Aus dem Institut für Reproduktionsmedizin
der Tierärztlichen Hochschule Hannover,
dem Institut für Veterinär-Pathologie
und dem Veterinär-Physiologisch-Chemischen Institut
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Klinische, endokrinologische, sonographische und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Trächtigkeit des Hundes

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Veterinärmedizin
(Dr. med. vet.)
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Etta Politt
aus Salzgitter-Bad

Hannover 2004

Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. med. vet. A.-R. Günzel-Apel

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. vet. A.-R. Günzel-Apel

2. Gutachter: Prof. Dr. med. vet. H. Gasse

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2004

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG 11

2 LITERATURÜBERSICHT 12

2.1 Die kanine Trächtigkeit 12

2.2 Endokrinologie der Gravidität 14

2.2.1 Ovarfunktion und Gravidität 14

2.2.2 Relaxin und Gravidität 19

2.3 Embryonaler/fetaler Fruchttod 21

2.4 Methoden des Trächtigkeitsabbruchs bei der Hündin 22

2.4.1 Kompetitive Progesteron(P_4)-Rezeptorblockade 22

2.4.2 Suppression der endogenen Progesteron(P_4)-Sekretion 25

2.4.2.1 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) 26

2.4.2.2 Antiprolaktine 30

2.4.2.3 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in Kombination mit Antiprolaktinen 31

2.5 Ursache des Fruchttodes bei experimentellem P_4-Entzug 34

2.6 Anatomie und Gefäßversorgung des graviden kaninen Uterus 35

2.7 Sonographie 36

2.7.1 Sonographische Verfahren 36

2.7.2 Sonographische Untersuchung des graviden Uterus 40

2.7.2.1 Real-Time-Verfahren und M-Mode 40

2.7.2.2 Dopplersonographie 42

2.7.2.3 Einfluss von Antiprogestinen und $PGF_{2\alpha}$ auf dopplersonographische Parameter 44

2.8 Die kanine Plazenta 45

2.8.1 Implantation und Plazentation 45

2.8.2 Histomorphologische Befunde der Hundeplazenta in der mittleren Gravidität 48

2.8.3 Histomorphologische Veränderungen nach medikamentösem P_4-Entzug 51

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN 52

3.1 Material und Methoden 52
3.1.1 Versuchstiere 52
3.1.2 Medikation und Einteilung in Gruppen 52
3.1.3 Versuchsdurchführung 53
3.1.3.1 Klinisch-gynäkologische Untersuchung, Ovulationsbestimmung und Insemination 54
3.1.3.2 Endometritisprophylaxe 55
3.1.4 Endokrinologische Untersuchungen 55
3.1.4.1 Gewinnung und Lagerung der Blutserumproben 55
3.1.4.2 Hormonassays 56
3.1.5 Sonographische Untersuchungen 57
3.1.5.1 Apparative Ausrüstung 57
3.1.5.2 Vorbereitung und Handhabung der Tiere 57
3.1.5.3 Sonographische Untersuchungsfrequenz 58
3.1.5.4 Untersuchungsablauf 60
3.1.5.5 Dopplersonographische Messparameter 62
3.1.5.6 Dokumentation und Kennzeichnung 62
3.1.6 Einteilung in Graviditätsstadien und statistische Auswertung 62
3.1.7 Histologische Untersuchungen 64
3.1.7.1 Entnahme und Präparation der Organe 64
3.1.7.2 Fixation und Präparation für die histologische Auswertung 65
3.1.7.3 Darstellung der histologischen Ergebnisse 66

3.2 Ergebnisse 67
3.2.1 Klinische Befunde 67
3.2.1.1 Vaginaler Keimgehalt 67
3.2.1.2 Vaginalausfluss im Zusammenhang mit dem Trächtigkeitsabbruch 67
3.2.1.3 Läufigkeitsintervalle 68
3.2.2 Hormonprofile 69
3.2.2.1 Östradiol-17ß (E_2) 69
3.2.2.2 Progesteron (P_4) 72
3.2.2.3 Relaxin (RLX) 75
3.2.3 Eintritt des Fruchttodes 78
3.2.3.1 Spontaner Fruchttod mit Resorption 80
3.2.3.2 Medikationsbedingter Fruchttod 80
3.2.4 Sonographische Befunde 82
3.2.4.1 Embryonale/fetale Herzfrequenzen 82
3.2.4.2 Farbkodierte Dopplersonographie 83
3.2.4.3 Arterielle Blutflussparameter im Bereich intakter Früchte 84
3.2.4.4 Vergleich arterieller Blutflussparameter im Bereich intakter Früchte und frischer Resorptionen 95
3.2.5 Makroskopische Befunde an den Fruchtkammern und Resorptionsstellen 97

3.2.6 Histologische Befunde 100
3.2.6.1 Intakte Plazentationsstellen 100
3.2.6.2 In Resorption befindliche Plazentationsstellen 105
3.2.6.3 Tabellarische Auflistung der histologischen Befunde aller Plazentations-/ Resorptionsstellen 112
3.2.6.4 Zusammenfassung der Befunde der verschiedenen Resorptionsstadien 118

4 DISKUSSION 119

4.1 Ziel der Arbeit 119

4.2 Endokrinologische Befunde 119
4.2.1 Endokrinologische Befunde bei physiologischer Gravidität 119
4.2.2 Endokrinologische Befunde und Eintritt des Fruchttodes bei Aglepristone-Medikation 121
4.2.3 Endokrinologische Befunde und Eintritt des Fruchttodes bei Cloprostenol/Cabergolin-Medikation 125
4.2.4 Periphere Relaxinkonzentrationen und Gravidität 129

4.3 Sonographische Befunde im B-Mode 130

4.4 Spontane Resorptionen 132

4.5 Dopplersonographische Befunde 134
4.5.1 Dopplersonographische Befunde bei physiologischer Gravidität 134
4.5.2 Dopplersonographische Befunde bei Aglepristone-Medikation 135
4.5.3 Dopplersonographische Befunde bei Cloprostenol/Cabergolin-Medikation 136

4.6 Einflüsse der Medikationen auf die Zyklusdauer und die weitere Fertilität 138

4.7 Klinische, makroskopische und lichtmikroskopische Befunde 139

4.8 Zusammenfassende Schlussbetrachtung 147

5 ZUSAMMENFASSUNG 149

6 SUMMARY 152

7 LITERATURVERZEICHNIS 155

8 ANHANG 186

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND TERMINI TECHNICI

A.	Arteria
A	Aglepristone
Abb.	Abbildung
b.p.m.	beats per minute
Bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
°C	Grad Celsius
C	**C**loprostenol/**C**abergolin
d.h.	das heißt
E_2	Östradiol
et al.	et alii
etc.	et cetera
F.	Frucht (Embryo/Fetus)
Fa.	Firma
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G	Gramm
hCG	humanes Choriongonadotropin
HPL	humanes plazentares laktogen
int.F.	intakte Frucht
i.m.	intramuskulär
K	Kontrolle/Kontrolltier(e)
Kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LH	luteinisierendes Hormon
Max	Maximalwert
Mg	Milligramm
Min	Minimalwert
µg	Mikrogramm
Ml	Milliliter
N	Anzahl
Ng	Nanogramm

neg.	negativ
Nm	Nanometer
Nr.	Nummer
n.v.	nicht vorhanden
oberfl.	oberflächlich
OVH	Ovariohysterektomie
P_4	Progesteron
PG	Prostaglandin
Pg	Pikogramm
p.o.	per os
p.op.	post operationem
pos.	positiv
p.ov.	post ovulationem
PWD	pulsed wave/gepulste Dopplersonographie
Res	Resorption
RLX	Relaxin
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
sog.	sogennant
SPV	Systolic peak velocity/systolische Maximalgeschwindigkeit
Tab.	Tabelle
TAMAX	amplitudengewichtete maximale Geschwindigkeit
Tr.	Trächtigkeit
u.	und
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert

Chemische Elemente werden gemäß der internationalen Nomenklatur abgekürzt.

1 Einleitung und Zielsetzung

Der Zeitraum zwischen der Ovulation und der Geburt dauert bei der Hündin im Durchschnitt 63 (61-65) Tage. Für die Aufrechterhaltung der Gravidität ist das Hormon Progesteron essentiell. Es wird von den sich nach der Ovulation an den Eierstöcken bildenden Gelbkörpern produziert. Die Dauer der Gelbkörperphase entspricht der Trächtigkeitsdauer.
Während die Gelbkörper in der ersten Hälfte der Trächtigkeit (bis etwa Tag 30 p.ov.) weitgehend autonom funktionieren, trägt das im Hypophysenvorderlappen gebildete Prolaktin in der zweiten Hälfte der Gravidität zur Aufrechterhaltung der Lutealfunktion bei (ONCLIN u. VERSTEGEN 1997 a).
Bei Vorliegen einer Gelbkörperinsuffizienz ist die luteale Progesteronsekretion gestört. Damit einhergehend sinkt die Progesteronkonzentration im peripheren Blut unphysiologisch ab. Im Falle einer Trächtigkeit kommt es zum Absterben und zur Resorption oder zum Abort der Früchte. Im Rahmen der klinischen Untersuchungen ist zu beobachten, dass bei einzelnen Früchten trotz des Progesteronmangels kein intrauteriner Fruchttod eintritt, sondern die Welpen nach normaler Trächtigkeitsdauer lebensschwach geboren werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Gelbkörperfunktion gravider Hündinnen bzw. die Progesteronwirkung am Uterus medikamentös zu unterdrücken und die in der Folge eintretenden Vorgänge des Fruchttodes und der Fruchtresorption zu untersuchen.
Hierbei kamen die Real-Time-Sonographie, der Time-Motion-Mode sowie die farbkodierte und die gepulste Dopplersonographie zum Einsatz. Durch begleitende Hormonanalysen wurden die Ovarfunktion (Östradiol-17ß und Progesteron) und die Integrität der Plazenta (Relaxin) veranschaulicht.
Da bisher keine detaillierten histomorphologischen Untersuchungen über die im Rahmen des Fruchttodes und der -resorption stattfindenden lokalen, plazentaren Prozesse existieren, bestand ein weiteres Ziel dieser Studie darin, die in Resorption befindlichen Fruchtkammern nach dem medikamentös induzierten embryonalen/fetalen Fruchttod makroskopisch und histomorphologisch zu charakterisieren und mit den Befunden normal entwickelter Fruchtkammern zu vergleichen.

2 Literaturübersicht

2.1 Die kanine Trächtigkeit

Die Gravidität wird generell als der Zeitraum zwischen Befruchtung (Konzeption) und Geburt definiert. Da die Befruchtung selbst der klinischen Diagnostik nicht zugänglich ist, wird der Tag der Bedeckung oder der Tag der Ovulation mit dem Trächtigkeitsbeginn gleichgesetzt (GÜNZEL-APEL et al. 2001). Bei Gleichsetzung des Decktermins mit dem Trächtigkeitsbeginn treten erhebliche Schwankungen der Gestationsdauer auf, da eine bereits sieben Tage vor der Ovulation stattfindende Bedeckung zur Befruchtung führen kann (CONCANNON et al. 1983, 1989). Die Festlegung der Trächtigkeitsdauer an endokrinologischen Parametern, die im Rahmen der Läufigkeitskontrolle sicher diagnostizierbar sind, ist bei der Hündin eine notwendige Voraussetzung für die Trächtigkeitsüberwachung und die Prognose des Geburtstermins (GÜNZEL-APEL et al. 2001). So beträgt der Zeitraum zwischen dem präovulatorischen LH-Peak und der Geburt 64 bis 66 Tage (CONCANNON et al. 1989), zwischen Ovulation und Geburt entsprechend 62 bis 64 Tage (WILDT et al. 1979).

Die als Metaphase I Oozyten ovulierten Eizellen durchlaufen in den nächsten zwei bis drei Tagen die zweite meiotische Reifeteilung und bleiben für ca. drei Tage befruchtungsfähig (HOLST u. PHEMISTER 1971; CONCANNON et al. 1989; TSUTSUI 1989). Die befruchteten Eizellen entwickeln sich im Eileiter zum Stadium der 32- bis 64-Zell-Blastozysten weiter und treten sechs bis acht Tage nach der Ovulation durch die uterotubale Verbindung in den Uterus ein (CONCANNON et al. 1989; MICHEL 1995). Dort bewegen sie sich für etwa drei Tage frei im ipsilateralen Uterushorn, migrieren für weitere drei Tage auch von einem Uterushorn zum anderen (CONCANNON et al. 1989) und verteilen sich so gleichmäßig auf beide Uterushörner (MICHEL 1995).

Die mit der Implantation beginnende Frühgravidität ist klinisch nicht nachweisbar. Die Invasion der Trophoblasten in das Uterusepithel (Implantation) findet nach HOLST und PHEMISTER (1971) zwischen Tag elf und zwölf des Metöstrus statt, was etwa Tag 17 bis 18 nach der Ovulation entspricht (THATCHER et al. 1994). CONCANNON et al. (1989) terminieren die Implantation beim Hund um Tag 18 nach dem LH-Peak,

THATCHER et al. (1994) anhand histologischer Befunde am Endometrium am Tag 20 nach dem LH-Peak (Tag 18 nach der Ovulation). Der Übergang von der Implantation zur Plazentation ist bei der Hündin durch kontinuierliche Prozesse gekennzeichnet (MICHEL 1995). Bis zur Mitte der Trächtigkeit finden im Bereich der Plazenta die Umbauvorgänge zur Placenta endotheliochorialis statt (SCHNORR 1996).

Sonographisch sind erste Anzeichen einer Trächtigkeit im Zeitraum zwischen Implantationsbeginn und Ende der Plazentation als rundliche, flüssigkeitsgefüllte (echofreie) Strukturen dorsal der Harnblase erkennbar (SCHÄFER u. POULSEN NAUTRUP 2001).

Als Frühträchtigkeit wird ca. die erste Hälfte der kaninen Gravidität bezeichnet (NODEN 1986). Die Embryonalphase, in der sich die Organanlagen entwickeln, ist Mitte der fünften Trächtigkeitswoche abgeschlossen (SCHNORR 1996). In der anschließenden Fetalperiode differenzieren sich die meisten Organe aus und es findet ein schnelles Wachstum der Früchte statt (SINOWATZ 1991; SCHNORR 1996). Die ovoiden Fruchtkammern der Hündin wachsen nach Abschluss der Embryonalentwicklung allmählich in die Länge (SCHÄFER u. POULSEN NAUTRUP 2001). Die Mineralisierung der Knochen beginnt zwischen Tag 42 und 45 nach der Bedeckung (SCHÄFER u. POULSEN-NAUTRUP 2001), und ab Tag 46 nach dem LH-Peak sind die fetalen Knochen röntgenologisch nachweisbar (CONCANNON et al. 1989).

2.2 Endokrinologie der Gravidität

2.2.1 Ovarfunktion und Gravidität

Progesteron

Die Lutealphase beginnt mit der Ovulation, die durch Ausschüttung von LH aus der Adenohypophyse induziert wird. Die Erhöhung der LH-Werte dauert bei der Hündin 24 bis 72 Stunden an (SMITH u. McDONALD 1974; WILDT et al. 1979; OLSON et al. 1982; CONCANNON 1986; CONCANNON et al. 1989), und der LH-Peak führt innerhalb von ca. zwei Tagen zur Ovulation (CONCANNON et al. 1977; WILDT et al. 1979; CONCANNON 1986). Durch die erhöhten LH-Konzentrationen wird die Transformation der bisher hauptsächlich Östrogene produzierenden Follikelzellen in progesteronsynthetisierendes Luteingewebe induziert (CONCANNON et al. 1975, 1977; WILDT et al. 1977; CONCANNON 1993). So kommt es im Rahmen der präovulatorischen Luteinisierung der Follikel in Koinzidenz mit dem LH-Peak zum Anstieg der peripheren Progesteronkonzentrationen (CONCANNON et al. 1977). Der präovulatorische Anstieg des Progesteronspiegels ist für das typische Östrusverhalten der Hündin bzw. die Duldung des Rüdens essentiell (CONCANNON et al. 1977).

Die Corpora lutea stellen in der Lutealphase der Hündin die einzige Progesteronbildungsstätte dar (STEINETZ et al. 1989).

Während der periphere Östradiolgehalt weiter sinkt, erreicht der Blutprogesteronspiegel zum Zeitpunkt der Ovulation Werte zwischen 3 und 8 ng/ml (CONCANNON et al. 1977, 1989; WILDT et al. 1979; BOUCHARD et al. 1991; CONCANNON 1993; ARBEITER 1994). Durch die starke endokrine Aktivität der sich anbildenden Corpora lutea kommt es nach der Ovulation zum weiteren Anstieg der peripheren Progesteronkonzentrationen (CONCANNON et al. 1975, 1977; JEFFCOATE 1998). In der frühen bis mittleren Gelbkörperphase wird für ca. eine Woche bis zwei Wochen ein maximales, plateauartiges Niveau erreicht (CONCANNON et al. 1975; FELDMAN u. NELSON 1996). Dabei können zwischen dem 15. und dem 30. Tag nach dem LH-Peak periphere Progesteronwerte zwischen 15 und 90 ng/ml beobachtet werden (CONCANNON et al. 1975, 1977; JEFFCOATE 1998).

Bei der Hündin sind Progesteronkonzentrationen von weniger als 2 ng/ml zur Aufrechterhaltung der Trächtigkeit nicht ausreichend und es gilt als erwiesen, dass ein vorzeitiges Absinken der Progesteronkonzentrationen auf Werte < 2 ng/ml zu embryonalem oder fetalem Fruchttod mit Resorption bzw. Expulsion der Früchte führt (CONCANNON u. HANSEL 1977). Funktionelle Corpora lutea sind bis zum 55. Tag zur Aufrechterhaltung der Gravidität essentiell (SOKOLOWSKI 1971).

Innerhalb der ersten Hälfte der Lutealphase unterscheidet sich das Hormonprofil des Progesterons tragender Hündinnen nicht signifikant von dem zyklischer Hündinnen (CONCANNON et al. 1975; JEFFCOATE 1998). Die Progesteronwerte weisen jedoch stets erhebliche individuelle Schwankungen auf (HOPPEN 1990).

Die folgende physiologische Gelbkörperregression wird anhand des moderaten und kontinuierlichen Absinkens des Progesteronspiegels im peripheren Blut deutlich. Sie setzt unabhängig von der LH-Verfügbarkeit sowohl bei tragenden als auch bei nichttragenden Tieren etwa in der Mitte der Lutealphase ein (CONCANNON et al. 1975; FELDMAN u. NELSON 1996; HOFFMANN u. SCHNEIDER 1993).

Das plötzliche Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen auf basale Werte zwischen 1 und 2 ng/ml geht der Geburt ca. 24 bis 48 Stunden voraus und findet 62 bis 64 Tage nach der Ovulation bzw. 64 bis 66 Tage nach dem LH-Gipfel statt (SMITH u. McDONALD 1974; CONCANNON et al. 1977, 1984, 1986, 1989; LINDE-FORSBERG u. ENEROTH 1988; HOPPEN 1990).

Die funktionelle Lebensdauer der Gelbkörper, determiniert durch das Vorliegen peripherer Progesteronkonzentrationen von > 2,5 ng/ml, ist bei vorliegender Trächtigkeit kürzer als bei nichttragenden Tieren (CONCANNON et al. 1987; JOHNSTON 1980). Weiterhin ist der Zeitpunkt des Absinkens der peripheren Progesteronkonzentrationen auf Basalniveau bei nichtträchtigen Hündinnen weniger konstant als bei trächtigen Tieren. Bei nichttragenden Hündinnen sinken die Progesteronkonzentrationen unterschiedlich schnell, zwischen Tag 60 und 150 nach dem LH-Peak, auf basale Werte ab (CONCANNON 1984, 1986; JEFFCOATE 1998).

Luteotrope Unterstützung der Gelbkörperfunktion

In der frühen Lutealphase ist die Gelbkörperaktivität der Hündin weitgehend gonadotropin-unabhängig und scheint autonom zu funktionieren (OKKENS et al. 1986; HOFFMANN et al.

1996; ONCLIN et al. 2000). OKKENS et al. (1986) vermuteten, dass der präovulatorische LH-Peak bei der Hündin ausreicht, die über ca. vier Wochen anhaltende luteale Progesteron-produktion zu stimulieren. Die Corpora lutea der Hündin werden nach SMITH und McDONALD (1974), REIMERS et al. (1978) sowie HOFFMANN et al. (1996) von der luteotropen Wirkung des LH aufrechterhalten, welches in basalen Konzentrationen (2,0 bis 5,9 ng/ml) pulsatil ausgeschüttet wird. Auch CONCANNON (1993) konnte eine die Progesteronsynthese stimulierende Wirkung des LH auf die Lutealzellen nachweisen. Jüngere Untersuchungen zeigten, dass LH selbst nicht unmittelbar luteotrop wirkt, sondern die Gelb-körperfunktion indirekt - möglicherweise durch Stimulation der Prolaktinausschüttung - unterstützt (ONCLIN et al. 2000).

Die funktionelle Lebensdauer der Corpora lutea scheint nach CONCANNON (1980), OKKENS et al. (1985) sowie CONCANNON et al. (1987) sowohl von Prolaktin als auch von LH reguliert zu werden.

In Koinzidenz mit dem im Rahmen der Gelbkörperregression stattfindenden Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen steigen die peripheren Prolaktinkonzentrationen an. Ab der Mitte der Gelbkörperphase trägt das ebenfalls in der Adenohypophyse synthetisierte Prolaktin mehr und mehr zur Erhaltung der funktionellen Integrität der Corpora lutea bei (CONCANNON et al. 1989; HOPPEN 1990; OKKENS et al. 1990; ONCLIN u. VERSTEGEN 1996). Es wird davon ausgegangen, dass Prolaktin die Aufrechterhaltung der substantiellen und funktionellen Integrität der Gelbkörper sichert, ohne sich direkt stimulierend auf die Progesteronsekretion auszuwirken (CONCANNON et al. 1986, 1989; OKKENS et al. 1990; ONCLIN u. VERSTEGEN 1997 a, b).

In der zweiten Hälfte der Trächtigkeit entwickelt sich das Prolaktin zum essentiellen Luteotropin. Bei tragenden Hündinnen erreichen die peripheren Prolaktinkonzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt bzw. zu Beginn der Laktation maximale Werte, bilden für ca. zwei Wochen ein Plateau und sinken anschließend langsam auf basale Konzentrationen ab (CONCANNON et al. 1987). Maximale Werte liegen zwischen 42 und 60 ng/ml (DE COSTER et al. 1983; ONCLIN u. VERSTEGEN 1997 b).

Die Regulation der hypophysären Prolaktinsynthese sowie auch die Freisetzung des Prolaktins werden bei den Säugetieren durch das inhibitorische dopaminerge System des Hypothalamus kontrolliert (LEONG et al. 1983). Das im Hypothalamus freigesetzte Dopamin

wirkt als sog. „Prolactin-Inhibiting-Factor“ (PIF) und unterdrückt die Prolaktinfreisetzung aus der Hypophyse (RIJNBERK 1996). Sowohl bei tragenden als auch bei nichttragenden Hündinnen führt die Unterdrückung der hypophysären Prolaktinsekretion durch Dopaminagonisten/Prolaktinantagonisten zu einem signifikanten Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen (ONCLIN u. VERSTEGEN 1996). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass Prolaktin auch in der Lutealphase des nicht graviden Zyklus bei gleichbleibend niedrigen Konzentrationen eine luteotrope Rolle spielt (ONCLIN u. VERSTEGEN 1997 b).

Die Mechanismen, die bei der Hündin zur Luteolyse führen, sind noch weitgehend unbekannt. Anders als bei anderen Tierarten scheinen uterine Luteolysine dabei keine Rolle zu spielen (HOFFMANN et al. 1992). Jedoch wurden bei der tragenden Hündin in Koinzidenz mit dem präpartalen raschen Abfall der peripheren Progesteronwerte erhöhte Konzentrationen von endogenem Prostaglandin $F_{2\alpha}$ nachgewiesen (CONCANNON et al. 1988).

Graviditätsspezifische Aufgaben des Progesterons

Durch den der Ovulation folgenden Anstieg der Progesteronkonzentration wird das Endometrium auf die Implantation vorbereitet und in der frühen Gravidität fördert Progesteron die Proliferation des Endometriums sowie die Sekretion der Uterinmilch, welche die Blastozysten bis zur Implantation ernährt (CONCANNON et al. 1989). Auch für die weitere Aufrechterhaltung der Trächtigkeit ist die ovarielle Synthese und Sekretion von Progesteron bei der Hündin essentiell (SOKOLOWSKI 1971; CONCANNON u. HANSEL 1977; SOKOLOWSKI u. GENG 1977). Dabei spielt die auch als „Progesteron-Block“ bezeichnete Ruhigstellung des Myometriums eine entscheidende Rolle (DÖCKE 1994). Die Progesteron-vermittelte Unterdrückung von Myometriumskontraktionen basiert auf einer verstärkten Bindung von intrazellulärem Ca^{2+} an Zellmembranen oder intrazelluläre Organellen. Hierdurch steht dem Myometrium das für die Bildung des Ca^{2+}-Calmodulin-Komplexes und somit auch für die Phosphorylierung von Myosin durch Aktin notwendige Ca^{2+} nicht zu Verfügung, so dass Uteruskontraktionen unterbunden werden (CSAPO 1977). Des Weiteren wird dem Progesteron eine regulatorische Wirkung auf die Bildung der Ca^{2+}-Kanäle zugeschrieben, durch welche der Ca^{2+}-Einstrom in die Myozyten stattfindet (CHWALISZ et al. 1995).

Östradiol-17ß

Im Gegensatz zur Trächtigkeit der landwirtschaftlichen Nutztiere und der Katze ist die Gravidität des Hundes nicht durch die Produktion plazentarer Östrogene gekennzeichnet. Die für andere Spezies postulierten speziellen, trächtigkeitsspezifischen Aufgaben der Östrogene, wie die Ermöglichung des Wachstums von Uterus und Plazenta, die Induktion der Bildung von Prostaglandin- und Oxytocinrezeptoren im Myometrium, die Unterstützung der Mammo- und Laktogenese und die Vorbereitung des weiblichen Geschlechtsapparates auf die Geburt können nicht ohne weiteres auf die Hündin übertragen werden (DÖCKE 1994).

Die relativ hohen Östradiol-17-ß- und Östron-Konzentrationen des Proöstrus und Östrus haben bereits fünf bis neun Tage nach dem Maximum basale Werte unter 10 pg/ml erreicht (OLSON et al. 1982; CONCANNON 1986). Im weiteren Verlauf der Lutealphase der Hündin liegen nach DÖCKE (1994) keine Unterschiede zwischen den peripheren Östradiol-konzentrationen gravider und nicht gravider Tiere vor. Auch NETT et al. (1975) sowie REIMERS et al. (1978) stellten in der zweiten Hälfte der Lutealphase keine Unterschiede zwischen graviden und nicht graviden Tieren fest. Der Östradiolspiegel ist bei Konzentrationen zwischen 10 und 15 pg/ml gleichbleibend niedrig (EDQUIST et al. 1975; AUSTAD et al. 1976). Dagegen beobachteten ONCLIN et al. (2002) im Anschluss an die proöstrischen Östradiol-Peak-Konzentrationen zunächst das Absinken auf basale Werte. Sowohl bei tragenden als auch bei nichttragenden Tieren kam es ab Tag 7 p.ov. zum Wieder-anstieg der Konzentrationen und die Östradiolspiegel waren während der Lutealphase in beiden Gruppen erhöht. Sie sanken gegen Ende der Gelbkörperphase auf basale Werte ab.

Im Gegensatz dazu beschrieb OETTEL (1979) für tragende Hündinnen im Zeitraum der stärksten Gelbkörperaktivität ein leichtes Ansteigen der Östradiolkonzentrationen auf Werte zwischen 19 und 27 pg/ml, während bei nicht graviden Tieren niedrigere Konzentrationen zwischen 5 und 15 pg/ml vorlagen. CHARKRABORTY (1987) stellte erst im letzten Trächtigkeitsdrittel einen Anstieg der peripheren Östradiolkonzentrationen auf Werte zwischen 20 und 30 pg/ml fest, gefolgt von einem Abfall auf basale Werte zwischen 5 und 10 pg/ml kurz vor der Geburt. HADLEY (1975), NETT et al. (1975) sowie EDQUIST et al. (1975) beobachteten einen leichten Anstieg des Östradiolspiegels erst in den letzten ein oder zwei Graviditätswochen.

Die hohe Varianz der in der Literatur dargestellten Angaben über die peripheren Östradiol-17ß-Konzentrationen gravider Hündinnen resultiert wahrscheinlich aus dem Einsatz unterschiedlicher Analyseverfahren, der Frequenz der Probengewinnung sowie aus erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen des Östradiolspiegels (JÖCHLE u. ANDERSEN 1977; OLSON et al. 1989).

2.2.2 Relaxin und Gravidität

Relaxin ist ein bei vielen Säugetierspezies in der Trächtigkeit vom Ovar und/oder dem uteroplazentaren Gewebe gebildetes Peptidhormon, welches zur Gruppe der 36F-Familie gehört.

Relaxin hemmt bei Schaf, Ratte und Mensch die Myometriumskontraktilität. Neben den klassischerweise dem Relaxin zugeordneten Aufgaben der Unterbindung der myometrialen Kontraktionen sowie der präpartalen Erweichung der Symphysis ossis pubis und des Reifungsvorgangs der Zervix haben neuere Untersuchungen die Funktionen des Relaxins im Zyklus und in der frühen Gravidität, besonders im Zusammenhang mit der Implantation, untersucht (STEWART et al. 1990; GOSH et al. 1997; EINSPANIER et al. 1999). Das Relaxin konnte beim Menschen als möglicherweise hauptverantwortlicher Faktor der in der zweiten Zyklushälfte stattfindenden Induktion der stromalen endometrialen Zelldifferenzierung identifiziert werden (TELGMANN u. GELLERSEN 1998). Diese Zelldifferenzierung ist für eine erfolgreiche Implantation essentiell. Es ist jedoch noch unklar, inwieweit die dem Relaxin zugeschriebenen Wirkungen bei den einzelnen Spezies zum Tragen kommen.

Die peripheren Konzentrationen des Relaxins befinden sich bei der zyklischen Hündin sowie beim Rüden im derzeitig nicht oder kaum nachweisbaren Messbereich (STEINETZ et al. 1987, 1989, 1990, 1996; CONCANNON et al. 1996; BUFF et al. 2001; EINSPANIER et al. 2002). Bei der graviden Hündin kommt es ab der dritten Trächtigkeitswoche zu einem Anstieg der Relaxinkonzentrationen (STEINETZ et al. 1987; EINSPANIER et al. 2002), der in Koinzidenz mit der Ausbildung des Plazentarlabyrinths einsetzt. Zu diesem Zeitpunkt ist der Trophoblast maximal in das Endometrium eingedrungen, und das die maternalen Gefäße umgebende Synzytium ist ausgebildet (RÜSSE 1991). Es handelt sich beim Relaxin um ein trächtigkeitsspezifisches Hormon, das bei der Hündin Auskunft über das Vorhandensein

intakten Plazentargewebes gibt (BUNCK et al. 2002). Neben der sonographischen Untersuchung kann von den derzeit bekannten Hormonen nur das Relaxin einen Hinweis auf den plazentaren/uterinen Status der Gravidität liefern (STEINETZ et al. 1987, 1989, 1990, 1996; EINSPANIER et al. 2002).

In der sechsten bis achten Trächtigkeitswoche erreichen die peripheren Relaxinkonzentrationen ein Plateau, welches zwischen 4 und 6 ng/ml liegt (STEINETZ et al. 1987, 1996). Bis zur Geburt sinken die Werte signifikant ab (STEINETZ et al. 1987). Der periphere Relaxingehalt korreliert weder mit der Wurfgröße noch mit dem Gewicht der Hündin (BUNCK et al. 2002; EINSPANIER et al. 2002).

Während der Laktationsphase persistieren die peripheren Relaxinkonzentrationen über vier bis neun Wochen auf einem Niveau zwischen 0,5 und 2 ng/ml (STEINETZ et al. 1987).

Die Plazenta wird als die Hauptbildungsstätte des Relaxins angesehen (STEINETZ et al. 1989, STEWART et al. 1992) und innerhalb der Plazenta ist der Synzytiotrophoblast die primäre Relaxinproduktionsstätte (STEWART et al. 1992; STEINETZ et al. 1989; KLONISCH et al. 1999). Es wird vermutet, dass die Corpora lutea der trächtigen Hündin ebenfalls Relaxin synthetisieren und zu den peripheren Relaxinkonzentrationen beitragen (STEINETZ et al. 1989). Dadurch, dass auch nach der Geburt noch erhöhte Relaxinkonzentrationen vorliegen, werden auch andere Relaxinressourcen als die Plazenta oder die Corpora lutea vermutet (CONCANNON et al. 1989).

Bei den einzelnen Hunderassen können erhebliche inter- sowie intraindividuelle Unterschiede der Relaxinkonzentrationen nachgewiesen werden. Das Vorliegen erheblicher Unterschiede zwischen den Relaxinwerten der Einzeltiere ist ein auch für andere Spezies beschriebenes Phänomen (STEWART et al. 1994; EINSPANIER et al. 1999; BUNCK et al. 2002).

2.3 Embryonaler/fetaler Fruchttod

Der Fruchttod ist ein in der kaninen Trächtigkeit regelmäßig zu beobachtendes Phänomen. Hündinnen sind in der Lage, einzelne Früchte des Wurfes klinisch inapparent zu resorbieren bzw. abortieren. Die verbleibenden Embryonen/Feten werden von den Resorptionsvorgängen nicht negativ beeinflusst und entwickeln sich bis zur Geburt physiologisch weiter (ENGLAND 1993; FELDMAN u. NELSON 1996; GÜNZEL-APEL et al. 2001).

Die Inzidenz spontaner Fruchtresorptionen wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Nach ENGLAND (1993) treten bei 5 %, nach MÜLLER und ARBEITER (1993) bei 12,9 % der untersuchten, graviden Hündinnen Fruchtresorptionen auf. Als Ursachen werden z. B. chromosomale Anomalien und Entwicklungsstörungen der Früchte ebenso wie infektiöse (bakterielle, parasitäre oder virale) Agenzien, fruchtschädigende Medikamente genauso wie maternale endokrine Dysfunktionen beschrieben (JOHNSTON u. RAKSIL 1987). Auch andere schwerwiegende extragenitale Erkrankungen des Muttertieres, wie z.B. eine kardiale Erkrankung, welche zur Minderperfusion des Uterus führt, können den embryonalen/fetalen Tod hervorrufen (FELDMAN u. NELSON 1996).

Die sog. „Lutealinsuffizienz“ der Hündin ist von einem Progesteronmangel gekennzeichnet, der sich meist zwischen dem 20. und 35. Tag nach der Ovulation durch Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen auf basale Werte äußert. Vorberichtlich deuten in vielen Fällen In- oder Subfertilität (mit gehäuftem Auftreten von Fruchttoden) in Kombination mit einer verkürzten Zyklusdauer auf die Lutealinsuffizienz hin (GÜNZEL-APEL et al. 2003).

Bei Auftreten des embryonalen Fruchttodes vor Tag 25 der Trächtigkeit findet normalerweise die Resorption der abgestorbenen Früchte statt (EVANS 1979). Auch der fetale Tod zu Beginn der zweiten Trächtigkeitshälfte verläuft bei der Hündin meist klinisch inapparent (GÜNZEL-APEL u. HEINZE 2001). Generell resultiert der nach Beginn der zweiten Graviditätshälfte auftretende Fruchttod in der Expulsion fetaler Gewebe (ENGLAND 1998). Da die Muttertiere abortierte Früchte üblicherweise fressen oder vergraben, wird der Abort häufig nicht offensichtlich (LEIN et al. 1989; FELDMAN u. NELSON 1996).

2.4 Methoden des Trächtigkeitsabbruchs bei der Hündin

Trächtigkeitsabbrüche werden bei der Hündin in der Regel nach Fehlbedeckung auf Wunsch des Besitzers eingeleitet und können mit verschiedenen Wirkstoffen induziert werden.

Die bislang üblicherweise zum Trächtigkeitsabbruch eingesetzten Wirkstoffe Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (ROMAGNOLI et al. 1993; FIENI et al. 1997) und/oder Antiprolaktine (ONCLIN et al. 1993) supprimieren die Progesteronsynthese der Corpora lutea. Alternativ dazu können Antiprogestine eingesetzt werden, welche die Wirkung des Progesterons am Zielorgan (Uterus) beeinflussen (HOFFMANN u. GERRES 1989; CONCANNON et al. 1990; LINDE-FORSBERG et al. 1992).

2.4.1 Kompetitive Progesteron(P_4)-Rezeptorblockade

Antiprogestine beeinflussen den Progesteronmetabolismus am Uterus und werden aufgrund dieser Eigenschaft zum Trächtigkeitsabbruch verwendet. Das Mifepristone (RU 486) wurde in den 90-er Jahren bei Frauen zum Abbruch früher Schwangerschaften eingesetzt. (VERVEST u. HASPELS 1985; COUZINET et al. 1986). Die antigestagene Wirksamkeit des Mifepristones wurde von HOFFMANN und GERRES (1989), von CONCANNON et al. (1990) sowie von LINDE-FORSBERG et al. (1992) auch beim Hund nachgewiesen.

Aglepristone ist ein für die Veterinärmedizin entwickeltes Derivat von Mifepristone.

Antiprogestine sind synthetische, hormonähnliche Steroide, die eine starke Affinität zu den Progesteronrezeptoren haben, jedoch nicht die Wirkung von Progesteron besitzen (HOFFMANN u. SCHULER 2000; FIENI et al. 2001 a). Aglepristone bindet bei der Hündin mit einer Bindungsrate von drei (versus eins für Progesteron) kompetitiv an die Progesteron-rezeptoren (PHILIBERT 1994). Durch die Bindung von Rezeptorblockern kommt es zu einer inäquaten Rezeptorkonformation, so dass die biologischen Effekte des eigentlich den Rezeptor besetzenden Hormons nicht erzielt werden können (CONCANNON et al. 1990; TUYTTENS u. MACDONALD 1998; HOFFMANN u. SCHULER 2000). Aglepristone ist ein auf Uterusebene wirkender Progesteronantagonist, der keine direkte oder indirekte luteolytische Eigenschaft besitzt (GALAC et al. 2000; FIENI et al. 2001 a). Entsprechende Schlussfolgerungen leiteten auch CONCANNON et al. (1990) und LINDE-FORSBERG et al. (1992) aus ihren Studien über die Wirkung von Mifepristone ab.

Die Halbwertzeit von Mifepristone beträgt bei der Hündin 20 bis 24 Stunden (LINDE-FORSBERG et al. 1992). Im Gegensatz dazu werden bei der Hündin - laut Herstellerangaben - 2,5 Tage nach der zweiten Aglepristone-Injektion Plasmahöchstkonzentrationen erreicht (empfohlene Dosierung: zweimalig 10 mg/kg KGW mit 24-stündigem Intervall). Die durchschnittliche Verweilzeit des Aglepristones im Plasma beträgt sechs Tage.
Die Effekte von Antiprogestinen sind, wie auch die Wirkung des Progesterons, vom Trächtigkeitsstadium abhängig. Bei der Nidationsverhütung wird die Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation bzw. Homöostase des Endometriums durch Progesteronantagonisten gestört, so dass die Implantation der Blastozysten verhindert wird (CHWALISZ et al. 1995; SENGUPTA et al. 2003).
In der fortgeschrittenen Gravidität ist das Progesteron für die uterine Ruhigstellung verantwortlich (CSAPO 1981). Bei Frauen (in der sechsten bis siebten Schwangerschaftswoche) wurde unter dem Einfluss von Mifepristone die Entwicklung spontaner und regulärer Uteruskontraktionen nachgewiesen (BYGDEMANN u. SWAHN 1985). Eine durch Progesteronantagonisten induzierte Erhöhung der myometrialen Sensibilität gegenüber uterotonischen Agenzien (z.B. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ oder Oxytocin) wurde bei allen bisher untersuchten Spezies in der fortgeschrittenen Gravidität nachgewiesen (ELGER et al. 1990; CHWALISZ 1994; CHWALISZ et al. 1995). Gleichartig wie der physiologische präpartale Abfall der Progesteronkonzentrationen, der im Rahmen der Geburtsvorbereitung stattfindet, scheinen Antiprogestine die Erregbarkeit des Myometriums zu regulieren (CHWALISZ et al. 1995). Sie induzieren eine verstärkte Bildung von Gap-Junctions zwischen den Myometriumszellen. Diese verstärkte Bildung von Verbindungskanälen zwischen den uterinen Myozyten ist die Basis der synchronisierten und regelmäßigen myometrialen Kontraktionen sowie der Wirkungspotenzierung uterotonischer Agenzien (CHWALISZ et al. 1995; TEZUKA et al. 1995). Eine physiologische Steigerung der myometrialen Synthese von Gap-Junctions konnte bei Ratten und Meerschweinchen im peripartalen Zeitraum nachgewiesen werden (GARFIELD et al. 1987; CHWALISZ et al. 1991).

Bei der Hündin kann Aglepristone bis zum 45. Tag nach Fehlbedeckung in einer Dosierung von zweimalig 10 mg/kg KGW s.c. mit einem Intervall von 24 Stunden zur Nidationsverhütung bzw. zum Trächtigkeitsabbruch eingesetzt werden.

Die Effizienz des Aglepristones zur Nidationsverhütung bzw. die Induktion des Fruchttodes konnte beim Einsatz bei 35 Tieren bis zum Tag 25 nach der Bedeckung von FIENI et al. (2001 a) mit 100% verzeichnet werden. In dieser Graviditätsphase kommt es zur Resorption der Embryonen (FIENI et al. 2001 a).

Unter dem Einfluss kompetitiver Progesteronrezeptorblocker bleibt die **periphere Progesteronkonzentration** der Hündin unverändert (CONCANNON et al. 1990). Die Tatsache, dass der durch Progesteronrezeptorblockade induzierte Fruchttod bei Vorliegen eines physiologischen Progesteronspiegels eintritt, wird als Hinweis darauf gedeutet, dass der den Fruchttod induzierende Effekt direkt am Uterus und unabhängig von zusätzlichen Effekten an den Gelbkörpern erzielt wird (CONCANNON et al. 1990; FIENI et al. 2001 a).
Gemäß den Angaben von CONCANNON et al. (1990) war das Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen auf < 1 ng/ml nach Mifepristonebehandlung in der Mitte der Gravidität (Medikationsbeginn an Tag 32 nach dem LH-Peak) erst nach Beendigung der Trächtigkeit, zwischen Tag 40 und 45 nach dem LH-Peak, zu beobachten. Analog dazu stellten GALAC et al. (2000) ein Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen innerhalb von 8 bis 34 Tagen nach Aglepristone-Applikation in der mittleren Lutealphase (Medikationsbeginn an Tag 30/31 p.ov.), ebenfalls erst nach Beendigung der Trächtigkeit, fest.
In der Mitte der Lutealphase führte die Applikation von Mifepristone (2,5 mg/kg KGW ab Tag 32 nach dem LH-Peak zweimal täglich p.o. bis zur Beendigung der Trächtigkeit) bereits 2 bis 3,5 Tage nach Medikationsbeginn zum **Tod der ersten Früchte**. Bis 4,5 Tage nach Beginn der Medikation war die Trächtigkeit bei allen fünf in der Mitte der Gravidität medikierten Hündinnen beendet. Bei einem Tier wurde mit der Mifepristone-Gabe bereits am Tag 22 nach dem LH-Peak begonnen. Hier kam es bis Tag 6,5 nach Medikationsbeginn zum Absterben fast aller Embryonen; nur eine Frucht überlebte bis zum 15. Tag nach Medikationsbeginn (CONCANNON et al. 1990).
GALAC et al. (2000) stellten bei Beginn der Aglepristone-Medikation am Tag 30 p.ov. das **Absterben aller Früchte** der fünf Versuchshündinnen innerhalb von vier bis sieben Tagen fest. Analog dazu kam es in der Studie von FIENI et al. (2001 a) nach Aglepristone-Applikation zwischen dem 26. und 45. Tag nach Fehlbedeckung in ca. 95 % der

Fälle innerhalb von sieben Tagen zur Beendigung der Gravidität und bei 50 % der Hündinnen bereits während der ersten vier Tage nach erster Aglepristone-Applikation. Der Tod aller Feten bzw. ihre Expulsion war nach Aglepristone-Gabe ab Tag 32 ± 1,5 p.ov. durchschnittlich 84 (60 bis 132) Stunden nach der ersten Behandlung zu verzeichnen (FIENI et al. 2001 b).

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Mifepristone werden keine **Nebenwirkungen** beschrieben (CONCANNON et al. 1990; SANKAI et al. 1991; GALAC et al. 2000). Die **Fertilität** wird durch Aglepristone-Behandlung nicht beeinträchtigt (SANKAI et al. 1991; LINDE-FORSBERG et al. 1992; FIENI et al. 1996; HUBLER u. ARNOLD 2000).

Das **Läufigkeitsintervall** kann nach Aglepristone-Gabe in der frühen bis mittleren Trächtigkeit um ca. einen Monat bis vier Monate verkürzt sein (FIENI et al. 1996; GALAC et al. 2000; HUBLER u. ARNOLD 2000; FIENI et al. 2001 a, b). Es wird angenommen, dass das Aglepristone einen direkten oder indirekten Einfluss auf der Ebene der Hypothalamus-Hypophysenachse hat (FIENI et al. 2001 b). Als Ursache für den verkürzten Zyklus nach Aglepristone-Applikation wird das Fehlen des negativen Feedbacks von Progesteron an den hypothalamischen Progesteronrezeptoren und die daraus resultierende vorzeitige Freisetzung von GnRH, FSH und LH vermutet, welche eine frühe Reifung der Follikel erlaubt.

2.4.2 Suppression der endogenen Progesteron(P_4)-Sekretion

Die Suppression der endogenen Progesteronsekretion bzw. die funktionelle Luteolyse führt zum Absinken der peripheren Progesteronkonzentrationen auf Werte < 2ng/ml, die bei der Hündin zur Erhaltung einer Trächtigkeit nicht ausreichend sind (SOKOLOWSKI 1971; CONCANNON u. HANSEL 1977; JACKSON et al. 1982). Das Verbleiben der Progesteronkonzentrationen bei Werten unter 2 ng/ml für länger als 24 (CONCANNON u. HANSEL 1977) bzw. 36 Stunden (FIENI et al. 1997) scheint für die Beendigung der Trächtigkeit essentiell. Die persistierende Absenkung der Progesteronkonzentrationen auf basale Werte weist auf eine komplette Luteolyse hin (CONCANNON u. HANSEL 1977), während ein reversibles, transientes, nur kurzzeitiges Absinken des Progesteronspiegels als unvollständige oder funktionelle Luteolyse bezeichnet wird (JÖCHLE et al. 1973).

2.4.2.1 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)

Bei den meisten Säugetierspezies (Rind, Pferd, Schaf, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Hamster) wird die komplette Luteolyse mit einer einzigen Applikation von $PGF_{2\alpha}$ oder eines Analogons erreicht (GUTKNECHT et al. 1969; PHARRISS u. WYNGARDEN 1969; LABHSETWAR 1970; GUTKNECHT et al. 1971; BLATCHLEY u. DONOVAN 1972; DOUGLAS u. GINTHER 1972; LABHSETWAR 1972; LAUDERDALE 1972; LIEHR et al. 1972; DOUGLAS u. GINTHER 1973; ALLEN et al. 1974; SEQUIN et al. 1974; BAIRD u. SCARAMUZZI 1975). Die kaninen Corpora lutea sind gegenüber dem luteolytischen Effekt von $PGF_{2\alpha}$ resistenter. Auf eine einzelne $PGF_{2\alpha}$-Behandlung reagieren sie lediglich mit einem transienten und reversiblen Abfall des Progesteronspiegels (JÖCHLE et al. 1973), so dass es dosisabhängig nur bei ein- oder mehrfacher $PGF_{2\alpha}$-Applikation pro Tag über mehrere Tage zur kompletten Luteolyse kommen kann (CONCANNON u. HANSEL 1977; LEIN 1986 a; LEIN et al. 1989; FIENI et al. 1989). Darüber hinaus ist die vollständige Suppression der endogenen Progesteronsekretion von dem Zyklus- bzw. Trächtigkeitsstand und der Dauer der Behandlung abhängig (CONCANNON u. HANSEL 1977; ROMAGNOLI et al. 1991). Der schnell wachsende junge Gelbkörper ist der luteolytischen Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ gegenüber resistenter als das sich bereits in der physiologischen Regression befindliche Corpus luteum (CONCANNON u. HANSEL 1977). Die kaninen Corpora lutea sind gegenüber den Effekten von $PGF_{2\alpha}$ bis ca. 25 Tage nach dem LH-Peak relativ resistent (CONCANNON u. HANSEL 1977; OETTLE 1982), so dass es nach Beendigung der $PGF_{2\alpha}$-Medikation regelmäßig zur partiellen Regeneration der Corpora lutea und damit auch zum Wiederanstieg der peripheren Progesteronkonzentrationen kommt (ROMAGNOLI et al. 1993; LANGE et al. 1997). Die luteolytische Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ nimmt mit dem Fortschreiten der Lutealphase zu (CONCANNON u. HANSEL 1977; OETTLE 1982; PARADIS et al. 1983; ROMAGNOLI et al. 1991). Der aus der funktionellen Luteolyse resultierende Abfall der peripheren Progesteronkonzentrationen auf basale Werte tritt in der zweiten Trächtigkeitshälfte in der Regel zwischen einem Tag und vier Tagen nach Beginn der Prostaglandinmedikation ein (CONCANNON u. HANSEL 1977; PARADIS et al. 1983; SHILLE et al. 1984; FELDMAN et al. 1993; FIENI et al. 1997).

Die hochdosierte Gabe natürlicher und synthetischer $PGF_{2\alpha}$-Präparationen geht oft mit **Nebenwirkungen** wie Hypersalivation, Urin- und Kotabsatz, Emesis, lokalem Juckreiz und/oder Tachykardie einher. Diese beginnen innerhalb von einer Minute bis 20 Minuten nach Applikation und klingen gewöhnlich innerhalb von zehn Minuten bis drei Stunden wieder ab (PARADIS et al. 1983; SHILLE et al. 1984; ROMAGNOLI et al. 1991, 1993; FELDMAN et al. 1993). Viele dieser Nebenwirkungen sind dem stimulierenden Effekt des $PGF_{2\alpha}$ auf die glatte Muskulatur zuzuschreiben (PARADIS et al. 1983). Dosierungen von natürlichem $PGF_{2\alpha}$ über 250 µg/kg KGW können neurologische Symptome wie Ataxie und Depression erzeugen (PARADIS et al. 1983). Die mittlere Letaldosis (LD_{50}) von natürlichem $PGF_{2\alpha}$ liegt beim Hund bei ca. 5000 µg/kg KGW (SOKOLOWSKI u. GENG 1977; PARADIS et al. 1983).

Das Auftreten $PGF_{2\alpha}$-induzierter Nebenwirkungen ist hauptsächlich von der Dosierung (CONCANNON u. HANSEL 1977; OLSON et al. 1982; PARADIS et al. 1983), jedoch auch von der Dauer (LEIN 1986 a, b) und der Art der Applikation (CONCANNON u. HANSEL 1977) abhängig. Auch sind Reaktionen auf die Medikation bei gleicher Dosierung und gleichem Zyklus-/Trächtigkeitsstand individuell unterschiedlich (ROMAGNOLI et al. 1993; ONCLIN u. VERSTEGEN 1999) und die Ausprägung der Nebenwirkungen reduziert sich meist mit der Wiederholung der Applikation (PARADIS et al. 1983; ROMAGNOLI et al. 1993; HETTLING 1998).

Synthetische $PGF_{2\alpha}$–Analoga haben den Vorteil einer viel höheren Wirkungspotenz bei Erzeugung geringerer unspezifischer Effekte auf die glatte Muskulatur. Sie können deshalb in wesentlich niedrigeren Dosierungen eingesetzt werden als das natürliche $PGF_{2\alpha}$, wodurch die Nebenwirkungen zusätzlich reduziert werden (VICKERY et al. 1980; VICKERY u. MCRAE 1980; JACKSON et al. 1982; FIENI et al. 1989; LEIN et al. 1989). **Cloprostenol** ist ein synthetisches $PGF_{2\alpha}$-Analogon, welches bei Hamstern, bei vergleichbarer Wirkung auf die glatte Muskulatur des isolierten Uterus, eine ca. 200-fach stärkere luteolytische Aktivität als das natürliche Molekül hat (LOCKWOOD 1976). Es wird bei der Hündin in Dosierungen zwischen 1 und 10 µg/kg KGW eingesetzt (FIENI et al. 1989).

Die **luteolytischen Wirkungsmechanismen** von $PGF_{2\alpha}$ und seinen Analoga sind noch nicht abschließend geklärt. Nach NISWENDER und NETT (1988) verhindert das $PGF_{2\alpha}$ die Synthese von Progesteron in den Corpora lutea gravider sowie nicht gravider Hündinnen

durch einen direkten Anti-LH-Effekt an den lutealen LH-Rezeptoren. Aus der Blockade der luteotropen Wirkung des LH resultiert durch Aktivierung der Proteinkinase C die Inhibition der enzymatischen Transformation von Pregnolon zu Progesteron. Auf diese Weise kommt es zur Anhäufung von Pregnolon im Ovar. Es wird weiterhin vermutet, dass die Ca^{2+}-Kanäle der Lutealzellen unter dem Einfluss von Prostaglandin geöffnet werden und der daraus resultierende Ca^{2+}-Influx zur Apoptose der Corpora lutea führt (VAN DER HORST u. VOGEL 1977; SHILLE 1982; NISWENDER u. NETT 1988). McRACKEN (1971) und PHARRISS (1971) vermuten, dass eine aus der $PGF_{2\alpha}$-Administration resultierende rasche Reduzierung der Gelbkörperdurchblutung die Luteolyse herbeiführt. Nach NAKANO (1972) wirken $PGF_{1\alpha}$ und $PGF_{2\alpha}$ beim Hund moderat vasokonstriktorisch. Die durch $PGF_{2\alpha}$ bedingte Reduktion des ovarialen Blutflusses konnte experimentell bei verschiedenen Spezies, so auch bei der Hündin, nachgewiesen werden (ELLINWOOD et al. 1978; KÖSTER et al. 2001). Die vasokonstriktorische Wirkung des $PGF_{2\alpha}$ führt durch Minderperfusion der Gelbkörper zu einer lokalen Ischämie, was den Gewebsabbau der Corpora lutea bedingt (WILTBANK et al. 1990). Beim Kaninchen war kein derartiger Effekt von $PGF_{2\alpha}$ auf die ovariale Durchblutung zu verzeichnen (BRUCE u. HILLER 1974; JANSON 1975).
$PGF_{2\alpha}$ wirkt sowohl luteolytisch als auch uterotonisch. Es ist unklar, ob seine abortiven Effekte eher auf die Luteolyse oder die Induktion von Myometriumskontraktionen zurückzuführen sind (LEIN er al. 1989).

Die Möglichkeit der **Induktion des Fruchttodes** mit natürlichem $PGF_{2\alpha}$ wiesen JÖCHLE et al. (1973) sowie CONCANNON und HANSEL (1977) bei der Hündin nach. Auch synthetische $PGF_{2\alpha}$–Analoga können den Fruchttod induzieren (SHILLE et al. 1984; FELDMAN et al. 1993; FIENI et al. 1997; HORI et al. 2002). In der Literatur werden unterschiedliche Protokolle mit täglich ein- oder mehrmaliger Applikation von $PGF_{2\alpha}$ über mehrere Tage beschrieben (CONCANNON u. HANSEL 1977; TSUTSUI et al. 1982; JACKSON et al. 1982; OETTLE 1982; PARADIS et al. 1983; LEIN et al. 1989; FELDMAN et al. 1993; LANGE et al. 1997). Der komplette Trächtigkeitsabbruch ist auch in der zweiten Trächtigkeitshälfte nur mit mindestens zweimal täglicher $PGF_{2\alpha}$–Gabe zu erzielen (CONCANNON u. HANSEL 1977; PARADIS et al. 1983; SHILLE et al. 1984).

