

# Untersuchung zur Bedeutung, klinischen Symptomatik und Therapie von Ovarialzysten bei der Hündin

---

**Yvonne Knauf**

INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**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 2012

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.

1<sup>st</sup> Edition 2012

© 2012 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

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

Betreuer: Prof. Dr. Axel Wehrend

**Untersuchung zur Bedeutung, klinischen Symptomatik  
und Therapie von Ovarialzysten bei der Hündin**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Yvonne Knauf geb. Walter**

Tierärztin aus Gera (Thüringen)

Gießen 2012

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

---

Gutachter: Prof. Dr. Axel Wehrend  
PD Dr. Martin Gerwing

Tag der Disputation: 20.03.2012

Man sieht nur, was man weiß.  
Johann Wolfgang von Goethe

Für Sascha, Ella Siv Aina und meine Familie.

Teile und Auszüge aus der Arbeit sind folgendermaßen publiziert:

KNAUF, Y., WEHREND, A. (2010): Ovarialzysten bei der Hündin.

Tierärztl Prax 38 (K): 333-340

KNAUF, Y., FAILING, K., KNAUF, S., WEHREND, A. (2012): Erfolg der Therapie von Hündinnen mit Ovarialzysten durch die Gabe von humanem Choriongonadotropin und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analagon – eine Fallserie von 36 Hündinnen.

Tierärztl Prax (submitted)

# INHALTSVERZEICHNIS

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>2</b>
2.1	Definition und Charakterisierung der Ovarialzyste	2
2.1.1	Follikelzysten	4
2.1.2	Germinal-Einschlusszysten	5
2.1.3	<i>Rete ovarii</i> -Zysten	6
2.1.4	Lutein-Zysten	7
2.1.5	Zystische Gelbkörper	8
2.2	Pathogenese	8
2.3	Häufigkeit der Erkrankung	9
2.4	Prädispositionen	10
2.4.1	Alter	10
2.4.2	Rasse	11
2.4.3	Sonstige Prädispositionen	11
2.5	Klinische Symptomatik	11
2.6	Diagnose	17
2.7	Therapie	18
2.7.1	Medikamentelle Therapie	18
2.7.2	Chirurgische Therapie	22
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1	Retrospektive Datenauswertung	24
3.2	Prospektive Datenauswertung	26
3.2.1	Definition des Krankheitsbildes	30
3.2.2	Gynäkologische Untersuchung	30
3.2.3	Durchführung der Abdominalsonographie	30
3.3	Therapie	31
3.3.1	Medikamentelle Therapie	32
3.3.1.1	Behandlung mit humanem Choriongonadotropin (hCG)	32

3.3.1.2	Behandlung mit GnRH-Analagon Buserelin	33
3.3.2	Chirurgische Therapie	33
3.4	Lichtmikroskopische Untersuchung	34
3.4.1	Untersuchungsmaterial	34
3.4.1.1	Fixierung des Probenmaterials	34
3.4.1.2	Einbettung des Probenmaterials	35
3.4.1.3	Herstellung von Gewebeschnittpräparaten	35
3.4.1.4	Färbung der Gewebeschnitte	35
3.4.1.5	Immunhistologische Untersuchung	36
3.4.1.6	Lichtmikroskopische Auswertung	36
3.5	Endokrinologische Untersuchungen	40
3.5.1	Blutentnahme	40
3.5.2	Zystenflüssigkeit	40
3.5.3	Aufbereitung und Lagerung der Proben	40
3.5.4	Endokrinologische Auswertung	41
3.6	Statistische Auswertung	42
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
4.1	Signalement betroffener Hündinnen	44
4.2	Vorbericht	49
4.2.1	Läufigkeiten	49
4.2.2	Vorbehandlung (Läufigkeitsunterdrückung, Nidationsverhütung)	50
4.2.3	Vorherige Geburten	50
4.3	Klinische Symptomatik	50
4.3.1	Allgemeinbefinden	50
4.3.2	Sonstige Symptome und Erkrankungen	50
4.3.3	Labien und Vaginalausfluss	53
4.3.4	Exfoliative Vaginalzytologie	54
4.3.5	Sonographische Untersuchung	54
4.3.6	Blutbild	56
4.3.7	Hormonkonzentration im Blutplasma	60
4.4	Ovarialzysten	63
4.4.1	Durchmesser, Anzahl und Lokalisation der Zysten	63
4.4.2	Histologische und immunhistologische Zuordnung der Zysten	69

4.4.2.1	Retrospektive Untersuchung	69
4.4.2.2	Prospektive Untersuchung	69
4.4.3	Hormone in der Zystenflüssigkeit	77
4.5	Therapeutischer Erfolg	80
4.5.1	Therapie mit humanem Choriongonadotropin (hCG)	83
4.5.2	Therapie mit GnRH-Analogen Buserelin	86
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>88</b>
5.1	Fragestellung	88
5.2	Methodik	88
5.3	Ergebnisse	92
5.3.1	Alter und Rasse	92
5.3.2	Anamnese, klinische Symptomatik und Diagnosestellung	94
5.3.3	Therapeutischer Erfolg	98
5.3.4	Endokrinologie	100
5.3.5	Histologie	102
5.4	Schlussbetrachtung	105
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>106</b>
6.1	Summary	108
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>

<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>125</b>
8.1	Zusammensetzung nicht kommerzieller Lösungen	125
8.1.1	Lagerung und Fixierung des Gewebes	125
8.1.2	Herstellung der Gewebeschnitte	126
8.1.3	Färbelösungen	126
8.2	Einbettungsprotokoll der Gewebeproben	127
8.3	APES – Beschichtung	127
8.4	Färbeprotokoll Hämatoxylin-Eosin	128
8.5	Tabellen A1 - A8	128
	Erklärung	146
	Danksagung	147

## Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
et al.	et alii
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GnRH-A	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon Buserelin
H&E	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
hCG	humanes Choriongonadotropin
I. E.	Internationale Einheiten
inkl.	inklusive
i. v.	intravenöse Injektion
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KGGA	Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen
LH	Luteinisierungshormon
ml	Milliliter
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nmol/l	Nanomol pro Liter
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
OHE	Ovariohysterektomie
p	Signifikanzwert
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pmol/l	Pikomol pro Liter
PLAP	Plazentäre Alkaline Phosphatase
RIA	Radioimmunoassay
s. c.	subkutane Injektion
S100	Polyklonaler Antikörper
v. a.	vor allem
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung und Fragestellung

Die klinische Bedeutung von Ovarialzysten bei der Hündin liegt in der Induktion einer Dauerläufigkeit bedingt durch Hyperöstrogenismus. Nicht selten kommt es begleitend zu Uteropathien (DOW, 1960; FIORITO, 1992; JUNG et al., 2000; JOHNSTON et al., 2001; WEHREND und BOSTEDT, 2002). Im Gegensatz zur Situation bei Rind und Schwein, bei denen das Thema Ovarialzysten intensiv bearbeitet wurde (SCHOLTEN und LIPTRAP, 1978; KESLER und GARVERICK, 1982; BOSTEDT, 1988; EBBERT und BOSTEDT, 1993; EBBERT et al., 1993; BORYCZKO et al., 1995 und 1996; HAMILTON et al., 1995; CALDER et al., 2001; CASTAGNA et al., 2004; SUNAK et al., 2007), ist die Erkrankung trotz ihrer klinischen Relevanz beim Caniden bisher kaum wissenschaftlich untersucht worden. Aktuelle Informationen zur klinischen Symptomatik, endokriner oder histologischer Charakterisierung sowie prognostischer Einschätzungen sind in der rezenten Literatur nicht zu finden. Über Ovarialzysten bei der Hündin liegen fast nur Fallberichte vor (VADEN, 1978; FAULKNER und JOHNSON, 1980; ROWLEY, 1980; SHILLE et al., 1984; ERVIN und HOMANS, 1986; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; RANGANATH et al., 1993; WEHREND et al., 2002; SERIN und ULUTAS, 2007; STRATMANN und WEHREND, 2007, 2008; GHAFARI et al., 2009; ARLT et al., 2011). Dies gilt insbesondere für die Behandlungsstrategien, sodass diese nicht als wissenschaftlich kontrollierte Empfehlungen, sondern als Ergebnisse von Einzelbeobachtungen zu werten sind.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung folgender Fragen:

1. Welche klinische Symptomatik ist mit dem Vorliegen von Ovarialzysten assoziiert?
2. Gibt es Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von Ovarialzysten verbunden sind?
3. Wie lassen sich Ovarialzysten makroskopisch und histologisch charakterisieren?
4. Wie sind Ovarialzysten endokrin charakterisiert?
5. Wie ist die Erfolgsrate der Behandlung von Ovarialzysten mit ovulationsauslösenden Wirkstoffen?

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Definition und Charakterisierung der Ovarialzyste

Die Ovarialzyste wird als ein im Ovargewebe befindlicher, flüssigkeitsgefüllter Hohlraum definiert, der kein physiologisches Funktionsgebilde darstellt, jedoch aus physiologischen, flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen hervorgeht (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Auch ovarielle, folliculäre Strukturen in der Phase des Proöstrus und Östrus, die acht Millimeter im Durchmesser übersteigen, oder Follikel jedweder Größe im späten Östrus (*post ovulationem*), Metöstrus oder Anöstrus, werden in der Literatur als Follikelzyste bezeichnet (JOHNSTON et al., 2001).

Die *in vivo*-Diagnose von Ovarialzysten wird durch mehrere in Frage kommender Differentialdiagnosen verkompliziert (ERVIN und HOMANS, 1986). Follikel im Östrus und Proöstrus, die einen Durchmesser von bis zu acht Millimeter (JOHNSTON et al., 2001) bzw. neun Millimeter (WEHREND und BOSTEDT, 2002) erreichen, können die klinische Abgrenzung zu einer pathologischen Zyste erschweren. Außerhalb der Läufigkeit sind folliculäre Gebilde beim Hund als Ovarialzyste anzusprechen (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Zysten können im Einzelfall größere Ausdehnungen annehmen. Durchmesser von 32,5 cm bei einem Deutschen Schäferhund (ERVIN und HOMANS, 1986) und 19,0 cm bei einem Labrador Retriever (ROWLEY, 1980) sind bereits beschrieben worden. Der Übergang vom „physiologischen Läufigkeitsfollikel“ zur pathologischen Ovarialzyste, welche sich aus nicht ovulierenden Graaf'schen Follikeln rekrutiert (MACLACHLAN und KENNEDY, 2002), ist dabei fließend (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Aus diesem Grund müssen zur Diagnosestellung von Ovarialzysten Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt werden (WEHREND und BOSTEDT, 2002).

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Abgrenzung zur Follikelatresie dar, worunter einzelne anovulatorische Follikel verstanden werden, die sich zwar zurückbilden, jedoch über die Läufigkeit hinaus sonographisch nachweisbar sind (WEHREND und BOSTEDT, 2002). In einzelnen Fällen können intrabursal gelegene zystische Veränderungen von Resten meso- und paranephrischer Gänge das klinische Bild einer Ovarialzyste mimiken, obwohl derartige Strukturen nicht mit pathologisch veränderten Sexualsteroidhormonkonzentrationen verbunden sind (FIORITO, 1992; WEHREND und BOSTEDT, 2002). Bei Paraovarialzysten handelt es sich meist um

flüssigkeitsgefüllte Reste der Urniere, die sich im Mesovar oder Mesosalpinx in direkter Nachbarschaft zum Eierstock befinden und daher leicht mit Ovarialzysten verwechselt werden können (FAULKNER und JOHNSON, 1980; FIORITO, 1992; JUNG et al., 2000). Paraovarialzysten können einzeln oder multipel auftreten und größer als zehn Millimeter im Durchmesser sein (JOHNSTON et al., 2001).

Neoplastische Erkrankungen der Ovarien können zystisch formiert sein und Steroidhormone produzieren (SCHLAFER und MILLER, 2007b). Sie stellen damit eine weitere Differentialdiagnose dar. Ovarialtumoren spielen bei der Hündin quantitativ eine eher untergeordnete Rolle (MCKEE, 1985; BERCHTOLD, 1993; JOHNSTON et al., 2001; BOSTEDT, 2003), wenn auch einzelne Autoren das Gegenteil behaupten (WEISS, 2007). In einem Fallbericht von VAN ISRAEL et al. (2002) wurde bei einer 7-jährigen Labrador-Hündin ein Abszess in der *Bursa ovarica* diagnostiziert.

Hündinnen nach Kastration können ebenfalls von der Problematik der Ovarialzysten betroffen sein. Dazu kommt es, wenn funktionelles Ovargewebe in der Hündin verbleibt (MILLER et al., 1983; WALLACE, 1991; JOHNSTON et al., 2001; SANGSTER, 2005) und zystisch entartet.

Ovarialzysten können solitär oder multipel, unilateral und bilateral auftreten. Auch bei multiplen Zysten auf einem Ovar bleiben die einzelnen Gebilde unabhängig und kommunizieren nicht (DOW, 1960). Funktionell wird zwischen endokrin aktiven und inaktiven Zysten unterschieden (OLSON et al., 1989; WEHREND und BOSTEDT, 2002). Während die endokrin aktiven Zysten vor allem durch ihre Östrogenproduktion genitale und systemische Störungen induzieren (SCHLAFER und MILLER, 2007a), stellen die inaktiven, nicht hormonproduzierenden Zysten in der Regel Zufallsbefunde im Rahmen der sonographischen Untersuchung der Ovarien (WEHREND et al., 2002) oder bei der Laparotomie (FAULKNER und JOHNSON, 1980) dar. Extrem raumfordernde Ausdehnungen, auch hormonell inaktiver Zysten, führen zu einer mechanischen Störung und damit einer Beeinflussung des Allgemeinbefindens (ERVIN und HOMANS, 1986).

Histologisch werden Follikelzysten, Germinal-Einschlusszysten, Zysten des *Rete ovarii*, Lutein-Zysten und zystische Gelbkörper unterschieden (DOW, 1960; JOHNSTON et al., 2001). In einer Studie von DOW (1960) wurden Ovarien von 400 zufällig ausgewählten Hündinnen untersucht: von 115 Hündinnen mit pathologischem Ovarbefund hatten 90 Tiere Ovarialzysten. In einer weiteren Studie wurden 462

Genitaltrakte von Hündinnen makroskopisch und histologisch untersucht (MARINO et al., 2009). In 163 Fällen (35,3 %) fanden sich zystoide Strukturen im Ovarbereich, die in paraovarielle, epitheliale und stromale Zysten unterschieden wurden. Letztere wurden aufgrund ihrer potentiellen Hormonsekretion als klinisch relevant klassifiziert. In vielen Fällen ist es schwierig, den Ursprung der Zysten festzulegen (AKIHARA et al., 2007). Aus diesem Grunde wurde in der Studie mit 106 Hundeovarien und daraus resultierenden 109 Zysten eine über die histologische Einteilung der Follikelzysten, Germinal-Einschlusszysten, Zysten des *Rete ovarii* und schwierig zu klassifizierender Zysten hinausgehende, immunhistologische Untersuchung durchgeführt (AKIHARA et al., 2007).

### 2.1.1 Follikelzysten

Gemäß World Health Organization (WHO) Klassifizierung besteht die Auskleidung der Follikelzysten aus Granulosazellen, die mit der Zeit degenerieren (KENNEDY et al., 1998). Die Oozyte degeneriert ebenfalls. Die Thekazellen verändern sich variabel, luteinisieren teilweise oder degenerieren und werden partiell durch fibröses Gewebe ersetzt. Die histologische Identifizierung von Follikelzysten erfolgt, wenn eine oder mehrere der folgenden Strukturen vorhanden sind: 1. Rückstände von Oozyten oder Granulosazellen, 2. unterschiedlich große Plaques luteinierter Zellen und 3. die Persistenz von erkennbarer *Theka interna*, inkl. deren Blutgefäßen (ANDERSEN und SIMPSON, 1973). In der Studie von DOW (1960) waren Follikelzysten von einigen Schichten Granulosazellen begrenzt und mit einer Kapsel umgeben. Letztere bestand aus sich rückläufig entwickelnden Thekazellen und komprimiertem ovariellen Stroma. Die Kapselwand zeigte sich oft dicht, fibrös und hyalinisiert. Kerne der Granulosazellen waren weniger regulär geformt als die in normalen Follikeln und zeigten einen kompletten Verlust der Polarität. Die Nuklei zeigten sich zusammengedrückt und ordneten sich mit zunehmender Zystengröße parallel zur Kapsel an. Beim Vorliegen multipler Zysten waren die Kleineren von einer typischen Granulosazellschicht begrenzt, wohingegen die Größeren von einem niedrigen kuboidalen Epithel umgeben waren (DOW, 1960). In manchen größeren Zysten fehlte das Epithel komplett. Als Begrenzung wurde in diesen Fällen dichtes, hyalinisiertes, zusammenhängendes Gewebe gefunden. Alle Zysten besaßen eine einfache Höhle, ohne Beweis von intrazystischem Wachstum oder Kommunikation

zwischen den einzelnen Zysten. In einigen Fällen konnten degenerierte Reste des *Cumulus oophorus* gefunden werden. Einige Autoren beschreiben Follikelzysten mit einer schmalen Schicht Granulosazellen ausgekleidet und ohne Ovum (SHILLE et al., 1984). Eine chirurgisch entfernte, extrem große Ovarialzyste (32,5 x 23,5 cm) bei einer Schäferhündin zeigte aufgrund des starken Druckes der Zystenflüssigkeit (4100 ml) ein gedehntes Granulosaepithel (ERVIN und HOMANS, 1986). Die immunhistologische Untersuchung dieser Zyste ergab, dass die gesamten die Zyste auskleidenden Zellen eine positive Reaktion auf Inhibin  $\alpha$  zeigten. Die Immunreaktion auf Calcium-bindende Proteine (Polyklonaler Antikörper S100) war zu gleichen Teilen positiv und negativ. Für die plazentare alkaline Phosphatase (PLAP), Desmin und Zytokeratin (AE1/AE3) waren alle auskleidenden Zellen negativ (AKIHARA et al., 2007). Andere Autoren definieren stromale Follikelzysten als alle hohlraumartigen Strukturen über acht Millimeter im Durchmesser, die histologisch kein Ovum enthalten und mit Granulosa- und/oder Luteinzellen ausgekleidet sind (MARINO et al., 2009). In der Studie von MARINO et al. (2009) zeigten 70 % der stromalen Zysten eine teilweise bis komplette Luteinisierung der Wand. Alle Follikelzysten reagierten immunhistologisch positiv auf Inhibin  $\alpha$  und negativ auf Zytokeratin (MARINO et al., 2009).

### 2.1.2 Germinal-Einschlusszysten

Die oft mikroskopisch kleinen zystischen Strukturen beeinflussen die Eierstocksfunktion nicht (JOHNSTON et al., 2001). Die Germinal-Einschlusszysten sind selten größer als fünf Millimeter im Durchmesser und mit einem kuboidalen Epithel ausgekleidet (KENNEDY et al., 1998). Die Epithelzellen exprimieren in starker Form Zytokeratin (KENNEDY et al., 1998). Germinal-Einschlusszysten sind eher bei älteren Hündinnen verbreitet und liegen häufig multipel vor (KENNEDY et al., 1998). Diese Zystenart wurde sowohl bei gesunden Hündinnen in allen Läufigkeitsstadien, als auch in Zusammenhang mit Ovarveränderungen gefunden (DOW, 1960). Die zystischen Veränderungen waren multipel und meist bilateral als ovale Strukturen in der Ovarrinde zu finden. Die Auskleidung stellte ein nicht sekretorisch aktives, kuboidales oder niedriges, säulenförmiges Epithel vom germinalen Typ dar. Das Epithelium lag direkt auf dem undifferenzierten ovariellen Stroma ohne grundlegende Membran. Die Zysten enthielten eine helle, eosinophile

Flüssigkeit (DOW, 1960). Immunhistologisch zeigte sich eine ausgeprägte (> 96 %) positive Reaktion auf Desmin in den auskleidenden Zellen (AKIHARA et al., 2007). Die Reaktion auf Zytokeratin war zu 93 % positiv. Alle auskleidenden Zellen dieser Zystenart blieben in der Immunhistologie negativ auf Inhibin  $\alpha$ . Obwohl die positive Reaktion auf PLAP nur 19 % betrug, empfahlen die Autoren PLAP als brauchbaren Marker zur Charakterisierung von Germinal-Einschlusszysten (AKIHARA et al., 2007).

### 2.1.3 *Rete ovarii*-Zysten

Zysten des *Rete ovarii* sind kleine, unregelmäßige, anastomosierende Tuben mit zystischen Veränderungen in der Hilus-Region der Ovarien (DOW, 1960). Einzelne bis multiple Zysten können in der Größe zwischen einem und größer zehn Millimetern variieren (ANDERSEN und SIMPSON, 1973). In der Untersuchung von DOW (1960) wurden solche Zysten ausschließlich unilateral bei neun von 90 Tieren gefunden. Die kleineren *Rete ovarii*-Zysten waren unregelmäßig aufgebaut und mit einem ähnlichen Epithel wie physiologische *Rete tubuli* ausgekleidet. Die größeren Zysten, eine genaue Größenangabe wurde hier nicht getroffen, waren gleichmäßig rund und mit einem kuboidalen Epithel ausgekleidet. Der Zellverband des Epithels zeigte histologisch einen Polaritätsverlust. Der Zysteninhalt färbte sich eosinophil (DOW, 1960). In der Literatur wird die Auskleidung der *Rete ovarii*-Zysten als einschichtiges, kuboidales, Zilien besetztes Epithel beschrieben (KENNEDY et al., 1998). Es wird kontrovers diskutiert, ob glatte Muskelzellen am Aufbau der Zyste beteiligt sind (KENNEDY et al., 1998). In einer neueren Studie konnte jedoch immunhistologisch in allen auskleidenden Zellen dieser Zystenart der Nachweis von Zytokeratin und in hohem Maße (83 %) der Nachweis von Desmin demonstriert werden (AKIHARA et al., 2007). Die Differenzierung der Zysten wird durch ein hohes Maß an positiver Immunreaktion auf S100 (25 %) erschwert, da physiologisches *Rete ovarii* Gewebe bei Caniden ebenfalls eine positive Reaktion verursacht (AKIHARA et al., 2007). Der Nachweis von PLAP und Inhibin  $\alpha$  blieb bei allen auskleidenden Zellen dieser Zystenart negativ (AKIHARA et al., 2007).

#### 2.1.4 Lutein-Zysten

Lutein-Zysten sind luteinisierte anovulatorische Follikel (MCENTEE, 1990; KENNEDY et al., 1998; JOHNSTON et al., 2001; SCHLAFER und MILLER, 2007a). Eine Ovulationsgrube existiert nicht (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Lutein-Zysten kommen häufiger bei Rind und Schwein als bei anderen Haustierarten vor (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Das Erscheinungsbild der solitären Lutein-Zysten überwiegt beim Rind (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Während multiple Zysten beim Schwein mit Infertilität einhergehen, können solitäre Lutein-Zysten auch bei trächtigen Sauen auftreten (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Die klinische Bedeutung von Lutein-Zysten bei der Hündin ist unbekannt (JOHNSTON et al., 2001).

In der bereits mehrfach erwähnten Studie aus den 60er Jahren wurden auf den Ovarien von insgesamt neun von 90 untersuchten Hündinnen einzelne, mit lutealem Gewebe ausgekleidete 1,5 bis 3 cm große Zysten gefunden (DOW, 1960). Die Follikelwand dieser Zystenart war dicker und makroskopisch undurchsichtiger als bei Follikelzysten. Lutein-Zysten waren immer begleitet von physiologischen Gelbkörpern. Von den untersuchten Lutein-Zysten waren sechs komplett mit mehreren Schichten von Granulosa-Lutein-Zellen ausgekleidet und um eine Kapsel von komprimiertem ovariellen Stroma arrangiert. Die Luteinzellen der kleineren Zysten waren den benachbarten physiologischen Gelbkörpern ähnlich und wurden von vaskularisiertem Verbindungsgewebe, ausgehend von der Kapsel, versorgt. Der inneren Oberfläche der Lutein-Zell-Schicht war eine dünne Schicht Fibrin aufgelagert. Diese Fibrinschicht fehlte bei den Zellen der größeren Zysten (DOW, 1960). An der luminalen Oberfläche waren die Zellen komprimiert, oft mit pyknotischem Zellkern. Große Zysten, eine genaue Größenangabe fehlt, hatten oft eine Schicht feines zusammenhängendes Gewebe, welches die Luteinzellen vom Lumen abgrenzte (DOW, 1960). Eine Luteinisierung der Granulosazellen konnte fokal in zwei Fällen beobachtet werden. Alle Lutein-Zysten enthielten eine helle eosinophile Flüssigkeit (DOW, 1960). Entsprechend der WHO-Klassifizierung setzt sich die Zystenwand aus einer inneren fibrösen Schicht zusammen, die von luteinisierten Thekazellen umgeben ist. Das zentrale Lumen ist kugelförmig (KENNEDY et al., 1998).

### 2.1.5 Zystische Gelbkörper

Anovulatorische luteinisierte Zysten dürfen nicht mit zystischen Gelbkörpern verwechselt werden (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Bei der Hündin wurden analog zum Rind zystische Gelbkörper nachgewiesen (MILLER et al., 1983; HOFFMANN et al., 2000; NÖTHLING et al., 2006), die jedoch keine Behandlung erfordern (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Zystische Gelbkörper entwickeln sich nach der Ovulation (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Sie kommen bei der Hündin selten vor (JOHNSTON et al., 2001). Im Gegensatz zur Lutein-Zyste besitzt das zystische *Corpus luteum* eine Ovulationspapille (SCHLAFER und MILLER, 2007a). Im histologischen Bild sind die äußere Wand aus multiplen Luteinzellschichten und die dünne, einzelne Schicht aus Fibroblasten, welche die Luteinzellen vom zentralen Lumen trennt, charakteristisch (MILLER et al., 1983).

### 2.2 Pathogenese

Die Pathogenese von Follikelzysten ist unbekannt (JOHNSTON et al., 2001). Es handelt sich um Störungen der Ovulationsvorgänge, wobei vermutet werden kann, dass es zu einem mangelhaften Aufbau des Luteinisierungshormon-Plateaus am Übergang von Proöstrus zu Östrus kommt oder insgesamt eine subfunktionelle Adenohypophysentätigkeit vorliegt (BOSTEDT et al., 1999). Die Adenohypophyse ist Bildungsort von Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierungshormon (LH) (GOBELLO, 2007). Durch einen zerebralen Mangel an Glucose oder essentiellen Aminosäuren kann deren Funktion und somit die Syntheseleistung von FSH und LH beeinträchtigt sein (KARG, 1994). Es ist bekannt, dass endogene Opiode die Freisetzung des Luteinisierungshormons hemmen und in Stresssituationen zu Läufigkeitsunregelmäßigkeiten führen (BOSTEDT et al., 1999). Andere Autoren sind der Meinung, dass die Erkrankung nicht nur anovulatorisch bedingt ist, sondern bereits in einer früheren Phase des Follikelzyklus Störungen vorliegen, z. B. die Rekrutierung von Hunderten Follikeln (SCHLAFER und MILLER, 2007a).

Geminal- oder Serosa-Einschlusszysten entstehen aus Teilen der Eierstockserosa durch Versprengung in das Ovargewebe bei Ovulation oder aufgrund eines Traumas (WEISS, 2007).

Zysten des *Rete-ovarum* könnten durch eine Verlegung der Röhrenöffnung im Retesystem zustande kommen (WENZEL und ODEND'HAL, 1985).

Lutein-Zysten sind luteinisierte anovulatorische Follikel (MCENTEE, 1990; KENNEDY et al., 1998; JOHNSTON et al., 2001; SCHLAFER und MILLER, 2007a). Die Sekretion des Luteinisierungshormons aus der Hypophyse ist in diesen Fällen zwar ausreichend für die Luteinisierung der Granulosazellen, nicht aber um eine Ovulation auszulösen (MCENTEE, 1990).

Zystische Gelbkörper entstehen in der Regel durch permanente Vergrößerung des zentralen Hohlraums, der typischerweise beim frühen Gelbkörper vorhanden ist (WEISS, 2007).

### 2.3 Häufigkeit der Erkrankung

Die Angaben über die Häufigkeit der Erkrankung variieren erheblich (JOHNSTON et al., 2001). Eine Literaturstelle gibt das Auftreten von Ovarialzysten mit 9,7 % von insgesamt 113 gestellten gynäkologischen Diagnosen an (SALZBORN, 2003).

Beim Caniden ist die Follikelzyste die am häufigsten auftretende zystöse Ovarveränderung (DOW, 1960; ERVIN und HOMANS, 1986; WEHREND und BOSTEDT, 2002). Die Häufigkeit des Auftretens von Follikelzysten wird mit 2,7 % bezogen auf insgesamt 131 pathologisch veränderten Genitaltrakten angegeben. Dies entspricht 23,5 % aller ovariellen pathologischen Veränderungen (n = 8/34) (ORTEGA-PACHECO et al., 2007). Die Häufigkeit von Follikelzysten im Bezug auf ovarielle zystische Erkrankungen der Hündin betragen in der Literatur: 13,4 % (n = 17/127) (MARINO et al., 2009), 23,5 % (n = 8/34) (MARCHEVSKY et al., 1983), 62 % (n = 63/101) (DOW, 1960) und 93,8 % (n = 15/16) (JUNG et al., 2000). Follikelzysten traten überwiegend einzeln (65 %, n = 41/63) und zu 35 % (n = 22/63) multipel auf (DOW, 1960). Multiple Follikelzysten traten zu 32 % (n = 7/22) bilateral auf (DOW, 1960). MARCHEVSKY et al. (1983) ermittelten acht Fälle von Follikelzysten, wobei sich die Zysten in drei Fällen nur auf einem Ovar und in fünf Fällen (62,5 %) multipel auf beiden Ovarien fanden.

Die Häufigkeit von Follikel-Lutein-Zysten und *Rete ovarum*-Zysten betrug in der Studie von DOW (1960) jeweils 9 % (n = 9/101). Alle *Rete ovarum*-Zysten befanden sich unilateral. In der Arbeit von JUNG et al. (2000) wurden 25 % (n = 4/16) *Rete ovarum*-Zysten entweder solitär oder in Anwesenheit von Follikelzysten diagnostiziert.

MARCHEVSKY et al. (1983) fanden in 12/34 Fällen (35 %) *Rete ovarii*-Zysten, im Verhältnis drei solitär und acht multipel.

Darüber hinaus wurden in dieser Untersuchung bei 38 % (n = 13/34) der Hündinnen multiple Germinal-Einschlusszysten gefunden. In einer histologischen Untersuchung von Ovarien mit Zysten konnten bei 20 % (n = 20/101) der Hündinnen Germinal-Einschlusszysten nachgewiesen werden (DOW, 1960).

Zystische Gelbkörper treten beim Hund selten auf (MCENTEE, 1990). Bei 31 an Pyometra erkrankten Hündinnen fand man bei einem Tier ein zystisches *Corpus luteum* mit einem Lumen von sieben cm Durchmesser (HOFFMANN et al., 2000).

## 2.4 Prädispositionen

### 2.4.1 Alter

Multiple Zysten wurden in der Arbeit von DOW (1960) bei 22 Hündinnen, die älter als fünf Jahre alt waren, gefunden. In 41 Fällen mit solitären Zysten variierte das Alter zwischen zwei und 15 Jahren. Insgesamt waren Hündinnen mit einem Alter von über fünf Jahren am häufigsten an Ovarialzysten erkrankt (insgesamt 90 Tiere, eine genaue Anzahl von Hündinnen über fünf Jahre liegt nicht vor). Eine andere Arbeit ergab ein Durchschnittsalter betroffener Hündinnen von 9,7 Jahren (n = 16) (JUNG et al., 2000). Werden die Aussagen mehrerer Autoren zusammenfassend betrachtet, betrug das Durchschnittsalter von Hündinnen mit Zysten acht Jahre (JOHNSTON et al., 2001). Das Alter variierte jedoch zwischen ein und 16 Jahren (DOW, 1960; VADEN, 1978; ROWLEY, 1980; SHILLE et al., 1984; ERVIN und HOMANS, 1986; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; NEMZEK et al., 1992; RANGANATH et al., 1993; SERIN und ULUTAS, 2007; MARINO et al., 2009). Ein zum Alter linearer Anstieg der Häufigkeit von Ovarialzysten bei der Hündin ist in der Literatur beschrieben (MARINO et al., 2009). Dabei traten stromale Zysten mit einer Prävalenz von 4 % bei Tieren auf, die jünger als zwei Jahre waren, im Gegensatz zu 6 - 7 % bei älteren Hündinnen im Alter zwischen acht und zwölf Jahren.

## 2.4.2 Rasse

Die Mehrheit der betroffenen Hündinnen gehört großen Rassen an (JOHNSTON et al., 2001; SALZBORN, 2003). In der Literatur finden sich vor allem Angaben zum Alaskan Malamute, Deutschen Schäferhund, Golden Retriever, Bouvier des Flandres, Labrador Retriever und dem Belgischen Schäferhund (ROWLEY, 1980; SHILLE et al., 1984; ERVIN und HOMANS, 1986; OLSON et al., 1989; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; RANGANATH et al., 1993; STRATMANN und WEHREND, 2007), aber auch zu Windhunden, Sennenhunden und Jagdhunden (SALZBORN, 2003). Selten wurden Ovarialzysten bei Hirtenhunden und Terriern gefunden (SALZBORN, 2003).

## 2.4.3 Sonstige Prädispositionen

Nullipare Hündinnen erkrankten häufiger an Follikelzysten (75 %, n = 47/63), als solche, die bereits Welpen geboren hatten (DOW, 1960). Zu gleichem Ergebnis kamen auch JUNG et al. (2000), da 75 % aller Hündinnen mit Ovarialzysten ihres Untersuchungsgutes nullipar waren.

Beschrieben wurde die Entwicklung von Ovarialzysten bei vier Hündinnen (n = 20) nach Aborteinleitung mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (BOWEN et al., 1988). Zwei weitere Fallberichte sind dokumentiert, bei denen Ovarialzysten bei intakten Hündinnen nach parenteraler Gabe von Östrogenen zum Zwecke der Aborteinleitung bzw. Läufigkeitsunterdrückung auftraten (VADEN, 1978; ERVIN und HOMANS, 1986).

Einem aktuellen Fallbericht zufolge führte die Anwendung eines Deslorelin Implantats zur Läufigkeitsunterdrückung bei einer älteren Berner Sennenhündin zu Follikelzysten und einem verlängerten Östrus (ARLT et al., 2011).

## 2.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik hängt entscheidend von der endokrinen Aktivität der Zysten ab (WEHREND et al., 2002). Östrogen-produzierende Zysten können zu genitalen und systemischen Störungen führen und Ursache eines Hyperöstrogenismus sein (KLEIN und WEHREND, 2007). Betroffene Hündinnen sind

attraktiv für Rüden (ROWLEY, 1980; SHILLE et al., 1984; WEHREND et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007), zeigen in der Regel aber keine Duldung (VADEN, 1978; SHILLE et al., 1984; KLEIN und WEHREND, 2007). Eine Nymphomanie kann Folge der verlängerten Östrogeneinwirkung sein (ERVIN und HOMANS, 1986; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; SERIN und ULUTAS, 2007).

Es zeigt sich das Bild des Proöstrus und Östrus mit Vulvaödematisierung und serosanguinem Vaginalausfluss (ROWLEY, 1980; MCENTEE, 1990; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; RANGANATH et al., 1993; KLEIN und WEHREND, 2007). Betroffene Tiere werden in der Regel aufgrund von Läufigkeitsunregelmäßigkeiten wie anhaltender Läufigkeitssymptome dem Tierarzt vorgestellt (ROWLEY, 1980; SHILLE et al., 1984; OLSON et al., 1989; MCENTEE, 1990; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; RANGANATH et al., 1993; ROWLEY). Blutiger Vaginalausfluss über vier (STRATMANN und WEHREND, 2007), acht (WEHREND et al., 2002) und nicht genauer eingegrenzten, mehreren Wochen (ROWLEY, 1980) ist in der Literatur beschrieben. In der Veröffentlichung von FAYRER-HOSKEN et al. (1992) waren bei einer Hündin mit Ovarialzysten Östrussymptome über 16 Wochen aufgetreten. Zum Zeitpunkt der Vorstellung war der anfänglich blutige Vaginalausfluss bereits purulent verändert, die Vulva jedoch weiterhin ödematisiert. In einem weiteren Fall wurde über einen vier Monate anhaltenden, blutig-eitrigen Vaginalausfluss bei einer 13 Jahre alten nulliparen Hündin berichtet, begleitet von Vulvaödematisierung und Nymphomanie (SERIN und ULUTAS, 2007). Dokumentiert ist auch die Krankengeschichte einer Deutschen Schäferhündin, die aufgrund von Ovarialzysten über ein Jahr blutig-eitrigen Vaginalausfluss sowie eine Ödematisierung der Vulva zeigte (RANGANATH et al., 1993).

Das Leerbleiben der Hündin nach mehrmaliger Bedeckung kann als Folge der hormonellen Dysbalanz auftreten (SHILLE et al., 1984). Ovarialzysten können ein Grund für Infertilität sein (FONTBONNE, 2006).

In den Fallberichten von VADEN (1978), ROWLEY (1980), SHILLE et al. (1984), WEHREND et al. (2002) und STRATMANN und WEHREND (2007) zeigten die Patientinnen bei Vorstellung ein ungestörtes Allgemeinbefinden.

Ein im Rahmen der Eingangsuntersuchung angefertigtes Differentialblutbild befand sich jeweils im Referenzbereich (FAULKNER und JOHNSON, 1980; FIORITO, 1992; RANGANATH et al., 1993; WEHREND et al., 2002).

In der exfoliativen Vaginalzytologie stellten sich vorwiegend Superficialzellen dar (SHILLE et al., 1984; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007; SERIN und ULUTAS, 2007; STRATMANN und WEHREND, 2007; GHAFARI et al., 2009). Auch in der Untersuchung an Straßenhunden in Mexiko wurde bei allen Hündinnen mit Follikelzysten in der exfoliativen Vaginalzytologie der Östrogeneinfluss auf die Epithelzellen nachgewiesen (ORTEGA-PACHECO et al., 2007). Gleiches gilt für ein Patientenkollektiv von 13 Hündinnen mit persistierendem Östrus aufgrund von Ovarialzysten (OLSON et al., 1989). Vaginoskopisch stellte sich eine für den späten Proöstrus bzw. Östrus typische längs- und quer gefaltete Vaginalschleimhaut dar (SHILLE et al., 1984; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND et al., 2002; STRATMANN und WEHREND, 2007; GHAFARI et al., 2009).

In einer Studie mit 16 an Ovarialzysten leidenden Hündinnen fielen klinisch fünf mit vaginalem Ausfluss außerhalb des physiologischen Läufigkeitsblutungszeitraumes auf, bei weiteren fünf Hündinnen wurden zusätzlich zu den Zysten neoplastische Veränderungen in der Vagina festgestellt und bei drei konnten Fellveränderungen diagnostiziert werden (JUNG et al., 2000). Zwölf von 16 Tieren mit Ovarialzysten hatten Metropathien, wobei die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums vergleichsweise häufiger auftrat als eine Pyometra (JUNG et al., 2000).

Am Endometrium führen Östrogene zu einer Proliferation, Hyperämie, Ödematisierung und Diapedesisblutung (KLEIN und WEHREND, 2007). Aszendieren Bakterien aus der Vagina durch die offene Zervix in den Uterus und entsteht bei zeitgleicher hormonell bedingter, endometrialer Sekretion eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums, kann sich in der Folge eine Pyometra entwickeln (KLEIN und WEHREND, 2007).

