

Die Endometriumbiopsie bei der Stute im klinisch-gynäkologischen Kontext

H.-A. Schoon, Doris Schoon und E. Klug*

Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig

* Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Anhand eigener Erfahrungen, ergänzt durch Literaturangaben, wird eine Übersicht über die mittels der Endometriumbiopsie diagnostizierbaren Befunde gegeben. Der Stellenwert dieses komplementären Verfahrens wird im klinischen Kontext erläutert. Besondere Berücksichtigung finden neue Erkenntnisse zur Endometrose, zu Gefäßalterationen sowie den bisher in der Literatur beim Pferd nicht beschriebenen Funktionsstörungen des Endometriums. Ausgehend vom Kategorisierungsschema nach *Kenney und Doig (1986)* wird ein neues Beurteilungssystem vorgestellt.

Schlüsselwörter: Endometriumbiopsie, Pferd, Kategorisierung, Endometrium

The endometrial biopsy in the mare with regard to clinical correlations

Based on own experiences completed by literature informations the possible endometrial biopsy findings in mares are reviewed. The significance of this technique is explained taking clinical aspects into account. New results dealing with endometrosis, angiopathies and functional endometrial lesions are described. Built on the system established by *Kenney and Doig (1986)* a new model for the assessment of biopsy findings is presented in this paper.

keywords: endometrial biopsy, equine, categorisation, endometrium

Einleitung

Die Endometriumbiopsie gilt heute, international anerkannt, als zuverlässiges, risikoloses und aussagekräftiges Verfahren zur Diagnose und prognostischen Bewertung endometrial bedingter Fertilitätsstörungen bei der Stute. Eingebunden in ein umfassendes klinisch-gynäkologisches Konzept, stellen die Ergebnisse ein wichtiges Hilfsmittel sowie eine Entscheidungshilfe dar für eine medizinisch fundierte, ätiologisch orientierte Therapie innerhalb eines wirtschaftlich vertretbaren Rahmens.

Aus der aktuellen Befundkonstellation, d.h. dem Status praesens, wird eine Kategorisierung der Patientin abgeleitet (*Kenney und Doig 1986*). Deren Grundlage bildet die kontrollierte Erfahrung bei statistischer Auswertung eines großen Tiergutes. Die Kernaussage der Kategorie läßt sich wie folgt zusammenfassen: Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Anamnese sowie Qualität/Quantität morphologisch nachgewiesener endometrialer Läsionen einerseits und der Abfohlrate andererseits. Bezogen auf den Einzelfall bedeutet dies keinesfalls zwangsläufig eine starre und irreversible Festschreibung einer Stute innerhalb dieses Systems. Die Kategorie kann sich verschlechtern, aber auch durch gezielte therapeutische Maßnahmen verbessert werden. Die epikritische Interpretation eines Biopsieberichtes bedarf also detaillierter Kenntnisse hinsichtlich der diesem System zugrundeliegenden Kriterien sowie einer Analyse der histopathologischen Diagnosen und ihrer potentiellen Beeinflussbarkeit mittels therapeutischer Maßnahmen.

Aus den getroffenen Feststellungen lassen sich zwei wichtige Rückschlüsse ableiten:

1. Biopsiebefunde sind ausschließlich komplementär im klinisch-gynäkologischen Kontext zu interpretieren. Die daraus abgeleitete Kategorie stellt eine auf statistischen Daten basierende prognostische Abschätzung des zu erwartenden Abfohlergebnisses dar. Kategorie I bedeutet nicht, daß es sich um eine fertile Stute handeln muß, sondern beinhaltet lediglich die Feststellung, daß im Endometrium keine morphologisch feststellbaren fertilitätsmindernden Befunde erhoben werden können. Kategorie III ist vice versa nicht gleichbedeutend mit Infertilität, sondern als Hinweis auf eine derzeit für eine Trächtigkeit ungünstige Konstellation zu interpretieren. Ob die Aussichten verbessert werden können, bleibt einer Detailanalyse der Basisdaten vorbehalten.
2. Die Kategorisierung sollte als offenes System verstanden werden. Sie muß neuen Erkenntnissen hinsichtlich Bedeutung und Therapie fertilitätsrelevanter Befunde angepaßt und flexibel gestaltet werden. Ein modifizierter Biopsiebericht könnte darüber hinaus, für den Einsender übersichtlich dargestellt, die daraus abzuleitenden diagnostisch-therapeutischen Strategien klar herausarbeiten. Die Prognose einer Stute ausschließlich an die aktuelle Kategorisierung zu binden, ist, trotz limitierter therapeutischer Maßnahmen, insbesondere bei den subklinisch verlaufenden endometrialen Läsionen, medizinisch nicht vertretbar. Um diesem Anspruch gerecht werden zu können, bedarf es bei der Einsendung von Biopsieproben eines vollständigen

digen Vorberichtes, der folgende Angaben enthalten sollte:

- gynäkologischer Zyklusstand (klinisch und Ovarbefund),
- Befund: Perineum, Vulva, Vestibulum, Vagina, Zervix, Uterus (gynäkologischer Schlüssel), Sonographie, Besonderheiten (Zyklusverlauf, Rosse etc., Biopsie nach Besamung)
- Anamnese: Lebensalter, Anzahl bisheriger Abfohlungen, Reproduktionsstatus, Vorbehandlung
- bakteriologische und endokrinologische Befunde (soweit bereits vorliegend)

Vor der Darstellung eines solchen neuen Beurteilungssystems, werden im Folgenden die fertilitätsrelevanten Diagnosen unter dem Gesichtspunkt ihrer Häufigkeit, der diagnostischen Möglichkeiten sowie ihrer potentiellen Reversibilität in einer Übersicht dargestellt und die Einzelbefunde im klinischen Kontext anhand der eigenen Erfahrungen sowie der einschlägigen Literatur erläutert.

Diagnosen, die anhand einer Uterusbiopsie gestellt werden können

Häufigkeit, Diagnostik und Reversibilität endometrialer Läsionen

Die Häufigkeitsverteilung der möglichen Befunde in einem Untersuchungsgut von 2500 Stuten zeigt Abb. 1. Eine zu-

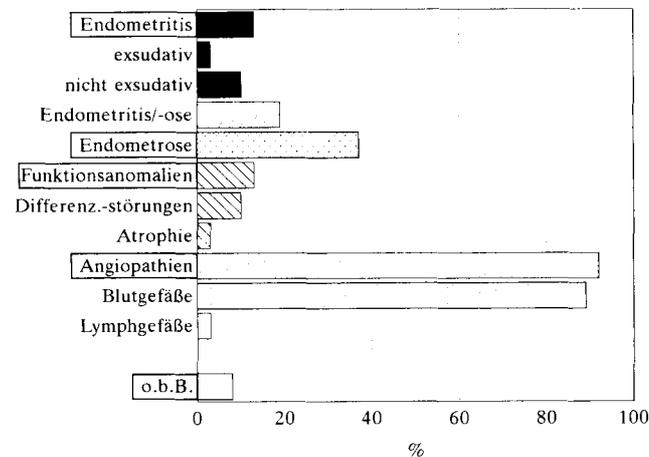


Abb.1: Häufigkeitsverteilung der endometrialen Alterationen bei der Untersuchung von 2500 Uterusbiopsien.

Frequency (%) of endometrial alterations based on the investigation of 2500 endometrial biopsies.

sammenfassende Darstellung zur Diagnostizierbarkeit und Reversibilität endometrialer Veränderungen liefert Tab. 1. Anhand der Tabelle wird der Stellenwert der histopathologischen Untersuchung von Uterusbiopsien insbesondere hinsichtlich Feststellung und Bewertung irreversibler Alterationen deutlich.

Tab. 1: Diagnose und Reversibilität endometrialer Läsionen.

Diagnosis and reversibility of endometrial lesions.

Befund	Reversibilität	Klinik	Sonographie	Endoskopie	Zytophologie	Biopsie
akute/subakute katarrhalische Endometritis	ja	ja	ja	ja	ja	ja
luminale Zysten	ja	ja	ja	ja	nein	ja
intraendometriale Zysten/Lymphangiectasien	nein (ja)	ja	ja (nein)	nein	nein	ja
Endometritis non purulenta	nein	nein	?	?	nein	ja
Angiosklerose	nein	?	?	?	nein	ja
Endometrose	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Fehldifferenzierungen	?	nein	nein	nein	nein	ja

Endometritis (Übersicht: Tab. 2)

Als Endometritis werden alle entzündlichen Prozesse bezeichnet, die hinsichtlich Qualität und Quantität über die physiologische zyklische endometriale Selbstreinigung des Endometriums hinausgehen, unabhängig von ihrer Ätiologie.