Zu Beginn des zweiten Graviditätsdrittels (Medikation ab Tag 20/21 p.ov. über sieben Tage) reichte die dreimal tägliche Applikation niedriger Dosen von natürlichem $PGF_{2\alpha}$ (20 µg/kg KGW) in der Studie von LANGE et al. (1997) nicht aus, eine permanente Luteolyse herbeizuführen. Die Gravidität aller fünf Versuchshündinnen konnten jedoch unter der Medikation beendet werden. HORI et al. (2002) beobachteten, unabhängig von der applizierten Cloprostenol-Dosis, bei Medikation ab Tag 25 p.ov. ein 3- bis 13-tägiges Intervall zwischen Beginn der Medikation und dem Eintritt des Fruchttodes. Basale Progesteronwerte wurden dabei bereits zwei Tage nach initialer Medikation festgestellt.

Bei täglicher Gabe von 250µg/kg KGW natürlichem $PGF_{2\alpha}$ in der Mitte der Gravidität (an Tag 31 bis 35 der Gelbkörperphase) kam es, so berichteten PARADIS et al. (1983), bereits einen Tag nach Medikationsbeginn zum dramatischen Abfall der Progesteron-konzentrationen. Bei allen Tieren wurden ab dem vierten Tag nach Medikationsbeginn Werte < 2 ng/ml verzeichnet und Aborte traten nach drei bis fünf Behandlungstagen ein. CONCANNON und HANSEL (1977) konnten den Fruchttod und Abort in der mittleren und späten Gravidität bei gleicher $PGF_{2\alpha}$-Dosierung nur bei vier von sieben Hündinnen induzieren. Diese vier Tiere wurden ab Tag 33, 40, 43 und 53 der Gravidität behandelt. Bei den nicht abortierenden Tieren, bei denen mit der Medikation an Tag 31, 39 und 40 der Trächtigkeit begonnen wurde, fielen die Progesteronkonzentrationen zunächst auf Werte von ca. 2 ng/ml ab und stiegen anschließend wieder auf Konzentrationen zwischen 5 und 10 ng/ml an. Dieses Progesteronniveau blieb bis zum normalen präpartalen Progesteronabfall erhalten und es kam zur Geburt lebender Welpen. Aufgrund des Wiederanstiegs der peripheren Progesteronkonzentrationen wurde auch in anderen Studien in unterschiedlichen Trächtigkeitsstadien nur ein unvollständiger Trächtigkeitsabbruch mit dem Überleben einzelner Früchte beobachtet (SHILLE et al. 1984; LANGE et al. 1997).

Das asynchrone Absterben der Früchte beginnt in der Regel einen Tag bis zwei Tage nach dem Absinken der peripheren Progesteronwerte auf basale Konzentrationen (CONCANNON u. HANSEL 1977; SHILLE et al. 1984; FELDMAN et al. 1993; HORI et al. 2002).

Zum Zeitpunkt der Aborte wurden von CONCANNON und HANSEL (1977), PARADIS et al. (1983) und WICHTEL et al. (1990) durchschnittliche periphere Progesteron-konzentrationen zwischen 0,6 und 1,3 ng/ml nachgewiesen.

2.4.2.2 Antiprolaktine

Bei Ratte, Kuh, Schaf und Ziege führt die Gabe von Ergotamin-Derivaten zur Absenkung des Prolaktinspiegels (ROTHCHILD 1981). Dabei wirken Ergotamine inhibierend auf die Freisetzung, jedoch nicht auf die Synthese von Prolaktin (LU et al. 1971). Die Dopamin-agonisten und synthetischen Ergotamin-Derivate Bromocriptin und Cabergolin unterdrücken auch bei der Hündin die hypophysäre Freisetzung des luteotropen Prolaktins (CONCANNON et al. 1987). Für Cabergolin wurde bei Ratten eine längere inhibitorische Wirkung auf die Prolaktinfreisetzung als für das Bromocriptin nachgewiesen (DI SALLE et al. 1983 a, b).

Die **luteolytische Wirkung** von Prolaktinantagonisten beruht auf der Supprimierung des luteotropen Prolaktins und sie wirken somit indirekt (sekundär) auf die Corpora lutea. Als direkte Stimulatoren der Dopaminrezeptoren der laktotropen prolaktinproduzierenden und –freisetzenden Zellen des Hypophysenvorderlappens wirken sie wie der sog. „prolactin inhibiting factor“ (PIF) Dopamin und unterdrücken die Prolaktinfreisetzung (DI SALLE et al. 1983 a, b).

Bei den Dopaminagonisten werden als regelmäßig auftretende **Nebenwirkungen** des Bromocriptins vor allem Vomitus und Diarrhoe beschrieben (ARBEITER u. WINDING 1977; CONCANON 1980; CONLEY u. EVANS 1984), weshalb Bromocriptin nicht oft zur Aborteinleitung eingesetzt wird. Cabergolin hat eine stärkere prolaktininhibierende Wirkung als Bromocriptin und erzeugt dabei geringere Nebenwirkungen. Es kann allerdings ebenfalls Erbrechen hervorrufen (POST et al. 1988). Cabergolin scheint jedoch keine Nebeneffekte zu erzeugen, die einer dopaminergen Wirkung auf das zentrale Nervensystem zuzuschreiben sind. Es hat auch in höheren Dosierungen eine große therapeutische Breite (DI SALLE et al. 1983 a, b). Cabergolin hat sich in einer Dosis von 5 µg/kg KGW als gut verträglich bewährt und den Einsatz des Bromocriptins in den Hintergrund treten lassen (ONCLIN u. VERSTEGEN 1996).

Da Prolaktin als luteotroper Faktor erst ab der Mitte der Trächtigkeit zum Tragen kommt (CONCANNON et al. 1990; OKKENS et al. 1990), können Antiprolaktine vorher keine ausreichende Suppression der Gelbkörperfunktion und somit auch keinen **Abbruch der Gravidität** herbeiführen (CONCANNON 1980, 1986; CONLEY u. EVANS 1984; CONCANNON et al. 1987; POST et al. 1988).

Bei vier Tieren, denen Cabergolin ab der sechsten bis siebten Trächtigkeitswoche verabreicht wurde, fielen die Prolaktinkonzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach erster Cabergolin-Gabe von initialen Werten um durchschnittlich 4,8 ng/ml auf durchschnittlich 1,3 ng/ml ab. Der Abfall der Progesteronkonzentrationen auf basale Werte (< 1 ng/ml) fand innerhalb von drei bis fünf Tagen nach Beginn der Administration von Antiprolaktinen statt (POST et al. 1988). Durch Cabergolin-Gabe ab Tag 40 nach der ersten Bedeckung induzierten ONCLIN et al. (1993) den Abfall der peripheren Progesteronkonzentrationen auf < 2 ng/ml bei allen fünf trächtigen Hündinnen innerhalb von sechs Tagen, wobei alle Trächtigkeiten beendet wurden. Bei Beginn der Medikation an Tag 30 nach erster Bedeckung wurden die Progesteronkonzentrationen nur bei vier der sechs Tiere bis zum vierten Behandlungstag auf basale Werte abgesenkt und Aborte traten nur bei vier Tieren auf. Bei den vier graviden Tieren, die die gleiche Medikation beginnend mit Tag 25 nach der Bedeckung erhielten, sanken die Progesteronspiegel zwar ab, verblieben jedoch > 2 ng/ml. In dieser Gruppe traten Aborte nur bei einer Hündin auf (ONCLIN et al. 1993). Die Verabreichung von Prolaktinantagonisten ab Tag 30 nach dem LH-Peak führte sowohl bei graviden als auch bei nicht graviden Tieren zum transienten Abfall der peripheren Progesteronkonzentrationen, wobei Werte < 2 ng/ml nicht erreicht wurden. Es kam anschließend zum Wiederanstieg des Progesteronspiegels (ONCLIN u. VERSTEGEN 1997 a).
Eine aus dem Wegfall der luteotropen Wirkung des Prolaktins resultierende permanente Absenkung des Progesteronspiegels auf basale Werte, d. h. eine vollständige Luteolyse, sowie der darauf beruhende Abbruch der Gravidität ist erst im letzten Graviditätsdrittel zuverlässig möglich (CONCANNON et al. 1987; POST et al. 1988; WICHTEL et al. 1990; ONCLIN et al. 1993). Der durch Cabergolin induzierte Abort findet zeitgleich mit dem Erreichen basaler Progesteronwerte statt (POST et al. 1988; ONCLIN et al. 1993).
Der entscheidende Nachteil des Trächtigkeitsabbruchs mittels Dopaminagonisten ist die bereits fortgeschrittene fetale Entwicklung zum Zeitpunkt des Aborts, was auch unter ethischen Gesichtspunkten kritisch zu bewerten ist.

2.4.2.3 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ in Kombination mit Antiprolaktinen

Mit der Kombination von $PGF_{2\alpha}$-Analoga und Prolaktinantagonisten steht eine geeignete Medikation für den Trächtigkeitsabbruch bei der Hündin zur Verfügung. Beide Wirkstoff-

klassen haben eine additive Wirkung am Corpus luteum (ONCLIN u. VERSTEGEN 1999). $PGF_{2\alpha}$ wirkt direkt, wohingegen die Prolaktinantagonisten durch Absenkung der peripheren Prolaktinkonzentrationen eine indirekte Wirkung auf die Gelbkörper erzielen (OKKENS et al. 1985; CONCANNON et al. 1987; OKKENS et al. 1990; ONCLIN u. VERSTEGEN 1997 a).

Bei der kombinierten Anwendung von $PGF_{2\alpha}$-Analoga und Prolaktinantagonisten sind **Nebenwirkungen** nur gering ausgeprägt. Der Synergismus der beiden Wirkstoffe erlaubt die Reduzierung der $PGF_{2\alpha}$-Dosis und somit auch seiner unerwünschten Nebeneffekte. Somit ist die Gabe von 1 bis 2,5 µg/kg KGW synthetischem $PGF_{2\alpha}$ einmal täglich oder nur an jedem zweiten Tag ausreichend (ONCLIN et al. 1995; ONCLIN u. VERSTEGEN 1996, 1999; HETTLING 1998; GOBELLO et al. 2002). Bei der Kombinationstherapie bewirkt das Cabergolin bzw. Bromocriptin in der Regel keine unspezifischen Effekte (ONCLIN et al. 1995; ONCLIN u. VERSTEGEN 1999).

Die tägliche orale Cabergolin-Gabe von 5 µg/kg KGW kombiniert mit der Applikation von Cloprostenol (1 µg/kg KGW an jedem zweiten Tag) führte in der Studie von ONCLIN und VERSTEGEN (1996) bei Medikationsbeginn an Tag 25 nach dem LH-Peak innerhalb von drei Tagen nach initialer Medikation zum **Absinken der peripheren Progesteron-konzentrationen** auf Werte < 1 ng/ml. Mit ähnlichen Medikationsprotokollen wurde das Absinken des Progesteronspiegels auf Werte < 2 ng/ml innerhalb von zwei bis vier Tagen erreicht (WICHTEL et al. 1990; ONCLIN et al. 1995; ONCLIN u. VERSTEGEN 1999).

Mit Hilfe eines $PGF_{2\alpha}$-Analogon in Kombination mit einem Antiprolaktin ist der **Trächtig-keitsabbruch** bereits ab Tag 25 nach dem LH-Peak möglich (ONCLIN u. VERSTEGEN 1996). Die Medikation in der Studie von ONCLIN und VERSTEGEN (1996) wurde bei allen fünf Versuchshündinnen bis zur Beendigung der Gravidität durchgeführt, wobei bis zum Tod und Resorption aller Früchte ein Behandlungszeitraum von durchschnittlich neun (sechs bis zehn) Tagen notwendig war. Mit ähnlichen Protokollen der kombinierten Medikation (Cabergolin oder Bromocriptin) bei unterschiedlicher Dosierung des Cloprostenols und Medikationsbeginn an Tag 28 nach dem LH-Peak wurden Graviditäten innerhalb von fünf bis zwölf Tagen beendet (ONCLIN u. VERSTEGEN 1999). Der Zeitraum von Beginn der Medikation bis zum vollständigen Trächtigkeitsabbruch weist z.T. starke individuelle Variationen auf. In einer von GOBELLO et al. (2002) durchgeführten klinischen Studie an 25

Hündinnen unterschiedlicher Rassen, die 25 bis 42 Tage tragend waren, konnten die Graviditäten innerhalb von 1,5 bis 10 Tagen (durchschnittlich 4,5 Tage) beendet werden.
Nach dem induzierten Trächtigkeitsabbruch (durch Medikation mit $PGF_{2\alpha}$ in Kombination mit Antiprolaktinen) konnte die Verkürzung des anschließenden **Läufigkeitsintervalls** um ca. einen Monat bis vier Monate festgestellt werden (ONCLIN et al. 1995; ONCLIN u. VERSTEGEN 1996, 1999).
Eine negative Beeinflussung der **Fertilität** im Anschluss an die Induktion des Trächtigkeitsabbruchs durch kombinierte Anwendung von $PGF_{2\alpha}$ und Prolaktinantagonisten wurde von WICHTEL et al. (1990) und von ONCLIN und VERSTEGEN (1999) nicht beobachtet.

2.5 Ursache des Fruchttodes bei experimentellem P_4-Entzug

Als Ursache des Fruchttodes nach Verminderung des P_4-Spiegels der trächtigen Hündinnen durch Verabreichung eines Antiprolaktins vermuten NÖTHLING et al. (2003) eher das Auftreten uteriner Kontraktionen als den direkten Effekt auf die Plazenta oder die Früchte selbst. Weiterhin scheinen individuelle Unterschiede des lokalen endometrialen Hormonmetabolismus eine Rolle zu spielen (NÖTHLING et al. 2003).

Myometriale Kontraktionen des graviden Uterus werden durch das Gleichgewicht zwischen dem intrinsischen Suppressor Progesteron und dem Stimulans $PGF_{2\alpha}$ verhindert (CSAPO 1973; BYGDEMAN u. SWAHN 1985). $PGF_{2\alpha}$ hat aufgrund der Stimulation der glatten Muskulatur eine uterotonische Wirkung (PARADIS et al. 1983). BAIRD (2000) beschreibt sowohl für Agenzien, welche die **P_4-Synthese supprimieren,** als auch für Wirkstoffe, die **P_4-Rezeptoren blockieren,** die Freisetzung endometrialer Prostaglandine und Zytokine sowie die Induktion uteriner Kontraktionen. Ferner entfällt beim medikamentösen P_4-Entzug die durch das P_4 induzierte verstärkte intrazelluläre Ca^{2+}-Bindung der uterinen Myozyten (CSAPO 1977), woraus Uteruskontraktionen resultieren.

So stellten BYGDEMAN und SWAHN (1985) bei Frauen nach **Mifepristone**-Administration in der frühen Schwangerschaft die Entwicklung einer regulären myometrialen Aktivität fest, die auf die lokale Unterbindung der P_4-Wirkung zurückgeführt wurde. Dagegen konnten bei unbehandelten Frauen nur sehr geringe, unregelmäßige Kontraktionen detektiert werden.

Beim Meerschweinchen ruft die P_4-Rezeptorblockade in der mittleren Trächtigkeit keine zur Expulsion der Früchte ausreichend starken myometrialen Kontraktionen hervor (ELGER et al. 1986, 1990; CHWALISZ 1994). Die Induktion uteriner Kontraktionen wurde bei der Hündin bisher nicht untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sie auch bei dieser Spezies induziert werden.

2.6 Anatomie und Gefäßversorgung des graviden kaninen Uterus

Der kanine Uterus besteht aus den beiden Uterushörnern (Cornua uteri), die sich in dem kurzen Uteruskörper (Corpus uteri) vereinigen. Das Corpus uteri geht in den Gebärmutterhals (Cervix uteri) über, durch den es von der Scheide getrennt ist (SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1987; BUDRAS 1994). Das Cavum uteri setzt sich in dem engen Canalis cervicis fort, welcher cranial mit dem inneren Muttermund beginnt und caudal mit dem äußeren Muttermund endet (BUDRAS 1994).

In der kaninen Trächtigkeit sind die Fruchtkammern gewöhnlich auf beide Uterushörner verteilt. Diese stehen in der fortgeschrittenen Trächtigkeit miteinander in Berührung und können sich auch einstülpen. Dabei kommt es jedoch zwischen benachbarten Fruchtkammern weder zu Verschmelzungen noch zu Gefäßanastomosen (MICHEL 1995).

Die Blutversorgung des Uterus wird bilateral durch jeweils zwei arterielle Gefäße gewährleistet. Von cranial tritt der Ramus uterinus der A. ovarica an den Uterus heran; von caudal geschieht der Anfluss durch die sog. A. uterina. Diese tritt bei der Hündin beidseitig als Ramus uterinus der A. vaginalis von der lateralen Scheidenwand her an die Cervix uteri heran. Ihren Ursprung hat die A. vaginalis in der A. pudenda interna, die wiederum als paariges Endgefäß aus der Aorta abdominalis hervorgeht (WAIBL et al. 1996). Die Rami uterinae führen im Mesometrium am Uterus entlang und entsenden Segmentalarterien zu den Uterushörnern. Diese ziehen zwischen die longitudinal und zirkulär verlaufenden Muskelschichten des Myometriums und teilen sich dort in zwei Bogenarterien auf, welche in Richtung der antimesometrialen Seite verlaufen und auf ihrem Weg Gefäßäste abgeben. Die Abzweigungen kommunizieren miteinander, woraus ein Netzwerk von Gefäßästen der Bogenarterien resultiert, welches eine Gefäßschicht bildet. Dieses Netzwerk entlässt wiederum kleine Gefäße, die Radialarterien, die unter Abgabe kleinerer Gefäßäste durch die innere Muskelschicht hindurch in Richtung Uteruslumen führen. Sie ziehen dort in das Plazentarlabyrinth hinein und verzweigen sich dort in drei bis fünf kleinere Arterien. Diese kleinen Arterien und Arteriolen ziehen weiter in Richtung Allantochorion. Auf ihrem Weg durch das Plazentarlabyrinth werden viele weitere Kapillaren abgezweigt, die wiederum Äste abgeben und Anastomosen bilden. Dadurch entsteht das kapillare Netzwerk des Plazentarlabyrinths des Hundes. Dieses entwickelt sich bis zum 45. Tag der Trächtigkeit deutlich

weiter und auch bis zur Geburt nimmt die Anzahl der Kapillaren im Gefäßsystem weiterhin, jedoch langsamer, zu (KISO et al. 1990).

2.7 Sonographie

2.7.1 Sonographische Verfahren

B-Mode

Bei dem B-Mode/B-Bildverfahren (B=brightness) werden die auf einer Linie oder in einer Ebene liegenden, reflektierenden Grenzflächen auf einem Monitor als Punkte unterschiedlicher Helligkeit dargestellt. Mit diesem Verfahren können Grenzflächen, d.h. anatomische und pathologische Strukturen, in ein- (**M-Mode**) und zweidimensionalen Ultraschallbildern (**Real-Time-Verfahren**) dargestellt werden. Dabei wird die unterschiedliche Schallreflexionsqualität der verschiedenen Gewebe und Grenzflächen auf dem Monitor bzw. auf dem Foto durch verschiedene Helligkeiten/Graustufen wiedergegeben (KUBALE u. HETZEL 2001; POULSEN NAUTRUP 2001).

Der **M-Mode** (M=motion) ist ein eindimensionales Bildverfahren, bei dem Grenzflächen und Strukturen entlang einer Linie abgetastet werden. Sie werden in Real-Time als vertikale Bildzeile auf dem Monitor wiedergegeben. Auf der Y-Achse findet hierbei die Darstellung der von den Ultraschallwellen getroffenen und reflektierenden Grenzflächen statt. Ihre zeitlichen Lage- oder Formänderungen sind an dem waagerechten Verlauf der M-Mode-Kurve abzulesen. Die Betrachtung erfolgt über eine definierte Zeit und das sich ergebende Struktur-Zeit-Diagramm dient zur Darstellung und Beurteilung von Bewegungsabläufen. Der M-Mode wird daher ausschließlich in der Kardiologie angewandt, wobei alle kardialen Bereiche untersucht werden. Die Herz- und Gefäßklappen werden bezüglich ihrer Öffnungsfähigkeit und Bewegungsmuster beurteilt. Anhand der M-Mode-Kurve können weiterhin die Größenänderungen der Kammern und Vorhöfe sowie die Unterschiede der Dicke der Herzmuskulatur bei Systole und Diastole quantifiziert werden (POULSEN NAUTRUP 2001).

Im **Real-Time-Verfahren** werden die auf einer Ebene liegenden, reflektierenden Gewebegrenzflächen dargestellt. Dieses zweidimensionale Verfahren erlaubt die Beurteilung

anatomischer und pathologischer Strukturen einschließlich ihrer Bewegungen bzw. ihrer Lageveränderungen (POULSEN NAUTRUP 2001).

Dopplerverfahren

Das Dopplerverfahren wird als nicht invasives und sensitives Verfahren bei der Gefäßdiagnostik eingesetzt. Es ermöglicht die Darstellung von Blutflüssen sowie die Bestimmung von relativen Fließrichtungen und -geschwindigkeiten. Es können Aussagen über die Hämodynamik und die tatsächliche Blutversorgung von Organen getroffen werden (POULSEN NAUTRUP 2001).

Bei dem sog. **Dopplereffekt** (benannt nach dem Physiker C. J. Doppler, 1842) handelt es sich um eine Frequenzverschiebung von Schallwellen, die von bewegten Objekten reflektiert werden. Diese Frequenzverschiebung wird als Dopplershift (BUBENHEIMER u. KNEISEL 1989; FEHSKE 1993; POULSEN NAUTRUP 2001) bezeichnet. Der Dopplershift ist proportional zur Geschwindigkeit der reflektierenden Objekte. Bewegen sich die reflektierenden Objekte auf die Schallquelle zu, werden die Schallwellen „gestaucht“, so dass sich ihre Frequenz erhöht. Ist die Bewegung von der Schallquelle weg gerichtet, werden die Schallwellen „gestreckt“ und ihre Frequenz nimmt ab (BUBENHEIMER u. KNEISEL 1989; FEHSKE 1993; SOHN et al. 1993; POULSEN NAUTRUP 2001).

In der Medizin wird das Dopplerprinzip zur Darstellung von Bewegungen der sich im Blutstrom befindlichen korpuskulären Elemente (v.a. Erythrozyten) angewandt.

Die **farbkodierte Dopplersonographie oder CFM-Sonographie** (C=colour, F=flow, M=mapping) ist ein Verfahren, bei dem simultan eine Vielzahl von Messorten innerhalb eines definierten Areals tiefenselektiv analysiert und das Ergebnis farbkodiert in das zweidimensionale Grauwertbild projiziert wird (KUBALE u. HETZEL 2001; POULSEN NAUTRUP 2001). Die detektierten Frequenzspektren des Dopplershifts werden dabei als Farbschattierungen kodiert. Es werden dazu üblicherweise blaue (vom Schallkopf weg) und rote Farbpixel (auf den Schallkopf zu gerichtete Bewegungen) verwendet (KLEWS 1993; KUBALE u. HETZEL 2001). Somit kann die Durchblutung der fokussierten Strukturen im zweidimensionalen B-Bild farblich dargestellt werden (KUBALE u. HETZEL 2001; POULSEN NAUTRUP 2001). Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten kommen dabei durch verschiedene Intensitäten der angezeigten Farbschattierungen zum Ausdruck. Höhere

Geschwindigkeiten werden durch hellere, niedrigere durch dunklere Farben gekennzeichnet (KLEWS 1993; LORENZ 1997; KUBALE u. HETZEL 2001; POULSEN NAUTRUP 2001). Selbst bei erschwerter Abgrenzbarkeit im B-Bild erlaubt die CFM-Sonographie eine Aussage über die Lokalisation und Durchgängigkeit von Gefäßen und sie ermöglicht weiterhin eine rasche Beurteilung der Hämodynamik innerhalb und außerhalb von Organen. Außerdem kann bei der gepulsten Dopplersonographie das Plazieren des Messvolumens mit Hilfe der CFM-Sonographie vereinfacht werden (POULSEN NAUTRUP 2001).

Mit Hilfe der **gepulsten (oder pulsed wave) Dopplersonographie (PWD)** können zusätzlich Blutflussmuster und Fliessgeschwindigkeiten erfasst werden. Sie dient der funktionellen Perfusionsdiagnostik (KUBALE u. HETZEL 2001; POULSEN NAUTRUP 2001).

Die gepulste Dopplersonographie trägt somit dem Bedürfnis Rechnung, Blutfluss-geschwindigkeiten tiefenselektiv zu messen (KUBALE u. HETZEL 2001). Dabei dient ein piezoelektrisches Kristall alternierend als Sender und Empfänger der Schallwellen (BUBENHEIMER u. KNEISEL 1989). Die Schallwellen werden diskontinuierlich als sehr kurze Impulse gesendet, die eine tiefenselektive Darstellung von Dopplerspektren ermöglicht (BAHLMANN u. MERZ 1997). Das Senden eines erneuten Impulses findet dabei erst nach Detektion des vorhergehenden statt, womit die Tiefe des Strömungssignals im Gewebe determiniert werden kann. Befindet sich das Untersuchungsobjekt tief im Gewebe, so haben die Ultraschallwellen eine lange Laufstrecke und die Pulswiederholungsfrequenz (PRF=pulse repetition frequency) ist niedrig. Die Pulswiederholungsfrequenz verhält sich proportional zur mittleren Schallgeschwindigkeit im Gewebe und umgekehrt proportional zur zweifachen Eindringtiefe (FEHSKE 1993; BAHLMANN u. MERZ 1997).

Die gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten eines Herzzyklus oder mehrerer Herzzyklen werden als Kurve in Abhängigkeit von der Zeit als Frequenz-Zeit-Diagramm (Doppler-spektrum) dargestellt (KUBALE u. HETZEL 2001; POULSEN NAUTUP 2001). Die auf den Schallkopf zulaufenden Blutflüsse werden im Allgemeinen als positive Geschwindigkeiten, oberhalb der Nulllinie, und Flussbewegungen vom Schallkopf weg als negative, unterhalb der Nulllinie, angegeben (POULSEN NAUTRUP 2001). Das Dopplerspektrum erlaubt die Ermittlung und Quantifizierung von Flussgeschwindigkeiten sowie die Berechnung von Widerstandswerten, die auf lokale vor- oder nachgeschaltete Veränderungen im Gefäßbett schließen lassen (KUBALE u. HETZEL 2001). Die sich so ergebenden Dopplerkurven sind

gefäßspezifisch und vom Lokalbefund sowie vom versorgten Organ abhängig (KUBALE u. HETZEL 2001) und erlauben die Beurteilung der funktionellen Perfusion (POULSEN NAUTRUP 2001).

Für die **qualitative Auswertung** dopplersonographisch gemessener Blutflüsse sind Flussmuster, Fließrichtung, Art der Strömung (turbulent oder laminar) sowie die Geschwindigkeitsverteilung im Gefäß von Bedeutung.

Über die Berechnung verschiedener Geschwindigkeiten und die ermittelten Indizes kann eine **quantitative Beurteilung** arterieller Blutflussmuster erfolgen (DEEG u. WILD 1990; TAYLOR u. HOLLAND 1990). Die quantitative Auswertung der arteriellen Dopplerkurve beinhaltet die Bestimmung der systolischen Maximalgeschwindigkeit (SPV), der diastolischen Maximalgeschwindigkeit (DPV), der enddiastolischen Geschwindigkeit (EDV) sowie der amplitudengewichteten maximalen Geschwindigkeit (TAMAX). Außerdem können damit winkelunabhängige Indizes berechnet werden, mit deren Hilfe der Widerstand im Gefäß (RI=resistance index/Widerstandsindex) bzw. die Pulsatilität des Blutflusses (PI=pulsatility index/Pulsatilitätsindex) dargestellt werden kann (DEEG u. WILD 1990).

Der Widerstandsindex wird nach POURCELOT (1974) folgendermaßen definiert:

$$\mathbf{RI} = \frac{\mathbf{(SPV\text{-}EDV)}}{\mathbf{SPV}}$$

Zwischen der Herzfrequenz und dem Widerstandsindex besteht eine hochsignifikante negative Korrelation (MOSTBECK et al. 1990). Diese ergibt sich aus der Abhängigkeit der EDV von der Dauer der Herzaktion. Beim Absinken der Herzfrequenz kommt es zur Verlängerung der Diastole, was zu einer niedrigeren enddiastolischen Geschwindigkeit führt. Bei höheren Frequenzen verkürzt sich die Herzaktion und die Dauer der Diastole verringert sich dabei (WIGGERS 1921).

Der Pulsatilitätsindex (PI) wurde von GOSLING und KING (1974) festgelegt als:

$$\mathbf{PI} = \frac{\mathbf{(SPV - EDV)}}{\mathbf{TAMAX}}$$

Arterien mit niedrigem peripherem Widerstand werden mit Hilfe des A/B-Quotienten beschrieben (STUART et al. 1980):

$$\textbf{A/B-Quotient} = \frac{\textbf{SPV}}{\textbf{EDV}}$$

Für Dopplerkurven mit hohem peripherem Widerstand wird der S/D-Quotient verwendet (DEEG et al. 1990):

$$\textbf{S/D-Quotient} = \frac{\textbf{SPV}}{\textbf{DPV}}$$

Mit dem Dopplerprinzip arbeitende Ultraschallsysteme besitzen unter anderem folgende Kombinationsmöglichkeiten: Bei der **Duplexsonographie** wird üblicherweise das zweidimensionale Ultraschallbild (Real-Time-Verfahren) mit einem Dopplerverfahren (also dem farbkodierten **oder** dem gepulsten) kombiniert. Die **Triplexsonographie** stellt gleichzeitig das zweidimensionale B-Bild des Real-Time-Verfahrens mit der farbkodierten **und** der gepulsten Dopplermethode dar (POULSEN NAUTRUP 2001).

2.7.2 Sonographische Untersuchung des graviden Uterus

2.7.2.1 Real-Time-Verfahren und M-Mode

In der veterinärmedizinischen Gynäkologie wird das **Real-Time-Verfahren** routinemäßig zur Trächtigkeitsdiagnostik eingesetzt. Es wird zur Beurteilung der Anzahl der Früchte und ihrer Integrität sowie zur Bestimmung des Gestationsalters genutzt (BONSTEAM et al. 1983, 1984; BARR 1988; ENGLAND u. ALLEN 1990; ENGLAND et al. 1990). Ein wesentlicher Vorteil der Sonographie gegenüber der röntgenologischen Trächtigkeitsuntersuchung besteht in der Erhebung früherer Trächtigkeitsbefunde (ab der dritten Woche). Die röntgenologische Identifizierung der Früchte ist erst nach Kalzifizierung der fetalen Knochen, ab Tag 42 bis 45 der Trächtigkeit, möglich (FELDMAN u. NELSON 1996).

Der früheste Zeitpunkt des sonographischen Trächtigkeitsnachweises bei der Hündin wurde von SHILLE und GONTAREK (1985) bei Einsatz eines 3-MHz-Schallkopfes mit Tag 18 nach der Ovulation angegeben. YEAGER und CONCANNON et al. (1990) sowie YEAGER et al. (1992) konnten Trächtigkeiten mit einem 7,5-MHz- sowie einem 5 MHz-Schallkopf bereits ab Tag 17 bis 20 nach dem LH-Peak sonographisch nachweisen. Analog dazu identifi-

zierten ENGLAND und YEAGER (1993) Fruchtampullen mit einem 7,5-MHz-Schallkopf durchschnittlich ab Tag 18,6 nach dem LH-Peak (das entspricht etwa Tag 16-17 nach der Ovulation). Die Fruchtkammern stellen sich zu diesem Zeitpunkt dorsal oder lateral der Harnblase als anechogene Auftreibungen des Uterus mit einer in diesem Bereich echoreichen Uteruswand dar (ENGLAND u. ALLEN 1989; ENGLAND u. YEAGER 1993).

Die Detektion der Herzaktion wird als Hauptindikator der embryonalen Vitalität angesehen (YEAGER u. CONCANNON 1990). Im Real-Time-Verfahren kann der Herzschlag nach YEAGER und CONCANNON et al. (1990) ab Tag 23 bis 25 nach dem LH-Peak (7,5-MHz-Schallkopf) detektiert werden. Diese Zeitpunkte wurden von VERSTEGEN et al. (1993) bestätigt. Auch sie konnten Herzschläge im Real-Time-Verfahren und im M-Mode - ebenfalls mit einem 7,5-MHz-Schallkopf - frühestens an Tag 23 nach dem LH-Peak (Tag 21 nach der Ovulation) und grundsätzlich ab Tag 25 nach dem LH-Peak (Tag 23 nach der Ovulation) bestimmen. Analog dazu beobachteten GÜNZEL-APEL et al. (2001) Herzaktionen mit einem 5-MHz-Schallkopf ab Tag 21 bis 23 nach der Ovulation.

Die Bestimmung der embryonalen/fetalen Herzfrequenzen im **M-Mode** wird nur unregelmäßig in die routinemäßige Trächtigkeitsdiagnostik integriert. Die durchschnittliche Höhe der Herzfrequenz hängt von dem Trächtigkeitsstadium bzw. der Entwicklung der Embryonen/Feten ab. Die Herzrate der Früchte zeigt von Tag 25 bis 40 nach dem LH-Peak einen signifikanten Anstieg von durchschnittlich 214 Herzschlägen pro Minute auf 238 Herzschläge pro Minute und fällt fünf Tage vor der Geburt signifikant, auf durchschnittlich 218 Herzschläge pro Minute, ab (VERSTEGEN et al. 1993).

Als **Zeichen des Fruchttodes und der Fruchtresorption** sind das Fehlen der Herzaktion, die Auflösung der embryonalen Strukturen, die Verringerung des Fruchtwasservolumens, die Fältelung der Fruchtkammerwand und das Kollabieren der Fruchtkammer bei gleichzeitiger Einstülpung und Verdickung der Fruchtkammerwand sonographisch feststellbar. Die Fruchtkammer der abgestorbenen Frucht weist im Vergleich zu den intakten Fruchtkammern eine geringere Größe auf. Mit Fortschreiten der Resorption verschwindet das Fruchtwasser mehr und mehr, so dass der Nachweis von Resorptionen im fortgeschrittenen Stadium schwierig oder nicht mehr möglich ist (GÜNZEL-APEL u. HEINZE 2001). Auch der fetale Fruchttod in der zweiten Hälfte der Gravidität verläuft meist klinisch inapparent. In diesem fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadium ist nur gelegentlich der Abgang von blutig-schleimigem

Sekret aus der Vulva zu beobachten. Sonographisch können, neben den bereits genannten Befunden, das Fehlen fetaler Bewegungen, eine unphysiologische Körperhaltung, das Kollabieren des Rippenbogens des Feten, das Verschwimmen der fetalen Organstrukturen, die Zersetzung der Frucht sowie das „Aufquellen“ der Plazenta beobachtet werden (GÜNZEL-APEL u. HEINZE 2001).

Das Absinken der embryonalen/fetalen Herzfrequenz tritt für gewöhnlich erst am Tag des Fruchttodes (Herzstillstand) auf. Diagnostisch nutzbare sonographische Hinweise auf das bevorstehende Eintreten des intrauterinen Fruchttodes konnten bislang nicht definiert werden (ENGLAND 1998).

2.7.2.2 Dopplersonographie

In der Humanmedizin wird die gepulste Dopplersonographie bei schwangeren Frauen zur Beschreibung und Diagnose physiologischer und pathologischer maternaler und fetaler Vaskularisation und somit zur Beurteilung der Durchblutung der fetomaternalen Einheit eingesetzt (SCHULMAN et al. 1986; ARABIN et al. 1987; MOLENDIJK et al. 1995; VALENTIN et al. 1996).

VALENSISE et al. (1993) führten die Auswertung des Widerstandsindex der bilateralen Aa. uterinae ab der 22. Schwangerschaftswoche als Screening von Schwangerschaftskomplikationen durch. Sie fanden heraus, dass eine spätere Schwangerschaftshypertension mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% und eine Schwangerschaftshypertension in Kombination mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% vorausgesagt werden kann. STRIGINI et al. (1995) stellten bei ca. 60% der Frühgeburten retrospektiv einen signifikant erhöhten S/D-Quotienten fest. Auch systemische vaskuläre Erkrankungen der Mutter wie Lupus erythematodes und Diabetes mellitus (vor allem Typ II) oder das Rauchen während der Schwangerschaft verstärkt bei der Frau die Risiken einer Schwangerschaftshypertension oder einer Präklampsie bzw. eines spontanen Abortes. Dieses Risiko ist in den Aa. uterinae dopplersonographisch anhand eines erhöhten Widerstandsindex zu erkennen (WINER et al. 2003).

Trotz hoher Wahrscheinlichkeit (96%), dass bei normalen dopplersonographischen Befunden nicht mit Komplikationen während der Schwangerschaft zu rechnen ist (SCHULMAN 1987),

können nicht alle Störungen durch die Messung der arteriellen uterinen Blutflussmuster diagnostiziert und prognostiziert werden (GOLASZEWSKI et al. 2001).

Die arterielle Durchblutung des kaninen graviden Uterus wurde dopplersonographisch von POULSEN NAUTRUP (1998) untersucht und Referenzdaten der uterinen Blutflussmuster etabliert. Diese Studie ist bisher die einzige, welche sich mit der Entwicklung der Zirkulation der Arterien im graviden Uterus des Hundes befasst. Die Blutflussmuster der sog. „kleinen uterinen Arterien“ wurden im Trächtigkeitsverlauf ausgewertet. Es handelte sich dabei wahrscheinlich um die Arterien der zwischen den Muskelschichten des Myometriums liegenden Gefäßschicht. Das Blutflussmuster der Arterien zeigt bis zur vierten Trächtigkeitswoche einen dreiphasigen Verlauf mit einer stark ansteigenden und abfallenden systolischen Maximalgeschwindigkeit (SPV), meist sehr langsame Blutflussgeschwindigkeiten während der frühen Diastole, eine middiastolische Maximalgeschwindigkeit (DPV) sowie eine relativ hohe enddiastolische Geschwindigkeit (EDV). Mit fortschreitender Trächtigkeit wird das Blutflussmuster zunehmend monophasisch. Die SPV sowie die EDV steigen bis zur fünften Trächtigkeitswoche signifikant an, bleiben in der fünften und sechsten Woche auf einem konstanten Niveau und steigen von der sechsten bis zur achten Woche erneut an (SPV signifikant, EDV nicht signifikant). In der letzten Trächtigkeitswoche sinken alle absoluten Blutflussgeschwindigkeiten signifikant ab. Der Pulsatilitätsindex (PI), der Widerstandsindex (RI) sowie der A/B-Quotient verringern sich im Verlauf der Trächtigkeit bis zur Geburt signifikant. Dabei ist die Reduktion der Indizes in der dritten bis fünften Graviditätswoche deutlich, im weiteren Trächtigkeitsverlauf schwächer ausgeprägt. Der S/D-Quotient fällt in der dritten und vierten Woche signifikant und im weiteren Verlauf der Gravidität weniger deutlich ab.

Die von POULSEN NAUTRUP (1998) an den sog. „kleinen uterinen Arterien“ des Hundes beobachteten Entwicklungen stimmen z.T. mit den von VALENTIN et al. (1996) bei schwangeren Frauen erhobenen Befunden überein (Anstieg der absoluten Blutflussgeschwindigkeiten, Abnahme des Pulsatilitätsindex). BOLLWEIN et al. (2004) untersuchten den Blutfluss in den Aa. uterinae tragender Stuten. Dabei wurde im Verlauf der Gravidität der Abfall des Widerstandsindex um mehr als die Hälfte sowie die Zunahme des Blutflussvolumens um fast das 400-fache festgestellt.

2.7.2.3 Einfluss von Antiprogestinen und $PGF_{2\alpha}$ auf dopplersonographische Parameter

Unter dem Einfluss von Mifepristone kam es innerhalb der Aa. uterinae schwangerer Frauen zu einem signifikanten Anstieg des Widerstandsindex und des S/D-Quotienten (YANG et al. 1998). Über die Wirkung von Progesteronantagonisten auf die Flussmuster der Aa. uterinae tragender Haussäugetierspezies liegen bisher keine Daten vor.

Durch den Einfluss synthetischer PGE_1- oder PGE_2-Anloga kommt es bei der Frau ebenfalls zur signifikanten Erhöhung des Widerstandsindex (YIP et al. 2000) sowie des Pulsatilitätsindex (JOUPPILA u. SOUMALAINEN-KÖNIG 1994; POLVI et al. 1994; VALENTIN et al. 1995; YIP et al. 2000). Unter vaginaler PGE_1 -Medikation ist ein signifikantes Absinken der amplitudengewichteten maximalen Blutflussgeschwindigkeit (TAMAX) zu beobachten (VALENTIN et al. 1995). Die Prostaglandin-Analoga wurden in den Studien von POLVI et al. (1994), JOUPPILA und SOUMALAINEN-KÖNIG (1994) und VALENTIN et al. (1995) vaginal oder intrazervical appliziert und bei der Studie von YIP et al. (2000) oral gegeben. Die dopplersonographischen Untersuchungen fanden bei allen Studien zunächst vor Verabreichung der Abortiva statt und wurden zwischen einer Stunde und vier Stunden nach Medikation wiederholt.

Bei tragenden Ratten und Hündinnen wurde durch Messung mit einem elektromagnetischen Flowmeter unter $PGF_{2\alpha}$-Medikation eine Herabsetzung des uterinen arteriellen Blutflusses festgestellt (MATSUMOTO et al. 1981).

2.8 Die kanine Plazenta

2.8.1 Implantation und Plazentation

Die Implantation (Einpflanzung) oder auch Nidation (Einnistung) ist die Kontaktaufnahme zwischen Keimling und Muttertier (RÜSSE 1991). Die Implantation findet beim Hund zwischen Tag 16 und 18 nach dem LH-Peak statt (CONCANNON 1986). Dieser Zeitpunkt entspricht den Tagen 14 bis 16 nach der Ovulation (CONCANNON et al. 1977; WILDT et al. 1979; CONCANNON 1986).

Der Hund bildet eine Vollplazenta (Placenta vera) aus (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955). Zwischen dem Chorion und dem Endometrium entsteht eine innige Verbindung, die mit dem Abbau endometrialen Gewebes einhergeht. Bei der Geburt werden die veränderten Anteile des Endometriums als Dezidua („hinfällige Haut“) abgestoßen (RÜSSE 1991; MICHEL 1995; SCHNORR 1996). Im Rahmen der Plazentation baut der Trophoblast das Endometrium im Bereich der Plazenta bis auf das maternale Endothel der uterinen Gefäße ab. Die kanine Plazenta wird somit nach der histologischen Einteilung als Placenta endotheliochorialis bezeichnet (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955; RÜSSE 1991; MICHEL 1995; SCHNORR 1996).

Der zottenbesetzte Anteil des Chorions umgibt die Frucht gürtelförmig; demnach ist die Plazenta des Hundes eine Placenta zonaria (RÜSSE 1991; MICHEL 1995). Sie ragt gürtelförmig in das Innere des Chorionsackes hinein (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955).

Implantation und Plazentation sind im Bereich der Gürtelplazenta durch kontinuierliche Prozesse gekennzeichnet. Dem Eindringen der Chorionzotten und der Bildung des Plazentarlabyrinths gehen Umbildungen der Uterusschleimhaut voraus, die sich in Form einer Hypertrophie des Oberflächen- und Drüsenepithels mit zunehmender Proliferation und Sekretion der Uterindrüsen manifestieren (MICHEL 1995). Anschließend erfolgt die Auflösung des Uterusepithels und die Uterindrüsen differenzieren sich in die oberflächliche und die tiefe Drüsenschicht, was mit der Bildung der Drüsendeckschicht (Abb. 1) einhergeht (MICHEL 1995).

Durch den folgenden Aufbau des in sich verzweigten, lamellenförmigen Plazentarlabyrinths wird der Kontakt zwischen embryonalen/fetalen und maternalen Anteilen der Plazenta

intensiviert. Somit wird auch die zum Austausch von Nährstoffen und Stoffwechselmetaboliten zur Verfügung stehende Kontaktfläche stark vergrößert (DANTZER 1999).
Ab der dritten Graviditätswoche (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955) entstehen zwischen der plazentarfreien Polarzone der Fruchtampulle und den Rändern des Plazentargürtels durch den lokalen Abbau des maternalen Endothels „hämatomartige Blutungen“ (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955; BARRAU et al. 1975; MICHEL 1995) (Abb. 1). Die Plazenta des Hundes ähnelt in diesen Bereichen der Placenta hämochorialis der Primaten (MICHEL 1995). Der Zerfall und Abbau dieser Blutungsbereiche führt zur Entstehung von Hämoglobinkristallen und amorphen Massen, die den grünen Farbstoff Hämochlorin enthalten, welcher bei dem Zerfall des Hämoglobins entsteht. Sie verleihen den Randhämatomen ihre dunkelgrüne Farbe, weshalb sie auch als „grüner Saum“ bezeichnet werden (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955; MICHEL 1995). Die Epithelien der Chorionzotten, die in das Randhämatom einwachsen (Abb. 1), phagozytieren die zerfallenen Erythrozyten. Auf diese Weise wird das Blut des Randhämatoms direkt durch den Trophoblasten abgebaut (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955). Auch in den zentralen Bereichen der Gürtelplazenta können derartige Blutungen örtlich begrenzt entstehen und sog. Labyrinthblutungen bilden (RÜSSE 1991; MICHEL 1995). Das Chorionepithel nimmt die Extravasate auch in diesen Bereichen auf und die Erythrozyten werden phagozytiert (RÜSSE 1991).
Ab dem Ende der dritten Trächtigkeitswoche legt sich die Allantois, in welcher die großen embryonalen Gefäße verlaufen, dem Chorion innen an und es bildet sich das Allantochorion (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955). Diese Gefäße vaskularisieren später auch die Labyrinthlamellen (MICHEL 1995). Im Plazentarlabyrinth proliferiert das Chorionepithel an den Zottenenden stark und in direkter Nachbarschaft zu den maternalen Kapillaren differenziert sich der Trophoblast zum Synzytiotrophoblasten (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955). Der Synzytiotrophoblast liegt dem Zytotrophoblasten auf (ANDERSON 1969).
Die Invasion des Trophoblasten in das Endometrium ist bis zum 25. oder 26. Tag nach Ende des Östrus bzw. nach der Bedeckung vollendet (BARRAU et al. 1975; RÜSSE 1991). Zu diesem Zeitpunkt hat sich der Synzytiotrophoblast ausgedehnt und umschließt die maternalen Kapillaren innerhalb des Plazentarlabyrinths manschettenförmig (BARRAU et al. 1975). Bis zur Mitte der Gravidität sind die Um- und Abbauprozesse in der Plazenta, die zur Ausbildung

des charakteristischen Plazentarlabyrinths führen, abgeschlossen. Das Plazentarlabyrinth setzt sich zu diesem Zeitpunkt aus chorialen und endometrialen Lamellen zusammen (Abb. 1) und bleibt in dieser Form bis zur Geburt bestehen (KEHRER 1973; SCHNORR 1996).

Dem Plazentarlabyrinth steht als nächste Zone die Drüsenschicht gegenüber, welche mit den lakunenartig erweiterten Drüsenkammern (Abb. 1) und den zwischen diesen liegenden dünnen Septen als Spongiosa bezeichnet wird (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955). Die plazentaren Drüsenkammern entstehen während der Implantation des Keimes aus den oberflächlichen Drüsen des Endometriums. Das Drüsenkammerepithel wirft hohe Falten auf, die in der vollständig entwickelten Plazenta einen großen Teil der Drüsenkammer ausfüllen (GRETHER u. FRIESS 1993). Die vollständig entwickelte kanine Plazenta lässt sich daher in zwei Schichten einteilen. Ihre innere Schicht besteht aus dem Chorionmesoderm, dem Plazentarlabyrinth und aus der spongiösen Drüsenkammer. Diese Schicht stellt die Plazenta im engeren Sinne dar (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955; MICHEL 1995). Die äußere plazentare Schicht wird von der Drüsendeckschicht mit ihrem Drüsenepithel sowie von den tiefen uterinen Drüsen, d.h. den blinden Enden der langen Uterindrüsen, gebildet (Abb. 1). Diese Schicht wird auch als subplazentare Lage bezeichnet. Sie nimmt an den großen Umwandlungsprozessen nicht teil und wird im Rahmen der Plazentation nicht verändert (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955; MICHEL 1995).

Im Rahmen des massiven Abbaus des Uterusepithels durch die Trophoblastzellen der Chorionzotten (KEHRER 1973) und durch die Zerstörung der endometrialen Bestandteile entsteht unterhalb des Plazentarlabyrinths die sog. Nekrosezone (RÜSSE 1991). Ihre Detritusmassen bestehen aus zerfallenem maternalen Epithel, Bindegewebe und Blut (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955).

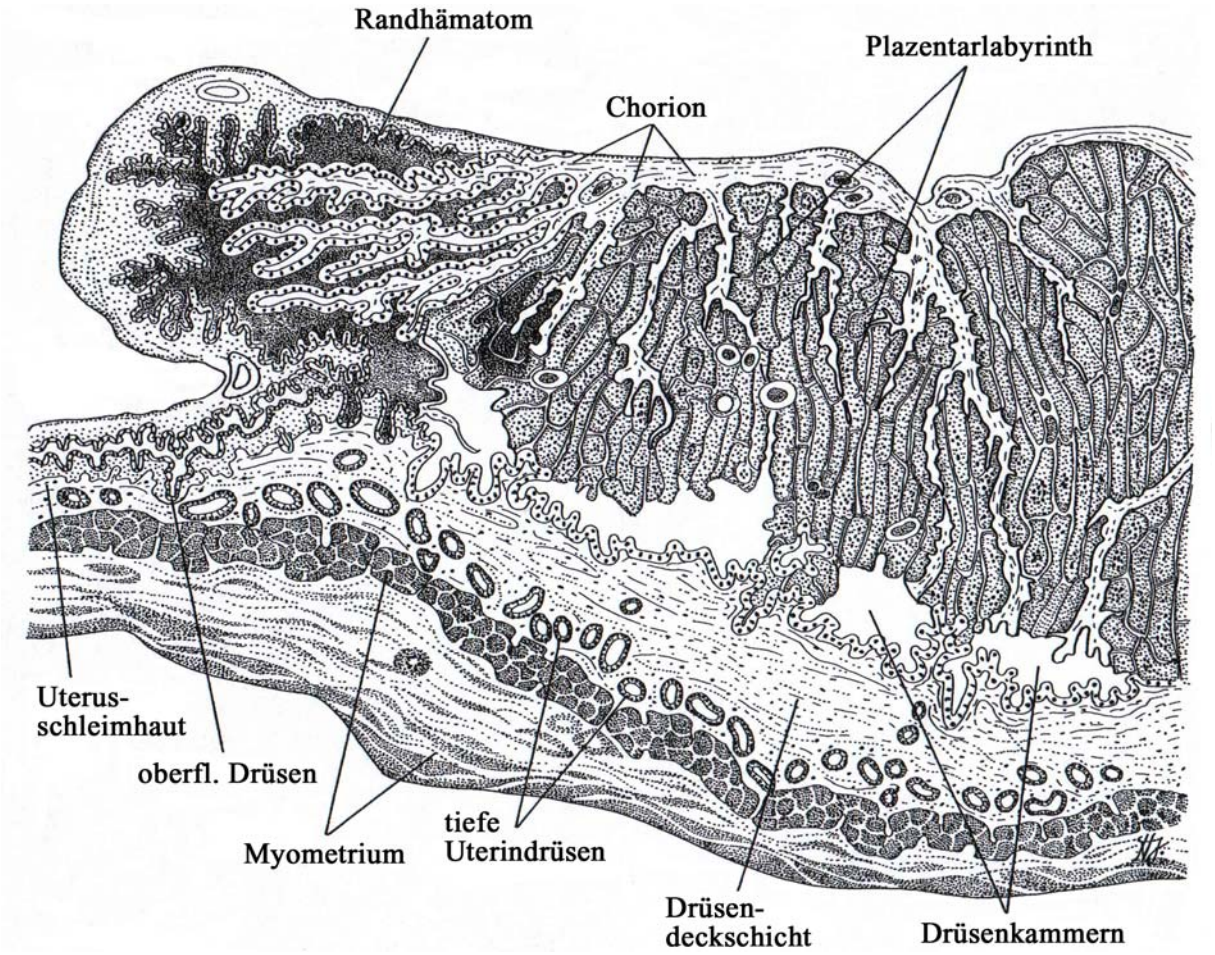


Abb. 1 Schematische Darstellung der kaninen Plazenta in der fortgeschrittenen Gravidität (aus: RÜSSE 1991)

2.8.2 Histomorphologische Befunde der Hundeplazenta in der mittleren Gravidität

Ab der mittleren Gravidität weist die kanine Plazenta die bereits beschriebene Schichtung auf (KEHRER 1973; SCHNORR 1996).

Die Grundlage des Plazentarlabyrinths wird von den Chorionzotten gebildet, die bis in die Drüsenkammern der oberflächlichen Uterindrüsen hineinragen (GRETHER u. FRIESS 1993; MICHEL 1995) (Abb. 1). Das Stroma der Chorionzotten besteht aus lockerem Bindegewebe. Es enthält dünnwandige fetale Gefäße, deren Lumina z.T. mit zahlreichen Erythrozyten angefüllt sind (GRETHER u. FRIESS 1993). Infolge des Abbaues oberflächlicher Endometriumsbereiche liegen im Labyrinthbereich fast keine bindegewebigen maternalen Anteile mehr vor. Das Plazentarlabyrinth besteht nur noch aus fetalen Zotten und maternalen Kapillaren, die röhrenartig miteinander verschlungen sind (ZIETZSCHMANN u.

KRÖLLING 1955). Das Endothel der maternalen Kapillaren ist mit den blattartigen Aufzweigungen der fetalen Zotten zu gemeinsamen Lamellen verbunden (MICHEL 1995). Die fetalen Chorionzotten sind somit untereinander nur noch durch die maternalen Kapillaren getrennt und liegen eng beieinander (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955).

Im Bereich des Plazentarlabyrinths ist das maternale Endothel hypertrophiert. Es weist ein größeres Zytoplasmavolumen als das Endothel der fetalen Labyrinthgefäße auf (ANDERSON 1969; STOFFEL et al. 1998). Die Hypertrophie des maternalen Endothels ist typisch für Plazenten von Karnivoren (AMOROSO 1952). Im Gegensatz dazu sind die fetalen Endothelzellen sehr dünn und polygonal (STOFFEL et al. 1998).

Die Zytotrophoblastzellen liegen dem Stroma der Chorionzotten direkt auf. Sie enthalten einen großen, rundlichen bis ovalen Zellkern, dessen Chromatin homogen verteilt ist, sowie sehr deutliche Nucleoli (ANDERSON 1969). Einige der Zytotrophoblastzellen weisen mitotische Aktivität auf (RÜSSE 1991). Das Zytoplasma der Zytotrophoblastzellen ist lichtmikroskopisch heller als das der Synzytiotrophoblastzellen (ANDERSON 1969).