Bei chronischem Verlauf der Erkrankung geht die anfängliche Vulvaschwellung in eine strukturelle Lichenifikation der Vulvahaut über (FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; NEMZEK et al., 1992; KLEIN und WEHREND, 2007). Die Erkrankung wird häufig durch eine mehr oder weniger symmetrische Alopezie begleitet, die von der perinealen Region ausgeht (FAYRER-HOSKEN et al., 1992) und sich flächenhaft über das ventrale Abdomen, Flanken und den Thoraxbereich ausdehnt (FIORITO, 1992; KLEIN und WEHREND, 2007; GHAFARI et al., 2009). Typischerweise sind der Kopf und die Extremitäten nicht betroffen (FRANK, 2006; KLEIN und WEHREND, 2007). In einem Fallbericht wird eine generalisierte, diffuse

Alopezie beschrieben (STRATMANN und WEHREND, 2007). Die Metabolisierung der Östrogene in der Haut und damit einhergehend deren lokale Konzentration, werden als Grundlage des Haarverlusts diskutiert. Östrogene sind ein bekannter Inhibitor des Einsetzens der anagenen Phase (Wachstumsphase) des Haarzyklus (FRANK, 2006), so dass Hyperöstrogenismus klinisch durch bilaterale Alopezie gekennzeichnet ist (GHAFFARI et al., 2009). In der Literatur wird über eine unterschiedliche Expression von kutanen Steroidhormonrezeptoren und einer damit einhergehenden differentiellen lokalen Östrogenempfindlichkeit diskutiert. Dies könnte die regional unterschiedliche Verteilung der Alopezie erklären (KLEIN und WEHREND, 2007). In der Epidermis führen Östrogene zu einer Hyperpigmentierung (FIORITO, 1992; FRANK, 2006; GHAFFARI et al., 2009) und einer Reduktion der Talgdrüsenausbildung (KLEIN und WEHREND, 2007). Konträr dazu ist die Ausbildung von Komedonen beschrieben (FRANK, 2006). Das klinische Hautbild ähnelt dem von Hunden mit Hyperadrenokortizismus (Canines Cushing Syndrom) (FRANK, 2006). Bei chronischen Krankheitsverläufen können sich durch das gestörte Hautoberflächenmilieu bakterielle Sekundärkomplikationen entwickeln, die mit Pruritus einhergehen (FIORITO, 1992; KLEIN und WEHREND, 2007), wenn auch das primäre klinische Bild der bilateral symmetrischen Alopezie pathognomonisch keinen Juckreiz aufweist (KLEIN und WEHREND, 2007; GHAFFARI et al., 2009). Eine Vergrößerung der Zitzen ohne oder nur mit geringgradigem Wachstum des Mammagewebes kann bei einem chronischen Krankheitsverlauf beobachtet werden (SHILLE et al., 1984; FRANK, 2006; KLEIN und WEHREND, 2007). Östrogene haben beim Hund einen nur vernachlässigbaren proliferativen Effekt auf den lobulo-alveolären und tubulären Anteil der Milchdrüse (MIELKE, 1994), vielmehr fördern sie das Zitzenwachstum (KLEIN und WEHREND, 2007). Solche Veränderungen sind aber eher dezent und nur bei nulliparen Hündinnen klinisch zu registrieren (KLEIN und WEHREND, 2007).

Nach älterer Auffassung stehen auch Pseudogravidität (SHILLE et al., 1984) und Mammatumoren (FIORITO, 1992; RANGANATH et al., 1993) im kausalen Zusammenhang mit Ovarialzysten. Diese Aussagen sind widerlegt. Die Pseudogravidität entsteht nicht östrogen-assoziiert, sondern durch das Zusammenspiel von Progesteron und Prolaktin (LEE et al., 2006; TSUTSUI et al., 2007). Auch gibt es keinen Beweis dafür, dass für die Entstehung von

Mammatumoren Ovarialzysten verantwortlich sind (RAO et al., 2009; KLOPFLEISCH et al., 2010).

Eine Östrogenintoxikation manifestiert sich klinisch neben oben genannten Merkmalen in einem struppigen, glanzlosen Fell und blassen Schleimhäuten (GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2008). Durch die myelotoxische Wirkung von Östrogenen können Blutbildungsstörungen (z. B. Panzytopenie) auftreten (KASBOHM und SAAR, 1975). Insbesondere Thrombozyten haben sich als empfindlicher Indikator herausgestellt (SUTTROP et al., 2002). Östrogene hemmen die Stammzellproliferation, haben hemmende Eigenschaften auf die stimulierende Wirkung des Erythropoetins in der Erythropoese und führen sekundär über eine Überstimulation bestimmter Zelllinien zu deren proliferativer Erschöpfung (HART, 1985; WEISS und KLAUSNER, 1990; FARRIS und BENJAMIN, 1993). Im Blutbild können je nach Zustand der Erkrankung erhöhte oder erniedrigte Konzentrationen der Blutzellpopulationen gefunden werden. Zunächst entwickelt sich unter der toxischen Wirkung der Östrogene eine Leukozytose (SCHWARZ et al., 1982; HART, 1985; SUTTROP et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007). Nach zwei bis drei Wochen geht diese in eine Leukopenie über, begleitet von einer erhöhten Infektionsanfälligkeit (SUTTROP et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007). Sieben (KLEIN und WEHREND, 2007) bis neun Tage (SUTTROP et al., 2002) nach einer Östrogenintoxikation kommt es zu einer Thrombozytopenie, die letztendlich zum Verbluten des Tieres führen kann (SCHWARZ et al., 1982; HART, 1985; SUTTROP et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007).

Ist das Knochenmark geschädigt, zeigen betroffene Tiere in der Regel ein gestörtes Allgemeinbefinden (SCHWARZ et al., 1982; KLEIN und WEHREND, 2007). Das klinische Bild einer Anämie ergibt sich dabei aus dem Ausmaß der Schädigung (KLEIN und WEHREND, 2007). Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch Apathie, Anorexie, Polydipsie, Vomitus und Hämorrhagien besonders im Bereich der natürlichen Körperöffnungen. Besonders ausgeprägt waren massive Blutungen aus Anus und Nase, blutiges Sputum sowie Sickerblutungen des Zahnfleisches (SCHWARZ et al., 1982).

Zusammenfassende Konzentrationsangaben von Plasma-Steroidwerten bei Hündinnen mit Ovarialzysten wurden in nur einem Fall veröffentlicht (OLSON et al., 1989), wenn es auch zahlreiche Einzelmesswerte in den vorwiegend vorkommenden

Fallberichten gibt (SHILLE et al., 1984; ERVIN und HOMANS, 1986; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; SERIN und ULUTAS, 2007; STRATMANN und WEHREND, 2007; GHAFARI et al., 2009) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen im Blutplasma von Hündinnen mit Ovarialzysten in der rezenten Literatur.

Autor	n Hündinnen	Östradiol-17 $\beta$		Progesteron	
		pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
FAYRER-HOSKEN et al. (1992)	1	29	106,5	1,2	3,8
FIORITO (1992)	1	35	128,5	k. A.	k. A.
ERVIN und HOMANS (1986)	1	< 20	<73,4	0,5	1,6
SHILLE et al. (1984)	1	< 20	<73,4	< 20	<63,2
OLSON et al. (1989)	1	< 15	< 55,1	> 1,5	> 4,7
	4	> 15	> 55,1	< 1,5	< 4,7
	3	< 15	< 55,1	< 1,5	< 4,7
	3	> 15	> 55,1	> 1,5	> 4,7
SERIN und ULUTAS (2007)	1	23,5	86,3	0,03	0,1
STRATMANN und WEHREND (2007)	1	90,3	331,7	3,8	12,1
GHAFARI et al. (2009)	1	140	514	k. A.	k. A.

n: Anzahl, k. A.: keine Angabe in der Literatur

Neben bereits genannten klassischen Krankheitsbildern zeigten Untersuchungen zum Endometritis – Glandulär-zystische Hyperplasie – Pyometra – Komplex der Hündin, dass die Beteiligung von Ovarialzysten bei dieser Uteropathie höher ist als bis zu diesem Zeitpunkt angenommen (HOFFMANN et al., 2000). Sieben von 31 Hündinnen mit Pyometra wiesen Ovarialzysten auf. Bei drei Tieren wurden Uterusveränderungen in Form einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums zusammen mit Ovarialzysten diagnostiziert. Eine *Restitutio ad integrum* konnte bei diesen Tieren mit dem Antigestagen Aglepriston (RU 46534 [Anmerkung: heute Alizin®, Virbac]) nicht erzielt werden. Daraus folgern die Autoren, dass vor Einleitung einer Antigestagentherapie zystische Ovarerkrankungen

ausgeschlossen werden sollten (HOFFMANN et al., 2000). Aufgrund des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Ovarialzysten und Pyometrarezidiven nach konservativer Therapie mit dem Antigestagen Aglepriston ist der diagnostische Ausschluss eines Ovarialzystensyndroms vor einer konservativen Pyometratherapie notwendig (TRASCH et al., 2003).

## 2.6 Diagnose

Da die klinische Symptomatik bei Östrogen-produzierenden Ovarialzysten den Symptomen einer physiologischen Läufigkeit sowie denen von Östrogen-produzierenden Tumoren entsprechen kann, ist die Diagnose nur auf Grundlage weitergehender Untersuchungen zu stellen (SHILLE et al., 1984; OLSON et al., 1989; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND et al., 2002; STRATMANN und WEHREND, 2007). Auch die Aufnahme von exogenen Östrogenen kann zu allen Symptomen führen, die durch endogene Östrogene hervorgerufen werden (KLEIN und WEHREND, 2007). Neben der therapeutischen Gabe von Östrogenen bei Harninkontinenz (HOEIJMAKERS et al., 2003) und Haar- bzw. Hauterkrankungen, muss die versehentliche Aufnahme von Humanpräparaten mit östrogenen Wirkstoffen in Betracht gezogen und in der Anamnese erfragt werden (KLEIN und WEHREND, 2007). Für die Wahl des therapeutischen Verfahrens ist das Erkennen eines exogen verursachten Hyperöstrogenismus unerlässlich, da bei diesen Patientinnen eine Ovariohysterektomie nicht zur Entfernung der Östrogenquelle und somit zur Heilung führt (KLEIN und WEHREND, 2007). Aufgrund der hormonellen Beeinflussung des zytologischen Bildes (siehe 2.5 Klinische Symptomatik) ist die exfoliative Vaginalzytologie ein wichtiger Bestandteil der Ovarialzystendiagnostik (SHILLE et al., 1984; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007; STRATMANN und WEHREND, 2007). Sonographisch stellen sich Zysten als hypoechogene Strukturen (FAYRER-HOSKEN et al., 1992; ENGLAND et al., 2003; STRATMANN und WEHREND, 2007) bzw. „flüssigkeitsgefüllte Hohlräume“ kaudal der linken/rechten Niere dar (WEHREND et al., 2002). Endokrin aktive Zysten lassen sich sonographisch nicht von hormonell inaktiven Zysten unterscheiden (ENGLAND et al., 2003). In den Untersuchungen von OLSON et al. (1989) konnten die Zysten in 82 % (n = 9/11) der Fälle sonographisch dargestellt werden. Die Abgrenzung von Paraovarial- zu Ovarialzysten kann im

Einzelfall Schwierigkeiten verursachen, nicht selten wurden Paraovarialzysten sonographisch fälschlich als Ovarialzysten angesprochen (FAULKNER und JOHNSON, 1980; ENGLAND et al., 2003). Zysten von großer Ausdehnung lassen sich auch röntgenologisch visualisieren, wobei die Zuordnung der Zyste zum Ovar häufig nicht gelingt (KLEIN und WEHREND, 2007). Steroidhormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit divergieren oft erheblich im Vergleich zu den peripheren Plasmakonzentrationen (WEHREND et al., 2002). Der Nachweis erhöhter oder erniedrigter Östrogenkonzentrationen im Blutplasma kann daher nicht als Beweis oder Ausschluss für die Diagnose einer endokrin aktiven Ovarialzyste genutzt werden, vielmehr muss eine Interpretation im Zusammenhang mit anderen Befunden sowie dem klinischen Bild erfolgen (ERVIN und HOMANS, 1986; OLSON et al., 1989; JUNG et al., 2000; WEHREND et al., 2002).

## 2.7 Therapie

Eine Therapie kann konservativ oder chirurgisch erfolgen (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Während in der Vergangenheit die Ovariohysterektomie als chirurgische Intervention der Goldstandard war, ist heutzutage zunehmend die konservative Behandlung der Hündin erwünscht (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Dies lässt sich vor allem durch eine ideologische Ablehnung der Kastration oder durch den Wunsch der Vermeidung von unerwünschten Kastrationsfolgen wie die Entwicklung einer Harninkontinenz bei großen Hunderassen erklären (WEHREND und BOSTEDT, 2002). In Einzelfällen geht es dem Tierbesitzer um die Erhaltung der Zuchtfähigkeit (OLSON et al., 1989; WEHREND et al., 2002; STRATMANN und WEHREND, 2007, 2008).

### 2.7.1 Medikamentelle Therapie

Ziel der konservativen Therapie ist es, die Zyste medikamentell durch exogene Hormonzufuhr zur Ovulation oder Luteinisierung zu bringen (JOHNSTON et al., 2001; WEHREND et al., 2002; ENGLAND und RUSSO, 2006; STRATMANN und WEHREND, 2008; WEHREND, 2010b). Dabei findet in der Regel ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogen (GnRH-A) Verwendung (OLSON et al., 1989; VERSTEGEN und ENGLAND, 1999; JOHNSTON et al., 2001; WEHREND et al.,

2002; STRATMANN und WEHREND, 2007, 2008; WEHREND, 2010b). Auch der Einsatz von humanem Chorion-Gonadotropin (hCG) (OLSON et al., 1989; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; JOHNSTON et al., 2001; ENGLAND und RUSSO, 2006; WEHREND, 2010b) und Luteinisierungshormon (LH) zur Therapie von Ovarialzysten ist dokumentiert (SHILLE et al., 1984; JOHNSTON et al., 2001). In der Studie von OLSON et al. (1989) wurden zunächst 11 von 13 Hündinnen mit durch Ovarialzysten induzierter Läufigkeitsverlängerung medikamentell behandelt. Ein standardisiertes Therapieprotokoll lag nicht vor. Die Autoren weisen darauf hin, dass nicht bekannt ist, ob multiple Injektionen von hCG oder GnRH notwendig bzw. Erfolg versprechend sind. Die Besitzer sollten darüber aufgeklärt werden, dass die konservative Therapie kurzfristig keine Erfolgsgarantie verspricht und langfristig mit Rezidiven behaftet sein kann (OLSON et al., 1989). Bei der bereits erwähnten Studie mit 11 Hunden, die an Ovarialzysten litten und konservativ behandelt wurden, zeigten 37 % der Tiere (n = 4/11) trotz kurzfristigem Behandlungserfolg ein erneutes Aufkommen von zystischen Veränderungen an den Eierstöcken (OLSON et al., 1989).

Der Behandlungserfolg einer medikamentell durchgeführten konservativen Therapie wird meist als mäßig bezeichnet (ROWLEY, 1980; JOHNSTON et al., 2001; WEHREND et al., 2002). Zwar konnten in einer Studie 55 % der Hündinnen (n = 6/11) erfolgreich medikamentell therapiert werden (OLSON et al., 1989), wovon jedoch die Hälfte dieser Patienten einen ein- oder zweimaligen Therapieversuch mit unterschiedlichen Hormonpräparaten, unterschiedlich hohen Dosierungen sowie Injektionsintervallen benötigte. Bis zum Jahr 2002 lagen keine standardisierten Behandlungsschemata zur konservativen Behandlung von Ovarialzysten bei der Hündin vor (WEHREND et al., 2002).

Die chirurgische Therapie wird empfohlen, wenn der gewünschte Erfolg einer konservativen Therapie nach mehr als 72 Stunden nicht eingetreten ist (FAYRER-HOSKEN et al., 1992).

Die Tabelle 2 fasst die aktuellen in der Literatur gemachten Angaben zur medikamentellen Zystentherapie zusammen.

Tabelle 2: In der Literatur beschriebene Protokolle der medikamentellen Therapie von Ovarialzysten bei der Hündin.

Autor	n Tiere	Wirkstoff	Dosierung und Applikationsform	Therapieerfolg	Bemerkung
SHILLE et al. (1984)	k. A.	LH	1 x 50 mg/Tier i. m. oder wiederholte Gabe nach 48 Stunden	k. A.	Therapie bei verlängertem Proöstrus; 1-2 Tage nach Medikamentengabe - Hündin in Östrus; 2 Wochen später - sexuelles Verhalten komplett aufgehört; der Behandlung folgt oft eine <i>Lactatio sine graviditate</i> .
		hCG	1 x 500 I. E./Tier i. m. oder wiederholte Gabe nach 48 Stunden		
OLSON et al. (1989)	11	GnRH-A und/oder hCG	≤ 6 x 50 – 100 µg GnRH-A/Tier i. m. und/oder 10 I. E./kg hCG i. m.	55 %	Mehrmailige Behandlungen im Abstand von 24-48 Stunden, je bis 3x mit 1 Wirkstoff, bei Weiterbestehen der Zysten, Wechsel zu anderem Wirkstoff, in 2 Fällen mit zusätzlicher chirurgischer Drainage der Zysten; Kontrolle des Behandlungserfolges nach 2-3 Wochen.
FAYRER-HOSKEN et al. (1992)	1	hCG	1x 220 I. E./kg i. v.	Nein	Chirurgische Therapie im Anschluss.
	k. A.	GnRH	3x im Abstand von 24 Stunden 1 – 2 µg/kg i. m.	k. A.	Behandlung soll effektiver sein als hCG-Gabe.
JOHNSTON et al. (2001)	k. A.	GnRH	50 µg i. m.	k. A.	
		hCG	1x 220 I. E./kg i. v. oder 2x 500 I. E. i. m. im Abstand von 48 Stunden oder 1x 500 I. E. i. v. plus 500 I. E. i. m.		
		LH	50 mg i. m.		

<b>Autor</b>	<b>n Tiere</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Dosierung und Applikationsform</b>	<b>Therapieerfolg</b>	<b>Bemerkung</b>
WEHREND und BOSTEDT (2002)	k. A.	GnRH-A	1 x 0,01 µg/kg i. v., dann im Abstand von 7 Tagen 0,02 µg/kg i. v.	63 %	Chirurgische Therapie wenn > 7 Tage nach 2. Medikamentengabe kein Therapieerfolg eingetreten.
ENGLAND und RUSSO (2006)	k. A.	hCG	3 x 500 I. E./Tier	50 %	Wenn kein Therapieerfolg eingetreten ist, erfolgt Ovarrektomie.
STRATMANN und WEHREND (2007)	1	GnRH-A	1 x 0,01 µg/kg i. v., dann im Abstand von 7 Tagen 0,02 µg/kg i. v.	Nein	Chirurgische Therapie im Anschluss.
STRATMANN und WEHREND (2008)	1	GnRH-A	Mehrmalige Gabe (keine genaueren Angaben)	Nein	Chirurgische Therapie im Anschluss (einseitige Ovarrektomie und Zystektomie kontralateral).
WEHREND (2010a)	k. A.	GnRH-A	2 x 0,8 µg/Tier s. c. im Abstand von 90 Minuten, danach 6 x im Abstand von 12 Stunden	k. A.	Kontrolle Behandlungserfolg nach 1 Woche. Wenn Zysten weiter bestehen, Wiederholung Injektion mit doppelter Dosis. Kontrolle Behandlungserfolg nach 1 Woche. Wenn Zysten noch nachweisbar, weiterer konservativer Behandlungsversuch meist zwecklos.
		hCG	1 x 300 I. E./Tier i. v.		

n: Anzahl, k. A.: keine Angabe in der Literatur

## 2.7.2 Chirurgische Therapie

Die Durchführung einer Ovariohysterektomie wird bei Hündinnen mit mehr als einmalig verlängerter Läufigkeit empfohlen (SHILLE et al., 1984). Es wird davon ausgegangen, dass die Hunde in Folge der anhaltenden, hohen Östrogenwerte auf die Eileiter und das Endometrium unfruchtbar werden und das Risiko für zystische Veränderungen des Endometriums sowie die Entwicklung einer Pyometra erhöht ist (SHILLE et al., 1984). Die Ovariohysterektomie gilt als Mittel der Wahl zur Therapie von Ovarialzysten (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Eine standardisierte Beschreibung der Operationstechnik findet sich in der aktuellen Literatur (GROEGER et al., 2007). Von einer alleinigen Entnahme der Eierstöcke (Ovarektomie) wird abgeraten, da davon auszugehen ist, dass das Endometrium durch die verlängerte Östrogeneinwirkung zumindest histologisch verändert ist (WEHREND und BOSTEDT, 2002). Alternativ kann die Zyste punktiert oder entfernt werden (WEHREND et al., 2002). In einem Fall wird nach unilateraler Ovarektomie und Zystektomie bei einer Belgischen Schäferhündin mit multiplen Ovarialzysten eine erhaltene Zuchtfähigkeit beschrieben (STRATMANN und WEHREND, 2007). Überhaupt finden sich in den Fallberichten sehr unterschiedliche Variationen der Entnahmetechnik und Vorgehensweise. Bei einer Dobermannhündin mit Dauerläufigkeit z. B. wird aufgrund eines Granulosazelltumors die Exstirpation des rechten Ovars und die Punktion mehrerer Zysten auf dem linken Ovar beschrieben (STRATMANN und WEHREND, 2008). Die Hündin entwickelte in Folge eine Pyometra, die erfolgreich konservativ therapiert werden konnte. Im acht Monate später folgenden Zyklus der Hündin wurde diese schließlich nach erfolgreicher Deckzeitpunktbestimmung belegt. In der am 25. Tag *post inseminationem* durchgeführten Ultraschalluntersuchung konnte eine intakte Trächtigkeit bestätigt werden.

In den späten 70ern wurde die Methode der Teilresektion des zystisch veränderten Ovars, bei der ein Gewebekeil von einem cm Breite aus dem Eierstock herausgeschnitten wird, publiziert (VADEN, 1978). Grundsätzlich gilt, dass Blutbildungsstörungen, die sich aufgrund des Hyperöstrogenismus entwickelt haben können, vor einer chirurgischen Therapie diagnostiziert werden müssen (KLEIN und WEHREND, 2007). Obwohl das Operations- und Narkoserisiko in diesen Fällen

höher ist, muss die Östrogenquelle im Rahmen einer Ovariohysterektomie entfernt werden, um die Exposition zu beenden (KLEIN und WEHREND; 2007).

Die Punktion der Zystenflüssigkeit während einer Laparotomie mit anschließender Spülung der *Bursa ovarica* mit steriler, heparinierter 0,9 %iger Natriumchloridlösung wird von einigen Autoren beschrieben (FAYRER-HOSKEN et al., 1992). Zwar konnte bei der Bouvier des Flandres-Hündin die Gynäkopathie so kurzfristig erfolgreich behandelt werden, allerdings musste auch hier einige Wochen später eine Ovariohysterektomie durchgeführt werden, da sich aufgrund des Steroidhormoneinflusses eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums entwickelt hatte (FAYRER-HOSKEN et al., 1992). Es ist unerlässlich, während einer Operation den Zustand der Gebärmutter genau auf etwaige Metropathien zu untersuchen (WEHREND et al., 2002; STRATMANN und WEHREND, 2007).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Retrospektive Datenauswertung**

Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Krankenakten von 33 Hündinnen unterschiedlichen Alters und verschiedener Rasse mit Ovarialzysten aus dem Patientengut der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen (KGGA) im Zeitraum von 1998 bis 2000 (Abbildung 1 und 2). Folgende Daten wurden erhoben:

- Signalement
- Anamnese
- Klinische Symptomatik
- Diagnostische Verfahren
- Therapie
- Pathologische Befunde
- Laboranalysen von Blut und Zystenflüssigkeit

Die Anamneseerhebung und klinische Untersuchung folgte dabei einem standardisierten Verfahren (Tabelle 3 und 4).

Die Rassen wurden semiquantitativ in die Kategorien „klein“, „mittel“, „groß“ und „sehr groß“ eingeteilt. Den kleinen Rassen wurden: Sheltie, West Highland White Terrier, Rauhaardackel, Cavalier King Charles Spaniel, Scottish Terrier, Zwergschnauzer und deren Mischlinge zugeteilt. Rassen mittlerer Größe setzen sich zusammen aus: Airedale Terrier, Australian Shepherd, Braque de Bourgogne, Kleiner Münsterländer, Entlebucher Sennenhund, Cocker Spaniel, Deutsch Stichelhaar, Drahthaar-Foxterrier, Border Collie, Isländischer Spitz, Husky, Cairnterrier, Deutsche Bracke, Pointer und deren Mischlinge. Der Kategorie große Hunde wurden zugeordnet: Deutscher Schäferhund, Golden Retriever, Labrador Retriever, Bobtail, Irish Setter, Rottweiler, Alaskan Malamute, Hovawart, Bouvier des Flandres, Berner Sennenhund, Deutsch Kurzhaar, Deutsch Drahthaar, Gebirgsschweißhund, Rhodesian Ridgeback und deren Mischlinge. Zu den sehr großen Rassen zählten Landseer, Kuvasz, Leonberger, Mastino Napoletano, Bullmastiff und deren Mischlinge.

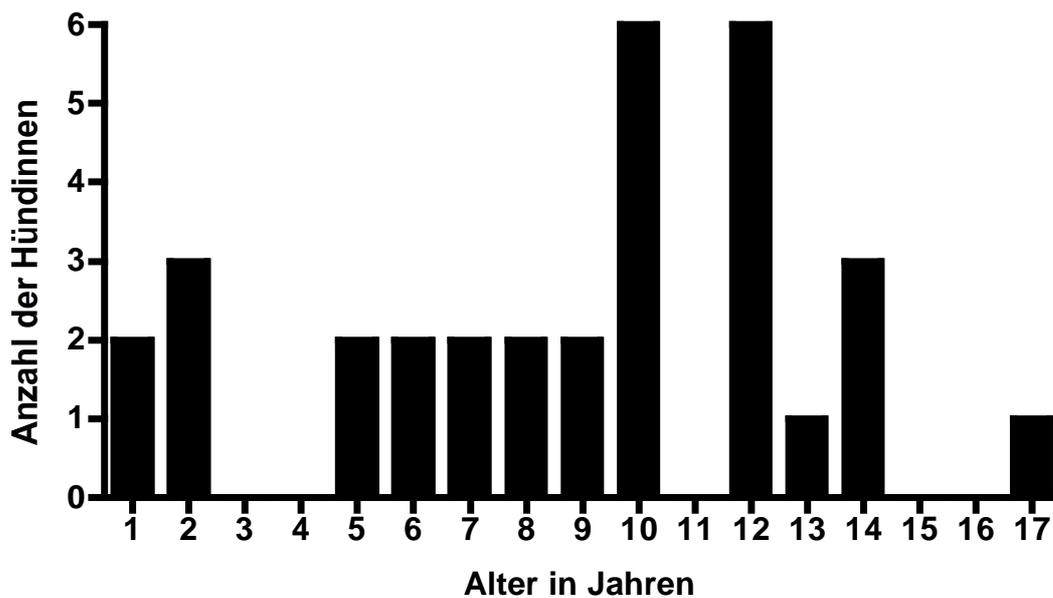


Abbildung 1: Altersverteilung der Hündinnen mit Ovarialzysten im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung (n = 33).

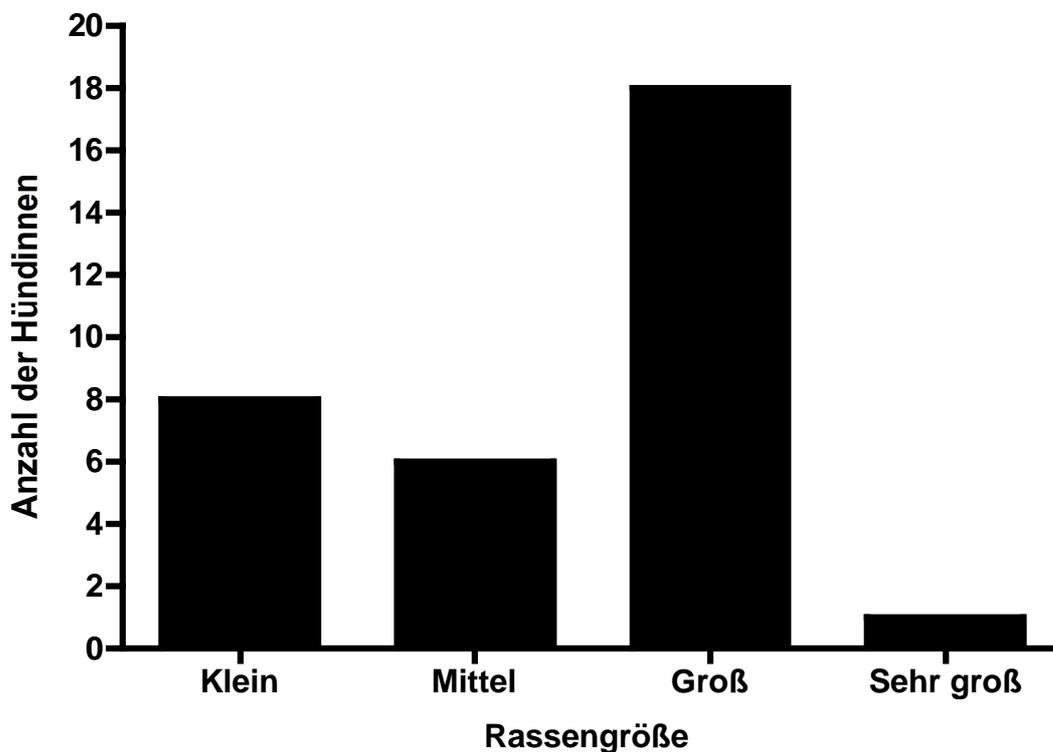


Abbildung 2: Rassegrößenverteilung der Hündinnen mit Ovarialzysten im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung (n = 33).

### 3.2 Prospektive Datenauswertung

Es wurden 78 Hündinnen mit Ovarialzysten in der KGGa im Zeitraum von 2008 bis 2010 untersucht und einer Therapie unterzogen (Abbildung 3 und 4). Jede Hündin bekam bei der Erstvorstellung eine Kliniknummer zugewiesen. Daraufhin folgte eine ausführliche Anamnese, die auf den Angaben der Besitzer basierte und gegebenenfalls durch Daten aus Überweisungsformularen der Haustierärzte ergänzt wurde. In Tabelle 3 sind die erfassten Daten des verwendeten standardisierten Anamnesebogens aufgeführt.

Tabelle 3: Anamnestisch erhobene Daten von Hündinnen mit Ovarialzysten.

-	Besitzerangaben
-	Name der Patientin
-	Rasse
-	Alter/Geburtsdatum
-	Gewicht
-	Allgemeine Erkrankungen
-	Frühere gynäkologische Erkrankungen
-	Verhalten
-	Futter- und Wasseraufnahme
-	Vaginaler Ausfluss:
	Kein, geringgradig oder stark
	Seit wann
	Qualität (schleimig, blutig, eitrig, geruchlich verändert)
-	Läufigkeiten:
	Zwischenläufigkeitsintervalle
	Datum der letzten Läufigkeit, Verlauf
-	<i>Lactatio sine graviditate</i>
	Nein, regelmäßig oder unregelmäßig
-	Läufigkeitsunterdrückung
-	Nidationsverhütung
-	Geburten? Wenn ja, Anzahl der Geburten

Neben einer allgemeinen klinischen, erfolgte bei den Hündinnen auch eine gynäkologische Untersuchung, bei der der Zyklusstand bestimmt wurde. Das standardisierte Untersuchungsprotokoll ist in Tabelle 4 wiedergegeben. Darüber hinaus wurde bei der Eingangsuntersuchung jeweils ein Differentialblutbild (Cell-Dyn 3500, Abbott Diagnostika GmbH, Wiesbaden-Delkenheim, Deutschland) im klinikseigenen Labor erstellt. Für die Beurteilung der Blutparameter galten als laboreigener Referenzbereich die intern ermittelten Werte der KGGA (gesunde Hunde). Es erfolgte eine Hormonkonzentrationsbestimmung von Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron im Lithium-Heparin-Blutplasma mittels Radioimmunoassay (RIA) (siehe 3.5.4).

Ein gestörtes Allgemeinbefinden lag vor, wenn mindestens einer der folgenden Punkte zutraf:

- Reduzierte oder keine Futteraufnahme
- Vermehrte Tränkeaufnahme
- Vomitus
- Lethargie

Tabelle 4: Standardisiertes Untersuchungsprotokoll zur Dokumentation des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gynäkologischen Befunde inkl. Bestimmung des Zyklusstandes bei Hündinnen mit Ovarialzysten.

### **Allgemeine Untersuchung**

- Allgemeinbefinden
- Vitalparameter  
Puls, Atmung, Temperatur
- Auskultation Herz
- Auskultation Lunge
- Lymphknoten
- Schleimhäute, kapilläre Rückfüllungszeit

### **Spezielle gynäkologische Untersuchung**

- Adspektion
- Abdomen: normal, umfangsvermehrt, stark umfangsvermehrt
- Labien: normal, ödematisiert, Auffälligkeiten  
Sekretaustritt aus der *Rima vulvae*
- Palpation
- Vaginoskopie:  
Schleimhaut: anämisch, blass rosa, gerötet  
Zervix: nicht darstellbar, geschlossen, geöffnet, Sekretaustritt
- Exfoliative Vaginalzytologie  
Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Anöstrus
- Abdominalsonographie  
Uterus  
Ovarien

### **Weitere Untersuchungen**

- Differentialblutbild
- Hormonkonzentrationsbestimmung Blutplasma  
Progesteron  
Östradiol-17 $\beta$

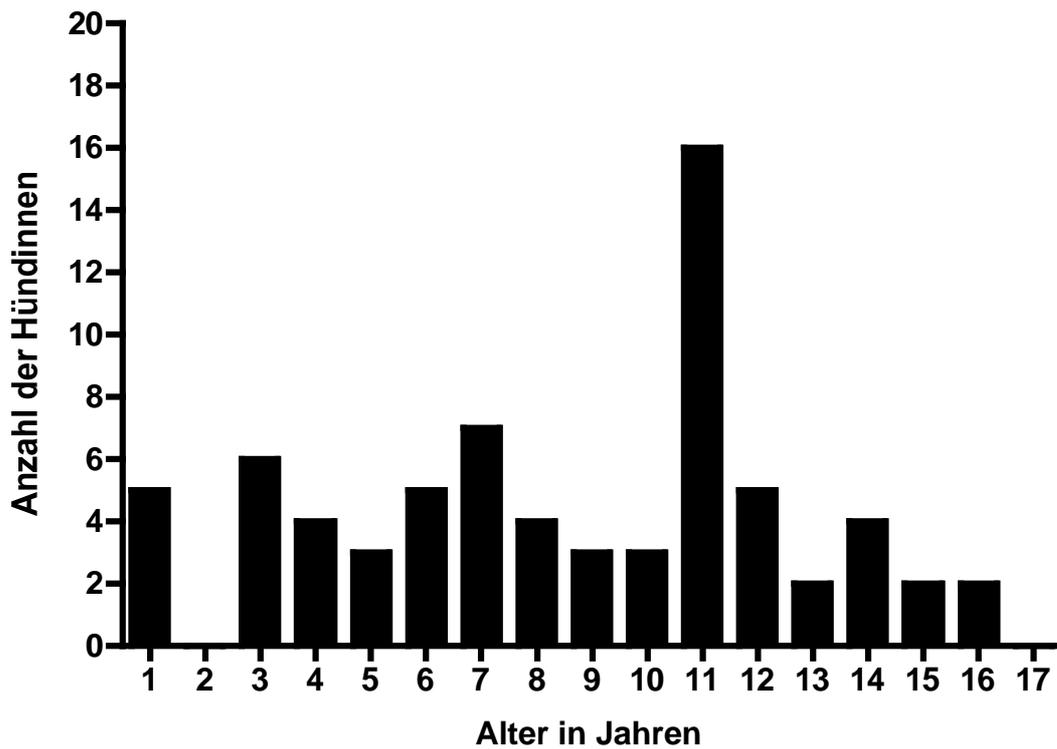


Abbildung 3: Altersverteilung der Hündinnen mit Ovarialzysten, die im Rahmen der Untersuchung behandelt wurden (n = 78).

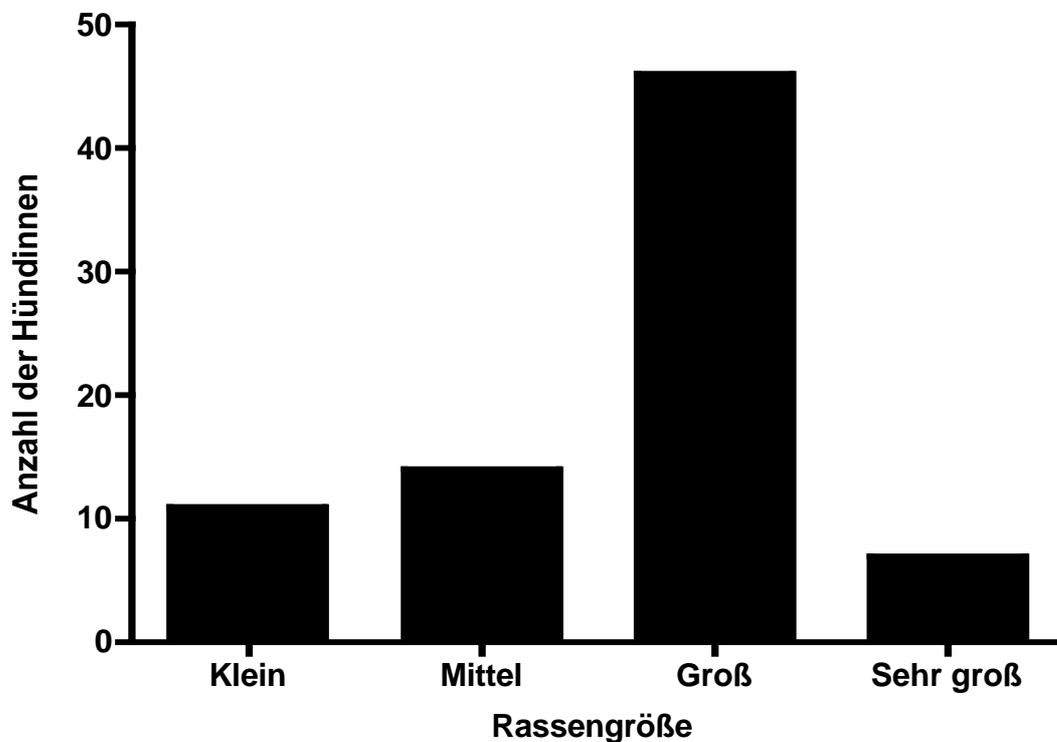


Abbildung 4: Rasseverteilung der Patientinnen mit Ovarialzysten, die im Rahmen der Untersuchung behandelt wurden (n = 78).

### 3.2.1 Definition des Krankheitsbildes

Das Krankheitsbild der Ovarialzysten lag vor, wenn außerhalb des physiologischen Läufigkeitszeitraumes mindestens zwei von drei der nachfolgend aufgezählten Punkte erfüllt waren:

- Vulvaödematisierung
- Exfoliative Vaginalzytologie: vorwiegend Superficialzellen und Schollen (zytologisch pro- bzw. östrischer Zyklusstand)
- Flüssigkeitsgefüllte Hohlräume kaudal der Nieren sonographisch darstellbar

Klinische Anzeichen eines Hyperöstrogenismus lagen dann vor, wenn mindestens zwei der nachfolgend genannten Merkmale auftraten:

- Vulvaödematisierung
- Läufigkeitsverlängerung (Läufigkeit länger als 28 Tage)
- Exfoliative Vaginalzytologie: vorwiegend Superficialzellen und Schollen (zytologisch pro- bzw. östrischer Zyklusstand)
- Haarkleidveränderungen

### 3.2.2 Gynäkologische Untersuchung

Die Bestimmung des Zyklusstandes erfolgte unter Einbeziehung der Anamnesedaten und mittels des gynäkologischen Untersuchungsganges. Letzterer beinhaltet das Anfertigen einer exfoliativen Vaginalzytologie. Die Entnahmetechnik, Färbung und Interpretation der zytologischen Ausstriche sind in der Literatur beschrieben (TAMMER et al., 1994).

### 3.2.3 Durchführung der Abdominalsonographie

Die Hündinnen wurden jeweils auf einem Untersuchungstisch in Rückenposition gelagert und von einer Hilfsperson fixiert. Nach Scheren des ventralen Abdomens wurden die Bauchorgane systematisch von kaudal nach kranial sonographisch dargestellt. Als Orientierungspunkt galt die Harnblase. Zur Ankopplung des Schallkopfes an das Gewebe wurde Ultraschall-Kontaktgel Echophon (Sonogel Vertriebs GmbH, Bad Camberg, Deutschland) verwendet. Die Untersuchung wurde

mit einem SonoAce 9900 - Ultraschallgerät (Sonoace GmbH, Marl, Deutschland) und einem 7,5 MHz Konvex-Schallkopf (Sonoace GmbH, Marl, Deutschland) durchgeführt. Der Uterus wurde auf Füllung, Durchmesser und Wanddicke untersucht. Die sonographische Darstellung der Ovarien konzentrierte sich im Wesentlichen auf etwaige zystische Veränderungen und deren Ausmaß. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse wurden in der jeweiligen Patientenakte vermerkt.