Berücksichtigt wird neben dem Zelltyp, die Lokalisation, die Verteilung und der Grad der Infiltrate (Schoon et al. 1992).

Tab. 2: Vorkommen, Diagnose, Therapie und Prognose der Endometritis.

Endometritis: occurrence, diagnosis, therapy and prognosis.

Endometritis	
Vorkommen	spontan durch die Bedeckung – transient/persistierend/rekurrent postpartal
Klinik	apparent/inapparent
Bakteriologie	mit und ohne Nachweis pathogener Erreger
Morphologie	eitrig/nicht eitrig oberflächlich/tiefgreifend erosiv/destruierend Mischformen
Behandlung	nach Antibiogramm unspezifisch (NaCl-Spülung)
Prognose	abhängig von Grad und Ausdehnung der Läsion (tiefgreifend/destruierend) ungünstiger, wenn persistierend oder rekurrent

Regelmäßig treten post inseminationem oder nach dem Deckakt transiente geringgradige eitrig-Endometritiden auf. Bei normalen, im Schrifttum als Endometritis-resistent bezeichneten Stuten („resistent mares“), verschwindet die Entzündung innerhalb von 2–3 Tagen. Sind jedoch die uterinen Clearancemechanismen gestört, besteht die Endometritis länger, so daß aufgrund persistierender embryo-toxischer Substanzen eine Trächtigkeit ausbleibt (Asbury und Lyle 1992). Zahlreiche Forschungsgruppen beschäftigen sich weltweit derzeit mit dem Komplementsystem, den Immunglobulinen, der Funktion der neutrophilen Granulozyten sowie der mechanischen Clearance dieser sogenannten Endometritis-empfindlichen Stuten („susceptible mares“).

Katarrhalisch-eitrige Endometritiden sind klinisch, zytologisch und histopathologisch eindeutig zu diagnostizieren, nicht allerdings hinsichtlich Grad und Qualität einer mit diesen Prozessen einhergehenden Destruktion organspezifischer Strukturen. In der Regel gehen sie mit dem Nachweis pathogener Keime einher.

Chronische nicht-eitrige Entzündungen dagegen sind klinisch-gynäkologisch und zytologisch nicht erfaßbar, die bakteriologische Untersuchung verläuft häufig mit negativem Ergebnis. Diese Endometritisform stellt jedoch eine der häufigsten Ursachen für Fertilitätsstörungen ohne klinisches Substrat dar. Sie bildet den Hauptbefund bei ca. 15% güster Zuchtstuten, darüber hinaus treten sie gemeinsam mit einer Endometrose bei 20% der Problempatientinnen auf (Abb. 1). Ob und inwieweit Chlamydien, die bei der Routinbakteriologie nicht mit erfaßt werden, hier eine ursächliche Bedeutung besitzen, ist derzeit noch unklar (Hülsey et al. 1996). Die chronische nicht eitrige Endometritis gilt bei Einleitung konsequenter, geeigneter Therapiemaßnahmen als partiell reversibel. Die Prognose ist jedoch abhängig von Grad und Ausdehnung der Läsionen.

Die Ursache der sog. Endometritis eosinophila ist nicht geklärt. Diskutiert wird sie als Folge einer Pneumovagina oder Hefeinfektion (Hurtgen und Cummings 1982, Slusher 1984). Dieser Zusammenhang konnte von uns nicht nachvollzogen werden, so daß unserer Ansicht nach die Endometritis eosinophila als eine eigene Entität aufzufassen ist, wobei hormonell bedingte Einflüsse oder Überempfindlichkeitsreaktionen eine Rolle spielen dürften.

Hefeinfektionen werden mit einer zunehmenden Inzidenz diagnostiziert, möglicherweise im Zuge des mit der instrumentellen Besamung einhergehenden Einsatzes von Antibiotika. Die entzündliche Reaktion des Endometriums ist hierbei häufig erstaunlich gering ausgeprägt. Die Erreger, es handelt sich vorwiegend um *Candida spec.*, liegen meist in Schleim eingebettet auf dem luminalen Epithel, selten innerhalb des Endometriums in den Drüsenlumina. Bei hochgradigem Befall sind die Hefen bereits zytologisch eindeutig nachzuweisen.

Bezogen auf die tatsächliche Abfohrate liegt eine gute Übereinstimmung der Biopsiebefunde mit den postulierten Wahrscheinlichkeiten (Kenney und Doig 1986) vor, bezieht man alle die Kategorie bestimmenden Kriterien ein. Die Abfohrate derjenigen Stuten, deren alleiniges Problem eine Endometritis ist, liegt geringgradig, statistisch jedoch nicht signifikant, unter dem Soll.

Endometrose (Übersicht: Tab. 2)

Dieser Begriff wurde von Kenney (1992) statt des bisher üblichen Terminus „chronisch degenerative Endometritis“ als Sammelbezeichnung für degenerative Veränderungen des Endometriums vorgeschlagen und akuten und chronischen entzündlichen Alterationen, der Endometritis, gegenübergestellt. Dies trägt, wie durch eigene Untersuchungen (Schoon et al. 1994a, Abb.1) gezeigt werden konnte, der Tatsache Rechnung, daß lediglich ein kleiner Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung neben fibrotischen Prozessen die Kriterien einer klassischen Endometri-

tis erfüllen. Dies wird von uns als Hinweis auf eine von der Endometritis unabhängige Ätiopathogenese interpretiert.

Kenney (1992) beschreibt 14 verschiedene, qualitativ und quantitativ variable Erscheinungsformen der Endometrose und subsumiert hierunter neben der Fibrose auch uterine „Lymph“-flüssigkeitsansammlungen, Aussackungen des Uterus, transluminale Adhäsionen, Tunnel- und Divertikelbildungen sowie Effekte einer Urovagina. Eine solche summarische Betrachtungsweise erweist sich als nicht sachdienlich, da es sich, außer bei den fibrotischen Prozessen, entweder um klinische Symptome differierender Grundkrankheiten handelt, z.B. Flüssigkeitsansammlungen infolge endokrin bedingter glandulärer Fehldifferenzierung (Özgen et al. 1997) bzw. Folgen einer insuffizienten Lymphdrainage oder um eindeutig zu bezeichnende eigene Krankheitsbilder wie transluminale Adhäsionen.

Die Endometrose sollte nach eigenen Erfahrungen wie folgt definiert werden:

Es handelt sich um periglanduläre Fibrosen sowie zirkumskripte oder diffuse Alterationen glandulärer Epithelien innerhalb der betroffenen Areale.

Bei einer Auswertung von 2500 Biopsien mit vollständigen klinischen Angaben aus unserem Leipziger Routinematerial tritt die Endometrose mit einer Inzidenz von über 60% auf. In zwei Drittel dieser Fälle liegen ausschließlich geringgradige Veränderungen vor. Es besteht ein statistisch gesicherter Zusammenhang zum Lebensalter (Abb. 2), unabhängig

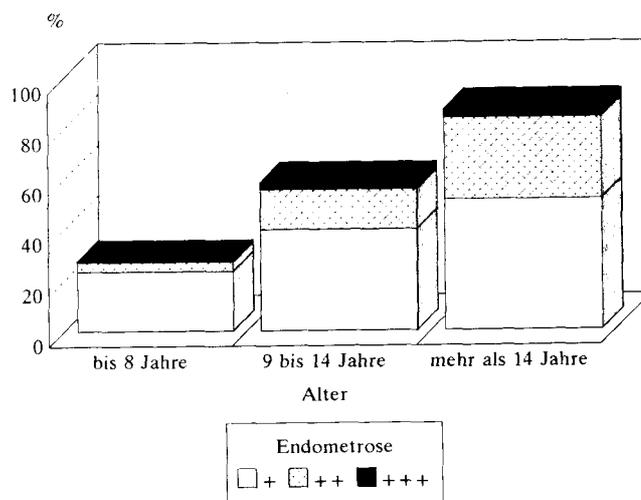


Abb. 2: Die Endometrose in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Endometrosis versus age of the mare.

von der bisherigen Zuchtbenutzung. In 64% der Fälle bildet sie die ausschließliche Basis der Kategorisierung. Das Vorkommen ist eng assoziiert mit dem Reproduktionsstatus (Abb. 3): Während nur ein Drittel der nicht güsten Patienten diese Veränderungen, zumeist nur geringgradig ausgeprägt und ohne destruierenden Charakter, aufweist, treten sie bei mehr als 70% der güsten Stuten auf. Problemstuten, die seit mehr als zwei Jahren vergeblich gedeckt/besamt wurden, sind zu 95% betroffen.

