

Tierärztl. Umschau 62, 659 – 666 (2007)

\* Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Karlsruhe, Außenstelle Heidelberg,

\*\* PD Nolte, Nußloch,

\*\*\* Staatliches Tierärztliches Untersuchungsamt Aulendorf – Diagnostikzentrum,

\*\*\*\* Praxis Dr. Thomas Pfefferle, Mengen

# Autovakzine (autogene Vakzination) in der Behandlung von Pferdekrankheiten am Beispiel der Metritis

von H.-E. Weiss\*, O. Nolte\*\*, Sabine Bracknies\*\*\*, Th. Pfefferle\*\*\*\* und Susanne Hartmann\*

(3 Abbildungen, 4 Tabellen, 19 Literaturangaben)

**Kurztitel:** Autovakzine gegen Stuten-Metritis

**Stichworte:** Autovakzine in der Pferdemedizin – chronische Metritiden – reduzierter Antibiotikaeinsatz – finanzieller Vorteil / Verlust

Publikation anlässlich des 50-jährigen Jubiläums des Staatlichen Tierärztlichen Untersuchungsamtes und der Tiergesundheitsdienste der Tierseuchenkasse Baden-Württemberg im Juli 2007

## Zusammenfassung

Bericht über das Konzept der homologen Autovakzination in der Behandlung von Fertilisationsproblemen aufgrund chronischer und/oder septischer Metritis von Stuten. Bei 23 von 28 Tieren, für die eine auswertbare Kasuistik vorlag, konnte im zeitlichen Zusammenhang mit der Autovakzinebehandlung eine deutliche Besserung der Situation beobachtet werden, wobei 17 Stuten gesunde Fohlen zur Welt brachten, obwohl im Zuge der vorhergehenden

Metritis keine Fertilisationserfolge erreicht werden konnten. Bei breiterer Anwendung der Autovakzine in der Veterinärmedizin ließe sich zum einen der Verbrauch an Antibiotika senken. Zum anderen würden sich wirtschaftliche Verluste in der Pferdezucht reduzieren lassen. Da das Konzept der Autovakzine nach wie vor Gegenstand von Diskussionen ist, werden Definitionen zur Abgrenzung der Begriffe vorgeschlagen.

## Abstract

### Autovaccine in treatment of horse diseases as chronic metritis

**Key words:** Autovaccine in horse medicine – chronic metritis – reduced consumption of antibiotics – financial advantage / loss

This current paper reports about the concept of homologous autovaccination for the treatment of mares suffering chronic and/or septic metritis, a disease that is usually associated with infertility. Infertility is reversible following successful treatment of the inflammatory disease. Antimicrobial therapy, however, is ineffective very often, highlighting the need for alternative approaches for treatment. For the actual retrospective examination case documentation for 28 mares where analyzed. A significant improvement of the disease in temporal association with autogenous vaccine therapy was observed in 23 animals. Out of these, 17 were reported to have born a foal although previous fertilizations had not been

successful, most likely due to the disease. Assuming that autogenous vaccine therapy (autovaccination) is applied more routinely for the treatment of uterus infection of mares the consumption of antimicrobials could be reduced significantly. In addition, financial loss due to infertility might be reduced also. The concept of therapeutic vaccination by means of autogenous vaccine therapy is still subject of discussion, although acceptance in veterinary medicine is much better than in human medicine. Autogenous vaccines are just one out of a couple of similar approaches for the treatment of infectious disease without using antimicrobials. Therefore, definitions of the most frequent used terms are provided.

## 1 Einleitung

Homologe, erreger-spezifische Autovakzinen gehören zu einem Therapie-Konzept, welches sich am ehesten als nicht-antimikrobielle, therapeutische

Immunmodulierung beschreiben lässt. Konzeptionell kommt die autogene Vakzinierung der therapeutischen Impfung nahe, die vor allem im Bereich viraler Infektionen eine neue, aussichtsreiche Forschungsrichtung, wenn auch augenblicklich nur im humanmedizinischen Bereich, darstellt. Therapeutische Impfstoffe nutzen klar definierte Antigene als protektives/kuratives Immunogen, um in Form einer »batch« für alle Patienten zur Verfügung zu stehen. Dagegen bedient man sich bei der Herstellung von Autovakzinen des patienteneigenen, individuellen Erregerisolats, um das Immunsystem des betroffenen Patienten spezifisch gegenüber dem autologen Infektionserreger zu modulieren. Vorteil dieser Therapie ist der Verzicht auf antibiotische Substanzen. Man greift also nicht den Erreger selber an (wie dies mit Antibiotika der Fall wäre) sondern setzt auf die Stärkung der immunologischen Effektormechanismen. In einer retrospektiven Untersuchung wurde gezeigt, dass



Abb. 1: Stute ›FARINA‹ (Foto: Thomas Pfefferle) mit dem gesunden Fohlen, welches nach Behandlung rezidivierender Metritiden mittels autogener Vakzine im April 2005 geboren wurde (siehe Tabelle 2). (Mit freundlicher Genehmigung des Urhebers).

