

# Uterusbiopsien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute

H. A. Schoon<sup>1</sup>, Doris Schoon<sup>1</sup> und E. Klug<sup>2</sup>

## Einleitung

Die Fertilität einer Stute, d. h. die Fähigkeit zur Konzeption und Aufrechterhaltung der Gravidität bis zur Geburt eines lebenden Fohlens, wird von zahlreichen uterinen und extrauterinen Faktoren beeinflusst. Es ist in diesem Zusammenhang erstaunlich, daß eine offensichtlich direkte Beziehung zwischen dem histologischen Untersuchungsbefund einer einzelnen Uterusbiopsieprobe und der Abfohlrate besteht (Kenney, 1978; Shideler et al., 1982; Kenney u. Doig, 1986). Obwohl das biotisch gewonnene Gewebematerial lediglich ca. 0,1% des Endometriums ausmacht, gelten die erhobenen Befunde als repräsentativ (Bergman u. Kenney, 1975; Waechli u. Winder, 1989). Die Indikationen für eine Uterusbiopsie sind vielfältig: im Rahmen von Zuchtauglichkeitsuntersuchungen, bei wiederholtem Umrossen während der Decksaison, klinisch manifesten Endometritiden, güsten Patientinnen oder Stuten mit embryonalem Frühtod. Darüber hinaus dienen sie als prognostische Hilfe vor und nach chirurgischen Eingriffen im Genitale sowie zur Überprüfung konservativer Behandlungsmaßnahmen. Die Uterusbiopsie gilt als einfache und sichere Methode (Kenney u. Doig, 1986), Komplikationen sind bis auf eine geringfügige Verschiebung des Zyklusverlaufes (Hurtgen u. Whitmore, 1978; Brunckhorst et al., 1991) nicht zu erwarten.

Insbesondere aus der Möglichkeit, mit Hilfe der Uterusbiopsie klinisch inapparente endometriale Alterationen (Abb. 1) diagnostisch zu erfassen und hinsichtlich der Prognose quoad restitutionem zu bewerten, resultiert der hohe Stellenwert dieses Verfahrens. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß eine epikritische Befundinterpretation nur im Kontext detaillierter klinischer und anamnestischer Untersuchungsergebnisse erfolgen kann.

## Entnahme und Präparation des Gewebematerials

Die Entnahme des Gewebematerials, nicht kleiner als 10 × 3 × 3 mm, erfolgt nach den Empfehlungen von Kenney

## Zusammenfassung

Bei Vorliegen von Fertilitätsstörungen der Stute kommt der histopathologischen Untersuchung von Uterusbiopsieproben eine erhebliche diagnostische und prognostische Bedeutung zu. Eine detaillierte Befundinterpretation kann nur in Verbindung mit klinisch-anamnestischen Untersuchungsergebnissen erfolgen, liefert dann jedoch wertvolle Hinweise hinsichtlich der Präzisierung einer endometrial bzw. extraendometrial bedingten Infertilität. Die graduelle und lokale Ausprägung pathomorphologischer Veränderungen, insbesondere entzündlicher (Endometritis) und nicht entzündlicher (Endometrose) Prozesse, allein sowie Befundkombinationen ermöglichen eine Kategorisierung unter prognostischen Gesichtspunkten hinsichtlich der zu erwartenden Abfohlrate.

## Endometrial biopsies as an ancillary aid in diagnosis and prognosis of subfertility in the mare

Endometrial biopsy is a useful aid in predicting fecundity in the mare. In conjunction with evaluation of the history, clinical examination, and appropriate diagnostic laboratory tests – cytology, swab culture, etc. – a detailed epicrisis can be composed. Based on determination of the endometrial stage of cycle as well as pathological changes, particularly inflammatory (endometritis) and non-inflammatory (endometrosis) processes, it is possible to precise the endometrial or extraendometrial cause of barrenness. The classification of the findings, considering degree, localization, and extension, in 4 categories (I, IIA, IIB, III, according to Kenney and Doig, 1986) is related to a foaling prognostication (expected foaling rate in %).

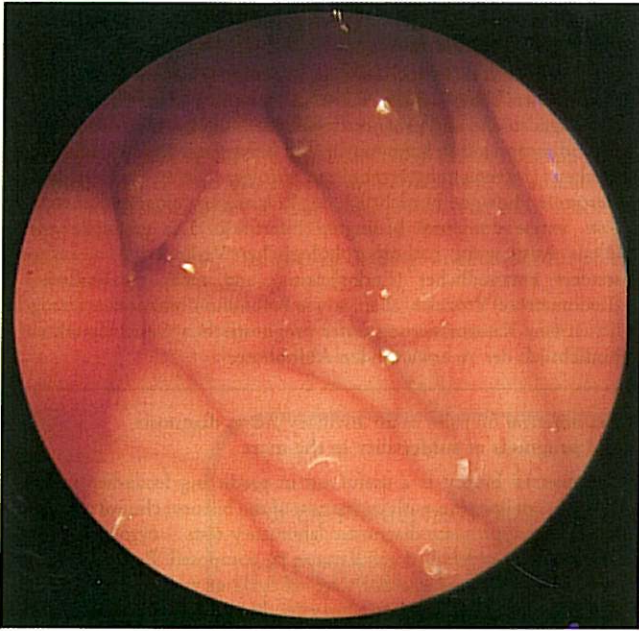
und Doig (1986), z. B. mit Hilfe des Biopsiegerätes nach Kevorgian (Fa. Hauptner, Solingen, Hannover). Die Probe wird unter Vermeidung von Quetschartefakten in Bouinscher Lösung fixiert (z. B. bruchssichere Einmal-Eppendorf-Reaktionsgefäße, Fa. Jürgens, Hannover). Das Fixierungsgemisch kann nach folgendem Rezept selbst oder in einer Apotheke hergestellt werden:

1. 1 Teil Formol (ca. 33–35%ig) mit
2. 3 Teilen Leitungswasser verdünnen,
3. Pikrinsäure\* im Überschuß zugeben, mehrfach schütteln, warten über Nacht;
4. zu 10 ml dieser haltbaren Stammlösung gibt man kurz vor Gebrauch 5 ml Eisessig