Das pathogenetische Prinzip der durch die Endometrose verursachten Fertilitätsstörungen ist bisher nicht geklärt. Im

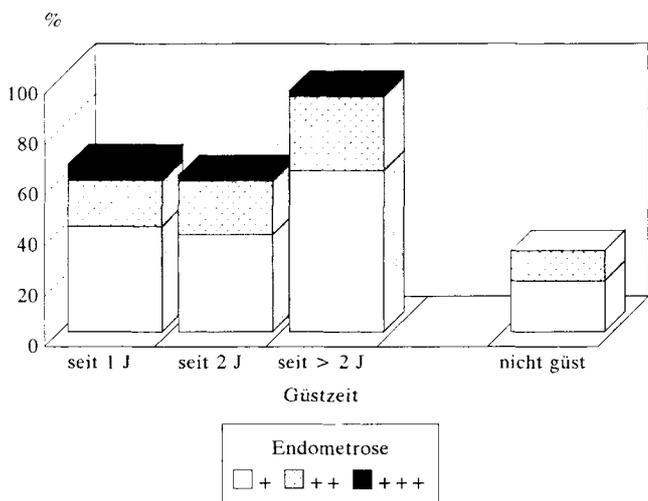


Abb. 3: Die Endometrose in Abhängigkeit von der Güstzeit.
Endometrosis versus years of barrenness.

Fälle einer bezogen auf das übrige Endometrium zyklussynchronen Differenzierung, entspricht die glanduläre Funktionsmorphologie histologisch, histochemisch und immunhistologisch den in eigenen Vorarbeiten definierten Normalbefunden (Brunckhorst et al. 1991). Dagegen führt die weit- aus häufiger vorkommende asynchrone Differenzierung zum Auftreten eines abweichenden Bildes bei allen Parametern. Betroffene Areale unterliegen dann, von den regulären Steuerungsprozessen abgekoppelt (Aupperle et al. 1997), einer eigenen Differenzierungsdynamik (Abb. 4).

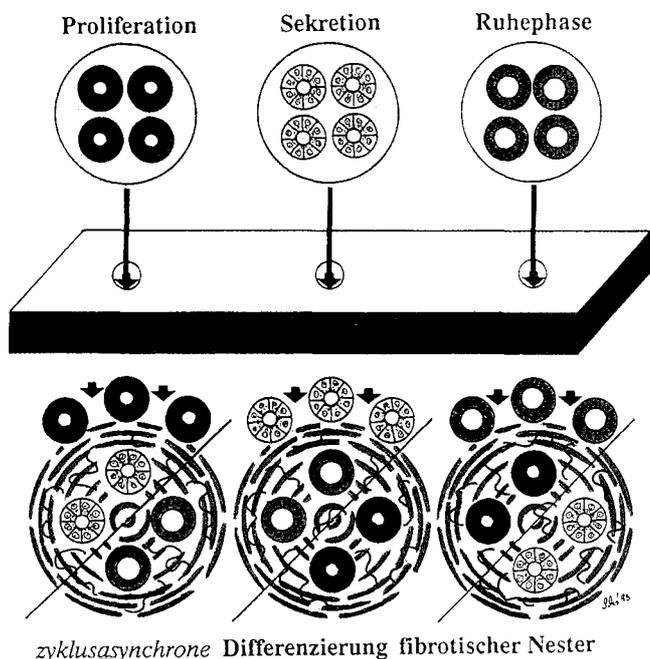


Abb. 4: Schematische Darstellung der durch die periglanduläre Fibrose bedingten zyklussynchronen glandulären Fehldifferenzierung.
Schematic drawing demonstrating findings of a discordant („out of phase“) glandular differentiation caused by periglandular fibrosis.

Endometrosepatientinnen weisen, als unmittelbare Folge einer glandulären Fehldifferenzierung, in allen Zyklusstadien qualitative und quantitative Veränderungen hinsichtlich des sekretorischen Proteinmusters auf. Die bisherigen Ergebnisse der noch laufenden Untersuchungen werden als Hinweis auf fertilitätsrelevante Veränderungen des uterinen Milieus durch eine Endometrose interpretiert (Bader et al. 1997). Hinsichtlich der prognostischen Relevanz der Endometrose bedarf es einer Neubewertung, vor allem der scheinbar unbedeutenden, geringgradigen Erscheinungsformen. Betrachtet man ein repräsentatives Untersuchungsgut von Endometrosestuten mit bekannten Abfohleregebnissen, so fällt, verglichen mit Literaturangaben (Kenney und Doig 1986), ein schlechteres Abschneiden von Patientinnen mit dezenten Alterationen auf (Abb. 5). Dieser negative Effekt ist besonders ausgeprägt bei den Stuten, die zwar geringgradige Veränderungen, diese jedoch

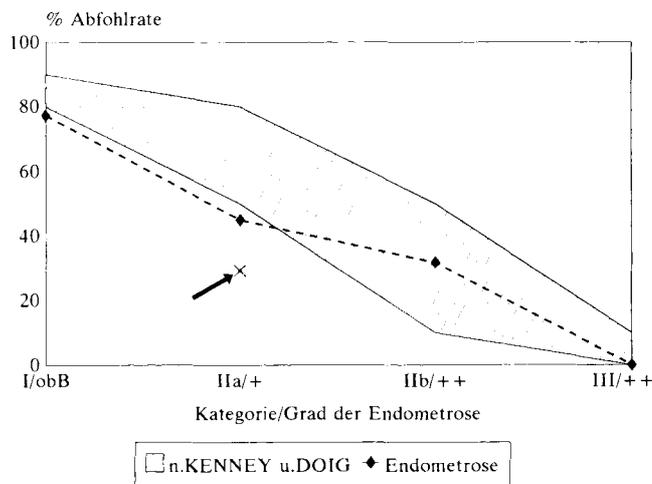


Abb. 5: Abfohlrate in Abhängigkeit von der Kategorie und der Endometrose.
Foaling rates versus category and endometrosis.

vorzugsweise im Bereiche basaler Drüsen aufweisen. Sie bleiben in zwei Drittel aller Fälle güst und müssen daher der prognostisch ungünstigeren Kategorie IIb zugeordnet werden. Bei der Endometrose handelt es sich um eine altersassoziierte Erkrankung. Darüber hinaus ist bekannt, daß ausschließlich altersabhängig die Fertilität abnimmt, auch bei histologisch intaktem Endometrium. Es stellt sich somit die Frage, ob beide Faktoren, Endometrose und Alter, separat bei der Kategorisierung berücksichtigt werden müssen (Abb. 6). In der Kategorie I, Endometrium o.b.B., kommt es ausschließlich altersabhängig bereits zu einer Reduktion der Abfohleregebnisse. Für die Gruppen mit Endometrose ist festzustellen, daß sich beide Faktoren addieren bzw. subtrahieren. Dies ist sehr deutlich erkennbar bei den jüngeren – mit besserem Ergebnis – und älteren Stuten – mit schlechterem Ergebnis –, verglichen mit denen mittleren Alters. Ausschließlich deren Abfohleregebnisse entsprechen dem altersunabhängigen Mittelwert.

Therapeutische Ansätze:

Zur Bewertung eines möglichen Behandlungserfolges mittels chemischer (Polyvidon, Lotagen) Kürettage standen für

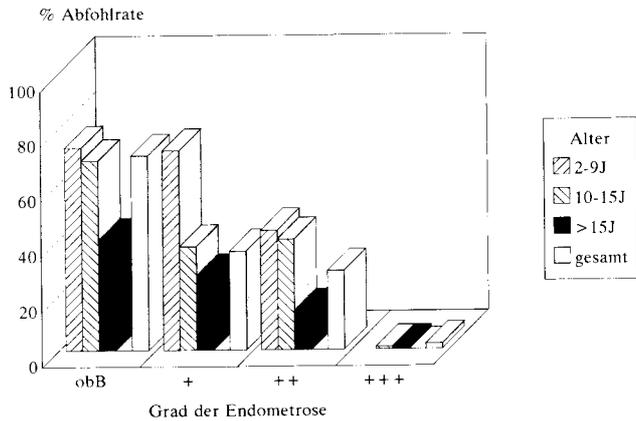


Abb. 6: Abfohraten in Abhängigkeit von der Endometrose und dem Lebensalter.