Autovakzinen in der Behandlung von respiratorischen Erkrankungen überwiegend COPD's – von Pferden auch dann noch gute Erfolge zeitigen, wenn die betroffenen Tiere zuvor bereits erfolglos mit Antibiotika behandelt worden waren (Nolte et al., 2004). Die Herstellung autogener Vakzinen stellt sich im Prinzip relativ einfach dar. Basis ist die Reinkultur des infektiösauslösenden Erregers. In der Praxis ist hier je-

doch der mikrobiologisch tätige Laborveterinär gefragt, der möglicherweise aus mehreren isolierten Erregern den ätiologisch verantwortlichen sicher identifizieren muss. Auch der behandelnde Tierarzt ist gefordert, da er über die sorgfältige Probennahme die Basis für die Isolierung des Infektionserre-

gers legt und nach Möglichkeit im Vorfeld eine saubere differentialdiagnostische Einschätzung vornehmen muss. Die in Reinkultur vorliegenden Erreger werden dann thermisch und chemisch inaktiviert, sodass der Infektionserreger als Einheit gewissermaßen konserviert wird, wodurch der Zugang des Immunsystems zu den Antigenen gewährleistet bleibt, der Erreger selber aber nicht mehr vermehrungsfähig oder infektiös ist. Die Verwendung des autologen Erregers/Antigens bedingt Unabhängigkeit von antigenetischer Variation und ermöglicht durch Individualität eine möglichst gute Wirksamkeit. Anders als in der Humanmedizin bleibt in der Veterinärmedizin der Einsatz solcher Autovakzinen nicht auf einzelne Individuen beschränkt (patientenspezifische Impfstoffe). Es bietet sich vielmehr die Möglichkeit, Tiere in einer Gruppe, in einem Bestand (bestandspezifische Impfstoffe) oder in einer Herde gleichermaßen zu behandeln, da gerade in diesen Gemeinschaften ohnehin in Problemsituationen fast immer derselbe Erreger zirkuliert.

Die Methode ist nicht unumstritten (siehe die ›ethische‹ und in der Konsequenz sicher überzogene Diskussion von Rollin (2002)). Problematisch ist ein Mangel an verfügbaren Studien und wissenschaftlichen Untersuchungen,



Abb. 2: Dr. med. vet. Ernst Breitling, Gärtringen, Präsident der Bundestierärztekammer, mit seiner eigenen Stute ›Yaninne‹ und deren gesunden Fohlen (Foto: Ursula Breitling). Die Candida-Metritis der Stute wurde mittels von uns hergestellter Autovakzine saniert. (Mit freundlicher Genehmigung der Urheberin)



Abb. 3: Rennpferd ›Jake the Snake‹, (Foto: Bob Williams) welches bis zum Oktober 2003 an einer COPD litt und nach vorheriger erfolgloser konservativer Behandlung mittels von uns hergestellter Autovakzine (Nolte et al., 2004) saniert wurde. Offizielles Zielfoto, Sieger des Rennens vom 10. 12. 2003 in Lingfield Park, UK. (Mit freundlicher Genehmigung des Urhebers).



der verwundert angesichts der Tatsache, dass Autovakzinen in den USA beispielsweise fester Bestandteil der Veterinärmedizin sind und zusammen mit anderen, ähnlich gelagerten Behandlungsmethoden einen Wachstumsmarkt darstellen. Alleine die drei größten Produzenten autogener Produkte (Autovakzine, Bakterine, etc.) haben 2002 in den USA mehr als 105.000.000 Impfdosen in ca. 100 verschiedenen Formulierungen nur für die Geflügelindustrie produziert. Der Bedarf an Autovakzinen und verwandten Produkten wird prognostisch als günstig betrachtet (Smith, 2004). Anders als beispielsweise in der Bundesrepublik Deutschland, in der es an Richtlinien mangelt bzw. in der EU, in der Richtlinien gerade initiiert werden, müssen sämtliche autologen Produkte in den USA bereits Anforderungen an Qualität und – soweit anwendbar – Standards erfüllen (CFR9, 2003). Die spezifischen Begriffe werden in der nachstehenden Infobox erklärt und definiert.

soll in dieser Arbeit noch einmal vertieft werden. Ein Problem von hoher individueller aber auch ökonomischer Relevanz sind mikrobielle Infektionen des Uterus, die entweder temporär oder bei Chronifizierung dauerhaft zur Sterilität der betroffenen Tiere führen. Das mögliche Erregerspektrum dieser Metritiden ist weit. Ein allgemeines Behandlungsregime ist daher schwer zu definieren. Bereits in der Vergangenheit wurde berichtet, dass herden-spezifische Autovakzinen, konkret aus *Arcanobacterium pyogenes* hergestellt, eine therapeutische Option in Rinderbeständen darstellen. Es konnten nicht nur die Wirksamkeit in einer kleinen Tiergruppe, sondern exemplarisch über die Messung humoraler Antworten (Nolte et al., 2002) und von Oberflächenantigenen peripherer Blutzellen auch der Wirkungsmechanismus beleuchtet werden (Nolte et al., 2001; Morscher, 2002). Ausgehend von diesen Befunden wurden daher in den nachfolgenden

die handelt und nicht handeln kann. Vielmehr wurden die Beobachtungen an einzelnen Tieren soweit möglich dokumentiert und ausgewertet. Die erkrankten Tiere wurden demnach auch nicht einem Tierversuch ausgesetzt, sondern im Rahmen normaler tierärztlicher Tätigkeit einer Behandlung mit Autovakzinen unterzogen, immer dann, wenn mittels Standardbehandlung kein Erfolg erzielt wurde oder der Besitzer/Veterinär von sich aus schon eine Autovakzine geordert hatte. Aufgrund dieser Problematik soll in der vorliegenden Arbeit ein besonderes Augenmerk auf solche Fälle geworfen werden, in denen als ätiologisch verantwortlicher Erreger und damit als Grundlage für die Autovakzine bakteriologische und/oder mykologische Erreger sicher identifiziert wurden.

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen der Deck- und Zuchthygiene der Pferde wurden von jeder Stute vor dem natürlichen Deckakt oder vor der künstlichen Besamung die vorgeschriebenen bakteriologischen Untersuchungen von Cervixutepfern durchgeführt. Dabei wurde der direkte bakteriologische Status erhoben, wobei den pathogenen Mikroorganismen wie z. B.  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken besondere Aufmerksamkeit erst recht über die Anreicherung zukommt. Alle zur Herstellung von Autovakzinen verwendeten Stämme wurden aus solchen Proben isoliert. Die Probenentnahme erfolgte überwiegend in der Besamungsstation für Stuten, Dr. Thomas Pfefferle, Mengen und den Pferdepraxen Dr. Ernst Breitling, Gärtringen und Dr. Gesa Meier-Bidmon, Uhingen. Die Erreger aus Mengen und Gärtringen wurden im bakteriologischen Labor des STUA Aulendorf isoliert und typisiert, die Einsendungen aus Uhingen hingegen im bakteriologischen Labor des CVUA Karlsruhe, Außenstelle Heidelberg. Die Herstellung der Autovakzine erfolgte nach der von Weiss (1995) und Weiss et al. (1998) publizierten Rezeptur.

