuntersuchung kann im Fall einer Pyometra wichtige Befunde liefern, daher sollte beim Verdacht einer Pyometra ein Röntgenbild des Abdomens angefertigt werden, um die Diagnose zu bestätigen. Der Uterus einer Hündin kann ab der vierten Trächtigkeitswoche und bis zu zwei bis vier Wochen nach der Geburt radiologisch dargestellt werden. Eine radiologische Darstellbarkeit des Uterus ausserhalb dieser Zeiten ist als pathologisch zu werten.

Für die Darstellung des Uterus im Röntgenbild kann es von Vorteil sein, das Abdomen zu komprimieren, um die Darmschlingen zur Seite zu verlagern. Dadurch kann der Kontrast verbessert und der Uterus somit deutlicher dargestellt werden. Oft sieht man dabei im kaudoventralen Abdomen auf der latero-lateralen Röntgenaufnahme ein wurstförmiges, flüssigkeitsgefülltes tubuläres Organ zwischen dem Colon descendens und der Harnblase, welches die Darmschlingen nach dorsal und kranial verdrängt (Smith, 2006).

Gelingt es nicht, den Uterus radiologisch darzustellen, schließt dies das Vorhandensein einer Pyometra nicht aus. Vor allem dann, wenn es sich um die offene Form der Pyometra handelt und ein starker Vaginalausfluss vorliegt (Feldmann und Nelson, 1999).

Fukuda (2001) fertigte in 25 Fällen einer Pyometra ein latero-laterales Röntgenbild des Abdomens an. In allen Fällen konnte ein vergrößerter Uterus festgestellt und damit die Diagnose einer Pyometra bestätigt werden.

#### **2.2.11.5 Labordiagnostische Untersuchungen**

##### **2.2.11.5.1 Leukozyten**

Die Anfertigung eines Blutbildes kann für die Diagnose einer Pyometra hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass ein Anstieg der Leukozytenzahl charakteristisch im Verlauf einer Pyometra ist (Whitney, 1956; Asheim, 1965; Fukuda, 2001).

Kivistö et al. (1977) konnten bei allen von ihnen untersuchten, an einer Pyometra erkrankten Hündinnen, eine signifikante Erhöhung der Leukozytenzahl im peripheren Bereich nachweisen. Auch Bigliardi (2004) konnte bei 75% der von ihm untersuchten Hündinnen eine Leukozytose feststellen (15 000 bis 60 000/ul).

Bei einer Pyometra ist die Leukozytose charakterisiert durch die Neutrophilie mit

Linksverschiebung. Allerdings ist dieser Befund laut Bedrica et al. (2004) unbedeutend, da jede Entzündung oder Infektion ähnliche Veränderungen verursachen kann.

Liegt im Zuge einer Pyometra eine Septikämie vor, so kann bei diesen Tieren auch eine Leukopenie festgestellt werden (Jones et al., 1988; Bosu, 1998).

De Schepper et al. (1978) erforschten die Hämogramme an Pyometra erkrankter Hündinnen und konnten Veränderungen in der Anzahl der Leukozyten feststellen. Bei 36 von 112 Hündinnen (31%) konnten sie einen unterschiedlich hohen Anstieg der Leukozyten nachweisen. Das weiße Blutbild ist laut Feldmann und Nelson (1996) vor allem bei den Hündinnen verändert, die an der geschlossenen Form der Pyometra erkrankt sind. Die Zahl der Leukozyten erreicht üblicherweise 30 000/µl. Eine absolute Neutrophilie mit Linksverschiebung wird verursacht durch die erhebliche Infektion, die mit einer Pyometra üblicherweise einhergeht. Obwohl auch bei Hündinnen mit offener Pyometra teilweise eine Leukozytose festgestellt wird, können die Leukozytenwerte auch unverändert sein. Die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen bei Hündinnen mit Pyometra ist dementsprechend unterschiedlich.

Obwohl die Leukozytose für die Pyometra charakteristisch ist, besitzt sie keine Spezifität für diese Erkrankung. Der Anteil der Hündinnen mit erhöhten Leukozytenzahlen ist bei den Tieren mit geschlossener Pyometra höher als bei denen mit einer offenen Pyometra (Feldmann und Nelson, 1999). Sevelius konnte 1990 in seiner Studie zeigen, dass 40% der von ihm untersuchten Hündinnen mit Pyometra physiologische Leukozytenwerte aufwiesen. Würde man sich allein auf diesen Wert verlassen, so würde die Diagnose Pyometra bei den Tieren mit einem Leukozytenwert im Referenzbereich fälschlicherweise nicht gestellt werden.

Daraus ist zu schließen, dass das Vorhandensein einer Leukozytose nicht notwendigerweise gegeben sein muss, um die Diagnose Pyometra zu stellen.

Fukuda (2001) untersuchte 25 Hündinnen mit Pyometra. Er stellte fest, dass Blutuntersuchungen hilfreich sein können, um eine Pyometra zu diagnostizieren. In diesem Zusammenhang nannte er vor allem den schnellen Anstieg der Leukozyten. Der Zeitverlauf des Leukozytenanstiegs ist variabel, lag aber bei allen Tieren 2 Wochen vor der Ovariohysterektomie bei 30 000 bis 40 000/ul. Sank dann postoperativ schnell ab und erreichte innerhalb von einem Monat post operationem wieder den physiologischen Wert. Drei Hündinnen, bei denen die Leukozytenzahlen nach der Operation in einem Bereich von 110 000/ul lagen, starben innerhalb von 2 bis 21 Tagen. Eine Leukopenie mit Neutropenie kann in Fällen einer Pyometra durch Endotoxine, die von den gramnegativen Bakterien freigesetzt werden, verursacht sein (Jam, 1993a).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine immunstimulierende Therapie im Falle einer Pyometra nicht notwendig ist, um die Veränderungen der hämatologischen Parameter und die reduzierte Aktivität der Lymphozyten zu behandeln. Eine Verbesserung war allein durch die Entfernung des infizierten Uterus zu erreichen.

### **2.2.11.5.2 Erythrozyten**

Da es sich bei der Pyometra um eine meist chronische entzündliche Erkrankung handelt, entwickelt sich in ihrem Verlauf häufig eine milde normozytäre, normochrome, nicht-regenerative Anämie (Feldmann und Nelson, 1987; Hardy und Osborne, 1974; De Schepper et al., 1987). Sevelius (1990) stellte bei 60% der von ihm untersuchten Hündinnen mit Pyometra eine Anämie fest. Borresen (1980) weist darauf hin, dass es schwierig ist, den tatsächlichen Hämatokritwert bei Tieren mit Pyometra herauszufinden, da eine Dehydratation (klinisch oder subklinisch) und eine Anämie gleichzeitig vorliegen können. Der Autor schlug mehrere Theorien zur Entstehung der Anämie im Verlauf einer Pyometra vor. So hält er einen, durch Diapedese in das Uteruslumen bedingten, Verlust von Erythrozyten für möglich. Weiterhin spricht er eine toxisch bedingte Depression des Knochenmarks und damit der Erythrozytenproduktion an.

Auch De Schepper (1987) geht von einer toxischen Schädigung des Knochenmarks aus.

In jedem Fall muss eine Bestimmung der Retikulozyten erfolgen, um zu sehen, ob und in wieweit

das Knochenmark in die Entstehung der Anämie miteinbezogen ist.

### 2.2.11.5.3 Serumchemische Untersuchungen

Die Ergebnisse der Serumchemie bei Hündinnen mit Pyometra sind in der Regel eher unauffällig, abgesehen von einer gelegentlich auftretenden Hyperproteinämie und Hyperglobulinämie (Feldmann und Nelson, 1987). Diese resultieren gewöhnlich aus der Dehydratation und/oder der chronischen Stimulation des Immunsystems. Auch Asheim (1965) und Borresen (1980) konnten bei Hündinnen mit Pyometra eine Hyperproteinämie durch eine verstärkte Produktion von Gammaglobulinen feststellen. Hagman (2004) fand in seiner Untersuchung deutlich erhöhte  $\alpha$ 1-,  $\beta$ 1- und  $\gamma$ -Globulin-Fraktionen bei Hündinnen mit Pyometra verglichen mit gesunden Tieren. Ursache hierfür ist vermutlich eine erhöhte Synthese der Akute-Phase-Proteine und eine starke Produktion von Antikörpern als Antwort auf die bakterielle Infektion. Zu diesem Ergebnis kommen auch Versteegen et al. (2008).

Desweiteren kann der Harnstoffwert erhöht sein, wenn eine Dehydratation und /oder eine prärenale Urämie vorliegen. Hardy und Osborne (1977) fanden bei 18% der von ihnen untersuchten, an Pyometra erkrankten Tiere, erhöhte Harnstoffwerte vor. Borresen (1980) konnte immerhin bei 6% der von ihm untersuchten 104 Hündinnen mit Pyometra erhöhte Harnstoffwerte feststellen. Die Serumkonzentrationen von Harnstoff bzw. Kreatinin sind bei Hündinnen mit Pyometra in der Regel erst dann erhöht, wenn sich eine prärenale Azotämie aufgrund der Dehydratation entwickelt. Bei Hündinnen, die aufgrund einer Pyometra ovariohysterektomiert wurden, verschwand die Azotämie nach der Flüssigkeitssubstitution, was den prärenal Charakter der Azotämie in diesen Fällen bestätigt (Versteegen et al., 2008).

Gelegentlich sind die Alanin-Aminotransferase (ALT) und die Alkalische Phosphatase (AP) als Ergebnis einer hepatozellulären Schädigung bei Hündinnen mit Pyometra erhöht.

Verursacht wird diese durch die Septikämie und /oder eine verminderte Durchblutung und Hypoxie der Leber (Feldmann und Nelson, 1987). Kaymaz et al. (1997) stellte bei der Untersuchung von 18 an einer Pyometra erkrankten Hündinnen eine deutliche Erhöhung der AST (Asparat-Aminotransferase) Konzentration im Serum fest. Weiterhin stellten sie ALT (Alanin-Aminotransferase) Serumkonzentrationen unterhalb des Referenzbereichs fest. Die Kreatininkonzentrationen im Serum waren bei 30,7% der Hündinnen erhöht. Bei 84,06% der untersuchten Tiere wurde ein Serumalbuminwert unter 4,1 g/dl festgestellt. Bei allen Hündinnen war die Serumkonzentration der Lactatdehydrogenase höher als 143-171 U/l.

Sevelius (1990) konnte anhand der Bestimmung der Alanin-Aminotransferase keine Leberbeteiligung bei Hündinnen mit Pyometra nachweisen. Bei allen in diesem Zusammenhang untersuchten 103 Tieren stellte er ALT-Werte im Referenzbereich fest.

Der Autor geht davon aus, dass eine Erhöhung der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase bei an Pyometra erkrankten Hündinnen in 50-70% der Fälle auftritt.

Erhöhte Alkalische Phosphatase-, Bilirubin- und Cholesterinkonzentrationen können auf eine intrahepatische Cholestase hinweisen (Borresen, 1980; Sevelius et al., 1990). Borresen (1980) und Fransson et al. (1997) nehmen an, dass die erhöhten Alkalische Phosphatase-, Bilirubin- und Cholesterinkonzentrationen eher durch eine intrahepatische Cholestase als durch eine hepatozelluläre Schädigung verursacht werden. Diese Annahme stimmt mit der beobachteten niedrigen Alanin-Aminotransferaseaktivität bei den Hündinnen überein (Fransson et al., 1997; Borresen und Skrede, 1980; De Schepper et al., 1987), die anzeigt, dass keine Nekrose der Hepatozyten vorliegt.

Die Untersuchungen von Leberbiopsien (Borresen, 1980) bestätigten diese Auffassung, da hierbei zwar eine fettige Degeneration, aber keine hepatozelluläre Nekrose gefunden wurde.

Auch Sevelius(1990) konnte bei 43% der von ihm untersuchten Tiere eine Erhöhung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren feststellen. Die Pathogenese dieser Aktivitätssteigerung bei Hündinnen mit Pyometra ist noch nicht vollständig

verstanden. Eine gesteigerte Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase ausgehend vom Lebergewebe findet man häufig bei infektiösen oder entzündlichen Geschehen.

#### **2.2.11.5.4 Urinuntersuchung**

Eine Isosthenurie (spezifische Gewicht zwischen 1008 und 1015) oder Hyposthenurie (spezifisches Gewicht unter 1008) können bei Hündinnen mit Pyometra vorkommen. Auch bei Hündinnen, die keine Azotämie aufweisen, ist die glomeruläre Filtrationsrate in der Regel vermindert, was darauf hindeutet, dass es im Verlauf der Pyometra zu einer Beeinflussung der Nierendurchblutung kommt, auch wenn keine Azotämie festzustellen ist (Verstegen et al., 2008). Eine Toxämie, verursacht durch die E. coli-Endotoxine beeinträchtigt die Rückresorption von Natrium und Chlorid in der Henleschen Schleife. Dies reduziert wiederum die Hypertonizität des Nierenmarks, was die Fähigkeit der Tubuli vermindert, freies Wasser zurückzuressorbieren. Ein vermindertes Ansprechen der Nierentubuli auf das antidiuretische Hormon, verursacht durch eine reversible Schädigung der Nierentubuli durch die E. coli-Toxine, kann ebenfalls für die verminderte renale Konzentrationsfähigkeit verantwortlich sein. Auch durch die im Verlauf einer Pyometra entstehenden Antigen-Antikörperkomplexe kommt es zu einer Schädigung der Nierentubuli. Die durch diese verminderte Konzentrationsfähigkeit der Nieren verursachte Polyurie und nachfolgende Polydipsie führen zu einem renalen medullären Wash-out und beeinträchtigen somit zusätzlich die Fähigkeit der Nieren, Wasser zu resorbieren. Dadurch ist der Urin zunehmend stärker verdünnt.

Wird im Falle des Vorliegens einer Pyometra eine Urinuntersuchung durchgeführt und dabei eine Pyurie, Hämaturie oder Proteinurie festgestellt, könnte dies auf eine begleitende Infektion der Harnwege hinweisen. Der aufgefangene Urin kann aber auch durch den vaginalen Ausfluss verunreinigt sein. Die Zystozentese wird bei einer Hündin mit Verdacht auf eine Pyometra nicht empfohlen, da das Risiko besteht, den infizierten Uterus zu punktieren (Feldmann und Nelson, 1987). Proteinurie ohne Pyurie oder Hämaturie kann bei Vorliegen einer Pyometra ebenfalls häufig festgestellt werden. Eine Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomeruli führt zu einer Glomerulonephropathie, dadurch können Plasmaproteine in das glomeruläre Filtrat gelangen. Nach der Behandlung der Pyometra geht die Proteinurie allmählich zurück.

Sevelius (1990) entnahm bei 52 Hündinnen mit Pyometra intra operationem eine Urinprobe via Zystozentese. Bei 69% dieser Tiere konnte er eine mäßige bis schwere Bakteriurie feststellen. Da eine Kontamination durch den vaginalen Ausfluss aufgrund der Entnahmemethode ausgeschlossen ist, erscheint eine die Pyometra begleitende Harnwegsinfektion wahrscheinlich. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem von Sandholm et al. (1975). Der Autor vermutet, dass eine Infektion des Harnapparates für die Entwicklung einer Pyometra prädisponierend sein könnte.

#### **2.2.11.5.5 Bestimmung der Endotoxinkonzentration im Serum**

Bereits Borresen und Naess überprüften 1977 das Serum von 33 Hündinnen mit Pyometra auf das Vorhandensein von Endotoxinen. 29 der unverdünnten Serumproben zeigten hierbei keine positive Endotoxinreaktion. Nur in vier der Serumproben ließ sich das Vorhandensein von Endotoxinen nachweisen. Zwei davon waren von Hündinnen, bei denen *Proteus vulgaris* aus dem Gebärmutterlumen isoliert werden konnte, bei den anderen beiden wurden hämolytische *E. coli* isoliert. Keines der 21 Kontrollseren gesunder Hündinnen zeigte eine positive Endotoxinreaktion. Fransson et al. (1997) fanden bei den von ihnen untersuchten Hündinnen mit Pyometra keine erhöhten Plasmaendotoxinkonzentrationen. Allerdings waren die Tiere, die in diese Studie miteinbezogen wurden, nur leicht bis mäßig klinisch erkrankt.

Im Gegensatz zu Fransson et al. (1997) konnte Hagman (2004) nachweisen, dass Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, deutlich höhere Plasmaendotoxinwerte haben als gesunde Kontrollhunde. Die mittleren Endotoxinwerte lagen bei 28 pg/ml in der gesunden Kontrollgruppe und bei 49 pg/ml bei den Tieren mit Pyometra. Diese Werte liegen in etwa in derselben Größen-

ordnung wie die, die Okano et al. (1998) in seiner Studie festgestellt hat, sind aber wesentlich geringer (etwa um das 10fache) wie die von Wessels und Wells (1989) gefundenen Werte. Diese Unterschiede hängen vermutlich mit der Studienanordnung und der Fallauswahl zusammen.

Hagman (2004) fand heraus, dass die Endotoxinplasmakonzentration mit der Konzentration eines Metaboliten von PGF<sub>2</sub> $\alpha$  in Bezug steht. Aus diesem Grund könnte die Bestimmung der Prostaglandin-Metaboliten-Konzentration für die Diagnose einer Endotoxämie von Nutzen sein. Der Metabolit ist im Plasma stabiler als das Endotoxin und die Untersuchung ist kostengünstiger als der Endotoxinnachweis. Eine praxistaugliche Methode zur Routinediagnostik muss noch entwickelt werden. Die Höhe der PG-Metabolitenkonzentration ist prognostisch für die Schwere der Erkrankung, da sie im Bezug zur entzündlichen Reaktion des Organismus steht.

## **2.2.12 Differentialdiagnosen**

### **2.2.12.1 Differentialdiagnosen zum Symptom eitriger Scheidenausfluss**

Scheidenausfluss unterschiedlicher Qualität kann infolge von Deckverletzungen, Scheidentumoren mit lokaler Vaginitis der gegenüberliegenden Schleimhautpartien oder durch bakteriell bedingt Vaginitiden auftreten. Mittels einer vaginoskopischen Untersuchung können die verschiedenen möglichen Ursachen meist problemlos erkannt werden (Berchtold, 1997).

### **2.2.12.2 Differentialdiagnosen zu den Symptomen Polydipsie und Polyurie**

Unter Polyurie versteht man eine andauernde, übermäßige Harnproduktion, verbunden mit gehäuft auftretendem Harnabsatz. Die Polydipsie ist definiert als ein gesteigertes Durstempfinden und ein dauernd vermehrter Flüssigkeitskonsum, der 100 ml/kg Körpergewicht pro Tag übersteigt.

In den meisten Fällen ist die Polyurie der auslösende Mechanismus und die Polydipsie die Folge. Das antidiuretische Hormon (ADH) ist der wichtigste Regulator der Flüssigkeitsausscheidung über die Nieren. Durch die Wirkung des antidiuretischen Hormons wird die Wasserausscheidung verringert und der Harn konzentriert. Verschiedene Pathomechanismen können zu einer Polyurie/Polydipsie führen. Von einem zentralen Diabetes insipidus spricht man, wenn zu wenig ADH sezerniert wird. Ein nephrogener Diabetes insipidus entsteht, wenn die ADH-Rezeptoren im distalen Tubulus zerstört werden und ADH seine Wirkung in den Nieren nicht mehr entfalten kann. Endogene oder exogene Glukokortikoide, E. coli-Endotoxine (Pyometra, Harnwegsinfektionen) sind häufige Ursachen eines erworbenen, nephrogenen Diabetes insipidus. Zu einer osmotischen Diurese (übermäßiger renaler Wasserverlust) kommt es durch die Anwesenheit von exogenen (z.B. Mannitol) oder endogenen (z.B. Glucose) niedermolekularen, osmotisch aktiven Substanzen im glomerulären Filtrat.

Die Polyurie/Polydipsie kann allein oder zusammen mit den Symptomen einer zugrunde liegenden Krankheit auftreten. Differentialdiagnostisch kommen mehrere Ursachen in Frage.

Zur differentialdiagnostischen Abklärung sollte deshalb zunächst eine Urinuntersuchung durchgeführt werden. Ein spezifisches Harngewicht über 1030 lässt eine Polyurie/Polydipsie unwahrscheinlich erscheinen. Mit einem Serumchemieprofil können viele Differentialdiagnosen ein- oder ausgeschlossen werden. Eine Azotämie ist hinweisend für eine chronische Insuffizienz der Nieren, eine Hyperglykämie deutet auf einen Diabetes mellitus hin. Hyperkalziämie, Hypokaliämie und Hyperglobulinämie lassen sich in einem Blutchemieprofil ebenfalls feststellen. Eine Hypoalbuminämie und tiefe Harnstoffspiegel können auf eine Leberinsuffizienz hinweisen. Hyperkaliämie und Hyponatriämie kommen bei einem Hypoadrenokortizismus vor. Eine erhöhte Aktivität der Alkalischen Phosphatase und der Alanin-Aminotransferasen sind Hinweise für das Vorliegen eines Hyperadrenokortizismus. Findet sich dagegen im Blutbild eine Neutrophilie mit Linksverschiebung, deutet dies auf einen entzündlichen Prozess wie zum Beispiel eine Pyometra hin (Berchtold, 1997).

### 2.2.12.3 Differentialdiagnosen zum Symptom vergrößerter Uterus

Vor allem bei der geschlossenen Form der Pyometra lässt sich in vielen Fällen palpatorisch, röntgenologisch oder sonographisch ein vergrößerter Uterus feststellen. Differentialdiagnostisch kommen neben einer Pyometra eine Gravidität oder ein Uterustumor in Frage. Eine Gravidität lässt sich röntgenologisch vor der Kalzifizierung der Feten nicht sicher von einer Metropathie abgrenzen (Berchtold, 1997).

### 2.2.13 Therapie

#### 2.2.13.1 Allgemeines zur Therapie der Pyometra

Die Ziele der Behandlung einer Pyometra sind zum einen, den Eiter aus dem Uterus zu entfernen bzw. eine weitere Eiterproduktion zu verhindern, und zum anderen die Quelle des Progesterons zu entfernen. Daneben muss eine normale Funktion der anderen Organsysteme wieder hergestellt werden (Borresen, 1975).

Die Behandlung der offenen sowie der geschlossenen Pyometra kann sowohl konservativ durch die Verabreichung von Medikamenten als auch chirurgisch mittels einer Ovariohysterektomie erfolgen. Beide Behandlungsstrategien haben Vor- und Nachteile.

Letztendlich muss in jedem individuellen Fall einer Pyometra der Hündin von neuem entschieden werden, welches Behandlungsregime für den jeweiligen Fall das Optimale ist.

Laut Bedrica et al. (2004) sollte die Pyometra bei Hunden und Katzen radikal operativ behandelt werden. Auch Fieni (2006) und Versteegen et al. (2008) empfehlen die chirurgische Therapie der Pyometra, vorausgesetzt die Hündin ist narkosefähig und der Besitzer kann den finanziellen Aufwand tragen. Die Ovariohysterektomie ist eine drastische Form der Therapie, die jede spätere Fortpflanzung verhindert. Diese Therapieform ist auch laut Nolte et al. (1991) die Therapie der Wahl beim Endometritis-Pyometra-Komplex. Für Trasch et al. (2006) liegt der große Vorteil der chirurgischen Therapie der Pyometra in der Ausschaltung einer Rezidivgefahr. Nachteilig sehen die Autoren die potentielle Entwicklung kastrationsbedingter Nebenwirkungen, insbesondere der Harninkontinenz bei großwüchsigen Hündinnen.

Auch Berchtold (1997) rät dazu, Hunde, deren Allgemeinbefinden stark beeinträchtigt ist, sofort nach Stabilisierung des Kreislaufs zu ovariohysterektomieren. Lehnt der Besitzer dies ab, etwa weil die Hündin noch zur Zucht eingesetzt werden soll oder weil eine Veranlagung für Kastrationsnebenwirkungen besteht (Entwicklung eines „Babyfells“ bei Hündinnen mit langem, glänzendem Deckhaar, Harninkontinenz bei Hündinnen mit einem Körpergewicht von über 20 kg), ist die konservative Therapie in Erwägung zu ziehen.

In den letzten 10 Jahren konnte die konservative Pyometrathherapie wesentlich verbessert werden. Die erzielten Behandlungsergebnisse sind gut und verbessern sich weiter mit der Verfügbarkeit optimierter Behandlungsprotokolle. In Kombination mit einer effektiven begleitenden Behandlung und einer Überwachung der Hündin während der Therapie ist die vormals bestehende Meinung: „Warte bei einer Pyometra nie bis die Sonne aufgeht“ vollständig überholt.

Die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten wird von verschiedenen Autoren angestrebt. Zum Beispiel haben Versteegen et al. (2008) eine transzervikale endoskopische Katheterisierungstechnik (TECT) entwickelt, um die Pyometra der Hündin zu behandeln (unveröffentlicht).

Auch wurden andere konservative Therapiemethoden versucht, mit dem Ziel, die Plasmaprogesteronkonzentration zu senken. Die Verwendung von Östrogenen, Androgenen, Ergotalkaloiden, Chinin oder Oxytocin in der Behandlung der Pyometra der Hündin ist für gewöhnlich nicht erfolgreich (Spy, 1966; Cowie und Muir, 1957; Ewing et al., 1970).

Eine homöopathische Therapie der Pyometra wird von Daubenmerkl (2002) beschrieben. Ziel der Behandlung ist auch hier die Entleerung der Gebärmutter und die anschließende Ausheilung der

eitrigen Entzündung. Der Autor weist darauf hin, dass eine Operation nicht zu umgehen ist, wenn es innerhalb eines angemessenen Zeitraumes nicht zu einem deutlichen therapeutischen Erfolg kommt. Monopräparate, die nach dem jeweiligen Arzneimittelbild für die Behandlung der Pyometra infrage kommen, sind: Pulsatilla, Sabina, Echinacea, Hepar sulfuris, Hydrastis, Kreosotum, Lachesis, Mercurius solubilis, Pyrogenium und Sepia. Kombinationspräparate, die in Betracht kommen, sind unter anderem Endometrium compositum (Plantavet), Pyrogenium compositum (Plantavet), Metrovetsan (DHU), Echinacea compositum (Heel) und Lachesis compositum (Heel).

Die konservative schulmedizinische Behandlung der Pyometra der Hündin erfolgte bis vor wenigen Jahren meist mittels der Gabe von Prostaglandinen. Aufgrund seiner luteolytischen und uterustonisierenden Eigenschaften wird das Prostaglandin PGF<sub>2α</sub> für die Therapie der offenen Form der Pyometra angewendet (Fieni, 2006). Um die Gefahr ernster Nebenwirkungen zu vermindern, wird die Therapie mit Prostaglandinen nur für junge Hündinnen mit ungestörter Leber-, Nieren- und Herzfunktion empfohlen (Gilbert et al., 1989; Meyers et al., 1986). Der Versuch der medikamentellen Therapie einer geschlossener Pyometra mit Prostaglandinen kann zu einer Ruptur des Uterus führen (Smith, 2006).

Der Autor geht davon aus, dass die Behandlung einer geschlossenen Pyometra mit PGF<sub>2α</sub> kontraindiziert ist, da es zu lebensbedrohenden Komplikationen kommen kann.

Seit einiger Zeit steht der Progesteronantagonist Aglépristone zur Therapie, sowohl der offenen als auch der geschlossenen Form der Pyometra zur Verfügung.

### **2.2.13.2 Die konservative Therapie der Pyometra**

Eine Indikation für die konservative Therapie der Pyometra ist laut Nolte (1991) ausnahmsweise bei wertvollen Zuchthündinnen gegeben, mit dem Ziel, die Pyometra zu heilen und gleichzeitig die Zuchtfähigkeit des Tieres zu erhalten. Es sollte dem Besitzer im Vorfeld der konservativen Therapie klar gemacht werden, dass diese mit therapeutischem Misserfolg und mit einem möglichen Rezidiv verbunden sein kann (Lorenz, 2005).

Obwohl es unter den neuen Therapieansätzen, die in den letzten 10 Jahren zur Behandlung der Pyometra entwickelt wurden, verschiedene Behandlungsprotokolle gibt, haben sie alle die gleichen Ziele. In erster Linie ist dies die Beseitigung der Wirkung des Progesterons. Erreicht wird dies entweder durch Einleitung der Luteolyse oder durch das Verhindern der Bindung von Progesteron an seine Rezeptoren. Weiterhin soll eine Öffnung der Zervix und eine nachfolgende Austreibung des uterinen Sekrets bewirkt werden. Daneben wird durch eine begleitende antibiotische Therapie die Bakterienvermehrung gehemmt. Generell ist bei der Behandlung nach der initialen Stabilisierung des Patienten das vorrangige Ziel die Progesteronwirkung entweder direkt (durch eine Luteolyse) oder indirekt (durch die Blockierung der Progesteronrezeptoren) auszuschalten.

Laut Verstegen et al. (2008) wurden in den letzten 10 Jahren erfolgreiche Behandlungsstrategien entwickelt, die sowohl zur Therapie der offenen als auch der geschlossenen Form der Pyometra eingesetzt werden können. Unter diesen Behandlungsmöglichkeiten stellte sich die wiederholte Gabe von Prostaglandinen in niedriger Dosierung alleine, oder in Kombination mit Dopaminagonisten oder Progesteronrezeptorantagonisten als effektive konservative Behandlungsmöglichkeit heraus.

Andere Verfahren zur konservativen Therapie der Pyometra wie der alleinige lokale oder systemische Einsatz von Antibiotika oder eine Applikation von Alkaloiden, Oxytocin oder Östrogenen zeichnen sich durch schlechte Behandlungserfolge und ein hohes Potential an unerwünschten Nebenwirkungen aus (Trasch et al., 2006). Fukuda (2001) behandelte 25 Hündinnen mit einer Pyometra mit Infusionen, Antibiotika (Gentamicin, Kanamycin, Tetrazyklin, Chloramphenicol, Streptomycin und Penicillin) und mit Prednisolon. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass diese Therapie in keinem der Fälle zum Erfolg führte.

Voraussetzungen für eine konservative Therapie der Pyometra sind laut Berchtold (1997) ein gutes Allgemeinbefinden der Hündin und das Vorliegen der offenen Form der Pyometra. Weiterhin

sollten ultrasonographisch keine Uterinzysten nachweisbar sein. Eine Entleerung des Uterus gelingt zwar auch bei Vorliegen multipler Uterinzysten, jedoch ist wegen der sehr hohen Rezidivgefahr eine konservative Behandlung in diesen Fällen sinnlos.

### **2.2.13.2.1 Therapie mit PGF $2\alpha$**

Prostaglandine erhöhen die Kontraktilität des Endometriums, führen zu einer Dilatation der Zervix und zu Uteruskontraktionen, die ihrerseits zur Austreibung des Exsudats führen. Wiederholte Gaben führen zur Lyse des Gelbkörpers (Gilbert, 1989). Diese Wirkung ist abhängig von der Dosis, dem Verabreichungsweg, der Häufigkeit der Gaben und dem Zeitpunkt der Verabreichung hinsichtlich des Zyklusstands. PGF $2\alpha$  scheint im späten Metöstrus luteolytisch zu wirken, nicht jedoch im frühen Metöstrus. Die Luteolyse führt zu einer verminderten Plasmaprogesteronkonzentration im Serum und damit nachfolgend zu einer verringerten Stimulation der endometrialen Proliferation und Drüsensekretion (Feldmann und Nelson, 1999).

Vor der Entscheidung, eine konservative Behandlung der Pyometra mit Prostaglandinen durchzuführen, sollte man die Umstände des jeweiligen Falles genau prüfen. Neben dem Alter der Hündin und dem Wunsch des Besitzers, die Fortpflanzungsfähigkeit seines Tieres zu erhalten, sollte man die Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose und den Zustand der Zervix berücksichtigen. Bei Hündinnen, die älter sind als sechs Jahre und bei solchen, mit denen der Besitzer nicht züchten möchte, ist von einer Therapie mit Prostaglandinen abzuraten. Tiere mit Herz- und/oder Lungenerkrankungen sind ebenfalls von der Behandlung auszuschließen. Nachdem eine klinische Antwort auf die PGF $2\alpha$ -Therapie in den ersten 48 Stunden nach der Applikation nicht zu erwarten ist, ist dieses Medikament nicht dazu geeignet, es Hündinnen mit einer Pyometra zu verabreichen, die bereits schwer klinisch erkrankt sind. Nelson und Feldmann (1999) gehen, obwohl nur wenige Erfahrungswerte verfügbar sind, davon aus, dass die Nebenwirkungen, die die Prostaglandintherapie mit sich bringt, die Morbidität und Mortalität bei klinisch erkrankten Hündinnen erhöhen.

Eine Anwendung bei Tieren mit geschlossener Zervix darf, wenn überhaupt, nur unter größter Vorsicht erfolgen. Eine Dilatation der Zervix kann ausbleiben und dazu führen, dass der Uterusinhalt über die Eileiter bzw. nach einer Uterusruptur in die Bauchhöhle gelangt und dort zu einer Peritonitis führt.

Gabor et al. (1999) überprüften in ihrer Studie, ob die intravaginale Verabreichung von PGF $2\alpha$  für die Behandlung der Pyometra der Hündin wirkungsvoll ist. 17 Hündinnen mit Pyometra bzw. Metritis wurden ein- bzw. zweimal täglich 0,3 ml/kg (150 mg/kg) PGF $2\alpha$  intravaginal verabreicht. Die Hündinnen erhielten daneben noch Amoxicillin (15 mg/kg alle 48 Stunden) oder Gentamicin (4 mg/kg alle 24 Stunden) als intramuskuläre Injektion. 15 Hündinnen konnten durch die intravaginale Gabe von PGF $2\alpha$  und die begleitende antibiotische Therapie erfolgreich behandelt werden. Der Behandlungserfolg wurde anhand des Sistierens des vaginalen Ausflusses, des Rückgangs der uterinen Flüssigkeit und des allgemeinen Gesundheitszustandes des jeweiligen Tieres beurteilt. Zwei Hündinnen mit Pyometra zeigten trotz der medikamentellen Behandlung eine klinische Verschlechterung und wurden aus diesem Grund ovariohysterektomiert. Während der Behandlung mit PGF $2\alpha$  wurden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet. Während eines Zeitraumes von 12 Monaten nach der initialen Behandlung konnte bei keiner der Hündinnen ein Rezidiv festgestellt werden. Obwohl diese Studie an einer relativ kleinen Anzahl Tieren durchgeführt wurde, kommen die Autoren aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse zu dem Schluss, dass die Behandlung der Pyometra bzw. der Metritis mit intravaginal verabreichtem PGF $2\alpha$  wirkungsvoll ist.

Meyers-Wallen et al. (1986) untersuchten das unmittelbare Ergebnis und das Langzeitergebnis einer PGF $2\alpha$ -Therapie der caninen Pyometra bei 10 Hündinnen.

Es wurde Dinoprost® in einer Dosierung von 0,25 mg bzw. 0,5 mg/kg Körpergewicht 1 x täglich über einen Zeitraum von drei Tagen gegeben. Die Hündinnen wurden in dem auf die Behandlung folgenden Östrus gedeckt und über einen Mindestzeitraum von einem Jahr beobachtet. Vier der

Tiere hatten innerhalb dieses Zeitraumes einen Wurf Welpen. Ebenfalls vier der Hündinnen (40%) erlitten innerhalb dieses Jahres ein Rezidiv und nach einer weiteren Therapie mit Prostaglandinen erneut einen Rückfall. Von den restlichen Tieren hatten drei weitere in den der Therapie folgenden 27 Monaten einen Rückfall, was in dieser Studie zu einer gesamten Rückfallquote von 77% führt. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass nach der Behandlung einer Pyometra mit Prostaglandinen eine subklinische Form der Erkrankung bestehen bleibt, die im nächsten Metöstrus zu einem Rezidiv führt.

Bei Hündinnen mit einer günstigen kurzfristigen Reaktion auf die Therapie scheint es vorteilhaft zu sein, die Tiere im folgenden Östrus zu decken.

Nelson et al. (1982) behandelten 17 Hündinnen mit Pyometra mit PGF<sub>2</sub>α. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde gemessen am Sistieren des vaginalen Ausflusses, an der Reduzierung des Uterusdurchmessers, am Rückgang der Plasmaprogesteronkonzentration und an der Normalisierung des Leukogramms. Insgesamt konnten im Verlauf dieser Studie 12 Tiere erfolgreich behandelt werden, 13 davon kamen anschließend in den Östrus. Von diesen 13 Hunden wurden 11 belegt, 9 davon wurden trächtig. Bei zwei Tieren trat innerhalb von sechs Wochen nach dem der Behandlung folgenden Östrus erneut eine Pyometra auf. Von vier Hündinnen mit geschlossener Zervix sprach eine nicht auf die Behandlung an. Zwei der Tiere mit geschlossener Zervix wurden kurz nach Einleitung der konservativen Therapie ovariohysterektomiert. Die Autoren konnten bei den behandelten Hündinnen verschiedene Reaktionen auf die subkutane Injektion von PGF<sub>2</sub>α beobachten. Ruhelosigkeit, Hypersalivation und Hecheln traten auf. Diese Reaktionen verschwanden innerhalb von 20 Minuten nach der Injektion. Die Häufigkeit und Schwere dieser Nebenwirkungen waren abhängig von der Dosis und waren nach der vierten bis fünften Injektion minimal oder nicht mehr festzustellen. Sprach die Behandlung an, veränderte sich der Ausfluss von eitrig zu serös, bevor er sistierte. Als Behandlungsschema wählten die Autoren 0,1 mg/kg Körpergewicht oder 0,25 mg/kg Körpergewicht oder 0,5 mg/kg Körpergewicht PGF<sub>2</sub>α pro Tag. Die Injektionen wurden so lange fortgesetzt, bis der vaginale Ausfluss sistierte.

Alle Hunde erhielten von den Autoren ausschließlich PGF<sub>2</sub>α. Antibiotika, die im Vorfeld vom Haustierarzt verschrieben wurden, wurden abgesetzt. Da die Autoren 14 von insgesamt 27 Hündinnen mit Pyometra erfolgreich durch die mehrmalige subkutane Injektion von PGF<sub>2</sub>α behandeln konnten, sehen sie in dieser Therapie eine echte Alternative zur chirurgischen Intervention. Das Ansprechen auf die Behandlung war unabhängig von der Dosierung von PGF<sub>2</sub>α. Die anfänglichen Ergebnisse der Behandlung waren bei den Hündinnen mit geschlossener Zervix nicht so beeindruckend wie bei denen mit offener Zervix. Letztere reagierten ausnahmslos positiv auf die Behandlung, und 9 von den 11 Hündinnen mit offener Zervix benötigten lediglich eine Behandlungsserie. Nur eine von vier Hündinnen mit geschlossener Zervix reagierte zufriedenstellend auf die Therapie.

Bei der Erwägung, eine Pyometra mit PGF<sub>2</sub>α Injektionen zu behandeln, sollte man das Alter der Hündin, das mögliche Zuchtvorhaben des Besitzers, die Schwere der Erkrankung, die An- bzw. Abwesenheit einer weiteren Erkrankung und den Öffnungsgrad der Zervix berücksichtigen. Gleichzeitig vorliegende Erkrankungen wie zum Beispiel eine kongestive Herzinsuffizienz können das Narkoserisiko unter Umständen extrem steigern, so dass in solchen Fällen an die PGF<sub>2</sub>α-Therapie als mögliche Alternative gedacht werden sollte.

Die Gabe von Östrogenen im Vorfeld der PGF<sub>2</sub>α-Therapie mit dem Zweck, eine Dilatation der Zervix zu erreichen, wird von Feldmann und Nelson (1987) nicht empfohlen, da Östrogene die Wirkung des Progesterons auf den Uterus noch verstärken.

Dagegen sollte ein Breitspektrumantibiotikum parallel zur PGF<sub>2</sub>α-Therapie auf jeden Fall für mindestens sieben Tage eingesetzt werden. Optimalerweise sollte die Hündin für die Dauer der Injektionsserie stationär aufgenommen werden und unter Beobachtung stehen, um unerwünschte Nebenwirkungen sofort behandeln zu können.

Im Jahre 1987 führten Feldmann und Nelson eine weitere Untersuchung zur PGF<sub>2</sub>α-Therapie der Pyometra durch. Insgesamt wurden 60 Hündinnen untersucht.