### 3.3 Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtete sich in erster Linie nach dem Vorbericht und den erhobenen Befunden (Abbildung 5). Bei Hündinnen mit Ovarialzysten und Pyometra (n = 51/111), wurde dem Besitzer zu einer Ovariohysterektomie seiner Hündin geraten. In zwei Fällen erfolgte auf Wunsch des Tierhalters eine konservative (medikamentelle) Erstbehandlung.

Hündinnen, bei denen Ovarialzysten ohne eine lebensbedrohliche Begleiterscheinung vorlagen (n = 60/111), wurden entweder einer konservativen oder einer chirurgischen Therapie unterzogen. Die Entscheidung war im Einzelfall von der Schwere der Symptome und von dem Wunsch des Tierhalters beeinflusst. Bei der konservativen Behandlung erfolgte das Vorgehen nach einem Behandlungsprotokoll (3.3.1). Grundbedingung für einen konservativen Behandlungsversuch war, dass keine erheblichen Abweichungen vom laboreigenen Referenzbereich des Blutbildes vorlagen. Blieb der gewünschte Behandlungserfolg aus, erfolgte das weitere Vorgehen schrittweise in Therapieversuchen in bis zu maximal drei medikamentellen Folgebehandlungen (Abbildung 5).

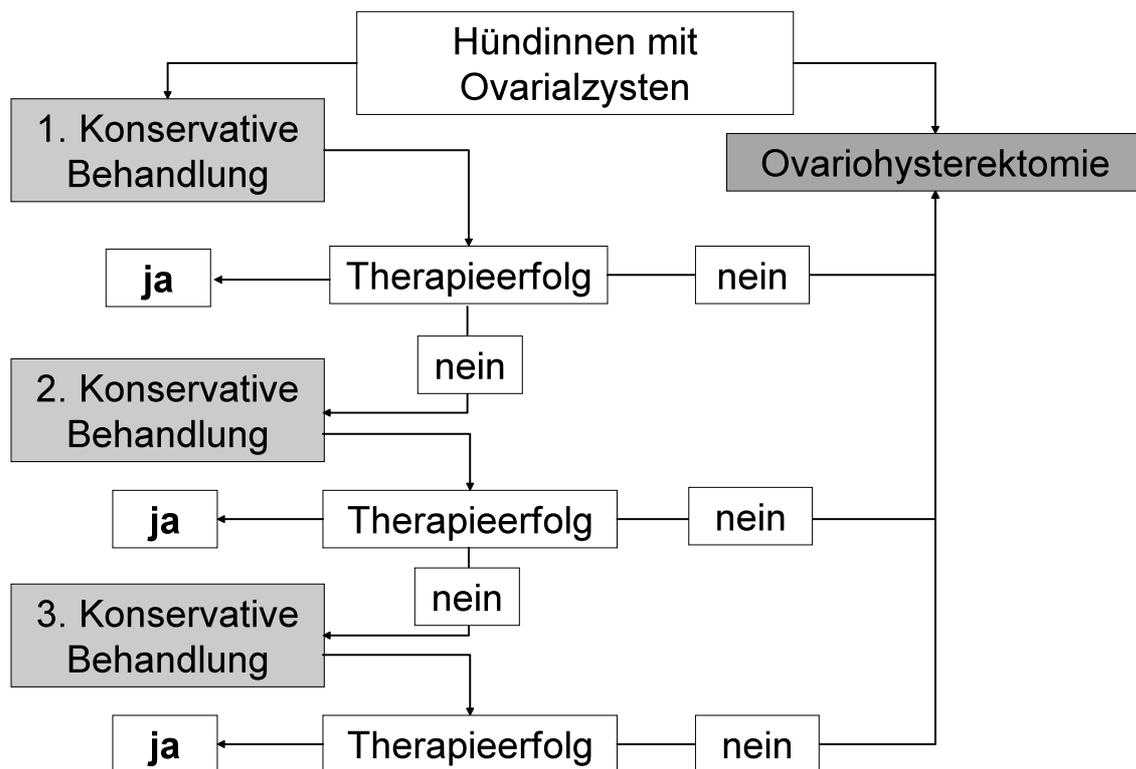


Abbildung 5: Therapieschema nach Diagnosestellung von Ovarialzysten bei Hündinnen.

### 3.3.1 Medikamentelle Therapie

#### 3.3.1.1 Behandlung mit humanem Choriongonadotropin (hCG)

Den Hündinnen wurden bei der ersten konservativen Behandlung einmalig zwischen 450 und 3000 I. E. hCG (Ovogest® 1.500, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim) s. c. oder i. v. verabreicht. Nach sieben Tagen erfolgte die Überprüfung des Therapieerfolges mittels Allgemeinuntersuchung, exfoliativer Vaginalzytologie und Abdominalsonographie.

Als Behandlungserfolg galt:

- Ein verändertes exfoliatives Vaginalzellbild (von proöstrisch (überwiegend Intermediärzellen und Superfizialzellen) bzw. östrisch (überwiegend Superfizialzellen und Schollen) zu metöstrisch (Rückgang der verhornten Zellen,

Zunahme von Intermediär- und Parabasalzellen, Einwanderung von Neutrophilen Granulozyten).

- Fehlen zystischer Veränderungen auf beiden Ovarien in der Abdominalsonographie.

Therapieresistente Ovarialzysten wurden im Anschluss entweder chirurgisch mittels Ovariohysterektomie entfernt oder ein zweiter konservativer Therapieversuch mit hCG oder dem GnRH-A Buserelin (GnRH Receptal®, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim) schloss sich an. Der Therapieerfolg wurde erneut nach sieben Tagen überprüft. Bei Therapieversagen wurde ein dritter konservativer Therapieversuch mit hCG oder einem GnRH-A unternommen und der Erfolg sieben Tage später kontrolliert (Abbildung 5).

#### 3.3.1.2 Behandlung mit GnRH-Analogen Buserelin

Den Hündinnen wurden beim ersten konservativen Therapieversuch in unterschiedlichen Intervallen (6 x im Abstand von 12 Stunden; 3 x im Abstand von 8 Stunden; 3 x im Abstand von 12 Stunden oder 2 x im Abstand von 12 Stunden) zwischen 0,8 µg und 6 µg Buserelin pro Tier verabreicht. Die Injektionen erfolgten i. v. oder s. c.. Sieben Tage nach Erstinjektion wurde der Therapieerfolg mittels klinischer Allgemeinuntersuchung, exfoliativer Vaginalzytologie und Abdominalsonographie, wie unter 3.3.1.1 beschrieben, überprüft. Bei ausbleibendem Therapieerfolg wurde entweder eine Ovariohysterektomie oder ein weiterer medikamenteller Therapieversuch durchgeführt. Der Erfolg der letztgenannten Therapiemethode wurde erneut sieben Tage nach Erstinjektion wie bereits beschrieben in vollem Umfang beurteilt.

#### 3.3.2 Chirurgische Therapie

Bei Hündinnen, die keiner medikamentellen Therapie unterzogen wurden oder bei denen die medikamentelle Therapie nicht erfolgreich war, wurde eine Ovariohysterektomie durchgeführt. Das operative Verfahren ist beschrieben (GROEGER et al., 2007). Die makroskopische Beschreibung des Uterus und der

Ovarien erfolgte *ex situ*. Die Zysten wurden bezüglich ihrer Lokalisation in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Multiple Zysten auf beiden Ovarien,
2. Solitäre Zysten auf beiden Ovarien,
3. Multiple Zysten auf einem Ovar und solitäre Zysten auf kontralateralem Ovar,
4. Nur multiple Zysten auf einem Ovar und
5. Nur solitäre Zysten auf einem Ovar

Die Punktion der einzelnen Ovarialzysten wurde durchgeführt, wenn diese einen Durchmesser größer als 1 cm aufwiesen, um eine ausreichende Menge Zystenflüssigkeit für die Hormonkonzentrationsbestimmung mittels RIA gewinnen zu können.

### 3.4 Lichtmikroskopische Untersuchung

Die Diagnose Ovarialzysten wurde bei den ovariohysterektomierten Hündinnen postoperativ am entnommenen Organ überprüft.

#### 3.4.1 Untersuchungsmaterial

Das linke und rechte Ovar wurden jeweils *in toto* exstirpiert.

##### 3.4.1.1 Fixierung des Probenmaterials

Das Probenmaterial wurde sofort nach Entnahme für mindestens 72 Stunden bei +4 °C in 10 %igem, neutral gepuffertem Formol nach LILIE fixiert. Das Verhältnis von Probe zu Fixanz betrug 1:10. Die Zusammensetzungen nicht kommerzieller Lösungen finden sich im Anhang (8.1). Fixierte Gewebestücke wurden zur weiteren Aufarbeitung in ca. 1,0 x 1,0 x 0,5 cm große Stücke zerschnitten und in Fixierkäfige (Tissue Tek® Mega Cassette®, Sakura, Zoeterwoud, Niederlande) überführt. Die zeitweise Lagerung erfolgte in Natriumphosphat-Puffer.

### 3.4.1.2 Einbettung des Probenmaterials

Das Entwässern und Einbetten der Organproben erfolgte am Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Hilfe eines Einbettautomaten (Einbettautomat Microm Laborgeräte GmbH, Heidelberg, Deutschland; Anhang 8.2).

### 3.4.1.3 Herstellung von Gewebeschnittpräparaten

Paraffinisierte Gewebeblöcke wurden 24 Stunden bei +4 °C gelagert und bei Raumtemperatur am Mikrotom (Reichardt Jung AG, Heidelberg, Deutschland) unter Verwendung von Einmalklingen (Leica Disposable Microtome Blades Model 819 50 PCS, Wetzlar, Deutschland) auf 4 µm dicke Schnittpräparate zugeschnitten. Die Streckung der Schnitte erfolgte in einem Wasserbad (Typ WB-24; V 220; W 550; MEDAX Nagel KG, Kiel, Deutschland) in 35 bis 38 °C warmem *Aqua destillata*. Das Aufziehen der Schnitte erfolgte auf 3 Aminopropyltriethoxysilan (APES) beschichtete Objektträger (Knittel Glasbearbeitungs GmbH, Braunschweig, Deutschland). Die APES Beschichtung erfolgte entsprechend dem im Anhang (8.3) ausgewiesenen Protokoll. Die Präparate, bei denen zusätzlich eine Immunhistologie durchgeführt werden sollte, wurden auf gesonderte Objektträger aufgezogen (Menzel-Gläser Superfrost® Plus, Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Deutschland). Mit dem Präparat behaftete Objektträger wurden für 24 Stunden im Wärmeschrank (Memmert, Typ: ST 40, V 220; Hz 50; W 2000, Schwabach, Deutschland) bei 38 °C luftgetrocknet. Die weitere Lagerung erfolgte staubarm und lichtgeschützt bei Raumtemperatur.

### 3.4.1.4 Färbung der Gewebeschnitte

Zur histologischen Beurteilung wurde von jedem Schnittpräparat eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E) angefertigt (Anhang 8.4). Das Eindeckeln der Schnitte erfolgte mit dem Roti-Histokitt® (Roth GmbH und Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) und Deckgläsern (24 x 50 mm, Roth GmbH und Co. KG, Karlsruhe, Deutschland).

Zusätzlich wurden alle Zysten mit dem Elastika van Gieson Färbekitt® (Merck, Darmstadt, Deutschland) entsprechend dem Protokoll des Herstellers gefärbt. Das

Eindeckeln der Schnitte erfolgte zum Schutz der Präparate mit Entellan® (Merck, Darmstadt, Deutschland) und Deckgläsern (24 x 50 mm, Roth GmbH und Co. KG, Karlsruhe, Deutschland). Als Positivkontrolle für den Nachweis von glatter Muskulatur wurde ein Gewebeschnitt von unveränderter Uteruswand einer Hündin verwendet. Als Negativkontrolle diente ein Gewebeschnitt von Skelettmuskulatur einer Hündin.

#### 3.4.1.5 Immunhistologische Untersuchung

Follikelzysten reagieren negativ auf Zytokeratin (KENNEDY et al., 1998; AKIHARA et al., 2007; MARINO et al., 2009). Germinal-Einschlusszysten zeigen überwiegend eine stark positive Reaktion auf Zytokeratin (AKIHARA et al., 2007), da das auskleidende Epithel vermehrt Zytokeratin exprimiert (KENNEDY et al., 1998). Aufgrund der Tatsache, dass das auskleidende Epithel der *Rete ovarii*-Zysten Zilien tragend sein kann (KENNEDY et al., 1998), reagieren diese Zysten schwach bis stark positiv auf Zytokeratin (AKIHARA et al., 2007). Die Durchführung des Nachweises von Zytokeratin erfolgte am Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen mittels Maus anti Zytokeratin Antikörper (Keratin, pan Ab-3, Clone Lu-5, Horse anti Mouse IgG, ABC Komplex), Verdünnung 1:50, gemäß Angaben des Herstellers (<http://www.labvision.com/pdf/744.pdf>). Als Positivkontrolle für den Zytokeratin-Nachweis wurde ein Gewebeschnitt von unveränderter Epidermis eines Hundes verwendet.

#### 3.4.1.6 Lichtmikroskopische Auswertung

Gewebeschnitte wurden zunächst auf ihre Intaktheit, Färbung und Darstellung der typischen Gewebetextur begutachtet. Schnitte, die nicht den Anforderungen entsprachen, fanden keine Berücksichtigung. Ausgezählt wurden Zysten, die bereits mit bloßem Auge erfasst werden konnten in jeweils drei histologischen Schnitten einer Lokalisation. Unter Einbeziehung von jeweils zehn Gesichtsfeldern (40fache Vergrößerung) erfolgte die Klassifizierung der Zyste nach deren Art. Die Zuordnung zu den Zystenarten: Follikel-, Germinal-Einschluss-, *Rete ovarii*- oder Lutein-Zyste bzw. zystischer Gelbkörper erfolgte anhand bereits veröffentlichter histologischer Beurteilungskriterien (DOW, 1960; ANDERSEN und SIMPSON, 1973; MILLER et al.,

1983; KENNEDY et al., 1998; AKIHARA et al., 2007; SCHLAFER und MILLER, 2007a). Tabelle 5 fasst die einzelnen Klassifizierungskriterien für die jeweilige Zystenart zusammen. Die Beurteilungskriterien bezüglich der ergänzenden Elastika van Gieson Färbung sowie der Immunhistologie sind in Tabelle 6 dargestellt. Die lichtmikroskopische Beurteilung der Gewebeschnitte erfolgte mittels Leica DMR Lichtmikroskop (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) mit angeschlossener Digitalkamera (DC 300, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland). Die Auswertung und Messung erfolgte an einem PC mit Bildanalysesoftware (Leica Image Manager, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland).

Folgende Parameter wurden in der lichtmikroskopischen Beurteilung erhoben:

1. Beschreibung der die Zysten auskleidenden Zellen und deren Zuordnung zu einer Zellart: Granulosa-, Theka-, oder Epithel-Zellen sowie weiterhin zilientragenden Zellen.
2. Vorhandensein von Plaques bestehend aus luteinisierten Zellen, die zur Zysten-Auskleidung gehören.
3. Auftreten einer luminalen fibrinösen Schicht.
4. Form der die Zysten auskleidenden Zellen: kuboidal, pallisadenförmig oder abgeplattet.
5. Beschreibung der die Zysten umgebenden Zellen bzw. des umgebenden Gewebes: glatte Muskelzellen, Bindegewebe und Blutgefäße.

Da bei der Follikelzyste keine glatten Muskelzellen vorhanden sind (Nachweis immunhistologisch: die Follikelzysten reagierten negativ auf Desmin, AKIHARA et al., 2007), wurde angenommen, dass die Elastika van Gieson Färbung negativ sein muss. Die immunhistologische Untersuchung der Germinal-Einschlusszyste ergab, dass überwiegend glatte Muskelzellen vorhanden waren (96 % positive Reaktion auf Desmin bei AKIHARA et al., 2007). Daher wurde von der Annahme ausgegangen, dass die Van Gieson Färbung positiv sein sollte. Die immunhistologische Darstellung der *Rete ovarii*-Zyste ergab eine 83 %ig positive Reaktion auf Desmin (AKIHARA et al., 2007). Es wurde daher angenommen, dass die Elastika van Gieson Färbung positiv sein kann. Glatte Muskelzellen färben sich in der Elastika van Gieson Färbung gelb.

Tabelle 5: Histologische Beurteilungskriterien und Zuordnung der Ovarialzystenart.

Zystenart	Autor	Histologische Merkmale
Follikelzyste	ANDERSEN und SIMPSON (1973)	eine oder mehrere der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rückstände von Oozyten oder Granulosazellen</li> <li>- Unterschiedlich große Plaques luteinierter Zellen</li> <li>- Persistenz von erkennbarer <i>Theka interna</i> (mit Blutgefäßen)</li> </ul>
	KENNEDY et al. (1998)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auskleidung mit Granulosazellen, die auch degeneriert sein können</li> <li>- Thekazellen können teilweise luteinisiert oder degeneriert und durch fibröses Gewebe ersetzt sein</li> </ul>
Germinal- Einschluss-Zyste	DOW (1960)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auskleidung mit nicht sekretorisch aktivem, kuboidalem oder niedrigem, säulenförmigem Epithel vom germinalen Typ</li> <li>- Epithelium liegt direkt auf dem undifferenzierten ovariellen Stroma ohne grundlegende Membran</li> <li>- ovale Strukturen in Ovarrinde</li> </ul>
	KENNEDY et al. (1998)	- Auskleidung durch ein kuboidales Epithel, das stark Zytokeratin exprimiert
	AKIHARA et al. (2007)	- glatte Muskelzellen sind vorhanden
Rete ovarii-Zyste	KENNEDY et al. (1998)	- Auskleidung mit einem einschichtigen kuboidalen Epithel, das mit Zilien besetzt sein kann
	AKIHARA et al. (2007)	- glatte Muskelzellen können vorhanden sein
	Johnston et al. (2001)	- in der Hilus-Region befindlich

Zystenart	Autor	Histologische Merkmale
Lutein-Zyste	DOW (1960)	- Auskleidung mit mehreren Schichten Granulosa-Lutein-Zellen; dünne Schicht Fibrin auf innerer Oberfläche - Kapsel aus komprimiertem ovariellen Stroma, davon ausgehend vaskularisiertes Gewebe
	KENNEDY et al. (1998)	- Zystenwand setzt sich zusammen aus einer inneren fibrösen Schicht, die von luteinisierten Thekazellen umgeben ist - zentrale Höhle ist kugelförmig
Zystischer Gelbkörper	ANDERSEN und SIMPSON (1973)	- Auskleidung durch eine dünne Luteinzellschicht und lockeres Bindegewebe
	MILLER et al. (1983)	- äußere Wand besteht aus multiplen Schichten Luteinzellen - Trennung der Luteinzellen von der zentralen Höhle durch eine dünne, einzelne Schicht aus Fibroblasten
	SCHLAFER und MILLER (2007a)	- Vorhandensein einer Ovulationsgrube

Tabelle 6: Zuordnung zu den Zystenarten der mit Elastika van Gieson gefärbten Präparate sowie der Beurteilung der Immunhistologie abgeleitet von den histologischen Merkmalen aus Tabelle 5 (v. a. KENNEDY et al., 1998; AKIHARA et al., 2007).

Zystenart	Elastika van Gieson	Zytokeratin
Follikelzyste	negativ	negativ
Germinal-Einschluss-Zyste	positiv	++ <sup>2</sup> bis +++ <sup>3</sup>
<i>Rete ovarii</i> -Zyste	negativ oder positiv	+ <sup>1</sup> bis ++

<sup>1</sup>schwach positiv (bis 25 % der Zellen reagierten positiv auf Zytokeratin) <sup>2</sup>positiv (25 % bis 75 % der Zellen reagierten positiv auf Zytokeratin), <sup>3</sup>stark positiv (> 75 % der Zellen reagierten positiv auf Zytokeratin)

### 3.5 Endokrinologische Untersuchungen

#### 3.5.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme bei Tieren mit konservativem Therapieversuch erfolgte im Rahmen der klinischen Untersuchung. Nach Desinfektion der Haut mit Softasept N® (B. Braun Melsungen AG; Melsungen, Deutschland) wurde die *Vena cephalica antebrachii* mittels Blutstauschlinge Stripp Quick (WDT eG, Garbsen, Deutschland) gestaut und punktiert. Mindestens zwei bis maximal sieben Milliliter Vollblut wurden entnommen und in Lithium-Heparin beschichteten Röhrchen (Sarstedt, WDT eG, Garbsen, Deutschland) überführt. Bei Hündinnen mit anschließender Ovariohysterektomie erfolgte die Blutentnahme präoperativ bis maximal 30 Minuten vor Entnahme der Gewebeproben. Das Vorgehen entsprach grundsätzlich dem der Venenpunktion wie sie bereits für den konservativen Therapieversuch beschrieben wurde, außer dass statt einer einfachen Punktion mittels Kanüle eine Venenverweilkanüle entsprechender Größe (VYGON GmbH & Co.KG, Aachen, Deutschland) in das Gefäß gelegt wurde, über die dann die Blutabnahme erfolgte.

#### 3.5.2 Zystenflüssigkeit

Ovarialzysten mit einem Durchmesser von mehr als einem Zentimeter wurden bei 22 Hündinnen einzeln punktiert und die Zystenflüssigkeit bis zur Hormonanalyse in sterile verschließbare Probenröhrchen (WDT eG, Garbsen, Deutschland) überführt.

#### 3.5.3 Aufbereitung und Lagerung der Proben

Lithium-Heparin Vollblutproben wurden unmittelbar nach der Gewinnung für zehn Minuten bei 20 °C mit 3000 g/min zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde in sterile verschließbare Probenröhrchen (WDT eG, Garbsen, Deutschland) überführt. Die Lagerung des Plasmas und der Zystenflüssigkeit erfolgte bei - 80 °C.

### 3.5.4 Endokrinologische Auswertung

Plasmaproben und Zystenflüssigkeit wurden zur Bestimmung der Konzentration von Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron mittels RIA an das hormonanalytische Labor der KGGa weitergeleitet. Die Durchführung folgte den in der Literatur beschriebenen Verfahren (HOFFMANN et al., 1973; HOFFMANN et al., 1992). Der Intraassayvariationskoeffizient lag für die Bestimmung von Östradiol-17 $\beta$  zwischen 6,0 und 11,4 % und für die Quantifizierung von Progesteron zwischen 8,8 und 9,6 %. Für den Interassayvariationskoeffizient zur Bestimmung von Östradiol-17 $\beta$  lag der Wert zwischen 13,1 und 13,2 % sowie zwischen 8,9 und 11,3 % für die Bestimmung von Progesteron. Die untere Nachweisgrenze von Östradiol-17 $\beta$  lag bei 0,4 pg/ml (1,47 pmol/l), die von Progesteron bei 0,1 ng/ml (0,318 nmol/l).

Für die Beurteilung der Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen im Blutplasma wurden bereits veröffentlichte Referenzwerte herangezogen (WEHREND, 2010a) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Referenzwerte für Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen im Blutplasma in den verschiedenen Zyklusstadien (WEHREND, 2010a).

Zyklusstadium	Östradiol-17 $\beta$	Progesteron
Proöstrus	- Anstieg bis auf 90 pg/ml - am Übergang zum Östrus Abfall auf Basalwerte	- unter 1,5 ng/ml - am Übergang zum Östrus Anstieg
Östrus	- Basalwerte unter 15 pg/ml	- Anstieg auf Werte über 4 ng/ml bis zu 20 ng/ml
Metöstrus	- Basalwerte unter 15 pg/ml	- Anstieg auf Werte über 90 ng/ml möglich bis zum 30. Tag nach LH-Peak*, dann langsamer Abfall
Anöstrus	- Basalwerte unter 15 pg/ml	- Basalwerte unter 1,5 ng/ml

\* Peak des Luteinisierungshormons

Um die Hormonwerte in der Zystenflüssigkeit mit denen im Blutplasma vergleichen zu können, wurde angenommen, dass die vorgenannten Blutplasmabasalwerte (WEHREND, 2010a) für Östradiol-17 $\beta$  (15 pg/ml) und für Progesteron (1,5 ng/ml) gelten.

### 3.6 Statistische Auswertung

Nach der Datenerfassung in Excel (Microsoft® Office Excel 2007, Microsoft Corporation) erfolgte die weitere statistische Auswertung elektronisch mit Hilfe der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Dabei kam das Statistikprogrammpaket BMDP/Dynamic Software (Release 7.0; DIXON, 1993) zur Anwendung. Die graphischen Abbildungen wurden mit dem Programm PRISM 4 for Macintosh (Version 4.0a, Graph Pad Software, Inc., La Jolla, USA) erzeugt. Die Datendeskription erfolgte durch die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte und der Standardabweichungen. Lag gemäß Histogramm keine Normalverteilung vor, wurde eine logarithmische Transformation (dekadischer Logarithmus) der Daten durchgeführt. Dabei erfolgte die graphische Darstellung dieser Daten mit Hilfe des geometrischen Mittelwertes und des Streufaktors. Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  zugrunde gelegt, das heißt Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

Der statistische Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines klinischen Hyperöstrogenismus und der Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration im Blutplasma wurde mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben ermittelt. Der Vergleich der zwei durchgeführten medikamentellen Therapiemethoden in drei Phasen mit GnRH-A und hCG erfolgte mittels des exakten Tests nach Fisher. Die Untersuchungen der statistischen Zusammenhänge zwischen einerseits den einzeln gemessenen Plasmakonzentrationen von Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron und der entsprechenden Konzentration in der Zystenflüssigkeit und andererseits der steigenden Anzahl von vorhandenen Ovarialzysten und den Hormonwerten im Blutplasma wurden jeweils mittels Korrelationsanalyse unter Angabe des Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) und der Regressionsgeraden ( $y = m \cdot x + b$ ) durchgeführt. Darüber hinaus wurde statistisch mit Hilfe der Regressionsanalyse unter Angabe des Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) und der Regressionsgeraden ( $y = m \cdot x + b$ ) geprüft, ob mit steigendem Alter die Häufigkeit

zunimmt, an Ovarialzysten zu erkranken. Mittels Wilcoxon-Test wurden die Leukozytenkonzentrationen von Hündinnen mit Ovarialzysten ohne Pyometra sowie von denen mit Ovarialzysten und vergesellschafteter Pyometra dem laboreigenen Referenzwert der KGGA vergleichend gegenübergestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Signalement betroffener Hündinnen

Das Alter der betroffenen Hündinnen schwankte zwischen 1 und 17 Jahren (Tabelle 8, Abbildung 6). Der arithmetische Mittelwert beträgt  $8,6 \pm 4$  Jahre.

Tabelle 8: Alter der Hündinnen mit Ovarialzysten, die im Rahmen der Untersuchung behandelt wurden (n = 111).

<b>Alter in Jahren</b>	<b>Anzahl Hündinnen</b>	<b>Prozent bezogen auf alle Hündinnen mit Ovarialzysten</b>
1	7	6,3
2	4	3,6
3	6	5,4
4	4	3,6
5	5	4,5
6	7	6,3
7	10	9,0
8	6	5,4
9	5	4,5
10	11	9,9
11	18	16,2
12	13	11,7
13	3	2,7
14	7	6,3
15	2	1,8
16	2	1,8
17	1	0,9

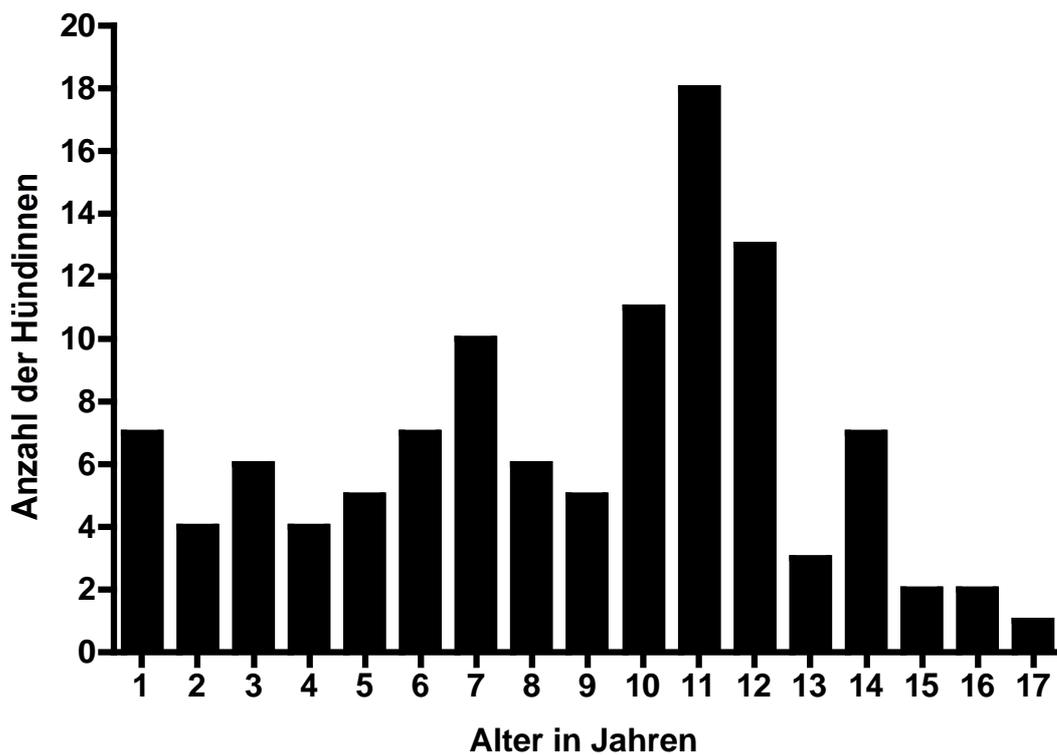


Abbildung 6: Altersverteilung der Hündinnen mit Ovarialzysten, die im Rahmen der Untersuchung behandelt wurden (n = 111).

Statistisch war das Auftreten von Ovarialzysten mit steigendem Alter nicht signifikant erhöht (n = 65, Regressionsanalyse,  $p = 0,15$ , Abbildung 7).

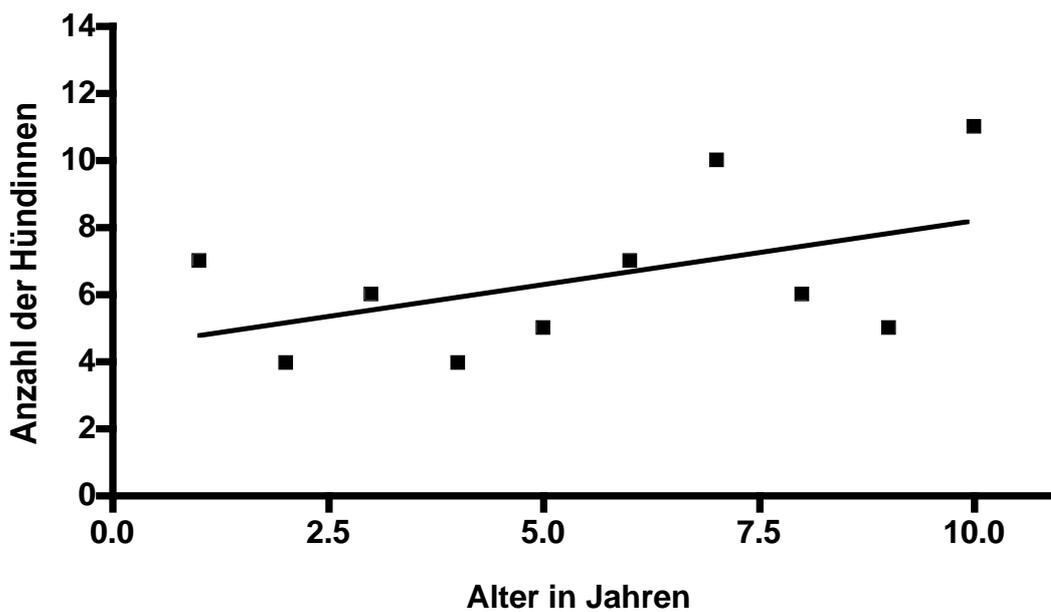


Abbildung 7: Vergleich von Alter der Hündinnen mit Ovarialzysten (n = 65) und der Häufigkeit, an Ovarialzysten zu erkranken unter der Annahme, dass bis zum zehnten Lebensjahr die gesamte Population konstant bleibt. Es ist eine steigende Tendenz zu erkennen, aber statistisch keine Signifikanz nachzuweisen ( $p = 0,15$ ).

Insgesamt dominierten große Rassen wie Deutscher Schäferhund und dessen Mischlinge, Labrador-Retriever und dessen Mischlinge sowie Golden Retriever (Tabelle 9, Abbildung 8).

Tabelle 9: Rassen der Hündinnen mit Ovarialzysten, die im Rahmen der Untersuchung behandelt wurden (n = 111).

<b>Größe</b>	<b>Rasse</b>	<b>Anzahl betroffener Hunde</b>	<b>Anzahl insgesamt</b>
Klein	West Highland White Terrier	4	19
	Yorkshire Terrier	2	
	Malteser	2	
	Zwergschnauzer	2	
	Sheltie	1	
	Chihuahua	1	
	Rauhaardackel	1	
	Scottish Terrier	1	
	Pekinese	1	
	Cavalier King Charles Spaniel	1	
	Mischling klein	3	
Mittel	Kleiner Münsterländer	2	20
	Husky	1	
	Husky-Mischling	2	
	Australian Shepherd	2	
	Airedale Terrier	1	
	Braque de Bourgogne	1	
	Border Collie	1	
	Cocker Spaniel	1	
	Cairn Terrier	1	
	Deutsch-Stichelhaar	1	
	Drahthaar Foxterrier	1	
	Entlebucher Sennenhund	1	
	Isländischer Spitz	1	
	Pointer-Mischling	1	
Mischling mittel	3		

<b>Größe</b>	<b>Rasse</b>	<b>Anzahl betroffener Hunde</b>	<b>Anzahl insgesamt</b>
Groß	Deutscher Schäferhund	17	64
	Deutscher Schäferhund-Mischling	6	
	Golden Retriever	5	
	Labrador Retriever	4	
	Labrador-Mischling	3	
	Rottweiler	2	
	Rottweiler-Mischling	1	
	Berner Sennenhund	2	
	Bobtail	2	
	Bouvier des Flandres	2	
	Irish Setter	3	
	Alaskan Malamute	2	
	Rhodesian Ridgeback	1	
	Gebirgsschweißhund	1	
	Hovawart	1	
	Deutsch Drahthaar	1	
	Deutsch Kurzhaar	1	
	Riesenschnauzer-Mischling	1	
Mischling groß	9		
Sehr groß	Landseer	3	8
	Mastino Napoletano	2	
	Bullmastiff	1	
	Leonberger	1	
	Kuvasz	1	

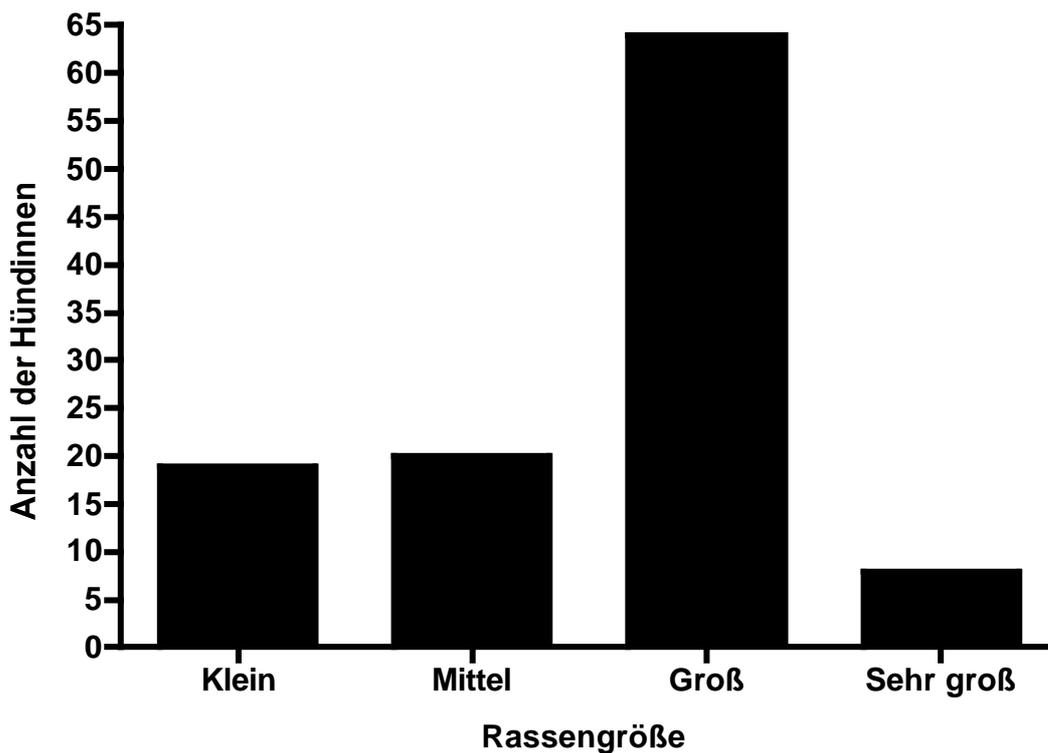


Abbildung 8: Rasseverteilung der Hündinnen mit Ovarialzysten, die im Rahmen der Untersuchung behandelt wurden (n = 111).

## 4.2 Vorbericht

### 4.2.1 Läufigkeiten

In der retrospektiven Auswertung lagen von insgesamt 33 Hündinnen 16 Angaben der Besitzer über die Regelmäßigkeit der vorhergehenden Läufigkeiten ihrer Hündin vor. Dazu kamen jeweils die Angaben der in dieser Arbeit klinisch untersuchten und therapierten Hunde (n = 67). In der Auswertung zeigten 56 (67,5 %) Hündinnen regelmäßig wiederkehrende Läufigkeiten. Bei 27 Tieren (32,5 %) wird von Unregelmäßigkeiten der Zyklen berichtet. Zum Zeitpunkt der Vorstellung lagen von 96 Hündinnen Angaben der Besitzer über den Verlauf der letzten Läufigkeit vor. Vierundvierzig Hündinnen (45,8 %) zeigten eine verlängerte Läufigkeit, bei 52 Tieren (54,2 %) gab es keinen Hinweis auf Zyklusanomalien wie Dauerläufigkeit.

#### 4.2.2 Vorbehandlung (Läufigkeitsunterdrückung, Nidationsverhütung)

Von 85 Hündinnen lagen Angaben der Besitzer zur Läufigkeitsunterdrückung vor. Die überwiegende Anzahl der Tiere ( $n = 73$ ; 85,9 %) war bisher keiner medikamentellen Läufigkeitsunterdrückung unterzogen worden. Bei 12 Hündinnen (11,1 %) wurde die Läufigkeit bis zum Zeitpunkt der Vorstellung regelmäßig ( $n = 1$ ) oder unregelmäßig ( $n = 11$ ) medikamentell unterdrückt. Angaben zur Nidationsverhütung flossen von 79 Patientinnen in die Untersuchung ein, wobei nur in 4 Fällen (5,1 %) eine Nidationsverhütung durchgeführt wurde.

#### 4.2.3 Vorherige Geburten

Bei 87 Hündinnen konnten die Besitzer Angaben über bisherige Geburten machen. Von diesen Tieren hatten 19 Hündinnen (21,8 %) bis zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits einen oder mehrere Würfe geboren. Die Mehrheit der erkrankten Hündinnen war nullipar ( $n = 68$ ; 78,2 %).

### 4.3 Klinische Symptomatik

#### 4.3.1 Allgemeinbefinden

Insgesamt lagen Angaben zum Allgemeinbefinden von 106 Hündinnen mit Ovarialzysten vor. Ein ungestörtes Allgemeinbefinden hatten 62 Hündinnen (58,5 %), der Rest ( $n = 44$ ; 41,5 %) zeigte bereits eine Beeinflussung des Allgemeinbefindens.

