

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

Verena Bracher, Cornelia Gerstenberg und W.R. Allen

Klinik für Wiederkäuer und Pferdemedizin, Universität Zürich

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die Endometrose (chronisch-degenerative, nicht-infektiöse Erkrankung des Endometriums) beim Pferd. Diskutiert werden dabei: 1. Definition und Aetiopathogenese, bzw. der Einfluss von Alter und Parität auf die Entwicklung der Erkrankung. 2. Die Zusammenhänge zwischen chronisch-degenerativen Erkrankungen und der Anfälligkeit für chronisch-rezidivierende infektiöse Endometritiden. 3. Der Zusammenhang zwischen Endometrose und Konzeptionsrate bzw. Plazentation und embryonalen/fötalen Verlusten. 4. Der Zusammenhang zwischen Endometrose und Leistung des Nachwuchses.

**Schlüsselwörter:** Pferd, Endometrose, Konzeptionsrate, Plazentation, embryonale Verluste

## The influence of endometriosis on fertility, placentation and fetal development in the horse

This paper presents a review over endometriosis in the horse. The following subjects are discussed: 1. Definition and aetiopathogenesis of the disease, influence of age and parity. 2. The correlation between endometriosis and chronic recurrent (infectious) endometritis. 3. The correlation between endometriosis and conception rate, placentation and embryonic or fetal losses. 4. The influence of endometriosis on later performance of the offspring.

**keywords:** horse, endometriosis, fertility, placentation, embryonic losses

## Einleitung

Seit langem sind Erkrankungen des Endometriums als die wichtigste Ursache für Fertilitätsstörungen bei der Zuchtstute bekannt (*Dimock, 1935; Bain, 1948 und 1966; Kenney, 1978*). Dabei wird zwischen zwei grundlegend unterschiedlichen Veränderungen unterschieden, die – allerdings nicht zwingend – auch vergesellschaftet auftreten können. Hierbei handelt es sich einerseits um a) die persistierende oder rezidivierende infektiöse Endometritis bei sogenannten empfänglichen Stuten (engl. „susceptible mares“) und andererseits um b) die chronisch-degenerativen (nicht-infektiösen) Endometropathien (Endometrose). Unglücklicherweise wurden in der Vergangenheit diese 2 pathologischen Komplexe des öftern verwechselt, was zu entsprechenden Verwirrungen bei der Interpretation von experimentellen und klinischen Studien führte. Im Rahmen des ersten internationalen Workshops über Endometritis (*Allen, 1993*) wurde deshalb von *Kenney* der Begriff der Endometrose eingeführt, um eine klare Abgrenzung der histologisch erfassbaren chronisch-degenerativen Endometriumsveränderungen von den rezidivierenden akuten infektiösen Endometritiden zu schaffen. Nachfolgend sollen die wichtigsten Aspekte dieser Erkrankung aufgezeigt werden.

## Definitionen der Endometropathien

Im folgenden soll der Unterschied zwischen der Endometrose und der chronisch rezidivierenden oder persistierenden Endometritis aufgezeigt werden:

Die chronisch-rezidivierende oder persistierende Endometritis (CRIE) ist ein klinischer Begriff, der dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Stute nicht imstande ist, eine mikrobielle Kontamination (hpts. *Streptococcus zooepidemicus*) spontan innerhalb von 76 Stunden nach Exposition zu überwinden, wie dies bei der gesunden („normalen“) rossigen Stute beobachtet werden kann (*Ricketts und Mackintosh, 1987, Hinrichs, 1991*). Die typische Vorgeschichte einer solchen „empfänglichen Stute“ (engl. „susceptible mare“) ist das Auftreten von eitrigem Vaginalausfluss nach der Bedeckung/Besamung, z.T sogar auch nur nach einer tierärztlichen transzervikalen Manipulation wie z.B. anlässlich Tupferproben- oder Biopsie-Entnahme (*Hinrichs, 1991*). Typischerweise zeigen diese Stuten einen verkürzten Diöstrus, sprechen auch jeweils auf eine antimikrobielle Therapie initial gut an, rezidivieren jedoch bei der nachfolgenden Belegung/intrauterinen Manipulation. Nicht selten wird die frustrierende Erfahrung gemacht, dass bei einer Nachkontrolle das Resultat der Tupferprobe negativ ausfällt, die Stute jedoch einige Tage später wieder eitrigem Vaginalausfluss zeigt! Der am häufigsten isolierte Erreger ist *Streptococcus zooepidemicus*, gefolgt von *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, anderen beta-hämolytischen Streptokokken, *Pseudomonas* spp, wobei eine antimikrobielle Behandlung häufig eine Änderung des Keimspektrums in Richtung resistenter Keime induziert.

Im Gegensatz zur CRIE, die in erster Linie durch die klinische Symptomatik charakterisiert ist, versteht man unter dem Begriff „Endometrose“ einen histologisch erfassbaren

Zustand des Endometriums, der degenerative Veränderungen umfasst, jedoch nicht von einer akuten Entzündung begleitet wird. Die typischen Veränderungen wurden 1975 erstmals im Detail beschrieben (Greenhof und Kenney, 1975; Ricketts, 1975) und in der Folge von Kenney und Doig (1986) klassifiziert, um anhand der Anamnese und des histologischen Bildes eine Prognose bezüglich der Wahrscheinlichkeit zur Produktion eines lebenden Fohlens bei der betreffenden Stute zu gewinnen.

