

Vergleichende Untersuchung zweier unterschiedlicher Entnahmetechniken für Endometriumbiopsien bei Stuten



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

CLAUDIA HECKER

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2004

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2004

© 2004 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

Aus der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie
der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: PD Dr. R. Hospes

**Vergleichende Untersuchung zweier
unterschiedlicher Entnahmetechniken
für Endometriumbiopsien bei Stuten**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Claudia Hecker

Tierärztin aus Gießen
Gießen 2004

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

1. Berichterstatter: PD Dr. R. Hospes

2. Berichterstatter: Prof. Dr. L.-F. Litzke

Tag der mündlichen Prüfung: 13. September 2004

Meiner Mutter
(in memoriam)
und meinem Vater

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	2
2.1	Endometrium der Stute	2
2.1.1	Physiologie	2
2.1.2	Pathologie	6
2.1.2.1	Endometritis	6
2.1.2.2	Endometrose	16
2.1.2.3	Lymphlakunen	19
2.1.2.4	Angiopathien	21
2.1.2.5	Fehldifferenzierung.....	23
2.2	Endometriumbiopsie.....	25
2.2.1	Entnahmetechniken.....	25
2.2.2	Aussagekraft	29
3	MATERIAL UND METHODEN.....	39
3.1	Probenherkunft.....	39
3.1.1	Exenterierte Uteri / in vitro Untersuchung.....	39
3.1.1	Stuten / in vivo Untersuchung	39
3.2	Probenentnahme.....	41
3.2.1	Probenentnahme für die bakteriologische Untersuchung.....	41
3.2.2	Probenentnahme für die mykologische Untersuchung.....	41
3.2.3	Probenentnahme für die zytologische Untersuchung	41
3.2.4	Probenentnahme für die histologische Untersuchung	42
3.3	Probenaufbereitung.....	42
3.3.1	Probenaufbereitung für die bakteriologische Untersuchung.....	42
3.3.2	Probenaufbereitung für die mykologische Untersuchung	43
3.3.3	Probenaufbereitung für die zytologische Untersuchung	43
3.3.4	Probenaufbereitung für die histologische Untersuchung	43
3.4	Auswertung	44
3.4.1	Auswertung der bakteriologischen Untersuchung	44

3.4.2	Auswertung der mykologischen Untersuchung	44
3.4.3	Auswertung der zytologischen Untersuchung	45
3.4.4	Auswertung der histologischen Untersuchung	45
3.5	Statistik.....	45
4	ERGEBNISSE.....	47
4.1	Ergebnisse der Voruntersuchung (exentrierte Uteri)	47
4.1.1	Bakteriologische und mykologische Untersuchung der Uterustupferproben	47
4.1.2	Zytologische Befunde des Uterusabstriches	48
4.1.3	Makroskopische Beurteilung des Endometriums	48
4.1.4	Histopathologische Beurteilung der Biopate.....	49
4.1.4.1	Konventionell entnommene Biopate.....	49
4.1.4.2	Unter Sichtkontrolle entnommene Biopate	50
4.1.5	Zusammenhang zwischen den Resultaten einzelner Untersuchungsverfahren und lokalen Veränderungen des Endometriums	51
4.1.5.1	Mikrobiologische Untersuchung	51
4.1.5.2	Zytologische Untersuchung	53
4.1.5.3	Histopathologische Untersuchung.....	55
4.1.5.4	Vergleich der zwei unterschiedlichen Entnahmetechniken.....	57
4.2	Ergebnisse aus der Hauptuntersuchung (Feldstudie)	60
4.2.1	Vorbericht der Stuten	60
4.2.2	Bakteriologische und mykologische Untersuchung der Uterustupferproben	60
4.2.3	Zytologische Befunde des Uterusabstriches	61
4.2.4	Endoskopische Beurteilung des Endometriums	62
4.2.5	Histopathologische Beurteilung der Biopate.....	65
4.2.5.1	Konventionell entnommene Biopate.....	65
4.2.5.2	Unter Sichtkontrolle entnommene Biopate	65
4.2.6	Zusammenhang von Vorbericht und Befunden der Stuten.....	66

4.2.7	Zusammenhang zwischen den Resultaten einzelner Untersuchungsverfahren und lokalen Veränderungen des Endometriums	69
4.2.7.1	Mikrobiologische Untersuchung	69
4.2.7.2	Zytologische Untersuchung	70
4.2.7.3	Histopathologische Untersuchung.....	72
4.2.7.4	Vergleich der zwei unterschiedlichen Entnahmetechniken.....	74
5	DISKUSSION.....	77
5.1	Methodenvergleich	77
5.2	Zusätzliche Untersuchungsergebnisse.....	83
5.2.1	Vorbericht der Stuten	83
5.2.2	Mikrobiologische Untersuchung	84
5.2.3	Zytologische Untersuchung	84
5.2.4	Darstellung und Bewertung der mikrobiologischen und zytologischen Untersuchungsergebnisse in Beziehung zu den Ergebnissen der endoskopischen Untersuchung	85
5.3	Abschließende Betrachtung und Fazit für die Praxis.....	86
6	ZUSAMMENFASSUNG	88
7	SUMMARY.....	90
8	LITERATURVERZEICHNIS	92

Im Text verwendete Abkürzungen

a	=	Jahre
Abb.	=	Abbildung
°C	=	Grad Celsius
et al.	=	et alii
MU	=	mikrobiologische Untersuchung
n	=	Probenzahl
s	=	Standardabweichung
Tab.	=	Tabelle
\bar{x}	=	Arithmetisches Mittel
ZU	=	zytologische Untersuchung

1 EINLEITUNG

Die Untersuchung auf Zuchttauglichkeit bei Stuten hat in den letzten zwei Jahrzehnten einige verbessernde Änderungen erfahren. Während früher die bioptische Untersuchung des Endometriums nur auf Sonderfälle beschränkt war, so stellt sie heute, insbesondere bei Stuten mit mehrjährigem Sterilitätsbericht, eine mehr und mehr eingeführte Standardmethode dar.

Bisherige Untersuchungen beziehen sich meist auf „blind“ entnommene Biopsien, seltener auf hysteroskopisch entnommene. Unter Praxisbedingungen wird zudem häufig nur eine Biopsie aus dem Corpus uteri beziehungsweise dem corpusnahen Bereich genommen.

Dank endoskopischer Techniken konnten in jüngster Zeit Hinweise dafür gefunden werden, daß sich pathologische Veränderungen des Endometriums bei der Stute in einer Anzahl der Fälle als ein lokal begrenztes Geschehen darstellen (Hospes und Kallenbach 1998). Diese Areale werden bei einer „blind“ entnommenen Biopsie nicht immer und zwangsläufig erfaßt.

Ziel dieser Arbeit ist es zum einen, auf mögliche lokale Veränderungen des Endometriums aufmerksam zu machen und zum anderen, den routinemäßigen Einsatz einer Endoskopie mit Biopsieentnahme zumindest bei der gynäkologischen Untersuchung von Problemstuten besser zu etablieren. Grundlage dieser Empfehlung stellt dabei die Überlegung dar, daß durch die Entnahme einer Biopsie ohne Endoskopie möglicherweise wichtige Informationen über den Zustand des Endometriums bei der Diagnose und Prognose dann unberücksichtigt bleiben, wenn lokale Veränderungen vorliegen. Es soll daher überprüft werden, ob eine unter Sichtkontrolle gezielt entnommene Biopsie des Endometriums bei der Stute gegenüber einer „blind“ gewonnenen Probe eine höhere Aussagekraft hinsichtlich der Existenz und des Schweregrades pathologischer Veränderungen besitzt.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Endometrium der Stute

2.1.1 Physiologie

Das Endometrium der Stute besteht aus zwei Schichten; dem luminalen Epithel und der Lamina propria. Das luminale Epithel besitzt einschichtige, hochprismatische Zellen, die auf einer Basalmembran liegen und in ihrer Höhe innerhalb des Zyklus variieren (Kenney 1978). Während das luminale Epithel im physiologischen Anöstrus kuboidal bis flach ist (Schoon et al. 1992), nimmt seine Höhe im Proöstrus und Östrus (zylindrisch und pseudogeschichtet) zu (Ricketts 1975b, Schoon et al. 1992), erreicht im Postöstrus sein Maximum, um dann im Interöstrus wieder kontinuierlich abzunehmen (Schoon et al. 1992). Die Zellen des Epithels, welche zur Sekretion befähigt sind, tragen zeitweise oberflächliche Kinozilien und werden dann als Flimmerzellen bezeichnet (Liebich 1993). Nach Kenney (1978) tragen weniger als die Hälfte der Zellen Kinozilien.

Unterhalb des Epithels befindet sich die Lamina propria, auch Stroma endometrialis genannt. Sie ist aus spinozellulärem Bindegewebe aufgebaut, das aus stoffwechselaktiven, in einem lockeren Raumgitter angeordneten Stromazellen besteht. Darin befinden sich viele tubulär verzweigte Uterindrüsen und Gefäße. Die Uterindrüsen verändern ihre Gestalt während des Zyklus. Im Proöstrus und Östrus sind sie unter Einfluß der Östrogene gestreckt und die Drüsenlumina verengt (Proliferationsphase). Durch Gestagene in der Corpus luteum-Phase verkürzen und schlängeln sie sich; die Drüsenlumina sind erweitert und mit Sekret gefüllt (Sekretionsphase). Die Wand der Drüsen ist mit einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel ausgekleidet. Von den Epithelzellen wird mukoides Sekret abgegeben (Liebich 1993). Auch hier gibt es

Kinozilien, die die Aufgabe besitzen, das Sekret der Drüsen in Richtung des Uteruslumens zu transportieren (Ferreira-Dias et al. 1999). Causey et al. (2000) sprechen von einem mukoziliaren Apparat im Endometrium der Stute und verstehen darunter gewimperte und Mukus produzierende Zellen, die unerwünschte Bakterien und abgestorbene Entzündungszellen im mukoiden Sekret binden und mit Hilfe der Kinozilien durch die Zervix aus dem Uterus transportieren. Während der Zuchtsaison gibt es im Endometrium der Stute mehr Kinozilien tragende Zellen als während der Übergangszeit und es wird auch mehr mukoides Sekret produziert (Causey et al. 2000).

Bei der Lamina propria wird aufgrund der unterschiedlichen Dichte der Stromazellen zwischen dem Stratum compactum und dem Stratum spongiosum unterschieden. Das Stratum compactum befindet sich unmittelbar unter dem Epithel und hat eine Dicke von 0,75 bis zu einem Millimeter. Es handelt sich um eine zeldichte Schicht von Stromazellen, in der sich die unverzweigten Ausführungsgänge der Uterindrüsen und unterhalb der Basalmembran zahlreiche Kapillaren befinden. Der epithelferne, zellärmere Teil der Lamina propria ist das Stratum spongiosum, dessen Name sich von dem schwammartigen Aussehen dieser Schicht im mikroskopischen Bild ableitet. Es besteht aus lockerem Bindegewebe, in dem die Endstücke der verzweigten Uterindrüsen, Kapillaren, Arteriolen, Venolen, Lymphgefäße und kleinere Arterien eingebettet sind. Die verzweigten Uterindrüsen besitzen zehn oder mehr primäre Äste und wenige sekundäre. Lücken in dieser schwammartigen Schicht sind meist mit Gewebeflüssigkeit gefüllt (Kenney 1978; Abb. 1).

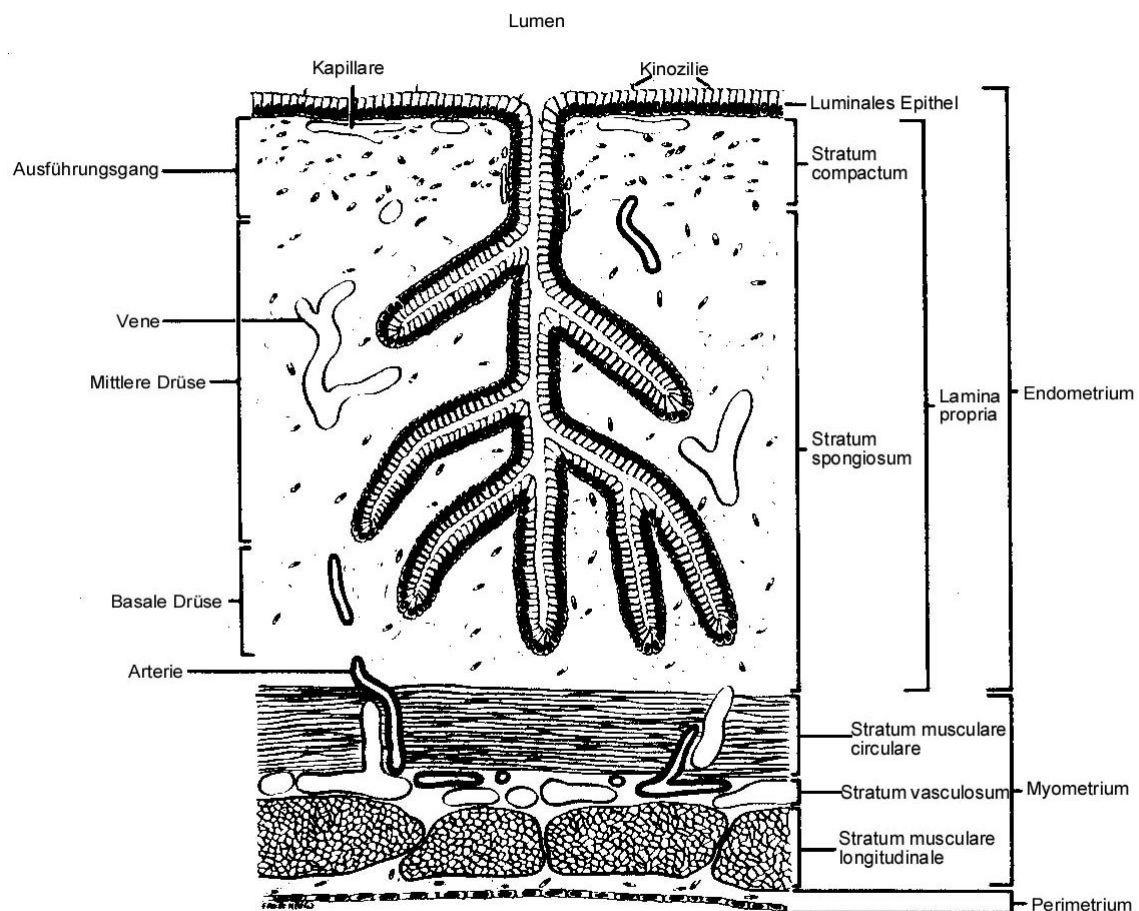


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Endometriums (aus Kenney 1978)

Ob Stromazellen extrazelluläres Kollagen produzieren, läßt sich durch lichtmikroskopische Untersuchungen nicht genau klären. Sowohl Kenney (1978) als auch Kähn (1993) berichten, daß Stromazellen physiologischerweise kein extrazelluläres Kollagen bilden. Neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, daß kollagene Fasern (Evans et al. 1998, Ferreira-Dias et al. 1999, Grüninger et al. 1998) und Fibroblasten (Evans et al. 1998, Grüninger et al. 1998) im Stroma (periglandulär beziehungsweise

perivaskulär) auch im normalen Endometrium vorkommen, welche sich in der lichtmikroskopischen Untersuchung nicht darstellen.

Sekretorische, nicht-ziliare Epithelzellen des Uteruslumens und der oberflächlichen Drüsen produzieren nach neuesten Erkenntnissen Oxytocin und speichern es in Sekretbläschen. Die Nachweisrate von Oxytocin ist im Östrus höher als im Diöstrus, am stärksten jedoch am 14. Tag der Trächtigkeit (Bae und Watson 2003).

Die Oberfläche des Endometriums beinhaltet sowohl im Corpus uteri als auch in den Hörnern im Normalfall 12 bis 15 Schleimhaut-Längsfalten, die im Kern aus weichem, drüsenfreien Bindegewebe bestehen, das von der Lamina propria überzogen wird. Das Lumen des Uterus bildet einen kapillaren Spalt, in dem sich ausgewanderte Zellen und anderes Material aus dem Gewebe befinden können (Kenney 1978). Diese Schleimhautlängsfalten variieren in ihrer Größe während des Zyklus (Kenney und Ganjam 1975). Vor der Ovulation ödematisiert das Gewebe unter Östrogeneinfluß durch Aufnahme von Interzellularflüssigkeit, so daß die Schleimhaut insgesamt an Dicke zunimmt (Liebich 1993).

In der Endometriumzytologie werden im Östrus proportional mehr einzelne Epithelzellen und im Diöstrus proportional mehr Epithelzellen in Zellverbänden beobachtet (Reiswig et al. 1993).

Das Endometrium liegt ohne Submukosa der Muskelschicht (Myometrium) auf. Dem Myometrium schließt sich das Perimetrium an, welches den vom Mesometrium ausgehenden Bauchfellüberzug des Uterus darstellt (Schummer und Vollmerhaus 1987).

2.1.2 Pathologie

2.1.2.1 Endometritis

Die Entzündung des Endometriums – die Endometritis – ist die häufigste Erkrankung des Genitaltraktes bei der Stute. Es wird zunächst zwischen einer akuten und chronischen Form unterschieden, dann erfolgt die klassische Einteilung nach der Art des Sekretes in (Bostedt et al. 1997):

- ↳ Endometritis catarrhalis
- ↳ Endometritis mucopurulenta
- ↳ Endometritis purulenta
- ↳ Endometritis sicca

Eine weitere Einteilung der Endometritiden kann nach dem Zeitpunkt des Auftretens innerhalb des Reproduktionszyklus erfolgen (Bostedt et al. 1997):

- ↳ Endometritis juvenilis
- ↳ Endometritis bei Maidenstuten
- ↳ Endometritis post cohabitationem
- ↳ Endometritis puerperalis
- ↳ Endometritis bei güsten Stuten
- ↳ Endometritis in Verbindung mit anderen gynäkologischen Störungen (Begleitendometritis)

Allgemein gültig wird das Endometritisgeschehen bei der Stute von Schoon und Schoon (1995) definiert:

„Als Endometritis werden alle entzündlichen Prozesse bezeichnet, die hinsichtlich Qualität und Quantität über die physiologischen zyklischen

Clearanceprozesse des Endometriums hinausgehen, unabhängig von ihrer Ätiologie“.

Die verschiedenen Formen der Endometritis sind hinsichtlich Diagnose- und Prognosestellung sehr different. Bei einer akuten katarrhalischen Entzündung ist eine sichere klinische Diagnose unmittelbar möglich. Bei einer subakuten-chronischen Entzündung hingegen besteht keine Korrelation zwischen klinischem Befund sowie Grad und Ausdehnung oftmals tiefgreifender endometrialer Läsionen; hier kann nur die Biopsie Aufklärung bringen. Eine häufige Ursache für Fertilitätsstörungen und der Hauptbefund bei etwa 15% der güsten Zuchtstuten stellt die Endometritis sicca dar. Es handelt sich hier um eine chronische und nicht-eitrige Entzündung, die klinisch-gynäkologisch nicht erfaßbar ist und somit ebenfalls nur durch die Biopsie erkannt werden kann (Schoon und Schoon 1995). Diese Endometritisform ist nach Schoon et al. (1997) partiell reversibel, so daß die Diagnosestellung durch die Biopsie den entscheidenden Hinweis für die Therapie liefert. Eine mögliche Therapieform für die Endometritis sicca stellt die „Plasmatherapie“ dar, bei der der Stute über mehrere Tage Eigenplasma intrauterin verabreicht wird und somit eine nichtspezifische Stimulation des Endometriums erfolgt. Dabei wird der chronische Prozeß in eine akute entzündliche Situation umgewandelt, so daß vermehrt Leukozyten in den Uterus wandern und eine „Selbstheilung“ stattfinden kann (Breitkopf und Herfen 1995, Bostedt et al. 1997).

Nach Bracher et al. (1992) kann die Endometritis in Zusammenhang mit einer mikrobiellen Infektion auftreten oder nicht-infektiöser Natur sein. Bedenkliche Keimarten (Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere 2000) sind:

- ↳ β -hämolisierende Streptokokken
- ↳ *Escherichia coli variatio haemolytica*
- ↳ *Klebsiella spp.*
- ↳ *Pseudomonas aeruginosa*
- ↳ *Staphylococcus aureus*
- ↳ Sproßpilze (Hefen)

Die drei erst genannten sind die Keime, die am häufigsten Anlaß zur therapeutischen Intervention geben (Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere 2000). Es besteht keine einheitliche Meinung über die Bedeutung der einzelnen Keimarten im Rahmen des Endometritisgeschehens bei der Stute. Nach Reiswig et al. (1993) sind die ersten vier sowie *Proteus spp.* häufige Endometritiserreger, während Waelchli et al. (1988) die drei ersten und Hefen als pathogen bezeichnen. Die meisten Autoren stellen heraus, daß β -hämolisierende Streptokokken (nach Allen und Pycock (1989) vor allem *Streptococcus zooepidemicus*) die am häufigsten isolierten Keime bei der akuten Endometritis der Stute sind (Allen und Pycock 1989, Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere 2000).

Als bedingt pathogen gelten (Asbury 1986):

- ↳ *Arcanobacterium spp.* (ehemals *Corynebacterium spp.*)
- ↳ *Proteus spp.*
- ↳ *Staphylococcus spp.*

Bedingt pathogene Keime können unter bestimmten Voraussetzungen (verminderte Resistenz, massive Besiedlung, erhöhte Virulenz) zu einer Genitalinfektion führen. Bei einer Beurteilung des Tupferprobenergebnisses sind die klinischen Symptome, die Keimart, die Intensität der Besiedlung und das Vorliegen der Keime in Rein- oder Mischkultur wichtig (Leidl et al. 1976). Reinkulturen sind in ihrer Fähigkeit zu schädigen, höher anzusiedeln als Mischkulturen (Tillmann et al. 1982).

Kritisch zu sehen ist die Ansicht verschiedener Autoren bezüglich des Vorkommens apathogener Keimarten im Stutenuterus, da die klinischen Symptome, die Ergebnisse der gynäkologischen Untersuchung sowie die Befallstärke und das eventuelle Vorliegen einer Reinkultur in die

Pathogenitätsbeurteilung der Keime mit einbezogen werden sollten. Als apathogen werden in der Literatur angesehen:

- ↳ α -hämolisierende Streptokokken (Asbury 1986, Waelchli et al. 1993)
- ↳ *Enterobacter spp.* (Asbury 1986, Waelchli et al. 1993)
- ↳ *Staphylococcus epidermidis* (Asbury 1986)
- ↳ *Staphylococcus intermedius* (Waelchli et al. 1993)
- ↳ coliforme Keime (Waelchli et al. 1993)
- ↳ *Neisseria spp.* (Waelchli et al. 1993)

Nach einer Antibiotikatherapie kann es zu Sekundärinfektionen mit folgenden Keimen kommen (Sonnenschein et al. 1978, Asbury 1982, Asbury 1986):

- ↳ Hefen (z.B. *Candida*)
- ↳ Pilze (z.B. *Aspergillus*)

Andere Infektionserreger wie Viren, Mycoplasmen und Protozoen sind als Endometritisserreger noch nicht nachgewiesen worden (Asbury 1982). Szeredi et al. (2003) schließen Chlamydien, Mycoplasmen und Ureaplasmen als infektiöses Agens der Endometritis der Stute aus.

Prädisponierend für die Entstehung einer Endometritis sind:

- ↳ Urinansammlungen (Tillmann 1973, Asbury 1986)
- ↳ Pneumovagina (Tillmann 1973, Tillmann et al. 1982, Asbury 1986, Szeredi et al. 2003)
- ↳ Behandlungen mit irritierenden Medikamenten (Asbury 1986)
- ↳ Schlechter Labien-/ Hymenalringschluß (Tillmann 1973, Tillmann et al. 1982, Herfen und Bostedt 1998, Szeredi et al. 2003)

In diesen Fällen werden häufig keine Bakterien in der Tupferprobe nachgewiesen. Dies kann nach Kenney (1978) jedoch auch durch eine bakteriologische Selbstheilung des Endometriums von statten gegangen sein. Asbury (1986) gibt als weitere Gründe für ein negatives bakteriologisches Ergebnis bei einer Endometritis die Chronizität, eine geringe Anzahl von Bakterien und ungeeignete Entnahmetechniken an. Es ist also nicht ratsam, eine Endometritis aufgrund eines negativen bakteriologischen Ergebnisses völlig auszuschließen, da trotzdem histologisch (Witherspoon et al. 1972) beziehungsweise zytologisch (Frerking et al. 1993) eine Entzündung vorliegen kann.