#### 4.3.2 Sonstige Symptome und Erkrankungen

Insgesamt wurde bei 51 (45,9 %) von 111 Hündinnen mit Ovarialzysten zeitgleich eine Pyometra diagnostiziert. Von 76 Tieren wurde der Uterus postoperativ untersucht. Dabei konnte makroskopisch bei 50 % der Hündinnen eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums nachgewiesen werden. Bei diesen 38 Hündinnen lag in 28 Fällen (73,7 %) gleichzeitig eine Pyometra vor (Abbildung 9).

Haarkleidveränderungen zeigten sich bei 8,2 % der Hündinnen ( $n = 8/98$ ; Abbildung 10), eine Vaginitis bestand in 2 % der Fälle ( $n = 2/98$ ). Einen Überblick über die

Symptome und Erkrankungen, die zusätzlich zu den Ovarialzysten bei den untersuchten Tieren auftraten, gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Zusätzliche Symptome und Erkrankungen sowie deren Häufigkeit bei Hündinnen mit Ovarialzysten.

<b>Symptom oder Erkrankung</b>	<b>Anzahl betroffener Hündinnen</b>	<b>Prozent (bezogen auf alle auswertbaren Fälle)</b>
Pyometra	51	45,9 (111)
Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums	38	50 (76)
Mammatumor	10	10,1 (99)
Haarkleidveränderungen (perineale Alopezie/ Flankenalopezie)	8	8,2 (98)
Vaginaltumor	5	5,1 (99)
Milztumor	4	4 (99)
Vaginitis	2	2 (98)
Ovartumor	2	2 (99)
<i>Lactatio sine graviditate</i>	2	2 (99)
Hypothyreose	1	1 (99)
Allergien	1	1 (99)
Uterustumor	1	1 (99)
Morbus Cushing	1	1 (99)
Dystokie	1	1 (99)
Raumfordernder Prozess assoziiert mit Darm	1	1 (99)

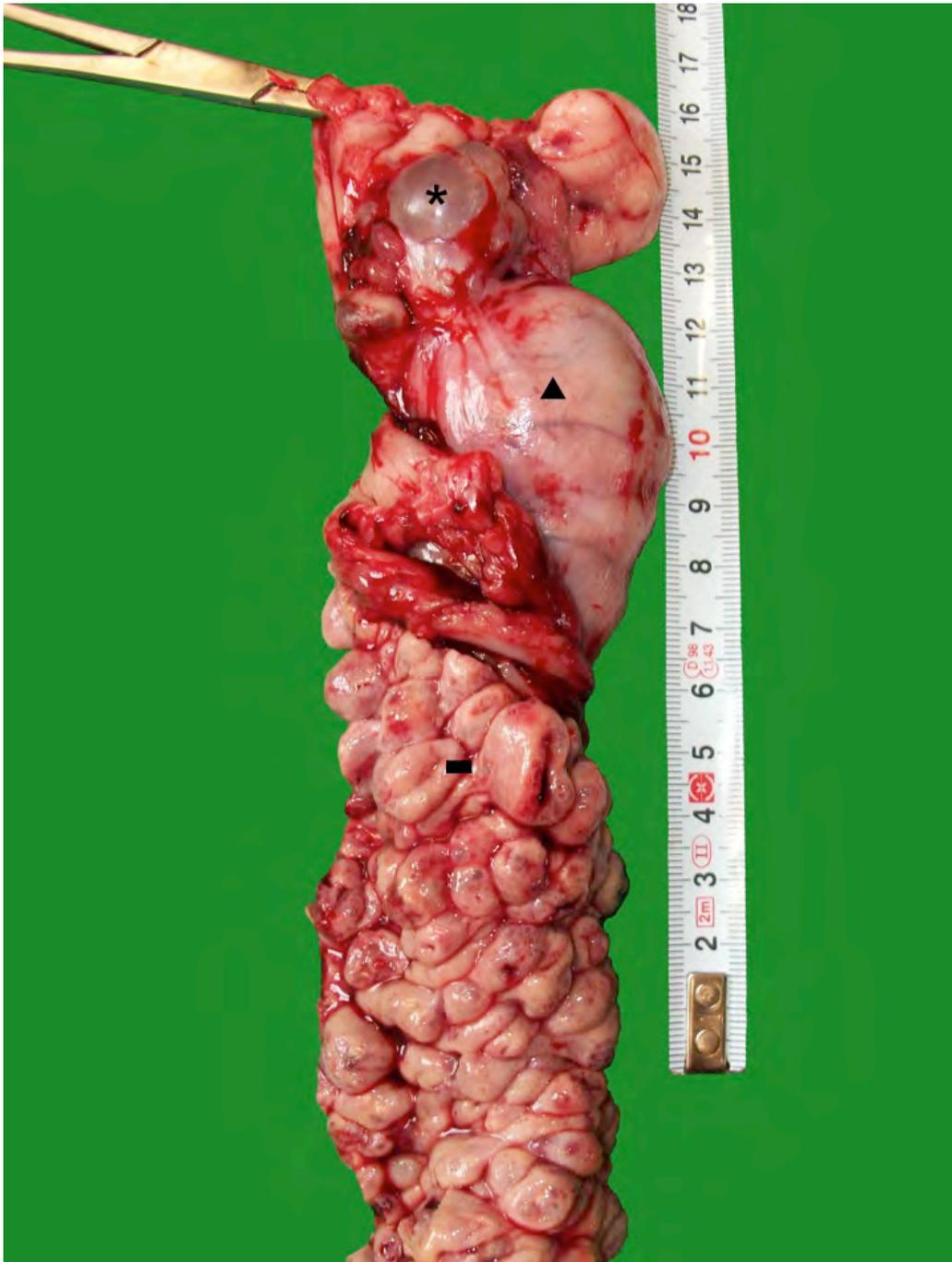


Abbildung 9: *Ex situ* Präparat einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums einer Hündin mit Dauerläufigkeit und Pyometra. (\*) Ovarialzysten, (▲) *Bursa ovarica* mit Fetteinlagerungen und (■) hochgradige glandulär-zystische Veränderungen sind deutlich erkennbar.



Abbildung 10: (\*) Ödematisierte Vulva einer acht-jährigen Golden Retriever-Hündin mit Ovarialzysten und Dauerläufigkeit über einen Zeitraum von acht Wochen. Bei der Eingangsuntersuchung fiel ein (▲) blutig-eitriges Vaginalsekret auf. Im Verlauf der Untersuchung wurde eine Pyometra diagnostiziert. Perivulväre Haarkleidveränderungen (Alopezie) sowie beginnende Hyperpigmentierung der Haut in den Bereichen des Perineums und der Innenschenkel sind deutlich sichtbar.

#### 4.3.3 Labien und Vaginalausfluss

In 17 von 33 retrospektiv ausgewerteten Fällen konnten Angaben über den Ödematisierungsgrad der Labien ausgewertet werden. Zusätzlich flossen die Angaben der in dieser Studie klinisch untersuchten Hunde ein (n = 75). Bei 71 von insgesamt 92 Hündinnen (77,2 %) bestand eine Ödematisierung der Labien. Bei 21 Tieren (22,8 %) waren die Labien nicht ödematisiert.

Angaben über einen bestehenden Vaginalausfluss gab es von 96 Hündinnen mit Ovarialzysten. Ein hoher Prozentsatz hatte blutig und/oder eitrigen vaginalen Ausfluss (n = 74/96; 77,1 %).

#### 4.3.4 Exfoliative Vaginalzytologie

In 92 von 111 Fällen floss das Ergebnis der exfoliativen Vaginalzytologie in die Auswertung ein. Anhand der Vaginalzytologie wurde eine Zyklusbestimmung vorgenommen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 11. Die meisten Hündinnen befanden sich im Östrus.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Verteilung untersuchter, an Ovarialzysten erkrankter Hündinnen auf die einzelnen Zyklusphasen anhand des vaginalzytologischen Befundes (n = 92).

<b>Zyklusphase</b>	<b>Anzahl Hündinnen</b>	<b>Prozent (bezogen auf alle betroffenen Hündinnen mit Ovarialzysten)</b>
Proöstrus	6	6,5
Östrus	62	67,4
Metöstrus	24	26,1
Anöstrus	0	0

#### 4.3.5 Sonographische Untersuchung

Von 93 Hündinnen lagen auswertbare Angaben über die Abdominalsonographie vor. In 59 Fällen (63,4 %) ließen sich flüssigkeitsgefüllte Hohlräume kaudal der Nieren darstellen und als Ovarialzysten ansprechen (Abbildung 11). Es zeigte sich eine Rasseverteilung, bei der Ovarialzysten mit 68 % deutlich häufiger bei mittleren, großen und sehr großen Rassen dargestellt werden konnten, im Vergleich zu 50 %iger Nachweisrate bei den kleinen Hunderassen.

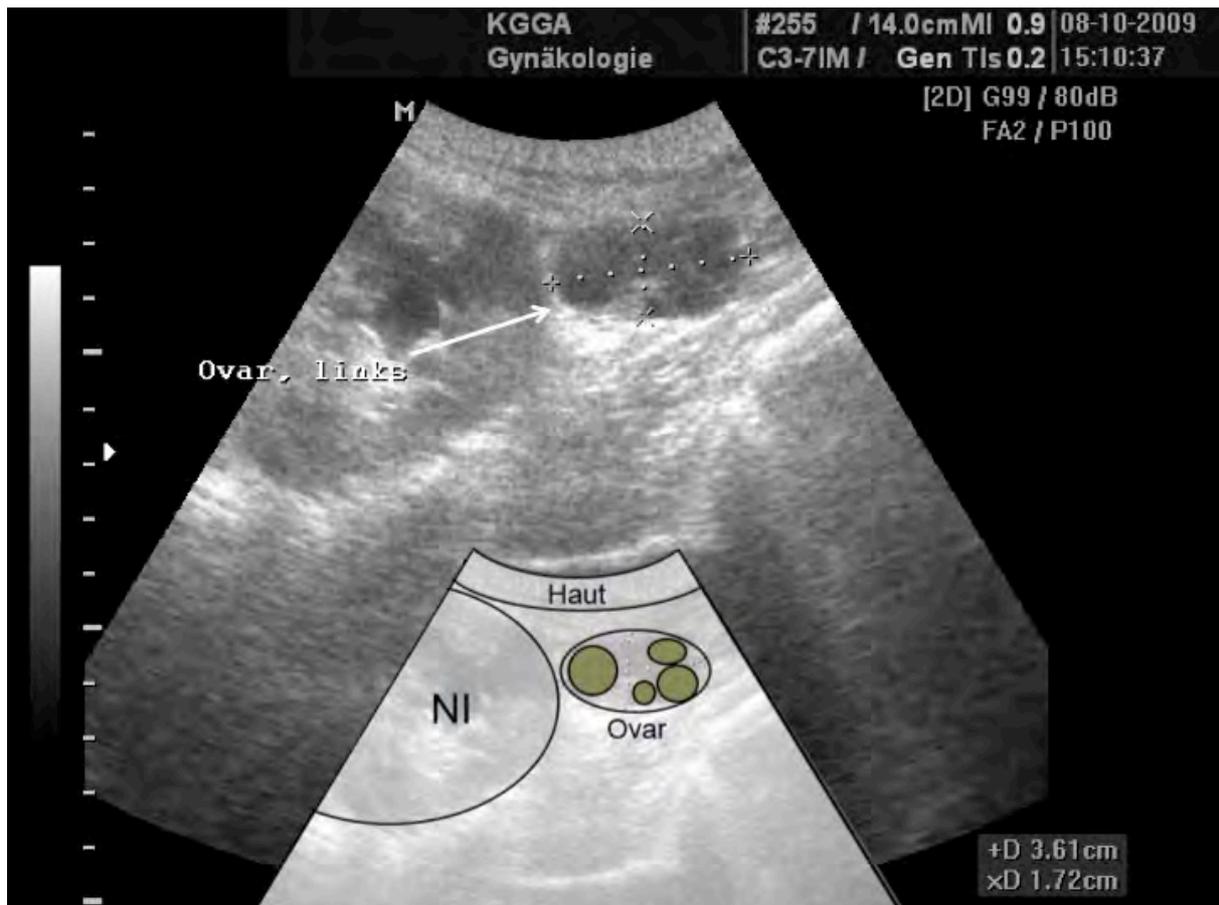


Abbildung 11: Sonographische Darstellung des linken Ovars bei einer Hündin mit Dauerläufigkeit aufgrund von Ovarialzysten. Es sind 4 Zysten auf dem vergrößerten Ovar zu erkennen. Schematische Darstellung: NI = Niere, Ovarialzysten = gelb.

#### 4.3.6 Blutbild

Der arithmetische Mittelwert der Leukozytenkonzentration von 44 Hündinnen mit Ovarialzysten lag nur knapp oberhalb des Referenzbereiches. Insgesamt befanden sich die Werte des Differentialblutbildes überwiegend im Normbereich. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Differentialblutbildes. In 13,6 % lag eine Erythropenie vor. Eine Leukozytose konnte bei 38,6 % der an Ovarialzysten erkrankten Tiere (mit Neutrophilie und Lymphozytopenie) festgestellt werden (Tabelle 14). In 25 % der Fälle wurde eine Thrombozytose verzeichnet.

In Tabelle 13 und 15 wurde die Auswertung des Differentialblutbildes auf die Hündinnen mit Ovarialzysten und assoziierter Pyometra (n = 47) gesondert aufgeführt. Auffallend ist der häufigere Nachweis einer Erythropenie (40,4 % der Tiere) und einer Leukozytose mit Neutrophilie und Lymphopenie (68,1 % der Tiere). Eine Thrombozytose lag bei 36,2 % der Tiere mit Ovarialzysten und Pyometra vor.

Die Leukozytenkonzentration bei Hündinnen mit Ovarialzysten ohne Pyometra (Gruppe 1) sowie bei denen mit Ovarialzysten und vergesellschafteter Pyometra (Gruppe 2) ist jeweils statistisch signifikant höher als der Referenzwert (6 bis 12 G/l) (Gruppe 1: n = 44, Wilcoxon-Test, p = 0,0006 und Gruppe 2: n = 47, Wilcoxon-Test, p < 0,0001, Abbildung 12).

Tabelle 12: Differentialblutbild der Hündinnen mit Ovarialzysten (n = 44).

<b>Parameter und laboreigener Referenzbereich*</b>	<b>Mittelwert (± Standard- abweichung)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Erythrozyten (5,5 – 8,5 T/l)	6,4 ± 1,0	3,3	8,3
Hämoglobin (9,3 – 12,1 mmol/l)	9,8 ± 2,2	4,5	16,9
Hämatokrit (0,44 – 0,52 l/l)	0,5 ± 0,1	0,3	0,6
Leukozyten (6 – 12 G/l)	14,2 ± 13,2	4,3	85,4
Neutrophile Granulozyten (59 – 79 %)	75,1 ± 13,6	14,7	96,0
Lymphozyten (12 – 32 %)	15,4 ± 12,8	1,6	80,6
Thrombozyten (200 – 460 G/l)	398,3 ± 181,3	113,0	997,0

\*Referenzbereich des klinischen Labors der KGGA (gesunde Hunde)

Tabelle 13: Differentialblutbild der Hündinnen mit Ovarialzysten und Pyometra (n = 47).

<b>Parameter und laboreigener Referenzbereich*</b>	<b>Mittelwert (± Standard- abweichung)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Erythrozyten (5,5 – 8,5 T/l)	5,9 ± 1,1	3,4	8,8
Hämoglobin (9,3 – 12,1 mmol/l)	9,3 ± 2,2	4,5	14,3
Hämatokrit (0,44 – 0,52 l/l)	0,4 ± 0,1	0,2	0,6
Leukozyten (6 – 12 G/l)	21,3 ± 15,1	0,9	79,2
Neutrophile Granulozyten (59 – 79 %)	88,0 ± 10,9	59,8	98,6
Lymphozyten (12 – 32 %)	7,3 ± 6,3	0,8	28,8
Thrombozyten (200 – 460 G/l)	406,1 ± 221,6	28,1	1294,0

\*Referenzbereich des klinischen Labors der KGGA (gesunde Hunde)

Tabelle 14: Unter- und Überschreitung der Referenzwerte labordiagnostischer Parameter von Hündinnen mit Ovarialzysten (n = 44).

Parameter und laboreigener Referenzbereich*	n Hündinnen mit Werten	
	< Referenzbereich	> Referenzbereich
Erythrozyten (5,5 – 8,5 T/l)	6 (13,6 %)	0 (0,0 %)
Leukozyten (6 – 12 G/l)	2 (4,5 %)	17 (38,6 %)
Neutrophile Granulozyten (59 – 79 %)	2 (4,5 %)	16 (36,4 %)
Lymphozyten (12 – 32 %)	17 (38,6 %)	2 (4,5 %)
Thrombozyten (200 – 460 G/l)	2 (4,5 %)	11 (25,0 %)

\*Referenzbereich des klinischen Labors der KGGA (gesunde Hunde)

Tabelle 15: Unter- und Überschreitung der Referenzwerte labordiagnostischer Parameter von Hündinnen mit Ovarialzysten und Pyometra (n = 47).

Parameter und laboreigener Referenzbereich*	n Hündinnen mit Werten	
	< Referenzbereich	> Referenzbereich
Erythrozyten (5,5 – 8,5 T/l)	19 (40,4 %)	2 (4,3 %)
Leukozyten (6 – 12 G/l)	0 (0,0 %)	32 (68,1%)
Neutrophile Granulozyten (59 – 79 %)	0 (0,0 %)	32 (68,1 %)
Lymphozyten (12 – 32 %)	32 (68,1 %)	0 (0,0 %)
Thrombozyten (200 – 460 G/l)	4 ( %)	17 (36,2 %)

\*Referenzbereich des klinischen Labors der KGGA (gesunde Hunde)

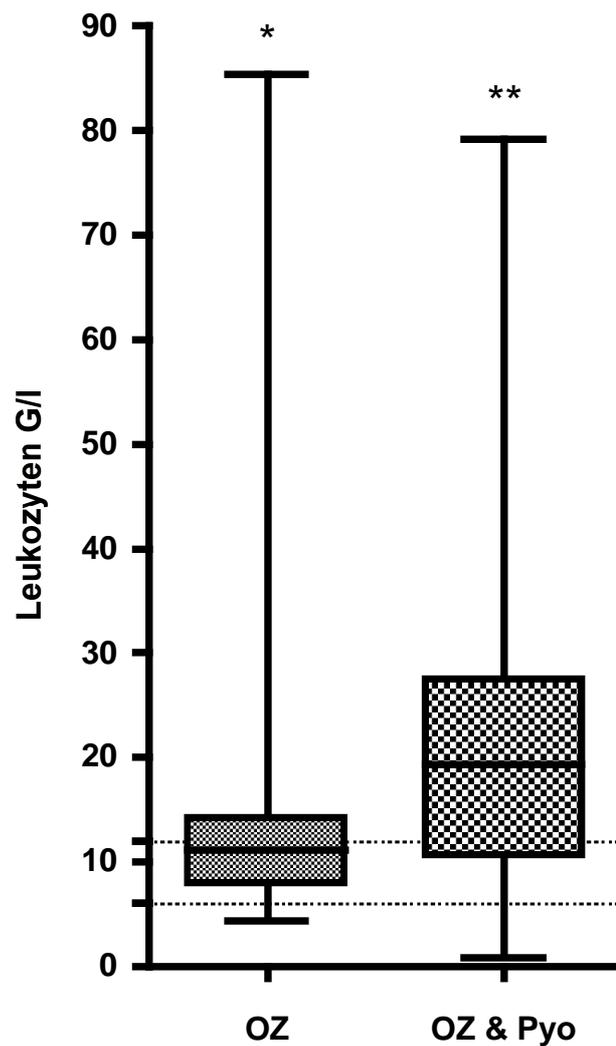


Abbildung 12: Vergleichende Darstellung der Leukozytenkonzentrationen von Hündinnen mit Ovarialzysten (OZ, n = 44) und von Hündinnen, die zusätzlich an einer Pyometra litten (OZ & Pyo, n = 47) als Box-and-Whisker-Plot. Die gestrichelten Linien geben den laboreigenen Referenzwertbereich für gesunde Hunde (zwischen 6 und 12 G/l) der KGGa an. Statistisch signifikante Unterschiede zu gesunden Tieren ließen sich bei der Leukozytenkonzentration beider Gruppen nachweisen (\*p = 0,0006; \*\*p < 0,0001).

#### 4.3.7 Hormonkonzentration im Blutplasma

Von insgesamt 69 Hündinnen lag im Rahmen der Erstuntersuchung eine Blutprobe zur Bestimmung von Hormonen vor. Acht der untersuchten Hündinnen (11,6 %) hatten eine Blutplasmakonzentration von Östradiol-17 $\beta$  über Basalwert (Anhang: Tabelle A-3), bei gleichzeitiger Progesteronkonzentration unter Basalniveau. Bei gemessenen Östradiol-17 $\beta$ -Werten zwischen 17,36 und 68,00 pg/ml (63,74 bis 249,60 pmol/l) lag der geometrische Mittelwert bei 34,68 pg/ml  $\pm$  1,57 (125,67 pmol/l  $\pm$  1,55). Insgesamt 29 Hündinnen (42 %) hatten eine Plasmaprogesteronkonzentration über dem Basalwert (Anhang: Tabelle A-4), während Östradiol-17 $\beta$  unterhalb der basalen Konzentration lag. Der geometrische Mittelwert betrug 10,63 ng/ml  $\pm$  2,45 (33,81 nmol/l  $\pm$  2,44). Die Werte variierten zwischen 1,83 und 58,90 ng/ml (5,81 und 187,30 nmol/l). In 18 Fällen (26,1 %) lagen die Östradiol-17 $\beta$ -Werte zeitgleich mit der Progesteronkonzentration über Basalwert vor (Anhang: Tabelle A-5). Der geometrische Mittelwert für Östradiol-17 $\beta$  betrug in diesem Fall 25,03 pg/ml  $\pm$  1,74 (91,89 pmol/l  $\pm$  1,74 pmol/l), bei schwankenden Werten zwischen 15,60 und 128,00 pg/ml (57,3 bis 470 pmol/l). Der geometrische Mittelwert für Progesteron lag bei 13,01 ng/ml  $\pm$  3,31 (41,41 nmol/l  $\pm$  3,30) mit Werten zwischen 2,00 und 63,40 ng/ml (6,50 und 201,70 nmol/l). Im Gegensatz zu der zeitgleichen Erhöhung lagen die Östradiol-17 $\beta$ - wie auch die Progesteronkonzentration bei 14 gemessenen Tieren (20,3 %) unterhalb des Basalwertes (Anhang: Tabelle A-6). Der geometrische Mittelwert für Östradiol-17 $\beta$  betrug in diesem Fall 7,61 pg/ml  $\pm$  1,88 (27,94 pmol/l  $\pm$  1,88) mit gemessenen Werten zwischen 2,0 und 13,2 pg/ml (7,34 und 48,4 pmol/l). Die Progesteronwerte lagen in einem Bereich von 0,1 bis 1,4 ng/ml (0,31 – 4,3 nmol/l). Der Mittelwert kann mit 0,37 ng/ml  $\pm$  2,35 (1,15 nmol/l  $\pm$  2,32) angegeben werden.

In insgesamt 72 Fällen lagen Angaben über eine klinische Symptomatik eines Hyperöstrogenismus bei gleichzeitig erhöhten Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen im Blutplasma vor. Die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration im Blutplasma von Hündinnen mit klinischen Anzeichen eines Hyperöstrogenismus konnte bei 27,8 % der Hündinnen über Basalniveau gemessen werden (n = 20/72). Statistisch wiesen Hündinnen mit klinischen Anzeichen eines Hyperöstrogenismus damit eine signifikant höhere

Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration im Blutplasma auf als klinisch unauffällige Tiere (n = 72, t-Test für unabhängige Stichproben, p = 0,0081, Abbildung 13).

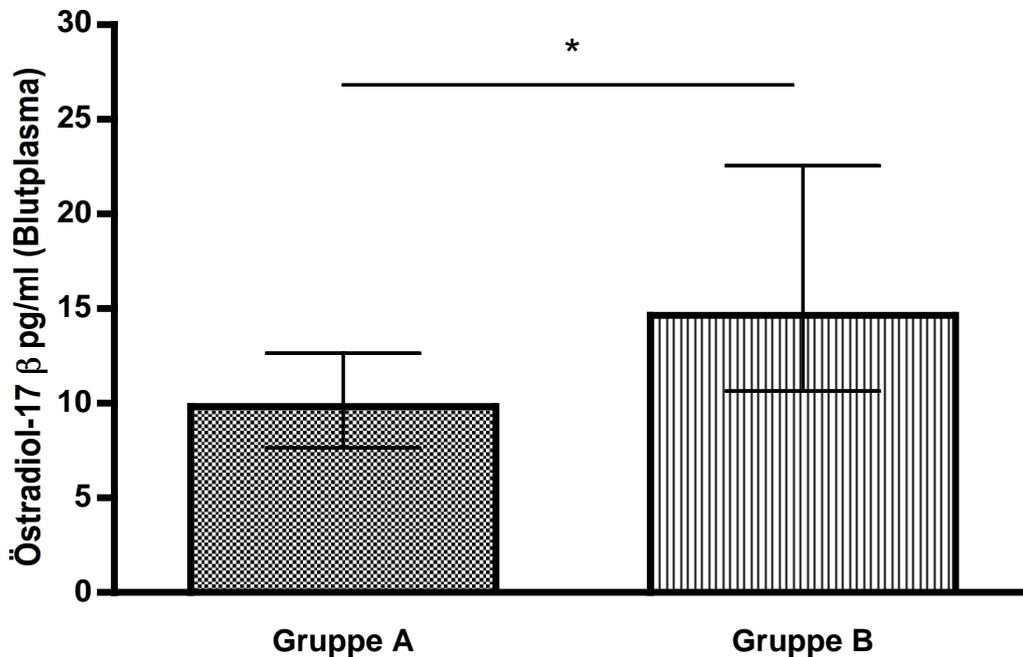


Abbildung 13: Abgebildet ist der geometrische Mittelwert der Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration im Blutplasma gemessen bei Erstvorstellung inkl. Streufaktor. Unter Gruppe A sind alle Hündinnen mit Ovarialzysten zusammengefasst, die klinisch keine Anzeichen eines Hyperöstrogenismus aufwiesen. Gruppe B zeigt die Gesamtheit der an Ovarialzysten erkrankten Hündinnen mit klinisch manifestem Hyperöstrogenismus. Im Vergleich ist die im Blutplasma gemessene Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration in Gruppe B signifikant höher als in Gruppe A (\*p = 0,0081).

Beim Vergleich der Hormonkonzentrationen im Blutplasma fiel auf, dass die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration insgesamt höhere Werte erreichte, wenn zeitgleich die Progesteronkonzentration unter dem Basalwert von 1,5 ng/ml lag (Abbildung 14). Im Gegensatz dazu konnten höhere Progesteronkonzentrationen im Blutplasma gemessen werden, wenn Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen über dem Basalwert von 15 pg/ml vorlagen (Abbildung 14).

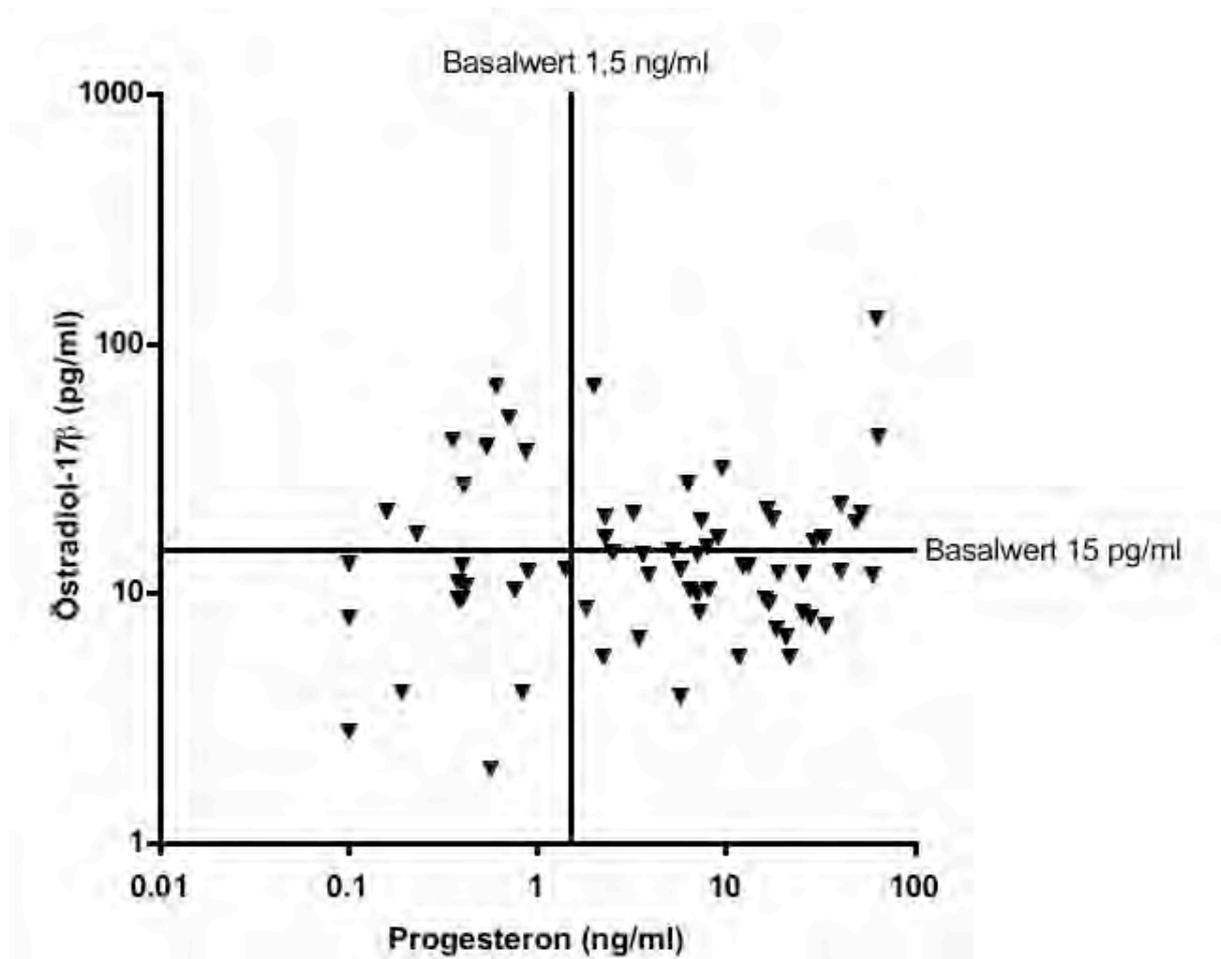


Abbildung 14: Vergleich der im Blutplasma gemessenen Östradiol-17 $\beta$ - bzw. Progesteronkonzentration von Hündinnen mit Ovarialzysten (n = 69). Die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration erreichte höhere Werte, wenn zeitgleich die Progesteronkonzentration unter dem Basalwert von 1,5 ng/ml lag. Höhere Progesteronkonzentrationen im Blutplasma konnten dann gemessen werden, wenn die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration über dem Basalwert von 15 pg/ml lag. Zur verbesserten Darstellung wurden die Achsen logarithmiert.

## 4.4 Ovarialzysten

### 4.4.1 Durchmesser, Anzahl und Lokalisation der Zysten

Von 76 Hündinnen lagen auswertbare Daten zum Durchmesser der Ovarialzysten vor. Insgesamt wurden 464 Zysten mit einem Durchmesser von 0,2 bis 4 cm vermessen (Abbildung 15). Der geometrische Mittelwert des Durchmessers betrug 0,6 cm ( $\pm 0,2$  cm).

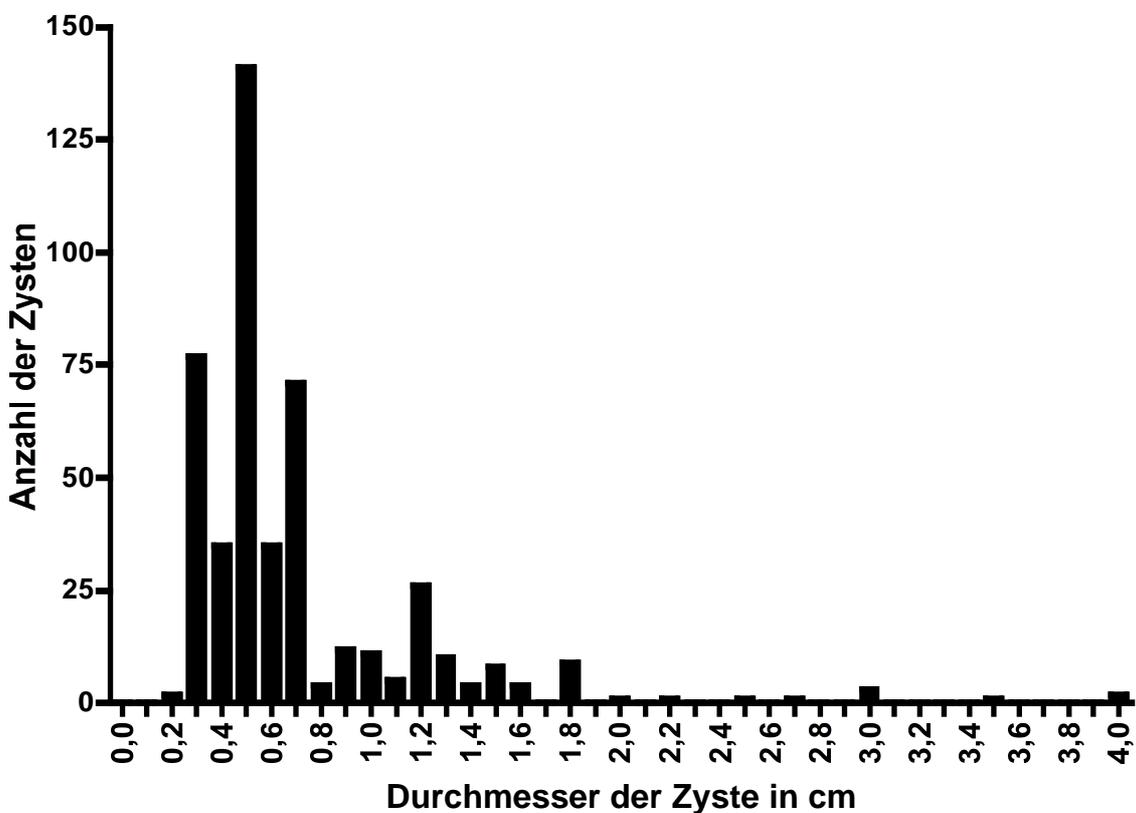


Abbildung 15: Verteilung der Durchmesser von 464 Ovarialzysten bei insgesamt 76 Hündinnen.

Von 8 retrospektiv ausgewerteten Hündinnen konnten Angaben über die Anzahl der Zysten ausgewertet werden. Hinzu kamen 71 Hündinnen. Die Anzahl an Zysten pro Hündin schwankte zwischen einer und 35 (Abbildung 16). Der arithmetische Mittelwert betrug  $6,1 \pm 5,8$  Zysten pro Hündin.

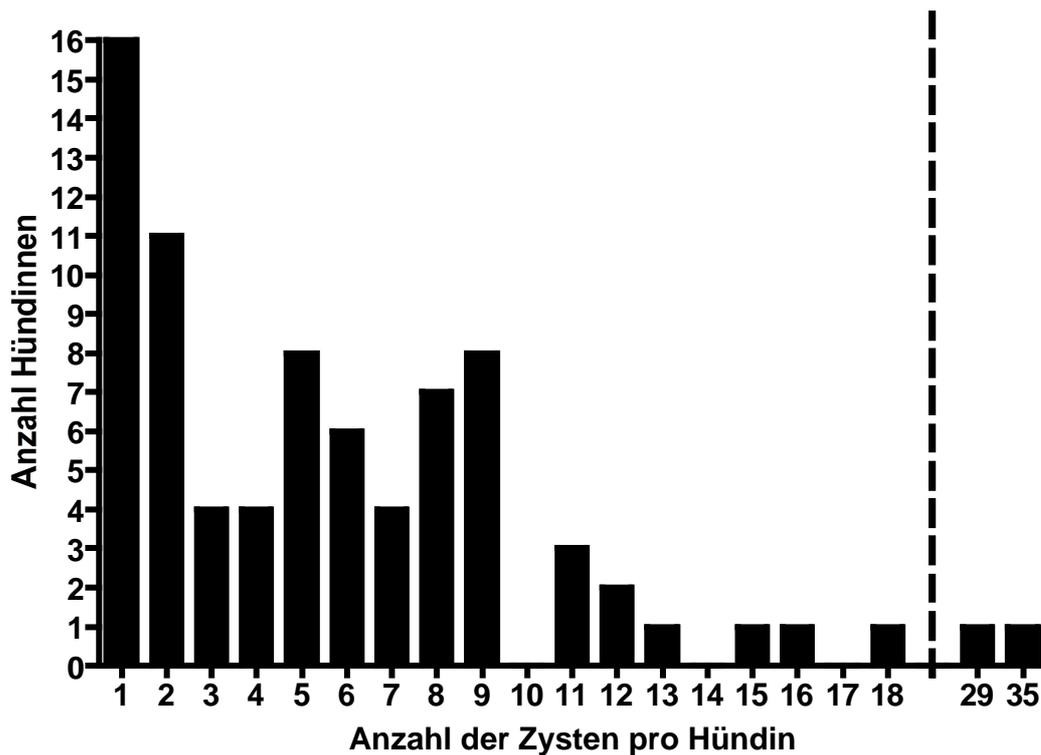


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Anzahl der Zysten, die jeweils bei einer Hündin gefunden wurden.

Der Korrelationskoeffizient zwischen den Hormonkonzentrationen im Blutplasma und der Anzahl der Ovarialzysten beträgt  $r = 0,154$  (Östrogenwerte) und  $r = -0,063$  (Progesteronwerte). Der Zusammenhang ist weder statistisch signifikant für Östradiol-17 $\beta$  (Korrelationsanalyse,  $n = 51$ ,  $p = 0,279$ ) noch für Progesteron (Korrelationsanalyse,  $n = 51$ ,  $p = 0,658$ ) (Abbildung 17).

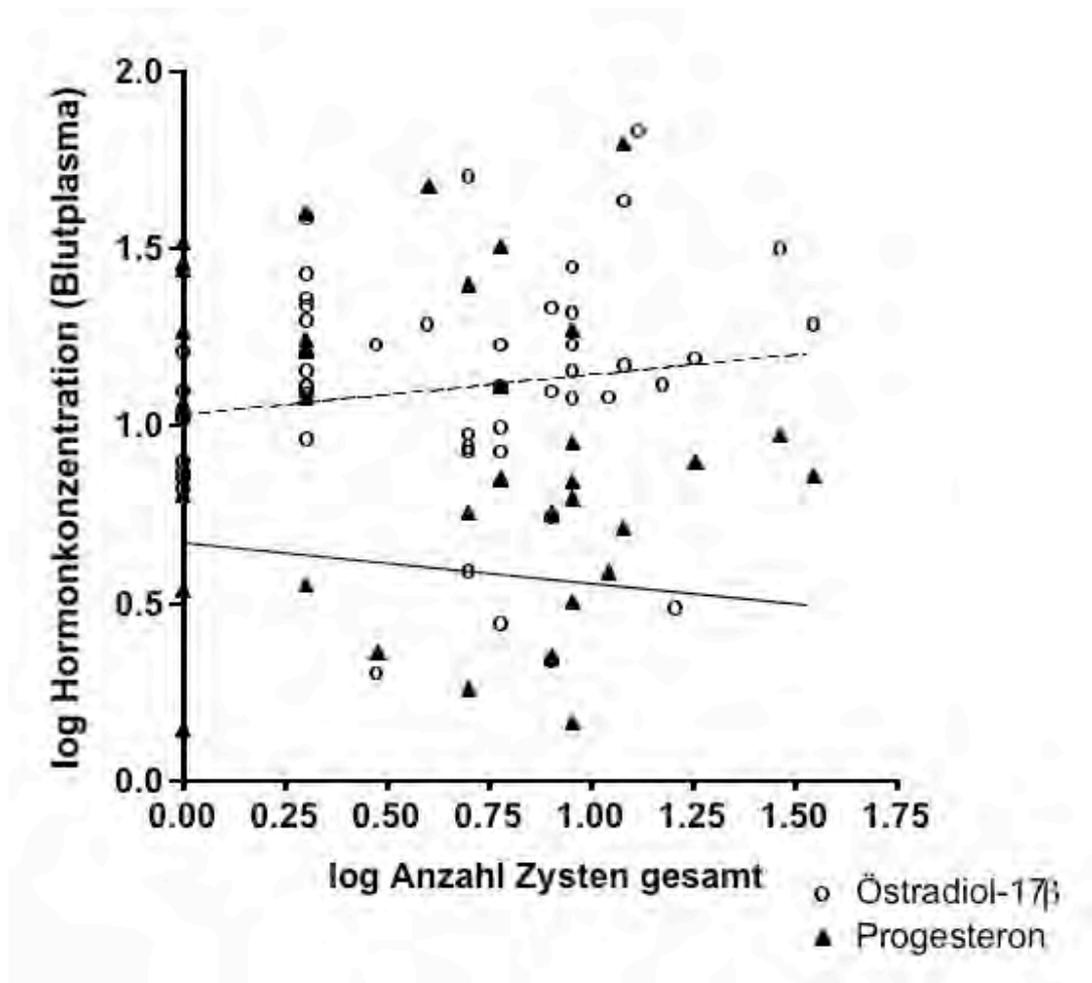


Abbildung 17: Die Anzahl der Ovarialzysten einer Hündin (n = 79) wurde in dieser Abbildung der jeweils bei der Vorstellungsuntersuchung im Blutplasma gemessenen Hormonkonzentration (Östradiol-17β in pg/ml und Progesteron in ng/ml) gegenüber gestellt. Zur verbesserten Darstellung wurden die Daten logarithmiert. Die Regressionsgerade für Östradiol-17β ergibt sich aus der Funktion  $Y = 1,0302 + 0,1132 \cdot X$  (gestrichelt), die von Progesteron aus den Werten  $Y = 0,66853 - 0,1148 \cdot X$  (durchgezogen). Der Zusammenhang zwischen Anzahl der Ovarialzysten einer Hündin und deren Östradiol-17β- bzw. Progesteronkonzentration im Blutplasma ist jeweils statistisch nicht signifikant (Östradiol-17β:  $p = 0,279$ ; Progesteron:  $p = 0,658$ ).