Die Tiere erhielten zunächst für fünf Tage 0,25 mg/kg Körpergewicht PGF<sub>2</sub>α subkutan injiziert. In 35 Fällen konnte eine erfolgreiche Behandlung mit jeweils nur einer Behandlungsserie erreicht werden. 17 Tiere benötigten eine zweite Injektionsserie von fünf Tagen Dauer und nur bei einer Hündin waren drei Behandlungsserien bis zum Therapieerfolg notwendig. 10 Hündinnen konnten nicht erfolgreich behandelt werden. Wie in ihrer vorangegangenen Untersuchung stellten die Autoren verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen nach der PGF<sub>2</sub>α-Injektion fest. Neben Ruhelosigkeit, Umherwandern, Speicheln, Hecheln und abdominalem Schmerz konnten Tachykardie, Fieber und Erbrechen beobachtet werden. Diese Reaktionen traten etwa 5-60 Minuten nach der Injektion auf und hielten ca. 20 Minuten an. Im Verlauf der Behandlung nahmen die Nebenwirkungen nach den Injektionen ab. Die Autoren fanden ebenfalls heraus, dass es vorteilhaft ist, nach der Injektion mit der Hündin etwa 20 bis 40 Minuten spazieren zu gehen. Dadurch kann das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen reduziert werden.

Weiterhin empfehlen Feldmann und Nelson (1987) dringend, die mit PGF<sub>2</sub>α erfolgreich behandelten Hündinnen in der nächsten Läufigkeit zu belegen. Als Gründe hierfür werden angegeben, dass ein Pyometrarezidiv theoretisch immer möglich ist und man versuchen sollte, so früh wie möglich einen Wurf von der Hündin zu erhalten. Desweiteren scheint der trüchtige Uterus weniger empfänglich für eine bakterielle Infektion zu sein. Außerdem bietet es keinen Vorteil, einen Zyklus nach einer erfolgreichen Pyometrabehandlung verstreichen zu lassen, bevor man die Hündin bedecken lässt.

Im Rahmen des Monitorings vor, während und nach der Behandlung empfehlen die Autoren eine Röntgen-bzw. Ultraschalluntersuchung vor und zwei bis drei Tage nach der Therapie sowie die Anfertigung eines Blutbildes täglich oder alle zwei Tage. Etwa drei Tage nach Behandlungsbeginn sollten sich die Leukozytenwerte allmählich normalisieren und das Allgemeinbefinden sollte sich zunehmend verbessern.

Bei der Behandlung mit PGF<sub>2</sub>α kommt es nicht immer zu einer deutlichen Zunahme des Vaginalausflusses. Die Antwort des Uterus auf das Prostaglandin scheint langsam und fortschreitend zu sein und über Tage bis Wochen abzulaufen. Der Uterusdurchmesser verändert sich nur langsam, es kommt zu einer langsamen Austreibung des Uterusinhalts.

Beobachtet man unter der Therapie mit PGF<sub>2</sub>α keinen vaginalen Ausfluss, so sollte man untersuchen, ob es bei geschlossener Zervix zu einer Ruptur des Uterus und einem Austritt des eitrigen Uterusinhalts in die Bauchhöhle gekommen ist. Diesen Verdacht sollte man in jedem Fall durch wiederholte klinische Untersuchungen und Ultraschalluntersuchungen überprüfen, auch wenn bei keiner der 192 von Feldmann und Nelson (2002) behandelten Hündinnen eine Peritonitis auftrat.

Die bedenklichste Reaktion auf die Injektion von PGF<sub>2</sub>α, die von den Autoren beobachtet werden konnte, war die Entwicklung eines schockähnlichen Zustands. In den 192 Fällen wurde eine derartige Reaktion bei zwei Hündinnen beobachtet, die sich dann innerhalb von 45 Minuten nach intravenöser Flüssigkeitssubstitution wieder erholten. Lein et al. (1989) berichteten, dass eine vorhergehende Gabe von Atropin die Nebenwirkungen der Prostaglandinjektion verringern kann.

Die Behandlung von Hündinnen mit einer geschlossenen Pyometra mit PGF<sub>2</sub>α ist nicht so erfolgreich wie die Behandlung der offenen Form. Von Feldmann und Nelson (2002) wurden in ihrer Untersuchung weniger Hunde mit einer geschlossenen Form der Pyometra behandelt, da diese Form der Erkrankung im Patientengut der Autoren weniger häufig vorkam und diese Hunde meist so schwer erkrankt waren, dass zu einer sofortigen Ovariohysterektomie geraten werden musste. Insgesamt wurden 56 Hündinnen mit geschlossener Pyometra von den Autoren mit PGF<sub>2</sub>α behandelt. Nur bei 16 Tieren zeigte sich ein Behandlungserfolg.

Das Nichtansprechen auf die PGF<sub>2</sub>α-Therapie liegt vermutlich an einer fehlenden Dilatation der Zervix, somit kann sich das eitrige Sekret aus dem Uterus nicht entleeren.

Die Autoren gehen davon aus, dass, sobald eine sichere Methode entwickelt ist, eine Öffnung der Zervix herbeizuführen, die Therapie mit PGF<sub>2</sub>α auch bei der geschlossenen Form der Pyometra einsetzbar ist.

Versucht man die Therapie einer geschlossenen Pyometra mit PGF<sub>2</sub>α, so ist es zwingend

notwendig, die Tiere streng zu überwachen. Die Autoren konnten beobachten, dass die klinischen Symptome häufig über Wochen bestehen bleiben, ohne sich zu verbessern oder zu verschlechtern.

Da man nach der konservativen Behandlung einer Pyometra prinzipiell immer mit einem Rezidiv rechnen muss, sollte die Hündin kastriert werden, sobald sie so viele Würfe hatte, wie der Besitzer sich vorstellt (Feldmann und Nelson, 2002).

Smith (2006) weist darauf hin, dass Prostaglandine niemals durch den Besitzer verabreicht werden sollten, aufgrund ihres Potentials asthmatische Anfälle und im Falle einer Schwangerschaft einen Abort auszulösen.

### **2.2.13.2 Therapie mit Progesteronrezeptorblockern**

Mit der Einführung des Progesteronrezeptorblockers Aglépristone steht seit 2004 der Veterinärmedizin ein neues Therapeutikum zur konservativen Behandlung der Pyometra der Hündin zur Verfügung. Das den Wirkstoff Aglépristone enthaltende Tierarzneimittel Alizin® (Virbac, Bad Odesloe) ist für den Graviditätsabbruch bis zum 35. Tag der Trächtigkeit für die Hündin zugelassen. Eine darüber hinausgehende Anwendung lässt das Arzneimittelgesetz aufgrund der Möglichkeit der Umwidmung zu. In einem solchen Fall ist von tierärztlicher Seite jedoch ein äußerst sorgfältiges und mit der entsprechenden Aufklärung verbundenes Verhalten notwendig (Hoffmann und Schuler, 2006).

Der erfolgreiche Einsatz des Medikaments gelang neben der Behandlung der caninen und felines Pyometra (Hecker et al., 2000; Hoffmann et al., 2000) auch bei der Nidationsverhütung (Hubler und Arnold, 2000), der Abortinduktion (Blendinger et al., 1995), bei der Therapie der felines Fibroadenomatose (Wehrend et al., 2001) und in der Geburtseinleitung. Um die Effizienz von Progesteronrezeptorblockern in der Behandlung der caninen Pyometra beurteilen zu können, ist es notwendig, die Heilungs- und Rezidivrate nach einer derartigen Therapie zu untersuchen.

Geht man davon aus, dass Progesteron eine wichtige Rolle für die Entwicklung der Pyometra spielt, kann ein Antiprogesteron wie Aglépristone in der Behandlung der caninen Pyometra von Nutzen sein. Von Fieni et al. (1996), Galac et al. (2000) und Fieni et al. (2001) wurde bereits gezeigt, dass Aglépristone wirksam die biologische Aktivität des Progesterons während der Trächtigkeit unterdrückt und die Trächtigkeit damit unterbricht bzw. die Geburt einleitet. Unter der Behandlung mit Aglépristone kommt es zur Öffnung der Zervix.

Progesteronantagonisten wie Mifepristone oder Aglépristone binden an die Progesteronrezeptoren und blockieren sie damit vollständig. Sie verhindern so die Bindung von Progesteron an seine Rezeptoren und damit die Entfaltung seiner biologischen Wirkung auf zellulärer Ebene. Aglépristone wird dabei stärker gebunden als das natürliche Hormon, so dass in einer Konkurrenzsituation beider Wirkstoffe der Progesteronrezeptorblocker (Aglépristone) dem Gestagen (Progesteron) überlegen ist. Aglépristone übt dabei selbst keine hormonelle Wirkung aus. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, alle Funktionen, welche durch Progesteron beeinflusst oder gesteuert werden, durch die Gabe des Progesteronrezeptorblockers Aglépristone zu modulieren bzw. auszuschalten.

Dafür ist es von Bedeutung einen Wirkstoffspiegel zu erreichen, der alle Progesteronrezeptoren absättigt. Die ist durch eine zweimalige Applikation von 10 mg/kg Körpergewicht im Abstand von exakt 24 Stunden über einen Zeitraum von sechs Tagen gewährleistet. Eine Unterdosierung oder eine Fehlapplikation, bei der ein Teil des Medikaments nicht verabreicht wird, führt zu keiner ausreichenden Blockade der Progesteronrezeptoren. Auf der anderen Seite ist es nicht sinnvoll, vor dem Ablauf von sechs Tagen nach der zweiten Applikation erneut Aglépristone zu verabreichen. Bleibt der gewünschte Effekt in diesem Zeitraum bei korrekter Dosierung aus, ist an eine andere Ursache als eine mangelhafte Ausschaltung der Progesteronwirkung zu denken.

Vor jedem Einsatz von Antigestagenen muss hinterfragt werden, ob sich die Hündin in einem Stadium des Reproduktionszyklus befindet, in dem die Progesteronwerte über dem Basalniveau liegen. Dies ist im Metöstrus und während der Trächtigkeit der Fall. Es ist dann keine Wirkung zu

erwarten, wenn bei der betroffenen Hündin nur basale Progesteronwerte vorliegen (Wehrend et al., 2005). Es wird daher von den Autoren empfohlen, vor Beginn der Behandlung zu überprüfen, ob die Progesteronwerte der Hündin über dem Basalniveau liegen (z.B. mittels semiquantitativer Schnelltests).

Hinsichtlich der Fähigkeit von Progesteronrezeptorblockern Uteruskontraktionen auszulösen, bestehen noch immer unterschiedliche Meinungen. Nach den Erfahrungen von Verstegen et al. (2008) waren die Uteruskontraktionen, die durch die Wirkung der Progesteronrezeptorblocker ausgelöst wurden, nicht deutlich genug, um eine ausreichende Entleerung des Uterusinhalts zu bewirken.

Wehrend et al. (2005) betonen, dass der Einsatz von Aglépristone nicht von einer umfangreichen Diagnostik und einer therapiebegleitenden Überwachung entbindet.

Dies gilt vor allem für das Krankheitsbild der Pyometra, bei der unter anderem auf eine potentielle Störung der Nierenfunktion geachtet werden muss.

Bei Vorliegen von endokrin aktiven Ovarialzysten ist nicht mit einer nachhaltig erfolgreichen konservativen Therapie einer Gebärmuttervereiterung zu rechnen, wie Hoffmann et al. (2000) und Trasch et al. (2003) betonen. Betroffene Hündinnen weisen eine hohe Rezidivrate auf. So müssen Ovarialzysten vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden, wenn ein langfristiger Behandlungserfolg angestrebt wird.

Ziel einer Untersuchung von Trasch (2006) war es, die kurz-, mittel- und langfristigen Heilungserfolge sowie die Rezidivrate nach einer konservativen Pyometratherapie aufzuzeigen. Zu diesem Zweck wurden 52, an Pyometra erkrankte und mit Progesteronrezeptorblockern behandelte Hündinnen untersucht. Bei 48 Tieren konnte eine Entleerung des Uterus innerhalb der ersten drei Wochen nach Therapiebeginn erreicht werden. Im Verlauf der nächsten drei Monate war bei vier Hündinnen ein Rezidiv festzustellen. Bei insgesamt 37 Tieren gelang eine Kontrolle über die folgenden 12 Monate, sieben dieser Tiere zeigten innerhalb eines Jahres eine erneute Füllung der Gebärmutter. Die bei den betroffenen Hündinnen durchgeführte Ovariohysterektomie bestätigte den Verdacht einer ursächlichen Beteiligung von Ovarialzysten an einer Rezidiventstehung. Hieraus resultiert die Forderung nach dem diagnostischen Ausschluss eines Ovarialzystensyndroms vor Beginn einer konservativen Therapie der Pyometra mit Progesteronrezeptorblockern, um mögliche Rezidivfälle zu vermeiden. Als Kriterium für die Aufnahme der Hündinnen in die Studie von Trasch (2006) galt eine sonographisch nachweisbare Füllung der Gebärmutter.

Es wurden insgesamt 52 an Pyometra erkrankte Hündinnen mit Antigestagenen behandelt. Zur Anwendung kam ein Behandlungsprotokoll, das eine subkutane Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht am Tag der Erstvorstellung, sowie 24 Stunden und sieben Tage später vorsah. Alle Hunde wurden aufgrund einer Leukozytose und /oder Erhöhung der Körperinnentemperatur über mindestens sieben Tage unter antibiotischen Schutz gestellt.

Zum Einsatz kam Amoxicillin kombiniert mit Clavulansäure (Synulox®, Pfizer, Karlsruhe) oder Enrofloxacin (Baytril®, Bayer, Leverkusen), entsprechend der Angaben der Hersteller.

Bereits Breikopf et al. (1997) und Fieni et al. (1999) veröffentlichten Untersuchungen zum Einsatz von Aglépristone in der Behandlung der Pyometra der Hündin. Fieni et al. (1999) behandelten fünf Hündinnen mit Pyometra einmal pro Tag mit 10 mg/kg Aglépristone. Zwei dieser Tiere entwickelten eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und mussten ovariohysterektomiert werden. Eine Hündin zeigte unter der Therapie keine Besserung und wurde aus diesem Grund ebenfalls ovariohysterektomiert. Zwei der Tiere erholten sich nach der Behandlung mit Aglépristone vollständig.

In einer weiteren Untersuchung von Fieni (2006) sollte die Wirksamkeit und Zuverlässigkeit der Metritis-bzw. Pyometrabehandlung mit Aglépristone genauer untersucht werden. Hündinnen mit verschiedenen Formen einer uterinen Infektion wurde Aglépristone verabreicht und mit einer kombinierten Therapie mit Aglépristone und niedrig dosiertem Cloprostenol verglichen.

Die letztere Behandlungsstrategie verfolgt den Zweck, die Therapieergebnisse zu verbessern und die Genesung zu beschleunigen. Es wurden insgesamt 15 Hündinnen mit Metritis und 52

Hündinnen mit Pyometra in diese Untersuchung einbezogen. Alle Tiere erhielten 10 mg/ kg Körpergewicht Aglépristone (Alizine®, Virbac, Frankreich) einmal täglich an Tag eins, zwei und acht. Es wurden 17 Tiere mit offener und 35 Tiere mit geschlossener Pyometra behandelt. Jeweils zwei Drittel der Hündinnen dieser beiden Gruppen erhielten einmal täglich von Tag drei bis sieben 1 ug/kg Körpergewicht Cloprostenol (Estrumate®, Schering-Plough, Frankreich). Die klinischen Kriterien der Wirksamkeit der Therapie waren die Wiederherstellung eines ungestörten Allgemeinbefindens, der Rückgang des Uterusdurchmessers und das Fehlen von vaginalem Ausfluss.

Die Autoren konnten festhalten, dass 90 Tage nach Behandlungsbeginn 54 der 67 Hündinnen durch die Therapie mit Aglépristone geheilt waren. Die Wirksamkeit der Behandlung hing in dieser Untersuchung nicht davon ab, ob die Zervix offen oder geschlossen ist. Bei den Hündinnen mit Pyometra führte die Verabreichung von Aglépristone zu einer Veränderung des Scheidenausflusses von eitrig über mukös zu schließlich seröser Qualität. Gleichzeitig nahm unter der Therapie die Menge des Sekrets ab. Bei den Tieren, die an der geschlossenen Form der Pyometra erkrankt waren, öffnete sich die Zervix in allen 18 Fällen nach den ersten beiden Aglépristone Injektionen, also innerhalb der ersten 48 Stunden.

Aus diesem Grund ist die Verwendung von Aglépristone auch von besonderem Interesse für die Behandlung der geschlossenen Form der Pyometra, da es die Öffnung der Zervix einleitet. Die folgende Entleerung des eitrigen Uterusinhaltes geht mit einer Verbesserung des Allgemeinbefindens der behandelten Hündin einher.

Die zusätzliche Behandlung mit Cloprostenol von Tag drei bis Tag sieben verbesserte das gesamte Therapieergebnis insofern, als dass von den 32 zusätzlich mit Cloprostenol behandelten Hündinnen an Tag 90 insgesamt 27 Tiere geheilt waren. Dagegen waren von den 20 Hündinnen, die eine alleinige Aglépristone Behandlung erhielten, an Tag 90 nur 12 geheilt.

Hoffmann et al. (2000) setzten in ihrer Studie den Progesteronrezeptorblocker Aglépristone zur konservativen Behandlung der Pyometra bei 31 Hündinnen ein. Die Tiere erhielten jeweils 10 mg/ kg Körpergewicht Aglépristone an den Tagen 1,2 und 7, eine der Hündinnen zusätzlich noch an Tag 14. Alle Tiere wiesen zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Leukozytenzahl sowie eine erhöhte Körpertemperatur auf, weshalb zusätzlich ein Antibiotikum verabreicht wurde.

Die Therapie erwies sich bei den Hündinnen mit Progesteronausgangswerten von über 3,2 mmol/l und ungestörter Ovarfunktion als wirksam. Von den 21 erfolgreich therapierten Tieren zeigte eine Hündin innerhalb der Langzeitüberwachung von im Mittel 14 Monaten ein Rezidiv. Bei den übrigen Tieren verliefen die nachfolgenden Läufigkeiten komplikationslos, zwei der Hündinnen konnten erfolgreich belegt werden.

Im Gegensatz dazu konnten diejenigen Hündinnen, die zu Beginn der Behandlung einen Progesteronwert von unter 3,2 mmol/l aufwiesen- mit einer Ausnahme- keiner Heilung zugeführt werden. Vier Tiere, die trotz eines ausreichend hohen Progesteronwerts nicht erfolgreich therapiert werden konnten, wiesen Ovarialzysten auf.

Daraus ergibt sich für die konservative Behandlung der Pyometra der Hündin mit dem Progesteronblocker Aglépristone, dass sich die zu behandelnden Hündinnen im Metöstrus befinden bzw. einen Progesteronwert von über 3,2 mmol/l aufweisen müssen. Daneben müssen ovarielle Dysfunktionen im Vorfeld möglichst ausgeschlossen werden, um einen langfristigen Therapieerfolg zu sichern.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Ovariohysterektomie nicht länger die einzige Behandlungsmöglichkeit für die geschlossene Form der Pyometra ist.

Die medikamentelle Behandlung kann auch vor einer geplanten Ovariohysterektomie eingesetzt werden, um den Allgemeinzustand der Hündin zu verbessern und damit das Narkoserisiko zu senken.

Im Vergleich zu den Prostaglandinen, die alternativ zu Progesteronrezeptorblockern für die Behandlung der Pyometra eingesetzt werden können, ist die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Progesteronrezeptorblockern sehr gering und nicht mit

einer nachhaltigen Störung des Allgemeinbefindens des betroffenen Tieres verbunden (Georgiev und Wehrend, 2006).

Laut Georgiev und Wehrend (2006) und Hubler und Arnold (2000) handelt es sich bei der am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkung um das Auftreten von Juckreiz an der Injektionsstelle. Dies lässt sich jedoch vermeiden, indem man das Injektionsvolumen pro Injektionsstelle in Abhängigkeit von der Größe des Hundes auf 2-4 ml begrenzt. Als weitere Nebenwirkungen sind von Hubler und Arnold (2000) das Auftreten von Müdigkeit, reduziertem Appetit oder auch vermehrter Futteraufnahme beschrieben.

Das Auftreten von vaginalem Ausfluss in Zusammenhang mit einer Aborteinleitung oder Pyometrabehandlung stellt eine gewünschte Wirkung des Medikaments dar und darf nicht als unerwünschte Nebenwirkung gewertet werden.

Laut Wehrend et al. (2005) sind Nebenwirkungen wie Inappetenz, leichte Apathie, Nervosität, Durchfall oder Erbrechen in Einzelfällen beschrieben, konnten aber in der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Anrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, in der das Präparat seit 1998 regelmässig eingesetzt wird, nicht beobachtet werden.

### **2.2.13.2.3 Therapie mit Cabergoline**

Cabergoline ist ein starker Dopaminantagonist, der erfolgreich in der Behandlung der Pyometra alleine, oder in Kombination mit anderen Medikamenten, eingesetzt wird (Pan et al. 2000). Die Kombination von Dopaminantagonisten und Prostaglandinen hat einen synergistischen Effekt hinsichtlich der Auslösung der Luteolyse (Onclin und Verstegen, 1999). Die Dosierung der Prostaglandine kann somit reduziert werden. Dadurch lassen sich auch die Nebenwirkungen der Prostaglandingabe verringern.

Corrada et al. (2006) führten eine Untersuchung zur Einsatzmöglichkeit von Cabergoline (Galastop®) in der Therapie der caninen Pyometra durch. Insgesamt wurden 29 Hündinnen, von denen 14 an einer Pyometra und 15 an einer Endometritis erkrankt waren, behandelt. Allen Tieren waren das Vorliegen von Scheidenausfluss und eine offene Zervix gemeinsam. Die Tiere wurden für einen Zeitraum von sieben Tagen jeweils einmal täglich mit 5 µg/kg Körpergewicht Cabergoline (Galastop®) per os und 1 µg/kg Körpergewicht Cloprostenol (Estrumate®) behandelt. Kriterien für den Behandlungserfolg waren für die Autoren das Vorliegen eines physiologischen Uterusdurchmessers ohne den Hinweis auf intraluminalen Flüssigkeit und das Verschwinden der klinischen Symptome. Die klinischen Beschwerden klangen unter der oben genannten Behandlung an dem zweiten Behandlungstag ab. Der Durchmesser der Uterushörner verringerte sich ab dem dritten Tag der Behandlung und erreichte nach zwei Wochen wieder einen physiologischen Zustand. Von den 14 Fällen von Pyometra konnten insgesamt 13 Tiere erfolgreich behandelt werden, eine Hündin sprach nicht auf die Therapie an. Von den 15 Hündinnen mit Endometritis konnten 11 Tiere erfolgreich behandelt werden. England et al. (2007) behandelten in ihrer Studie 22 Hündinnen mit spontan aufgetretener, mittels einer sonographischen Untersuchung diagnostizierten Pyometra, mit einer Kombination aus Cabergoline (5 µg/kg Körpergewicht, einmal täglich), Cloprostenol (5 µg/kg Körpergewicht, alle drei Tage) und potentierten Sulfonamiden zweimal täglich. Sowohl die Hündinnen mit einer geschlossenen als auch die Hündinnen mit einer offenen Pyometra zeigten eine schnelle klinische Besserung, verbunden mit einem Abfall des Plasmaprogesteronwertes, einer Zunahme des vaginalen Ausflusses und einem Rückgang des Uterusdurchmessers. Bei einer Nachuntersuchung vier Wochen nach Abschluss der Behandlung zeigte keine der 21 mit Erfolg behandelten Hündinnen klinische Symptome einer Erkrankung oder Flüssigkeit im Uteruslumen.

Aus dieser Untersuchung geht hervor, dass das hier angewandte Behandlungsregime nicht nur für Hündinnen, die noch zur Zucht eingesetzt werden sollen, sondern auch für jene Tiere, bei denen ein erhöhtes Narkoserisiko besteht, vorteilhaft sein kann, um ihren Zustand vor der bevorstehenden Operation zu stabilisieren.

Die Trächtigkeitsrate, die nach der Behandlung erreicht wurde, war niedriger als die

durchschnittliche Trächtigkeitsrate gesunder Tiere (England, 1992). Daneben war die Wurfgrösse geringer als die des von Robinson (1972) beschriebenen Rassedurchschnitts.

### **2.2.13.3 Die operative Therapie der Pyometra**

Die operative Therapie wird für die Behandlung der caninen Pyometra von einigen Autoren als die Therapiemethode der Wahl angesehen (Feldmann und Nelson, 1987; Ewald, 1961; Fazale et al., 1995) und ist in 83 bis 100% der Fälle erfolgreich.

Bei einer Pyometra wird als chirurgische Therapie eine Ovariohysterektomie durchgeführt, das heisst, die Ovarien und der Uterus werden vollständig entfernt.

Es sollten in jedem Fall im Vorfeld der Ovariohysterektomie die Serum-Elektrolyte, der Säure-Basen-Haushalt, der Herzrhythmus und der Flüssigkeitshaushalt des Tieres überprüft werden. Idealerweise sollte, falls nötig, eine präoperative Stabilisierung des Patienten erfolgen. Dies ist jedoch nicht in allen Fällen möglich und man sollte die Operation grundsätzlich nicht länger als unbedingt notwendig hinauszögern, da eine Septikämie, die häufig für die Schwere der Erkrankung verantwortlich ist, vom infizierten Uterus ausgeht und letztendlich nur durch die Entfernung des Organs behoben werden kann (Feldmann und Nelson, 1987).

Bartoskova et al. (2007) untersuchten, ob eine Ovariohysterektomie, kombiniert mit einer antibiotischen Therapie, zu einer Normalisierung veränderter hämatologischer und immunologischer Werte führt. Untersucht wurden 13 Hündinnen mit Pyometra sieben Tage vor und sieben Tage nach der Ovariohysterektomie. Es wurde ein Differentialblutbild angefertigt, sowie die Serum-Immunglobuline, die Lysozyme und die zirkulierenden Immunkomplexe bestimmt. Die bei den Hündinnen in dieser Studie am deutlichsten veränderten Werte fanden sich im Differentialblutbild. Es lag häufig eine Leukozytose oder aber eine Leukopenie sowie eine Hemmung der Lymphozytenantwort vor. In allen Fällen konnte sieben Tage nach der Operation eine Normalisierung der Werte festgestellt werden. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine immunstimulierende Therapie nicht notwendig ist, um eine Normalisierung der veränderten Werte herbeizuführen. Die Entfernung des infizierten Uterus führt alleine zu einer drastischen Verbesserung der Werte.

Neben der Ovariohysterektomie sind noch andere operative Methoden zur Therapie der Pyometra der Hündin in der Literatur beschrieben. Vasseur und Feldmann (1982) berichteten von einer erfolgreichen Behandlung einer caninen Pyometra mittels Drainage des Uterus. Dazu wird operativ ein Dauerkatheter in den Uterus eingelegt und dort für einige Tage belassen. Der eitrige Uterusinhalt muss aspiriert und der Uterus mit einer antiseptischen Lösung gespült werden.

Obwohl Feldmann und Nelson (1999) diese Methode einige Male angewendet haben, wird sie von ihnen nicht zur Therapie der Pyometra empfohlen. Auch ist nach Meinung der Autoren die Methode von Lagerstedt et al. (1987) nicht zu empfehlen, bei der der Uterus mithilfe eines Katheters drainiert wird, der durch die Vagina und die Zervix in den Uterus eingeführt wurde. Vorteil einer solchen Behandlung der Pyometra ist sicherlich der Erhalt der Fortpflanzungsfähigkeit. Nachteile sind der relativ große Aufwand, die Unsicherheit des Therapieerfolgs und die allgemein große Rezidivgefahr dieser Erkrankung nach einer Behandlung, im Zuge derer der Uterus als Sitz der Erkrankung nicht entfernt wird.

Von Minami et al. (1997) liegt ein Bericht über zwei erfolgreich durchgeführte laparoskopische Ovariohysterektomien bei Hündinnen mit Pyometra vor. Als Prämedikation wurden Atropinsulfat (0,05 mg/kg Körpergewicht) subkutan, Diazepam (2 mg/kg Körpergewicht) subkutan und Buprenorphine (10 µg/kg Körpergewicht) verabreicht. Die Narkoseinduktion erfolgte mit Ketamin, die Aufrechterhaltung mit Isofluran. Eine 10/12 mm Kamera (Optiview, Ethicon, Enosurgery, U.S.A.) wurde oberhalb des Nabels durch eine kleine Inzision in der Bauchhöhle plziert. Mithilfe von Kohlendioxid wurde ein Pneumoperitoneum erzeugt. Ein 10 mm Laparoskop (Winkel: 00, Richard Wolf, Deutschland) mit einer 3 CCD-Videokamera (MV 810, Stryker, U.S.A.) und eine Lichtquelle (Quantum 4000, Stryker, U.S.A.) und drei weitere Zugänge wurden unter Sichtkontrolle

gesetzt. Um das rechte Ovar darzustellen, wurde die Hündin in eine schräge Linkslage gebracht. Zwei Endoskopzangen wurden durch die seitlichen 10 mm Zugänge auf der linken und der rechten Seite des Abdomens eingeführt. Zunächst wurde das rechte Ovar dargestellt, indem man das rechte Uterushorn verfolgte und mit der rechten Zange erfasste, während ein Assistent die linke Zange hielt. Nachdem der Hund wieder in Rückenlage gebracht wurde, wurde eine weitere Fasszange eingeführt, um das linke Ovar zu greifen. Anschließend wurde der kaudale Zugang mit einer Schere auf 30 mm in kaudaler Richtung verlängert. Durch diesen Schnitt wurde das linke Ovar zusammen mit dem linken Uterushorn vorsichtig vorverlagert, danach das rechte Ovar und das rechte Uterushorn. Nach vollständiger Vorverlagerung von Eierstöcken und Gebärmutter wurden die Arteriae uterinae und die Zervix unter direkter Sicht abgesetzt. Nachdem die linke Zange entfernt wurde, wurde ein Ultraschallskalpell (Harmonic Scalpel, Ethicon, Endosurgery) durch denselben Zugang eingeführt. Das rechte Mesovar mit dem Ligamentum suspensorium und dem Mesometrium wurden komplett mithilfe des Ultraschallskalpells entfernt. Das linke Ovar und das linke Uterushorn wurden auf die gleiche Weise entfernt. Die Hündin befand sich dabei in der rechten schrägen Seitenlage. Es wurden Blutungen aus beiden Ovararterien beobachtet. Durch Anlegen von doppelten Ligaturclips mittels eines Clipapplikators (Ligaclip middle, Ethicon Endosurgery, U.S.A.) konnte eine Hämostase erreicht werden. Vier Zugänge waren ausreichend für das Auffinden der Ovarien und der Uterushörner und für ihre chirurgische Entfernung. Die Unterhaut und die Haut wurden routinemäßig verschlossen.

Jeweils einen Tag post operationem zeigten beide Hündinnen ein gutes Allgemeinbefinden, einen guten Appetit und konnten bereits am Nachmittag aus der Klinik entlassen werden. Eine Hündin wurde für drei Monate, die andere für einen Monat überwacht. Bei keiner der beiden traten postoperative Komplikationen auf. Eine laparoskopische Ovariohysterektomie bei einer Pyometra könnte dem Zugang zur Bauchhöhle in der Medianen überlegen sein.

Die herkömmliche Methode verlangt einen größeren Bauchschnitt. In den beiden vorliegenden Fällen war die Länge der Hautschnitte insgesamt 6 cm, wobei drei der Schnitte kürzer als 1 cm waren.

Mehrere vergleichbare Studien aus der Humanmedizin (Jakeways et al., 1994; Targarona et al., 1996) zeigen, dass der Anstieg des Interleukin-6-Wertes und die Konzentration des C-reaktiven Proteins bei der Laparoskopie wesentlich geringer sind als bei herkömmlichen Operationstechniken. Allerdings gibt es auch Nachteile der laparoskopischen Chirurgie, wie zum Beispiel eine längere Operationsdauer, höhere Kosten der Ausrüstung und Gewebstraumen durch den Trokar. Diese Nachteile überwiegen jedoch nicht die Vorteile für den Patienten, wie geringere postoperative Schmerzen und eine kürzere Rekonvaleszenzzeit.

Eine weitere operative Methode wurde von Ewing et al. (1970) und Slator (1973) beschrieben. Dabei wurden nur die Gelbkörper von den Ovarien entfernt und die Ovarien anschließend wieder in die Bursa ovarica repositioniert. Der Uterus wurde entleert und die Hündin postoperativ mit einem Antibiotikum behandelt. In einem von drei Fällen konnte eine Heilung beobachtet werden. Diese Methode kann laut Feldmann und Nelson (1987) generell nicht empfohlen werden.

Hinsichtlich der prä-bzw. perioperativen Flüssigkeitssubstitution konnten Fantoni et al. (1999) nachweisen, dass eine Kombination von hypertoner Kochsalzlösung und Dextran 70 der isotonen Kochsalzlösung für die Behandlung eines septischen Schocks, der sekundär zu einer Pyometra entstehen kann, überlegen ist.

Die intravenöse Flüssigkeitssubstitution sowie die intravenöse Gabe eines Breitspektrumantibiotikums sollten bei dem Verdacht des Vorliegens einer Pyometra so schnell wie möglich durchgeführt werden, da diese Massnahmen die Prognose nach der chirurgischen Therapie verbessern. Die begleitende Therapie sollte während und nach der Operation beibehalten werden (Feldmann und Nelson, 1999).

Von Mastrocinque und Fanconi (2003) wurde die präoperative Applikation von Tramadol und Morphin verglichen, um den frühen postoperativen Schmerz nach einer Ovariohysterektomie zu kontrollieren. Als Ergebnis konnte von den Autoren festgehalten werden, dass sowohl Morphin

als auch Tramadol geeignet sind, den frühen Operationsschmerz nach einer Ovariohysterektomie zu kontrollieren, ohne dass man mit ungünstigen Wirkungen rechnen muss. Diese Art der Schmerzmedikation wäre somit auch bei einer Ovariohysterektomie aufgrund einer Pyometra anwendbar.

Nicht nur die chirurgische Therapie der caninen Pyometra erfordert eine begleitende Behandlung. Auch die konservative Therapie einer Pyometra, beispielsweise mit Prostaglandinen oder Progesteronrezeptorblockern, erfordert flankierende Massnahmen.

## **2.2.13.4 Die begleitende Therapie der Pyometra**

### **2.2.13.4.1 Flüssigkeitssubstitution**

Abhängig von einer gleichzeitig vorliegenden Allgemeinstörung und zur Prophylaxe von Organschäden ist die Infusion einer Vollelektrolytlösung (60-100 ml/kg Körpergewicht) eventuell mehrmals täglich angezeigt.

Die Diurese kann durch gleichzeitige Gabe von Diuretika, zum Beispiel Furosemid (2-4 mg/kg Körpergewicht) angeregt werden.

Einer Entgleisung des Säure-Basen-Haushalts wird durch eine Pufferung durch Natriumbicarbonat begegnet.

Fantoni et al. (1999) verabreichten je sieben Hündinnen, die sekundär zu einer Pyometra einen septischen Schock entwickelten, entweder hypertone Kochsalzlösung mit Dextran (4 ml/kg Körpergewicht) oder aber isotone Kochsalzlösung (32 ml/kg Körpergewicht) vor der bevorstehende Ovariohysterektomie innerhalb eines Zeitraumes von fünf Minuten. Es wurden in diesem Zusammenhang jeweils 5 und 20 Minuten nach der Flüssigkeitsverabreichung hämodynamische Werte und die Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen. Der mittlere arterielle Druck erhöhte sich deutlich nach der Verabreichung der hypertonen Kochsalzlösung mit Dextran. Die isotone Kochsalzlösung hingegen beeinflusste den mittleren arteriellen Druck nicht. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Verabreichung kleiner Mengen hypertoner Kochsalzlösung mit Dextran an Hündinnen, die im Verlauf einer Pyometra einen septischen Schock entwickeln, zu einer Verbesserung der Hämodynamik und der Sauerstoffsättigung des Blutes führt. Somit kann die intravenöse Verabreichung einer hypertonen Kochsalzlösung mit Dextran eine wertvolle begleitende Therapiemassnahme für Hündinnen sein, die sekundär zu einer Pyometra einen septischen Schock entwickeln.

### **2.2.13.4.2 Antibiotische Therapie**

Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt sind, können eine Bakteriämie aufweisen und man kann davon ausgehen, dass die, durch die konservative Therapie ausgelöste, erhöhte Uteruskontraktilität durch die Austreibung des Inhalts zu einer Verstärkung der Bakteriämie führen kann (Verstegen et al., 2008).

Daher sollte eine begleitende Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum im Falle einer Pyometra immer durchgeführt werden. Zur Anwendung kommen bei einer Pyometra beispielsweise Ampicillin, Cephalexin oder Trimethoprim-sulfonamid. Bei sehr schwer erkrankten Tieren kann auch eine Kombination aus Aminoglykosiden (z.B. Gentamicin) und einem Penicillin oder einem Cephalosporin der ersten Generation (z.B. Cephalexin) angewendet werden.

Die Aminoglykosidgabe sollte allerdings erst nach einer erfolgten Rehydratation begonnen werden und nur so lange wie notwendig, in der Regel drei bis fünf Tage, fortgesetzt werden (M.Lorenz, 2005).

Hagman (2004) geht davon aus, dass die Art des bei einer Pyometra einzusetzenden Antibiotikums nach der bereits bekannten Sensitivität der E. coli Bakterien auszuwählen ist, da E. coli das am häufigsten bei einer Pyometra isolierte Bakterium ist.

Aufgrund der verschiedenen Behandlungsregimes der antibiotischen Therapie muss das entsprechende Antibiotikum in den verschiedenen Ländern nicht identisch sein (Yates, 1996; Pradhan et al., 1999; Lee et al., 2000; Wernicki et al., 2002).

Bei Hunden werden die meisten Sensitivitätstests mit *E. coli* aus dem Harnapparat durchgeführt und es ist nicht sicher nachgewiesen, ob diese Resistenztests auf die *E. coli*-Bakterien, die an einer Pyometra beteiligt sind, übertragen werden können (Bywater, 2000; Kernn et al., 2002). Hagman (2004) untersuchte unter anderem die Resistenz der bei einer Pyometra isolierten *E. coli*-Stämme. Der Anteil der gegen verschiedene Antibiotika resistenten *E. coli*-Stämme war gering und lag in beiden Studienverläufen in derselben Größenordnung.

Basierend auf den Ergebnissen einer Studie von Hagman (2004) scheint eine Antibiotikaresistenz in der Regel nicht die Ursache für ein Therapieversagen bzw. für ein baldiges Wiederauftreten der Pyometra zu sein. In dieser Studie war die Antibiotikaempfindlichkeit der *E. coli*-Isolate meist hoch, jedoch konnten auch Multiresistenzen nachgewiesen werden. Aus diesem Grund hält es der Autor für angebracht, die Wahl des Antibiotikums nach dem Ergebnis eines Resistenztests zu treffen. Da es sich aber im Falle der caninen Pyometra um eine Erkrankung handelt, der man bald möglichst mit einer entsprechenden Therapie begegnen muss, würde es zu lange dauern, einen entsprechenden Resistenztest abzuwarten. Aus diesem Grund wird in der Praxis meist ein bakterizides Breitspektrumantibiotikum eingesetzt, von dem man weiß, dass es gegen *E. coli* wirksam ist.

Laut Lorenz (2005) sollte die begleitende antibiotische Therapie für zwei bis drei Wochen post operationem bzw. während der gesamten Dauer einer konservativen Therapie der Pyometra fortgeführt werden. Auch Verstegen et al. (2008) empfiehlt, dass die Antibiotikagabe bis zu 10-14 Tage nach Verschwinden der klinischen Symptome der Pyometra fortgesetzt werden soll. In anderen Studien variieren die Angaben zur Dauer der begleitenden antibiotischen Behandlung zwischen einigen Tagen (Gilbert et al., 1989) und vier Wochen (Meyers-Wallen et al., 1986).

Trotz umfassender Behandlungsmaßnahmen kann es sowohl bei der chirurgischen als auch bei der konservativen Therapie der Pyometra zu Komplikationen kommen

## **2.2.14 Komplikationen**

Obwohl die Genesung von einer Pyometra und ihren Folgeerscheinungen normalerweise schnell und vollständig erfolgt, entwickeln manche Tiere während oder nach der Behandlung mehr oder weniger schwerwiegende Komplikationen.

Nolte (1991) berichtete von der Gefahr ernsthafter Komplikationen des unbehandelten Endometritis-Pyometra-Komplexes, die unter Umständen aber auch während oder nach einer Therapie auftreten können. Bakterien und Toxine, die aus dem eitrigen Uterusinhalt stammen, können andere Organe in Mitleidenschaft ziehen. Es können sich Störungen des Stoffwechsels entwickeln oder Eiter kann nach einer Uterusruptur in die Bauchhöhle austreten und eine lebensbedrohliche Peritonitis hervorrufen.