Die Uterusbiopsie wird sowohl für diagnostische als auch prognostische Zwecke verwendet (Brandt und Manning, 1969; Kenney, 1975; Ricketts, 1975 und 1978; Schoon et al., 1992), wobei sich die meisten Beurteiler an die Richtlinien von Kenney (1978) halten. Für eine korrekte Beurteilung einer Biopsie genügt – falls rektal keine palpatorischen Abnormalitäten am Uterus festgestellt werden können – eine von der Basis eines der Uterushörner entnommene Endometriumsprobe, die eine Mindestgröße von 0,3 x 0,3 x 1,0 cm aufweisen sollte (Kenney, 1978; Waelchli und Winder, 1987a und 1989). Infiltrative Veränderungen werden nach Zelltyp (Neutrophile Granulozyten, Eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Mastzellen), Verteilung (fokal oder diffus) und Schweregrad (leicht-, mittel- oder hochgradig) eingeteilt. Die degenerativen Veränderungen umfassen Fi-

**Tab. 1:** Prognostizierte Abfohraten bei Stuten anhand der histologischen Veränderungen in Uterusbiopsien (nach Kenney & Doig, 1986).

Expected foaling rates in mares based upon histological evaluation of their endometrial biopsies (after: Kenney & Doig, 1986).

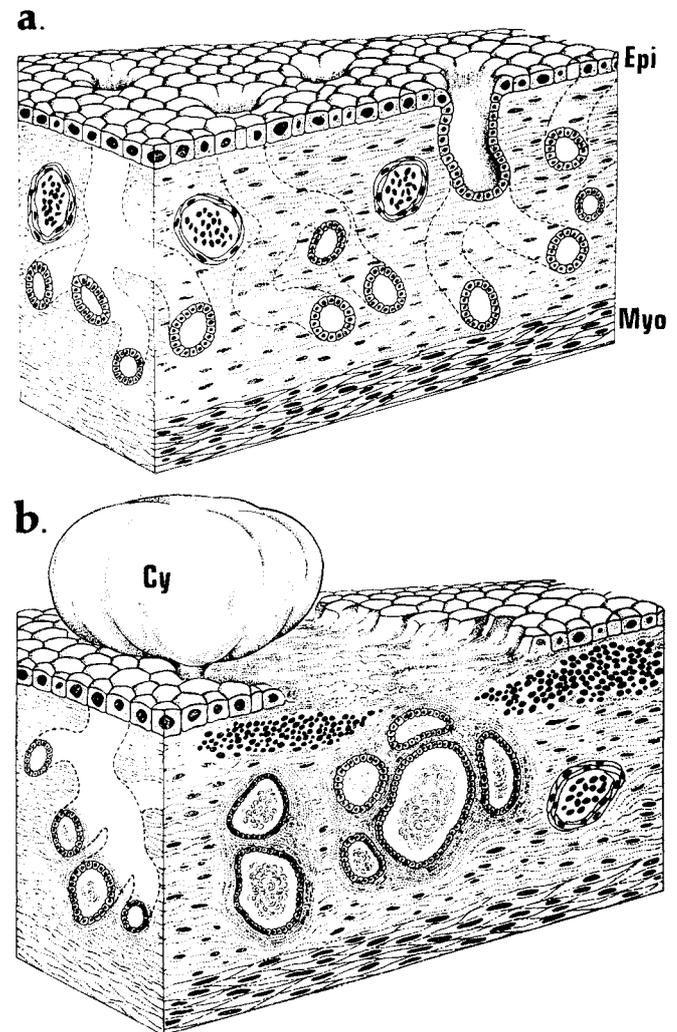
Kategorie Category (nach/after Kenney & Doig, 1986)	Grad der pathologischen Veränderungen im Endometrium Degree of histopathologic changes	Prognostizierte Abfohrate (Prozent) Expected foaling rate (percent)
I	Keine	80–90
IIA	Leichtgradig	50–80
IIB	Mittelgradig	10–50
III	Hochgradig	<10

brosierung (diffus oder fokal), Drüsenatrophie, Drüsennester mit oder ohne periglanduläre Fibrosierung, lymphatische Lakunen und lymphatische Zysten (Abbildung 1). Basierend auf dem Ausmass der Veränderungen erfolgt eine Einteilung in 3 Kategorien, die, zusammen mit der Anamnese, eine Prognose bezüglich Produktion eines lebensfähigen Fohlens ermöglichen (Tabelle 1).

**Aetiologie und Pathogenese der Endometrose, Einfluss von Alter und Parität**

Obwohl bei der Stute der Sexualzyklus unbegrenzt bis ins hohe Alter bestehen bleibt, kann mit Zunahme des Alters >15

Jahre eine Zunahme embryonaler Verluste und ein Abfall der Abfohrate beobachtet werden (Sanderson und Allen, 1987; Ricketts und Young, 1990; Ricketts und Alonso, 1991). Parallel wird mit zunehmendem Alter bzw. Parität auch eine Zunahme der histopathologischen Veränderungen im Endometrium beobachtet. Diese Veränderungen werden für die bei solchen Stuten häufig auftretenden frühen embryonalen Verlusten ver-