Die Kerne der in direkter Nachbarschaft zu den maternalen Kapillaren liegenden Synzytiotrophoblastzellen sind dichter und das Chromatin ist stärker verklumpt als das der Zytotrophoblastzellen. In vielen Kernen befindet sich ein Nucleolus, der weniger auffällig ist als die Nucleoli der Zytotrophoblastzellen. Die Synzytiotrophoblastzellen zeigen keine mitotische Aktivität (ANDERSON 1969).

Das Randhämatom rahmt das Plazentarlabyrinth ein und bildet einen freien, nicht von Endothel ausgekleideten Hohlraum zwischen Chorion und Uterusoberfläche (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955), in dem sich die maternalen Blutbestandteile zwischen dem Chorion und den Resten des Endometriums anhäufen (MICHEL 1995).

Die Trophoblastzellen, die die Spitzen der Chorionzotten bedecken, werden von GRETHER et al. (1998) als „Drüsenkammertrophoblasten“ bezeichnet. Sie weisen starke morphologische Unterschiede zu den Trophoblastzellen des übrigen Plazentarlabyrinths auf und bilden eine Lage aus zwei verschiedenen Typen von Epithelzellen. Basal befindet sich eine Schicht kuboidaler Zellen mit relativ wenig Zytoplasma und einem großen, ovalen und euchromatinreichen Zellkern. Diese basale Zellschicht enthält z.T. Vakuolen. Die apikal liegenden Drüsenkammertrophoblastzellen sind polygonal und erscheinen aufgebläht (GRETHER et al. 1998). Ihr Zytoplasma ist teilweise vollständig durch große Vakuolen

verdrängt und die Zellen sind keulenartig aufgetrieben. Die Zellkerne liegen basal (GRETHER u. FRIESS 1993). Der Drüsenkammertrophoblast ist durch die Nekrosezone sowie durch Schleimmassen, die das ganze Drüsenkammerlumen ausfüllen, vom Epithel der Drüsenkammer getrennt. Der Trophoblast steht an keiner Stelle im direkten Kontakt mit dem Epithel der oberflächlichen Uterindrüsen (GRETHER u. FRIESS 1993).

Die Drüsenkammer bildet einen mehr oder weniger einheitlichen, ringförmigen Spaltraum, welcher das Labyrinth in der Tiefe begrenzt (MICHEL 1995). Die Grundlage der Epithelfalten der Drüsenkammer wird von dichtem Bindegewebe gebildet. Sie werden zentral von maternalen Gefäßen durchdrungen, welche aus dem Stratum vasculare des Myometriums kommend durch die Drüsenkammern in das Plazentarlabyrinth ziehen (GRETHER u. FRIESS 1993). Das Drüsenkammerepithel der Epithelfalten ist ein einschichtiges und regelmäßig kubisches Epithel, dessen runde bis ovale Kerne im Zentrum der Zelle liegen (GRETHER et al. 1998). In ihrem Zytoplasma befinden sich zahlreiche kleine Vesikel (GRETHER u. FRIESS 1993). Das Drüsenkammerepithel weist am Tag 30 der Trächtigkeit keine apikalen Protrusionen auf, am Tag 44 der Gravidität liegen jedoch hohe Protrusionen vor (GRETHER et al. 1998). Die dicht gedrängten Epithelzellen der Drüsenkammer zeigen keine Anzeichen einer Degeneration (GRETHER u. FRIESS 1993). Das auf der Drüsendeckschicht liegende Basalepithel der Drüsenkammer ist ein hohes Epithel (ZIETZSCHMANN u. KRÖLLING 1955).

Die Drüsendeckschicht gliedert sich in zwei Schichten Bindegewebes von unterschiedlicher Beschaffenheit. Direkt unterhalb des Drüsenkammerepithels befindet sich eine Lage dichteren, faserreichen und zellarmen Bindegewebes, deren Fasern parallel zur Oberfläche angeordnet sind. Darunter liegt eine Schicht lockeren und zellreichen Bindegewebes mit netzartig angeordneten Fasern. Die tiefere Bindegewebsschicht zieht zwischen die tiefen uterinen Drüsen hinein. Bei den tiefen uterinen Drüsen handelt es sich um weitlumige, tubuläre Drüsen mit kubischem bis plattem Epithel, die der Tunica muscularis gewunden in einer bis zwei Ebenen aufliegen und in den Boden der Drüsenkammer münden (GRETHER u. FRIESS 1993).

2.8.3 Histomorphologische Veränderungen nach medikamentösem P_4-Entzug

Über die im Zusammenhang mit einem medikamentösen Trächtigkeitsabbruch auftretenden Veränderungen an der kaninen Plazenta liegen bisher keine histologischen Untersuchungen vor.

Im Rahmen des durch **Mifepristone** eingeleiteten Abbruchs der frühen Schwangerschaft kommt es bei Frauen im Endometrium zur Ödembildung, zum Auftreten von Nekrosen sowie zu Kapillarschäden (BAULIEAU 1989). SCHINDLER et al. (1985) stellten nach Mifepristone-induziertem Schwangerschaftsabbruch (orale Administration) in der fünften bis zehnten Woche der Schwangerschaft lichtmikroskopisch keine charakteristischen Veränderungen der humanen Plazenta fest. Es lagen in der Dezidua unterschiedliche Grade eines interstitiellen Ödems und von Nekrosen vor, welche z. T. mit entzündlichen Reaktionen einhergingen. Die Befunde nach Mifepristone-Behandlung wiesen jedoch keine Unterschiede zu den Befunden der Kontrollpräparate nicht behandelter Frauen auf. SHENTU et al. (2001) verabreichten frühträchtigen Ratten Mifepristone. Die histologische Untersuchung der Plazentationsstellen ergab zwei Tage nach Applikation Ödeme sowie Degeneration und Auflösung dezidualer Zellen. Es lagen weder vaskuläre noch endometriale oder myometriale Veränderungen vor. Ferner kam es zum Sistieren der embryonalen Entwicklung.

Nach intraamnialer **$PGF_{2\alpha}$**-Administration wurden an 60 humanen Plazenten im zweiten Drittel der Schwangerschaft histomorphologisch vor allem eine hohe Inzidenz von Blutungen, ausgeprägte degenerative Veränderungen innerhalb der Dezidua und den Chorionzotten sowie Thrombosen und eine signifikante Minderdurchblutung der fetalen Gefäße beobachtet (HONORE 1976). PURI et al. (1976) wiesen zudem im Bereich der Plazenta einen Vasospasmus maternaler Gefäße nach. Im Gegensatz dazu beobachteten FOX et al. (1978) nach extraamnialer PGE_2-Injektion im zweiten Schwangerschaftsdrittel keine charakteristischen Läsionen innerhalb der Chorionplatte, der plazentaren Zotten oder im Zwischenzottenraum, stellten jedoch ebenfalls das verstärkte Auftreten fokaler dezidualer Nekrosen und intradezidualer Blutungen fest. Da gleichartige Läsionen auch bei spontanen Aborten sowie bei chirurgischen Schwangerschaftsabbrüchen auftreten, sehen die Autoren diese Veränderungen nicht als prostaglandinspezifische Alterationen an.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Versuchstiere

Für die vorliegende Studie standen acht Beaglehündinnen im Alter von einem Jahr bis drei Jahren zur Verfügung. Die experimentellen Untersuchungen wurden am 07.03.2002 durch die Bezirksregierung Hannover (AZ 509c-42502-02/508) genehmigt. Sieben Hündinnen waren zu Beginn der Untersuchungen nullipar, ein Tier (A III) war primipar. Die Tiere wiesen bezüglich des Verlaufes vorausgegangener Läufigkeiten, das primipare Tier auch hinsichtlich der Trächtigkeit und der Geburt, keinerlei Abweichungen von der Norm auf.

Alle Tiere befanden sich in einem guten Gesundheits- und Pflegezustand. Die Beagles wurden in Gruppen von drei bis vier Hunden in Ausläufen mit geschlossenen, stroh-ausgelegten Boxen gehalten. Die Fütterung erfolgte einmal täglich mit einem handelsüblichen Mischfutter. Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Das Körpergewicht der Hunde betrug zwischen 14,5 und 16,3 kg.

3.1.2 Medikation und Einteilung in Gruppen

Die Hündinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Sie durchliefen - mit einer Ausnahme - im Rahmen der hier dargestellten Studie zwei Trächtigkeiten, in denen sie folgende Medikationen erhielten:

Gruppe **K** (n=2) **K**ontrolltiere (K I, K II) mit physiologischer Trächtigkeit ohne Medikation

Gruppe **A** (n=3) (A I, A II, A III) Antigestagen **A**glepristone (Alizin®, Fa. Virbac Santé animale, Carros, Frankreich) zweimalig je 10 mg/kg KGW s.c. im Abstand von 24 Stunden am Tag 24 und 25 p.ov.

Gruppe **C** (n=3) (C I, C II, C III) $PGF_{2\alpha}$-Analogon **C**loprostenol (Estrumate®, Fa. Essex Tierarznei, München) zweimalig je 1 µg/kg KGW s.c. am Tag 24 und 27 p.ov. in Kombination mit dem Prolaktinhemmer **C**abergolin (Galastop®, Fa. CEVA Tiergesundheit GmbH, Düsseldorf) täglich je 5 µg/kg KGW p.o. von Tag 24 bis 30 p.ov.

Führte die jeweilige Medikation in der ersten Trächtigkeit bis zum 36. Tag nach der Ovulation nicht zum Tod aller Früchte, wurde die Behandlung folgendermaßen wiederholt:

Gruppe **A** **A**glepristone (Alizin®) je 10 mg/kg KGW s.c. am Tag 36 p.ov. und, falls weiterhin intakte Früchte vorlagen, erneut am Tag 37 p.ov.

Gruppe **C** **C**loprostenol (Estrumate®) 1 µg/kg KGW s.c. am Tag 36 p.ov. in Kombination mit **C**abergolin (Galastop®) 5 µg/kg KGW p.o. täglich von Tag 36 p.ov. bis zum Tod aller Früchte

War in der zweiten Trächtigkeit bis zum 31. Tag nach der Ovulation noch die Mehrheit der Früchte der Gruppen **A** und **C** vital, wurde ebenfalls eine zweite Medikation nach folgendem Schema vorgenommen:

Gruppe **A** **A**glepristone (Alizin®) 10 mg/kg KGW s.c. am Tag 31 p.ov. und, falls weiterhin intakte Früchte vorlagen und die OVH nicht am Tag 32 p.ov. stattfand, erneut an Tag 32 p.ov.

Gruppe **C** **C**loprostenol (Estrumate®) 1 µg/kg KGW s.c. am Tag 31 p.ov. in Kombination mit **C**abergolin (Galastop®) 5 µg/kg KGW p.o. täglich von Tag 31 p.ov. bis zum Tag vor der Ovariohysterektomie

Die Hündin C II wurde in der zweiten Läufigkeit erfolglos besamt und wurde auch in der darauf folgenden Läufigkeit nicht tragend. Sie entwickelte eine gering- bis mittelgradige Endometritis, die konservativ therapiert wurde. Um jedoch einen Einfluss der Erkrankung auf die im Rahmen dieser Studie erhobenen Parameter auszuschließen, wurde die Hündin in der zweiten Trächtigkeit durch ein anderes, nullipares Tier ersetzt (C III), welche nur die „zweite“ Trächtigkeit durchlief, die mit der Ovariohysterektomie endete.

3.1.3 Versuchsdurchführung

Bei den acht Beaglehündinnen wurden während der Trächtigkeiten zu festgelegten Zeitpunkten sonographische (im Real-Time-Verfahren, im M-Mode sowie im farbkodierten und im gepulsten Dopplerverfahren) sowie endokrinologische Untersuchungen (Östradiol-17ß, Progesteron, Relaxin) durchgeführt.

Im Real-Time-Verfahren wurden Anzahl und Integrität der Früchte beurteilt und der Eintritt von Fruchttod und -resorption festgestellt, im M-Mode die embryonale/fetale Herzfrequenz bestimmt. Die dopplersonographischen Untersuchungen (PWD) dienten der Charakterisierung der Perfusion der kleinen uterinen Arterien im Bereich der Plazentationskammern.
Anhand der peripheren Östradiol-17ß-, Progesteron- und Relaxinkonzentrationen wurden medikationsbedingte Veränderungen der Ovar- und Plazentafunktion und -integrität abgeleitet.
Die Untersuchungen erstreckten sich bei jedem Tier über zwei Trächtigkeiten. In der zweiten Trächtigkeit wurde bei allen Tieren der Gruppe **A** und **C** nach Eintreten des Fruchttodes bei ca. der Hälfte der Früchte und bei den Kontrollen zum entsprechenden Zeitpunkt (zwischen Tag 30 und 34 p.ov.) eine Ovariohysterektomie durchgeführt. Die Operation fand in der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover statt. Die Organe wurden sofort nach der Entnahme präpariert und zur Konservierung bzw. Fixierung in die vorbereiteten Probengefäße überführt.
Die in unterschiedlichen Stadien der Resorption befindlichen Plazentationsstellen wurden mit Hilfe konventioneller lichtmikroskopischer Methoden morphologisch im Vergleich zu den intakten Plazentationsstellen der Kontrolltiere sowie der (noch) intakten Früchte der Tiere der Gruppen **A** und **C** charakterisiert.

3.1.3.1 Klinisch-gynäkologische Untersuchung, Ovulationsbestimmung und Insemination

Zur Erkennung des Läufigkeitsbeginns wurden die Hündinnen in dreitägigen Abständen auf das Auftreten blutigen Sekrets mittels eines Tupferabstriches aus dem Vestibulum vaginae kontrolliert. Mit Einsetzen der Läufigkeit wurden sie zunächst in zwei- bis dreitägigen Abständen klinisch-gynäkologisch untersucht. Im Zuge der ersten klinisch-gynäkologischen Untersuchung einer jeden Läufigkeit wurde im Rahmen der vaginoskopischen Untersuchung eine Vaginaltupferprobe im Bereich des caudalen Tuberkels der Dorsalfalte entnommen und der mikrobiologischen Untersuchung zugeführt. Bei Vorliegen einer nicht physiologischen Vaginalflora wurde eine systemische Therapie mit einem spezifischen, nicht fruchtschädigenden Antibiotikum durchgeführt. Eine Vaginaltupferentnahme mit mikrobiologischer

Untersuchung und ggf. Einleitung einer spezifischen antibiotischen Therapie fand auch bei Auftreten vaginalen Ausflusses im Rahmen des induzierten Fruchttodes statt.
Die klinisch-gynäkologischen, vaginoskopischen und vaginalzytologischen Untersuchungen erfolgten nach der von GÜNZEL und KOIVISTO (1984), JEFFCOATE und LINDSAY (1989), WABERSKI und GÜNZEL-APEL (1990) und GÜNZEL-APEL (1997) beschriebenen Vorgehensweise. Bei Vorliegen entsprechender vaginoskopischer und zytologischer Befunde wurde zusätzlich die Progesteronkonzentration im peripheren Blutserum bestimmt (3.1.4.2). Mit Beginn des präovulatorischen Progesteronanstiegs (Progesteron > 1,5 ng/ml) fand in zwölfstündigem Abstand die sonographische Begutachtung der Ovarien im Real-Time-Verfahren zum direkten Ovulationsnachweis statt. Die sonographischen Untersuchungen erfolgten nach der von HAYER et al. (1993) und GÜNZEL-APEL und DIETERICH (2001) beschriebenen Vorgehensweise.
Die Hündinnen wurden anschließend innerhalb der ersten vier Tage nach der Ovulation ein- oder zweimalig mit der spermienreichen Phase desselben fertilen Beaglerüden nach der von LÜBKE (1997) beschriebenen Technik durch vaginale Endoskopie transzervikal in den Uterus inseminiert.

3.1.3.2 Endometritisprophylaxe

Alle Hündinnen wurden nach der ersten Trächtigkeit bzw. nach dem ersten Trächtigkeitsabbruch einer zehntägigen Behandlung mit natürlichem $PGF_{2\alpha}$, Dinoprost (Dinolytic®, Fa. Pharmacia GmbH, Erlangen), unterzogen. Die subkutane Applikation erfolgte im Abstand von acht Stunden in einer Dosierung von 20 µg/kg KGW.

3.1.4 Endokrinologische Untersuchungen

3.1.4.1 Gewinnung und Lagerung der Blutserumproben

Die Gewinnung der Blutserumproben begann am Tag der Ovulation und erfolgte bis zum Beginn der Medikation (Tag 24 p.ov.) in viertägigen Abständen. Von Tag 24 bis 31 p.ov. wurde die Blutentnahme täglich durchgeführt, von Tag 31 p.ov. betrug das Intervall der Serumprobengewinnung bis zum Tag 39 p.ov. vier Tage, anschließend (bis Tag 60 p.ov.) wurde die Frequenz auf einmal pro Woche erniedrigt (Tab. 1). Die Probengewinnung wurde in der zweiten Trächtigkeit bis zur Ovariohysterektomie nach demselben Schema

durchgeführt. Im Rahmen der Operation wurde aus den Uterusvenen mittels eines Venenverweilkatheters (Vasofix Braunüle, Fa. Braun, Melsungen 1,3 x 45 mm) Blut gewonnen. Dabei waren die Venen durch die Ligatur des Uterus gestaut. Gleichzeitig fand die Entnahme einer Blutprobe aus der Vena cephalica antebrachii statt. Zwei weitere Probennahmen fanden am Tag drei und fünf post operationem statt.

Die Blutentnahmen erfolgten durch Punktion der gestauten Vena cephalica antebrachii bzw. Vena saphena lateralis mittels einer sterilen Einmalkanüle (0,9 x 40 mm). Es wurden dabei 10 ml Zentrifugenröhrchen für Serum mit Stopfen (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) verwendet.

Das Blut wurde nach mindestens zehnminütiger Koagulation für zehn Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert (Fa. Heraeus sepatech GmbH, Osterode) und der Überstand abpipettiert. Das Serum wurde zu jeweils 0,5 ml in drei Teile portioniert und in ein mit dem Namen der Hündin, der Nummer der Trächtigkeit, dem Tag nach Ovulation und dem Datum gekennzeichnetes, unbeschichtetes Polypropylengefäß (Mikro-Röhren, 1,5 ml mit Drehverschluss, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) verbracht.

Proben für die Bestimmung von Östradiol-17ß und Progesteron wurden in einem Gefrierschrank (Fa. Liebherr, Friedrichshafen) bei –20°C eingefroren und gelagert. Proben für die Bestimmung der Relaxinkonzentration wurden in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend in einem mit flüssigem Stickstoff beschickten Container (Fa. Union Carbide Linde Brand, USA) bei -196 ^{o}C gelagert. Die über beide Trächtigkeiten gesammelten, tiefgefrorenen Serumproben wurden nach Abschluss der Untersuchungen gemeinsam analysiert.

3.1.4.2 Hormonassays

Die Blutserumkonzentrationen von Östradiol-17ß und Progesteron wurden in der Zentrumsabteilung für Chemische Analytik und Endokrinologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover mittels radioimmunologischer Methoden ermittelt (BEHRENDS et al. 1993).

Den Assays lagen folgende Kriterien zugrunde:

Östradiol-17ß:	untere Nachweisgrenze	4,0 pg/ml
	Intraassay-Variationskoeffizient	11,0 %
	Interassay-Variationskoeffizient	14,0 %

Progesteron:	untere Nachweisgrenze	0,05 ng/ml
	Intraassay-Variationskoeffizient	4,6 %
	Interassay-Variationskoeffizient	12,0 %

Die Bestimmung der peripheren Relaxinkonzentrationen fand im Veterinär-Physiologisch-Chemischen Institut der Veterinärmedizinischen Universität Leipzig mittels eines modifizierten Relaxin-Assays statt (EINSPANIER et al. 1999), dem folgende Kriterien zugrunde lagen:

Relaxin:	untere Nachweisgrenze	0,03 ng/ml
	Intraassay-Variationskoeffizient	8,7 %
	Interassay-Variationskoeffizient	12,0 %

3.1.5 Sonographische Untersuchungen

3.1.5.1 Apparative Ausrüstung

Alle sonographischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des Farbdopplersystems LOGIQ® 500 (Fa. General Electrics Medical Systems, Medizinische Systeme, Solingen) unter Verwendung eines 7,5-MHz-Linearschallkopfes durchgeführt. Die Sendeleistung des Systems betrug 100%. Für den Wand- und Flashartefaktfilter, welcher die störenden Wandpulsationen und Bewegungsartefakte reduzierte, wurde die Einstellung ‚Medium' gewählt.

Die im Standbild festgehaltenen Ultraschallbilder, Blutflussprofile und ihre ermittelten dopplersonographischen Parameter wurden zur Dokumentation mit einem Video Copy Prozessor P67 E (Fa. Mitsubishi, Japan) auf Thermopapier K61 B als Schwarz-Weiß-Prints ausgedruckt. Desweiteren wurden ausgewählte Standbilder mittels einer Kleinbildkamera (FR 1100, Fa. AVIO, Japan) fotografisch auf Diafilme aufgezeichnet.

3.1.5.2 Vorbereitung und Handhabung der Tiere

Die Hündinnen wurden in einem abgedunkelten, ruhigen Raum unsediert sonographisch untersucht. Die Untersuchungen erfolgten nach der von HAYER et al. (1993) sowie von GÜNZEL-APEL und DIETERICH (2001) beschriebenen Vorgehensweise in der Seitenlage auf einer gepolsterten Kunststoffunterlage. Um eine bessere Ankopplung zu erzielen, wurden die Tiere beidseitig unterhalb der Lendenmuskulatur und caudal des Rippenbogens auf einer ca. handtellergroßen Fläche sowie auf einer entsprechend großen Fläche im Bereich des

ventralen Abdomens geschoren. Vor den Untersuchungen fand zunächst die Entfettung der Haut mit 90%igem Ethanol statt und anschließend wurde ein handelsübliches Ultraschallgel aufgetragen.

Vor den Untersuchungen wurde bei den Tieren eine mindestens zwölfstündige Nahrungskarenz eingehalten. Diese Hungerperiode erwies sich (vor allem in der frühen Trächtigkeit) für das Auffinden des Uterus und der Früchte sowie für die Qualität der zu ermittelnden Blutflussmuster als vorteilhaft.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Fruchtkammern, dem Stadium der Trächtigkeit und der daran gekoppelten Größe und Perfusion der Gefäße sowie der Kooperation der Tiere betrug die Dauer der Einzeluntersuchungen eineinhalb bis fünf Stunden.

3.1.5.3 Sonographische Untersuchungsfrequenz

Der sonographische Trächtigkeitsnachweis im **Real-Time-Verfahren** wurde erstmals am Tag 18 nach der Ovulation geführt (Tab. 1). Wenn eine Gravidität zu diesem Zeitpunkt noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, wurde die Untersuchung zwei Tage später wiederholt. Von Tag 21 bis 41 p.ov. wurde der gravide Uterus sowohl im Real-Time-Verfahren (Anzahl und Integrität der Früchte) als auch im M-Mode (embryonale/fetale Herzfrequenz) täglich untersucht. Danach wurde die Untersuchungsfrequenz bis zum Tag 61 p.ov. (Hündinnen der Gruppe **K**) auf jeden zweiten Tag verringert (Tab. 1). Die sonographische Begutachtung der Uteri fand bei den Tieren der Gruppen **A** und **C** auch nach dem Tod aller Früchte zu den entsprechenden Zeitzpunkten statt.

Die **dopplersonographischen Untersuchungen** der uterinen Blutflussmuster begannen am Tag 21 p.ov. und wurden bis zum Tag 39 p.ov. an jedem zweiten Tag, danach an jedem vierten Tag durchgeführt (Tab. 1). In der ersten Trächtigkeit wurden die Blutflussmuster bei den Tieren der Gruppe **K** bis Tag 59 p.ov. und bei den Hündinnen der Gruppen **A** und **C** bis zu dem Zeitpunkt, an dem nach Eintritt des Fruchttodes die jeweilige Fruchtkammer sonographisch nicht mehr eindeutig von anderen zu differenzieren war bzw. wenn innerhalb der kleinen uterinen Arterien kein Blutfluss mehr dargestellt werden konnte, gemessen.

In der zweiten Trächtigkeit endeten die sonographischen Untersuchungen bei allen Tieren am Tag der Ovariohysterektomie (zwischen Tag 30 und 34 p.ov.).

Tab. 1 Versuchsplan

	vor Implantation																	nach Implantation/ vor Medikation								Medikationsphase frühe Med.				späte Med.		
Tage p.ov.	**00**	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**
B-Mode																			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
M-Mode																						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PWD																						x		x		x		x		x		x
Blut-entnahme	x				x				x				x				x				x				x	x	x	x	x	x	x	x

Fort-setzung	Beginn 2.Tr.-Hälfte, nach Medikation				fort-geschrittene 2. Tr.-Hälfte				späte Trächtigkeit																						
Tage p.ov.	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**	**49**	**50**	**51**	**52**	**53**	**54**	**55**	**56**	**57**	**58**	**59**	**60**	**61**
B-Mode	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
M-Mode	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x
PWD		x		x		x		x				x				x				x				x				x		
Blut-entnahme				x				x							x							x							x	

Zeitpunkte der Blutentnahme für die retrospektive Untersuchung von Östradiol-17ß, Progesteron und Relaxin sowie Zeitpunkte der sonographischen Untersuchungen im B- und M-Mode und der dopplersonographischen Untersuchungen (PWD). In der zweiten Trächtigkeit endeten die Untersuchungen zwischen Tag 30 und 34 p.ov. mit der Ovariohysterektomie.

Tr. = Trächtigkeit

3.1.5.4 Untersuchungsablauf

Das Aufsuchen der Plazentationsstellen im **Real-Time-Verfahren** erfolgte entsprechend der von HAYER et al. (1993) sowie von GÜNZEL-APEL und DIETERICH (2001) beschriebenen Vorgehensweise: Nach kurzer Einwirkzeit des aufgetragenen Ultraschallgels wurde der Schallkopf der seitlichen Bauchwand caudal des Rippenbogens und ventral der Lendenmuskulatur angelegt. Zunächst fand auf der jeweiligen Körperseite eine Orientierung am Eierstock sowie an der Harnblase statt und anschließend wurde der Uterus vom Ovar aus in Richtung Zervix verfolgt. Der Uterus konnte dabei durch langsames Schwenken des Schallkopfes bis ca. Tag 24 p.ov. auf ganzer Länge und nach Tag 25 p.ov. nur abschnittsweise dargestellt werden. Ab dem letzten Drittel der Gravidität konnten aufgrund ihrer relativen Größe nur die Feten identifiziert werden.

Die Embryonen/Feten wurden im zweidimensionalen B-Bild-Verfahren/Real-Time-Verfahren hinsichtlich ihrer Anzahl und ihrer Entwicklung sowie ihrer Integrität/Vitalität beurteilt.

Zur Bestimmung des Zeitpunktes des Fruchttodes unter Aglepristone- bzw. $PGF_{2\alpha}$/Cabergolin-Einfluss lag das besondere Augenmerk auf dem Sistieren der embryonalen/fetalen Herzaktion (GÜNZEL-APEL et al. 2001; GÜNZEL-APEL u. HEINZE 2001).

Zur Ermittlung der embryonalen/fetalen Herzfrequenzen im **M-Mode** wurde die Ebene der Ultraschallwellen so positioniert, dass sie das embryonale/fetale Herz durchtrat. Nach Detektion mehrerer Herzzyklen wurde das sich ergebende Struktur-Zeit-Diagramm im Standbild fixiert. Nach Markierung eines bestimmten Zeitpunktes des Herzzyklus (Diastole oder Systole) im Struktur-Zeit-Diagramm des Standbildes sowie des gleichen Zeitpunktes der übernächsten Herzaktion wurde die embryonale/fetale Herzfrequenz durch den im Ultraschallgerät integrierten Rechner kalkuliert.

Die zwischen den Muskelschichten des Myometriums verlaufenden Arterien der Gefäßschicht wurden in unmittelbarer Nachbarschaft der Fruchtkammer zunächst im **Duplexverfahren** bei kombinierter Darstellung des **Real-Time-Verfahrens mit der farbkodierten Dopplermethode** dargestellt. Sie ließen sich als um die Fruchtkammer herum verlaufende, gebogene Gefäße darstellen. Das Farbfenster wurde der Größe und dem Verlauf des Gefäßes ggf. auch durch Einstellung der Dopplerneigung angepasst.

Die quantitativen dopplersonographischen Untersuchungen erfolgten im **Triplex-Mode**, d.h. bei kombiniertem Einsatz des **Real-Time-Verfahrens, der farbkodierten und der gepulsten Dopplersonographie**. Die Qualität der aufgezeichneten Strömungsprofile konnte jedoch teilweise durch vorübergehendes Umschalten vom Triplex-Mode auf den Duplex-Mode (gleichzeitige Darstellung mit der gepulsten Dopplermethode) verbessert werden.

Durch abtastendes Scannen des Gefäßes in verschiedenen Schnittebenen fand die Eruierung der Ebene statt, in der das Gefäß mittig getroffen wurde. In dieser Schallkopfposition konnte der Geschwindigkeitsbereich so eingestellt werden, dass das Aliasing-Phänomen gerade nicht mehr auftrat. Nach Positionierung des Dopplerstrahls im Gefäß wurde das Messvolumen so eingestellt, dass es das Gefäßvolumen geringgradig überragte. Um den Gefäßverlauf darstellen und somit den Messwinkel korrekt platzieren zu können, wurde ein möglichst über einen längeren Abschnitt darstellbarer Gefäßabschnitt der Arterien gewählt. Durch Neigung des Dopplerstrahls wurde dieser dem Verlauf des Gefäßes angeglichen. Je Fruchtkammer wurden zwei, sich auf den gegenüberliegenden Seiten der Gürtelplazenta befindliche Arterien vermessen. Um eine Beeinflussung der Messergebnisse durch die abdominalen Atembewegungen des Muttertieres zu verhindern, wurden die Blutflussmuster während der Exspirationsphase registriert.

Am Tag 21 nach der Ovulation konnte die Positionierung des Dopplerstrahls im zu untersuchenden Gefäß meist nur im Zoom bei einer Eindringtiefe von ca. 3 cm genauer durchgeführt werden. Trotz schlechterer Qualität des Grauwertbildes im Triplex-Mode wurde diese Einstellung bevorzugt.

Die Messungen erfolgten ab Tag 25 bis 27 p.ov., wenn die Plazenta sonographisch darstellbar war, in deren direkter Nachbarschaft. Somit wurden Blutflussmuster der parallel zum Plazentargürtel im Myometrium verlaufenden Arterien erstellt.

Nach Registrierung eines arteriellen Blutflussmusters und dessen Fixierung im Standbild konnte die Messung durch Bestimmung des Winkels zwischen Schallstrahlen und Gefäß nachkorrigiert werden. Anschließend wurden nur Messungen ausgewertet, bei denen der Winkel weniger als 60° betrug.

Bei der Messung der Blutflussmuster der kleinen uterinen Arterien wurde besonders darauf geachtet, dass jede Fruchtkammer im Rahmen einer Sitzung nur einmal begutachtet wurde. Wenn sich die Früchte dicht beieinander befanden und somit sonographisch nicht eindeutig

zu unterscheiden waren, erfolgte die Befunderhebung nur an den eindeutig voneinander differenzierbaren Fruchtkammern.

3.1.5.5 Dopplersonographische Messparameter

Nach manueller Umschreibung der arteriellen Blutflusskurven berechnete der im Ultraschallgerät integrierte Rechner folgende Parameter:

Systolische Maximalgeschwindigkeit/systolic peak velocity	SPV
Diastolische Maximalgeschwindigkeit/diastolic peak velocity	DPV
Enddiastolische Geschwindigkeit/enddiastolic velocity	EDV
Amplitudengewichtete maximale Geschwindigkeit	TAMAX
Pulsatilitätsindex	PI
Widerstands(Resistance-)Index	RI
A/B-Quotient	A/B
S/D-Quotient	S/D

3.1.5.6 Dokumentation und Kennzeichnung

Die aufgezeichneten Ultraschallbilder und Blutflussmuster wurden zur Dokumentation mit dem Namen der Hündin, der Trächtigkeit (1 oder 2), dem Tag nach Ovulation sowie dem Tag nach Beginn der Medikation gekennzeichnet. Weiterhin wurden „intakte Fruchtkammern“, „frische Resorptionen“ (d.h. Eintreten des Fruchttodes am jeweiligen Untersuchungstag oder am Vortag festgestellt) und „Resorptionen“ (Fruchttod mindestens zwei Tage vorher eingetreten) voneinander unterschieden. Die untersuchten Fruchtkammern/Resorptionsstellen wurden bei der Dokumentation beidseitig fortlaufend vom Ovar aus in Richtung Zervix nummeriert.

3.1.6 Einteilung in Graviditätsstadien und statistische Auswertung

Die zur Charakterisierung der ovarialen und plazentaren Integrität gemessenen Konzentrationen von Östradiol-17ß, Progesteron und Relaxin, die sonographisch im M-Mode gemessenen embryonalen/fetalen Herzfrequenzen sowie die Ergebnisse der dopplersonographischen Untersuchungen wurden folgenden Untersuchungsabschnitten zugeordnet:

Tag 0-16 p.ov.	vor Implantation
Tag 20-24 p.ov.	frühe Trächtigkeit, vor Medikation
Tag 25-28 p.ov.	frühe Trächtigkeit, unter Medikation
Tag 29-31 p.ov.	Mitte der Trächtigkeit, unter Medikation
Tag 32-35 p.ov.	Beginn der zweiten Trächtigkeitshälfte, nach Medikation
Tag 36-39 p.ov.	fortgeschrittene zweite Trächtigkeitshälfte
Tag 40-61 p.ov.	späte Trächtigkeit

Die **statistische Auswertung der endokrinologischen Ergebnisse** erfolgte aufgrund der geringen Tierzahl rein deskriptiv. Die Hormonprofile wurden durch die deskriptiven Messgrößen arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) sowie des minimalen (Min) und des maximalen Wertes (Max) beschrieben. Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Computerprogramms Excel® 7.0 durchgeführt.

Die **statistische Auswertung der Blutflussparameter** intakter Früchte wurde mit Hilfe der Software Microsoft Excel® 7.0 sowie des Computerprogramms SAS® (Statistical Analysis System) durchgeführt. Als deskriptive statistische Rechengrößen wurden bei den annähernd normal verteilten Daten der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung (SD) sowie der minimale (Min) und der maximale Wert (Max) berechnet.

Da die Blutflussmuster sowohl von der proximalen Zirkulation (maternale Seite) als auch vom distalen Gefäßbett (Plazenta bzw. embryonale/fetale Seite) beeinflusst werden, wurde für die im Bereich der **intakten Früchte** gemessenen Blutflussmuster ein statistischer Vergleich der drei Medikationsgruppen in Form einer zweifaktoriellen Varianzanalyse für unabhängige Stichproben vorgenommen.

Zunächst wurde für jeden Parameter der Mittelwert aus den beiden pro Frucht bzw. pro Resorptionsstelle ermittelten Blutflusswerte gebildet. Die auf diese Weise erhaltenen Werte pro Fruchtkammer von jeweils zwei Messtagen (Tag 21/23 p.ov., Tag 25/27 p.ov., Tag 29/31 p.ov. usw.) wurden dann für jede Gruppe zu einem Gesamtmittelwert zusammengefasst. Dabei erfolgte innerhalb der Medikationsgruppen die Differenzierung zwischen intakten Früchten und frischen Resorptionen.

Zur Erfassung signifikanter Unterschiede der Blutflussparameter intakter Früchte zwischen den Medikationsgruppen an jeweils zwei Messtagen (s.o.) wurden die Statistikprozeduren

„GLM“ (General Linear Method) sowie der Tukey-Test eingesetzt. In beiden Tests wurden p-Werte < 0,05 als signifikant angesehen.

Darüber hinaus erfolgte für die Medikationsgruppen **A** und **C** ein **Vergleich der Perfusion** im Bereich **intakter Früchte und frischer Resorptionen**. Da die meisten Fruchttode zwischen Tag 28 und 33 p.ov. auftraten (Tab. 2 und Tab. 3), wurden für diesen Vergleich die an den Tagen 29, 31 und 33 p.ov. gemessenen Werte herangezogen. Die im Bereich intakter Früchte und frischer Resorptionen ermittelten Werte der dopplersonographischen Parameter der Gruppen **A** und **C** wurden rein deskriptiv durch die Messgrößen arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) verglichen, wobei die statistische Auswertung mit Hilfe der Software Microsoft Excel® 7.0 durchgeführt wurde.

3.1.7 Histologische Untersuchungen

3.1.7.1 Entnahme und Präparation der Organe

Die Ovariohysterektomie (OVH) erfolgte nach dem von BRASS (1999) beschriebenen Verfahren unter allgemeiner Anästhesie (Inhalationsnarkose) in der Klinik für kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Um eine Traumatisierung und Vorschädigung des Gewebes durch zu langen Blutstau, Ligaturen und Klemmen oder durch zu grobe Handhabung zu vermeiden, wurde besonderer Wert darauf gelegt, die Organe möglichst schnell und unter größter Sorgfalt zu entnehmen. Des Weiteren wurde dem Austrocknen der exenterierten Organe mittels Aufträufeln steriler isotoner Kochsalzlösung vorgebeugt.

Die Exenteration, Präparation, makroskopische Morphologie der Organe in toto sowie der separierten und eröffneten Fruchtkammern bzw. Resorptionsstellen wurden mit einer digitalen Kamera (Fa. Nikon, Modell Coolpix 995, Japan) fotografisch dokumentiert.

Unmittelbar nach der Organentnahme fand die Protokollierung der Lage, der Länge und Breite der einzelnen Plazentationskammern sowie, in einer gesonderten Studie, der aus der Bursa ovarica präparierten Ovarien statt. Der Uterus wurde von seinen Bändern und den Ovarien befreit und die separierten Eierstöcke und Ligamenta lata sofort in speziell vorbereitete Probenbehältnisse überführt.

Die Präparation der Plazentationsstellen fand nach einer festgelegten Reihenfolge statt. Sie begann stets im Bereich der linken Uterushornspitze. Von dort aus wurden zunächst die ein-

zelnen Implantationsstellen des linken Uterushorns bis zur Zervix präpariert und anschließend die Fruchtkammern des rechten Uterushorns von der Zervix aus gleichartig weiter bis zur rechten Uterushornspitze bearbeitet. Entsprechend dieser Vorgehensweise fand auch die fortlaufende Nummerierung der Fruchtkammern statt.

Mittels eines Querschnitts im Bereich der Internodien fand zunächst die Separation der einzelnen Fruchtkammern/Resorptionsstellen vom restlichen Uterus statt. Die Eröffnung jeder vom Uterus abgetrennten Fruchtkammer erfolgte anschließend durch einen in Längsrichtung des Uterus geführten Schnitt. Die Früchte oder Fruchtreste wurden entnommen und für weiterführende Untersuchungen in verschiedene Fixationsmedien überführt. Weitere Proben wurden aus den Internodien, aus nicht tragenden Bereichen des Uterus sowie aus der Cervix uteri für weiterführende Untersuchungen entnommen und ebenfalls sofort in speziell dafür vorbereitete Probengefäße verbracht.

Mittels eines zweiten, in Längsrichtung des Uterus geführten Schnittes erfolgte die Teilung der eröffneten Plazentationsstellen in zwei gleich große Anteile**.** Den methodischen Erfordernissen der Lichtmikroskopie entsprechend wurden diese jeweils in ein mit 4 % igem neutralen gepufferten Formalin beschicktes Probengefäß überführt. Die Gefäße waren mit Tiername und Nummer der Fruchtkammer beschriftet.

3.1.7.2 Fixation und Präparation für die histologische Auswertung

Aus den in Formalin fixierten Fruchtkammerhälften wurden repräsentative Gewebeproben herausgeschnitten, welche sich jeweils vom Zentrum der Plazentationsstelle bis zu dem Bereich der Internodien erstreckten. Ihre Einbettung erfolgte anschließend nach einem Standardverfahren im Hypercenter XP (Fa. Shandon, Frankfurt) in Paraplast (Fa. Vogel, Gießen). Mit einem Schlittenmikrotom (Fa. Reichert-Jung, Wien) wurden 3 bis 4 µm dicke Schnitte angefertigt. Die Paraffinschnitte wurden anschließend auf Objektträger aufgezogen und über 30 Minuten im Brutschrank (Fa. Heraeus Instruments, Langenselbold) bei 60 ^{o}C fixiert. Anschließend wurden die Schnittpräparate, nach sorgfältiger Entparaffinierung, mit Hämatoxylin-Eosin (H.-E.) (ROMEIS 1989) gefärbt.

Die lichtmikroskopische Untersuchung und Beurteilung erfolgte mit einem Standardmikroskop (Fa. Olympus) unter Verwendung eines 10er, 20er und 40er Objektivs. Die

histopathologischen Befunde wurden mit Hilfe eines Fotomikroskopes (Fa. Olympus, BH-2) mit einer digitalen Fotokamera (Fa. Olympus, DP-12) fotografisch dokumentiert.

3.1.7.3 Darstellung der histologischen Ergebnisse

Anhand der H.-E.-gefärbten Präparate wurden die Resorptionsstellen zunächst hinsichtlich des Status der degenerativen Prozesse in die Stadien der „frischen“, „intermediären“ und „fortgeschrittenen“ Resorptionen eingeteilt. Die charakteristischen Befunde der intakten Fruchtkammern sowie der drei unterschiedlichen Resorptionsstadien wurden detailliert morphologisch beschrieben, wobei insbesondere die Struktur und die Integrität der Plazenten beurteilt und protokolliert wurden. Weiterhin fand eine tabellarische Darstellung der im Bereich der einzelnen Plazentationsstellen erhobenen Befunde statt (Tab. 6 bis Tab. 9).

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Klinische Befunde

3.2.1.1 Vaginaler Keimgehalt

Die bakteriologischen Untersuchungen der Vaginaltupferproben ergaben teilweise das Vorliegen bedingt pathogener Keime. Diese Keimsituation war sowohl zu Beginn der Läufigkeiten als auch bei vaginalem Ausfluss, der im Rahmen der Resorptionsvorgänge auftrat, zu beobachten. Es kamen hämolysierende und nicht hämolysierende Escherichia coli, Streptococcus canis und Staphylococcus intermedius in wechselnden Keimgehalten in Mischkulturen mit anderen, unbedenklichen Keimen vor. Die Keimsituation entsprach damit dem bei klinisch geschlechtsgesunden Hündinnen beschriebenen Verhältnissen (SIESENOP et al. 1995). Die betroffenen Hündinnen wurden nach Erstellung eines Antibiogramms über sieben bis zehn Tage mit einem spezifischen und nicht fruchtschädigenden Antibiotikum behandelt.

3.2.1.2 Vaginalausfluss im Zusammenhang mit dem Trächtigkeitsabbruch

Innerhalb der ersten Trächtigkeit wurde bei allen Hündinnen, bei denen ein Trächtigkeitsabbruch vorgenommen wurde, bräunlicher Vaginalausfluss beobachtet. Dieser trat frühestens am Tag 28 p.ov. und spätestens am Tag 50 p.ov. erstmalig auf (Hündin A I: Tag 28 p.ov., A II Tag 50 p.ov., A III: Tag 31 p.ov., C I und C II: Tag 35 p.ov.). Dabei war vaginaler Ausfluss bei der Hündin A I in Koinzidenz mit dem embryonalen Tod der ersten Frucht, bei der Hündin A II erst elf Tage nach Absterben der letzten Frucht (21 Tage nach erstem Fruchttod) und bei dem Tier A III eine Woche nach dem ersten Fruchttod, als drei von acht Früchten noch intakt waren, zu beobachten. Bei den Hündinnen C I und C II wurde blutig-seröser Vaginalausfluss acht und fünf Tage nach Beobachtung der ersten Fruchttode, als bei beiden Hündinnen bereits sieben von acht Früchten abgestorben waren (Tab. 2), festgestellt. Veränderungen des Endometriums oder intrauterine Flüssigkeitsansammlungen konnten sonographisch nicht nachgewiesen werden.

In der zweiten Trächtigkeit trat bei keiner Hündin vor der OVH Vaginalausfluss auf.

3.2.1.3 Läufigkeitsintervalle

Das Intervall zwischen den beiden im Rahmen der vorliegenden Studie genutzten Läufigkeiten betrug bei den **Kontrollhündinnen** neuneinhalb (K I) und acht Monate (K II).

Bei den mit **Aglepristone** behandelten Tieren wiesen die Läufigkeitsintervalle eine Dauer von fünfeinhalb Monaten (A I), ca. vier Monaten (A II) und knapp sechs Monaten (A III) auf.

Nach Trächtigkeitsabbruch mit **Cloprostenol/Cabergolin** wies die Hündin C I ein Läufigkeitsintervall von gut drei Monaten und die Hündin C II eine Zyklusdauer von zehn Monaten auf.

Die Hündin C III, die nur den zweiten Versuchsabschnitt mit der Beendigung der Trächtigkeit durch die OVH durchlief, hatte somit nach medikamenteller Beeinflussung kein observiertes Läufigkeitsintervall.

3.2.2 Hormonprofile

Die mittleren peripheren Konzentrationen von Östradiol-17ß, Progesteron und Relaxin der Hündinnen der Gruppen **A** und **C** wiesen vor Beginn der Medikation (Tag 0 bis 24 p.ov.) das bei den Kontrolltieren vorliegende Verlaufsmuster auf (Tab. 10 bis Tab. 12 sowie Tab. 16 bis Tab. 18 im Anhang).

3.2.2.1 Östradiol-17ß (E_2)

Die peripheren E_2-Konzentrationen verhielten sich in allen drei Medikationsgruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nahezu deckungsgleich. Die Mittelwerte der Medikationsgruppen befanden sich auch nach Medikationsbeginn zwischen 9,7 pg/ml (Gruppe **C**, Tr. II, frühe Trächtigkeit, unter Medikation) und 18,1 pg/ml (Gruppe **A**, Tr. I, Beginn der zweiten Trächtigkeitshälfte, nach Medikation). Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen waren nicht feststellbar (Abb. 2 und Abb. 3 sowie Tab. 10 im Anhang). Die E_2-Spiegel der Einzeltiere wiesen z.T. deutliche individuelle Schwankungen auf.

Der Vergleich der am Tag der OVH **lokal am Uterus und gleichzeitig peripher** gemessenen E_2-Konzentrationen ergab in keiner Medikationsgruppe Unterschiede.

Bis zum fünften Tag **nach der Ovariohysterektomie** sanken die peripheren E_2-Spiegel nur in der Kontrollgruppe deutlich ab (von $\bar{x}$ = 14,7 auf $\bar{x}$ = 6,7 pg/ml). In den Gruppen **A** und **C** verblieben die peripheren E_2-Werte auf dem am Tag der OVH vorhandenen Niveau (Abb. 4 sowie Tab. 13 im Anhang).

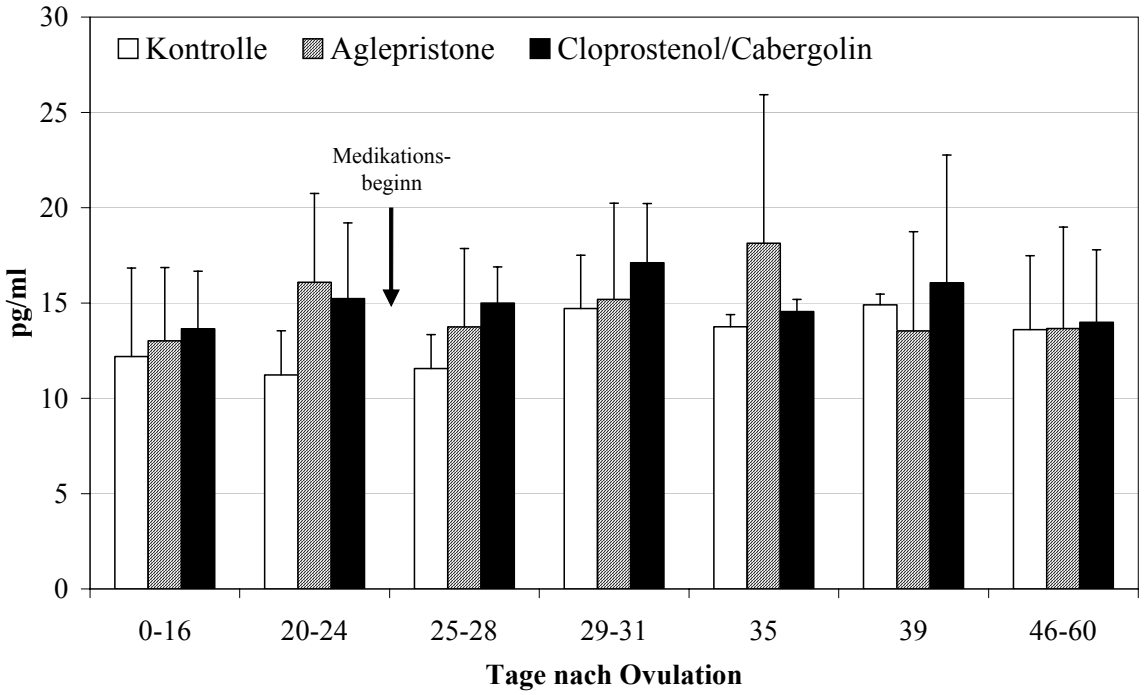


Abb. 2 *Periphere Östradiol-17ß-Konzentrationen (pg/ml) in den Medikationsgruppen während der ersten Trächtigkeit ($\bar{x}$ ± SD)*

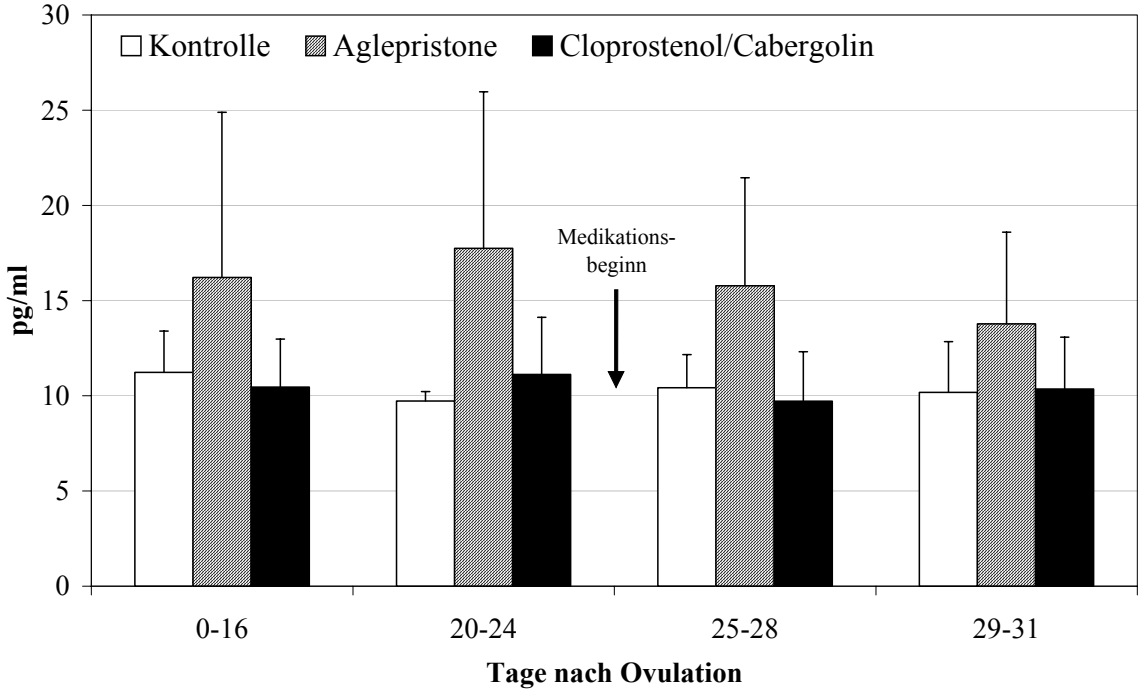


Abb. 3 *Periphere Östradiol-17ß-Konzentrationen (pg/ml) in den Medikationsgruppen während der zweiten Trächtigkeit ($\bar{x}$ ± SD)*

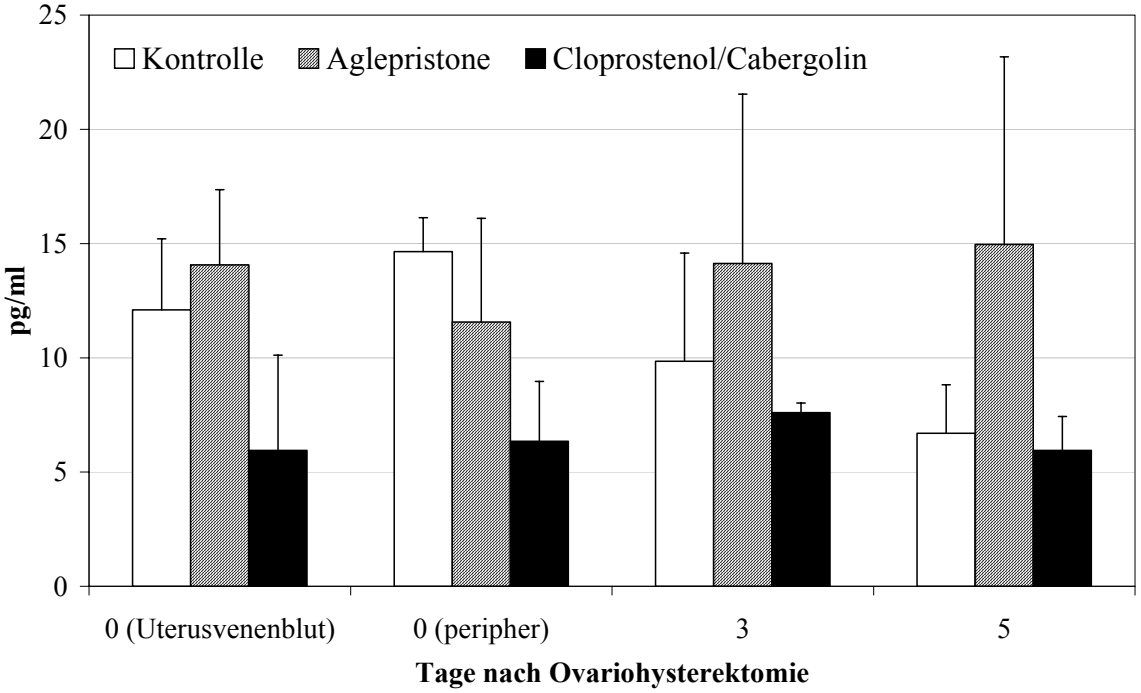


Abb. 4 *Lokale und periphere Östradiol-17ß-Konzentrationen (pg/ml) zum Zeitpunkt der OVH ($\bar{x}$ ± SD) sowie periphere Östradiol-17ß-Konzentrationen (pg/ml) nach OVH ($\bar{x}$ ± SD)*

3.2.2.2 Progesteron (P_4)

Die Ergebnisse der deskriptiven und vergleichenden Statistik für die unterschiedlichen Medikationsgruppen sind im Anhang in den Tab. 11 sowie Tab. 16 bis Tab. 18 zusammengefasst.

Die peripheren P_4-Konzentrationen zeigten in beiden Graviditäten der **Kontrolltiere** auch nach Tag 24 p.ov. den typischen Verlauf bei physiologischer Trächtigkeit. Bis zur Mitte der Gravidität lagen hohe Werte vor (Tage 29-31 p.ov.: $\bar{x}$ = 48,9 ng/ml in der ersten und $\bar{x}$ = 39,8 ng/ml in der zweiten Trächtigkeit). Anschließend sanken diese, bedingt durch die Gelbkörperregression, auf durchschnittlich 15,6 ng/ml im letzten Trächtigkeitsdrittel der ersten Gravidität ab (Abb. 5 und Abb. 6 sowie Tab. 11 im Anhang).