### **2.2.14.1 Pyometra und Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)**

Hagmann (2004) geht davon aus, dass die Pyometra des Hundes eine der bakteriellen Infektionen ist, die unter Umständen zur Entwicklung eines SIRS führen kann. Die SIRS kommt bei schweren Entzündungen, Infektionen, Traumen oder bei Tumoren vor, bei denen Entzündungsmediatoren produziert und freigesetzt werden.

SIRS ist der heute gebräuchliche Begriff für Sepsis, septischer Schock oder septisches Syndrom (Hardie, 1995). Im Falle einer SIRS entsteht aus der anfänglichen lokalen Entzündungsreaktion eine unkontrollierbare systemische Reaktion, die auch dann noch weitergeht, wenn der auslösende Faktor bereits beseitigt ist (Hagman et al., 2004).

Um eine SIRS klinisch festzustellen, hat man die Kriterien aus der Humanmedizin

übernommen, bei deren Vorliegen eine SIRS diagnostiziert wird. Nach der Definition von Purvis et al. (1994) ist die SIRS die klinische Ausprägung der Antwort des Körpers auf einen Stimulus, der stark genug ist, zur Freisetzung zirkulierender Entzündungsmediatoren zu führen.

Stellt man bei einem erkrankten Tier Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe sowie eine Leukopenie oder aber eine Leukozytose und Neutrophilie fest, so ist das Vorliegen einer SIRS wahrscheinlich (Hauptmann et al., 1997).

In einer Studie von Boel et al. (2006) wurde das Vorliegen eines SIRS bei einer an Pyometra erkrankten Hündin angenommen, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien vorlagen: eine Körpertemperatur unter 38,1°C bzw. über 39,2°C, eine Herzfrequenz über 120 Schläge pro Minute, eine Atemfrequenz über 20 Atemzüge pro Minute bzw. eine Leukozytopenie ( $< 6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) oder eine Leukozytose ( $> 16 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

Von den 53 untersuchten Hündinnen mit Pyometra wiesen 30 (57%) zwei oder mehr dieser Kriterien auf, die für das Vorliegen einer SIRS sprechen. 45 Tiere wurden für eine Dauer von einem bis zu fünf Tagen stationär aufgenommen. Hagman et al. (2007) stellten bei 53% der Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren, eine SIRS fest.

Die Hypothese, dass SIRS-positive Tiere ein höheres Risiko für die Entwicklung von Myokardschäden haben, konnte von den Autoren in dieser Studie nicht bestätigt werden, da es keinen Bezug zwischen dem Vorliegen einer SIRS und erhöhten cTNI-Werten gab. Das herzspezifische Troponin I (cTNI) ist ein sensibler Indikator für das Vorliegen von Myokardschäden.

Auch Fransson (2004) konnte das Vorliegen von Kriterien, anhand derer man das Vorliegen einer SIRS definiert, bei 50% der von ihm untersuchten Hündinnen mit Pyometra feststellen. Der Autor untersuchte 53 Hündinnen mit Pyometra und 19 gesunde Kontrolltiere hinsichtlich des Auftretens einer SIRS im Rahmen einer Pyometra. Daneben wurde die Beziehung zwischen dem Vorliegen einer SIRS und dem C-reaktiven Protein (CRP), dem Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und dem Interleukin-6-Wert (IL6) untersucht. Die Hündinnen mit Pyometra wurden eingeteilt in eine SIRS positive Gruppe (30 Tiere, 53%) und eine SIRS negative Gruppe (23 Tiere, 43%). Die Untersuchungen zeigten, dass das C-reaktive Protein (CRP) der einzige in dieser Studie untersuchte Parameter ist, der für das Vorliegen einer SIRS kennzeichnend ist, abgesehen von den klinischen Anzeichen, die eine SIRS definieren. Die Mortalitätsrate in dieser Studie war gering (2 Tiere, 3,8%) und es konnte kein Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Vorliegen einer SIRS gefunden werden. Jedoch standen das Vorliegen einer SIRS, eine hohe Plasmakonzentration des C-reaktiven Proteins und eine erhöhte Körpertemperatur im Zusammenhang mit einer erhöhten Morbiditätsrate, die sich in der Länge des stationären Aufenthaltes widerspiegelte.

#### **2.2.14.2 Uterusruptur und Peritonitis**

Die eitergefüllte Gebärmutter birgt die Gefahr, dass es, insbesondere bei geschlossener Zervix, zu einer Druckerhöhung kommt und sich der Inhalt des Uterus retrograd in die Bauchhöhle entleert. Dieser Umstand ist vor allem vor dem Einsatz uterustonisierender Medikamente zur konservativen Behandlung der Pyometra zu bedenken. Durch medikamentös verursachte Uteruskontraktionen kann die, bereits durch die Entzündung vorgeschädigte Uteruswand, durch die stattfindende Druckerhöhung perforieren (Nolte, 1991). Der in die Bauchhöhle ausgetretene Eiter kann innerhalb von wenigen Tagen zu einer diffusen, bisweilen tödlich verlaufenden Peritonitis führen (Pallaske, 1960).

#### **2.2.14.3 Auswirkungen der Pyometra auf andere Organsysteme**

Pallaske (1960) gab nach der Sektion von 120 Hündinnen mit Pyometra einen Überblick über die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die im Verlauf dieser Erkrankung im Gesamtorganismus entstehen, mit dem Ziel des besseren Verständnisses dieses Krankheitsbildes.

Vom Autor wurden Organveränderungen festgestellt, die den häufig tödlichen Ausgang einer unbehandelten Pyometra erklären können. So wies er Veränderungen vor allem am Herzen, an den Nieren und der Leber nach. Pallaske (1960) geht davon aus, dass die degenerativen und entzündlichen Prozesse, die im Verlauf einer Pyometra an den anderen Organsystemen entstehen, Ausdruck einer Schädigung und eines Abwehrversuchs des Gesamtorganismus sind.

Solche Sektionsbilder mit degenerativen Prozessen und mit einer Reaktion der Abwehrzellen findet man vor allem bei subakuten bis chronischen toxischen und septischen Erkrankungen.

Borresen (1980) untersuchte 104 Hündinnen mit Pyometra hinsichtlich der Auswirkungen der Erkrankung auf andere Organsysteme. Er untersuchte den Hämoglobinwert, die Serumproteine, den Harnstoff-, Kreatinin-, Cholesterin-, Bilirubin-, Alanin-Aminotransferase-, Alkalische Phosphatase- und den Laktatdehydrogenasewert. Im Vergleich zu den Hunden der gesunden Kontrollgruppe wiesen klinisch exsikotische Tiere mit Pyometra trotz der Hämokonzentration niedrige Hämatokrit- und Thrombozytenwerte auf. Wurden diese Patienten bedarfsgerecht rehydriert, zeigte sich oft eine deutliche Anämie. Borresen (1980) vermutet die Gründe für die Entstehung der Anämie im Krankheitsverlauf der Pyometra. Zum einen können Erythrozyten durch Diapedese in das Uteruslumen verloren gehen und zum anderen ist es wahrscheinlich, dass die Lebensspanne zirkulierender Erythrozyten durch Einwirkung der bakteriellen Toxine verkürzt ist. Weiterhin kommt es durch die Endotoxinwirkung der an einer Pyometra beteiligten Keime zu einer Knochenmarkssuppression und damit zu einer Unterdrückung der Erythropoese. In dieser Untersuchung zeigten 40% der Hunde bereits vor der Flüssigkeitssubstitution eine Anämie.

Nolte (1991) konnte neben Schäden an den Nieren, der Leber und dem Knochenmark nachweisen, dass es im Verlauf einer Pyometra zu Stoffwechselentgleisungen kommen kann. Diese betreffen vor allem den Wasser- und Elektrolythaushalt. Durch die bei einer Pyometra häufig entstehende Nierenfunktionsstörung und durch eventuell vorhandenes Erbrechen kommt es zur Dehydratation und Hämokonzentration. Durch die Messung des Hämatokritwertes lassen sich diese Störungen jedoch nur ausnahmsweise nachweisen, da die Dehydratation häufig durch die gleichzeitige Entwicklung einer Anämie überdeckt wird.

Der Autor untersuchte nur 18 von insgesamt 208 Tieren hinsichtlich Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Bei sieben dieser Tiere, die eine schwere Allgemeinstörung mit Schocksymptomatik zeigten, lag eine metabolische Azidose vor.

Bloom (1946) fand neben anderen pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Hündinnen mit Pyometra auch eine Leberstauung und eine mäßige fettige Degeneration der Leber.

### **2.2.14.3.1 Auswirkungen auf das Immunsystem**

Faldyna (2008) untersuchte die Funktion des Immunsystems von 34 Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren. Das mittlere Alter der Tiere lag bei 8,1 +/- 2,8 Jahren. Es wurden diesen Hündinnen Blutproben entnommen und verschiedene immunologische Tests durchgeführt.

Das Patientengut wurde je nach Schwere der Erkrankung in vier Gruppen eingeteilt und die Daten der einzelnen Gruppen wurden miteinander verglichen. Eine Leukozytose war bei den schwer erkrankten Tieren deutlicher als bei den Hündinnen, die ein ungestörtes Allgemeinbefinden aufwiesen. Die Hemmung der Lymphozytenproliferation war das charakteristischste Merkmal des immunologischen Profils bei Hündinnen mit einer Pyometra und entsprach der Schwere der Störung des Allgemeinbefindens des jeweiligen Tieres. Der Autor konnte bei Hündinnen mit Pyometra eine funktionelle Hemmung der Lymphozyten nachweisen. Im Serum dieser Tiere konnte eine höhere Konzentration an Immunglobulinen, an Lysozymen und zirkulierenden Immunkomplexen nachgewiesen werden. Der Autor kam aufgrund dieser Ergebnisse zu dem Schluss, dass eine Pyometra sowohl mit einer entzündlichen Reaktion als auch mit einer deutlichen Veränderung der Aktivität des Immunsystems einhergeht.

Überraschend ist in diesem Zusammenhang, dass in einer Studie von Nolte (1991) von 198 untersuchten Hündinnen mit Pyometra 30 Tiere Leukozytenzahlen unter 12000/ul aufwiesen. Auch

wurde bei 30% der Tiere keine Erhöhung der stabkernigen neutrophilen Granulozyten gesehen.

In einer Untersuchung von De Schepper et al. (1987) zeigten von 112 Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren, 31% ein unverändertes rotes Blutbild, 57% eine nicht regenerative, normozytäre und normochrome Anämie und 12% eine nicht regenerative, mikrozytäre und hypochrome Anämie auf. Die nicht regenerative Anämie trat nie gleichzeitig mit einer verminderten Leukozytenzahl auf. Bei erhöhten Leukozytenzahlen trat zum Teil eine mäßige bis hochgradige nicht regenerative Anämie auf. Der Grad der nicht regenerativen Anämie steht in einem direkten Zusammenhang mit dem Grad der Leukozytose, der Neutrophilie, der Linksverschiebung und dem Grad der Monozytose. Eine hochgradige, nicht regenerative, mikrozytäre und hypochrome Anämie konnte in der Regel festgestellt werden, wenn gleichzeitig hohe Leukozytenzahlen vorlagen. Die Bedeutung dieser Ergebnisse wird noch diskutiert.

#### **2.2.14.3.2 Auswirkungen auf die Leber**

Nolte (1991) geht davon aus, dass es einerseits durch die direkte Toxinschädigung und andererseits durch die verminderte Leberdurchblutung mit nachfolgender Hypoxie zu den bei einer Pyometra häufig festzustellenden Schädigungen der Leber kommt.

Schon Pallaske (1960) konnte zeigen, dass die Auswirkungen einer Pyometra auf die Leber anhand von Stauungen in diesem Organ nachzuweisen ist. Mit dieser Stauung ist meist eine Fettinfiltration, besonders der zentralen Leberzellbalken, oder auch des ganzen Leberläppchens, verbunden. Bei einer länger andauernden Stauung kommt es zur Atrophie der Leberzellbalken. In der Regel wird zudem eine Aktivierung der Sternzellen, sowie histiozytärer und lymphoider Zellen im periportalen Gewebe ausgelöst. Diese Veränderungen führen nicht nur zu einer Auflockerung der Leberstruktur, sondern auch zu Schädigungen des Parenchyms und damit zu Leberfunktionsstörungen.

Auch Borresen (1980) konnte bei 40% der von ihm untersuchten Hündinnen mit Pyometra makroskopische Veränderungen der Leber feststellen.

Nolte (1991) untersuchte in diesem Zusammenhang die Leberenzymwerte von Hündinnen mit Pyometra. Von den untersuchten Hündinnen zeigten nur zwei einen erhöhten GPT (AST) Wert von über 50 U/l, 14 der Hündinnen wiesen eine erhöhte GLDH Konzentration auf und die AP Konzentration war bei 82 Tieren mit einem Wert von über 190 U/l erhöht. Der Autor kam anhand seiner Ergebnisse zu dem Schluß, dass die Leberschädigungen bei Hündinnen mit Pyometra, sofern sie durch eine Erhöhung der Leberenzymwerte angezeigt werden, in den meisten Fällen eher gering zu sein scheinen.

Auch Sevelius (1990) konnte eine Leberbeteiligung, die sich in einer Erhöhung der Alanin-Aminotransferase-Aktivität im Serum zeigt, in seiner Studie bei Hündinnen mit Pyometra nicht nachweisen. Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase war dagegen bei 43% der untersuchten Tiere erhöht. Die Ursache dieser Aktivitätssteigerung ist laut Sevelius (1990) noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass die Wirkungen der Bakterientoxine und auch die der endogenen Kortikosteroide für diese Veränderung verantwortlich sind.

Borresen (1980) konnte feststellen, dass die Bilirubinkonzentration bei an Pyometra erkrankten Hündinnen in seiner Studie etwa um das zehnfache erhöht war. Auch dieses Ergebnis deutet stark auf eine Fehlfunktion der Leber hin.

Dagegen war in dieser Studie die Alanin-Amino-Transferase (ALT), ein Enzym, das bei der Zerstörung von Leber- und Muskelzellen frei wird, bei den Hündinnen mit Pyometra nicht erhöht. Daher ist davon auszugehen, dass die Leberfunktionsstörung, die im Verlauf einer Pyometra auftreten kann, selten zu einer Zerstörung der Leberzellen führt.

De Schepper et al. (1986) untersuchte die Bedeutung der Bestimmung der Serumkonzentrationen der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei Hündinnen, die am CEH-Pyometra-Komplex erkrankt sind, sowie die Veränderungen der Werte nach chirurgischer bzw. konservativer Therapie.

Bei den 96 in diesem Zusammenhang untersuchten Hündinnen konnte eine deutliche Erhöhung der AST, eine Verringerung der ALT und eine Erhöhung der AST/ALT-Ratio festgestellt werden. Die veränderten Enzymwerte normalisierten sich nach einer Behandlung mit PGF<sub>2α</sub> nur langsam, nach einer durchgeführten Ovariohysterektomie dagegen prompt. Die Autoren gehen davon aus, dass die Erhöhung der Leberenzymkonzentrationen im Serum bedingt wird durch die Beeinträchtigung der Leberfunktion durch die E. coli-Endotoxine.

Bakterienendotoxine führen zu unterschiedlichen pathologischen Konsequenzen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Bakterienendotoxine direkt hepatotoxisch sind (Wilkinson, 1977).

Aufgrund des Anstiegs der Alkalischen Phosphatase und der Phosphordiesterase I im Serum und durch die Ansammlung von Gallenfarbstoffen im Lebergewebe gehen Borresen und Skrede (1980) davon aus, dass bei den meisten Hündinnen mit Pyometra eine intrahepatische Cholestase vorliegt. Bei einigen Patientinnen konnte weiterhin eine deutliche Erhöhung der Laktatdehydrogenasekonzentration (LDH) festgestellt werden. Erhöhte LDH-Werte werden häufig gefunden, wenn es zu einer Zerstörung von Erythrozyten kommt, was im Falle der Pyometra durch die Einwirkung der Bakterienendotoxine geschehen kann.

### 2.2.14.3.3 Auswirkungen auf die Nieren

Asheim (1964a) untersuchte die Nierenfunktion von Hündinnen mit Pyometra und verglich sie mit der von gesunden Tieren. Er bestimmte die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und den Nierenplasmafluss (ERPF). Verglichen mit der glomerulären Filtrationsrate gesunder Hunde ist die GFR der Tiere mit Pyometra deutlich vermindert. Die glomeruläre Filtrationsrate variiert bei den Hündinnen mit Pyometra zwischen physiologischen und stark verminderten Werten. Im Mittelwert zeigt die GFR jedoch bei den erkrankten Tieren eine statistisch nachweisbare Verminderung.

Zu den klinischen Anzeichen einer Pyometra gehört eine sekundäre Polydipsie, ausgelöst durch einen übermäßigen Flüssigkeitsverlust über die Nieren.

Anhand einer histologischen Untersuchung der Nieren in Fällen von Pyometra konnte Whitney (1969) ausgedehnte Läsionen nachweisen. Der Autor stellte eine Verdickung der Kapillar- und Basalmembran der Glomeruli fest. Ähnliche, aber weniger schwerwiegende, Veränderungen waren an den Nierentubuli zu finden.

Auch Heiene et al. (2001) führten eine Untersuchung bezüglich einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Hündinnen mit Pyometra durch. Dazu wurden als enzymatische Marker einer Nierenschädigung die Alkalische Phosphatase (AP), die  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase (GGT) und die N-Acetyl- $\beta$ -Glucoaminidase (NAG) im Urin bestimmt. Daneben wurden Nierenbiopsien untersucht und die glomeruläre Filtrationsrate gemessen, um den Status der Nierenfunktion bei Hündinnen mit Pyometra zu bestimmen. Insgesamt wurden 55 Tiere mit Pyometra untersucht. Nach der Ovariohysterektomie wurden die vorgenannten Enzyme über einen Zeitraum von 12 Tagen gemessen. Die Untersuchung wurde im Rahmen einer späteren Nachuntersuchung ein zweites Mal durchgeführt. 13 der insgesamt 55 Hündinnen wiesen bei der Erstvorstellung mindestens einen erhöhten Enzymwert auf. 15 Tiere zeigten eine vorübergehende Erhöhung der Enzymwertkonzentration im Urin für die ersten fünf Tage nach der Ovariohysterektomie. Biopsien des Nierengewebes zeigten Veränderungen der Nierentubuli bei den meisten Hunden. Hohe Enzymwerte spiegelten sich häufig in schweren Läsionen der proximalen Abschnitte der Nierentubuli und in einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate wieder. Insgesamt wiesen 23 der insgesamt 55 Hündinnen vor der Ovariohysterektomie erhöhte AP-, GGT- und NAG-Konzentrationen im Urin auf.

Es ist bekannt, dass Enzyme aus den Tubulizellen der Nieren bei akuten Nierenschädigungen, in manchen Fällen einer chronischen Niereninsuffizienz und bei der Pyometra der Hündin im Urin nachweisbar sein können (De Schepper et al., 1987; Pechereau und Heiene, 1995).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist das beste Kriterium für den Status der Nierenfunktion (Levey, 1989). Vor dieser Studie von Heiene et al. (2001) wurde noch keine Messung der GFR bei

Hündinnen mit Pyometra veröffentlicht.

Die mittlere GFR, die von Heiene et al. (2001) am ersten Tag der Untersuchung gemessen wurde, war bei den Hündinnen mit hohen Enzymwerten im Urin deutlich niedriger als bei den Tieren mit geringen Enzymwerten. Bei einer Nachuntersuchung stellten die Autoren fest, dass die GFR zusätzlich vermindert war.

Dies erscheint überraschend, da im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass die Nierenschädigung im Zusammenhang mit einer Pyometra vorübergehender Natur ist (Obel et al., 1964). Nach Kenntnis von Heiene et al. (2001) ist der vorübergehende Charakter der Nierenschädigung, die im Verlauf einer Pyometra auftreten kann, noch nicht bewiesen. Allerdings unterstützen die Ergebnisse dieser Studie diese Hypothese.

Eine mögliche Erklärung für die stärker verminderte GFR, die bei der Nachuntersuchung festgestellt werden konnte, könnte ein Fortschreiten der bestehenden Nierenschädigung sein. Sie könnte allerdings auch eine künstlich erhöhte GFR am ersten Tag der Untersuchung aufgrund der Flüssigkeitssubstitution während der Operation widerspiegeln. Das Fehlen einer Standardisierung des Flüssigkeitshaushaltes während der ersten beiden Messungen macht die Interpretation der Messwerte ungenau.

Das Ergebnis dieser Studie, dass hohe Enzymwerte im Urin mit schweren Läsionen der Tubulizellen der Nieren einhergehen und dass die Enzymkonzentrationen im Urin nach der Ovariohysterektomie wieder abfallen, unterstützt die Hypothese, dass die Enzymurie durch eine akute, vorübergehende Schädigung der Nieren verursacht wird. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von De Schepper et al. (1989) überein. Hier fanden die Autoren bei mehr als der Hälfte der untersuchten Hündinnen mit Pyometra erhöhte GGT-Werte. Nach der Entfernung des infizierten Uterus fielen die Enzymkonzentrationen innerhalb der nächsten 12 Tage wieder ab. Bei der folgenden Nachuntersuchung lagen die im Urin gemessenen Werte der AP, GGT und NAG wieder in ihren jeweiligen Referenzbereichen. Eine leichte bis mäßige, vorübergehende Erhöhung der Enzymwerte wurde bei Heiene et al. (2001) in den ersten fünf Tagen nach der Ovariohysterektomie festgestellt. Ein möglicher Grund für die erhöhten Enzymwerte könnte auch die Schädigung des Nierengewebes durch die Biopsie sein. Auch könnten die erhöhten Werte die Folge der Allgemeinanästhesie und der Laparotomie sein. Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate war am ersten Untersuchungstag bei den Hunden mit hohen Enzymwerten wesentlich geringer als bei den Tieren mit niedrigen Enzymwerten. Es konnte jedoch keine lineare Beziehung zwischen der Höhe der Enzymwerte und der glomerulären Filtrationsrate festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür sehen die Autoren darin, dass in einigen schweren Fällen das gesamte Nephron geschädigt sein kann, bei der Mehrzahl der Hündinnen aber nur die Tubuluszellen betroffen sind, was wiederum nicht zu einer drastischen Erhöhung der Enzymwerte im Urin führt. In den Nachfolgeuntersuchungen konnte dann eine weitere Verringerung der GFR festgestellt werden. Dies erscheint überraschend, da man im Allgemeinen davon ausgeht, dass die renale Schädigung infolge einer Pyometra reversibel ist. Die von Heiene et al. (2001) gefundenen histopathologischen Veränderungen der Nierentubuli bei Hündinnen mit Pyometra wurden auch von Bloom (1946), Obel et al. (1964), Hardy und Osborne (1974) und Sandholm et al. (1975) festgestellt. In der Studie von Heiene et al. (2001) konnte nicht zwischen bereits vorhandenen Läsionen und solchen, die durch die Pyometra verursacht wurden, unterschieden werden. Die Tatsache, dass hohe Enzymwerte mit schweren morphologischen Läsionen der Tubulizellen einhergehen und das Ergebnis der Studie, dass die Enzymkonzentrationen im Urin post operationem absinken, unterstützt die Hypothese, dass die Enzymurie durch akute, reversible Schädigungen infolge der Pyometra verursacht wird.

Asheim (1963) versuchte in einer Untersuchung zu ergründen, ob die bei einer Pyometra häufig vorkommende Polydipsie die Folge einer vorliegenden Niereninsuffizienz ist.

Bei 52 Tieren, bei denen im Zusammenhang mit einer Pyometra die Symptome Polydipsie bzw. Polyurie auftraten, wurde die Konzentrations- und die Verdünnungsfähigkeit der Nieren untersucht. Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren war in allen Fällen vermindert. Zwischen dem Grad der Polydipsie/Polyurie einerseits und dem Grad der Konzentrationsfähigkeit der Nieren andererseits

bestand in dieser Studie eine klare Korrelation. Die Konzentrationsfähigkeit der Nieren konnte auch durch die Gabe von Antidiuretischem Hormon (ADH) nicht erhöht werden.

Talanti (1959) fand heraus, dass die Menge an neurosekretorischem Material im Hypothalamus-Hypophysen-System bei den Hündinnen mit Pyometra im Vergleich zu gesunden Hündinnen reduziert war. Eine mögliche Erklärung für die im Verlauf einer Pyometra häufig auftretende Polydipsie wäre damit eine Veränderung im neurosekretorischen System im Sinne einer verminderten Synthese und Freisetzung von ADH. Auf diesem Weg könnte ein sekundärer nephrogener Diabetes insipidus entstehen.

(Asheim 1963) untersuchte in diesem Zusammenhang die Synthese und Freisetzung von ADH bei Hündinnen mit Pyometra, die eine Polydipsie aufwiesen.

Da der Autor keinen bedeutenden Unterschied zwischen den gesunden und den erkrankten Tieren finden konnte, geht er davon aus, dass die Polydipsie in diesen Fällen nicht einer Störung im Hypothalamus-Hypophysensystem zuzuschreiben ist.

Asheim (1963) konnte in seiner Untersuchung feststellen, dass sich nach der Ovariohysterektomie in den meisten Fällen die Konzentrationsfähigkeit der Nieren erhöht. Nur in zwei Fällen zeigt sich in einem Beobachtungszeitraum von 75 Tagen keine Verbesserung der Nierenfunktion. Nolte (1991) stellte fest, dass es bei Hündinnen mit Pyometra in den Nieren zu einer Natrium- und Chloridresorption in der Henleschen Schleife kommt und die Ansprechbarkeit der Nierentubuli auf ADH herabgesetzt ist. Weiterhin entsteht durch die Ablagerung von Immunkomplexen in den Glomerula eine membranproliferative Glomerulonephritis.

Borresen (1975) konnte in einer Studie zur Nierenfunktion bei an einer Pyometra erkrankten Hündinnen zwei Arten der Nierenschädigung feststellen. Allen Hunden, die von den Autoren untersucht wurden, waren Veränderungen im Sinne einer membranösen oder gemischt membranösen und proliferativen Glomerulonephritis gemeinsam. Als Ursache wurden auch hier immunologische Prozesse angesehen. Bei allen Tieren konnte eine stark verminderte Wasserrückresorptionsfähigkeit festgestellt werden und eine relativ geringe osmotische Belastung reichte aus, um einen hypotonen Urin zu verursachen. Einige Wochen nach der Ovariohysterektomie zeigten die Hunde in dieser Untersuchung wieder eine normale renale Konzentrationsfähigkeit. Auch Hardy und Osborne (1977) sehen die Ursache einer Nierenbeteiligung bei einer Pyometra in einer Schädigung der Glomerula und Tubuli durch die Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Desweiteren scheinen Bakterienendotoxine aus dem eitrigen Uterushalt für die Entstehung einer Glomerulonephritis, die vor allem bei den Tieren mit Polydipsie festgestellt wird, von Bedeutung zu sein. In diesem Zusammenhang wiesen Verstegen et al. (2008) nach, dass die Bakterienendotoxine die Natrium- und Chloridrückresorptionsfähigkeit in der Henleschen Schleife beeinträchtigen. Es scheint, dass die E. coli-Endotoxine die Ansprechbarkeit der Nierentubuli auf das antidiuretische Hormon (ADH) abschwächen können, was wiederum zu einem sekundären nephrogenen Diabetes insipidus führt. Die renale Konzentrationsfähigkeit ist somit vermindert, es kommt zu einer Polyurie und nachfolgend einer kompensatorischen Polydipsie. Sevelius (1990) stellte in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Hardy und Osborne, 1977; Asheim, 1964) fest, dass die Harnstoffwerte bei Hündinnen mit Pyometra im Allgemeinen nicht erhöht sind, was auf eine nur milde Beeinträchtigung der glomerulären Filtration in den meisten Fällen schließen lässt. In diesem Zusammenhang muss jedoch festgehalten werden, dass eine Polydipsie in dieser Untersuchung nur bei zwei Drittel der Tiere festgestellt wurde.

Borresen und Skrede (1980) fanden in diesem Zusammenhang nur selten eine Erhöhung des Kreatininwertes, was ebenfalls darauf hindeutet, dass es im Verlauf einer Pyometra nur unregelmässig zu schweren Nierenschädigungen kommt. Auch Nolte (1991) konnte eine starke Erhöhung der Harnstoff- und Kreatininwerte nur in einem geringen Prozentsatz der von ihm untersuchten Fälle von Pyometra nachweisen. Nur jeweils acht von insgesamt 186 untersuchten Hündinnen mit Pyometra wiesen einen erhöhten Harnstoffwert von über 120 mg/dl bzw einen Wert zwischen 50 und 120 mg/dl auf. Der Kreatininwert der untersuchten Hündinnen lag bei 62 Tieren im Normbereich von unter 1,5 mg/dl und nur bei insgesamt 10 Tieren über der physiologischen

Grenze von 1,5 mg/dl.

Ob eine immunvermittelte Glomerulonephritis, die im Rahmen einer Pyometra festgestellt wird, auch von dieser verursacht wird, ist noch nicht ausreichend bewiesen (Heiene et al., 2004). In den beiden Untersuchungen, in denen im Verlauf einer Pyometra eine Glomerulonephritis festgestellt werden konnte (Obel et al., 1964; Sandholm et al., 1975), wurden keine Kontrollgruppen mit in die Studie einbezogen.

Es ist bekannt, dass Immunkomplexablagerungen in den Glomeruli auch bei Hunden ohne eine manifeste Nierenerkrankung, vor allem bei älteren Hunden, zu finden sind (Rousse und Lewis, 1975). In einer kontrollierten Studie von Stone et al. (1988) waren die in Fällen von Pyometra erkennbaren Nierenveränderungen in ihrer Schwere ähnlich den altersbedingten Veränderungen gesunder Hunde.

Verstegen et al. (2008) zeigten, dass es bei einigen Hündinnen mit Pyometra und schwerer Proteinurie zu einem Nierenversagen kommen kann. Dies weist auf die Bedeutung des Nachweises einer Proteinurie für die Prognose und als postoperative Kontrolluntersuchung hin. Auch Zaragoza et al. (2004) gehen davon aus, dass es im Verlauf einer Pyometra zu einer Nierenschädigung mit nachfolgender mäßiger bis schwerer Proteinurie kommen kann. Um eine durch die Pyometra verursachte Proteinurie feststellen zu können, wurde der Urin von 15 Hündinnen mit Pyometra und 10 gesunden Hündinnen mittels einer Gelelektrophorese untersucht. Um die Ausscheidung von Immunglobulinen mit dem Urin nachzuweisen, wurde ein Westernblot mit Antikörpern gegen canine IgA und IgG durchgeführt. Bei keiner der gesunden Hündinnen konnten IgA oder IgG im Urin nachgewiesen werden. Dagegen fand man bei drei Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren, IgG im Urin und bei einer weiteren Hündin mit Pyometra sowohl IgG als auch IgA. In dieser Studie wurde zum ersten Mal der Urin von Hündinnen mit Pyometra auf die Ausscheidung von Proteinen bzw. IgG und IgA untersucht. Ziel dieser Studie war es, das Molekulargewicht der Proteine, die mit dem Urin bei Hündinnen mit Pyometra ausgeschieden werden, zu bestimmen, sowie die Ausscheidung von IgG und IgA nachzuweisen. Mit Hilfe der Gelelektrophorese und der Western Blot-Analyse kann man mehr Informationen über die Art und das Ausmass der Nierenschädigung erhalten. Der Autor konnte in seiner Studie zeigen, dass die Proteine, die von Hündinnen mit Pyometra ausgeschieden werden, ein mittleres bis hohes Molekulargewicht –ähnlich dem der Immunglobuline aufweisen. Tatsächlich konnten bei 26,6% der erkrankten Hündinnen Immunglobuline im Urin nachgewiesen werden.

Heiene et al. (2007) untersuchten im Rahmen von zwei retrospektiven Studien Hündinnen mit Pyometra auf das Vorliegen einer sekundären Nierenschädigung bzw. einer persistierenden Nierenschädigung. In der ersten Untersuchung wurden mithilfe einer elektronenmikroskopischen Untersuchung die Gewebeschäden an den Nieren von 19 Hündinnen mit Pyometra bestimmt und mit 13 gesunden Kontrolltieren verglichen. In einer zweiten Studie wurden 41 Besitzer von Hündinnen, die etwa acht Jahre zuvor wegen einer Pyometra ovariohyterektomiert wurden, nach klinischen Anzeichen einer Niereninsuffizienz befragt. Als Ergebnis konnte von den Autoren festgehalten werden, dass bei den Tieren, die an einer Pyometra erkrankt waren, deutlichere Anzeichen einer interstitiellen Entzündung und einer tubulären Atrophie vorhanden waren als bei den gesunden Kontrolltieren. Eine glomeruläre Sklerose konnte in beiden Tiergruppen gleichermaßen festgestellt werden. Von den 41 Hündinnen, deren Besitzer befragt wurden, waren insgesamt vier noch am Leben. Laut Aussagen der Besitzer persistierte bei fünf Hündinnen nach der Ovariohysterektomie die Polydipsie/Polyurie. 36 Hündinnen zeigten in den auf die Ovariohysterektomie folgenden Jahren keine klinischen Anzeichen einer Niereninsuffizienz. Zwei der 41 Hündinnen verstarben aufgrund einer Niereninsuffizienz, was durch Blutuntersuchungen und in einem der Fälle durch eine pathologische Untersuchung belegt wurde. Der auffälligste morphologische Unterschied zwischen dem Nierengewebe der Hündinnen mit einer Pyometra und dem der gesunden Hündinnen sind interstitielle, plasmazelluläre Infiltrate, die bei den Hündinnen mit Pyometra vorkommen. Diese Infiltrate, die sich häufig im periglomerulären Gewebe finden, werden begleitet von interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie.

In früheren Studien von Obel et al. (1964) ging man davon aus, dass die Schäden an den Glomerula Anzeichen einer membranösen oder gemischt membranösen-proliferativen Glomerulonephritis sind. In jüngeren Studien konnte dagegen gezeigt werden, dass diese Art der Nierenschädigung mit einer glomerulären Sklerose einhergeht, was auch die hier vorliegende Studie bestätigen konnte. Das Auftreten einer membranös-proliferativen Glomerulonephritis wurde in der älteren veterinärmedizinischen Literatur überbewertet (Vaden, 2005). Stone et al. (1988) berichteten in ihrer Untersuchung von dem häufigen Auftreten einer milden tubulointerstitiellen Nephritis bei Hündinnen mit Pyometra. Tubuläre Schädigungen und spezifische Schäden an den Glomerula waren laut Stone et al. (1988) bei den Hündinnen mit Pyometra eher selten. Aus ihrer Untersuchung wollten Heiene et al. (2007) aufgrund der begrenzten Menge an Daten keinen endgültigen Schluss ziehen.

Jedoch konnte die Auffassung, dass eine Glomerulonephritis bei Hündinnen mit Pyometra häufiger vorkommt, durch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Das Auftreten von glomerulärer Sklerose und Fibrose in beiden Hundegruppen deutet darauf hin, dass diese Befunde Zufallsbefunde sein könnten und nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Pyometra stehen müssen. Diese Annahme wird unterstützt durch die Ergebnisse einer Studie von Schoning und Cowan (1993) über Nierenschäden bei älteren Hunden. Nelson und Feldmann (1978) führten in diesem Zusammenhang an, dass es schwierig sein kann, eine Pyometra mit einer sekundären Niereninsuffizienz von einer Pyometra mit einer prärenalen Insuffizienz zu unterscheiden.

Die Bestimmung des spezifischen Uringewichts kann für diese Unterscheidung ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel sein. Liegt das spezifische Gewicht unter 1006, so ist ein erworbener sekundärer nephrogener Diabetes insipidus wahrscheinlich. Stellt man ein spezifisches Gewicht von über 1030 fest, so handelt es sich in der Regel um eine prärenale Urämie und nicht um eine renale Insuffizienz.

#### **2.2.14.3.4 Auswirkungen auf das Herz**

Schon Pallaske (1960) stellte nach der Sektion von 120 Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren, fest, dass bei diesen Tieren häufig eine mehr oder weniger deutliche Dilatation der rechten Herzkammer infolge einer Herzmuskelfaserdegeneration zu finden ist. Daneben konnte der Autor interstitielle Ödeme, die Aktivierung histiozytärer Gefäßwandzellen, und subepi- und subendokardiale Blutungen nachweisen. In einigen Fällen konnte eine herdförmige Endokarditis gefunden werden.

Maretta et al. (1989) gehen davon aus, dass Myokardschäden, ausgelöst durch eine Toxämie, disseminierte intravasale Gerinnung oder einen Myokardinfarkt bei plötzlichen Todesfällen von Hündinnen mit Pyometra eine entscheidende Rolle spielen.

Ziel einer Studie von Schober (2005) war es, das Vorkommen von Myokardschäden bei Hündinnen mit Pyometra anhand der Messung der Serumkonzentration des herzspezifischen Troponin 1 (cTN1) zu überprüfen. Die Messung des herzspezifischen Troponin 1 kann als nichtinvasive Methode genutzt werden, um den Verdacht eines Myokardschadens zu bestätigen. Das herzspezifische Troponin 1 (cTN1) ist ein Protein, das man in hoher Konzentration nur in den Myokardzellen findet. Werden Myokardzellen zerstört, wird cTN1 freigesetzt und kann im Serum nachgewiesen werden (Sleeper et al., 2001). Bei gesunden Hunden sind die cTN1-Werte niedrig oder noch häufiger nicht messbar. Dabei konnten bei sieben der 58 untersuchten Hündinnen, bei denen eine Pyometra festgestellt werden konnte, messbare cTN1-Werte gefunden werden. Die Werte lagen zwischen 0,3 und 0,9 µg/l. Bei einer der beiden Hündinnen mit den höchsten präoperativen cTN1-Werten (0,9 µg/l) wurde der cTN1-Wert am Tag nach der Operation erneut bestimmt und eine Konzentration von 180 µg/l gemessen. Dieses Tier verstarb innerhalb der folgenden 24 Stunden und wurde im Anschluss pathologisch untersucht. Als Todesursache wurde eine generalisierte bakterielle Infektion festgestellt, die neben der Schädigung anderer Organe auch

eine schwere Myokarditis verursachte. Da es sich gezeigt hat, dass der cTN1-Wert mit der Schwere der Myokardschädigung und der Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert (Ricchiuti et al., 1998), kann die Messung dieses Wertes von Nutzen sein, um die Therapie der Pyometra zu optimieren und damit die Prognose zu verbessern. Da der cTN1-Wert innerhalb von 5-10 Tagen nach der initialen Myokardschädigung auf den Basalwert abfällt, ist es laut Conolly et al. (2003) wichtig, den Wert zu bestimmen, sobald man eine Schädigung des Myokards vermutet. Auch Pelander et al. (2008) führten eine Studie durch, in der das Vorkommen von Myokardschäden bei Hündinnen mit Pyometra anhand der Bestimmung des herzspezifischen Troponin 1 (cTN1) untersucht wurde.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Veränderung der Konzentration des herzspezifischen Troponin 1 vor und nach der Operation zu bestimmen. Dazu wurde die Serumkonzentration des cTN1 bei 46 Hündinnen mit Pyometra einen Tag vor und einen Tag nach der Ovariohysterektomie gemessen. Insgesamt 13 Tiere (28%) wiesen vor der Operation erhöhte cTN1-Serumkonzentrationen auf. 18 Hündinnen (39%) zeigten am Tag nach der Operation erhöhte cTN1-Konzentrationen. Bei sieben dieser 18 Tiere war die cTN1-Konzentration am Tag vor der Operation nicht nachweisbar. Insgesamt hatten von den 46 untersuchten Tieren 20 Hündinnen erhöhte cTN1-Serumkonzentrationen von über 1 µg/l und mehr. Die Autoren ziehen aus diesen Ergebnissen den Schluss, eine Erhöhung der cTN1-Serumkonzentration bei Hündinnen mit Pyometra häufig vorkommt, die klinische Bedeutung eines solchen Befundes jedoch noch geklärt werden muss. Es müssen weitere Studien durchgeführt werden, um herauszufinden, ob erhöhte cTN1-Konzentrationen mit einem höheren perioperativen Risiko verbunden sind. Nach Kenntnisstand der Autoren handelt es sich bei dieser Studie um die erste Untersuchung, bei der sowohl die präoperativen als auch die postoperativen cTN1-Konzentrationen im Serum bestimmt wurden. Es muss in diesem Zusammenhang betont werden, dass nur sieben der insgesamt 20 Hündinnen mit erhöhten cTN1-Konzentrationen Werte über 1 µg/l aufwiesen und bei keinem der Tiere Werte über 13,2 µg/l gemessen werden konnten. Das deutet darauf hin, dass die cTN1-Konzentration in der Mehrzahl der Fälle nur geringfügig erhöht war. Die Bedeutung einer solchen geringfügigen Erhöhung ist derzeit noch unbekannt. Das rechtzeitige Erkennen eines Myokardschadens kann für den Kliniker im Zuge der Behandlung einer Pyometra nützlich sein. Ein Myokardschaden kann vor allem im Rahmen einer Allgemeinanästhesie zu Arrhythmien und einem plötzlichen Herztod führen. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie im Gesamten, so konnten keine deutlichen Veränderungen der cTN1-Serumkonzentrationen bei Hündinnen mit Pyometra vor und nach der Operation gefunden werden.