## 3 Ergebnisse

Für 28 Stuten lagen Beobachtungen zur

### Definitionen, die in der Literatur und/oder der Veterinärmedizin Verwendung finden:

autogenous biological (engl.) (Schmellik-Sandhage und Hill, 2004)	übergeordneter Begriff für Produkte, die aus Kulturen von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze und Viren) hergestellt werden um über einen Veterinär am einzelnen Tier, an einer Gruppe von Tieren oder in Herden eingesetzt zu werden, von dem aus der ursprüngliche Mikroorganismus isoliert wurde (>autolog<).
Autovakzine, autogene Vakzine	Ganzzellpräparation; im engen Sinn hergestellt aus einem Erreger, der aus einer Läsion des Tieres/Patienten isoliert wurde, für das diese individuelle Präparation angefertigt wird (therapeutischer Einsatz). In der Veterinärmedizin auch, wenn die Präparation für mehr als ein Tier (also eine Gruppe, ein Trupp oder eine kleine Herde) hergestellt wird.
Autogenes Bakterin {Referenz}	Erreger wird von Index-Patient isoliert und dient als Grundlage für die Immunisierung des Bestandes/der Herde; im Prinzip vergleichbar mit >Bestand-spezifischer autogener Vakzine<
stall-/bestand-spezifische autogene Vakzinen	wie die Autovakzine jedoch Einsatz in einem Stall/Bestand in dem einige Tiere an einer Infektion leiden aber alle Tiere, auch die gesunden, immunisiert werden (fließender Übergang zwischen therapeutischem und prophylaktischem Einsatz)
Bakterin	Ganzzellpräparation, bestehend aus einer Mischung häufiger für eine bestimmte Infektionskrankheit verantwortlicher Erreger/ Erregervarianten, nicht spezifisch; siehe bspw. Einsatz in der Bekämpfung/Prophylaxe der Metritis beim Rind {Referenz Yancey}.
MIMS/MUMS Vaccine (engl.) (Jungbäck, 2004)	Impfstoff für >Minor Use - Minor Species< Indikation, auch >Minor Indication – Minor Species<; nicht notwendigerweise den Autovakzinen oder autogenen Produkte zuzuordnen.

Obwohl die >Massentierhaltung< sicher ein wesentlicher Anwendungsbereich für autogene Produkte im Allgemeinen darstellt, können auch Halter von wenigen Tieren oder Einzeltieren von der autogenen Immunmodulation profitieren. Dies wird an dem bereits zitierten Beispiel der Behandlung respiratorischer Infekte beim Pferd deutlich und

den Jahren Daten von Einzeltieren, namentlich von Pferden erhoben, um die Wirksamkeit autogener Vakzination und damit den Nutzen dieser Behandlung auch für den Halter einzelner oder weniger Tiere zu evaluieren. Erneut muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass es sich bei dieser Betrachtung nicht um eine klinische Stu-

# ORIGINALIEN

**Tabelle 1: Übersicht der in zwei tierärztlichen Praxen behandelten Tiere seit 2003; keine chronologische Reihenfolge**

Identität	Isolierte Erreger	Erkrankungsdauer vor der AV-Behandlung	Vorbehandlungsdauer vor der AV	Art der Vorbehandlung vor der AV	Behandlungserfolg bzw. -misserfolg mit der AV	Trächtig bzw. Fohlen: Ja/Nein
594	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1 Jahr	3 Monate	AB <sup>1</sup> + SP <sup>2</sup>	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	<b>Fohlen</b>
187	<i>Candida guilliermondii</i>	8 Monate	6 Monate	AB + SP		<b>Fohlen</b>
1393	<i>Candida guilliermondii</i>	1 Jahr				Nicht tragend
1328	<i>E. coli</i>	unbekannt	4 Wochen	AB + SP	Uterus OK	<b>Tragend</b>
2238	<i>E. coli</i>	2 Jahre	1 Monate	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	Abort
2238	<i>E. coli</i>	8 Monate	8 Monate	AB + SP		<b>Fohlen</b>
2243	<i>E. coli</i>	2 Jahre	2 Jahre	AB + SP		<b>Fohlen</b>
421	<i>E. coli</i> (in R-Form)	2 Jahre	durch anderen TA behandelt		Cervixtupferprobe nach Behandlung OK, 2005	Deckversuch unbekannt
1838	<i>E. coli</i> & <i>Proteus spec.</i>	1 Jahr	1 Jahr	AB + SP		<b>Fohlen</b>
2246	<i>E. coli</i> , $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	2 Jahre	2 Jahre	AB + SP		<b>Fohlen</b>
2263	<i>E. coli</i> , $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	8 Monate	8 Monate	AB + SP		<b>Fohlen</b>
2264	<i>E. coli</i> , $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	3 Jahre	2 Jahre	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos	Resorption
	<i>E. coli</i> , $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	2 Jahre	2 Jahre	AB + SP		<b>Fohlen</b>
	<i>E. coli</i> , $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	2 Jahre	2 Jahre	AB + SP		<b>Fohlen</b>
1935	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 Monate	4 Monate	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	Tragend
1953	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 Monate	2 Monate	AB + SP		<b>Fohlen</b>
1960	<i>Proteus vulgaris</i>	6 Monate	2 Monate	AB + SP		<b>Fohlen</b>
78	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 Jahre	2 Jahre	AB + SP		nicht tragend
1369	<i>Pseudomonas luteola</i> & <i>Serratia marcescens</i>	5 Monate	2 Monate	AB + SP	Uterus OK	Kein Deckversuch
436	<i>Pseudomonas spec.</i> & <i>E. coli</i>	07.09.2005	6 Monate	AB + SP	Uterus OK	Kein Deckversuch
1745	<i>Pseudomonas spec.</i> & <i>E. coli</i>	3 Monate	3 Monate	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	<b>Fohlen</b>
1368	$\beta$ -hämolyisierende streptokokken	7 Monate	3 Monate	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	<b>Fohlen</b> 2004
356	$\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	8 Monate	3 Monate	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	<b>Fohlen</b> 2006
1837	$\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	3 Jahre	5 Monate	AB + SP		Kein Deckversuch
52	$\beta$ -hämolyisierende Streptokokken	1 Jahr	3 Monate	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	<b>Fohlen</b>
562, 635	$\beta$ -hämolyisierende Streptokokken & <i>Candida spec.</i>	3 Monate	3 Monate	AB + SP		nicht tragend
200	<i>Streptococcus equi ssp. equisimilis</i>	unbekannt	durch anderen TA behandelt und weiter behandelt		Cervixtupferprobe nach Behandlung OK	Deckversuch unbekannt
2332	<i>Streptococcus equi zooepidemicus</i> & $\beta$ -hämolyisierende <i>E. coli</i>	1 Jahr	1 Jahr	AB + SP	Trächtigkeitsuntersuchung pos.	<b>Fohlen</b>