Disponierend für eine Endometritis durch eine Verminderung endometrialer Clearancemechanismen wirken sich höheres Lebensalter (Frerking et al. 1993, Schoon und Schoon 1995), wiederholte Abfohlungen, anatomische Alterationen und herabgesetzte Immunreaktionen aus (Schoon und Schoon 1995). Als anatomische Alterationen sind Veränderungen des Labien-, Hymenalring- oder Cervixschlusses zu nennen, die zu einer stärkeren Irritation und Kontamination von außen führen (Tillmann et al. 1982, Asbury 1986). Der Hymenalring stellt hierbei die wichtigste mikrobiologische Barriere hinsichtlich der Keimquantität dar, während die Zervix für die selektive Elimination der fakultativ pathogenen Mikroorganismen verantwortlich ist (Huchzermeyer 2003). Die Alterationen kommen durch zunehmendes Alter, schlechten Ernährungszustand und wiederholte Abfohlungen zustande (Asbury 1982). Doch selbst bei Maidenstuten fallen zum Teil Keimnachweise positiv aus (Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere 2000). Die Verschlussinsuffizienzen können in der Rosse unter Östrogeneinfluß verstärkt werden und zu einer mit dem Östrus vergesellschafteten periodischen Pneumovagina führen. Für den Besitzer wird ein mangelhafter Vulva- beziehungsweise Hymenalringschluß durch das Vorliegen vaginaler „Blubbergeräusche“ deutlich. Dies ist eine Indikation zur Durchführung einer Vulva- und Vestibulumplastik (Heilkenbrinker et al. 1995). Die Korrektur des Vulvaschlusses sollte immer in Verbindung mit einer Straffung des Hymenalrings erfolgen. Dies wird in einer Modifikation der

klassischen Operation nach Caslick erreicht, in der das Vestibulardach ohne Gewebeverlust abgesenkt wird. Dadurch bleibt bei 75% der operierten Stuten unter der Geburt das Perineum intakt. Gleichzeitig wird der Vaginalboden angehoben und damit einer Urovagina entgegengewirkt (Herfen und Bostedt 1998). Die Operation sollte bereits im Herbst stattfinden, damit die Konzeptionsfähigkeit durch Regenerationsvorgänge bis in das Frühjahr wiederhergestellt ist. Eine Kontraindikation jedoch stellen junge Stuten mit erblicher Disposition dar, da solche Stuten in der Zucht eine Kontraselektion gegen die Fruchtbarkeit wären (Heilkenbrinker et al. 1995).

Besonders anfällig ist der Progesteron-dominierte Uterus während des Diöstrus oder der Gravidität, da er zu dieser Zeit nur eingeschränkt dazu in der Lage ist, mikrobielle Kontaminationen zu eliminieren. Dem Östrogen-dominierten Uterus während des Östrus gelingt dies wesentlich besser (Brook 1984, Allen und Bracher 1992, Waelchli et al. 1993, Katila 1996). Uterustupferproben sollten während der Rosse genommen werden, da einerseits, wie bereits erwähnt, die bakterio-statische Aktivität erhöht ist („Selbstreinigung“ des Uterus) und andererseits eine vermehrte uterine Sekretion vorliegt, die den Nachweis von Bakterien erleichtert (Brook 1984). Im entzündeten Endometrium ist die Mukusproduktion ebenfalls erhöht (Causey et al. 2000).

Die bei der bakteriologischen Untersuchung ermittelten Keime werden in der Zytologie bezüglich ihrer Infektiosität beurteilt. Dadurch können latente, symptomarme Genitalinfektionen durch unspezifische, fakultativ pathogene opportunistische Erreger diagnostiziert werden. Da die Epithelien der Genitalschleimhaut einer ständigen Abschilferung unterliegen, sind bei der Zytologie physiologischerweise Zellen des Uterus (Epithelzellen, Zellen der Uterindrüsen, Stromazellen) zu finden (Tillmann und Meinecke 1980).

Im Zusammenhang mit einer Entzündung des Endometriums können folgende Zellen nachweisbar sein (Kenney 1978, Tillmann und Meinecke 1980, Schoon et al. 1992):

- ↪ Neutrophile Granulozyten
- ↪ Lymphozyten
- ↪ Plasmazellen
- ↪ Makrophagen
- ↪ Eosinophile Granulozyten
- ↪ Mastzellen
- ↪ Siderophagen (Kenney und Doig 1986, Schoon et al. 1992)
- ↪ Erythrozyten (Tillmann und Meinecke 1980)
- ↪ Erreger (Tillmann und Meinecke 1980)

Die akute Entzündung läßt sich von der chronischen Entzündung unter anderem durch die vorherrschende Zellpopulation unterscheiden. Bei der akuten Entzündung werden hauptsächlich neutrophile Granulozyten nachgewiesen, während bei der chronischen Entzündung die Lymphozyten dominieren (Kenney 1978). Die Zellen des Uterussekretes bei Stuten mit einer akuten Endometritis sind zu 80% neutrophile Granulozyten, die meisten restlichen Zellen sind Lymphozyten und Epithelzellen (Alghamdi et al. 2001). Nach Zerbe et al. (2003) sind mehr als 95% der uterinen Leukozyten neutrophile Granulozyten mit einer hohen Lebensfähigkeit. Neutrophile Granulozyten sind normalerweise bei gesunden Stuten, mit Ausnahme des ersten Östrus post partum, zytologisch nicht vorhanden (Knudsen 1964, Saltiel et al. 1987). Eine Zytologie wird als positiv bewertet, wenn polymorphkernige Leukozyten unabhängig von ihrer Zahl nachgewiesen werden (Knudsen 1964, Reinemund 1988, Frerking et al. 1993). Zytologisch positive Stuten sind in ihren Trächtigaussichten mit etwa 30% deutlich reduziert (Frerking et al. 1993). Plasmazellen sind als eine Reaktion auf Antigene zu werten (Kenney 1978), wobei IgG- und IgA-Plasmazellen im Uterus der Stute dominieren

(Aupperle 1997), während Makrophagen auf fremdes Material, wie beispielsweise schlecht absorbierte und irritierende Medikamente, hinweisen (Kenney 1978). Makrophagen lassen sich in einer größeren Dichte im Stratum spongiosum vor allem periglandulär finden (Summerfield und Watson 1998). Auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion deutet die Anwesenheit eosinophiler Granulozyten hin (Kenney 1978). Nach Schoon et al. (1992) ist über Vorkommen und Bedeutung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten wenig bekannt. Sie kommen zeitweise in geringer Menge im physiologischen Zyklus vor. In größerer Anzahl werden sie bei Pilzinfektionen (Hurtgen und Cummings 1982) und allergisch-hyperergischen Reaktionen beobachtet (Schoon et al. 1992). Siderophagen sind Makrophagen, die Blut phagozytieren und das Hämoglobin in Hämosiderin umwandeln (Kenney und Doig 1986). Nach einer Geburt oder einem Abort sind Siderophagen regelmäßig bis zu einem Monat nachweisbar (Schoon et al. 1992).

Nach Schoon et al. (1992) lassen sich Entzündungen anhand folgender Parameter charakterisieren:

- ↳ Zelltyp
- ↳ Lokalisation (Stratum compactum und spongiosum, perivaskulär, periglandulär, intraepithelial, intraluminal)
- ↳ Verteilung (uniform/fokal, diffus/follikulär aggregiert)
- ↳ Grad (gering-, mittel-, hochgradig)

„Margination“ (Umrandung) ist ein Phänomen, bei dem polymorphkernige Leukozyten sich an das Endothel von Kapillaren, Venulen und Venen binden. Dies tritt im Östrus und bei Entzündungen auf, wobei es im Östrus nur eine Margination ohne Migration gibt, während die polymorphkernigen Leukozyten bei der Entzündung nicht nur die Gefäße umranden, sondern auch durch das Stroma wandern (Kenney und Doig 1986).

Die Antwort des Uterus auf bakterielle Kontamination ist nicht nur zellulär (vor allem neutrophile Granulozyten), sondern auch nicht-zellulär und somit humoral (Asbury 1982, Allen und Pycock 1989). Bei der humoralen Antwort handelt es sich um Immunglobulin-Sekretionen des Uterus (Asbury 1982, Allen und Pycock 1989), Oponine und andere sekretorische Produkte (Allen und Pycock 1989). In den Epithelzellen der Drüsen sind mehr Immunglobulin A und M, im Interstitium mehr Immunglobulin G vorhanden, wobei insgesamt Immunglobulin A die häufigste Immunglobulin-Form darstellt (Waelchli und Winder 1991).

Bei einer Endometritis sind nicht unbedingt Bakterien nachweisbar und umgekehrt muß es beim Vorhandensein von Bakterien nicht zwangsläufig zu einer Entzündung kommen (Tillmann und Meinecke 1980, Tillmann et al. 1982, Waelchli et al. 1988). Im Sperma ist eine große Anzahl von Bakterien vorhanden (Asbury 1982), so daß nach jedem Deckakt oder der instrumentellen Besamung kurz andauernde geringgradige eitrig-sekretorische Entzündungen auftreten können (Büchi et al. 1991, Katila 1996, Schoon et al. 1997). Büchi et al. (1991) halten die postkoitale Endometritis für ein physiologisches Phänomen, das den Zweck hat, Fremdmaterial aus dem Uterus zu eliminieren. Etwa 15% der Stuten entwickeln nach der Bedeckung eine persistente Endometritis (Rigby et al. 2001). Bei „normalen“ Stuten („resistent mares“) verschwindet die Entzündung innerhalb von zwei bis drei Tagen. Bei Endometritis-empfindlichen Stuten („susceptible mares“) hingegen sind die uterinen Clearancemechanismen gestört, und die Endometritis bleibt länger bestehen (Schoon et al. 1997). Das macht sich auch am Influx der neutrophilen Granulozyten bemerkbar, der bei normalen Stuten eine Stunde post cohabitationem beginnt, seinen Höhepunkt zwischen der sechsten und zwölften Stunde hat und bis zur 48. Stunde abflacht. Die empfindlichen Stuten zeigen eine persistente Infektion, die durch einen höheren Level an neutrophilen Granulozyten über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet ist (Katila 1996). Nach Asbury (1986) ist ein Defekt in der Oponisierung der Bakterien für die uneffektive Phagozytose bei diesen Stuten verantwortlich. Eventuell sind auch Funktionsdefekte der neutrophilen Granulozyten und/oder der Immunglobulin-produzierenden Zellen ver-

antwortlich für die Bakterienpersistenz (Waelchli und Winder 1991). Allen und Pycock (1989) gehen nicht von einem immunologischen Defekt im Uterus aus, sondern davon, daß andere Faktoren, die die Produktion und den Abfluß der Flüssigkeit im Uterus bewirken, in der Ätiologie der „susceptible mares“ eine Rolle spielen. Die übermäßige Sekretproduktion durch Drüsenalterationen wird auch von Rasch et al. (1996) für ursächlich gehalten. Katila (1996) hingegen macht die Erweiterung der Zervix, die myometriale Aktivität und die Lymphdrainage für den Unterschied zwischen „normalen“ und „susceptible mares“ verantwortlich, wohingegen er die Faktoren Immunglobuline, Opsonine und Chemotaxis, Migration sowie Phagozytose der neutrophilen Granulozyten für unerheblich in diesem Zusammenhang hält. Seiner Meinung nach ist die mechanische Drainage der Zervix bei den „susceptible mares“ ebenso herabgesetzt wie die myometriale Aktivität (Frequenz, Dauer und Intensität) und die Effektivität der Lymphdrainage. Nach Rigby et al. (2001) weisen Stuten, die für postkoitale Endometritis empfänglich sind, eine verzögerte uterine Selbstreinigung durch eine reduzierte Kontraktionsfähigkeit des Uterus auf. Dies rührt aus einem inneren Defekt des Myometriums her, der weder alters- oder paritätsabhängig respektive rezeptorenabhängig, noch durch eine veränderte Regulation der intrazellulären Calcium-Konzentration erklärbar ist.

Die chronische Entzündung läßt sich oft weder durch bakteriologische noch durch zytologische Untersuchung feststellen und kann ausschließlich über den Weg der Biopsie diagnostiziert werden (Reiswig et al. 1993).

Einen Sonderfall stellt die Infektion mit *Taylorella equigenitalis* (früher: *Haemophilus equigenitalis*), dem Erreger der CEM (Contagious Equine Metritis), dar. Es besteht lediglich eine kurzzeitige akute Endometritis, die sich trotz Persistenz des Erregers in der Stute schnell wieder legt (Ricketts und Rossdale 1979, Katz et al. 2000). Bei der CEM handelt es sich um eine außerordentlich kontagiöse venerische Infektion, die etwa zwei Tage nach dem Deckakt durch ihre starke Symptomatik sichtbar wird (Crowhurst 1977). Die Stuten leiden an einer akuten purulenten bis mukopurulenten Endometritis,

Zervizitis und Vaginitis mit Ausfluß (Crowhurst 1977, Platt et al. 1977, Ricketts et al. 1977). Die Hengste sind oft persistent infizierte Überträger ohne klinische Symptomatik (Katz et al. 2000). Der Keim benötigt mikroaerophile Bedingungen zum Wachstum und ist vor allem im Sinus clitoridis beziehungsweise Fossa glandis lokalisiert (Tillmann et al. 1982). Zum erfolgreichen Nachweis von *Taylorella equigenitalis* ist es erforderlich, daß die Tupferproben in einem geeigneten Transportmedium und innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme zum Untersuchungslabor gelangen (Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere 2000).

2.1.2.2 Endometrose

1992 führt Kenney den Begriff „Endometrose“ statt des bisher üblichen Terminus „chronisch degenerative Endometritis“ ein. Es soll damit eine deutliche Abgrenzung degenerativer Veränderungen des Endometriums gegenüber entzündlichen Alterationen (Endometritis) geschaffen werden. Dies begründet sich nach Schoon et al. (1997) daraus, daß nur wenige Stuten neben fibrotischen Prozessen histopathologisch die Kriterien einer klassischen Endometritis aufweisen.

Schoon et al. (1997) definieren die Endometrose als „periglanduläre Fibrosen sowie zirkumskripte oder diffuse Alterationen glandulärer Epithelien innerhalb der betroffenen Areale“.

Embryonaler und fetaler Tod wird bei Stuten mit weitverbreiteter periglandulärer Fibrose beobachtet; fibrotische Veränderungen sollen die Hauptursache für embryonalen und fetalen Tod darstellen (Kenney 1978). In einer Untersuchung von Doig et al. (1981) erleiden Stuten mit schwerer Endometrose dreimal häufiger einen fetalen Tod als Stuten mit normalem Endometrium. Dies hängt damit zusammen, daß ein fibrosiertes Endometrium seine Funktion zur Aufrechterhaltung der Gravidität nur eingeschränkt ausüben kann (Schoon et al. 1992, Kähn 1993, Schoon et al. 1993a), was wiederum unter anderem daran

liegt, daß Stuten mit starker periglandulärer Fibrose in ihrer Plazenta eine sehr schwache Zottenausprägung besitzen (Kersten 2000). Als weiterer Grund für den embryonalen Tod wird die Unfähigkeit der Drüsen, das für die Ernährung des Embryos wichtige Sekret (Protein) mittels Kinozilien zum Uteruslumen zu transportieren, diskutiert. Bei Stuten mit stark geschädigtem Endometrium werden nur wenige glanduläre Epithelzellen mit Kinozilien beobachtet (Ferreira-Dias et al. 1999). Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Fibrose und der Abfohlrate (Kenney 1978, Doig et al. 1981, Leishman et al. 1982, Kenney und Doig 1986). Wenn einzelne basale Drüsen von einer periglandulären Fibrose betroffen sind, dann ist der negative Effekt der Endometrose auf die Fertilität besonders ausgeprägt (Schoon et al. 1995). Dahingegen ist eine schwere lokale Fibrose als weniger kritisch zu beurteilen als eine milde diffuse Form (Leishman et al. 1982). Jedoch ist der embryonale und fetale Tod oft ein multifaktorielles Geschehen und selten durch nur einen Faktor bedingt (Held und Rohrbach 1991).

Bei der Endometrose handelt es sich um eine altersbedingte Verschleißerscheinung des Endometriums (Schoon und Schoon 1995). Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Endometrose und dem Lebensalter der Stute (Doig et al. 1981, Ricketts und Alonso 1991b, Schoon et al. 1994, Schoon et al. 1995, Kersten 2000) unabhängig von der bisherigen Zuchtnutzung (Ricketts und Alonso 1991b, Schoon et al. 1995, Schoon et al. 1997). Nach Kersten (2000) treten als Folge einer Schweregeburt und/oder verzögerten Abganges der Nachgeburt, verglichen mit Normalgeburten, signifikant häufiger mittelgradige bis hochgradige periglanduläre Fibrosen auf. Diese periglandulären Fibrosen und eine verzögerte Redifferenzierung der glandulären Epithelien nach Schweregeburt oder verzögertem Plazentaabgang werden als wesentliche Ursache von postpartalen Fertilitätsstörungen bei diesen Stuten interpretiert (Steiger 2002).

Fibrose tritt meist um Drüsen oder in Zusammenhang mit der Basalmembran des luminalen Epithels auf (Kenney 1978). Es handelt sich dabei um

konzentrische Lagen von veränderten Fibroblasten und Ablagerung von fibrillärem Kollagen (Evans et al. 1998).

Es kann zwischen periglandulären Fibrosen und den seltenen Stromafibrosen unterschieden werden. Die periglandulären Fibrosen sind an einzelnen Drüsen oder Drüsenkomplexen festzustellen (Schoon et al. 1994). Wenn der fibrotische Prozeß die Äste einer Drüse (Drüsenkomplexe) umrandet, so kann der Eindruck eines „Nestes“ von Drüsenästen entstehen (Kenney 1978). Eine weitere Differenzierung der periglandulären Fibrosen wird durch den Grad (Anzahl der periglandulären Lagen) und die Frequenz (Anzahl der fibrotischen Herde pro lineares Feld) angegeben (Kenney und Doig 1986).

Erstes Anzeichen für Fibrose ist, daß die zufällige Anordnung der Stromazellen im Stratum compactum oder Stratum spongiosum besonders um die Drüsen herum verloren geht (Kenney und Doig 1986).

Wahrscheinlich kommt es zunächst zu einer Einengung der Drüsengänge, dann zu einer Stromafibrose und im Anschluß daran zu einer Veränderung der Drüse (Ricketts 1975b). Eine periglanduläre Fibrose behindert die Funktion der betroffenen Drüse durch eine Abgrenzung des Drüsenepithels von dem normalerweise unterliegenden kapillaren Netzwerk. Daraus resultiert zunächst eine epitheliale Hypertrophie, danach Atrophie und Pleomorphismus (Kenney 1978). Nach Causey et al. (2000) ist die Mukusproduktion des Endometriums in fibrotischen Nestern erhöht.

Fibrosierungen des Endometriums werden im Gegensatz zu Entzündungen als irreversibel angesehen (Kenney 1992, Schoon et al. 1992, Schoon et al. 1997), da sie mit den üblichen Behandlungskonzepten nicht beeinflussbar sind (Schoon et al. 1995, Schoon et al. 1997). Das Endometrium der Stute verfügt über keine zyklischen Schleimhautregenerationen, so daß solche als irreversibel eingestuft degenerativen Veränderungen zu einer bleibenden Beeinträchtigung der Uterusfunktion führen (Bracher et al. 1997).

Die Biopsie ist bei der Diagnosestellung der Endometrose das Mittel der Wahl, da sie klinisch nicht zu erfassen ist (Schoon et al. 1994, Katkiewicz et al. 1998).

2.1.2.3 Lymphlakunen

Endometriale Zysten lassen sich unterteilen in (Schoon et al. 1993b, Schoon und Schoon 1995):

- ↳ Glanduläre Zysten
- ↳ Lymphzysten
- ↳ Lymphangiektasien
- ↳ Phlebektasien

Lymphzysten und Lymphangiektasien sind unter dem Begriff „Lymphlakunen“ zusammenzufassen und stellen die Folgeerscheinung einer obliterierenden/obstruierenden Phlebosklerose mit sekundärer Beeinträchtigung der Lymphdrainage dar. Während Lymphangiektasien endothelausgekleidet sind, handelt es sich bei Lymphzysten um große, mit Lymphe gefüllte Gewebsspalten. Multiple „Lymphlakunen“ zeigen systemische vaskulär vermittelte Perfusionsstörungen des Endometriums an und sind prognostisch relevant. Glanduläre Zysten treten meist in Zusammenhang mit einer Endometrose auf (Schoon et al. 1993b, Schoon und Schoon 1995). Die Drüsenausführungsgänge im Stratum compactum obliterieren durch die Fibrose, was zur Folge hat, daß sich in den distalen Drüsenlumina ein Sekretstau bis hin zur zystischen Dilatation entwickelt (Schoon et al. 1992). Die zystische Entartung von Uterindrüsen gilt als normal während der Gravidität. Ihre Bedeutung für das Fruchtbarkeitsgeschehen ist noch nicht gänzlich geklärt (Waelchli und Winder 1987). Die Bedeutung der Phlebektasien ist unklar; sie treten meist zervixnah auf und sind eine Folgeerscheinung degenerativer Gefäßwandalterationen (Schoon und Schoon 1995). Die eindeutige Diagnose einer endometrialen Zyste (Lymphlakune, glanduläre Zyste oder Phlebektasie)

kann nur durch eine gezielt genommene Biopsie gestellt werden (Schoon et al. 1997). Stuten mit Endometriumzysten zeigen bei der Biopsiebeurteilung eine verstärkte Häufung von pathologischen Endometriumveränderungen (nach Runge (1995) und Hospes et al. (2001) vor allem degenerative Veränderungen des Endometriums (Endometrose)) und sind deshalb häufiger in eine schlechtere Kategorie einzuordnen als Stuten ohne Zysten, wobei das Biopsieergebnis nicht durch das Vorhandensein der Zyste allein vorhergesagt werden kann (Dybdal et al. 1991).

In fibrotischen Nestern kommen häufig glanduläre Zysten („zystische Drüsen“) vor (Kenney und Doig 1986). Dafür gibt es nach Kenney (1978) drei Gründe:

- (1) die periglanduläre Fibrose hat einen „würgenden“ Effekt auf die Drüse,
- (2) das Myometrium ist hypoton, so daß sich Sekrete und Zelldetritus anstauen und sammeln,
- (3) das Epithel der Drüse reagiert auf die periglanduläre Fibrose mit Hypertrophie.

Die Größe zystisch veränderter Drüsen beträgt bis zu einem Millimeter im Durchmesser. Die nicht-glandulären Zysten hingegen sind ein- oder mehrkammerig, bis zu 15 Zentimeter (durchschnittlich etwa drei Zentimeter) im Durchmesser groß und stellen die Extremform der lymphatischen Lakune dar, die sogar rektal palpierbar sein kann (Kenney 1978). Nach Kenney und Doig (1986) sind Lymphlakunen erweiterte Lymphgefäße in der Lamina propria, die sich vereinigen und vergrößern können und dann zu Endometriumzysten werden. Der Anteil großer Zysten ist im Corpus uteri höher, jedoch nimmt mit einer steigenden Zahl von Zysten im Uterus deren Durchmesser ab (Kaspar et al. 1987).

Die pathogenetische Bedeutung der endometrialen Zysten als Ursache für Fertilitätsstörungen wird durch Qualität, Grad und Ausdehnung bestimmt (Schoon und Schoon 1995). Wenn Lymphlakunen in hochgradiger Ausprägung

vorliegen, so daß sie aufgrund der sulzigen Konsistenz des Uterus bereits rektal palpierbar und sonographisch erfaßbar sind, führt dies aufgrund der ungenügenden Lymphdrainage des Gewebes zu einer ungünstigen Prognose (Schoon et al. 1992). Endometriale Zysten stellen kein absolutes Hindernis für eine Konzeption und Trächtigkeit dar, aber sie verringern die Trächtigaussichten erheblich (Leidl et al. 1987, Merkt et al. 1991). So stellt ihre Oberfläche, der das intakte Epithel der Uterusschleimhaut fehlt, eine schlechte Bedingung für eine embryomaternale Verbindung dar, und die Mobilität des Konzeptus kann durch die Zyste behindert werden (Leidl et al. 1987). Dies kann zu Fruchtresorptionen bis einschließlich des dritten Trächtiga Monats führen; Aborte treten bei diesen Stuten jedoch nicht häufiger auf (Merkt et al. 1991). Bartmann et al. (1997) geben zu bedenken, daß auch der Spermientransport zu den Tuben durch Endometriumzysten gestört wird und dadurch Konzeptionschancen verringert werden.

Das Auftreten von Endometriumzysten scheint hauptsächlich vom Alter der Stute abhängig zu sein (Kaspar et al. 1987, Leidl et al. 1987, Merkt et al. 1991, Bartmann et al. 1997, Hospes et al. 2001). Vor allem Stuten im Alter über zehn Jahre sind betroffen (Kaspar et al. 1987, Leidl et al. 1987, Kähn 1993, Leidl 1993); in dieser Altersgruppe finden sich bei etwa jeder vierten Stute Endometriumzysten (Leidl et al. 1987).

2.1.2.4 Angiopathien

Im Endometrium können nach Schoon und Schoon (1995) sowohl an venösen als auch an arteriellen Gefäßen Veränderungen vorkommen: Angiosen, Angiitiden und Periangiitiden.

Bei Angiosen handelt es sich um degenerative Veränderungen der Gefäße. Sie kommen häufig vor, sind alters- und vor allem trächtigkeitsbedingt und treten oft in Zusammenhang mit einer Endometrose auf (Schoon et al. 1997, Grüninger et al. 1998). Ihre Entstehung wird durch kurze Gützeiten, chronische

Entzündungsvorgänge und eine altersbedingte Reparaturmüdigkeit begünstigt (Grüninger 1996, Schoon et al. 1997). Sie haben einen negativen Einfluß auf die Fertilität (Kriesten 1995) und sind eventuell sogar an der Krankheitsentstehung der Endometrose beteiligt (Grüninger 1996). Die meisten der arteriellen und venösen Angiosen sind durch eine leichte bis mittlere Zunahme der kollagenen und elastischen Fasern in Intima, Media und Adventitia bedingt (Ludwig et al. 2002). Bei multiparen Stuten kommen vor allem Fibroelastosen von Intima, Media und Adventitia arterieller und venöser Gefäße vor (Kriesten 1995, Grüninger 1996 und Grüninger et al. 1998 sprechen von „Gaviditätssklerose“), während es bei älteren Maidenstuten zu geringgradigen Perisklerosen und Intimasklerosen kommen kann (Kriesten 1995, Grüninger 1996, Schoon et al. 1997).