Trotzdem bedeutet das Fehlen eines eindeutigen Nachweises nicht, dass bei den einzelnen Hündinnen keine Veränderungen am Myokard aufgetreten sind.

Auch Hagman et al. (2007) untersuchte das Vorkommen von Myokardschäden bei Hündinnen mit Pyometra anhand der Analyse der Serumkonzentration des herzspezifischen Troponin 1. Desweiteren versuchten die Autoren festzustellen, ob andere klinische oder labordiagnostische Veränderungen mit einem Anstieg des cTN1 in Verbindung stehen. Dazu wurden bei 59 Hündinnen mit Pyometra und 9 gesunden Kontrolltieren die cTN1-Werte gemessen. Die Autoren stellten fest, dass sieben der Hündinnen mit Pyometra (12%) und eine gesunde Kontrollhündin (11%) erhöhte cTN1-Werte aufwiesen. In der Gruppe der Tiere mit Pyometra bewegten sich die cTN1-Werte zwischen 0,3 und 0,9 µg/l. Die Kontrollhündin wies einen Wert von 0,3 µg/l auf. Somit unterschieden sich die cTN1-Werte in den beiden Gruppen nicht wesentlich. Bei der präoperativen klinischen Untersuchung konnten bei keiner der Hündinnen abweichende Herzbefunde festgestellt werden.

Insgesamt vier der Hündinnen mit Pyometra verstarben innerhalb von zwei Wochen nach der Operation. Zwei davon wurden pathologisch untersucht. Bei einer Hündin konnte als Todesursache eine Myokarditis festgestellt werden. Bei diesem Tier stieg die cTN1-Konzentration von einem präoperativen Wert von 0,9 µg/l auf einen Wert von 180 µg/l einen Tag nach der Operation an. An diesem Tag konnten bei der Hündin auch Arrhythmien festgestellt werden. Bei der zweiten Hündin, die nach ihrem Tod pathologisch untersucht wurde, konnten keine Myokardschäden

festgestellt werden. Aufgrund des hohen cTN1-Wertes der Hündin, die zwei Wochen nach der Ovariohysterektomie verstarb, gehen die Autoren davon aus, dass es einen tendenziellen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der cTN1 Konzentration im Serum und der Mortalitätsrate gibt.

## **2.2.15 Prognose**

Ohne eine rechtzeitige Behandlung ist die Todesrate bei einer Pyometra hoch (Nelson und Feldmann, 1993). Bei Früherkennung der Krankheit und deren rechtzeitiger Behandlung können jedoch gute Heilerfolge erzielt werden.

Obwohl die Mortalitätsrate in den 60er Jahren auf 16 bis 17% (Ewald, 1961) und in den 80er Jahren auf ca. 0,5% (Stone et al., 1988; Wheaton et al., 1989) zurückging, was auf verbesserte diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zurückzuführen ist, kommen Todesfälle aufgrund einer Pyometra immer noch vor. Laut Egenvall et al. (2001) liegt die Mortalitätsrate bei einer Pyometra der Hündin trotz moderner Routinebehandlungen bei insgesamt 4%.

Eine Schädigung des Myokards durch eine Myokarditis oder einen Myokardinfarkt, sekundär zu einer im Verlauf der Pyometra auftretenden Endotoxämie, wird von Mareta et al. (1989) als mögliche Ursache für plötzliche Todesfälle angesehen.

Nach Ansicht von Verstegen et al. (2008) muss das Allgemeinbefinden der Hündinnen, die aufgrund einer Pyometra vorgestellt werden, während der gesamten Behandlung streng kontrolliert werden. In einigen Fällen kann es durch die im Zuge der konservativen Behandlung erhöhte Uteruskontraktilität zu einer verstärkten Resorption der Bakterienendotoxine aus dem Uterus kommen. Folge davon ist in der Regel eine Verschlechterung des klinischen Zustands des jeweiligen Tieres.

### **2.2.15.1 Zusammenhang zwischen der Prognose und der Höhe der Endotoxinkonzentration im Serum**

Okano et al. (1998) untersuchten die Beziehung zwischen der Höhe der Blutendotoxinkonzentration und der Prognose bei Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren. Insgesamt wurden 45 Hündinnen mit Pyometra in dieser Studie untersucht. Davon starben vier Tiere an den Folgen der Erkrankung, 41 Hündinnen konnten erfolgreich behandelt werden und wiesen somit eine gute Prognose auf. Die Endotoxinkonzentration im peripheren Blut wurde bei allen 45 Hündinnen vor der Ovariohysterektomie, bei neun Tieren postoperativ und bei 17 gesunden Kontrolltieren gemessen. Die Endotoxinkonzentration im Blut der gesunden Hunde lag bei  $3,4 \pm 2,8$  pg/ml, bei den 41 Hündinnen mit guter Prognose bei  $9,5 \pm 11,3$  pg/ml und bei den vier Tieren mit schlechter Prognose bei  $74,2 \pm 18,3$  pg/ml. Die Konzentrationen bei den Hündinnen mit einer Pyometra sind damit deutlich höher als die der gesunden Tiere. Die Hündinnen mit schlechter Prognose wiesen deutlich höhere Endotoxinkonzentrationen im Blut auf als die Tiere, die erfolgreich behandelt werden konnten. Die Hündin mit der höchsten in dieser Studie gemessenen Endotoxinkonzentration von 94,9 pg/ml befand sich bereits bei der Einlieferung in die Klinik im Schock und verstarb kurze Zeit nach der Blutentnahme. Bei einer Hündin mit einer Endotoxinkonzentration von 81 pg/ml konnte daneben eine schwere Niereninsuffizienz festgestellt werden. Sie verstarb zwei Tage nach der Ovariohysterektomie. Ein Tier mit einer Konzentration von 51 pg/ml verstarb ebenfalls an einem Nierenversagen 10 Tage nach der Operation. Eine Hündin mit einer Endotoxinkonzentration von 70,1 pg/ml entwickelte eine Peritonitis und musste daraufhin euthanasiert werden. Bei neun der insgesamt 45 untersuchten Hündinnen wurde die Endotoxinkonzentration im peripheren Blut nach der Ovariohysterektomie erneut gemessen. Dabei konnten niedrigere Werte als vor der Operation festgestellt werden. Die Hündinnen mit Pyometra, die in dieser Studie untersucht wurden, hatten 5fach höhere Endotoxinkonzentrationen im Blut als die gesunden Kontrolltiere.

Dies entspricht in etwa den Ergebnissen von Wessels und Wells (1987), die in ihrer

Untersuchung 8fach erhöhte Werte bei Hündinnen mit Pyometra feststellen konnten. Die deutliche Erhöhung der Blutendotoxinkonzentration bei Hündinnen mit Pyometra scheint das Ergebnis einer Resorption der Bakterienendotoxine aus dem Uterusinhalt zu sein. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine hohe Endotoxinkonzentration im peripheren Blut bei Hündinnen mit Pyometra mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Daher ist nach Meinung der Autoren nicht nur die Messung der Endotoxinkonzentration im Blut bei einer Pyometra von Bedeutung.

Eine effektive Behandlung der Pyometra muss vor allem bei Tieren mit hohen Endotoxinkonzentrationen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt begonnen werden.

### **2.2.15.2 Die Prognose nach konservativer Therapie mit dem Progesteronrezeptorantagonisten Aglépristone**

Trasch et al. (2004) behandelte 52 an Pyometra erkrankte Hündinnen mit Progesteronrezeptorantagonisten. Festgehalten wurden der kurzfristige Erfolg der Therapie bis zum 21. Tag nach Behandlungsbeginn und der mittelfristige Erfolg bis drei Monate nach der ersten Behandlung. Informationen zum langfristigen Behandlungserfolg bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Geschlechts Gesundheit wurden nach dem vierten Vorstellungstermin anhand von telefonischen Befragungen der Besitzer erhoben.

Im Hinblick auf den kurzfristigen Behandlungserfolg zeigten 51 der insgesamt 52 behandelten Hündinnen bereits innerhalb der ersten beiden Behandlungstage eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens. Bis zum siebten Tag normalisierte sich die Körperinnentemperatur bei allen Patientinnen. Ein Abfall der initialen Leukozytose war bis zum 21. Tag nach Behandlungsbeginn zu beobachten. Bei allen 48 Hündinnen trat innerhalb der ersten 24 Stunden nach Applikation von Aglépristone eine deutliche Zunahme des vaginalen Ausflusses ein. Die sonographische Untersuchung des Uterus zeigte bei 48 Hündinnen innerhalb der ersten sieben Behandlungstage einen deutlichen Rückgang des Uterusdurchmessers. Drei der Tiere zeigten in den ersten Behandlungstagen keine Zunahme des vaginalen Ausflusses und keine Reduktion des Uteruslumens, so dass in diesen Fällen eine Ovariohysterektomie vorgenommen werden musste. Bei allen diesen Tieren wurden intra operationem zystische Veränderungen an den Ovarien festgestellt. Insgesamt konnte bei 48 von 52 Hündinnen mit Pyometra eine Entleerung des Gebärmutterinhaltes erreicht werden. Dies entspricht einer kurzfristigen Heilungsrate von 92,3%. Hinsichtlich des mittelfristigen Behandlungserfolges konnten insgesamt 41 Hündinnen weiter beobachtet werden. Vier dieser Tiere entwickelten innerhalb der ersten drei Monate nach Behandlungsbeginn ein Rezidiv, was einer Rezidivrate von 9,8% entspricht. In drei dieser vier Fälle konnten im Rahmen der nachfolgenden Ovariohysterektomie zystische Veränderungen der Ovarien festgestellt werden. Alle anderen 38 Tiere waren im Beobachtungszeitraum unauffällig, es ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen von Metropathien. Bezüglich des langfristigen Behandlungserfolges konnten insgesamt 37 Hündinnen weiter beobachtet werden. Sieben dieser Tiere entwickelten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv, fünf davon wurden deshalb vom Haustierarzt ovariohysterektomiert. Aus diesem Grund liegen keine Informationen über eventuelle Veränderungen am Ovar vor. Zwei dieser Tiere wurden erneut erfolgreich mit Aglépristone behandelt und zeigten über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten keine erneuten Anzeichen einer Uteropathie. Bei 11 der 37 beobachteten Hündinnen kam es zu einem Pyometrarezidiv.

Bei insgesamt 15 Tieren trat die nächste Läufigkeit zum erwarteten Zeitpunkt auf. Der Verlauf dieser Läufigkeiten war unauffällig. Bei sieben Tieren traten die Anzeichen der nächsten Läufigkeit früher als erwartet ein. Dagegen kam es bei acht weiteren Hündinnen zu einer Verlängerung des Anöstrus. Bei diesen Tieren trat eine Normalisierung des Zyklusverlaufs nach dem ersten der Behandlung folgenden Zyklus ein. Insgesamt sechs Tiere wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes belegt, fünf davon gebaren mindestens einen Wurf gesunder Welpen. In dieser Studie von Trasch et al. (2004) konnten sieben von acht an der geschlossenen Form der Pyometra erkrankten Hündinnen erfolgreich behandelt werden. Auch Wehrend et al. (2008) gelang

es, bei neun Hündinnen mit geschlossener Zervix durch die Gabe von Aglépristone eine Öffnung der Zervix und eine Entleerung des Uterusinhaltes zu erreichen.

Diese Ergebnisse entkräften die Empfehlung von Johnston et al. (2001), eine Pyometra mit geschlossener Zervix auf keinen Fall konservativ zu behandeln.

Da bei den Tieren, die nach der Behandlung mit Aglépristone ein Rezidiv entwickelten, häufig zystische Veränderungen an den Ovarien festgestellt werden, empfehlen Trasch et al. (2004) eine Beteiligung erhöhter Östrogenwerte, wie sie beim Vorliegen endokrinologisch aktiver Ovarialzysten beobachtet werden, am Krankheitsgeschehen auszuschließen.

In diesen Fällen besteht eine gleichzeitige gestagene und östrogene Wirkung auf das Endometrium, die nicht durch die Gabe von Aglépristone alleine beseitigt werden kann.

Bei sechs der sieben Hündinnen, die innerhalb der ersten drei Monate ein Rezidiv zeigten, konnten Ovarialzysten nachgewiesen werden. Die Autoren empfehlen aus diesem Grund, Hündinnen mit Ovarialzysten von der konservativen Pyometrathherapie auszuschließen.

Es stellt sich die Frage, ob eine kombinierte Therapie der Pyometra und der Ovarialzysten möglich ist. Die Behandlung der Ovarialzysten beruht auf dem Prinzip, diese durch eine hormonelle Stimulation zur Regression oder zur Ovulation zu bringen. Von den Autoren wurde zu diesem Zweck eine einmalige Gabe des GnRH Analogon Buserelin (Receptal®, Intervet) gewählt. Aglépristone wurde nach dem beschriebenen Standardprotokoll eingesetzt. Insgesamt vier Hündinnen, die an einer Pyometra erkrankt waren und bei denen Ovarialzysten nachgewiesen werden konnten, wurden nach diesem Schema behandelt. Bei drei Tieren konnte so eine Heilung erzielt werden und es trat innerhalb der folgenden drei Monate kein Rezidiv auf. Bei einer Hündin kam es lediglich zu einer unvollständigen Entleerung des Uterus und zu einem Fortbestehen der Ovarialzysten. Weitere Untersuchungen zur Überprüfung dieses Therapieansatzes sind Gegenstand laufender Studien.

Laut Verstegen et al. (2008) ist es zur Vermeidung eines Rezidivs von Bedeutung, insbesondere bei den Tieren, die altersbedingte degenerative Veränderungen des Endometriums aufweisen, die Regeneration des Endometriums in dem der Behandlung folgenden Anöstrus zu fördern. Eine Verlängerung dieser Zyklusphase bzw. ein Hinauszögern des folgenden Östrus führt zu einer länger andauernden endometrialen Regenerationsphase. Dies kann durch die Gabe eines Androgenrezeptoragonisten wie zum Beispiel Mibolerone erreicht werden (Traish et al., 1986).

### **2.2.15.3 Die Prognose nach chirurgischer Therapie**

Schon Pallaske (1960) ging davon aus, dass der Erfolg einer operativen Therapie im Fall der Pyometra unter anderem davon abhängt, in welchem Zustand das jeweilige Tier zur Operation gelangt. Viele Hündinnen werden in einem ernsthaft erkrankten, zum Teil moribunden Zustand operiert. Ein durch die Pyometra bedingter, labiler Lebenszustand ist häufig festzustellen und belastet das Ergebnis der Operation stark.

Als ungünstige Faktoren für die Prognose der Pyometra sah Pallaske (1960) ein hohes Lebensalter, Übergewicht und eine Perforation des Uterus mit nachfolgender Peritonitis. Als kritische Zeit sieht Pallaske (1960) die ersten vier Tage nach der Operation. Komplikationen der Operation wie etwa Bauchwandphlegmonen oder Nachblutungen spielen nach Erfahrung des Autors keine wesentliche Rolle für die Prognose. Gelegentlich kann es während der Operation zu traumatischen Rupturen des prallgefüllten Uterus und damit zu einer Entleerung des eitrigen Gebärmutterinhaltes in die Bauchhöhle kommen. Aufgrund der großen Resorptionsfläche und der raschen Resorptionsfähigkeit des Bauchfelles wird dies für den Operationserfolg als äußerst ungünstig gewertet.

Trotz einer einwandfreien Operationstechnik sind Komplikationen nicht immer zu vermeiden. Bei vier der 120 von Pallaske (1960) untersuchten Hündinnen fanden sich ausgedehnte, von der Laparatomiewunde ausgehende, Bauchwandphlegmonen. Zudem wurde in einigen Fällen eine von den Operationsstümpfen ausgehende, umschriebene Peritonitis festgestellt. Vor allem bei den

adipösen Patientinnen kam es häufig zu größeren Nachblutungen.

Die Veränderungen an lebenswichtigen Organen, vor allem die Schädigung des Herzens, die zu einer Insuffizienz mit Nachlassen des Herzmuskeltonus, Herzerweiterung und Stauungserscheinungen führt, sind für den Ausgang der Pyometra ebenfalls von großer Bedeutung.

Wheaton et al. (1989) untersuchten 80 Fälle von Pyometra, die chirurgisch behandelt wurden, hinsichtlich Signalement, klinischen Symptomen, Zeitpunkt der Erkrankung, diagnostischen Maßnahmen und Komplikationen. Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren in dieser Studie eine Toxämie bzw. eine Septikämie. In drei Fällen, in denen unmittelbar nach der Ovariohysterektomie Komplikationen auftraten, konnte eine generalisierte Septikämie festgestellt werden. Daneben konnten die Autoren Blutungen, Wundschwellungen, lokale Infektionen und Peritonitiden beobachten.

Laut Fehr et al. (1989) können nach der Verwendung von synthetischem Fadenmaterial oder durch die Kontamination der Ligaturstellen Fadenfisteln auftreten. Durch ungeeignetes Fadenmaterial oder durch eine unzureichende Versorgung des Zervixstumpfes kann sich darüber hinaus eine Stumpfpymetra entwickeln.

Sowohl vor der Behandlung, als auch nach chirurgischer oder konservativer Therapie, muss im Falle einer Pyometra mit einer anhaltenden Schädigung der Nierenfunktion gerechnet werden. Eine Untersuchung von Nolte (1991) ergab, dass zehn Tage nach der Ovariohysterektomie die Beeinträchtigung der Nieren als Folge der Gebärmuttererkrankung noch nachweisbar ist und aus diesem Grund auf jeden Fall entsprechende Kontrolluntersuchungen und therapeutische Maßnahmen (Nierendiät, Förderung der Diurese) notwendig sind.

### **2.2.16 Abgrenzung der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums (CEH= Cystic Endometrial Hyperplasia) von der Pyometra der Hündin**

Dhaliwal et al. (1998) sehen in der Pyometra und der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums (CEH) ein zusammenhängendes Krankheitsbild, das meist in der lutealen Phase des Zyklus (Metöstrus) auftritt. Die CEH wird von vielen Autoren als das Anfangsstadium einer Pyometra gesehen (Arthur et al., 1996).

Aufgrund detaillierter Untersuchungen der Veränderungen, die bei einer spontan auftretenden CEH und einer Pyometra vorkommen, gehen De Bosschere et al. (2001) jedoch davon aus, dass für die Entstehung einer Pyometra nicht zwingend eine zugrunde liegende CEH vorhanden sein muss. Die Autoren schlagen vor, den „Glandulär-zystischen Hyperplasie-Pyometra-Komplex“ in zwei voneinander weitgehend unabhängige Krankheitsbilder zu trennen. Sie bezeichnen das eine Krankheitsbild als den „zystische endometriale Hyperplasie-Mucometra-Komplex“ und das andere als den „Endometritis-Pyometra-Komplex“. Beide Krankheitsbilder weisen viele Ähnlichkeiten auf, ausser den Entzündungsmerkmalen, die nur beim „Endometritis-Pyometra-Komplex“ auftreten.

Die Autoren führten eine histologische Untersuchung an den Uteri von 26 klinisch gesunden Hündinnen und an den Uteri von 42 Hündinnen mit den klinischen Symptomen einer Pyometra durch. Es wurden vor allem eine Verdickung oder eine Atrophie des Endometriums und eine verschieden stark ausgeprägte zystische Veränderung der Endometriumsdrüsen festgestellt. Diese Befunde konnten bei allen klinisch erkrankten Hündinnen sowie bei der Mehrzahl der klinisch gesunden Tiere erhoben werden. Bei den meisten der erkrankten Tiere wurden ebenfalls entzündliche Prozesse unterschiedlicher Ausprägung gefunden. Bei einigen Hündinnen, die klinische Symptome einer Pyometra zeigten, konnten in der histologischen Untersuchung des Uterus keine Anzeichen einer Entzündung gefunden werden. Bei diesen Tieren wurde klinisch fälschlicherweise eine Pyometra diagnostiziert, was wiederum die Schwierigkeit bestätigt, eine Pyometra durch eine einfache klinische Untersuchung zu diagnostizieren. Die Autoren konnten in ihrer Studie zeigen, dass der zystischen Hyperplasie des Endometriums nicht notwendigerweise eine Endometritis bzw. Pyometra folgen muss.

Die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums ist eine pathologische Reaktion des Uterus auf den wiederholten Einfluß von Progesteron und Östrogen im Zyklusverlauf.

Von vielen Autoren wird diese Erkrankung als Anfangsphase der Entwicklung einer Pyometra gesehen.

Eine Pyometra entsteht durch eine bakterielle Infektion des Uterus, wobei diese Infektion durch hormonelle Einflüsse auf den Uterus begünstigt wird. Aus diesem Grund wurden die beiden Krankheitsbilder zum „Zystische endometriale Hyperplasie-Pyometra-Komplex“ zusammengefasst. Der Ablauf dieses Krankheitsgeschehens wurde jedoch nicht nachgewiesen oder in klinischen Studien reproduziert.

Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums kommt es zu einer Verdickung des Endometriums durch Vermehrung und Vergrößerung der endometrialen Drüsen. Die hypertrophen und hyperplastischen Drüsen haben eine erhöhte sekretorische Aktivität, dadurch sammelt sich sterile Flüssigkeit im Uteruslumen an. Auf diesem Weg entsteht eine Hydro-oder Mucometra, je nach Viskosität der intraluminalen Flüssigkeit (Feldmann et al., 1996). Laut Johnson (1992) können die Drüsenveränderungen fokal begrenzt oder diffus verteilt sein und beeinträchtigen eine Implantation bzw. Plazentation. Zwar ist die Sonographie ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel für den Nachweis von Metropathien, jedoch erfolgt die endgültige Diagnose der CEH durch eine Biopsie des betroffenen Areals.

Die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums führt in der Regel nicht zu einer klinischen Symptomatik.

Eine histopathologische Untersuchung der Gebärmutterwand zeigt im Falle einer CEH bzw. einer Pyometra eine Vielzahl von Veränderungen. Eine Studie von De Bosschere (2000) hatte zum Ziel, die Läsionen der Uteruswand, die bei einer CEH vorkommen, im Detail zu untersuchen. Die Autoren wollten eine Einteilung für die Läsionen finden, die besser mit den klinischen Beobachtungen übereinstimmt. Zu diesem Zweck wurden sowohl gesunde Tiere als auch Hündinnen mit der klinischen Symptomatik einer Pyometra untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass bei Hündinnen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Metöstrus befanden, häufiger eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums festgestellt werden konnte als bei den Tieren, die zum Untersuchungszeitpunkt im Anöstrus waren.

Dies stimmt mit dem Ergebnis von Feldmann und Nelson (1996) überein, nach deren Aussage sich eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums im Metöstrus entwickelt.

### **2.2.16.1 Pathogenese der zystischen Hyperplasie des Endometriums**

Die exakte Ätiologie der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums ist noch nicht vollständig verstanden. Es konnte gezeigt werden, dass die Steroidhormone in der Pathogenese der CEH eine wichtige Rolle spielen (De Cock et al., 1997; Dhaliwal et al., 1997; Dhaliwal et al., 1999; Vermeirsch et al., 2000). Von De Cock et al., (1996) wurden darüber hinaus Veränderungen der Steroidhormonrezeptoren in den Uteri von Hündinnen mit CEH beschrieben. Dies sind jedoch vermutlich nicht die einzigen Faktoren, die für die Entstehung dieser Erkrankung verantwortlich sind, da eine CEH auch in Abwesenheit eines Hormoneinflusses durch das Einbringen eines Fremdkörpers in das Uteruslumen ausgelöst werden konnte (Nomura et al., 1990; Chen et al., 2006; De Bosschere et al., 2002). Hadley (1975) konnte durch wiederholte Endometriumsbiopsien in verschiedenen Zyklusstadien zystische Veränderungen der Endometriumsdrüsen auslösen, die allerdings erst im folgenden Metöstrus auftraten.

Die Ursache für die Entwicklung einer CEH wird von vielen Autoren in einer übersteigerten Antwort des Endometriums auf die Stimulation durch Progesteron während der lutealen Phase des Zyklus gesehen. Es ist allgemein anerkannt, dass sowohl steroidale Geschlechtshormone als auch ihre Rezeptoren eine große Rolle in der Entstehung der CEH spielen (Bigliardi et al., 2004).

De Bosschere et al. (2002) versuchten, die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums durch Einlegen eines Seidenfadens in den Uterus auszulösen, um ein Modell für Studien über

die spontan auftretende CEH zu erhalten. Histologisch weisen die in dieser Studie künstlich ausgelöste und die spontan auftretende CEH eine große Ähnlichkeit auf. Die Expression der Geschlechtshormonrezeptoren war bei der induzierten CEH in den Epithelzellen verringert und in den Fibroblasten des Bindegewebes, verglichen mit normalen Uteri im Metöstrus, unverändert.

Bei der spontan auftretenden glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums kann eine verstärkte Expression der Geschlechtshormonrezeptoren in allen Zelltypen des Uterus festgestellt werden. Aus immunhistochemischer Sicht stimmt die künstlich induzierte CEH somit eher mit der frühen Plazentation bzw. mit einer Pyometra überein und stellt daher kein passendes Modell für Studien über die spontan auftretende CEH dar. De Cock et al. (1996) analysierten die Expression der Östrogenrezeptoren im Endometrium von Hündinnen mit einer glandulär-zystischen Hyperplasie und verglichen sie mit der bei gesunden Hündinnen im gleichen Zyklusstadium. Die Autoren konnten nachweisen, dass die Östrogenrezeptorexpression im Endometrium bei den Tieren mit CEH geringer ist als bei den gesunden Kontrollhunden.

Im Gegensatz dazu fanden sie in den Basaldrüsen der Uteri der Hündinnen mit CEH eine größere Anzahl Östrogenrezeptoren als in den Basaldrüsen der Uteri gesunder Hündinnen im gleichen Zyklusstadium. Aus den Ergebnissen dieser Studie kann gefolgert werden, dass bei Tieren mit CEH die normalerweise unter Progesteroneinfluss einsetzende Herunterregulierung der Östrogenrezeptoren nicht stattfindet. Aus diesem Grunde ist zu vermuten, dass die Regulation der Östrogenrezeptorexpression in den Endometriumsdrüsen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CEH spielt. Schon Dow (1958) ging davon aus, dass sich die CEH als Konsequenz einer abnormalen Reaktion des Uterus auf den wiederholten Progesteroneinfluss entwickelt.

Chen et al. (2006) untersuchten die Reversibilität einer CEH an 14 ovariektomierten Hündinnen. Den Autoren gelang die Auslösung einer CEH im linken Uterushorn bei 14 ovariektomierten Greyhoundhündinnen durch Einlegen eines Seidenfadens in das Uteruslumen und Gabe von Östradiolbenzoat und Megestrolacetat. Am 30. Tag des eingeleiteten Diöstrus wurde bei vier Hündinnen der Faden entfernt, bei fünf Tieren wurden die Progestagene abgesetzt und bei weiteren fünf Hündinnen wurden sowohl der Faden entfernt als auch die Medikamente abgesetzt. Nach drei bzw. neun Wochen wurde eine Biopsie des Uterus durchgeführt. Nach drei Wochen konnte bei allen Tieren im linken Uterushorn, in dem der Faden eingelegt war, eine schwere CEH festgestellt werden. Das rechte Uterushorn zeigte keine Veränderungen. Nach neun Wochen konnte bei fünf der Tiere, bei denen die Progestagene abgesetzt worden waren, ein Rückgang der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums beobachtet werden. Dagegen war bei den Hündinnen, die weiterhin die Progestagene erhielten, keine Verbesserung des Zustandes im linken Uterushorn zu verzeichnen.

Als Ergebnisse dieser Studie sind festzuhalten, dass eine CEH bei Abwesenheit von Progestagenen reversibel ist, Progestagene in An- und Abwesenheit eines Fremdkörperreizes im Uterus (Seidenfaden) zu einer CEH führen können und eine andauernde endometriale Reizung ohne die Anwesenheit von Progestagenen eine CEH nicht aufrecht erhalten kann.

In dieser Studie konnte somit gezeigt werden, dass die Veränderungen im Uterus, die durch eine induzierte CEH hervorgerufen werden, reversibel sind, wenn kein fortdauernder Progestageneinfluss besteht, unabhängig davon, ob die Irritation durch den Seidenfaden im Uterus bestehen bleibt oder nicht.

### **2.2.16.2 Therapie der zystischen Hyperplasie des Endometriums**

Die CEH ist größtenteils mit medikamenteller Therapie nicht ansprechbar. Als Therapie der Wahl wird von Miller-Liebl et al. (1994) die Ovariohysterektomie gesehen.

## **2.2.17 Muco-, Häm-, und Hydrometra**

Eine Mucometra wird von Barton (1992) als eine fortgeschrittene CEH angesehen, gekennzeichnet durch eine Atrophie der Gebärmutterwand und ein mit muköser Flüssigkeit angefülltes Uteruslumen. Kommt es zu einer Infektion des Gebärmutterinhaltes liegt eine Pyometra vor.

Die CEH der Hündin kann zu einer Pyo-, Häm-, oder Hydrometra führen. Es kann mitunter schwierig sein, diese Uteropathien voneinander abzugrenzen. Die Erkrankungen unterscheiden sich in ihren systemischen Auswirkungen. Vor allem die geschlossene Form der Pyometra kann eine lebensbedrohende Erkrankung darstellen, die rasch erkannt und behandelt werden muss.

Bei einer Mucometra kommt es zu einer Ansammlung steriler muköser Flüssigkeit, bei der Hämometra zu einer Ansammlung steriler blutiger Flüssigkeit und bei einer Hydrometra zur Ansammlung steriler wässriger Flüssigkeit im Uteruslumen. Bei keiner dieser Erkrankungen kommt es in der Regel zum Auftreten deutlicher klinischer Symptome. Man geht davon aus, dass eine Muco-, Häm- oder Hydrometra in Verbindung mit einer CEH auftritt. Der Hauptunterschied zu einer Pyometra besteht darin, dass bei den vorgenannten Erkrankungen des Uterus eine sterile intrauterine Flüssigkeit vorliegt und sich dagegen im Falle einer Pyometra Bakterien im Uteruslumen befinden (Pretzer, 2008).

## **2.2.18 Unterscheidung der zystischen Hyperplasie des Endometriums von einer Pyometra**

Auch laut Hagman (2004) kann die klinische Unterscheidung zwischen einer Pyometra und einer CEH schwierig sein. Intraluminale Flüssigkeit im Uterus kann häufig bei beiden Krankheitsbildern festgestellt werden. Das klinische Erscheinungsbild, die Anamnese und die Laborwerte können häufig sehr ähnlich sein (De Bosschere et al., 2001; Fransson et al., 2004).

Die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ist äußerst wichtig, da Hündinnen mit Pyometra meist als Notfälle betrachtet werden müssen, da das potentielle Risiko einer Uterusruptur, eines Endotoxinschocks und einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustandes besteht.

Bei der klinischen Allgemeinuntersuchung ist für die Unterscheidung zwischen einer CEH und einer Pyometra wichtig, das Allgemeinbefinden der Hündin bei der Vorstellung zu beurteilen. So können etwa Lethargie und gastrointestinale Symptome für eine Endotoxämie hinweisend sein, die im Verlauf einer Pyometra, nicht aber einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums, entstehen kann.

Die Autoren konnten zeigen, dass der Wert der Prostaglandinmetaboliten der Parameter mit der höchsten Sensitivität (96,6%) und der höchsten Spezifität (90,9%) für die Differenzierung zwischen CEH und Pyometra ist. Die Sensitivität ist damit höher als die der bisher für die Differenzierung vorgeschlagenen Parameter (Fransson, 2004).

Kombiniert man die Messung der Prostaglandinmetabolitenkonzentration mit der Bestimmung der Leukozytenzahl, um die beiden Krankheitsbilder zu unterscheiden, so erreicht man eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 90%.

Die gleichzeitige Bestimmung der beiden Werte ermöglicht es somit, zwischen einer Pyometra und einer CEH zu unterscheiden. Die Analyse der Prostaglandinmetabolitenkonzentration hat einen hohen diagnostischen Wert im Falle einer Pyometra der Hündin. Hagman (2004) geht davon aus, dass das Vorhandensein hoher Werte (>3000 pmol/l) für die Diagnose Pyometra spricht und für die Differenzierung zwischen einer Pyometra und einer CEH ausreicht. In dieser Studie wurde die Plasmakonzentration von PGF<sub>2α</sub> anhand der Messung seines Hauptmetaboliten 15-keto, 13, 14-dihydro PGF<sub>2α</sub> bestimmt. Daneben wurden bei 59 Hündinnen mit Pyometra, 10 Hündinnen mit CEH und neun gesunden Kontrolltieren auch blutchemische und hämatologische Parameter bestimmt, um herauszufinden, ob man durch die Messung des Prostaglandinmetaboliten zwischen einer Pyometra und einer CEH unterscheiden kann. Die Autoren stellten in diesem Zusammenhang fest, dass die Hündinnen mit Pyometra wesentlich höhere Plasmakonzentrationen

des Prostaglandinmetaboliten aufweisen als die Tiere mit einer zystischen Hyperplasie des Endometriums bzw. als die gesunden Kontrolltiere. Bei niedrigeren Prostaglandinmetabolitenwerten (etwa 2000 pmol/l) sollte nach Empfehlung des Autors eine gleichzeitige Beurteilung der Leukozytenzahl und der Harnstoffkonzentration im Serum erfolgen. Die Analyse des Prostaglandinmetabolitenwertes kann somit laut Hagman (2004) für die Differenzierung zwischen Pyometra und CEH verwendet werden.

Fransson et al. (2004) untersuchten den Nutzen einer Bestimmung des C-reaktiven Proteins für die Unterscheidung zwischen einer Pyometra und einer CEH bei der Hündin. Dazu wurden bei 64 Hündinnen, bei denen der Verdacht einer Pyometra bestand, hämatologische Parameter, die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Plasma und die Konzentration des Tumornekrosefaktors  $\alpha$  gemessen. Die endgültige Diagnose wurde dann anhand einer histopathologischen Untersuchung gestellt. Gemeinsam mit der Messung der Anzahl der Neutrophilen im Blutbild wies die Bestimmung der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Plasma hinsichtlich der Unterscheidung zwischen einer Pyometra und einer CEH eine Sensitivität von 97,7% und eine Spezifität von 75% auf.

Das C-reaktive Protein wird hauptsächlich in der Leber produziert als ein Bestandteil der akuten-Phase-Reaktion nach einer Stimulierung der Hepatozyten durch proinflammatorische Zytokine wie das Interleukin-1 oder Interleukin-6. Die Funktion des C-reaktiven Proteins ist noch nicht vollständig geklärt, aber das Protein weist antinflammatorische Eigenschaften auf, wie von Zouki et al. (1997) und Tilg et al. (1993) nachgewiesen werden konnte. Abgesehen von der noch schwierigen Durchführung einer CRP Messung konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine hohe individuelle Variabilität hinsichtlich der Konzentration des CRP besteht, was wiederum die Aussagekraft einer einzelnen CRP Messung in Frage stellt.

## 3. E-Learning

### 3.1 Definition

Unter E-Learning (englisch: electronic learning: elektronisch unterstütztes Lernen), auch E-Lernen genannt, versteht man alle Formen von Lernen, bei denen digitale Medien für die Präsentation und Verbreitung von Lehrmaterialien und /oder zur Unterstützung zwischenmenschlicher Kommunikation zum Einsatz kommen (Michael Kerres, 2001).

Die Besonderheiten des E-Learnings liegen in der Interaktivität, der Visualisierung, der Modularisierung und der Kombination verschiedener Präsentationsformen des Lehrmaterials. Unter der Interaktivität versteht man in diesem Zusammenhang, dass man Lerneinheiten selektieren, Abbildungen und Tabellen aktiv explorieren, Simulationen ansehen sowie Online-Tests durchführen kann. Mit Visualisierung ist gemeint, dass dem Lernenden eine in erster Linie bildliche und nicht sprachliche Darstellung der Lerninhalte angeboten wird. Bei der visuellen Gestaltung ist es von Bedeutung, die Grafiken übersichtlich zu gestalten, Farben funktionell einzusetzen und Animationen miteinzubinden. Der Begriff Modularisierung steht im Zusammenhang mit dem E-Learning für inhaltlich abgeschlossene, selbständige Module, für eine flexible Verknüpfung der Module, für eine individuelle Gestaltung von Lernwegen und die Einbeziehung des individuellen Vorwissens.

Die wichtigsten Lernformen des E-Learnings sind das Computer-Based-Training, das Web Based Training, das Virtual Classroom und das Business TV (Breitwieser, 2002). E-Learning umfasst alle Formen des Lernens, bei denen digitale Medien für die Präsentation und Distribution von Lernmaterialien und / oder zur Unterstützung zwischenmenschlicher Kommunikation zum Einsatz kommen. Meistens werden jedoch Computerlernprogramme mit dem E-Learning gleichgesetzt, wobei diese aber nur eine Form des multimedialen Lernens darstellen.

Mandl (2001) geht davon aus, dass die virtuelle Weiterbildung (E-Learning) vor dem Hintergrund neuer technologischer Anforderungen und der Notwendigkeit des lebenslangen Lernens zunehmend an Bedeutung gewinnt. Bei den Konferenzen der Bildungsminister und beim allgemeinen Rat in Lissabon wurden 2001 die neuen Informations- und Kommunikationstechnologien als vordringliche Bildungsmaßnahmen bis 2005 zur Sicherung der Arbeitsplätze und zur Sicherung der Weiterentwicklung der Wirtschaft in Europa genannt. Es wurden auch für diesen Bildungsbereich genaue Ziele festgelegt. Es sollten dabei Grundlagen für das E-Learning in der Lehre sowie für den selbstverständlichen Umgang der Lehrenden und Lernenden mit dem Internet geschaffen werden. In Unternehmen sowie an Hochschulen wird derzeit mit E-Learning die Hoffnung verbunden, Wissen zielgerichteter und vor allem kostengünstiger zu vermitteln, wobei insbesondere Letzteres angesichts bisheriger Erfahrungen mit neuen Lehr- und Lernformen eher eine Illusion sein dürfte.

E-Learning ist allgemein betrachtet eine besondere Form des computergestützten Lernens, für die charakteristisch ist, dass die genutzten Lernsysteme und –materialien in digitalisierter Form dargeboten werden, sich durch Multi- und/oder Hypermedialität auszeichnen und für den Nutzer online direkt verfügbar sind. E-Learning gehört also zu den Lernformen, die durch ein hohes Maß an technischen Medien charakterisiert sind. Lernende können beim E-Learning in beliebiger Reihenfolge auf die angebotenen Präsentationsmedien zurückgreifen, was psychologisch betrachtet für Lernende vielfältige Möglichkeiten bietet.

Schon in den Anfängen der Entwicklung des E-Learnings erhoffte man sich ein Lernen bei freier Zeiteinteilung und bei langfristig niedrigen Kosten. Wer sich jedoch als Lehrender oder Lernender näher damit beschäftigt hat, weiss, dass Lernen in Eigenregie am Computer viel mehr Selbstdisziplin erfordert als etwa der Besuch eines Seminars (Stangl, 1997).

Laut der Zürcher Hochschule Winterthur (2002) ist eine Verschmelzung von Ausbildung und Internet für das E-Learning kennzeichnend, wobei Angebot und Vermittlung von

Wissensinhalten unter Einsatz von modernster Technologie (v.a. von Computern) realisiert wird. Die Lernumgebungen basieren weitestgehend auf den Diensten des Internets als primäre Modi für Kommunikation und Präsentation. Studierende und Dozierende können dabei räumlich und/oder zeitlich getrennt sein, wobei die Kommunikation zwischen beiden synchron (Chat) und/oder asynchron (E-mail, Bulletinboard etc.) ablaufen kann.

Hauptbestandteile solcher Online-Lernumgebungen sind Inhalte in Form von Texten, Bildern, Animationen, Audio, Video etc. und Kommunikationstools wie E-mail, Bulletinboard, Chat etc. .