**Abb. 1:** Halbschematische Darstellung der Uteruswand beim Pferd:

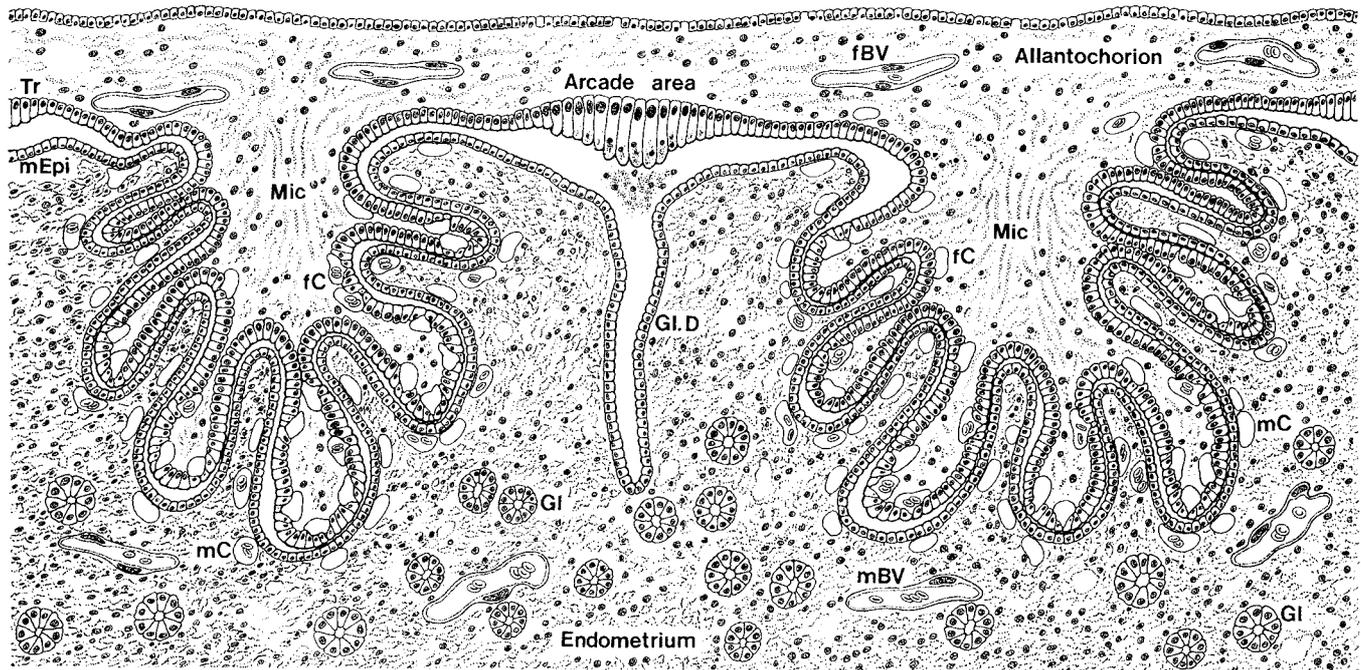
- a) Struktur des normalen Endometriums mit regelmäßiger Verteilung der verzweigten Uterindrüsen. Epi=luminales Epithel. Myo=Myometrium.
- b) Typische Beispiele von degenerativen Veränderungen (Endometrose) bei der Stute umfassen lymphatische Zysten (Cy), hervorgehend aus Lymphgefässdilatation, Bildung von Drüsennestern mit periglandulärer Fibrose, sowie gelegentlich mononukleäre Zellinfiltration.

Semi-schematic representation of the uterine wall in the mare:

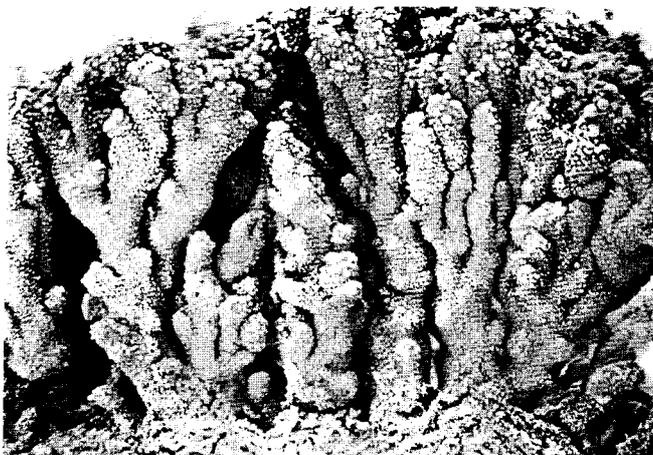
- a) Appearance of the normal endometrium in a healthy mare with regular distribution of uterine glands.
- b) Typical pathological changes in the endometrium of mares with endometrosis include: lymphatic cyst formation (Cy) as a consequence from lymph vessel distention; gland nest formation with periglandular fibrosis and occasionally focal mononuclear cell infiltration.

antwortlich gemacht (Kenney, 1978; Ricketts, 1978, Bracher et al., 1996). Da das Endometrium der Stute keiner zyklischen Schleimhautregeneration unterworfen wird, muss davon ausgegangen werden, dass diese als irreversibel eingestuft de-

Alter und Parität rufen jedoch nicht dieselben Veränderungen hervor: Während die Bildung lymphatischer Lakunen und Zysten hauptsächlich durch die Anzahl durchgemachter Trächtigkeiten ausgelöst wird, korreliert die Bildung von



- |                            |                             |                           |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Mic - Microcotyledon       | GI - Gland                  | fBV - foetal blood vessel |
| mEpi - maternal epithelium | GI.D - Gland Duct           | mC - maternal capillary   |
| Tr - Trophoblast           | mBV - maternal blood vessel | fC - foetal capillary     |



**Abb. 2:** Die epitheliochoriale Plazenta des Pferdes:  
 a) Halbschematische Darstellung der diffusen mikrocotyledonären Plazenta mit dem Allantochorion (oben), dessen Mikrocotyledonen fingerartig in entsprechende Krypten des Endometriums ragen. Im Bereich der Ausführungsgänge der Uterindrüsen zeigen die ge-

genüberliegenden Epithelzellen des Allantochorions eine hohe pinozytische Aktivität.

b) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Allantochorions bei einer Trächtigkeitsdauer von 180 Tagen. Die stark verzweigten Äste der einzelnen Mikrocotyledonen ermöglichen eine erhebliche Oberflächenvergrößerung der feto-maternalen Kontaktfläche (oben). Die Oberfläche der Mikrocotyledonen ist mit tropfenartigen Drüsensekreten bedeckt.