Eine Auswertung der Zystenlokalisierung gelang bei 97 Hündinnen. Ein einzelnes verändertes Ovar hatten nur 31 Hündinnen (32 %) (Abbildung 18), wohingegen bei 66 Hündinnen (68 %) beide Ovarien zystisch verändert waren. Insgesamt dominierte das Bild der multiplen Zysten auf beiden Ovarien (n= 53/97; 54,6 %) (Abbildung 19). Die Lokalisation und Häufigkeit der Zysten ist in Tabelle 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: Lokalisation und Anzahl der Zysten auf dem Eierstock bei den betroffenen Hündinnen (n = 97).

<b>Lokalisation der Zysten</b>	<b>Hündinnen Anzahl (%)</b>
Multiple Zysten auf beiden Ovarien	53 (54,6 %)
Solitäre Zysten auf beiden Ovarien	8 (8,2 %)
Multiple Zysten auf einem Ovar und solitäre Zysten auf kontralateralem Ovar	5 (5,2 %)
Nur multiple Zysten auf einem Ovar	11 (11,3 %)
Nur solitäre Zysten auf einem Ovar	20 (20,7 %)



Abbildung 18: (\*) Große Ovarialzyste bei einer Hündin mit Dauerläufigkeit und Pyometra. Diese Zyste lag solitär auf nur einem Ovar vor – Operationspräparat.

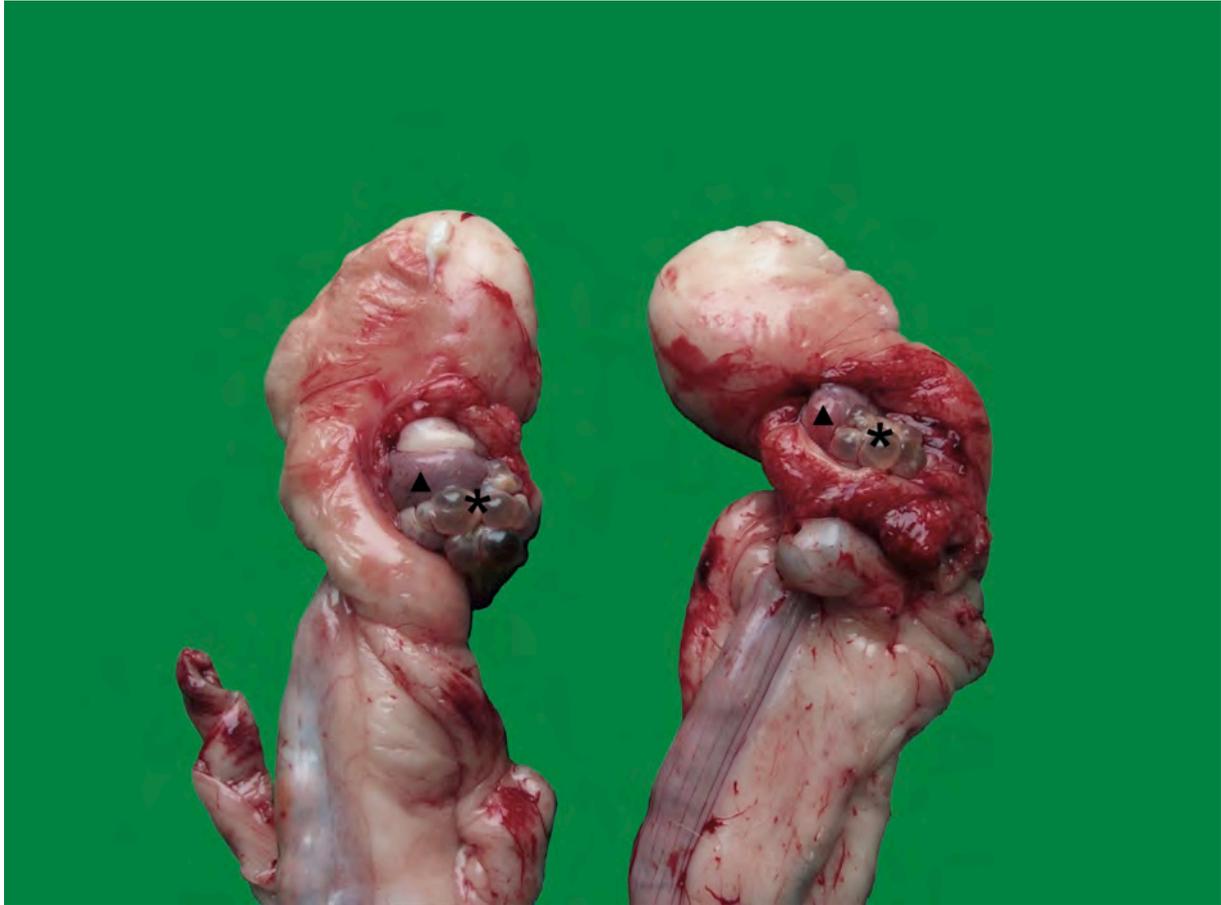


Abbildung 19: (\*) Multiple Zysten auf beiden Ovarien bei einer Hündin mit Dauerläufigkeit und Pyometra. Daneben liegen gleichzeitig (▲) physiologische Gelbkörper vor - Operationspräparat.

#### 4.4.2. Histologische und immunhistologische Zuordnung der Zysten

##### 4.4.2.1 Retrospektive Untersuchung

Von 15 Hündinnen (46,9 %) wurden die Ovarien postoperativ im Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen histologisch aufgearbeitet. Dabei wurden Ovarialzysten in 14 Fällen nachgewiesen (Tabelle 17). Eine Erfassung der Zystenanzahl pro Eierstock erfolgte nicht.

Tabelle 17: Zusammenstellung der Zystenarten von Ovarien von 14 Hündinnen, die im Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen untersucht wurden (retrospektive Auswertung).

<b>Zystenart</b>	<b>Anzahl betroffener Hündinnen</b>	<b>Prozent (bezogen auf 14 untersuchte Hündinnen)</b>
Follikelzysten	14	100
<i>Rete ovarii</i> -Zysten	3	21,4
Germinal-Einschluss-Zysten	0	0
Lutein-Zysten	0	0
Zystische Gelbkörper	0	0
Histologisch nicht klassifizierbar	0	0

##### 4.4.2.2 Prospektive Untersuchung

Insgesamt wurden 204 zystenartige Strukturen von 56 kaninen Ovarien (28 Hündinnen) postoperativ histologisch den Germinal-Einschlusszysten (n = 72/204) (Abbildung 20: Bild 1 und 2, Abbildung 22: Bild 1 und 2), Follikelzysten (n = 68/204) (Abbildung 20: Bild 3 und 4, Abbildung 22, Bild: 3 und 4), *Rete ovarii*-Zysten (n = 38/204) (Abbildung 20: Bild 5 und 6, Abbildung 22: Bild 5 und 6), Lutein-Zysten (n = 11/204) (Abbildung 20: Bild 7 und 8), Zystischen Gelbkörpern (n = 2/204) (Abbildung 21) sowie histologisch nicht klassifizierbaren Zysten (n = 13/204) (Abbildung 22, Bild

7 und 8) zugeordnet. Bei 22 Zysten, deren Beurteilung in der H&E-Färbung sowie der Elastika van Gieson Färbung nicht eindeutig gelang, wurde eine immunhistologische Untersuchung auf Zytokeratin vorgenommen. Dabei konnten zusätzlich 13 Zysten (6 Follikel- und 7 Germinal-Einschlusszysten) identifiziert werden. Bei neun von 22 Zysten war keine eindeutige Zuordnung möglich. Die Ergebnisse der histologischen sowie immunhistologischen Auswertung sind in Tabelle 18 und 19 zusammengefasst.

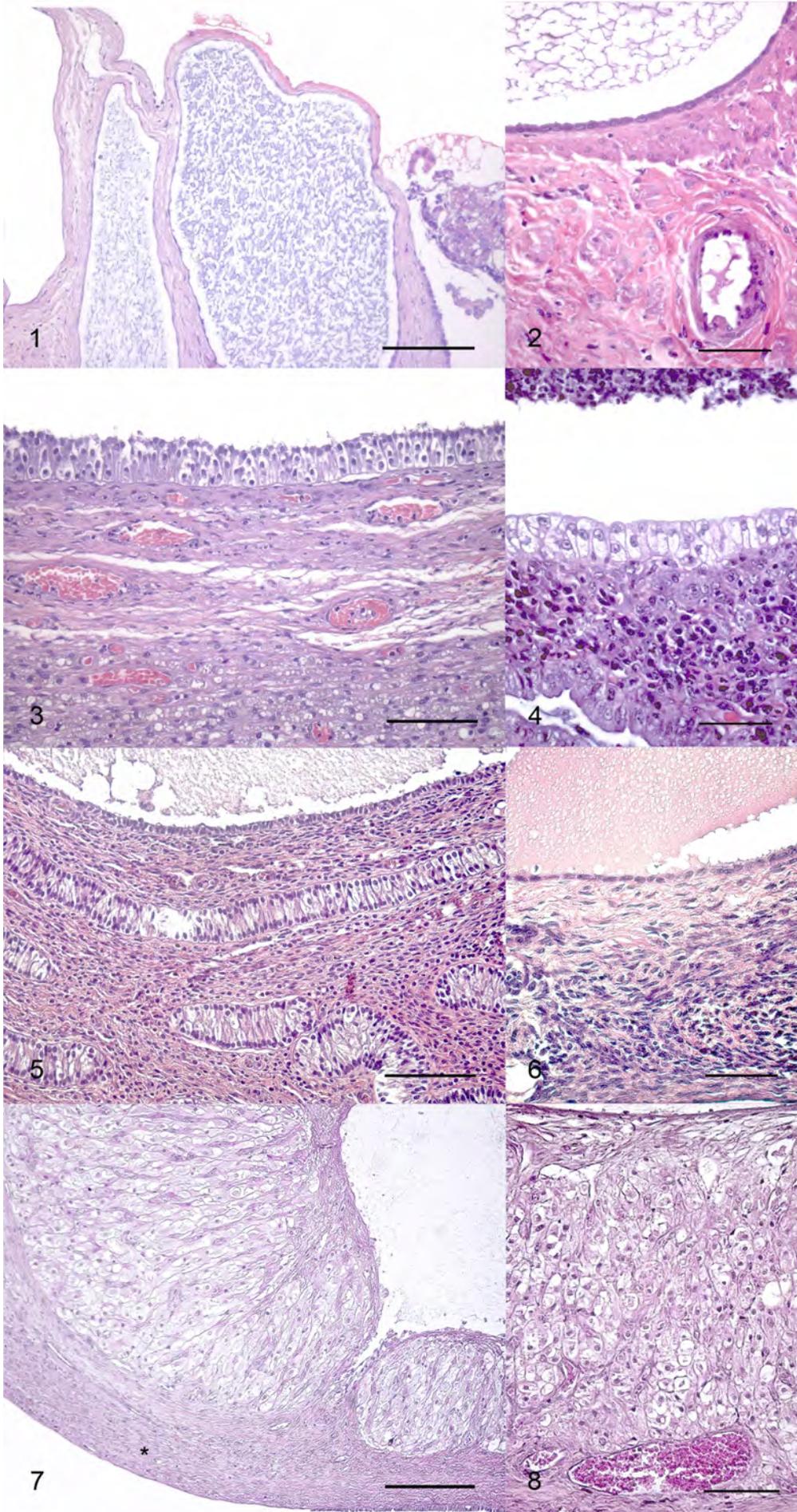
Tabelle 18: Zystenartige Strukturen (n = 204) von 28 Hündinnen, deren Ovarien histologisch untersucht wurden (prospektive Auswertung).

<b>Zystenart</b>	<b>Anzahl Zysten</b>	<b>Prozent zystenartige Strukturen insgesamt (n = 204)</b>
Germinal-Einschlusszysten	72	35,3
Follikelzysten	68	33,3
<i>Rete ovarii</i> -Zysten	38	18,6
Lutein-Zysten	11	5,4
Zystische Gelbkörper	2	1,0
Histologisch nicht klassifizierbare Zysten	13	6,4

Tabelle 19: Zuordnung der Zystenart von mit Elastika van Gieson gefärbten zystenartigen Strukturen (n = 191) sowie die Beurteilung der Reaktion auf Maus anti Zytokeratin Antikörper (n = 22).

Zystenart	Elastika van Gieson		Zytokeratin			
	negativ	positiv	negativ	+ <sup>1</sup>	++ <sup>2</sup>	+++ <sup>3</sup>
Germinal-Einschluss-Zyste	50	22	0	0	0	7
Follikelzyste	68	0	6	0	0	0
<i>Rete ovarii</i> -Zyste	38	0	0	0	0	0
Nicht klassifizierbar	8	5	4	0	5	0

<sup>1</sup>schwach positiv (bis 25 % der Zellen reagierten positiv auf Zytokeratin) <sup>2</sup>positiv (25 % bis 75 % der Zellen reagierten positiv auf Zytokeratin), <sup>3</sup>stark positiv (> 75 % der Zellen reagierten positiv auf Zytokeratin).



## Abbildung 20

- Bild 1: Germinal-Einschlusszysten als ovale Strukturen in der Ovarrinde, glatte Muskelzellen umgeben das auskleidende Epithel. H&E. Balken, 100 µm.
- Bild 2: Germinal-Einschlusszyste. Auskleidung der Zyste mit niedrigem Epithel ohne grundlegende Membran. H&E. Balken, 50 µm.
- Bild 3: Follikelzyste. Auskleidung der Zyste mit pallisadenförmig angeordneten Granulosazellen, Persistenz erkennbarer *Theka interna* mit Blutgefäßen. H&E. Balken, 100 µm.
- Bild 4: Follikelzyste. Auskleidung der Zyste mit pallisadenförmig angeordneten Granulosazellen, Plaques luteinierter Zellen als Zysteninhalt. H&E. Balken, 50 µm.
- Bild 5: *Rete ovarii*-Zyste. Auskleidung der Zyste mit einem einschichtigen kuboidalen Epithel. H&E. Balken, 100 µm.
- Bild 6: *Rete ovarii*-Zyste. Auskleidung der Zyste mit eine einschichtigen kuboidalen Epithel, das mit Zilien besetzt ist. H&E. Balken, 50 µm.
- Bild 7: Lutein-Zyste. Auskleidung der Zyste mit mehreren Schichten Granulosa-Lutein Zellen und einer dünnen Schicht Fibrin auf der inneren Oberfläche. (\*) Kapsel aus komprimiertem ovariellm Stroma, davon ausgehend vaskularisiertes Gewebe. H&E. Balken, 200 µm.
- Bild 8: Lutein-Zyste. Auskleidung der Zyste mit mehreren Schichten Granulosa-Lutein Zellen und einer dünnen Schicht Fibrin auf der inneren Oberfläche. Vaskularisiertes Gewebe umgibt die Zystenauskleidung. H&E. Balken, 50 µm.

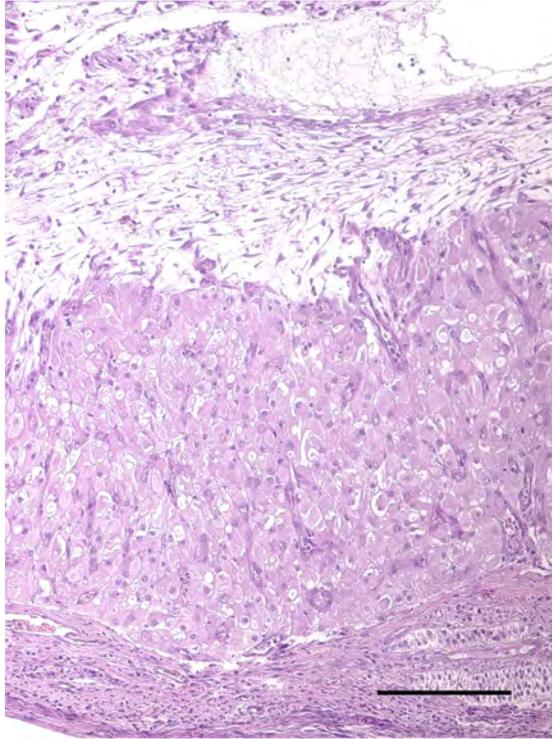
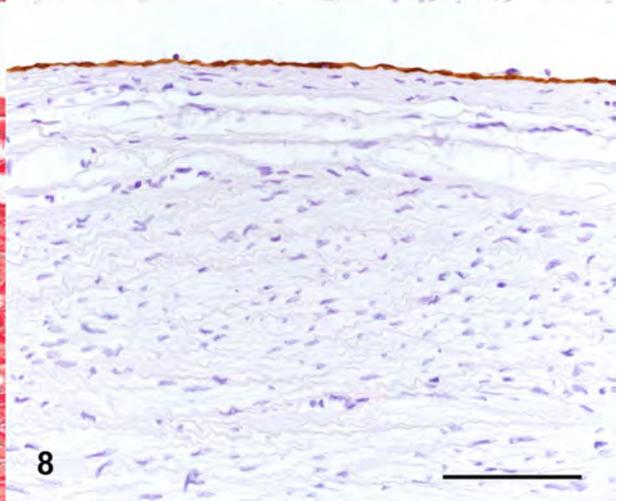
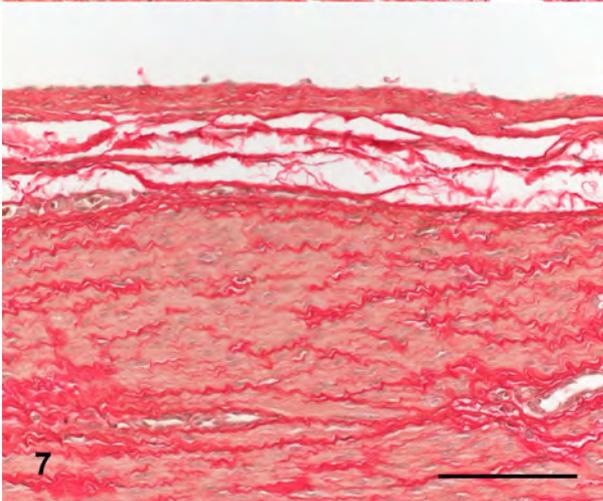
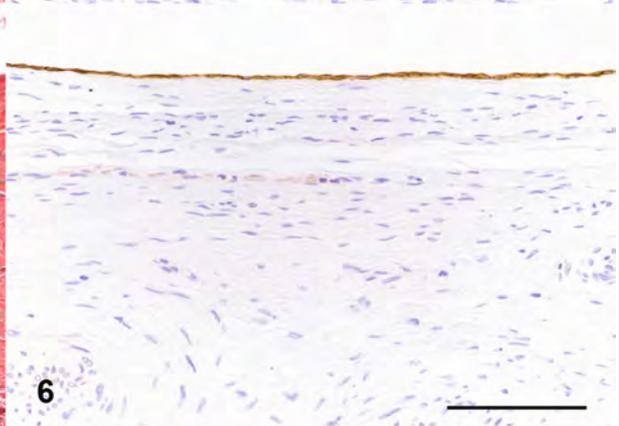
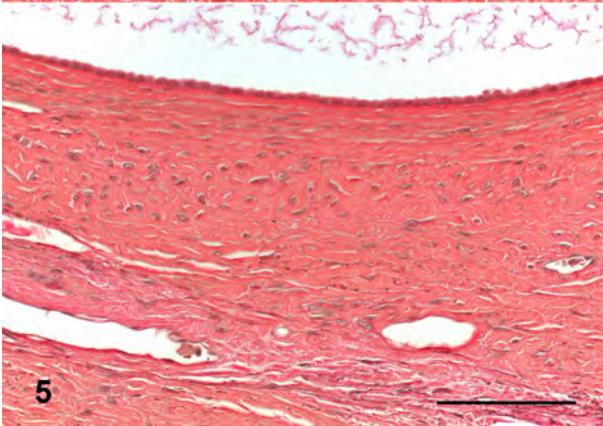
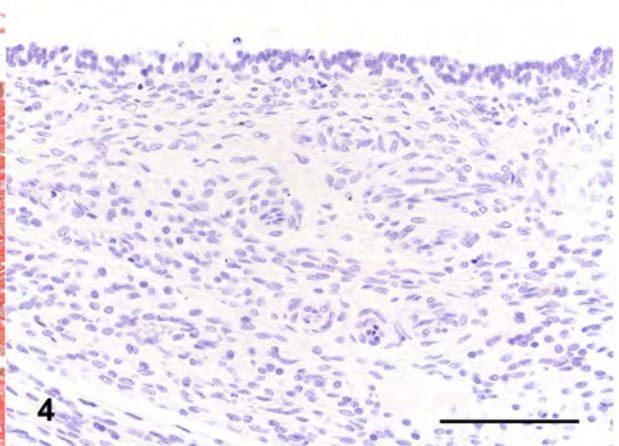
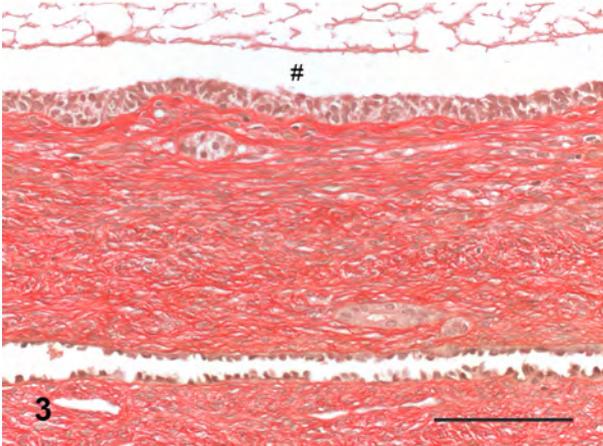
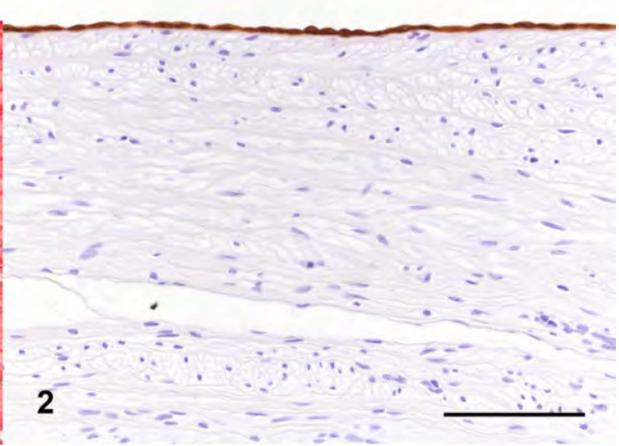
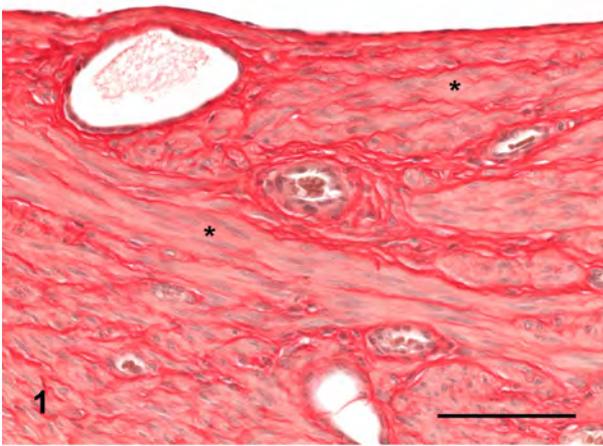


Abbildung 21: Zystischer Gelbkörper. Auskleidung durch eine dünne Luteinzellschicht und lockeres Bindegewebe. Äußere Wand besteht aus multiplen Schichten Luteinzellen. H&E. Balken, 50  $\mu$ m.



## Abbildung 22

- Bild 1: Germinal-Einschlusszyste. (\*) Glatte Muskelzellen umgeben die die Zyste auskleidenden flachen Epithelzellen. Elastika van Gieson. Balken, 100 µm.
- Bild 2: Germinal-Einschlusszyste. Die flachen Epithelzellen zeigen eine stark positive Reaktion auf Zytokeratin. Maus anti Zytokeratin Antikörper (Keratin, pan Ab-3, Clone Lu-5, Horse anti Mouse IgG, ABC Komplex), Verdünnung 1:50. Balken, 100 µm.
- Bild 3: Follikelzyste. #) Lumen der Zyste. Elastische Fasern umgeben die die Zyste auskleidenden pallisadenförmigen Granulosazellen. Elastika van Gieson. Balken, 100 µm.
- Bild 4: Follikelzyste. Im Vergleich zu den Germinal-Einschluss- und *Rete ovarii*-Zysten blieb eine Reaktion der die Zyste auskleidenden Granulosazellen auf Zytokeratin aus. Maus anti Zytokeratin Antikörper (Keratin, pan Ab-3, Clone Lu-5, Horse anti Mouse IgG, ABC Komplex), Verdünnung 1:50. Balken, 100 µm.
- Bild 5: *Rete ovarii*-Zyste. Elastische Fasern umgeben die die Zyste auskleidenden kuboidalen Epithelzellen. Elastika van Gieson. Balken, 100 µm.
- Bild 6: *Rete ovarii*-Zyste. Das die Zyste auskleidende Epithel reagiert schwach positiv auf Zytokeratin. Maus anti Zytokeratin Antikörper (Keratin, pan Ab-3, Clone Lu-5, Horse anti Mouse IgG, ABC Komplex), Verdünnung 1:50. Balken, 100 µm.
- Bild 7: Nicht klassifizierbare zystische Struktur. Glatte Muskelzellen und elastische Fasern umgeben die die Zyste auskleidenden flachen Epithelzellen. Elastika van Gieson. Balken, 100 µm.
- Bild 8: Nicht klassifizierbare zystenartige Struktur. Das die Zyste auskleidende Epithel reagiert positiv auf Zytokeratin. Maus anti Zytokeratin Antikörper (Keratin, pan Ab-3, Clone Lu-5, Horse anti Mouse IgG, ABC Komplex), Verdünnung 1:50. Balken, 100 µm.

#### 4.4.3 Hormone in der Zystenflüssigkeit

Von 32 Hündinnen wurden an den chirurgisch exstirpierten Ovarien insgesamt 82 einzelne Zysten punktiert und die Zystenflüssigkeit zur Hormonanalyse an das Labor weitergeleitet. Die Zahl der punktionsfähigen Zysten reichte von einer bis 15 Zysten pro Tier (Anhang: Tabelle A-7). Die in der Zystenflüssigkeit gemessene Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration reichte von 2 pg/ml (7 pmol/l) bis 568.000 pg/ml (2.084.560 pmol/l) mit einem geometrischen Mittel von 311,29 pg/ml  $\pm$  38,10 (1.137,34 pmol/l  $\pm$  38,33). Die gemessene Konzentration lag in 27 Zysten (35,5 %) unter 15 pg/ml und in 49 Zysten (64,5 %) über 15 pg/ml Östradiol-17 $\beta$ .

Die Progesteronkonzentration der einzelnen Zysten lag zwischen 0,1 ng/ml (0,32 nmol/l) bis 20.138 ng/ml (64.019 nmol/l). Der Mittelwert kann mit 66,59 ng/ml  $\pm$  56,41 (213,27 nmol/l  $\pm$  55,86) angegeben werden. In einer Konzentration unter 1,5 ng/ml lagen 17 Zysten (20,7 %). Im Gegensatz dazu lagen 65 Zysten (79,3 %) in der Progesteronkonzentration über dem Wert von 1,5 ng/ml.

Insgesamt lag in 45 Zysten (54,9 %) die Konzentration beider Hormone über dem Basalwert (Östradiol-17 $\beta$  über 15 pg/ml; Progesteron über 1,5 ng/ml). Der geometrische Mittelwert von Östradiol-17 $\beta$  lag bei 3.585,22 pg/ml  $\pm$  11,95 (13.154,28 pmol/l  $\pm$  11,96), der des Progesterons bei 1.057,16 ng/ml  $\pm$  13,99 (3.366,31 nmol/l  $\pm$  13,99). In keinem Fall konnte das alleinige Vorliegen von Östradiol-17 $\beta$  nachgewiesen werden (n = 82/82 Zysten). In allen gemessenen Zystenflüssigkeiten war auch Progesteron messbar (n = 76/82 Zysten; 92,7 %). In wenigen Fällen (6/82) reichte die gewonnene Zystenflüssigkeit nicht aus, um beide Hormonkonzentrationen zu messen. Keine einzige Hündin hatte ausschließlich messbare Progesteronwerte in der Zystenflüssigkeit.

Der Korrelationskoeffizient zwischen den Hormonkonzentrationen im Blutplasma und den gemittelten Hormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit beträgt r = 0,576 (Östrogenwerte) und r = 0,622 (Progesteronwerte). Der Zusammenhang ist jeweils statistisch signifikant für Östradiol-17 $\beta$  (Korrelationsanalyse, n = 30, p = 0,001, Abbildung 23) sowie für Progesteron (Korrelationsanalyse, n = 30, p < 0,001, Abbildung 24). Die Gegenüberstellung der Hormonkonzentrationen im Einzelnen zeigt Tabelle A-8 (Anhang).

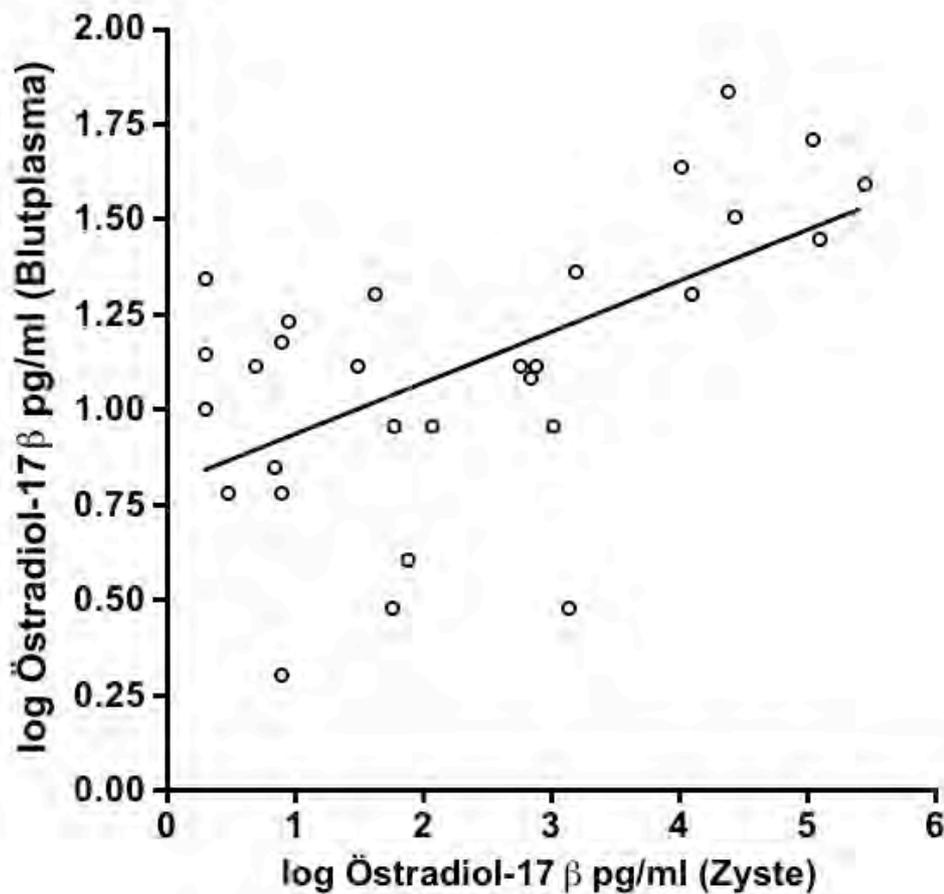


Abbildung 23: Korrelation zwischen der Östradiol-17β-Konzentration im Blutplasma und der gemittelten Östradiol-17β-Konzentration der Zystenflüssigkeit von Hündinnen mit Ovarialzysten (n = 30). Zur verbesserten Darstellung wurden die Daten logarithmiert. Die Regressionsgerade ergibt sich aus der Funktion  $Y = 0,79232 + 0,13482 \cdot X$ . Der Zusammenhang zwischen der Östradiol-17β-Konzentration im Blutplasma und in der Zystenflüssigkeit ist statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

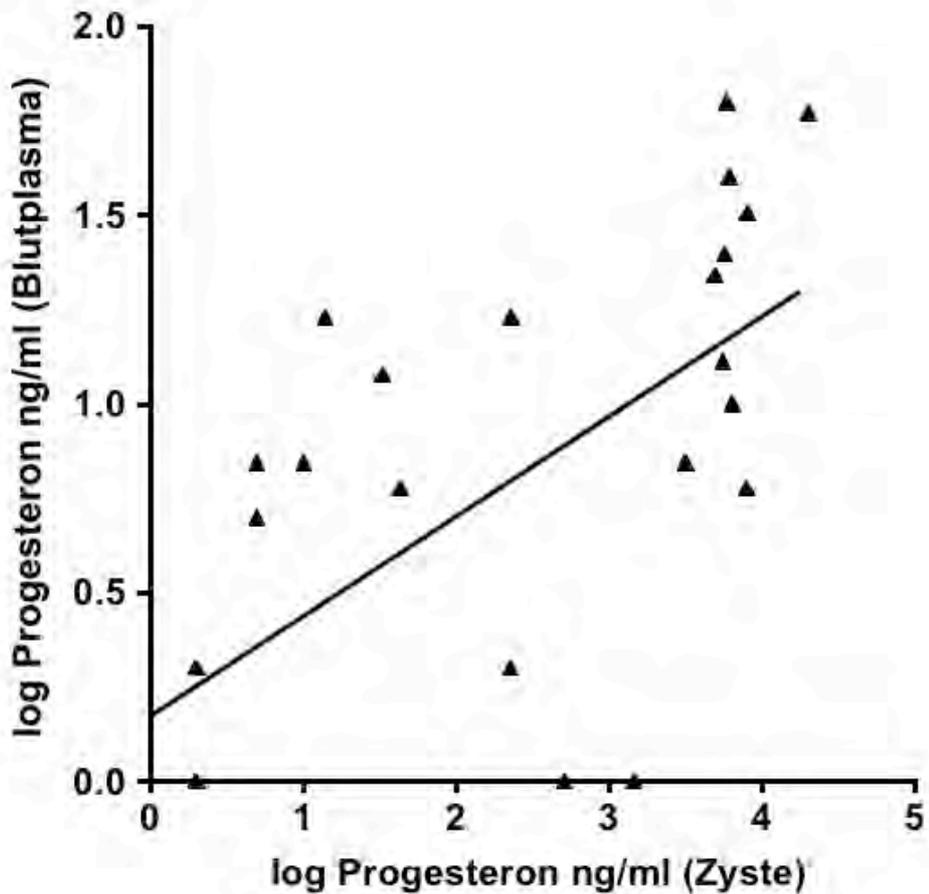


Abbildung 24: Korrelation zwischen der Progesteronkonzentration im Blutplasma und der gemittelten Progesteronkonzentration der Zystenflüssigkeit von Hündinnen mit Ovarialzysten (n = 30). Zur verbesserten Darstellung wurden die Daten logarithmiert. Die Regressionsgerade ergibt sich aus der Funktion  $Y = 0,15924 + 0,26422 \cdot X$ . Der Zusammenhang zwischen der Progesteronkonzentration im Blutplasma und in der Zystenflüssigkeit ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

#### 4.5 Therapeutischer Erfolg

Von insgesamt 111 Hündinnen wurden 75 (67,6 %) *ad primum* chirurgisch therapiert. Die verbliebenen 36 Hündinnen (32,4 %) wurden zunächst konservativ medikamentell behandelt. Zwei Hormonpräparate kamen nach verschiedenen Verabreichungsprotokollen zum Einsatz. Bei sechs Hündinnen (16,7 %, n = 6/36) unterblieb eine Erfolgskontrolle, weil keine weitere Vorstellung in der Klinik erfolgte. Insgesamt konnten 19 Hündinnen (63,3 %, n = 30) erfolgreich medikamentell therapiert werden. Dabei waren jeweils ein einmaliger (63,2 %, n = 12/19), zweimaliger (26,3 %, n = 5/19) oder dreimaliger (10,5 %, n = 2/19) Therapieversuch, mit teils unterschiedlich hohen Dosierungen, Injektionsintervallen, Applikationsformen sowie Hormonpräparaten erforderlich. Dies entspricht bezogen auf die Anzahl der Hündinnen der jeweiligen Behandlungsrunde einer Erfolgsrate von 40 % (n = 12/30) beim ersten, 33,3 % (n = 5/15) beim zweiten und 66,7 % (n = 2/3) beim dritten Versuch. Die restlichen Hündinnen wurden zum Großteil nach gescheiterter medikamenteller Therapie ovariohysterektomiert (33,3 %, n = 10/30). Eine Hündin musste aufgrund von malignen Mammatumoren euthanasiert werden. Abbildung 25 fasst den therapeutischen Erfolg in der chirurgischen und medikamentellen Patientengruppe zusammen. Den Erfolgsvergleich zwischen hCG und GnRH der ersten und zweiten Behandlungsrunde sowie den medikamentellen Therapieerfolg insgesamt im ersten und zweiten Versuch verdeutlicht Abbildung 26.

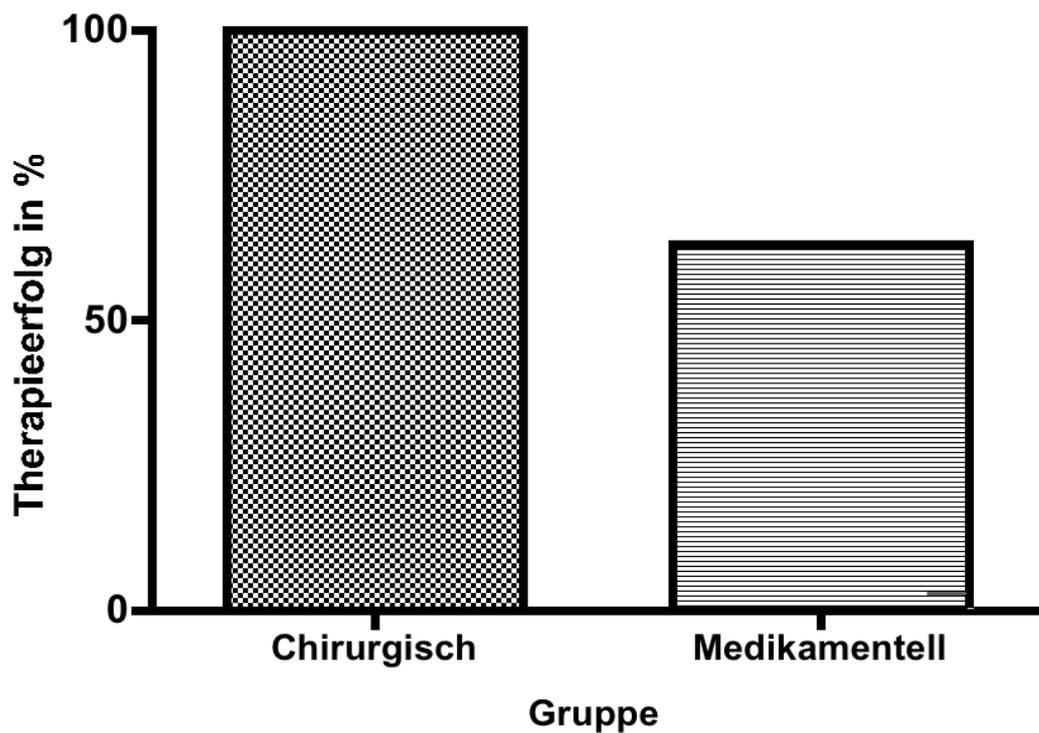


Abbildung 25: Vergleich des therapeutischen Erfolges in % (n = 111 Hündinnen mit Ovarialzysten).