Die wichtigsten Merkmale des E-Learnings sind nach Meinung der Zürcher Hochschule Winterthur (2002), dass der Zugang zu den Kursinhalten zeitlich und räumlich nicht beschränkt ist, die Lerninhalte dynamisch und aktuell sind und darüber hinaus beliebig erweitert werden können. Weiterhin können sowohl die Lernergebnisse verfolgt, als auch die Inhalte beliebig vernetzt werden, d.h. die Interaktion mit Dozenten und anderen Studenten ist möglich. Eine Anpassung an den individuellen Lernstil und die individuelle Lerngeschwindigkeit kann erfolgen. Ein weiteres wichtiges Merkmal des E-Learnings ist, dass auf Benutzerseite standardisierte Hardware und Software eingesetzt werden kann (normalerweise genügt Browser plus Internetanschluss).

Nach Ansicht mancher Experten (Mandl, 2001) bietet E-Learning die große Chance, die Diskussion über eine neue Lernkultur voranzubringen. Der Kern von virtuellen Seminaren ist der Ansatz des problemorientierten Lernens, dem eine konstruktivistische Auffassung vom Lernen zu Grunde liegt, die stark von Eigenaktivität, Selbststeuerung und Kooperation ausgeht.

Der Einsatz von Computerlernprogrammen findet in der Tiermedizin zunehmend Verbreitung (Bielohnby et al., 2004; Ehlers et al., 2002) und wird auch vermehrt in das Curriculum integriert. Einerseits werden die vorhandenen Programme im Selbststudium oder zur Prüfungsvorbereitung eingesetzt (Friker et al., 2001), andererseits wird in den relativ neu eingeführten Wahlpflichtfächern das sogenannte Blended Learning, eine Mischung aus computergestütztem Lernen und Präsenzveranstaltung, zur Anwendung gebracht.

In der Humanmedizin wird diese Tendenz schon länger beobachtet (Maleck, 2004).

Während hier bei den Programmen zum Selbststudium nur eine Nutzungsrate von knapp 5% beobachtet wird (Frey, 1999), konnte in der Tiermedizin eine Benutzung durch bis zu 50% der Studierenden erreicht werden (Friker et al., 2001).

## **3.2 Formen des E-Learnings**

Unter dem Begriff E-Learning werden meist Lernprogramme verstanden. Jedoch gibt es eine Vielzahl von Systemen, die alle unter dem Oberbegriff des E-Learnings zusammengefasst werden können:

### **Learning Communities**

Personengruppen, die gleiche Ziele und/oder fachliche Interessen haben, können sich über ein Informations- und Kommunikationssystem eine gemeinsame Wissensbasis aufbauen. Jedes Mitglied dieser Learning Community kann sein eigenes Wissen einbringen, somit wird die Wissensbasis über gemeinsame Lernprozesse erweitert und angepasst.

### **Virtual Classroom (virtuelles Klassenzimmer)**

Beim Virtual Classroom dient das Internet als Kommunikationsmedium, um geographisch getrennte Schüler und Lehrer miteinander zu verbinden. Das virtuelle Klassenzimmer ermöglicht somit eine synchrone Form des Lernens.

### **Blended Learning**

Wenn die Vorteile von Präsenzveranstaltungen mit denen des E-Learnings verknüpft werden, dann spricht man vom Blended Learning (= integriertes Lernen).

### **Computer-Supported Cooperative Learning (CSCL)**

Computer-Supported Cooperative Learning beschreibt Lernansätze, bei denen das kooperative Lernen durch den Einsatz von computergestützten Informations- und Kommunikationssystemen unterstützt wird.

### **Web Based Collaboration**

Dieser Begriff beschreibt die Zusammenarbeit einer Gruppe von Personen über das Internet an einer Lernaufgabe.

### **Whiteboard**

Ein Whiteboard ist vergleichbar mit einer Tafel oder einem Flipchart. Die Nutzer haben die Möglichkeit, über ein Netzwerk gemeinsam Skizzen zu erstellen und zu betrachten.

### **Mikrolernen**

Mikrolernen bezeichnet Lernen in vielen kleinen Lernabschnitten, häufig über das Internet oder auch über das Handy.

### **Prozessvisualisierung modularer Inhalte im Rahmen des E-Learnings**

Hierbei handelt es sich um die visuelle Darstellung von Lehreinheiten mit dem Ziel, einen Erkenntnisprozess Schritt für Schritt in Film, Bild und Ton aufzubereiten.

### **3-D-Infrastruktur Plattformen**

Zunehmend gewinnen solche Plattformen wie Twinity oder Second Life an Bedeutung für E-Learning Anwendungen. Durch den Erlebnischarakter dieser virtuellen Welten wird ein sehr hoher Realitätsgrad erreicht. Hiervon verspricht man sich eine höhere Lerneffizienz, da Lernen und Spielen zusammenwachsen. In der tiermedizinischen Lehre sind solche Programme bisher noch nicht eingesetzt worden.

Bisher ist hier die Verwendung von Online-Übungen oder auch Diskussionsforen üblich.

# 4. Fallbasiertes Lernen in der Tiermedizin mit dem Casus Lern- und Autorensystem

## 4.1 Allgemeines zum Casus Lern- und Autorenprogramm

Das Lern- und Autorensystem Casus wurde in den 90er Jahren von einer Arbeitsgruppe der Abteilung für Arbeitsmedizin der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians- Universität München entwickelt. Casus stellt eine ständig wachsende Sammlung multimedialer medizinischer Lernfälle bereit. Casus beinhaltet klinische Fallbeispiele, die systematisch durch Fragen an die Studierenden sowie von Expertenkommentaren und –lösungen begleitet werden. Die Didaktik ist durch die Definition der Lernziele, Mindmapping, Multiple Choice Fragen, Feedback sowie formative und summative Evaluation charakterisiert.

Durch die Präsentation der Fälle und die selbständige Aufarbeitung eines solchen können die Studenten ihre klinische Fähigkeiten verbessern (Fischer et al. 1999; Choules, 2007). Es soll dabei praxisrelevantes Handlungswissen gefördert und die Studierenden so besser auf den Praxisalltag vorbereitet werden (Simonsohn und Fischer, 2004).

Im Jahre 1996 wurde das problemorientierte und internetbasierte E-Learning System Casus nach vorheriger erfolgreicher Testung in den Lehrplan der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München eingegliedert. Casus wurde in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt.

Das Lern- und Autorensystem Casus gehört zu den klassischen E-Learning-Angeboten der computergestützten Lehre (Computer based Teaching oder CBT) bzw. der internetgestützten Lehre (Web based Teaching oder WBT). Unter CBT versteht man ein Lernprogramm, welches über ein Speichermedium an den Studenten übermittelt wird. Eine CD oder DVD sind heutzutage die am häufigsten verwendeten Speichermedien, die für die Erstellung von Lernprogrammen im Sinne des CBT genutzt werden. CBT ist die bekannteste und am meisten verbreitete Form (Breitwieser, 2002) des E-Learnings.

Strenggenommen zählt das Lern- und Autorenprogramm Casus zur internetgestützten Lehre (WBT). Diese nimmt im Vergleich zum CBT immer mehr an Bedeutung zu (Marz, 1996). Im Gegensatz zum CBT befindet sich das Lernprogramm beim WBT nicht auf einem mobilen Datenträger sondern auf einem Server, auf dem der Lernende über das Internet zugreifen kann. Ein Vorteil des WBT, zu dem das Casus Lern- und Autorensystem gehört, ist, dass es dem Autor jederzeit möglich ist, das Lernprogramm zu verbessern bzw. zu aktualisieren.

Die Erstellung bzw. Bearbeitung erfolgt bei Casus über das Internet, also „online“.

Als Autor eines Lernprogrammes kann man sich mittels der Zugangsdaten in den Casusserver einwählen und hat somit Zugriff auf das Autorensystem. Einzige Voraussetzung für den Zugriff auf Casus, ist neben den Zugangsdaten ein Internetzugang, zusätzliche Software wird nicht benötigt. Die Bearbeiter der Lernprogramme erhalten ebenfalls über ihre individuellen Zugangsdaten Zugriff auf die Lernfälle, die für den jeweiligen Benutzer freigeschaltet sind. Auch hierbei ist die einzige Voraussetzung ein Internetzugang, spezielle Software wird nicht benötigt, da das Abspielsystem internetbasiert ist (Hege, 2002).

Das Projekt „Fallbasiertes Lernen in der Medizin mit dem Casus Lernsystem“ des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde für das Media-Prix Finale am 18.09.2002 ausgewählt und als Gewinner mit 25 000 Euro prämiert, da dieses Projekt des fallbasierten Lernens typische Patientenbilder beinhaltet, die systematisch durch Fragen an den Studierenden und durch Experten-/Antwort-/Kommentar-/ -Lösungen begleitet werden. Das Projekt verspricht nach Meinung von Fischer (2002) eine horizontale und vertikale Fächerintegration.

## 4.2 Das Konzept des Casus Lern- und Autorenprogrammes

Dem Casus Lern- und Autorensystem liegt das Konzept des fallorientierten Lernens zugrunde. Fallbasiertes Lernen bedeutet, dass sich der Lernende durch das Lösen eines beispielhaften Problems Wissen und Fähigkeiten erarbeitet. Durch die interaktive Auseinandersetzung mit einem bestimmten klinischen Problem soll der Benutzer differentialdiagnostisches Wissen erlangen und die Aufarbeitung eines klinischen Falles einüben. Fehlende Informationen werden durch eigenständige Recherche beschafft und damit als Wissen erworben. An amerikanischen Universitäten ist das fallbasierte Lernen durch den Einsatz von sog. Case Studies eine verbreitete Lehrform.

Das Konzept des fallbasierten Lernens entspricht der konstruktivistischen Auffassung vom Lernen, dass Wissen in der Auseinandersetzung mit der Umwelt aktiv erworben wird und kein Gut ist, das von einer Person an eine andere weitergereicht werden kann. Ein zentraler Punkt des Konstruktivismus ist die Gegenüberstellung von bereits vorhandenem und neuem Wissen. Der Lernende sollte während des gesamten Lernprozesses ständig auf bereits vorhandenes Wissen zurückgreifen können, es mit neuem Wissen vergleichen und beides in einen größeren Zusammenhang setzen. Dadurch wird aus dem passiv angeeigneten Wissen aktiv anwendbares Wissen (Wilson, 1997).

D.A. Kolb, ein bedeutender Vertreter des Konstruktivismus stellte fest, dass die Voraussetzung für eine Aufnahme von Wissen die Wahrnehmung ist (Kolb, 1984).

Dieser Forderung kommen Lernsysteme wie das Casus Lern- und Autorenprogramm nach, da die Informationen nicht nur vorgetragen werden, sondern durch eine interaktive Bearbeitung der Fälle Wissen aktiv erworben wird.

Grundsätzlich hat das fallbasierte Lernen gegenüber dem systematischen Lernen den Vorteil, dass es weniger auf die Vollständigkeit des Wissens ankommt, sondern vielmehr die Technik des problemorientierten Wissenserwerbs und individueller Lösungsstrategien trainiert wird (Riedel et al., 1977)

Die Publikation von exemplarischen Fällen ist Bestandteil der Medizin als Kunst und Wissenschaft seit Hippokrates. In einem klinischen Fall lässt sich das gesamte medizinische Wissen kondensieren. Medizin ist im Wesentlichen eine Individualwissenschaft. Ihr Wissen basiert auf der Analyse von einzelnen Fällen und ihre Kunst ist die Anwendung von Wissen auf den individuellen Patienten. Genau das kann mit einem interaktiven Lernsystem wie Casus simuliert und trainiert werden (Riedel, 2002). Die Lernfälle erlauben dem Studierenden das Anwenden und Testen seines Fachwissens in realen Situationen und können so der Vorbereitung auf den späteren Praxisalltag dienen. In den herkömmlichen Unterrichtsformen wird in erster Linie Praxiswissen vermittelt. Es kann mitunter schwierig sein, dieses Wissen in den späteren praktischen Alltag zu integrieren. Das Lern- und Autorensystem Casus kann daher eine sinnvolle Ergänzung der traditionellen medizinischen Ausbildung darstellen.

## 4.3 Casus in der Tiermedizin

Seit dem Wintersemester 2001 wird an der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München das Wahlpflichtfach „Fallorientiertes Lernen“ mit großem Erfolg angeboten. Im Rahmen der virtuellen Hochschule Bayern wurde dieses Angebot für das Sommersemester 2005 in das Online-Wahlpflichtfach „Casus in der Tiermedizin“ umgearbeitet. Dieses Wahlpflichtfach ermöglicht es den Studierenden fallorientiert und unabhängig von Zeit und Ort zu lernen. Um möglichst praxisnahe Fälle zu präsentieren wurden vorab 600 Tierärzte zur Inhaltsauswahl und -validierung befragt (Rücklaufquote 9,2%). Innerhalb von vier Monaten wurden fünf Lernfälle mit dem Casus Autorensystem entwickelt und diese dann zu einem Kurs zusammengefasst. Ein Austausch von Fällen über den Casus-Server ist durch die Kooperation mit der Vetsuisse-Fakultät

Zürich geplant. Das Wahlpflichtfach wurde bei der ersten Ausschreibung von 28 Studenten belegt.

Für diese Resonanz ist einerseits sicher das Interesse an computergestützten Lernmethoden und andererseits das zeitunabhängige „Onlinestudieren“ für Angehörige der höheren Semester verantwortlich. Durch die neu eingeführten klinischen Rotationen ergibt sich bei den Wahlpflichtfächern ein erschwertes Zeitmanagement, das durch die Online-Kurse wieder vereinfacht wird. Im Fach Immunologie der Tiermedizinischen Fakultät wurden im Jahr 2008 ebenfalls zwei Lernprogramme mit dem Casus Lern- und Autorensystem erstellt und von Studenten bearbeitet. In der anschließenden Evaluation zeigt sich, dass die Studenten trotz guter Computer- und Internetkenntnisse solchen Lernprogrammen grundsätzlich erst einmal kritisch gegenüber stehen. Die klassische Lehre durch E-Learning-Angebote zu ersetzen wird von den meisten Studenten abgelehnt. Jedoch äußern viele den Wunsch, die traditionellen Lehrmethoden durch diese neue Art des Lernens zu bereichern. Die beiden Lernprogramme an sich wurden von den Studenten sehr gut bewertet. Eine anschließend durchgeführte Klausur zeigte, dass alle Studenten einen guten Lerneffekt durch die Bearbeitung der beiden Lernprogramme hatten (Schmitt, 2008).

Es ist davon auszugehen, dass die Bearbeitung von klinischen Fällen, die mit dem Casus Lern- und Autorensystem erstellt wurden, eine Ergänzung zu den herkömmlichen Lehr- und Lernmethoden in der tiermedizinischen Ausbildung sein kann, diese aber niemals vollständig ersetzen wird.

# 5. Material und Methoden

## 5.1 Hardware

Alle Arbeiten am Computer wurden an einem Laptop der Marke Maxdata® ausgeführt. Dieser ist mit einer 1 Gigabyte-Festplatte, 512 Megabyte-Arbeitsspeicher, einem CD/DVD-Reader und einem Brenner ausgestattet. Dieser Laptop wurde sowohl für die Texterstellung als auch für die Bildbearbeitung verwendet. Auch die Erstellung der Lernprogramme und damit die Übertragung der Daten ins Internet fand an diesem Gerät statt. Die in den Fällen verwendeten Fotos wurden mit einer Digitalkamera der Marke Fujifilm® (Model Finepix) aufgenommen. Zur Bearbeitung wurden die Bilder mit einem USB-Kabel auf ein weiteres Laptop der Marke Apple MacIntosh übertragen. Nach abgeschlossener Bearbeitung wurden die Fotos zunächst auf einem USB-Stick gespeichert und dann wieder auf das oben genannte Laptop übertragen.

## 5.2 Software

### 5.2.1 Das Betriebssystem

Als Betriebssystem wurde auf dem oben genannten Laptop Windows XP verwendet. Casus kann jedoch mit den meisten gängigen Betriebssystemen ausgeführt werden.

Eines der folgenden Betriebssysteme muss installiert sein, um mit dem Casus Lern- und Autorensystem arbeiten zu können: Microsoft Windows (95/98/ME/NT/2000/XP), Apple MacOS X oder Linux. Die Entwickler von Casus legten großen Wert auf eine einfache Anwendung, um zu vermeiden, dass die zukünftigen Autoren bzw. Bearbeiter der Lernfälle bereits an technischen Problemen scheitern (Hege, 2002). Hinsichtlich des Betriebssystems traten bei der im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Erstellung und Anwendung der Lernprogramme keine Schwierigkeiten auf.

### 5.2.2 Browser

Für die Erstellung der Lernprogramme im Internet wurde in der hier vorliegenden Arbeit der Browser Mozilla/Firefox verwendet. Die Erstellung bzw. Bearbeitung der Fälle im Casus Lern- und Autorenprogramm kann aber auch mit jedem anderen Browser erfolgen.

Das Casus Lern- und Autorensystem verwendet Java-Script und Standard-HTML.

Daher empfehlen die Entwickler des Systems folgende Browser:

Für das Betriebssystem Microsoft Windows den Internet Explorer ab Version 5.5, Firefox, Mozilla oder Netscape ab Version 7.1 bzw. für das Betriebssystem MacOSX die Browser Safari, Netscape ab Version 7.1 oder Mozilla. Dabei ist hinsichtlich der Browsereinstellungen zu beachten, dass Java Script aktiviert ist, sowie Cookies akzeptiert und PopUps erlaubt werden.

## 5.3 Aufbau des Casus Lern-und Autorensystems

Das Lern- und Autorenprogramm Casus wurde von der Instruct AG gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft medizinische Lernprogramme des Instituts für Arbeitsmedizin der Medizinischen Fakultät der Ludwig- Maximilians- Universität München entwickelt.

Das Lern- und Autorenprogramm Casus setzt sich aus drei Komponenten zusammen:

- Abspielsystem
- Autorensystem
- Kursverwaltungs- und Evaluationssystem

Die Gestaltung und der Aufbau der Seiten eines Casus Lernfalles sind übersichtlich und klar strukturiert. Die einzelnen Anteile der jeweiligen Seite bzw. Karte sind klar voneinander abgegrenzt. Als Autor kann man auf alle drei Komponenten des Casus Lern- und Autorensystem zurückgreifen. Die Nutzer, also die Bearbeiter der Fälle, können mit ihren Zugangsdaten nur das Abspielsystem nutzen.

### **5.3.1 Das Abspielsystem**

Im Abspielmodus können die Nutzer die Fälle bearbeiten. Die Lernfälle sind in diesem Autoren- und Lernsystem in einem linearen Kartensystem aufgebaut. Erst nach Bearbeitung einer Karte und Beantwortung der auf der jeweiligen Karte gestellten Frage gelangt der Lernende auf die jeweils nachfolgende Karte. Die einzelnen Fälle sind aus mehreren Karten aufgebaut, die in einer Reihe, entsprechend des Fallverlaufes, aufgebaut sind. Man wird also von Karte zu Karte durch die Fälle geleitet, ohne dass man die Möglichkeit hat, Karten und damit Informationen zu überspringen bzw. die Reihenfolge der Karten zu verändern. Die einzelnen Seiten bzw. Karten, aus denen der Casus Fall aufgebaut ist, sind identisch strukturiert. Der Lernende hat dadurch den Vorteil, sich bei der Bearbeitung der einzelnen Karten nicht immer wieder neu orientieren zu müssen und kann sich damit vollständig auf den Inhalt der Seite konzentrieren.

Hintergrund dieses klaren, linearen Aufbaus der Lernfälle ist, dass sich der Nutzer geradlinig durch den Fall arbeiten muss und so die klinische Aufarbeitung eines Krankheitsfalles durchspielt und damit einübt. Zwar existieren einzelne Karten, die Hintergrundwissen vermitteln und nicht direkt zu den Schritten der Fallbearbeitung gehören, allerdings ziehen sich die Fragen zur klinischen Aufarbeitung wie ein roter Faden durch die einzelnen Casus-Fälle.

#### **5.3.1.1 Aufbau einer Casus Seite**

In der Mitte der Seite befindet sich ein Textfeld, in dem der Fallverlauf geschildert wird, im Sinne des oben bereits erwähnten „roten Fadens“. Rechts von diesem Textblock befindet sich ein kleiner Rahmen, in den Multimediaelemente eingefügt werden können. Die Verwendung von Multimediaelementen wie Fotos, Filmen, Grafiken oder Audiosequenzen sollen zur Veranschaulichung und damit zum Verständnis beitragen und den Fall für den Nutzer insgesamt interessanter gestalten. Unterhalb des Feldes mit dem Haupttext folgt die vom Lernenden auf dieser Karte zu beantwortende Frage (siehe Abb.1). Da es sich in der Regel um Multiple Choice Fragen handelt, finden sich unterhalb des Fragetextes die entsprechenden Antwortmöglichkeiten. Durch das Anklicken eines Kästchens am Anfang der jeweiligen möglichen Antwort kann diese vom Benutzer als richtig gekennzeichnet werden. In selteneren Fällen handelt es sich bei den Fragen um frei zu beantwortende Fragen oder um Zuordnungsfragen. Der Lernende wird erst dann auf die nachfolgende Karte weitergeleitet, wenn er die jeweilige Frage beantwortet hat. Ein Überspringen einzelner Karten ist somit nicht möglich (siehe oben). Der Nutzer muss sich also aktiv mit dem Lernstoff auseinandersetzen und eventuell dazu notwendiges Wissen recherchieren, wodurch ein besserer Lerneffekt gewährleistet wird als durch das reine Lesen von Informationen.

Frau Moser erinnert sich, dass Liesl vor etwa vier Wochen läufig war und sie in dieser Läufigkeit über etwa 20 Tage unregelmäßig einen leicht blutigen Ausfluss zeigte. Liesl zeigt bis heute keine Anzeichen einer Scheinfruchtbarkeit.

#### Aufgabe

In welcher/ welchen Reproduktionsphase/n tritt die Gebärmutterverengung bei der Hündin im Normalfall auf?

#### Multiple Choice-Antwort:

Expertenantwort ist in grün dargestellt.

- A  Proöstrus
- B  Östrus
- C  Metöstrus
- D  Anöstrus
- E  Puerperium

#### Protest



1 von 1 Multiple Choice Antwort ist richtig

#### Kommentar:

Die spontane Pyometra tritt fast immer im Metöstrus auf, weil hier die Voraussetzungen für eine Ansammlung von entzündlichem Sekret im Uterus (Keimbeseidung in der Läufigkeit und der Schluss der Cervix in der anschließenden Corpus-luteum-Phase) gegeben sind. Zum Zeitpunkt der klinischen Symptome kann die Progesteronkonzentration schon abgefallen sein.

Instruct AG (dbg: id=330156)

(Abb. 1)

Nach der Bearbeitung einer Frage hat der Benutzer die Möglichkeit, seine eigene Lösung mit der optimalen Lösung zu vergleichen, indem er die Antwort des Verfassers aufruft. Dazu wird eine Registerkarte im unteren Bildrand mit der Aufschrift „Lösung“ angeklickt. Dem Lernenden wird daraufhin die Anzahl seiner richtigen Antworten angezeigt. Es ist zu erkennen, welche Antworten richtig ausgewählt wurden, welche fälschlicherweise ausgewählt bzw. nicht ausgewählt wurden. Die Bearbeitung der im Rahmen dieser Arbeit entworfenen Casus-Lernfälle beträgt etwa

20-25 Minuten. Es ist jederzeit möglich, die Bearbeitung eines Falles zu unterbrechen und zu einem anderen Zeitpunkt fortzufahren. Meldet sich der Benutzer mit seinen Zugangsdaten zur Bearbeitung eines bereits begonnen Falles an, so wird er automatisch zu der Karte weitergeleitet, die auf die bei der letzten Sitzung zuletzt bearbeitete folgt.

Weiterhin bietet das Casus-Lern- und Autorenprogramm dem Lernenden die Möglichkeit den sogenannten Expertenkommentar aufzurufen, um Hintergrundinformationen zum Themengebiet der jeweiligen Seite zu erhalten. In den beiden in dieser Arbeit entworfenen Lernfällen existiert nicht zu jeder Karte ein Expertenkommentar. Es wurden von der Autorin nur dann Expertenkommentare eingefügt, wenn Hintergrundinformationen als notwendig und für das Verständnis als nützlich angesehen wurden.

## 5.4 Erstellung eines Lernfalles

Vor der Auswahl und der Erstellung eines entsprechenden Falles müssen die Zielgruppe, das Themengebiet und die jeweiligen Lernziele vom Autor festgelegt werden.

Verwendet man einen realen Fall aus der kurativen Praxis für die Erstellung eines Casus-Lernfalles, so sollten zunächst alle Patientendaten zusammengestellt werden. Dazu gehören der Vorbericht, die Befunde, die im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen erhoben wurden, und das therapeutische Vorgehen nach der endgültigen Diagnosestellung. Da die Bearbeitung des Lernfalles der Aufarbeitung eines realen Falles weitgehend entsprechen soll, ist es von Bedeutung, die Befunde gemäß dem Zeitpunkt ihrer Erhebung in eine zeitliche Reihenfolge zu bringen.

Bei der Auswahl von geeignetem Multimediamaterial sollte man darauf achten, dass zum einen die realitätsnahe Darstellung der Fallgeschichte unterstützt wird und zum anderen die Studenten sich aktiv mit dem Inhalt der Bild- und Videodateien auseinandersetzen müssen, wie

etwa bei der Beurteilung eines Röntgenbildes. Meist kann jedoch nicht auf jeder Karte eines Falles Multimediamaterial präsentiert werden oder es wird Multimediamaterial mit rein illustrativem Material verwendet. Auch solches Material kann den Lernfall beleben und sich motivierend auf den Nutzer auswirken. Was die Technik der Erstellung und Bearbeitung des Multimediamaterials betrifft, ist darauf zu achten, dass die verwendeten Bilder und Videos im Casus Autorensystem nicht automatisch komprimiert werden. Vor dem Hochladen in das Casus-System müssen die Bilder daher in ein geeignetes Format gebracht werden. Um diesen Vorgang zu vereinfachen, kann man bereits beim Aufnehmen der Fotos bzw. der Videos auf eine spätere gute Komprimierbarkeit achten. Dazu sollte man einen möglichst gleichförmigen Hintergrund auswählen und auf eine gute Ausleuchtung achten. Weiterhin sollte man bei der Erstellung der Bilder die entstehenden Datenmengen beachten. Bilddateien sollten nicht über 150 Kb gross sein, um das Netzwerk nicht unnötig zu belasten und die Ladezeiten der Anwender so gering wie möglich zu halten.

Im Textrahmen kann der Haupttext der jeweiligen Karte untergebracht werden. Dieser Text enthält in der Regel Informationen, die die Fallgeschichte realitätsnah gestalten wie etwa Befunde, Dialoge zwischen dem Tierarzt und dem Patientenbesitzer, Kommentare zur Pathophysiologie der Erkrankung oder Überlegungen zum Diagnoseprozess.

Nach dem Textfeld für den Haupttext folgt das Feld für den Fragetext. Die Frage sollte so gewählt werden, dass sie sich zum einen auf das gerade Gelesene bezieht und sich andererseits lückenlos in den Fallablauf einfügt.

Momentan werden vom Casus-Autorensystem folgende Fragetypen unterstützt:

### **Multiple Choice Frage**

Hierbei gibt der Autor die Anzahl der Antwortmöglichkeiten und die richtigen Antworten vor.

### **Freitext-Frage**

Bei Freitext-Aufgaben werden keine Antwortmöglichkeiten vorgegeben, sondern der Nutzer muss die Antwort selbst formulieren. Freitext-Antworten werden über eine Texterkennung ausgewertet. So können einzelne Begriffe und deren Synonyme erkannt werden, jedoch keine Grammatik. Aus diesem Grund sollte die Frage so formuliert werden, dass der Lernende möglichst Kurzantworten oder Schlagworte eingeben kann.

### **Unbewertete Freitext-Frage**

Dieser Fragetyp eignet sich für komplexere Freitext-Antworten, wenn eine eindeutige Auswertung nicht sinnvoll ist bzw. von den Nutzern ein längerer Text eingegeben werden soll. Vom Autor muss hierbei der Text, der als richtige Lösung erscheinen soll, in die Textbox eingegeben werden.

### **Unterstreichungs-Frage**

Der Autor gibt einen Text ein und formuliert in der Aufgabenstellung das Auswahlprinzip, nach dem der Lernende entsprechende Begriffe oder Wortgruppen auswählen und durch Unterstreichen hervorheben soll.

### **Reihenfolge-Frage**

Hier gibt der Autor eines Casus-Lernfalles Einträge in einer bestimmten Sortierung vor. Der Lernende muss diese dann in die richtige Reihenfolge bringen.

### **Zuordnungs-Frage**

Diese ist ein Sonderfall der Reihenfolge-Frage. So kann der Autor zum Beispiel Diagnosen den entsprechenden Therapien zuordnen lassen. Man stellt hierbei in der Frage eine nummerierte Liste von Diagnosen zur Verfügung und gibt dann in den Antwortboxen Therapien an, die dann den entsprechenden Diagnosen zugeordnet werden müssen.

### **Laborwerte- Antwort**

Hier kann der Autor eine Liste von Laborparametern vorgeben und deren Werte als „erhöht“, „erniedrigt“ oder „normal“ einstufen lassen.

Bei der Formulierung der Fragen bzw. der dazugehörigen Antworten ist zu beachten, dass nicht zutreffende Antworten im gleichen Maß plausibel erscheinen sollten wie die zutreffenden Antworten. Die zur Auswahl gestellten Antwortmöglichkeiten müssen darüber hinaus eindeutig richtig oder falsch sein. Desweiteren sollte die Fragestellung alle notwendigen, aber keine irrelevanten Informationen enthalten. Die vorgegebenen Antworten sollten grammatikalisch mit der Fragestellung übereinstimmen, damit nicht schon durch den Satzbau Hinweise auf die richtige Lösung gegeben werden.

Nach der Bearbeitung der jeweiligen Frage erhält der Nutzer eine Rückmeldung, die unabhängig vom Fragetyp aus drei Teilen besteht:

#### **1) Quantitative Rückmeldung**

Nachdem der Benutzer eine Frage beantwortet hat, erhält er eine Rückmeldung darüber, wie gut die Aufgabe gelöst wurde. Diese Rückmeldungen werden vom Programm automatisch erstellt.

#### **2) Expertenlösung**

Die Studenten können nach der Bearbeitung der jeweiligen Aufgabe ihre Antworten mit der Expertenlösung vergleichen.

#### **3) Begründung der Expertenlösung**

Diese ist besonders wichtig, da der Benutzer erkennen soll, warum der Autor zu dieser Lösung gelangt ist.

Auf jeder Bildschirmseite hat der Autor die Möglichkeit, zusätzlich zum Haupttext, zur Einbindung von Multimediainhalt und zur Aufgabenstellung einen sogenannten Expertenkommentar einzufügen. Am unteren Rand der Bildschirmkarte befindet sich ein Feld mit der Aufschrift „Expertenkommentar“. Diese Expertenkommentare enthalten Hintergrundwissen zu dem im jeweiligen Lernfall abgehandelten Themengebiet. Nicht in den Expertenkommentar gehören wichtige Informationen zum Verlauf der Fallgeschichte, Befunde oder Kommentare zur Lösung der Fragen.

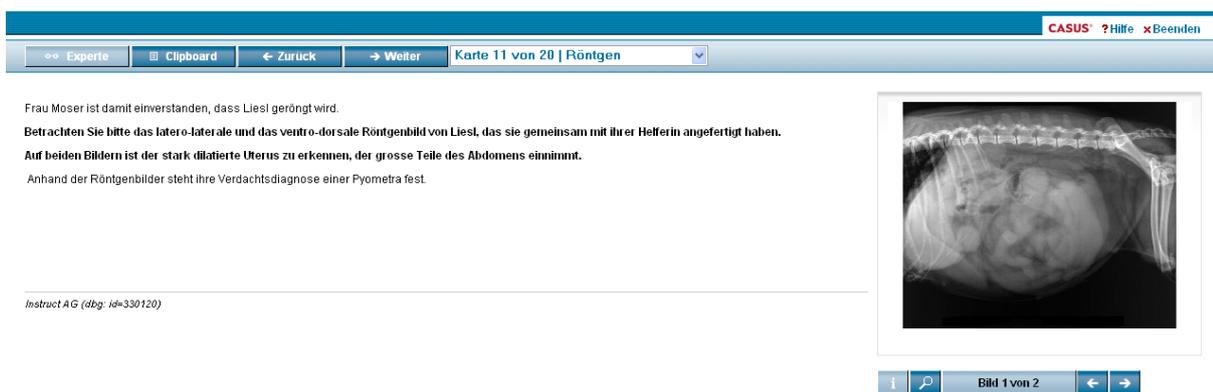
## **5.5 Die Lernprogramme**

Mit dem Casus Lern- und Autorenprogramm wurden in der hier vorliegenden Arbeit zwei interaktive Lernfälle zum Thema „Die Pyometra der Hündin“ erstellt. Die Autorin konstruierte zwei fiktive Patientenfälle und bereitete den gesamten inhaltlichen Erstellungsprozess vor. Die Bearbeitungszeit wurde pro Lernfall auf etwa 20-25 Minuten angelegt. Ein Lernfall hat die offene Form der Pyometra bei einer älteren Hündin zum Inhalt. Im zweiten Casus-Lernfall erkrankt eine junge Zuchthündin an der geschlossenen Form der Pyometra. Der Aufbau der im Rahmen dieser Arbeit erstellten Lernfälle orientiert sich an der Vorgehensweise bei der Aufarbeitung eines realen Patientenfalles.

### **5.5.1 Lernfall: Pyometra I: Pathogenese, Diagnostik, Therapie**

Auf den ersten drei Lernkarten erhält der Benutzer Informationen zum Krankheitsbild der Hündin. Es müssen Fragen zum diagnostischen Vorgehen und zur Erhebung der Anamnese beantwortet werden. Der Benutzer soll hierbei lernen bzw. wiederholen, wie man einen derartigen klinischen

Fall anamnestisch und diagnostisch aufarbeitet. Die folgenden beiden Karten beschäftigen sich mit einem der Symptome, die die Hündin zeigt. Dem Lernenden wird Grundlagenwissen zum Symptomenkomplex der Polyurie/Polydipsie vermittelt und er muss die infrage kommenden Differentialdiagnosen benennen. Der folgende Teil des Casus-Lernfalles widmet sich auf insgesamt neun Bildschirmkarten den notwendigen diagnostischen Maßnahmen sowie den dazugehörigen möglichen Befunden. Hierbei müssen vom Benutzer beispielsweise physiologische Referenzwerte erkannt und als solche benannt werden. Das übergreifende Lernziel dieses Teils des Casus-Falles ist die diagnostische Vorgehensweise, die Verwertung der gemachten Befunde und die Überlegung, welche diagnostischen Möglichkeiten man ausschöpfen sollte, um zu einer endgültigen Diagnose zu gelangen. Auf zwei der Karten dieses Teils des Lernfalles werden dem Benutzer Röntgen- bzw. Ultraschallbilder gezeigt, auf denen er die möglichen röntgenologischen bzw. sonographischen Befunde bei einer Pyometra der Hündin betrachten kann (siehe Abb.2).



(Abb.2)

Dieser Teil des Lernfalles über das diagnostische Vorgehen wird mit einer Lernkarte beendet, auf der der Benutzer etwas über die sonographische Darstellung der Gebärmutter erfährt. Die folgende Lernkarte beschäftigt sich mit der Pathogenese der Pyometra. Die nächsten sechs Bildschirmkarten befassen sich schliesslich mit der therapeutischen Vorgehensweise in dem hier vorliegenden Fall einer offenen Pyometra. Es soll dem Benutzer auf diesen Karten vermittelt werden, welche therapeutischen Möglichkeiten im Falle einer Pyometra grundsätzlich zur Verfügung stehen. Der Lernende soll weiterhin erkennen, welche Therapieform in dem hier vorliegenden Fall zu wählen ist. Der Lernfall endet schliesslich mit einer Frage zur Höhe der Kosten der gesamten Behandlung.

Es lassen sich somit zwei übergeordnete Lernziele im Verlauf dieses Casus-Falles erkennen: Zunächst soll der Benutzer entscheiden, welche diagnostischen Massnahmen ergriffen werden sollten, um schnellstmöglich zu einer endgültigen Diagnose zu gelangen. Anschliessend soll über das richtige therapeutische Vorgehen entschieden werden. Daneben kann sich der Benutzer Hintergrundwissen zum Krankheitsbild der Pyometra aneignen. Nach der Bearbeitung dieses Falles sollte es dem Lernenden klar geworden sein, wie er diagnostisch und therapeutisch mit diesem Krankheitsbild umgehen kann.

## 5.5.2 Lernfall Pyometra II: Therapie

Im Rahmen dieses Lernprogrammes wird der Fall einer jungen Zuchthündin vorgestellt, die an der offenen Form der Pyometra erkrankt ist. Die ersten drei Lernkarten dieses Falles beschäftigen sich

mit den Symptomen der Pyometra und ihrer Pathogenese. Der Lernende erhält auf diesen Karten Hinergrundwissen zum Krankheitsbild der Pyometra bei der Hündin. Auf den nächsten vier Karten werden die möglichen diagnostischen Massnahmen erläutert, die im hier vorliegenden Fall zur Diagnosestellung herangezogen werden können (siehe Abb.3). Der folgende Teil des Lernfalles, bestehend aus insgesamt 12 Bildschirmkarten, hat die Therapie der Pyometra in dem hier vorliegenden Fall zum Inhalt. Der Lernende erhält hierbei die Möglichkeit, sein Wissen über die verschiedenen konservativen Therapiemethoden einer Pyometra, deren mögliche Komplikationen sowie über den genauen Einsatz und die Wirkungsweise der Präparate zu vertiefen.

Sie möchten jetzt noch eine Blutuntersuchung vornehmen.

Ihre Helferin untersucht das Blut im Labor und bringt Ihnen nach ein paar Minuten die Ergebnisse des Blutbildes und der Serumchemie.

#### Aufgabe

Welche Abweichungen fallen Ihnen bei diesem Blutbild/dieser Serumchemie auf?

#### Laborwert-Antwort:

Expertenantwort ist in grün dargestellt.

- A  Leukozyten/ul 30 000 hoch normal
- B  Hämatokrit % 40 normal normal
- C  Hämoglobin g/dl 17 normal normal
- D  Neutrophile % 10 hoch normal
- E  Lymphozyten % 15 normal normal
- F  Monozyten % 8 hoch normal
- G  Eosinophile % 1 normal normal
- H  Basophile % 0 normal normal
- I  Glucose mg/dl 70 normal normal
- J  alkalische Phosphatase (AP) 180 normal normal
- K  Alanin-Aminotransferase (ALT) 45 normal normal
- L  Kreatinin mg/dl 2,8 hoch normal
- M  Harnstoff mg/dl 73 hoch normal

#### Protest



11 von 5 Laborantworten wurden richtig ausgewählt  
In 8 von 13 Erwartungswerte(n) haben Sie die gleiche Auswahl wie der Experte

#### Kommentar:

Falls Sie sich nicht an die genauen Referenzbereiche der Werte erinnern können, beachten Sie bitte folgenden Laborzettel:

Referenzbereiche Hund

Hämatokrit	%	40-55
Hämoglobin	g/dl	15-19
Leukozyten	/ul	6000-12000
Neutrophile	%	0-1
Lymphozyten	%	15-30
Monozyten	%	0-5
Eosinophile	%	0-6
Basophile	%	<1
Glucose	mg/dl	70-110
Alkal. Phosphatase (ALT)	IU/l	<190
ALT	IU/l	< 50
Kreatinin	mg/dl	<1,4
Harnstoff	mg/dl	20-50

Instruct AG (dbg: id=357290)

(Abb.3)

Daneben werden mögliche Voruntersuchungen, notwendige Begleitmaßnahmen sowie die Therapiekontrolle einer konservativen Therapie der Pyometra erläutert. Wie schon im ersten im Rahmen dieser Arbeit erstellten Lernfall (Pyometra I) soll sich der Student auf der letzten Lernkarte dieses Falles Gedanken über die Höhe der Behandlungskosten machen und diese im Rahmen einer Multiple-Choice Frage richtig einschätzen. Ebenso wie im ersten Lernfall zum Thema Pyometra bei der Hündin bestehen die verschiedenen Lernziele dieses Falles darin, dass der Nutzer etwas über die Pathogenese, Diagnose und Therapie der Pyometra erfährt und in der Lage ist, dieses Wissen für die Diagnose und Therapie dieses Krankheitsbildes in der späteren praktischen Tätigkeit zu nutzen.

# 6. Ergebnisse

## 6.1 Die Evaluation der Lernprogramme

### 6.1.1 Allgemeines zur Evaluation

Mit dem Begriff Evaluation, der sich seit den 70er Jahren im Bildungsbereich durchgesetzt hat, werden Dinge wie Qualitätssicherung, Bewertung oder Wirkungskontrolle beschrieben.