Zur Vermeidung fixationsbedingter Schrumpfungsfaktoren eignet sich die Bouinsche Lösung wesentlich besser als Formalin. Sie gewährleistet eine schonende, die zytologischen Merkmale erhaltende Fixierung des Endometriums unter standardisierten Bedingungen. Das Verhältnis Probe/Fixans sollte 1 : 10 nicht überschreiten. Bei längerfristiger Zwischenlagerung wird das Gewebe nach ca. 24 Stunden in 70%igen Alkohol verbracht, der auch als Transportmedium dient. Erfolgt die Versendung an ein Untersuchungsinstitut innerhalb von 24 bis maximal 48 Stunden, kann die Umfixierung in Alkohol entfallen. Für die weitere labortechnische Aufarbeitung ist es zweckmäßig, den Zeitpunkt der Probenentnahme und der Umfixierung mitzuteilen. Die Einbettung wird nach Standardverfahren in Paraplast vorgenommen, die Beurteilung anhand mehrerer 4 µm dicker Hämatoxylin-Eosin-(H.-E.-)gefärbter histologischer Präparate, in Zweifelsfällen ergänzt durch Spezial-

<sup>1</sup>Institut für Pathologie und <sup>2</sup>Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover

\* (Pikrinsäure (krist., reinst): Best.-Nr. (A) 621.0500, Fa. E. Merck, Darmstadt)

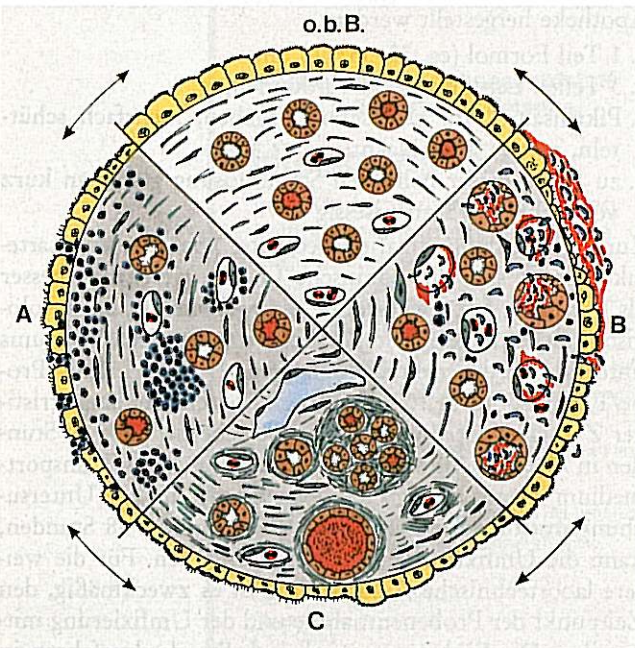


**Abb. 1:** Hysteroskopische Aufnahme eines Endometriumausschnittes einer Stute – östrische Schleimhaut, klinisch ohne besonderen Befund.

färbungen (z. B. Van-Gieson-Elastica-, Turnbull-Blau-, Giemsa-Färbung, PAS-Reaktion).

#### Auswertung und Interpretation

Die Befunderhebung umfaßt eine detaillierte Beurteilung der endometrialen Strukturelemente: luminales Epithel, Uterindrüsen und Stroma des Stratum compactum und

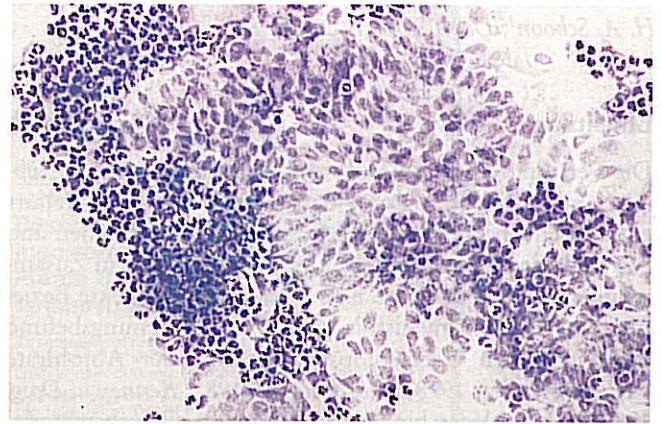


**Abb. 2:** Schematische Darstellung entzündlicher und nicht entzündlicher endometrialer Alterationen; alle Befundkombinationen sind möglich (Pfeile). o. b. B.: Endometrium ohne besonderen Befund; A: lymphohistiozytäre Infiltrate, innerhalb des luminalen Epithels, des Stratum compactum und spongiosum, diffus/follikular aggregiert, periglandulär/perivaskulär; B: eitrig-katarrhalische Endometritis; C: perivaskuläre/periglanduläre Fibrose mit glandulärer Dilatation und Nesterbildung, Lymphlakunen.

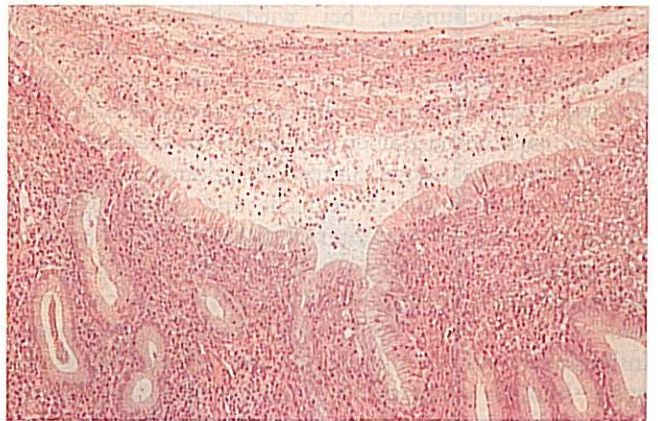
spongiosum. Die Diagnose als Grundlage einer vereinheitlichten Kategorisierung (siehe unten) berücksichtigt die Komponenten: endometrialer Zyklusstand, Grad und Ausdehnung entzündlicher Reaktionen und Fibrosen sowie das Auftreten von Lymphlakunen und Zysten (Abb. 2). Einbezogen werden darüber hinaus jahreszeitliche Variationen.

#### Saisonal bedingte Variationen

Ein physiologischer Anöstrus besteht im späten Herbst und im Winter. In dieser Zeit der ovariellen Inaktivität sind folgende Anzeichen einer endometrialen Atrophie erkennbar: das luminale und glanduläre Epithel erscheint

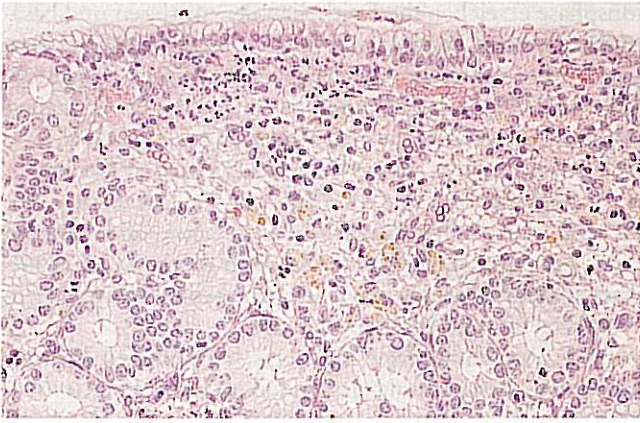


**Abb. 3:** Zytologisches Bild einer hochgradigen eitrig-katarrhalischen Endometritis: Zahlreiche abgeschilferte Epithelien mit massenhaft neutrophilen Granulozyten. Pappenheim-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.