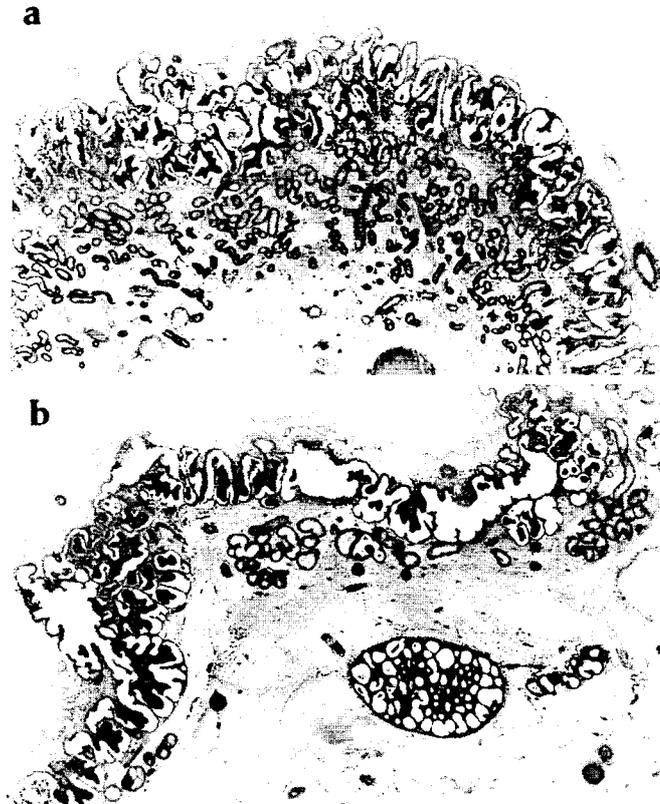
The epitheliochorial placenta of the horse:

- Semi-schematic diagram of the diffuse microcotyledonary placenta with the fingertip-like extrusions of the allantochorion (top) interdigitating with the crypts of the endometrium (bottom). The epithelium of the allantochorion opposite the endometrial gland ducts shows high pinocytic activity.
- Scanning electron micrograph of the allantochorion at 180 days of gestation. The multiple branching of the microcotyledons allows a dramatic enlargement of the feto-maternal interface (top). The surface of the microcotyledons is covered with droplets of endometrial gland secretions.

generativen Veränderungen zu einer bleibenden Beeinträchtigung der Uterusfunktionen führen. Trotzdem scheinen sowohl die physikalische (Ricketts, 1985) als auch die chemische Curettage (Bracher et al., 1991) eine Verbesserung der Konzeptions- und Abfohrate zu bewirken, was darauf schliessen lässt, dass eine beschränkte Regenerationskapazität auch im equinen Endometrium besteht.

Drüsennestern und generalisierter Fibrosierung in erster Linie mit dem Alter und weniger mit der Anzahl Graviditäten (Bracher et al., 1997). Es erscheint naheliegend, die durch multiple Graviditäten verursachte Dehnung der Uteruswand als Ursache für eine herabgesetzte Kontraktilität mit daraus resultierender Lymphstase und Bildung lymphatischer Lakunen und Fibrosierung zu vermuten, während die bei älte-

ren Maidenstuten beobachteten z.T. sehr ausgeprägten Drüsennester mit deutlicher periglandulärer, aber auch diffuser Fibrose auf eine Seneszenz des Gewebes zurückgeführt werden können.



**Abb. 3:** Lichtmikroskopische Aufnahmen der Plazenta einer normalen jungen Stute (a) und einer älteren Stute mit Endometrose (b) am 120. Tag der Gravidität. Die fötale Seite (Allantochorion) ist oben und die maternale Seite (Endometrium) unten. (H&E, x125).

- a) Bei der normalen Plazenta besteht eine regelmässige und dichte Interdigitation der feto-maternalen Kontaktfläche. Die Uterindrüsen im Endometrium sind regelmässig und dicht verteilt.
- b) Die Interdigitation zwischen dem Allantochorion und dem Endometrium in der Plazenta einer Stute mit Endometrose (Kenney-Kategorie III) bei gleich langer Trächtigkeitsdauer ist viel weniger ausgeprägt. Die Uterindrüsen zeigen eine deutlich weniger dichte und sehr unregelmässige Verteilung. Ein grosses Drüsennest mit periglandulärer Fibrose ist erkennbar. (aus: *Bracher et al., 1996*)

Light micrographs of the placenta of a young, normal fertile mare (a) and an aged mare suffering from endometrosis (b) both at Day 120 of gestation (H&E, x125). The allantochorion is at the top with the attached endometrium at the bottom.

- a) The interdigitation of allantochorion and endometrium in the normal mare is dense and regular. The underlying endometrium contains a high and regular density of functional glands.
- b) In contrast, the microcotyledonary interdigitation in the mare suffering from endometrosis is irregular and shallow. The endometrial gland distribution is sparse and irregular. A large gland nest can be seen, surrounded by multiple fibrotic layers. (from: *Bracher et al., 1996*)

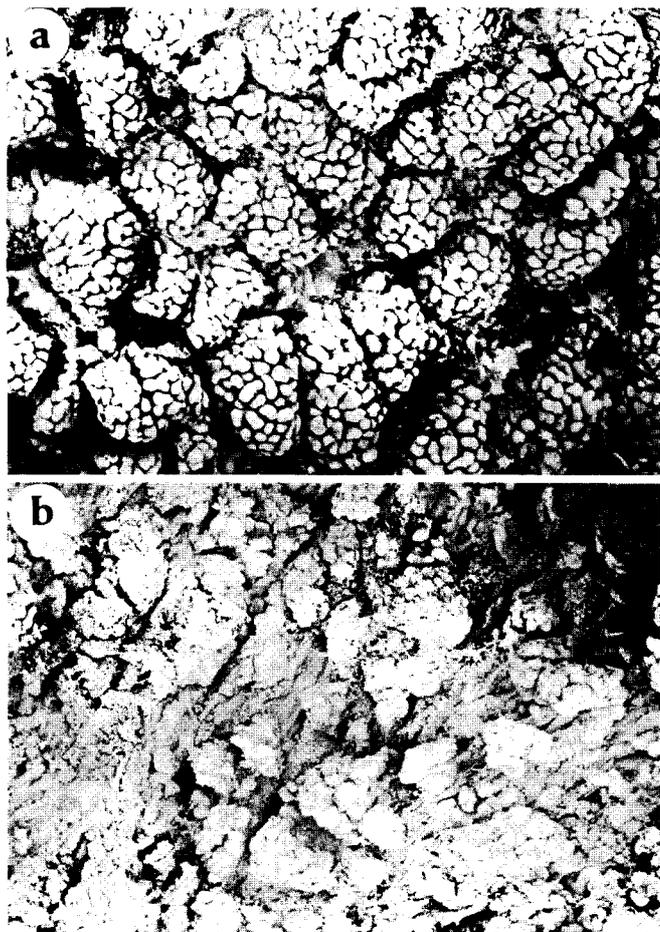
Interessanterweise werden z.T. auch grosse Unterschiede in der Ausprägung der pathologischen Veränderungen bei gleichem Alter, bzw. gleicher Anzahl durchgemachter Graviditäten bei verschiedenen Stuten beobachtet (*Bracher et al., 1997*), die möglicherweise auf eine genetische Komponente hinweisen.