<sup>1</sup> AB = Antibiotika; AV = Autovakzinierung

<sup>2</sup> SP = Spülung mit steriler physiologischer Kochsalzlösung und / oder Lugolscher-Lösung

**Tabelle 2: Detailliertes Behandlungsschema eines Pferdes. Die Krankengeschichte und die einzelnen Behandlungen wurden durch den behandelnden Tierarzt aus der Patientenakte rekonstruiert. Abb. 1 zeigt diese Stute mit ihrem gesunden Fohlen.**

Datum	Ereignis oder durchgeführte Maßnahme
10.03.03	normale Geburt ohne Komplikationen
19.03.03	KB mit Versandsperma unter Antibiose
20.03.03	Caslick – OP Scheidenverschluss + Antibiose
08.04.03	KB mit Versandsperma
22.04.03	Ultraschall-Follikelkontrolle: Sekret in Uterus > Tupferprobe > Hefen
24.04.03	5 Tage Gebärmutterbehandlungen mit Nystatin
14.05.03	Tupferprobe > Hefen
26.05.03	5 Tage Gebärmutterbehandlungen mit Teebaumöl
26.06.03	Tupferprobe > <i>E. coli</i> + Hefen bis 30.06.03; 4 Gebärmutterbehandlungen mit Nystatin
14.07.03	Tupferprobe > Hefen; Gebärmutterbehandlung mit Polyvidon-Jod
08.08.03	Tupferprobe > <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , Hefen. Gebärmutterbehandlungen mit Aloe Vera, Teebaumöl, Polyvidon-Jod
27.08.03	Tupferprobe > $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken, keine Pilze
29.12.03	Tupferprobe > $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken, keine Pilze 2 malige hoch dosierte Penicillin Behandlung
<b>2004</b>	
19.01.04	Tupferprobe > <i>E. coli</i> , unspezifische Keime und Hefen; Anfertigung einer Autovakzine nur aus den <i>Candida guilliermondii</i>
12.02.04	orale Gabe Autovakzine über 10 Tage
12.02.04	s.c. Injektion Autovakzine
18.02.04	s.c. Injektion Autovakzine
23.02.04	s.c. Injektion Autovakzine
01.03.04	s.c. Injektion Autovakzine
23.03.04	Tupferprobe $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken
29.03.04	Penicillin Injektion
02.04.04	Penicillin Injektion
07.04.04	Tupferprobe > ggrd. <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> keine Behandlung
18.04.04	Rosseinduktion
22.04.04	Tupferprobe > ggrd. <i>E. coli</i>
28.04.04	Tupferprobe > negativ, freigegeben zum Decken ohne Bedenken für den Hengst
14.05.04	Künstliche Besamung mit Tiefgefriersperma vom Hengst <FOR PLEASURE>
30.05.04	Trächtigkeitsuntersuchung Ultraschall
<b>2005</b>	
28.04.05	Geburt eines gesunden Fohlen

Wirksamkeit der Autovakzine-Therapie vor. Bei 23 dieser Tiere wurden nach vorhergehenden Fertilisationsproblemen Trächtigkeiten in zeitlicher Assoziation mit der Gabe einer Autovakzine festgestellt oder zumindest ein sauberer Uterusbefund notiert (Tab. 1). Bei immerhin 17 der Stuten zeigte sich der Erfolg der Behandlung später in der Geburt eines Fohlens. Zwei weitere Stuten sind zurzeit noch tragend. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich bei

den hier vorgetragenen um komplizierte Erkrankungs geschichten, wodurch letztendlich auch die Auswahl der Autovakzine als zunächst wenig anerkannte Methode erklärt wird. Der größte Teil der Tiere hatte vor der Autovakzinierung bereits mindestens einmal eine konventionelle Therapie in Form von Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung und Lugolscherlösung, verbunden mit der therapeutischen Gabe von Antibiotika erfahren.