Die häufigste entzündliche Gefäßalteration ist die nicht-eitrige Perivaskulitis. Sie tritt besonders an kleinen Venulen auf, unabhängig von Alter und Reproduktionsstatus, jedoch gehäuft während der Zuchtsaison. Zwischen Perivaskulitiden und Endometritiden besteht kein eindeutiger Zusammenhang (Grüninger 1996, Schoon et al. 1997). Perivaskulitiden haben einen negativen Einfluß auf die Fertilität, wenn sie multifokal vorliegen (Kriesten 1995). Die selten vorkommenden Vaskulitiden treten fast immer mit Endothelläsionen auf und sind vor allem bei postpartalen Stuten zu finden (Grüninger 1996).

In Zusammenhang mit periglandulären Fibrosen kann es auch zu perivaskulären Fibroelastosen sowie Lymphangiektasien kommen (Schoon et al. 1992). Lymphangiektasien und Lymphzysten treten ohne Angiopathien nicht auf, im umgekehrten Fall jedoch wird bei einer Angiosklerose nicht zwangsläufig auch eine Lymphostase diagnostiziert (Schoon et al. 1993b).

Angiopathien scheinen von der Anzahl der bisherigen Abfohlungen abhängig zu sein (Schoon und Schoon 1995). Nur bei jungen Maidenstuten lassen sich Gefäße mit Normalstruktur finden (Grüninger 1996). Die Diagnose läßt sich nicht über klinische Verfahren stellen, sondern nur durch die Biopsie (Schoon und Schoon 1995).

2.1.2.5 Fehldifferenzierung

Unter „Fehldifferenzierung des Endometriums“ ist eine zyklusasynchrone glanduläre Differenzierung des Endometriums zu verstehen. Die betroffenen Areale entwickeln ihre eigene Differenzierungsdynamik; sie sind von den regulären Steuerungsprozessen abgekoppelt (Schoon et al. 1997).

Die Fehldifferenzierung wird durch eine klinisch manifeste ovarielle Dysfunktion oder durch ein refraktäres Endometrium ausgelöst. Das Erscheinungsbild ist eine „Inaktivität oder Hyperaktivität mit dominierender Sekretion/Proliferation beziehungsweise eine keinem Stadium zuzuordnende 'Irregularität' von Stroma und glandulären Epithelien“ (Schoon et al. 1997). Glanduläre Fehldifferenzierung verändert das uterine Milieu hinsichtlich des sekretorischen Proteinmusters, so kann es beispielsweise in der Proliferationsphase zur Sekretion mit hoher Aktivität der sauren Phosphatase sowie der unspezifischen Esterasen kommen (Schoon et al. 1995).

Wenn die Ursache der Fehldifferenzierung in einer ovariellen Dysfunktion liegt (Granulosazelltumor), kann die Ovarektomie bereits fünf Wochen bis vier Monate später eine Normalisierung der endometrialen Morphologie mit sich bringen (Herfen et al. 1995, Ellenberger et al. 2002). Es kann allerdings auch bis zu zwei Jahre dauern, bis die physiologische Fortpflanzungsaktivität wiederhergestellt ist (Meinecke 1986).

Auch Aupperle et al. (2000) berichten von asynchronen glandulären Differenzierungen in fibrotischen Bereichen und weisen nach, daß dort die Expression der epithelialen Hormonrezeptoren im Vergleich zu den nichtfibrotischen Bezirken phasenverschoben ist. Dies zieht ein irreguläres endometriales Wachstum beziehungsweise Differenzierung nach sich.

Nach Schoon et al. (1997) ist für die Konzeption und Erhaltung der Gravidität die phasensynchrone morphologisch-funktionelle Differenzierung aller endometrialen Strukturelemente unbedingt notwendig. Dies wurde bisher in der

Bewertung wenig beachtet außer bezüglich der endometrialen Atrophie während der späten Decksaison, die bei Kenney und Doig (1986) berücksichtigt wurde. Die endometriale Fehldifferenzierung sollte nach Schoon et al. (2000) routinemäßig in die Biopsiebeurteilung einbezogen werden.

Die Endometrose wird nach Kenney und Doig (1986) nur durch die Schichtung sowie die Anzahl fibrotischer Herde im Endometrium beurteilt. Darüber hinaus sollte aber auch die zyklussynchrone/-asynchrone glanduläre Differenzierung innerhalb fibrotischer Herde Berücksichtigung finden (Schoon et al. 1993b). In einer Untersuchung von Schoon et al. (1994) war bei 66% der Stuten mit einer geringgradigen Endometrose eine synchrone Differenzierung und bei 73% der Stuten mit mittel- bis hochgradiger Endometrose eine asynchrone Differenzierung festzustellen. Dies bedeutet im Umkehrschluß, daß etwa 30% der Stuten mit nur geringgradiger Endometrose trotzdem schlechter beurteilt werden müssen, da sie eine asynchrone glanduläre Differenzierung zeigen. Andererseits sind jedoch mehr als ein Viertel der Stuten mit mittel- bis hochgradiger Endometrose besser einzustufen, da sie eine zyklussynchrone Differenzierung aufweisen.

Für die Pathogenese der Endometrose soll die Qualität und Quantität glandulärer Fehldifferenzierung einen bedeutenden Einfluß haben (Schoon et al. 1995). Der Grad der Endometrose korreliert positiv mit eindeutig zyklusasynchronen Charakteristika der Uterindrüsen (Schoon et al. 1993b).

Innerhalb des Endometriums können sowohl zyklussynchrone als auch zyklusasynchrone Differenzierungsformen auftreten (Schoon et al. 1995, Schoon et al. 2000). Aus diesem Grund kann eine einzelne Biopsieprobe für die Prognose nicht berücksichtigt werden. Außerdem bestehen Unterschiede innerhalb des Zyklus (Proliferations- und Sekretionsphase), wobei die Sekretionsphase (Diöstrus) als die für die Fertilität entscheidende Phase anzusehen ist (Schoon et al. 1995).

Die Fehldifferenzierung des Endometriums ist weder alters- oder paritätsabhängig, noch besteht ein Zusammenhang zur Jahreszeit. Die Ätiopathogenese dieser Veränderung ist noch nicht gänzlich geklärt (Schoon et al. 2000).

2.2 Endometriumbiopsie

2.2.1 Entnahmetechniken

Die Biopsie des Endometriums der Stute wird von Brandt und Manning (1969) beschrieben und in den folgenden Jahren von anderen Autoren (Witherspoon et al. 1972, Kenney 1975, Ricketts 1975a und b) aufgegriffen. Brandt und Manning (1969) sprechen erstmals von einer sicheren „in vivo“-Entnahme durch die Benutzung einer neuen Biopsiezange für Pferde.

Verschiedene Autoren (Ricketts 1975a, Kenney 1977, Asbury 1986, Kenney und Doig 1986, Waelchli und Winder 1987, Schoon et al. 1992) weisen wiederholt darauf hin, daß die Endometriumbiopsie immer in Zusammenhang mit dem Vorbericht sowie der klinischen und anderen weiterführenden Untersuchungen (Bakteriologie, Zytologie) beurteilt werden muß. Dies erfordert eine gute Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen, da die Genauigkeit der Prognose nicht nur von der Qualität der Biopsie, sondern auch von der Kommunikation zwischen Klinikern und Pathologen abhängt (de la Concha-Bermejillo und Kennedy 1982, Schoon et al. 1992). Andere Autoren fordern zusätzlich den Einsatz von Hysteroskopie (Waelchli und Winder 1987, Bracher et al. 1992, Zent und Byars 1992, Kähn 1993, Hospes und Bostedt 1995, Afkhami-Rohani et al. 1996, Bartmann et al. 1997, Kallenbach 1999, Bartmann et al. 2000), Ultraschall (Waelchli und Winder 1987, Leidl 1993) und Endokrinologie (Waelchli und Winder 1987). Die Zusammenfassung aller Untersuchungsbefunde läßt ausreichend genaue Aussagen über Diagnose und Prognose zu. Diese sind wichtig für die Entscheidung zur weiteren

Zuchtnutzung der betroffenen Stute und für die Festlegung einer eventuellen Therapie (Ricketts 1975a, Kenney 1977, Asbury 1986, Kenney und Doig 1986, Waelchli und Winder 1987, Schoon et al. 1992).

Die Technik der Entnahme von Gewebeproben aus dem Lumen des Uterus wird von verschiedenen Arbeitsgruppen einheitlich beschrieben. Nach Kenney und Doig (1986) sollte die Gewebeprobe mindestens eine Größe von 10 bis 20 x 3 x 3 mm besitzen. Ihrer Meinung nach ist es ausreichend, wenn keine Veränderungen bei der rektalen Untersuchung auffallen, ungezielt eine Gewebeprobe aus dem Uterus zu entnehmen. Wenn jedoch Abnormalitäten festgestellt werden, empfehlen die Autoren, sowohl an den palpatorisch veränderten als auch an den unveränderten Bezirken Biopsien zu entnehmen (auch Kenney 1977, Kenney 1978, Doig et al. 1981, Waelchli und Winder 1987, Waelchli und Winder 1989, Bracher et al. 1992, Schoon et al. 1994, Schoon et al. 1995). Palpatorische Veränderungen wären nach Kenney (1978) beispielsweise Atrophie oder Vergrößerung von Schleimhautfalten, Aussackungen oder derbe Bereiche (Fibrose, Neoplasie, Abszesse, Granulome oder Endometriumzysten). Afkhami-Rohani et al. (1996) und Bartmann et al. (1997) geben zu bedenken, daß bestimmte pathologische Veränderungen (transluminale Adhäsionen, fokale Aplasie, kleine endometriale Zysten, Tumore, Abnormalitäten am Ostium uterinum tubae und lokale Entzündungsreaktionen) nur durch die Endoskopie zu diagnostizieren sind und empfehlen eine zusätzliche Endoskopie zur Biopsie bei infertilen Stuten, oder wenn bei der rektalen Untersuchung eine „abnorme Masse“ festgestellt wird. Die Hysteroskopie sollte nicht nur bei sonographisch auffälligen intrauterinen Befunden, sondern auch bei allen infertilen Stuten, die klinisch und mikrobiologisch unauffällig sind, zum Standardprogramm der Sterilitätsdiagnostik gehören (Bartmann et al. 1997, Bartmann et al. 2000, Bartmann und Schiemann 2003).

Kenney und Doig (1986) geben als eine weitere Möglichkeit die Entnahme von insgesamt sechs Biopsien an verschiedenen Stellen (von ventral und dorsal

eines jeden Hornes und des Corpus uteri) an. Sie räumen allerdings ein, daß dies für eine Routineuntersuchung nur schwer praktikabel ist. Runge (1995) und Schoon et al. (1995) empfehlen, die Biopsien aus dem dorsalen Abschnitt des Übergangs Corpus/Horn zu gewinnen. Sie halten dies für die repräsentativste Stelle durch die unterschiedliche Ausprägung der Fibrose innerhalb des Uterus und aufgrund der Tatsache, daß hier die Implantation des Conceptus erfolgt.

Waelchli (1990) beschreibt die Biopsientnahme aus den kaudalen Regionen der beiden Uterushörner und aus dem Corpus uteri. Auch in dieser Untersuchung werden zusätzliche Biopsien an palpatorisch veränderten Stellen entnommen. In einer anderen Untersuchung beschreiben Waelchli und Winder (1989) die Entnahme von fünf Biopsien (Corpus uteri und eine proximale und distale Probe aus jedem Horn) und ermitteln in 73,6% der Fälle eine gute Übereinstimmung der Proben, das heißt, alle Proben gehören derselben Kategorie an. Auch sie halten eine Biopsie, eingebunden in eine klinische Untersuchung, für repräsentativ.

Bracher und Allen (1992) nehmen bis zu vier Biopsien bei fertilen Stute unter Sichtkontrolle; in den meisten Fällen ist die Einheitlichkeit der Proben gegeben. Daraus leiten sie die Repräsentativität einer einzelnen blind genommenen Biopsie ab, obwohl sie keine Problemstuten untersuchten.

In einer Untersuchung von Dybdal et al. (1991) bei der drei Endometriumbiopsien (Corpus uteri und je eine in jedem Uterushorn) von jeder Stute entnommen werden, ist nur bei 29% der untersuchten Stuten eine Einheitlichkeit in der Kategorie an den drei Lokalisationen gegeben. Dies trifft gleichermaßen für die gesunden und die klinisch auffälligen Stuten zu.

Die Zuordnung verschiedener Biopsien eines Uterus zu einer einzigen Kategorie tritt vor allem bei nicht oder hochgradig verändertem Endometrium auf. Bei mittelgradig verändertem Endometrium gibt es häufig erhebliche Kategorisierungsunterschiede (Runge 1995).

Als richtigen Zeitpunkt geben die Autoren (Ricketts 1975a und b, Kenney und Doig 1986, Bracher und Allen 1992) den Diöstrus an, da zu dieser Zeit das Endometrium unter maximalem Gelbkörpereinfluß steht und dadurch die Variabilität minimiert und somit Mißinterpretationen vorgebeugt wird.

Nach Kenney (1975) sollte die maximale Oberfläche der Biopsie 2 cm^2 messen, was etwa 0,2% der gesamten Endometriumoberfläche entspricht. Trotzdem soll diese einzelne Probe repräsentativ für das gesamte Endometrium sein (Kenney 1975, Kenney 1978). Auch Bergman und Kenney (1975) halten eine einzelne Biopsieprobe für eine ausreichende Grundlage bezüglich Diagnose und Prognose. Schoon et al. (1992, 1994) halten eine Biopsie von $10 \times 3 \times 3 \text{ mm}$ für repräsentativ.

Das mechanische Trauma durch die Biopsie ist gering (Kenney 1977, Kähn 1993); es gehen höchstens 1 bis 2 ml Blut verloren (Kenney 1978). Die Entnahme kann in Einzelfällen jedoch eine Hyperämie, Ödeme und Blutungen hervorrufen, welche als Artefakte am Biopsiematerial interpretiert werden können. Weitere Artefakte können Ablösungen des luminalen Epithels, Deformationen der Probe und Einstülpungen von Drüsen sein (Kenney 1978). Die gesetzten Schleimhautläsionen heilen innerhalb kurzer Zeit reaktionslos ab. Dies geht beispielsweise aus einer Untersuchung von Arbeiter et al. (1976) hervor. Lediglich bei Stuten, die innerhalb weniger Stunden nach der Biopsieentnahme geschlachtet werden, sind kleinflächige blutunterlaufene Veränderungen am Endometrium feststellbar. Brodauf et al. (1955) haben bereits bei Stuten, die 48 Stunden nach dem Eingriff geschlachtet worden sind, Schwierigkeiten, die Stelle der Biopsieentnahme ausfindig zu machen. Durch die intrauterine und intracervikale Manipulation während der Biopsieentnahme kann eine Corpus luteum-Regression stimuliert werden. Daraus resultiert ein verkürztes Interöstrus-Intervall gefolgt von einem verlängerten Östrus mit Ovulation. Es besteht die Hypothese, daß durch die Manipulation die Ausschüttung eines endogenen uterinen oder cervikalen Luteolysins (Prostaglandin) bewirkt wird (Hurtgen und Whitmore 1978, Baker et al. 1981).

Die wiederholte Entnahme mehrerer Biopate hat in einer Untersuchung von Watson und Sertich (1992) keinen Einfluß auf die Trächtigkeitsrate von gynäkologisch normalen Stuten.

2.2.2 Aussagekraft

Die Endometriumbiopsie liefert wichtige Hinweise für die Diagnose histologischer Veränderungen des Endometriums güster Stuten. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad endometrialer Läsionen und der Abfohlwahrscheinlichkeit der Stute (Betsch 2000).

Verschiedene Autoren setzen unterschiedliche Prioritäten bei ihren Untersuchungen. Katila (1988), der Stuten post partum untersucht, beurteilt folgende Kriterien:

- ↳ Inhalt des Uteruslumens (Blut, Sekret, Zellen)
- ↳ Oberflächenepithel (Intaktheit, Form und Höhe des Epithels)
- ↳ Mikrokarunkel (Höhe, Hyperämie, degenerative Veränderungen)
- ↳ Drüsen (Drüsenlumen, Drüsenepithel (Hypertrophie, Atrophie), Fibrotische Veränderungen um die Drüsen)
- ↳ Zellinfiltrationen in der Lamina propria (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Siderophagen)

Kersten (2000) beurteilt zusätzlich bei postpartalen Stuten:

- ↳ Stroma des Stratum compactum
- ↳ Stroma des Stratum spongiosum
- ↳ Gefäße (Entzündung, Degeneration, Angiosen)

Schoon et al. (1994) legen folgende Kriterien zur Untersuchung der Uterusbiopsie fest und verfassen dazu ein standardisiertes Begleitformular (modifiziert nach Schoon et al. 1997):

-
- ↪ Luminales Epithel (Reihung: einreihig, zweireihig, mehrreihig; Zustand: flach, kubisch, zylindrisch, regulär, irregulär, abgeschilfert; Infiltrate: neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen; die Infiltrate können jeweils fokal, multipel oder diffus sein)
 - ↪ Stratum compactum (Infiltrate: vergleiche lumenales Epithel)
 - ↪ Stratum spongiosum (Infiltrate: vergleiche lumenales Epithel)
 - ↪ Drüsen (Dichte, Aktivität, Funktion, Fibrose, Nester, glanduläre Differenzierung in der Fibrose, Atrophie)
 - ↪ Stroma (Differenzierung, Ödem, Hämosiderose, Fibrose, Blutungen)
 - ↪ Gefäße (Fibrose, (Peri-)Vaskulitis, Lymphangiektasien, Lymphlakunen)

Ein entscheidender Schritt zur Ordnung der häufig different ausfallenden Befunde ist die erstmalige Einführung einer Klassifikation der komplexen histopathologischen Befunde bei güstigen Stuten durch Ricketts (1975b). Eine differenziertere Kategorisierung wird von Kenney und Doig (1986) vorgestellt. Es handelt sich dabei um eine Weiterentwicklung des Systems, das von Kenney (1977 und 1978) erstellt wurde, und beachtet die Zusammenhänge zwischen Fertilität und Rolle des Endometriums.

Fertilität ist definiert als die Fähigkeit zur Konzeption, Aufrechterhaltung der Gravidität und das Gebären eines lebenden Fohlens (Kenney 1978). Der Beitrag des Endometriums zur Fertilität besteht in der Aufrechterhaltung der Gravidität bis zum Geburtstermin (Kenney 1977).

Das ursprüngliche System bezog sich auf drei Gruppen (I, II, III), wobei die Stuten aus Gruppe I ein „normales“ Endometrium, Gruppe III-Stuten ein schwer geschädigtes Endometrium besitzen und Stuten der Gruppe II dazwischen anzusiedeln sind. Da die Stuten der Gruppe II eine sehr starke Variationsbreite und damit auch sehr unterschiedliche Abfohlraten zeigen, wird diese Gruppe in der neueren Klassifikation (Kenney und Doig 1986) in IIA und IIB geteilt. Nach

dem Schweregrad der Veränderungen des Endometriums erfolgt somit die Einordnung der Stuten in vier Gruppen (Kategorie I, IIA, IIB, III).

Kategorie I

Stuten mit normalem Endometrium, welches weder hypoplastisch noch atrophisch ist. Es sind entweder keine Veränderungen vorhanden oder die Veränderungen (Entzündungs- oder Fibrosierungsherde) sind leicht und weit verstreut.

Kategorie IIA

Stuten mit geringgradigen endometrialen Veränderungen. Es handelt sich dabei um entzündliche, fibrotische, lymphatische oder atrophische Veränderungen. Stuten aus dieser Gruppe zeigen eine der folgenden vier Veränderungen am Endometrium:

- 1) leichte bis mittlere diffuse Infiltrationen des Stratum compactum mit Entzündungszellen oder zahlreiche disseminierte Entzündungsherde im Stratum compactum und Stratum spongiosum

oder

- 2) fibrotische Veränderungen an zahlreichen einzelnen Drüsenästen mit ein bis drei Schichten oder weniger als 2 fibrosierte Drüsennester pro lineares Feld von 5,5 mm Länge bei vier ausgezählten Feldern (das lineare Feld von 5,5 mm Länge entspricht dem Durchmesser eines Gesichtsfeldes bei 40facher Vergrößerung)

oder

3) Lymphlakunen, die palpierbare Veränderungen am Endometrium verursachen,

oder

4) partielle Atrophie des Endometriums in der Zuchtsaison im Gegensatz zur Atrophie vor der Zuchtsaison mit Verhaltensrosse und Ovaraktivität.

Die Kombination von zwei derartigen Veränderungen bei einer Stute sowie das Vorliegen einer dieser Befunde bei einer Stute, die seit mehr als zwei Jahren güst ist, führt zur Aufnahme in die niedrigere Kategorie (IIB).

Kategorie IIB

Stuten mit gemäßigten endometrialen Veränderungen. Diese Stuten haben entweder

1) mäßige diffuse entzündliche Veränderungen

oder

2) fibrotische Veränderungen an zahlreichen Drüsenästen mit vier oder mehr Schichten, die schwerwiegender sind als die in Kategorie IIA, oder 2 bis 4 fibrosierte Drüsennester pro lineares Feld von 5,5 mm Länge bei vier ausgezählten Feldern.

Wenn die entzündlichen Veränderungen in Kombination mit den fibrotischen oder lymphatischen Veränderungen auftreten, wird die Stute in die Kategorie III klassifiziert. Umgekehrt erlaubt die erfolgreiche Therapie der entzündlichen oder lymphatischen Veränderungen die Rückklassifizierung in Kategorie IIA oder höher.

Kategorie III

Stuten mit schweren endometrialen Veränderungen. Diese Schädigungen sind

- 1) hochgradige diffuse entzündliche Veränderungen
oder
- 2) einheitliche weitverbreitete fibrotische Veränderungen an den Drüsenästen oder 5 und mehr fibrosierte Drüsennester pro lineares Feld von 5,5 mm Länge bei vier ausgezählten Feldern
oder
- 3) Lymphlakunen, die so schwerwiegend sind, daß sie eine gallertige Konsistenzveränderung am Uterus bewirken, die rektal palpierbar ist,
oder
- 4) tiefe Atrophie des Endometriums in der Zuchtsaison.

Die Situation ist als noch dramatischer anzusehen, wenn zwei oder mehr dieser Veränderungen in Kombination auftreten (Kenney und Doig 1986).

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem Alter und den Kategorien (Kenney 1977, Waelchli 1990, Held und Rohrbach 1991, Weitkamp et al. 1991). So befinden sich in Kategorie I vor allem junge und Maidenstuten, wohingegen in Kategorie III alte Stuten überwiegen (Kenney 1977). Auch Bracher et al. (1997) bestätigen einen direkten Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter beziehungsweise Parität und einer Zunahme der histopathologischen Veränderungen des Endometriums.

Den Stuten wird aufgrund der Zugehörigkeit zu einer Gruppe eine entsprechende Abfohlwahrscheinlichkeit zugeordnet. Bei Stuten der Gruppe I

liegt die erwartete Abfohrate bei 80 – 90%, bei Gruppe IIA bei 50 – 80%, bei Gruppe IIB bei 10 – 50% und bei Gruppe III unter 10% (Kenney und Doig 1986).

Dieses Klassifizierungssystem wird von anderen Autoren (Waelchli und Winder 1987) aufgegriffen und von Schoon et al. (1992) modifiziert sowie schematisiert. Die Autoren geben je drei Abstufungen (+ = geringgradig, ++ = mittelgradig, +++ = hochgradig) für Entzündungszellinfiltrate, Fibrosierungsgrad und Lymphlakunen an. Für den Fibrosierungsgrad bedeutet dies:

- (+) entspricht 1 bis 3 Schichten periglandulärer Fibrose beziehungsweise weniger als 2 Fibroseherde im Endometrium,
- (++) 4 bis 10 Schichten periglandulärer Fibrose beziehungsweise 2 bis 4 Fibroseherde im Endometrium und
- (+++)
mehr als 10 Schichten periglandulärer Fibrose beziehungsweise mehr als 4 Fibroseherde im Endometrium.

Die Anzahl der Fibroseherde ist nur unter Berücksichtigung des Ödematisierungsgrades aussagekräftig, da eine nesterartige Aggregation von Uterindrüsen durch eine ungleichmäßige Ödematisierung des Gewebes im Präöstrus leicht mit fibrotischen Nestern verwechselt werden kann (Schoon et al. 1992; Abb. 2).