**Abb. 4:** Hochgradige katarrhalische Endometritis mit intraluminalem Schleim und Zelldetritus, zahlreichen neutrophilen Granulozyten und lymphohistiozytären Zellelementen innerhalb des luminalen Epithels und des Stratum compactum. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 120 x.

einreihig und kuboidal bis flach mit kleinen basophilen Kernen. Einige der annähernd gestreckten, dicht gelagerten Uterindrüsen enthalten eingedicktes, stark PAS-positives Sekret. Das Stroma ist nicht ödematisiert, die Stromazellen besitzen eine spindelige Gestalt. Dieses Bild der physiologischen saisonalen Atrophie entspricht histologisch demjenigen, wie es bei ovariektomierten Stuten (Brunckhorst et al., 1991) sowie Tieren mit einer gonadalen Dysgenese infolge Chromosomenaberration vorkommt (Kenney, 1978). Ent-



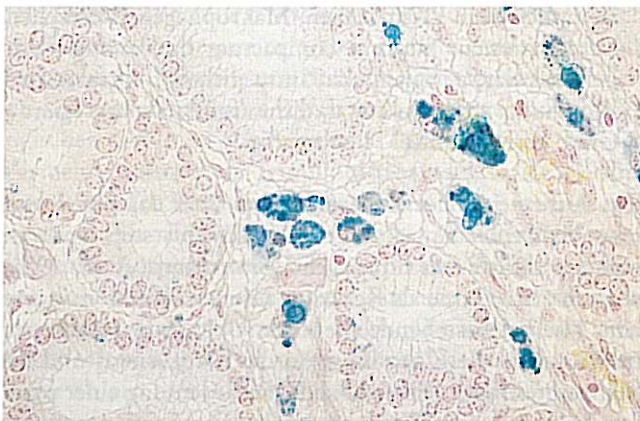
**Abb. 5:** Transiente, milde katarrhalische Endometritis 12 Stunden post inseminationem, gekennzeichnet durch eine saumartige Ansammlung neutrophiler Granulozyten unterhalb des luminalen Epithels. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

sprechende Befunde während der Decksaison sind Ausdruck einer persistierenden ovariellen Inaktivität.

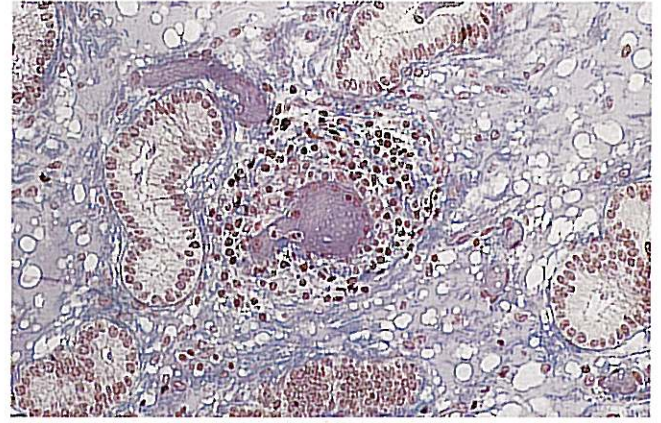
#### Endometrialer Zyklus

Bezogen auf die Kontinuität des physiologischen Zyklusverlaufes, unter Einbeziehung klinisch-gynäkologischer und hormonanalytischer Untersuchungsverfahren, besteht ein hoher Grad morphologisch-funktioneller Übereinstimmung mit den anhand einer Uterusbiopsieprobe zu erhebenden Befunden. Dies wird bestätigt durch einen Vergleich mit enzym- und immunhistochemischen Merkmalen des endometrialen Zyklus (Brunckhorst et al., 1991).

Präöstrus: Kennzeichnend für den drei Tage andauernden Präöstrus ist eine Proliferation aller endometrialer Strukturelemente. Die Drüsen strecken sich, Mukosa und Oberflächenepithel nehmen an Höhe zu, in Verbindung mit zahlreichen Mitosen im luminalen und oberflächlichen glandulären Epithel sowie den Stromazellen. Im Gegensatz zu Angaben in der Literatur (Kenney, 1978) werden neutrophile und auch eosinophile Granulozyten nicht nur intravaskulär, sondern auch innerhalb des Stromas des Stratum compactum sowie im luminalen Epithelverband nachgewiesen (Brunckhorst et al., 1991). Vereinzelt neutrophile Granulozyten im zytologischen Ausstrichpräparat wäh-

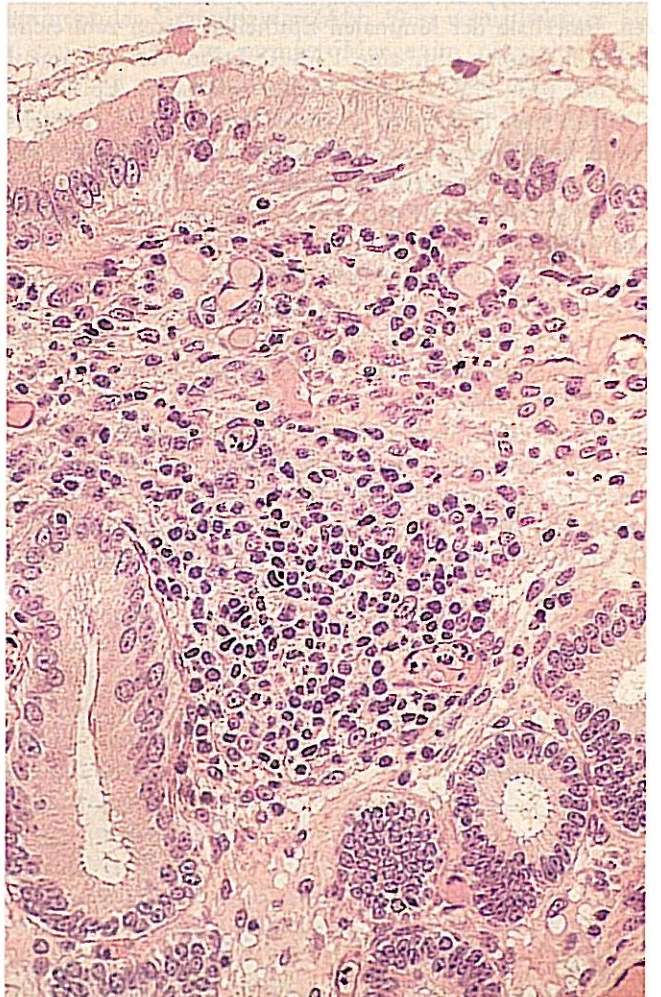


**Abb. 6:** Zahlreiche Siderozyten als Anzeichen von Blutabbau nach einer Geburt. Turnbull-Blau-Frbg., Gerätevergrößerung 480 x.