Unter dem Einfluss von **Aglepristone** lagen die peripheren P_4-Konzentrationen während der Medikationsphase im Bereich der physiologischen Normwerte. Nach Beendigung der ersten Gravidität (A I und A II: am Tag 39 p.ov., A III: am Tag 41 p.ov.) war bei allen drei Hündinnen eine Reduktion der P_4-Sekretion zu verzeichnen. Im letzten Graviditätsdrittel der ersten Trächtigkeit betrug die durchschnittliche P_4-Konzentration in der Gruppe **A** 3,9 ng/ml (Abb. 5 und Abb. 6 sowie Tab. 11 und Tab. 17 im Anhang).

Das Absinken der peripheren P_4-Konzentrationen konnte in der zweiten Trächtigkeit, die bei den Tieren der Gruppe **A** zwischen Tag 30 und 33 p.ov. mit der OVH beendet wurde, nicht beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der OVH war die Trächtigkeit der Hündin A I bereits seit drei Tagen beendet (Tab. 3). Diese Hündin wies am Tag der OVH (Tag 32 p.ov.) keinen erniedrigten P_4-Spiegel auf (Tab. 17 im Anhang).

Unter dem Einfluss von **Cloprostenol und Cabergolin** war eine deutliche Supprimierung der Lutealfunktion erkennbar. Bereits einen Tag nach Beginn der Medikation sank der P_4-Spiegel stark**,** von durchschnittlich 43,4 ng/ml in der ersten und 32,9 ng/ml in der zweiten Trächtigkeit (gemessen am Tag 24 p.ov. vor der initialen Medikation), auf $\bar{x}$ = 11,5 ng/ml in der ersten und 6,9 ng/ml in der zweiten Trächtigkeit ab. An den nächsten Behandlungstagen fand bei allen Tieren eine weitere Reduktion des P_4-Spiegels statt. Im weiteren Verlauf der Medikationsphase sowie auch nach Behandlungsende verblieben die durchschnittlichen

P_4-Werte auf diesem mittleren Niveau (Abb. 5 und Abb. 6 sowie Tab. 11 und Tab. 18 im Anhang).

Das Absinken des peripheren P_4-Spiegels auf Werte < 2 ng/ml war bei beiden Tieren nur in der zweiten Trächtigkeit, jeweils am Tag der OVH (nach Beginn der erneuten Medikation), zu verzeichnen. Dabei wurden bei dem Tier C I am Tag 33 p.ov. (zwei Tage nach erneutem Medikationsbeginn) periphere P_4-Konzentrationen von 1,9 ng/ml und bei dem Tier C III am Tag 34 p.ov. (drei Tage nach Beginn der Nachmedikation) von 0,7 ng/ml gemessen (Tab. 18 im Anhang). Trotz der niedrigen P_4-Konzentrationen waren am Tag der OVH noch zwei der fünf (C I) bzw. zwei der vier Früchte (C III) weiterhin sonographisch intakt (Tab. 3).

Die am Tag der OVH im **Uterusvenenblut** gemessenen P_4-Konzentrationen entsprachen bei allen Tieren den gleichzeitig erhobenen **peripheren Werten**. Bei den Kontrolltieren und den mit Aglepristone behandelten Hündinnen, bei denen zum Zeitpunkt der OVH noch der mittleren Lutealphase entsprechende periphere P_4-Konzentrationen vorlagen, kam es **im Anschluss an die OVH** zum dramatischen Absinken der P_4-Konzentrationen, so dass bereits drei Tage später basale Werte erreicht waren (Abb. 7 sowie Tab. 14 im Anhang).

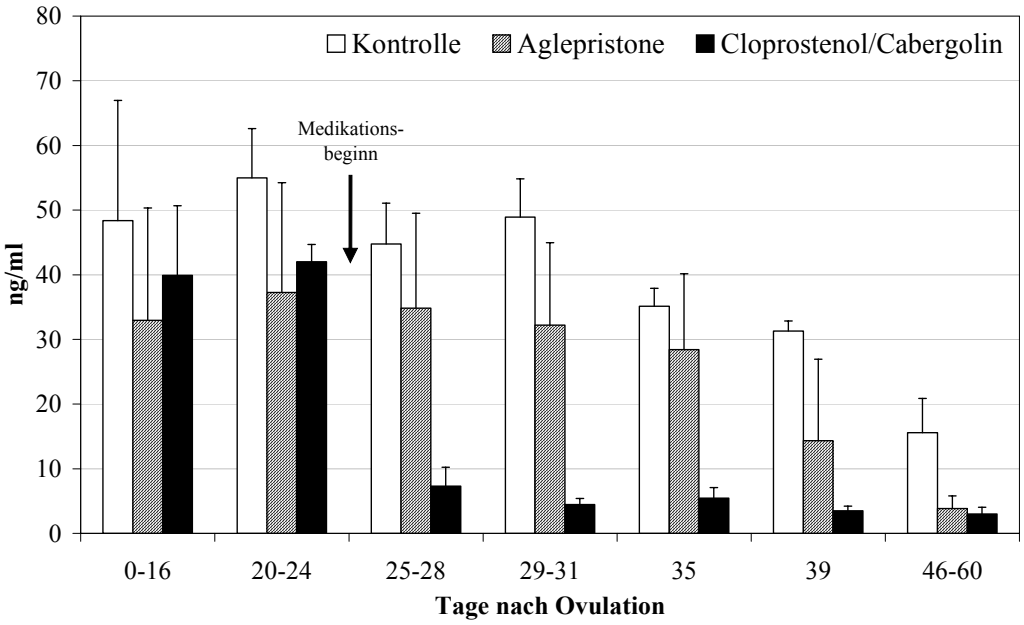


Abb. 5 Periphere Progesteronkonzentrationen (ng/ml) in den Medikationsgruppen während der ersten Trächtigkeit ($\bar{x}$ ± SD)

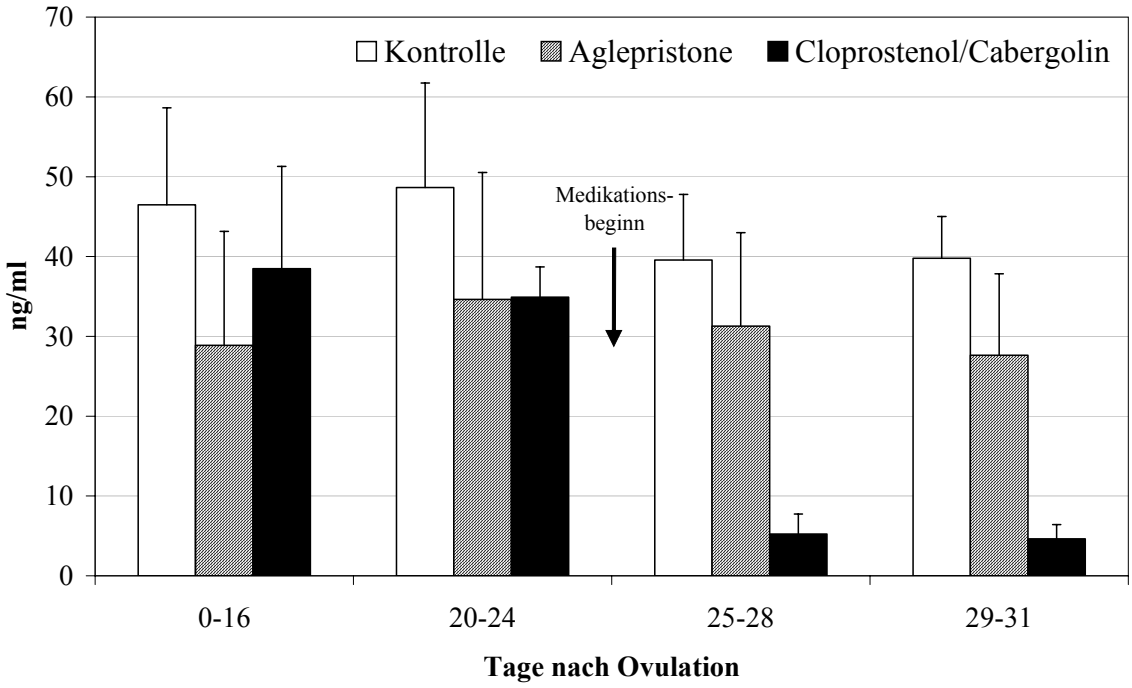


Abb. 6 *Periphere Progesteronkonzentrationen (ng/ml) in den Medikationsgruppen während der zweiten Trächtigkeit ($\bar{x}$ ± SD)*

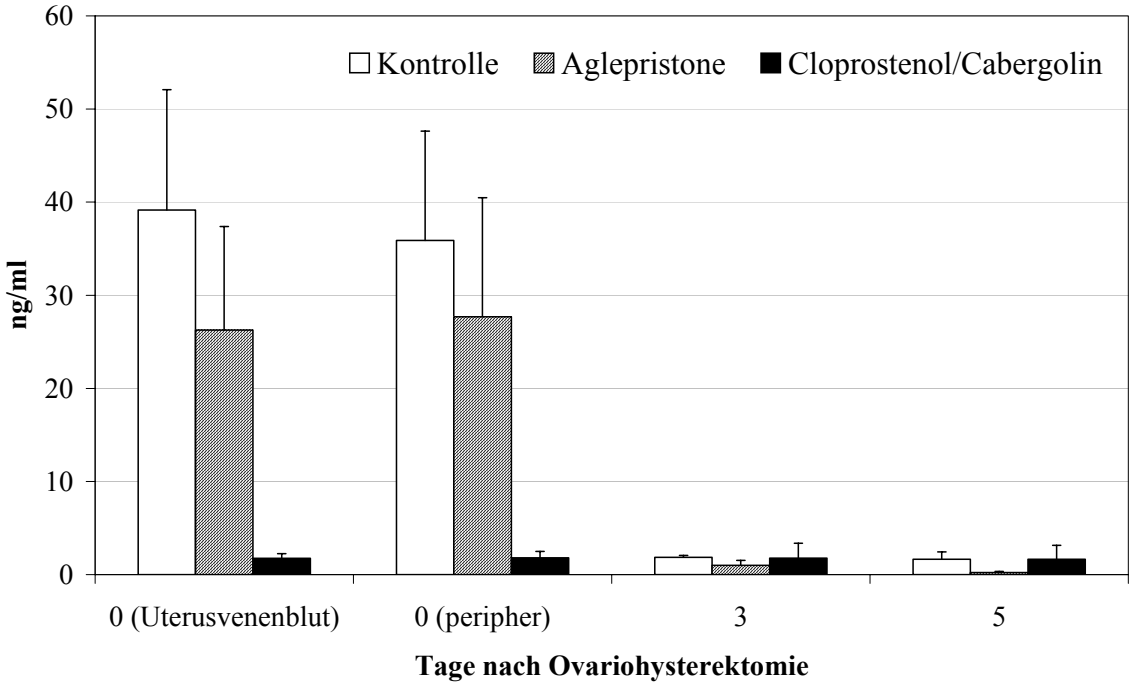


Abb. 7 *Lokale und periphere Progesteronkonzentrationen (ng/ml) zum Zeitpunkt der OVH ($\bar{x}$ ± SD) sowie periphere Progesteronkonzentrationen (ng/ml) nach OVH ($\bar{x}$ ± SD)*

3.2.2.3 Relaxin (RLX)

Die Ergebnisse der deskriptiven und vergleichenden Statistik der unterschiedlichen Medikationsgruppen nach Graviditätsstadien sowie nach Einzeltagen sind den Tab. 12 sowie Tab. 16 bis Tab. 18 im Anhang zu entnehmen.

Die peripheren RLX-Konzentrationen der **Kontrollgruppe** zeigten im Verlauf der ersten Trächtigkeit und in der zweiten Trächtigkeit bis zur OVH den physiologischen Verlauf mit einem kontinuierlichen Anstieg der Konzentrationen nach Implantation und Höchstwerten im letzten Graviditätsdrittel.

In allen Trächtigkeitsstadien waren starke intra- und interindividuelle Schwankungen der peripheren RLX-Konzentrationen zu verzeichnen (Abb. 8 und Abb. 9 sowie Tab. 12 und Tab. 16 bis Tab. 18 im Anhang).

Sowohl bei **Aglepristone-Medikation** als auch unter Einfluss von **Cloprostenol/Cabergolin** entsprachen die peripheren RLX-Konzentrationen **unter Einfluss der Medikation** denen der Kontrollgruppe. Während der ersten Trächtigkeit sanken die RLX-Konzentrationen bei beiden Medikationsgruppen nach dem Tod aller Früchte deutlich ab, wobei bis zum Ende der Gravidität Werte der frühen Trächtigkeit erreicht waren (späte erste Trächtigkeit: Gruppe **A**: $\bar{x}$ = 0,33 ± 0,16 ng/ml; Gruppe **C**: $\bar{x}$ = 0,47 ± 0,17 ng/ml) (Abb. 8 sowie Tab. 12 und Tab. 16 bis Tab. 18 im Anhang).

Der Anstieg der RLX-Konzentrationen blieb in der zweiten Trächtigkeit bei der Gruppe **C** weitgehend aus (Abb. 9 sowie Tab. 12 und Tab. 18 im Anhang).

Auch die Hündinnen der Medikationsgruppen **A** und **C** wiesen zu allen Zeiten starke intra- und interindividuelle Schwankungen der peripheren RLX-Konzentrationen auf. Hierbei ist besonders die Hündin A I mit einem permanent hohen RLX-Spiegel zu nennen, der zur hohen Standardabweichung der Aglepristone-Gruppe führte (Abb. 8, Abb. 9 sowie Tab. 12, Tab. 17 und Tab. 18 im Anhang).

Der Vergleich der **am Tag der OVH in den Uterusvenen und gleichzeitig in der Peripherie** gemessenen RLX-Konzentrationen erbrachte bei erheblichen individuellen Schwankungen keine Konzentrationsunterschiede. Ein eindeutiges Absinken der peripheren

RLX-Konzentrationen nach der OVH war in keiner der drei Medikationsgruppen ersichtlich (Abb. 10 sowie Tab. 13 im Anhang).

Die periphere RLX-Konzentration betrug bei der Hündin K II intra operationem 7,8 ng/ml, während am selben Morgen nur 2,1 ng/ml im peripheren Blut gemessen wurde. An den Tagen drei und fünf nach der OVH lagen die Werte noch immer bei 4,7 ng/ml und 7,6 ng/ml. Im Gegensatz dazu wies die Hündin K I deutlich niedrigere Werte auf, was sich in der hohen Standardabweichung der Kontrollgruppe widerspiegelt (Abb. 10 sowie Tab. 13 im Anhang).

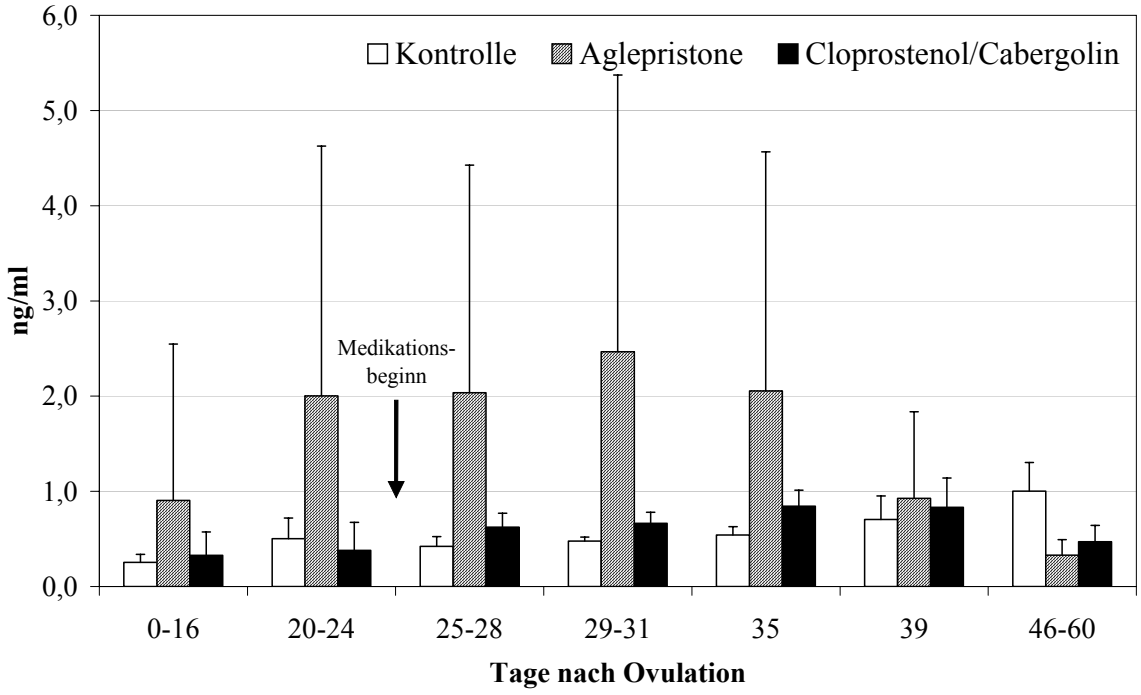


Abb. 8 Periphere Relaxinkonzentrationen (ng/ml) in den Medikationsgruppen während der ersten Trächtigkeit ($\bar{x}$ ± SD)

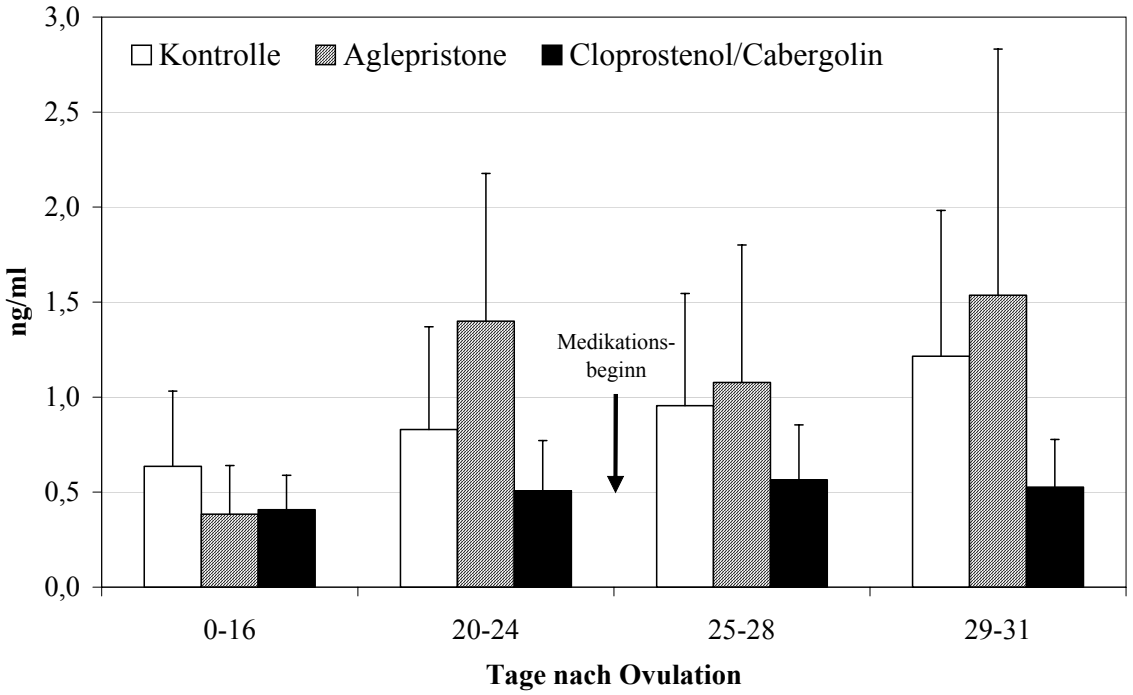


Abb. 9 *Periphere Relaxinkonzentrationen (ng/ml) in den Medikationsgruppen während der zweiten Trächtigkeit ($\bar{x}$ ± SD)*

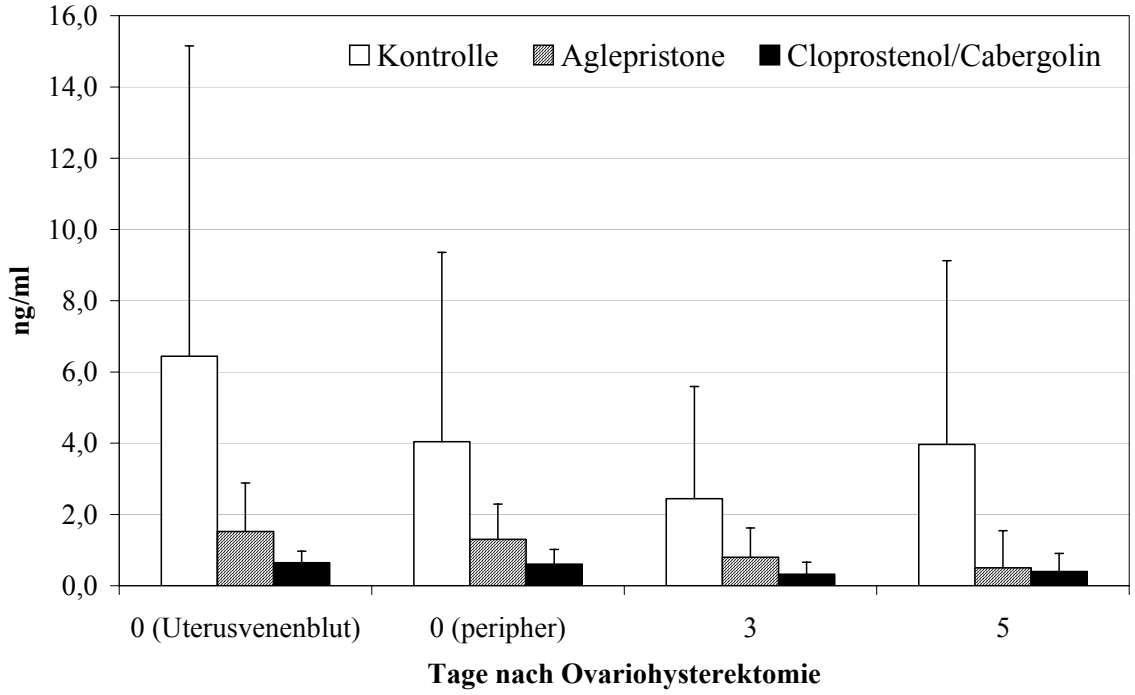


Abb. 10 *Lokale und periphere Relaxinkonzentrationen (ng/ml) zum Zeitpunkt der OVH ($\bar{x}$ ± SD) sowie periphere Relaxinkonzentrationen (ng/ml) nach OVH ($\bar{x}$ ± SD)*

3.2.3 Eintritt des Fruchttodes

Tab. 2 Eintritt des embryonalen/fetalen Fruchttodes der ersten Trächtigkeit

Tag p.ov.	Kontrolle				Aglepristone						Cloprostenol/Cabergolin			
	K I (F=6)		K II (F=8)		A I (F=6)		A II (F=10)		A III (F=8)		C I (F=8)		C II (F=8)	
	Res.[1]	int.F.	Res.[1]	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.
21	-	6	-	8	-	6	-	10	-	8	-	8	-	8
22	-	6	-	8	-	6	-	10	-	8	-	8	-	8
23	-	6	-	8	-	6	-	10	-	8	-	8	-	8
24	-	6	1[1]	7	-	6	-	10	1[1]	7	-	8	-	8
25	-	6	-	7	-	6	-	10	-	7	-	8	-	8
26	-	6	-	7	-	6	-	10	1	6	-	8	-	8
27	-	6	-	7	-	6	-	10	-	6	1	7	-	8
28	-	6	-	7	1	5	1	9	1	5	1	6	-	8
29	-	6	-	7	-	5	7	2	-	5	-	6	-	8
30	-	6	-	7	1	4	-	2	1	4	-	6	1	7
31	-	6	-	7	-	4	1	1	1	3	1	5	2	5
32	-	6	-	7	-	4	-	1	1	2	1	4	2	3
33	-	6	1[1]	6	-	4	-	1	1	1	-	4	2	1
34	-	6	-	6	-	4	-	1	-	1	3	1	-	1
35	-	6	-	6	1	3	-	1	-	1	-	1	-	1
36	-	6	-	6	-	3	-	1	-	1	-	1	-	1
37	-	6	-	6	-	3	-	1	-	1	1	0	1	0
38	-	6	-	6	2	1	-	1	-	1	-	-	-	-
39	-	6	-	6	1	0	1	0	-	1	-	-	-	-
40	-	6	-	6	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
41	-	6	-	6	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-
Gesamt	-	6	2	6	6	6	10	10	8	8	8	8	8	8

Legende:

F: Anzahl intakter Früchte vor Medikation (Tag 21 p.ov.); Res: Anzahl neuer Resorptionen pro Tag; int. F.: Anzahl intakter Früchte; [1]: spontane Resorption bei medikamentell unbeeinflusster Trächtigkeit;

Dunkelgrau unterlegt: Medikationszeitraum (Gruppe **C**: Cloprostenol an den Tagen 24, 27 und 36 p.ov, Cabergolin täglich von Tag 24 bis 30 sowie am Tag 36 p.ov.)

Tab. 3 Eintritt des embryonalen/fetalen Fruchttodes der zweiten Trächtigkeit

Tag p.ov.	Kontrolle				Aglepristone						Cloprostenol/Cabergolin			
	K I (FA=3)		K II (FA=11)		A I (FA=6)		A II (FA=9)		A III (FA=6)		C I (F=5)		C III (F=4)	
	Res.[1]	int.F.	Res.[1]	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.	Res.	int.F.
21	-	3	1[1]	10	-	6	1[1]	8	-	6	-	5	-	4
22	-	3	-	10	-	6	-	8	-	6	-	5	-	4
23	-	3	-	10	-	6	-	8	-	6	1[1]	4	-	4
24	-	3	1[1]	9	-	6	-	8	-	6	-	4	-	4
25	-	3	-	9	-	6	-	8	-	6	-	4	-	4
26	-	3	-	9	-	6	-	8	1	5	-	4	-	4
27	-	3	-	9	-	6	-	8	1	4	-	4	-	4
28	-	3	1[1]	8	4	2	1	7	-	4	-	4	-	4
29	-	3	-	8	2	0	-	7	-	4	-	4	-	4
30	-	3	**- OVH**	**8**	-	-	**1 OVH**	**6**	-	4	-	4	-	4
31	**- OVH**	**3**	-	-	-	-	-	-	-	4	-	4	1	3
32	-	-	-	-	**- OVH**	**-**	-	-	1	3	1	3	-	3
33	-	-	-	-	-	-	-	-	**1 OVH**	**2**	**1 OVH**	**2**	-	3
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	**1 OVH**	**2**
gesamt	0	3	3	11	6	6	3	9	4	6	3	5	2	4

Legende:

F: Anzahl intakter Früchte vor Medikation (Tag 21 p.ov.), Res: Anzahl neuer Resorptionen pro Tag; int. F.: Anzahl intakter Früchte; [1]: Spontane Resorption bei medikamentell unbeeinflusster Trächtigkeit;

Dunkelgrau unterlegt: Medikationszeitraum [Gruppe **C**: Cloprostenol an den Tagen 24, 27 und 31 p.ov., Cabergolin täglich von Tag 24 bis 32 (CI) bzw. Tag 24 bis 33 p.ov. (CIII)]

fett gedruckt: Tag der OVH

3.2.3.1 Spontaner Fruchttod mit Resorption

In der medikamentös unbeeinflussten Kontrollgruppe kam es bei einer Hündin (K II) in beiden Graviditäten zu spontanen Fruchttoden und -resorptionen. In der ersten Trächtigkeit wurde an den Tagen 24 und 33 p.ov., in der zweiten Trächtigkeit an den Tagen 21, 24 und 28 p.ov. der Tod jeweils einer Frucht beobachtet.

Bei der Hündin A III trat in der ersten Gravidität vor Medikationsbeginn (am Tag 24 p.ov.) die spontane Resorption einer Frucht auf. Bei den Hündinnen A II (am Tag 21 p.ov.) und C I (am Tag 23 p.ov.) war dies jeweils in der zweiten Trächtigkeit der Fall (Tab. 2 und Tab. 3).

3.2.3.2 Medikationsbedingter Fruchttod

Bei der Hündin A III war sowohl in der ersten als auch in der zweiten Gravidität zwei Tage nach erster **Aglepristone**-Applikation der Tod jeweils eines Embryos feststellbar. Bei den Hündinnen A I und A II traten erste Resorptionen in der ersten und zweiten Gravidität einheitlich vier Tage nach Medikationsbeginn auf. Somit setzte der Fruchttod in dieser Gruppe zwischen zwei und vier Tage nach erster Aglepristone-Gabe ein.

Der Tod aller Früchte trat stets asynchron ein. Die Anzahl abgestorbener Früchte pro Tag variierte von eins bis sieben (Tab. 2 und Tab. 3).

Bei der Hündin A I führte die Aglepristone-Medikation in der zweiten Trächtigkeit innerhalb von zwei Tagen zum Absterben aller sechs Früchte (Fruchttode an den Tagen vier und fünf nach erster Aglepristone-Applikation festgestellt). In allen anderen Fällen war die erste Gravidität an Tag 15 (A I und A II: Tag 39 p.ov.) bzw. Tag 17 (A III: Tag 41 p.ov.) nach Medikationsbeginn beendet.

Die zweite Trächtigkeit war bei der Hündin A I entsprechend den obigen Angaben zum Zeitpunkt der OVH bereits vollständig beendet. Bei der Hündin A II waren unmittelbar vor der OVH noch sechs (von neun), bei der Hündin A III noch zwei lebende Früchte (von sechs) nachweisbar.

In beiden Trächtigkeiten trat der Tod bei 53,5 % der Früchte innerhalb von sechs Tagen nach erster Aglepristone-Applikation (bis Tag 30 p.ov.) ein. Die Mehrzahl der Früchte starb an den Tagen 28 und 29 p.ov. (Tab. 2 und Tab. 3).

Die Verabreichung von **Cloprostenol/Cabergolin** führte frühestens am Tag 27 p.ov. (drei Tage nach Medikationsbeginn) in der ersten Trächtigkeit der Hündin C I zum Sterben eines Embryos. In der zweiten Trächtigkeit trat der Fruchttod bei diesem Tier erst nach wiederholter Medikation am Tag 32 p.ov. (acht Tage nach Medikationsbeginn) ein. Bei der Hündin C II setzte der Fruchttod in der ersten Trächtigkeit am Tag 30 p.ov. (sechs Tage nach Medikationsbeginn) ein. Bei der Hündin C III war dies in der durch OVH beendeten zweiten Gravidität an Tag 31 p.ov. (sieben Tage nach Medikationsbeginn) der Fall. Der Tod einzelner Früchte fand somit frühestens am dritten und spätestens am achten Tag nach erster Cloprostenol/Cabergolin-Applikation statt. Der Tod aller Früchte trat asynchron ein. Die Anzahl gestorbener Früchte pro Tag variierte zwischen eins und drei. Der vollständige Abbruch der ersten Trächtigkeit wurde bei beiden Tieren erst nach erneuter Medikation, bei beiden Tieren einheitlich bis zum 13. Tag nach Medikationsbeginn (Tag 37 p.ov.) erzielt.
Unmittelbar vor der OVH (C I: Tag 33 p.ov. und C III: Tag 34 p.ov.) waren jeweils noch zwei vitale Früchte (C I von ursprünglich fünf und C III von ursprünglich vier) nachweisbar (Tab. 2 und Tab. 3).
Die Anzahl intakter Früchte nahm während der regulären (ersten) Cloprostenol/Cabergolin-Medikation (bis Tag 30 p.ov.) in beiden Graviditäten um 12,5 % ab.

3.2.4 Sonographische Befunde

3.2.4.1 Embryonale/fetale Herzfrequenzen

Die Herzfrequenz konnte bei einzelnen Früchten frühestens am Tag 21 p.ov. und bei allen Früchten ab Tag 27 p.ov. detektiert werden (Tab. 20 im Anhang).

Die embryonalen Herzraten der Früchte aller Medikationsgruppen lagen vor Beginn der Medikation (Tage 21 bis 24 p.ov.) bei durchschnittlich 192 Herzschlägen pro Minute. In allen drei Medikationsgruppen war bis zur Mitte der Gravidität ein moderater Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen. Im weiteren Trächtigkeitsverlauf lag die Herzrate auf einem konstanten Niveau von ca. 235 Schlägen pro Minute (Abb. 11 sowie Tab. 19 und Tab. 20 im Anhang). Einflüsse der Medikation waren nicht zu erkennen.

Ante partum (am Tag 61 p.ov. der ersten Trächtigkeit) fiel die fetale Herzrate in der Kontrollgruppe von durchschnittlich 241 (Tag 60 p.ov.) auf 212 Herzschläge pro Minute ab (Tab. 20 im Anhang).

Bei drei Hündinnen konnte während der sonographischen Untersuchung das deutliche Absinken der embryonalen/fetalen Herzfrequenz jeweils einer Frucht beobachtet werden (AIII Tag 24 p.ov. der zweiten Trächtigkeit: 127 Herzschläge pro Minute; CII Tag 31 p.ov. der ersten Trächtigkeit: 135 Herzschläge pro Minute; CIII Tag 33 p.ov. der Trächtigkeit: 120 Herzschläge pro Minute). Bei diesen Früchten trat der Fruchttod innerhalb der folgenden 30 bis 120 Minuten ein.

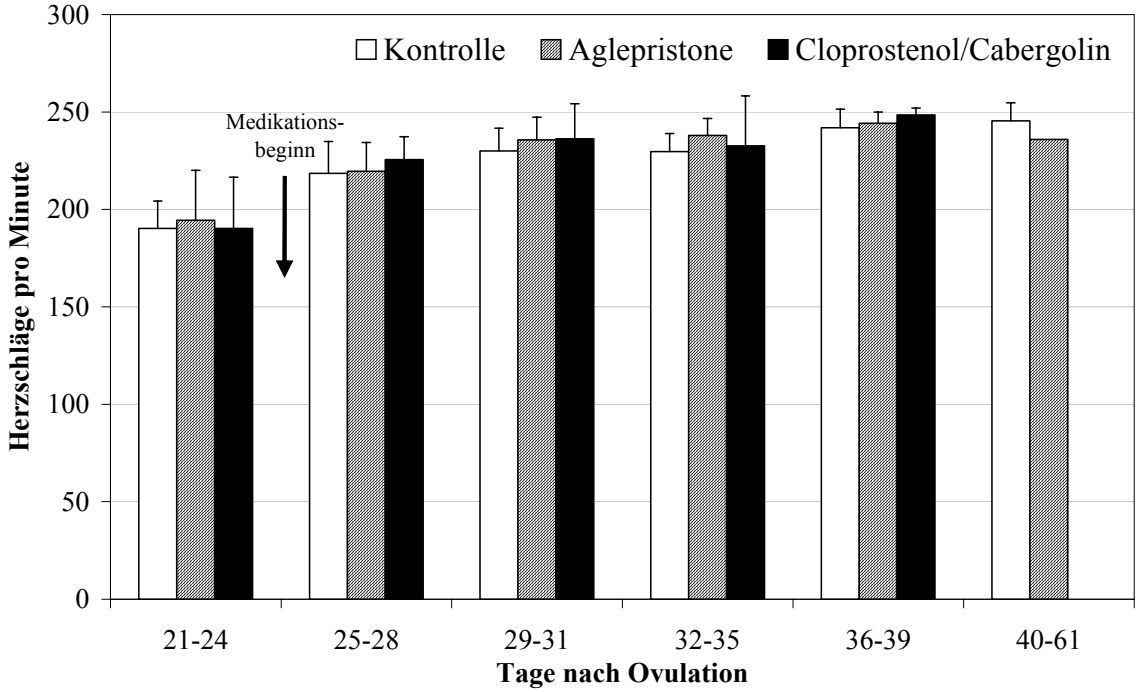


Abb. 11 Embryonale/fetale Herzfrequenzen (Herzschläge pro Minute) in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten ($\bar{x}$ ± SD)

3.2.4.2 Farbkodierte Dopplersonographie

Bei allen acht Hündinnen ließen sich die Arterien, die in der frühen Trächtigkeit im zweidimensionalen B-Bild nicht erkennbar waren, mit Hilfe der farbkodierten Duplex-sonographie durchschnittlich ab Tag 19 p.ov. in direkter Nachbarschaft der Fruchtampullen als kleine vereinzelte Farbpixel darstellen. Zu diesem Zeitpunkt war eine weitere Quantifizierung der Blutflussprofile nicht möglich. Die Anzahl, Länge und Intensität der Farbpunkte nahm rasch zu und an Tag 21 p.ov. konnten die arteriellen Flussmuster mit Hilfe der gepulsten Dopplersonographie bei allen Fruchtampullen dargestellt werden.

Im weiteren Verlauf der Trächtigkeit stellten sich die kleinen uterinen Arterien auf immer längeren Abschnitten und mit größer werdenden Lumina dar. Die von Messtag zu Messtag zunehmende Durchblutung konnte auch mit bloßem Auge im farbkodierten Bild anhand der zunehmenden Farbigkeit erkannt werden.

Ab der fortgeschrittenen zweiten Graviditätshälfte konnten die zirkulär um die Fruchtampulle herumziehenden Gefäße bei den Kontrolltieren in ihrem gesamten Verlauf doppler-sonographisch verfolgt werden.

Bei den mit **Aglepristone** oder **Cloprostenol/Cabergolin** behandelten Tieren zeigten die Blutflüsse im Bereich intakter Früchte keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Auch bei frischen Resorptionen ließen sich die kleinen uterinen Arterien eindeutig darstellen und entsprachen weitgehend denen der intakten Früchte. Mit Fortschreiten der Resorptionsprozesse reduzierte sich im Bereich der Resorptionsstellen die Durchblutung, so dass der Blutfluss den im Myometrium verlaufenden Arterien des Gefäßgeflechts meist schon zwei bis drei Tage nach Eintritt des Fruchttodes nicht mehr eindeutig zugeordnet werden konnte.

3.2.4.3 Arterielle Blutflussparameter im Bereich intakter Früchte

Die Blutströmungsprofile der kleinen uterinen Arterien im Bereich intakter Früchte sind im zeitlichen Verlauf der Gravidität in den Abb. 13 bis Abb. 20 sowie im Anhang in den Tab. 21 bis Tab. 28, getrennt nach Medikationsgruppen, dargestellt.

Zum Zeitpunkt der ersten Messungen, am Tag 21 p.ov. (vor Medikationsbeginn), stellten sich die Blutflussmuster aller Hündinnen dreiphasisch mit einem steilen Anstieg und Abfall der systolischen Maximalgeschwindigkeit (SPV), einer middiastolischen Maximalgeschwindigkeit (DPV) sowie einer relativ hohen enddiastolischen Geschwindigkeit (EDV) dar. Mit fortschreitender Gravidität war bei allen Tieren ein leichtes Abflachen der arteriellen Blutflusskurven zu verzeichnen. Die Flussmuster nahmen bei der Kontrollgruppe bis zum Ende der Gravidität tendenziell ein eher monophasisches Aussehen an. Ein Rückfluss war niemals zu erkennen. Die Blutflussmuster waren mit Fortschreiten der Trächtigkeit und der damit einhergehenden mit Zunahme der plazentaren Perfusion zunehmend einfacher messbar.

Bei der Hündin A I konnten am Tag 27 p.ov. (drei Tage nach erster Aglepristone-Applikation) nur im Bereich von drei Fruchtkammern je zwei arterielle Blutflussmuster dargestellt und ausgewertet werden. Im Bereich von zwei intakten Fruchtampullen konnte jeweils nur eine Dopplerkurve detektiert werden und bei einer Frucht war dieses an keiner Stelle möglich. Zu diesem Zeitpunkt waren noch alle Früchte intakt. Am nächsten Messtag (Tag 29 p.ov.), fünf Tage nach erster Aglepristone-Administration, konnten Blutflussmuster an keiner Fruchtkammer erstellt werden. Dies war ab Tag 31 p.ov. sowie an den folgenden Untersuchungstagen wieder im Bereich aller Früchte und frischen Resorptionsstellen möglich. Aufgrund dieser wahrscheinlich auf technische Unzulänglich-

keiten beruhenden Ausfälle von Messwerten blieben die in der ersten Trächtigkeit der Hündin A I ermittelten Werte bei den statistischen Berechnungen unberücksichtigt. Der Datensatz basierte demnach auf den in der ersten und zweiten Gravidität der Hündinnen K I, K II, A II, A III und C I sowie aus den in der ersten Trächtigkeit des Tieres C II und in der zweiten Gravidität der Tiere A I und C III ermittelten Werten.

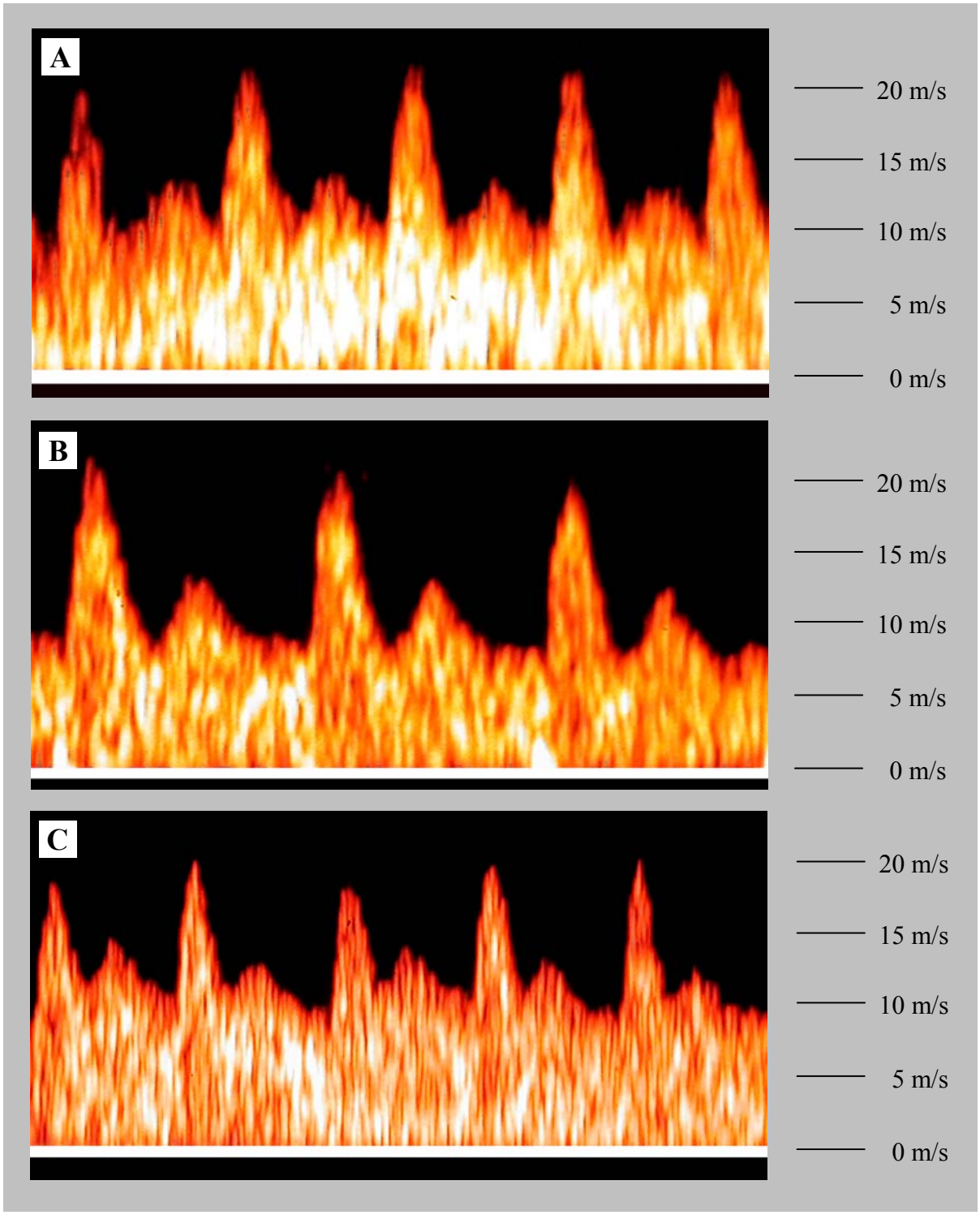


Abb. 12 Blutflussmuster der kleinen uterinen Arterien im Bereich intakter Fruchtkammern

A Kontrollgruppe (Hündin K II, Tag 27 p.ov.)
B Aglepristone-Gruppe (Hündin A III, Tag 27 p.ov.)
C Cloprostenol/Cabergolin-Gruppe (Hündin C III, Tag 29 p.ov.)

Blutflussgeschwindigkeiten

Die systolische Maximalgeschwindigkeit (SPV), die diastolische Maximalgeschwindigkeit (DPV), die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV) sowie die amplitudengewichtete maximale Geschwindigkeit (TAMAX) nahmen bei den **Kontrolltieren** im Bereich intakter Früchte mit fortschreitender Trächtigkeit deutlich zu.

In der frühen Trächtigkeit wurden vor der Medikation (Tag 21/23 p.ov.) für die SPV durchschnittliche Werte von 0,14 m/s gemessenen. Die Werte stiegen in der späten Trächtigkeit (Tag 41 bis 60 p.ov.) auf 0,44 m/s an. Für die DPV wurden entsprechend mittlere Werte von 0,10 m/s sowie 0,29 m/s, für die EDV 0,07 m/s sowie 0,24 m/s und für die TAMAX von 0,09 m/s sowie 0,31 m/s festgestellt.

In der Mitte der Trächtigkeit (Tage 29/31) und zu Beginn der zweiten Trächtigkeitshälfte (Tage 33/35 p.ov.) war eine vorübergehende Stagnation der Zunahme der absoluten Blutflussgeschwindigkeiten zu beobachten (Abb. 13 bis Abb. 16 sowie Tab. 21 bis Tab. 24 im Anhang).

Nach **Aglepristone-Gabe** sanken alle Blutflussgeschwindigkeiten an den Tagen 25/27 und 29/31 p.ov. transient ab. Die TAMAX wies an den Tagen 25/27 p.ov. einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Im weiteren Verlauf entsprachen die Blutflussgeschwindigkeiten denen der Kontrolltiere (Abb. 13 bis Abb. 16, Tab. 4 sowie Tab. 21 bis Tab. 24 im Anhang).

Auch bei den mit **Cloprostenol und Cabergolin** behandelten Tieren wurden an den Tagen 29/31 p.ov. signifikant langsamere Blutflussgeschwindigkeiten als bei den Kontrolltieren gemessen. Dies galt für alle Parameter gleichermaßen (Abb. 13 bis Abb. 16, Tab. 4 sowie Tab. 21 bis Tab. 24 im Anhang).

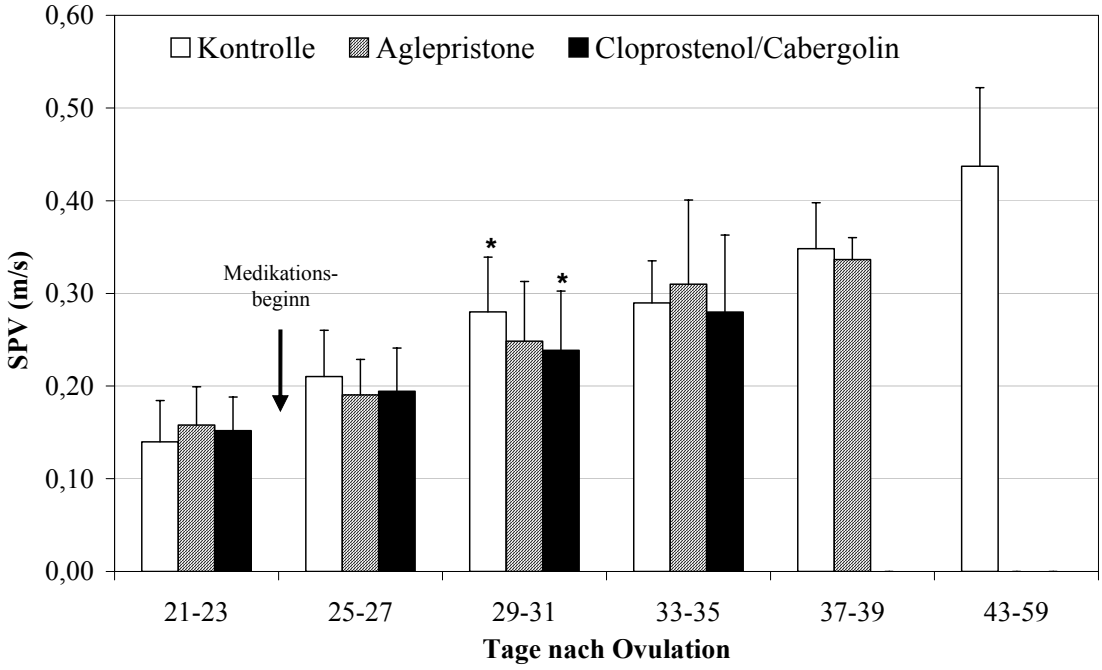


Abb. 13 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) der systolischen Maximalgeschwindigkeit (SPV) (m/s) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

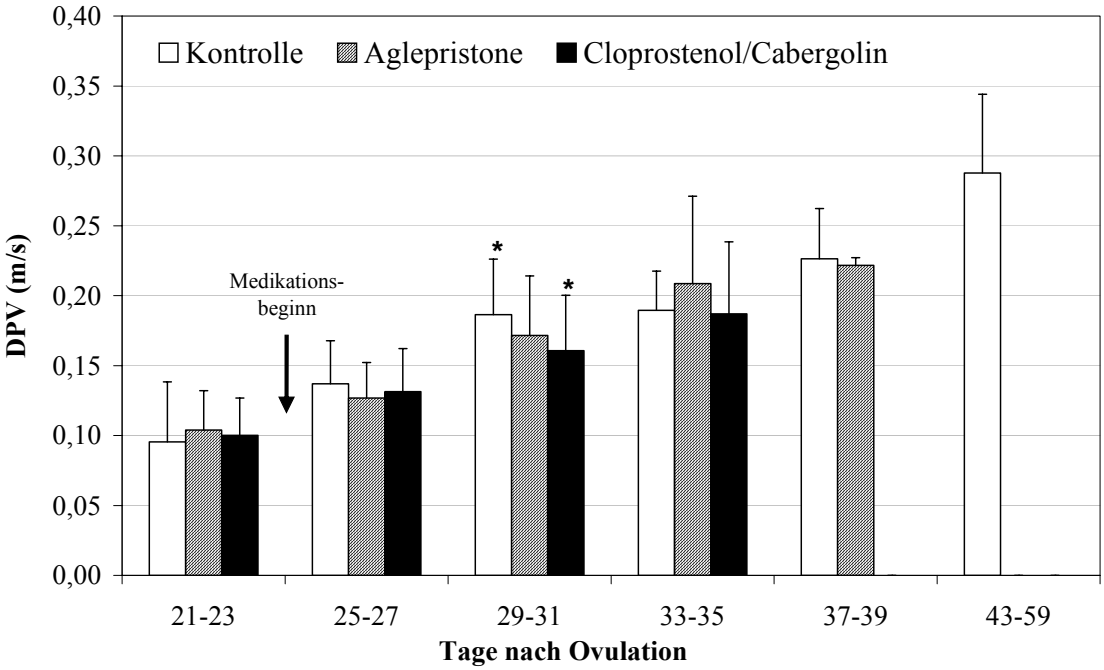


Abb. 14 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) der diastolischen Maximalgeschwindigkeit (DPV) (m/s) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

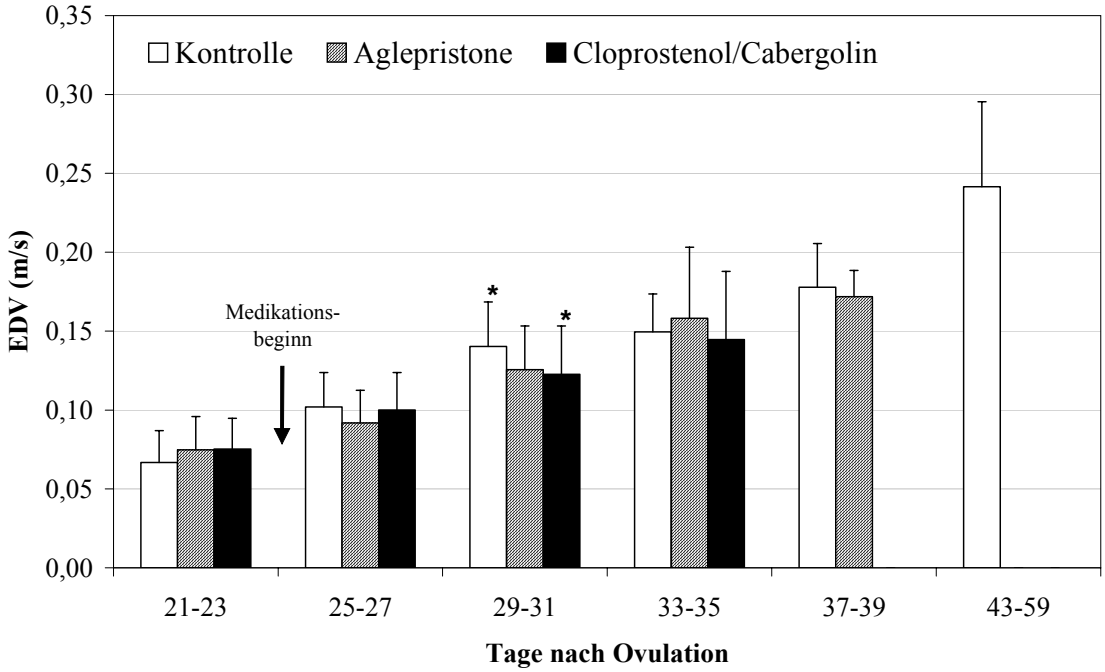


Abb. 15 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$ ± SD) der enddiastolischen Geschwindigkeit (EDV) (m/s) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

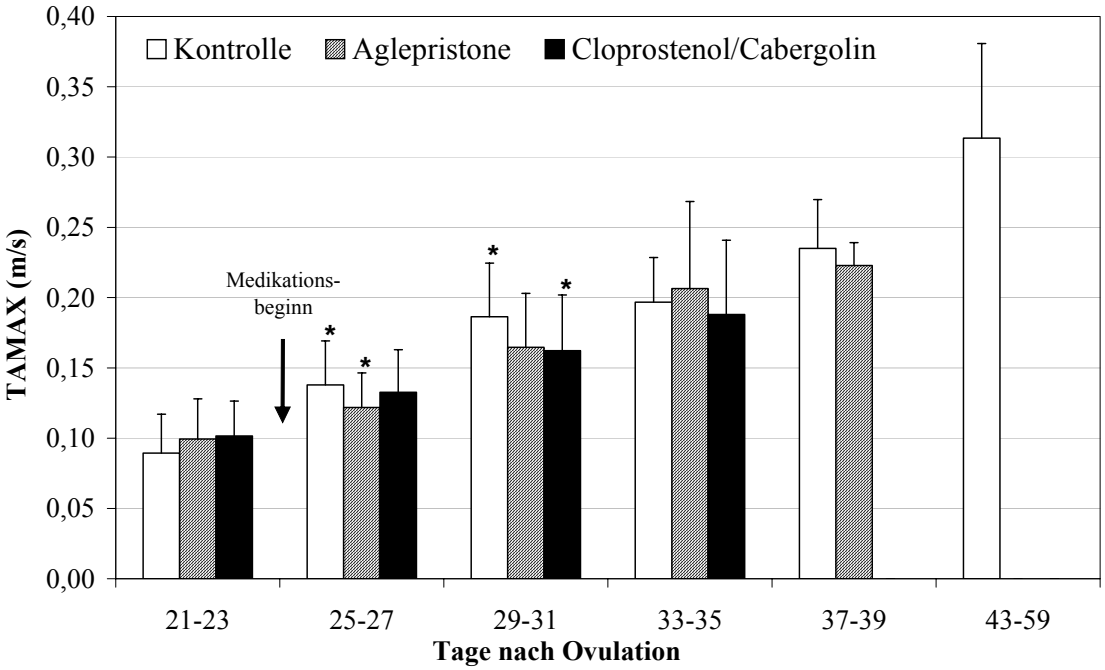


Abb. 16 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$ ± SD) der amplitudengewichteten mittleren Geschwindigkeit (TAMAX) (m/s) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

Pulsatilitäts- und Widerstandsindex

Beide Indizes nahmen im Verlauf der **medikamentös unbeeinflussten Trächtigkeiten** insgesamt ab. Nach einem initialen Absinken des PI von 0,84 ± 0,15 in der frühen Trächtigkeit (Tage 21/23 p.ov.) auf 0,79 ± 0,08 an den Tagen 25/27 p.ov. und des RI von 0,53 ± 0,05 (Tage 21/23 p.ov.) auf 0,51 ± 0,04 (Tage 25/27 p.ov.) war bis zur fortgeschrittenen zweiten Trächtigkeitshälfte eine tendenzielle Stagnation zu beobachten. In der späten Trächtigkeit sanken die Indizes weiter auf durchschnittlich 0,64 ± 0,09 (PI) und 0,45 ± 0,04 (RI) ab (Abb. 17 und Abb. 18 sowie Tab. 25 und Tab. 26 im Anhang).