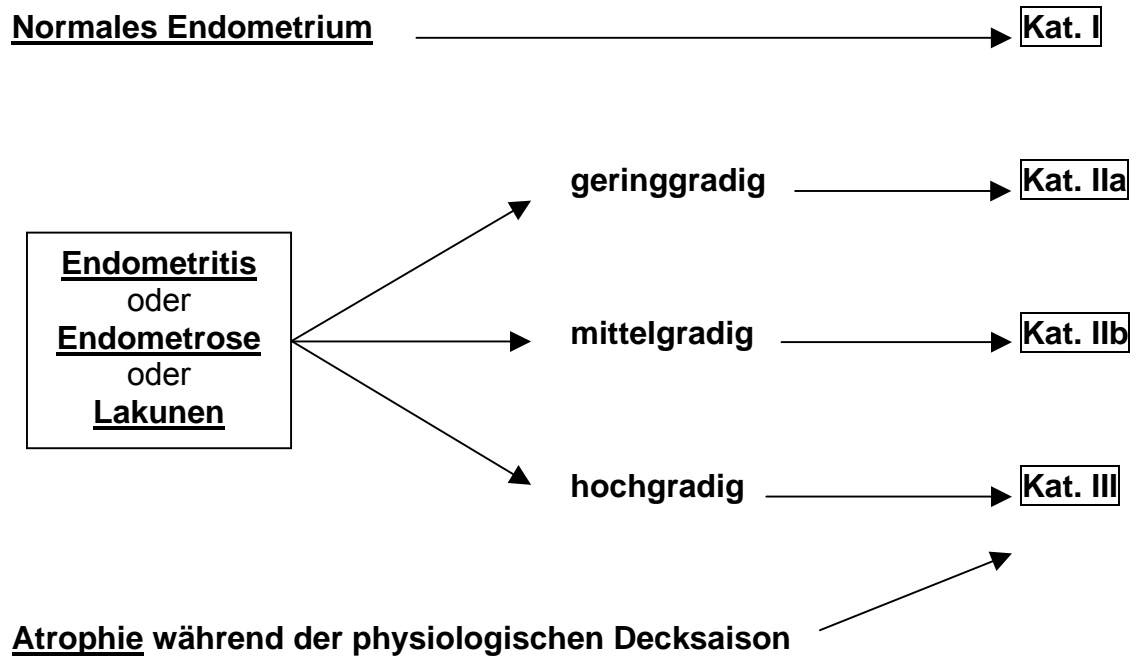


Abb. 2: Diagnosen als Basis für die Kategorisierung von Uterusbiopsieproben (nach Schoon et al. 1994)

Zur Abbildung sei noch angemerkt, daß die Kombination zweier Befunde oder eine Güstzeit von zwei oder mehr Jahren zur Einordnung der Stute in die nächst höhere Kategorie führt (Schoon et al. 1994).

In der neueren Literatur fordern Schoon et al. (1997) ein neues Beurteilungsschema, das neben den bisherigen Kriterien noch weitere berücksichtigt wissen möchte. Die Autoren stellten folgende Forderungen an ein Beurteilungsschema:

- ↳ Berücksichtigung des Alters der Stute

- ↳ Differenzierung der Qualität der Endometrose

- ↳ Berücksichtigung schwerer Angiosklerosen (additiv verschlechternder Effekt)

- ↳ Miteinbeziehung des Befundes „Fehldifferenzierung des Endometriums“

- ↳ Differenzierung der Befunde in „reversibel“ und „irreversibel“

Innerhalb einer Kategorie haben jüngere Stuten grundsätzlich bessere und ältere Stuten schlechtere Aussichten auf Trächtigkeit und Abfohlung (Waelchli 1990, Schoon et al. 1997). Nach Waelchli (1990) wird die Fertilität der Stute nicht nur durch alters-assozierte Veränderungen des Endometriums, sondern auch durch noch nicht definierte altersbedingte Effekte beeinflusst. Eine schlechtere Abfohrate ergibt sich bei geringgradigen periglandulären Fibrosen basaler Einzeldrüsen und bei destruierenden Fibrosen. Am Ende der Beurteilung steht als Ergebnis der Status praesens und es kann dann entschieden werden, ob eine gezielte Therapie Aussichten auf Erfolg hat (Schoon et al. 1997).

Das ganze Beurteilungssystem soll insgesamt flexibler gestaltet werden. Im Einzelfall bedeutet dies, daß eine Stute nicht in ihre Kategorie starr eingebunden ist, sondern daß sie sowohl in eine schlechtere, als auch in eine bessere Kategorie wechseln kann. Die Höherstufung in eine bessere Kategorie kann zum Beispiel durch gezielte therapeutische Maßnahmen geschehen. Außerdem sollte die Zugehörigkeit zur Kategorie I nicht mit Fertilität (Schoon et al. 1997) und umgekehrt die Kategorie III nicht mit Infertilität (Kenney 1978, Kenney und Doig 1986, Schoon et al. 1997) gleichgesetzt werden. Dies ist einerseits damit zu erklären, daß die Kategorie sich jederzeit ändern kann und andererseits damit, daß die Kategorisierung lediglich den Zustand des Endometriums in Bezug auf Fertilität wiedergibt (Schoon et al. 1997). Eine korrekte Diagnose ist Voraussetzung für den Erfolg einer Therapie (Ricketts und Alonso 1991a); die Diagnose für pathologische Veränderungen des Endometriums ist am besten durch die Biopsie zu stellen (Rossdale 1974). Entzündliche Prozesse sind durch gezielte Behandlung zum Teil reversibel; der Behandlungserfolg sollte jedoch durch eine Zweitbiopsie überprüft werden (Ricketts und Alonso 1991a, Schoon et al. 1992). Eine Stute kann natürlich nach einer gewissen Zeit durch weitere Fibrosierung oder zystische Entartung auch in eine schlechtere Kategorie sinken (Waelchli und Winder 1987).

Rossdale (1974) definiert Infertilität als selten absolut, sondern in den meisten Fällen als relativ und temporär. Neben Physiologie und Pathologie der Stute stellt hier auch das Zuchtmanagement einen entscheidenden Faktor dar. Nach Kenney und Doig (1986) sollen Stuten aus der Kategorie III, wenn mit ihnen gezüchtet werden soll, mit einer „Technik der minimalen Kontamination“ besamt werden. In ihrer Studie zeigen sie, daß dadurch eine Abfohlrate bei Stuten mit mittlerer Fibrose und Endometritis nach Behandlung der Entzündung verdoppelt werden kann. Braun (1994) sieht in der Infertilität beziehungsweise Subfertilität eine mögliche Indikation für den Embryotransfer beim Pferd. So könnte eine solche Stute, falls es sich um ein züchterisch wertvolles Tier handelt, als Spender für die Gewinnung von Embryonen dienen, wodurch sich bei dieser Stute die Aussicht auf Nachzucht deutlich erhöhen würde.

Außerhalb des Endometriums liegen noch andere Gründe, die dazu führen können, daß Stuten der Kategorie I nicht konzipieren beziehungsweise kein lebendes Fohlen austragen (Kenney 1977):

- ↳ Keine Ovulation

- ↳ Schlechtes Management (nicht nahe genug am Ovulationszeitpunkt oder mit zu wenig oder zu schlechtem Sperma besamt)

- ↳ Keine Synchronisation zwischen Follikel und Eileiter

- ↳ Besamung zu kurz nach dem Abfohlen (Fohlenrosse)

- ↳ Inkompetente Zervix (schlechter Zervixschluß), die zu Plazentitis und dann zum Abort führt

- ↳ Infektiöser Abort

- ↳ Zwillinge

- ↳ Salpingitis ohne Endometritis

Die Biopsie kann letztendlich nur den Zustand des Endometriums wiedergeben, wobei die Fertilität der Stute zusätzlich von weiteren Komponenten abhängt (Rossdale 1974, Kenney 1977, Kenney 1978, Schoon et al. 1997).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probenherkunft

3.1.1 Exenterierte Uteri / in vitro Untersuchung

Als Untersuchungsmaterial wurden 25 Genitaltrakte von Stuten verwendet, die von Dezember 2001 bis Februar 2002 im Schlachthof Gießen geschlachtet wurden.

Bei diesen Tieren blieben Rasse und Alter unberücksichtigt. Informationen über die bisherige Zuchtnutzung lagen nicht vor. Die Beschaffenheit von Uterus und Ovarien inklusive Funktionskörpern wurde erhoben und dokumentiert.

3.1.1 Stuten / in vivo Untersuchung

Für die Untersuchung standen 40 Stuten aus dem Patientengut der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Verfügung (Tab. 1). Die Proben wurden im Zeitraum von Oktober 2001 bis Juli 2003 entnommen.

Bei diesen Stuten wurde ein kompletter Vorbericht aufgenommen, der Alter, Rasse, bisherige Zuchtnutzung und Günstzeit berücksichtigte. Die Befunde der rektalen, sonographischen und vaginalen Untersuchung flossen in die Beurteilung mit ein.

Tab. 1: Angaben zu den untersuchten Stuten (n=40)

Nr.	Rasse	Alter (a)	Güstzeit (a)	Abfohlungen
1	Arab. Vollblut	7	1,5	0
2	Island-Pony	17	1,5	9
3	Dt. Reitpferd	15	1,5	4
4	Dt. Reitpferd	5	1	1
5	Trakehner	8	1	3
6	Dt. Reitpferd	12	3	0
7	Dt. Reitpferd	9	1	1
8	Dt. Reitpferd	17	4	5
9	Engl. Vollblut	18	3	3
10	Dt. Reitpferd	10	1	1
11	Dt. Reitpferd	14	3	6
12	Haflinger	17	0	2
13	Dt. Reitpferd	8	0	0
14	Dt. Reitpony	4	0	0
15	Island-Pony	12	2	5
16	Engl. Vollblut	13	0	0
17	Dt. Reitpferd	8	1	2
18	Trakehner	14	1	0
19	Shire	13	8	1
20	Friese	10	5	0
21	Haflinger	15	10	1
22	Dt. Reitpferd	17	1	2
23	Dt. Reitpferd	16	0,5	10
24	Dt. Reitpferd	9	1	3
25	Dt. Reitpferd	20	0	7
26	Quarter Horse	11	1	1
27	Dt. Reitpferd	16	2	9
28	Dt. Reitpferd	6	0	0
29	Trakehner	13	1,5	0
30	Kaltblut	17	8	1
31	Dt. Reitpferd	17	3	9
32	Engl. Vollblut	17	1	10
33	Trakehner	8	3	2
34	Dt. Reitpferd	12	6	3
35	Dt. Reitpferd	17	4	1
36	Dt. Reitpferd	14	1	6
37	Dt. Reitpferd	24	2	4
38	Trakehner	24	5	10
39	Dt. Reitpferd	12	0,5	4
40	Dt. Reitpferd	19	0	0

3.2 Probenentnahme

Die Probenentnahme erfolgte sowohl an den exenterierten Uteri als auch bei den untersuchten Stuten in gleicher Weise.

3.2.1 Probenentnahme für die bakteriologische Untersuchung

Die Proben für die bakteriologische Untersuchung wurden mittels Knudsen-Katheter (Fa. Reinke, Gießen) direkt aus dem Corpus uteri entnommen. Bei dem Knudsen-Katheter handelt es sich um ein geschlossenes System, das es ermöglicht, eine Uterustupferprobe ohne Kontamination durch Keime von Vulva, Vestibulum, Vagina oder Cervix zu gewinnen. Der Knudsen-Katheter wurde geschlossen eingeführt bis der vordere Teil sich im Corpus uteri befand, dort geöffnet, damit sich Keime und Zellen an Baumwollfädchen und Spirale anheften konnten, danach wieder geschlossen und entnommen.

3.2.2 Probenentnahme für die mykologische Untersuchung

Die Probenentnahme für die mykologische Untersuchung erfolgte analog zu der Entnahme für die bakteriologische Untersuchung (vergleiche 3.2.1).

3.2.3 Probenentnahme für die zytologische Untersuchung

Für die zytologische Untersuchung wurde ebenfalls der Knudsen-Katheter verwendet. Nachdem sich Keime und Zellen aus dem Corpus uteri an Baumwollfädchen und Spirale des Knudsen-Katheters angeheftet hatten, wurden die Zellen an der Spirale auf einen Objektträger durch Abstreichen aufgetragen.

3.2.4 Probenentnahme für die histologische Untersuchung

Die Biopsien für die histologische Untersuchung wurden zum einen mittels Kevorkian-Zange (Fa. Hauptner, Solingen) aus dem Corpus uteri und zum anderen durch eine in ein flexibles Fiberscop integrierte Biopsiezange (Fa. Karl Storz – Endoskope, Tuttlingen) entnommen. Es wurde zunächst bei jeder Stute beziehungsweise jedem Uterus eine „blinde“ Biopsie entnommen, wie es konventionell üblich ist. Danach wurde unter endoskopischer Kontrolle (Stuten) beziehungsweise unter makroskopischer Kontrolle (exenterierte Uteri) bei jeder Stute und jedem Uterus eine Zweitbiopsie entnommen. Falls das Endometrium eine lokale Veränderung aufwies, wurde hierbei gezielt im veränderten Bereich biopsiert.

3.3 Probenaufbereitung

3.3.1 Probenaufbereitung für die bakteriologische Untersuchung

Das Baumwollfädchen aus dem Knudsen-Katheter wurde mittels einer sterilisierten Pinzette in ein Röhrchen mit steriler Kochsalzlösung überführt und in das Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität Gießen zur weiteren Diagnostik verbracht. Hier wurde das Untersuchungsmaterial auf Blutagar (Fa. Merck, Darmstadt, mit 5% defibriniertem Schafblut) und auf Dreifarbenagar nach Gassner (Fa. Merck, Darmstadt) ausgestrichen und die Agarplatten bei 37°C inkubiert. Ihre Ablesung erfolgte nach 24 und 48 Stunden Inkubation. Zusätzlich wurde das Material zur Anreicherung in Nährbouillon (mit 10% Serum) überführt und ebenfalls 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde hieraus wiederum auf Blutagar und Gassneragar ausgestrichen, gefolgt von einer weiteren 24stündigen Inkubation dieser Platten. Die Differenzierung und Identifizierung eventuell gewachsener Bakterienkolonien erfolgte auf morphologischer und

biochemischer Basis gemäß den Kriterien eines bakteriologischen Routinelabors.

3.3.2 Probenaufbereitung für die mykologische Untersuchung

Diese erfolgte ebenso wie die der bakteriologischen Untersuchung im Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität Gießen. Zur mykologischen Untersuchung diente ein Pilzagar nach Kimmig (Fa. Merck, Darmstadt) auf den das Material ebenfalls ausgestrichen wurde. Nach Bebrütung bei 30°C über drei bis fünf Tage folgte die Auswertung auf Wachstum von Hefe- und/oder Schimmelpilzen.

3.3.3 Probenaufbereitung für die zytologische Untersuchung

Das Material auf dem Objektträger wurde direkt nach der Entnahme durch 30minütiges Eintauchen in Ether-Alkohol fixiert und dann nach Papanicolaou-Shorr gefärbt. Diese Färbung beinhaltet zunächst eine absteigende Alkoholreihe (Alkohol absolut, Alkohol 80%, Alkohol 70%, Alkohol 50%), destilliertes Wasser, Färben in Papanicolaou 1b) Lösung[®] (Hämatoxylinlösung; Fa. Merck, Darmstadt) und Spülen in Leitungswasser; dann eine aufsteigende Alkoholreihe mit Ammoniak-Alkohol, Shorr'scher Farblösung[®] (Fa. Merck, Darmstadt), Alkohol 50%, Alkohol 70%, Alkohol 80% und Alkohol absolut. Vor der Einbettung der Objektträger in Eukitt (Fa. Kindler, Freiburg) verbleiben diese für einige Minuten in Xylol (Fa. Merck, Darmstadt).

3.3.4 Probenaufbereitung für die histologische Untersuchung

Nach der Probenentnahme wurden die Biopsien in vierprozentiger Formalinlösung fixiert und zur Untersuchung in das Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig übersandt. Dort erfolgte die Einbettung der Proben mit dem Hypercenter XP (Fa. Shandon, Frankfurt) in Paraplast

(Fa. Vogel, Gießen) nach einem standardisierten Verfahren. Es wurden 3-4 µm dicke Schnitte mit einem Schlittenmikrotom (Fa. Reichert-Jung, Wien) angefertigt, die auf einen Objektträger aufgezogen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden.

3.4 Auswertung

3.4.1 Auswertung der bakteriologischen Untersuchung

Bei den Ergebnissen der bakteriologischen Untersuchung wurden folgende Keimarten (-gruppen) als potentiell pathogen und damit behandlungswürdig angesehen:

- ↳ β-hämolisierende Streptokokken
- ↳ *Escherichia coli variatio hämolytica*
- ↳ *Klebsiella oxytoca* und *Klebsiella pneumoniae*

Darüber hinaus wurde auch ein hochgradiger Gehalt des Uterustupfers an *Escherichia coli* in Reinkultur als bedenklich beurteilt.

Der hier einmalige Nachweis von *Salmonella spp.* (Gruppe B) in einem Uterustupfer ist prinzipiell ebenfalls als auffällig einzustufen.

3.4.2 Auswertung der mykologischen Untersuchung

Die Auswertung der mykologischen Untersuchung basierte auf Kultur- und Mikromorphologie der gewachsenen Pilze. Dabei wurde das Wachstum von Hefepilzen in jedem Fall als auffällig interpretiert.

3.4.3 Auswertung der zytologischen Untersuchung

Die Beurteilung der Zytologien erfolgte mit 400facher Vergrößerung mit Hilfe des Lichtmikroskops Ortholux II (Fa. Leica, Wetzlar). Dabei wurde auf das Vorhandensein von Endometriumzellen und neutrophilen Granulozyten sowie auf das Verhältnis der Zellen zueinander geachtet. Ein Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Endometriumzellen von 1:10 wurde als pathogen beurteilt und sprach für ein akutes Entzündungsgeschehen.

3.4.4 Auswertung der histologischen Untersuchung

Die Auswertung der histologischen Untersuchung erfolgte durch das Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig. Dabei wurden luminales Epithel, Stratum compactum, Stratum spongiosum, Drüsen, Stroma und Gefäße lichtmikroskopisch beurteilt und eine histopathologische Diagnose für jede Stute beziehungsweise für jedes Präparat gestellt, die bei den lebenden Stuten in Verbindung mit dem Vorbericht und der klinischen Untersuchung in eine Kategorie (I, IIa, IIb oder III gemäß Kenney und Doig 1986) mündete.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Dabei wurden die Statistikprogrammpakete BMDP/Dynamic, Release 7.0 (Dixon 1993) und BiAS (Ackermann 1998) verwendet.

Zur statistischen Analyse der Biopsieergebnisse wurden nach Darstellung in der Vierfeldertafel der einseitige Chi-Quadrat-Test und der einseitige exakte Test von Fisher sowie der einseitige Binomialtest für eine eindimensionale Häufigkeitsverteilung verwendet.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der mikrobiologischen und zytologischen Untersuchungen kamen wiederum nach Darstellung in der Vierfeldertafel der einseitige exakte Test von Fisher und der einseitige Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

Der Zusammenhang zwischen den Vorberichten und Befunden der Stuten wurde mittels der logistischen Regression überprüft (BMDPLR). Desweiteren wurden zur Beschreibung der Vorberichtsdaten arithmetische Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichung (s), Minima (x_{\min}), Maxima (x_{\max}) und Stichprobenumfänge (n) berechnet und tabellarisch wiedergegeben.

4 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Voruntersuchung an exenterierten Uteri und die der Hauptuntersuchung (Feldstudie) an Stuten werden getrennt dargestellt.

Innerhalb der zwei Hauptabschnitte erfolgt die Beschreibung der Resultate in der Reihenfolge der Probenentnahme, beginnend mit den mikrobiologischen Untersuchungen (Bakteriologie und Mykologie), gefolgt von der zytologischen Untersuchung, den Biopsieergebnissen und den sichtbaren Veränderungen des Endometriums.

Im folgenden wird die konventionell (blind) entnommene Biopsie als Biopsie 1 und die unter Sichtkontrolle entnommene als Biopsie 2 bezeichnet.

4.1 Ergebnisse der Voruntersuchung (exenterierte Uteri)

4.1.1 Bakteriologische und mykologische Untersuchung der Uterustupferproben

Der Nachweis spezifisch pathogener Keime war bei neun der 25 untersuchten exenterierten Uteri (36%) positiv. Aus den restlichen 16 Tupferproben konnten lediglich apathogene Keime angezüchtet werden. Es wurden in allen positiven Tupferproben β -hämolisierende Streptokokken in unterschiedlichen Graden (+ bis +++) nachgewiesen; bei einer Probe kamen die β -hämolisierenden Streptokokken in Kombination mit einem hochgradigen *Escherichia coli*-Befall vor (Abb. 3).

Die mykologische Untersuchung erbrachte in allen 25 Fällen ein negatives Ergebnis.

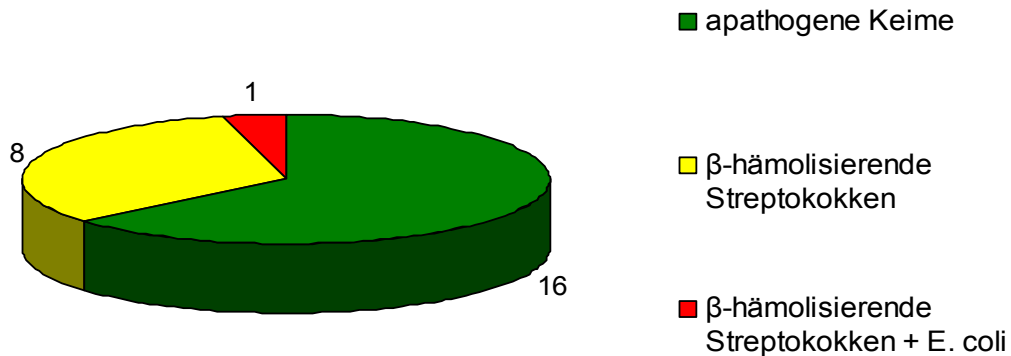


Abb. 3: Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung von Tupferproben aus exenterierten Uteri (n=25)

4.1.2 Zytologische Befunde des Uterusabstriches

Bei der zytologischen Untersuchung der Sekrete aus exenterierten Uteri konnte nur in einem Fall ein Nachweis von neutrophilen Granulozyten geführt werden. Die restlichen 24 Zytologien wurden als negativ beurteilt.

4.1.3 Makroskopische Beurteilung des Endometriums

Das Endometrium der exenterierten Uteri wies in 17 von 25 Fällen eine oder mehrere lokale Veränderungen auf, die makroskopisch deutlich sichtbar waren. Es handelte sich in sieben Fällen um eine Zyste, fünfmal um eine rötlich veränderte Stelle und bei zwei Uteri waren sowohl eine Zyste als auch eine rötlich veränderte Stelle vorhanden. Zweimal war ein blasserer Bereich und in einem Fall eine scharf begrenzte lokale Veränderung der Schleimhaut, die sich palpatorisch verhärtet darstellte, zu diagnostizieren (Abb. 4).

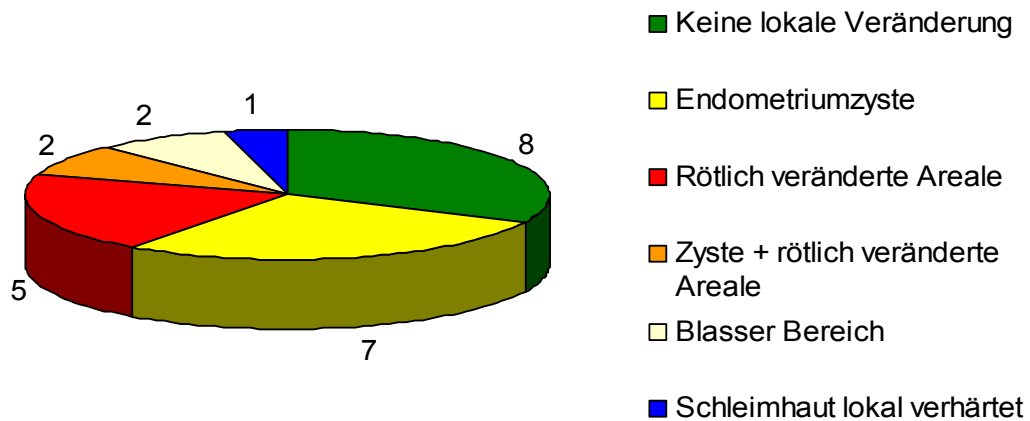


Abb. 4: Makroskopische Beurteilung des Endometriums der exenterierten Uteri (n=25)

4.1.4 Histopathologische Beurteilung der Bioptate

4.1.4.1 Konventionell entnommene Bioptate

Die histopathologische Beurteilung ergab bei sechs von 25 Bioptaten aus exenterierten Uteri ein physiologisches Endometrium, welches den Kategorien I beziehungsweise IIA (Kenney und Doig 1986) entsprach. Die übrigen 19 Bioptate zeigten ein pathologisch verändertes Endometrium, welches in die Kategorien IIB beziehungsweise III (Kenney und Doig 1986) einzuordnen war (Abb. 5).

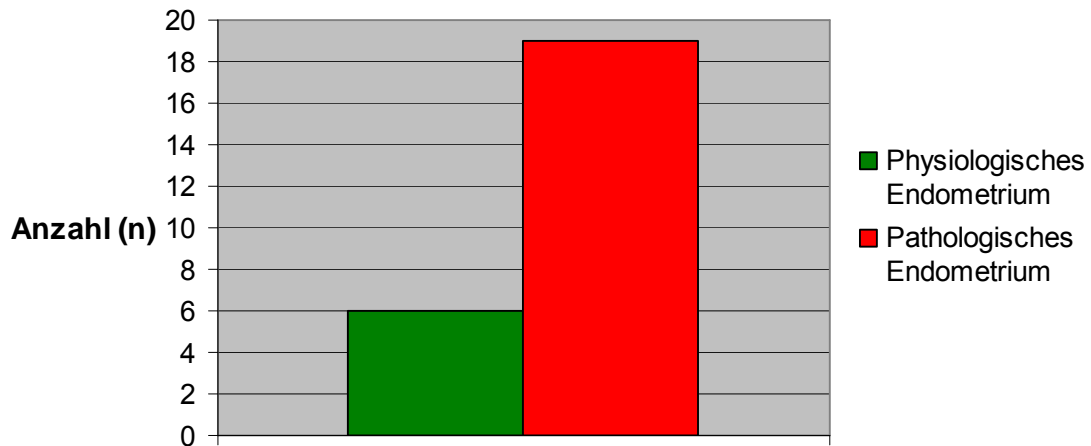


Abb. 5: Histopathologische Beurteilung der konventionell entnommenen Biopate aus exenterierten Uteri (n=25)

4.1.4.2 Unter Sichtkontrolle entnommene Biopate

Die Ergebnisse der unter Sichtkontrolle entnommenen Biopate wurden mit denen der konventionell entnommenen Biopate verglichen. Dazu wurden die einzelnen histopathologischen Diagnosen mit den entsprechenden Graden berücksichtigt.