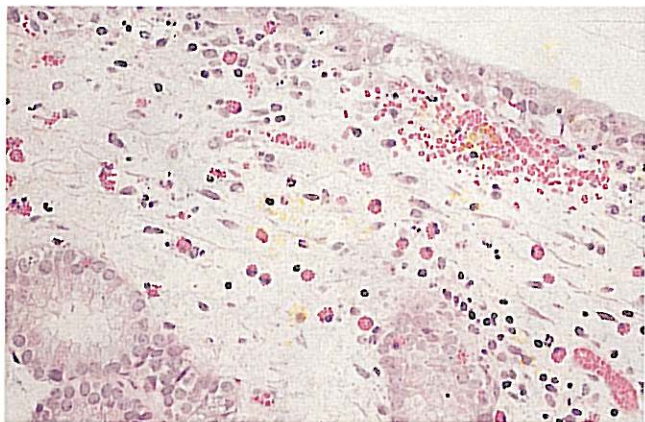


**Abb. 7:** Geringgradige fokale perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten. Mittelgradiges Stromaödem. Ladewig-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

rend dieser Zyklusphase sind demzufolge als physiologisch anzusehen. Darüber hinaus treten im Präöstrus nesterartige Aggregationen von Uterindrüsen auf, sie entstehen durch eine ungleichmäßige Ödematisierung des Gewebes und dürfen nicht mit den prognostisch relevanten fibrotischen Nestern (siehe unten) verwechselt werden.



**Abb. 8:** Zahlreiche follikulär aggregierte lymphohistiozytäre Zellelemente innerhalb des Stratum compactum. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

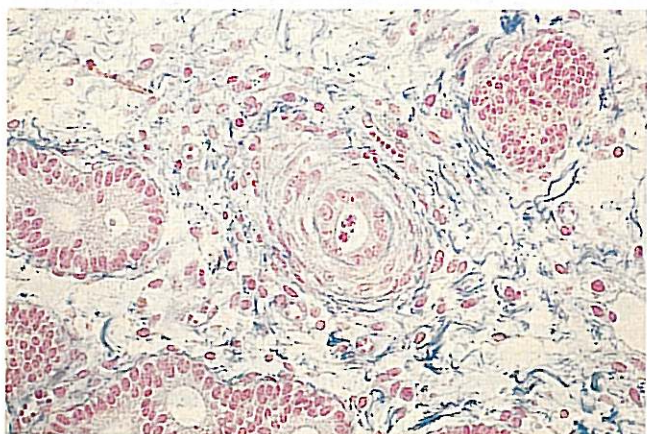


**Abb. 9:** Geringgradige Infiltration mit eosinophilen Granulozyten sowie einzelnen Lymphozyten im Stratum compactum. Luminale Epithel irregulär strukturiert und vakuolisiert. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

**Östrus:** Während des zwei bis drei Tage dauernden Östrus steigt die Mukosahöhe infolge zunehmender Ödematisierung weiter an, die Drüsen strecken sich. Die luminalen und oberflächlichen glandulären Epithelien erscheinen zylindrisch und pseudogeschichtet. Ihre großen, runden Kerne sind hypochromatisch, Mitosen häufig zu beobachten. Innerhalb der luminalen Epithelien treten zahlreiche basale Vakuolen auf, eine PAS-Reaktion verläuft apikal deutlich positiv. Die mäßig hochprismatischen Epithelien der mittleren und tiefen Uterindrüsen besitzen ebenfalls große, hypochromatische Kerne, Mitosen sind dagegen seltener. Die Kerne der Stromazellen erreichen eine Größe von bis zu 100  $\mu\text{m}$ . Einzelne freie Erythrozyten befinden sich im Stratum compactum.

**Postöstrus:** In dieser drei Tage währenden Übergangsperiode zwischen Östrus und Interöstrus ähneln die Befunde denen des Östrus, bzw. sind intensiver ausgeprägt: Die Höhe der Mukosa und der Extension der Drüsen erreichen ihren Höhepunkt.

**Interöstrus:** Charakteristisch für die ersten neun Tage dieser Phase sind Anzeichen der Sekretion, gefolgt von einer vier Tage dauernden Involution. Die Höhe der Mukosa sowie der oberflächlichen Epithelien nimmt kontinuierlich ab, die Dichte der Drüsen dagegen zu. In der frühen Sekre-



**Abb. 10:** Ausgeprägte periglanduläre Fibrose eines einzelnen Drüsenabschnittes. Azan-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

tionsphase erreichen die Epithelien der mittleren und basalen Drüsen ihre maximale Höhe, in Verbindung mit dem vermehrten Auftreten von Mitosen und einer ausgeprägt positiven PAS-Reaktion. Auch die Kerne der Stromazellen weisen zu dieser Zeit ihren größten Umfang auf. Während der Involution, d. h. vom 14. bis 17. Tag post ovulationem, ist die Mukosa, wie das Oberflächenepithel, flach, die Drüsen sind stark aufgeknaült, dicht gelagert und besitzen kleine basophile Kerne. In der Sekretions- und Involutionsphase treten im Stroma sowie intraepithelial Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen auf.