Dieser Qualitätsgedanke wird auch im Bereich des E-Learnings immer bedeutsamer, da viele multimediale Lernprogramme am Markt miteinander konkurrieren. Eine Evaluierung kann während der Entwicklung eines Programmes durchgeführt werden und so seiner Beurteilung und Verbesserung bereits in dieser Phase dienen. Dadurch ist es möglich, Fehlentwicklungen vorzubeugen und das System optimal an die Bedürfnisse der potentiellen Benutzer anzupassen. Bei einer produktbewertenden Evaluation nach Abschluss der Entwicklung eines Lernprogrammes steht die abschließende Qualitätsbewertung im Vordergrund. Diese Form der Evaluation wurde in der hier vorliegenden Arbeit gewählt. Mit Hilfe eines Fragebogens, der anschließend an die Bearbeitung der Lernfälle auszufüllen war, sollte die Motivierung und die Akzeptanz der beiden Lernfälle unter den Studenten analysiert und im Zeitraum März 2009 bis Juli 2009 bewertet werden. Bearbeiter der Fälle waren Studenten der klinischen Semester (Semester 5-11) der tiermedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Insgesamt wurden 145 Fragebögen (Fall 1: 76 Fragebögen, Fall 2: 69 Fragebögen) ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines Online-Fragebogens, der im Anschluss an die Bearbeitung des jeweiligen Lernfalles auszufüllen war (siehe Abb.4).

### 6.1.2 Kontaktaufnahme zu den Studenten

Um Studenten für die Bearbeitung der Lernfälle und das anschließende Ausfüllen der Fragebögen zu gewinnen, wurden auf verschiedenen Wegen Studenten über den Inhalt und den Zweck der hier vorliegenden Arbeit informiert und aufgefordert, sich unter der angegebenen E-mail Adresse zu melden. Über den eigens dafür eingerichteten E-mail Account konnten diese Nachrichten dann bearbeitet werden. Die Studenten, die sich für die Bearbeitung der Fälle interessierten, erhielten dann einen individuellen Zugang (Passwort und Login) für das Casus Lern- und Autorensystem zugeschickt. Zudem konnten Studenten während der klinischen Rotation in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Universität München die Bearbeitung der Casus-Lernfälle vornehmen.

Die Bearbeitung der Fälle erfolgte im CIP-Pool der Tiermedizinischen Fakultät. Jeder Student erhielt einen individuellen Zugang und bearbeitete den Fall jeweils alleine an einem Computerarbeitsplatz. Wissenschaftliche Mitarbeiter waren während der gesamten Bearbeitungszeit anwesend. Zu Beginn erhielten die Studenten von den Betreuerinnen eine kurze Einführung. Ihnen wurde der Inhalt und Zweck der hier vorliegenden Arbeit erklärt und sie wurden noch einmal besonders darauf hingewiesen, den Fragebogen nach der vollständigen Bearbeitung des jeweiligen Falles auszufüllen. Die Benutzung des Programmes stellte die Studenten vor keinerlei Schwierigkeiten. Lediglich was das Einloggen betraf, mussten die Betreuerinnen den Studenten Fragen beantworten.

Insgesamt wurden die beiden Casus-Lernfälle zum Thema Pyometra bei der Hündin von 145 Studenten bearbeitet.

## 6.1.3 Der Fragebogen

### Projekt Hahn

Liebe Benutzerin, lieber Benutzer,

vielen Dank, dass Sie sich bereit erklärt haben, an der Evaluation des vorliegenden Lernfalles mitzuwirken. Sie helfen uns damit, die Akzeptanz durch die Benutzer einzuschätzen. Die Daten werden nicht personenbezogen gespeichert oder in irgendeiner Form mit Ihnen in Verbindung gebracht! Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit und füllen den Bogen sorgfältig aus.

Vielen Dank!

In welchem Semester befinden sie sich zur Zeit? <input type="text"/>					
1. Wie haben Sie den Lernfall bearbeitet?	Alleine		Zu zweit		In einer Gruppe
	<input type="radio"/>				
<b>Das Bearbeiten des Lernfalls</b>	<b>trifft zu</b>				<b>Trifft gar nicht zu</b>
3. ... hat mir Spass gemacht	<input type="radio"/>				
4. ... hat mir Zusammenhänge vermittelt, die mir vorher unklar waren.	<input type="radio"/>				
5. ... hat mir meine Lücken aufgezeigt.	<input type="radio"/>				
6. ... hat die Vorlesung sinnvoll ergänzt.	<input type="radio"/>				
<b>Der Fall...</b>					
8. ... ist gut strukturiert.	<input type="radio"/>				
8. ... ist vom Stoffumfang her zu gross.	<input type="radio"/>				
8. ... ist mit seiner Gesamtdarstellung (Photos, Videos) anschaulich.	<input type="radio"/>				
8. ... liefert verständliche und ausreichende Erläuterungen.	<input type="radio"/>				
<b>Das Programm...</b>					
8. ... ist einfach zu bedienen.	<input type="radio"/>				
8. ... lief einwandfrei.	<input type="radio"/>				
<b>Das Anforderungsniveau des Falles...</b>					
9. ... war zu hoch.	<input type="radio"/>				
9. ... war zu niedrig.	<input type="radio"/>				
11. Würden Sie gerne einen weiteren Lernfall bearbeiten?	ja	nein			
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

Platz für Kommentar:

© Evaluation NMB-BMBF 2008

Fragebogen absenden

(Abb.4)

Bei der Erstellung eines Fragebogens muss im Vorfeld überlegt werden, welches Ziel die Erhebung verfolgt. Ziel dieser Arbeit war es, die Akzeptanz der beiden erstellten Casus-Lernprogramme mit dem Thema Pyometra der Hündin zu überprüfen und festzustellen, ob eine Integration solcher Lernprogramme in die tiermedizinische Lehre sinnvoll sein könnte.

In dieser Arbeit wurde ein Fragebogentool aus Heidelberg (1999-2003, H. Zeller, R. Singer, Studiengang medizinische Informatik, Universität Heidelberg/ Fachhochschule Heilbronn) verwendet. Dieses wurde von den Entwicklern des Casus Lern- und Autorensystems für die Bedürfnisse von Casus angepasst.

In diesem Fragebogen werden den Studenten im Anschluss an die Bearbeitung des jeweiligen Lernfalles zunächst sechs Fragen zur Bearbeitung des Falles gestellt. Zunächst wird danach gefragt, wie der Fall bearbeitet wurde, die Antwortmöglichkeiten dazu sind: „allein“, „zu zweit“ oder „in der Gruppe“. Die Studenten sollen dann bewerten, ob die Bearbeitung ihnen Spaß gemacht hat, ihnen neue Zusammenhänge vermittelt wurden bzw. ihnen Wissenslücken aufgezeigt wurden. Zudem sollen sie einschätzen, ob der Fall die entsprechende Vorlesung sinnvoll ergänzt hat. Im zweiten Teil des Fragebogens geht es um den jeweiligen Fall an sich. Die Studenten sollen die Strukturierung, den Stoffumfang, die Gesamtdarstellung und die Verständlichkeit der Erklärungen des jeweiligen Falles bewerten.

Nach diesem Frageteil folgen zwei Fragen zum Programm an sich. Dabei wird die Benutzerfreundlichkeit von den Studenten bewertet. Danach folgt eine Frage (Frage 12) zum Anforderungsniveau des Falles. Die Studenten haben bei dieser Frage die Möglichkeit, das Anforderungsniveau als zu niedrig bzw. zu hoch einzustufen. Zum Schluss werden die Studenten gefragt, ob sie gerne einen weiteren Lernfall bearbeiten möchten. Diese Frage kann mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Anschließend haben die Studenten die Möglichkeit, in einem freien Feld weitere Kommentare einzutragen. Insgesamt waren in dem hier beschriebenen Fragebogen 13 Fragen zu bearbeiten.

## 6.2 Ergebnisse der Evaluierung der beiden Casus Lernfälle zum Thema Pyometra der Hündin

Nach der Bearbeitung des jeweiligen Lernfalles hatten die Studenten die Möglichkeit, den jeweiligen Lernfall mittels eines online auszufüllenden Fragebogens zu bewerten.

Diese Fragen waren so formuliert, dass sich die Studenten zwischen den beiden Aussagen „trifft zu“ (der am weitesten links gelegene Kreis) und der Aussage „trifft nicht zu“ (der am weitesten rechts gelegene Kreis) durch das Anklicken von 3 dazwischen liegenden Kreisen für eine Aussage, die mehr in die Richtung „trifft zu“ bzw. mehr in die Richtung „trifft nicht zu“ tendiert, entscheiden konnten. Um die Ergebnisse dieser Evaluierung besser darstellen zu können werden den fünf möglichen Bewertungen Ziffern zugeordnet. Der am weitesten links gelegene Kreis („trifft zu“) erhält die Ziffer „1“, der am weitesten rechts gelegene Kreis („trifft nicht zu“) erhält die Ziffer „5“. Die dazwischen liegenden Kreise werden von links nach rechts mit den Ziffern „2“, „3“, und „4“ bezeichnet. Somit können die Bewertungen der Studenten auch als Notensystem verstanden werden: Die Bewertung „trifft zu“ entspricht der Note eins, die Bewertung „trifft nicht zu“ entspricht der Note fünf.

Die Ergebnisse dieser Evaluierung werden getrennt nach den beiden Lernfällen dargestellt.

### 6.2.1 Ergebnisse des Lernfalles Pyometra I

Der Lernfall Pyometra I wurde insgesamt von 76 Studenten bearbeitet und anschließend evaluiert. Aus den vorklinischen Semestern (Semester 1-4) bearbeiteten lediglich drei Studenten den Lernfall. Die Mehrheit der Studenten befand sich zum Zeitpunkt der Fallbearbeitung im 8. Semester (28 Studenten) bzw. im 9. Semester (13 Studenten). Daneben wurde der Fall von neun Studenten aus dem 6. Semester, einem Studenten aus dem 7. Semester sowie 10 Studenten aus dem 10. Semester und einem Studenten aus dem 13. Semester bearbeitet und evaluiert. 11 der Fragebögen, die zur Bewertung des Lernfalles Pyometra I ausgefüllt wurden enthielten keine Angaben zum Semester.

Auf die Frage nach dem Spass bei der Bearbeitung gaben insgesamt 48 (63%) der 76 Studenten, die den Casus Lernfall Pyometra I bewerteten, an, dass ihnen die Bearbeitung des Lernfalles uneingeschränkt Spass gemacht hat, indem sie auf dem Fragebogen das Feld 1 („trifft zu“) markierten. Lediglich ein Student (1,3%) wählte in diesem Zusammenhang das Feld 5 („trifft nicht zu“) aus und brachte damit zum Ausdruck, dass ihm/ihr die Bearbeitung des Falles keinen Spass gemacht hat. 21 Studenten (27%) wählten Feld 2 und 4 (3,9%) Studenten Feld 3; die Bearbeitung des Falles hatte ihnen Spass gemacht, jedoch nicht in dem Maße, um die Frage mit „trifft zu“ zu beantworten. Ein Student (1,3%) markierte Feld 4 und tendiert damit zu der Aussage, dass ihm/ihr die Bearbeitung des Lernfalles keinen allzu großen Spass bereitet hat. Drückt man das Gesamtergebnis als Note aus (siehe 6.2), so wäre die Durchschnittsnote in diesem Fall die 1,5.

20 der insgesamt 76 Studenten (26,3%) hatten den Eindruck, dass ihnen durch die Bearbeitung des Falles Zusammenhänge vermittelt wurden, die ihnen vorher unklar waren. Für das zweite Feld (Note 2) entschied sich bei dieser Frage die relative Mehrheit der Studenten: 32 Studenten (42,1%) wählten diese Antwortmöglichkeit. 16 Studenten (21,1%) entschieden sich für Feld 3 (Note 3) und nur sechs Studenten (6,6%) bzw. zwei Studenten (2,6%) gaben an, dass ihnen keine Zusammenhänge vermittelt wurden, die ihnen vor der Bearbeitung dieses Lernfalles unklar waren. Für die Vermittlung neuer Zusammenhänge erhält der Lernfall Pyometra I somit die Durchschnittsnote 2,2.

44 Studenten (58,6%) waren der Meinung, dass ihnen die Bearbeitung des Falles ihre Wissenslücken aufgezeigt hat (Note 1, „trifft zu“). Weitere 21 Studenten (28%) vertraten ebenfalls diese Auffassung wenn auch nicht so uneingeschränkt (Note 2). Acht der Studenten (10,7%) gaben dem Fall in diesem Punkt die Note 3. Jeweils nur ein Student (1,3%) hatte das Gefühl, dass ihm durch die Bearbeitung dieses Falles keine Wissenslücken bewusst geworden sind und wählte aus

diesem Grund Feld 4 bzw. Feld 5. Auf einem der in die Bewertung eingegangenen Fragebögen blieb diese Frage unbeantwortet. Der Lernfall Pyometra I wurde von den Studenten für das Aufzeigen von Wissenslücken mit der Durchschnittsnote 1,6 bewertet.

Die Frage, ob der Fall die Vorlesung sinnvoll ergänzt hat, wurde insgesamt von 72 Studenten beantwortet, auf vier der Fragebögen blieb sie unbeantwortet. Die große Mehrheit der Studenten hatte nach der Bearbeitung des Lernfalles Pyometra I das Gefühl, dass der darin abgehandelte Wissensstoff die Vorlesung sinnvoll ergänzt hat. 31 Studenten (43,1%) wählten daher das erste Feld (Note 1, „trifft zu“) bzw. 26 Studenten (36,1%) das zweite Feld (Note 2). Neun Studenten (12,5%) bewerteten den Fall hinsichtlich der sinnvollen Ergänzung der Vorlesung mit der Note 3. Nur fünf (6,9%; Note 4) bzw. ein Student (1,4; Note 5) fanden, dass der Casus Lernfall Pyometra I keine sinnvolle Ergänzung der Vorlesung darstellt. Insgesamt jedoch wurde der Fall als eine sinnvolle Ergänzung der Vorlesung bewertet. Als Durchschnittsnote errechnet sich bei dieser Frage eine 1,9. Durch die Beantwortung der folgenden Frage hatten die Studenten die Möglichkeit, den Aufbau des Falles zu bewerten. Beantwortet wurde diese Frage von insgesamt 47 Studenten. 50 Studenten (67,6%) bewerteten die Struktur des Falles als sehr gut (Note 1; „trifft zu“), 18 Studenten (24,3%) als gut (Note 2). Mit der Note 3 wurde die Fallstruktur von sechs der Studenten (8,1%) bewertet. Auf die Felder 4 (Note 4) und 5 (Note 5) entfielen dieses Mal keine Nennungen. Daraus errechnet sich im Hinblick auf die Fallstruktur eine Durchschnittsnote von 1,4. Die Strukturierung des Lernfalles Pyometra I wurde somit von den Studenten als sehr gut bis gut bewertet.

Die nächste Frage gibt den Studenten die Möglichkeit, den Stoffumfang des Falles zu beurteilen. Insgesamt 73 Studenten gaben hierzu ihre Bewertung ab. Nur vier (Note 5) bzw. fünf (Note 4) der Studenten hatten den Eindruck, dass der im Rahmen dieses Falles abgehandelte Stoff zu umfangreich ist. Acht Studenten (10,9%) bewerteten den Fall Pyometra I in dieser Frage mit der Note 3. Die Mehrheit der Studenten empfand den Stoff, der im Rahmen dieses Lernfalles abgehandelt wurde, nicht als zu umfangreich und gab dem Fall bezüglich dieses Kriteriums die Note 2 (19 Studenten, 26%) bzw. die Note 1 (37 Studenten, 50,7%). Für den Umfang des Lernstoffes erhält der Fall somit die Durchschnittsnote 1,9.

Auch die Anschaulichkeit des Falles, d.h. die Gesamtdarstellung unter Einbezug von Photos und Videos konnte von den Studenten nach der Bearbeitung des Falles beurteilt werden. Nur wenige Studenten (11 Studenten, 14,9%) bewerteten den Fall hinsichtlich der Anschaulichkeit mit der Note 3 oder schlechter (Note 4, ein Student, 1,3%). Die Mehrheit der Studenten war sich einig, dass der Fall in seiner Gesamtdarstellung anschaulich ist. 24 Studenten (32,4%) gaben dem Fall in diesem Punkt die Note 1, 38 Studenten (51,3%) die Note 2. Insgesamt wurde somit die Anschaulichkeit des Falles mit gut (Durchschnittsnote 1,9) bewertet.

Neben der Anschaulichkeit des Falles sollten die Studenten nach dessen Bearbeitung beurteilen, ob die Erläuterungen, die im Fallverlauf gegeben werden verständlich und ausreichend sind. Insgesamt 74 Studenten beantworteten diese Frage, auf zwei der Fragebögen blieb sie unbeantwortet. 24 (32,4%) bzw. 37 (50%) der Studenten fanden die Erläuterungen ausreichend und verständlich und bewerteten daher den Fall in diesem Punkt mit der Note 1 bzw. mit der Note 2. Neun Studenten (12,2%) beurteilten den Fall hinsichtlich der Erläuterungen mit der Note 3 und lediglich vier Studenten (5,4%) waren mit der Anschaulichkeit bzw. mit der Verständlichkeit der Erläuterungen weniger zufrieden und beurteilten den Fall aus diesem Grund mit der Note 4. Auch hinsichtlich der Erläuterungen erhält der Fall von den Studenten die Gesamtnote 1,9.

Neben der Beurteilung des Falles an sich hatten die Studenten im Rahmen dieser Evaluierung die Möglichkeit das Programm selbst zu beurteilen. Von den 75 Studenten, die die Frage zur Bedienungsfreundlichkeit des Programmes beantworteten, bewerteten 44 Studenten (58,7%) die Bedienung des Programmes als einfach (Note 1). 24 Studenten (32%) gaben dem Programm hinsichtlich der Bedienung die Note 2. Nur vier der Studenten (5,3%) bewerteten das Programm mit der Note 3 bzw. nur drei der Studenten (4%) mit der Note 4. Insgesamt erhielt das Programm hinsichtlich seiner Bedienungsfreundlichkeit von den Studenten, die zuvor den Casus Lernfall Pyometra I bearbeitet hatten, die Gesamtnote 1,6.

Weiterhin sollten die Studenten bewerten, ob das Programm einwandfrei läuft. Bei der Mehrheit der 74 Studenten, die diese Frage beantworteten lief das Programm anscheinend einwandfrei, da insgesamt 42 Studenten (56,8%) die Note 1 („trifft zu“) und 17 Studenten (23%) die Note 2 vergaben. Nur wenige Studenten hatten kleinere Probleme mit dem Programm und bewerteten es aus diesem Grund mit der Note 3 (sieben Studenten, 9,5%) bzw. mit der Note 4 (acht Studenten, 10,8%). Auf einem der Fragebögen blieb diese Frage unbeantwortet. Insgesamt wurde das Programm hinsichtlich seines technisch einwandfreien Ablaufs als gut bis sehr gut eingestuft (Gesamtnote 1,7).

Durch die Beantwortung der letzten beiden Fragen hatten die Studenten nach der Bearbeitung des Falles die Möglichkeit zu entscheiden, ob ihnen das Anforderungsniveau des Falles zu hoch bzw. zu niedrig war. Lediglich drei Studenten (4,2%) gaben an, dass ihnen das Anforderungsniveau zu hoch war und bewerteten den Fall hinsichtlich dieses Kriteriums mit der Note 5. Die Mehrzahl der Studenten war jedoch mit der Bearbeitung des Lernfalles Pyometra II nicht überfordert und bewertet das Anforderungsniveau als nicht zu hoch. Davon bewerteten 23 Studenten (31,9%) den Fall hinsichtlich des Anforderungsniveaus mit der Note 1 und 18 Studenten (25%) mit der Note 2. Insgesamt beantworteten 72 Studenten diese Frage, auf vier Fragebögen blieb sie unbeantwortet. Auf der anderen Seite war das Anforderungsniveau den Studenten auch nicht zu niedrig. 26 Studenten (36,1%) bewerteten bei dieser letzten Frage das Anforderungsniveau als nicht zu niedrig („trifft nicht zu“, Note 1). Weitere 24 Studenten (33,3%) gaben dem Fall in diesem Punkt die Note 2. Von 15 Studenten (20,8%) wurde der Fall hinsichtlich seines Anforderungsniveaus mit der Note 3 bewertet und insgesamt sieben Studenten fühlten sich bei der Bearbeitung des Falles Pyometra I unterfordert und markierten das vierte Feld (Note 4). Nur ein Student (1,4%) gab an, dass ihm das Anforderungsniveau des Falles absolut zu niedrig war (Note 5, „trifft nicht zu“). Sechs Studenten hielten das Anforderungsniveau für etwas zu niedrig (Note 4). Insgesamt wurde diese Frage von 74 Studenten beantwortet, vier Studenten enthielten sich einer Antwort. Das Anforderungsniveau des Lernfalles Pyometra I wurde von den Studenten insgesamt als gut (Note 2,2) bewertet und war ihnen damit weder zu hoch noch zu niedrig.

### **6.2.1.1 Kommentare zum Lernfall Pyometra I**

Nach der Beantwortung der einzelnen Fragen zum Lernfall hatten die Studenten die Möglichkeit auf dem Fragebogen einen eigenen Kommentar abzugeben. Insgesamt 17 Studenten machten von dieser Möglichkeit Gebrauch. Die Kommentare bezogen sich vor allem auf einzelne Merkmale der Fälle, bei denen in Einzelfällen technische Probleme aufgetreten waren.

### **6.2.1.2 Die Bewertung des Lernfalles Pyometra I durch die Studenten**

Geht man von den errechneten Durchschnittsnoten aus, wurde der Casus Lernfall Pyometra I von den Studenten, die den Lernfall zuvor bearbeitet hatten, insgesamt als gut bewertet (Noten 1,4 bis 2,4).

Bei den meisten der Fragen war sich die Mehrheit der Studenten bei der Beurteilung des Falles einig, so dass keine grosse Streubreite bei den Antworten entstand. Der Fall wurde sowohl hinsichtlich seines inhaltlichen Aufbaus als auch hinsichtlich der Benutzerfreundlichkeit des Programmes positiv bewertet. Die Mehrzahl der Studenten hatte Spass an der Bearbeitung des Lernfalles und fand ihn in seiner Gesamtdarstellung anschaulich. Der Fall wurde als sinnvolle Ergänzung zur Vorlesung bewertet, der verständliche und ausreichende Erläuterungen zur inhaltlichen Thematik liefert. Das Anforderungsniveau empfanden die meisten Studenten weder als zu hoch noch als zu niedrig. Nur die wenigsten Studenten hatten mit der Benutzung des Programmes Schwierigkeiten.

Zusammenfassend ist also davon auszugehen, dass die Mehrheit der Studenten, die im Vorfeld den Casus Lernfall Pyometra I bearbeitet hatten, weitere Lernfälle bearbeiten würden.

## 6.2.2 Ergebnisse der Evaluierung des Lernfalles Pyometra II

Der Casus Lernfall Pyometra II wurde von 69 Studenten bearbeitet und evaluiert.

Nur zwei dieser Studenten besuchten zum Zeitpunkt der Evaluierung ein vorklinisches Semester, ein/e Student/in besuchte das 2.Semester und ein/e Studentin das 4.Semester. Die Mehrzahl der Studenten, die den Lernfall bearbeiteten, stammte aus dem 8.Semester (24 Studenten), dem 9.Semester (11 Studenten) und dem 10.Semester (10 Studenten). Weiterhin wurde der Lernfall Pyometra II von je einem Studenten des 7. und des 13. Semesters und von zwei Studenten des 6.Semesters bearbeitet und evaluiert. 18 Studenten machten auf dem Fragebogen keine Angaben zu ihrem Semester.

Insgesamt 34 Studenten (54,8%) gaben an, dass ihnen die Bearbeitung des Lernfalles Pyometra II uneingeschränkt Spass gemacht hat, sie markierten das Feld 1 („trifft zu“). Ebenfalls Spass gemacht hat die Bearbeitung dieses Lernfalles 19 weiteren Studenten, die das Feld 2 markierten und somit dem Fall in diesem Punkt die Note 2 gaben. Lediglich drei Studenten wählten die Felder 4 (ein Student; 1,6%) bzw. 5 (zwei Studenten, 3,2%) aus und brachten damit zum Ausdruck, dass ihnen die Bearbeitung des Falles Pyometra II keinen besonderen bzw. überhaupt keinen Spass (Feld 5 = „trifft nicht zu“) gemacht hat. Sechs Studenten (9,7%) beurteilten den Lernfall in diesem Punkt mit der Note 3. Insgesamt sieben Studenten enthielten sich einer Antwort. Drückt man diese Bewertung in Noten aus, erhält der Lernfall Pyometra II für den Spassfaktor bei der Bearbeitung die Note 1,7.

Die Studenten mussten bei der nächsten Frage entscheiden, ob ihnen während der Bearbeitung des Falles Zusammenhänge vermittelt wurden, die ihnen bis dahin unklar waren. Insgesamt wurde dieses Kriterium auf 62 Fragebögen bewertet. 18 Studenten (29,5%) wählten hinsichtlich der Vermittlung neuer Zusammenhänge das Feld 1 („trifft zu“) und gaben dem Lernfall somit in diesem Punkt die Note 1. Weitere 33 Studenten (53,2%) waren ebenfalls der Meinung, dass ihnen bei der Bearbeitung des Falles neue Zusammenhänge vermittelt wurden und bewerteten den Fall mit der Note 2. Zehn weitere Studenten konnten während der Bearbeitung des Falles keine oder nur wenige Zusammenhänge finden, die ihnen nicht schon im Vorfeld klar waren und bewerteten den Fall aus diesem Grund mit der Note 3 (sieben Studenten, 11,3%) bzw. der Note 4 (drei Studenten, 4,8%). Für die Vermittlung neuer Zusammenhänge erhält der Lernfall Pyometra II damit eine Durchschnittsnote von 1,9.

38 Studenten (60,3%) waren der Meinung, dass ihnen der Fall Wissenslücken aufgezeigt hat (Note 1, „trifft zu“). Weitere 20 Studenten (31,7%) vertreten ebenfalls diese Auffassung, wenn auch nicht so uneingeschränkt. Lediglich drei (4,8%) bzw. zwei (3,2%) Studenten hatten nicht das Gefühl, dass ihnen die Bearbeitung des Falles Wissenslücken aufgezeigt hat und bewerteten den Fall in diesem Punkt mit der Note 3 bzw. 4. Insgesamt beurteilten 63 Studenten, ob der Fall ihnen ihre Lücken aufgezeigt hat, auf sieben Fragebögen blieb dieser Punkt unbewertet. Der Lernfall Pyometra II wurde von den Studenten für das Aufzeigen von Wissenslücken mit der Durchschnittsnote 1,5 bewertet.

Ebenfalls 62 Studenten äusserten sich zu der Frage, ob der Fall die Vorlesung sinnvoll ergänzt hat. Auch dieser Punkt blieb auf sieben Fragebögen unbewertet. Auch hier war sich die Mehrheit der Studenten einig, dass der Lernfall Pyometra II die Vorlesung sinnvoll ergänzt: 24 Studenten (38,7%) wählten Feld 1 aus („trifft zu“, Note 1) und 25 Studenten (40,3%) wählten Feld 2 aus (Note 2). 10 Studenten (16,1%) entschieden sich für das dritte mögliche Feld (Note 3) und nur zwei (3,2%) bzw. ein (1,6%) Student wählten die Felder 4 (Note 4) bzw. 5 (Note 5), da sie nicht der Meinung waren, dass der Fall die Vorlesung sinnvoll ergänzt hat. Betrachtet man jedoch die Gesamtbewertung in diesem Punkt wurde der Lernfall Pyometra II von der Mehrheit der Studenten für eine sinnvolle Ergänzung der Vorlesung gehalten (Gesamtnote 1,9).

Anschliessend sollten die Studenten entscheiden, ob der Fall gut strukturiert ist. Insgesamt 62 Studenten gaben hierzu eine Bewertung ab, sieben enthielten sich einer Antwort. Bei dieser Frage wurden von den Studenten nur die Felder 1 („trifft zu“, Note 1) und 2 (Note 2) ausgewählt, wobei

37 Nennungen (59,7%) auf Feld 1 und 25 Nennungen (40,3) auf Feld 2 entfielen. Die Studenten waren somit alle mit der Strukturierung des Falles zufrieden, was zu einer Gesamtnote von 1,4 in diesem Punkt führte.

Die folgende Frage gab den Studenten die Möglichkeit, zu beurteilen, ob sie den Stoffumfang, den dieser Lernfall beinhaltet, als zu groß erachten. 62 Studenten gaben hierzu eine Bewertung ab. Auf sieben Fragebögen blieb dieser Punkt unbewertet. Nur einem Studenten (1,6%) war der Stoffumfang des Falles deutlich zu gross. Er markierte aus diesem Grund Feld 1 („trifft zu“), welches im Rahmen dieser Fragestellung die Note 5 repräsentiert. Weitere 18 Studenten stimmten darin überein, dass ihnen der im Rahmen dieses Lernfalles behandelte Stoff zu umfangreich war. Sie wählten aus diesem Grund Feld 2 (Note 4) (neun Studenten, 14,5%) bzw. Feld 3 (Note 3) (neun Studenten, 14,5%). Dagegen war jedoch die Mehrheit der Studenten mit dem Stoffumfang zufrieden. 23 Studenten (37,1%) wählten das fünfte Feld (hier Note 1) und 20 Studenten (32,2%) das vierte Feld (hier Note 2), was den Stoffumfang des Falles betreffend zu einer Gesamtnote von 2,1 führt.

Nach der Bewertung des Stoffumfangs hatten die Studenten die Möglichkeit, die Gesamtdarstellung des Falles (Photos, Videos) zu beurteilen. Die meisten Studenten waren mit der Anschaulichkeit des Falles sehr zufrieden bzw. zufrieden. 28 Nennungen (45,2%) entfielen auf das Feld 2 (Note 2) und 15 Nennungen (24,2%) entfielen auf das Feld 1 (Note 1). 16 Studenten (25,8%) wählten das dritte Feld aus. Unzufrieden mit der Anschaulichkeit des Falles waren lediglich drei der Studenten: zwei von ihnen wählten das vierte Feld und nur einer das fünfte Feld. Die insgesamt 62 Bewertungen führten hinsichtlich der Anschaulichkeit zu einer Durchschnittsnote von 2,1.

Desweiteren sollte von den Studenten bewertet werden, ob die Erläuterungen, die im Laufe des Falles gegeben wurden, verständlich und ausreichend waren. Auch hier waren nur drei Studenten der Meinung, dass dies nicht der Fall war. Sie wählten daher die Felder 4 (zwei Studenten, 3,3%) bzw. 5 (ein Student, 1,6%) aus. Die Mehrzahl der Studenten war jedoch mit den Erläuterungen, die im Fallverlauf gegeben wurden, zufrieden. 14 Studenten (22,9%) markierten Feld 1 („trifft zu“, Note 1) und 31 Studenten (51%) markierten Feld 2 (Note 2). Insgesamt wurden 62 Bewertungen abgegeben, sieben Studenten enthielten sich einer Antwort. Hinsichtlich der Verständlichkeit und des Umfangs der Erläuterungen erreichte der Fall eine Gesamtnote von 2,1.

Auch das Programm an sich wurde hinsichtlich seiner Benutzerfreundlichkeit von den Studenten bewertet. Rund 40 Studenten (64,5%), die den Lernfall Pyometra II zuvor bearbeitet hatten, waren der Auffassung, dass das Programm einfach zu bedienen ist und markierten aus diesem Grund das erste Feld („trifft zu“, Note 1). Weitere 18 Studenten bewerteten das Programm mit der Note 2. Nur vier der insgesamt 62 Bewertungen entfielen auf das Feld 3 (Note 3) und ebenfalls vier Bewertungen entfielen auf das Feld 4 (Note 4). Hinsichtlich seiner Benutzerfreundlichkeit erhält das Programm somit die Note 1,4.

Bei der Mehrzahl der Studenten lief das Programm technisch einwandfrei. Von den insgesamt 59 abgegebenen Bewertungen entfielen 34 (57,6%) auf das erste Feld („trifft zu“, Note 1) und 13 Bewertungen (22%) auf das zweite Feld (Note 2). Insgesamt 12 Studenten hatten mit dem technischen Ablauf des Programmes mehr oder weniger grosse Schwierigkeiten. Aus diesem Grund markierten sieben von ihnen das dritte Feld (Note 3), vier Studenten das vierte Feld (Note 4) und ein Student das fünfte Feld (Note 5). Insgesamt erhielt das Programm hinsichtlich des technischen Ablaufs eine sehr gute Bewertung (Gesamtnote 1,7). Auf insgesamt 10 Fragebögen fehlte die Bewertung in diesem Punkt.

Die letzten beiden Fragen zur Evaluierung des Casus Lernfalles Pyometra II ermöglichten den Studenten, das Anforderungsniveau des Lernfalles zu bewerten. Die Mehrzahl der Studenten fühlte sich bei der Bearbeitung des Lernfalles weder über- noch unterfordert. Lediglich zwei Studenten (3,2%) gaben an, dass ihnen das Anforderungsniveau des Falles absolut zu hoch war (Feld 1, „trifft zu“). Weitere 16 Studenten (25,4%) tendierten ebenfalls zu dieser Meinung und markierten das zweite Feld (hier Note 4). 12 der Studenten (19,2%) wählten das dritte Feld aus und gaben dem Fall hinsichtlich des Anforderungsniveaus somit die Note 3. Für 18 Studenten (28,6%) bzw. weitere 16

Studenten (25,4%) war das Anforderungsniveau nicht zu hoch. Sie wählten die Felder 4 (hier Note 2) bzw. 5 (hier Note 1) aus.

Daneben wurden die Studenten befragt, ob ihnen das Anforderungsniveau dieses Lernfalles zu niedrig war. Insgesamt 58 Studenten gaben hierzu ihre Bewertung ab, weitere 10 Studenten enthielten sich in diesem Punkt einer Beurteilung. Nur wenige Studenten befanden das Anforderungsniveau des Falles als absolut zu niedrig: zwei Studenten (3,4%) wählten das erste Feld („trifft zu“, hier Note 5) und sieben Studenten (12,1%) das zweite Feld (hier Note 4). 13 Studenten (22,4%) bewerteten den Lernfall in diesem Punkt mit der Note 3. Die übrigen 36 Studenten empfanden das Anforderungsniveau des Falles als nicht zu niedrig. 21 Studenten (36,2%) wählten das fünfte Feld (hier Note 1) und 15 Studenten (25,9%) markierten das vierte Feld (hier Note 2).

### **6.2.2.1 Kommentare zum Lernfall Pyometra II**

Nach der Beantwortung der einzelnen Fragen zur Bewertung des Lernfalles hatten die Studenten die Möglichkeit, auf dem online zu beantwortenden Fragebogen einen eigenen Kommentar zum Fall abzugeben. Insgesamt 12 Studenten machten von dieser Möglichkeit Gebrauch.

### **6.2.2.2 Die Bewertung des Lernfalles Pyometra II durch die Studenten**

Betrachtet man die Bewertung der einzelnen Fragen, zeigt sich, dass der Lernfall Pyometra II von den Studenten, die ihn zuvor bearbeitet hatten, insgesamt als gut bewertet wurde (die einzelnen Kriterien wurden mit Noten zwischen 1,4 und 2,6 bewertet). Die Mehrheit der Studenten gab an, Spass an der Bearbeitung des Lernfalles gehabt zu haben. Ebenso war sich der Großteil der Studentengruppe einig, dass ihnen bei der Bearbeitung des Falles Zusammenhänge vermittelt wurden, die ihnen bis zu diesem Zeitpunkt nicht klar waren. Durch die Bearbeitung des Lernfalles wurden den Studenten auch ihre Wissenslücken aufgezeigt. Aus diesen Gründen stimmten die Studenten darin überein, dass die Vorlesung durch diesen Lernfall sinnvoll ergänzt wird. Auch mit der Fallstruktur und dem Stoffumfang waren die meisten der Studenten zufrieden. Die Gesamtdarstellung des Falles im Hinblick auf seine Anschaulichkeit bewerteten die Studenten ebenfalls als gut. Die Erläuterungen waren nach Meinung der Studenten ausreichend und anschaulich. Die Bedienung des Programmes machte den meisten der Studenten keinerlei Schwierigkeiten. Letztendlich war sich der Großteil der Studentengruppe auch darin einig, dass das Anforderungsniveau weder zu hoch noch zu niedrig war.

Da die meisten Studenten auf den Fragebögen angaben, dass ihnen die Bearbeitung des Lernfalles Pyometra II Spass gemacht hat und sie das Gefühl hatten, von der Bearbeitung profitieren zu können, da sich ihnen Zusammenhänge zeigten, die ihnen bis zu diesem Zeitpunkt unklar waren, kann man davon ausgehen, dass es die meisten Studenten begrüßen würden, wenn ihnen zukünftig weitere derartige Lernfälle zur Verfügung gestellt würden.

# 7. Diskussion

## 7.1 Die Pyometra der Hündin

### 7.1.1 Die Bedeutung der Pyometra in der tierärztlichen Kleintierpraxis

Die beiden im Rahmen dieser Arbeit erstellten Lernfälle haben das Krankheitsbild der Pyometra zum Inhalt. Diese Erkrankung wird in der tierärztlichen Kleintierpraxis bzw. –klinik bei intakten Hündinnen mittleren Alters häufig gesehen.

Verschieden Autoren (Nolte, 1991; De Cock et al., 2001; Bedrica et al., 2004) gehen davon aus, dass die Pyometra die häufigste Erkrankung der Geschlechtsorgane der Hündin ist. Laut einer Erhebung von Egenvall et al. (2001) erkranken 25 % der weiblichen Hundepopulation vor Erreichen des zehnten Lebensjahres an einer Pyometra.

Ohne eine rechtzeitige Behandlung kann die Pyometra für die Hündin unter Umständen tödlich verlaufen (Blendinger et al., 1997). Für den Kleintierpraktiker ist es somit bedeutsam, diese häufig auftretende Erkrankung möglichst schnell zu diagnostizieren, um rechtzeitig eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

Die Bearbeitung der beiden Casus Lernfälle Pyometra I und Pyometra II soll die Studenten auf die spätere klinische Aufarbeitung dieses Krankheitsgeschehens in der Praxis vorbereiten. Neben den verschiedenen diagnostischen Massnahmen werden auch unterschiedliche Therapiemöglichkeiten besprochen. Darüber hinaus bieten die beiden im Rahmen dieser Arbeit erstellten Lernfälle dem Bearbeiter die Möglichkeit, sich Hintergrundwissen zum Krankheitsbild der Pyometra anzueignen. In diesem Zusammenhang wird beispielsweise die Pathogenese dieser Erkrankung erklärt.

### 7.1.2 Die Pathogenese der Pyometra

Obwohl die Pathogenese Pyometra Thema vieler Studien der letzten Jahre war, ist sie bis heute nicht vollständig verstanden (Bartoskova et al., 2007). Auch wenn die Theorien zwischen einer primär hormonellen bzw. einer primär infektiösen Genese schwanken (Blendinger und Bostedt, 1991) sind sich die Autoren letztendlich doch darin einig, dass sowohl eine bakterielle Infektion als auch hormonelle Einflüsse für die Entstehung einer Pyometra ursächlich sind.

Viele Autoren wie etwa Wessels und Wells (1989) vertreten die weit verbreitete Auffassung, dass das Endometrium erst durch den Progesteroneinfluss für eine bakterielle Infektion empfänglich wird. Unter dem Progesteroneinfluss kommt es zu einer verstärkten Sekretion der Uterindrüsen, dabei stellt das sich im Uteruslumen sammelnde Sekret einen idealen Nährboden für Bakterien dar. Dass eine Infektion mit Bakterien jedoch nicht alleine ursächlich für die Erkrankung sein kann, zeigt sich durch den Umstand, dass die bei einer Pyometra im Uterusinhalt nachgewiesenen Keime auch in der physiologischen Vaginalflora gesunder Hündinnen gefunden werden (Nelson und Feldmann, 1987; De Bosschere, 2000).

Dhaliwal (1999) und De Bosschere et al. (2002) konnten in ihren Untersuchungen die Theorie einer hormonellen Beteiligung in der Pathogenese der Pyometra unterstützen. Durch die wiederholte und verlängerte uterine Antwort auf den Östrogeneinfluss, gefolgt von den langen Phasen der Progesterondominanz kommt es zu einer hormonvermittelten Veränderung des Endometriums (Smith, 2006), die wiederum eine bakterielle Infektion begünstigt. Auch der Umstand, dass die Erkrankung meist im Metöstrus auftritt, lässt auf die Bedeutung des hormonellen Einflusses in der Entwicklung der Pyometra schliessen (Hagman, 2004). Weiterhin geht der Autor davon aus, dass abgesehen von den hormonellen Einflussfaktoren und der Infektiosität der beteiligten Bakterien auch die individuelle Abwehrstärke bzw. Anfälligkeit des einzelnen Tieres eine wichtige Rolle spielen.