Im Gegensatz zur Endometrose tritt die chronisch-rezidivierende infektiöse Endometritis (CRIE) auch bei jüngeren Stuten auf, die keine oder nur geringgradige histologische Hinweise auf degenerative Veränderungen aufweisen. Über die Ursache für diese Symptomatik wurde eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt, angefangen bei prädisponierenden Faktoren wie ungenügender Verschluss der Vulva (*Caslick, 1937; Pouret, 1982*) über hormonelle Einflüsse (*Ganjam et al., 1982; Evans et al., 1987*) bis zu Defekten in der lokalen zellulären oder humoralen Immunabwehr (*Watson, 1988; Waelchli und Winder, 1978b*). Neuere Untersuchungen (*LeBlanc et al., 1994*) unterstützen die von *Allen und Pycock (1989)* postulierte reduzierte Kontraktilität des Uterus und daraus resultierende Ansammlung intrauteriner Flüssigkeit als wichtiger prädisponierender Faktor bei der Pathogenese der CRIE.

### Zusammenhang Endometrose und Plazentation bzw. fötale Entwicklung

Die epitheliochoriale Plazenta des Pferdes (Abbildung 2) ist gemäss *Steven (1982)* für das Austragen einer Einlingsträchtigkeit konzipiert. Die hohe Abortrate bei Zwillingsträchtigkeiten (*Mahaffey, 1968; Rossdale, 1968; Prickett, 1970*) unterstützt dabei die These, dass der durch eine Mehrlingsträchtigkeit entstehende erhöhte Nährstoffbedarf die Kapazitätslimite dieser Plazenta übersteigt. Im Gegensatz zur Situation bei den Primaten muss der transplazentäre Transport bzw. der Austausch von Nähr- und Schlackstoffen zwischen dem fötalen und maternalen Kreislauf des Pferdes eine intakte epitheliale Barriere überwinden (*Steven, 1982*). Es ist deshalb leicht vorstellbar, dass die Sekretions- bzw. Absorptionskapazität des Endometriums bei dieser Form der Plazentation schon bei einer relativ geringen Reduktion der Kapazität bzw. bei erhöhtem Bedarf beeinträchtigt wird. Die endometrialen Drüsen, deren Sekrete von *Amoroso (1952)* auch als „uterine Milch“ bezeichnet wurden, spielen deshalb bei der Nährstoffversorgung des Fötus eine lebenswichtige Rolle. Es wurde aus diesem Grund postuliert, dass eine Reduktion funktioneller Drüsen infolge Drüsenatrophie, Drüsennester und periglandulärer Fibrose zur fötalen Mangelversorgung und dadurch zu fötalen Verlusten bzw. zur Geburt unterentwickelter Fohlen führt (*Kenney, 1978*). In einer vergleichenden makroskopischen, histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Plazenta und der fötalen Dimensionen wurden gesunde, junge Stuten und subfertile ältere Stuten mit Endometrose jeweils paarweise zu bestimmten Trächtigkeitsstadien (80–220 Tage) euthanasiert (*Bracher, 1992; Bracher et al., 1996*). Dabei zeigte sich zwi-

schen dem 80. und 160. Tag der Trächtigkeit eine Unterentwicklung und signifikant geringere Dichte der Makro-



**Abb. 4:** Rasterelektronische Aufnahmen der maternalen Oberfläche des Allantochorions am 120. Tag der Gestation bei den gleichen Tieren wie in Abbildung 3. (x525).

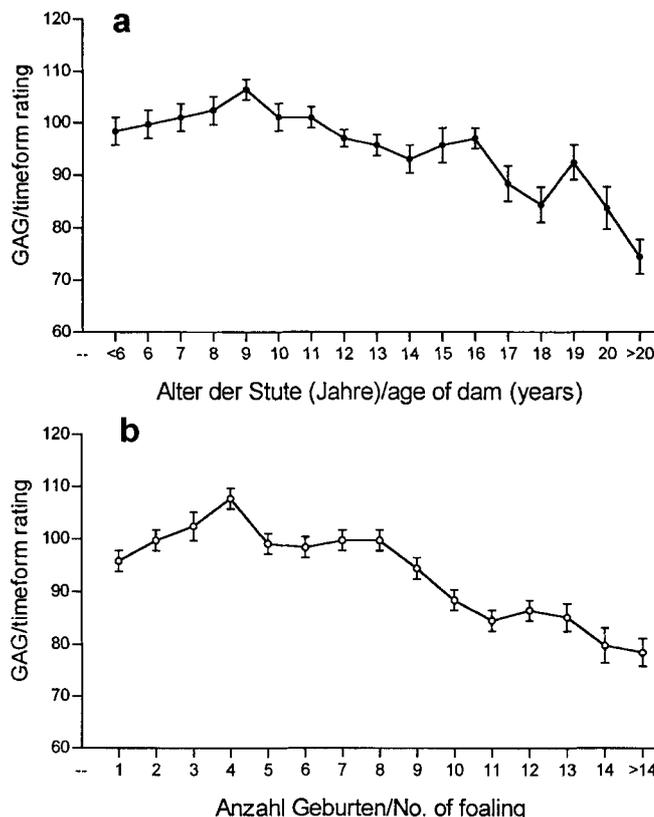
- a) Die Mikrokotyledonen im Allantochorion der normalen Stute zeigen eine dichte und regelmässige Verteilung mit entsprechender Vergrösserung der Oberfläche.
- b) Im Gegensatz dazu sind die Mikrokotyledonen im Allantochorion der Stute mit Endometrose deutlich weniger stark entwickelt. Zusätzlich ist die Oberfläche mit viskösen Sekreten bedeckt (aus: *Bracher et al., 1996.*)