Bei 14 der 25 Uteri unterschieden sich die unter Sichtkontrolle entnommenen Biopate von den konventionell entnommenen in der Bewertung (Abb. 6).

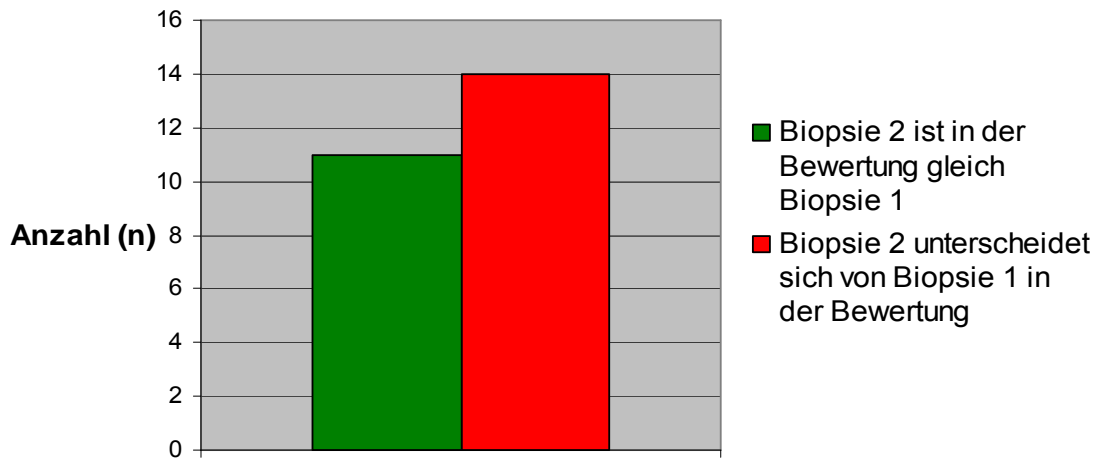


Abb. 6: Vergleich der Bewertung der zwei unterschiedlich entnommenen Bioptate (konventionell und gezielt) aus exenterierten Uteri (n=25)

4.1.5 Zusammenhang zwischen den Resultaten einzelner Untersuchungsverfahren und lokalen Veränderungen des Endometriums

4.1.5.1 Mikrobiologische Untersuchung

Bei den neun Uteri mit spezifisch pathogenen Keimen konnte in fünf Fällen (56%) eine lokale Veränderung im Endometrium festgestellt werden. 12 der 16 (75%) Uteri ohne spezifisch pathogenen Keimnachweis wiesen eine lokale Veränderung auf (Tab. 2).

Tab. 2: Mikrobiologische Untersuchung (MU) der Tupferproben aus exenterierten Uteri in Bezug zu den Befunden aus der nachfolgenden makroskopischen Beurteilung (n=25)

Mikrobiologische Untersuchung (MU)	Lokale Veränderung	Keine lokale Veränderung	Summe
MU positiv	5	4	9
MU negativ	12	4	16
Summe	17	8	25

Die Ergebnisse wurden in der Vierfeldertafel dargestellt und dahingehend geprüft, ob beim Nachweis spezifisch pathogener Keime häufiger lokale Veränderungen vorkommen. Der einseitige exakte Test von Fisher ergab ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,61$; Abb. 7).

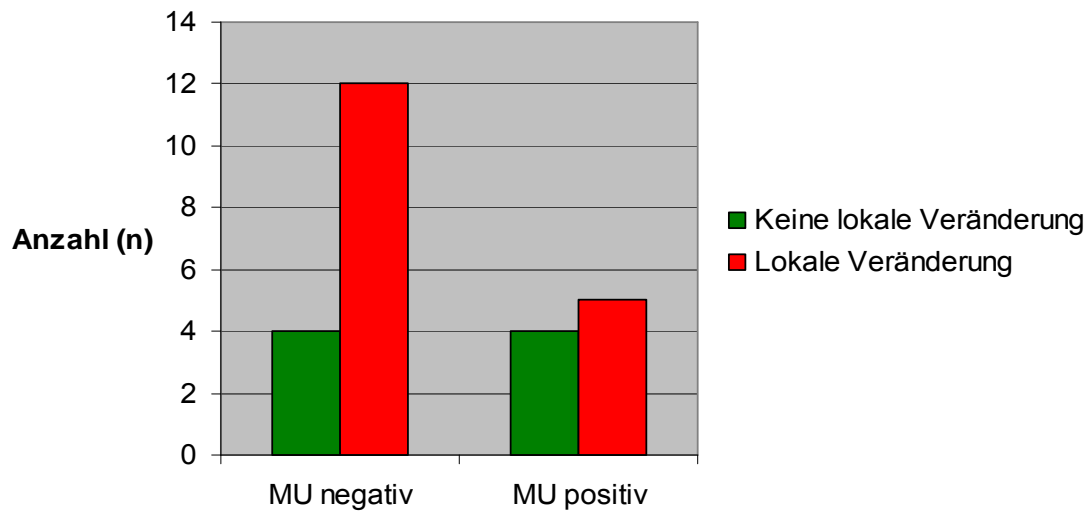


Abb. 7: Zusammenhang zwischen der mikrobiologischen Untersuchung (MU) und lokalen Veränderungen des Endometriums bei den exenterierten Uteri (n=25)

4.1.5.2 Zytologische Untersuchung

Es wurden lediglich in einem Fall neutrophile Granulozyten nachgewiesen, hier war auch eine lokale Veränderung vorhanden. Von den 24 Uteri mit negativer Zytologie wiesen 16 eine lokale Veränderung auf (Tab. 3; Abb. 8).

Tab. 3: Zytologische Untersuchung (ZU) des Uterusabstriches aus exenterierten Uteri in Bezug zu den Befunden aus der nachfolgenden makroskopischen Beurteilung (n=25)

Zytologische Untersuchung (ZU)	Lokale Veränderung	Keine lokale Veränderung	Summe
ZU positiv	1	0	1
ZU negativ	16	8	24
Summe	17	8	25

Die statistische Überprüfung, ob bei einer positiven Zytologie häufiger gleichzeitig eine lokale Veränderung vorliegt, war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich.

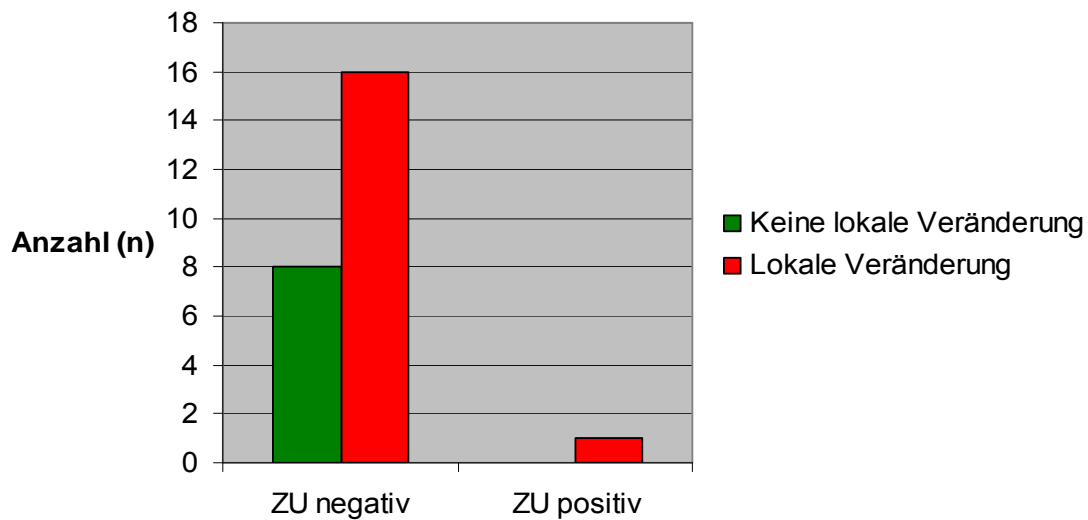


Abb. 8: Zusammenhang zwischen der zytologischen Untersuchung (ZU) und lokalen Veränderungen des Endometriums bei den exenterierten Uteri (n=25)

4.1.5.3 Histopathologische Untersuchung

Bei den sechs exenterierten Uteri mit physiologischem Endometrium trat einmal eine lokale Veränderung auf und fünfmal nicht, während bei den 19 Uteri mit pathologischem Endometrium in 16 Fällen (84%) eine lokale Veränderung sichtbar war (Tab. 4).

Tab. 4: Histopathologische Untersuchung der konventionell entnommenen Biopate aus exenterierten Uteri in Bezug zu den Befunden aus der nachfolgenden makroskopischen Beurteilung (n=25)

Histopathologische Untersuchung	Lokale Veränderung	Keine lokale Veränderung	Summe
Physiologisches Endometrium	1	5	6
Pathologisches Endometrium	16	3	19
Summe	17	8	25

Zunächst wurden die Ergebnisse in der Vierfeldertafel dargestellt. Es sollte überprüft werden, ob ein pathologisches Endometrium häufiger eine lokale Veränderung aufweist beziehungsweise ein physiologisches Endometrium häufiger keine lokale Veränderung hat. Im einseitigen exakten Test von Fisher wurde ein signifikantes Ergebnis ermittelt ($p=0,003$; Abb. 9).

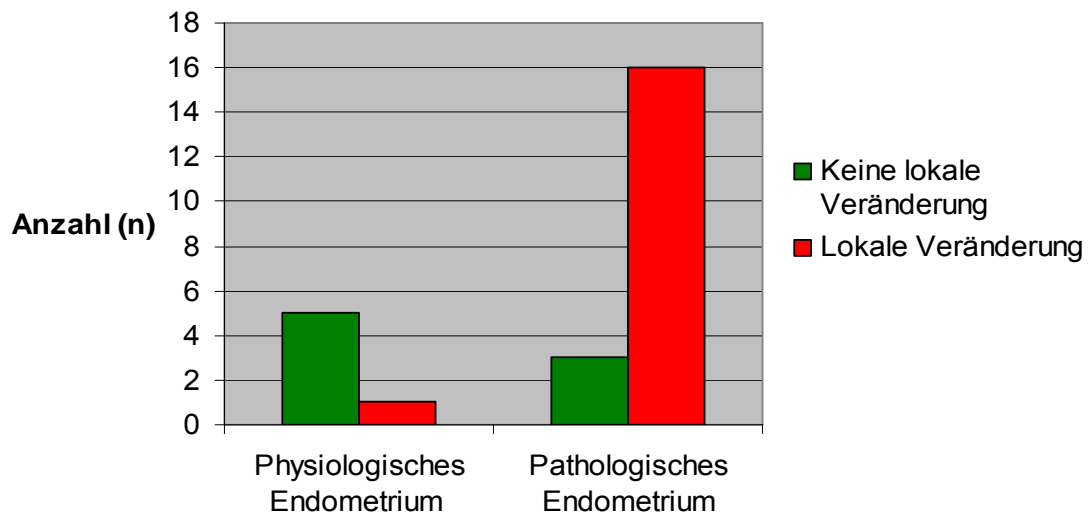


Abb. 9: Zusammenhang zwischen der histopathologischen Untersuchung der konventionell entnommenen Biopate und lokalen Veränderungen des Endometriums, ermittelt durch makroskopische Beurteilung, bei exentrierten Uteri (n=25)

4.1.5.4 Vergleich der zwei unterschiedlichen Entnahmetechniken

Die unter Sichtkontrolle entnommenen Biopate unterschieden sich bei 14 der 25 Uteri (56%) von den konventionell entnommenen in der Bewertung.

Exentrierte Uteri mit einer lokalen Veränderung wiesen in 12 von 17 Fällen (71%) einen Unterschied in der Bewertung auf. Bei sechs von 12 Fällen wurde die Biopsie 2 schlechter beurteilt, bei drei von 12 wurde die Biopsie 1 schlechter beurteilt. In drei Fällen war das Ergebnis nicht eindeutig, da die Biopsie 1 in einer Diagnose besser und in einer anderen schlechter als die Biopsie 2 beurteilt wurde (Abb. 10).

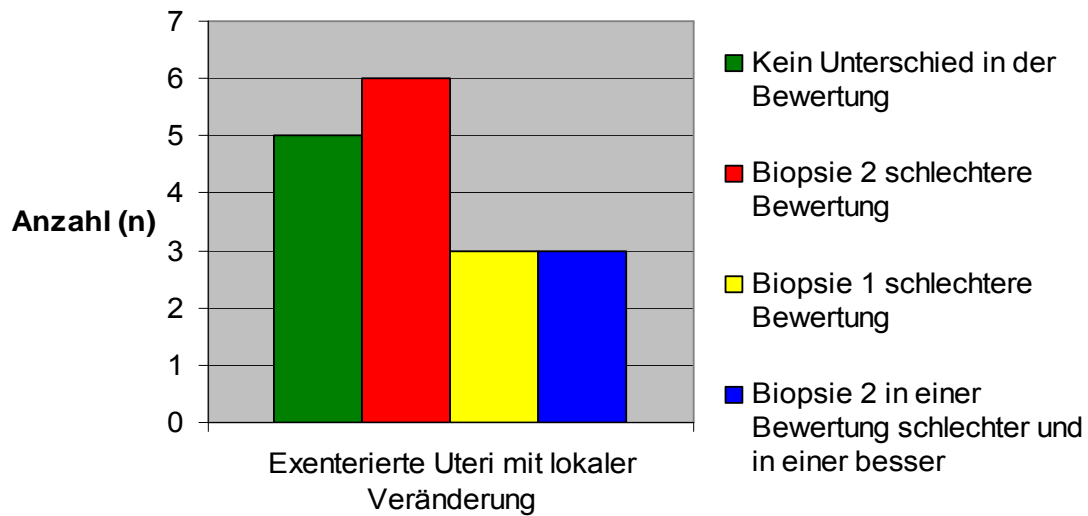


Abb. 10: Unterschiede in der Bewertung von zwei Biopstaten (konventionell und gezielt entnommen) aus exenterierten Uteri mit lokaler Veränderung (n=17)

Im einseitigen Binomialtest wurden folgende Hypothesen geprüft:

1) Nullhypothese H_0

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 2 schlechter beurteilt wird als die Biopsie 1 (-) ist gleich oder kleiner der Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 1 schlechter als die Biopsie 2 beurteilt wird (+).

$$H_0: p(-) \leq 0,5 \quad [p(-) = 1 - p(+)]$$

2) Gegenhypothese H_1

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 2 schlechter beurteilt wird als die Biopsie 1 (-) ist größer als die Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 1 schlechter beurteilt wird als die Biopsie 2 (+).

$$H_1 : p(-) > 0,5 \quad [p(-) = 1 - p(+)]$$

Da in drei Fällen die Biopsie 2 in einer Diagnose besser und in einer anderen Diagnose schlechter beurteilt wurde, ergaben sich zwei mögliche Interpretationsansätze. Zur differenzierenden statistischen Überprüfung wurden diese drei exenterierten Uteri zunächst so gewertet, daß die Biopsie 2 schlechter beurteilt wurde, danach wurden sie der Gruppe zugeordnet, in der die Biopsie 1 schlechter beurteilt wurde.

Im ersten Fall ergab sich eine Verteilung von neun Uteri, bei denen die Biopsie 2 schlechter beurteilt wurde, zu drei Uteri, bei denen es umgekehrt war. Im einseitigen Binomialtest ergibt sich ein knapp nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,073$).

Wenn man stattdessen die Verteilung von je sechs Uteri in jeder Gruppe betrachtet, zeigt sich ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,61$).

Im Vergleich der zwei unterschiedlichen Entnahmetechniken bei den exenterierten Uteri konnte somit keine der beiden Hypothesen eindeutig verifiziert beziehungsweise falsifiziert werden.

4.2 Ergebnisse aus der Hauptuntersuchung (Feldstudie)

4.2.1 Vorbericht der Stuten

Bei den 40 untersuchten Stuten lag das Lebensalter zwischen vier und 24 Jahren mit einem Durchschnitt von 13,4 Jahren und einer Standardabweichung von 4,8 Jahren. Sie waren zwischen null und 10 Jahre lang güst ($\bar{x} \pm s$: $2,2 \pm 2,4$) und hatten zwischen null und zehn Abfohlungen ($\bar{x} \pm s$: $3,2 \pm 3,3$).

4.2.2 Bakteriologische und mykologische Untersuchung der Uterustupferproben

Nur bei 22 der von insgesamt 40 untersuchten Stuten (53%) entnommenen Uterustupferproben wurde ein spezifisch pathogener Keimnachweis erbracht (Abb. 11). Dabei handelte es sich in 20 Fällen um eine Monokultur, einmal um zwei Keimarten und einmal um vier Keimarten. Sie waren jeweils in unterschiedlichen Graden vorhanden ((+) bis +++). Bei den nachgewiesenen Keimen handelte es sich um β -hämolisierende Streptokokken, *Escherichia coli variatio hämolytica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* sowie um Salmonellen Gruppe B.

Bei einer Stute wurden Hefen in hochgradiger Befallsstärke nachgewiesen.

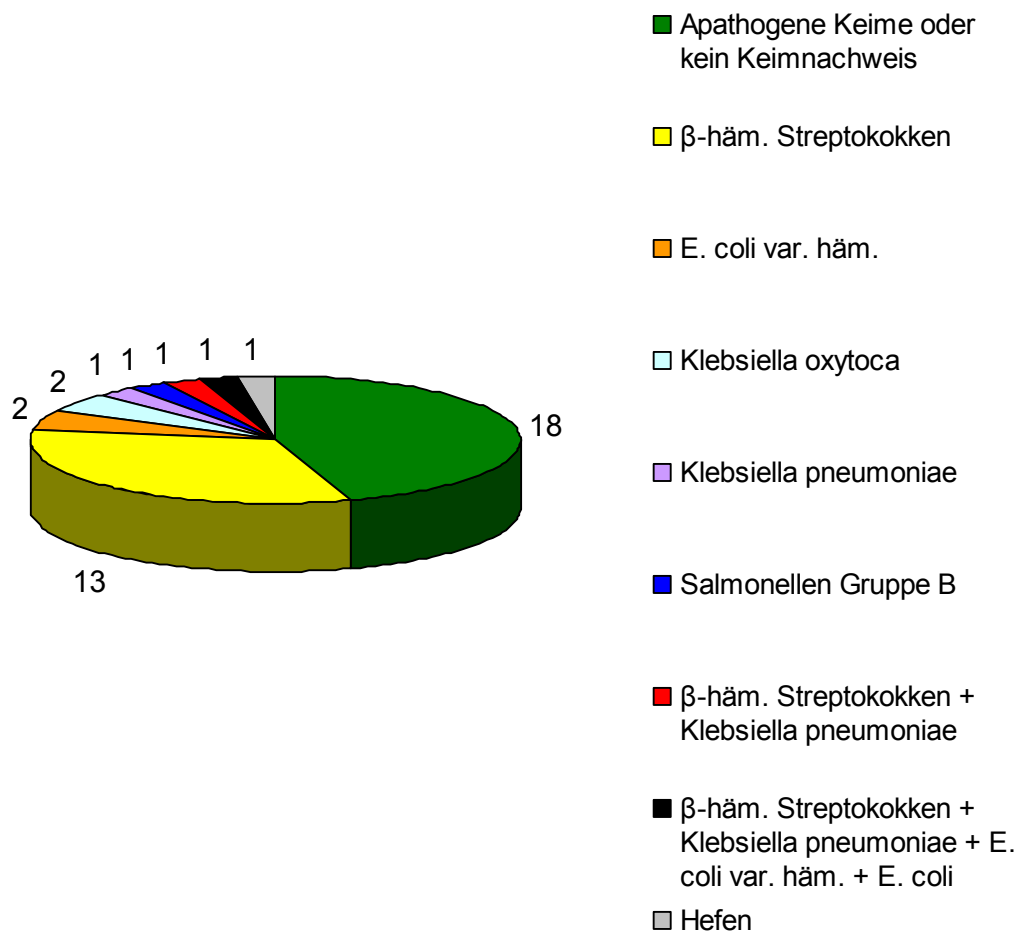


Abb. 11: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung von Uterustupferproben aus Stuten der Feldstudie (n=40)

4.2.3 Zytologische Befunde des Uterusabstriches

Bei 13 der 40 untersuchten Stuten wurden die Zytologien positiv beurteilt, bei 27 Stuten konnten im Abstrich keine neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden.

Von den 22 Stuten mit einem Nachweis spezifisch pathogener Keime lag bei 9 Stuten eine positive Zytologie vor wohingegen bei den 18 Stuten ohne spezifisch pathogenen Keimnachweis 14 Stuten eine negative Zytologie

aufwiesen (Tab. 5). Damit lag in 57,5% der Fälle eine Übereinstimmung der Ergebnisse der mikrobiologischen und zytologischen Untersuchung vor.

Tab. 5: Zytologische Untersuchung (ZU) des Uterusabstriches aus Stuten der Feldstudie in Bezug zu den Befunden der parallel verlaufenden mikrobiologischen Untersuchung (MU) der Uterustupferproben (n=40)

	MU positiv	MU negativ	Summe
ZU positiv	9	4	13
ZU negativ	13	14	27
Summe	22	18	40

Nach Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel wurde der einseitige Chi-Quadrat-Test angewendet. Es wurde geprüft, ob beim Nachweis spezifisch pathogener Keime häufiger eine positive Zytologie vorliegt. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,10$).

4.2.4 Endoskopische Beurteilung des Endometriums

Bei der endoskopischen Beurteilung des Endometriums der 40 Stuten wurden in 18 Fällen lokale Veränderungen festgestellt. Dabei handelte es sich in zehn Fällen um Zysten, zweimal um eine rötlich veränderte Stelle, zweimal um eine verdickte Schleimhaut und je einmal um einen helleren Bezirk beziehungsweise eine Bride. Bei einer Stute wurden sowohl eine Zyste als auch ein knotiges Gebilde festgestellt, eine andere Stute wies multiple Erosionen, Ulzerationen und Blutungen auf (Abb. 12; 13).