Gruppe Chirurgisch: 75/111 Hündinnen wurden initial mittels Ovariohysterektomie therapiert. Die Erfolgsrate betrug 100 %.

Gruppe Medikamentell: 36/111 Hündinnen wurden initial mittels hCG oder GnRH-A therapiert. Die Erfolgsrate betrug insgesamt 63 % (19/30). Da bei 6/36 Hündinnen keine Therapiekontrolle vorgenommen werden konnte, mussten diese Tiere aus der Erfolgskontrolle genommen werden.

Der erste medikamentelle Therapieversuch mittels hCG-Gabe zeigte einen nur knapp nicht-signifikanten Unterschied zum Therapieansatz mit GnRH-A Substitution (n = 30, exakter Test nach Fisher,  $p = 0,058$ , Tabelle 20, Abbildung 26).

Tabelle 20: Vergleich des Therapieerfolges beim ersten Versuch zwischen hCG und GnRH-A.

Medikament	Therapieerfolg erster Versuch		Total
	Ja	Nein	
hCG	2	10	12
GnRH-A	10	8	18
Insgesamt	12	18	30

Nach erfolgloser Erstbehandlung zeigte sich, dass im weiteren Therapieverlauf einer zweiten Behandlungsrunde kein signifikanter Unterschied zwischen den angewandten Medikamenten hCG und GnRH-A bestand ( $n = 15$ , exakter Test nach Fisher,  $p = 1,0$ , Tabelle 21, Abbildung 26).

Tabelle 21: Vergleich des Therapieerfolges beim zweiten Versuch zwischen hCG und GnRH-A.

Medikament	Therapieerfolg zweiter Versuch		Total
	Ja	Nein	
hCG	3	6	9
GnRH- A	2	4	6
Total	5	10	15

Auf eine statistische Auswertung wurde bei einem dritten Therapieversuch (3 Hündinnen) aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

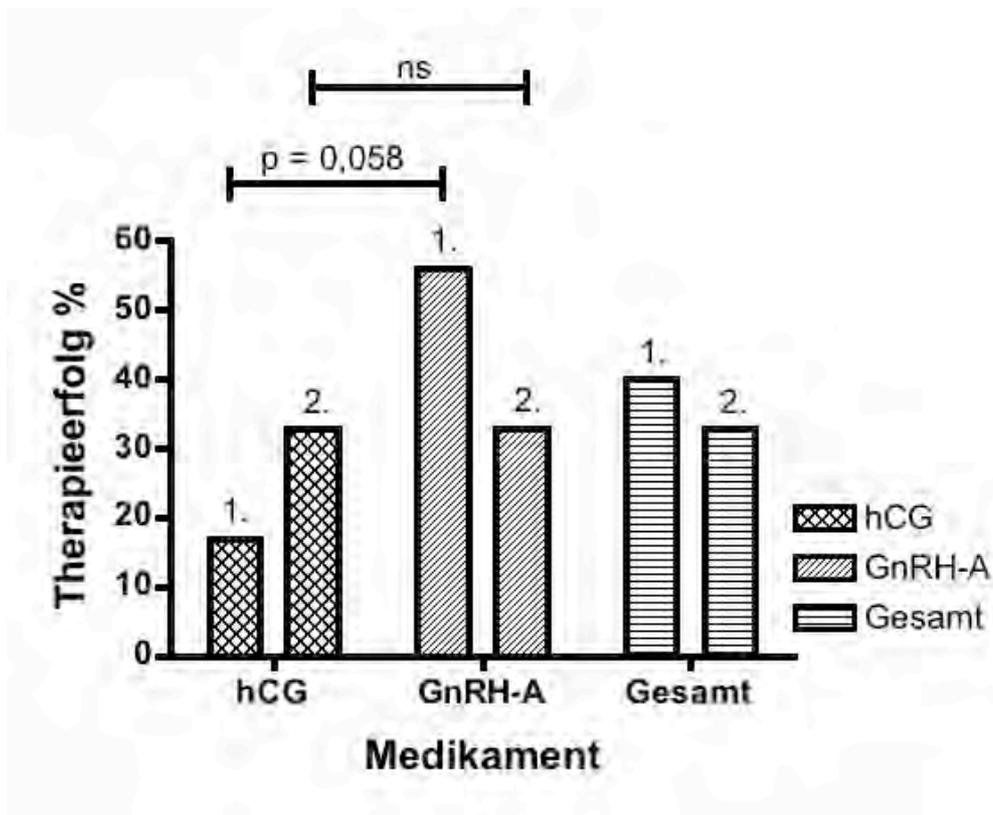


Abbildung 26: Vergleich des medikamentellen Therapieerfolges in % zwischen hCG und GnRH-A sowie der medikamentellen Therapie insgesamt. Dargestellt ist jeweils der Erfolg der ersten (1.) und zweiten (2.) Behandlungsrunde von insgesamt 30 Hündinnen mit Ovarialzysten. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind jeweils statistisch nicht signifikant ( $p = 0,058$ , ns).

#### 4.5.1 Therapie mit humanem Choriongonadotropin (hCG)

Zwei von 12 (16,7 %) initial mit hCG in verschiedenen Dosierungen (zwischen 450 und 3.000 I. E.) und Applikationsformen (i. v./s. c.) behandelte Hündinnen hatten einen positiven Therapieausgang. Kein Erfolg konnte bei zehn Hündinnen (83,3 %) nachgewiesen werden. Weitere zwei Tiere entzogen sich einer abschließenden Kontrolle, da es zu keiner weiteren Vorstellung in der Klinik kam. Bei einer Patientin wurde aufgrund des ausbleibenden Therapieerfolges in der ersten Behandlungsrunde eine Ovariohysterektomie durchgeführt. Im Rahmen des zweiten Therapieversuches wurde sieben Hündinnen hCG in Dosierungen zwischen 450 I. E. und 1.500 I. E. pro Tier verabreicht. Weitere zwei Tiere erhielten das GnRH-A Buserelin in einer Dosierung von 3,2 µg/Tier in drei aufeinander folgenden acht

Stundenintervallen. Zu einem Therapieerfolg kam es bei drei Hunden (33,3 %). Sechs Hündinnen (66,7 %) zeigten persistierende Ovarialzysten, weshalb bei vier dieser Tiere im Anschluss eine Ovariohysterektomie durchgeführt wurde. Ein dritter medikamenteller Therapieversuch erfolgte bei nur zwei Hündinnen mit dem GnRH-A Buserelin (6 µg/Tier und 12 µg/Tier). Eine der beiden Hündinnen zeigte daraufhin einen nach sieben Tagen nachweisbaren Therapieerfolg. Die Hündin mit persistierenden Ovarialzysten nach einem dritten medikamentellen Therapieversuch wurde ovariohysterektomiert. Einen Überblick über den Therapieerfolg der initial mit hCG behandelten Hündinnen gibt Tabelle 22.

Tabelle 22: Zusammenstellung des Verlaufes der initial mit hCG konservativ behandelten 14 Hündinnen mit Ovarialzysten. k. A.: keine Angabe wegen fehlender Wiedervorstellung; OHE: Ovariohysterektomie.

Hündin Nr.	1. Therapie mit hCG (pro Tier, einmalig)	Erfolgreich	2. Therapie	Erfolgreich	3. Therapie	Erfolgreich	4. Therapie
1	3.000 I. E. i. v.	Nein	OHE	-	-	-	
2	500 I. E. s. c.	Nein	3,2 µg/Tier Buserelin 3 x alle 8 Stunden s. c.	Nein	OHE	-	
3	1.500 I. E. s. c.	Nein	1.500 I. E. s. c.	Nein	12 µg/Tier Buserelin 3x aller 8 Stunden s. c.	Nein	OHE
4	480 I. E. s. c.	Nein	480 I. E. s. c.	Nein	OHE	-	-
5	500 I. E. s. c.	Nein	500 I. E. s. c.	Nein	OHE	-	-
6	450 I. E. i. v.	Nein	450 I. E. i. v.	Nein	6 µg/Tier Buserelin 3x alle 8 Stunden s. c.	Ja	-
7	450 I. E. i. v.	k. A.	-	-	-	-	-
8	800 I. E. s. c.	Nein	500 I. E. s. c.	Ja	-	-	-
9	450 I. E. s. c.	k. A.	-	-	-	-	-
10	500 I. E. i. v.	Ja	-	-	-	-	-
11	450 I. E. i. v.	Nein	450 I. E. i. v.	Ja	-	-	-
12	450 I. E. i. v.	Nein	900 I. E. i. v.	Nein	OHE	-	-
13	450 I. E. i. v.	Nein	3,2 µg/Tier Buserelin 3 x alle 8 Stunden s. c.	Ja	-	-	-
14	450 I. E. i. v.	Ja	-	-	-	-	-

#### 4.5.2 Therapie mit GnRH-Analogen Buserelin

Der erste medikamentelle Therapieversuch wurde bei 22 Hündinnen (61,1 %) initial mit Buserelin in verschiedenen Intervallen durchgeführt. Die verwendeten Dosierungen lagen zwischen 0,6 und 9,6 µg/Tier. Verabreicht wurde das Buserelin s. c. oder i. v. (Tabelle 23). Bereits nach dem ersten Therapieintervall konnten bei zehn Hündinnen (55,6 %) keine Ovarialzysten mehr nachgewiesen werden. Acht Hündinnen (44,4 %) hatten persistierende Zysten. Der Therapieerfolg konnte bei vier Tieren nicht kontrolliert werden, da keine Wiedervorstellung zur Kontrolle des Therapieerfolgs in der Klinik erfolgte. Von den acht Therapieversagern musste eine Hündin aufgrund zusätzlicher Mammatumoren durch Euthanasie von ihrem Leid erlöst werden. Eine Hündin wurde ovariohysterektomiert. Insgesamt sechs Tiere wurden einem zweiten konservativen medikamentellen Therapieversuch unterzogen. Davon erhielten vier Patientinnen Buserelin in verschiedenen Zeitintervallen und Dosierungen (2,0 bis 4,0 µg/Tier) durch Injektion s. c. und zwei Patientinnen hCG (500 und 750 I. E.) direkt i. v. verabreicht. Im Ergebnis waren nach dem zweiten Therapieversuch weitere zwei Hündinnen erfolgreich therapiert, Ovarialzysten konnten nicht mehr nachgewiesen werden. Die verbleibenden vier Tiere (66,7 %) mit Ovarialzysten wurden ovariohysterektomiert (n = 3) oder bekamen in einem dritten konservativen Therapieversuch hCG (300 I. E.) i. v. zwei Mal im Abstand von 48 Stunden verabreicht (n = 1), was zu einem positiven Therapieausgang führte.

Tabelle 23: Zusammenstellung des Verlaufes der initial mit GnRH-A konservativ behandelten 22 Hündinnen mit Ovarialzysten. k. A.: keine Angabe wegen fehlender Wiedervorstellung; OHE: Ovariohysterektomie.

Hündin Nr.	1. Therapie mit Buserelin	Erfolgreich	2. Therapie	Erfolgreich	3. Therapie	Erfolgreich
1	4,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	OHE	-	-	-
2	0,6 µg/Tier 1x i. v.	Ja	-	-	-	-
3	2,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
4	4,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
5	2,4 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
6	6,0 µg/Tier 3x alle 8 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
7	2,0 µg/Tier 3x alle 8 Stunden s. c.	k. A.	-	-	-	-
8	2,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	2,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Ja	-	-
9	2,0 µg/Tier 3x alle 8 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
10	6,0 µg/Tier 2x alle 12 Stunden s. c.	Nein	Euthanasie	-	-	-
11	1,2 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	k. A.	-	-	-	-
12	9,6 µg/Tier 1x s. c.	Ja	-	-	-	-
13	2,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	2,4 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	OHE	-
14	2,0 µg/Tier 3x alle 8 Stunden s. c.	k. A.	-	-	-	-
15	1,2 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	k. A.	-	-	-	-
16	4,0 µg/Tier 4x alle 8 h s. c.	Nein	500 I. E. hCG 2x alle 48 Stunden i. v.	Ja	-	-
17	2,0 µg/Tier 1x s. c.	Nein	750 I. E. hCG i. v.	Nein	OHE	-
18	4,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	4,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	300 I. E. hCG 2x alle 48 Stunden i. v.	Ja
19	1,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
20	0,8 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Ja	-	-	-	-
21	4,0 µg/Tier 6x alle 12 Stunden s. c.	Nein	4,0 µg/Tier 8x alle 12 Stunden s. c.	Nein	OHE	-
22	1,2 µg/Tier 2x alle 12 Stunden s. c.	Ja				

## 5 Diskussion

### 5.1 Fragestellung

Ovarialzysten der Hündin sind eine bisher nur wenig beachtete Erkrankung. Bis auf wenige Ausnahmen (DOW, 1960; AKIHARA et al., 2007; ORTEGA-PACHECO et al., 2007 und MARINO et al., 2009) liegen keine größeren wissenschaftlichen Studien vor. Dies ist umso erstaunlicher, da Östrogen-produzierende Ovarialzysten als Auslöser von Uteropathien (SHILLE et al., 1984; ERVIN und HOMANS, 1986; BOWEN et al., 1988; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; JOHNSTON et al., 2001; WEHREND, 2002; WEHREND und BOSTEDT, 2002; FONTBONNE, 2006; TRASCH et al., 2003; SCHLAFER und GIFFORD, 2008) und Östrogenintoxikation (FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND, 2002, WEHREND und BOSTEDT, 2002; ENGLAND und RUSSO, 2006; FONTBONNE, 2006; KLEIN und WEHREND, 2007) beschrieben sind. Keine Studien liegen vor, die gleichzeitig die klinische Symptomatik, die *in vivo* Diagnostik, die endokrine Potenz der Zysten und die pathohistologische Klassifizierung von Zysten analysiert.

### 5.2 Methodik

In die vorliegende Arbeit wurden 111 Hündinnen eingeschlossen, deren Vorstellung in einem Zeitraum von insgesamt sechs Jahren während des Klinikbetriebes aufgrund gynäkologischer Probleme erfolgte. Die Aufnahme in das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientengut fand nach Diagnosestellung einer zystischen Veränderung der Ovarien statt. Eine Rasseorientiertheit der Daten kann ausgeschlossen werden, da die Studie in ausreichender Zahl Vertreter verschiedener Hunderassen umfasst.

Bei der Sau können durch die Gabe von Adrenocorticotrophem-Hormon Eierstockszysten *in vivo* induziert werden (SCHOLTEN und LIPTRAP, 1978). Gleiches gilt für die Gabe von Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron beim Rind (HAMILTON et al., 1995). Im Gegensatz dazu lassen sich Ovarialzysten bei der Hündin nicht reproduzierbar experimentell hervorrufen. Es ist nicht auszuschließen, dass mit weitergehendem Verständnis über den Pathomechanismus der Ovarialzysten bei der Tierart Hund eine experimentelle Induzierbarkeit möglich wird, zum jetzigen Zeitpunkt

gab es jedoch keine Alternative zur Verwendung eines heterogenen Patientenkollektivs, um Informationen über dieses Krankheitsbild zu erhalten.

Um eine möglichst hohe Aussagekraft der erhobenen Daten zu erreichen, wurde über einen Zeitraum von insgesamt sechs Jahren (drei Jahre retrospektiv und drei Jahre prospektiv) die anamnestische und klinische Befunderhebung bei Erstvorstellung der Hündinnen nach einem standardisierten Verfahren durchgeführt. Diese umfangreichen Erhebungen waren Grundlage für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu klärende Frage nach der klinischen Symptomatik, welche mit dem Persistieren ovarieller Zysten einhergeht. Bisher lagen vor allem Einzelfallberichte des Krankheitsbildes inklusive Anamnese und klinischer Symptomatik vor. Bei den bezüglich der Patientenzahl umfangreicheren Studien (DOW, 1960; ORTEGA-PACHECO et al., 2007; MARINO et al., 2009) wurden, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, Hündinnen bzw. deren Genitaltrakt unselektiert und ausschließlich postmortal untersucht. Die Untersuchungen wurden dabei an drei bis viermal so vielen Hunden durchgeführt: 400 (DOW, 1960), 300 (ORTEGA-PACHECO et al., 2007) und 462 (MARINO et al., 2009). In der Regel dürfte es sich bei diesen Tieren um Straßenhunde handeln, wenn auch die meisten Studien keinen Hinweis darauf geben. Nur ORTEGA-PACHECO et al. (2007) berichten davon, mexikanische Straßenhunde genutzt zu haben.

Der limitierende Faktor für die Punktion einer Zyste war die erforderliche Menge an Zystenflüssigkeit. Es braucht ein minimales Volumen von 0,5 ml Zystenflüssigkeit, um gleichzeitig Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron bei der verwendeten Technik messen zu können. Die bereits in den 60er Jahren publizierte Aussage, dass keine hormonelle Kommunikation der Zysten untereinander besteht (DOW, 1960), kann auch im Fall der 82 punktierten Zysten dieser Studie bestätigt werden. Die Hormonkonzentrationen der einzelnen Zysten waren zu keiner Zeit deckungsgleich, auch dann nicht, wenn sich die Zysten in unmittelbarer Nachbarschaft auf einem Ovar befanden (siehe Anhang: Tabelle A-7). Bereits in der Follikulogenese entwickelt sich jeder Funktionskörper des Ovars autark. Zwar gibt es funktionelle Zusammenhänge, endo- und parakrine Effekte während der Follikulogenese führen unter anderem zur Atresie nicht dominanter Follikel (DIZEREGA und HODGEN, 1981; QUIRK et al. 2004), zu keiner Zeit besteht jedoch eine morphologisch-anatomische Verbindung einzelner Funktionsgebilde. Es verwundert daher nicht,

dass die Zystenflüssigkeit benachbarter Ovarialzysten keine vergleichbaren Werte aufweist.

In der lichtmikroskopischen Beurteilung fielen die bereits punktierten Zysten durch eine schlechte Qualität in den histologischen Schnitten auf. Auf einen weiteren Klassifikationsversuch wurde verzichtet, da die zur Beurteilung notwendigen Anforderungen (3.4.1.6) nicht erfüllt waren. Nicht punktierte zystische Gebilde der Ovarien zeigten dagegen durchweg eine hohe Qualität und konnten lichtmikroskopisch entsprechend ihrer Histomorphologie klassifiziert werden. Der Qualitätsverlust der punktierten Zysten ergibt sich zumeist aus dem bereits vor der Fixierung eingetretenen Kollabieren der druckatrophisch vorgeschädigten Zystenwand. In der Literatur beschriebene histomorphologische Untersuchungen basieren zum größten Teil auf der H&E-Standardfärbung (DOW, 1960; MARCHEVSKY et al., 1983; SHILLE et al., 1984; BOWEN et al., 1988; JOHNSTON et al., 2001; ORTEGA-PACHECO et al., 2007; GHAFARI et al., 2009). Einer Differenzierung der Zystenart anhand ihrer pathomorphologischen Einteilungskriterien im H&E gefärbten Schnittpräparat sollte jedoch immer auch eine weitergehende immunhistologische Charakterisierung folgen. In Anlehnung an die Beschreibung des die Zysten umgebenden Gewebes (BUERGELT, 1997; KENNEDY et al., 1998; AKIHARA et al., 2007) wurde deshalb zusätzlich eine Elastika van Gieson Färbung zur besseren Ansprechbarkeit kollagener Fasern und glatter Muskulatur durchgeführt. Einerseits bestätigte die van Gieson Färbung das Ergebnis der H&E gefärbten Präparate im Bezug auf die Wand von Follikelzysten, da sich hier regelrecht keine glatten Muskelzellen darstellen ließen. Andererseits zeigte sich, dass auch die Wand von in der H&E Färbung eindeutig zugeordneten *Rete ovarii*-Zysten, keine darstellbaren glatten Muskelzellen enthielt. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen aus immunhistologischen Nachweisverfahren, in denen *Rete ovarii*-Zysten zu 83 % positiv auf Desmin getestet wurden (AKIHARA et al., 2007). Aufgrund der höheren Spezifität und Sensitivität der Immunhistologie erscheint ein direkter Vergleich der Resultate aus der Elastika van Gieson Färbung und den in der Literatur zu findenden Angaben über den Nachweis von Desmin in der Wand von *Rete ovarii*-Zysten schwierig und lässt Raum für weitergehende Forschungsansätze. Auch bei der Charakterisierung von Germinal-Einschlusszysten war das Ergebnis nicht so, wie es aufgrund einer publizierten Immunreaktion zum Nachweis von Desmin vermutet wurde. Die Zystenwand reagierte zu 96 % positiv auf Desmin

(AKIHARA et al., 2007), aber in den eigenen Untersuchungen nur 30 % positiv auf Elastika van Gieson.

Um die Zysten besser charakterisieren zu können, die sich trotz weitergehender Färbemethoden einer Klassifizierung entzogen, wurde bei diesen eine immunhistologische Untersuchung zum Nachweis von Zytokeratin, wie bei AKIHARA et al. (2007) beschrieben, durchgeführt. Wenn auch der Nachweis von Zytokeratin keine eindeutige Unterscheidung zwischen Germinal-Einschluss- und *Rete ovarii*-Zysten erlaubt (AKIHARA et al., 2007), ist dennoch davon auszugehen, dass sich aufgrund der unterschiedlichen Intensität der Immunreaktion ein Anhaltspunkt für die Charakterisierung ergibt. Es ist bekannt, dass das auskleidende Epithel von Germinal-Einschlusszysten in starkem Maße Zytokeratin produziert (KENNEDY et al., 1998). In den bereits mehrfach erwähnten Untersuchungen von AKIHARA et al. (2007) konnte zu 93 % Zytokeratin im Epithel von Germinal-Einschlusszysten nachgewiesen werden. Das Gewebe von zystischem *Rete ovarii* reagierte ebenfalls zu 100 % positiv auf Zytokeratin, allerdings im Vergleich mit schwächerer Intensität. Follikelzysten waren im immunhistologischen Nachweisverfahren zu 100 % negativ im Zytokeratinnachweis (AKIHARA et al., 2007). Auch in der vorliegenden Arbeit konnten durch immunhistologische Untersuchungen eindeutig Follikel- von Germinal-Einschluss- und *Rete ovarii*-Zysten unterschieden werden. Die Abgrenzung der beiden letzten Zystenarten bleibt jedoch weiterhin ein Problem, da die Beurteilung der Intensität subjektiv ist. In der vorliegenden Arbeit konnten daher nur die stark positiv auf Zytokeratin reagierenden Zellen den Germinal-Einschlusszysten zugeordnet werden. Eine schwache bis mittlere positive Reaktion wurde den nicht klassifizierbaren zystenartigen Strukturen zugeordnet.

Die endokrinen Untersuchungen erfolgten durch evaluierte und mehrfach publizierte Methoden (HOFFMANN et al., 1973; HOFFMANN et al., 1992). Der Radioimmunoassay ist eine alte und bewährte Nachweismethode. Das RIA-Labor der KGGGA arbeitet seit den 80er Jahren mit diesem Assay. Die Verwendung spezifischer Antikörper gibt dem Test eine hohe Sensitivität und Spezifität. Mit den laboreigenen Standards zum Vergleich der ungebundenen radioaktiven Antigenkonzentration im Überstand können selbst Hormonkonzentrationen im nano- und pikomolaren Bereich bestimmt werden. Andere Methoden zur Messung von Östradiol-17 $\beta$ , z. B. die Spektrometrie (NGUYEN et al., 2011), wurden aufgrund der

RIA-Erfahrung des Kliniklabors und der damit einhergehenden Verlässlichkeit der Aussagekraft der ermittelten Werte nicht durchgeführt. Gleiches gilt für die alternative Bestimmung von Progesteron mittels Gas-Chromatographie (VOGESER und PARHOFER, 2007) oder Proteinbindungsassay (HONDA, 1976). Steroide sind im Blut an Bindungsproteine gebunden (BAMBERG, 1994), was in der Zystenflüssigkeit allein aufgrund der hohen Hormonkonzentrationen nicht der Fall sein dürfte. Im RIA werden nur die ungebundenen Steroide gemessen. Daher wurden die Bindungsproteine vor Messbeginn durch eine organische Lösung extrahiert, um diese von den vorhandenen Steroiden zu trennen. Der direkte Vergleich der gemessenen Werte zwischen Blut und Zystenflüssigkeit ist damit zulässig.

### 5.3 Ergebnisse

#### 5.3.1 Alter und Rasse

In der Literatur variiert das Alter der Hunde, die an Ovarialzysten erkrankt sind, zwischen ein und 16 (DOW, 1960; VADEN, 1978; ROWLEY, 1980; SHILLE et al., 1984; ERVIN und HOMANS, 1986; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; FIORITO, 1992; NEMZEK et al., 1992; RANGANATH et al., 1993; SERIN und ULUTAS, 2007) bzw. 18 Jahren (MARINO et al., 2009). Mit einem durchschnittlichen Alter von 8,6 Jahren deckt sich das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit den in der Literatur gemachten Angaben. Dass auch junge Tiere unter vier Jahren betroffen sind, ist ebenfalls mit Angaben aus der Literatur konform. OLSON et al. (1989) untersuchten Hunde mit verlängerter Läufigkeit und fanden 92 % (n = 11 / 13) der Tiere mit Ovarialzysten jünger als vier Jahre. Das Auftreten der Erkrankung bei dieser Altersklasse unterliegt zu hoher Wahrscheinlichkeit den gleichen Pathomechanismen wie bei alten Hunden. Lokale Störungen am Ovar oder an der übergeordneten Struktur der Hypothalamus-Hypophysenachse sind möglich. Das komplexe Regelsystem auf molekularer Ebene bietet mehrere Angriffspunkte und kleine Änderungen in Regelmechanismen, auf lokaler und übergeordneter Ebene, können schnell zu hormonellen Dysbalancen führen. Dies kann einerseits nur einzelne Zellen betreffen oder aber zum Ausfall ganzer Rückkopplungsmechanismen führen. Über die Ätiologie von Ovarialzysten, vor allem im Bezug auf die Hündin, ist bisher nur sehr wenig bekannt. Das Spektrum dürfte von neoplastischen Veränderungen (PATNAIK und GREENLEE, 1987) bis hin

zu Autoimmunerkrankungen, wie sie für die Frau beschrieben sind (PETRICOVÁ et al., 2010), reichen. Auch genetische Prädispositionen sollten in bestimmten Hundelinien nicht ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass die meisten jungen, an Ovarialzysten erkrankten Hündinnen, auch nullipar waren, ist dabei im Kontext zu der Situation in Deutschland und anderen Nationen zu sehen, in denen Hunde sehr behütet als Haustier gehalten werden. Hier zu Lande dürften die meisten Hündinnen nullipar sein. Die Gruppe stellt damit auch den größten Teil an der Gesamthundepopulation, was wiederum dafür ein Grund ist, dass nullipare Tiere per se den größten Anteil an den Tieren mit zystischen Veränderungen des Ovars ausmachen. In Studien an Strassenhunden dürfte dies nicht der Fall sein. Die Aussage, dass das Auftreten von Ovarialzysten direkt proportional zum Alter der Tiere steigt (MARINO et al., 2009), konnte in der eigenen Untersuchung statistisch nicht bewiesen werden. Dabei war die Durchführung der Regressionsanalyse problematisch, da in der vorliegenden Arbeit keine repräsentative Vergleichsgruppe zur Verfügung stand. Als Behelf wurde daher angenommen, dass eine Hundepopulation aller Rassen bis zum zehnten Lebensjahr konstant ist. Deskriptiv steigt zwar die Anzahl älterer Hunde im Mittel (Bereich: ein bis zehn Lebensjahre), dies reicht aber nicht aus, um eine statistisch signifikante Abhängigkeit aussprechen zu können.

Insgesamt waren große Rassen wie Deutscher Schäferhund und dessen Mischlinge, Labrador-Retriever und dessen Mischlinge sowie Golden Retriever häufiger von der Erkrankung betroffen als kleine, mittlere und sehr große Rassen. Von einer Rassedisposition kann in diesem Zusammenhang jedoch nicht gesprochen werden. Vielmehr scheinen in der vorliegenden Arbeit, wie auch in den in der Literatur beschriebenen Einzelstudien (OLSON et al., 1989) und Übersichten (JOHNSTON et al., 2001), große Rassen deutlich häufiger betroffen zu sein als die Kleinen. Auch wenn der Vergleich einer Zunahme von Gynäkopathien mit steigender Körpergröße (SALZBORN, 2003) und der Zunahme an zystischen Erkrankungen des Ovars schwierig ist, so wird dennoch in der vorliegenden Arbeit eine deutliche Häufung des Auftretens von Ovarialzysten bei großen Hunderassen und deren Mischlingen augenscheinlich.

### 5.3.2 Anamnese, klinische Symptomatik und Diagnosestellung

Statistisch ließ sich ein Zusammenhang zwischen Vorbehandlungen wie Läufigkeitsunterdrückung und Nidationsverhütung nicht als Prädisposition für die Ausbildung von Ovarialzysten nachweisen. Allerdings wurde auch nur bei 11 % der erkrankten Hündinnen vor der Vorstellung eine Läufigkeitsunterdrückung und bei 5 % eine Nidationsverhütung durchgeführt. Im Kontext zu der Vermutung, dass eine hormonelle Behandlung die Ausbildung von Zysten fördert (VADEN, 1978; ERVIN und HOMANS, 1986; BOWEN et al., 1988; ARLT et al., 2011), ist es an diesem Punkt wünschenswert, weitergehende Untersuchungen mit standardisierten Kontroll- und Untersuchungsgruppen durchzuführen.

Das Auftreten unregelmäßiger Läufigkeiten vor der Erkrankung scheint nur bedingt ein Risikofaktor für die Entwicklung von Ovarialzysten zu sein. Die Hundebesitzer berichteten nur bei 33 % der vorgestellten Tiere über Unregelmäßigkeiten der vorhergehenden Läufigkeiten, die aber bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit nicht zu einer Erkrankung geführt hatten. Das könnte an einer spontanen Heilung unerkannter endokrin aktiver Ovarialzysten liegen, wie sie beim Rind beschrieben wurden (KESLER und GARVERICK, 1982).

Über das Blut erreichen Sexualhormone endokrin aktiver Zysten eine systemische Wirkung, die sich durch unphysiologische Konzentrationen klinisch auch an nicht Zielgeweben manifestieren kann. Es verwundert daher nicht, dass betroffene Hündinnen einerseits physiologische Anzeichen eines Östrus zeigen (Ödematisierung der Labien, eine Verhornung des Plattenepithels der Vagina, blutiger Vaginalausfluss und gesteigerte Attraktivität für Rüden), andererseits aber auch andere Organsysteme wie die Haut betroffen sind (bilaterale Alopezie, Lichenifikation, Hyperkeratose). In der vorliegenden Arbeit zeigten 8 % der Hündinnen Hautveränderungen. Das entspricht auch den Angaben in der Literatur (JUNG et al., 2000) und erklärt sich aufgrund der Steuerung des Haarfollikelwachstums durch Östrogene (NIIYAMA et al., 2001; YIP et al., 2011). Bei hoher Konzentration des Steroidhormons kommt es zu einem negativen Feedback auf die Produktion von Wachstumshormonen. Aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes wurden betroffene Hunde zumeist mehrfach im Hinblick auf Endo- und Ektoparasiten sowie Allergien erfolglos behandelt, bevor sie zur Abklärung einer gynäkologischen Ursache für die Hautveränderungen vorgestellt

wurden. Der Untersuchungsgang von Haut- und Fellveränderungen sollte daher immer auch die Diagnostik von Gynäkopathien bei unkastrierten Tieren umfassen. Obwohl in der vorliegenden Arbeit ein nicht unerheblicher Prozentsatz (42 %) der Hündinnen ein gestörtes Allgemeinbefinden (z. B. Appetitlosigkeit, Apathie) aufwies, ist dies in der Literatur in nur einem Fall erwähnt (FAULKNER und JOHNSON, 1980). Dies ist verwunderlich, da der Hund als eine östrogenempfindliche Tierart beschrieben wurde (JOHNSON, 1989). Durch myelotoxische Wirkung kann es bei der Hündin schnell zu einer Veränderung des Blutbildes und bedingt durch die Anämie zu einem Konditionsverlust kommen (SCHWARZ et al., 1982). Trotzdem wurde eine nicht regenerative Anämie bei den Tieren, die dieser Arbeit zugrunde liegen, nicht nachgewiesen. Dies lässt den Schluss zu, dass eine solche östrogenbedingte Blutbildungsstörung bei frühzeitiger Diagnose eher selten der Fall ist. Auch das Ergebnis, dass 54 % der Hündinnen mit Ovarialzysten eine Leukozytose mit ausgeprägter Neutrophilie zeigten, macht die nur sehr bedingte Verwertbarkeit der Blutparameter für die Diagnostik deutlich. Ein unverändertes Blutbild stellt somit keinen Ausschlussfaktor für das Nichtvorhandensein eines Hyperöstrogenismus dar, obwohl der Östrogeneinfluss auf das blutbildende System hinreichend bekannt ist (SCHWARZ et al., 1982; HART, 1985; OLSON et al., 1989; SUTTROP et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007). Vor allem im Kontext zu der bei 46 % der Hündinnen diagnostizierten Pyometra ist die Aussage einer durch Östrogeneinfluss verursachten Leukozytose mit Neutrophilie und Lymphozytopenie sowie einer Thrombozytose zu relativieren. Vermutlich liegt die Ursache in diesem Fall in der massiven Entzündungsreaktion des Uterus. Daher müssen zur Beurteilung der Blutparameter von Hündinnen mit Ovarialzysten die Fälle mit assoziierter Pyometra getrennt betrachtet werden. Zwei bis drei Wochen nach anhaltender Östrogenwirkung auf das Knochenmark geht die Leukozytose aufgrund der zytotoxischen Wirkung in eine Leukopenie über (SUTTROP et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007). Dies könnte bei 5 % der betroffenen Hündinnen (mit Ovarialzysten ohne Pyometra) der Fall gewesen sein und deckt sich mit der vorberichtlich angegebenen Dauer einer verlängerten Läufigkeit. Die besondere Östrogenempfindlichkeit der Thrombozytenvorläuferzellen (SUTTROP et al., 2002) konnte in den eigenen Untersuchungen bei 25 % der Hündinnen mit Ovarialzysten ohne Pyometra nachvollzogen werden. Die Tiere zeigten eine deutliche Thrombozytose. Die im Verlauf einer Östrogenintoxikation aufkommende

Thrombozytopenie (SCHWARZ et al., 1982; HART, 1985; SUTTORP et al., 2002; KLEIN und WEHREND, 2007) herrschte bei 5 % des Patientenkollektives vor und deckt sich mit den Angaben über die Länge des Krankheitsverlaufs der Tiere.

Der Einfluss von Steroidhormonen auf das Auftreten neoplastischer Erkrankungen des Gesäuges ist bei der Hündin bekannt (RUTTEMAN, 1990). In der vorliegenden Arbeit waren 10 % der Hündinnen mit Ovarialzysten gleichzeitig an neoplastischen Veränderungen des Gesäuges erkrankt. Dies könnte im Einzelnen an dem fortgeschrittenen Alter der Tiere liegen und muss nicht zwangsläufig im Zusammenhang mit dem Auftreten von Ovarialzysten stehen. Einige Autoren (FIORITO, 1992; RANGANATH et al., 1993) vermuten eine Kausalität zwischen Ovarialzysten und dem Auftreten von Mammatumoren bei der Hündin. Gesäugetumore beim Hund machen mehr als 50 % aller Geschwülste aus (BOSTEDT, 1994) und sind damit die wichtigste Neoplasie des Hundes (RUTTEMAN, 2005). Ovarialzysten bei der Hündin dürften jedoch in keiner vergleichbaren Prävalenz vorkommen. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass endokrin aktive Zysten einen Einfluss auf das Mammagewebe haben und die neoplastische Entartung zumindest in der frühen Entwicklungsphase unterstützt wird (RUTTEMAN, 2005). Maligne Mammatumoren besitzen nur in etwa der Hälfte der Fälle Rezeptoren für Steroidhormone und verglichen mit benignen Tumoren bzw. gesundem Mammagewebe auch nur in bedeutend niedrigeren Konzentrationen (RUTTEMAN et al., 1988). Damit ist ein direkter Einfluss der Steroidhormonkonzentration im Blut von Hunden mit Ovarialzysten auf die fortgeschrittene Entwicklung von Mammatumoren eher unwahrscheinlich. Ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit dieser Aussage liefert eine Studie, bei der ein Zusammenhang von Mammatumoren beim Rüden mit Östrogen-produzierenden Hodentumoren nicht nachgewiesen wurde (HAMILTON, 1974).

Der Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten von Ovarialzysten ist beim Menschen (LECKE et al., 2011) und der Maus (RADAVELLI-BAGATINI et al., 2011) bekannt, allerdings fehlen Untersuchungen für andere Tierarten gänzlich. Zur Zeit kann daher nur spekuliert werden, dass auch beim Hund mit Zunahme des Fettgewebes das Risiko, an Ovarialzysten zu erkranken, steigt.

Das gehäufte gemeinsame Vorkommen von zystischen Ovarveränderungen und Pyometra entspricht sicherlich den tatsächlichen Gegebenheiten, allerdings darf nicht unerwähnt bleiben, dass das Patientengut der Klinik als Überweisungsklinik einer

Vorselektion unterliegt. Tiere mit reduziertem Allgemeinbefinden, respektive Pyometra, wurden zu hoher Wahrscheinlichkeit eher an die Klinik überwiesen als solche, die ausschließlich Ovarialzysten aufwiesen. In 50 % des Patientenkollektives lag eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums vor, die allerdings nur makroskopisch diagnostiziert wurde. Es ist daher anzunehmen, dass der tatsächliche Anteil dieser Erkrankung höher liegt, zumal in 73 % der Fälle eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums mit einer Pyometra vergesellschaftet war. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums bei Hündinnen mit Zysten häufiger auftritt als die Pyometra (JUNG et al., 2000).

Die Diagnose der Ovarialzysten ist nur auf Grundlage umfassender Untersuchungen zu stellen (SHILLE et al., 1984; OLSON et al., 1989; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND et al., 2002; STRATMANN; WEHREND, 2007 und 2010a). Auch in der vorliegenden Arbeit war eine Diagnosestellung nur in einer Kombination von Anamnese, der allgemeinen und speziellen gynäkologischen Untersuchung sowie weiterführenden hämatologischen, endokrinologischen sowie bildgebenden Verfahren sicher möglich. Es bleibt daher festzuhalten, dass auch das direkte bildgebende Nachweisverfahren, einzeln betrachtet, in nur 63 % der Hündinnen mit Ovarialzysten den Nachweis flüssigkeitsgefüllter Hohlräume kaudal der Nieren erbrachte. Die Erfolgsrate lag, auch aufgrund der Größenverhältnisse, bei mittleren, großen und sehr großen Rassen (68 %) höher als bei kleinen Hunden (50 %). Die sonographische Untersuchung von Ovarien *in vivo* ist für den ungeübten Tierarzt vergleichsweise schwierig, sodass der Nachweis von zystischen Ovarveränderungen in nur wenigen Literaturangaben beschrieben ist (OLSON et al., 1989; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; WEHREND et al., 2002; ENGLAND et al., 2003; STRATMANN und WEHREND, 2007). Auf eine röntgenologische Darstellung der Zysten wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da die Darstellung und vor allem die Zuordnung zystischer Veränderungen zum Ovar nur sehr schwer oder nicht gelingt (KLEIN und WEHREND, 2007).