Bei den mit **Aglepristone** behandelten Hündinnen entsprach der Verlauf der Indizes im Bereich intakter Früchte dem der Kontrolltiere (Abb. 17, Abb. 18, Tab. 4 sowie Tab. 25 und Tab. 26 im Anhang).

Die mit **Cloprostenol und Cabergolin** behandelten Tiere wiesen bereits in der frühen Trächtigkeit vor Medikationsbeginn (Tage 21/23 p.ov.) sowie in der frühen Trächtigkeit unter der Medikation (Tage 25/27 p.ov.) signifikant niedrigere Werte des PI und des RI als die Kontrollgruppe auf. Beide Indizes näherten sich bis zur Mitte der Gravidität dem Niveau der Kontrollgruppe an (Abb. 17, Abb. 18, Tab. 4 sowie Tab. 25 und Tab. 26 im Anhang).

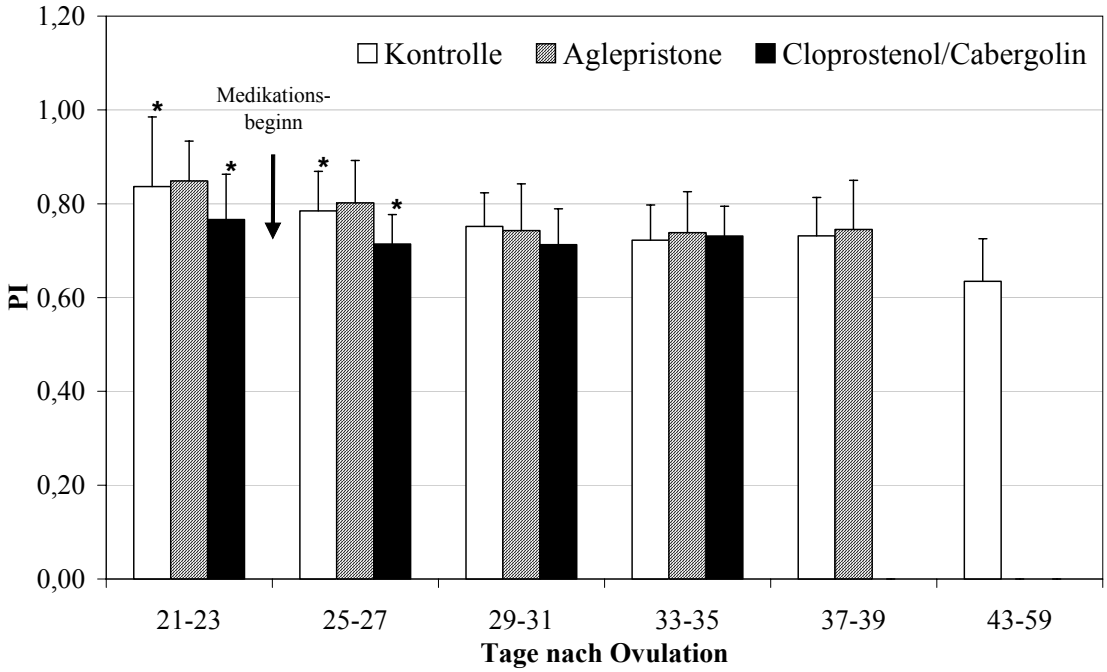


Abb. 17 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) des Pulsatilitätsindex (PI) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

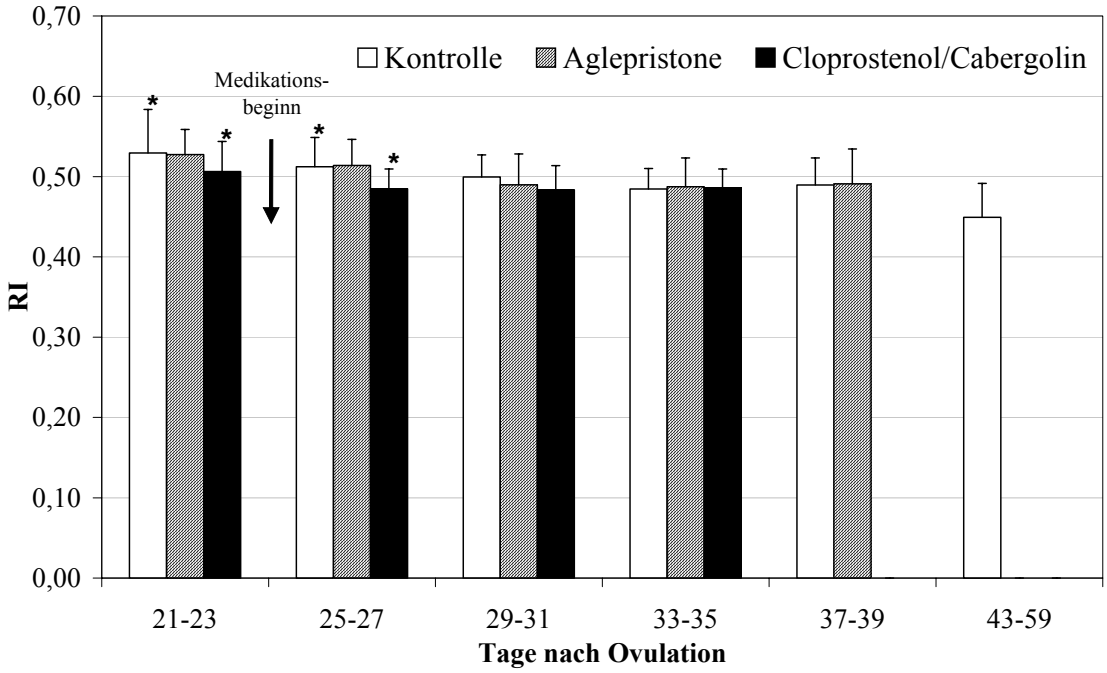


Abb. 18 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) des Widerstandsindex (RI) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

A/B– und S/D–Quotient

Beide Quotienten befanden sich in der **Kontrollgruppe** auf relativ konstantem Niveau. Der A/B-Quotient wies Durchschnittswerte von 2,14 ± 0,26 (frühe Trächtigkeit, Tage 21/23 p.ov.) bis 1,83 ± 0,15 (späte Trächtigkeit, Tage 43-59 p.ov.) auf. Der S/D-Quotient lag im Mittel zwischen 1,55 (± 0,15 bzw. ± 0,11) (Tage 21/23 p.ov. und Tage 37/39 p.ov.) und 1,51 ± 0,12 (Tage 29/31 p.ov.) (Abb. 19 und Abb. 20 sowie Tab. 27 und Tab. 28 im Anhang).

Bei den mit **Aglepristone** behandelten Tieren entsprachen die Werte beider Quotienten weitgehend denen der Kontrollgruppe. Nur an den Messtagen 29/31 p.ov., in Koinzidenz mit der höchsten Rate der Fruchttode, wurden für den S/D-Quotienten signifikant niedrigere Werte gemessen (Abb. 19, Abb. 20, Tab. 4 sowie Tab. 27 und Tab. 28 im Anhang).

In der mit **Cloprostenol und Cabergolin** behandelten Gruppe lag der A/B-Quotient in der frühen Trächtigkeit vor Medikationsbeginn sowie in der frühen Trächtigkeit während der Medikation signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren, während dies für den S/D-Quotienten nur in der frühen Trächtigkeit unter der Medikation zutraf. Im weiteren Trächtigkeitsverlauf entsprachen die Werte beider Indizes weitgehend denen der Kontrollgruppe (Abb. 19, Abb. 20, Tab. 4 sowie Tab. 27 und Tab. 28 im Anhang).

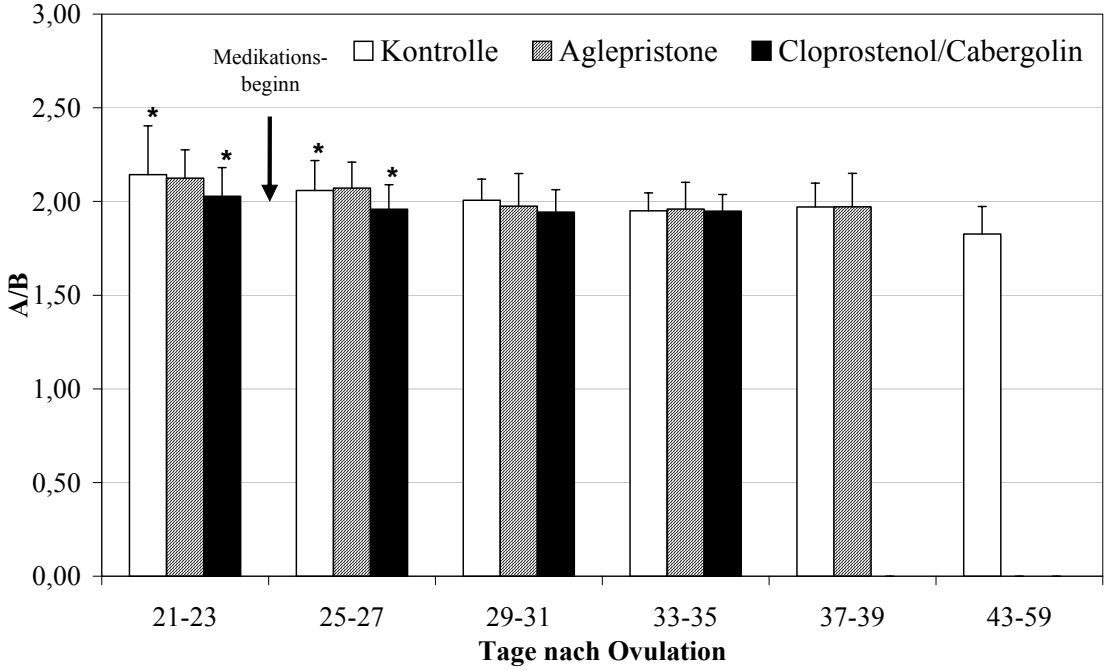


Abb. 19 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$ ± SD) des A/B-Quotienten (A/B) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

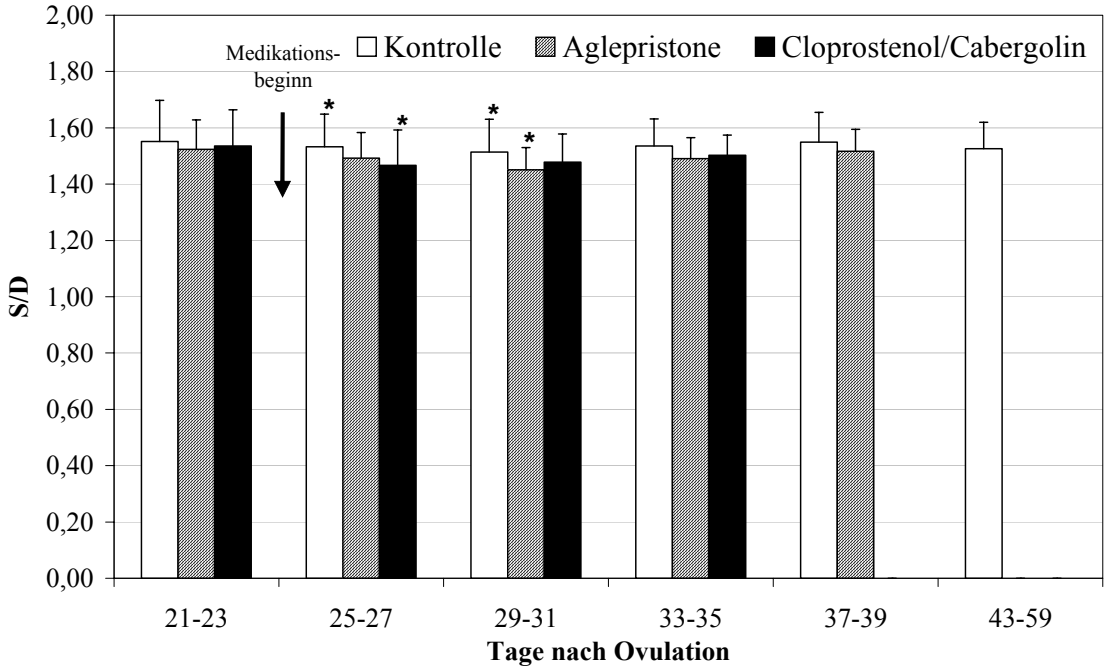


Abb. 20 *Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$ ± SD) des S/D-Quotienten (S/D) im Bereich intakter Früchte in den Medikationsgruppen während beider Trächtigkeiten (*=signifikante Unterschiede)*

Tab. 4 *Signifikante Unterschiede (p < 0.05) der dopplersonographischen Parameter intakter Früchte zwischen der Kontrollgruppe (K) und den Medikationsgruppen Aglepristone (A) bzw. Cloprostenol/Cabergolin (C) beider Graviditäten im Trächtigkeitsverlauf*

Tage p.ov.		Gruppe **K**				
		21/23	25/27	29/31	33/35	37/39
Gruppe **A**	SPV	-	-	-	-	-
	DPV	-	-	-	-	-
	EDV	-	-	-	-	-
	TAMAX	-	**x**	-	-	-
	PI	-	-	-	-	-
	RI	-	-	-	-	-
	A/B	-	-	-	-	-
	S/D	-	-	**x**	-	-
Gruppe **C**	SPV	-	-	**x**	-	-
	DPV	-	-	**x**	-	-
	EDV	-	-	**x**	-	-
	TAMAX	-	-	**x**	-	-
	PI	**x**	**x**	-	-	-
	RI	**x**	**x**	-	-	-
	A/B	**x**	**x**	-	-	-
	S/D	-	**x**	-	-	-

*Da bei den Medikationsgruppen **A** und **C** in der späten Trächtigkeit keine Früchte mehr intakt waren, konnte für diese Trächtigkeitsphase keine Varianzanalyse durchgeführt werden*

3.2.4.4 Vergleich arterieller Blutflussparameter im Bereich intakter Früchte und frischer Resorptionen

Da die meisten Früchte in beiden Graviditäten zwischen Tag 28 und 33 p.ov. starben (Gruppe **A**: n = 26, Gruppe **C**: n = 13, siehe Tab. 2 und Tab. 3), wurden die an den Tagen 29, 31 und 33 p.ov. in den Gruppen **A** und **C** dopplersonographisch ermittelten Parameter zum deskriptiven Vergleich intakter Früchte und frischer Resorptionen herangezogen.

Als frische Resorptionen wurden Plazentationsstellen von Früchten definiert, bei denen seit Eintritt des Todes maximal zwei Tage vergangen waren. Bei diesen waren die Arterien der im Myometrium liegenden Gefäßschicht noch eindeutig zu identifizieren.

Im Bereich der nach **Aglepristone-Gabe** aufgetretenen frischen Resorptionen wurden geringgradig niedrigere Blutflussgeschwindigkeiten als bei den (noch) intakten Früchten ermittelt (SPV: 0,19 ± 0,05 m/s vs. 0,25 ± 0,07 m/s, DPV: 0,13 ± 0,04 m/s vs. 0,18 ± 0,05 m/s, EDV: 0,10 ± 0,03 m/s vs. 0,13 ± 0,03 m/s, TAMAX: 0,13 ± 0,03 m/s vs. 0,17 ± 0,04 m/s). Auch die Werte des PI sowie des A/B-Quotient waren im Bereich frischer Resorptionen leicht geringer als im Bereich intakter Früchte (PI: 0,66 ± 0,08 vs. 0,75 ± 0,10, A/B-Quotient: 1,84 ± 0,12 vs. 1,98 ± 0,17) (Tab. 5).

Im Bereich der nach **Cloprostenol/Cabergolin-Medikation** beobachteten Resorptionen entsprachen die Werte aller dopplersonographischen Parameter weitgehend den im Bereich der (noch) intakten Früchte gemessenen (Tab. 5).

Tab. 5 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Messungen arterieller Blutflussparameter intakter Früchte und frischer Resorptionen in den Medikationsgruppen A=Aglepristone und C=Cloprostenol/Cabergolin an den Messtagen 29, 31 und 33 p.ov. beider Trächtigkeiten*

	Aglepristone						**Cloprostenol/Cabergolin**					
	intakte Frucht			**frische Resorption**			**intakte Frucht**			**frische Resorption**		
Parameter	$\bar{x}$	± SD	n*	$\bar{x}$	± SD	n*	$\bar{x}$	± SD	n*	$\bar{x}$	± SD	n*
SPV (m/s)	0,25	0,07	37	0,19	0,05	20	0,25	0,06	33	0,26	0,06	11
DPV (m/s)	0,18	0,05	37	0,13	0,04	20	0,17	0,04	33	0,18	0,04	11
EDV (m/s)	0,13	0,03	37	0,10	0,03	20	0,13	0,03	33	0,14	0,03	11
TAMAX (m/s)	0,17	0,04	37	0,13	0,03	20	0,17	0,04	33	0,18	0,04	11
PI	0,75	0,10	37	0,66	0,08	20	0,72	0,07	33	0,71	0,09	11
RI	0,49	0,04	37	0,46	0,03	20	0,49	0,03	33	0,48	0,04	11
A/B	1,98	0,17	37	1,84	0,12	20	1,95	0,11	33	1,93	0,13	11
S/D	1,45	0,08	37	1,41	0,07	20	1,48	0,09	33	1,46	0,09	11

n=Anzahl der Messungen; sie stimmt bei den intakten Früchten nicht mit deren Anzahl überein, da diese z.T. sowohl am Tag 29 p.ov. als auch am Tag 31 und 33 p.ov. dopplersonographisch untersucht wurden. Auch bei den frischen Resorptionen ist n kleiner als die Anzahl der Resorptionen, da diese nicht immer eindeutig voneinander zu differenzieren waren und somit weniger Messungen durchgeführt wurden als Resorptionen vorlagen (Gruppe **A**: n Messungen = 20, n Resorptionen = 26; Gruppe **C**: n Messungen = 11, n Resorptionen =13)*

3.2.5 Makroskopische Befunde an den Fruchtkammern und Resorptionsstellen

Am exenterierten Uterus konnten die Fruchtkammern der intakten Früchte und Resorptionsstellen deutlich als rundlich-ovale Auftreibungen identifiziert werden. Zwischen ihnen befanden sich die Internodien mit ihrem deutlich geringeren Durchmesser. Die Fruchtkammern und Resorptionsstellen wiesen z.T. erhebliche Größenunterschiede auf. Die Größe der Resorptionsstellen variierte unabhängig vom Zeitpunkt des Fruchttodes bzw. dem „Alter" der Resorption (Bildtafel 1 A und B sowie Tab. 29 im Anhang).

Die Fruchtkammern und Resorptionsstellen waren bei sechs der sieben ovariektomierten Hündinnen auf beide Uterushörner verteilt. Je Uterushorn lagen zwei (A I links, AIII rechts, C I rechts, C III beide Uterushörner) bis sechs (K II, links) Plazentationsstellen vor. Bei einer Hündin der Kontrollgruppe (K I) bestand eine Einhornträchtigkeit, wobei sich alle drei intakten Früchte im rechten Uterushorn befanden (Bildtafel 1 A sowie Tab. 29 im Anhang).

Die Konsistenz aller Plazentationsstellen sowie der Internodien war prallelastisch. Auf der glatten äußeren Oberfläche der Fruchtkammern stellte sich der verzweigte, subseröse Verlauf der uterinen Gefäße deutlich erkennbar dar (Bildtafel 1 A).

Nach Eröffnung der Fruchtkammern/Resorptionsstellen konnten die verschiedenen Abschnitte der kaninen Plazenta z.T. makroskopisch differenziert werden. Die gürtelförmig die Frucht umschließende Plazenta wölbte sich in das Lumen der Fruchtkammern vor. Im Bereich der Fruchtkammern begrenzte das Randhämatom den Plazentargürtel an beiden Seiten als deutlich erkennbarer schmaler Saum. Es setzte sich mit seiner grünlich bis rotbräunlichen Farbe klar vom zentraleren, weißlichen bis beigefarbenen Plazentarlabyrinth ab. Die dem Labyrinth zugewandten Anteile des Randhämatoms wiesen eine mehr rötlich-braune Farbe auf und seine peripheren Anteile stellten sich grünlich bis gelblich dar. Bei den Resorptionsstellen waren z.T. keine oder nur unterschiedlich große Abschnitte des Randhämatoms erkennbar. Die noch vorhandenen Anteile des Randhämatoms wiesen undeutliche Konturen auf und erschienen „verwaschen" (Bildtafel 1 C, D und F).

Im Plazentarquerschnitt stellte sich die spongiöse Zone der Drüsenkammer der oberflächlichen Uterindrüsen deutlich dar. Oberhalb davon war die kompaktere Zone des Plazentarlabyrinths bei vielen Plazentationsstellen mit bloßem Auge erkennbar.

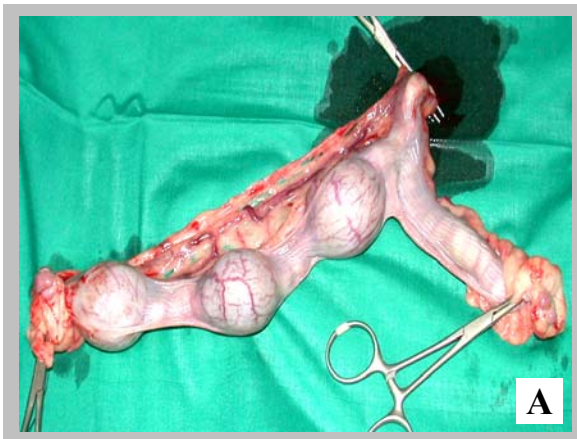
Die makroskopische Identifizierung des Labyrinths war meist innerhalb der Plazenta intakter Früchte sowie z.T. auch bei noch nicht weit fortgeschrittenen Resorptionen möglich (Bildtafel 1 D).

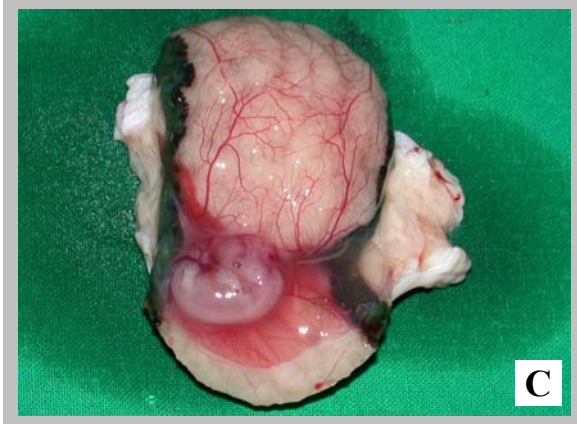
Bei der Eröffnung der Fruchtkammern trat regelmäßig Fruchtwasser aus. Dieses war bei den intakten Früchten wässrig klar und von schleimiger Konsistenz, bei in Resorption befindlichen Fruchtkammern rot bis bräunlich und ebenfalls mukös (Bildtafel 1 E). Die Flüssigkeit erstreckte sich bei einigen Resorptionsstellen auch auf das Lumen der benachbarten Internodien. Die in den Resorptionsstellen befindliche Flüssigkeit enthielt z.T. diffus verteilte, bis zu stecknadelkopfgroße, beigefarbene Strukturen von weichelastischer Konsistenz. Weiterhin konnten bei vielen Resorptionsstellen embryonale/fetale Reste identifiziert werden. Nur in einer am Tag der OVH erstmals beobachteten Resorptionsstelle lag noch ein makroskopisch vollständig erhaltener Fetus vor (Tab. 29 im Anhang).

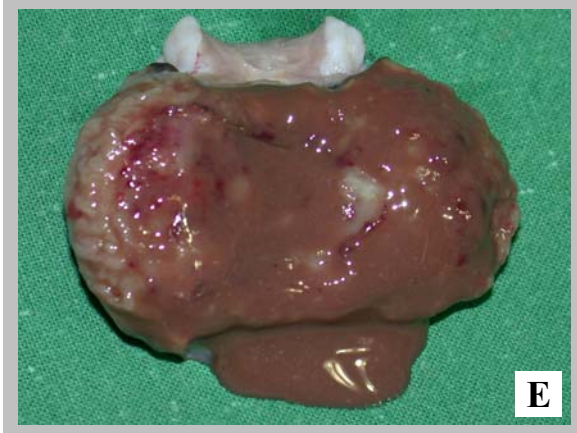
Nach Entfernung des Fruchtwassers bzw. der rot-bräunlichen Massen durch Abspülen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung stellte sich die lumenwärtige Oberfläche der Plazenta intakter Früchte blassrosa mit einem gewellten Profil dar. Auf der Oberfläche waren die fein gezeichneten fetalen Gefäße des Allantochorions deutlich erkennbar (Bildtafel 1 C). In einigen Fruchtkammern konnten innerhalb des Plazentarlabyrinths wenige, diffus verteilte, kleine, dunkle Bezirke ausgemacht werden. Im Plazentarquerschnitt einer intakten Frucht der Hündin K II waren außerdem zwischen den oberen/luminalen und den tiefen Labyrinthabschnitten rötliche Bereiche sichtbar, deren Ausdehnung etwa einem Drittel der Höhe des Plazentarlabyrinths entsprach (Bildtafel 1 D).

Das Plazentarlabyrinth der Resorptionsstellen erschien in verschiedenem Grade aufgequollen. Die zentrale, dem Uteruslumen zugewandte Seite des Labyrinths war in unterschiedlicher Ausdehnung von den tieferen Labyrinthbereichen abgelöst (Bildtafel 1 F). Bei der Mehrheit der Resorptionsstellen wiesen die oberflächlichen, luminalen Labyrinthbereiche einen Integritätsverlust auf. Diese zentralen Labyrinthbereiche lagen meist nur abschnittsweise vor und waren z. T. von der bräunlich-rötlichen Flüssigkeit durchsetzt, die auch das Lumen der Resorptionsstellen ausfüllte. Bei der Präparation lösten sich die luminalen Labyrinthanteile teilweise auf.

Bildtafel I: Makroskopische Organbefunde







A Uterus der Hündin K I (Tag 31 p.ov.): Einhorngravidität

B Uterus der Hündin A I (Tag 32 p.ov.): Tod aller Früchte 3-4 Tage vor OVH

C Fruchtkammer der Hündin K I mit intakter Frucht (Tag 31 p.ov.)

D Querschnitt durch die Plazenta: makroskopisch sichtbare Blutungen im Plazentarlabyrinth einer intakten Frucht der Hündin K II (Tag 30 p.ov.)

E Resorptionsstelle der Hündin K II (zwei Tage nach Fruchttod) mit verändertem Fruchtwasser (Tag 30 p.ov.)

F Resorptionsstelle der Hündin A I (drei Tage nach Fruchttod) Ablösung oberflächlicher Plazentaranteile (Tag 32 p.ov.)

3.2.6 Histologische Befunde

3.2.6.1 Intakte Plazentationsstellen

Bei den untersuchten Früchten handelte es sich entsprechend der Trächtigkeitsdauer um frühe Fetalstadien. An den intakten Plazentationsstellen der medikamentös unbeeinflussten Kontrolltiere wurden gemäß den Angaben aus der Literatur folgende Befunde erhoben:

Plazentarlabyrinth

Die fetalen Anteile des Plazentarlabyrinths bestanden von zentral nach peripher aus der vom Allantochorion überzogenen Chorionplatte, den aus ihr hervorgehenden Chorionlamellen mit den ihnen aufliegenden Zyto- und Synzytiotrophoblasten sowie aus der Zelllage des Drüsenkammertrophoblasten (das sind diejenigen Trophoblastzellen, die der Drüsenkammer unmittelbar aufliegen).

Das flache, kubische Allantoisepithel bedeckte die Plazenta als innere, einschichtige Lage. Die darunter liegende Chorionplatte erstreckte sich ebenfalls über die gesamte Fläche des Plazentargürtels. Ihr Stroma bestand aus lockerem, zellarmen Bindegewebe. Innerhalb des Chorionstromas lagen zahlreiche fetale Gefäße.

Das Chorion bildete Primär- und von diesen ausgehende, unregelmäßig angeordnete Sekundärzotten, welche von der Chorionplatte bis in die Drüsenkammern zogen. Das Zottenstroma ging aus dem Stroma der Chorionplatte hervor und war ebenfalls aus lockerem, zellarmen Bindegewebe aufgebaut. Zentral in den Chorionzotten verliefen fetale Gefäße. Die Spitzen der Chorionzotten ragten in das Drüsenkammerlumen hinein und deckten so die Drüsenkammer apikal ab.

<u>Fetale Gefäße</u>

Nur die sehr schmalen, länglichen Endothelzellkerne der fetalen Gefäße waren in der konventionellen lichtmikroskopischen Betrachtung sichtbar. Im Lumen der fetalen Gefäße lagen meist einige kernhaltige Erythrozyten. Thromben waren nicht zu beobachten.

<u>Zytotrophoblast</u>

Die dem Zottenmesenchym anliegenden, in den meisten Lokalisationen einschichtigen, kubischen Zytotrophoblastzellen besaßen einen großen, hypochromatischen Kern mit meist

deutlichem Nucleolus. Das Zytoplasma war schwach basophil und unregelmäßig feinkörnig. Die Zytotrophoblastzellen bildeten in wenigen Lokalisationen eine mehrreihige Zelllage.

Synzytiotrophoblast

Im Bereich des Plazentarlabyrinths lag der vielkernige Synzytiotrophoblast dem Zytotrophoblasten auf. Seine Zellkerne waren z.T. geringgradig kleiner und geringgradig chromatindichter als die der Zytotrophoblastzellen. Die Zellkerne der Synzytiotrophoblastzellen lagen in großen Bereichen des Plazentarlabyrinths zentral im Zytoplasma, lediglich in den apikalen Bereichen des Plazentarlabyrinths befanden sie sich auf der dem Zytotrophoblasten zugewandten Seite des Zellleibes. Das Zytoplasma war geringgradig stärker eosinophil als das der Zytotrophoblastzellen und erschien inhomogen. Synzytiotrophoblastzellen lagen dem Endothel der maternalen Kapillaren direkt benachbart.

Intakte Zyto- und Synzytiotrophoblastzellen waren im Bereich der physiologischen unveränderten Plazenta mit Hilfe der konventionellen Histologie in der H.-E.-Färbung nur schwer voneinander zu unterscheiden.

Degeneration des Synzytiotrophoblasten

In Form multipler kleiner Ansammlungen von ca. fünf bis zehn Zellen befanden sich Synzytiotrophoblastzellen in den basalen Labyrinthbereichen sowie innerhalb des Plazentarlabyrinths in unterschiedlichen Stadien der Degeneration. Hierzu gehörte ein mittel- bis hochgradig hyperchromatischer und gering- bis mittelgradig verkleinerter, ovaler bis länglicher Zellkern. Bei diesen Zellen konnte Kernwandhyperchromasie bis Kernpyknose nachgewiesen werden. Ihr Zytoplasma erschien im Vergleich zu dem der darüber liegenden intakten Synzytiotrophoblastzellen etwas körniger bis schaumiger sowie gering- bis mittelgradig stärker eosinophil. Diese Zellen schienen strangartig aneinander gereiht zu sein. Sie bildeten einen in den basalen Plazentarlabyrinthbereichen vorliegenden, teilweise unterbrochenen und z.T. mehrreihigen schmalen Saum (Bildtafel 2 A und B).

Mitotische Aktivität

Diffus im Plazentarlabyrinth verteilt wiesen v.a. Zytotrophoblastzellen sowie wenige fetale Stromazellen mitotische Aktivität auf.

Maternale Gefäße

Die maternalen Kapillaren lagen zwischen den Chorionlamellen. Sie waren von mindestens drei Endothelzellen ausgekleidet, von denen nur der meist flache, längliche bis ovale Kern

erkennbar war. Die Kerne waren unterschiedlich chromatinreich, in der Mehrzahl jedoch hypochromatisch.

Drüsenkammertrophoblast

Die Drüsenkammertrophoblastzellen bildeten in den meisten nekrosezonenwärtigen Lokalisationen den Abschluss des Labyrinths. Die Spitzen der Chorionzotten waren von der ein- bis mehrreihigen Drüsenkammertrophoblastzelllage bedeckt. Dort, wo sie apikal in den Plazentarlabyrinthbereich hineinzogen, handelte es sich um kleine Zellen mit wenig Zytoplasma und einem kleinen, chromatindichten, zentral liegenden, rundlichen bis länglichovalen Zellkern. Unterhalb des Plazentarlabyrinths waren die Drüsenkammertrophoblastzellen groß und erschienen gebläht. Ihr Zytoplasma war dort feinkörnig und hell; in der H.-E.-Färbung war z.T. scholliges, braunes Pigment nachweisbar. Die ovalen, hypochromatischen Zellkerne lagen hier basal bis zentral. In den Bereichen, über welchen die verschiedenen Zellpopulationen des Labyrinths stark degeneriert waren, degenerierten die Drüsenkammertrophoblastzellen ebenfalls. Die degenerierten Zellen waren mittelgradig kleiner, ihr Zytoplasma erschien mittelgradig bis hochgradig dunkler als das intakter Drüsenkammertrophoblastzellen. Drüsenkammertrophoblastzellen fehlten in wenigen kleinen Labyrintharealen vollständig. Dort ging das Plazentarlabyrinth fließend in die Nekrosezone über. Am Übergang der intakten Drüsenkammertrophoblastzelllage zu den Arealen, wo diese fehlten, kamen unterschiedliche Stadien der Degeneration vor. Der Drüsenkammertrophoblast stand an keiner Stelle in direktem Kontakt mit dem Drüsenkammerepithel.

Übergangsbereich zwischen Plazentarlabyrinth und Nekrosezone

In den basalen Labyrinthbereichen waren neben den oben beschriebenen, degenerierten Synzytiotrophoblastzellen auch morphologisch veränderte Zytotrophoblastzellen zu finden. Die Kerne dieser Zellen waren, verglichen mit intakten Trophoblastepithelzellen, mehrheitlich mittelgradig geschrumpft und mittel- bis hochgradig hyperchromatisch. Die gesamte Gewebestruktur des Plazentarlabyrinths erschien in diesen Lokalisationen aufgelöst und damit pleomorph. Diese kleinen, in ihrer Struktur hochgradig veränderten Labyrinthbereiche gingen fließend in die darunter liegende Nekrosezone über. Das Labyrinth war hier von der Nekrosezone nicht durch die Drüsenkammertrophoblastzelllage getrennt.

Randhämatom

Zwischen dem Chorion und den Resten des Endometriums befanden sich beiderseits am Rande der Gürtelplazenta Ansammlungen von z.T. intakten und z.T. zerfallenen Erythrozyten. In diese Blutansammlungen des sog. Randhämatoms waren Chorionzotten eingewachsen. Ebenso wie das Plazentarlabyrinth war das Randhämatom apikal vom Allantochorion sowie basal vom Drüsenkammertrophoblasten bedeckt. Die Höhe des Randhämatoms entsprach etwa der Höhe des Plazentarlabyrinths.

Nekrosezone

Die physiologische Nekrosezone lag zwischen dem Plazentarlabyrinth und der Drüsenkammer. Sie bildete eine unterschiedlich breite Schicht, die aus wechselnden Mengen diffus verteilter Detritusmassen, eosinophilen netzartigen Strukturen (Fibrin) und wenigen, gleichmäßig verteilten Plasmakugeln bestand. Innerhalb der Nekrosezone waren teilweise degenerierte Zellen nachweisbar, die morphologisch Drüsenkammerepithelzellen ähnelten. Zelldetritus war z.T. auch in den apikalen Bereichen der Drüsenkammer nachweisbar. Innerhalb der Nekrosezone befanden sich zudem vereinzelte, örtlich begrenzte Ansammlungen meist zerfallener Erythrozyten. Entzündungszellinfiltrationen lagen nicht vor.

Drüsenkammern

Die Drüsenlakunen der oberflächlichen Uterindrüsen lagen als längliche, spongiöse Spalten zwischen dem Plazentarlabyrinth und der Drüsendeckschicht. Die Septen der Drüsenkammern wurden von den schmalen, hoch aufgeworfenen Drüsenepithelfalten gebildet. Diese gingen von der Drüsendeckschicht aus und erstreckten sich an vielen Stellen über das gesamte Drüsenkammerlumen. Ihr Stroma bestand aus dichtem, zellarmen Bindegewebe, in das einzelne Lymphozyten und Makrophagen eingelagert waren. Zentral im Stroma der Drüsenkammersepten lagen kleine bis mittelgroße maternale Kapillaren.

<u>Drüsenkammerepithel</u>

Das Drüsenkammerepithel war im apikalen Bereich der aufgeworfenen Epithelfalten hochprismatisch und wies hier hohe apikale Protrusionen auf. Diese Protrusionen machten bis zu ¼ der Höhe der Epithelzellen aus. Die Protrusionen der in den basalen Bereichen der Drüsenkammer liegenden Epithelzellen waren meist niedriger und weniger deutlich. Das Epithel war in diesen tieferen Bereichen kubisch. Der zentral liegende Zellkern war bei allen Epithelzellen groß und hypochromatisch und besaß einen meist deutlichen Nucleolus. Das

Zytoplasma der Drüsenkammerepithelzellen erschien gering- bis mittelgradig vakuolisiert. Der Übergang zwischen den hochprismatischen und den kubischen Drüsenkammerepithelzellen war fließend. Während das Drüsenepithel im apikalen Bereich der Drüsenkammer auch unterschiedlich große mehrreihige Epithelabschnitte aufwies, war es im basalen Bereich einreihig.

Degeneration, Synzytienbildung und Desquamation der Drüsenkammerepithelzellen

Innerhalb des Epithelverbandes der Drüsenkammer befanden sich diffus verteilt einzelne Zellverbände degenerierter oder in Degeneration befindlicher Epithelzellen. Dieser Befund war an der Außenseite der peripheren Epithelfalten besonders deutlich ausgeprägt. Im Gegensatz zu den Zellkernen der unveränderten Drüsenepithelzellen zeigten die Zellkerne der degenerierten Zellen eine Kernwandhyperchromasie bis hin zur Kernpyknose. Die Zellen waren langgestreckt, ihr Zytoplasma erschien schollig und war mittel- bis hochgradig eosinophil. Weiterhin wiesen die Epithelzellen z.T. undeutliche Zellgrenzen auf. Vereinzelt lagen synzytiale Zusammenhänge vor, die aus verschieden großen Ansammlungen epithelialer Zellen bestanden und zwischen 5 und 30 Kerne enthielten.

Vor allem in den apikalen Bereichen der Drüsenkammer kam es zur Abschilferung sowohl intakter als auch degenerierter einzelner Epithelzellen und kleinerer Zellverbände, die im Lumen der Drüsenlakune zu finden waren.

Die meisten Zellsynzytien lagen innerhalb des Epithelverbandes oder standen mit diesem in Kontakt. Vereinzelt befanden sich wenige synzytiale Zusammenhänge frei im Drüsenkammerlumen. Die degenerativen Veränderungen im Kernbereich der freien Synzytien erschienen stärker fortgeschritten.

Die Epithelfalten der Drüsenkammern wiesen apikal einen hochgradigen Strukturverlust auf und gingen hier fließend in die Nekrosezone über. In diesen Bereichen waren alle Epithelzellen hochgradig degeneriert. Weiterhin fielen Alterationen vor allem an der Außenseite der peripheren Epithelfalten auf. Auf der dem Zentrum der Plazentationsstelle zugewandten Seite der äußeren Epithelfalten waren die degenerativen Veränderungen weniger ausgeprägt.

Vakuolen im Drüsenkammerepithel

In der Drüsenlakune befanden sich intraepithelial vereinzelte, diffus verteilte, unterschiedlich große polymorphe Zellen, deren Zytoplasma große, lichtmikroskopisch leer erscheinende Vakuolen enthielt (Bildtafel II H). Diese Zellen hatten verschieden große, hypo- bis hyper-

chromatische Zellkerne, die z.T. mehrere Nucleoli enthielten. Das Vorkommen dieser Zellen war unabhängig von der Integrität der benachbarten Epithelzellen.

Drüsenkammerlumen

Im gesamten Lumen der oberflächlichen Drüsenlakunen befand sich Drüsenkammersekret als netzartige bis feingranuläre eosinophile Struktur (Bildtafel II E und H).

Drüsendeckschicht

Die Drüsendeckschicht bestand aus zellreichem, mittelgradig aufgelockertem Stroma. In dem Stroma befanden sich, in Abhängigkeit von der Lokalisation, einzelne bis mehrere Lymphozyten und Makrophagen. Die Drüsendeckschicht war durch das ihr aufliegende Drüsenkammerepithel vom Lumen der Drüsenlakune getrennt.

Tiefe Uterindrüsen

Die unter der Drüsendeckschicht liegenden tiefen Uterindrüsen waren weitlumige Drüsen mit einem flachen einschichtigen Epithel. Die Kerne der Epithelzellen waren mittelgradig chromatinreich und rundlich bis oval. Ihr Zytoplasma erschien geringgradig vakuolisiert. In einigen, diffus verteilten Epithelzellen befanden sich apikal Abschnürungen kleiner Vakuolen.

Im Lumen der tiefen Uterindrüsen lagen kleine Mengen einer eosinophilen, teils feinkörnigen, netzartigen Struktur.

Myometrium und Serosa

Der Aufbau des Myometriums und der Serosa entsprach den physiologischen Befunden im nicht graviden Hundeuterus mit einer zweilagigen Tunica muscularis und der Tunica serosa.

3.2.6.2 In Resorption befindliche Plazentationsstellen

Die nach histologischen Kriterien in Resorptionsstadien eingeordneten Plazentationsstellen abgestorbener Früchte wiesen folgende Befunde auf:

Stadium 1: Frische Resorptionen

Frische Resorptionen entsprachen im lichtmikroskopischen Bild in ihrer Gesamtheit weitgehend der intakten, unveränderten Plazenta.

Plazentarlabyrinth

Alle Labyrinthstrukturen waren in den Plazentationsstellen frischer Resorptionen mit Hilfe der konventionellen histologischen Untersuchung identifizierbar.

Blutungsbereiche

Im Plazentarlabyrinth lagen zwischen den Zyto- und Synzytiotrophoblasten bereits makroskopisch erkennbare Erythrozytenmassen sowie netzartige eosinophile Strukturen (Fibrin), die nicht von Entzündungszellen infiltriert waren. Diese Ansammlungen nahmen bei 20-facher Vergrößerung bis zu fünf Gesichtsfelder ein. In diesen Bereichen erschien das Labyrinth diffus auseinandergedrängt (Bildtafel II C). Die Trophoblastzellen waren innerhalb der ausgedehnten Blutungsbereiche fast ausnahmslos degeneriert bzw. in Degeneration befindlich. Es lag eine extensive gemischtzellige Degeneration vor.

Zytotrophoblast

Die Zytotrophoblastzellen bildeten vorwiegend in den apikalen Lokalisationen der nicht von Blutungen durchsetzten Plazentarlabyrinthbereiche eine mehrreihige Zelllage. Ihre Zellkerne waren teilweise pyknotisch (Bildtafel II D).

Degeneration des Synzytiotrophoblasten

Die Synzytiotrophoblastzellen wiesen in allen Lokalisationen mittel- bis hochgradige degenerative Veränderungen auf. Die Alterationen entsprachen morphologisch den auch in den basalen Labyrinthbereichen der Plazentationsstelle der intakten Frucht vorkommenden Degenerationen. Sie erschienen an den verschiedenen, als frische Resorptionen definierten, Plazentationsstellen unterschiedlich weit fortgeschritten. Die Zellkerne der Synzytiotrophoblastzellen waren fast ausnahmslos pyknotisch und das Zytoplasma stark eosinophil. Wie in der Plazenta der intakten Früchte erschienen die alterierten Synzytiotrophoblastzellen strangartig aneinandergereiht. Diese Stränge zogen als schmale Zonen unterschiedlich weit quer durch das Labyrinth. Die Synzytiotrophoblastzellen waren dadurch deutlich von den Zytotrophoblastzellen differenzierbar (Bildtafel II C und D).

Separation der Synzytiotrophoblastzellen von den Zytotrophoblastzellen

Die Bereiche, in welchen keine ausgedehnten Blutungen im Plazentarlabyrinth vorlagen, waren durch die Separation der Trophoblastenpopulationen gekennzeichnet. Das Labyrinth wirkte dadurch unterschiedlich stark aufgelockert. Die Räume zwischen den Zyto- und Synzytiotrophoblasten variierten in ihrer Ausdehnung von schmalen Spalten bis kleineren

Kluften (Bildtafel II C und D). Auch zwischen den Synzytiotrophoblasten und den maternalen Kapillaren lagen z.T. feine Spalten. In diesen Spalträumen befanden sich in der Mehrheit der Lokalisationen wenige Einlagerungen einer netzartigen eosinophilen Struktur (Fibrin).

Maternale Kapillaren

In den nicht von Blutungen durchsetzten Labyrinthbereichen zeichneten sich die maternalen Kapillaren durch vorwiegend hypochromatische, teilweise auch sehr unterschiedlich chromatinreiche, mittel- bis hochgradig vergrößerte und teils abgerundete Endothelzellkerne aus (Bildtafel II C). Das Zytoplasma der Endothelzellen war z.T. deutlich erkennbar.

Im Bereich des Extravasats waren maternale Kapillaren mit Hilfe der konventionellen Histologie nicht identifizierbar.

Übergangsbereich zwischen Plazentarlabyrinth und Nekrosezone

Das Plazentarlabyrinth ging in den meisten Bereichen fließend in die Nekrosezone über. Nur die Labyrinthbereiche, deren geweblicher Zusammenhang z.T. erhalten war, waren abschnittsweise durch die Drüsenkammertrophoblastzelllage von der Nekrosezone separiert.

Nekrosezone

Innerhalb der Nekrosezone befanden sich deutlich mehr Erythrozyten und Fibrin als in den unveränderten Präparaten der intakten Früchte (Bildtafel II F und G). Diese Ansammlungen lagen v.a. in den Lokalisationen, über welchen das Plazentarlabyrinth von Blutungen durchsetzt war. Die Mehrzahl der Erythrozyten war zerfallen. Die Nekrosezone frischer Resorptionsstellen war gering- bis mittelgradig vergrößert.

Drüsenkammern

Drüsenkammerepithel

Im Vergleich zur intakten Plazentationsstelle wiesen die Drüsenkammerepithelzellen aller Resorptionsstadien (d.h. auch die der intermediären und fortgeschrittenen Resorptionen) in allen Drüsenkammerbereichen gering- bis mittelgradig mehr Zytoplasma auf. Sie waren auch in den basalen Drüsenkammerbereichen hochprismatisch. Darüber hinaus wiesen die Drüsenkammerepithelzellen der Resorptionsstellen in allen Lokalisationen mittelgradig mehr und höhere Protrusionen sowie mittel- bis hochgradig mehr Zytoplasmaabschnürungen auf (Bildtafel II F und G).

Degeneration, Synzytienbildung und Desquamation der Drüsenkammerepithelzellen

Das Drüsenepithel der frischen Resorptionsstellen wies mittel- bis hochgradig mehr degenerative Veränderungen als das der unveränderten Plazentationsstelle auf (Bildtafel II F und G). Hierbei waren mehrheitlich kleinere Epithelbereiche betroffen. Alterationen befanden sich vorwiegend im Bereich der den peripheren Epithelfalten der Drüsenkammer aufliegenden Epithelzellen. Die Bereiche degenerierter bzw. in Degeneration befindlicher Epithelzellen erstreckten sich hier auch auf die den äußersten Epithelfalten benachbarten, zentralwärts liegenden Epithelfalten. Diese wiesen jedoch weniger alterierte Epithelzellen auf als die peripheren Epithelfalten. Durch die starke Alteration erschien das Drüsenkammerepithel z.T. pleomorph.

Die Anzahl synzytienbildender, degenerierter und desquamierter Epithelzellen der apikalen Drüsenkammerbereiche war, im Vergleich zur intakten Plazentationsstelle, gering- bis mittelgradig vergrößert. Die Mehrheit der Epithelzellsynzytien stand in Kontakt mit dem Epithelzellverband (Bildtafel II F).

Drüsenkammerlumen

Der Zelldetritus der Nekrosezone erstreckte sich bei frischen Resorptionen z.T. bis in die mittleren Zonen der Drüsenkammern. Im Drüsenkammerlumen war mittelgradig mehr Drüsenkammersekret zu finden als bei intakten Fruchtkammern (Bildtafel II F und G).

Stadium 2: Intermediäre Resorptionen

Plazentarlabyrinth

Als intermediäre Resorptionsstellen sind Plazentationsstellen anzusehen, deren Plazentarlabyrinthstruktur in unterschiedlichem Grade aufgelöst war. Es lagen nur kleine Abschnitte des Plazentarlabyrinths vor, deren überwiegende Anzahl sich in physiologischer Lage direkt luminal der Nekrosezone befand. Weiterhin lagen wenige kleine Labyrinthanteile vor, die keine Verbindung mit dem Endometrium hatten. Im Vergleich zum Plazentarlabyrinth der intakten Frucht waren die Labyrinthfragmente sehr klein. Es lagen in ihrer Struktur hochgradig verdichtete Bereiche sowie Areale, die entsprechend den frischen Resorptionsstellen, von wechselnden Mengen maternaler Erythrozyten sowie von Fibrin durchsetzt waren, vor. Die Plazentarlabyrinthabschnitte wirkten z.T. sehr pleomorph. Die verschiedenen

Plazentarlabyrinthanteile und ihre unterschiedlichen Zellpopulationen waren mit Hilfe der konventionellen Histologie nicht eindeutig erkennbar.

Ansammlungen von Zelldetritus im Plazentarlabyrinth

Im Vergleich zum unveränderten Plazentarlabyrinth der intakten Frucht befanden sich innerhalb der Labyrinthfragmente der intermediären Resorptionsstellen multifokal hochgradig mehr degenerierende Zellen und auch mehr Zelldetritus. Die Alterationen entsprachen strukturell jenen degenerativen Veränderungen, die auch in den unveränderten Plazentationsstellen der intakten Früchte vorkommen. In den peripheren Bereichen der Labyrinthfragmente lagen degenerierte Zellen hochgradig vermehrt vor. Die alterierten Zellen konnten in der H.-E.-Färbung keiner Zellpopulation zugeordnet werden.

Maternale Gefäße

Maternale Gefäße waren innerhalb der Labyrinthbruchstücke der intermediären Resorptionen lichtmikroskopisch nicht identifizierbar.

Übergangsbereich Plazentarlabyrinth/Nekrosezone

Labyrinthfragmente, welche sich in ihrer physiologischen Lage luminal der Nekrosezone befanden, gingen in allen Lokalisationen fließend in die Nekrosezone über.

Nekrosezone

Die physiologische Nekrosezone war in allen Bereichen mittelgradig stärker von Extravasat durchsetzt als die Nekrosezone der intakten Frucht (vgl. Bildtafel II F und G). Sie erschien mittelgradig verdichtet sowie geringgradig vergrößert.

Drüsenkammern

Apikale Spitzen der Epithelfalten

V.a. im apikalen Bereich zeichneten sich die Epithelfalten der intermediären Resorptionsstellen durch starke degenerative Veränderungen aus. Ihre Spitzen wiesen mittel- bis hochgradig größere Bereiche totalen Strukturverlustes auf als die Spitzen der Epithelfalten intakter Plazenten. Dadurch erschienen die apikalen Bereiche der Drüsenkammer hochgradig pleomorph, die Nekrosezone erstreckte sich weiter in das Drüsenkammerlumen.

Drüsenkammerepithel, Degeneration, Synzytienbildung und Desquamation der Drüsenkammerepithelzellen

Das Drüsenkammerepithel glich strukturell weitgehend dem Epithel frischer Resorptionsstellen. Dabei entsprach auch das Vorkommen von Epithelzellsynzytien den Befunden

der frischen Resorptionsstellen (vgl. Bildtafel II F und G). Die Epithelzellsynzytien lagen bei den intermediären Resorptionen jedoch überwiegend vom Epithelverband abgeschilfert frei im Drüsenkammerlumen.

Drüsenkammerlumen

Das Lumen der Drüsenkammer enthielt, wie bei den frischen Resorptionen, in allen Bereichen mittelgradig mehr Zelldetritus, Fibrin sowie Drüsenkammersekret als das Lumen der unveränderten Plazentationsstelle (vgl. Bildtafel II F und G).

Stadium 3: Fortgeschrittene Resorptionen

In allen Bereichen des Plazentargürtels lagen verstärkt degenerative Veränderungen vor.

Plazentarlabyrinth, Übergangsbereich Plazentarlabyrinth/Nekrosezone

Mit Hilfe der konventionellen Histologie ließen sich bei den fortgeschrittenen Resorptionsstellen keine Anteile des Plazentarlabyrinths morphologisch identifizieren. In manchen fortgeschrittenen Resorptionen befanden sich innerhalb der physiologischen Nekrosezone in sehr wenigen Bereichen z.T. von eosinophilen Massen durchsetzte Ansammlungen von Zelldetritus, in welchen ein Gewebezusammenhang zu bestehen schien. Die Zellstruktur dieser Detritusmassen war keiner Zellpopulation eindeutig zuzuordnen.

Nekrosezone

Die Nekrosezone bildete in allen Bereichen den luminalen Abschluss der hochgradig in ihrer Struktur veränderten Plazentationsstellen. Ihr Ausmaß erschien bei den fortgeschrittenen Resorptionen, im Vergleich zur unveränderten Plazenta, insgesamt gering- bis mittelgradig vermindert.

Drüsenkammern

Apikale Spitzen der Epithelfalten

Wie auch bei den intermediären Resorptionsstellen wiesen die apikalen Bereiche der Epithelfalten der Drüsenkammer bei fortgeschrittener Resorption einen hochgradigen Strukturverlust auf. Die Nekrosezone schien sich entsprechend weiter in das Drüsenkammerlumen zu erstrecken. Wie auch bei den intermediären Resorptionen wirkten die apikalen Bereiche der Drüsenkammer hochgradig pleomorph.

Degeneration, Synzytienbildung und Abschilferung der Drüsenkammerepithelzellen, Drüsenkammerlumen

Die Befunde im Bereich des Drüsenkammerepithels entsprachen denen frischer und intermediärer Resorptionen. Auch Vorkommen und Lokalisation der Epithelzellsynzytien sowie der Inhalt der Drüsenkammer stimmten mit dem der intermediären Resorptionen überein (vgl. Bildtafel II F und G).