Scanning electron micrographs of the maternal surface of the allantochorion at Day 120 of gestation from the same animals as in Fig. 3 (x525)

- a) The microcotyledons show a dense and regular distribution in the allantochorion of the young and normal mare.
- b) In comparison, the microcotyledons in the allantochorion of the aged mare with endometrosis are poorly developed. They show fewer individual macrovilli and the surface is covered with sticky mucus (from: *Bracher et al., 1996*)

villi des Allantochorions bei den subfertilen Stuten im Vergleich zu den jungen Stuten im gleichen Trächtigkeitsstadium (Abbildung 3 und 4). Diese Unterschiede waren jedoch bei Stuten mit fortgeschrittener Gravidität viel weniger offensichtlich. Bei der Erfassung der fötalen Dimensionen (Gewicht, Grösse) ergab sich ebenfalls im Zeit-

raum zwischen 80. und 160. Trächtigkeitstag ein bei gleicher Grösse deutlich geringeres Gewicht des Föten der subfertilen Stuten, während sich die Parameter bei den Stuten beider Gruppen in den weiter fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadien kaum unterschieden bzw. im Bereich der Referenzwerte lagen. Erstaunlich war die markante Verbesserung des histologischen Bildes des Endometriums von Stuten, die in gutem Zustand aufgrund ausgeprägter Drüsennestbildung und periglandulärer Fibrose in Kategorie III der *Kenney und Doig (1986)* Skala



**Abb. 5:** Generalausgliche (GAG) der Nachkommen von 100 englischen Vollblutstuten in Abhängigkeit vom Alter (a) bzw. der Anzahl Trächtigkeiten (b) der Mutterstute (Mittelwerte und Standardfehler).

Für die Untersuchungen wurden Stuten ausgewählt, die mindestens 8 lebende Fohlen produziert hatten und von denen mindestens 2 Nachkommen einen GAG von  $\geq 110$  erreichten.

(nach *Barron, 1995*, mit Genehmigung des Verlages).

Mean  $\pm$  s.e.m. timeform ratings of progeny in relation to age (a) and parity (b) of the dam.

Data were collected from english Thoroughbred mares that had produced at least 8 live foals of which at least two had achieved a timeform rating  $\geq 110$ .

(from: *Barron, 1995*, with permission of the publisher)

eingestuft worden waren. Da es nicht möglich war, sequenzielle Probenentnahmen beim gleichen Tier im Verlauf einer Trächtigkeit zu entnehmen, konnte nur spekuliert werden, dass beim Pferd die Wahrscheinlichkeit gross ist, dass bei einer endometrialen Unterfunktion ein Abort innerhalb der ersten 160 Tage der Trächtigkeit eintritt. Bei einem erfolgreichen Fortschreiten der Gravidität

kann jedoch damit gerechnet werden, dass im Vergleich zum histologischen Bild einer im güten Zustand entnommenen Uterusbiopsie eine deutliche Verbesserung der Drüsenfunktionen stattfinden kann. Inwiefern dabei der starke Anstieg von Insulin-like growth factor (IGF)-II und epidermal growth factor (EGF) im fötalen und uterinen Gewebe (*Lennard et al., 1995a und b*) eine Rolle spielen und möglicherweise eine therapeutische Anwendung finden könnten bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

### Zusammenhang zwischen Endometrose und Qualität (Rennleistung) der Nachkommen

Eine negative Korrelation zwischen Alter der Stute und Rennleistung ihrer Nachkommen wurde von mehreren Autoren nachgewiesen (*Hagemann, 1939; O'Sullivan, 1980; Barron, 1995*). *Barron (1995)* untersuchte in einer retrospektiven Studie die Rennleistung von Nachkommen von 100 Stuten, die mindestens 8 lebende Fohlen zwischen 1947 und 1986 produziert hatten und von denen mindestens 2 Nachkommen einen Generalausgleich (GAG) von  $\geq 110$  erreicht hatten: Während zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr der Stuten ein leichter Anstieg des mittleren GAG ihrer Nachkommen beobachtet werden konnte (Abbildung 5a), sank dieser mit zunehmendem Alter über 11 Jahre signifikant ab. In ähnlicher Weise wurde ein Zusammenhang zwischen Anzahl der Graviditäten der Stuten und dem mittleren GAG ihrer Nachkommen beobachtet, wonach die höchste Leistung von Fohlen aus der 3.–5. Gravidität stammten und ab der 8. Gravidität einen ausgeprägten Abfall erfährt (Abbildung 5b).

Bei der Frau besteht eine Korrelation zwischen Subfertilität und niedrigem Geburtsgewicht (*Williams et al., 1991*). Beim Pferd bestehen keine diesbezüglichen publizierten Untersuchungen, insbesondere fehlen Angaben zu einer Beziehung zwischen dem Grad der Endometrose, die mit zunehmendem Alter und Gravidität gehäuft auftritt, und dem Geburtsgewicht des Fohlens. *Platt (1984)* fand jedoch eine negative Korrelation zwischen Alter der Stute und dem Geburtsgewicht, die möglicherweise mit dem Grad der Endometrose zusammenhängt. Weiterhin konnte *Finnocchio (1986)* bei seinen Untersuchungen an Fohlen von Stuten unterschiedlichen Alters und Parität nachweisen, dass die bei der Geburt gemessenen Unterschiede in Gewicht, Größe und Röhrbeinumfang bis zu einem Alter von  $>1$  Jahr persistieren und dadurch möglicherweise einen negativen Einfluss auf die spätere Leistung ausüben. Aus diesem Grund postuliert *Barron (1995)* sogar, dass es im Hinblick auf züchterische Effizienz sinnvoll wäre, Stuten im Alter  $>12$ – $15$  Jahre aus der Zucht zu nehmen und durch jüngere Tier zu ersetzen, wobei allerdings sicherlich die Qualität der bisher produzierten Fohlen der individuellen Stute einen gewichtigen Einfluss auf eine solche Entscheidung hat.