Wie hoch der Aufwand aus konventionellen Behandlungen und Autovakzinierung im Einzelfall sein kann, soll die detaillierte Krankengeschichte eines Tieres illustrieren, die stellvertretend in Tabelle 2 wiedergegeben ist. Auffällig sind die mikrobiologischen Befunde, weil kein einheitliches Keimspektrum zu beobachten war. Vielmehr zeichnet sich das Portfolio an nachgewiesenen Erregern durch eine für die geringe Anzahl an Tieren vergleichsweise hohe Heterogenität aus, was aber prinzipiell nicht im Widerspruch zur wissenschaftlichen Literatur steht (vergl. Tabelle 4). Am häufigsten (11 x) wurde *E. coli* isoliert, wobei in vielen Fällen ein zweiter Erreger identifiziert wurde. An diesen Zweiterregern waren am häufigsten  $\beta$ -hämolyisierende *Streptococcus* Spezies beteiligt. Diese Gruppe stellte gleichzeitig den zweithäufigsten Erreger, wobei eine weitergehende Differenzierung nicht vorgenommen wurde. In den Hintergrund traten Infektionen durch »Nonfermenter« (*Pseudomonas aeruginosa* und *Pseudomonas spec.*) sowie Pilze, die nur in drei Fällen nachgewiesen wurden (Tab. 3). Von den fünf Tieren, bei denen im zeitlichen Zusammenhang mit der Autovakzinierung keine Trächtigkeit festgestellt bzw. keine Besserung erzielt wurde, waren in vier Fällen Streptokokken beteiligt.

#### 4 Diskussion

Pilze als Ursache von Metritiden treten gegenüber bakteriellen Erregern deutlich in den Hintergrund. *Dascanio et al.* (2000) geben aus eigenen Untersuchungen eine Häufigkeit an Pilz-assoziierten Metritiden von 3,08 % an, andere Labors berichten von Größenordnungen um 2 %, wobei keinem der Berichte eine systematische, Patientenbereinigte Analyse zugrunde liegt (*Elvinger u. Roberts*, 1995; *Elvinger u. Roberts*, 1996). In der vorliegenden Arbeit wurde bei drei Tieren ein Pilz als wahrscheinliche ätiologische Ursache für die Fertilisationsprobleme angesehen, was einer relativen Häufigkeit von ca. 10,7 % entspricht. Dieser gegenüber der Literatur geringfügig höhere Wert darf in seiner Bedeutung jedoch nicht überschätzt werden, da die Gesamtstichprobe verhältnismäßig gering aus-

**Tabelle 3: Häufigkeit der in dieser Arbeit nachgewiesenen Mikroorganismen im zeitlichen Zusammenhang mit Fertilisationsproblemen oder Uterusbeschwerden bei Stuten**

Spezies	Anzahl Nachweise (Nachweis zusammen mit ...)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Candida guilliermondii</i>	2
<b><i>E. coli</i></b>	<b>11</b>
	davon: 1 x in Verbindung mit <i>Proteus</i>
	5 x in Verbindung mit $\beta$ -häm. Streptokokken
	1 x in Verbindung mit <i>Strept. equisimilis</i>
	2 x in Verbindung mit <i>Pseudomonas spec.</i> )
<b><math>\beta</math>-hämolisierende Streptokokken</b>	<b>5</b>
	davon: 1 x mit <i>Candida spec.</i> )
<i>Streptococcus equi equissimilis</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas luteola</i>	1 (in Verbindung mit <i>Serratia</i> )

fällt. Dies wiederum ist allerdings mit der Behandlungsmethode zu erklären, die im Regelfall als »ultima ratio« gewählt wurde, wenn andere Therapieversuche versagt hatten. Man kann davon ausgehen, dass nur der geringere Teil der Tiere mit Fertilisationsproblemen für die Autovakzinierung ausgewählt wurde. Damit entsteht aber eine gegenüber der normalen epidemiologischen Situation verzerrte Darstellung (>bias<).

Für die Betrachtung war außerdem wichtig, eine klare Abgrenzung gegen die »Contagious equine metritis« (ausgelöst durch das Gram-negative Stäbchenbakterium *Taylorella equigenitalis*) (Crowhurst, 1977) zu haben. Diese Abgrenzung wurde bereits im Vorfeld aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und später über den Keimnachweis vorgenommen. Bei den in Tabelle 1 aufgeführten Tieren wurde *T. equigenitalis* nicht nachgewiesen.

Das Erregerspektrum, wie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen, zeichnet sich durch Heterogenität und taxonomische Breite aus. Grundsätzlich besteht aber eine gute Vergleichbarkeit zu den Keimen bzw. Keimspektren, die in der verfügbaren Literatur im Falle von Metritiden bei Pferden angegeben werden (vergl. *Dascanio et al.*, 2001; *LSU*, 2006: zusammengefasst in Tab. 4). Eine Erschwernis bei Infektionskrankheiten, die nicht auf einen einzigen Erreger

zurückgehen, sondern mannigfaltige ätiologische Ursachen haben können, ist die Abschätzung der Relevanz der nachgewiesenen Erreger. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Herstellung der Autovakzine von großer Bedeutung, da anders als beim Einsatz von Antibiotika keine breite Wirksamkeit erreicht wird, sondern der Erreger spezifisch behandelt wird. Somit korreliert bei der Auswahl des falschen Erregers für die Herstellung der Autovakzine im Regelfall direkt das Versagen dieser Therapie. Bei Nachweis von bspw. reichlich *E. coli* im Untersuchungsmaterial ist die ätiologische Zuordnung bei den hier geschilderten Fällen sicher ohne Zweifel. Schwieriger ist die Situation jedoch bei mykologischen Befunden. Metritiden werden sehr viel seltener durch Pilzinfektionen als durch bakterielle Infektionserreger ausgelöst. In diesen Fällen kann also mit hinreichender Sicherheit nur dann von einem ätiologischen Agens ausgegangen werden, wenn der betreffende Pilz in hoher Keimzahl und in Reinkultur identifiziert wird. Ist dies nicht der Fall, wie bspw. Tier Nr. 562 in Tabelle 1, bei dem *Candida spec.* neben  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken nachgewiesen wurde, bleibt die Relevanz des mykologischen Befundes fraglich und der Pilz wird auch nicht in die Herstellung der Autovakzine mit eingeschlossen. Gesicherte Metritiden mit mykologischer

Ätiologie zeichnen sich aber offenbar durch längere Krankheitsdauer aus und sind schwieriger zu therapieren (*Dascanio et al.*, 2000; *Dascanio et al.*, 2001). Aus den hier vorgestellten Daten lässt sich diese Aussage zwar nicht unterstützen. Der Fall der in Tabelle 2 geschilderten Stute, bei der Pilze offenbar zumindest zeitweise eine Rolle spielten, passt sich dem Trend der schwierigeren Behandlung aber an.