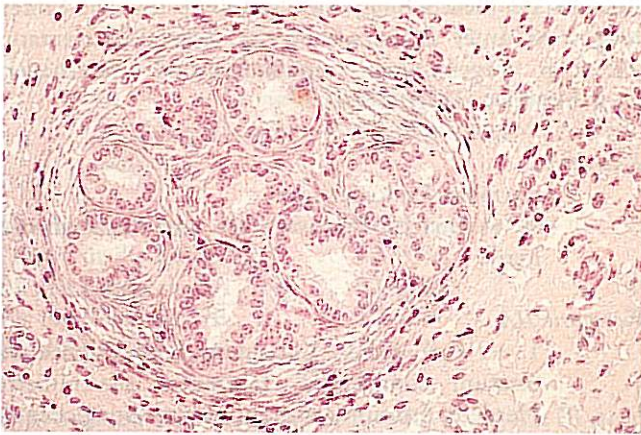
Unter Einbeziehung aller histologisch erfassbaren Parameter ist eine Bestimmung des endometrialen Funktionszustandes – frühe, mittlere und späte Phasen der Proliferation, Sekretion und Involution – möglich. Eine weitergehende Spezifizierung, d. h. eine Zuordnung zu bestimmten Tagen des Zyklus, kann durch eine aufwendigere, und damit für die Routinediagnostik weniger geeignete, morphometrische Auswertung mit einer Sicherheit von ca. 90% herbeigeführt werden (*Schoon*, unveröffentlichte Ergebnisse). Ob es sich hierbei jedoch um ein zyklussynchrones morphologisches Äquivalentbild handelt, ist anhand der Histopathologie allein nicht zu entscheiden, da dem Pathologen Verlaufsuntersuchungen in der Regel nicht zur Verfügung stehen. Er wird ausschließlich mit dem Status praesens einer einzigen Biopsie konfrontiert. Die hier erhobenen Befunde müssen und können nur im Kontext des Reproduktionsstatus sowie gynäkologischer Untersuchungsergebnisse (Ovarbefund etc.) verwertbar interpretiert werden. Liegen entsprechende Angaben vor, kann die (Verdachts-)Diagnose „hormonelle Dysregulation“ als Ursache der Fertilitätsstörung mit Hilfe einer Uterusbiopsie ausgeschlossen und bestätigt werden. Eine zusätzliche Möglichkeit bietet die immunhistochemische Östrogenrezeptorbestimmung im Endometrium (*Brunckhorst et al.*, 1991). Dieses Verfahren ist jedoch ausschließlich an nicht fixiertem, in flüssigem Stickstoff tiefgefrorenem Gewebematerial durchzuführen.

#### Entzündliche Veränderungen

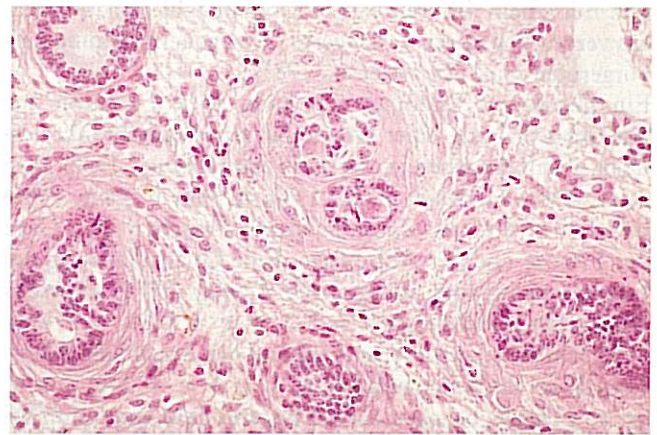
Entzündliche Alterationen lassen sich anhand folgender Parameter charakterisieren:

1. Zelltyp: neutrophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Mastzellen
2. Lokalisationen: Stratum compactum und spongiosum, perivaskulär, periglandulär, intraepithelial, intraluminal
3. Verteilung: uniform/fokal, diffus/follikulär aggregiert
4. Grad: gering-, mittel-, hochgradig

Das Auftreten freier Zellen, welches über das physiologische Maß einer im endometrialen Zyklus stets vorkommenden Infiltration hinausgeht (*Brunckhorst et al.*, 1991), wird in erster Linie als Reaktion auf eine Infektion angesehen. Hierbei bestehende fließende Übergänge erschweren im Einzelfall die Einordnung in die Kategorien I und IIA (siehe unten) und unterstreichen die Bedeutung einer präzisen histologischen Zyklusansprache. Der Schweregrad der Entzündung wird darüber hinaus nicht nur durch Ausdehnung und Größe der Infiltrate, von vereinzelt Herden



**Abb. 11:** Mehrere Drüsenabschnitte, die durch die Fibrosierung zu einem sogenannten Nest zusammengefaßt worden sind. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.



**Abb. 12:** Ausgeprägte destruiende periglanduläre Fibrose mit degeneriertem bis atrophischem Epithel. Im Stroma einzelne Lymphozyten. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

bis hin zum diffusen Erscheinungsbild, sondern auch anhand der Verteilung innerhalb des Endometriums – luminales Epithel, Stratum compactum und/oder Stratum spongiosum – geprägt. Keinem der Entzündungszelltypen können bestimmte Erreger/Erregergruppen zugeordnet werden (Kenney, 1978; Brunckhorst u. Schoon, 1990). Neben einer infektiösen Genese kommen allergisch-hyperergische Prozesse und physiologische puerperale Clearance-mechanismen (Gygax et al., 1979) ursächlich in Betracht.

Eine Dominanz neutrophiler Granulozyten ist als Anzeichen eines akuten, i. d. R. akuten, katarrhalischen Entzündungsgeschehens anzusehen. Die Endometritis kann meist bereits anhand klinischer Befunde sowie unter Zuhilfenahme der Zytologie (Abb. 3) diagnostiziert werden und korreliert häufig, jedoch nicht immer, mit dem mikrobiologischen Nachweis pathogener Keime (Brunckhorst u. Schoon, 1990). Die Prognose quoad restitutionem ist günstig bis vorsichtig, abhängig von Grad und Ausdehnung der Läsionen, der Dauer der Erkrankung und Art der Behandlung. Diese akuten eitrig-entzündlichen Prozesse sind jedoch in vielen Fällen, graduell variabel, mit chronischen nicht-entzündlichen Alterationen (Abb. 4) vergesellschaftet, welche ausschließlich mit Hilfe der Biopsie diagnostizierbar sind, letztendlich aber die Prognose bestimmen. Transient tritt eine milde akute katarrhalische Endometritis nach dem Decken (Rossdale u. Ricketts, 1980) auf, aber auch nach instrumenteller Besamung (Abb. 5). Die meist innerhalb des luminalen Epithels und Stratum compactum lokalisierten neutrophilen Granulozyten sind Ausdruck der physiologischen endometrialen Clearance der Stute.

Vermehrt auftretende lymphohistiozytäre Infiltrate sind Anzeichen i. d. R. subakuter bis chronischer Entzündungsprozesse, Plasmazellen werden darüber hinaus als Hinweis für eine Antigenpersistenz interpretiert. Makrophagen kommen vor allem reaktiv nach intrauteriner Medikation vor und sind als Siderozyten (Abb. 6) nach Geburt oder Abort regelmäßig bis zu einem Monat (in Ausnahmefällen länger als ein halbes Jahr; Kenney, 1978) nachweisbar. Die mononukleären Zellelemente kommen innerhalb des luminalen Epithelverbandes, im Stratum compactum und spongiosum, periglandulär und perivaskulär (Abb. 7) vor und

sind entweder diffus verteilt oder follikulär aggregiert (Abb. 8). Ihr Erscheinen gilt als partiell reversibel. Diese nicht-eitrig-entzündlichen Prozesse können weder klinisch noch zytologisch erfasst werden, die Prognose ist abhängig von Grad, Ausdehnung und Lokalisation der Infiltrationen. Über Vorkommen und Bedeutung von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten (Abb. 9) ist wenig bekannt. Sie treten transient in geringer Menge im physiologischen Zyklus auf und werden in größerer Anzahl bei Pilzinfektionen (Hurtgen u. Cummings, 1982) und allergisch-hyperergischen Reaktionen beobachtet. Eine unmittelbare Beziehung zwischen der Infiltration mit eosinophilen Granulozyten und dem Vorliegen einer Pneumovagina, wie sie von Slusher et al. (1984) hergeleitet wird, kann aufgrund eigener Erfahrungen nicht bestätigt werden.