### Literatur

- Allen, W.E. und J.F. Pycocock (1989)*: Current views on the pathogenesis of bacterial endometritis in mares. *Vet.Rec.* 125, 298–301.
- Allen, W.R. (1993)*: Proceedings of the John P. Hughes International Workshop on Equine Endometritis. *Equine Vet.J.* 25, 184–193.
- Amoroso, E.C. (1952)*: Placentation. In: *Marshall's Physiology of Reproduction*. 3rd. ed., Vol.2. Ed.: A.S. Parkes. Longmanns Green, London, pp. 127–311.
- Bain (1948)*: Problems associated with infertility in the broodmare. *Aust. Vet.J.* 24, 152.
- Bain (1966)*: The role of infection in infertility in the Thoroughbred mare. *Vet.Rec.* 78, 168–173.
- Barron, J.K. (1995)*: The effect of maternal age and parity on the racing performance of Thoroughbred horses. *Equine Vet.J.* 25, 184–193.
- Bracher, V. (1992)*: Equine Endometritis. PhD Thesis, University of Cambridge.
- Bracher, V., A. Neuschaefer und W.R. Allen (1991)*: The effect of intrauterine infusion of Kerosene on the endometrium of mares. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 44, 706–707.
- Bracher, V., C. Gerstenberg und W.R. Allen (1997)*: Influence of age and parity on the equine endometrium. *Proc. 2nd International Workshop on Equine Endometritis/Endometrosis*, Leipzig, 1997.
- Bracher, V., S. Mathias und W.R. Allen (1996)*: Influence of chronic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in the mare. *Equine Vet. J.* 28, 180–188.
- Brandt, G.W. und J.P. Manning (1969)*: Improved uterine biopsy techniques for diagnosing infertility in the mare. *Proc. 16th Ann.Conv. Amer.Ass.Equine Pract.* 16, 279–295.
- Caslick, E.A. (1937)*: The vulva und the vulvo-vaginal orifice and its relation to genital health of the Thoroughbred mares. *Cornell Vet.* 27, 178–186.
- Dimock, W.W. (1935)*: Breeding problems in mares. *Cornell Vet.* 25, 165–176.
- Evans, M.J., J.M. Hamer, L.M. Gason, und C.H.C. Irvine (1987)*: Factors affecting uterine clearance of inoculated materials in mares. *J.Reprod. Fert. Suppl.* 35, 327–334.
- Finocchio, E.J. (1986)*: Race performance and its relationship to birthrank and maternal age. *Proc. Am. Ass. Equine Pract.* 31, 571–578.
- Ganjam, V.K., C. Mcleod, P.H. Klesius, S.M. Washburn, R. Kwapien, B. Brown und M.H. Fazeli (1982)*: Effect of ovarian steroid hormones on the phagocytic response of ovariectomized mares. *J.Reprod.Fert.Suppl.* 32, 169–174.
- Greenhoff, G.R. und R.M. Kenney (1975)*: Evaluation of the reproductive status of non-pregnant mares. *J.Am.Vet.Med.Ass.* 167, 449–458.
- Hagemann, E. (1939)*: Aufbau und Leistung der Schlanderhaner Vollblutzucht. Inaugural-Dissertation Universität Hannover.
- Hinrichs, K. (1991)*: The role of endometrial swabs in the diagnosis (and pathogenesis?) of endometritis. *Editorial. Cornell Vet.* 81, 233–237.
- Kenney, R.M. (1978)*: Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *J. Am.Vet.Med.Ass.* 172, 241–262.
- Kenney, R.M. und Doig, P.A. (1986)*: Equine endometrial biopsy. In: *Current Therapy in Theriogenology*. 2nd. edn. Ed.: D.A. Morrow. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 723–729.
- Le Blanc, M.M., L. Neuwirth, A.C. Asbury, T. Tran, D. Mauragis und E. Klapstein (1994)*: Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis. *Equine Vet.J.* 26, 109–113.
- Lennard, S.N., F. Stewart und W.R. Allen (1995a)*: Insulin-like growth factor II gene expression in the fetus und placenta of the horse during the first half of gestation. *J.Reprod. Fert.* 103, 169–179.