## 5 Ausblick

Ökonomische Aufsätze präsentieren Zahlen aus England und diskutieren Metritiden als dritthäufigste Krankheit bei Stuten und wichtigste Ursache für Fohlenverluste und/oder Sterilität. Pferdezüchtern entstehen daher unter Umständen signifikante Schäden bzw. Verluste, wenn Zuchterfolge durch Metritiden ausbleiben. Zwar lassen sich detaillierte Schäden nicht erfassen, doch belegen alleine die Umsatzzahlen aus Pferdezuchten, dass Einbußen hier schnell zu wirtschaftlichen Schäden führen. So wurden alleine in 2002 in Großbritannien 99,5 % der ca. 15.000 Vollblüter für Pferderennen eingesetzt (Abb. 3); das Umsatzvolumen bei etwa 10.000 Verkäufen lag bei ca. 250 Millionen GBP ([www.weatherbys-group.com/](http://www.weatherbys-group.com/); zitiert auf *Sheldon's Website*).

Zu den wirtschaftlichen Verlusten bei ausbleibender Trächtigkeit summieren sich Behandlungskosten, die bei ausbleibendem Therapieerfolg den Minderertrag noch weiter erhöhen. So liegen die Behandlungskosten bei Einsatz von Antibiotika und Spülungen in komplizierten Fällen laut Auskunft betroffener Tierbesitzer und deren Tierärzte bei bis zu 5.000 €. Die in dieser Arbeit geschilderte Autovakzinierung stellt daher nicht nur eine wirtschaftliche, sondern auch attraktive therapeutische Alternative dar, was durch die Effizienz innerhalb des hier dokumentierten Patientenkollektivs belegt wird. Gerade auch im Hinblick auf einen rationalen Einsatz von Antibiotika sollten daher die immunmodulierenden Autovakzinen künftig in der Veterinärmedizin schon frühzeitig bei der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

### Literatur

1. *CFR9 (2003): Title 9 Code of Federal Regulations. Part 113.113 Autogenous biologicals pp.*



**Tabelle 4: Häufigste Erreger equiner Metritiden (fett unterlegt: Nachweis bei Pferden, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit Autovakzinen behandelt wurden).**

Erreger	Zuordnung	Referenz
<i>Aureobasidium pullans</i>	Fadenpilze (Basidiomycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Candida albicans</i>	Hefen (Deuteromycota)	<i>LSU</i> , 2006
<b><i>Candida guilliermondii</i></b>		<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Candida krusei</i>		
<i>Candida lusitanae</i>		
<i>Candida pseudotropicalis</i>		
<i>Candida parapsilosis</i>		
<i>Candida ruogosa</i>		
<i>Candida sp.</i>		
<i>Candida stellatoidea</i>		
<i>Candida tropicalis</i>		
<i>Candida zeylanoides</i>		
<i>Coccidioides immitis</i>	Hefen	<i>Da Capo et al.</i> (2001)
<i>Rhodotorula glutinis</i>	Hefen	<i>Da Capo et al.</i> (2001)
<i>Rhodotorula minuta</i>		
<i>Rhodotorula rubra</i>		
<i>Rhodotorula spp.</i>		
<i>Torulopsis candida</i>	Hefen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hefen (Basidiomycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Trichosporon beigelii</i>	Dermatophyten (Deuteromycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Trichosporon cutaneum</i>		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Hefen (Ascomycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Scedosporium apiospermum</i> ( <i>Monosporium apiospermum</i> )	Hefen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Monosporium spp.</i>	Hefen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Fusarium spp.</i>	Hefen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Hansenula anomala, polymorpha</i>	Hefen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<b><i>Aspergillus fumigatus</i></b>	Hefen (Ascomycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Aspergillus spp.</i>	Schimmelpilze (Ascomycota)	<i>LSU</i> , (2006)
<i>Mucor</i>	Fadenpilze (Zygomycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001); <i>LSU</i> (2006)
<i>Paecilomyces</i>	Hefen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Penicillium spp.</i>	Schimmelpilze (Ascomycota)	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Actinomyces ssp.</i> <sup>(1)</sup>	Gram positive Stäbchen	<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Nocardia ssp.</i> <sup>(1)</sup>		<i>Dascano et al.</i> (2001)
<i>Corynebakterien</i>		<i>Ley</i> (1994); <i>LSU</i> (2006)
<b><i>Escherichia coli</i> und <i>coliforme Bakterien</i></b>	Gram negative Stäbchen/ Enterobacteriaceae	<i>Ley</i> (1994); <i>LSU</i> (2006)
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>		<i>LSU</i> (2006)
<i>Taylorella equigenitalis</i>	gram negatives Stäbchen	<i>Crowhurst</i> (1977)
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Gram negative Stäbchen/ Nonfermenter	<i>LSU</i> (2006)
<b><i>Staphylokokken</i></b>	Gram positive Kokken	<i>Ley</i> (1994); <i>LSU</i> (2006)
<b><i>β-hämolisierende Streptokokken</i></b>		<i>Ley</i> (1994)
<b><i>Streptococcus equi zooepidemicus</i></b>		<i>LSU</i> (2006)