In das nach histologischen Kriterien definierte Stadium der frischen Resorptionen konnten neun Resorptionsstellen eingeordnet werden (Gruppen A und C, Fruchttod < 1 Tag bis 6 Tage vor der OVH eingetreten). Als intermediäre Resorptionen wurden fünf Resorptionsstellen eingeordnet, deren Fruchttod zwei bis zehn Tage vor der OVH erstmalig beobachtet wurde (Gruppen **K**, **A** und **C**). Fortgeschrittenen Resorptionen konnten sieben Plazentationsstellen der Medikationsgruppe **A** zugeordnet werden, deren Fruchttod zwischen drei und neun Tage vor der OVH eingetreten war.

Die Zuordnung der einzelnen Resorptionsstellen zu den hier definierten Resorptionsstadien sowie der Zeitpunkt des Eintritts des embryonalen/fetalen Fruchttodes vor der OVH ist den Tab. 6 bis Tab. 9 zu entnehmen.

3.2.6.3 Tabellarische Auflistung der histologischen Befunde aller Plazentations-/ Resorptionsstellen

Tab. 6 Histomorphologische Befunde im Bereich der intakten Plazentationsstellen in den Medikationsgruppen

Plazentations-stelle		Plazentarlabyrinth						Nekrose-zone	Drüsen-kammer-epithel	
Muttertier/ Fruchtkammer	Alter der Resorption	Blutungen	Detritus-ansammlungen	Zytotrophobl. mehrreihig	Degeneration der Synzytiotrophobl.	Separation der Trophoblasten	mat. Endothel verändert	vergrößert/ verkleinert	Degeneration	Vakuolen
KI: 1	-	-	-	(↑)	(↑)	-	-	-	↑	(↑)
KI: 2	-	-	↑	(↑)	↑	-	(↑)	-	(↑)	(↑)
KI: 3	-	(↑)	(↑)	(↑)	↑	-	(↑)	-	↑	-
KII: 2	-	-	↑ (↑)	(↑)	↑	-	-	-	↑	-
KII: 3	-	-	↑ (↑)	(↑)	(↑)	(↑)	-	-	(↑)	-
KII: 4	-	-	-	-	↑ (↑)	-	-	(↑)	↑ (↑)	-
KII: 6	-	(↑)	(↑)	-	(↑)	-	(↑)	-	↑ (↑)	-
KII: 7	-	↑(↑)	-	-	(↑)	-	-	-	↑	-
KII: 9	-	-	↑(↑)	-	(↑)	-	-	-	(↑)	-
KII: 10	-	-	↑(↑)	-	(↑)	-	-	-	-	-
KII: 11	-	-	↑	(↑)	↑	(↑)	-	-	(↑)	-
AII: 1	-	-	-	(↑)	↑	-	-	↑	↑	(↑)
AII: 2	-	-	-	(↑)	(↑)	(↑)	-	(↑)	(↑)	↑(↑)
AII: 4	-	-	↑	↑(↑)	↑(↑)	↑	-	-	↑(↑)	↑↑
AII: 7		(↑)	↑	↑	↑(↑)	-	(↑)	(↑)	↑↑(↑)	↑↑(↑)
AII: 8	-	-	↑	↑	↑	(↑)	↑	-	↑	↑
AII: 9	-	↑	(↑)	↑(↑)	↑	↑	↑	-	↑	↑↑(↑)
AIII: 4	-	-	-	↑	↑(↑)	(↑)	-	-	↑(↑)	-
AIII: 6	-	-	(↑)	-	↑	-	-	-	↑	-
CI: 2	-	(↑)	↑	-	↑	-	↑	-	(↑)	-
CI: 5	-	-	(↑)	-	↑(↑)	-	(↑)	-	↑↑	-
CII: 3	-	-	-	-	(↑)	-	-	-	(↑)	-
CII: 4	-	↑	-	-	-	-	↑	(↑)	↑(↑)	-

Legende

-	gleichartig	↑(↑)	gering- bis mittelgradig mehr/stärker
(↑)	angedeutet mehr/stärker	↑↑	mittelgradig mehr/stärker
↑	geringgradig mehr/stärker	↑↑(↑)	mittel- bis hochgradig mehr/stärker

Tab. 7 Histomorphologische Befunde im Bereich der frischen Resorptionen in den Medikationsgruppen

frische Resorption		Plazentarlabyrinth						Nekrose-zone	Drüsen-kammer-epithel	
Muttertier/ Resorptionsstelle	Alter der Res. (Tage vor OVH)	Blutungen	Detritus-ansammlungen	Zytotrophobl. mehrreihig	Degeneration der Synzytiotrophobl.	Separation der Trophoblasten	mat. Endothel verändert	vergrößert/ verkleinert	Degeneration	Vakuolen
KI/KII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AII: 5	< 1	(↑)	↑	↑	↑(↑)	-	(↑)	(↑)	↑↑(↑)	↑↑(↑)
AIII: 3	< 1	↑↑↑	↑↑	↑↑(↑)	↑(↑)	↑↑	↑(↑)	-	↑↑(↑)	-
AIII: 2	1	-	↑	(↑)	↑(↑)	(↑)	-	-	↑(↑)	(↑)
AII: 6	2	(↑)	↑(↑)	↑	↑(↑)	↑	-	↑	↑↑	↑
AIII: 1	6	(↑)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑(↑)	-	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	(↑)
CI: 3	< 1	-	(↑)	-	(↑)	-	-	-	↑↑	-
CIII: 1	< 1	↑↑↑	↑↑↑	**a**	**a**	**a**	**a**	-	↑↑	-
CI: 4	1	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑	-	↑(↑)	-
CIII: 2	3	↑↑↑	↑↑(↑)	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	(↑)	-	↑↑(↑)	↑

a *Die Zyto- sowie die Synzytiotrophoblastzellen sowie das maternale Endothel waren im Plazentarlabyrinth der frischen Resorption hochgradig degeneriert und konnten mit Hilfe der konventionellen Histologie nicht voneinander differenziert werden. Deshalb war keine Beurteilung dieser Zellpopulationen möglich.*

Legende

-	gleichartig	↑(↑)	gering- bis mittelgradig mehr/stärker
(↑)	angedeutet mehr/stärker	↑↑	mittelgradig mehr/stärker
↑	geringgradig mehr/stärker	↑↑(↑)	mittel- bis hochgradig mehr/stärker
		↑↑↑	hochgradig mehr/stärker

Tab. 8 Histomorphologische Befunde im Bereich der intermediären Resorptionen in den Medikationsgruppen

intermediäre Resorption		Plazentarlabyrinth						Nekrose-zone	Drüsen-kammer-Epithel	
Muttertier/ Resorptionsstelle	Alter der Res. (Tage vor OVH)	Blutungen	Detritus-ansammlungen	Zytotrophobl. mehrreihig	Degeneration der Synzytiotrophobl.	Separation der Trophoblasten	mat. Endothel verändert	vergrößert/ verkleinert	Degeneration/ Synzytienbildung	Vakuolen
KII: 8	2	↑(↑)	↑↑↑	**a**	**a**	**-**	**a**	↑	↑↑(↑)	-
KII: 5	6	↑↑↑	↑↑↑	**a**	**a**	**-**	**a**	(↓)	↑↑↑	-
KII: 1	9	-	↑↑↑	**a**	**a**	**-**	**a**	(↓)	↑↑(↑)	-
AI: 4	3	-	↑↑↑	**a**	**a**	-	a	-	↑↑(↑)	↑↑↑
CI: 1	10	↑↑↑	↑↑↑	**a**	**a**	**-**	**a**	↓(↓)	↑↑↑	-

a *Die Zyto- sowie die Synzytiotrophoblastzellen sowie das maternale Endothel waren im Plazentarlabyrinth der intermediären Resorption hochgradig degeneriert und konnten mit Hilfe der konventionellen Histologie nicht voneinander differenziert werden. Deshalb war keine Beurteilung dieser Zellpopulationen möglich.*

Legende

↓(↓)	gering- bis mittelgradig weniger/verringert	↑	geringgradig mehr/stärker
↓	geringgradig weniger/verringert	↑(↑)	gering- bis mittelgradig mehr/stärker
(↓)	angedeutet weniger/verringert	↑↑	mittelgradig mehr/stärker
-	gleichartig	↑↑(↑)	mittel- bis hochgradig mehr/stärker
(↑)	angedeutet mehr/stärker	↑↑↑	hochgradig mehr/stärker

Tab. 9 Histomorphologische Befunde im Bereich der fortgeschrittenen Resorptionen in den Medikationsgruppen

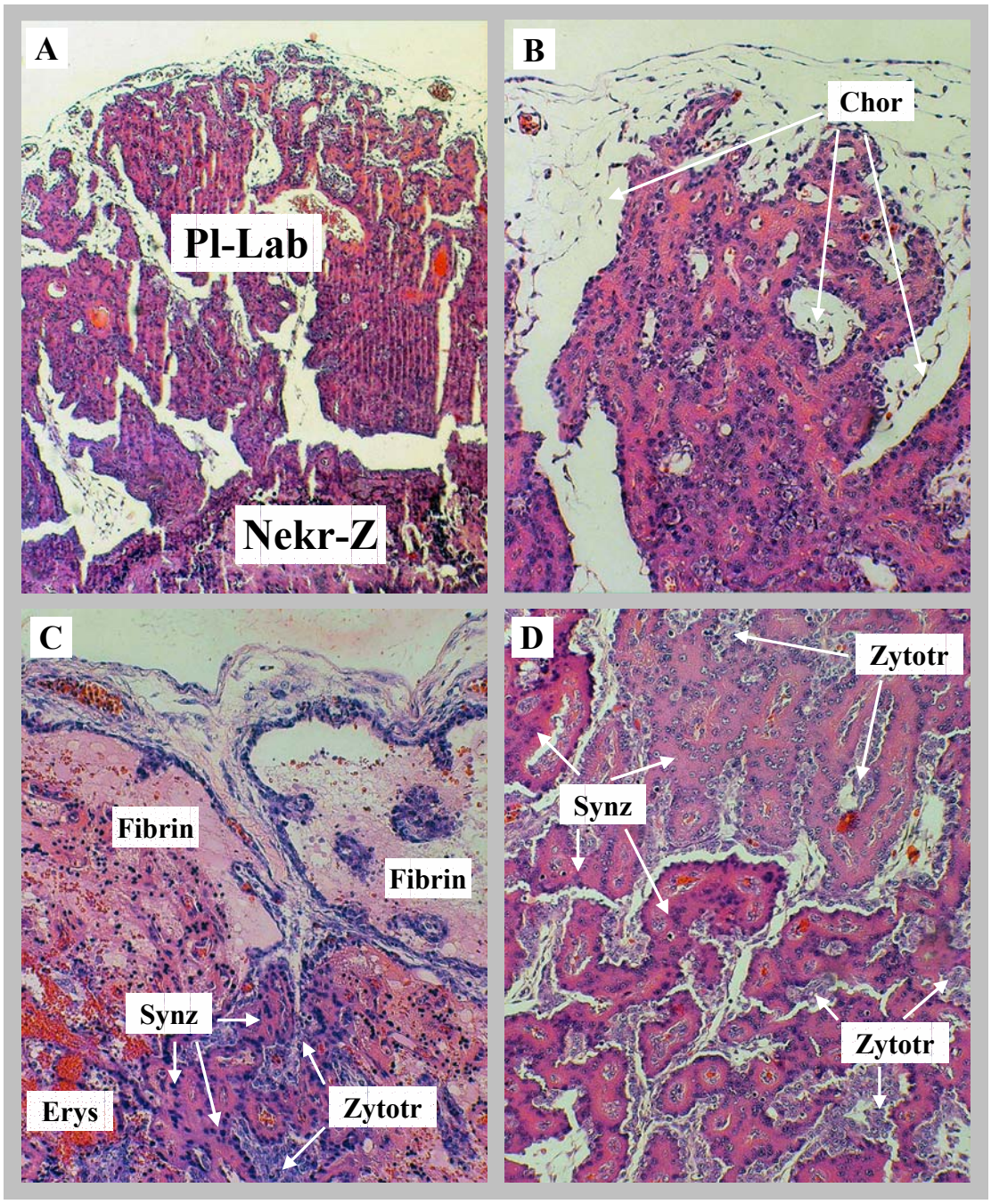
fort-geschrittene Resorption		Plazentarlabyrinth						Nekrose-zone	Drüsen-kammer-Epithel	
Muttertier/ Resorptionsstelle	Alter der Res. (Tage vor OVH)	Blutungen	Detritus-ansammlungen	Zytotrophobl. mehrreihig	Degeneration der Synzytiotrophobl.	Separation der Trophoblasten	mat. Endothel verändert	vergrößert/ verkleinert	Degeneration	Vakuolen
KI/KII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CI/CII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AI: 1	3	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	(↓)	↑↑	↑
AI: 2	4	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	↓(↓)	↑(↑)	↑
AI: 3	4	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	↓(↓)	↑↑(↑)	(↑)
AI: 5	4	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	↓	↑↑↑	↑↑↑
AI: 6	4	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	↓(↓)	↑↑(↑)	↑
AIII: 5	7	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	↓(↓)	↑↑↑	(↑)
AII: 3	9	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	↓↓	↑↑(↑)	↑

n.v.=nicht vorhanden

Legende

↓↓	mittelgradig weniger/verringert	↑	geringgradig mehr/stärker
↓(↓)	gering- bis mittelgradig weniger/verringert	↑(↑)	gering- bis mittelgradig mehr/stärker
↓	geringgradig weniger/verringert	↑↑	mittelgradig mehr/stärker
(↓)	angedeutet weniger/verringert	↑↑(↑)	mittel- bis hochgradig mehr/stärker
-	gleichartig	↑↑↑	hochgradig mehr/stärker
(↑)	angedeutet mehr/stärker		

Bildtafel II: Lichtmikroskopische Organbefunde

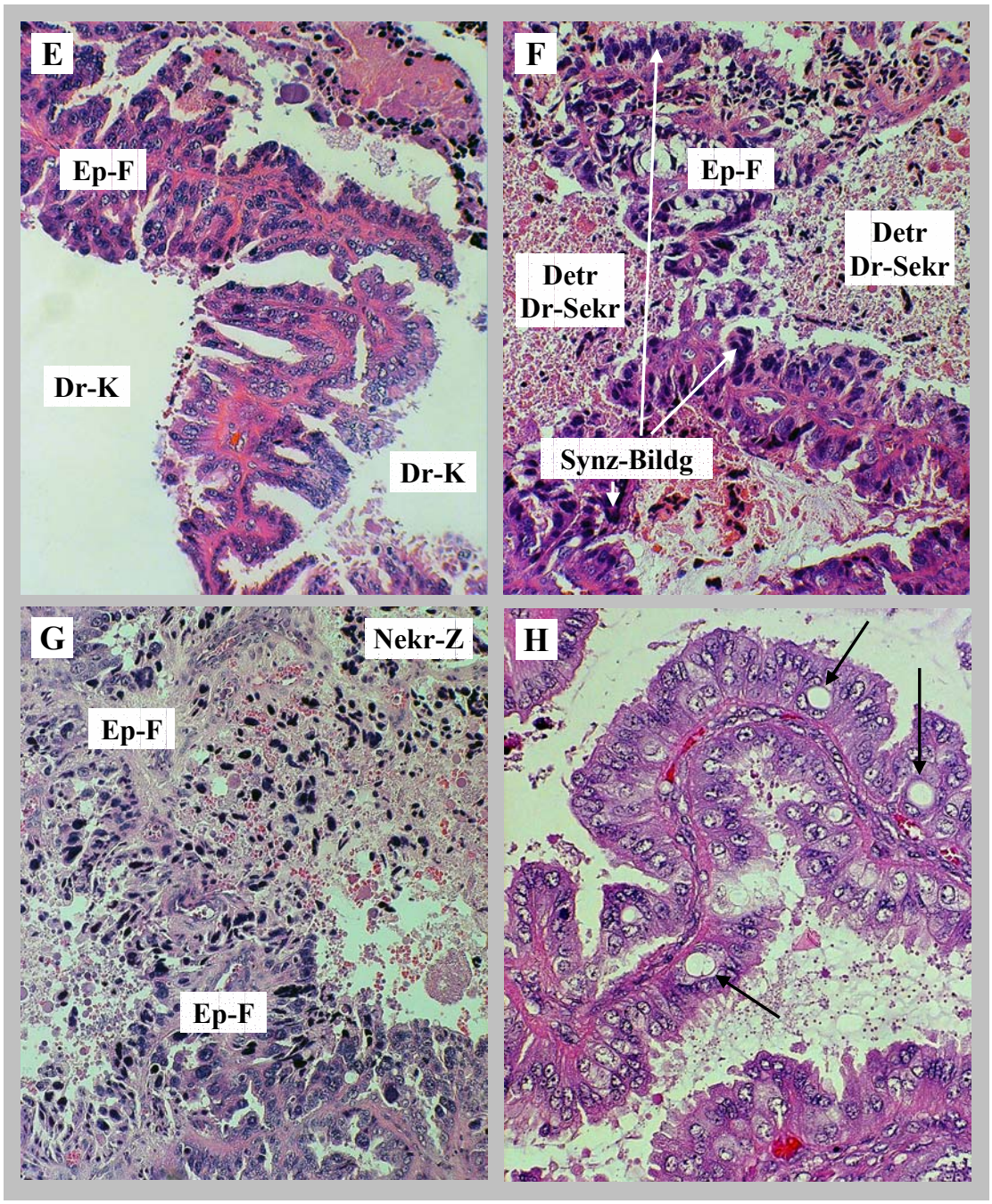


A Übersicht: Plazentarlabyrinth (Pl-Lab) mit Übergang zur Nekrosezone (Nekr-Z). Plazenta einer intakten Frucht; Hündin K I (Tag 31 p.ov.); Gerätevergrößerung 4 x

B Plazentarlabyrinth. Chor=Chorion (-platte/-lamellen); Plazenta einer intakten Frucht; Hündin K I (Tag 31 p.ov.); Gerätevergrößerung 31,25 x

C Blutungen/Extravasate und starke Eosinophilie des Synzytiotrophoblasten (Synz) im Plazentarlabyrinth. (Fibrin, Erys=maternale Erythrozyten, Zytotr=Zytotrophoblast); Plazenta einer frischen Resorption; Hündin C III (Tag 34 p.ov., drei Tage nach Fruchttod); Gerätevergrößerung 31,25 x

D Ablösung der Synzytiotrophoblastzellen (Synz) von den Zytotrophoblastzellen (Zytotr). Plazenta einer frischen Resorption; Hündin C I (Tag 33 p.ov., einen Tag nach Fruchttod); Gerätevergrößerung 31,25 x



E Drüsenkammer einer intakten Frucht; Hündin K I (Tag 31 p.ov.); Gerätevergrößerung 31,25 x

F Degeneration (Deg) und Synzytienbildung (Synz-Bildg) des Drüsenkammerepithels und Detritusmassen (Detr) sowie Drüsensekret (Dr-Sekr) im Drüsenkammerlumen. Drüsenkammer einer frischen Resorption; Hündin A III (Tag 31 p.ov., sechs Tage nach Fruchttod); Gerätevergrößerung 31,25 x

G Apikaler, sehr pleomorpher Bereich der Drüsenkammer, Degeneration und Abschilferung der Drüsenkammerepithelzellen (Ep-F=Epithelfalten, Nekr-Z=Nekrosezone). Drüsenkammer einer frischen Resorption; Hündin A III (Tag 33 p.ov., Fruchttod am selben Tag festgestellt); Gerätevergrößerung 31,25 x

H Vakuolen im Drüsenkammerepithel (Pfeile). Drüsenkammerepithel einer intakten Frucht; Hündin A II (Tag 30 p.ov.); Gerätevergrößerung 62,5 x

3.2.6.4 Zusammenfassung der Befunde der verschiedenen Resorptionsstadien

Bei allen Resorptionsstellen waren lichtmikroskopisch im Vergleich zur Plazenta der intakten Frucht vermehrt degenerative Veränderungen feststellbar. Auch in der unveränderten Plazenta lagen in geringem Ausmaß degenerative Prozesse vor, wie sie bei Resorptionsstellen zu beobachten waren. Die Art sowie die Ausprägung der Alterationen schienen unabhängig von der Medikation zu sein. Sie variierte auch innerhalb der Plazentationsstellen derselben Hündin z.T. stark (Tab. 7 bis Tab. 9).

Das Alter (als Anzahl der Tage vom Eintritt des Fruchttodes bis zur OVH) konnte bei allen Resorptionsstellen retrospektiv determiniert werden. Diese Zuordnung basierte auf dem sonographisch festgestellten Zeitpunkt des Todes der individuellen Früchte und der Lokalisation der jeweils abgestorbenen Frucht im Abdomen sowie auf dem relativen Abstand der Frucht zum ipsilateralen Ovar. Das Fortschreiten der Resorptionsvorgänge war offensichtlich nicht an den Zeitpunkt des Fruchttodes gebunden. So konnte z.B. nur eine der sechs Resorptionsstellen der Hündin A I, bei denen der Fruchttod drei bis vier Tage vor der OVH eingetreten war, in die Gruppe der intermediären Resorptionen eingeordnet werden. Die anderen fünf Resorptionsstellen wiesen Merkmale der fortgeschrittenen Resorption auf. Bei den nach Aglepristone-Gabe aufgetretenen frischen Resorptionen variierte der Zeitraum zwischen Fruchttod und dem Tag der OVH zwischen null und sechs Tagen, die älteste „frische Resorption“ der Cloprostenol/Cabergolin-Gruppe war drei Tage alt. In das Stadium der „intermediären Resorption“ konnten Resorptionen im Alter von zwei (K II: 8) bis zehn Tagen (C I: 1) eingeordnet werden. Das Stadium der „fortgeschrittenen Resorption“ wies Plazentationsstellen auf, deren Früchte drei bis neun Tage vor der OVH gestorben waren.

4 Diskussion

4.1 Ziel der Arbeit

Die klinische Manifestation spontaner und induzierter Fruchttode ist relativ gut erforscht. Trotzdem ist über die im Rahmen der „Fruchtresorption“ stattfindenden uterinen Prozesse wenig bekannt und auch über die lokale Wirkung des Progesterons auf die Plazentarfunktion und -integrität liegen nur wenige Informationen vor.

Das Ziel dieser Orientierungsstudie war es, erste detaillierte Einblicke in die Vorgänge des durch Progesteronentzug induzierten intrauterinen Fruchttodes unter Einbeziehung endokrinologischer Parameter zur Charakterisierung der Ovar- und Plazentarfunktion [Östradiol (E_2), Progesteron (P_4) und Relaxin (RLX)] sowie der uterinen Perfusion im Bereich der individuellen Plazentationsstellen zu erlangen. Die endokrinologisch und dopplersonographisch erfassten Veränderungen wurden in Relation zueinander sowie zum Eintritt und Verlauf des embryonalen/fetalen Fruchttodes gesetzt. Abschließend wurden die einzelnen Fruchtkammern und Resorptionsstellen nach Ovariohysterektomie auf resorptions-spezifische Alterationen histomorphologisch untersucht.

4.2 Endokrinologische Befunde

4.2.1 Endokrinologische Befunde bei physiologischer Gravidität

Die **peripheren E_2-, P_4- und RLX-Konzentrationen** entsprachen in beiden Trächtigkeiten bei den Kontrolltieren sowie bei den Hündinnen der Medikationsgruppen **A** und **C** vor Medikationsbeginn den physiologischen Normwerten gravider Hündinnen (SMITH u. McDONALD 1973; CONANNON 1984, 1986; STEWART et al. 1994; EINSPANIER et al. 1999).

In Übereinstimmung mit STEINETZ et al. (1989), CONCANNON et al. (1996), BUNCK et al. (2002) sowie EINSPANIER et al. (2002) setzte der Anstieg der RLX-Konzentrationen nach der Implantation ein. Analog zu den Ergebnissen von EINSPANIER et al. (2002) wurden z.T. erhebliche individuelle Varianzen der peripheren RLX-Konzentrationen fest-

gestellt. Die RLX-Werte variierten dabei z.T. auch intraindividuell, von Messtag zu Messtag, deutlich. Die Anzahl sonographisch detektierter Früchte bzw. geborener Welpen korrelierte entsprechend der Beobachtungen von BUNCK et al. (2002) sowie von EINSPANIER et al. (2002) nicht mit dem peripheren RLX-Spiegel.

Die Plazenta der Hündin wird als Hauptproduktionsstätte des RLX angesehen, wobei der Synzytiotrophoblast die primäre RLX-Synthesestätte darzustellen scheint (STEINETZ et al. 1989; STEWART et al. 1992; KLONISCH et al. 1999). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ovarien in der Trächtigkeit zum Gesamtrelaxinpool der Hündinnen beitragen (STEINETZ et al. 1989). Da die peripheren RLX-Konzentrationen auch post partum erhöht sind, werden weitere RLX-Ressourcen vermutet (CONCANNON et al. 1989). Da die intra operationem im **Uterusvenenblut** gemessenen RLX-Konzentrationen weitgehend den **peripheren Konzentrationen** entsprachen, wird gemutmaßt, dass das in der Plazenta gebildete RLX in erster Linie para- und/oder autokrin wirksam ist. Das im peripheren Blut gemessene RLX entstammt möglicherweise anderen Ressourcen. Bei den Primaten wird dem RLX sowohl im Uterus als auch im Ovar eine starke parakrine Wirkung zugeschrieben (EINSPANIER u. IVELL 2000).

Periphere Hormonkonzentrationen nach der OVH

Die drei Tage **nach der OVH** im peripheren Blut gemessenen **P_4**-Konzentrationen (=erste Messung nach dem Eingriff) hatten bei den Kontrolltieren und bei den mit Aglepristone behandelten Hündinnen basale Werte erreicht (bei den Hündinnen der Gruppe **C** war es bereits unter der Cloprostenol/Cabergolin-Medikation zur Luteolyse gekommen). So kam es auch in der Studie von ROTELLO et al. (1992) nach OVH scheinschwangerer Kaninchen sehr schnell zum Abfall der peripheren P_4-Konzentrationen.

Dagegen waren die peripheren **E_2- und RLX-Konzentrationen in allen Medikationsgruppen** noch fünf Tage nach der OVH auf dem vor der Operation gemessenen Niveau. Dieses ist möglicherweise auf die Speicherung der beiden Hormone im Fettgewebe und ihre Freisetzung nach Einwirkung externer Stimuli (z.B. das Absinken der peripheren Hormonkonzentrationen) zurückzuführen. Die Östrogenspeicherung im Fettgewebe wurde bei verschiedenen Spezies von KOCH und HEIM (1952) sowie von THOMPSON und WERNER (1953) beschrieben. Die als Sulfat vorliegende Speicherform des Hormons kann schnell wie-

der zu Östron und Östriol rückkonvertiert werden (LIEVERTZ 1987). Dass die peripheren RLX-Konzentrationen im Rahmen der vorliegenden Studie erst nach vollständigem Abbruch der Trächtigkeit der Hündinnen der Gruppen **A** und **C** absanken und sie auch fünf Tage nach operativer Entfernung der RLX-synthetisierenden Organe (STEINETZ et al. 1989, 1996; KLONISCH et al. 1999) unverändert waren, spricht für eine Speicherung des RLX. Ob RLX evtl. gleichartig wie die Östrogene im Fettgewebe gespeichert wird, kann nur gemutmaßt werden. Das RLX liegt, wie auch das Insulin, in einer vermutlich inaktiven Proform vor, welche wahrscheinlich seine Speicherform darstellt und die in Vesikeln im Fettgewebe lagert. Die Speicherung des RLX im Bereich seiner Produktionsstätten wurde bei der Frau (MacLENNAN et al. 1991) sowie bei der Ratte (FIELDS 1984) und beim Gerbil (BAGWELL 1977) beschrieben.

4.2.2 Endokrinologische Befunde und Eintritt des Fruchttodes bei Aglepristone-Medikation

Die mit Aglepristone behandelten Hündinnen wiesen ein der physiologischen Trächtigkeit entsprechendes Verlaufsmuster der peripheren $\mathbf{E_2}$-Konzentrationen (EDQUIST et al. 1975; AUSTAD et al. 1976; OETTEL 1979) auf. Es waren weder unter Aglepristone-Medikation noch während des Trächtigkeitsabbruchs Abweichungen zu erkennen. Dagegen wird bei der Frau nach Mifepristone-Administration in der mittleren Lutealphase eine Absenkung der peripheren E_2-Konzentrationen beschrieben (GARZO et al. 1988). Weiterhin unterdrückt Mifepristone bei der Frau die Produktion der plazentaren Hormone humanes Chorion-gonadotropin (hCG), humanes plazentares Laktogen (HPL) und P_4 (DAS u. CATT 1987). In der vorliegenden Arbeit lässt sich ein ähnlicher Effekt von Aglepristone anhand des peripheren RLX-Spiegels nicht ableiten. Erst nach dem kompletten Trächtigkeitsabbruch war in der ersten Gravidität bei allen drei mit Aglepristone behandelten Tieren ein Absinken der peripheren RLX-Konzentrationen auf basale Konzentrationen zu verzeichnen. Der Abfall der RLX-Konzentrationen wurde vom Absinken des peripheren P_4-Spiegels begleitet.

Verschiedene Autoren beschreiben das Absinken der peripheren $\mathbf{P_4}$-Konzentrationen nach **induziertem vollständigen Trächtigkeitsabbruch** mittels kompetitiver P_4-Rezeptorblockade in der Mitte der Gravidität (CONCANNON et al. 1990; GALAC et al. 2000). Übereinstimmend damit kam es auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei allen Tieren der Gruppe **A**

nach Absterben der letzten Früchte zum deutlichen Absinken der peripheren P_4-Spiegel. Dabei lagen die durchschnittlichen Gruppenmittelwerte der Einzeltage im Zeitraum von Tag 46 bis 60 p.ov. mit 3,3 ng/ml bis 4,4 ng/ml über dem von CONCANNON et al. (1990) genannten Wert von < 1 ng/ml. Es wird vermutet, dass diese luteale Regression bei der Hündin entweder als Folge des Trächtigkeitsabbruchs eintritt oder dass die P_4-Rezeptorblockade unabhängig vom Graviditätsstatus einen luteolytischen Effekt hat (CONCANNON et al. 1990). Bei Sauen konnte gezeigt werden, dass der luteolytische Effekt der P_4-Rezeptorblockade an das Vorhandensein des Uterus und/oder der Früchte gebunden ist. Es scheint sich somit bei der Sau um einen indirekten Effekt zu handeln (LI et al. 1991). Analog dazu kommt es bei hysterektomierten Hündinnen auch nach langfristiger Mifepristone-Applikation (jeden zweiten Tag im gesamten Zyklus) nicht zur Gelbkörperregression (GERRES 1991).

Da die Gelbkörperaktivität tragender Hündinnen offensichtlich stärker ist als die nichttragender Tiere (SMITH u. McDONALD 1974; CONCANNON et al. 1977), wird vermutet, dass auch bei der Hündin eine trächtigkeitsspezifische luteotrope Wirkung vom graviden Uterus bzw. vom intakten feto-plazentaren Gewebe ausgeht, die durch den Abbruch der Gravidität wegfällt. Durch diesen Wegfall der luteotropen Unterstützung des graviden Uterus kommt es nach CONCANNON et al. (1990) zum Sistieren der lutealen Funktion. Auch FIENI et al. (2001 a) stellten bei der Hündin keine unmittelbare luteolytische Wirkung von Aglepristone fest. Im Gegensatz dazu wurde ein luteolytischer Effekt von Mifepristone bei der Frau sowie bei der Ratte zweifelsfrei nachgewiesen (BERTANGA et al. 1984; DiMATTINA et al. 1987; YAMABE et al. 1989).

Bei der Abortinduktion durch kompetitive P_4-Rezeptorblockade in der Mitte der Trächtigkeit geht die Expulsion der Feten mit dem Anstieg von PGF-Metaboliten (PGFM) im peripheren Blut einher (LINDE-FORSBERG et al. 1992; FIENI et al. 2001 b). Ein Zusammenhang zwischen Gelbkörperregression und uteriner Freisetzung von $PGF_{2\alpha}$, der den physiologischen Vorgängen der präpartalen Luteolyse ähnelt (CONCANNON et al. 1988), wird vermutet (CONCANNON et al. 1990). In vitro induziert Mifepristone die endometriale Prostaglandin-Sekretion (KELLY et al. 1985). Über das Vorliegen entsprechender Mechanismen nach Aglepristone-Gabe kann jedoch anhand der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage getroffen werden.

BEINDORFF et al. (2001) beschrieben beim Weißbüschelaffen in allen Stadien der Gelbkörperphase eine dosisabhängige lokale luteotrope Wirkung des **RLX**. Der nach vollständigem Trächtigkeitsabbruch stattfindende Abfall der peripheren RLX-Konzentrationen fand in der vorliegenden Arbeit bei der Gruppe **A** in Koinzidenz mit dem Absinken der P_4-Werte statt. Da in dieser Trächtigkeitsphase jedoch nur einmal pro Woche Blut entnommen wurde, kann retrospektiv nicht exakt nachvollzogen werden, in welcher Reihenfolge bzw. ob beide Hormonkonzentrationen synchron absanken. So ist nicht auszuschließen, dass der Abfall der RLX-Konzentrationen durch Wegfall einer möglicherweise auch bei der Hündin bestehenden luteotropen Unterstützung die verminderte P_4-Synthese bedingt. CONCANNON et al. (2001) vermuten, dass das RLX die Prolaktinausschüttung unterstützt und dass das RLX somit indirekt (sekundär) luteotrop wirkt. Ferner könnte die P_4-Rezeptorblockade die Reduktion der positiven Rückkopplung des P_4 auf die luteale Funktion (ROTHCHILD 1981) und auf diese Weise eine Verminderung der lutealen P_4-Synthese bewirken.
Um diesen Fragen weiter nachzugehen, wäre die Bestimmung des P_4-Profils nichttragender, intakter Hündinnen unter und nach P_4-Rezeptorblockade sinnvoll. Auf diese Weise könnte eine luteotrope Wirkung von RLX und anderer vom Konzeptus oder vom graviden Uterus ausgehender luteotroper Faktoren ausgeschlossen werden.

Die Verabreichung eines kompetitiven P_4-Rezeptorblockers in der Mitte der Gravidität (Mifepristone an Tag 32 nach dem LH-Peak, Aglepristone ab Tag 30 bzw. 32 p.ov.) führt nach den Angaben von CONCANNON et al. (1990), GALAC et al. (2000) und FIENI et al. (2001 b) frühestens zwei Tage nach Medikationsbeginn zum **Fruchttod**. Entsprechendes wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Hündin A III (in beiden Trächtigkeiten) beobachtet, während die ersten Fruchttode in beiden Graviditäten der Hündinnen A I und A II jeweils vier Tage nach erster Aglepristone-Applikation eintraten. Der **vollständige Abbruch der Trächtigkeit** (Tod aller Früchte) ist nach Aussage der oben genannten Autoren in der Regel innerhalb von 3,5 bis 7 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht. Dieses konnte nur in der zweiten Gravidität der Hündin A I beobachtet werden. In der Studie von CONCANNON et al. (1990) überlebte eine einzelne Frucht bei einer von fünf Hündinnen bis zum 15. Tag nach Behandlungsbeginn am Tag 32 nach dem LH-Peak. In der vorliegenden Arbeit war der Tod

bis zum siebten Tag nach erster Aglepristone-Gabe in beiden Trächtigkeiten lediglich bei 26 der insgesamt 43 Früchte (60,5 %) eingetreten. Die erste Gravidität der Hündinnen A I und A II war innerhalb von 15 Tagen, der Hündin A III innerhalb von 17 Tagen beendet. Der Tod der letzten Früchte trat erst nach wiederholter Aglepristone-Applikation (an Tag 36 und 37 p.ov.) ein. Die der Literatur zu entnehmenden Angaben über den Zeitraum zwischen Aglepristone-Gabe und dem vollständigen Trächtigkeitsabbruch von 3,5 bis 7 Tagen konnten somit nicht als allgemeingültige Richtwerte bestätigt werden. Der Zeitraum war bei drei der vier bis zum Absterben der letzten Frucht untersuchten Graviditäten mehr als doppelt so lang. Weiterhin kann im Nachhinein nicht geklärt werden, ob es auch ohne die Nachmedikation zur Beendigung der ersten Trächtigkeiten gekommen wäre.
CONCANNON et al. (1990) vermuten eine Abhängigkeit zwischen dem Potential von Mifepristone, den Fruchttod zu induzieren, und der **peripheren P_4-Konzentration der behandelten Hündin**. Sie folgern daraus, dass eine Dosiserhöhung bei Vorliegen hoher P_4-Konzentrationen (z.B. in der frühen Lutealphase) effektiver sein könnte. Die Hündin A I, in deren zweiter Trächtigkeit alle sechs Früchte vier bzw. fünf Tage nach initialer Aglepristone-Applikation verstarben, wies im gesamten Untersuchungszeitraum beider Trächtigkeiten deutlich niedrigere periphere P_4-Konzentrationen als die anderen Tiere der Gruppe **A** auf. Dennoch traten die Fruchttode in der ersten Trächtigkeit nacheinander, zwischen Tag 4 und 15 nach Medikationsbeginn, ein. Aufgrund dieser Beobachtungen kann offensichtlich nicht verallgemeinert werden, dass niedrige periphere P_4-Konzentrationen an einen schnellen und effizienten Trächtigkeitsabbruch durch P_4-Rezeptorblockade gekoppelt sind. Vielmehr scheinen nach wie vor unbekannte Faktoren einen wesentlichen Einfluss auf Eintritt und Verlauf des Fruchttodes bei medikamentösem P_4-Entzug zu haben.

Aufgrund des asynchron verlaufenden und bei einzelnen Früchten ausbleibenden Fruchttodes nach P_4-Rezeptorblockade (CONCANNON et al. 1990; HUBLER u. ARNOLD 2000) ist es klinisch bedeutsam, den **Effekt der Medikation zu überprüfen**. Bei Aglepristone-Gabe vor Implantation sowie in der in der frühen Gravidität (Tag 0 bis 25) sollte die sonographische Untersuchung des Uterus nach FIENI et al. (2001 a) 20 Tage nach der Medikation und bei Behandlung in der zweiten Graviditätshälfte acht Tage nach der Medikation durchgeführt werden. Aufgrund der Erfahrungen aus der vorliegenden Studie wird die Kontrolle nach

Medikation in der frühen Gravidität spätestens zehn Tage nach erster Aglepristone-Gabe empfohlen, um bei Feststellung eines inkompletten Trächtigkeitsabbruchs eine erneute Aglepristone-Medikation vorzunehmen und die Trächtigkeit in einem möglichst frühen Stadium zu beenden.

4.2.3 Endokrinologische Befunde und Eintritt des Fruchttodes bei Cloprostenol/Cabergolin-Medikation

Die peripheren **E_2**-Konzentrationen wurden durch die Cloprostenol/Cabergolin-Gabe nicht beeinflusst. Die E_2-Spiegel entsprachen zu allen Zeitpunkten denen der physiologischen kaninen Lutealphase (EDQUIST et al. 1975; AUSTAD et al. 1976; OETTEL 1979), wie sie auch bei den Kontrolltieren beobachtet wurden.

Das Absinken des peripheren **P_4**-Spiegels auf < 1 ng/ml innerhalb von drei Tagen nach Behandlungsbeginn, wie es bei Anwendung desselben Medikationsschemas von ONCLIN und VERSTEGEN (1996, 1999) beobachtet wurde, war in der vorliegenden Studie nicht reproduzierbar. Es kam jedoch bereits einen Tag nach Medikationsbeginn zur deutlichen und in den folgenden Tagen zur fortschreitenden Absenkung des peripheren P_4-Spiegels, ohne nach der ersten Medikationsphase basale Konzentrationen zu erreichen.

Wie in den Studien von ONCLIN et al. (1993), ROMAGNOLI et al. (1993) und FIENI et al. (1997) wurde die Medikation wiederholt, wenn die Gravidität nach der ersten Medikationsphase nicht beendet war. Basale P_4-Konzentrationen (< 2 ng/ml) wurden in dieser Studie bei beiden Hündinnen (C I und C III) nur in der zweiten Gravidität durch Nachmedikation erzielt. Bei der Hündin C I wurde dies zwei Tage nach erneuter Medikation am Tag 33 p.ov. (am Tag der OVH) beobachtet. Bei der Hündin C III lagen basale periphere P_4-Konzentrationen ebenfalls am Tag der OVH, drei Tage nach Beginn der erneuten Medikation (Tag 34 p.ov.), vor. Dieser Effekt der erneuten Medikation war in der ersten Gravidität bei beiden Tieren (C I und C II) nicht zu erkennen, und Werte < 2 ng/ml konnten nicht festgestellt werden. Obwohl die Nachmedikation in der zweiten Gravidität früher stattfand als in der ersten (Tag 36 p.ov. vs. Tag 31 p.ov.), schien sich die mit dem Fortschritt der Lutealphase einhergehende Erhöhung der Sensibilität der kaninen Gelbkörper gegenüber luteolytischen Agenzien (CONCANNON u. HANSEL 1977; OETTLE 1982; CONLEY u. EVANS 1984; CONCANNON et al. 1987; POST et al. 1988; ONCLIN et al. 1993; ASLAN et al. 1999)

nicht weiter ausgewirkt zu haben. Eher scheint ein Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Zeitspanne zwischen der ersten und zweiten Medikationsphase beider Graviditäten und der Induktion der vollständigen Luteolyse zu bestehen (erste Gravidität: erneute Medikation sechs Tag nach Ende der ersten Medikationsphase, zweite Gravidität: erneute Medikation direkt im Anschluss an die erste Medikationsphase). PARADIS et al. (1983) postulieren eine Abhängigkeit zwischen Effektivität des $PGF_{2\alpha}$ und Behandlungsdauer. Es ist vorstellbar, dass die Kontinuität der die P_4-Produktion supprimierenden Therapie für die Absenkung des peripheren P_4-Spiegels auf basale Werte die zentrale Rolle spielt. Nach Absetzen luteolytischer Pharmaka kann es beim Hund zur partiellen Erholung der Gelbkörper mit Wiederanstieg der peripheren P_4-Konzentrationen kommen (ROMAGNOLI et al. 1993; ONCLIN et al. 1995). ONCLIN et al. (1995) gehen davon aus, dass die Kombination von $PGF_{2\alpha}$ und Antiprolaktinen die luteale Aktivität während der Medikationsphase supprimiert, ohne dass es zur vollständigen Luteolyse kommt, wobei vitale Kapazitäten der Corpora lutea erhalten bleiben. Eine Wiedererlangung der funktionellen Aktivität war nach Absetzen der Medikation (in der ersten Gravidität) der Tiere der Gruppe **C** nicht zu erkennen.

Die peripheren **RLX**-Konzentrationen der Gruppe **C** wiesen in der ersten Trächtigkeit weder in der Medikationsphase noch zum Zeitpunkt des Fruchttodes Unterschiede zu den Werten der Kontrollgruppe auf. Die RLX-Konzentrationen sanken, wie auch bei der Gruppe **A** nach dem Tod der letzten Frucht, im letzten Graviditätsdrittel ab. Weiterhin blieb der Anstieg der peripheren RLX-Konzentrationen in der zweiten Gravidität, bei der sich die erneute Medikation direkt an die initiale anschloss, weitgehend aus. Aufgrund des zeitgleichen und ähnlichen Verlaufs der Prolaktin- und RLX-Konzentrationen in der kaninen Trächtigkeit (CONCANNON et al. 1975; DeCOSTER et al. 1983; STEINETZ et al. 1987) wird von STEINETZ et al. (1989) eine die RLX-Synthese oder -freisetzung unterstützende, speziesspezifische Wirkung des Prolaktins in Erwägung gezogen. Die Tatsache, dass der Anstieg in der zweiten Gravidität jedoch nicht festgestellt werden konnte, könnte ein Hinweis auf die von STEINETZ et al. (1989) aufgestellte Hypothese sein. Möglicherweise besteht dabei ein Zusammenhang zwischen der kontinuierlichen Therapie mit ($PGF_{2\alpha}$ und) Prolaktinhemmern und dem Ausbleiben des RLX-Anstiegs in der zweiten Trächtigkeit.

Dieses darf jedoch wegen der geringen Anzahl untersuchter Hündinnen nicht weiter interpretiert werden und ist durch Untersuchung an einer größeren Tiergruppe nachzuprüfen.
Bei den Hündinnen der Gruppe **C** sanken die peripheren RLX-Konzentrationen, wie auch bei den Tieren der Gruppe **A**, nach vollständigem Trächtigkeitsabbruch ab. Auch EINSPANIER et al. (2002) beobachteten bei tragenden, ab Tag 21/22 p.ov. mit $PGF_{2\alpha}$ behandelten Hündinnen unter Einfluss der Medikation RLX-Konzentrationen, die denen unbeeinflusst tragender Hündinnen weitgehend entsprachen. Bei einer Hündin, der $PGF_{2\alpha}$ zum Zeitpunkt der Implantation (an den Tagen 15/16 p.ov.) verabreicht wurde, sanken die P_4-Konzentrationen unter Einfluss der Medikation kurzfristig auf < 2 ng/ml ab. Bei diesem Tier war der physiologische Anstieg der RLX-Konzentrationen nicht zu beobachten.

Der **Zeitpunkt des Absterbens der Früchte** nach Absenkung der peripheren P_4-Spiegel auf basale Werte ist im Schrifttum unterschiedlich beschrieben. Nach SHILLE et al. (1984) und WICHTEL et al. (1990) treten beide Ereignisse zeitgleich ein. Im Gegensatz dazu beobachteten CONCANNON und HANSEL (1977), FELDMAN et al. (1993), FIENI et al. (1997) und HORI et al. (2002) den Eintritt des embryonalen/fetalen Fruchttodes erst, nachdem die P_4-Konzentrationen länger als 24 Stunden < 2,5 ng/ml bzw. < 2,0 ng/ml betrugen. Andere Autoren beobachteten ein längeres Zeitintervall (6-17 Tage) zwischen dem Erreichen basaler P_4-Konzentrationen und dem Eintritt des Fruchttodes (ROMAGNOLI et al. 1993; NÖTHLING et al. 2003).
Da die Supprimierung der endogenen P_4-Produktion nach der ersten Medikationsphase nicht zur kompletten Luteolyse führte, konnten beide Graviditäten zunächst innerhalb des Medikationszeitraumes nicht beendet werden. Bis zum Tag 31 p.ov. starben bei den Hündinnen der Gruppe **C** in beiden Graviditäten nur 7 der insgesamt 24 Früchte ab. In der zweiten Trächtigkeit waren trotz Vorliegens basaler P_4-Konzentrationen am Tag der OVH noch drei (C I) bzw. zwei (C III) Früchte intakt.
Nach CONCANNON und HANSEL (1977), PARADIS et al. (1983), SHILLE et al. (1984); POST et al. (1988) FELDMAN et al. (1993), HORI et al. (2002) sowie GOBELLO et al. (2002) tritt der Fruchttod bei Suppression der endogenen P_4-Produktion 1,5 bis 13 Tage nach Medikationsbeginn ein. Entsprechend waren tote Früchte erstmals drei (C I, 1. Tr.) bis acht (C I, 2. Tr.) Tage nach Beginn der Medikation zu erkennen.

In Übereinstimmung mit den in der Literatur bezüglich des vollständigen Trächtigkeitsabbruchs nach Administration luteolytischer Agenzien beschriebenen Zeitpunkten (ONCLIN et al. 1995; ONCLIN u. VERSTEGEN 1999; GOBELLO et al. 2002; HORI et al. 2002; NÖTHLING et al. 2003) waren die ersten Graviditäten der Hündinnen C I und C II innerhalb von 13 Tagen nach Beginn der $PGF_{2\alpha}$/Cabergolin-Medikation beendet. Dabei wurde ab Tag 36 p.ov. eine Nachmedikation durchgeführt. Obwohl die P_4-Spiegel nicht auf Werte < 2 ng/ml absanken, verstarb die letzte Frucht jeweils innerhalb eines Tages nach erneutem Medikationsbeginn. Dabei beruhte der schnelle Eintritt des Fruchttodes der letzten Früchte wahrscheinlich auf einer bereits durch die erste Medikation erfolgte Schädigung der Früchte, was auch PARADIS et al. (1983) vermuteten. Nach ONCLIN et al. (1995) wird die Trächtigkeit umso schneller beendet, je später in der Gravidität die luteolytische Medikation erfolgt. Diese These kann anhand der eigenen Beobachtungen unterstützt werden. Hier dürfte weiterhin die gesteigerte Reaktivität des Myometriums auf Prostaglandine zum Tragen gekommen sein.

Da es bei einem **unvollständigen Trächtigkeitsabbruch** nach Ende der Medikationsphase zur Wiedererlangung der lutealen Aktivität und zur Geburt normaler Würfe kommen kann (WICHTEL et al. 1990; ONCLIN u. VERSTEGEN 1999) und der Zeitpunkt des Absterbens der letzten Früchte weiterhin relativ inkonstant ist (GOBELLO et al. 2002), sollte die Medikation nicht nach einem starren Schema, sondern bis zum vollständigen Trächtigkeitsabbruch durchgeführt werden (GOBELLO et al. 2002).

ONCLIN et al. (1993) sowie ONCLIN und VERSTEGEN (1996) postulieren, dass die erfolgreiche Beendigung der Gravidität mittels induzierter Luteolyse im Anschluss an die Medikation anhand der peripheren P_4-Konzentrationen überprüft werden kann. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen inkonstanten Ergebnisse sowie der im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse (basale P_4-Konzentrationen am Tag der OVH und noch jeweils zwei intakte Früchte vorhanden) sollte die Überprüfung des Behandlungserfolgs nicht ausschließlich am abgesunkenen P_4-Spiegel festgemacht werden. Es ist notwendig, den **Erfolg der Medikation sonographisch zu bestätigen**, da unvollständige Trächtigkeitsabbrüche regelmäßig zu beobachten sind (ONCLIN u. VERSTEGEN 1999) und die Graviditäten durch erneute oder verlängerte Therapien beendet werden können (ONCLIN et al. 1993; ROMAGNOLI et al. 1993; GOBELLO et al. 2002).

4.2.4 Periphere Relaxinkonzentrationen und Gravidität

Die peripheren RLX-Konzentrationen sanken in den ersten Graviditäten der Tieren der Gruppen **A** und **C** erst nach dem vollständigen Trächtigkeitsabbruch, d.h. nach Absterben der letzten Frucht, ab. Die peripheren RLX-Spiegel scheinen somit nicht ausschließlich an die Funktion der Plazenta gekoppelt zu sein. So war in der zweiten Gravidität, die bei den meisten Tieren vor Eintritt des Fruchttodes aller Früchte durch die OVH beendet wurde, kein Absinken der RLX-Konzentrationen zu erkennen. Auch bei dem Tier A I, bei dem der Tod der letzten Früchte drei Tage vor der OVH festgestellt wurde, blieb die RLX-Konzentration auf erhöhtem Niveau. Es kann somit lediglich der Aussage von EINSPANIER et al. (2002) zugestimmt werden, dass der Anstieg der RLX-Konzentration bei Hündinnen Ausdruck einer ungestörten Plazentation ist. Die Autoren spekulieren zwar, dass die periphere RLX-Konzentration Rückschlüsse auf sonographisch nicht erkennbare Störungen der Plazentation zulassen könnte, doch konnten sie zeigen, dass auch die Verlaufskontrolle der RLX-Konzentrationen keinen Rückschluss auf das Schicksal der Früchte zulässt. So wiesen Hündinnen, bei denen die Mehrzahl der Früchte nach $PGF_{2\alpha}$-Administration in der frühen Gravidität verstorben war, physiologische RLX-Verlaufsmuster auf.

Die bei physiologischen peripheren RLX-Spiegeln gewonnenen Gewebeproben aus dem Bereich der Resorptionsstellen zeigten lichtmikroskopisch eine starke Desintegration der Plazenta. Bei der Hündin A I lagen nur noch innerhalb einer Plazentationsstelle sehr kleine Fragmente des Plazentarlabyrinths in ihrer physiologischen Lokalisation. Diese Fragmente wiesen einen hochgradigen Strukturverlust auf, und alle Trophoblastzellen waren stark degeneriert. Die Synzytiotrophoblastzellen schienen ihre funktionelle Integrität verloren zu haben. Die anderen Resorptionsstellen waren noch stärker geschädigt. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Synzytiotrophoblastzellen bei der Hündin A I zum Zeitpunkt der OVH kein RLX mehr synthetisierten. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheinen die peripheren RLX-Konzentrationen keine Rückschlüsse auf die morphologische Integrität der Plazenta zu erlauben, da das Absinken der peripheren RLX-Konzentrationen jeweils erst nach vollständigem Abbruch der Trächtigkeit zu beobachten war. Über den Grund für das späte Absinken der peripheren RLX-Spiegel kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage gemacht werden.

4.3 Sonographische Befunde im B-Mode

Verschiedene Autoren beschrieben den Zeitraum zwischen Tag 17 und 20 nach dem LH-Peak (das entspricht etwa Tag 15-18 p.ov.) als frühestmöglichen Termin des **sonographischen Trächtigkeitsnachweises**. Dabei kam bei den Untersuchungen von GÜNZEL-APEL und HEINZE (2001), YEAGER und CONCANNON (1990), YEAGER et al. (1992) sowie ENGLAND und YEAGER (1993) jeweils ein 7,5-MHz-Schallkopf zum Einsatz. Die Gravidität konnte bei allen Tieren der vorliegenden Studie mit einem 7,5-MHz-Linearschallkopf an Tag 18 p.ov. im Real-Time-Verfahren nachgewiesen werden.

Wie in der Studie von YEAGER und CONCANNON (1990) wurde die **embryonale/fetale Herzaktion** als Hauptindikator der Vitalität der Früchte angesehen.

Der embryonale Herzschlag konnte, wie beschrieben, unter Verwendung eines 7,5-MHz-Schallkopfes frühestens am Tag 21 p.ov. bzw. Tag 23 nach dem LH-Peak nachgewiesen (YEAGER u. CONCANNON 1990; YEAGER et al. 1992; ENGLAND u. YEAGER 1993; VERSTEGEN et al. 1993) und bei allen Embryonen spätestens am Tag 27 p.ov. bzw. Tag 29 nach dem LH-Peak (VERSTEGEN et al. 1993) bestimmt werden. Die Bestimmung der embryonalen Herzrate war in der frühen Gravidität (Tage 21-23 p.ov.) gewöhnlich nur mit Hilfe der Zoom-Funktion möglich.

In der Literatur werden embryonale/fetale kanine Herzfrequenzen von 120 bis 240 Schlägen pro Minute, mit durchschnittlichen Werten von 150 bis 190 Schlägen pro Minute, beschrieben (HELPER 1970; RACHAIL 1980; JOHNSTON et al. 1983; BARR 1988; POFFENBARGER et al. 1990). VERSTEGEN et al. (1993) dokumentierten die Veränderungen der embryonalen/fetalen Herzfrequenz im Trächtigkeitsverlauf. Die durchschnittliche Herzrate betrug in der frühen Gravidität (Tag 23 bis 29 nach dem LH-Peak) 214 Schläge pro Minute, während die in dieser Arbeit zwischen Tag 21 und 24 p.ov. täglich gemessenen Herzfrequenzen bei durchschnittlich 192 Schlägen pro Minute lagen. Dieser geringfügige Unterschied ist wahrscheinlich auf die frühere Messphase zurückzuführen. Die von VERSTEGEN et al. (1993) beschriebene deutliche Zunahme der embryonalen/fetalen Herzrate konnte auch in der eigenen Studie nachgewiesen werden. In der mittleren Graviditätsphase wurden annähernd übereinstimmend embryonale/fetale Herzraten von durchschnittlich 238 Schlägen pro Minute (VERSTEGEN et al. 1993) bzw. 234 Schlägen pro Minute (Tage 29-31 p.ov.) detektiert. Weiterhin beobachteten VERSTEGEN et al. (1993) ab

fünf Tage **vor der Geburt eine Reduktion der fetalen Herzfrequenz** auf durchschnittlich 218 ± 7 Schläge pro Minute. Diese entspricht weitgehend der in der ersten Trächtigkeit der Kontrolltiere am Tag 61 p.ov. bestimmten durchschnittlichen fetalen Herzrate von 212 ± 15 Schlägen pro Minute. Diese präpartale Reduktion der fetalen Herzfrequenz (BARR 1988; VERSTEGEN et al. 1993) wird als Anzeichen für fetalen peripartalen Stress bzw. für hormonelle Veränderungen gedeutet (BARR 1988; VERSTEGEN et al. 1993).