### 5.3.3 Therapeutischer Erfolg

Als therapeutisch endgültige, sicherste und erfolgreichste, zeitgleich aber auch invasivste Therapie der Ovarialzysten muss die Ovariohysterektomie gelten. In der eigenen Arbeit konnten 63 % der Hündinnen erfolgreich medikamentell behandelt werden. Der therapeutische Erfolg mittels hCG und/oder GnRH-A entspricht in etwa den bisher in der Literatur beschriebenen Resultaten von 63 % (WEHREND und BOSTEDT, 2002) und 50 % (ENGLAND und RUSSO, 2006), ohne Angabe des Behandlungsprotokolls und Anzahl der untersuchten Patienten. In der Studie von OLSON et al. (1989) wurde eine medikamentelle Erfolgsrate von 55 % (n = 6 / 11) erzielt. Die Behandlungen wichen dabei von denen in dieser Arbeit verwendeten Protokollen in mehreren Punkten ab: 1.) Einsatz von GnRH anstatt GnRH-A, 2.) i. m.-Injektionen für GnRH und hCG anstatt s. c.- und i. v. Injektionen und 3.) wurden andere Injektionsintervalle gewählt.

Aufgrund der fehlenden Unterschiede der einzelnen Erfolgsraten oben genannter Studien im Zusammenhang mit der eigenen Untersuchung lässt sich ableiten, dass die Wahl zwischen GnRH und GnRH-A keine bedeutende Rolle spielt, was aufgrund der Gleichheit der Wirkungsweise erklärbar ist. GnRH-A hat allerdings eine bis zu 100-fach stärkere Wirkung als GnRH, wurde aber dementsprechend niedriger dosiert (KROKER, 2003). Scheinbar gibt es auch zwischen den Applikationsarten (i. m., s. c., i. v.) und Injektionsintervallen für den Einsatz von GnRH-A und hCG keinen Unterschied im Therapieerfolg. Trotz Hinweisen auf eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit respektive Pharmakokinetik von verschiedenen Verabreichungsmöglichkeiten für GnRH-A (KROKER, 2003) und hCG (BARTON, 1988; KROKER, 2003) beim Hund, lässt sich vor allem im Hinblick auf die molekulare Größe von hCG die gleiche Erfolgsrate trotz andersgearteter Applikationsart und Injektionsintervall nicht abschließend klären.

Im Einzelnen liegt die Erfolgchance beim ersten und zweiten Therapieversuch von endokrin aktiven Zysten in der Studie von OLSON et al. (1989) für GnRH und hCG mit 50 % gleich hoch, was sich in der eigenen Arbeit bestätigt. Die Erfolgchance sank insgesamt betrachtet unerheblich von 40 % im ersten auf 33 % im zweiten Behandlungsversuch (GnRH-A und hCG). Auf die Auswertung des dritten Therapieversuches (3 Hündinnen) wurde verzichtet, da die wenigen Daten kein statistisch verwertbares Ergebnis liefern würden. Zysten, die beim ersten Versuch

nicht zur Luteinisierung gebracht wurden, konnten nicht selten in weiteren medikamentellen Therapieversuchen erfolgreich behandelt werden. Führt der erste Therapieversuch nicht zum Erfolg, wurde gegebenenfalls die benötigte Hormonkonzentration am Wirkungsort nicht erreicht. Bereits während der physiologischen Follikelentwicklung liegen FSH- und LH-Rezeptoren in unterschiedlicher Anzahl, abhängig vom Durchmesser des wachsenden Follikels vor (SAINT-DIZIER et al., 2008). Möglicherweise reichen bei den Hündinnen, die nicht auf die medikamentelle Therapie ansprechen, die in der Follikelzyste vorhandenen LH-Rezeptoren nicht aus, um eine Luteinisierung herbeizuführen.

Über den Erfolgsvergleich der beiden Therapiemethoden (GnRH-A und hCG) in einem ersten Behandlungsprotokoll liegt in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied vor, sodass GnRH-A wie hCG mit gleichem Ergebnis verwendet werden konnten. Im Vergleich zu anderen Tierarten ist z. B. auch beim Rind die Erfolgsrate der Therapie von Ovarialzysten für die Anwendung von GnRH und hCG als gleich gut geschildert (KESLER und GARVERICK, 1982). Mit steigender Patientenzahl und unter Verwendung anderer Protokolle bezüglich Dosierung, Injektionsintervall sowie Applikationsart wäre eine Veränderung zu Gunsten des einen oder anderen Wirkstoffs denkbar. Dies wird bereits in der Einzelbetrachtung des Therapieerfolges sichtbar. In der ersten Behandlungsrunde scheint GnRH-A mit einer 56 %igen Erfolgsrate wirkungsvoller zu sein als hCG mit 17 %.

Die in der Literatur beschriebene Anwendung von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  bei einer Hündin mit Ovarialzysten (OLSON et al., 1989) sollte an dieser Stelle erwähnt werden, gerade weil dieses Medikament in Kombination mit GnRH bei anderen Tierarten wie z. B. beim Rind eine gängige Therapie für Follikelzysten ist (KESLER und GARVERICK, 1982). Allerdings kam  $\text{PGF}_{2\alpha}$  aufgrund der heute bekannten Risiken bei Hunden, vor allem in höheren applizierten Dosierungen (MEYERS-WALLEN et al., 1986; NELSON und FELDMAN, 1986), in der vorliegenden Arbeit nicht zum Einsatz und sollte aufgrund ausreichender Behandlungsalternativen auch nicht mehr zur Therapie von Ovarialzysten verwendet werden.

Eine fehlerhafte Anwendung unter dem Aspekt der Haltbarkeit und Lagerung der Hormone hCG und GnRH sowie der damit einhergehenden reduzierten Erfolgsrate kann in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen werden, da die Lagerung entsprechend den Herstellerangaben erfolgte. Dies muss jedoch nicht auf die Praxis

zutreffen, in der im Einzelfall die Verwendung von qualitativ geminderten Wirkstoffen die Erfolgsrate eines Behandlungsversuches erheblich reduzieren kann.

Der Einfluss von Selbstheilungsfällen auf die Erfolgsquote kann nicht ausgeschlossen werden, allerdings fehlen dazu vergleichbare Studien für die Tierart Hund. Beim Rind ist eine spontane Heilungsrate von bis zu 60 % beschrieben (KESLER und GARVERICK, 1982).

#### 5.3.4 Endokrinologie

Der statistische Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen im Blutplasma und den gemittelten Hormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit ist jeweils signifikant. Hormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit korrelieren positiv mit den gemessenen Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteron-Konzentrationen im Blutplasma. Die Ovarialzyste stellt somit kein abgeschlossenes System dar und steht im Austausch mit dem Gesamtorganismus. Es ist bekannt, dass Steroidhormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit und im peripheren Blutplasma oft erheblich voneinander abweichen (ERVIN und HOMANS, 1986; OLSON et al., 1989; JUNG et al., 2000; WEHREND et al., 2002; WEHREND, 2010a) und sogar in gesunden Hündinnen starken individuellen Schwankungen über die Zeit unterliegen (FRANK et al., 2010). Dies führt dazu, dass der alleinige Nachweis erhöhter Blutplasmakonzentrationen von Östrogen-17 $\beta$  nicht immer zur Diagnose endokrin aktiver Ovarialzysten führen muss. Die eigenen Untersuchungen bestätigen diese biologische Diskrepanz. Nach dem Übertritt der Steroide in das Blutplasma kommt es zu einem Verdünnungseffekt, was die hohen Konzentrationsunterschiede zwischen Zystenflüssigkeit und Blut erklärt. Außerdem kommt es zu einer Metabolisierung der Steroide in den verschiedensten Geweben (BAMBERG, 1994), was aufgrund fehlender enzymatischer Aktivitäten in den Zysten selbst nicht zu erwarten ist. Sexualsteroiden im Blut unterliegen einer Halbwertszeit von 5 - 10 Minuten und werden vor allem in der Leber, den Nieren, Gonaden und auch im Blut selbst abgebaut (BAMBERG, 1994). Die „Metabolic clearance rate“ ist damit im Blutplasma immer höher als in der relativ stabilen Zystenflüssigkeit. Nichts desto trotz hatten Tiere mit klinischen Anzeichen eines Hyperöstrogenismus im Vergleich zu Hündinnen ohne klinische Anzeichen eines Hyperöstrogenismus eine signifikant höhere Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration im Blutplasma.

Es bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ovarialzysten und der Höhe der Hormonkonzentrationen im Blutplasma. Daher ist anzunehmen, dass schon eine oder wenige Zysten eine hohe endokrine Potenz besitzen. Dies könnte mit der Östrogenempfindlichkeit der Hündin in Zusammenhang stehen (SONTAS et al., 2009).

In den punktierten Zysten konnte Östradiol-17 $\beta$  und immer auch Progesteron in unterschiedlichen Konzentrationen gemessen werden, was sich mit Angaben aus der Literatur deckt (OLSON et al., 1989). Daraus kann geschlossen werden, dass auch bei erhaltener Östrogensynthese, luteinisierte Zystenbereiche vorliegen müssen. Beim Rind wurden unlängst relativ hohe Progesteronkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit von Follikelzysten nachgewiesen (CALDER et al., 2001). Der Grund dafür liegt in der gesteigerten Expression der mRNA für 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die für den letzten Schritt in der Progesteron-Biosynthese gebraucht wird. Offensichtlich ist die Expression in Granulosazellen von Follikelzysten um den Faktor zehn höher als in Zellen von normalen präovulatorischen Follikeln (CALDER et al., 2001). Eine vergleichbare Studie liegt für den Hund bisher nicht vor, würde aber im Zusammenhang mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnissen Anlass zu einer weiteren wissenschaftlichen Untersuchung geben.

In den meisten Fällen der vorliegenden Studie (42 %) konnte eine dem physiologischen Metöstrus entsprechende Plasmaprogesteronkonzentration über Basalwert gemessen werden, wenn gleichzeitig die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen unter Basalwert vorlag. Gründe hierfür können die mit den Ovarialzysten gleichzeitig auf einem Ovar vorliegenden physiologischen Gelbkörper sein. Bei der Hündin ovulieren mehrere Follikel in einer gewissen Zeitspanne von ein bis zwei Tagen (CONCANNON, 2011). Die Ovulationen finden in der Regel zu Beginn des Östrus nach dem LH-Peak statt (CONCANNON, 2011). Endokrinologisch sinkt nach der Ovulation der Östrogen-17 $\beta$ -Spiegel im Blut auf Basalniveau ab, während die Progesteronkonzentration weiter ansteigt (CONCANNON, 2011). Wenn der LH-Peak nicht genügte um alle dominanten Follikel zur Ovulation zu bringen oder die Rezeptoransprechbarkeit einzelner Follikel höhere LH Konzentrationen erfordert, wäre dies Grundlage für das Entstehen von Zysten. Das Vorkommen der *Corpora lutea* neben Ovarialzysten wurde bereits in der Arbeit von DOW (1960) beschrieben und konnte in der eigenen Studie bestätigt werden. Im tierartlichen Vergleich fällt auf, dass auch bei Sauen mit Ovarialzysten die Östradiol-17 $\beta$ - und

Progesteronkonzentrationen im Blutplasma vergleichbar mit den Hormonkonzentrationen im Diöstrus (EBBERT et al., 1993; CASTAGNA et al., 2004) sind und daher ebenfalls nicht als alleiniges diagnostisches Mittel eingesetzt werden können.

Die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentrationen im Blutplasma von Hündinnen mit Ovarialzysten erreichten die höchsten Werte, wenn zur gleichen Zeit die Progesteronkonzentration unterhalb des Basalniveaus von 1,5 ng/ml lag. Dies war in den wenigsten Fällen dieser Arbeit so (12 %), sollte aber erwähnt werden, da es dem physiologischen Hormonverlauf im Proöstrus entspricht (WEHREND, 2010a) und somit ebenfalls nicht auf eine pathologische Situation hinweist. Ein Grund für eine solche endokrine Konstellation (Östradiol-17 $\beta$ - über Basalwert und unter Basalniveau liegende Progesteron-Konzentrationen) könnte sein, dass es aufgrund des mangelnden LH-Gipfels gar nicht erst zum Übergang von Proöstrus zu Östrus kam und keiner oder wenige der dominanten Follikel zur Ovulation gelangten. Aus den Follikeln entwickelten sich endokrin aktive, Östradiol-17 $\beta$  produzierende, Ovarialzysten. Die Besonderheit beim Hund, dass bereits bei den präovulatorischen Follikeln eine beginnende Luteinisierung erfolgt (CONCANNON, 2011), passt zu den gemessenen Progesteronwerten unterhalb des Basalwertes. Auch in mehreren Fallberichten wurde eine vergleichbare endokrine Situation beschrieben (OLSON et al., 1989; FAYRER-HOSKEN et al., 1992; SERIN und ULUTAS, 2007; STRATMANN und WEHREND, 2007).

Für die Praxis muss gelten, dass eine Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration über dem Basalwert von 15 pg/ml im Blutplasma außerhalb der physiologischen Läufigkeit aussagekräftig ist und nur dies zur Diagnosestellung von endokrin aktiven Ovarialzysten herangezogen werden kann. In Fällen, bei denen die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration den Basalwert nicht überschreitet, ist jedoch das Vorliegen von Ovarialzysten nicht auszuschließen.

### 5.3.5 Histologie

Die lichtmikroskopische Klassifizierung der einzelnen Zystenarten sowie die ergänzende immunhistologische Auswertung folgte im Ergebnis den bereits veröffentlichten Angaben von AKIHARA et al. (2007). Germinal-Einschlusszysten traten zusammen mit den Follikelzysten im Vergleich am häufigsten auf gefolgt von

*Rete ovarii*-Zysten. Die Häufigkeitsverteilung erklärt sich dabei zu hoher Wahrscheinlichkeit aus dem Zusammenhang mit der Pathogenese der einzelnen Zystenarten. Die Entwicklung von Germinal-Einschlusszysten durch Versprengung von ovarieller Serosa während der Ovulationsvorgänge könnte bei jeder Läufigkeit vorkommen. Der fließende Übergang eines heranreifenden physiologischen Follikels zur Follikelzyste ist ebenfalls zyklusgebunden mit der Voraussetzung einer Unterbrechung oder Störung des diffizilen endokrinen Regelmechanismus auf lokaler oder übergeordneter Ebene. Das im Vergleich zu Germinal-Einschluss- und Follikelzysten seltenere Vorkommen von *Rete ovarii*-Zysten kann nicht in der Häufigkeitsverteilung der an der Bildung der einzelnen Zystenarten beteiligten Zellarten im Ovar gesehen werden. Zellen des *Rete ovarii* liegen als Stroma in deutlich höherer Zahl vor als Epithelzellen (Germinal-Einschlusszyste) oder Granulosazellen (Follikelzysten). Allerdings unterliegt das Gewebe des *Rete ovarii* normalerweise keinen endokrinen Einflüssen in Form von Differenzierungsvorgängen und scheint schon deshalb weniger anfällig gegenüber hormonellen Dysbalancen. Allerdings gibt es durchaus Berichte, dass Zellen des *Rete ovarii* auf Hormoneinflüsse reagieren oder auch selbst produzieren können (ODEND'HAL et al. 1986). Was wiederum der Grund dafür sein kann, dass es überhaupt zur Bildung von Zysten des Retesystems kommt. Die Häufigkeitsverteilung von Germinal-Einschluss- bzw. Follikelzysten ist auch in der Literatur nicht eindeutig. DOW (1960) kommt zu dem Ergebnis, dass Follikelzysten häufiger als Germinal-Einschlusszysten vorkommen. Zusammenfassend muss daher festgehalten werden, dass über die Bewertung der Häufigkeitsverteilung von Germinal-Einschluss- bzw. Follikelzysten keine abschließende Aussage getroffen werden kann. Eine Erhöhung der Tierzahl unter standardisierteren Bedingungen (Rasse, Alter, Vorbericht) würde sicher eine erhöhte Aussagekraft liefern.

Luteinzysten traten weniger häufig auf als *Rete ovarii*-Zysten. Das entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien (DOW, 1960). Es wird zwar wie bei den Follikelzysten als Pathomechanismus für Luteinzysten eine nicht ausreichende LH-Sekretion der Adenohypophyse beschrieben (MCENTEE, 1990), aber das Auftreten ist, warum auch immer, deutlich geringer. Dabei könnte eine mögliche Erklärung in der Abfolge von Differenzierungsvorgängen liegen, da die Entstehung einer Luteinzyste immer die Luteinisierung von Granulosazellen des Follikels voraussetzt

und allein durch diesen Vorgang ein zusätzlicher Schritt in der Pathogenese notwendig wird.

Bei der Hündin kommen nach Angaben in der Literatur zystische Gelbkörper selten vor (JOHNSTON et al., 2001). In den eigenen Untersuchungen bestätigte sich diese Aussage. Allerdings ist kritisch anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit nicht histologische Schnittfolgen betrachtet wurden, die notwendig wären, um die für das zystische *Corpus luteum* charakteristische Ovulationspapille zu finden.

Der pleomorphe Charakter einzelner Ovarzysten beim Hund kann im speziellen Fall die histologische Diagnose erschweren bis unmöglich machen. Die Immunhistologie scheint ein mögliches Instrument zu sein, Ovarialzysten bei der Hündin zukünftig besser unterscheiden zu können.

## 5.4 Schlussbetrachtung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zum ersten Mal weitergehende klinische, labordiagnostische und histologische Informationen zum Ovarialzystensyndrom der Hündin an einem Patientenkollektiv gesammelt und ausgewertet. Die durchschnittliche Hündin mit Ovarialzysten ist ca. acht Jahre alt, nullipar und gehört einer großen Rasse an. Eine Diagnosestellung ist nur in einer Kombination von Anamnese, der allgemeinen und speziellen gynäkologischen Untersuchung sowie weiterführenden hämatologischen, endokrinologischen sowie bildgebenden Verfahren sicher möglich.

Obwohl die Hormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit positiv mit den gemessenen Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteron-Konzentrationen im Blutplasma korrelierten, gilt für die Praxis, dass nur eine Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration über dem Basalwert von 15 pg/ml im Blutplasma außerhalb der physiologischen Läufigkeit für das Vorliegen von endokrin aktiven Ovarialzysten aussagekräftig ist. In Fällen, bei denen die Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration den Basalwert nicht überschreitet, ist das Vorliegen von Ovarialzysten nicht auszuschließen. Der Hund nimmt im Vergleich zu anderen Tierarten mit Ovarialzysten aufgrund seiner Östrogenempfindlichkeit eine Sonderstellung ein. Schon eine oder wenige hormonell aktive Zysten haben eine hohe endokrine Potenz.

Besonders auffällig war das gehäufte gemeinsame Vorkommen von zystischen Ovarveränderungen mit der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums sowie mit der Pyometra.

Praxisrelevant ist die Erkenntnis, dass zur medikamentellen Therapie GnRH-A und hCG mit gleichem Ergebnis verwendet werden können. Darüber hinaus sind Ovarialzysten, die beim ersten Versuch nicht luteinisieren, für weitere medikamentelle Therapieversuche zugänglich. Aus tierärztlicher Sicht sollten nicht mehr als drei Behandlungsversuche mit ovulationsauslösenden Wirkstoffen durchgeführt werden, da ansonsten das Risiko einer Östrogenintoxikation aufgrund einer anhaltenden Wirkung endokrin aktiver Ovarialzysten bei geringer Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges ansteigt.

## 6 Zusammenfassung

Ovarialzysten können bei der Hündin zur Induktion einer Dauerläufigkeit, eines Hyperöstrogenismus und zur Auslösung von Uteropathien führen. Im Gegensatz zu dieser Erkrankung bei Rind und Schwein fehlen bei der Hündin trotz Praxisrelevanz aktuelle und umfassende klinische, endokrine sowie histologische Informationen. Ziele dieser Arbeit waren die Untersuchung der klinischen Symptomatik von Hunden mit Ovarialzysten an einem zahlenmäßig aussagekräftigen Patientenkollektiv, die Ermittlung der mit dem Auftreten von Ovarialzysten verbundenen Risikofaktoren, die makroskopische und histologische sowie die endokrine Charakterisierung von Ovarialzysten. Besonders von Bedeutung war die Fragestellung nach der Erfolgsrate der Behandlung von Ovarialzysten mit ovulationsauslösenden Wirkstoffen.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in einer retrospektiven und prospektiven Studie klinische, labordiagnostische und histologische Daten von 111 Hündinnen mit Ovarialzysten erhoben.

Folgende relevanten Ergebnisse konnten gewonnen werden:

- Das Alter betroffener Hündinnen betrug  $8,6 \pm 4$  Jahre.
- Der Zusammenhang zwischen Alter einer Hündin und der Häufigkeit, an Ovarialzysten zu erkranken, ist statistisch nicht signifikant.
- Große Rassen waren im Vergleich zu mittleren, kleinen und sehr großen Rassen überproportional vertreten.
- Am häufigsten ließ sich ein Zusammenhang von Ovarialzysten mit Pyometra (46 %) sowie glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometriums (50 %) nachweisen.
- Die sonographische Darstellung von Ovarialzysten gelang in 63 % der Fälle.
- Das Differentialblutbild von Hündinnen mit Ovarialzysten (ohne Pyometra) zeigte eine signifikant höhere Leukozytenkonzentration als der laboreigene Referenzwert für gesunde Hunde ( $p = 0,0006$ ).
- Bei 26 % der Hündinnen mit Ovarialzysten konnte im Blutplasma eine hormonelle Imbalance im Sinne der gleichzeitigen Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentration über dem Basalwert nachgewiesen werden.

- Hündinnen mit klinisch manifestem Hyperöstrogenismus hatten eine statistisch signifikant höhere Östradiol-17 $\beta$ -Konzentration im Blutplasma als Hündinnen ohne klinische Anzeichen ( $p = 0,0081$ ).
- Zysten kommen in der Regel multipel vor (71 %).
- Meist sind beide Ovarien betroffen (68 %).
- Der Mittelwert des Durchmessers aller Zysten beträgt  $0,6 \pm 0,2$  cm.
- Der Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen im Blutplasma (Östradiol-17 $\beta$ , Progesteron) und den gemittelten Hormonkonzentrationen in der Zystenflüssigkeit (jeweils Östradiol-17 $\beta$  und Progesteron) ist statistisch signifikant (für Östradiol-17 $\beta$ :  $p = 0,001$ ; für Progesteron:  $p = < 0,001$ ).
- Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ovarialzysten und den Hormonwerten im Blutplasma ist statistisch nicht signifikant.
- Es konnte keine Hündin gefunden werden, die ausschließlich Östradiol-17 $\beta$  oder Progesteron produzierende Zysten aufwies.
- Die histologische/immunhistologische Klassifizierung von 204 zystenartigen Strukturen erfolgte in Germinal-Einschlusszysten ( $n = 72$ ), Follikelzysten ( $n = 68$ ), *Rete ovarii*-Zysten ( $n = 38$ ), Lutein-Zysten ( $n = 11$ ), Zystische Gelbkörper ( $n = 2$ ) sowie nicht klassifizierbare Zysten ( $n = 13$ ).
- Die medikamentelle Zysten Therapie, die in der Verabreichung von hCG und/oder GnRH-A bestand, führte in 63 % der Fälle zum Erfolg.
- Es bestand kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg zwischen der Anwendung von hCG und GnRH-A.

Die Ergebnisse der Arbeit liefern zum ersten Mal weitergehende klinische, labordiagnostische und histologische Informationen zum Ovarialzystensyndrom der Hündin, die an einem Patientenkollektiv gewonnen worden sind. Fragen der Pathogenese und zur Verbesserung der medikamentellen Therapie sollten in Folgeuntersuchungen behandelt werden.

## 6.1 Summary

Ovarian cysts are capable of inducing prolonged oestrus in bitches, which can cause hyperoestrogenism or trigger uteropathies. In contrast to what is known about swine and cattle, there is a paucity of information on Ovarian cyst syndrome in canids. Profound data and comprehensive information about relevant endocrine and histological parameters are missing in the current literature. Therefore, the aims of the thesis were to evaluate the clinical manifestation in a representative number of bitches with ovarian cysts, identify risk factors associated with the presence of ovarian cysts and provide a detailed description of the gross pathology and histological findings of cysts on the ovaries in bitches. In addition, cysts were further characterized by evaluating endocrine parameters. The present study summarizes and evaluates the success rates of treatment with different protocols for ovulation-inducing substances in the bitch, which has not yet been published in the literature. Gross pathological, histological and endocrinological data as well as differential blood count findings were combined to answer these questions. A total of 111 bitches with ovarian cysts were evaluated in a retrospective and prospective study.

Results are summarised as follows:

- Bitches suffering from ovarian cysts were  $8.6 \pm 4$  years old.
- The association of age and incidence of ovarian cysts in bitches was statistically not significant.
- Large dog-breeds had a disproportionally higher incidence of ovarian cysts compared to medium, small-sized or huge breeds.
- The most common diseases associated with ovarian cysts in bitches were pyometra and glandular-cystic hyperplasia of the endometrium.
- Successful ultrasonographic imaging was only possible in 63 % of bitches with ovarian cysts.
- The differential blood count of bitches with ovarian cysts (without pyometra) revealed a significantly higher mean level of leukocytes as compared to the reference value of healthy bitches ( $p = 0.0006$ ).

- 26 % of bitches with ovarian cysts showed a hormonal dysbalance characterised by simultaneous elevation of oestradiol-17- $\beta$  and progesterone serum levels above basal values.
- Bitches with clinically manifested hyperoestrogenism had statistically significant higher oestradiol-17- $\beta$  serum levels compared to bitches without clinical signs ( $p = 0.0081$ ).
- Ovarian cysts were commonly present in multiples (71 % of cases) and found on both ovaries in most cases (68 %).
- The mean diameter of ovarian cysts, regardless of type, was about  $0.6 \pm 0.2$  cm.
- There was a statistically significant correlation between blood serum levels of oestradiol-17- $\beta$  and progesterone and corresponding mean hormone concentrations in cyst fluid (for oestradiol-17 $\beta$ :  $p = 0.001$ ; for progesterone:  $p < 0.001$ ).
- There was no significant correlation between blood serum hormone levels and the number of ovarian cysts.
- No single bitch had solely oestradiol-17- $\beta$ - or progesterone-producing ovarian cysts. The histological and immunohistochemical classification of 204 cystic structures of the ovaries in bitches revealed a total of 72 cysts of subsurface epithelial structures, 68 graafian follicle cysts, 38 cystic *Rete ovarii*, 11 lutein cysts, 2 cystic *corpora lutea* and another 13 non-classified cysts.
- The conservative therapy based on hCG and/or GnRH-A protocols was successful in 63 % of all treated cases.
- There was no significant difference in the success rate of hCG- or GnRH-A-based protocols for the treatment of bitches with ovarian cysts.

For the first time, the present study provides a full spectrum of information on ovarian cyst syndrome in bitches from a single patient population. Gross pathological, histological and endocrinological data were used to gain a detailed picture of the disease's characteristics. As often the case in science, the results of this study pose new questions that underline the importance of further research on the disease's pathogenesis and treatment options, especially with respect to the different protocols for hormonal treatment.

## 7 Literaturverzeichnis

AKIHARA, Y., SHIMOYAMA, Y., KAWASAKO, K., KOMINE, M., HIRAYAMA, K., KAGAWA, Y., OMACHI, T., MATSUDA, K., OKAMOTO, M., KADOSAWA, T., TANIYAMA, H. (2007): Immunohistochemical evaluation of canine ovarian cysts. J Vet Med Sci 69 (10): 1033-1037

ANDERSEN, A. C., SIMPSON, M. E. (1973): Pathology of the ovary and genital tract. In: The Ovary and Reproductive Cycle of the Dog (Beagle). A. C. ANDERSEN, M. E. SIMPSON (Hrsg). Los Altos, California, Geron-X, Inc., 245-272

ARLT, S. P., SPANKOWSKY, S., HEUWIESER, W. (2011): Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. N Z Vet J 59 (2): 87-91

BAMBERG, E. (1994): Chemie, Biochemie und Nachweis der Steroidhormone. In: Veterinärmedizinische Endokrinologie. F. DÖCKE (Hrsg). Jena, Stuttgart, Fischer, 31-40

BARTON, C. L. (1988): Diseases of the Ovaries. In: Handbook of Small Animal Practice. R. V. MORGAN (Hrsg). New York, Churchill Livingstone, 651-654

BERCHTOLD, M. (1993): Gynäkologie. In: Klinik der Hundekrankheiten. U. FREUDIGER, E.-G. GRÜBAUM, E. SCHIMKE (Hrsg). Jena, Stuttgart, Fischer, 625-663

BORYCZKO, Z., BOSTEDT, H., HOFFMANN, B. (1995): Comparison of the Hormonal and Chemical Composition of the Fluid from Bovine Ovarian Follicles and Cysts. Reprod Dom Anim 30: 36-38

BORYCZKO, Z., BOSTEDT, H., HOFFMANN, B., PTASZYNSKA, M. (1996):  
Chemical and hormonal components of ovarian follicular fluid in cows.

Arch Vet Pol 36: 1-4

BOSTEDT, H. (1988): Ovarielle Imbalancen beim Schwein.

Tierärztl Prax 3: 66-71

BOSTEDT, H. (1994): Gesäugekrankheiten bei Hund und Katze.

In: Euter- und Gesäugekrankheiten. K. WENDT, H. BOSTEDT, H. MIELKE, H.-W. FUCHS (Hrsg). Jena, Stuttgart, Fischer, 492-509

BOSTEDT, H. (2003): Gynäkologie.

In: Geriatrie bei Hund und Katze. W. KRAFT (Hrsg). Stuttgart, Enke, 311-319

BOSTEDT, H., TAMMER, I., HECKER, B. R. (1999): Infertilität bei der Zuchthündin -  
eine kurze Übersicht.

Tierärztl Prax 27 (K): 179-185

BOWEN, R. A., OLSON, P. N., YOUNG, S., WITHROW, S. J. (1988): Efficacy and  
toxicity of tamoxifen citrate for prevention and termination of pregnancy in bitches.

Am J Vet Res 49 (1): 27-31

BUERGELT, C. D. (1997): Diseases of the Female Reproductive Tract.

In: Color Atlas of Reproductive Pathology of Domestic Animals. C. D. BUERGELT  
(Hrsg). St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc., 81-140

CALDER, M. D., MANIKKAM, M., SALFEN, B. E., YOUNGQUIST, R. S., LUBAHN,  
D. B., LAMBERSON, W. R., GARVERICK, H. A. (2001): Dominant bovine ovarian  
follicular cysts express increased levels of messenger RNAs for luteinizing hormone  
receptor and 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase  $\Delta$ 4,  $\Delta$ 5 isomerase compared to  
normal dominant follicles.

Biol Reprod 65: 471-476

CASTAGNA, C. D., PEIXOTO, C. H., BORTOLOZZO, F. P., WENTZ, I., NETO, G. B., RUSCHEL, F. (2004): Ovarian cysts and their consequences on the reproductive performance in swine herds.

Anim Reprod Sci 81: 115-123

CONCANNON, P. W. (2011): Reproductive cycles of the domestic bitch.

Anim Reprod Sci (124): 200–210

DIXON, W. J. (1993): BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2. University of California Press.

Berkeley, Los Angeles, London

DIZEREGA, G. S., HODGEN, G. D. (1981): Folliculogenesis in the primate ovarian cycle.

Endocr Rev 2 (1): 27-49

DOW, C. (1960): Ovarian abnormalities in the bitch.

J Comp Pathol 70: 59-69

EBBERT, W., BOSTEDT, H. (1993): Cystic Degeneration in Porcine Ovaries – First Communication: Morphology of Cystic Ovaries, Interpretation of the Results.

Reprod Dom Anim 28: 441-450

EBBERT, W., ELSAESSER, F., BOSTEDT, H. (1993): Cystic Degeneration in Porcine Ovaries – Second Communication: Concentrations of Progesterone, Estradiol-17 $\beta$ , and Testosterone in Cystic Fluid and Plasma; Interpretation of the Results.

Reprod Dom Anim 28: 451-463

ENGLAND, G., RUSSO, M. (2006): Conception problems in the bitch.

In Pract 28: 588-597

ENGLAND, G., YEAGER, A., CONCANNON, P. W., VERSTEGEN, J., LINDEFORSBERG, C. (2003): Ultrasound Imaging of the Reproductive Tract of the Bitch.  
In: Rec Adv in Small Anim Reprod. Ithaca NY, International Veterinary Information Service

ERVIN, E., HOMANS, P. (1986): Giant ovarian cyst.  
In Comp on contin Ed: 698-700

FARRIS, G. M., BENJAMIN, S. A. (1993): Inhibition of myelopoiesis by serum from dogs exposed to estrogen.  
Am J Vet Res 54 (8): 1374-1379

FAULKNER, R. T., JOHNSON, S. E. (1980): An ovarian cyst in a West Highland White Terrier.  
Vet Med Small Anim Clin 75 (9): 1375-1377

FAYRER-HOSKEN, R. A., DURHAM, D. H., ALLEN, S., MILLER-LIEBL, D. M., CAUDLE, A. B. (1992): Follicular cystic ovaries and cystic endometrial hyperplasia in a bitch.  
J Am Vet Med Assoc 201 (1): 107-108

FIORITO, D. A. (1992): Hyperestrogenism in bitches.  
Comp on Contin Ed for the Practicing Veterinarian: 727-729

FONTBONNE, A. (2006): Infertility in the bitch.  
In: Proceedings of the 31th World Small Animal Veterinary Congress. Prag/Czech Republic, October 11 -14, 679-682

FRANK, L. A. (2006): Comparative dermatology--canine endocrine dermatoses.  
Clin Dermatol 24 (4): 317-325

FRANK, L. A., MULLINS, R., ROHRBACH, B.W. (2010): Variability of estradiol concentration in normal dogs.  
Vet Dermatol 21 (5): 490-493

GHAFFARI, M. S., DEZFOULIAN, O., ALDAVOOD, S., MASOUDIFARD, M. (2009): Estrogen-related alopecia due to polycystic ovaries in a terrier dog. *Comp Clin Pathol* 18: 341-343

GOBELLO, C. (2007): New GnRH analogs in canine reproduction. *Anim Reprod Sci* 100 (1-2): 1-13

GOERICKE-PESCH, S., WEHREND, A. (2008): Ovar tumor bei einer Hündin mit Pyometra. *Tierärztl Prax* 36 (K): 337-350

GROEGER, S., WEISS, R., TRASCH, K., WEHREND, A. (2007): Zur Aussagekraft bakteriologischer Untersuchungsbefunde aus Vaginaltupfern von Hündinnen mit offener Pyometra. *Kleintierprax* 52 (7): 426-428

HAHN, N. D. (2009): Zur Pyometra beim Hund - Eine Literaturstudie und die Vorstellung zweier mit dem Casus System erstellten Lernfälle. In: *Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik*. München, Ludwig-Maximilians-Universität, 32

HAMILTON, J.M. (1974): Comparative aspects of mammary tumors. *Adv Cancer Res* 19 (0): 1-45

HAMILTON, S. A., GARVERICK, H. A., KEISLER, D. H., XU, Z. Z., LOOS, K., YOUNGQUIST, R. S., SALFEN, B. E. (1995): Characterization of Ovarian Follicular Cysts and Associated Endocrine Profiles in Dairy Cows. *Biol Reprod* 53: 890-898

HART, J. E. (1985): Endocrine factors in haematological changes seen in dogs and ferrets given oestrogens. *Med Hypotheses* 16 (2): 159-163

HERBERT, C. A., TRIGG, T. E. (2005): Applications of GnRH in the control and management of fertility in female animals.

Anim Reprod Sci 88 (1-2): 141-153

HOEIJMAKERS, M., JANSZEN, B., COERT, A., HORSPOOL, L. (2003): Pharmacokinetics of oestriol after repeated oral administration to dogs.

Res Vet Sci 75 (1): 55-59

HOFFMANN, B.; KYREIN, H. J.; ENDER, M. L. (1973): An efficient procedure for the determination of progesterone by radioimmunoassay applied to bovine peripheral plasma.

Horm Res 4: 126-133

HOFFMANN, B.; HÖVELER, R. B.; HASAN, S. H. (1992): Investigations on ovarian and pituitary function in the dog following hysterectomy.

J Reprod Fert 96: 837-845

HOFFMANN, B., LEMMER, W., BOSTEDT, H., FAILING, K. (2000): Die Anwendung des Antigestagens Aglepristone zur konservativen Behandlung der Pyometra bei der Hündin.

Tierärztl Prax 28 (K): 323-329

HONDA, M. (1976): The simultaneous assay of progesterone, 17-hydroxyprogesterone, and deoxycorticosterone in human plasma by competitive protein binding.

Endocrinol Jpn 23 (3): 259-264

JOHNSON, A. N. (1989): Comparative aspects of contraceptive steroids--effects observed in beagle dogs.

Toxicol Pathol 17 (2): 389-395

JOHNSTON, S., KUSTRITZ, M., OLSON, P. (2001): Disorders of canine ovary.

In: Canine and Feline Theriogenology. S. JOHNSTON, M. KUSTRITZ, P. OLSON (Hrsg). Philadelphia: Saunders, 193-205

JUNG, C., WEHREND, A., BOSTEDT, H. (2000): Untersuchungen zum Ovarialzystensyndrom bei der Hündin.

In: DVG-Proceedings: Aktuelle Probleme in der Fortpflanzung bei Hund und Katze. Gießen, 06.10.2000, 51-53

KARG, H. (1994): Hormonale Regulation des Wachstums.

In: Veterinärmedizinische Endokrinologie. F. DÖCKE (Hrsg). Jena, Stuttgart, Fischer, 176-200

KASBOHM, C., SAAR, C. (1975): Bone-marrow damage due to estrogen in dogs with testicular neoplasms.

Tierärztl Prax 3 (2): 225-229

KENNEDY, P. C., CULLEN, J. M., EDWARDS, J. F., GOLDSCHMIDT, M. H., LARSEN, S., MUNSON, L., NIELSEN, S. (1998): Cysts in and around the ovary.

In: Histological Classification of Tumors of the Genital System of Domestic Animals. W. H. ORGANIZATION (Hrsg). Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, 29-31

KESLER, D. J., GARVERICK, H. A. (1982): Ovarian Cysts in Dairy Cattle: a Review.

J Anim Sci 55: 1147-1159

KLEIN, C., WEHREND, A. (2007): Hyperöstrogenismus.

In: Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin. Gießen, Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin, 40-45

KLOPFLEISCH, R., SCHÜTZE, M., GRUBER, A. D. (2010): Downregulation of transforming growth factor beta (TGFbeta) and latent TGFbeta binding protein (LTBP)-4 expression in late stage canine mammary tumours.

Vet J 186 (3): 379-384

- KROKER, R. (2003): Hormone und hormonell wirksame Pharmaka.  
In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. W. LÖSCHER, F. R. UNGEMACH,  
R. KROKER (Hrsg). Berlin, Parey, 6. Auflage, 311-322
- LECKE, S.B., MATTEI, F., MORSCH, D.M., SPRITZER, P.M. (2011): Abdominal  
subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in  
polycystic ovary syndrome.  
Fertil Steril 95 (6): 2044-2049
- LEE, W. M., KOOISTRA, H. S., MOL, J. A., DIELEMAN, S. J., SCHAEFERS-  
OKKENS, A. C. (2006): Ovariectomy during the luteal phase influences secretion of  
prolactin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I in the bitch.  
Theriogenol 66 (2): 484-490
- MACLACHLAN, N. J., KENNEDY, P. C. (2002): Tumors of the Genital Systems.  
In: Tumors in Domestic Animals. D. J. MEUTEN (Hrsg). Iowa, Iowa State Press, 547-  
574
- MARCHEVSKY, R. S., NASCIMENTO, E. F., CHQUILOFF, M. A. (1983):  
Morphological abnormalities of the ovaries and uterine horns of bitches.  
Arq Bras Med Vet Zootec (35): 381-390
- MARINO, G., MANNARINO, C., DI PRIMA, M. L., RIZZO, S., ZANGHI, A. (2009):  
Stromal cysts in the canine ovary.  
In: Proceedings of the 27th Meeting of the European Society of Veterinary Pathology  
and European College of Veterinary Pathologists. Olsztyn/Poland, European Society  
of Veterinary Pathology and European College of Veterinary Pathologists, 36
- MCENTEE, K. (1990): Cysts in and around the ovary.  
In: Reproductive Pathology of Domestic Mammals. K. MCENTEE (Hrsg). San Diego,  
CA, Academic Press, 52-67

MCKEE, W. M. (1985): Granulosa cell tumour and attempted chemotherapy in a 17-month-old bitch.