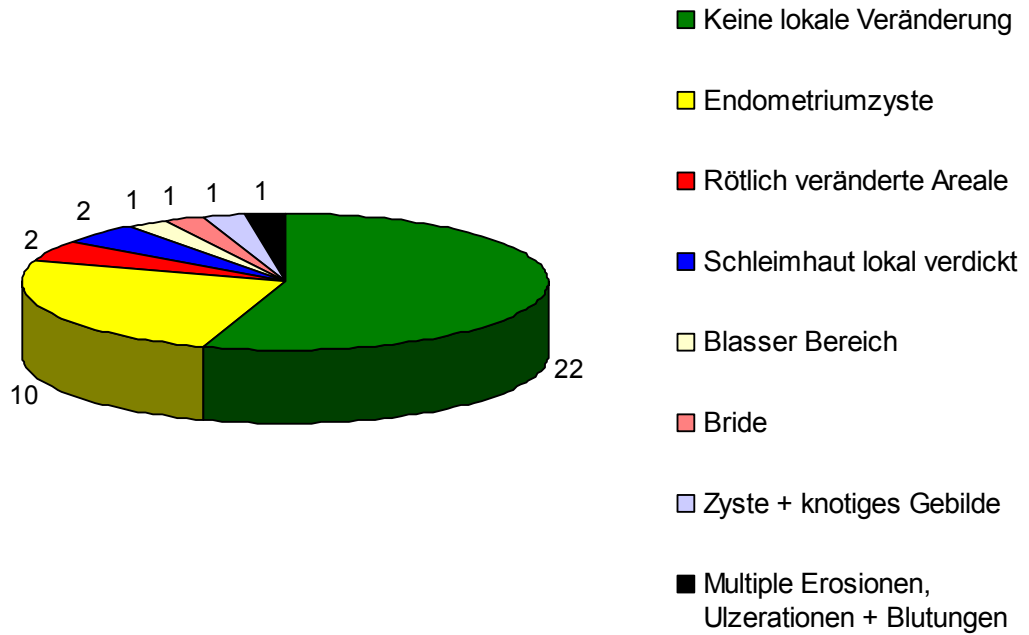


Abb. 12: Endoskopische Beurteilung des Endometriums der Stuten (n=40)

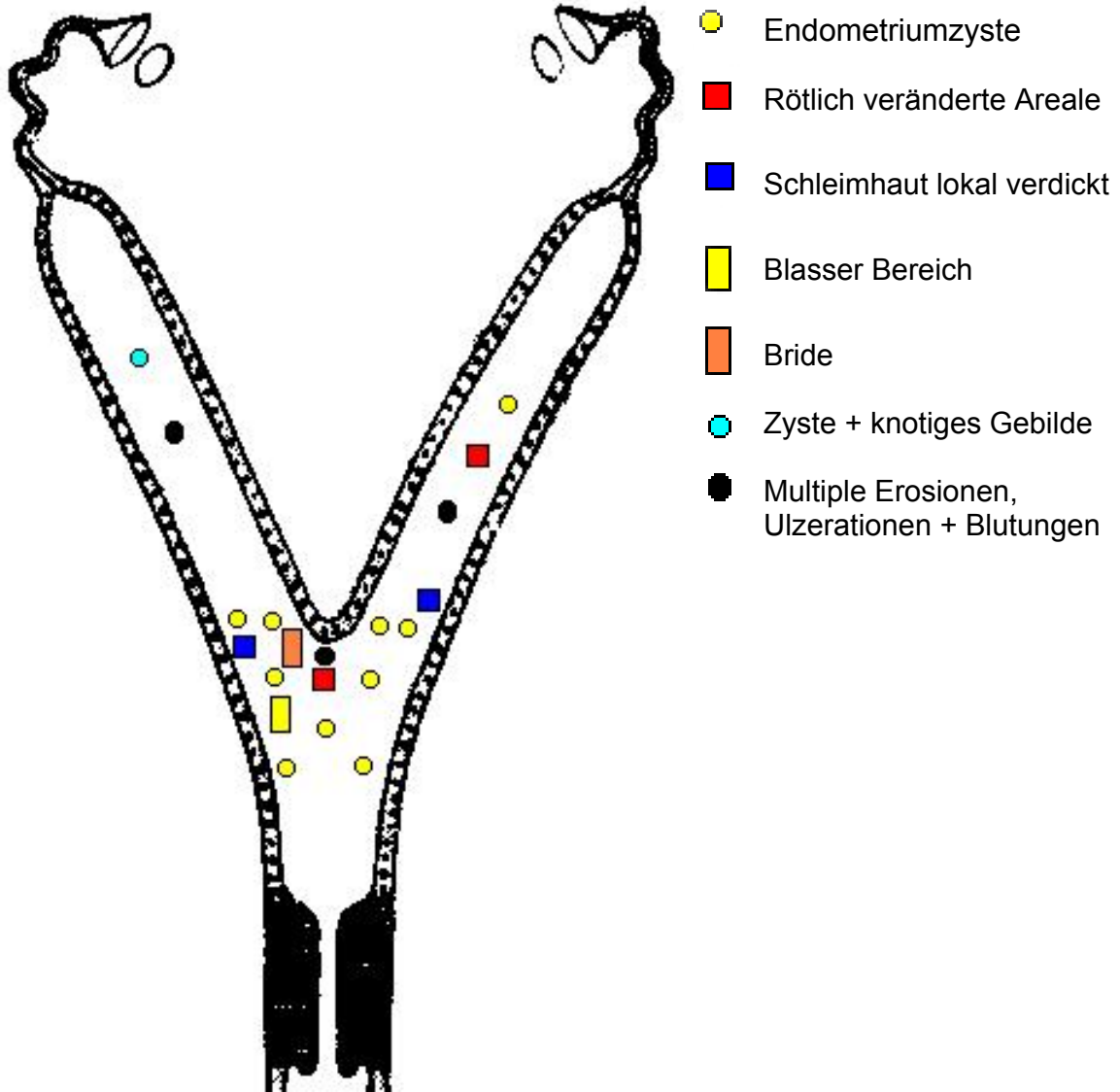


Abb. 13: Lokalisation der endoskopisch nachgewiesenen lokalen Veränderungen (n=18) des Endometriums von Zuchtstuten (n=40) in schematischer Darstellung

4.2.5 Histopathologische Beurteilung der Bioptate

4.2.5.1 Konventionell entnommene Bioptate

Bei der Beurteilung der konventionell entnommenen Bioptate wiesen 13 der 40 Stuten ein physiologisches Endometrium (Kategorien I/IIA nach Kenney und Doig 1986) auf, wohingegen bei 27 der 40 Stuten pathologische Veränderungen des Endometriums (Kategorien IIB/III nach Kenney und Doig 1986) nachgewiesen wurden (Abb. 14).



Abb. 14: Histopathologische Beurteilung der konventionell entnommenen Bioptate bei Stuten der Feldstudie (n=40)

4.2.5.2 Unter Sichtkontrolle entnommene Bioptate

Analog zu der Untersuchung der exentrierten Uteri wurden die unter Sichtkontrolle entnommenen Bioptate mit den konventionell entnommenen

Bioptaten verglichen. Wiederum wurden für den Vergleich die einzelnen Diagnosen mit ihren entsprechenden Graden herangezogen.

Die Bewertung der zwei unterschiedlich entnommenen Bioptate war in 24 der 40 Fälle nicht identisch (Abb. 15).

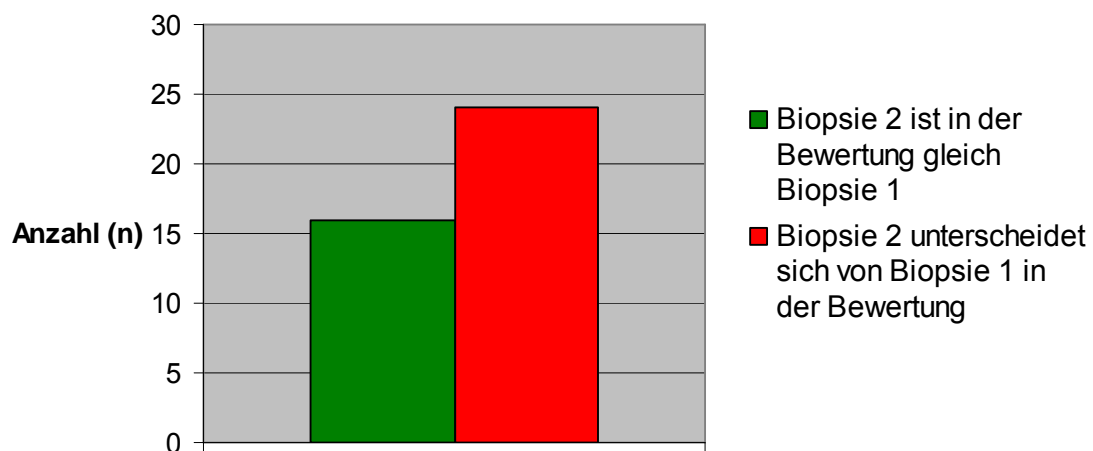


Abb. 15: Vergleich der Bewertung der zwei unterschiedlich entnommenen Bioptate (konventionell und gezielt) bei Stuten der Feldstudie (n=40)

4.2.6 Zusammenhang von Vorbericht und Befunden der Stuten

Der Zusammenhang zwischen dem Vorbericht und den einzelnen Befunden der Stuten wurde mittels der logistischen Regression geprüft. Die anamnestischen Kriterien Alter, Gützeit und bisherige Abfohlungen fanden hierbei Berücksichtigung.

Alle drei Vorberichtsriterien erwiesen sich im Hinblick auf die mikrobiologische Untersuchung als nicht signifikant (Alter: $p=0,86$; Güstzeit: $p=0,67$; Abfohlungen: $p=0,59$).

Auch im Vergleich der zytologischen Untersuchung mit den Vorberichtsangaben konnten keine Signifikanzen festgestellt werden (Alter: $p=0,41$; Güstzeit: $p=0,55$; Abfohlungen: $p=0,68$).

Der Zusammenhang zwischen den endoskopisch erfaßten lokalen Veränderungen und dem Vorbericht war ebenfalls bei allen drei Kriterien nicht signifikant (Alter: $p=0,24$; Güstzeit: $p=0,99$; Abfohlungen: $p=0,84$).

Die Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorbericht und einem physiologischen beziehungsweise pathologischen Endometrium erbrachte im Fall des Alters ein signifikantes Ergebnis ($p=0,045$; Abb. 16). Die beiden anderen Kriterien erwiesen sich als nicht signifikant (Güstzeit: $p=0,52$; Abfohlungen: $p=0,67$).

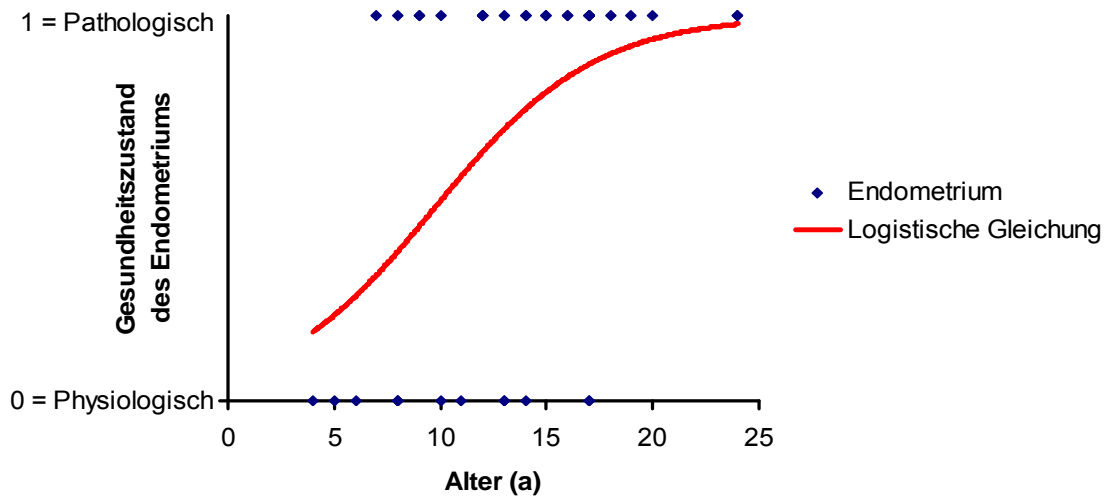


Abb. 16: Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Gesundheitszustand des Endometriums bei Zuchtstuten (n=40)

Für das Vorberichtskriterium Alter wurde in Hinblick auf ein physiologisches (Kategorien I/IIA) beziehungsweise pathologisches (Kategorien IIB/III) Endometrium ein Odds Ratio (Chancenverhältnis) von 1,30 errechnet. Mit jedem Lebensjahr steigt im Mittel das Risiko einer Stute um das 1,3fache, von der Gruppe der Stuten mit einem physiologischen Endometrium in die Gruppe der Stuten mit pathologischem Endometrium zu wechseln.

4.2.7 Zusammenhang zwischen den Resultaten einzelner Untersuchungsverfahren und lokalen Veränderungen des Endometriums

4.2.7.1 Mikrobiologische Untersuchung

Von den 22 Stuten mit einem Nachweis spezifisch pathogener Keime zeigten 12 Stuten eine lokale Veränderung (55%), während bei den 18 Stuten ohne spezifisch pathogenen Keimnachweis nur sechs Stuten (33%) eine lokale Veränderung aufwiesen (Tab. 6).

Tab. 6: Mikrobiologische Untersuchung (MU) der Tupferproben aus Stuten in Bezug zu den Befunden aus der nachfolgenden endoskopischen Beurteilung (n=40)

Mikrobiologische Untersuchung (MU)	Lokale Veränderung	Keine lokale Veränderung	Summe
MU positiv	12	10	22
MU negativ	6	12	18
Summe	18	22	40

Nach Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel wurde der einseitige Chi-Quadrat-Test angewendet. Es wurde geprüft, ob beim Nachweis spezifisch pathogener Keime häufiger lokale Veränderungen vorkommen. Das Ergebnis erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,090$; Abb. 17).

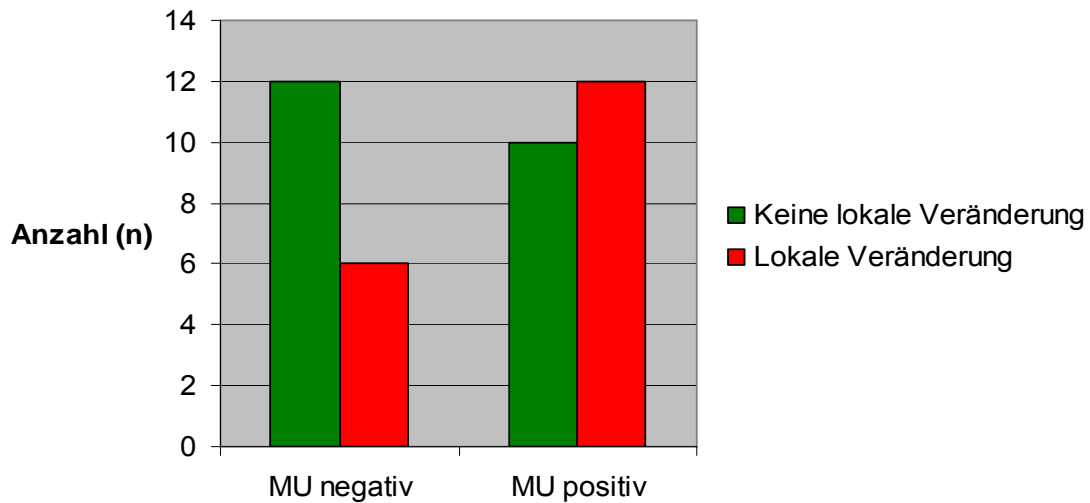


Abb. 17: Zusammenhang zwischen der mikrobiologischen Untersuchung (MU) und lokalen Veränderungen des Endometriums bei Stuten der Feldstudie (n=40)

4.2.7.2 Zytologische Untersuchung

Bei den Stuten mit einer positiven Zytologie wurde in 8 von 13 Fällen (62%) eine lokale Veränderung festgestellt (Tab. 7); bei den Stuten mit einer negativen Zytologie in 10 von 27 Fällen (37%).

Tab. 7: Zytologische Untersuchung (ZU) des Uterusabstriches aus Stuten in Bezug zu den Befunden aus der nachfolgenden endoskopischen Beurteilung (n=40)

Zytologische Untersuchung (ZU)	Lokale Veränderung	Keine lokale Veränderung	Summe
ZU positiv	8	5	13
ZU negativ	10	17	27
Summe	18	22	40

Die Werte wurden ebenfalls in der Vierfeldertafel dargestellt und mit dem einseitigen Chi-Quadrat-Test berechnet. Es sollte geprüft werden, ob lokale Veränderungen mit einer positiven Zytologie korrelieren. Das Ergebnis war knapp nicht signifikant ($p=0,072$; Abb. 18).

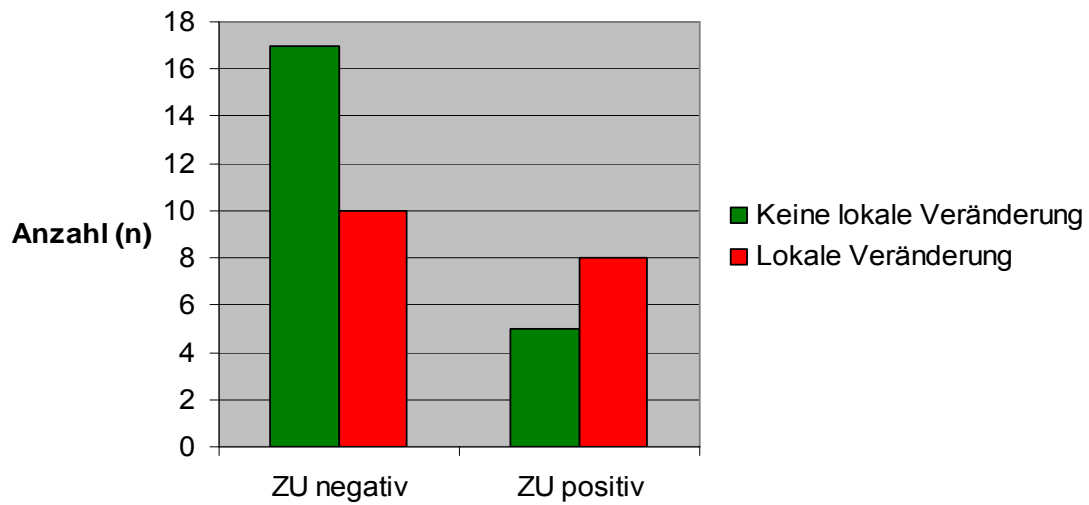


Abb. 18: Zusammenhang zwischen der zytologischen Untersuchung (ZU) und lokalen Veränderungen des Endometriums bei Zuchtstuten (n=40)

4.2.7.3 Histopathologische Untersuchung

Bei Stuten mit einem physiologischen Endometrium war in drei von 13 Fällen (23%) eine lokale Veränderung vorhanden; bei Stuten mit einem pathologischen Endometrium in 15 von 27 Fällen (56%; Tab. 8).

Tab. 8: Histopathologische Untersuchung der konventionell entnommenen Biopate aus Stuten in Bezug zu den Befunden aus der nachfolgenden endoskopischen Beurteilung (n=40)

Histopathologische Untersuchung	Lokale Veränderung	Keine lokale Veränderung	Summe
Physiologisches Endometrium	3	10	13
Pathologisches Endometrium	15	12	27
Summe	18	22	40

Der einseitige Chi-Quadrat-Test nach der Erstellung einer Vierfeldertafel erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,027$; Abb. 19), so daß ein Zusammenhang sichtbarer lokaler Veränderungen des Endometriums mit histopathologisch nachweisbaren Befunden belegt werden konnte.

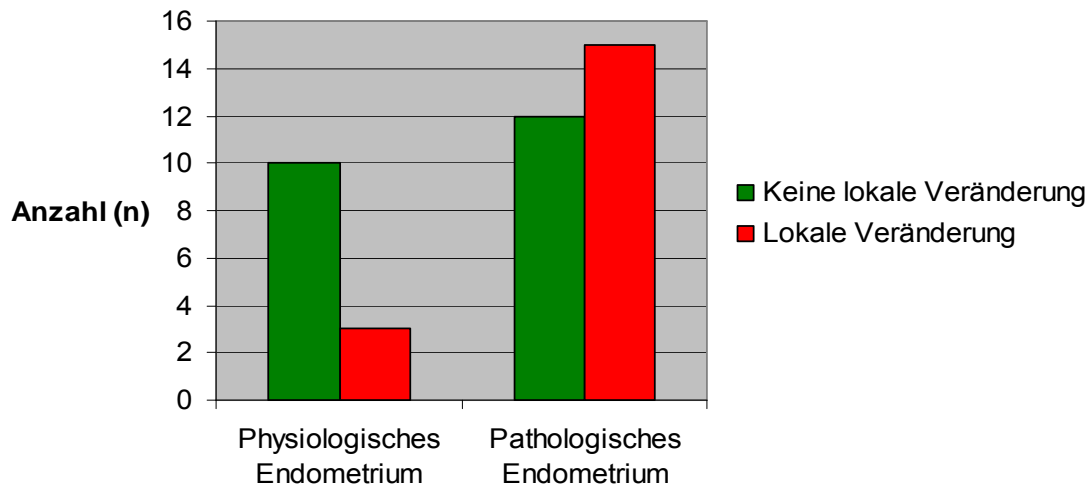


Abb. 19: Zusammenhang zwischen der histopathologischen Untersuchung der konventionell entnommenen Biopate und lokalen Veränderungen des Endometriums bei Stuten (n=40), ermittelt durch endoskopische Beurteilung

4.2.7.4 Vergleich der zwei unterschiedlichen Entnahmetechniken

Beim Vergleich der Bewertung der zwei unterschiedlich entnommenen Biopate kam es in 24 der 40 Fälle (60%) zu einem differenten Ergebnis.

Von den 18 Stuten mit einer lokalen Veränderung zeigte sich bei 13 Stuten (72%) ein Unterschied in der Bewertung. Zehnmal wurde die Biopsie 2 schlechter beurteilt, zweimal die Biopsie 1 und in einem Fall war das Ergebnis kein eindeutiges, da sich die Biopsie 2 in einer Diagnose besser und in einer schlechter darstellte (Abb. 20).

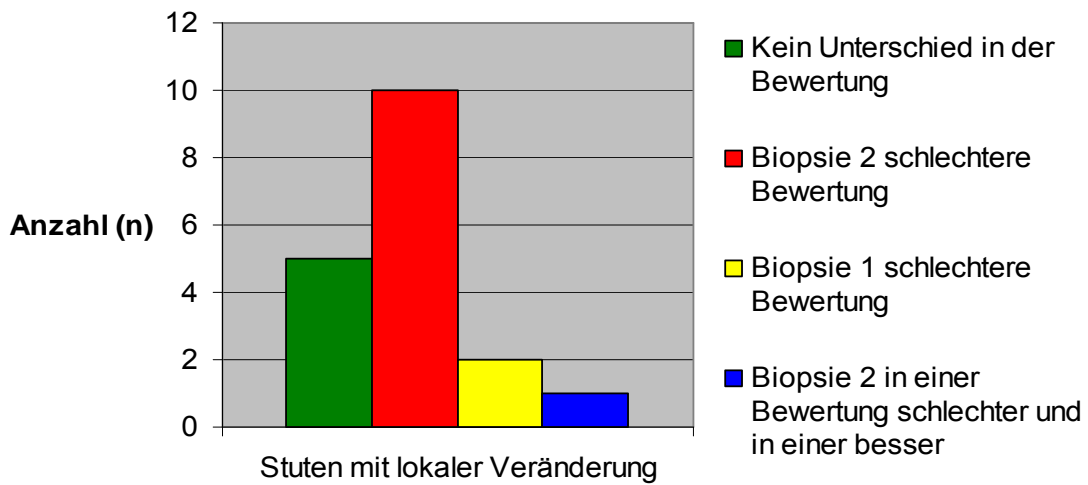


Abb. 20: Unterschiede in der Bewertung von zwei Biopstaten (konventionell und gezielt entnommen) bei Stuten mit lokaler Veränderung (n=18)

Im einseitigen Binomialtest wurden folgende Hypothesen geprüft:

- 1) Nullhypothese H_0

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 2 schlechter beurteilt wird als die Biopsie 1 (-) ist gleich oder kleiner der Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 1 schlechter als die Biopsie 2 beurteilt wird (+).

$$H_0: p(-) \leq 0,5 \quad [p(-) = 1 - p(+)]$$

2) Gegenhypothese H_1

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 2 schlechter beurteilt wird als die Biopsie 1 (-) ist größer als die Wahrscheinlichkeit, daß die Biopsie 1 schlechter beurteilt wird als die Biopsie 2 (+).

$$H_1 : p(-) > 0,5 \quad [p(-) = 1 - p(+)]$$

In einem Fall wurde die Biopsie 2 in einer Diagnose besser und in einer anderen Diagnose schlechter beurteilt, dadurch ergaben sich zwei mögliche Ergebnisse, die beide berechnet wurden. Zunächst wurde diese Stute in der Gruppe mitgezählt, bei der die Biopsie 2 schlechter beurteilt wurde, danach in der Gruppe, in der die Biopsie 1 schlechter beurteilt wurde.

Dadurch ergab sich zunächst eine Verteilung von elf Stuten, bei denen die Biopsie 2 schlechter beurteilt wurde, zu zwei Stuten, bei denen es umgekehrt war. Im einseitigen Binomialtest ergibt sich ein signifikantes Ergebnis ($p=0,011$).

Wenn man stattdessen die Verteilung von zehn zu drei Stuten in jeder Gruppe betrachtet, zeigt sich ein ebenfalls signifikantes Ergebnis ($p=0,045$).

Da beide Ergebnisse signifikant waren, konnte die Nullhypothese abgelehnt werden; es gilt automatisch die Gegenhypothese.

5 DISKUSSION

In der Sterilitätsdiagnostik der Stute stellt die Endometriumbiopsie eine immer häufiger eingesetzte weiterführende Untersuchungsmethode dar. Dabei gehen die Meinungen über die effektivste Art der Biopotentnahme in der Literatur auseinander. Diese Divergenzen gaben den Anstoß für die vorliegende Arbeit. Das Ziel dieser Studie war es, den Stellenwert der Hysteroskopie in Kombination mit der Endometriumbiopsie mittels vergleichender Untersuchungen der konventionellen („blinden“) und unter Sichtkontrolle durchgeführten Biopotentnahme zu ermitteln.

5.1 Methodenvergleich

In der Literatur wird die Endometriumbiopsie, eingebunden in ein klinisches Konzept, als wichtige weiterführende Maßnahme in der Zuchttauglichkeitsuntersuchung von Stuten gesehen. Bereits 1969 beschreiben Brandt und Manning die Benutzung einer neuartigen Biopsiezange für Pferde, die erstmals eine für die Stute sichere Entnahme von Endometriumbiopsien ermöglicht. Deutliche Fortschritte in der Entnahmetechnik und in der Beurteilung sowie eine Kategorisierung der Biopotent werden von Kenney (1978) und Kenney und Doig (1986) erzielt. Sie halten eine einzelne blind entnommene Biopsie für repräsentativ bezüglich des gesamten Endometriums, was von anderen Autoren bestätigt wird (Bergman und Kenney 1975, Kenney 1975, Schoon et al. 1992, Schoon et al. 1994). Verschiedene Autoren empfehlen jedoch, falls bei der rektalen Untersuchung Abnormalitäten festgestellt werden, sowohl an palpatorisch veränderten als auch an unveränderten Bereichen Biopotent zu entnehmen (Kenney 1977, Kenney 1978, Doig et al. 1981, Kenney und Doig 1986, Waelchli und Winder 1987, Waelchli und Winder 1989, Bracher et al. 1992, Schoon et al. 1994, Schoon et al. 1995).