- Lennard, S.N., F. Stewart, W.R. Allen und R.B. Heap (1995b): Localization of growth factor production in the pregnant equine uterus. Biol. Reprod. Monograph Series I, 161-170.
- Mahaffey, L.W. (1968): Abortion in mares. Vet.Rec. 82, 681-687.
- O'Sullivan, D.M. (1980): An investigation into the relationship between age of dam and performance of progeny in Thoroughbreds. New Zealand Equine Vet.Ass. Newsletter, 25-31.
- Platt, H. (1984): Growth of the equine foetus. Equine Vet.J. 16, 247-252.
- Pouret, E.J.M. (1982): Surgical technique for the correction of pneumo- and urovagina. Equine Vet.J. 14, 249-250.
- Prickett, M.E. (1970): Abortion and placental lesions in the mare. J.Am.Vet.Med.Ass. 157, 1465-1470.
- Ricketts, S.W. (1975): Endometrial biopsy as a guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare. J.Reprod. Fert. Suppl. 23, 341-345.
- Ricketts, S.W. (1978): Histological and histopathological studies on the endometrium of the mare. Fellowship Thesis, Royal College of Veterinary Surgeons, London, UK.
- Ricketts, S.W. (1985): Endometrial curettage in the mare. Equine Vet.J. 17, 324-328.
- Ricketts, S.W. und S. Alonso (1991): The effect of age and parity on the development of chronic endometrial disease. Equine Vet.J. 23, 189-192.
- Ricketts, S.W. und M.E. Mackintosh (1987): Role of anaerobic bacteria in equine endometritis. J.Reprod.Fert.Suppl.35, 343-351.
- Ricketts, S.W. und A. Young (1990): Thoroughbred mare fertility. Vet.Rec. 126, 68.
- Rossdale, P.D. (1968): Discussion of paper 'Abortion in mares'. Vet.Rec. 82, 687-689.
- Sanderson, M.W. und W.R. Allen (1987): Reproductive efficiency of Thoroughbred mares in the United Kingdom. Proc. 9th Bain-Fallon Memorial Lectures: The mare and foal. Aug. 6-9. Sydney, pp.31-41.
- Schoon, H.A., D. Schoon und E. Klug (1992): Uterusbiopsien als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute. Pferdeheilkunde 8, 355-362.
- Steven, D.H. (1982): Placentation in the mare. J.Reprod.Fert. Suppl. 27, 31, 41-55.
- Waelchli, R.O. und N.C. Winder (1987a): Die Biopsie der Uterusschleimhaut bei der Stute zur Ergänzung der Zuchttauglichkeitsuntersuchung. Schweiz.Arch.Tierheilk. 129, 399-415.
- Waelchli, R.O. und N.C. Winder (1987b): Immunohistochemical evaluation of the equine endometrium during the oestrous cycle. Equine Vet.J. 19, 299-302.
- Waelchli, R.O. und N.C. Winder (1989): Distribution of histological lesions in the equine endometrium. Vet.Rec. 124, 271-273.
- Watson, E.D. (1988): Uterine defence mechanisms in mares resistant and susceptible to persistent endometritis: A review. Equine Vet.J. 20, 397-400.
- Williams, M.A., M.B. Goldman, R. Mittendorf und R.R. Monsor (1991): Subfertility and the risk of low birth weight. Fert.Steril. 56, 668-671.

Dr. Verena Bracher

Klinik für Wiederkäufer- und Pferdemedizin  
Universität Zürich  
Winterthurerstr. 260  
Ch 8057 Zürich

Tel. 0041-1-6358307/ 6358367

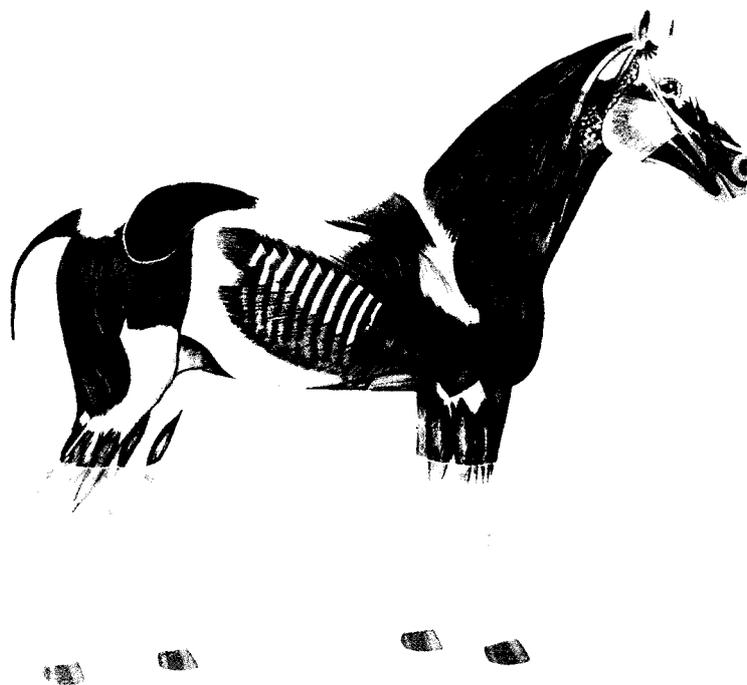
Fax 0041 -1- 6358906

Email: vbracher@vetklinik.unizh.ch

KEINE HALBEN SACHEN!

# EQUISTRO EXCELL" E "

Mehr Rittigkeit und Leistung durch aktiven Zellschutz



Funktions- und Leistungsfähigkeit der Muskulatur des Pferdes sind von der ausreichenden Versorgung mit bestimmten, die einzelne Muskelzelle schützenden und stärkenden Nährstoffen abhängig. Unterversorgung schwächt die Abwehr der Muskelzelle. Mangelhafte Sauerstoffversorgung und Zellmembranschäden durch sogenannte »freie Radikale« sind die Folge. Dies kann sich in allgemeinem Leistungsabfall des Pferdes, schlechter Kondition, Unrittigkeit, Steifheit, Bewegungsunlust, Verspannung, Muskelverhärtungen, -entzündungen, Kreuzverschlag, Muskelerkrankungen von Fohlen äußern.

**EQUISTRO EXCELL" E "** ist eine neuartige flüssige Form biologisch hochwertiger Additiva mit Vierfach Aktiv-Zellschutz.

**Zusammensetzung:**

Vitamin Spurenelementvormischung,  
L-Lysin, Magnesiumchlorid, Wasser, Zusatzstoffe:  
Vitamin E 112.500 mg, Selen 25 mg.

**Fütterungsempfehlung:**

In Zeiten erhöhter Beanspruchung erhalten Pferde:  
(550 kg/LG) 20 ml,  
Ponys/Fohlen: 10 ml über Futter, Trinkwasser oder per  
Maulspritze.

**Handelsform:**

Dosierflasche mit 1.000 ml

Alleinvertrieb für Deutschland:

Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH · Postfach 214 · D-06855 Roßlau · Tel. 034901/885-0 · Fax: 034901/885 323  
The equine care system by ▼ PHARMEDICA GmbH · D-48157 Münster