Foaling rates versus endometrosis and age of the mare.

Verlaufsuntersuchungen jeweils 5 Stuten zur Verfügung. Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine klinisch-gynäkologische Untersuchung, der endometriale Status wurde anhand repräsentativ entnommener Biopsieproben definiert und der weitere Verlauf klinisch sowie durch Biopsien am 4., 9., 13. und 18. Tag post applicationem verfolgt. Darüber hinaus konnte bei 58 Patientinnen aus der tierärztlichen Praxis, bei denen ebenfalls eine chemische (Lotagen: n=40; Polyvidon: n=18) oder mechanische (n=12) Kürettage durchgeführt wurde, der Behandlungserfolg durch eine Zweitbiopsie, drei bis fünf Wochen nach Ende der Therapiemaßnahmen, überprüft werden.

Eine Lotagen-/Polyvidonspülung führt zur Irritation des luminalen Epithels bis hin zu fokalen Erosionen mit Hypersekretion und Fibrinextravasation sowie einer Ödematisierung und Aktivierung des Stromas in Verbindung mit einer vorwiegend im Stratum compactum sowie innerhalb des luminalen Epithelverbandes nachweisbaren Infiltration mit neutrophilen Granulozyten (Abb. 7).

Bei keiner Patientin konnte eine morphologisch objektivierte Verbesserung der Endometrose erreicht werden. Dies gilt in gleicher Weise für die Verlaufsuntersuchungen und die Stuten aus der tierärztlichen Praxis. Die mechanische Kürettage führt zwar zu tiefgreifenderen Alterationen, Grad und Ausprägung der Endometrose werden jedoch nicht beeinflusst (Abb. 7).

Die Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß eine Endometrose mittels dieser Behandlungsverfahren als nicht therapierbar anzusprechen ist und unterstützen die Annahme von Kenney und Doig (1986), die ebenfalls von einer Irreversibilität einer Endometrose ausgehen. Das Wirkungsprinzip der chemischen Kürettage entspricht den Befunden von Asbury und Lyle (1992). Roberts (1992) berichtet von guten Ergebnissen einer von ihm durchgeführten Kürettage mit Kerosin anhand einer großen Stutenzahl. Bracher (1992) dagegen erzielt mit verschiedenen Behandlungsmethoden (Kerosin, Dimethylsulphoxid - DMSO, Kollagenase oder Polyvidon, allein oder kombiniert), in Übereinstimmung mit den eigenen Befunden, weder eine Reduzierung der fibrotischen Prozesse noch eine Verbesserung der Fertilität.

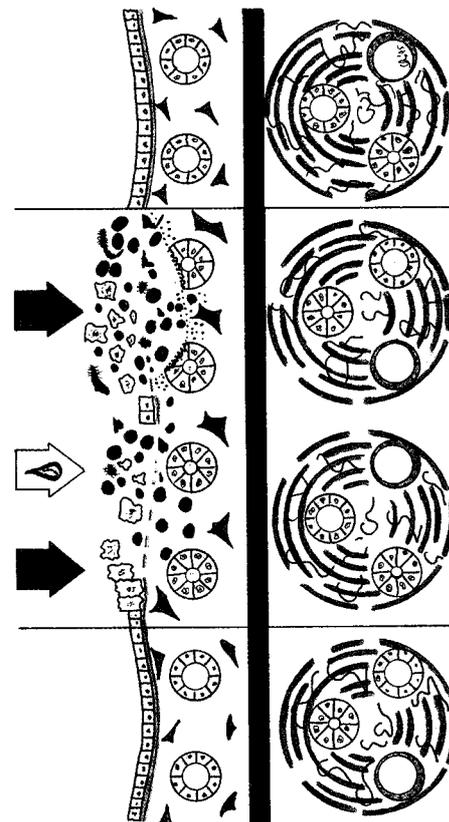


Abb. 7: Schematische Darstellung der Effekte einer chemischen (gelber/roter Pfeil) oder mechanischen (grüner Pfeil) Kürettage auf das Endometrium.

Schematic drawing demonstrating the effects of a chemical (yellow/red arrow) or mechanical (green arrow) curettage on the endometrium.

Tab. 3: Vorkommen, Diagnose, Therapie und Prognose der Endometrose.

Endometrosis: anamnesis, diagnosis, therapy and prognosis.

Endometrose	
Anamnese	häufiger bei älteren Stuten und Problempatientinnen mit längerer Güstzeit
Klinik	inapparent
Bakteriologie	negativ
Morphologie	periglanduläre Fibrose (Einzeldrüsen; Nesterbildung) Stromafibrose destruierend/nicht destruierend zyklussynchron/zyklusasynchrone Differenzierung
Behandlung	keine bekannt
Prognose	abhängig vom Grad prinzipiell irreversibel ungünstiger, wenn - basale Einzeldrüsen betroffen - Stromafibrose - destruierend

Gefäßveränderungen

Entzündliche Veränderungen der Gefäße (Übersicht: Tab. 4, Abb. 8)

Nichteitrige Perivaskulitiden, besonders kleiner Venulen, stellen die häufigsten entzündlichen Gefäßalterationen dar

(Abb. 9). Sie treten unabhängig von Alter und Reproduktionsstatus auf, werden jedoch gehäuft während der Zucht-saison beobachtet. Es besteht kein eindeutiger Zusammen-hang zwischen dem Auftreten von Perivaskulitiden und Endometritiden. Liegen sie multifokal vor, besitzen sie einen negativen Effekt auf die Fertilität (Kriesten 1995).

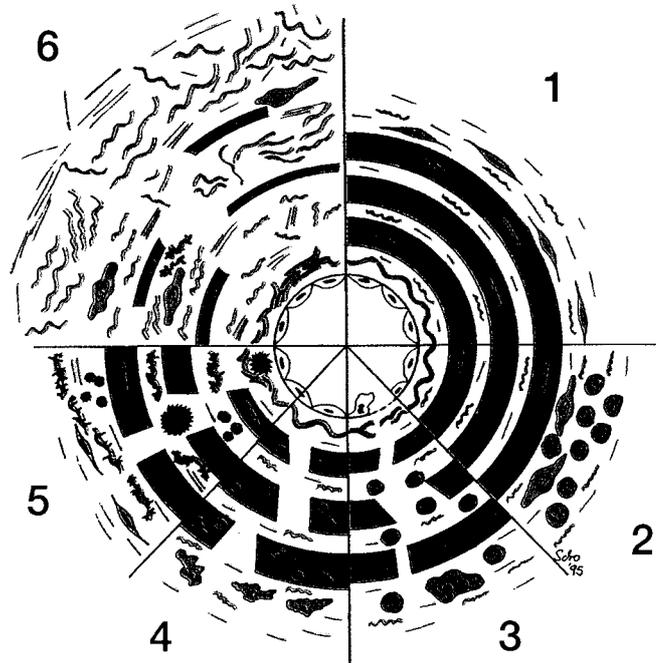


Abb. 8: Schematische Darstellung endometrialer Angiopathien
 1: normaler Gefäßwandaufbau; 2: Perivaskulitis; 3: Vaskulitis; 4: akute Degeneration; 5: asteroide Körperchen und verkalkte elastische Fasern; 6: Intima-, Media- und Adventitiafibroelastose.

Schematic drawing of endometrial angiopathies
 1: intact vessel wall; 2: perivasculitis; 3: vasculitis; 4: acute degeneration; 5: asteroid bodies and mineralized elastic fibres; 6: fibroelastosis of the intima, media and adventitia.

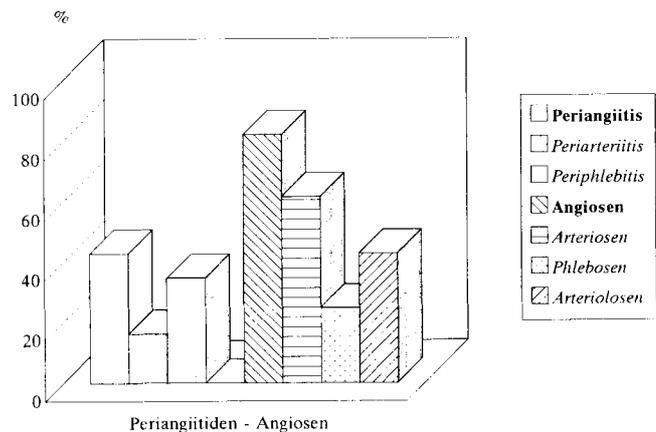


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung entzündlicher und degenerativer Angiopathien.