Eine weitere Möglichkeit der Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft stellt die Entnahme von mehreren blind entnommenen Biopsien an unterschiedlichen Stellen des Endometriums bei einer Stute dar. Kenney und Doig (1986) empfehlen insgesamt sechs, Waelchli und Winder (1989) fünf, Bracher und Allen (1992) vier und Dybdal et al. (1991) drei Biopsientnahmen pro Stute. Jedoch räumen Kenney und Doig (1986) ein, daß diese Art der Entnahme nur schwer praktikabel ist. Die Einheitlichkeit der Proben aus verschiedenen Endometriumlokalisationen einer Stute wird von Waelchli und Winder (1989) mit 73,6% angegeben. Dies bedeutet im Umkehrschluß, daß mehr als ein Viertel der Stuten nicht mit allen fünf Biopsien in derselben Kategorie eingeordnet sind. Waelchli und Winder (1989) untersuchen nur Biopsien von Uteri, die keine fokalen palpierbaren Veränderungen aufweisen. Bracher und Allen (1992) stellen zwar eine Einheitlichkeit der Proben in den meisten Fällen fest, untersuchen jedoch nur fertile Stuten. Lediglich bei 29% der untersuchten Stuten von Dybdal et al. (1991) sind alle drei Biopsien in einer Kategorie; dies trifft sowohl für die gesunden als auch für die klinisch auffälligen Stuten zu. Nach Runge (1995) kommt es vor allem bei einem nicht oder aber einem hochgradig veränderten Endometrium zu einer Einordnung mehrerer Biopsien in eine Kategorie, wogegen es bei mittelgradig verändertem Endometrium häufig starke Unterschiede in den Bewertungen gibt. Es ist also wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine Untersuchung an einer fertilen oder subfertilen Stute handelt.

Andere Autoren (Bracher et al. 1992, Kähn 1993, Afkhami-Rohani et al. 1996, Bartmann et al. 1997, Bartmann et al. 2000, Bartmann und Schiemann 2003) fordern vor allem bei subfertilen Stuten zusätzlich den Einsatz der Hysteroskopie. Diese ermöglicht es dem Untersucher die Uterusschleimhaut der Stute zu betrachten, was sonst in vivo nicht durchführbar ist (Bracher et al. 1992, Zent und Byars 1992). Die modernen bildgebenden endoskopischen Verfahren verhelfen zu einer wesentlich verbesserten Sterilitätsdiagnostik beim Pferd und besitzen eine hohe Aussagekraft (Bartmann et al. 1997, Bartmann et al. 2000, Bartmann und Schiemann 2003). In einer Studie von Afkhami-Rohani

et al. (1996) zeigen beispielsweise 50% der untersuchten subfertilen Stuten pathologische Veränderungen bei der Hysteroskopie. Ferner nehmen Waelchli und Winder (1987) an, daß fibrotische Läsionen im Endometrium der Stute unregelmäßig verteilt sein können. Diese Annahme wird von Waelchli und Winder (1989), Bracher et al. (1992), Runge (1995) und Schoon et al. (1995) verifiziert. Die Hysteroskopie vermag also wertvolle Zusatzinformationen über das Ausmaß und die Lokalisation einer Gewebsalteration zu liefern. Darauf aufbauend kann dann die Prognose für die weitere Zuchtnutzung der Stute verfeinert und eine zielgerichtete Therapie eingeleitet werden. Trotz allem sollte die Hysteroskopie nicht routinemäßig eingesetzt werden, da eine intrauterine Manipulation immer ein Risiko, wenn auch nur ein geringes, für den Uterus und die Stute darstellt (Kähn 1993).

Selten wird während der Hysteroskopie eine gezielte Biopsie entnommen (Bracher und Allen 1992, Bracher et al. 1992, Kähn 1993), obwohl es zahlreiche Berichte über lokale Veränderungen des Endometriums gibt (Waelchli und Winder 1987, Bracher et al. 1992, Kähn 1993, Afkhami-Rohani et al. 1996, Bartmann et al. 1997, Kallenbach 1999, Bartmann et al. 2000). Diese lokalen Veränderungen (lokale degenerative Veränderungen, kleine Endometriumzysten, transluminale Adhäsionen, Tumore, lokale Entzündungsreaktionen) können häufig ausschließlich durch die Hysteroskopie erkannt werden (Bracher et al. 1992, Afkhami-Rohani et al. 1996, Bartmann et al. 1997). Lokale Veränderungen könnten also bei alleiniger rektaler Untersuchung übersehen werden, so daß es dann, den Empfehlungen von Kenney (1977), Kenney (1978), Doig et al. (1981), Kenney und Doig (1986), Waelchli und Winder (1987), Waelchli und Winder (1989), Bracher et al. (1992), Schoon et al. (1994) und Schoon et al. (1995) folgend, bei einer blinden, vermeintlich repräsentativen Biopsie bliebe.

Bei einer blinden Biopsientnahme bestehen gewisse „Risiken“. Stuten mit einer lokalen Veränderung werden eventuell zu gut beurteilt, da die Entnahme im gesunden Bereich erfolgt und der Kliniker/Pathologe nicht die Kenntnis der

lokalen Veränderung hat. Umgekehrt ist es bei einer solchen Stute auch möglich, daß die Entnahme im veränderten Bereich erfolgt, dieser jedoch sehr klein ist, und die Bewertung daher zu schlecht für den tatsächlichen Zustand des Endometriums und die daraus resultierenden Fertilitätsaussichten ausfällt.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß in der vorliegenden Studie die meisten Veränderungen des Endometriums im Corpus uteri beziehungsweise im corpusnahen Bereich lokalisiert waren (vergleiche 4.2.4), und somit, unter Voraussetzung der Verwendung meist relativ kurzer Biopsiezangen, die Wahrscheinlichkeit der Gewebeentnahme aus eben diesem Bereich besonders hoch ist.

Bei den untersuchten Stuten der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,027$) zwischen dem Vorliegen einer lokalen Veränderung und der histologischen Bewertung des Endometriums als pathologisch (Kategorie IIB beziehungsweise III nach Kenney und Doig (1986)) festgestellt. Dieses Faktum wurde durch das signifikante Ergebnis der exenterierten Uteri bestätigt ($p=0,003$). Damit wird die Bedeutung der Hysteroskopie vor allem bei subfertilen Stuten unterstrichen, was die Forderungen von Bracher et al. (1992), Kähn (1993), Afkhami-Rohani et al. (1996), Bartmann et al. (1997), Bartmann et al. (2000) und Bartmann und Schiemann (2003) bestätigt. Bei diesen Stuten ist das Vorhandensein von pathologischen und lokalen Veränderungen des Endometriums wahrscheinlich, die ohne Endoskopie unerkant blieben und nicht zur Interpretation eines Biopsieergebnisses beitragen könnten.

Bei den in der eigenen Studie untersuchten Stuten handelte es sich um Problemstuten aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen. Aufgrund des Vorberichtes waren bei einem Teil dieser Stuten bereits pathologische Veränderungen des Endometriums wahrscheinlich. Die Untersuchungsergebnisse lassen sich demnach nur eingeschränkt mit den Ergebnissen anderer Autoren (Waelchli

und Winder 1989, Bracher und Allen 1992) vergleichen, deren Probandengut lediglich fertile Stuten umfaßte.

Die Stuten mit pathologisch verändertem Endometrium (Kategorie IIB beziehungsweise III nach Kenney und Doig (1986)) waren in der eigenen Untersuchung zahlenmäßig überlegen (68%). Von diesen Stuten wiesen etwas mehr als die Hälfte (56%) eine lokale Veränderung des Endometriums auf. Im Vergleich dazu fielen bei den Stuten mit physiologischen Endometrium (Kategorie I beziehungsweise IIA nach Kenney und Doig (1986)) lediglich bei 23% der Tiere lokale Veränderungen auf. Aus diesen Ergebnissen wird erneut deutlich, warum gerade bei subfertilen Stuten die Hysteroskopie einen hohen Stellenwert besitzt.

Auch die Voruntersuchung an exenterierten Uteri erbrachte ähnliche richtungweisende Ergebnisse. Hier zeigten 76% der Proben ein pathologisches Endometrium, welches bei 84% auch mit lokalen Veränderungen einherging. Bei den exenterierten Uteri mit physiologischem Endometrium fiel nur in 17% der Fälle eine lokale Veränderung auf.

Die starke Häufung von lokalen Veränderungen bei Stuten mit pathologisch verändertem Endometrium kann eine mögliche Erklärung für die Beobachtung von Runge (1995) darstellen, daß es vor allem bei mittelgradig verändertem Endometrium häufig zu Streuungen in der Bewertung mehrerer Biopsien einer Stute kommt. Es wäre denkbar, daß bei einer solchen Stute mit mittelgradiger Bewertung des Endometriums auch lokale Veränderungen existieren, die dann bei der mehrfachen blinden Biopotentnahme unbemerkt miterfaßt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden zwei unterschiedliche Entnahmetechniken miteinander verglichen. Bei jeder Stute wurde zunächst eine blinde Endometriumbiopsie entnommen, danach unter endoskopischer Kontrolle eine Zweitbiopsie. Falls eine lokale Veränderung des Endometriums vorlag, wurde im veränderten Bereich biopiert. Die Vorgehensweise bei der blinden Biopotentnahme entsprach im wesentlichen den von Kenney (1978),

Kenney und Doig (1986), Schoon et al. (1992) und Schoon et al. (1994) empfohlenen Techniken. Die Entnahme unter endoskopischer Kontrolle war vergleichbar mit der Methode von Bracher und Allen (1992) und Bracher et al. (1992).

Die Ergebnisse dieser zwei unterschiedlich entnommenen Biopsien wurden hinsichtlich der Einheitlichkeit der Diagnosen überprüft. Dabei wurde festgestellt, daß bei den Stuten mit einer lokalen Veränderung die gezielt entnommene Biopsie signifikant häufiger eine schlechtere Diagnose erbrachte als die blind entnommene Biopsie ($p=0,011$ beziehungsweise $p=0,045$). Somit wird die bereits von Bracher et al. (1992) geäußerte Ansicht belegt, daß zur Verbesserung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse histologischer Untersuchungen von Endometriumbiopsien die konventionelle Vorgehensweise der hysteroskopischen Biopotentnahme unterlegen ist.

Eine vergleichbare Studie, in der auf ähnliche Weise bei jeder Stute zwei Biopsien entnommen werden, ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Bracher und Allen (1992) nehmen bei einem Teil ihrer Stuten bis zu fünf Biopsien unter endoskopischer Kontrolle, untersuchen jedoch nur fertile Stuten. Bracher et al. (1992) haben zwar ausschließlich subfertile Stuten in ihrer Untersuchung, nehmen jedoch lediglich bei einem Teil der Stuten eine Zweitbiopsie. In den Ausführungen von Kähn (1993), der die Biopotentnahme unter hysteroskopischer Kontrolle empfiehlt, sind keine Ergebnisse einer eigenen Studie vorhanden. Bei Afkhami-Rohani et al. (1996), die subfertile Stuten untersuchen, wird nur dann eine Zweitbiopsie entnommen, wenn bei der rektalen oder endoskopischen Untersuchung eine Abnormität auffällt.

Es ist wichtig zu betonen, daß Blindbiopsien in der Routinediagnostik ihren Stellenwert behalten werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Aussage in 25% der Fälle fragwürdig ist oder Anlaß zu Fehlinterpretationen gibt. Aus der vorliegenden Studie kann die Empfehlung abgeleitet werden, daß bei Stuten mit vorberichtlich längerer Güstzeit für die endgültige Abklärung

deren Ursachen eine Hysteroskopie mit gezielter Probenentnahme an endoskopisch veränderten Arealen vorgenommen werden sollte.

5.2 Zusätzliche Untersuchungsergebnisse

Neben der Endoskopie und der Biopatientnahme wurde bei allen Stuten ein detaillierter Vorbericht erhoben und eine eingehende gynäkologische Untersuchung mit Uterustupferprobenentnahme vorgenommen. Die Tupferproben wurden mikrobiologisch und zytologisch untersucht.

5.2.1 Vorbericht der Stuten

Die Vorberichtsriterien Alter, Gützeit und bisherige Abfohlungen wurden mit den Befunden aus den mikrobiologischen, zytologischen, histopathologischen und endoskopischen Untersuchungen verglichen. In der logistischen Regression wurde überprüft, ob es Verbindungen zwischen den Kriterien und den Untersuchungsergebnissen gibt.

Ein Zusammenhang zwischen dem Vorbericht der Stuten und den einzelnen Untersuchungsergebnissen war lediglich im Falle des Alters in Kombination mit der histopathologischen Untersuchung signifikant ($p=0,045$). Dies bedeutet, daß mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit eines pathologisch veränderten Endometriums zunimmt. Mit jedem zusätzlichen Jahr im Lebensalter einer Stute steigt im Mittel ihr Risiko um das 1,3fache, daß der Gesundheitszustand des Endometriums vom physiologischen zum pathologischen wechselt (Odds Ratio = 1,30). Hier wird der Stellenwert der gründlichen Vorberichtserhebung deutlich, der auch von anderen Autoren herausgestellt wird (Ricketts 1975a, Kenney 1977, Asbury 1986, Kenney und Doig 1986, Schoon et al. 1992). Eine direkte Korrelation zwischen dem Alter einer Stute und der Kategorie des Endometriums wird auch von Kenney (1977), Waelchli (1990), Held und Rohrbach (1991) und Weitkamp et al. (1991) bestätigt.

Weiterhin haben auch innerhalb einer Kategorie nach Waelchli (1990) und Schoon et al. (1997) jüngere Stuten bessere Chancen auf eine Trächtigkeit beziehungsweise Abfohlung als ältere Stuten. Dies soll nach Waelchli (1990) mit noch nicht definierten altersbedingten Effekten, die außerhalb des Endometriums liegen, zusammenhängen, was im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht überprüft werden konnte.

5.2.2 Mikrobiologische Untersuchung

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung wurden mit den endoskopischen Untersuchungsergebnissen verglichen. Es sollte geklärt werden, ob beim Nachweis spezifisch pathogener Keime häufiger lokale Veränderungen vorkommen. Aufgrund der Resultate der mikrobiologischen Beurteilung von Tupferproben konnten in der eigenen Studie keine signifikanten Hinweise ($p=0,090$) zur Bestätigung dieser These gefunden werden.

5.2.3 Zytologische Untersuchung

Beim Vergleich der zytologischen mit der endoskopischen Untersuchung der Stuten wurde überprüft, ob bei positiver Zytologie häufiger lokale Veränderungen auftreten. Das knapp nicht signifikante Ergebnis ($p=0,072$) bietet keine Anhaltspunkte für die Existenz einer eindeutigen Beziehung zwischen den genannten Merkmalen.

Eine Übereinstimmung zwischen zytologischer und mikrobiologischer Untersuchung zeigte sich in 57,5% der Fälle. Bei 10% der Stuten war die mikrobiologische Untersuchung positiv, während die Zytologie negativ war. Umgekehrt verhielt es sich in 32,5% der Fälle. Ein Nachweis spezifisch pathogener Keime mit gleichzeitig negativer Uteruszytologie kann aufgrund einer temporären Keimbesiedlung, die von der körpereigenen Abwehr beseitigt wird bevor pathologische Veränderungen des Endometriums entstehen, zustande kommen. Eine negative mikrobiologische Untersuchung bei

Tupferproben aus Stuten, in denen zytologisch neutrophile Granulozyten nachgewiesen werden, kann ihre Ursache in einer aseptischen Endometritis (Endometritis sicca) haben (Reinemund 1988).

5.2.4 Darstellung und Bewertung der mikrobiologischen und zytologischen Untersuchungsergebnisse in Beziehung zu den Ergebnissen der endoskopischen Untersuchung

Es läßt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der mikrobiologischen oder zytologischen Untersuchung und einer lokalen Veränderung nachweisen. Daher erscheint es nicht sinnvoll, allein auf Basis der Ergebnisse der Bakteriologie und Zytologie die Fertilitätsaussichten einer Stute zu beurteilen, da keine direkten Rückschlüsse auf den Zustand des Endometriums möglich sind. Hierzu wäre eine Endoskopie mit Biopsie notwendig. Dies ist, in Konkordanz zu den Ergebnissen anderer Autoren (Bracher et al. 1992 und Kähn 1993), vor allem bei subfertilen Stuten anzuraten.

Auch in der Literatur wurde bisher kein Zusammenhang zwischen Mikrobiologie beziehungsweise Zytologie und lokalen Veränderungen beschrieben. Bracher et al. (1992) untersuchen lokale Veränderungen mittels Hysteroskopie und stellen fest, daß die von ihnen gefundenen Veränderungen (transluminale Adhäsionen, fokale Aplasie, kleine Endometriumzysten, Tumore und Abnormalitäten am Ostium uterinum tubae) durch keine andere Methode entdeckt worden wären. Allerdings kann ihrer Meinung nach die Hysteroskopie die Zytologie und Histologie nicht ersetzen. Auch bei Afkhami-Rohani et al. (1996) sind bei der Endoskopie pathologische Veränderungen des Endometriums (Endometriumzysten und Adhäsionen) aufgefallen, die weder in der Biopsie, Zytologie noch Mikrobiologie diagnostiziert worden sind. Sie räumen allerdings ein, daß für die Endometritisdiagnostik Biopsie, Zytologie und Mikrobiologie besser geeignet sind als die Hysteroskopie. Nach Bartmann et al. (1997) können bestimmte Aberrationen wie lokale Entzündungsreaktionen, Endometriumzysten oder Adhäsionen nur durch die Hysteroskopie erkannt

werden. Sie gestehen anderen Untersuchungsmethoden wie Sonographie und Biopsie ebenfalls einen hohen Stellenwert zu. Bartmann et al. (2000) und Bartmann und Schiemann (2003) sehen gerade bei infertilen Stuten, die mit konventionellen Untersuchungsmethoden (klinische und mikrobiologische Untersuchung) unauffällig geblieben sind, eine Indikation zur Hysteroskopie.

5.3 Abschließende Betrachtung und Fazit für die Praxis

Eine komplette klinisch-gynäkologische Untersuchung der Stute inklusive Tupferprobenentnahme (Mikrobiologie und Zytologie) steht im Vordergrund einer Zuchttauglichkeitsuntersuchung. Handelt es sich bereits vorberichtlich um eine subfertile Stute, dann sollte zusätzlich auf weiterführende Untersuchungsmethoden wie Hysteroskopie und Biopsie zurückgegriffen werden, da sich einige Veränderungen des Endometriums durch die klassischen klinischen Verfahren nicht erkennen lassen. Hysteroskopie und Biopsie und letztlich die gezielte Biopotentnahme erweitern das Spektrum diagnostischer Verfahren und ergänzen die routinemäßigen Standarduntersuchungen essentiell. So können pathologische Veränderungen des Endometriums diagnostiziert werden, die ohne diese Untersuchungsmethoden unerkannt bleiben. Dies trifft vor allem für die lokalen Veränderungen des Endometriums zu, die, wie in der eigenen Studie gezeigt, gehäuft bei Stuten mit pathologisch verändertem Endometrium auftreten. Wird eine lokale Veränderung durch die Hysteroskopie diagnostiziert, so besteht die Möglichkeit einer gezielten Biopotentnahme. Diese Biopsie kann dann mit einer aus dem „gesunden“ Bereich genommenen Biopsie verglichen werden. Aus den Ergebnissen der eigenen Studie ist zu erkennen, daß die aus einer lokalen Veränderung gezielt entnommene Biopsie häufiger eine schlechtere Diagnose erbringt als die konventionell entnommene. Durch den Vergleich der beiden Biopsien läßt sich das Ausmaß der Veränderung besser einschätzen und eine entsprechende Diagnose und Prognose kann für das Endometrium der Stute getroffen werden.

Dies führt entweder dazu, daß eine gezielte Therapie stattfinden kann oder, daß die Stute bei einer schlechten Prognose aus der Zucht genommen wird, und somit Kosten und Arbeitsaufwand für Bedeckung/Besamung eingespart werden. Durch einen relativ geringen Mehraufwand lassen sich durch diese Untersuchungsmethoden deutlich aussagekräftigere Befunde für Diagnose und Prognose ermitteln, die dann eine wesentliche Entscheidungshilfe für Tierarzt und Besitzer bezüglich der weiteren Vorgehensweise darstellen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Endometriumbiopsie der Stute ist in den meisten Fällen das Mittel der Wahl, um eine Diagnose hinsichtlich des Zustandes des Endometriums und eine Prognose bezüglich der Fertilität zu stellen. Dabei wird häufig „blind“ im Corpus uteri beziehungsweise corpusnahen Bereich bioptiert. Aus der klinischen Beobachtung geht hervor, daß blind entnommene Bioptate nicht immer den wahren Befund des Endometriums widerspiegeln. Dies wird aus dem Vergleich der Biopsieergebnisse mit dem hysteroskopischen Befund deutlich. Eventuell vorliegende lokale Veränderungen des Endometriums bleiben unerkannt, obwohl sie potentielle Ursachen länger andauernder Infertilitäten darstellen könnten. Demnach war es Ziel dieser Studie, die Häufigkeit lokaler Veränderungen zu bestimmen und den Stellenwert der Kombination von Hysteroskopie und Endometriumbiopsie zu ermitteln. Dazu wurde bei jeder Stute die konventionelle Art der Entnahme („blind“) einer Endoskopie mit Biopsie gegenübergestellt und die beiden Bioptate in ihren Diagnosen miteinander verglichen. Es wurde geprüft, ob die endoskopisch entnommene Biopsie sich als vorteilhaft hinsichtlich der Diagnosestellung pathologischer Veränderungen des Endometriums gegenüber der konventionell entnommenen Biopsie erweist.

In der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer lokalen Veränderung und der histologischen Beurteilung des Endometriums als pathologisch ermittelt ($p=0,027$). Dies wird durch das signifikante Ergebnis der exentrierten Uteri im Rahmen der Voruntersuchung bestätigt ($p=0,003$). Hier wird die Bedeutung der Hysteroskopie vor allem bei subfertilen Stuten erkennbar, da gerade bei diesen Stuten histopathologische Veränderungen häufiger vorkommen. Eventuell vorhandene lokale Veränderungen des Endometriums würden demnach ohne Hysteroskopie nicht entdeckt werden und könnten nicht in die Bewertung hinsichtlich Diagnose und Prognose einfließen.

Bei den in der eigenen Studie untersuchten Stuten handelte es sich um Problemstuten aus dem Patientenkollektiv der Klinik. Hier wiesen 68% der Tiere ein pathologisch verändertes Endometrium, von diesen wiederum 56% mindestens eine lokale Veränderung auf. Nur 23% der Stuten mit physiologischem Endometrium hingegen zeigten lokale Veränderungen.

Die beiden unterschiedlich entnommenen Biopsien wurden anhand ihrer histopathologischen Diagnosen miteinander verglichen. Bei den Stuten mit einer lokalen Veränderung resultierte die gezielt entnommene Biopsie signifikant häufiger in einer schlechteren Diagnose als die konventionell entnommene Biopsie ($p=0,011$ beziehungsweise $p=0,045$). Es zeigt sich demnach ein Vorteil der endoskopischen Biopstatentnahme bei Stuten mit einer lokalen Veränderung.

Daraus läßt sich schließen, daß bei der Untersuchung auf Zuchttauglichkeit, wenn es sich vorberichtlich um eine subfertile Stute handelt, auf weiterführende Untersuchungsmethoden zurückgegriffen werden sollte. Hier sind vor allem Hysteroskopie und Biopsie zu nennen. Die Verknüpfung dieser beiden Methoden ermöglicht außerdem die gezielte Biopstatentnahme. Dies ist besonders bei Stuten mit einer lokalen Veränderung zu empfehlen, da dann die veränderten Bereiche zusätzlich bioptiert werden können, und so eine größere Anzahl von Befunden für die genauere Ermittlung der Prognose zur Verfügung stehen. Da die lokalen Veränderungen des Endometriums, die vor allem bei Stuten mit histopathologischen Befunden vorkommen, durch keine andere Methode als durch die Hysteroskopie erkannt werden können, empfiehlt es sich, bei Problemstuten die Hysteroskopie mit gezielter Biopstatentnahme der konventionellen Entnahme vorzuziehen.

7 SUMMARY

The endometrial biopsy is, in most cases, the method of choice in diagnosing the condition of the endometrium in mares and making a prognosis regarding a mare's fertility. In doing so, oftentimes a „blind“ biopsy in or near the corpus uteri is taken. Clinical trials have found, however, that blind biopsies do not always accurately reflect the true condition of the endometrium. This has become clear through comparison of biopsy results with results obtained by hysteroscopy. Possible local irregularities of the endometrium remain undetected even though they could be the potential cause of continual infertility. The aim of this study was to determine the frequency of local irregularities and the relevance of the use of a combination of hysteroscopy and endometrial biopsy. For each sample mare, a conventional („blind“) as well as endoscopic biopsy was taken and used to determine the diagnostic similarities and differences between the two methods. The study attempted to determine whether biopsies taken using endoscopy are preferable over conventional blind biopsies with respect to the quality of the diagnoses of pathological irregularities of the endometrium.

The results show a significant relation between the presence of a local irregularity and the histological assessment of the endometrium as pathologic ($p=0.027$). This was supported by the significant results of the exenterated uteri ($p=0.003$) obtained during preliminary examination. The results demonstrate the importance of hysteroscopy, especially in subfertile mares, since these exhibit pathohistologic irregularities more frequently. Without the use of hysteroscopy, potential local irregularities of the endometrium may not be detected and hence, would not be included in diagnosis and prognosis.

In the present study, the sample consisted of mares identified by the university clinic as problematic. 68% of the mares have a pathologically irregular endometrium, and of these, 56% display local irregularity. In contrast, only 23% of the mares that have physiological endometrium display local irregularities.

The two biopsies were compared with respect to their pathohistologic diagnoses. Among mares with local irregularities, biopsies taken by hysteroscopy resulted in significantly more frequent negative diagnoses than biopsies taken by the conventional method ($p=0.011$ and $p=0.045$, respectively). These results demonstrate the advantage to using endoscopically obtained biopsy specimens in mares with local irregularity.