(Legende:<sup>(1)</sup> die genannten Arten wurden bei *Dascano et al.* zu den Pilzen gerechnet)

## 9. PET-VET

vom 01.12. bis 02.12.2007  
in Stuttgart  
Kleintiertagung des BPT LV  
Baden-Württemberg  
mit Industrieausstellung  
und Tierärzthelferinnen-Fortbildung  
Gastroenterologie I



### Durchfall und Erbrechen

#### Vortragsprogramm:

##### Samstag, 01.12.2007

- 09.00 Begrüßung
- 09.15-09.45 Röntgenologische Darstellung des Gastrointestinaltraktes (Ludewig)
- 09.45-10.25 Sonografische Darstellung des Gastrointestinaltraktes (Kramer)
- 10.25-11.05 Endoskopische Darstellung des Gastrointestinaltraktes (Lechner)
- 11.45-12.15 Gastrointestinale Erkrankungen beim Kleinsäuger (Göbel)
- 12.15-12.45 Diagnoseschlüssel Durchfall (Moritz)
- 14.15-14.55 Infektiöse Magen- und Darm-erkrankungen (Nolte)
- 14.55-15.35 Onkologie des Magen-Darmtraktes (Simon)
- 16.15-16.55 Hämatolog. und koprolog. Labor-diagnostik (Moritz)
- 16.55-17.35 Chirurgie am Magen-Darmtrakt (Hach)
- 17.35-18.15 Diagnoseschlüssel Erbrechen (Lechner)
- 18.15-19.15 "Come together"  
Häppchen und Bier vom Fass in der Industrieausstellung  
(für Tagungsteilnehmer kostenfrei)

##### Sonntag, 02.12.2007

- 09.00-09.40 Wenn's klemmt - Tenesmus und Koprostase (Kramer)
- 09.40-10.20 Gastrointestinale Symptomatik bei Hund und Katze - Notfall oder was? (Ludewig)
- 11.00-11.30 Laparotomie - Fehlermöglichkeiten und diagnostische Aussage (Hach)
- 11.30-12.10 Immunopathien des Magen-Darm-traktes (Nolte)
- 12.45-13.15 Diagnostik der Droppings beim Vogel (Göbel)
- 13.15-13.45 Pharmakotherapie bei Magen- und Darmerkrankungen (Simon)

(Änderungen vorbehalten)

ATF-Anerkennung: 9 Stunden

#### Veranstaltungsort:

Neue !! Messe Stuttgart am Flughafen !!

#### Information und Anmeldung:

PET-VET GbR  
Dr. Edgar v. Cramm  
Tel.: 0761-71565 • Fax: 0761-7910282  
mail: [Edgar@vonCramm.de](mailto:Edgar@vonCramm.de)  
<http://www.petvet.de>

- 641-644 (National Archives and Records Administration; Code of Federal Regulations; Animals and Animal Products; siehe <http://www.access.gpo.gov/cgi-bin/cfrassemble.cgi?title=200309>).
2. Crowhurst, R. C. (1977): Genital infection in mares. *Vet. Rec.* 100, 476.
3. Dascanio, J., W. Ley, C. Schweizer (2000): How to diagnose and treat fungal endometritis. *AAEP Proc.* 46, 316-318.
4. Dascanio, J., C. Schweizer, W. Ley (2001): Equine fungal endometritis. *Equine Vet. Educ.* 13 (6), 324-329.
5. Elvinger, F., A. W. Roberts (1995): Georgia Veterinary Diagnostic Laboratories Newsletter. *Equine genital tract isolates. Summer 1995.*
6. Elvinger, F., A. W. Roberts (1996): Georgia Veterinary Diagnostic Laboratories Newsletter. *Equine genital tract specimens. Summer 1996.*
7. Jungbäck, C. (2004): Consideration of alternative licensing procedures for vaccines for minor species, minor indications and autogenous/autologous products. *Dev. Biol. Karger, Basel*, 117.
8. Ley, W. B. (1994): Current thoughts on the diagnosis and treatment of acute endometritis in mares. *Vet. Med.* 89/7, 652-659.
9. LSU (Louisiana State University) (2006): School of Veterinary Medicine: »Infertility in the mare« (Website): [http://www.vetmed.lsu.edu/eiltlotus/theriogenology-5361/equine%20infertility\\_2.htm](http://www.vetmed.lsu.edu/eiltlotus/theriogenology-5361/equine%20infertility_2.htm).
10. Morscher, J. (2002): Beeinflussung chronischer Infektionskrankheiten durch Immunisierungsmaßnahmen. *Diss. med. Heidelberg*.
11. Nolte, O., J. Morscher, H.-E. Weiss, H.-G. Sonntag (2001): Therapeutic autovaccination in cattle for the treatment of *Actinomyces pyogenes* mediated metritis. *Vaccine* 19 (23-24), 3146-3153.
12. Nolte, O., H.-E. Weiss, I. S. Dutra, H.-G. Sonntag (2002): Humoral response of Nelore Calves after application of autovaccines prepared from *Pseudomonas aeruginosa*. 5<sup>th</sup> Ann. Conf. *Vaccine Res. Wyndham Baltimore Inner Harbour. Baltimore MD, USA; Mai 6-8, 2002.*
13. Nolte, O., H.-E. Weiss, H.-G. Sonntag, S. Hartmann (2004): Homologe Autovakzination in der Behandlung von Infektionskrankheiten der Pferde — Ergebnisse einer retrospektiven Erhebung. *Tierärztl. Umschau* 59, 315-320.
14. Rollin, E. B. (2002): An ethicist's commentary on veterinarians producing autogenous vaccines and compounding antimicrobial drugs. *Can. Vet. J.* 43, 164.
15. Schmelling-Sandhage, C. S., R. E. Hill, Jr. (2004): Regulation of autogenous biologicals in the United States. In: *Consideration of alternative licensing procedures for vaccines for minor species, minor indications and autogenous/autologous products* (C. Jungbäck, ed.), *Dev. Biol. Karger, Basel*, 117, 9-13.
16. Sheldon, M. (2006) personal website: <http://www.rvc.ac.uk/AboutUs/Staff/sheldon/ResearchInterests/Areas/EquineUterineImmunity.cfm>
17. Smith, J. A. (2004): Autogenous vaccines: Current use patterns and end user's needs in the integrated broiler industry. In: *Consideration of alternative licensing procedures for vaccines for minor species, minor indications and autogenous/autologous products* (C. Jungbäck, ed.), *Dev. Biol. Karger Verlag, Basel*, 117, 63-67.
18. Weiss, H.-E. (1995): Therapy of conjunctivitis by autovaccines. *Abstracts of the XXVth Congr. World Vet. Assoc. 3<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> September 1995. Yokohama.* 221.
19. Weiss, H.-E., F. Bertl, K. Gessler (1998): Heilerfolge durch therapeutischen Einsatz von *Pseudomonas-aeruginosa*-Autovakzinen in der HNO-Infektionskasuistik der Kleintierpraxis. Eine Alternative auch für den Menschen? *Tierärztl. Umschau* 53, 38-43.