Vet Rec 117 (19): 501-502

MEYERS-WALLEN, V. N., GOLDSCHMIDT, M. H., FLICKINGER, G. L. (1986): Prostaglandin F<sub>2</sub>  $\alpha$  treatment of canine pyometra.

J Am Vet Med Assoc 189 (12): 1557-1561

MIELKE, H. (1994): Physiologie der Laktation.

In: Euter- und Gesäugekrankheiten. K. WENDT, H. BOSTEDT, H. W. FUCHS (Hrsg). Jena, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 64-137

MILLER, D. M., MCCRORY, J. S., ANDERSON, W. I. (1983): Polycystic ovarian tissue in a spayed bitch.

Mod Vet Pract 64: 749

NELSON, R. W., FELDMAN, E. C. (1986): Pyometra.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 16 (3): 561-576

NEMZEK, J. A., HOMCO, L. D., WHEATON, L. G. (1992): Cystic ovaries and hyperestrogenism in a canine female pseudohermaphrodite.

J Am Anim Hosp Assoc 28: 402-406

NGUYEN, H. P., LI, L., NETHRAPALLI, I. S., GUO, N., TORAN-ALLERAND, C. D., HARRISON, D. E., ASTLE, C. M., SCHUG, K. A. (2011): Evaluation of matrix effects in analysis of estrogen using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

J Sep Sci Jul 1. doi: 10.1002/jssc.201100219. [Epub ahead of print]

NIYAMA, S., HAPPLE, R., HOFFMANN, R. (2001): Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles.

Eur J Dermatol 11 (3): 195-198

NÖTHLING, J. O., DE CRAMER, K. G., GERBER, D., KAMMER, V. R. (2006): Luteal and follicular count in bitches: assessment by means of magnetic resonance imaging.

Theriogenol 66 (5): 1343-1354

ODEND'HAL, S., WENZEL, J. G., PLAYER, E. C. (1986): The rete ovarii of cattle and deer communicates with the uterine tube.

Anat Rec 216 (1): 40-43

OLSON, P. N., WRIGLEY, R. H., HUSTED, P. W., BOWEN, R. A., NETT, T. M. (1989): Persistent estrus in the bitch.

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. S. J. ETTINGER, E. C. FELDMAN (Hrsg). Philadelphia, WB Saunders, 1792-1796

ORTEGA-PACHECO, A., SEGURA-CORREA, J. C., JIMENEZ-COELLO, M., LINDE FORSBERG, C. (2007): Reproductive patterns and reproductive pathologies of stray bitches in the tropics.

Theriogenol 67 (2): 382-390

PATNAIK, A. K., GREENLEE, P. G. (1987): Canine ovarian neoplasms: a clinicopathologic study of 71 cases, including histology of 12 granulosa cell tumors.

Vet Pathol. 24 (6): 509-514

PETRIKOVA, J., LAZUROVA, I., YEHUDA, S. (2010): Polycystic ovary syndrome and autoimmunity.

Eur J Intern Med 21 (5): 369-371

QUIRK, S. M., COWAN, R. G., HARMAN, R. M., HU, C. L., PORTER, D. A. (2004): Ovarian follicular growth and atresia: the relationship between cell proliferation and survival.

J Anim Sci 82 E-Suppl E: 40-52

RADAVELLI-BAGATINI, S., BLAIR, A. R., PROIETTO, J., SPRITZER, P. M., ANDRIKOPOULOS, S. (2011): The New Zealand obese mouse model of obesity insulin resistance and poor breeding performance: evaluation of ovarian structure and function.

J Endocrinol 209 (3): 307-315

RANGANATH, L., RANGANATH, B. N., JAYAGOPALAREDDY, N. R. (1993): Ovarian cyst in a bitch-a report.

Indian Vet J 70: 1062-1063

RAO, N. A., VAN WOLFEREN, M. E., GRACANIN, A., BHATTI, S. F., KROL, M., HOLSTEGE, F. C., MOL, J. A. (2009): Gene expression profiles of progestin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors.

J Physiol Pharmacol 60 (1): 73-84

ROWLEY, J. (1980): Cystic ovary in a dog: a case report.

Vet Med Small Anim Clin 75 (12): 1888

RUTTEMAN, G. R., MISDORP, W., BLANKENSTEIN, M. A., VAN DEN BROM, W. E. (1988): Oestrogen (ER) and progestin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states.

Br J Cancer 58 (5): 594-599

RUTTEMAN, G. R. (1990): Hormones and mammary tumour disease in the female dog: an update.

In Vivo 4 (1): 33-40

RUTTEMAN, G. R. (2005): Mammatumoren des Hundes.

In: Kleintieronkologie- Diagnose und Therapie von Tumorerkrankungen bei Hunden und Katzen. M. KESSLER (Hrsg). Stuttgart, Parey, 237-248

SAINT-DIZIER, M., JAFFRE, N., REYNAUD, K, REMY, B., THOUMIRE, S.,  
CHASTANT-MAILLARD, S. (2008): Expression of follicle-stimulating hormone and  
luteinising hormone binding sites in the bitch ovary during the follicular phase.  
Reprod Fertil Dev 8: 925-934

SALZBORN, C. (2003): Krankheitsinzidenzen des Hundes - Der Einfluss des Alters  
sowie von Geschlecht, Größe und Rasse. Ein retrospektiver Überblick über die  
stationären Patienten der I. Medizinischen Tierklinik München 1991 - 1997.  
München, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, 107-110

SANGSTER, C. (2005): Ovarian remnant syndrome in a 5-year-old bitch.  
Can Vet J 46 (1): 62-64

SCHLAFER, D. H., MILLER, R. B. (2007a): Pathology of the ovary  
(Nondevelopmental lesions).  
In: Pathology of Domestic Animals. JUBB, KENNEDY, PALMER; M. G. MAXIE  
(Hrsg). Philadelphia, Elsevier Saunders, 444-450

SCHLAFER, D. H., MILLER, R. B. (2007b): Neoplastic diseases of the ovary.  
In: Pathology of Domestic Animals. JUBB, KENNEDY, PALMER; M. G. MAXIE  
(Hrsg). Philadelphia, Elsevier Saunders, 450-456

SCHOLTEN, J. A., LIPTRAP, R. M. (1978): A role for the adrenal cortex in the onset  
of cystic ovarian follicles in the sow.  
Can J Comp Med 42 (4): 525-533

SCHWARZ, H., GEYER, S., RUSSE, M., HANICHEN, T. (1982): Intoxication caused  
by estrogen administration in the bitch.  
Tierärztl Prax 10 (3): 393-402

SERIN, G., ULUTAS, B. (2007): Bilateral multiple ovarian cyst and cystic endometrial  
hyperplasia-Pyometra in a bitch.  
J Fac Vet Med Istanbul Univ 33 (2): 63-69

SHILLE, V. M., CALDERWOOD-MAYS, M. B., THATCHER, M. J. (1984): Infertility in a bitch associated with short interestrus intervals and cystic follicles: a case report.  
J Am Anim Hosp Assoc (20): 171-176

SONTAS, H. B., DOKUZEYLU, B., TURNA, O., EKICI, H. (2009): Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: A review.  
Can Vet J (50): 1054-1058

STRATMANN, N., WEHREND, A. (2007): Unilateral ovariectomy and cystectomy due to multiple ovarian cysts with subsequent pregnancy in a Belgian shepherd dog.  
Vet Rec 160 (21): 740-741

STRATMANN, N., WEHREND, A. (2008): Trächtigkeit bei einer Dobermannhündin nach Granulosazelltumor, Ovarialzysten-Syndrom und Pyometra.  
In: 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin. Düsseldorf, Deutsche Gesellschaft für Kleintiermedizin, 16.11.-18.11.2007, 354

SUNAK, N., GREEN, D. F., ABEYDEERA, L. R., THURSTON, L. M., MICHAEL, A. E. (2007): Implication of cortisol and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in the development of porcine (*Sus scrofa domestica*) ovarian follicles and cysts.  
Reprod 133 (6): 1149-1158

SUTTORP, M., HOFFMANN, B., SIPPELL, W. G. (2002): Prevention of oestradiol-associated toxicosis in a dalmatian by early intervention with granulocyte colony-stimulating factor.  
Vet Rec 151 (8): 244-245

TAMMER, I., BLENDINGER, K., SOBIRAJ, A., BOSTEDT, H. (1994): Über den Einsatz der exfoliativen Vaginalzytologie im Rahmen der gynäkologischen Befunderhebung bei der Hündin.  
Tierärztl Prax 22: 199-207

TRASCH, K., WEHREND, A., BOSTEDT, H. (2003): Follow-up examinations in bitches after conservative treatment of pyometra with the antigestagen aglepristone. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 50 (7): 375-379

TSUTSUI, T., KIRIHARA, N., HORI, T., CONCANNON, P. W. (2007): Plasma progesterone and prolactin concentrations in overtly pseudopregnant bitches: a clinical study. *Theriogenol* 67 (5): 1032-1038

VADEN, P. (1978): Surgical treatment of polycystic ovaries in the dog (a case report). *Vet Med Small Anim Clin* 73 (9): 1160

VAN ISRAEL, N., KIRBY, B. M., MUNRO, E. A. (2002): Septic peritonitis secondary to unilateral pyometra and ovarian bursal abscessation in a dog. *J Small Anim Pract* 43 (10): 452-455

VERSTEGEN, J. P., ENGLAND, G. C. W. (1999): Developments in the control of reproduction in the bitch. *Reprod Dom Anim* (34): 81-84

VOGESER, M., PARHOFER, K. G. (2007): Liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS)--technique and applications in endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115 (9): 559-570

WALLACE, M. S. (1991): The ovarian remnant syndrome in the bitch and queen. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 21 (3): 501-507

WEHREND, A. (2010a): Der gynäkologische Untersuchungsgang. In: *Leitsymptome Gynäkologie und Geburtshilfe beim Hund*. K. KONKRET (Hrsg). Stuttgart, Enke, 32-58

WEHREND, A. (2010b): Die verlängerte Läufigkeit. In: *Leitsymptome Gynäkologie und Geburtshilfe beim Hund*. K. KONKRET (Hrsg). Stuttgart, Enke, 145-152

WEHREND, A., BOSTEDT, H. (2002): The meaning and treatment of the ovarian cyst syndrome in the dog.

In: Proceedings of the 48th annual meeting of the expert group small animal diseases of the DVG. Magdeburg, 261-264

WEHREND, A., TRASCH, K., BOSTEDT, H. (2002): Ektomie einer Ovarialzyste bei einer Bearded Collie-Hündin mit Ovarialzystensyndrom.

Kleintierprax 47 (5): 311-314

WEISS, D. J., KLAUSNER, J. S. (1990): Drug-associated aplastic anemia in dogs: eight cases (1984-1988).

J Am Vet Med Assoc 196 (3): 472-475

WEISS, E. (2007): Weibliche Geschlechtsorgane.

In: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. E. DAHME, E. WEISS (Hrsg). Stuttgart, Enke, 213-232

WENZEL, J. G., ODEND'HAL, S. (1985): The mammalian *rete ovarii*: a literature review.

Cornell Vet 75 (3): 411-425

YIP, L., RUFAUT, N., SINCLAIR, R. (2011): Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know.

Australas J Dermatol 52 (2): 81-88

## 8 Anhang

### 8.1 Zusammensetzung nicht kommerzieller Lösungen

Angegeben sind die Zusammensetzungen der selbst hergestellten Lösungen und Puffer.

#### 8.1.1 Lagerung und Fixierung des Gewebes

- *Aqua destillata*

hergestellt in einer Millipor-Anlage, Milli Q Biocel

- Neutral gepuffertes Formol nach Lillie:

Formol (~40%) (Merck, Darmstadt)	500,0 ml
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *H <sub>2</sub> O (Merck, Darmstadt)	20,0 g
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (Merck, Darmstadt)	32,5 g
<i>Aqua destillata</i>	ad 5000,0 ml

Die Lösung besitzt einen neutralen pH-Wert.

- Natriumphosphat-Puffer (0,1 M; pH 7,2):

*Lösung 1 (0,1 m):*

NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *H <sub>2</sub> O (Merck, Darmstadt)	13,8 g
<i>Aqua destillata</i>	ad 1000,0 ml

*Lösung 2 (0,1 m):*

NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> *H <sub>2</sub> O (Merck, Darmstadt)	17,8 g
<i>Aqua destillata</i>	ad 1000,0 ml

*Gebrauchslösung:*

Lösung 1	28,3 ml
Lösung 2	71,7 ml

### 8.1.2 Herstellung der Gewebeschnitte

- 3-Aminopropyltriethoxy-Silan 2% (APES):

APES (Merck, Darmstadt)	10,0 ml
Aceton, reinst (Merck, Darmstadt)	490,0 ml

### 8.1.3 Färbelösungen

#### Hämatoxylin-Eosin-Färbung

- Hämatoxylin nach Meyer:

Hämatoxylin (Merck, Darmstadt)	1,0 g
<i>Aqua distillata</i>	1000,0 g
lösen unter schütteln	
NaSo <sub>3</sub> (Merck, Darmstadt)	0,2 g
Kalialaum (Merck, Darmstadt)	50,0 g
Cloralhydrat (Merck, Darmstadt)	50,0 g
Zitronensäure (Merck, Darmstadt)	1,0 g

2 bis 3 Tage stehen lassen, dann filtrieren

- Eosin

Eosin G (Merck, Darmstadt)	1,0 g
<i>Aqua distillata</i>	100,0 ml
Eisessig (Merck, Darmstadt)	1 Tropfen

## 8.2 Einbettungsprotokoll der Gewebeproben

Schritt	Reagenz	Konzentration	Temperatur	Zeit
1	Isopropanol	70%	Raumtemperatur	15 min
2	Isopropanol	80%	Raumtemperatur	15 min
3	Isopropanol	96%	Raumtemperatur	15 min
4	Isopropanol	100%	Raumtemperatur	15 min
5	Isopropanol	100%	Raumtemperatur	15 min
6	Xylol	-	Raumtemperatur	15 min
7	Xylol	-	Raumtemperatur	15 min
8	Paraffin	-	60°C	15 min
9	Paraffin	-	60°C	15 min
10	Paraffin	-	60°C	15 min

## 8.3 APES-Beschichtung

APES	20 Sekunden in 2 %ige Lösung
Aceton reinst	Zweimal spülen
<i>Aqua destillata</i>	Zweimal spülen

Die Trocknung erfolgte unter einem Abzug in offenen Glasküvetten. Gelagert wurden die fertigen Objektträger in staubfreier Umgebung in geschlossener Verpackung bei Raumtemperatur.

#### 8.4 Färbeprotokoll Hämatoxylin-Eosin

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Dauer</b>	<b>Temperatur</b>
Rotihistol (Roth)	15 Minuten	Raumtemperatur
Rotihistol (Roth)	15 Minuten	Raumtemperatur
Ethanol absolut	5 Minuten	Raumtemperatur
Ethanol 96%	5 Minuten	Raumtemperatur
Ethanol 80%	5 Minuten	Raumtemperatur
Ethanol 70%	5 Minuten	Raumtemperatur
Ethanol 60%	5 Minuten	Raumtemperatur
Ethanol 50%	5 Minuten	Raumtemperatur
<i>Aqua destillata</i>	5 Minuten	Raumtemperatur
Hämatoxylin nach Meyer	8 - 10 Minuten	Raumtemperatur
Leitungswasser	15 Minuten wässern	Raumtemperatur
Eosin 1%	5 Minuten	Raumtemperatur
Leitungswasser	2 x tauchen	Raumtemperatur
Ethanol 80%	2 x tauchen	Raumtemperatur
Ethanol 96%	2 x tauchen	Raumtemperatur
Rotihistol (Roth)	10 Minuten	Raumtemperatur
Rotihistol (Roth)	10 Minuten	Raumtemperatur

Eindeckeln der Schnitte mit Roti®-Histokitt (Roth, Karlsruhe).

#### 8.5 Tabellen A1 - A8

21 Tabelle A-1: Signalement, Anamnesedaten, klinische und spezielle gynäkologische Untersuchung von 111 Hündinnen mit Ovarialzysten bei der Eingangsuntersuchung.

Hündin ftd Nr.	Rasse <sup>1</sup>	Alter <sup>2</sup>	Allgemeinbefinden <sup>3</sup>	Bisherige Läufigkeiten <sup>4</sup>	Läufigkeitsunterdrückung	Anzahl bisherige Geburten	Nidationsverhütung	Verlängerte Läufigkeit	Vulva ödematisiert	Blutiger/eitriger Vaginaausfluss	Exfoliative Vaginalzytologie <sup>7</sup>	Pyometra	Haarleidveränderungen	Vaginitis	Sonstige Erkrankung	Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums	Dektion von Ovarialzysten per Ultrasonographie
1	Bob	11	G	U	N <sup>5</sup>	0	N	J <sup>6</sup>	J	J	Ö	N	N	N	N	N	J
2	IS	11	U	R	N	0	N	N	N	J	Ö	J	N	N	N	J	N
3	Kuv	6	U	U	N	0	N	J	J	J	Ö	N	N	N	Hypot	J	J
4	Shel	12	U	R	J	0	N	J	J	N	Ö	J	N	N	N	N	N
5	DSH	12	U	R	N	0	N	N	J	J	Ö	J	N	N	N	N	J
6	Lab-M	1	G	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	J	J	J	Metö	N	N	N	N	N	J
7	Aird-T	7	U	R	N	2	N	N	N	N	-	N	J	N	Mt	N	J
8	Land	12	G	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	N	-	J	-	J	N	N	N	N	n. u. <sup>9</sup>
9	DSH-M	3	U	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	-	N	Metö	J	N	N	N	J	n. u.





52	Dh-Ft	6	U	R	N	1	N	J	N	J	Metö	N	N	N	N	N	N	N	J
53	DSH	7	U	U	k. A.	2	k. A.	N	J	J	Ö	N	N	VZw	N	N	N	N	J
54	Lab	3	U	R	N	0	N	J	J	J	Metö	N	N	N	N	N	N	N	J
55	Lab	11	G	U	J	0	N	N	N	J	Ö	J	N	N	N	N	N	N	N
56	Hus-M	10	G	R	N	0	N	N	N	J	Ö	J	N	N	N	N	N	N	N
57	M-gr	11	G	U	N	0	N	N	J	J	Ö	J	N	N	N	N	N	N	J
58	RR	5	U	R	N	1	N	J	J	J	Ö	N	N	N	N	N	N	N	J
59	IsSp	16	G	U	J	0	N	N	J	J	Ö	J	N	Mt	N	N	N	N	J
60	ZwS	4	U	R	J	1	N	J	N	N	Ö	N	N	N	N	N	N	N	J
61	Hus-M	16	U	R	N	1	N	N	N	J	Metö	J	N	Mt, Milzt	N	N	N	N	J
62	Lab	8	G	U	J	1	N	N	N	J	Metö	J	N	N	N	N	N	N	J
63	Mas	4	G	R	N	0	N	N	J	J	Metö	J	N	N	N	N	N	N	N
64	Land	11	U	U	N	0	N	J	J	N	Ö	N	J	N	N	N	N	N	J
65	M kl	6	U	R	k. A.	k. A.	k. A.	J	J	J	Ö	J	N	L s grav	N	N	N	N	N
66	Leo	3	U	U	N	0	N	J	J	J	Ö	N	N	Nein	N	N	N	N	J
67	M-mi	14	G	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	N	J	J	Metö	J	N	Nein	N	N	N	N	N
68	AM	3	U	R	N	0	N	J	J	N	Ö	N	N	Nein	N	N	N	N	J
69	Malt	14	U	R	N	0	N	J	J	J	Ö	J	N	Milzt, Cush	N	N	N	N	J
70	Mas	5	G	U	N	0	N	N	J	J	Metö	N	N	Dyst	N	N	N	N	N
71	Ct	13	U	k. A.	k. A.	6	k. A.	J	J	J	Ö	N	N	N	N	N	N	N	J
72	Lab-M	7	U	U	N	0	N	J	J	J	Metö	J	N	N	N	N	N	N	N



94	YT	1	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	k. A.	k. A.
95	M-gr	12	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	k. A.	k. A.
96	WHWT	6	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	k. A.	k. A.
97	DSH	1	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	k. A.	k. A.
98	DSH	8	G	R	N	0	N	N	N	N	N	N	J	J	-	J	N	N	N	J	N
99	Hus	6	G	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	J	Metö	J	N	N	N	N	N
100	M-kl	10	G	k. A.	N	0	N	N	N	N	N	N	-	J	-	J	N	N	N	N	N
101	Pek	14	U	U	J	0	N	N	N	N	N	N	N	N	Proö	N	N	N	Vagt	J	J
102	DSH	5	U	k. A.	k. A	-	-	Ö	N	-	-	Vagt	N	J							
103	M-gr	12	G	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	J	-	-	-	J	N
104	M-gr	14	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	k. A.	k. A.
105	IS	2	U	U	k. A	-	-	-	N	-	-	-	k. A.	k. A.							
106	YT	17	U	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	J	-	-	Proö	N	-	-	-	N	N
107	BSH	12	U	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	N	N
108	WHWT	5	U	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	Proö	N	-	-	-	N	k. A.
109	DSH	12	U	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	Proö	J	-	-	-	N	N
110	DSH	10	G	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	k. A	-	-	-	N	-	-	-	N	k. A.
111	CKCS	12	G	R	J	0	N	N	N	N	N	N	J	N	Metö	J	N	N	N	N	N

<sup>1</sup> Rasseschlüssel: Bob = Bobtail, IS = Irish Setter, Kuv = Kuvasz, Shel = Sheltie, DSH = Deutscher Schäferhund, Lab – M = Labrador – Mischling, Aird – T = Airedale – Terrier, Land = Landseer, DSH – M = Deutscher – Schäferhund – Mischling, Malt = Malteser, Rott = Rottweiler, BdB = Braque de Bourgogne, GR = Golden Retriever, WHWT = West Highland White Terrier, M – gr = Mischling groß, Hova = Hovawart, Chi = Chihuahua, Poin – M = Pointer – Mischling, BdF = Bouvier des Flandres, RHD = Rauhaardackel, CS = Cocker Spaniel, AM = Alaskan Malamute, AS = Australien Shepherd, BC = Border Collie, BSH = Berner Sennenhund, DSth = Deutsch Stichelhaar, Lab – M = Labrador – Mischling, KIMüns = Kleiner Münsterländer, ESH = Entlebucher Sennenhund, DKh = Deutsch Kurzhaar, DDh = Deutsch Drahthaar, Rott – M = Rottweiler – Mischling, GSH = Gebirgsschweißhund, Dh-Ft = Drahthaar – Foxterrier, Hus – M = Husky – Mischling, RR = Rhodesian Ridgeback, IsSp = Isländischer Spitz. ZwS = Zwergschnauzer, Mas = Mastino Napoletano, M – kl = Mischling – klein, Leo = Leonberger, M – mi = Mischling mittel, Ct = Cairnterrier, LR = Labrador – Retriever, ScT = Scottish Terrier, S-M = Schnauzer – Mischling, Bullim = Bullmastiff, YT = Yorkshire Terrier, Hus = Husky, Pek = Pekinese, CKCS = Cavalier King Charles Spaniel

<sup>2</sup> in Jahren

<sup>3</sup> G = gestört, U = ungestört

<sup>4</sup> U = unregelmäßig, R = regelmäßig

<sup>5</sup> N = nein

<sup>6</sup> J = ja

<sup>7</sup> Ö = östrisch, Proö = proöstrisch, Metö = metöstrisch

<sup>8</sup> Hypot = Hypothyreose, Mt = Mammatumor, VZw = verkürztes Zwischenläufigkeitsintervall, UVaD = Umfangsvermehrung am Darm, Uterustumor, Lsgr = *Lactatio sine graviditate*, Vagt = Vaginaltumor, Milzt = Milztumor, Cush = Morbus Cushing, Dyst = Dystokie, Flohall = Flohallergie, Ovar = Ovariumtumor

<sup>9</sup> n. u. = nicht untersucht

Tabelle A-2: Anzahl, Durchmesser und Lokalisation der Ovarialzysten.

Hündin lfd Nr.	n Zysten			Lokalisation der Zysten (Gruppe <sup>13</sup> )
	Klein <sup>10</sup>	Mittel <sup>11</sup>	Groß <sup>12</sup>	
1	20	15	0	1
2	20	0	9	1
3	11	0	1	1
4	11	2	0	1
5	7	2	0	1
6	15	0	0	1
7	1	0	1	3
8	0	1	2	1
9	1	1	0	3
10	4	2	0	1
11	11	3	2	1
12	3	2	0	1
13	1	1	0	2
14	8	0	0	1
15	9	0	0	1
16	6	0	0	1
17	4	2	0	1
18	5	1	0	1
19	0	2	0	2
20	4	1	0	1
21	9	0	0	1
22	9	0	0	1
23	0	2	0	2
24	5	7	0	10
25	0	0	1	5
26	5	0	0	1
27	4	0	0	3

Hündin lfd. Nr.	n Zysten			Lokalisation der Zysten (Gruppe)
	Klein	Mittel	Groß	
28	0	0	1	5
29	0	0	1	5
30	0	0	2	2
31	3	0	0	4
32	7	0	0	1
33	9	0	0	1
34	7	0	0	1
35	8	0	0	1
36	3	0	0	4
37	0	1	0	5
38	6	0	0	1
39	-	-	-	-
40	9	0	0	1
41	7	0	0	1
42	1	1	0	2
43	4	1	0	3
44	0	0	2	2
45	-	-	-	-
46	0	1	0	5
47	11	0	0	1
48	2	0	0	4
49	-	-	-	-
50	1	0	0	5
51	9	0	0	4
52	1	0	0	5
53	4	1	0	3
54	1	0	0	5
55	8	0	0	1
56	0	11	0	1
57	18	0	0	1
58	5	2	0	1

Hündin lfd. Nr.	n Zysten			Lokalisation der Zysten (Gruppe)
	Klein	Mittel	Groß	
59	3	0	1	4
60	1	0	0	5
61	-	-	-	4
62	-	-	-	5
63	-	-	-	1
64	1	0	0	5
65	-	-	-	-
66	0	1	0	5
67	6	1	1	1
68	0	0	1	5
69	2	0	0	2
70	6	2	0	1
71	4	1	0	1
72	1	0	0	5
73	4	0	0	4
74	0	1	0	5
75	1	0	0	5
76	11	0	0	1
77	3	1	0	4
78	1	0	0	5
79	0	8	0	1
80	-	-	-	1
81	-	-	-	5
82	4	1	0	1
83	-	-	-	1
84	1	1	1	3
85	-	-	-	4
86	1	1	0	2
87	5	4	0	1
88	7	0	1	1
89	-	-	-	1

Hündin lfd. Nr.	n Zysten			Lokalisation der Zysten (Gruppe)
	Klein	Mittel	Groß	
90	3	1	1	3
91	-	-	-	5
92	-	-	-	-
93	-	-	-	1
94	-	-	-	-
95	-	-	-	-
96	-	-	-	-
97	-	-	-	-
98	-	-	-	1
99	-	-	-	-
100	-	-	-	1
101	-	-	-	1
102	-	-	-	5
103	-	-	-	1
104	-	-	-	-
105	-	-	-	-
106	-	-	-	-
107	-	-	-	1
108	-	-	-	-
109	-	-	-	1
110	-	-	-	1
111	5	1	0	1

<sup>10</sup> Durchmesser < 0,8 cm, <sup>11</sup> Durchmesser 0,8 bis 1,5 cm, <sup>12</sup> Durchmesser > 1,5 cm

<sup>13</sup> Gruppe 1: Multiple Zysten auf beiden Ovarien, Gruppe 2: Solitäre Zysten auf beiden Ovarien, Gruppe 3: Multiple Zysten auf einem Ovar und solitäre Zysten auf kontralateralem Ovar, Gruppe 4: Nur multiple Zysten auf einem Ovar, Gruppe 5: Nur solitäre Zysten auf einem Ovar

Tabelle A-3: Konzentrationen von Östradiol-17 $\beta$  (Blutplasma) von Hündinnen mit Ovarialzysten über Basalwert (15 pg/ml). Der Progesteronwert (Blutplasma) betrug jeweils kleiner/gleich Basalwert (1,5 ng/ml). Individuelle Werte und geometrischer Mittelwert mit Streufaktor.

Hündin Ifd. Nr.	Östradiol-17 $\beta$	
	pg/ml	pmol/l
1	50,80	168,40
2	41,20	151,20
3	21,60	79,30
4	36,96	135,65
5	17,36	63,71
6	68,00	249,60
7	27,20	99,80
8	39,00	143,10
Geometrischer Mittelwert ± Streufaktor	34,68 ± 1,57	125,67 ± 1,55

Tabelle A-4: Werte der Progesteronkonzentration (Blutplasma) über dem Basalwert (1,5 ng/ml) bei Hündinnen mit Ovarialzysten. Östradiol-17 $\beta$  war zeitgleich kleiner/gleich dem Basalniveau (15 pg/ml). Individuelle Werte und geometrischer Mittelwert mit Streufaktor.

Hündin Ifd. Nr.	Progesteron	
	ng/ml	nmol/l
1	2,24	7,11
2	2,50	8,00
3	1,83	5,81
4	58,9	187,30
5	16,90	53,72
6	7,02	22,31
7	21,60	68,50
8	5,72	18,18
9	8,08	25,69
10	25,29	80,40
11	16,16	51,38
12	11,59	36,85
13	20,79	66,10
14	12,10	38,30
15	7,10	22,70
16	7,20	22,90
17	13,00	41,40

Hündin Ifd. Nr.	Progesteron	
	ng/ml	nmol/l
18	25,30	80,30
19	5,20	16,50
20	40,10	127,50
21	18,90	60,13
22	11,70	37,10
23	5,70	18,13
24	27,90	88,71
25	3,60	11,50
26	18,68	59,38
27	3,90	12,40
28	6,48	20,60
29	33,30	105,30
Geometrischer Mittelwert $\pm$ Streufaktor	10,63 $\pm$ 2,45	33,81 $\pm$ 2,44

Tabelle A-5: Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen (Blutplasma) bei Hündinnen mit Ovarialzysten. Beide Hormone lagen zeitgleich über Basalwert (15 pg/ml und 1,5 ng/ml) vor. Individuelle Werte und geometrischer Mittelwert mit Streufaktor.

Hündin Ifd. Nr.	Östradiol-17 $\beta$		Progesteron	
	pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
1	20,40	74,90	2,30	7,31
2	128,00	470,00	62,80	199,80
3	21,20	77,81	51,62	164,23
4	19,60	71,90	7,30	23,20
5	32,00	117,40	9,50	30,30
6	43,00	157,80	63,40	201,70
7	28,00	102,80	6,30	19,90
8	20,00	73,40	17,73	56,36
9	17,00	62,40	2,30	7,30
10	17,00	62,40	32,40	103,00
11	23,00	84,40	40,10	127,30
12	17,00	62,40	9,00	28,50
13	21,00	77,10	3,20	10,30
14	16,40	60,20	29,03	92,29
15	22,00	80,70	16,30	51,70
16	68,50	251,40	2,00	6,50
17	15,60	57,30	7,95	25,27
18	19,50	71,60	48,06	152,90
Geometrischer Mittelwert	25,03	91,89	13,01	41,41
± Streufaktor	± 1,74	± 1,74	± 3,31	± 3,30

Tabelle A-6: Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentrationen (Blutplasma) bei Hündinnen mit Ovarialzysten. Beide Hormone lagen zeitgleich unter bzw. als Basalwert vor (15 pg/ml und 1,5 ng/ml). Individuelle Werte und geometrischer Mittelwert mit Streufaktor.

Hündin Ifd. Nr.	Östradiol-17 $\beta$		Progesteron	
	pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
1	2,00	7,34	0,56	1,78
2	2,80	10,30	0,10	0,31
3	4,00	14,69	0,19	0,60
4	4,00	14,69	0,83	2,64
5	8,00	29,40	0,10	0,32
6	9,50	34,90	0,40	1,40
7	9,60	35,20	0,38	1,22
8	10,40	38,17	0,75	2,38
9	10,80	39,60	0,42	1,35
10	11,20	41,13	0,38	1,21
11	12,40	45,53	0,89	2,83
12	12,50	45,90	1,40	4,30
13	13,00	47,70	0,40	1,20
14	13,20	48,40	0,10	0,32
Geometrischer Mittelwert ± Streufaktor	7,61 ± 1,88	27,94 ± 1,88	0,37 ± 2,35	1,15 ± 2,32

Tabelle A-7: Hormonkonzentrationen der einzeln punktierten Ovarialzysten (Zystenflüssigkeit) von 32 Hündinnen als individuelle Werte und geometrischer Mittelwert mit Streufaktor (n = 82).

Hündin lfd. Nr.	Zyste lfd. Nr.	Östradiol-17 $\beta$		Progesteron	
		pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
1	1	27.000	99.090	3.473	11.040
	2	6.300	23.121	4.571	14.530
	3	41.600	152.672	4.360	13.860
	4	27.200	99.824	2.460	7.820
	5	10.200	37.434	6.999	22.250
	6	2.240	8.224	3.397	10.800
	7	12	46	4	11
	8	1.440	5.285	2.554	8.120
	9	6.350	23.305	3.690	11.730
	10	4.200	15.414	5.159	16.400
	11	19.600	71.932	2.806	8.920
	12	8.750	32.113	935	2.972
	13	13	46	8	25
	14	520	1.908	5.159	16.400
	15	36.800	135.056	1.925	6.120
2	1	5.800	21.286	6.839	21.740
	2	570	2.092	6.725	21.380
	3	7.000	25.690	8.622	27.410
	4	16.300	59.821	7.307	23.230
	5	49.200	180.564	5.606	17.820
	6	1.770	6.496	5.253	16.700
	7	46.800	171.756	4.306	13.690
	8	14.900	54.683	6.389	20.310
	9	107.600	394.892	6.732	21.400
3	1	12.480	45.802	4.687	14.900
	2	8.810	32.333	7.115	22.620
4	1	15.200	55.784	2.869	9.120
	2	34.400	126.248	28	89
5	1	242.000	888.140	7.480	23.780
	2	14.800	54.316	8.418	26.760

Hündin lfd. Nr.	Zyste lfd. Nr.	Östradiol-17 $\beta$		Progesteron	
		pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
6	1	16	59	0,1	0,3
	2	2	7	0,1	0,3
	3	-	-	0,1	0,3
7	1	31	114	33	103
8	1	-	-	6	20
	2	-	-	5	14
9	1	109	400	12	39
	2	114	418	4	13
	3	-	-	2	7
	4	4	16	1	3
	5	7	26	1	3
10	1	2	7	0,1	0,3
11	1	-	-	418	1.329
	2	-	-	7.990	25.400
12	1	592	2.173	5.540	17.610
13	1	69	253	7.251	23.050
	2	3.090	11.340	4.970	15.800
14	1	1.040	3.817	5.668	18.020
15	1	1.100	4.037	0,9	3
	2	568.000	2.084.560	78	248
16	1	4	15	1	3
	2	8	29	5	17
	3	15	55	8	24
	4	7	26	7	22
	5	7	26	5	16
	6	7	26	5	15
17	1	880	3.230	4	12
	2	668	2.452	0,3	1
18	1	4	15	0,4	1
	2	5	18	0,3	1
19	1	650	2.386	7	21
	2	89	327	2	7
20	1	112.000	411.040	511	1.624
21	1	7	24	14	45

Hündin lfd. Nr.	Zyste lfd. Nr.	Östradiol-17 $\beta$		Progesteron	
		pg/ml	pmol/l	ng/ml	nmol/l
22	1	3	10	0,5	2
	2	6	21	0,3	1
	3	10	37	1	4
	4	11	40	5	15
	5	8	31	3	10
	6	5	19	1	4
	7	6	21	2	7
	8	13	47	3	9
23	1	120	440	0,1	0,5
24	1	706	2.591	20.138	64.019
25	1	8	29	2	7
26	1	43	157	225	715
27	1	60	219	229	728
28	1	2	7	10	31
29	1	2	7	0,1	0,3
30	1	3	10	4.907	15.599
31	1	76	278	43	137
32	1	1.408	5.167	5	17
Geometrischer Mittelwert $\pm$ Streufaktor		311,29 $\pm$ 38,10	1.137,34 $\pm$ 38,33	66,59 $\pm$ 56,41	213,27 $\pm$ 55,86

Tabelle A-8: Vergleich der Östradiol-17 $\beta$ - und Progesteronkonzentration im Blutplasma mit den gemittelten Hormonwerten in der Zystenflüssigkeit bei 30 Hündinnen mit Ovarialzysten.

Hündin Ifd. Nr.	Blutplasma		Zystenflüssigkeit		Blutplasma		Zystenflüssigkeit	
	Progesteron				Östradiol-17 $\beta$			
	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	pg/ml	pmol/l	pg/ml	pmol/l
1	7	23	3.167	10.067	20	72	12.815	47.031
2	10	30	6.420	20.409	32	117	27.771	101.920
3	63	202	5.901	18.760	43	158	10.645	39.067
4	1	2	1.448	4.604	68	250	24.800	91.016
5	6	20	7.949	25.270	28	103	128.400	471.228
6	2	7	0,1	0,4	17	62	9	33
7	12	38	33	103	13	48	31	114
8	7	23	5	17	3	15	59	215
9	0,4	1	0,1	0,3	10	35	2	7
10	32	102	7.990	25.400	13	48	592	2.173
11	13	41	5.540	17.610	23	84	1.580	5.797
12	40	127	6.110	19.425	9	31	1.040	3.817
13	25	80	5.668	18.020	39	143	284.550	1.044.299
14	0,5	2	39	125	15	55	8	29
15	5	17	5	16	13	46	774	2.841
16	1	4	2	6	13	46	5	17
17	6	18	0,4	1	51	186	112.000	411.048
18	1	2	511	1.624	7	26	7	24
19	17	59	14	45	6	21	8	28
20	2	7	2	6	9	32	120	440
21	2	9	0,1	0,5	12	44	706	2.591
22	59	187	20.138	64.019	2	7	8	29
23	1	2	2	7	20	75	43	157
24	2	7	225	715	9	34	60	219
25	17	54	229	728	14	53	2	7
26	7	22	10	31	22	79	2	7
27	0,2	0,3	0,1	0,3	6	21	3	10
28	22	69	4.907	15.599	4	14	76	278
29	6	18	43	137	3	10	1.408	5.167
30	0,1	0,3	5	17	-	-	-	-

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die ich wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen habe und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Yvonne Knauf

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. A. Wehrend für die Überlassung dieses interessanten und praxisnahen Themas, für seine Unterstützung und Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit.

Vielen Dank an Dr. K. Failing und A. Schaubmar von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung für die unverzichtbare zeitnahe und freundliche Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der gewonnenen Daten.

Mein herzlicher Dank gilt den Damen des klinischen Labors der KGGGA: J. Blad-Stahl, F. Sechser und S. Heerdt für die Hilfe beim Einlegen, Schneiden und Färben der Präparate, aber auch für die auflockernden Gespräche. Ebenso bedanke ich mich bei W. Damm und S. Feller vom endokrinologischen Labor der KGGGA für die Hormonanalysen. Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der KGGGA danke ich für die Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit, v. a. Dr. G. Schützenhofer, Dr. S. Goericke-Pesch, J. Schade, J. Böhm und A. Becher.

Dr. K. Köhler vom Institut der Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen sei für die Unterstützung bei der lichtmikroskopischen Auswertung der Proben und der Durchführung der Immunhistologie gedankt.

Ich danke Dr. K. Mätz-Rensing und ganz besonders Dr. M. Zöller vom Deutschen Primatenzentrum in Göttingen für Ihren Einsatz beim Erstellen der histo-/immunhistologischen Bilder.

Ein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Dr. h. c. mult. H. Bostedt und Dr. C. Jung.

Meinem Mann Sascha danke ich von ganzem Herzen für seine unersetzbare und unerschütterliche Hilfe, Geduld und Unterstützung zur Erstellung dieser Arbeit.

Und schließlich danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutti, für die Pakete voller Nervennahrung und die kraftspendenden Worte.



*édition scientifique*

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5880-7



9 783835 195880 7