Bei Hündinnen kommt es sowohl bei spontan eintretendem (ENGLAND 1998) als auch bei medikamentös induziertem Fruchttod (ONCLIN et al. 1993) **prämortal zur Reduktion der embryonalen/fetalen Herzaktion**. VALENTIN et al. (1995) stellten auch bei Frauen im Rahmen der Abortinduktion vier Stunden nach vaginaler Applikation eines PGE_1-Analogons bei 14 % der noch lebenden Embryonen signifikant niedrigere Herzraten als vor der Behandlung fest. Analog dazu wurde in der vorliegenden Arbeit in drei Fällen, max. zwei Stunden vor Eintritt des Fruchttodes, eine deutlich herabgesetzte embryonale/fetale Herzfrequenz detektiert. Die Medikationen bewirkten zwar keine Reduktion der durchschnittlichen embryonalen/fetalen Herzrate, doch war eine Vergrößerung der Standardabweichung zu erkennen.

Es wird vermutet, dass embryonale/fetale Herzraten von weniger als dem Doppelten der maternalen Herzfrequenz als Anzeichen eines embryonalen/fetalen Fruchtleidens gewertet werden können (POFFENBARGER u. FEENEY 1986; ENGLAND 1998). Nach ENGLAND (1998) kommt in der Bradykardie die Reaktion des Feten auf eine Hypoxie zum Ausdruck.

Die bei der vorliegenden Arbeit erhobenen histologischen Befunde deuten darauf hin, dass der auf die Frucht einwirkende Stress primär auf myometrialen Kontraktionen beruht. Hinweise auf eine Ischämie konnten nicht festgestellt werden.

Da das dramatische Absinken der Herzrate erst wenige Stunden vor Eintritt des Fruchttodes zu beobachten ist, kann anhand der Herzfrequenz keine längerfristige prognostische Aussage über die Integrität der Frucht gemacht werden.

Wie von ONCLIN et al. (1993), ONCLIN und VERSTEGEN (1996) und ENGLAND (1998) beschrieben, konnten auch im Rahmen dieser Arbeit bis einschließlich zum Tag vor Eintritt des Fruchttodes sonographisch weder bei spontanen noch bei medikamentös induzierten Resorptionen **morphologische Veränderungen** der Früchte oder der Plazenten festgestellt werden.

Als Merkmale des Fruchttodes wurden entsprechend den Aussagen von GÜNZEL-APEL und HEINZE (2001) das Fehlen von Fruchtbewegungen, eine unphysiologische Körperhaltung, das Kollabieren des Rippenbogens, das Verschwimmen und die Auflösung der Organstrukturen und/oder das „Aufquellen“ der Plazenta beobachtet. Abgestorbene Früchte waren aufgrund ihrer Desintegration und/oder ihres Kollabierens oft nur schwer detektierbar. Auch die von ENGLAND (1998) beschriebene, mit der Ruptur der Fruchthüllen verbundene Verteilung der Flüssigkeit im Uteruslumen sowie deren Verschwinden innerhalb von zwei bis drei Tagen konnten in dieser Studie beobachtet werden. Hinweise auf den Verbleib oder die Resorption der Früchte waren sonographisch nicht auszumachen (CONCANNON et al. 1990). Die den Resorptionen benachbarten Fruchtkammern wurden gemäß den Ergebnissen von ENGLAND (1998) sowie ONCLIN und VERSTEGEN (1999) von den Prozessen des Fruchttodes nicht beeinträchtigt.

Im Gegensatz zu der Beschreibung von ONCLIN et al. (1993) konnte die im Zuge der fetalen Zersetzung stattfindende Ablösung der Plazenta in der hier beschriebenen Studie sonographisch nicht festgestellt werden.

Die in den Medikationsgruppen **A** und **C** induzierten Resorptionsstellen glichen sonographisch den bei der Kontrollhündin K II aufgetretenen spontanen Resorptionen.

4.4 Spontane Resorptionen

Spontane Resorptionen einzelner Früchte kommen bei 5 % bis 15 % der kaninen Graviditäten vor (ENGLAND 1992, 1993; MÜLLER u. ARBEITER 1993). Da bei der Kontrollhündin K II in beiden Graviditäten mehrere Früchte starben und auch in der ersten Trächtigkeit der Hündin A III sowie in der zweiten Gravidität der Hündinnen A II und C I jeweils vor Medikationsbeginn spontane Resorptionen zu beobachten waren, kam es in der vorliegenden Studie bei 36 % der Trächtigkeiten zu spontanen Resorptionen. Die Inzidenz spontan auftretender Fruchttode war damit sehr hoch. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die sonographische Untersuchung des Uterus bzw. der Fruchtkammern von Tag 20 bis Tag 41 p.ov. täglich stattfand und somit präzisere Befunde erhoben werden konnten als dies in den anderen Studien der Fall war.

Die Ursache für die fünf Resorptionen von insgesamt 19 Früchten der Hündin K II bleibt unklar. Die Tatsache, dass dieses Tier in der ersten Trächtigkeit nach klinisch inapparenter

Resorption zweier Früchte zum physiologischen Geburtstermin sechs gesunde Welpen geworfen hat, schließt eine generelle Subfertilität aus.

Es wird vermutet, dass embryonale Resorptionen vermehrt bei großen Würfen auftreten (ALLEN 1982; ENGLAND 1998). Als Ursachen dafür werden die Überfüllung des Uterus und eine ungleichmäßige Verteilung der Fruchtkammern im Uterus diskutiert. Für die optimale Entwicklung der plazentaren Bindung scheint eine gleichmäßige Verteilung der Früchte notwendig zu sein. Das von ENGLAND (1998) als „overcrowded“ bezeichnete Phänomen könnte bei der Hündin K II sowie bei den Tieren A II (zweite Trächtigkeit insgesamt neun Früchte) und A III (erste Trächtigkeit insgesamt acht Früchte) eine Rolle gespielt haben. Zudem erschienen die Fruchtampullen der Hündin K II in der zweiten Gravidität im exenterierten Uterus dicht gedrängt. Acht bis elf Welpen stellen für Hündinnen der Körpergröße eines Beagles einen relativ großen Wurf dar (KAISER u. HUBER 1969). Eine ungleichmäßige intrauterine Verteilung kann für die ersten Graviditäten der Tiere nicht ausgeschlossen werden, da dies sonographisch nicht mit ausreichender Genauigkeit feststellbar ist.

Des Weiteren wurde bei der Kontrollhündin K II in beiden Graviditäten, im Vergleich zur Hündin K I, ein niedrigerer P_4-Spiegel festgestellt. Die Werte entsprachen jedoch zu jedem Zeitpunkt den in der Literatur beschriebenen physiologischen Referenzwerten (CONCANNON et al. 1975, 1989; FELDMAN u. NELSON 1996).

HÄFNER et al. (2001) beschrieben bei der Stute die unterschiedliche Rezeptorausstattung (vor allem E_2-Rezeptoren) bei ungleichmäßig differenziertem Endometrium. Es wird vermutet, dass die Ursache der irregulären Differenzierung der endometrialen Drüsen im lokalen Defekt der Hormonrezeptorausstattung und der daraus resultierenden Beeinflussung der lokalen Hormonwirkung besteht (SCHOON et al. 1997; HÄFNER et al. 2001). Derartige Differenzierungsstörungen betreffen entweder nahezu gleichmäßig alle Drüsen oder nur bestimmte, nestartige glanduläre Formationen (SCHOON et al. 1997). Auch bei der Frau sind glanduläre Fehldifferenzierungen als mögliche Infertilitätsursache beschrieben (DALLENBACH-HELLWEG u. POULSEN 1985). Es ist denkbar, dass derartige Fehldifferenzierungen auch bei Hündinnen auftreten. Möglicherweise lag bei der Hündin K II eine inhomogene Rezeptorverteilung vor, die zwar die Nidation und Implantation erlaubte, bei der die Gravidität jedoch aufgrund des unphysiologischen Milieus in einigen Lokalisationen nicht

aufrechterhalten werden konnte. Es erscheint daher sinnvoll, in einer weiterführenden immunhistochemischen Studie die Rezeptorausstattung im Bereich der intakten Fruchtkammern und der Resorptionsstellen der Hündin K II zu untersuchen.

4.5 Dopplersonographische Befunde

4.5.1 Dopplersonographische Befunde bei physiologischer Gravidität

Graviditätsbedingten Veränderungen der uterinen Durchblutung liegen verschiedene Faktoren zugrunde. Dazu gehören Effekte von E_2 und P_4, graviditätsbedingte Veränderungen des maternalen Gesamtblutvolumens, der lokale intravaskuläre Druck und durch lokale Entwicklungsprozesse im Bereich der Plazenta erzeugte Veränderungen des peripheren Widerstandes (SCHULMANN et al. 1986). Insgesamt sind die Blutflussmuster von der Stärke der ventrikulären Kontraktionen und von dem arteriellen und kapillären Widerstand abhängig (TAYLOR u. HOLLAND 1990). Uterine arterielle Blutflussmuster unterliegen demnach dem Einfluss maternaler systemischer und lokaler plazentarer Faktoren.

Im Vergleich zu den von POULSEN NAUTRUP (1998) beschriebenen Referenzwerten der im Myometrium liegenden Arterien des Gefäßgeflechts in der physiologischen kaninen Trächtigkeit wurden im Rahmen der vorliegenden Studie insgesamt niedrigere absolute Blutflussgeschwindigkeiten und Doppler-Indizes verzeichnet. Auch war die Erstellung von Blutflussmustern erst kurze Zeit später möglich (Tag 21 p.ov. vs. Tag 19 p.ov.). Dieses deutet darauf hin, dass bei der hier vorliegenden Studie Arterien eines distalen Abzweiges dargestellt wurden. Die im Verlauf der gesamten ersten Gravidität der Kontrollhündinnen erstellten arteriellen Blutflussmuster entsprachen in ihrer Entwicklung weitgehend den von POULSEN NAUTRUP (1998) beschriebenen Befunden. So waren die Flussmuster in den früheren Phasen der Gravidität dreiphasisch und wurden mit fortschreitender Trächtigkeit mehr monophasisch. Ähnliche Entwicklungen (Ansteigen der absoluten Blutflussgeschwindigkeiten, Abnahme des Pulsatilitätsindex) wurden von VALENTIN et al. (1996) für die Blutflussmuster der Aa. uterinae schwangerer Frau dargestellt. Im Gegensatz zu dem von BOLLWEIN et al. (2004) bei tragenden Stuten beobachteten Abfall des Widerstandsindex um mehr als die Hälfte, war bei der Hündin, wie schon von POULSEN NAUTRUP (1998) beschrieben, ein geringgradiges Absinken dieses Index zu verzeichnen.

4.5.2 Dopplersonographische Befunde bei Aglepristone-Medikation

Dopplersonographische Befunde der Blutflussmuster der uterinen Arterien wurden unter kompetitiver P_4-Rezeptorblockade bisher nur beim Primaten erhoben.

Im Gegensatz zu dem von YANG et al. (1998) nach Mifepristone-Administration bei der Frau in der frühen Schwangerschaft beobachteten signifikanten Anstieg des Widerstandsindex sowie des S/D-Quotienten wurde in der hier vorliegenden Arbeit an den Tagen 29/31 p.ov., entsprechend fünf und sieben Tage nach erster Aglepristone-Injektion, ein signifikant niedrigerer S/D-Quotient ermittelt. Weiterhin war die amplitudengewichtete maximale Blutflussgeschwindigkeit (TAMAX) an den Tagen 25/27 p.ov., d.h. einen und drei Tage nach Aglepristone-Gabe, signifikant reduziert.

OMAR et al. (1995) wiesen in vitro an humanen Plazentararterien die dosisabhängige relaxierende Wirkung des P_4 und deren Aufhebung durch Mifepristone nach. Die in der vorliegenden Arbeit im Bereich intakter Früchte dargestellten, medikamentös bedingten Blutflussveränderungen resultieren wahrscheinlich sowohl aus myometrialen Kontraktionen als auch aus der direkten Beeinflussung der Gefäße. Die zwischen den Muskelschichten des Myometriums liegenden Arterien der Gefäßschicht wurden durch myometriale Kontraktionen komprimiert. Dadurch wurde der Blutfluss gedrosselt und es kam zur Erniedrigung der Blutflussgeschwindigkeiten sowie zur Verminderung des Widerstandsindex, des Pulsatilitätsindex sowie des A/B- und des S/D-Quotienten. Aufgrund der unterschiedlichen Plazentarformen von Mensch (Placenta hämomonochorialis) und Hund (Placenta endotheliochorialis) (RÜSSE 1991; MICHEL 1995; SCHNORR 1996) ist fraglich, inwieweit Veränderungen des uterinen Blutflusses der Frau auf die Verhältnisse bei der Hündin übertragen werden können. Weiterhin erfolgten Messungen des arteriellen Blutflusses bei der Frau unmittelbar nach der Medikation. Hier kommt es nach meist lokaler Verabreichung der Abortiva sehr viel schneller (nach 6 bis 44 Stunden) zum Absterben der Frucht (HONORE 1976; FOX et al. 1978) als bei der Hündin (2-17 Tage). Es ist davon auszugehen, dass auch die Veränderungen des uterinen Blutflusses bei der Frau wesentlich schneller und deutlicher eintreten. Weiterhin wird der Blutfluss der Uterusarterien bei der Frau in der Regel in den im Parametrium verlaufenden Aa. Uterinae gemessen. Im Gegensatz dazu fanden die Messungen in der hier vorliegenden Studie an den Arterien der uterinen Gefäßschicht statt, die im Myometrium verlaufen. Aus diesen Unterschieden resultieren möglicherweise auch die

uneinheitlichen Veränderungen der dopplersonographischen Parameter. Die beim Hund beobachteten, auf die Medikation zurückzuführenden Veränderungen des arteriellen Blutflusses sollten durch Untersuchung an einer größeren Tierzahl verifiziert werden.
Weiterhin muss der direkte Effekt des P_4 bzw. der verabreichten Medikamente auf die Gefäße ebenfalls berücksichtigt werden. P_4 wirkt bei der Frau in der frühen Schwangerschaft, vor Ausbildung der intervillösen Zirkulation, fördernd auf die Blutflussgeschwindigkeiten und das Blutflussvolumen (DICKEY u. HOWER 1996). Um Hinweise darauf zu finden, in welchen Abschnitten der Uterusarterien es zur Vasokonstriktion bzw. Aufhebung der Relaxation kommt (NAKANO 1972; OMAR et al. 1995), sollte die Rezeptorverteilung der P_4- und der Prostaglandin-Rezeptoren im Bereich der Mediamyozyten des graviden kaninen Uterus weiterführend immunhistologisch untersucht werden.

Die bei der Medikationsgruppe **A** im Bereich der **frischen Resorptionen** beobachtete deutliche Erniedrigung der absoluten Blutflussgeschwindigkeiten, des Pulsatilitätsindex und des A/B-Quotienten und ist wahrscheinlich auf die bei der sog. „Fruchtresorption“ stattfindenden, auch histomorphologisch nachgewiesenen degenerativen Prozesse im Bereich der Plazenta zurückzuführen. Diese bestanden in einer deutlichen plazentaren Desintegration (auch der maternalen Kapillaren) und waren mit ausgeprägten Extravasationen assoziiert. Somit kommt es nach dem Fruchttod durch Auflösung des distalen Gefäßbettes. Weiterhin ist denkbar, dass es beim Gewebsabbau zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen kommt, welche eine lokale Vasodilatation bedingen. Möglicherweise ist dieser Effekt nur nach Aglepristone-Gabe dopplersonographisch feststellbar, da eine Vasodilatation in der Gruppe **C** durch die vasokonstriktorische Wirkung des $PGF_{2\alpha}$ (NAKANO 1972) aufgehoben worden sein könnte.

4.5.3 Dopplersonographische Befunde bei Cloprostenol/Cabergolin-Medikation

Die Perfusion der zwischen den Muskelschichten des Myometriums verlaufenden Arterien der uterinen Gefäßschicht nahm unter Cloprostenol/Cabergolin-Medikation deutlich ab. Alle absoluten Blutflussgeschwindigkeiten (SPV, DPV, EDV, TAMAX) waren an den Tagen 29/31 p.ov. (entsprechend Tag 5 und 7 nach Medikationsbeginn) signifikant erniedrigt. Bei schwangeren Frauen beobachteten VALENTIN et al. (1995) unter $PGF_{2\alpha}$ ebenfalls eine

Verringerung der Uterusdurchblutung, doch war dabei der Effekt nur bei der amplitudengewichteten maximalen Blutflussgeschwindigkeit (TAMAX) signifikant. Weiterhin wird bei der Frau unter dem Einfluss von synthetischem $PGE_{1\ oder\ 2}$ eine signifikante Erhöhung des Widerstandsindex (YIP et al. 2000; URBAN et al. 2003) und des Pulsatilitätsindex beschrieben (JOUPPILA u. SOUMALAINEN-KÖNIG 1994; POLVI et al. 1994; VALENTIN et al. 1995; YIP et al. 2000; URBAN et al. 2003). Darüber hinaus verzeichneten URBAN et al. (2003) zwei bis drei Stunden nach vaginaler PGE_1- und PGE_2-Verabreichung einen signifikanten Anstieg des S/D-Quotienten. TURAN et al. (2003) stellten, ebenfalls bei der Frau, innerhalb von 90 Minuten nach PGE_1-Administration eine signifikante Erhöhung aller Doppler-Indizes fest.

Bei den Hündinnen der Gruppe **C** waren der Pulsatilitätsindex, der Widerstandsindex und der A/B-Quotient bereits vor Beginn (Tag 21/23 p.ov.) sowie im Initialstadium der Medikation (Tag 25/27 p.ov.) signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Darüber hinaus konnte der signifikant erniedrigte S/D-Quotient unter Einfluss der luteolytischen Medikation an den Tagen 25/27 p.ov. verzeichnet werden. An den Messtagen 29/31 waren alle absoluten Blutflussgeschwindigkeiten (SPV, DPV, EDV, TAMAX) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant langsamer. Da der S/D-Quotient sowie die Blutflussgeschwindigkeiten nur unter Einfluss der luteolytischen Medikation signifikant erniedrigt waren, kann dieses eindeutig auf Effekte der Medikation zurückgeführt werden.

Die bei der Frau beschriebenen Veränderungen sprechen für eine Reduktion des arteriellen Blutflusses (YIP et al. 2000). TURAN et al. (2003) interpretieren den Anstieg der Dopplerindizes nach PGE_1-Administration als Zeichen eines erhöhten Gefäßwiderstandes. Die vaginale Verabreichung von PGE_1 und PGE_2 induziert nach URBAN et al. (2003) möglicherweise eine Erhöhung des „uteroplazentaren“ Blutflusswiderstandes. JOUPPILA und SOUMALAINEN-KÖNIG (1994) halten die nach lokaler Applikation eines PG-Analogons auftretende Verstärkung des vaskulären Widerstandes entweder für einen direkten vasokonstriktorischen Effekt des PG oder für einen sekundären Effekt myometrialer Kontraktionen.

Wahrscheinlich sind auch die bei der Gruppe **C** gemessenen Veränderungen der Perfusion der kleinen Uterusarterien**,** wie auch bei der Gruppe **A**, auf myometriale Kontraktionen zurückzuführen, wodurch der Blutfluss innerhalb der Arterien gedrosselt wird. Dieser Effekt

kommt bei der Gruppe **C** in der Verlangsamung des Blutflusses sowie in der Verminderung des S/D-Quotienten zum Ausdruck. Auch MATSUMOTO et al. (1981) verzeichneten bei Hündinnen die Verminderung des Blutflusses uteriner Arterien nach Applikation von PGE_1 oder $PGF_{2\alpha}$ in einer zu Uteruskontraktionen führenden Dosierung. Weiterhin wurde beim Hund eine direkte vasokonstriktorische Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ nachgewiesen (NAKANO 1972). Nach intraamnialer PG-Injektion kommt es (bei Frauen) innerhalb der Plazenta zu einem Vasospasmus (PURI et al. 1976), so dass auch ein solcher Effekt an den beobachteten Blutflussveränderungen beteiligt gewesen sein dürfte.

Dass einzelne dopplersonographische Parameter (PI, RI, A/B-Quotient) bei den Hündinnen der Gruppe **C** bereits vor Medikationsbeginn signifikante Differenzen zur Kontrollgruppe aufwiesen, ist wahrscheinlich auf individuelle Einflüsse der proximalen Zirkulation der Muttertiere zurückzuführen und nicht auf die Medikation.

Auch die in der Humanmedizin bei Prostaglandin-behandelten Frauen festgestellten Veränderungen der uterinen Blutflüsse können, wie bereits bei der Gruppe **A** beschrieben (andere Plazentation, Messungen nicht in den im Parametrium verlaufenden Arterien, schnelleres Eintreten des Fruchttodes), nicht ohne Einschränkungen mit den bei der Cloprostenol/Cabergolin-Gruppe beobachteten Befunden verglichen werden.

4.6 Einflüsse der Medikationen auf die Zyklusdauer und die weitere Fertilität

Nach **kompetitiver P_4-Rezeptorblockade wurde regelmäßig eine Verkürzung des Läufigkeitsintervalls** um einen Monat bis vier Monate beobachtet (FIENI et al. 1996; HUBLER u. ARNOLD 2000; FIENI et al. 2001 b). Diese Verkürzung wird dem vorzeitigen Abfall der peripheren P_4-Konzentrationen und somit dem Wegfall der negativen Rückkopplung von P_4 auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse zugeschrieben (HUBLER u. ARNOLD 2000).

Die Verkürzung des Läufigkeitsintervalls trat in der hier vorliegenden Arbeit nur bei einer der drei mit Aglepristone behandelten Hündinnen auf (A II: Läufigkeitsintervall 4 Monate). Die anderen beiden Hündinnen wiesen mit 5 ½ (A I) und knapp 6 Monaten (A III) eine Zyklusdauer auf, die den vorausgegangenen Läufigkeitsintervallen weitgehend entsprach. Da es bei allen drei Hündinnen in der ersten Gravidität gleichermaßen zu Beginn des letzten Trächtigkeitsdrittels zum Absinken des peripheren P_4-Spiegels kam, ist davon auszugehen,

dass bei der Verkürzung des Läufigkeitsintervalls auch individuelle Einflüsse eine Rolle spielen.

Die **Fertilität** wird nach Graviditätsabbruch mittels kompetitiver P_4-Rezeptorblockade nach SANKAI et al. (1991), LINDE-FORSBERG et al. (1992), FIENI et al. (1996), GALAC et al. (2000) sowie HUBLER und ARNOLD (2000) nicht negativ beeinflusst. Im Einklang damit wurden die drei Tiere der Gruppe **A** auch in der zweiten Trächtigkeit mit sechs bis acht Früchten problemlos tragend.

Bei Einsatz von **Cloprostenol/Cabergolin** in entsprechender Dosierung beobachteten ONCLIN und VERSTEGEN (1996, 1999) eine durchschnittliche Verkürzung des Läufigkeitsintervalls um drei bzw. zweieinhalb Monate, welche nach ROMAGNOLI et al. (1993) aus der geringeren Dauer der Lutealphase resultiert. Es wird vermutet, dass aus dem früher in der Gelbkörperphase stattfindenden Abfall der P_4-Konzentrationen eine größere Verkürzung der Zyklusdauer resultiert (OETTLE et al. 1985). Die Verkürzung des Zyklus tritt bei Supprimierung der endogenen P_4-Synthese jedoch nicht bei allen Tieren ein (LANGE 1995). So betrug die Zyklusdauer nach dem ersten Trächtigkeitsabbruch bei der Hündin C I drei Monate und bei dem Tier C II zehn Monate, was die Beobachtung von LANGE (1995) bestätigt.

HORI et al. (2002) beobachteten bei Hündinnen nach Trächtigkeitsabbruch durch Gabe eines synthetischen $PGF_{2\alpha}$-Analogons ab Tag 25 p.ov. die **Reduktion der Konzeptionsrate** um 50 %. Sie gehen davon aus, dass die verkürzte Zyklusdauer für die vollständige uterine Reparation und Regeneration nicht ausreicht (HORI et al. 2002). ONCLIN und VERSTEGEN (1996, 1999) konnten keine negativen Effekte der kombinierten Therapie von $PGF_{2\alpha}$ und Antiprolaktinen auf die Fertilität verzeichnen.

Dass die Hündin C II in der der ersten Gravidität folgenden Läufigkeit nicht tragend wurde, beruhte auf einer sonographisch erkennbaren Endometritis, die als Folge des Trächtigkeitsabbruchs aufgetreten sein kann.

4.7 Klinische, makroskopische und lichtmikroskopische Befunde

Die **Fruchtkammern der intakten Früchte der Gruppen A und C** entsprachen makroskopisch und lichtmikroskopisch den intakten Fruchtkammern der beiden Kontrollhündinnen. Es konnten demnach anhand der Histomorphologie keine Hinweise auf

Mechanismen gefunden werden, welche die Induktion des Fruchttodes durch P_4-Entzug erklären könnten. Die innerhalb der Resorptionsstellen vorliegenden degenerativen Veränderungen waren bei allen Medikationsgruppen in deutlich geringerer Ausprägung auch im Bereich der Plazenta intakter Früchte lichtmikroskopisch feststellbar. Dabei variierte das Vorkommen der verschiedenen pathomorphologischen Veränderungen sowohl im Bereich der (noch) intakten Früchte als auch im Bereich der Resorptionsstellen individuell z.T. erheblich. Auch in den Fruchtkammern und Resorptionsstellen derselben Hündin traten die Befunde in unterschiedlicher Ausprägung auf.

Nach intraamnialer PG-Applikation in der Mitte der Schwangerschaft (12.-19. Woche) beobachteten HONORE (1976) bei dezidualen Zellen der Frau ein geschrumpftes Zytoplasma oder eine deutliche Vakuolisierung. Auch SCHINDLER et al. (1985) fanden bei der Frau nach Mifepristone-Gabe in der siebten bis zehnten Schwangerschaftswoche Vakuolisierung und Lysis dezidualer Zellen und deuteten sie als morphologische Merkmale des beginnenden Abortes. Anzeichen des beginnenden Fruchttodes konnten im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit im Bereich der kaninen Plazenten intakter Fruchtkammern nicht identifiziert werden.

Die histologischen Befunde humaner Plazenten unter Einfluss von PG oder Mifepristone können nur mit Vorbehalt zum Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie herangezogen werden, da das PG bei der Frau gewöhnlich intra- oder extraamnial appliziert wird und der Fruchttod normalerweise innerhalb von 6 bis 44 Stunden eintritt (HONORE 1976; FOX et al. 1978). Dagegen waren die degenerativen Veränderungen an den Fruchtkammern der Hündinnen der vorliegenden Studie aufgrund des längeren zeitlichen Abstandes des Fruchttodes z. T. schon weit fortgeschritten. Es ist davon auszugehen, dass die entscheidenden, den Fruchttod bedingenden Mechanismen bei der Frau wesentlich schneller und deutlicher ablaufen. Weiterhin handelt es sich bei den in der Literatur histomorphologisch beschriebenen humanen Plazenten um nach dem Fruchttod gewonnene Präparate.

„Resorption“ (lat. resorbere: wieder einschlürfen) ist laut klinischem Wörterbuch (Pschyrembel) definiert als „Aufnahme von Stoffen (z.B. Nahrungsmittel, Medikamente) über die Haut oder Schleimhaut (Magen-Darm-Trakt, Atmungsorgane) oder aus Geweben (Exsudate, i.m. oder s.c. injizierte Arzneimittel) in die Blut- oder Lymphbahn“ (HILDEBRANDT 1994). Die bei einer sog. „Fruchtresorption“ stattfindenden Prozesse wurden bisher nicht genauer be-

schrieben. Der Terminus „Fruchtresorption“ lässt auf eine endometriale Aufnahme abgestorbener Früchte schließen.

Anhand der klinischen, makroskopischen und histologischen Befunde konnten die bei der „Fruchtresorption“ stattfindenden lokalen Prozesse teilweise charakterisiert werden. Nach Eintritt des Fruchttodes bis Tag 33 p.ov. konnte makroskopisch die Lyse der Früchte nachgewiesen werden. Dabei lagen aufgelöste Früchte in drei von vier Fällen bereits bei Resorptionen vor, deren Fruchttod weniger als 24 Stunden vorher eingetreten war. Die Fruchtreste befanden sich in dem durch Blutbestandteile rötlich bis bräunlich verfärbten Fruchtwasser, welche sich bis in die benachbarten Internodien erstreckten. ONCLIN et al. (1993) beschreiben bei induziertem Fruchttod durch Cabergolin-Gabe an Tag 25, 30 oder 40 nach der ersten Bedeckung die „Resorption“ der kaninen Früchte innerhalb von < 24 Stunden.

Bei Induktion des Fruchttodes durch Luteolyse wird regelmäßig **blutig-seröser Vaginalausfluss** beschrieben, der frühestens mit dem Tod der ersten Früchte auftritt (SHILLE et al. 1984; ONCLIN et al. 1995; ONCLIN u. VERSTEGEN 1996, 1999). Auch beim Trächtigkeitsabbruch durch kompetitive P_4-Rezeptorblockade ist vaginaler Ausfluss zu beobachten, der meist innerhalb einer Woche nach Medikationsbeginn beginnt (CONCANNON et al. 1990; GALAC et al. 2000; FIENI et al. 2001 a). Analog dazu ging die Beendigung der ersten Gravidität bei den Tieren der Medikationsgruppen **A** und **C** mit dem Auftreten blutig-serösen Ausflusses einher. Dieser wurde gleichzeitig mit oder in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zum Absterben der ersten Früchte bzw. erst nach vollständigem Trächtigkeitsabbruch beobachtet. Bei der Hündin A II war dies erst neun Tage nach Absterben der letzten Frucht der Fall. Farbe und Konsistenz des Ausflusses ähnelten dem bei der Präparation des Uterus aus den Resorptionsstellen austretenden, oben beschriebenen Fruchtwasser.

Spontane Resorptionen sind bei der Hündin meist klinisch inapparent. Nur gelegentlich ist der Abgang von blutig-schleimigem Sekret aus der Vulva zu beobachten (MÜLLER u. ARBEITER 1993; ENGLAND 1998; GÜNZEL-APEL u. HEINZE 2001). So resorbierte die Hündin K II in ihrer ersten Gravidität zwei und in der zweiten Gravidität drei Früchte ohne klinische Anzeichen.

Nach dem Fruchttod war in den Plazenten der unterschiedlichen Resorptionsstellen der verschiedenen Medikationsgruppen keine verstärkte Infiltration von Makrophagen zu

beobachten. Hinweise auf die Aufnahme der aufgelösten embryonalen/fetalen Strukturen konnten in dieser Studie lichtmikroskopisch nicht gefunden werden. Auch STEIGER et al. (2004) konnten in synchron durchgeführten immunhistologischen Studien an demselben Untersuchungsmaterial im Bereich der Plazenta weder Resorption noch Phagozytose des veränderten Fruchtwassers bzw. embryonaler/fetaler Bestandteile feststellen.

Der Ausfluss zeigt ganz klar, dass embryonale/fetale Gewebereste nach ihrer Auflösung mit dem veränderten Fruchtwasser ausgeschieden werden. Bei der sog. „Fruchtresorption“ kommt es also möglicherweise nicht oder nur z.T. zur endometrialen Aufnahme des Embryos/Fetus. Inwiefern eine endometriale Resorption der Fruchtreste in anderen Uterusbereichen als der Plazenta stattfindet, muss mit Hilfe weiterführender histologischer Untersuchungen geklärt werden.

Medikationsbedingte Resorptionen/Aborte

In der Literatur liegen für die Hündin z.T. widersprüchliche Angaben über das zeitliche Auftreten medikationsbedingter Resorptionen und Aborte vor. Resorptionen treten nach kombinierter Gabe von $PGF_{2\alpha}$ und Antiprolaktinen in entsprechender Dosierung ab Tag 23 p.ov. (ONCLIN u. VERSTEGEN 1999) sowie nach Aglepristone-Administration mit Medikationsbeginn ab Tag 25 p.ov. auf (FIENI et al. 2001 a).

Nach Mifepristone-Gabe ab Tag 32 nach dem LH-Peak beobachteten CONCANNON et al. (1990) bei einigen Hündinnen die Expulsion der Früchte, bei anderen nur das Auftreten vaginalen Ausflusses. Die sonographische Untersuchung erbrachte keinen Hinweis auf den Verbleib oder die Resorption der Früchte (CONCANNON et al. 1990).

Im Gegensatz dazu findet nach GALAC et al. (2000) und FIENI et al. (2001 b) bei Aglepristone-Administration ab Tag 31/32 p.ov. immer ein Abort statt. Auch die Verabreichung von $PGF_{2\alpha}$ zwischen Tag 30 und 35 nach Fehlbedeckung führt nach FELDMAN et al. (1993) zur Expulsion der Feten. Nach ENGLAND (1998) kommt es bei dem später als Tag 35 nach dem LH-Peak eintretenden Fruchttod generell zur Expulsion fetalen Materials.

Bei der vorliegenden Arbeit konnte die Expulsion einzelner Früchte nicht beobachtet werden. Bei den Tieren der Gruppe **A** und **C** trat blutig-seröser Ausfluss auf und die zwischen Tag 30 und 34 p.ov. entnommenen Uteri enthielten Reste von Früchten, deren Tod teilweise weniger

als einen Tag zurücklag. Es ist somit davon auszugehen, dass in der zweiten Trächtigkeit der Hündinnen (vor der OVH) alle Früchte resorbiert wurden. Ob in der ersten Gravidität, in der die letzten Früchte der Gruppen **A** und **C** zwischen Tag 37 und 41 p.ov. starben, evtl. Aborte auftraten, bleibt unklar. Die Expulsion individueller Früchte wurde zwar nicht beobachtet, doch ist nicht auszuschließen, dass einige Hündinnen, wie von LEIN et al. (1989) sowie von FELDMAN und NELSON (1996) beschrieben, abortierte Früchte gefressen haben.

Histologische Befunde im Bereich der Resorptionsstellen

MÜLLER und ARBEITER (1993) beschrieben im Lumen der Plazentationskammern kaniner Resorptionen makroskopisch blasse Feten und nekrotische Massen. Histologisch stellten sie eine unterschiedlich stark ausgeprägte Nekrose des Chorions fest, welches jedoch keine Anzeichen einer Entzündung aufwies. Auch in dieser Studie waren keine Hinweise auf entzündliche Prozesse auszumachen.

SCHINDLER et al. (1985) beobachteten bei der Frau nach Mifepristone-Gabe zwischen der siebten und zehnten Schwangerschaftswoche Alterationen nur im Bereich der maternalen Plazentarstrukturen. Im Gegensatz dazu wurden degenerative Veränderungen bei der Hündin sowohl auf der fetalen als auch auf der maternalen Seite der in Auflösung befindlichen Plazenten der Resorptionen gefunden.

Die in der vorliegenden Arbeit induzierten Fruchtresorptionen konnten, analog zu den Ergebnissen von FOX et al. (1978) sowie SCHINDLER et al. (1985) bei der Frau, lichtmikroskopisch nicht von spontanen Resorptionsstellen unterschieden werden. Unabhängig von der Art des medikamentösen P_4-Entzugs (kompetitive P_4-Rezeptorblockade oder Supprimierung der endogenen P_4-Synthese) wurden bei allen Resorptionsstellen, so auch bei den spontanen Resorptionen der Kontrollhündin K II, identische pathomorphologische Befunde erhoben. Die Ausprägung der degenerativen Veränderungen stellte sich weitgehend unabhängig vom Zeitpunkt des Fruchttodes dar und wies erhebliche individuelle Unterschiede auf. Möglicherweise hing dabei der weite Fortschritt der degenerativen Prozesse bei der Hündin A I mit dem, im Vergleich zu den beiden anderen Tieren der Gruppe **A**, deutlich niedrigeren P_4-Spiegel zusammen. CHILLIK et al. (1986) beobachteten in der Lutealphase nichttragender Affen einen wirkungsinhibierenden Effekt exogenen P_4 auf das Mifepristone. Es wird vermutet, dass diesem Phänomen eine protektive Wirkung des P_4 zugrunde liegt und

dass das Endometrium durch die hohen P_4-Werte in der mittleren Lutealphase „konserviert“ wird (CHILLIK et al. 1986). Möglicherweise wird das Fortschreiten der degenerativen Prozesse durch einen niedrigen P_4-Spiegel begünstigt. Umgekehrt können die physiologischen P_4-Konzentrationen für das langsamere Fortschreiten der degenerativen Prozesse innerhalb der spontan aufgetretenen Resorptionen der Kontrollhündin K II verantwortlich gewesen sein.

Im Bereich aller untersuchten Resorptionsstellen waren innerhalb des Plazentarlabyrinths deutliche **degenerative Veränderungen der Synzytiotrophoblastzellen** zu finden. Diesbezüglich könnte die im Vergleich zum Zytotrophoblasten höhere Ausdifferenzierung der Synzytiotrophoblasten (WYNN u. CORBETT 1969) Ursache dafür sein, dass der Synzytiotrophoblast sensibler auf Noxen reagiert und somit entsprechend schneller degeneriert. Auch die direkte Nachbarschaft der Synzytiotrophoblastzellen zu den maternalen Kapillaren kann dabei eine Rolle spielen. Es ist vorstellbar, dass es durch die Reduktion der plazentaren Perfusion zur Minderversorgung im Bereich des Plazentarlabyrinths kommt. Lichtmikroskopische Hinweise darauf lagen jedoch nicht vor. Auch eine toxische Komponente, die durch die maternalen Kapillaren in das Plazentarlabyrinth gelangt und die Trophoblasten direkt schädigt, kann nicht ausgeschlossen werden. Ferner sollten maternale immunologische Mechanismen als Ursache für die degenerativen Veränderungen im Bereich der Synzytiotrophoblasten in Erwägung gezogen werden. Nach Eintritt des Fruchttodes kommt es möglicherweise zum Zusammenbruch der lokalen maternalen Immuntoleranz, wodurch die aktive Zerstörung embryonaler/fetaler Strukturen durch das maternale Immunsystem stattfindet. Eventuell kommt es nach dem Fruchttod zum Wegfall eines vom Trophoblasten stammenden hormonellen Signals, welches die lokale Immuntoleranz induziert. Bei der Frau scheint das humane Choriongonadotropin (hCG) ein vom Embryo stammendes Signal zu sein, das die als „peritrophoblastic immune tolerance“ bezeichnete lokale Immuntoleranz zu beeinflussen scheint (KAYISLI et al. 2003). Ein derartiges Signal ist bisher bei der Hündin nicht bekannt.

Die in den Plazenten der frischen Resorptionen beobachtete verstärkte Bildung einer **mehrreihigen Zytotrophoblastenschicht** stellt möglicherweise eine Hyperplasie der Zytotrophoblastzellen als Reaktion auf die massive Degeneration der Synzytiotrophoblasten dar. In der Literatur werden im Bereich des **maternalen Endothels** unterschiedliche histolo-

gische Befunde nach **kompetitiver P_4-Rezeptorblockade** beschrieben. JOHANNISSON et al. (1989) stellten bei nicht schwangeren Frauen Nekrosen des endometrialen Endothels fest. Diese traten mit oder ohne regressive Veränderungen des angrenzenden Stromas auf. Extravaskulär waren Erythrozyten nachweisbar. JOHANNISSON et al. (1989) postulierten, dass postovulatorisch verabreichtes Mifepristone die endometrialen Kapillaren direkt alteriert und die Blutgefäße möglicherweise das primäre Ziel des P_4-Rezeptorblockers Mifepristone sind. Sie schließen jedoch nicht aus, dass die Veränderungen des Endothels als Folge degenerativer Veränderungen des umgebenden Gewebes entstehen könnten. Analog zu den Beobachtungen von JOHANNISSON et al. (1989) lagen im Plazentarlabyrinth der „frischen Resorptionen", in denen die Synzytiotrophoblasten degeneriert waren, Blutungsbereiche vor.

Im Endometrium nichttragender Kaninchen waren nach kompetitiver P_4-Rezeptorblockade Diapedesisblutungen zu beobachten (KOERING et al. 1986). So lagen Extravasate und Mikrohämatome innerhalb der Hundeplazenten z.T. ebenfalls in Lokalisationen vor, in denen die maternalen Kapillaren lichtmikroskopisch intakt erschienen.

SCHINDLER et al. (1985) konnten bei schwangeren Frauen innerhalb des dezidualen maternalen Endothels verstärkt Ödeme und Desintegration nachweisen. Entsprechend waren in der vorliegenden Arbeit innerhalb des Plazentarlabyrinths Ödematisierung und Desintegration des maternalen Endothels nachweisbar. Die alterierten maternalen Endothelzellen der Hundeplazenten wiesen zudem eine irreguläre Kernmorphologie auf. Analog zu den Erfahrungen von SCHINDLER et al. (1985) war die morphologische Beurteilung der maternalen Gefäße erschwert, da auch in der physiologischen Gravidität vaskuläre Alterationen auftreten. Die Größe und der Durchmesser des kapillaren Lumens und die Ausdehnung der Adventitia, die der kompetitiven P_4-Rezeptorblockade ausgesetzt waren, sind nach JOHANNISSON et al. (1989) signifikant kleiner als bei Kontrollpräparaten. Die morphometrische Auswertung der Kapillaren fand in der vorliegenden Studie nicht statt. Es hätte dafür einer Perfusionsfixation bedurft, deren Durchführung bei der Organpräparation nicht möglich war.

Die Ursache für die Entstehung **intradezidualer Blutungen nach $PGF_{2\alpha}$- sowie PGE_2-Einwirkung** wird von HONORE (1976) sowie von FOX et al. (1978) hauptsächlich in der auf myometrialen Kontraktionen beruhenden plazentaren Separation gesehen. Die aus den Kontraktionen resultierende akute lokale Hypertension führt zu endometrialen Hämorrhagien.

Dieser Vermutung kann aufgrund der Ergebnisse dieser Studie zugestimmt werden. Die Separation der Synzytiotrophoblasten vom maternalen Endothel schien in vielen Labyrinthbereichen frischer Resorptionen für das Auftreten von Blutungen und Extravasaten verantwortlich zu sein. In den unterschiedlich großen Spalten zwischen Zyto- und Synzytiotrophoblasten befanden sich Fibrinansammlungen, die, ebenso wie die Erythrozyten der ausgedehnten Blutungsbereiche, den maternalen Kapillaren entstammten. Es kam jedoch auch innerhalb der strukturell weitgehend erhaltenen Plazentarlabyrinthbereiche zur Diapedese von Erythrozyten.

Es ist zu bedenken, dass die frischen Blutungen auch intra operationem entstanden sein könnten. Die Ligatur des Uterus führte zur intravaskulären Hypertension, die möglicherweise v.a. im Bereich vorgeschädigter maternaler Kapillaren zu Extravasationen geführt haben kann. Aufgrund der dopplersonographisch im Bereich der frischen Resorptionsstellen der Gruppe **A** festgestellten deutlichen Reduktion aller Blutflussgeschwindigkeiten, des Pulsatilitätsindex und des S/D-Quotienten wird vermutet, dass Blutungen zumindest bei den Hündinnen der Gruppe **A** bereits vor der OVH vorgelegen haben.

Bei der Hündin A II wiesen die **Epithelzellen der Drüsenkammer** der intakten Früchte sechs Tage nach erster Aglepristone-Applikation eine verstärkte Vakuolisierung des Zytoplasmas auf, was im Drüsenkammerepithel intakter Früchte der Hündin A III nicht zu beobachten war. Bei der Hündin A I waren zum Zeitpunkt der OVH keine Früchte mehr am Leben. Daher kann dieser Befund nicht als charakteristische, durch P_4-Rezeptorblockade induzierte Veränderung angesehen werden. Sie kann für eine hochgradig gesteigerte sekretorische Aktivität oder für das Stattfinden degenerativer Prozesse sprechen.

Die Morphologie des Drüsenkammerepithels und der Inhalt der Drüsenkammer aller Resorptionsstadien weisen auf eine verstärkte Sekretion hin (vermehrt apikale Protrusionen und vergrößertes Volumen der Drüsenkammerepithelzellen sowie mehr Sekret im Drüsenkammerlumen). Bisher konnte dem Drüsenkammersekret keine spezifische Funktion zugeordnet werden. Möglicherweise wirkt es als eine Art immunprotektive Barriere (GRETHER et al. 1998). Auch wird vermutet, dass das Drüsenkammersekret das weitere invasive Wachstum des Trophoblasten in das Drüsenkammerepithel verhindert und dass die Drüsenkammertrophoblastzellen degenerieren, wenn sie mit dem Drüsenkammersekret in Kontakt kommen (GRETHER u. FRIESS 1993; GRETHER et al. 1998). Degenerative

Veränderungen lagen in den Resorptionsstellen insbesondere im Bereich der mit dem Drüsenkammersekret in direktem Kontakt stehenden, peripheren plazentaren Strukturen (Drüsenkammertrophoblastzellen, basale Bereiche des Plazentarlabyrinths bzw. seiner Fragmente, Epithelzellen der peripher liegenden Drüsenkammerepithelfalten) vor. Daher wird ein toxischer Effekt des Drüsenkammersekrets der Resorptionsstellen vermutet. Möglicherweise kommt es nach Eintritt des Fruchttodes zur Veränderung der Inhaltsstoffe des Drüsenkammersekrets. Aufgrund der Tatsache, dass diese Alterationen im Bereich der Resorptionsstellen aller Medikationsgruppen verstärkt auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um unspezifische, im Rahmen der „Fruchtresorption“ stattfindende Veränderungen handelt. Dass diese degenerativen Veränderungen des Drüsenkammerepithels v.a. in den peripheren Bereichen der Gürtelplazenta zu finden sind, könnte dafür sprechen, dass das Drüsenkammersekret seine toxische Wirkung auf das Drüsenkammerepithel erst in Kombination mit anderen, z.B. aus der Amnion- oder Allantoisflüssigkeit stammenden Substanzen, erlangt, wenn diese nach Auflösung der Fruchthüllen mit dem Drüsenkammersekret in Kontakt kommen. So war mit Hilfe immunhistologischer Untersuchungen an demselben Untersuchungsmaterial die Expression von Lysozym in einem höheren Anteil der Drüsenkammerepithelzellen der Resorptionsstellen im Vergleich zu den Plazentationsstellen der intakten Frucht feststellbar (STEIGER et. al. 2004).

4.8 Zusammenfassende Schlussbetrachtung

In der vorliegenden Studie waren die graviditätsbedingten Veränderungen der uterinen Hämodynamik bei den Kontrollhündinnen im Verlauf der ersten Gravidität mit Hilfe der farbkodierten und gepulsten transabdominalen Dopplersonographie gemäß den Referenzwerten von POULSEN NAUTRUP (1998) nachvollziehbar. Die Veränderungen der Blutflussmuster resultieren aus den umfangreichen, im Rahmen der endgültigen Ausbildung der kaninen Gürtelplazenta stattfindenden Umbauprozessen sowie aus dem gesteigerten Nährstoffbedarf der Früchte zum Zeitpunkt des rapiden fetalen Wachstums (KISO et al. 1990).

Unter Einfluss des medikamentösen P_4-Entzugs kommt es im Bereich intakter Früchte zu signifikanten Veränderungen unterschiedlicher dopplersonographischer Parameter, die auf Induktion myometrialer Kontraktionen sowie auf direkter vasomotorischer Beeinflussung der Gefäße zu beruhen scheinen.

Ob die dopplersonographische Untersuchung kleiner uteriner Arterien wie in der Humanmedizin die Diagnose einer pathologischen Gravidität ermöglicht (SCHULMAN et al. 1986; ARABIN et al. 1987; MOLENDIJK et al. 1995; VALENTIN et al. 1996), kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden.

Das in beiden Medikationsgruppen beobachtete asynchrone Eintreten des Fruchttodes der einzelnen Früchte derselben Hündin kann möglicherweise auch auf lokale Differenzen der Hormonwirkung bzw. der Rezeptorausstattung beruhen. Im Hinblick darauf sollte bei der Hündin K II, die spontane Resorptionen aufwies, die Rezeptorverteilung im Bereich der intakten Fruchtkammern und der Resorptionsstellen weiterführend untersucht werden.

Ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Abfall der peripheren P_4-Konzentrationen und dem Eintritt des embryonalen/fetalen Fruchttodes scheint nicht zu bestehen.

Bei kompetitiver P_4-Rezeptorblockade sanken die peripheren P_4-Konzentrationen nach Absterben der letzten Frucht ab. In diesem Zeitraum war auch ein Abfall des peripheren RLX-Spiegels zu verzeichnen, doch kann retrospektiv nicht nachvollzogen werden, ob beide Hormone tatsächlich zeitgleich absanken, da die Serumprobengewinnung in diesem Graviditätsstadium in wöchentlichen Abständen durchgeführt wurde. Dieser Frage muss durch frequentere Probengewinnung nachgegangen werden, um Hinweise auf eine auch bei der Hündin diskutierte luteotrope Wirkung von RLX zu erhalten.

Die histomorphologischen Befunde im Bereich der Fruchtkammern lieferten keinerlei Hinweise auf spezifische Wirkungsmechanismen der angewandten Medikationen. Die an den Resorptionsstellen beobachteten, unspezifischen degenerativen Veränderungen waren in allen drei Gruppen gleichartig, wiesen jedoch in ihrer Ausprägung z.T. erhebliche Unterschiede auf.

5 Zusammenfassung

Etta Politt:

Klinische, endokrinologische, sonographische und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Trächtigkeit des Hundes.

Die Verabreichung antigestagener oder luteolytischer Substanzen an fehlgedeckte Hündinnen führt regelmäßig zum asynchronen Fruchttod, wobei häufig nicht alle Früchte sterben, wenn die Medikation nicht wiederholt oder verlängert wird. Über die bei spontanen oder induzierten Resorptionen im Bereich der kaninen Plazenta stattfindenden Prozesse liegen nur wenige Informationen vor. Morphologische Studien fehlen bisher völlig.

In einer Orientierungsstudie wurden acht Beagle-Hündinnen in zwei aufeinander folgenden Trächtigkeiten untersucht. Zwei Tiere dienten als Kontrolle (K I, K II; Gruppe **K**), drei Hündinnen (A I, A II, A III; Gruppe **A**) erhielten am Tag 24 und 25 nach der Ovulation das Antigestagen Aglepristone (10 mg/kg KGW s.c.) und drei Tieren (C I, C II, C III; Gruppe **C**) wurde das $PGF_{2\alpha}$-Analog Cloprostenol (1 µg/kg KGW s.c. an den Tagen 24 und 27 p.ov.) in Kombination mit dem Antiprolaktin Cabergolin (5 µg/kg KGW täglich p.o. von Tag 24 bis 30 p.ov.) verabreicht. War die Gravidität nicht bis zum Tag 36 (erste Trächtigkeit) bzw. bis zum Tag 31 (zweite Trächtigkeit) beendet, wurde die jeweilige Medikation bis zum Tod der letzten Frucht bzw. bis zur Ovariohysterektomie (OVH) wiederholt.

Da die Hündin C II nach der ersten Trächtigkeit eine Endometritis entwickelte, wurde sie durch die Hündin C III ersetzt, welche somit nur die mit der OVH endende Gravidität durchlief.

Ab Tag 21 p.ov. wurde die Vitalität der Früchte bis zur Beendigung der Gravidität (Gruppen **A** und **C)** bzw. bis zum Tag 41 p.ov. (Gruppe **K**) durch tägliche sonographische Untersuchungen im Real-Time-Verfahren überprüft. Anschließend fand die Begutachtung der Früchte bei den Kontrollhündinnen bis zur Geburt an jedem zweiten Tag statt. Die Perfusion der Arterien der zwischen den Schichten des Myometriums liegenden Gefäßschicht wurde im Bereich der einzelnen Fruchtkammern/Resorptionsstellen an jedem zweiten Tag dopplersonographisch ermittelt. Weiterhin wurden im peripheren Blutserum die Konzentrationen von Östradiol-17ß (E_2), Progesteron (P_4) und Relaxin (RLX) in angemessenen Abständen bestimmt.

Die Untersuchungen erfolgten in der zweiten Gravidität zunächst entsprechend, bevor bei allen Tieren zwischen Tag 30 und 34 nach der Ovulation, wenn bei einem Teil der Feten/Embryonen der Tod eingetreten war, eine OVH durchgeführt wurde. Bei den Kontrolltieren fand die OVH ebenfalls am Tag 30 und 31 p.ov. statt.

Die Hormonanalysen erbrachten bei allen Hündinnen zu jedem Zeitpunkt Normwerte der E_2-Konzentrationen. Dasselbe gilt für die P_4- und RLX-Spiegel der Kontrolltiere.
Bei einer Kontrollhündin (K II) waren in der ersten Trächtigkeit zwei (Tage 24 und 33 p.ov.), in der zweiten Trächtigkeit drei (Tage 21, 24 und 28 p.ov.) spontane Resorptionen zu beobachten.
Die peripheren P_4- und RLX-Konzentrationen der mit Aglepristone behandelten Tiere entsprachen zunächst denen der Kontrollgruppe. Nach dem Tod der letzten Frucht kam es im letzten Trächtigkeitsdrittel der ersten Gravidität zum deutlichen Absinken der Werte.
Der Tod der ersten Früchte trat zwei bis vier Tage nach der ersten Aglepristone-Administration auf. Der vollständige Abbruch der ersten Trächtigkeit wurde bis zum 15. bzw. 17. Tag nach Medikationsbeginn erreicht.
Die peripheren P_4-Konzentrationen der mit Cloprostenol/Cabergolin behandelten Hündinnen fielen einen Tag nach Behandlungsbeginn deutlich ab und sanken unter der Medikation weiter ab. Konzentrationen < 2 ng/ml wurden durch die Basismedikation nicht erreicht und lagen bei beiden Tieren der Gruppe **C** nur in der zweiten Gravidität, nach erneuter Medikation, jeweils am Tag der OVH vor. Der Tod der ersten Früchte trat drei bis acht Tage nach Medikationsbeginn ein. Die erste Trächtigkeit war bei beiden Hündinnen der Gruppe **C** 13 Tage nach Medikationsbeginn (Tag 37 p.ov.) beendet, worauf ein deutlicher RLX-Abfall im letzten Graviditätsdrittel folgte.
Vor der Medikation (Tage 21-24 p.ov.) betrug die durchschnittliche embryonale Herzrate bei allen acht Tieren 192 Schläge pro Minute. In der mittleren Trächtigkeit (Tage 29-31 p.ov.) wurde bei allen Hündinnen ein Plateau von durchschnittlich 234 Schlägen pro Minute erreicht. In drei Fällen konnte maximal zwei Stunden vor dem Herzstillstand das deutliche Absinken der embryonalen/fetalen Herzfrequenz beobachtet werden. In der Kontrollgruppe nahm die durchschnittliche fetale Herzfrequenz in der peripartalen Periode ab. Sie betrug am Tag 61 p.ov. 212 Schläge pro Minute.
Die in der Nachbarschaft der Plazentationsstellen intakter Früchte gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten stiegen im Laufe der Trächtigkeit bei den Kontrollhündinnen deutlich an.