#### *Endometriale Fibrose/Lymphlakunen/Zysten*

Im Gegensatz zu entzündlichen Alterationen werden Fibrosierungen des Endometriums als irreversibel angesehen. Betroffen sind einzelne Drüsen (Abb. 10), aber auch Drüsenkomplexe, die dadurch zu sogenannten Nestern (Abb. 11) zusammengefaßt werden. Führen diese Prozesse im Stratum compactum zu einer Obliteration der Drüsenausführungsgänge, zeigen distale Drüsenlumina Anzeichen eines erheblichen Sekretstaus bis hin zur zystischen Dilatation. Ob diese Vorgänge allein als Ursache der glandulären Zysten in Betracht kommen, wird derzeit von uns überprüft, da diese auch ohne Anzeichen einer Fibrose auftreten (Kenney u. Doig, 1986). Neben intraglandulärem Zeldetritus lassen sich, graduell variabel, degenerierte Epithelien sowie fließende Übergänge bis zur annähernd vollständigen Atrophie und Verödung der Drüsen (Abb. 12) nachweisen (destruierende Fibrose). In Verbindung mit periglandulären Fibrosen kommen gelegentlich perivaskuläre Fibroelastosen (Abb. 13) sowie Lymphangiektasien (Abb. 14) vor. In seltenen Fällen treten Lymphlakunen (Abb. 15) auf, die, in hochgradiger Ausprägung, aufgrund der sulzigen Konsistenz des Uterus bereits rektal palpierbar und sonographisch erfassbar sind. Die resultierende ungenügende Lymphdrainage dieser Gewebe bedingt eine ungünstige Prognose. Lymphlakunen können vergesellschaftet

sein mit einem diffusen pathologischen Schleimhautödem, das vermutlich durch verlängerte Östrogeneinwirkung hervorgerufen wird (Henry et al., 1981).

Ein fibrosiertes Endometrium kann seine Funktion zur Aufrechterhaltung einer Gravidität nur eingeschränkt ausüben. Nach Angaben in der Literatur (Kenney, 1978; Doig et al., 1981; Leishman et al., 1982; Kenney u. Doig, 1986) besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Fibrose und der Abfohrlate. Eine Quantifizierung des Fibrosierungsgrades erfolgt nach Kenney (1978) einerseits anhand der Schichtung (+ = 1-3, ++ = 4-10, +++ = >10 Schichten), andererseits anhand der Anzahl der Fibroseherde im Endometrium (+ = <2, ++ = 2-4, +++ = > 4 Herde, bezogen auf ein lineares Feld von 5 mm bei 4 untersuchten Gesichtsfeldern). Letzteres Kriterium erweist sich unserer Erfahrung nach jedoch nur unter Berücksichtigung des Ödematisierungsgrades als aussagekräftig.

Während diese Prozesse bisher unter dem Begriff der chronischen degenerativen Endometritis subsumiert wurden (Ricketts, 1975), sollen sie in Zukunft als Endometrose denen einer Endometritis gegenübergestellt und hiervon abgegrenzt werden (Kenney, 1992). Sie entsprechen jedoch weder formal- noch ätiopathogenetisch der Endometriose des Menschen (Dallenbach-Hellweg u. Poulsen, 1985).

### Kategorisierung

Im Jahre 1975 führte Ricketts erstmalig eine Klassifikation der komplexen histopathologischen Befunde bei güstigen Zuchtstuten durch. Basierend auf klinisch kontrollierten Erfahrungen wurde daraufhin von Kenney (1978) eine Kategorisierung vorgeschlagen, die eine prognostische Aussage hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer zu erwartenden Trächtigkeit bis zur Geburt eines Fohlens erlaubt. Dieses bzw. ein von Kenney u. Doig (1986) modifiziertes, detaillierteres System wurde von mehreren Untersuchern angewendet und hinsichtlich seiner Aussagekraft bestätigt (De la Concha-Bermejillo u. Kennedy, 1982; Gross u. Leblanc, 1984; Katila et al., 1986; Waelchli u. Winder, 1987; Brunckhorst u. Schoon, 1990). Es bildet die derzeit im internationalen Schrifttum allgemein anerkannte und verbindliche

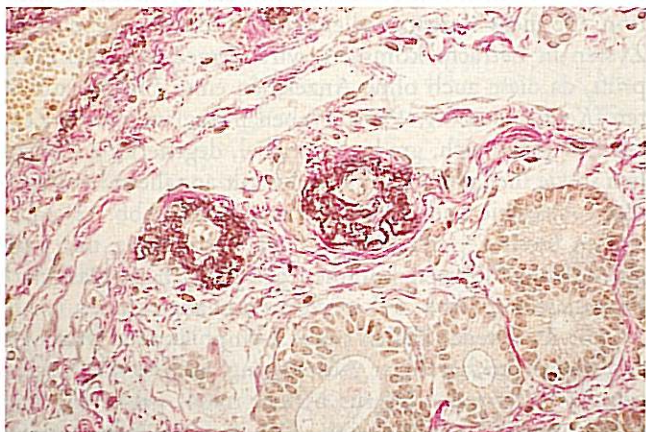


Abb. 13: Zwei Arteriolen mit perivaskulärer Fibroelastose. Van-Gieson-Elastica-Frbg., Gerätevergrößerung 300 x.

Basis bei der Beurteilung von Uterusbiopsien. Die Einteilung wird unter Einbeziehung des Reproduktionsstatus wie folgt vorgenommen (modifiziert und schematisiert nach Kenney u. Doig, 1986):

#### Kategorie I

- normales Endometrium;
- + vereinzelte Fibrosierungs- und Entzündungs-herde

#### Kategorie IIA

1. +/+ + diffuse Entzündungszellinfiltrate im Stratum compactum, zahlreiche disseminierte Herde in Stratum compactum und spongiosum oder
2. +/+ + disseminierte periglanduläre Fibrose und fibrotische Nester (1-3 Schichten, < 2 Herde/5 mm) oder
3. + Lymphlakunen oder
4. partielle Atrophie in der späten physiologischen Decksaison

treten zwei dieser Befunde kombiniert auf oder

ist die Stute bei Vorliegen eines dieser Befunde zudem seit mehr als 2 Jahren güst, erfolgt eine Einordnung in Kategorie IIB.