Frequency (%) of inflammatory and degenerative angiopathies.

Tab. 4: Vorkommen, Diagnose, Therapie und Prognose von Angiitiden.

Inflammatory angiopathies: occurrence, diagnosis, therapy and prognosis.

Entzündungen der Blutgefäße	
Vorkommen	häufiger während der Zuchtsaison, postpartal
Klinik	inapparent
Bakteriologie	negativ
Morphologie	selten Vaskulitis häufiger Periphlebitis – fokal/multifokal mit und ohne gleichzeitige Endometritis
Behandlung	?
Prognose	ungünstiger, wenn multifokal

Degenerative Veränderungen der Gefäße -Angiosen (Übersicht: Tab. 5; Abb. 8)

Angiosen im Endometrium sind, graduell variabel, ein sehr häufiger Befund (Abb. 9). Gefäße mit Normalstruktur treten ausschließlich bei jungen Maidenstuten auf (Abb. 10). Es

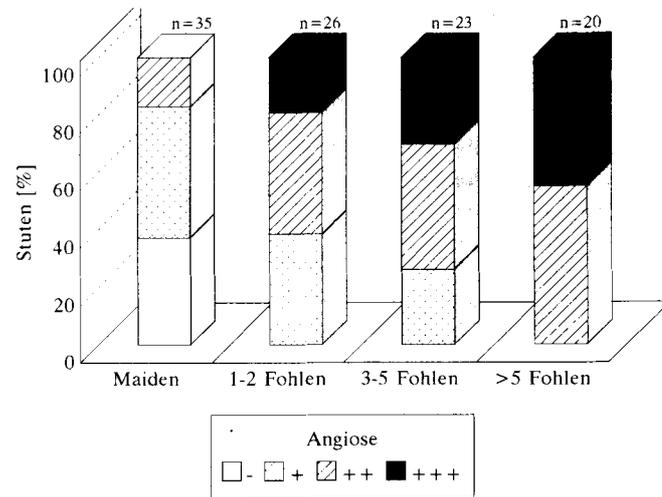


Abb. 10: Der Grad der Angiose in Abhängigkeit von der Anzahl bisheriger Abfohlungen.

The severity of angiogenesis correlates with the number of previous foalings.

handelt sich ätiopathogenetisch gesehen um alters-, vor allem aber trächtigkeitsbedingte Veränderungen. Ältere Maidenstuten weisen überwiegend geringgradige Perisklerosen und Intimasklerosen auf. Dagegen zeigen arterielle und venöse Gefäße multiparer Stuten manifeste Intima-, Media- und Adventitiafibroelastosen mit teils destruirendem Charakter. Die Häufigkeit mittel- und hochgradiger Angiosen nimmt mit der Anzahl der Abfohlungen zu, unabhängig vom Alter, auch wenn dies zwangsläufig bei multiparen Stuten höher ist (Abb. 10). Bei Stuten, die länger als zwei Jahre güst sind, nimmt die Inzidenz mittel- bis hochgradiger Angiosen ab (Abb. 11). Dies gilt nicht für Stuten, die älter als 18 Jahre sind, was als Indiz für eine altersbedingte Reparaturmüdigkeit interpretiert wird. Angiosen treten graduell eng assoziiert mit einer Endometrose auf (Abb. 12).

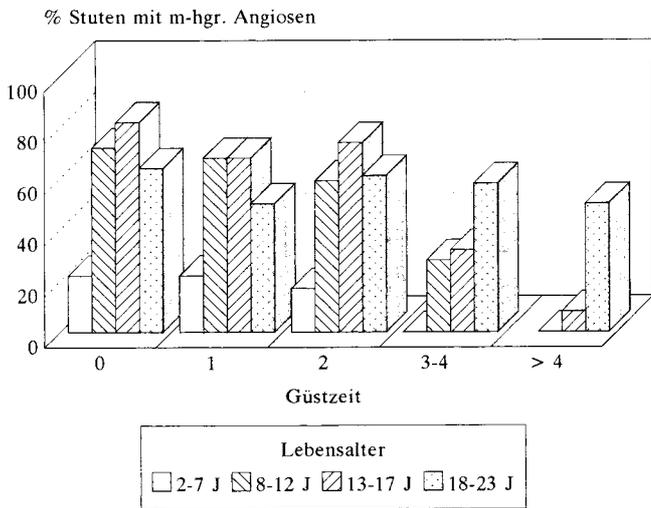


Abb. 11: Korrelationen zwischen Angiosen, Lebensalter und Güstzeit.

Correlations between angiosis, age of the mare and years of barrenness.

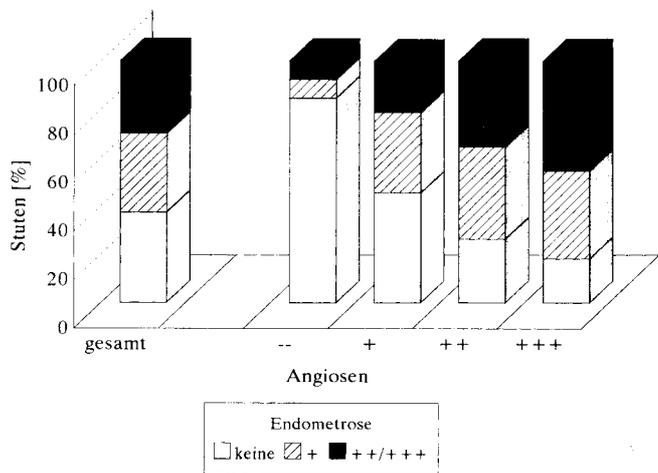


Abb. 12: Beziehungen zwischen dem Grad von Endometrose und Angiose.

Severity of endometrosis and angiosis: both alterations are intimately related.

Hämodynamisch und hormonell bedingte Umbauvorgänge während der Trächtigkeit und im Puerperium werden für die progressive Umstrukturierung der Gefäßwände verantwortlich gemacht (Grüninger 1996). Die Ansicht, daß es sich bei den Angiosen ausschließlich um altersbedingte Veränderungen handelt (Oikawa et al. 1993), konnte durch eigene Untersuchungen nicht bestätigt werden (Grüninger et al. 1997). Kurze Trächtigkeitpausen, chronische Entzündungsvorgänge und eine altersbedingte Reparaturmüdigkeit begünstigen die Entstehung der Angiosen.

Angiosen sind in dreifacher Hinsicht von prognostischer Relevanz: ersten scheinen sie einen additiv ungünstigen Einfluß auf die Fertilität zu haben (Kriesten 1995), zweitens führen sie mittelbar über Lymphdrainagestörungen zur verminderten Perfusion des Endometriums (Schoon et al., 1994b) und drittens sind sie möglicherweise an der Pathogenese der Endometrose beteiligt (Grüninger et al. 1996).

Tab. 5: Vorkommen, Diagnose, Therapie und Prognose der Angiosen.

Degenerative angiopathies: occurrence, diagnosis, therapy and prognosis.

Degenerationen der Blutgefäße	
Vorkommen	multipare Stute (ältere Stuten)
Klinik	Perfusionsstörungen (?)
Bakteriologie	negativ
Morphologie	Perifibrose bei älteren Maidenstuten Media- und Adventitiafibroelastosen bei multiparen Stuten
Behandlung	?
Prognose	ungünstiger, wenn schwerwiegende Veränderungen

Lymphgefäßveränderungen (Übersicht: Tab. 6)

In der Kategorisierung werden ausschließlich die sogenannten „Lymphlakunen“ berücksichtigt. Sie treten in unserem Untersuchungsgut mit einer Häufigkeit von etwa 3% auf. Es handelt sich hierbei entweder um sehr ausgedehnte, auch im Stratum compactum nachweisbare Lymphangiektasien (endothel ausgekleidet) oder große, mit Lymphe gefüllte Gewebsspalten (Schoon et al. 1993). Ihre Entstehung ist als Folgeerscheinung einer obliterierenden/obstruierenden Angiosklerose mit Beeinträchtigung der Lymphdrainage zu interpretieren.

Zu den endometrialen Zysten werden neben den Lymphlakunen auch die in der Regel kleineren glandulären Zysten, welche im Zuge einer Endometrose auftreten, und Phlebektasien (Varizen) gezählt. Alle Zysten sind, in Abhängigkeit von ihrer Größe, palpatorisch, endoskopisch und sonographisch erfaßbar. Eine eindeutige differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Lymphlakunen, glandulären Zysten und Phlebektasien, gelingt jedoch ausschließlich histopathologisch anhand gezielt entnommener Biopsieproben.