## Anschriften der Autoren:

Dr. Susanne Hartmann und Dr. H.-E. Weiss, (weiss@autovaccine.de), Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Karlsruhe, Außenstelle Heidelberg, Czernyring 22 A-B, 69115 Heidelberg;

Priv. Doz. Dr. Oliver Nolte, Storchenweg 1, 69226 Nußloch (www.autovaccine.de);

Dr. Sabine Brachnies, Staatliches Tierärztliches Untersuchungsamt Aulendorf – Diagnostikzentrum, Löwenbreitestr. 18 - 20, 88326 Aulendorf;

Dr. Thomas Pfefferle, Praxis, Mühlgässle 50, 88512 Mengen (www.pfefferle-mengen.de).

## Tiere können kausal denken

Einem internationalen Wissenschaftsteam ist es gelungen zu beweisen, dass nicht nur Menschen, sondern auch Tiere über die Fähigkeit zu kausalem Denken verfügen. So sind Ratten in der Lage, nach passiver Beobachtung aufeinander folgender Ereignisse korrekte Vorhersagen über die Folgen eigener Handlungen zu treffen, auch wenn sie diese nie zuvor ausprobieren konnten.

Der Psychologe Aaron Blaisdell und sein Team von der University of California in Los Angeles und Michael Waldmann von der Universität Göttingen konnten erstmals nachweisen, dass das Verstehen kausaler Zusammenhänge nicht nur eine Kompetenz ist, über die nur der Mensch verfügt. »Bislang ging die Wissenschaft davon aus, dass Tiere erlebte Abfolgen lediglich dazu nutzen, um Assoziationen zwischen Ereignissen und deren Auswirkungen zu bilden. Die experimentellen Studien hätten gezeigt, dass diese These nicht mehr haltbar sei.«

Zu den fundamentalen Fähigkeiten von Tier und Mensch gehört es, künftige Ereignisse vorherzusagen. Experimente in der Vergangenheit haben gezeigt, dass Hunde in der Lage sind, assoziative Beziehungen – wie z. B. zwischen Tönen und Futter – für Vorhersagen zu nutzen. Nun wollten die Forscher allerdings feststellen, ob Tiere auch ein tieferes Verständnis von Kausalität besitzen. »Wir sind in unseren Untersuchungen davon ausgegangen, dass Assoziationen häufig irreführend sind und nur gelegentlich die Kausalität der Welt widerspiegeln. So können Barometer auch dazu genutzt werden, um Wettervorhersagen zu treffen, ohne dass diese technischen Geräte jedoch Ursache der Wetterentwicklung sind. Manipulationen des Barometers haben keinen Einfluss auf das Wetter.

Diese Unterscheidung zwischen kausa-

len und statistischen Beziehungen ist wesentlich für ein Verständnis von Kausalität«, so Waldmann. Den Wissenschaftlern ist es darum gegangen, herauszufinden, ob auch Ratten zwischen solchen Zusammenhängen unterscheiden können. In einem ersten Experiment beobachteten Ratten in einer Lernphase, dass ein Lichtreiz regelmäßig von einem Ton als auch von Futter gefolgt war. Das Licht war also gemeinsame Ursache für zwei Effekte. Wurde den Ratten anschließend der Tonreiz allein dargeboten, dann erwarteten sie Futter und suchten dies an der Stelle, an der sie es zuvor erhalten hatten. »Diese Lernleistung deutet jedoch noch nicht zwingend auf kausales Denken, sie könnte auch Ausdruck assoziativen Lernens sein.«

Um die Unterscheidung zwischen Assoziationen und Kausalität zu überprüfen, setzten die Wissenschaftler einen zweiten Test ein, indem den Tieren ein Hebel in den Käfig gelegt wurde, den sie noch nie vorher gesehen hatten. Wenn der Hebel aus Neugier betätigt wurde, kam ein Tonsignal. »Assoziationstheorien würden nun vorhersagen, dass die Tiere erneut nach Futter suchen sollten, weil der Ton in der Lernphase mit Futter assoziiert war«, so Waldmann. Die Ratten verhielten sich aber anders. »Die Tiere schlossen korrekt, dass sie selbst die Ursache des Tonreizes waren und nicht das Licht. Deshalb erwarteten sie auch kein Futter.« Ein zweites Experiment bestärkte die Vermutungen der Wissenschaftler. In dieser Testkonstellation lernten die Ratten, dass in einer kausalen Kette der Ton das Licht vorhersagte und dem Licht anschließend das Futter folgte. Daraufhin erwarteten die Tiere eine Futterportion unabhängig davon, ob sie den Ton einfach passiv hörten oder ihn durch Hebeldruck selbst erzeugten.