#### Kategorie IIB

1. ++ diffuse oder +++ fokale Entzündungszellinfiltrate oder
  2. ++ gleichmäßig verteilte periglanduläre Fibrose und fibrotische Nester (5-10 Schichten, 2-4 Herde/5 mm). oder
  3. ++ Lymphlakunen
- treten zwei dieser Befunde kombiniert auf, erfolgt eine Einordnung in Kategorie III

#### Kategorie III

1. +++ diffuse Entzündungszellinfiltrate

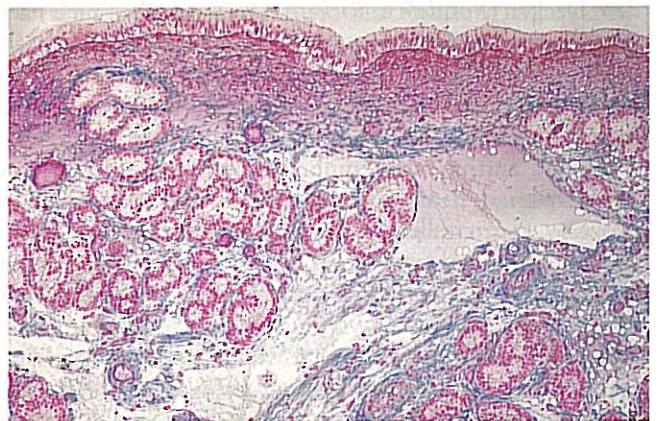


Abb. 14: Ausgedehnte Lymphangiektasien im Stratum spongiosum. Azan-Frbg., Gerätevergrößerung 120 x.

2. +++ gleichmäßig verteilte periglanduläre Fibrose und fibrotische Nester (> 10 Schichten, > 4 Herde/5 mm)
3. +++ Lymphlakunen (rektal palpierbar)
4. Atrophie während der physiologischen Deck-saison

Die zu erwartende Abfohlrate beträgt nach *Kenney* u. *Doig* (1986) für die Kategorie I 80–90%  
für die Kategorie IIA 50–80%  
für die Kategorie IIB 10–50%  
für die Kategorie III 10%

Dies bedeutet also nicht, daß Stuten der Kategorie III steril sein müssen, sondern gibt lediglich die geringe Wahrscheinlichkeit einer Konzeption bzw. Geburt eines Fohlens an. Darüber hinaus sind die entzündlichen Prozesse partiell reversibel, so daß durch gezielte Behandlungen günstigere Voraussetzungen für eine Trächtigkeit geschaffen werden können. Bei solchen Problemstuten wird eine instrumentelle Besamung als Zuchtpraxis minimaler Genitalkontamination empfohlen (*Kenney*, 1978), da eine verminderte Resistenz gegenüber bakteriellen Infektionen, z. B. mit beta-hämolisierenden Streptokokken, vorliegen könnte (*Katila et al.*, 1986). Der jeweilige Behandlungserfolg sollte in jedem Fall durch eine Zweitbiopsie überprüft werden, da ausschließlich auf dem Wege einer breit angelegten, kontrollierten klinisch-histopathologischen Erfahrung weitere Fortschritte in der Therapie endometrial bedingter Fertilitätsstörungen erwartet werden können.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der hohe Stellenwert der Uterusbiopsie, als methodische Ergänzung der gynäkologischen Untersuchung von Zuchtstuten, aus der Möglichkeit resultiert, auch klinisch inapparente endometriale Alterationen diagnostisch zu erfassen und epikritisch zu bewerten. Der histopathologische Status praesens des Endometriums ist in diesem Zusammenhang entweder als Symptom einer extrauterinen Grundkrankheit – im Falle einer hormonellen Dysregulation – anzusehen oder bildet unmittelbar die Ursache einer verminderten Konzeptions- oder Abfohlrate. Die problemorientierte Befundinterpretation erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen, insbesondere hinsichtlich der Erhebung und Dokumentation anamnestischer Angaben wie Zyklusstand, Reproduktionsstatus und Management, bisherige klinische, zytologische, bakteriologische und gegebenenfalls histologische Untersuchungsergebnisse. Zu diesem Zweck wird ein von uns entwickeltes, standardisiertes Befund- und Beurteilungsprotokoll derzeit erprobt. Da erfahrungsgemäß bei Problemstuten gleichzeitig eine zytologische, bakteriologische und histopathologische Untersuchung eingeleitet wird und dem Pathologen außer anamnestischen Angaben zum Reproduktionsstatus sowie einer klinischen Diagnose keine endgültigen Ergebnisse vorliegen, obliegt dem Kliniker die Erstellung einer definitiven Epikrisis. Die histopathologische Kategorisierung dient somit als Orientierungs- und Entscheidungshilfe innerhalb eines umfassenden klinischen Konzeptes.



**Abb. 15:** Hochgradig ödematisiertes Endometrium mit ausgedehnten Lymphlakunen. H.-E.-Frbg., Gerätevergrößerung 120x.

## Literatur

- Bergman, R. V., und Kenney, R. M.* (1975): Representativeness of an uterine biopsy in the mare. Proc. 21st. Ann. Meet. Am. Assoc. Eq. Pract. 21, 355–362.
- Brunckhorst, D., und Schoon, H.-A.* (1990): Stellenwert der histologischen Untersuchung von Uterusbiopsien bei der Diagnose von Fertilitätsstörungen der Stute. DVG-Fachgruppe Pferdekrankheiten; Kongreßbericht, Wiesbaden, 8.–9. 3. 1990, 181–189.
- Brunckhorst, D., Schoon, H.-A., Bader, H., und Sieme, H.* (1991): Morphologische, enzym- und immunhistochemische Charakteristika des endometrialen Zyklus bei der Stute. Fertilität 7, 44–51.
- Dallenbach-Hellweg, G., und Poulsen, H.* (1985): Atlas der Histopathologie des Endometriums. Springer Verlag, Berlin.
- De la Concha-Bermejillo, A., und Kennedy, P. C.* (1982): Prognostic value of endometrial biopsy in the mare: a retrospective analysis. JAVMA 181, 680–681.
- Doig, P. A., McKnight, J. D., und Miller, R. B.* (1981): The use of endometrial biopsy in the infertile mare. Can. Vet. J. 22, 72–76.
- Gross, T. L., und Leblanc, M. M.* (1984): Seasonal variation of histomorphologic features of equine endometrium. JAVMA 184, 1379–1382.
- Gygax, A. P., Ganjam, V. K., und Kenney, R. M.* (1979): Clinical, microbiological and histological changes associated with uterine involution in the mare. J. Reprod. Fert. (Suppl.) 27, 571–578.
- Henry, M., Vandeplassche, G., Coryn, M., Spincemaille, J., und Vandeplassche, M.* (1981): Excessive oedema of the genital tract in the mare. Zbl. Vet. Med. A 28, 390–409.