Die pathogenetische Bedeutung sog. „Lymphlakunen“ als Ursache von Fertilitätsstörungen resultiert aus Qualität, Grad und Ausdehnung der Läsionen. Während Lymphangiektasien auch histologisch im Zuge der Anbildung des en-

Tab. 6: Vorkommen, Diagnostizierbarkeit, Therapie und Prognose der Lymphgefäßveränderungen.

Alterations of lymphatic vessels: occurrence, diagnosis, therapy and prognosis.

Lymphgefäßveränderungen (Lymphangiektasien – Lymphzysten)	
Vorkommen	physiologische Lymphangiektasien bei Vorliegen eines Rosseödems
Klinik	palpierbar, gallertiger Uterus, sonographisch endoskopisch: luminale und intramurale Zysten
Bakteriologie	negativ
Morphologie	diffuse hochgradige Lymphangiektasien, -zysten solitäre Zysten immer in Verbindung mit Angiosklerosen
Behandlung	symptomatisch: chirurgische Entfernung solitärer, luminaler Zysten
Prognose	abhängig vom Grad

ometrialen Rosseödems physiologischerweise auftreten und im Interöstrus wieder verschwinden, sind multiple „pathologische“ Lymphangiektasien („Lymphlakunen“), die entweder gewisse Ausdehnungen überschreiten oder im nicht östrischen Endometrium auftreten, als Ausdruck systemischer uteriner Perfusionsstörungen zu interpretieren. Endometriale Zysten stellen darüber hinaus, unabhängig von ihrer Ursache, bei Erreichen einer kritischen Größe ein mögliches Hindernis für die Mobilität des Konzeptus (Abb. 13) dar (Leidl et al. 1987) und gehen mit einer Störung der mechanischen Clearance einher.

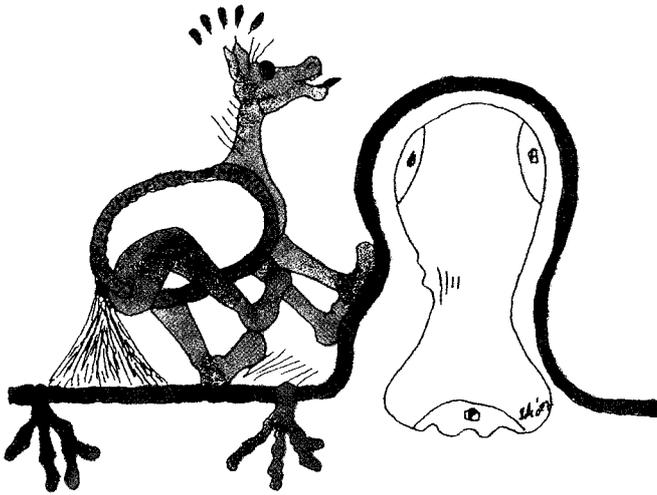


Abb. 13: Endometriale Zysten können ein Hindernis für den wandernden Konzeptus sein. (Das Bild ist eine gedankliche Fortsetzung desjenigen von Allen und Cooper (1992, in McKinnon A.O. und Voss, J.L. (Hrsg.): Equine reproduction, Verlag Lea u. Febiger, Philadelphia u. London, S. 73))

Endometrial cysts as a possible obstacle in the conceptus' way. (This picture continues the „story“ of Allen und Cooper (1992, in McKinnon A.O. und Voss, J.L. (Hrsg.): Equine reproduction, Verlag Lea u. Febiger, Philadelphia u. London, page 73))

Differenzierungsstörungen (Übersicht: Tab. 8)

Essentielle Voraussetzung für die Konzeption sowie eine Aufrechterhaltung der Gravidität ist die phasensynchrone morphologisch-funktionelle Differenzierung aller endometrialen Strukturelemente. Eine diesbezügliche Bewertung von Biopsieproben hat, von wenigen Ausnahmen abgesehen (Kenney und Doig 1986, Ricketts 1997), bisher, im Gegensatz zur Humangynäkopathologie, bei der Stute keinen Eingang in Befundung und prognostische Bewertung gefunden. Solche Fehldifferenzierungen außerhalb endometriotischer Areale werden jedoch auch im equinen Endometrium mit einer Inzidenz von ca. 10% bereits in der Routinediagnostik unseres Untersuchungsgutes nachgewiesen (Abb. 1). Die Biopsieprobe, in diesem Sinne kritisch bewertet, erfüllt die Bedingungen eines sensiblen Bio-Assays, der die hormonellen Steuerungsvorgänge unmittelbar am Erfolgsorgan erfaßt. Dies gilt insbesondere bei Anwendung komplementärer Untersuchungstechniken wie Steroidre-

zeptoranalyse und Proliferationskinetik, die auch anhand formalinfixierter Proben einsetzbar sind (Aupperle et al. 1997, Raila et al. 1997).

Nach Etablierung immunhistologischer und morphometrischer Verfahren sowie Definition erforderlicher Normwerte für den physiologischen endometrialen Zyklus der Stute, besteht jetzt auch bereits in der Routine die Möglichkeit, die in der Übersichtsfärbung erhobenen Befunde funktionell näher zu charakterisieren. Erforderlich hierzu sind jedoch detaillierte klinische Angaben:

- Ovarbefund
- Zyklusverlauf /-stadium; klinische Auffälligkeiten
- Vorbehandlung (hormonelle Interventionen)
- Endokrinologie (soweit durchgeführt)

Keine vollständige Übereinstimmung klinisch-gynäkologischer Befunde mit der endometrialen Differenzierung herrscht während der sog. Übergangszyklen im Frühjahr bzw. Spätherbst (physiologische Asynchronizität) (Kenney u. Doig 1986, Schoon et al. 1994a).

Eine persistierende endometriale Inaktivität zu Beginn der physiologischen Decksaison geht jedoch statistisch signifikant mit einer Reduktion der Trächtigaussichten während der folgenden 60 Tage einher (Kenney und Doig 1986), was durch eigene Erfahrungen bestätigt werden kann. Zu berücksichtigen sind jedoch hierbei die klimatischen Bedingungen, die, wie in diesem Jahr mit langem Winter, zu einer verzögert einsetzenden endometrialen Aktivität führten. Die Frühjahrsbiopsien erweisen sich somit auch als sensibler „saisonaler chronobiologischer Indikator“.

Mit Ausnahme der endometrialen Atrophie während der späten physiologischen Decksaison (Kenney und Doig 1986) werden Fehldifferenzierungen in der bisherigen Kategorisierung nicht berücksichtigt. Bei diesem Phänomen handelt es sich entweder um die Folgen einer klinisch manifesten ovariellen Dysfunktion oder um ein refraktäres Endometrium, das trotz eines intakten ovariellen Zyklusverlaufes hormonell nicht ansprechbar ist, wie die Immunhistologie durch Analyse des endometrialen Rezeptorstatus verdeutlicht (Abb. 14). Ricketts (1997) interpretiert dieses Phänomen als funktionelles Äquivalentbild des gynäkologischen Seniums bei der Stute, ein Befund, der von uns nicht bestätigt werden kann. Ein hormonrefraktäres Endometrium kommt selten bereits bei jüngeren, häufiger jedoch bei mittelalten Stuten vor. Die Prognose ist in jedem Fall als ungünstig anzusehen. Die Ursache ist nicht bekannt.

Eine irreguläre endometriale Differenzierung ist gekennzeichnet durch ein potentiell alle Strukturelemente erfassendes, nicht phasensynchrones morphologisch-funktionelles Erscheinungsbild: Inaktivität oder Hyperaktivität mit dominierender Sekretion/Proliferation bzw. eine keinem Stadium zuzuordnende „Irregularität“ von Stroma und glandulären Epithelien. Solche Befunde werden bei Stuten unabhängig vom Alter und vom Reproduktionsstatus beobachtet, ein Häufigkeitsgipfel findet sich bei Patientinnen mittleren Alters (11–15 Jahre).