Consequently, additional investigative methods, such as hysteroscopy and biopsy, should be applied when testing for breeding fitness in cases of known subfertile mares. Furthermore, the use of these two methods in combination allows for the biopsy to be obtained more precisely. This is especially recommended for mares with local irregularity, since then additional biopsies can be taken of those areas and hence, more data is available to make a more exact prognosis. Because local irregularities of the endometrium, especially prevalent among mares with pathohistologic diagnoses, can only be detected by hysteroscopy, it is recommended to use hysteroscopy in combination with targeted biopsy rather than blind biopsy in cases of mares identified as being problematic.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Ackermann, H. (1998)

BiAS für Windows, Biometrische Analyse von Stichproben, Version 7.0

Verlag Epsilon, Hochheim, Darmstadt, S. 72, 74, 81-82

Afkhami-Rohani, A., Bolourchi, M., Hovareshti, P., Gharagozloo, F. (1996)

Hysteroscopic evaluation in subfertile Turkaman cross-bred mares

J. Equine Sci. 7, 89-92

Alghamdi, A., Troedsson, M.H.T., Laschkewitsch, T., Xue, J.L. (2001)

Uterine secretion from mares with post-breeding endometritis alters sperm motion characteristics in vitro

Theriogenology 55, 1019-1028

Allen, W.R., Bracher, V. (1992)

Videoendoscopic evaluation of the mare's uterus: III. Findings in the pregnant mare

Equine Vet. J. 24, 285-291

Allen, W.E., Pycock, J.F. (1989)

Current views on the pathogenesis of bacterial endometritis in mares

Vet. Rec. 125, 298-301

Arbeiter, K., Hager, G., Kopschitz, M.M., Lorin, D. (1976)

Die Uterusbiopsie in der Sterilitätsdiagnostik der Stuten

Zuchthygiene 11, 175-183

Asbury, A.C. (1982)

The nonpregnant mare

in: Mansmann, R.A., McAllister, E.S., Pratt, P.W. (Hrsg.): Equine medicine and surgery

Verlag American Veterinary Publications, Santa Barbara, 3rd ed. Vol. II, pp. 1327-1343

Asbury, A.C. (1986)

Endometritis in the Mare

in: Morrow, D.A. (Hrsg.): Current therapy in theriogenology, Bd. 2

Verlag W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, pp. 718-722

Aupperle, H. (1997)

Immunhistologische Untersuchungen am Endometrium der Stute

Diss. med. vet., Leipzig

Aupperle, H., Özgen, S., Schoon, H.A., Schoon, D., Hoppen, H.O., Sieme, H., Tannapfel, A. (2000)

Cyclical endometrial steroid hormone receptor expression and proliferation intensity in the mare

Equine Vet. J. 32, 228-232

Bae, S.E., Watson, E.D. (2003)

A light microscopic and ultrastructural study on the presence and location of oxytocin in the equine endometrium

Theriogenology 60, 909-921

Baker, C.B., Newton, D.I., Mather, E.C., Oxender, W.D. (1981)

Luteolysis in mares after endometrial biopsy

Am. J. Vet. Res. 42, 1816-1818

Bartmann, C.P., Brickwedel, I., Klug, E. (2000)
Hysteroskopische hochfrequenzchirurgische Behandlung intrauteriner
Adhäsionen beim Pferd
Tierärztl. Prax. 28, 233-239

Bartmann, C.P., Schiemann, V. (2003)
Untersuchungen zur Entwicklung eines intrauterinen Distensionsdruckes für die
Hysteroskopie beim Pferd
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 110, 43-48

Bartmann, C.P., Schöning, A., Brickwedel, I., Ohnesorge, B., Klug, E. (1997)
Hysteroskopie und minimal invasive endouterine Chirurgie bei der Stute
Pferdeheilkunde 13, 474-482

Bergman, R.V., Kenney, R.M. (1975)
Representativeness of a uterine biopsy in the mare
in: Proc. 21st Annu. Conv. Am. Ass. Equine Pract., Boston, pp. 355-362

Betsch, J.M. (2000)
Intérêt diagnostic et pronostic de la biopsie utérine chez la jument infertile:
étude rétrospective de 485 cas
26e Journée de la recherché equine, Paris, 111-117

Bostedt, H., Hospes, R., Herfen, K. (1997)
Endometrial reactions on non-specific stimulation in subfertile broadmares
1. Internationale Konferenz über Endometritis/Endometrose beim Pferd,
Leipzig, 04.-05.10.1997

Bracher, V., Allen, W.R. (1992)

Videoendoscopic evaluation of the mare`s uterus: I. Findings in normal fertile mares

Equine Vet. J. 24, 274-278

Bracher, V., Gerstenberg, C., Allen, W.R. (1997)

Der Einfluß von Endometrose (degenerativer Endometriumserkrankungen) auf Fruchtbarkeit, Plazentation und fötale Entwicklung beim Pferd

Pferdeheilkunde 13, 465-473

Bracher, V., Mathias, S., Allen, W.R. (1992)

Videoendoscopic evaluation of the mare`s uterus: II. Findings in subfertile mares

Equine Vet. J. 24, 279-284

Brandt, G.W., Manning, J.P. (1969)

Improved uterine biopsy technics for diagnosing infertility in the mare

Vet. Med. Small Anim. Clin. 64, 977-983

Braun, J. (1994)

Embryotransfer beim Pferd – derzeitiger Stand und Zukunftsperspektiven

Tierärztl. Prax. 22, 558-566

Breitkopf, M., Herfen, K. (1995)

Die intrauterine Plasmatherapie bei infertilen Stuten in der klinischen Erprobung

Repr. Dom. Anim. Suppl. 3, 140

Brodauf, H., Grunert, E., Wohanka, K. (1955)

Die Entnahme von Gebärmutterschleimhaut und deren histologische Untersuchung bei lebenden Stuten

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 68, 342-344

Brook, D. (1984)

Uterine culture in mares

Mod. Vet. Pract. 65, A3-A8

Büchi, S., Waelchli, R.O., Corboz, L., Gygax, A.P., Wälti, R.J. (1991)

Die postkoitale uterine Keimbesiedlung und Endometritis bei der Stute

Tierärztl. Prax. 19, 381-385

Causey, R.C., Ginn, P.S., Katz, B.P., Hall, B.J., Anderson, K.J., LeBlanc, M.M.
(2000)

Mucus production by endometrium of reproductively healthy mares and mares
with delayed uterine clearance

J. Reprod. Fert. Suppl. 56, 333-339

de la Concha-Bermejillo, A., Kennedy, P.C. (1982)

Prognostic value of endometrial biopsy in the mare: A retrospective analysis

J. Am. Vet. Med. Assoc. 181, 680-681

Crowhurst, R.C. (1977)

Genital infection in mares

Vet. Rec. 100, 476

Dixon, W.J. (1993)

BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2

University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London, pp. 1105-1144

Doig, P.A., McKnight, J.D., Miller, R.B. (1981)

The use of endometrial biopsy in the infertile mare

Can. Vet. J. 22, 72-76

Dybdal, N.O., Daels, P.F., Couto, M.A., Hughes, J.P., Kennedy, P.C. (1991)
Investigation of the reliability of a single endometrial biopsy sample, with a note
on the correlation between uterine cysts on biopsy grade
J. Reprod. Fert. Suppl. 44, 697

Ellenberger, C., Aupperle, H., Bartmann, C.P., Hoppen, H.O., Schoon, D.,
Schoon, H.A. (2002)
Endometrial maldifferentiation caused by ovarian disorders in the mare –
morphological and immunohistochemical studies
Theriogenology 58, 499-502

Evans, T.J., Miller, M.A., Ganjam, V.K., Niswender, K.D., Eilersieck, M.R.,
Krause, W.J., Youngquist, R.S. (1998)
Morphometric analysis of endometrial periglandular fibrosis in mares
Am. J. Vet. Res. 59, 1209-1214

Ferreira-Dias, G.M., Nequin, L.G., King, S.S. (1999)
Morphologic comparisons among equine endometrium categories I, II, and III,
using light and transmission electron microscopy
Am. J. Vet. Res. 60, 49-55

Frerking, H., Klug, E., Pózvári, M., Graé, J.K. (1993)
Untersuchungen zu Konzeptionschancen von Stuten in der Fohlenrosse unter
besonderer Berücksichtigung der Zytologie
Tierärztl. Umschau 48, 145-148

Grüninger, B.U. (1996)
Zur Pathogenese von Angiopathien im Endometrium der Stute –
Morphologisch-funktionelle Untersuchungen
Diss. med. vet., Leipzig

Grüniger, B., Schoon, H.A., Schoon, D., Menger, S., Klug, E. (1998)
Incidence and morphology of endometrial angiopathies in mares in relationship
to age and parity
J. Comp. Path. 119, 293-309

Heilkenbrinker, T., Schubert, S., Oetjen, J., Pózvári, M., Frerking, H. (1995)
Auswirkungen der chirurgischen Korrektur eines mangelhaften Schamschlusses
auf die Genitalflora und die Konzeptionsrate bei Stuten
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 102, 179-218

Held, J.P., Rohrbach, B. (1991)
Clinical significance of uterine biopsy results in the maiden and non-maiden
mare
J. Reprod. Fert. Suppl. 44, 698-699

Herfen, K., Bostedt, H. (1998)
Modifikation der operativen Perineumkorrektur-Methode bei der Stute
Pferdeheilkunde 14, 28-32

Herfen, K., Bostedt, H., Schuler, G., Weil, M. (1995)
Ovartumore und tumorähnliche Zustände bei Stuten
Repr. Dom. Anim. Suppl. 3, 65

Hospes, R., Bleul, U., Bostedt, H. (2001)
Radiosurgical therapy of lymphatic cysts in broadmares
Dtsch. Vet. Med. Ges. (Hrsg.): 34. Jahrestagung Physiologie und Pathologie
der Fortpflanzung und 26. Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschafts-
tagung, Gießen, S. 36

Hospes, R., Bostedt, H. (1995)

Endoscopical examination of the vestibular-vaginal segment in the mare for confirmation of diagnosis

Repr. Dom. Anim. 30, 340

Hospes, R., Kallenbach, T. (1998)

Der Einsatz der Hysteroskopie im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung beim Pferd

Fortbildungsveranstaltung der Tierärztlichen Klinik Hochmoor, Gescher, 11.03.1998

Huchzermeyer, S. (2003)

Funktionelle und morphologische Studien über die equine Zervix im Stadium der Ingravidität

Diss. med. vet., Gießen

Hurtgen, J.P., Cummings, M.R. (1982)

Diagnosis and treatment of fungal endometritis in mares

Proc. Ann. Meet. Soc. Theriogenology, pp. 18-22

Hurtgen, J.P., Whitmore, H.L. (1978)

Effects of endometrial biopsy, uterine culture, and cervical dilatation on the equine estrous cycle

J. Am. Vet. Med. Assoc. 173, 97-100

Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus-Liebig-Universität Gießen (2000)

Untersuchungsbefunde des Stutengesundheitsdienstes

Jahresbericht 1998 und 1999

Kähn, W. (1993)

Endoskopie im Rahmen der Reproduktion bei Stuten

in: Kraft, W. (Hrsg.): Tierärztliche Endoskopie

Verlag Schattauer, Stuttgart - New York, S. 142-150

Kallenbach, T. (1999)

Intraluminale Uterusadhäsionen bei einer Stute als Sterilitätsursache

Tierärztl. Prax. 27, 72-73; 128-130

Kaspar, B., Kähn, W., Laging, C., Leidl, W. (1987)

Endometriumzysten bei Stuten Teil 1. Post-mortem-Untersuchungen:

Vorkommen und Morphologie

Tierärztl. Prax. 15, 161-166

Katila, T. (1988)

Histology of the post partum equine uterus as determined by endometrial biopsies

Acta Vet. Scand. 29, 173-180

Katila, T. (1996)

Uterine defence mechanisms in the mare

Anim. Reprod. Sci. 42, 197-204

Katkiewicz, M., Zajac, S., Tischner, M., Boryczko, Z. (1998)

Antigen-Stimulation und Glykosaminoglykane in der Biopsie des Endometriums bei der Stute

Tierärztl. Umschau 53, 454-456

Katz, J.B., Evans, L.E., Hutto, D.L., Schroeder-Tucker, L.C., Carew, A.M., Donahue, J.M., Hirsh, D.C. (2000)

Clinical, bacteriologic, serologic, and pathologic features of infections with atypical *Taylorella equigenitalis* in mares
J. Am. Vet. Med. Assoc. 216, 1945-1948

Kenney, R.M. (1975)

Prognostic value of endometrial biopsy of the mare
J. Reprod. Fert. Suppl. 23, 347-348

Kenney, R.M. (1977)

Clinical aspects of endometrial biopsy in fertility evaluation of the mare
Ann. Conv. Am. Ass. Equine Pract., Proc. 23rd, pp. 105-122

Kenney, R.M. (1978)

Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death
J. Am. Vet. Med. Assoc. 172, 241-262

Kenney, R.M. (1992)

The aetiology, diagnosis and classification of CDE

Zusammenfassung: Allen, W.R. (1993)

in: Proc. of the John P. Hughes International Workshop on Equine Endometritis
Equine Vet. J. 25, 184-193

Kenney, R.M., Doig, P.A. (1986)

Equine endometrial biopsy

in: Morrow, D.A. (Hrsg.): Current therapy in theriogenology, Bd. 2

Verlag W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, pp. 723-729

Kenney, R.M., Ganjam, V.K. (1975)

Selected pathological changes of the mare uterus and ovary
J. Reprod. Fert. Suppl. 23, 335-339

Kersten, F. (2000)

Klinische, histologische und zytologische Untersuchungen im Puerperium der Stute sowie ein Beitrag zur Kyematopathologie unter besonderer Berücksichtigung der Placenta fetalis
Diss. med. vet., Leipzig

Knudsen, O. (1964)

Endometrial cytology as a diagnostic aid in mares
Cornell Vet. 54, 415-422

Kriesten, H. (1995)

Zur prognostischen Bedeutung von Angiopathien im Rahmen der Kategorisierung von Endometriumsbiopsien bei Stuten
Diss. med. vet., Hannover

Leidl, W. (1993)

Die Sonographie in der gynäkologischen Diagnostik
Tierärztl. Prax. Sonderheft, 53-57

Leidl, W., Kaspar, B., Kähn, W. (1987)

Endometriumzysten bei Stuten Teil 2. Klinische Untersuchungen: Vorkommen und Bedeutung
Tierärztl. Prax. 15, 281-289

Leidl, W., Stolla, R., Schels, H., Wolpert, E. (1976)

Keimbesiedlung des Genitale beim Pferd aus klinischer Sicht
Prakt. Tierarzt 57, 214-220

Leishman, D., Miller, R.B., Doig, P.A. (1982)

A quantitative study of the histological morphology of the endometrium of normal and barren mares

Can. J. Comp. Med. 46, 17-20

Liebich, H.G. (1993)

Wandbau der Gebärmutter

in: Funktionelle Histologie, 2. Aufl.

Verlag Schattauer, New York, S. 268-269

Ludwig, S., Blaich, U., Schoon, D., Aupperle, H., Schoon, H.A., Bartmann, C.P., Klug, E. (2002)

Functional pathology of the uterine blood flow in the mare – pathohistologic and Doppler sonographic investigations

Theriogenology 58, 511-513

Meinecke, B. (1986)

Zur Klinik der Ovarumoren der Stute

Tierärztl. Prax. 14, 501-508

Merkt, H., Deegen, E., Dieckmann, M., Bader, H., Gremmes, S., Merkt, J.C., Werhahn, H. (1991)

Zysten in der Gebärmutterwand von Stuten sowie Behandlungsversuche unter hysteroskopischer Kontrolle

Pferdeheilkunde 7, 251-256

Platt, H., Atherton, J.G., Simpson, D.J., Taylor, C.E., Rosenthal, R.O., Brown D.F., Wreghitt, T.G. (1977)

Genital infection in mares

Vet. Rec. 101, 20

Rasch, K., Schoon, H.A., Sieme, H., Klug, E. (1996)

Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rate in mares

Equine Vet. J. 28, 455-460

Reinemund, B. (1988)

Vergleichende Untersuchungen zur Klinik, Zytologie, Bakteriologie und Histologie der Endometritis bei der Stute unter Berücksichtigung parenteraler und intrauteriner Behandlungsverfahren

Diss. med. vet., Gießen

Reiswig, J.D., Threlfall, W.R., Rosol, T.J. (1993)

A comparison of endometrial biopsy, culture and cytology during oestrus and dioestrus in the horse

Equine Vet. J. 25, 240-241

Ricketts, S.W. (1975a)

The technique and clinical application of endometrial biopsy in the mare

Equine Vet. J. 7, 102-108

Ricketts, S.W. (1975b)

Endometrial biopsy as a guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare

J. Reprod. Fert. Suppl. 23, 341-345

Ricketts, S.W., Alonso, S. (1991a)

Assessment of the breeding prognosis of mares using paired endometrial biopsy techniques

Equine Vet. J. 23, 185-188

Ricketts, S.W., Alonso, S. (1991b)

The effect of age and parity on the development of equine chronic endometrial disease

Equine Vet. J. 23, 189-192

Ricketts, S.W., Rossdale, P.D. (1979)

Endometrial biopsy findings in mares with Contagious Equine Metritis

J. Reprod. Fert. Suppl. 27, 355-359

Ricketts, S.W., Rossdale, P.D., Wingfield-Digby, N.J., Falk, N.M., Hopes, R., Hunt, M.D., Peace, C.K. (1977)

Genital infection in mares

Vet. Rec. 101, 65

Rigby, S.L., Barhoumi, R., Burghardt, R.C., Colleran, P., Thompson, J.A., Varner, D.D., Blanchard, T.L., Brinsko, S.P., Taylor, T., Wilkerson, M.K., Delp, M.D. (2001)

Mares with delayed uterine clearance have an intrinsic defect in myometrial function

Biol. Reprod., 65, 740-747

Rossdale, P.D. (1974)

Non-infectious infertility in the mare with special reference to diagnosis and treatment

Folia Veterinaria Latina 4, 441-454

Runge, A. (1995)

Zur Repräsentanz histopathologischer Untersuchungsbefunde an Uterusbiopsieproben bei der Diagnose endometrial bedingter Fertilitätsstörungen der Stute
Diss. med. vet., Leipzig

Saltiel, A., Gutierrez, A., de Buen-Llado, N., Sosa, C. (1987)

Cervico-endometrial cytology and physiological aspects of the post-partum mare
J. Reprod. Fert. Suppl. 35, 305-309

Schoon, H.A., Schoon, D. (1995)

Das Endometrium der Stute – ein Hochleistungsorgan Störungen und Verschleißerscheinungen
Vortragszusammenfassung BPT Kongress, Braunschweig, S. 51-53

Schoon, H.A., Schoon, D., Klug, E. (1992)

Uterusbiopsien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute
Pferdeheilkunde 8, 355-362

Schoon, H.A., Schoon, D., Klug, E. (1994)

Klinische Pathologie, Diagnostik und Terminologie endometrial bedingter Fertilitätsstörungen beim Pferd
Dtsch. Vet. Med. Ges. (Hrsg.): 13. Arbeitstagung der Fachgruppe Pferdekrankheiten, Wiesbaden, S. 1-16

Schoon, H.A., Schoon, D., Klug, E. (1997)

Die Endometriumbiopsie bei der Stute im klinisch-gynäkologischen Kontext
Pferdeheilkunde 13, 453-464

Schoon, H.A., Schoon, D., Klug, E., Bader, H., Hoppen, H.O. (1993a)
Morphologisch-funktionelle Charakterisierung endometrialer Alterationen bei der Endometrose der Stute

Zusammenfassung: Rudolph, R. (1994)

in: Zusammenfassung der Vorträge und Poster anlässlich der Europäischen Gesellschaft für Veterinärpathologie, zugleich 36. Tagung der Fachgruppe „Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie“ in der DVG

Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 107, 68

Schoon, H.A., Schoon, D., Kötter, B., Runge, A., Klug, E. (1995)

Zur Pathogenese und Prognose der Endometrose der Stute

Dtsch. Vet. Med. Ges. (Hrsg.): Bericht des 21. Kongresses der DVG, Bad Nauheim, S. 273-282

Schoon, H.A., Schoon, D., Ohnesorge, B., Klug, E. (1993b)

Zu Diagnose, Pathogenese und Bedeutung endometrialer Zysten bei der Stute
Pferdeheilkunde 9, 215-221

Schoon, H.A., Wiegandt, I., Schoon, D., Aupperle, H., Bartmann, C.P. (2000)

Functional disturbances in the endometrium of barren mares: a histological and immunohistological study

J. Reprod. Fert. Suppl. 56, 381-391

Schummer, A., Vollmerhaus, B. (1987)

Gebärmutter, Uterus, Metra

in: Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E. (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. II, 6. Aufl.

Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, S. 385-388

-
- Sonnenschein, B., Weiß, R., Bringewatt, W. (1978)
Über Vorkommen und Bedeutung von Sproßpilzen auf equinen
Genitalschleimhäuten
Dtsch. tierärztl. Wschr. 85, 381-420
- Steiger, K. (2002)
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur puerperalen
endometrialen Involution der Stute unter besonderer Berücksichtigung
peripartaler Störungen
Diss. med. vet., Leipzig
- Summerfield, N.J., Watson, E.D. (1998)
Endometrial macrophage populations in genitally normal mares at oestrus and
dioestrus and in mares susceptible to endometritis
Equine Vet. J. 30, 79-81
- Szeredi, L., Tenk, M., Schiller, I., Révész, T. (2003)
Study of the role of Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma and other
microaerophilic and aerobic bacteria in uterine infections of mares with
reproductive disorders
Acta Vet. Hung. 51, 45-52
- Tillmann, H.(1973)
Klinische Erkenntnisse zu der Paarungsinfektion mit Klebsiellen beim Pferd
Prakt. Tierarzt 54, 191-194
- Tillmann, H., Meinecke, B. (1980)
Die zytodiagnostische Interpretation der lokalen Abwehrreaktionen bei
Genitalinfektionen der Stute
Tierärztl. Prax. 8, 195-210

Tillmann, H., Meinecke, B., Weiß, R. (1982)

Genitalinfektionen beim Pferd

Tierärztl. Prax. 10, 91-114

Waelchli, R.O. (1990)

Endometrial biopsy in mares under nonuniform breeding management conditions: Prognostic value and relationship with age

Can. Vet. J. 31, 379-384

Waelchli, R.O., Corboz, L., Winder, N.C. (1988)

Comparison of histological, cytological and bacteriological findings in the endometrium of the mare

J. Vet. Med. 35, 442-449

Waelchli, R.O., Känzig, M., Gygax, A., Corboz, L., Rüschi, P. (1993)

The relationship between cycle stage and results of uterine culture in the mare

J. Vet. Med. 40, 569-575

Waelchli, R.O., Winder, N.C. (1987)

Die Biopsie der Uterusschleimhaut bei der Stute zur Ergänzung der Zuchttauglichkeitsuntersuchung

Schweiz. Arch. Tierheilk. 129, 399-415

Waelchli, R.O., Winder, N.C. (1989)

Distribution of histological lesions in the equine endometrium

Vet. Rec. 124, 274-276

Waelchli, R.O., Winder, N.C. (1991)

Mononuclear cell infiltration of the equine endometrium: immunohistochemical studies

Equine Vet. J. 23, 470-474

Watson, E.D., Sertich, P.L. (1992)

Effect of repeated collection of multiple endometrial biopsy specimens on subsequent pregnancy in mares

J. Am. Vet. Med. Assoc. 201, 438-440

Weitkamp, L.R., Kenney, R.M., Bailey, E., MacCluer, J.W., Brown, J.S., Blanchard, T.L., Sertich, P.L., Love, C.C., Hunt, P.R. (1991)

Pathological changes of the mare endometrium and genotypes for transferrin and ELA

J. Reprod. Fert. Suppl. 44, 275-282

Witherspoon, D.M., Goldston, R.T., Adsit, M.E. (1972)

Uterine culture and biopsy in the mare

J. Am. Vet. Med. Assoc. 161, 1365-1366

Zent, W., Byars, T.D. (1992)

Videoendoscopic hysteroscopy: advanced technology in practice and research

Equine Vet. J. 24, 252-253

Zerbe, H., Schuberth, H.J., Engelke, F., Frank, J., Klug, E., Leibold, W. (2003)

Development and comparison of in vivo and in vitro models for endometritis in cows and mares

Theriogenology 60, 209-223

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. h.c. H. Bostedt für die Überlassung des interessanten Themas und seine Mithilfe bei der Gestaltung dieser Arbeit sowie für die von ihm gewährte Möglichkeit zur fachlichen Ausbildung in der Klinik.

Ebenso möchte ich PD Dr. R. Hospes für die Unterstützung bei der Durchführung der Endoskopie mit Biopstatentnahme und für die hilfreiche Betreuung der Dissertation danken.

Mein Dank gilt Prof. Dr. H.-A. Schoon und dem Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig für die Aufbereitung und Auswertung des histologischen Materials.

Einen herzlichen Dank an Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer und das Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Justus-Liebig-Universität Gießen für die mikrobiologische Untersuchung der Uterustupferproben. Besonders möchte ich Dr. R. Weiß für seine Unterstützung bei der Pathogenitätsbeurteilung der Keime danken.

Vielen Dank an Dr. K. Failing und die Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Untersuchungsergebnisse.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie, die mich immer wieder motiviert und unterstützt haben. Insbesondere danke ich Lars für seine konstruktive Kritik.

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
GLEIBERGER WEG 4
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757
Email: vvb-ips@t-online.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-89687-489-6



9 783896 874894