Es ist somit davon auszugehen, dass es sich bei der Pyometra der Hündin um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, für deren Entwicklung sowohl hormonelle als auch infektiöse Faktoren verantwortlich sind.

### 7.1.3 Neue Therapieansätze

Hinsichtlich der Therapie dieser Erkrankung wird grundsätzlich zwischen einer konservativen und einer chirurgischen Behandlung der Pyometra unterschieden.

Viele Autoren sehen die Ovariohysterektomie als die Therapie der Wahl an (Nolte et al., 1991; Bedrica, 2004; Fieni, 2006; Träsch, 2006 und Verstegen, 2008). In den letzten zehn Jahren konnte jedoch die konservative Therapie der Pyometra deutlich verbessert werden. Mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone steht seit einiger Zeit ein Medikament zur Verfügung, mit dem sowohl die offene als auch die geschlossene Form der Pyometra behandelt und somit gleichzeitig die Fortpflanzungsfähigkeit der jeweiligen Hündin erhalten werden kann. Voraussetzungen für eine konservative Therapie der Pyometra sind laut Berchtold (1997) allerdings ein gutes Allgemeinbefinden der Hündin und das Fehlen von Uterinzysten. Lassen sich Uterinzysten nachweisen, ist wegen der sehr hohen Rezidivgefahr eine konservative Behandlung der Pyometra nicht sinnvoll.

Progesteronantagonisten wie Aglépristone üben selbst keine hormonelle Wirkung aus. Sie binden an die Progesteronrezeptoren und verhindern somit die Bindung des Progesterons an seine Rezeptoren und damit die Entfaltung seiner biologischen Wirkung auf zellulärer Ebene. Einen ausreichenden Wirkstoffspiegel erreicht man durch eine zweimalige Injektion im Abstand von exakt 24 Stunden mit einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht.

Mehrere Autoren untersuchten in ihren Studien die Wirksamkeit des Progesteronantagonisten Aglépristone in der konservativen Therapie der Pyometra der Hündin. Sowohl Träsch (2006) als auch Breikopf et al. (1997) und Fieni et al. (2006) konnten die große Mehrheit der untersuchten, an einer Pyometra erkrankten, Hündinnen durch den Einsatz des Progesteronantagonisten Aglépristone erfolgreich behandeln, unabhängig davon, ob es sich um die offene oder die geschlossene Form der Pyometra handelte. Somit ist die Ovariohysterektomie nicht länger die einzige Behandlungsmöglichkeit für die geschlossene Form der Pyometra.

## 7.2 Die Vor- und Nachteile des E-Learnings

Bis vor wenigen Jahren galt das E-Learning als die Bildungsform des 21. Jahrhunderts. In der Zwischenzeit geht man jedoch davon aus, dass das E-Learning herkömmliche Bildungsformen nicht vollständig ersetzen kann. Es kann jedoch als sinnvolle Ergänzung zu den traditionellen Lernformen gesehen werden und eine Unterstützung im Lernprozess sein. Vor allem können diejenigen Personen, die den PC bzw. das Internet den Büchern vorziehen, Lerninhalte durch das E-Learning möglicherweise besser aufnehmen. Ein weiterer Vorteil des E-Learnings ist, dass das Lernen zeit- und ortsunabhängig erfolgen kann. Besonders im Hinblick auf das berufsbegleitende Lernen ist diese Flexibilität wichtig (Wentling et al., 2000; Breitwieser, 2002; Moberg und Whitcomb, 1999).

Diese Unabhängigkeit von der Zeit trägt weiterhin der Tatsache Rechnung, dass zu verschiedenen Tageszeiten eine unterschiedliche Aufnahmefähigkeit beim Lernenden besteht. Jeder Mensch hat letztendlich einen individuellen Lernrhythmus, wobei die Zeit der größten Aufnahmefähigkeit bei den meisten Menschen zwischen neun Uhr morgens und ein Uhr Mittags liegt. Auch von vier Uhr Nachmittags bis sieben Uhr Abends zeigen viele Menschen eine hohe Konzentrationsfähigkeit (Lippold, 2003).

E-Learning weist im Vergleich zu anderen Lernmethoden die im Folgenden genannten Vorteile auf: E-Learning Kurse sind im Gegensatz zu traditionellen Lehrmitteln interaktiv, abstrakte Inhalte können mit Hilfe von Simulationen anschaulich gemacht werden. Dadurch kann die Motivation,

sich mit einem komplizierten Lerninhalt auseinanderzusetzen höher sein, als sich das Wissen aus einem Lehrbuch anzueignen (Marz, 1996). Wie es von der kognitivistischen Lehre gefordert wird, wird der Lernende durch die Interaktivität der Lernprogramme aus einer passiven in eine aktive Rolle versetzt (Mandl et al., 1991). Anhand von computergestützten Lehr- und Lernmethoden können weiterhin die traditionellen linearen Denk- und Lernkonzepte aufgebrochen werden, um flexiblere, netzwerkartige Konzepte zu verwirklichen. Besonders das immer wieder geforderte fachübergreifende bzw. integrierte Lernen kann durch die Erstellung von E-Learning Programmen verwirklicht werden. Darüber hinaus können die jeweiligen Kurse an die individuellen Bedürfnisse der einzelnen Zielgruppen angepasst werden. Mandl et al. (1991) sehen als weitere Vorteile des E-Learnings eine mögliche Kostensenkung, da Präsenzveranstaltungen kostenintensiver sind als die Entwicklung von Lernprogrammen, die immer wieder aktualisiert und damit immer wieder verwendet werden können. Einen weiteren Vorteil sehen die Autoren darin, dass die Lernenden ihr individuelles Lerntempo selbst bestimmen können. In der traditionellen Lehre kann nur wenig auf das Lernverhalten der einzelnen Studenten eingegangen werden. Bei der Verwendung eines Lernprogrammes können dagegen Lernzeit und Lerntempo selbst bestimmt werden (Chodorow, 1996). Auch werden durch interaktive E-Learning Programme die verschiedenen Lerntypen berücksichtigt. Durch die Integration von Bild-, Ton- und Videodateien werden komplizierte Zusammenhänge anschaulicher und damit leichter verständlich gemacht.

Neben den Vorteilen, die das E-Learning im Vergleich zu traditionellen Lehr- und Lernmethoden bietet, sind jedoch auch mögliche Nachteile zu berücksichtigen, die durch den vermehrten Einsatz computergestützter Lernmethoden entstehen können. So muss der Benutzer eines E-Learning Programmes häufig erst lernen, mit den verschiedenen Publikationsformen (Medien) umzugehen. Daneben ist das Bildschirmlernen für fast alle Menschen ermüdender als das Lernen vom Papier (Link und Marz, 2006). Jedoch ist die effektive Lernzeit am Computer größer (Lyon et al., 1992). Daneben wird durch die reduzierten sozialen Kontakte zum Dozenten bzw. den Mitlernenden der Erfahrungsaustausch schwieriger und manche Fragen können ungeklärt bleiben, da Erklärungen durch den Dozenten beim E-Learning naturgemäß reduziert sind und das Wissen selbst erarbeitet werden muss. Dieser Punkt spricht gegen ein reines E-Learning Konzept ohne jegliche Präsenzveranstaltungen, da Bildungsstätten keine reinen Lehr- und Lernanstalten darstellen, sondern auch für die Ausbildung sozialer Kompetenzen durch den Umgang und die Auseinandersetzung mit anderen Menschen von entscheidender Bedeutung sind. Daneben fehlt natürlich die direkte Kommunikation mit den Dozenten und den Mitstudenten. Da bei E-Learning Programmen keine Erfolgskontrolle durch den Dozenten bei den einzelnen Studenten erfolgen kann, müssen die Benutzer dieser Programme genügend Selbstdisziplin und Selbstlernkompetenz aufweisen, um erfolgreich und eigenständig zu lernen. Ausserdem ist davon auszugehen, dass es im häuslichen Umfeld häufiger zu Störungen und Ablenkungen kommt als es im Seminarraum der Fall ist. Aktuelle Ansätze kombinieren daher das E-Learning mit der Präsenzlehre, also der personalen Vermittlung von Lerninhalten. Ziel dieser Ansätze ist es, die Vorteile des Präsenzunterrichts mit denen des mediengestützten Lernens zu kombinieren und die Nachteile beider Lernformen weitestgehend zu vermindern.

Mandl (1996) geht davon aus, dass die virtuelle Weiterbildung vor dem Hintergrund neuer technologischer Anforderungen und der Notwendigkeit des lebenslangen Lernens zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Auch er sieht eine der Grenzen des E-Learnings darin, dass der Lernende ein starkes Bedürfnis nach direktem sozialen Kontakt hat und aus diesem Grund hybride Lernformen oftmals den reinen Onlineangeboten vorzuziehen sind.

E-Learning ist als Ergänzung des herkömmlichen Lernens im Sinne einer umfassenden Bildungsstrategie zu begreifen, d.h. als Kommunikations- und Informationsbeschaffungsmedium auf der einen Seite und auf der anderen Seite als Ergänzung des herkömmlichen Lernens bzw. für bestimmte Zielgruppen auch als flexibles Medium zum Selbststudium (Quelle: [www.checkpoint-elearning.de](http://www.checkpoint-elearning.de)).

## 7.3 Casus und klinischer Fall

### 7.3.1 Einsatzmöglichkeiten des Casus Lernprogrammes in der tiermedizinischen Ausbildung

Die Bearbeitung von Casus Lernfällen könnte in der tiermedizinischen Aus- und Weiterbildung ein zusätzliches Lernangebot darstellen, das unabhängig von Veranstaltungsort und –zeit genutzt werden kann. Im Rahmen solcher Lernfälle werden dem Benutzer klinische Fallbeispiele präsentiert, die er, ähnlich wie in der späteren praktischen Tätigkeit, aufzuarbeiten hat. Durch die selbständige Aufarbeitung eines solchen Lernfalles soll es dem Benutzer möglich sein, seine klinischen Fähigkeiten zu verbessern (Fischer et al., 1999; Choules, 2007). Somit soll praxisrelevantes Handlungswissen gefördert und die Studierenden besser auf den Praxisalltag vorbereitet werden (Simonsohn und Fischer, 2004).

Was den Einsatz solcher Lernprogramme in der tiermedizinischen Ausbildung betrifft, wäre es beispielsweise denkbar, den Studenten zu den in den jeweiligen klinischen Fächern abgehandelten Themengebieten Lernfälle zur Verfügung zu stellen. Damit könnte das in der Vorlesung bzw. in den Kursen erworbene Wissen wiederholt und gefestigt werden und der Student könnte bei der Bearbeitung eines solchen Lernfalles feststellen, ob es notwendig ist, bestimmte Sachverhalte zu wiederholen oder auch neu zu recherchieren. Casus Lernfälle könnten somit für den Studenten eine „individuelle Lernzielkontrolle“ darstellen, anhand derer er die Vollständigkeit seines Wissens ein bestimmtes Themengebiet betreffend überprüfen kann.

Daneben könnte die Bearbeitung oder auch die Erstellung von Casus Lernfällen den Inhalt eines Wahlpflichtfaches darstellen, mit dem Vorteil, dass die Studenten dabei unabhängig von einem bestimmten Veranstaltungsort bzw. einer bestimmten Veranstaltungszeit sind. So wurde bereits im Jahr 2001 an der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München das Wahlpflichtfach „Fallorientiertes Lernen“ mit großem Erfolg angeboten. Im Rahmen der virtuellen Hochschule Bayern wurde dieses Angebot für das Sommersemester 2005 in das Online Wahlpflichtfach „Casus in der Tiermedizin“ umgearbeitet und insgesamt fünf Lernfälle wurden zu einem Kurs zusammengefasst. Durch solche Online Kurse könnte das durch die neu eingeführten klinischen Rotationen erschwerte Zeitmanagement hinsichtlich der Wahlpflichtfächer wieder vereinfacht werden.

Eine im Jahr 2008 durchgeführte Befragung zeigte, dass die Studenten trotz guter Computer- und Internetkenntnisse solchen Lernprogrammen erst einmal kritisch gegenüber stehen. Die klassische Lehre durch E-Learning Angebote zu ersetzen wird von den meisten Studenten abgelehnt. Allerdings wünschen sich viele der Studenten E-Learning als Ergänzung zu den herkömmlichen Lernmethoden (Schmitt, 2008).

Neben einer Ergänzung der herkömmlichen Lehr- und Lernmethoden in der tiermedizinischen Ausbildung könnten computergestützte Lernprogramme auch die traditionellen Formen der tierärztlichen Fortbildung ergänzen. Das sich ständig erweiternde Fachwissen verlangt von jedem praktizierenden Tiermediziner lebenslanges Lernen (Mitchell, 1993). Dabei könnten computergestützte Fortbildungsprogramme gegenüber den traditionellen Fortbildungen den Vorteil haben, zeit- und kostengünstig einsetzbar zu sein. Daneben erfolgt nicht nur eine reine Wiedergabe wissenschaftlicher Inhalte, sondern der Benutzer hat durch die eigenständige Bearbeitung der Lernprogramme die Möglichkeit, seine diagnostischen und therapeutischen Strategien zu festigen bzw. zu aktualisieren. Weiterhin kann man sich durch die Bearbeitung solcher Lernfälle einen Überblick über den eigenen Wissenstand, das jeweilige Themengebiet betreffend, verschaffen.

### 7.3.3 Die Lernziele der Casus Lernfälle Pyometra I und Pyometra II

Der Casus Lernfall Pyometra I lässt sich hinsichtlich seines Lernzieles in zwei Teile gliedern. Der erste Teil handelt das diagnostische Vorgehen im Falle einer Pyometra ab, anschließend wird in einem zweiten Teil die chirurgische Therapie der Pyometra besprochen. Neben einer allgemeinen klinischen Untersuchung werden vor allem die weiterführenden diagnostischen Massnahmen wie Röntgen, Sonographie und die Blutuntersuchung besprochen. Der Benutzer kann durch die Bearbeitung des Lernfalles die diagnostische Aufarbeitung eines solchen Krankheitsbildes nachvollziehen und somit zu einer Diagnose gelangen. Anschließend werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten erörtert und auf die in diesem Fall infrage kommende Therapie näher eingegangen. Das Lernziel des Casus Lernfalles Pyometra I ist somit in erster Linie das Nachvollziehen der diagnostischen Vorgehensweise in einem Fall einer offener Pyometra.

Bei der anschließenden Evaluierung des Falles gaben die meisten Studenten an, dass ihnen die Bearbeitung des Falles Spass gemacht hat und sie gerne weitere Lernfälle bearbeiten würden. Ebenso war die Mehrheit der Studenten der Meinung, dass ihnen die Bearbeitung des Lernfalles Wissenslücken aufgezeigt bzw. neue Zusammenhänge vermittelt hat. Aus diesem Grund wurde der Casus Lernfall Pyometra I auch als sinnvolle Ergänzung zur Vorlesung angesehen. Auch mit dem Fallaufbau, der Fallstruktur und seiner Anschaulichkeit sowie mit dem Stoffumfang war der Großteil der Benutzer zufrieden. Davon abgesehen fühlten sich nur wenige Studenten mit der Bearbeitung des Lernfalles unter- bzw. überfordert und bewerteten das Anforderungsniveau des Lernprogrammes somit als gut.

Anhand der von den Studenten zu diesem Lernfall abgegebenen Kommentare stellte sich heraus, dass die im Fallverlauf gestellte Unterstreichungsfrage Probleme bei der Fallauswertung bereitete. Aus diesem Grund waren mehrere Studenten der Meinung, dass diese Frage besser in eine Multiple Choice Frage umgewandelt werden sollte. Abgesehen von diesem Problem bewerteten die meisten Studenten den Lernfall Pyometra I in allen Punkten positiv.

Beim Casus Lernfall Pyometra II liegt der inhaltliche Schwerpunkt auf den therapeutischen Massnahmen in diesem Fall von geschlossener Pyometra bei einer jungen Zuchthündin. Dabei wird zunächst auf die konservative Therapie der Pyometra im Allgemeinen eingegangen, bevor dann die Therapie mit dem Progesteronantagonisten Aglépristone detailliert erörtert wird. Im Laufe der Fallbearbeitung kann sich der Benutzer somit das nötige Wissen für eine Therapie der Pyometra mit Aglépristone aneignen. Neben den Voraussetzungen für eine konservative Therapie dieser Erkrankung werden die genaue Dosierung des Medikaments sowie auch die möglichen Nebenwirkungen der Behandlung besprochen. Auch die Wirkungsweise des Medikaments und notwendige Voruntersuchungen werden in diesem Zusammenhang abgehandelt. Der Benutzer erhält darüber hinaus Informationen zu den begleitenden Therapiemassnahmen sowie zur Kontrolle des Therapieerfolgs. Als Lernziel des Casus Lernfalles Pyometra II kann somit die konservative Therapie der geschlossenen Form der Pyometra der Hündin bezeichnet werden.

Auch dieser Fall wurde von den Studenten in der sich an die Fallbearbeitung anschließende Evaluierung hinsichtlich mehrerer Kriterien mit Durchschnittsnoten zwischen 1,4 und 2,6 bewertet. Im Einzelnen erhält das Lernprogramm dabei für den Spass, den den Studenten die Fallbearbeitung bereitet hat die Note 1,7 und für die Vermittlung neuer Zusammenhänge eine Gesamtnote von 1,9. Auch waren die Studenten der Meinung, dass der Lernfall ihnen ihre Wissenslücken aufgezeigt hat (Gesamtnote 1,5) und somit eine sinnvolle Ergänzung der Vorlesung darstellt. Die Strukturierung des Falles wurde von den Studenten mit der Durchschnittsnote 1,4 bewertet. Die Ergebnisse der Evaluierung zeigten auch, dass der Stoffumfang des Lernfalles Pyometra II dem ein oder anderen Benutzer zu umfangreich war: insgesamt 18 Studenten bewerteten den Stoffumfang als zu groß. Mit der Anschaulichkeit, der Benutzerfreundlichkeit des Programmes, dem Umfang der Erläuterungen sowie dem Anforderungsniveau war der Großteil der Benutzer sehr zufrieden.

Aus den Kommentaren der Studenten geht hervor, dass die Auswertung einzelner Antworten zum Teil problematisch war. Auch inhaltliche Wiederholungen aus dem Lernfall Pyometra I sind

einigen Studenten negativ aufgefallen. Insgesamt wurde der Casus Lernfall Pyometra II von den Benutzern mit Gesamtnoten zwischen 1,4 und 2,6 bewertet. Auch hier gaben einige Studenten in ihren Kommentaren an, dass ihnen die Bearbeitung solcher Lernfälle grundsätzlich viel Spass macht und sie auch in Zukunft daran interessiert sind solche Lernfälle zu bearbeiten.

Um beurteilen zu können, ob die Bearbeitung der beiden Lernfälle Pyometra I und Pyometra II zu einer tatsächlichen Steigerung der Kenntnisse des einzelnen Studenten in diesem Themengebiet geführt hat, hätten vor und nach der Bearbeitung der Fälle unter Berücksichtigung einer Vergleichsgruppe Wissenskontrollen durchgeführt werden müssen.

Letztendlich ist es –noch- nicht möglich, die traditionellen Lehr- und Lernmethoden durch computergestützte Lehr- und Lernmethoden zu ersetzen. Als Ergänzung zu Vorlesungen bzw. zum Wissenserwerb aus Büchern werden die Lernfälle von den Studenten jedoch gerne angenommen, zumal die meisten der Benutzer das Gefühl hatten, dass ihnen bei der Fallbearbeitung bis dahin unbekanntes Zusammenhänge vermittelt wurden und die Studenten somit den subjektiven Eindruck der Wissensvermehrung hatten. Die großen Vorteile solcher Lernprogramme liegen für die Studenten sicher zum einen in der zeitlichen und örtlichen Unabhängigkeit und zum anderen in der praxisnahen Aufarbeitung eines bestimmten Themengebietes.

## 8 Zusammenfassung

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde die aktuelle wissenschaftliche Literatur zur Pyometra der Hündin dargestellt. In zweiten Teil der Arbeit wurden zwei interaktive Lernfälle über die Pyometra erstellt und anschließend von Studenten der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig Maximilian Universität München bearbeitet und evaluiert.

Zur Pathogenese der Pyometra gibt es nach wie vor keine einheitliche, in allen Einzelheiten übereinstimmende, wissenschaftliche Meinung. Einigkeit besteht darin, dass neben einer bakteriellen Infektion des Uterus auch hormonelle Einflussfaktoren für das Krankheitsgeschehen ursächlich sind. Ob im Vorfeld einer Pyometra zwingend eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums vorliegen muss, wird unterschiedlich diskutiert. Als gesichert wird dagegen angesehen, dass es durch den wiederholten Hormoneinfluss zu Veränderungen des Endometriums kommt, die wiederum die Manifestation der bakteriellen Infektion und somit die Entstehung einer Pyometra begünstigen.

Die chirurgische Therapie der Pyometra ist nicht mehr die einzige Therapiemethode. Durch die Verabreichung von Progesteronrezeptorblockern ist eine erfolgreiche konservative Therapie sowohl der offenen als auch der geschlossenen Form der Pyometra möglich. Voraussetzung für den Therapieerfolg ist, dass die Patientinnen zum Zeitpunkt der Behandlung noch unter dem Einfluss der körpereigenen Progesterons stehen und die ovarielle Funktion ungestört ist. Der Einsatz der Progesteronrezeptorblocker in der Behandlung der Pyometra hat im Vergleich zu den bisher eingesetzten Prostaglandinen kaum Nebenwirkungen.

Im zweiten Teil der hier vorliegenden Arbeit wurden zwei Lernfälle zum Thema Pyometra der Hündin mit dem Casus und Lern- und Autorensystem erstellt. Der inhaltliche Schwerpunkt des ersten Lernfalles ist die diagnostische Vorgehensweise im Falle der geschlossenen Form der Pyometra. Der zweite im Rahmen dieser Arbeit erstellte Lernfall beschäftigt sich in erster Linie mit der konservativen Therapie der offenen Pyometra.

Nach der Bearbeitung wurden die beiden Lernfälle mittels eines Fragebogens von Studenten der Tiermedizinischen Fakultät der Ludwig Maximilian Universität München bewertet. Die Evaluierung ergab, dass die grosse Mehrheit der Studenten Freude an der Bearbeitung der Lernfälle hatte, diese als eine sinnvolle Ergänzung zur Vorlesung ansieht und Interesse daran hat, weitere derartige Lernfälle zur Verfügung gestellt zu bekommen.

Die überwiegend positive Bewertung der Lernfälle durch die Studenten zeigt, dass solche E-Learning Programme in Zukunft eine sinnvolle Ergänzung zu den traditionellen Lehr- und Lernmethoden darstellen könnten. Die Frage nach dem tatsächlichen Lernerfolg, der mit der Bearbeitung der Fälle verbunden ist, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

## 9 Summary

In this thesis the scientific literature concerning pyometra in the bitch was reviewed. In addition, two e-learning training programmes focusing on the pyometra in the female dog were developed and presented to students of the Veterinary Faculty of the Ludwig Maximilian University, Munich, for evaluation.

So far, there is no uniform scientific opinion concerning the pathogenesis of pyometra. Most authors agree that alongside the bacterial infection, hormonal factors are causative for this disease process. Whether or not a glandular cystic hyperplasia of the endometrium is necessarily for the development of a pyometra is not universally agreed upon. It is generally acknowledged that the repeated influence of hormones induce alterations of the endometrium which favor the manifestation of the bacterial infection and thereby enhance the progression of the pyometra in female dogs.

Surgical therapy is not the only therapy for this disease anymore. Treatment with progesterone receptor blockers can be successful in cases of both open and closed pyometra. High levels of progesterone and normal ovarian function are necessary for optimal results with the pharmacological approach. Progesterone receptor blockers have fewer negative side effects in comparison to prostaglandins.

In the second part of this thesis two e-learning cases concerning the pyometra in the female dog were developed. The main part of the first case deals is about diagnostic procedures in a closed pyometra. The second case deals with the pharmacological therapy of open pyometra.

Students who worked with the two e-learning case studies were asked to evaluate them in an online based questionnaire. The results of this evaluation demonstrate that students can have fun working with such training programmes and view them as a useful supplement to lectures and books. The students indicated an interest in working with future e-learning programmes.

The predominant positive judgement of the two training programmes shows that such e-learning programmes could be a useful supplement of traditional learning and teaching methods. However efforts should be made to elucidate the actual learning success of such training programmes.

# 10 Literaturverzeichnis

1. Allen W.E., *Pseudopregnancy in the bitch: the current view on aetiology and treatment* J Small Anim Pract (1986), 27, pp: 419-424
2. Günzel-Apel, A.R., *Fertilitätskontrolle und Samenübertragung beim Hund* Gustav-Fischer-Verlag Jena Stuttgart (1994)
3. Andersen A.C., Simpson M.E., *The Ovary and Reproductive Cycle of the Dog (Beagle)* Geron-X, Los Altos, (1973)
4. Anderson R.K., Gilmore C.E., Schnelle G.B., *Utero-ovarian disorders associated with use of medroxyprogesterone in dogs* J of Am Vet Med Assoc (1965); 146, pp: 1311-6
5. Arbeiter K., *Hormone zur Behandlung der Hündin* Wien. Tierärztl. Mschr. (1968), 55, pp. 587-591
6. Arnold S., Hubler M., *Use of low dose prostaglandin for the treatment of canine pyometra*” J Small Anim Prac (1988), 29, pp: 303-308
7. Arora N., Sandford J., Browning G. F., Sandy J. R., Wright P. J. *A model for cystic endometrial hyperplasia- pyometra complex in the bitch*” Theriogenology (2006), 66, pp: 1530-1536
8. Arora N., *Role of uropathogenic virulence factors in the pathogenesis of E.coli-induced cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch* PhD thesis, University of Melbourne Australia; (2007), p. 250
9. Asheim A., *Renal function in dogs with pyometra 2. Concentrating and diluting ability* Acta Vet Scan(1963), 4, pp: 293-306 3. *Glomerular Filtration Rate, Effective Renal Plasma Flow, and The Relation Between Solute Excretion Rate and Maximum Urine Osmolarity During Dehydration* Acta Vet. Scan. (1964a), 5, pp: 56-73 4. *Maximum Concentrating Capacity During Osmotic Diuresis* Acta Vet Scan (1964), 5, pp: 74-87 5. *Sodium Content Of The Renal Medulla In Relation To Concentrating Ability* Acta Vet Scan., (1964), 5, pp:88-98 6. *Sodium Excretion During Osmotic Diuresis And Its Relation To The Renal Dysfunction* Acta Vet Scan, (1964), 5, pp: 99-114
10. Asheim A., *Pathogenesis of renal damage and polydipsia [in dogs with pyometra.](#)* J. Am. Vet. Med. Ass. (1965), 147 (7), pp: 736-745
11. Asheim A.: *Pathogenesis of renal damage and polydipsia in dogs with pyometra.* J. Am. Vet. Med. Ass. (1965), 147, (7), pp: 736-745
12. Attia, M.A., *Thirteen-weeks subcutaneous treatment with oestradiol or an oestradiol/progesterone combination in beagle bitches.* Dtsch Tierärztl Wochenschr (1989); 96, pp: 399-408
13. Austad R., Blom A.K., Borresen B., *Pyometra in the dog: a pathophysiological investigation III, Plasma progesterone levels and ovarian morphology* Nord Veterinaarmed (1979), 31, pp: 258-262

14. Baba E., Hata H., Fukata T., Arakawa A., *Vaginal and uterine microflora of adult dogs*  
Am J Vet Res (1983), 44, pp: 606-609
15. Barrau M.D., Abel J.H., Verhage H.G., Tietz W.J., *Development of the endometrium during the estrus cycle in the bitch*  
Am J Anat (1975), 142, pp: 47-66
16. Bartoskova A., *Hysterectomy leads to fast improvement of haematological and immunological parameters in bitches with pyometra*  
Journal of small animal practice (2007)
17. Benesch F., Pommer A., *Zur Klinik der Röntgendiagnostik der Pyometra und Hydrometra bei Fleischfressern*  
Wiener Tierärztliche Monatsschrift (1930), 17, p: 49
18. Berchtold, M., *Gynäkologie*  
In: Klinik der Hundekrankheiten (1997a)  
Freudinger, U., Grünbaum, E.-G. und Schimke, E., eds.)  
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
19. Berchtold, M., *Pyometra- Endometritis –Komplex*  
In: Praktikum der Hundeklinik (Hrsgb. P. Suter u. B. Krohn)  
10. Auflage Parey-Verlag
- 20 Bedrica, Sakar, *Atypischer Hyperplasie-Pyometra-Komplex bei der Hündin*  
Tierärztl. Umschau (2004), 59, pp: 433-339
21. Bigliardi E., Parmigiani E., *Ultrasonography and Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch*  
Reprod. Dom. Anim., (2004), 39, pp: 136-240
13. Black W.G., Simon J., Kidder H.E, Wiltbank J.N., *Bactericidal activity of the uterus in the rabbit and cow*  
American Journal of Veterinary Research (1954), 15, pp: 247-251
14. Blendinger K., Bostedt H., *Zum Alter und Zyklusstadium bei Hündinnen mit Pyometra*  
Tierärztl. Praxis (1991), 19, pp: 307-310
15. Blendinger K., Bostedt H., Hoffmann B., *Hormonal state and effects of the use of an anti-progestin in bitches with pyometra*  
J Reprod Fertil Suppl (1997), 51, pp: 317-325
16. Bloom, *The extragenital lesions of canine Pyometra*  
Cornell Vet., (1946), 36, pp: 324-342
17. Borresen B., Naess B., *Microbial, immunological and toxicological aspects of canine pyometra*  
Acta Veterinaria Scandinavica, (1977), 18 (4), pp: 569-571

18. Borresen B., *Pyometra in the dog II – A Pathophysiological investigation”*  
*II. Anamnestic, clinical and reproductive aspects*  
 Nord. Vet. Med., (1979), 31, pp:251-257
19. Borresen B., *Pyometra in the dog- a pathophysiological investigation:*  
*I. The pyometra syndrome- a review*  
 Nord. Vet.- Med., (1975), 27, pp: 508-517
20. Borresen B., *Microbial, immunological and toxicological aspects of canine pyometra*  
 Acta. Vet. Scand., (1977), 18 (4), pp: 596-571
21. Borresen B., *Pyometra in the dog- a pathophysiological investigation*  
*IV. Functional derangement of extra-genital organs*  
 Nord. Vet.- Med., (1980), 32, pp: 255-268
22. Borresen B., Skrede S., *Pyometra in the Dog- a Pathophysical Investigation*  
*V. The presence of intrahepatic cholestasis and acute phase reaction”*  
 Nord. Vet.-Med. (1980), 32, pp: 378-386
23. Boryczko Z., Bostedt H., Jurka P., *Blood gas status in bitches with pyometra-endometritis*  
*Complex*  
 Tierarztl. Praxis (1994); 22, pp: 181-184
24. De Bosschere H., Ducatelle R., *Cystic Endometrial Hyperplasia – Pyometra Complex in the Bitch: Should the two entities be disconnected?*  
 Theriogenology, (2001), 55, pp: 1509-1519
25. De Bosschere H., Ducatelle R., Tsahamala M., Coryn M., *Changes in sex hormone receptors during administration of progesterone to prevent estrus in the bitch*  
 Theriogenology (2002), 58, pp: 2109- 1217
26. De Bosschere H., Ducatelle R., *Estrogen alpha and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch*  
 Anim Reprod Science (2002), 70, pp: 251-259
27. De Bosschere H., Ducatelle R., Tshamala M., *Uterine Oestrogen and Progesterone Receptor Expression in Experimental Pyometra in the Bitch*  
 J. Comp. Path. (2003), 128, pp: 99-106
28. De Bosschere H., Ducatelle R., Tshamala M., *Is mechanically induced cystic endometrial hyperplasia (CEH) a suitable model for study spontaneously occurring CEH in the uterus of the bitch?*  
 Reprod. Dom. Anim. (2002), 37, pp: 152-157
29. De Bosschere H., Ducatelle R., Vermeirsch H., Simoens P., Coryn M., *Estrogen- alpha and progesteron receptor expression in cysic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch*  
 Animal Reproduction Science (2002), pp: 251-259
30. Bouchard G., Solorzano N., Youngquist R. S., Concannon P. W., Bierschwall C. J., *Determination of ovulation time in bitches based on teasing, vaginal cytology, and elisa for progesterone,*

Theriogenology, (1991), 35, No. 3, pp: 603-611

31. Bowen R.A., Olson P.N., Young S., Withrow S.J., *Efficacy and toxicity of tamoxifen for prevention and termination of pregnancy in bitches*  
Am J Vet Res, (1988), 49, pp: 27-31

32. Brady C.A., Otto C.M., *Systemic inflammatory response syndrome, sepsis and multiple organ disfunctions*  
Vet Clin N Am Small Anim Pract, (2001), 31, pp:1147-1162

33. Breitkopf M., Hoffmann B., *Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogesterin*  
J Reprod Fertil Suppl, (1997), 51, pp: 327-331

34. Breitwieser A., *Akzeptanz von E-Learning*  
Studie von Cognos und Innotec, (2002)

35. Briggs M.H., *Progestogens and mammary tumours in the beagle bitch*  
Res Vet Sci, (1980), 28 (2), pp: 199-202

36. Brodey R.S., Fidler I.J., *Clinical and pathological findings in bitches treated with progestational compounds*  
J Am Vet Med Assoc (1966), 149, pp: 1406-1415

37. Brodey R.S., Lombard L. (1954), *Ovarian Changes in Canine Endometritis*  
Proc. Pennsylvania State Vet Med A. 72<sup>nd</sup> Ann. Conv.

38. Burke Th. J., Reynolds R.A., *Megestrolacetate for estrus postponement in the bitch*  
Journ. Amer. Vet. Med. Assoc. (1975), 167, pp: 285-287

39. Byers C., Williams J., Saylor D., *Pyometra with inguinal herniation of the left uterine horn and omentum in a Beagle dog*  
Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (2007), 17 (1), pp: 86-92

40. Capiou E., De Schepper J., Van Der Stock J., *Renal failure and serum enzymes in 127 dogs with pyometra*  
Vlaams diergeneeskundig tijdschrift (1987), 56, pp: 214-220

41. Chaffaux S., Thibier M. (1978), *Peripheral plasma concentrations of progesterone in the bitch with pyometra*  
Annales de Recherches Veterinaires (1978), 9, pp: 587-592

42. Chaffaux S., Person J.M., Renault L., *Bacteriological study of uterine infections in dogs and cats*  
Rec Med Vet (1978), 154 (5), pp: 465-471

43. Chastain C.B., Panciera R., Waters C., *Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs*  
Small Anim Endocrinol (1999), 9, p:8

44. Chen Y.M.M., Wright P.J., Lee C.S., *A model for the study of cystic endometrial hyperplasia in bitches*

J Reprod Fertil Suppl (2001), 57, pp: 407-414

45. Chen Y. M. M., Wright P.J., Lee C.S., Browning G.F., *Uropathogenic virulence factors in isolates of Escherichia coli from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches*

Veterinary Microbiology (2003) 94, pp: 57-69

46. Yvette M., Chen Y.M.M., Patrick M., Lee C.S., Browning G.F., *Uropathogenic virulence factors in isolates of Escherichia coli from clinical cases of canine pyometra and feces of healthy bitches*

Veterinary Microbiology (2003), 94, pp:57-69

47. Chodorow S., *Educators must take the electronic revolution seriously*

Acad. Med. (1996), 71 (3), pp: 221-226

48. Choules A., *The use of elearning in medical education: a review of the current situation*

Postgrad Med J, (2007), 83 (978), pp: 212-216

49. Christie D.W., Bell E.T., Parkes M.F., Pearson H., Renton J.P., *Plasma progesterone levels in canine uterus disease*

Vet. Rec., (1972), 90, pp: 704-709

50. Clayton S.J., May F.E., Westley B.R., *Insulin-like growth factors control the regulation of estrogen and progesterone receptor expression by estrogens*

Mol Cell Endocrinol, (1997), 128, pp: 57-68

51. Colombo G., Baccani D., Masi I., Mattioli M., Pannrlli-Straini R., Cairoli F., *Plasma progesterone and estrogen levels and steroid dehydrogenase activity of corpora lutea in the bitch affected by pyometra*

La Clinica Veterinaria, (1982), 105, pp: 196-203

52. Concannon, P.W., Hansel W., Visek W.J., *The ovarian cycle of the bitch: plasma estrogen, LH and progesterone*

Biol Reprod (1975), 13 (1), pp: 112-121

53. Concannon P.W., Hansel W., *Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha induced luteolysis, hypothermia and abortions in beagle bitches*

Prostaglandins (1977), 13, pp: 533-542

54. Concannon P.W., Altszuler N. Hampshire J., *Growth hormone, prolactin and cortisol in dogs developing mammary nodules and an acromegaly-like appearance during treatment with medroxyprogesterone acetate*

Endocrinology (1980), 106 (4), pp: 1173-1177

55. Concannon P.W., *Fertility regulation in the bitch: contraception, sterilization, and pregnancy termination*

In: Kirk R.W. (ed), (1983), p: 901, Current Veterinary Therapy VIII., W. B. Saunders, Philadelphia

56. Concannon P.W., *Reproductive physiology and endocrine patterns of the bitch*

In: Kirk R.W. (ed), (1983), p: 886, Current Veterinary Therapy VIII., W.B. Saunders,

Philadelphia

57. Concannon P.W., McCann J.P, Temple M., *Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog*  
J Reprod Fertil, Suppl. (1989), 39, pp: 3-25
58. Concannon P.W, Yeager A, Frank D  
“ Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs”  
J Reprod Fertil 1990; 88: 99- 104
59. Concannon P.W., Meyers-Wallen V.N., *Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats*  
J Am Vet Med Assoc, (1991), 198, pp: 1214-1225
60. Connolly D.J., Cannata J., Boswood A., Archer J., Groves E.A., Neiger R., Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy  
J Fel Med Surg, (2003), 5, pp: 209-216
61. Corrada Y., Arias D., Rodriguez R., Tortora M., Gobello C., *Combination dopamine agonist and prostaglandin agonist treatment of cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex*  
Theriogenology, (2006), 66, pp: 1557-1559
62. Daubenmerkl W., *Pyometra*  
In: Tierkrankheiten und ihre Behandlung, (Hrsgb. Daubenmerkl, W.), (2002)  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
63. Davidson A.P., Feldmann E.C., *Ovarian and estrous cycle abnormalities*  
In: Ettinger S.W., Feldmann E.D. (eds), Textbook of veterinary Internal Medicine, WB Saunders, (2004)
64. Dhaliwal G. K., England G.C.W., Noakes D.E., *The effects of endometrial scarification on uterine steroid receptors, bacterial flora and histological structure in the bitch*  
Anim Reprod Sci, (2002), 69, pp: 239-249
65. Dhaliwal G.K., England G.C., Noakes D.E., *Immunohistochemical localization of estrogen and progesterone receptors in the uterus of the normal bitch during estrus and metestrus*  
Journal Reprod Fertil Suppl, (1997), 51, pp: 167-76
66. Dhaliwal G.K., Wray C., Noakes D.E., *Uterine bacterial flora and uterine lesions in bitches with cystic endometrial hyperplasia (pyometra)*  
Vet. Rec., (1998), 143, pp: 659-661
67. Declerq J., *Suspected toxic shock-like syndrome in a dog with closed-cervix pyometra*  
Journal compilation, (2007), ESVD and ACVD., 18, pp: 41-44
68. Dolezel R., *The acid base equilibrium in bitches with pyometra before and after hysterectomy*  
Veterinarstvi, (1989), 39, pp: 76-77