Ob es sich hierbei um reversible oder irreversible Läsionen handelt, kann derzeit nicht entschieden werden. Zur Abklärung von Ätiopathogenese und prognostischer Relevanz bedarf es weiterer, gezielter endokrinologischer Befunde-

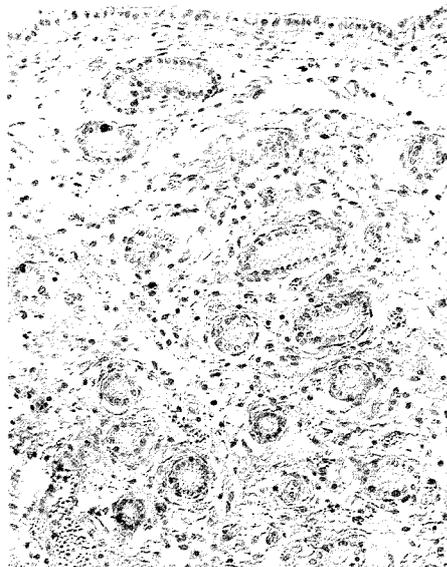
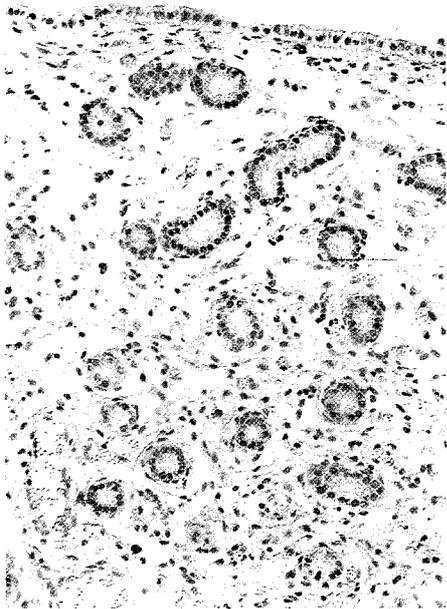


Abb. 14 a und b: Endometriale Atrophie bei klinisch nachgewiesenem Rossefollikel auf dem Ovar. Die Schleimhaut ist annähernd hormonrefraktär mit schwach ausgeprägtem Östrogenrezeptorstatus (Abb. 14a) und geringer Expression des Proliferationsmarkers Ki67 Antigen (Abb. 14b). (Immunhistologie, PAP-Technik, Gerätevergrößerung 120x)

Endometrial atrophy (clinically development of an oestrus follicle). The mucosa is nearly hormon refractive: low oestrogen receptor reactivity (fig. 14a) and low expression of the proliferation marker Ki67 antigen (fig. 14b). (Immunohistologie, PAP technique, magnification 120x)

hebungen sowie Verlaufsuntersuchungen im morphologisch-funktionellen Kontext. Hierbei könnte darüber hinaus geklärt werden, ob primär eine endokrinologische Regulationsstörung vorliegt oder aber die Defekte auf der Rezeptor-Effektorebene im Endometrium lokalisiert sind.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht zu den nachgewiesenen klinischen Korrelationen beim Menschen (Dallenbach-Hellweg 1987). Da auch bei der Stute vergleichbare morphologische Erscheinungsbilder nachgewiesen werden können, sollten auch die in Frage kommenden Pathomechanismen bei der Spezies Pferd grundsätzlich erwogen und differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Tab. 7: Endometriale Funktionsstörungen beim Menschen (nach Dallenbach-Hellweg 1987).

Functional endometrial disturbances in women (Dallenbach-Hellweg 1987).

Morphologie	Klinische Korrelation
Atrophie	Ovarinsuffizienz Hormon-refraktäres Endometrium
Unterwertige Proliferation	Follikelinsuffizienz Östrogen-refraktäres Endometrium
Irreguläre Proliferation oder Hyperplasie	Zentraler Defekt anovulatorische Zyklen/persistierende Follikel Progesteron-refraktäres Endometrium
Unterwertige Sekretion	Zentraler Defekt *Corpus luteum Insuffizienz (absolut, relativ) *inadäquate LH-Stimulation
„Arrested“ Sekretion	(exogene) Gestagenstimulation

Tab. 8: Vorkommen, Anamnese, Diagnose, Therapie und Prognose der Differenzierungsstörungen bei der Stute.

Functional disturbances in the mare: occurrence, anamnesis, diagnosis, therapy and prognosis.

Differenzierungsstörungen	
Vorkommen, Anamnese	physiologisch während der Übergangszyklen (Winter/Frühjahr; Herbst/ Winter) unabhängig von Alter und Reproduktionsstatus unregelmäßiger Zyklus, Azyklie, verlängerte oder schwache Rossen etc.
Klinik	ovarielle Inaktivität Ovarzysten (?) Ovartumoren Corpus luteum persistens inapparent
Bakteriologie	negativ
Morphologie	irreguläre glanduläre Differenzierung sekretorische Hypertrophie, sekretorische Erschöpfung übermäßige Proliferation/Hypertrophie/-plasie der Drüsen Inaktivität/Atrophie während der Zuchtsaison
Behandlung	hormonell (?) (nach Bestimmung aller Sexualsteroiden)
Prognose	?

Prognostische Bewertung/Kategorisierung

Kategorisierung nach Kenney und Doig (1986)

Die Diagnosestellung einschließlich deren Gradation erfolgt nach Kenney und Doig (1986) standardisiert und bildet die

Grundlage einer Kategorisierung. Sie gestattet prognostische Aussagen hinsichtlich der zu erwartenden Abfohlrate (Abb. 15)

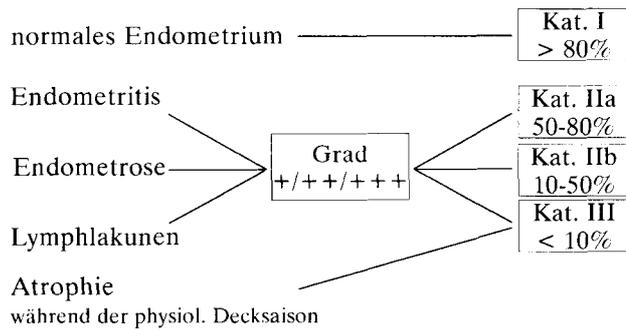


Abb. 15: Das Kategorisierungsschema nach Kenney und Doig (1986).

Kombinationen zweier Befunde führen zur Einordnung in die nächst höhere Kategorie; ist die Stute seit 2 Jahren oder länger güst, erfolgt ebenfalls eine Einordnung in die nächst höhere Kategorie.

Categorization according Kenney and Doig (1986).
The findings are additive; mares that have been barren two or more years are put in the next category.

Vorschlag zur neuen Beurteilung

Die anhand des Kategorisierungsschemas nach Kenney und Doig (1986) vorgenommene Beurteilung hat den Vorteil, daß sie weltweit anerkannt ist und somit die internationale Kommunikation erleichtert. Sie führt zu einfachen und klaren Aussagen hinsichtlich der Prognose. Dies ist jedoch auch gleichzeitig ihr Nachteil, da kein Raum für eine Differenzierung bleibt. Wird nur das Endergebnis (Kat I, IIa, IIb, III) betrachtet, ohne die zu dieser „Zahl“ führenden Befunde detailliert hinsichtlich ihrer möglichen Reversibilität zu hinterfragen, resultiert möglicherweise eine dem Fall nicht gerecht werdende Einschätzung der Fertilitätsaussichten einer Stute.

Berechnet man einen Bewertungsscore unter Berücksichtigung des Lebensalters und der Qualität der Endometrose ergibt sich anhand der Untersuchungsergebnisse eines größeren Tiergutes (n=450) mit bekannten anamnestischen Daten und Abfohlraten eine fast lineare Abhängigkeit zur tatsächlichen Abfohlrate (Abb. 16).

Insgesamt stellen die Autoren folgende Forderungen an ein neues Beurteilungsschema:

1. Berücksichtigung des Alters der Stute.
Kategorieunabhängig weisen jüngere Stuten eine bessere, ältere schlechtere Aussichten auf eine Trächtigkeit/ Abfohlung auf.
2. Differenzierung der Qualität der Endometrose.
Bei Vorliegen geringgradiger periglandulärer Fibrosen basaler Einzeldrüsen und bei destruierenden Fibrosen ist die tatsächliche Abfohlrate schlechter als anhand der bisherigen Kategorie vorhergesagt.
3. Berücksichtigung des additiv verschlechternden Effektes schwerer Angioskerosen.
4. Miteinbeziehung des Befundes „Fehldifferenzierung des Endometriums“, auch wenn noch viele Fragen zur Äti-

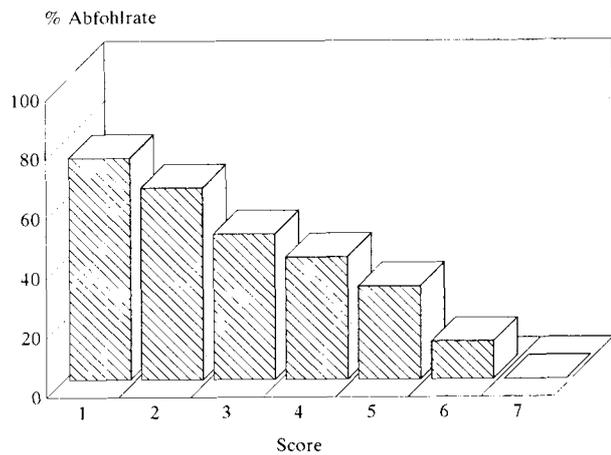


Abb. 16: Beziehung zwischen der Abfohlrate und eines Scores, berechnet anhand eines modifizierten Beurteilungsschemas.