- Hurtgen, J. P., und Cummings, M. R. (1982): Diagnosis and treatment of fungal endometritis in mares. Proc. Ann. Meet. Soc. Theriogenology, 18-22.
- Hurtgen, J. P., und Whitmore, H. L. (1978): Effects of endometrial biopsy, uterine culture, and cervical dilatation on the equine estrous cycle. JAVMA 173, 97-100.
- Katila, T., Lock, T. F., Ely, R. W., und Smith, A. R. (1986): Morphologic evaluation of acute endometritis in mares with differing resistance to uterine infections. Acta vet. Scand. 27, 378-387.
- Kenney, R. M. (1978): Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. JAVMA 172, 241-262.
- Kenney, R. M. (1992): The aetiology, diagnosis and classification of chronic degenerative endometritis. J. P. Hughes Workshop on Equine Endometritis, Newmarket, U. K., 19.-20. 8. 1992, Equine vet. J., Zusammenfassung in Vorbereitung.
- Kenney, R. M., und Doig, P. A. (1986): Equine endometrial biopsy in D. A. Morrow (Hrg.): Current therapy in theriogenology 2, W. B. Saunders, Comp., S. 723-729.
- Leishman, D., Miller, R. B., und Doig, P. A. (1982): A quantitative study of the histological morphology of the endometrium of normal and barren mares. Can. J. comp. Med. 46, 17-20.
- Ricketts, S. W. (1975): Endometrial biopsy as a guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare. J. Reprod. Fert. (Suppl.) 23, 341-345.
- Rossdale, P. D., und Ricketts, S. W. (1980): Equine stud farm medicine. 2. Aufl. Bailliere Tindall, London, 68-70.
- Shideler, R. K., McChesney, A. E., Voss, J. L., und Squires, E. L. (1982): Relationship of endometrial biopsy and other management factors on fertility of broodmares. J. Eq. Vet. Sci. 2, 5-8.
- Slusber, S. H., Freeman, K. P., und Roszel, J. F. (1984): Eosinophils in equine uterine cytology and histology specimens. JAVMA 184, 665-670.
- Waelchli, R. O., und Winder, N. C. (1987): Die Biopsie der Uterusschleimhaut bei der Stute zur Ergänzung der Zuchttauglichkeitsuntersuchung. Schweiz. Arch. Tierheilk. 129, 399-415.
- Waelchli, R. O., und Winder, N. C. (1989): Distribution of histological lesions in the equine endometrium. Vet. Rec. 124, 274-276.

PD Dr. Dr. habil. H.-A. Schoon und  
Dr. Doris Schoon  
Institut für Pathologie  
der Tierärztlichen Hochschule Hannover  
Bünteweg 17  
3000 Hannover 71  
Tel.: (05 11) 9 53 86 27

Prof. Dr. E. Klug  
Klinik für Pferde  
der Tierärztlichen Hochschule Hannover  
Bischofsholer Damm 15  
3000 Hannover  
Tel.: (05 11) 8 56 72 33

## Kurzreferat

# Elektrophoretische Untersuchungen der Serumproteinfraktionen hufrehekranker Pferde

(Electrophoretic serum protein patterns in laminitic horses)

H. Edinger, I. Miller, Ch. Stanek und M. Gemeiner (1992)

DTW 99, 426-430

Das Serumproteinspektrum von 46 spontan an Hufrehe erkrankten Pferden wurde hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Erkrankungsgrad und möglichen Veränderungen im Proteinmuster untersucht. Bei den Pferden handelte es sich um 21 Großpferde (Warmblut, Vollblut, Traber) in Gruppe A und 25 Kleinpferde und Ponys (Gruppe B). Die Pferde der Gruppen A und B wurden entsprechend der klinischen Symptomatik nach OBEL-Graden (OG) klassifiziert und in Untergruppen zusammengefaßt. Die Seren wurden mit verschiedenen ein- und zweidimensionalen Elektrophorese-Trennverfahren untersucht. Die auf Celluloseacetatfolien aufgetrennten Seren der Pferde aus der Gruppe A zeigten signifikante Unterschiede in der Alpha-1-Globulinfraktion zwischen der OG-II- und OG-IV-kranken Pferden. Mit steigendem Grad der Erkrankung sank der Alpha-1-Globulinwert. Die anderen Proteingruppen zeigten zum Teil gegenläufige Tendenz. In den Seren der Pferde aus der Gruppe B wurden signifikante Unterschiede aus der Beta-1-Fraktion zwischen OG-II- und OG-III-kranken Pferden und in der Beta-2-Fraktion zwi-

schen OG-I- und OG-II-kranken Pferden gefunden. In einer orientierenden Untersuchung wurden Akute-Phase-Proteine nachgewiesen. Mit Antiserum gegen Humanproteine konnte C3c, Hp und Fibronectin im Pferdeserum nachgewiesen werden.

# Azetylsalizylsäure und Blutgerinnung beim Pferd

(Acetylsalicylic acid and blood coagulation in the horse)

H.-W. Hagedorn, M. Böck und R. Schulz (1992)

DTW 99, 410-412

Die im Blut nachgewiesene Salizylsäure (SA) kann als freie Verbindung aus dem Futter stammen oder repräsentiert den Metaboliten eines Arzneimittels, z. B. der Azetylsalizylsäure (ASA). Um einen Überblick über die Konzentration von SA in Trabrennpferden zu bekommen, wurden routinemäßig nach dem Wettkampf genommene Blutproben auf SA analysiert. Die Konzentrationen der Einzelwerte folgten einer Normalverteilung mit einem geometrischen Mittel von 19 ng/ml Serum. Weitere Untersuchungen befaßten sich mit der antithrombotischen Wirkung der ASA beim Pferd. Es zeigte sich, daß eine orale Applikation von 300 mg pro Pferd die Blutungszeit für mehr als 2 Stunden über die Durchschnittswerte erhöht, wobei 800 bis 1000 ng SA/ml Serum gemessen wurden. Offenbar bewirken SA-Konzentrationen unter 1 µg/ml Serum Veränderungen im Pferd, die mit einer günstigeren Blutversorgung der Organe während der Leistungsprüfung in Zusammenhang gebracht werden könnten.