69. Dow C., *The cystic hyperplasia pyometra complex in the bitch*  
Vet Rec (1957), 69, pp: 1409-1415 und Vet. Rec. (1958), 70, pp: 1102-1108
70. Dow C., *The Cystic Hyperplasia-Pyometra Complex in the Bitch*  
Vet Rec (1958), 70, pp: 1102-1110
71. Dow C, *Experimental reproduction of the cystic hyperplasia- pyometra complex in the bitch*  
Journal of Pathology a. Bacteriology, (1959), 78, p: 267
72. Egenvall A., Hagman R., Bonnet B., Hedhammar A., Olsson P., Lagerstedt A., *Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden*  
J Vet Intern Med, (2001), 15, pp: 530-538
73. Eigenmann J.E., Eigenmann R.Y., Rijnberk A. et al., *Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly*  
Acta Endocrinol (Copenh), (1983), 104, pp: 167-176
74. England G., Freeman S., Russo M., *Treatment of spontaneous pyometra in 22 bitches with a combination of cabergoline and cloprostenol*  
The Veterinary Record, (2007), pp:78-85
75. England G., *Vaginal cytology and cervicovaginal mucus aborisation in the breeding management of bitches*  
Journal of Small Animal Practice, (1992), 33, pp: 577-582
76. Mc Entee M., *The uterus: atrophic, metaplastic and proliferative lesions*  
In: Mc Entee: Reproductive pathology of domestic mammals  
New York Academic Press Inc., (1990), pp: 170-176
77. Faldyna M., Laznicka A. & Toman M., *Immunosuppression in bitches with pyometra*  
Journal of Small Animal Practice, (2001), 42, pp: 5-10
78. Fantoni, Auler, *Intravenous administration of hypertonic sodium chloride solution with dextran or isotonic sodium chloride solution for treatment of septic shock secondary to pyometra in dogs*  
JAVMA, (1999), Vol. 215, No. 9
79. Fayrer Hosken R.A., Mahaffey M., Miller-Liebl D., Caudle A., *Early diagnosis of canine pyometra using ultrasonography*  
Veterinary Radiology and Ultrasound, Vol. 32, Issue 6, pp: 287-289
80. Fazale, A., Iqbal, M., Khan, M. A., Younis M & Ahmed I. G., *Comparative efficacy of hormonal and surgical treatment for pyometra in the dog*  
International Journal of Animal Science, (1995), 46, pp: 396-400
81. Fieni F., *Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch*  
Theriogenology, (2006), 66, pp: 1550-1556
82. E.Feldmann, Nelson R.W., *Canine Female Reproduction*

in Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, (1987), WB Saunders Company

83. Feldmann E.C., Nelson R.W., *Diagnosis and treatment alternatives for pyometra in dogs and cats*

In: Kirk Current veterinary therapy X small animal practice (1989), Philadelphia, WB Saunders; pp: 1305-1310

84. Fernandes P.A., Bowen R.A., Sawyer H.R., Nett T.M., Gorell T.A., Concentration of receptors for estradiol and progesterone in canine endometrium during estrus and diestrus  
Am Journal of Veterinary Research, (1989), 50, pp: 64-67

85. Fieni F., *Clinical evaluation of the use of aglepristone, with or without cloprostenol, to treat cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitches*

Theriogenology, (2006), 66, pp: 1550-1556

86. Fieni F., Martal J., Marnet G.P., Siliart B., Bernard F., Riou M., Bruyas J.F., Tainturier D.

*Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU 534)*  
J Reprod Fertil, (2001), Suppl. 57, pp: 243-248

87. Fieni F., Bruyas D., Tainturier D., Battut I., *Clinical use of antiprogestins in the treatment of metritis/ pyometra in the bitch*

In: Proceedings of the Fifth Annual Conference of the European Society of Domestic Animal Reproduction Vienna, Austria 2001

88. Fieni F., Tainturier D., Bruyas J.F., Badinand F., Berthelot X., Ronsin P., Rachail M., Lefay M.P., *Clinical study of an antihormon for inducing abortion in the bitch: aglepristone*

Rec Med Vet, (1996), 172, pp: 359-367

89. Fieni F., Fuhrer D., Tainturier J.F., Bruyas, Dridi S., *Use of PGF 2 alpha analog, cloprostenol, for pregnancy termination in dogs*

J Reprod Fertil, (1989), 39, pp: 332-333

90. Fischer M., *Casus model trial. A computer-assisted author system for problem-oriented learning on the PC with Casus/ ProMediWeb System*

Z Arztl. Fortbild (Jena), (1996), 90 (5), pp: 385-389

91. Fransson B., Lagerstedt A.S., Hellmen E. et al., *Blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases*

J Vet Med, (1997), 44 (7), pp: 417-426

92. Fransson B., Lagerstedt A.S., Johnson P., *Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine disease*

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, (1997), 44, (7), pp: 417-426

93. Fransson B., *Systemic inflammatory response in canine pyometra*

In: PhD thesis Veterinaria 161, Swedish University of Agricultural Sciences, (2004)

Acta universitatis agriculturae sueciae veterinaria, 161, p: 4

94. Fransson B., Lagerstedt A., Bergstrom A., Hagman R., Park J., Boon P., Evans M., Ragle C., *C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in dogs with*

*pyometra and SIRS*

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 17, (4), pp: 373-381

95. Fransson B., Karlstam E., Bergstrom A., Lagerstedt A., Park J., Evans M., Ragle C.,  
*C- reactive Protein in the Differentiation of Pyometra from Cystic Endometrial  
Hyperplasia/ Mucometra in Dogs*

J Am Anim Hosp Assoc, (2004), 40, pp: 391- 399

96. Freudinger U., *Zur Behandlung der hormonell bedingten Gebärmuttererkrankungen der  
Hündin*

Wiener Tierärztl. Monatsschrift, 46, p: 9

97. Fukuda S., *Incidence of pyometra in colony-raised Beagle dogs*

Exp Anim (2001), 50, pp: 325-329

98. Funkquist, Lagerstedt B., *Intra-uterine drainage for treatment of pyometra in the bitch*

Zentralbib. Veterinärmed. A, (1983), 30 (1), pp: 72-80

99. Gabor G., Siver L., Szenci O., *Intravaginal Prostaglandin F2alpha for the treatment of  
metritis and pyometra in the bitch*

Acta Vet Hung, (1999), 47 (1), pp: 103-108

100. Gandotra V., Singla V., Kochhar H., Chauhan F., Dwivedi, P.,  
*Hematological and bacteriological studies in canine pyometra*

Indian Veterinary Journal, (1994), 71, pp: 816-818

101. Geisert R., Malayer J., *Implantation*

In: Hafez E.S.E., Hafez B. (Eds.), (2000), *Reproduction in farm animals 7th edition*  
Philadelphia, pp: 126-139

102. Georgiev P., Wehrend A., *Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone  
antagonist aglepristone in queens*

Theriogenology, (2006), 65, pp: 1401-1406

102. Gilbert R., Nöthling J., Oettle E., *A retrospective study of 40 cases of canine  
pyometra-metritis treated with prostaglandin F2alpha and broad-spectrum antibacterial  
drugs*

J Reprod Fertil, (1989), (Suppl. 39), pp: 225-229

103. Ginel P.J., Lopez R., Rivas R. et al., *A further case of medroxyprogesterone acetate  
associate with calcinosis circumscripta in the dog*

Vet Rec, (1995), 136 (2), pp: 44-45

104. Giudice L.C., *Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium:  
their potential relevance to reproductive medicine*

Fertil Steril, (1994), 61, pp: 1-17

105. Gobello C., Castex G., Klima L., Rodriguez G., Corrada Y., *A study of two protocols  
combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch*

Theriogenology, (2003), 60, p: 901-908

106. Gobello C., Corrada Y., Trigg T., *Reversible prolongation of anestrus in the bitch with deslorelin acetate*  
Rev Bras Reprod Anim, (2003), 27, pp: 518-519
107. Goodwin J., Schaer M., *Septic shock*  
Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract, (1989), 19, pp:1239-1258
108. Greiner T. P., Zolton G. M., *Genital emergencies*  
In: Morrow D.A. (ed), Current Therapy in Theriogenology, W.B. Saunders Co, Philadelphia, (1980), p: 620
109. Grindlay M., Renton J., Ramsay D., *O-groups of Escherichia coli associated with canine pyometra*  
Research in Veterinary Science, (1973), 14, pp: 75-77
110. Gylstorff J., *Vorkommen der alkalischen Phosphatase im Uterus bei der Pyometra der Hündin*  
Münchener tierärztliche Wochenschrift, (1958), 71, pp: 453-455
111. Gylstorff J., *Hypophysenveränderungen bei der Pyometra des Hundes*  
Dtsch. Tierärztl. Wschr., (1959), 66, pp: 70-74
112. Gobello C., Castex G., Klima L., Rodriguez R., Corrada Y., *A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch*  
Theriogenology, (2003), 60, pp: 901-908
113. Hadley J., *The development of cystic endometrial hyperplasia in the bitch following serial uterine biopsies*  
J Small Anim Prac, (1975), 16, pp: 249-257
114. Hagman R., Kühn I., *Escherichia coli strains isolated from the uterus and the urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis*  
Vet. Microbiol., (2002), 84, pp: 143- 153
115. Hagman R., Greko C., *Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs*  
Veterinary Record ,(2005), 157, pp: 193-197
116. Hagman R., Kindahl H., Fransson B., Bergström a., Strom-Holst B., Lagerstedt A., *Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/ mucometra in bitches by prostaglandin F 2 alpha metabolite analysis*  
Theriogenology, (2006), 66, pp: 198-206
117. Hagman R., Kindahl H., Lagerstedt A., *Pyometra in bitches induces endotoxemia and elevated levels of prostaglandin F 2 alpha metabolite*  
Acta Vet Scand, (2006), 47, pp: 55-67
118. Hagman R., Lagerstedt A., Fransson B., Bergstrom A., Haggström J., *Cardiac Troponin I levels in canine pyometra*  
Acta Veterinaria Scandinavica, (2007), pp: 46-49

119. Haigler S., Hawkins H., *Pyometra in dogs*  
Nort Americ. Vet, (1940), 21, p: 743
120. Hardie E., *Life threatening bacterial infection*  
Compen Contin Educ Pract Vet, (1995); 17 (6), pp:763-778
121. Hardy R., Osborne C., *Canine pyometra: Pathogenesis, physiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions*  
J. Amer. Anim. Hosp. Ass., (1974), 10, pp: 245-268
122. Hardy R., Osborne C., *Pyometra- a polysystemic disorder*  
In: Kirk r. ed. Current Veterinary Therapy VI WB Saunders, (1977), pp.1229-2134
123. Hawk H., Turner G., Sykes J., *The effect of ovarian hormones on the uterine defense mechanism during the early stage of induced infection*  
American Journal of Veterinary Research, (1960), 21, pp: 644-648
124. Heape W., *The "sexual season" of mammals and the relation of the "Prooestrus" to menstruation*  
Quart J. Micr. Sci, (1900), 44, Part I, pp: 1-70
125. Hege I., *Erstellung und Evaluierung eines interaktiven Computerlernprogrammes für die Arbeitsmedizin*, in der Arbeitsgruppe Arbeitsmedizin der Medizinischen Fakultät Ludwig-Maximilians- Universität München (2000)
126. Heiene R., Moe L., Molmen G., *Calculation of urinary enzyme excretion with renal structure and function in dogs with pyometra*  
Research in Veterinary Science, (2001), 70, pp: 129-137
127. Heiene R., van Vonderen I., Moe L., Molmen G., Larsen N., Kooistra H., *Vasopressin secretion in response to osmotic stimulation and effects of desmopressin on urinary concentrating capacity in dogs with pyometra.*  
Am J Vet Res, (2004), 65, pp: 404-408
128. Heiene R., Kristiansen V., Teige J., Jansen J., *Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease*  
Acta Veterinaria Scandinavica, (2007), 49, p: 13
129. Von Heimann W., Fiedler H., *Blastomatöse Metropathie bei älteren Hündinnen-Zystische Hyperplasie-Pyometra Komplex*  
(Kurzmitteilung), Kleintierpraxis, (1975), 20, pp: 263-267
130. Hensel, P., *Physiologie des Sexualzyklus beim Hund*  
Kongressbericht der 29. Jahresversammlung der Schweizerischen Vereinigung für Kleintiermedizin, 7.-9. Mai 1998, Basel
131. Hetzel H, *Die Hyperplasia glandularis cystica endometrii bei den Fleischfressern*  
Wien. Tierärztl. Mschr., (1935), 22, pp: 609-622

132. Hewitt D., England G., *The effect of oocyte size and bitch age upon oocyte nuclear maturation in vitro*  
Theriogenology, (1998), 49, pp: 957-966
133. Hoffmann B., Lemmer W., *Die Anwendung des Antigestagens Aglepristone zur konservativen Behandlung der Pyometra bei der Hündin*  
Tierärztl. Praxis, (2000), 28 (K), pp: 323-329
134. Hoffmann B., Lemmer W., Fieni F., Linde-Forsberg C., Verstegen J., *Effects of the treatments with Aglepristone on the pyometra in the bitch: observations of a multicenter preclinical study*  
In: Proceeding of the Fifth Annual Conference of the European Society of Domestic Animal Reproduction; (2001)
135. Hoffmann B., Schuler G., *Grundlagen der Wirkungsweise und sich daraus ergebende klinische Anwendungen von Antigestagenen bei Hund und Katze*  
Tierärztliche Praxis, (2006); 34 (K), pp: 339-408
136. Hoffmann B., Schuler G., *Receptor blockers- general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction*  
Anim Reprod Sci, (2000), 60-61, pp: 295-312
137. Holst P., Phemister R., *Onset of the diestrus in the beagle bitch: definition and significance*  
Am. J Vet. Res., (1974), 35, pp: 401-406
138. Hospes R., Richter B., Riesenbeck A., Bostedt H., *Untersuchungen zur Zuverlässigkeit handelsüblicher Progesteron-Schnelltests in der gynäkologischen Diagnostik bei Hündinnen*  
Tierärztl Prax, (2004), 32 (K), pp: 247-251
139. Heiene R., van Vonderen I., Moe L., Molmen G., Larsen N., Kooistra H., *Vasopressin secretion in response to osmotic stimulation and effects of desmopressin on urinary concentrating capacity in dogs with pyometra*  
Amer J Vet Res, 2004, 4, pp. 404-408
140. Hubler M., Arnold S., *Verhinderung der Trächtigkeit bei Hündinnen mit dem Progesteronantagonisten Aglepristone (Alizine)*  
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, (2000), 142, pp:381-386
141. Hubler M., Arnold S., Casal M., Flückinger M., Hauser B., Corboz L. et al., *Anwendung von niedrig dosiertem Prostaglandin F 2 alpha bei Hündinnen*  
Schweiz Arch Tierheilk, 1991, 133, pp: 323-329
142. Iseki K., Ikemiya Y., Iseki C., Takishita S., *Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease*  
Kidney Int ,2003, 63, pp: 1468-1474
143. Ishiguro K., Baba E., Torii R., Tamada H., Kawate N., Hatoya S., Wijewardana V., Kumagai D., Sugiura K., Sawada T., Inaba T., *Reduction of mucin-1 gene expression associated with increased Escherichia coli adherence in the canine uterus in the early*

*stage of dioestrus*

The Veterinary Journal, (2007), 173, 2, pp: 325-332

144. Jackson P., Treatment of canine pyometra with dinoprost  
Vet Rec, (1979), 105, p: 131

145. Janssens L., Janssens G., *Bilateral flank ovariectomy in the dog- surgical technique and sequelae in 72 animals*  
J Small Anim Pract, (1991), 32, pp: 249-252

146. Jeffcoate I., *Physiology and endocrinology of reproduction in female dogs*  
In: Simpson G., England G., Harvey M., (eds), BSAVA manual of small animal reproduction and neonatology. Cheltenham, U.K., (1998), pp: 1-9

147. Johnson C., *Uterine diseases*  
In: Ettinger S. (ed), Textbook of Veterinary Internal Medicine, third ed., WB Saunders, Philadelphia (1989), pp: 1797-1805

148. Johnston S., Kiang D., Seguin B., Hegstad R., *Cytoplasmatic estrogen and progesterone receptors in canine endometrium during the estrous cycle*  
Am Vet Research, (1985), 46, pp: 1635-1638

149. Jones J., Clemmons D., *Insulin-like growth factors and their binding protein biological actions*  
Endocr Rev, (1995), 16, pp: 3-30

150. Jöchle, W., *Zur Rolle des Prolaktins in der Fortpflanzung bei Hund und Katze*  
Kleintierpraxis, (1995)

151. Kalender H., *Plasma concentration of folic acid, vitamin B12 and progesterone of cyclic bitches, bitches during pregnancy and induced abortion and bitches with pyometra*  
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, (2006), 113 (9), pp: 341-344

152. Kamermann-Lüscher B., *Über die Pyometra des Hundes und der Katze*  
Vet.-Med. Diss, Zürich

153. Kang B., Park I., *Experimental production of canine pyometra by inoculation of Escherichia coli into the uterus*  
Kor J Vet Clin Med, (1995), 12, pp: 31-39

154. Kaymaz M, Bastan A, Erunal N, et al., *The use of laboratory findings in the diagnosis of CEH- pyometra complex in the bitch*  
J of Vet Anim Science, (1999), 23, pp: 127-133

155. Kähn W., *Veterinary Reproductive Ultrasonography*  
pp. 249-251

156. Kerres M., *Multimediale und telemediale Lernumgebungen. Konzeption und Entwicklung*, (2001)

157. Kitchell B., Fidel J., *Tamoxifen as a potential therapy for canine mammary carcinoma*

In: Proceedings of the Vet Can Soc; (1992), p: 91

158. Kivistö A., Vasenius H., Sandholm M., *Laboratory Diagnosis of Canine Pyometra*  
Acta vet. Scand., (1977), 18, pp: 308-315

159. Koguchi A., Nomura K., Fujiwara T., Kawai Y., Okaniwa A., *Maternal placenta-like endometrial hyperplasia in a Beagle dog (canine deciduoma)*  
Exp Anim, (1995), 44, pp: 251-153

160. Kolb D., *Experiential learning: Experience as the source of learning and Development*  
Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, (1984)

161. Kooistra H., Okkens A., Bevers M., Popp-Snijders C., van Haaften B., Dielemann S. and Schoemaker, J., *Concurrent pulsatile secretion of luteinising hormone and follicle-stimulating hormone during different phases of the estrus cycle and anestrus in beagle bitches*  
Biol Reprod, (1999), 60 (1), pp: 65-71

162. Krook L., Larsson S., Rooney J., *The interrelationship of diabetes mellitus, obesity and pyometra in the dog*  
Amer. Vet. Res., (1960), 21, pp: 120-124

162. Krzyzanowski J., Wawron W., Krakowski L. et al., *A Study of unspecific immune mechanisms in bitches with pyometra*  
Medycyna Weterynaryjna, (2000); 56, pp: 382- 385

163. Lambalk C., Van Dieten H., De Koning J., Schoemaker J., Van Rees G., *Short term desensitization to LH-RH after pulsatile LH-RH in the ovariectomized rat: an in vivo experiment.*  
Neuroendocrinology, (1986); 43, pp: 646-650

164. Lee, S., Cho, J., Shin, N., Kim, H., Yong, H., Yoo, H., Lee, K., Lee, B. and Hwang, W., *Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria from the uterus of bitches with pyometra*  
Korean Journal of Veterinary Research, (2000), 40, pp:763-767

165. Leitner M., Aurich J., Galabova G., Aurich C., Walter I., *Lectin binding patterns in normal canine endometrium and in bitches with pyometra and cystic endometrial hyperplasia*  
Histol Histopathol, (2003); 18: 787-795

166. Levey A., *Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease*  
Seminars in Nephrology, (1989), 9, pp: 370-379

167. Linde-Forsberg C., (2007), *Biology of Reproduction of the Dog and Modern Reproductive Technology*

168. Link T., Marz R., *Computer and literacy and attitudes towards e-learning among first year medical students BMC*

Med Educ, (2006), 6, p: 34

169. Lippold G. (2003), Erfolgreiches Lernen- Lernen lernen, Volume

170. Lüerssen D., Janthur M., *Sonographie der erkrankten Gebärmutter*

In: Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze

(Hrsgb. Poulsen-Nautrup, C. u. Tobias, R.)

3.unveränderte Auflage, Schlütersche

171. Lyon H., Alyzer P., *An interactive computer assisted program to teach clinical problem solving in diagnosing anemia and coronary artery disease*

Acad Med, (1992), 67, (12), pp: 821-828

172. Mahi-Brown, C., *Fertilization in dogs*

In: A comparative overview of Mammalian Fertilization, (1991), Dunbar B.S.,

O`Rand M.G.(Eds.) WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 274-275

173. Mandl H., Prenzel M., Bruckmoser J., Lyon H., Eitel F., *Clinical Reasoning in the Context of a Computer-based Learning Environment*

in Research Report, (1991), Nr. 4, LMU Institute for Empirical Pedagogy and Psychology, Munich

174. Marett S., Matthiesen D., Nichols R., *Pyometra and its complications*

Probl Vet Med, (1989), I, pp: 50-62

175. Marz R., *Sind Computer bessere Lernmedien als Bücher?*

Available from: [http://www.univie.ac.at/Med-Chemie/www-puplications/CMS/CMS\\_Artikel.html](http://www.univie.ac.at/Med-Chemie/www-puplications/CMS/CMS_Artikel.html)

(1996)

176. Meinecke B., *Reproduktion beim weiblichen Tier*

In: Physiologie der Haustiere (von Engelhardt E., Breves G., Eds.)

Enke Verlag (2002)

177. Meyers-Wallen V., Goldschmidt M., Flickinger G.L., *Prostaglandin F 2 alpha treatment of canine pyometra*

JAVMA, (1986), Vol 189, No 1

178. Miller- Liebl D, Fayer- Hosken R, Caudle A, Downs M., *Reproductive tract diseases that cause infertility in the bitch*

Vet Med, (1994), 89, pp: 1047-1054

179. Minami, Okamoto, *Successful laparoscopy assisted Ovariohysterectomy in two dogs with pyometra*

J. Vet. Med. Sci., (1997), 59 (9), pp: 845-847

180. Monniaux D., Huet C., Besnard N., Clement F., Mariana J.C., Bosc M., Monget P.,

*Follicular growth and ovarian dynamics in mammals*

J Reprod Fertil Suppl, (1997), 51:pp: 3-23

181. Moberg T., Whitcom M., *Educational technology to facilitate medical students learning:*

*background paper 2 of the medical school objectives project*

Acad Med, (1999), 74 (10), pp: 1146-1150

182. Müller E., *Bakteriologische Untersuchung von Vaginaltupfern bei Hund und Katze Kleintierpraxis*, (2006), 51, 5, pp: 278-279

183. Nelson L., Kelly W., *Progesteron-related gross and microscopic changes in female Beagles*

Vet Pathol, (1976), 13, pp: 143-156

184. Nelson R., Feldman E., Stabenfeldt G., *Treatment of canine pyometra and endometritis with prostaglandin F 2 alpha*

J Am vet Med Ass, (1986), 181, (9), pp: 899-903

185. Nishikawa Y., Baba T., Imori T., *The effect of ovarian hormones on the uterine defense mechanism during the early stages of induced infection*

Infect Immun, (1984), 43 (2), pp: 678-683

186. Niskanen, Thrusfield, *Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs*

The Veterinary Record, (1998), 143, pp: 493-498

187. Noakes D., Dhaliwal G., England GCW, *Cystic endometrial hyperplasia–pyometra in dogs: a review of the causes and pathogenesis.*

J Reprod Fertil Suppl, (2001), 57, pp: 395-406

188. Nohr B., Hoffmann B., Steinetz E., *Investigations on the endocrine control of parturition in the dog by application of an antigestagen*

J Reprod Fertil Suppl, (1993), 47, pp: 542-543

189. Nolte I., *Komplikationen bei der Pyometra der Hündin*

Der praktische Tierarzt, (1991), 72, pp: 85-88

190. Nomura K., Nishida A., *Histological variations of canine deciduoma induced in non pregnant horn at different stages of unilateral pregnancy*

J Vet Med Sci, (1998), 60, pp: 623-626

191. Nomura K. Makino T., *Effect of ovariectomy in the early first half of diestrus on induction or maintenance of canine deciduoma*

J Vet Med Sci, (1997), 59, pp: 227-230

192. Nomura K., *Induction of canine deciduoma in some reproductive stages with the different conditions of corpora lutea*

J Vet Med Sci, (1997), 59, pp: 185-190

193. Nomura K., *Canine deciduoma induced by intraluminal insertion of uterine grafts*

J Vet Med Sci, (1996), 58, pp: 151-155

194. Nomura K., *Radiographical and histological evaluation of canine decidual reaction induced by intraluminal injection of bouillon solution mixed with or without barium sulphate*

J Vet Med Sci, (1996), 58, pp: 145-149

195. Nomura K., *Histological evaluation of canine deciduoma induced by silk suture*  
J Vet Med Sci, (1995), 57, pp: 9-16

196. Nomura K., *Induction of a deciduoma in the dog*  
J Vet Med Sci, (1994), 56, pp: 365-369

197. Nomura K., Yoshida K., Funahashi H., Shimada Y., *The possibilities of uterine infection of Escherichia coli inoculated into the vagina and development of endometritis in the bitches*  
Jpn J Anim Reprod, (1988), 34, pp: 199-203

198. Nomura K., *Progesterone receptors in the canine endometrium affected with pyometra*  
Journal of the Japanese Veterinary Medical Association 38, (1985), pp: 407-420

199. Obel, A., Nicander L., *Light and electron microscopical studies of the renal lesion in dogs with pyometra*  
Acta Vet. Scand., (1964), 5 , pp: 146-178

200. Ofek I., Beachey E., *General concepts and principles of bacterial adherence in animals and man*  
In: Beachey, E.H. (Ed.), (1980), Bacterial Adherence, pp: 1-29

201. Okano, Tagawa, *Relationship of the blood endotoxin concentration and prognosis in dogs with pyometra*  
J. Vet. Med. Sci., 1998, 60 (11), 1265-1267

202. Okkens A., Bevers M., Dielemann S., Willemsse A., *Shortening of the interoestrus interval and the lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocriptine treatment*  
Vet Quart, (1985), 7, pp: 173-176

203. Okkens A., Dielemann S., Kooistra H., Bevers M., *Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline*  
J Reprod Fertil Suppl, (1997), 51, pp: 295-301

204. Olson P., Mather E., (1978), *Canine vaginal and uterine bacterial flora*  
J Am Vet Med Assoc, (1978), 172, pp: 708-711

205. Olson P., Bowen R., Behrendt M., Olson J., Nett T., *Concentration of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus.*  
Biol. Reprod, (1982), 27, pp: 1196-1206

206. Olson P., Husted P., Allen T., Nett T., *Reproductive endocrinology and physiology of the bitch and the queen*  
Vet Clin North Am (Small Anim Pract), (1984), 14, p: 927

207. Onclin K., Verstegen J., *Comparisons of different combinations of analogues of PGF2 alpha and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs*  
Vet. Rec., (1999), 144, 15, pp: 416-419

208. Onclin K., Verstegen J., *Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs*  
J Small Anim Pract, (1996), 37, pp: 211-216
209. Onclin K., Silva L., Donnay I., Verstegen J., *Luteotrophic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline*  
J Reprod Fertil, (1994), 47, pp: 403-409
210. Otoi T., Willingham L., Shin T., Kraemer D.C., Westhusin M., *Effects of oocytes culture density on meiotic competence of canine oocytes*  
Reproduction, (2002), 124, pp: 775-781
211. Pallaske G., *Rückwirkungen der Pyometra auf den Gesamtorganismus in pathologisch-anatomischer Sicht*  
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, (1961),4, pp: 74-75
212. Paradis M., Post K., Mapletoft R., *Effects of prostaglandin f 2 alpha on corpora lutea formation and function in mated bitches*  
Canadian Veterinary Journal, (1983), 24, pp: 239-242
213. Pechereau D. and Heiene R., *Urinary alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase and N-acetyl-beta-glucosaminidase in healthy and diseased dogs*  
In: Thesis for the degree of Doctor scientiarum of the Norwegian College of Veterinary Medicine, Ed.: Heiene R., Oslo, (1995), Norway, pp: 87-104
214. Pelander L., Hagman R., Häggström J., *Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra*  
Acta Vet Scand, (2008), 50, pp: 35-43
215. Phemister R.D., *Abnormal estrous activity*  
In: Morrow D. (ed.), Current Therapy in Theriogenology , (1980), W.B. Saunders Co, Philadelphia, p: 620
216. Post K., Evans L., Jöchle W., *Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch*  
Theriogenology, (1988), 29, pp: 1233-1243
217. Prelaud P., Rosenberg D., de Fornel P., *Endokrinologische Diagnostik in der Kleintierpraxis*  
Schlütersche Verlagsgesellschaft & Co KG Hannover, (2005)
218. Pretzer S., *Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review*  
Theriogenology, (2008) , 70, pp: 359-363
219. Purvis D, Kirby R., *Systemic inflammatory response syndrome: Septic shock*  
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 24, pp: 1225-1247
220. Querol M., *Die Behandlung der Pyometra der Hündin mit dem Mastitis- und Metritispräparat Ubrocelan®, Entamast® und Entamast® Uterino*  
Tierärztl Umsch, (1981), 36, pp: 359-360

221. Regenbogen O. (1956)  
Die Endometritis chronica der Hündinnen. Heilung durch die abdominale Amputation des Uterus  
Berliner Tierärztliche Wochenschrift, (1956) 23, 324
222. Renton J., Boyd J., Harvey M., *Observations on the treatment and diagnosis of open pyometra in the bitch (Canis familiaris)*  
J Reprod Fertil, (1993), 47, pp: 465-469
223. Rieck G., *Die Pyometra der Hündin*  
Dtsch. Tierärztlich Wochenschrift, (1956), 63, p:193
224. Riedel et al., *Allgemeine Didaktik und unterrichtliche Praxis, Eine Einführung*  
Kösel Verlag (1977),(München)
225. Riedel et al., *A simulative, flexibel case-oriented, web-based Training System for multi-purpose use in PBL-Curricula*  
In: Stensaas S., Fischer M. et al., (2001), pp: 267-277
226. Ricciuti V., Sharkey S., Murakami M., Voss E., Apple F., *Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size*  
Am J Clin Path, (1998), 110, pp: 241-247
227. Rishniw M., Porciello F., Herndon W., Birretoni F., Antognoni M., Simpson K., Fruganti G., *Cardiac Troponin I in dogs and cats with renal insufficiency*  
ECVIM-CA Congress Abstract; Barcelona (2004)
228. Robinson R., *Relationship between litter size and weight of dam in the dog*  
Veterinary Record, (1973), 92, pp: 221-223
229. Rouse B., Lewis R., *Canine glomerulonephritis: prevalence in dogs submitted at random for euthanasia*  
Can J Comp Med, (1975), 39, pp: 365-370
230. Sandholm M., Vasenius H., Kivistö A., *Pathogenesis of canine pyometra*  
JAVMA, (1975), 167, 11, pp.: 1006-1010
231. Sauerwein H., Brandstetter A., Pfaffl W., *Metestrus and anestrus bitches being healthy or suffering from pyometra*  
Dtsch Tierärztl. Wochenschrift, (1988), 105 (5), pp: 191-193
232. Schalm O., *Exogenous estrogen toxicity in the dog*  
Canine Practice, (1978), 5, pp: 57-61
233. De Schepper J, Van der Stock J. Capiou E., *The characteristic pattern of aspartate amino transferase und alanine aminotransferase in the bitch with the cystic-hyperplasia pyometra complex. Effect of medical or surgical treatment*  
Vet Res Commun, (1987), 11, pp: 65-75
234. De Schepper J., De Cock, *Urinary gamma-glutamyl transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra*

Research in Veterinary Science, (1989), 46, pp: 396-400

235. De Schepper J., Van Der Stock J., Capiou E., *Anaemia and leucocytosis in one hundred and twelve dogs with pyometra*

Journal of Small Animal Practice, (1987), 48, pp: 137-145

236. Schlafer D., Gifford A., *Cystic endometrial hyperplasia, pseudo-placentational endometrial hyperplasia, and other cystic conditions of the canine and feline uterus*

Theriogenology , (2008), 70, pp: 349-358

237. Schober K., *Biochemical markers of cardiovascular disease*

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine 6th edition, (Ed) : Ettinger S., Feldmann E. Philadelphia WB Saunders, (2005), pp: 940-948

238. Schoning P., Cowan L., *Gross and microscopic lesions of 230 Kansas greyhounds*

J Vet Diag Invest, (1993), 5, pp: 392-397

239. Schoon H., Schoon D., Nolte I., *Untersuchungen zur Pathogenese des Endometritis-Pyometra-Komplexes der Hündin*

J. Vet. Med. A , (1992), 39, pp:43-56

240. Schulze W., *Zur Pyometrie der Hündin*

Dtsch. Tierärztl. Wochenschrift, (1955), 62, p: 504

241. Selman P., Mol J., Ruttermann G., von Garderen E., Rijnberk A., *Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammar gland*

Endocrinology, (1994), 134, pp: 287-292

242. Selman P., Mol J., Ruttermann G., Rijnberk A., *Progestin treatment in the dog I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor-I and glucose homeostasis*

Eur J Endocrinol, (1994b), 134, pp: 287-92

243. Sleeper M., Clifford C., Laster L., *Cardiac troponin I in the normal dog and cat*

J Vet Intern Med, (2001), 15, pp: 501-503

244. Smith F., *Canine Pyometra*

Theriogenology, (2006), 66, pp: 610-612

245. Smith H., Jones T., Hunt R., *Diseases of the uterus and the cervix*

In: Veterinary Pathology, (1974), pp: 1313-1318, Lea & Febiger, Philadelphia, USA

246. Sokolowski J., Zimbelmann R., *Canine reproduction: effects of a single injection of medroxyprogesterone acetate of the reproductive organ of intact and ovariectomized bitches*

Amer. J. Vet. Res., (1974), 34, pp: 1501-1503

247. Songsasen N., Yu I., Leibo S., *Nuclear maturation of canine oocytes cultured in protein-free media*

Mol Reprod Dev, (2002), 62, pp: 407-415

248. Steidl T., *Pyometra*

In: Notfallpraktikum Kleintiere, (1997), (Hrsgb.: Steidl T.), Schlütersche Hannover

249. Stone E., Littmann M, Robertson J., Bovee K., *Renal dysfunction in dogs with pyometra*  
JAVMA, (1988), 193, 4, pp: 457-464

250. Squires R., *Tackling the problem of proteinuria*  
Practice, (1994), 1, pp: 30-36

251. Teunissen G., The Development of endometritis in the dog and the effect of oestradiol and progesterone on the uterus  
Acta Endocrin, (1952), 9, pp: 407-420

252. Threlfall W., *Diagnosis and medical management of pyometra*  
Semin Vet Med Surg Small Anim, (1995), 10, pp: 21-29

253. Tilg H., Vannier E., Vachino G. et al., *Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral mononuclear cells*  
J Exp Med, (1993), 178, pp: 1629-1636

254. Tillet W., Francis T., *Serological reactions in pneumonia with nonprotein somatic fraction of pneumococcus*  
J Exp Med (1930), 52, pp: 561-571

255. Traish A., Müller R., Wotiz H., *Binding of 7 alpha, 17 alpha-dimethyl-19-nortestosterone (mibolerone) to androgen and progesterone receptors in human and animal tissues*  
Endocrinology, (1986), 118, pp: 1327-1333

256. Trasch K., Wehrend A., Bostedt H., *Follow-up Examinations of Bitches after Conservative Treatment of Pyometra with the Antigestagen Aglepristone*  
Journal of Veterinary Medicine, (2003), 50, pp: 375-379

257. Tsumagari S., Ishinazaka T., Kamata H., Ohba S., Tanaka S., Ishii M., Memon M., *Induction of canine pyometra by inoculation of Escherichia coli into the uterus and its relationship to reproductive features*  
Animal Reproduction Science, (2005), 87, pp: 301-308

258. Vaden S., *Glomerular diseases*  
In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, (2005), Chapter 261, 6<sup>th</sup> edition,  
Edited by Feldmann E.C., Nelson R.W., New York: Elsevier, 2005, pp: 1786-1799

259. Vermeirsch H., Simoens P., Hellemans A., Coryn M., Lauwers H., *Immunohistochemical detection of progesterone receptors in the canine uterus and their relationship to sex steroid hormone levels*  
Theriogenology, (2000), 53, pp: 773-788

260. Verstegen J., Dhaliwal G., Verstegen-Onclin K., *Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success*  
Theriogenology, (2008), 70, pp: 364-374

261. De Vita J., *Hyperplastic Endometritis or so-called Pyometra of the bitch*  
Journal of American veterinary medicine association, (1939), 95, p: 50
262. Wabersky D., Günzel- Apel, A., *Zyklusdiagnostik als Grundlage für fruchtbarkeitsfördernde und hemmende Maßnahmen bei der Hündin*  
Kleintierpraxis, (1990), 35, pp: 573-579
263. Wadas B., Kühn I., Lagerstedt A.-S., Jonsson P., *Biochemical phenotypes of Escherichia coli in dogs: comparison of isolates isolated from bitches suffering from pyometra and urinary tract infection with isolates from faeces of healthy dogs*  
Vet. Microbiol., (1996), 52, pp: 293-300
264. Walker R., *The diagnosis of "open" and "closed" pyometra in the dog and cat: II. Diagnosis and clinical assessment of closed pyometra in the bitch*  
J. Small. Anim. Pract., (1965), 6, pp: 437-444
265. Watts J., Wright P., Withear K., *Uterine cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle*  
J. Small Anim Pract., (1996), 37, pp: 54-60
266. Wehrend A., Träsch K., Bostedt H., *Treatment of the closed type of pyometra by the antigestagen, aglepristone, in bitch*  
Kleintierpraxis, (2003); 48, pp: 679-83
267. Wehrend A., Träsch K., Lippe A., *Erste Erfahrungen nach der Zulassung von Aglepriston in Deutschland*  
Kleintier konkret, (2005), pp: 11-16
268. Wehrend A., P. Georgiev,  
*Erfahrungen mit der Anwendung des Progesteronantagonisten Aglepriston bei der Hündin und der Katze*  
Tierärztl. Praxis, (2006), 34 (K), pp: 409-414
269. Wentling T., Gallaher J., La Fleur J., Wang C., Kanfer A.  
*E-Learning: A review of literature* (2000)
270. Wessels B., Wells M., *Antiendotoxin Immunotherapy for Canine Pyometra Endotoxemia*  
Journal of Am Anim Hosp Assoc, (1989), 25, pp: 455-460
271. Wheaton L., Johnson A., Parker A., *Results and review of surgical treatment of pyometra: a review of 80 cases*  
Journal of the American Animal Hospital Association, (1989), 25, pp: 563-568
272. Whitney, J., *Polydipsia in the dog symposium: 2. Polydipsia and its relationship to pyometra*  
J. Small Anim. Prac., (1969), 10, pp: 485-489
273. Whithers A., Whitney J., *The response of the bitch to treatment with medroxyprogesterone acetate*  
Journal of Small Animal Practice, (1967), 8, pp: 265-271
274. Wichtel J., Whitacre M., Yates D., von Camp S., *Comparison of the effects of PGF 2*

*alpha and bromocryptine in pregnant Beagle bitches*

Theriogenology, (1990), 33, pp: 829- 836

275. Wilson B., *Reflections on constructivism and instructional design*

Instructional development paradigms, ed. Dills C. & Romiszowski A., (1997),  
Educational Technology Publications: Englewood Cliffs NJ, pp: 63-80

276. Wolff H., *Unsere Hunde- gesund durch Homöopathie*

In: Heilfibel eines Tierarztes, 14. Auflage Sonntag Verlag, pp: 112-113

277. Yates, *The antimicrobial sensitivity of bacteria isolated from 30 cases of pyometra in the bitch*

Irish Vet Journal, (1996), 49, pp: 709-710

278. Zaragoza, Barrera, *Canine pyometra: a study of the urinary proteins by SDS-PAGE and Western blot*

Theriogenology, (2004), 61, pp: 1259-1272

279. Zouki C., Beauchamp M., Baron C. et al., *Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein*

J Clin Invest, (1997), 100, pp: 522-529

# 11 Anhang

## 11.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Joachim Braun für die Überlassung dieses interessanten Themas und die damit verbundene Betreuung und Unterstützung.

Frau Dr. Inga Hege danke ich ganz herzlich für die geduldige Beantwortung aller meiner Fragen zum Casus Lern- und Autorensystem und die umfangreiche Unterstützung bei der Erstellung der Lernfälle sowie bei der Auswertung der Fragebögen.

Frau Dr. Beate Walter und Frau Christiane Otzdorff danke ich ganz herzlich für die inhaltliche Korrektur der Lernfälle, die Bereitstellung des digitalen Bildmaterials und die Hilfe bei der Durchführung der Evaluation.

Bei Fabs und Marius bedanke ich mich für die Unterstützung in computertechnischen Angelegenheiten und bei Jeanette für die lektorische Durchsicht meiner Arbeit.

Vielen herzlichen Dank auch an alle Studentinnen und Studenten, die sich bereit erklärt haben die Lernfälle zu bearbeiten und zu bewerten.

Meinem Lebensgefährten Flo, meiner Familie und meinen Freunden gilt mein herzlichster Dank für die nie endende Aufmunterung, ihren Humor und ihre Liebe.