Proposal for a new classification system: Close relations between foaling rates and a modified score, including the age of the mare and the quality of endometrosis.

pathogenese und Prognose dieses Phänomens offen sind.

5. Differenzierung der Befunde in „reversibel“ und „irreversibel“.

Aus der Beurteilung des Status praesens muß ersichtlich werden, ob eine gezielte Therapie Erfolgsaussichten hat oder nicht.

Die Beurteilung sollte daher wie folgt formuliert werden (Tab. 9):

Tab. 9: Zu berücksichtigende Kriterien für ein neues Beurteilungsschema.

Criteria included in a modified classification system.

Befunde	Endometritis Endometrose Lymphlakunen Angiopathie Fehldifferenzierung
Kategorie	Endometrium o.b.B. (I) + geschädigtes Endometrium (II a) ++ geschädigtes Endometrium (II b) +++ geschädigtes Endometrium (III)
Epikrisis	unter Berücksichtigung des Alters der Stute ist die Prognose eher besser/eher schlechter unter Berücksichtigung einer Güstzeit von 2 Jahren und mehr ist die Prognose schlechter bei entsprechend gezielter Therapie ist eine Verbesserung/Heilung möglich/ die Befunde gelten als irreversibel, eine Behandlung ist nicht möglich

Zwei Beispiele sollen dies veranschaulichen:

1. Beispiel:
7jährige Stute, Fohlen bei Fuß, Bakteriologie: beta-häm. Streptokokken
Histologie: hochgradige Endometritis; Kategorie III

Neue Formulierung:

Derzeit schwer geschädigtes Endometrium (III), unter Berücksichtigung des Lebensalters ist bei entsprechend gezielter Therapie eine deutliche Verbesserung des Zustandes möglich.

2. Beispiel:

19jährige Stute, 1 Jahr güst, Bakteriologie: negativ

Histologie: mittelgradige destruierende Endometrose, geringgradige Endometritis; Kategorie III

Neue Formulierung:

Schwer geschädigtes Endometrium (III); aufgrund des Lebensalters der Stute und des irreversiblen und progressiven Charakters der Endometrose ist die Prognose ungünstig, trotz eines möglichen Behandlungserfolges bezüglich der vorliegenden Endometritis.

Literatur

- Asbury, A. C. und Lyle, S. K. (1992): Infectious causes of infertility. In: McKinnon A. O. und Voss, J. L. (Hrsg.): Equine reproduction, Verlag Lea u. Febiger, Philadelphia u. London, 381–391
- Aupperle, H., Tannapfel, A., Özgen, S. und Schoon, H.-A. (1997): Immunhistologischer Nachweis des Proliferationsmarkers ki-67 und von Hormonrezeptoren im Endometrium der Stute. DVG-Fachgruppe „Allgemeine und Spezielle Pathologie“, 40. Tagung, 20. Mai 1997, Berlin, Zusammenfassung: Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr.: im Druck
- Bader, H., Kremer, H., Vogt, C., Schoon, H.-A. und Beier-Hellweg, K. (1997): Investigation on the protein patterns of the equine uterine secretions as functional parameter of the endometrium. Pferdeheilkunde 13 (5) im Druck
- Bracher, V. (1992): Treatment of CDE: Chemical curettage with irritant solutions. Proc. J.P. Hughes Workshop on equine endometritis. Equine Vet. J. 25, 187
- 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. (1987): Histopathology of the endometrium. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 4. Auflage
- Grüniger, B. (1996): Zur Pathogenese von Angiopathien im Endometrium der Stute – Morphologisch-funktionelle Untersuchungen. Univ. Leipzig, Vet.-Med. Fak., Diss.
- Grüniger, B., Schoon, H.-A., Schoon, D., Menger, S. und Klug E. (1997): Morphologic and functional investigations on the incidence and pathogenesis of endometrial angiopathies in mares. J. comp. Pathol.: eingereicht zur Publikation.
- Hurtgen, J. P. und Cummings, M. R. (1982): Diagnosis and treatment of fungal endometritis in mares. Proc. Ann. Meet. Soc. Theriogenology, 18–22
- Hülsey, A., Sieme, H., Klug, E., Schoon, H.-A., Schoon, D. und Wittenbrink, M. M. (1996): The importance of chlamydia spp. as a causative agent of endometritis in mares. 29. Tagung über Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung, 21. Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung, Leipzig, 14./15. März 1996
- Kenney, R. M. (1992): The aetiology, diagnosis and classification of the chronic degenerative endometritis. Proc. J.P. Hughes Workshop on equine endometritis. Equine Vet. J. 25, 186
- Kenney, R. M. und Doig, P. A. (1986): Equine endometrial biopsy. In Morrow, D.A. (Hrsg.): Current therapy in theriogenology 2. W.B. Saunders, Comp., Philadelphia, S. 723–729
- Kriesten, H. (1995): Zur prognostischen Bedeutung von Endometriumbiopsien bei Stuten. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- Leidl, W., Kaspar, B. und Kähn, W. (1987): Endometriumzyten bei Stuten. Teil 2. Klinische Untersuchungen: Vorkommen und Bedeutung. Tierärztl. Praxis 15, 281–289
- Oikawa, M., Katayama, Y., Yoshihara, T., Kaneko, M. und Yoshikawa, T. (1993): Microscopical characteristics of uterine wall arteries in barren aged mares. J. comp. Pathol 108, 411–415
- Özgen, S., Rasch, K., Kropp, G., Schoon, H.-A., Aupperle, H., Sieme, H. und Klug, E. (1997): Aetiopathogenesis and therapy of equine hydromucometra. Preliminary data. Pferdeheilkunde. 13 (15) im Druck
- Raila, G., Schoon, H.-A., Schoon, D., Özgen, S., Aupperle, H., Klug, E. und Strankmeyer, O. (1997): The equine endometrial cycle: a morphometrical, ultrastructural, enzyme- and immunohistological investigation. Am. Soc. Anim. Sci. (ASAS), Annual meeting, 29. Juli–1. August 1997, Nashville, Tennessee, USA; Zusammenfassung: Proceedings, im Druck
- Ricketts, S. W. (1997): A retrospective review of the histopathological features seen in a series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK Thoroughbred mares over a 25 year period. Pferdeheilkunde 13 (5), im Druck
- Roberts, C. (1992): Intrauterine kerosene in equids: Historical perspectives. Proc. J.P. Hughes Workshop on equine endometritis. Equine Vet. J. 25,
- Schoon, H.-A., Schoon, D. und Klug, E. (1992): Uterusbiopsien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute. Pferdeheilkunde. 8, 355–362
- Schoon, H.-A., Schoon, D., Ohnesorge, B. und Klug, E. (1993): Zu Diagnose, Pathogenese und Bedeutung endometrialer Zysten bei der Stute. Pferdeheilkunde. 9, 215–221
- Schoon, H.-A., Schoon, D. und Klug, E. (1994a): Klinische Pathologie, Diagnostik und Terminologie endometrial bedingter Fertilitätsstörungen beim Pferd. DVG-Tagungsbericht, 13. Arbeitstagung „Fachgruppe Pferdekrankheiten“, Wiesbaden, 1–16
- Schoon, D., Schoon, H.-A. und Klug, E. (1994b): Angiopathien im Endometrium der Stute: Diagnose und prognostische Bedeutung. DVG-Tagungsbericht, 13. Arbeitstagung „Fachgruppe Pferdekrankheiten“, Wiesbaden, 17–29
- Slusher, S. H., Freeman, K. P. und Roszel, J. F. (1984): Eosinophils in equine uterine cytology and histology specimens. JAVMA 184, 665–670

Prof. Dr. H.-A. Schoon

Institut für Veterinär-Pathologie
Margarete Blank Str. 4
04103 Leipzig

Tel.: 0341-9738270

Fax: 0341-9738299

Email: schoon@rz.uni-leipzig.de