Nach Aglepristone-Medikation waren die amplitudengewichtete maximale Geschwindigkeit (TAMAX) an den Tagen 25/27 p.ov. und der S/D-Quotient an den Tagen 29/31 p.ov. signifikant reduziert.

Pulsatilitätsindex, Widerstandsindex und A/B-Quotient lagen bei den Hündinnen der Gruppe **C** sowohl vor (Tag 21/23 p.ov.) als auch nach Medikationsbeginn (Tag 25/27 p.ov.) signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren. Der S/D-Quotient war nur an den Tagen 25/27 p.ov. signifikant reduziert. Außerdem war an den Tagen 29/31 p.ov unter Cloprostenol/Cabergolin-Medikation die signifikante Erniedrigung aller Blutfluss-geschwindigkeiten (SPV, DPV, EDV, TAMAX) zu beobachten.

Die zwischen Tag 30 und 34 p.ov. entnommenen Plazenten intakter Früchte der Gruppen **A** und **C** wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe weder makroskopisch noch licht-mikroskopisch erfassbare Veränderungen auf. In Bezug auf die Induktion des Fruchttodes konnten spezifische, den Medikationen zuzuschreibende Mechanismen nicht festgestellt werden. Auch waren keine morphologischen Unterschiede zwischen den induzierten (Gruppen **A** und **C**) und den bei der Hündin K II spontan aufgetretenen Resorptionen zu erkennen. Nach dem Fruchttod kam es zur kompletten Auflösung des Plazentarlabyrinths. Anzeichen der Resorption der aufgelösten embryonalen/fetalen Strukturen - wie eine verstärkte Infiltration von Makrophagen - lagen nicht vor.

Der in der ersten Trächtigkeit bei allen Hündinnen der Gruppen **A** und **C** beobachtete vaginale Ausfluss entsprach makroskopisch den Flüssigkeitsansammlungen in den im Zuge der OVH exenterierten Resorptionsstellen. Dieser Befund sowie die weiteren makroskopisch und lichtmikroskopisch erhobenen Beobachtungen zeigen, dass es bei der sog. „Fruchtresorption“ nicht zur Aufnahme abgestorbener Früchte durch den Uterus kommt, sondern dass diese aufgelöst werden, sich im Uterus verteilen und – zumindest teilweise - mit den veränderten Fruchtwässern ausgeschieden werden.

6 Summary

Etta Politt:

Clinical, endocrinological, ultrasonographical and lightmicroscopical investigations on the physiology and pathophysiology of canine pregnancy

Administering antigestagenic or luteolytic substances to the mismated bitch frequently results in death and resorption of the majority of the conceptus but not of all, if the treatment is not repeated or prolonged. Only little is known about the local processes taking place in spontaneous and induced embryonic/fetal death in canine pregnancy. Morphological studies are still missing.

In an orientation study eight Beagle bitches were examined in two consecutive pregnancies. Two bitches (K I, K II; group K) served as controls, while three bitches (A I, A II, A III; group A) were administered Aglepristone (10 mg/kg s.c.) at day 24 and 25 after ovulation (p.ov.) and three bitches (C I, C II ,C III; group C) received cloprostenol (1µg/kg s.c. at day 24 and 27 p.ov.) in combination with the dopamine-agonist cabergoline (5µg/kg p.o. from day 24 p.ov. to day 30 p.ov.). If the pregnancies were not terminated until day 36 (1st gestation) or until day 31 (2nd gestation) treatment were repeated until the last conceptus died or until ovariohysterectomy, respectively. As the bitch C II suffered from an endometritis after the 1st pregnancy she had to be replaced by bitch C III. Therefore, C III passed only the 2nd gestation.

The ultrasonographic features of the conceptuses and the embryonic/fetal heart rate were examined every day using real-time ultrasonography. The perfusion of individual placental sites was measured every other day by Doppler ultrasonography until the last fetus died. Furthermore the concentrations of oesteradiol-17ß (E_2), progesterone (P_4) and relaxin (RLX) were determined in peripheral blood serum.

During the 2nd pregnancy the examinations were performed until ovariohysterectomy between day 30 and 34 after ovulation (p.ov.), when some of the fetuses were already dead. The control dogs were ovariohysterectomized at corresponding days.

The hormone analysis revealed normal E_2 concentrations in all bitches and physiological P_4 and RLX patterns in the control group. In the control bitch K II two spontaneous resorptions occurred during the 1st (day 24 and 33 p.ov.) and three during the 2nd pregnancy (day 21, 24 and 28 p.ov.).

Under Aglepristone treatment the peripheral P_4 and RLX concentrations did not differ from those of the control group before pregnancies were definitely terminated. Thereafter both hormones showed a marked decline. Death of the first embryo occurred 2 to 4 days after the first aglepristone administration. Termination of the first pregnancies was completed between 15 and 17 days after the initial aglepristone injections.

The cloprostenol/cabergoline treated dogs showed a sharp drop of P_4 concentrations one day after the start of medication and a further decrease during the treatment period. However, P_4 levels were not suppressed to < 2 ng/ml by the basal medication. During the 2nd pregnancy P_4 concentrations of < 2 ng/kg were measured after repeated medication in both dogs at the day of ovariohysterectomy. The decrease of P_4 was followed by death of the first embryo/fetus between day 3 and 8 of treatment. In both bitches the first pregnancy was terminated 13 days after start of treatment (day 37 p.ov.). After death of the last conceptus the peripheral RLX concentrations dropped sharply in the last third of pregnancy.

Average embryonic heart rate in the pretreatment period (days 21 to 24 p.ov.) was 192 b.p.m. (beats per minute) in all groups. In mid-pregnancy (day 29 to 31 p.ov) the mean embryonic/fetal heart rate reached a plateau of about 234 b.p.m. without showing any influence of either medication. In three fetuses a dramatic reduction of the heart rate was detected maximally 2 hours before the death. In the control group a reduction of the mean heart rate to 212 b.p.m. was noted in the prepartum period (day 61 p.ov.).

The blood flow velocities in the uterine arteries measured in the neighbourhood of the intact placental sites increased gradually throughout physiological pregnancy in both bitches of group **K**. The aglepristone treatment led to a significant decrease of the time average maximum velocity (TAMAX) at the days 25/27 p.ov. and of the S/D-ratio at days 29/31 p.ov.. The pulsatility index, the resistance index and the A/B-ratio in the bitches in the group **C** was significantly lower than in the control group before (at days 21/23 p.ov.) and after the start of cloprostenol/cabergoline treatment (at days 25/27 p.ov.). The S/D-ratio was also significantly decreased at days 25/27 p.ov. and at days 29/31 p.ov. a significant decrease of all blood flow velocities (SPV, DPV, EDV, TAMAX) was observed.

In the placental sites of the intact conceptuses of groups **A** and **C** no macroscopic or microscopic signs of placental distress and no sings of the treatment mechanisms could be identified. No morphological differences were observed between the spontaneous (bitch K II) and induced resorptions (group **A** and **C).** After embryonic/fetal death the placental labyrinth was completely disintegrated. Signs of resorption like an increased macrophage infiltration in the maternal stroma were absent.

The vaginal discharge observed in all bitches of groups **A** and **C** in the 1st pregnancy macroscopically corresponded to the fluid masses found in the resorption sites after ovariohysterectomy.

7 Literaturverzeichnis

ALLEN, W. E. (1982):
Attempted oestrus induction in four bitches using pregnant mare serum gonadotropin.
J. Small Anim. Pract. 23, 223-231

ALLEN, W. R., F. STEWART, M. J. COOPER, R. C. CROWHURST, D. J. SIMPSON, R. J. McENERY, R. E. GREENWOOD, P. D. ROSSDALE u. S. W. RICKETTS (1974):
Further studies on the use of synthetic prostaglandin analogues for inducing luteolysis in mares.
Equine Vet. J. 6, 31-35

AMOROSO, E. C. (1952):
Placentation.
In: A. S. PARKES (Hrsg.): Marschall's Physiology of Reproduction.
Verlag Longmanns, Green and Co., London, England, S. 127-311

ANDERSON, J. W. (1969):
Ultrastructure of the placenta and fetal membranes of the dog. I. The placental labyrinth.
Anat. Rec. 165, 15-36

ARABIN, B., P. L. BERGMANN u. E. SALING (1987):
Simultanous assessment of blood flow velocity waveforms in uteroplacental vessels, the umbilical artery, the fetal aorta and the fetal common carotid artery.
Fetal Ther. 2, 17-26

ARBEITER, K. (1994):
Anwendung von Hormonen in der Reproduktion von Hund und Katze.
In: F. DÖCKE (Hrsg.): Veterinärmedizinische Endokrinologie.
3. Aufl.,Verlag Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, S. 823-828

ARBEITER, K. u. W. WINDING (1977):
Zur Behandlung der lactatio sine graviditate und von Milchstauungen im Anschluss an die Geburt mit dem Antiprolaktin 2-Br-Ergokryptin.
Kleintierpraxis 22, 271-278

ASLAN, S., N. ERÜNAL, M. FINDIK, J. HANDLER, J. E. AURICH u. K. ARBEITER (1999):
Aborteinleitung bei der Hündin mit Cabergolin (Galastop®).
Tieräztl. Umsch. 54, 192-196

AUSTAD, R., A. LUNDE u. O. V. SJAASTAD (1976):
Peripheral plasma levels of oestradiol-17-beta and progesterone in the bitch during oestrous cycle, in normal pregnancy and after dexamethasone treatment.
J. Reprod. Fertil. 46, 129-136

BAGWELL, J. N. (1977):
Fine structure of the corpus luteum of pregnancy in the gerbil (Meriones unguiculatus).
Cell Tissue Res. 176, 361-371

BAHLMANN, F. u. E. MERZ (1997):
Grundlagen und praktische Anwendung der transvaginalen Dopplersonographie in der Gynäkologie.
In: E. MERZ (Hrsg.): Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Band 1.
2. Aufl., Verlag Thieme, Stuttgart, New York, S. 221-226

BAIRD, D. T. (2000):
Mode of action of medical methods of abortion.
J. Am. Med. Womens Assoc. 55, 121-126

BAIRD, D. T. u. R. J. SCARAMUZZI (1975):
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and lueal regression in the ewe: comparison with 16-aryoxyprostaglandin (ICI 80996).
Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys. 15, 161-174

BARR, F. J. (1988):
Pregnancy diagnosis and assessment of fetal viability in the dog: a review.
J. Small Anim. Pract. 29, 647-656

BARRAU, M. D., J. H. ABEL, C. A. TORBIT u. W. J. TIETZ (1975):
Development of the implantation chamber in the pregnant bitch.
Am. J. Anat. 143, 115-130

BAULIEAU, E. E. (1989):
Contragestion and other clinical applications of RU 486, an antiprogesteron at the receptor.
Science 245, 1351-1357

BEHRENDS, G., J. E. AURICH, E. KLUG, H. NAUMANN u. H. O. HOPPEN (1993):
Inhibition of gonadotropin release in mares during the luteal phase of the oestrus cycle by endogenous opioids.
J. Reprod. Fertil. 98, 509-514

BEINDORFF, N., S. VERHAGEN u. A. EINSPANIER (2001):
Luteotrophic support by relaxin: a dose- and time-related process.
34. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung, 22.-23.02.2001, Gießen

BERTAGNA, X., C. BERTAGNA, J. P. LUTON, J. M. HUSSON u. F. GIRARD (1984):
The new steroid analog RU 486 inhibits glucocorticoid action in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 59, 25-28

BLATCHLEY, F. R. u. B. T. DONOVAN (1972):
The effect of prostaglandin F_2 and prostaglandin E_2 upon luteal function and ovulation in the guinea pig.
J. Endocrinol. 53, 493-501

BOLLWEIN, H., F. WEBER, I. WOSCHEE u. R. STOLLA (2004):
Transrectal dopplersonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares.
Theriogenology 61, 499-509

BONSTEAM, S., I. ALITALO u. M. KARKKAINEN (1983):
Real-time ultrasound pregnancy diagnosis in the bitch.
J. Small Anim. Pract. 24, 145-515

BONSTEAM, S., M. KARKKAINEN, I. ALITALO u. M. FORSS (1984):
Evaluating the accuracy of canine pregnancy diagnosis and litter size determination using real-time ultrasound.
Acta Vet. Scand. 25, 327-332

BOUCHARD, G. F., N. SOLORZANO, P. W. CONCANNON, R. S. JOUNGQUIST u. C. J. BIERSCHWALL (1991):
Determination of ovulation time in bitches on teasing, vaginal cytology and ELISA for progesterone.
Theriogenology 35, 603-611

BRASS, W. (1999):
Ovar und Uterus.
In: H. SCHEBITZ u. W. BRASS (Hrsg.): Operationen an Hund und Katze.
2. Aufl., Parey Buchverlag, Berlin, S. 273-277

BRUCE, N. W. u. K. HILLER (1974):
The effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ovarian blood flow and corpora lutea regression in the rabbit.
Nature 249, 176-177

BUBENHEIMER, P. u. G. D. KNEISSEL (1989):
Physikalische Grundlagen.
In: P. BUBENHEIMER u. G. D. KNEISSEL (Hrsg.): Doppler-Echographie. CW-, PW-, HPRF- und Farbdopplermethoden.
VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Basel, S. 2-26

BUDRAS, K.-D. (1994):
Organa genitalia.
In: Atlas der Anatomie des Hundes: Lehrbuch für Tierärzte und Studierende.
3. Aufl., Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 28-28A

BUFF, S., A. FONTBONNE, P. LOPEZ, M. RAUER u. D. CREVAT (2001):
Circulating relaxin concentrations in pregnant and nonpregnant bitches: evaluation of a new enzymeimmunoassay for determination of pregnancy.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 57, 187-191

BUNCK, C., H. R. FROIN u. A.-R. GÜNZEL-APEL (2002):
Erfahrungen mit einem kommerziellen Relaxin-Assay zum Trächtigkeitsnachweis beim Hund.
Kleintierpraxis 47, 5-10

BYGDEMAN, M. u. M.-L. SWAHN (1985):
Progesterone receptor blockage effect on uterine contractility and early pregnancy.
Contraception 32, 45-51

CHAKRABORTY, P. K. (1987):
Reproductive hormone concentrations during estrus, pregnancy and pseudopregnancy in the bitch.
Theriogenology 36, 41-50

CHILLIK, C. F., J. G. HSIU, A. ACOSTA, J. F. H. M. VAN UEM u. G. D. HODGEN (1986):
RU 486-induced menses in cynomolgus monkeys: uniformity of endometrial sloughing.
Fertil. Steril. 45, 708-712

CHWALISZ, K. (1994):
The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery.
Hum. Reprod. 9, Suppl. 1, 131-161

CHWALISZ, K., F. FAHRENHOLZ, M. HACKENBERG, R. E. GARFIELD u. W. ELGER (1991):
The progesterone antagonist onapristone increases the effectiveness of oxytocin to produce delivery without changing the myometrial oxytocin receptor concentrations.
Am. J. Obstet. Gynecol. 165, 1760-1770

CHWALISZ, K., K. STÖCKEMANN, U. FUHRMANN, K. H. FRITZEMEIER, A. EINSPANIER u. R. E. GARFIELD (1995):
Mechanism of action of antiprogestins in the pregnant uterus.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 761, 202-232

CONCANNON, P. W. (1980):
Effects of hypophysectomy and of LH administration on luteal phase plasma progesterone levels in the beagle bitch.
J. Reprod. Fertil. 58, 407-410

CONCANNON, P. W. (1984):
Endocrinology of canine estrus cycle, pregnancy and parturition.
Proc. Ann. Meeting Soc. Theriogenology, 1984, Denver, Colorado, USA, S. 1-24

CONCANNON, P. W. (1986):
Canine pregnancy and parturition.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 16, 453-475

CONCANNON, P. W. (1993):
Biology of gonadotropin secretion in adult and prepubertal female dogs.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 47, 3-27

CONCANNON, P. W., T. GIMPEL, L. NEWTON u. V. D. CASTRACANE (1996):
Postimplantation increase in plasma fibrinogen concentration with increase in relaxin concentration in pregnant dogs.
Am. J. Vet. Res. 57, 1382-1385

CONCANNON, P. W. u. W. HANSEL (1977):
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ induces luteolysis, hypothermia and abortion in beagle bitches.
Prostaglandins 13, 533-542

CONCANNON, P. W., W. HANSEL u. K. McENTEE (1977):
Changes in LH, progesterone and sexual behaviour associated with preovolatory luteinization in the bitch.
Biol. Reprod. 17, 604-613

CONCANNON, P. W., W. HANSEL u. W. J. VISEK (1975):
The ovarian cycle of the bitch: plasma estrogen, LH and progesterone.
Biol. Reprod. 13, 112-117

CONCANNON, P. W., L. ISAMAN, D. A. FRANK, F. J. MICHEL u. W. B. CURRIE (1988):
Elevated concentrations of 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin $F_{2\alpha}$ in maternal plasma during prepartum luteolysis and parturition in dogs (Canis familiaris).
J. Reprod. Fertil. 84, 71-77

CONCANNON, P. W., J. P. McCANN u. M. TEMPLE (1989):
Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 39, 3-25

CONCANNON, P. W., P. WEINSTEIN, S. WHALEY u. D. FRANK (1987):
Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone anti-serum and by bromocriptine.
J. Reprod. Fertil. 81, 175-180

CONCANNON, P. W., S. WHALEY u. S. P. ANDERSON (1986):
Increased LH-pulse frequency associated with termination of anestrus during the ovarian cycle of the dog.
Biol. Reprod. 34, Suppl.1, 119

CONCANNON, P. W., S. WHALEY, D. LEIN u. R. WISSLER (1983):
Canine gestation length: variation related to time of mating and fertile life of sperm.
Am. J. Vet. Res. 44, 1819-1821

CONCANNON, P. W., A. YAEGER, D. FRANK u. A. IYAMPILLAI (1990):
Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs.
J. Reprod. Fert. 88, 99-104

CONLEY, A. J. u. L. E. EVANS (1984):
Bromocryptine induced abortion in the bitch.
Proc. 10th Int. Congr. Anim Reprod. & Art. Insem., Champaign, Urbana, Illinois, USA, S. 504-506

COUZINET, B., N. LESTRAT, A. ULMANN, E. E. BEAULIEU u. G. SCHAISON (1986):
Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist RU 486 (Mifepristone).
N. Engl. J. Med. 315, 1565-1570

CSAPO, A. I. (1973):
The prospects of prostaglandins in post conceptional therapy.
Prostaglandins 3, 245-289

CSAPO, A. I. (1977):
The effects of ovariectomy and strech on the regulatory profile and activity of the uterus.
Prostaglandins 13, 965-973

CSAPO, A. I. (1981):
Force of labour.
In: L. IFFY und H. A. KAMINETZKI (Hrsg.): Principles and practice of obstetrics and perinatology.
2. Aufl., Verlag John Wiley & Sons, New York, USA, S. 761-799

DALLENBACH-HELLWEG, G. u. H. POULSEN (1985):
G. Dallenbach-Hellweg und H. Poulsen (Hrsg.): Atlas der Histopathologie des Endometrium.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

DANTZER, V. (1999):
Endotheliochorial Placentation.
In: E. KNOBIL und J. D. NEILL (Hrsg.): Encyclopedia of Reproduction.
Verlag Academic Press, San Diego, USA, S. 1078-1084

DAS, C. u. K. J. CATT (1987):
Antifertility actions of the progesterone antagonist RU 486 include direct inhibition of placental hormone secretion.
Lancet. 2, 599-601

DeCOSTER, R., J. F. BECKERS, D. BEERENS u. J. A. DE MAY (1983):
A homologous radioimmunoassay for canine prolactin: plasma levels during the reproductive cycle.
Acta Endocrinol. (Copenh.) 103, 473-478

DEEG, K. H. u. F. WILD (1990):
Abdominelle Dopplersonographie im Kindesalter.
Klin. Pädiatr. 202, 371-378

DEEG, K. H., K. WOERLE u. E. SCHÖNAU (1990):
Farbkodierte Dopplersonographie der Nierengefäße im Kindesalter.
Monatsschr. Kinderheilk. 138, 256-267

DICKEY, R. P. u. J. F. HOWER (1996):
Relationship of estradiol and progesterone levels to uterine blood flow during early pregnancy.
Early Pregnancy 2, 113-120

DiMATTINA, M., D. L. LORIAUX, B. D. ALBERTSON, R. J. FALK u. V. TYSON (1987):
Effect of the antiprogestagen Mifepristone on human ovarian steroidogenesis.
Fert. Steril. 48, 229-233

DI SALLE, E., G. ORNATI u. G. BRIATICO (1983 a):
FCE 21336, a new ergoline derivative with a potent and long-acting lowering effect on prolactin secretion in rats.
J. Endocriol. Invest. 5, Suppl. 1, 45

DI SALLE, E., G. ORNATI, D. GUIDICI u. G. BRIATICO (1983 b):
Prolactin lowering effect of a new ergoline derivative, FCE 21336, in the rat: a comparison with bomocryptine.
Acta Endocrinol. 103, Suppl. 256, 265

DÖCKE, F. (1994):
Gravidität, Geburt und Puerperium
In: F. DÖCKE (Hrsg.): Veterinärmedizinische Endokrinologie.
3. Auflage, Verlag Fischer, Jena, Stuttgart, S. 516-554

DOUGLAS, R. H. u. O. J. GINTHER (1972):
Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on length of diestrus in mares.
Prostaglandins 2, 265-268

DOUGLAS, R. H. u. O. J. GINTHER (1973):
Luteolysis following a single injection of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in sheep.
J. Anim. Sci. 37, 990-993

EDQUIST, L. E., E. D. B. JOHNSSON, H. KASSTRÖM, S.-E. OLSSON u. M. RICHKIND (1975):
Blood plasma levels of progesterone and oestradiol in the dog during the oestrous cycle and pregnancy.
Acta Endocrinol. 78, 554-564

EINSPANIER, A., C. BUNCK, P. SALPIGTIDOU, A. MARTEN, K. FUHRMANN, H. O. HOPPEN u. A.-R. GÜNZEL-APEL (2002):
Relaxin: ein wichtiger Graviditätsindikator bei der Hündin.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 109, 8-12

EINSPANIER, A. u. R. IVELL (2000):
Multitalent Relaxin: Wegbereiter reproduktionsbiologischer Prozesse.
Reproduktionsmedizin 16, 208-215

EINSPANIER, A., R. NUBBEMEYER, S. SCHLOTE, M. SCHUMACHER, R. IVELL, K. FUHRMANN u. A. MARTEN (1999):
Relaxin in the marmoset monkey: secretion pattern in the ovarian cycle and early pregnancy.
Biol. Reprod. 61, 512-520

ELGER, W., S. BEIER, K. CHWALISZ, M. FÄHNRICH, S. H. HASAN, D. HENDERSON, G. NEEF u. R. ROHDE (1986):
Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists.
J. Steroid Biochem. 25, 835-845

ELGER, W., K. CHWALISZ, M. FÄHNRICH, S. H. HASAN, D. LAURENT, S. BEIER, E. OTTOW, G. NEEF u. R. E. GARFIELD (1990):
Sudies on labour-conditioning and labour-inducing effects of antiprogesterones in animal models.
In: R. E. GARFIELD (Hrsg.): Uterine contractility: Mechanisms of control.
Verlag Serono Symposia, Norwell, MA., USA, S. 153-157

ELLINWOOD, W. E., T. M. NETT u. G. D. NISWENDER (1978):
Ovarian vasculature: structure and function.
In: R. E. JONES (Hrsg.): The Vertebrate Ovary.
Verlag Plenum Press, New York und London S. 583-614

ENGLAND, G. C. W. (1992):
Ultrasound evaluation of pregnancy and spontaneous embryonic resorption in the bitch.
J. Small. Anim. Pract. 33, 430

ENGLAND, G. C. W. (1993):
Ultrasonographic imaging of spontaneous embryonic resorption in the bitch.
J. Reprod. Fert., Suppl. 47, 552 (Abstr.)

ENGLAND, G. C. W. (1998):
Ultrasonographic assessment of abnormal pregnancy.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 28, 849-467

ENGLAND, G. C. W. u. W. E. ALLEN (1989):
Real-time ultrasonic imaging of the ovary and uterus of the dog.
J. Reprod. Fert., Suppl. 39, 91-100

ENGLAND, G. C. W. u. W. E. ALLEN (1990):
Studies on canine pregnancy using B-Mode ultrasound: diagnosis of early pregnancy and the number of conceptuses.
J. Small Anim. Pract. 31, 321-323

ENGLAND, G. C. W., W. E. ALLEN u. D. J. PORTER (1990):
Studies on canine pregnancy using B-Mode ultrasound: development of the conceptus and determination of gestational age.
J. Small Anim. Pract. 31, 324-329

ENGLAND, G. C. W. u. A. E. YEAGER (1993):
Ultrasonographic appearance of the ovary and uterus of the bitch during oestrus, ovulation and early pregnancy.
J. Reprod. Fert., Suppl. 47, 107-117

EVANS, H. E. (1979):
Reproduction and prenatal development.
In: H. E. EVANS u. G. C. CHRISTENSEN (Hrsg.): Miller's Anatomy of the dog.
2. Aufl. Verlag W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, S. 13-77

FEHSKE, W. (1993):
Praxis der konventionellen und farbcodierten Dopplerechokardiographie.
Verlag Huber, Bern, Stuttgart, Toronto, S. 13-21

FELDMAN, E. C., A. P. DAVIDSON, R. W. NELSON, T. G. NYLAND u. C. MUNRO (1993):
Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 202, 1855-1858

FELDMAN, E. C. u. R. W. NELSON (1996):
Canine female reproduction.
In: E. C. FELDMAN u. R. W. NELSON (Hrsg.): Canine and feline endocrinology and reproduction.
2. Aufl., Verlag W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, S. 399-480

FIELDS, P. A. (1984):
Intracellular localization of relaxin in membrane-bound granules in the pregnant rat luteal cells.
Biol. Reprod. 30, 753-762

FIENI, F., J. F. BRUYAS, I. BATTUT u. D. TAINTURIER (2001 a):
Clinical use of anti-progestins in the bitch.
In: P. W. CONCANNON, G. ENGLAND, J. VERSTEGEN u. C. LINDE-FORSBERG (Hrsg.): Recent advances in small animal reproduction.
International veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, NY, USA

FIENI, F., C. DUMON, D. TAINTURIER u. J. F. BRUYAS (1997):
Clinical protocol for pregnancy termination in bitches using prostaglandin $F_{2\alpha}$.
J. Reprod. Fertil. Suppl. 51, 245-250

FIENI, F., M. FUHRER, D. TAINTURIER, J. F. BRUYAS, S. DRIDI, B. SILIART u. M. GOGNY (1989):
Utilisatioin d'un analogue de synthèse des prostagandines: le cloprostenol dans l'avortement provoqué de la chienne.
Prat. Med. Chir. Anim. Comp. 24, 557- 572

FIENI, F., J. MARTAL, P. G. MARNET, B. SILART, F. BERNARD, M. RIOU, J. F. BRUYAS u. D. TAINTURIER (2001 b):
Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU486).
J. Reprod. Fertil, Suppl, 57, 243-248

FIENI, F., D. TAINTURIER, J. F. BRUYAS, F. BADINANT, X. BERTHELOT, P. RONSIN, M. RACHAIL u. M. P. LEFAY (1996):
Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne.
Rec. Med. Vet. 172, 359-367

FOX, H., M. E. HERD u. K. R. HARILAL (1978):
Morphological changes in the placenta and decidua after induction of abortion by extra-amniotic prostaglandin.
Histopathology 2, 145-151

GALAC, S., H. S. KOOISTRA, J. BUTINAR, M. M. BEVERS, S. J. DIELEMANN, G. VOOTHOUT u. A. C. OKKENS (2000):
Termination of midgestation pregnancy in bitches with Aglepristone, a progesterone receptor antagonist.
Theriogenolgy 53, 941-950

GARFIELD, R. E., J. M. GASC u. E. E. BAULIEAU (1987):
Effect of the antiprogesterone RU 486 on preterm birth in the rat.
Am. J. Obstet. Gynecol. 157, 1281-1285

GARZO, V. G., J. LIU, A. UHLMANN, E. BAULIEAU u. S. S. YEN (1988):
Effects of an antiprogesterone (RU486) on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian-endometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 66, 508-517

GERRES, S. (1991):
Untersuchungen zur Bedeutung von Progesteron als Regelfaktor bei der Entstehung der Pseudogravidität der Hündin.
Gießen, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.

GOBELLO, C., G. CASTEX, Y. CORRADA, L. KLIMA, R. L. DE LA SOTA u. R. RODRIGUEZ (2002):
Use of prostaglandins and bromocriptine mesylate for pregnancy termination in bitches.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 220, 1017-1019

GOLASZEWSKI, T., J. DEUTINGER u. G. BERNASCHEK (2001):
Physiologie des Dopplerflusses in maternalen Gefäßen während der Schwangerschaft.
In: W. SCHMIDT u. A. KURJAK (Hrsg.): Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.
Verlag Thieme, Stuttgart, S. 122-130

GOSH, D., D. R. STEWART, N. R. NAYAK, B. L. LASLEY, J. W. OVERSTREET, A. G. HENDRICKX u. J. SENGUPTA (1997):
Serum concentrations of estradiol-17ß, progesterone, relaxin and chorionic gonadotropin during blastocyst implantation in natural pregnancy cycle and in embryo transfer cycle in the rhesus monkey.
Hum. Reprod. 12, 914-920

GOSLING, R. G. u. D. H. KING (1974):
Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound.
Proc. R. Soc. Med. 67, 447-449

GRETHER, B. M. u. A. E. FRIESS (1993):
Die Drüsenkammern der Hundeplazenta - eine rasterelektronenmikroskopische Untersuchung.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 135, 272-278

GRETHER, B. M., A. E. FRIESS u. M. H. STOFFEL (1998):
The glandular chambers of the placenta of the bitch in the second third of pregnancy (day 30-44): an ultrastructural, ultrahistochemical and lectinhistochemical investigation.
Anat. Histol. Embryol. 27, 95-103

GÜNZEL-APEL, A.-R. (1994):
Die Zuchthündin.
In: A.-R. GÜNZEL-APEL (Hrsg.): Fertilitätskontrolle und Samenübertragung beim Hund.
Verlag Gustav Fischer, Jena, Stuttgart, S. 49-73

GÜNZEL-APEL, A.-R. (1997):
Läufigkeitskontrolle und Bestimmung des Bedeckungszeitpunktes.
In: E. WIESNER (Hrsg.): Handlexikon der Tierärztlichen Praxis.
Verlag Enke, Stuttgart, Sonderdruck 201, S. 500a-500h

GÜNZEL-APEL, A.-R. u. J. DIETERICH (2001):
Follikelreifung, Ovulation und Gelbkörperanbildung.
In: C. POULSEN NAUTRUP u. R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze.
3. Aufl., Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 248-257

GÜNZEL-APEL, A.-R. u. B. HEINZE (2001):
Pathologische Trächtigkeit.
In: C. POULSEN NAUTRUP u. R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze.
3. Aufl., Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 311-313

GÜNZEL-APEL, A.-R., B. HEINZE u. D. SCHÄFER (2001):
Bestimmung des Gestationsalters.
In: C. POULSEN NAUTRUP u. R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze.
3. Aufl., Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 304-311

GÜNZEL, A.-R. u. P. KOIVISTO (1984):
Aktuelles zum Sexualzyklus der Hündin – diagnostische Möglichkeiten durch vaginalzytologische Untersuchungen mittels Testsimplets®.
Prakt. Tierarzt 65, 161-172

GÜNZEL-APEL, A.-R., S. ZABEL, A. EINSPANIER u. H.-O. HOPPEN (2003):
Bedeutung, Diagnostik und „Handling“ der Gelbkörperinsuffizienz beim Hund: Züchterwunsch und tierärztliche Verantwortung.
Kongressbericht 49. Jahreskonferenz der Fachgruppe Kleintierkrankheiten der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft am 06.-09.11.2003 in Leipzig, S. 119-123

GUTKNECHT, G. D., J. C. CORNETTE u. B. B. PHARRISS (1969):
Antifertility properties of prostaglandin F 2.
Biol. Reprod. 1, 367-371

GUTKNECHT, G.D., L. J. WYNGARDEN u. B. B. PHARRISS (1971):
The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ovarian and plasma progesterone levels in the pregnant hamster.
Proc. Soc. Exp Biol. Med. 136, 1151-1157

HADLEY, J. C. (1975):
Total unconjugated oestrogen and progesterone concentration in peripheral blood during pregnancy in the dog.
J. Reprod. Fertil. 44, 453-460

HÄFNER, I., H.-A. SCHOON, D. SCHOON u. H. AUPPERLE (2001):
Glanduläre Differenzierungsstörungen im Endometrium der Stute – Lichtmikroskopische und immunhistologische Untersuchungen.
Pferdeheilkd. 17, 103-110

HAYER, P. J., A.-R. GÜNZEL-APEL, D. LÜRSSEN u. H.-O. HOPPEN (1993):
Ultrasonographic monitoring of follicular development, ovulation and early luteal phase in the bitch.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 47, 93-100

HELPER, L. C. (1970):
Diagnosis of pregnancy in the bitch with an ultrasonic Doppler instrument.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 156, 60-62

HETTLING, P. (1998):
Einsatz einer Kombinationsbehandlung eines synthetischen $PGF_{2\alpha}$-Analogons und eines Dopaminagonisten zum Abbruch ungewollter Gravidität bei Hündinnen. Eine Studie an sechs Fällen.
Tierärztl. Prax., 26, 37-39

HILDEBRANDT, H. (1994):
Resorption.
In: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.
257. Aufl., Verlag Walter De Gruyter, Berlin, New York, S. 1320

HOFFMANN, B. u. S. GERRES (1989):
Modellversuch zur Darstellung der antigestagenen Wirkung von RU 38486 bei der Hündin.
Wien. Tierärztl. Mschr. 76, 10-14

HOFFMANN, B., R. HÖVELER, S. H. HASAN u. K. FAILING (1992):
Ovarian and pituitary function in dogs after hysterectomy.
J. Reprod. Fertil. 96, 837-845

HOFFMANN, B., A. RIESENBECK u. R. KLEIN (1996):
Reproductive endocrinology of bitches.
Anim. Reprod. Sci. 42, 275-288

HOFFMANN B. u. S. SCHNEIDER (1993):
Secretion and release of luteinizing hormone during the luteal phase of the oestrous cycle in the dog.
J. Reprod. Fertil. Suppl. 47, 85-91

HOFFMANN, B. u. G. SCHULER (2000):
Receptor blockers – general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction.
Anim. Reprod. Sci. 60-61, 295-312

HOLST, P. A. u. R. D. PHEMISTER (1971):
The prenatal development of the dog: preimplantation events.
Biol. Reprod. 5, 194-206

HONORE, L. H. (1976):
Midtrimester prostaglandin-induced abortion: gross and light microscopic findings in the placenta.
Prostaglandins 11, 1019-1032

HOPPEN, H. O. (1990):
Endokrinologie des Sexualzyklus des Hundes.
Kleintierpraxis 35, 565-568

HORI, T., T. AKIKAWA, E. KAWAKAMI u. T. TSUTSUI (2002):
Fenprostalene-induced abortion in bitches.
J. Vet. Med. Sci. 64, 993-998

HUBLER, M. u. S. ARNOLD (2000):
Verhinderung der Trächtigkeit bei Hündinnen mit dem Progesteronantagonisten Aglepristone (Alizine).
Schweiz. Arch. Tierheilkd. 142, 381-386

JACKSON, P. S., B. J. A. FURR u. F. G. HUTCHINSON (1982):
A preliminary study of pregnancy termination in the bitch with slow release formulations of prostaglandin analogues.
J. Small Anim. Pract. 23, 287-294

JANSON, P. O. (1975):
Effects of the luteinizing hormone on blood flow in the follicular rabbit ovary, as measured by radioactivs microspheres.
Acta Endocrinol. (Copenh.) 79, 122-133

JEFFCOATE, J. A. (1998):
Physiology and endocrinology of the bitch.
In: G. M. SIMPSON, G. C. W. ENGLAND u. M. J. HARVEY (Hrsg): Manual of small animal reproduction and neonatology.
Verlag British Small Animal Association, Cheltenham, England, S. 1-9

JEFFCOATE, I. A. u. F. E. LINDSAY (1989):
Ovulation detection and timing of insemination based on hormone concentrations, vaginal cytology and the endoscopic appearance of the vagina in domestic bitches.
J. Reprod. Fertil. Suppl. 39, 277-287

JÖCHLE, W. u. A. C. ANDERSEN (1977):
The oestrous cycle in the dog: A review.
Theriogenology 7, 133-140

JÖCHLE, W., R. V. TOMLINSON u. A. C. ANDERSEN (1973):
Prostaglandin effects on plasma progesterone levels in the pregnant and the cycling dog (beagle).
Prostaglandins 3, 209-217

JOHANNISSON, E., M. OBERHOLZER, M. L. SWAHN u. M. BYGDEMAN (1989):
Vascular changes in the human endometrium following the administration of the progesterone antagonist RU 486.
Contraception 39, 103-117

JOHNSTON, S. D. (1980):
Diagnostic and therapeutic approach to infertility in the bitch.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 176, 1335-1338

JOHNSTON, S. D. u. S. RAKSIL (1987):
Fetal loss in the dog and cat.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 17, 535-554

JOHNSTON, S. D., F. O. SMITH, N. C. BAILIE, G. R. JOHNSTON u. D. A. FEENEY (1983):
Prenatal indicators of puppy viability at term.
Compend. Contin. Educ. Prac. Vet. 5, 1013-1024

JOUPPILA, P. u. S. SOUMALAINEN-KÖNIG (1994):
Effect of the prostaglandin E_1 analogue gemeprost on the blood flow velocity waveforms of uterine arteries during the first trimester of pregnancy.
Br. J. Obstet. Gynecol. 101, 18-21

KAISER, G. u. W. HUBER (1969):
Relations between body size and litter size in the domestic dog.
Rev. Suisse Zool. 76, 656-673

KAYISLI, U. A., B. SELAM, O. GUZELOGLU-KAYISLI, R. DEMIR u. A. ARICI (2003):
Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system.
J. Immunol. 171, 2305-2313

KEHRER, A. (1973):
Zur Entwicklung und Ausbildung des Chorions der Plazenta zonaria bei Katze, Hund und Fuchs.
Z. Anat. Entwicklungsgesch. 143, 25-42

KELLY, R. W., D. L. HEALY, M. J. CAMERON, I. T. CAMERON u. D. T. BAIRD (1985):
RU 486 stimulation of $PGF_{2\alpha}$ production in isolated endometrial cells in short term culture.
In: E. E. BAULIEAU u. J. S. SEGAL (Hrsg.): The antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control.
Verlag: Plenum Press New York, S. 259-262

KISO, Y., A. YAMASHITA, F. SASAKI u. S. YAMAUCHI (1990):
Maternal blood vascular architecture of the dog placenta during the second half of pregnancy.
Jpn. J. Anim. Reprod. 36, 120-125

KLEWS, P.-M. (1993):
Einführung in die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS).
In: K. J. WOLF u. F. FOBBE (Hrsg.): Farbkodierte Duplexsonographie.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart, S. 1-13

KLONISCH, T., S. HOMBACH-KLONISCH, C. FRÖHLICH, J. KAUFFOLD, K. STEGER, B. G. STEINETZ u. B. FISCHER (1999):
Canine preprorelaxin: nucleic acid sequence and localization within the canine placenta.
Biol. Reprod. 60, 551-557

KOCH, W. u. G. HEIM (1952):
Estrogen storage in the animal organism. I. Hormonally castrated coquerels.
Endokrinologie 29, 288-293

KOERING, M. J., D. L. HEALY u. G. D. HODGEN (1986):
Morphologic response of endometrium to a progesterone receptor antagonist, RU 486, in monkeys.
Fert. Steril. 45, 280-287

KÖSTER, K., C. POULSEN NAUTRUP u. A.-R. GÜNZEL-APEL (2001):
A doppler ultrasonographic study of cyclic changes of ovarian perfusion in the beagle bitch.
Reproduction 122, 453-461

KUBALE, R. u. G. HETZEL (2001):
Physikalisch-technische und untersuchungstechnische Grundlagen der Farbdopplersonographie.
In: W. SCHMIDT u. A. KRUJAK (Hrsg.): Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 2-35

LABHSETWAR, A. P. (1970):
Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on pituitary luteinizing hormone content of pregnant rats: a possible explanation for the luteolytic effect.
J. Reprod. Fertil. 23, 155-159

LABHSETWAR, A. P. (1972):
Effects of prostaglandin F_2 on some reproductive processes of hamsters and rats.
J. Endocrinol. 53, 201-213

LANGE, K. (1995):
Untersuchungen zur Nidationsverhütung und zum Abbruch der Frühgravidität bei der Hündin mit geringen Dosierungen von Prostaglandin $F_{2\alpha}$.
Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

LANGE, K., A.-R. GÜNZEL-APEL, H.-O. HOPPEN, R. MISCHKE u. I. NOLTE (1997):
Effects of low doses of prostaglandin $F_{2\alpha}$ during the early luteal phase before and after implantation in beagle bitches.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 51, 251-257

LAUDERDALE, J. W. (1972):
Effect of corticoid administration in bovine pregnancy.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 160, 867-871

LEIN, D. (1986 a):
Prostaglandin therapy in small animal reproduction.
In: R. KIRK (Hrsg.): Current veterinary therapy IX.
Verlag W. B. Saunders, Philadelphia, S. 1233-1236

LEIN, D. (1986 b):
Prostaglandins in small animal reproduction.
In: D. MORROW (Hrsg.): Current therapy in theriogenology.
2. Aufl., Verlag W. B. Saunders, Philadelphia, S. 481-484

LEIN, D., P. W. CONCANNON, W. E. HORNBUCKLE, R. O. GILBERT, J. R. GLENDENING u. H. L. DUNLAP (1989):
Termination of pregnancy in bitches by administration of prostaglandin $F_{2\alpha}$.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 39, 231-240

LEONG, D. A., L. S. FRAWLEY u. J. D. NEILL (1983):
Neuroendocrine control of prolactin secretion.
Ann. Rev. Physiol. 45, 109-127

LI, Y. F., C. J. HUANG, J. KLINDT, L. L. ANDERSON (1991):
Divergent effects of antiprogesterone, RU 486, on progesterone, relaxin and prolactin secretion in pregnant and hysterectomized pigs with aging corpora lutea.
Endocrinology 129, 2907-2914

LIEHR, R. A., G. B. MARION u. H. H. OLSON (1972):
Effects of prostaglandin on cattle estrous cycles.
J. Anim. Sci. 35, 247 (Abstr.)

LIEVERTZ, R. W. (1987):
Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens.
Am. J. Obstet. Gynecol. 156, 1289-1293

LINDE-FORSBERG, C. u. A. ENEROTH (1988):
Parturition.
In: G. M. SIMPSON, G. C. W. ENGLAND u. M. J. HARVEY (Hrsg.): Manual of small animal reproduction and neonatology.
Verlag British Small Animal Association, Cheltenham, England, S. 128-142

LINDE-FORSBERG, C., H. KINDAHL u. A. MADEJ (1992):
Termination of mid-term pregnancy in the dog with oral RU 486.
J. Small Anim. Pract. 33, 331-336

LOCKWOOD, P. W. (1976):
Pharmacologies des prostagandines.
Economie et Médicine Animale 17, 189-198

LORENZ, A. (1997):
Physikalische Grundlagen und Artefakte.
In: E. MERZ (Hrsg.): Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Band 1.
2. Aufl., Verlag Thieme, Stuttgart, New York, S. 3-24

LU, K. H., Y. KOCH u. J. MEITES (1971):
Direct inhibition of ergocornine of pituitary prolactin release.
Endocrinology 89, 229-238

LÜBKE, A. (1997):
Befunderhebung an der Portio vaginalis cervicis sowie vergleichende Untersuchung der vaginalen und uterinen Zytologie und Keimflora im Verlauf des Sexualzyclus der Hündin.
Hannover, Tieräztl. Hochsch., Diss.

MacLENNAN, A. H., P. GRANT u. A. C. BORTHWICK (1991):
Relaxin and relaxin c-peptide levels in human reproductive tissues.
Reprod. Fertil. Dev. 3, 577-583

MATSUMOTO, K., A. AKIMOTO, K. SHIBATA, S. MATSUO, T. MURYOBAYASHI, T. SAKAI, T. TSUDA u. M. TSUBOSHIMA (1981):
Effects of 16,16-Dimethyl- trans-delta 2-PGE_1 methyl ester (ONO-802) on uterine, placental and ovarian circulation.
Nippon Yakurigaku Zasshi. 78, 239-248

McRACKEN, J. (1971):
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and corpus luteum regression.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 456-472

MICHEL, G. (1995):
Die Plazentation.
In: G. MICHEL (Hrsg.): Vergleichende Embryologie der Haustiere: ein Lehrbuch auf funktioneller Grundlage.
Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 106-141

MOLENDIJK, L., I. MALBURG u. P. KOPECKY (1995):
Dopplersonographische Untersuchungen bei Plazentainsuffizienz als Hinweis für die Effektivität der Hämodilutionstherapie.
Z. Geburtshilfe Perinatol. 199, 18-22

MOSTBECK, G. H., H. D. GÖSSINGER, R. MALLEK, P. SIOTRZONEK, B. SCHNEIDER u. D. TSCHOLAKOFF (1990):
Effect of heart rate on doppler measurements of resistance index in renal arteries.
Radiology 175, 511-513

MÜLLER, K. u. K. ARBEITER (1993):
Ultrasonographic and clinical signs of fetal resorption in the bitch.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 47, 558-559

NAKANO, J. (1972):
Relationship between the chemical structure of prostaglandins and their vasoactivities in dogs.
Br. J. Pharmacol. 44, 63-70

NETT, T. M., A. M. AKBAR, R. D. PHEMISTER, P. A. HOLST, L. E. REICHERT Jr. u. G. D. NISWENDER (1975):
Levels of luteinizing hormone, estradiol and progesterone in serum during estrous cycle and pregnancy in the Beagle bitch.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, 134-139

NISWENDER, G. D. u. T. M. NETT (1988):
The corpus luteum and its control.
In: J. KNOBIL, L. NEILL, G. EWING, G. GRENNWALD, C. MARKERT u. D. PLAFF (Hrsg.): The physiology of reproduction.
Verlag Raven Press, New York, USA, S. 489-525

NODEN, D. M. (1986):
In: R. W. KIRK (Hrsg.): Current veterinary therapy IX. Small animal practice.
Verlag Saunders, Philadelphia, USA, S. 1248-1257

NÖTHLING, J. O., D. GERBER, C. GERSTENBERG, C. KAISER u. M. DOBELI (2003):
Abortifacient and endocrine effects of metergoline in beagle bitches during the second half of gestation.
Theriogenology 59, 1929-1940

OETTEL, M. (1979):
Reproduktionsbiologie der Hündin.
Monatsh. Vet. Med. 34, 937-942

OETTLE, E. E. (1982):
Clinical experience with prostaglandin $F_{2\alpha}$ THAM as a luteolytic agent in pregnant and non-pregnant bitches.
J. South Afr. Vet. Assoc. 53, 239-242

OETTLE, E. E., E. BOTHA u. I. PAINTER (1985):
Preliminary report on the effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the duration of the oestrous interval in beagle bitches.
Theriogenology 23, 409-414

OKKENS, A. C., M. M. BEVERS, S. J. DIELEMAN u. A. H. WILLEMSE (1985):
Shortening of the interestrous interval and lifespan of the corpus luteum of the cyclic dog by bromocriptine treatment.
Vet. Quart. 7, 173-176

OKKENS, A. C., M. M. BEVERS, S. J. DIELEMAN u. A. H. WILLEMSE (1990):
Evidence for prolactin as the main luteotrophic factor in the cyclic dog.
Vet. Quart. 12, 193-201

OKKENS, A. C., S. J. DIELEMAN, M. M. BEVERS, A. A. M. E. LUBBERINK u. A. H. WILLEMSE (1986):
Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog.
J. Reprod. Fertil. 77, 187-192

OLSON, P. N., R. A. BOWEN, M. D. BEHRENDT, J. D. OLSON u. T. M. NETT (1982):
Concentrations of reproductive hormones in canine serum throughout late anestrus, proestrus and estrus.
Biol. Reprod. 27, 1196-1206

OLSON, P. N., T. M. NETT, R. A. BOWEN, H. R. SAWYER u. G. D. NISWENDER (1989):
Endocrine regulation of the corpus luteum of the bitch as a potential target for altering fertility.
J. Reprod. Fertil. Suppl. 39, 27-40

OMAR, H. A., R. RAMIREZ u. M. GIBSON (1995):
Properties of a progesterone-induced relaxation in human placental arteries and veins.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 370-373

ONCLIN, K., B. MURPHY u. J. P. VERSTEGEN (2002):
Comparisons of estradiol, LH and FSH patterns in pregnant and nonpregnant beagle bitches.
Theriogenology 57, 1957-1972

ONCLIN, K., L. D. M. SILVA, I. DONNAY u. J. P. VERSTEGEN (1993):
Luteotropic action of prolactin in dogs and the effects of a dopamine agonist, cabergoline.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 47, 403-409

ONCLIN, K., L. D. M. SILVA u. J. P. VERSTEGEN (1995):
Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist, cabergoline, in combination with a synthetic analog of $PGF_{2\alpha}$, either cloprostenol or alphaprostol.
Theriogenology 43, 813-822

ONCLIN, K. u. J. P. VERSTEGEN (1996):
Practical use of a combination of a dopamine agonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in the bitch.
J. Small Anim. Pract. 37, 211-216

ONCLIN, K. u. J. P. VERSTEGEN (1997 a):
In vivo investigation of luteal function in dogs: effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and -diestrus.
Dom. Anim. Endocrinol.14, 25-38

ONCLIN, K. u. J. P. VERSTEGEN (1997 b):
Secretion patterns of plasma prolactin and progesterone in pregnant compared with nonpregnant dioestrous beagle bitches.
J. Reprod. Fert., Suppl. 51, 203-208

ONCLIN, K. u. J. P. VERSTEGEN (1999):
Comparison of different combinations of analogues of $PGF_{2\alpha}$ and dopamine agonists for the termination of pregnancy in dogs.
Vet Rec. 144, 416-419

ONCLIN, K., J. P. VERSTEGEN u. P. W. CONCANNON (2000):
Time-related changes in canine luteal regulation: in vivo effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy.
J. Reprod. Fert. 118, 417-424

PARADIS, M., K. POST u. R. J. MAPLETOFT (1983):
Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on corpora lutea formation and function in mated bitches.
Can. Vet. J. 24, 239-242

PHARRISS, B. (1971):
Prostaglandin induction of luteolysis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 436-444

PHARRISS, B. B. u. L. J. WYNGARDEN (1969):
The effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the progestagen content of ovaries from pseudopregnant rats.
Proc. Soc. Exp Biol. Med. 130, 92-94

PHILIBERT, D. (1994):
Affinité relative de liaison pour les récepteurs stéroïdiens-activité antiprogestérone in vivo.
Rapport d'étude interne Roussel Uclaf

POFFENBARGER, E. M. u. D. A. FEENEY (1986):
Use of gray-scale ultrasonography in the diagnosis of reproductive disease in the bitch: 18 cases (1981-1984).
J. Am. Vet. Med. Assoc. 189, 90-95

POFFENBARGER, E. M., S. L. RALSTON, M. L. CANDLER u. P. N. OLSON (1990):
Canine neonatology. Part I. Physiological differences between puppies and adults.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 12, 1601-1609

POLVI, H. J., J. P. PIRHONEN u. R. U. ERKOLA (1994):
Vaginal and intracervical prostaglandin E_2 for cervical ripening: a Doppler study of hemodynamic effects.
Am. J. Perinatol. 11, 337-339

POST, K., L. E. EVANS u. W. JÖCHLE (1988):
Effects of prolactin suppression with cabergoline on the pregnancy of the bitch.
Theriogenology 29, 1233-1243

POULSEN NAUTRUP, C. (1998):
Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries during normal gestation.
J. Reprod. Fertil. 112, 301-314

POULSEN NAUTRUP, C. (2001):
Allgemeiner Teil.
In: C. POULSEN NAUTRUP u. R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschall-diagnostik bei Hund und Katze.
3. Aufl. Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover, S. 18-82

POURCELOT, L. (1974):
Applications cliniques d'examen Doppler transcutane.
In: J. P. PERONNEAU (Hrsg.): Velocimetre ultrasonore Doppler.
Seminare INSERM, Paris, S. 213-240

PURI, S., F. ELEEM u. H. SCHULMAN (1976):
A histologic study of the placentas of patients with saline- and prostaglandin-induced abortion.
Obstet. Gynecol. 48, 216-220

RACHAIL, M. (1980):
Diagnostic de gestation chez les carnivores domestiques.
Le Piont Vétérinaire 10, 77-81

REIMERS, T. J., R. D. PHEMISTER u. G. D. NISWENDER (1978):
Radioimmunological measurement of follicle stimulation hormone and prolactin in the dog.
Biol. Reprod. 19, 673-679

RIJNBERK, A. (1996)
Hypothalamic-pituritary system.
In: A. RIJNBERK (Hrsg.): Clinical endocrinology of dogs and cats.
Verlag Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, Niederlande, S. 11-23

ROMAGNOLI, S. E., F. CAMILLO, M. CELA, S. D. JOHNSTON, F. GRASSI, M. FERDEGHINI u. G. ARIA (1993):
Clinical use of prostaglandin $F_{2\alpha}$ to induce early abortion in bitches: serum progesterone, treatment outcome and interval to subsequent oestrus.
J. Reprod. Fert., Suppl. 47, 425-431

ROMAGNOLI, S. E., M. CELA u. F. CAMILLO (1991):
Use of prostaglandin $F_{2\alpha}$ for early pregnancy termination in the mismated bitch.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 21, 487-499

ROMEIS, B. (1989):
Doppelfärbung mit HE.
In: P. BÖCK (Hrsg.): Mikroskopische Technik.
17. Aufl., Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Wien, S. 235

ROTELLO, R. J., R. C. LIEBERMAN, R. B. LEPOFF u. L. E. GERSCHENSON (1992):
Characterization of uterine epithelium apoptotic cells death kinetics and regulation by progesterone and RU 486.
Am. J. Pathol. 140, 449-456

ROTHCHILD, I. (1981):
The regulation of the mammalian corpus luteum.
Recent Prog. Horm. Res. 37, 183-298

RÜSSE, I. (1991):
Frühgravidität, Implantation und Plazentation.
In: I. RÜSSE u. F. SINOWATZ (Hrsg.): Lehrbuch der Embryologie der Haustiere.
Verlag Paul Parey, Berlin, Hannover, S. 153-198

SANKAI, T., T. ENDO, K. KANAYAMA, Y. SAKUMA, M. UMEZU u. J. MASAKI (1991):
Antiprogesterone compound, RU486, administration to terminate pregnancy in dogs and cats.
J. Vet. Med. Sci. 53, 1069-1070

SCHÄFER, D. u. C. POULSEN NAUTRUP (2001):
Frühträchtigkeit.
In: C. POULSEN NAUTRUP u. R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschall-diagnostik bei Hund und Katze.
3. Aufl., Verlag Schlütersche Verlagsanstalt Hannover, S. 293-297

SCHINDLER, A.-M., P. ZANON, D. OBRADOVIV, R. WYSS, P. GRAFF u. W. L. HERMANN (1985):
Early ultrastructural changes in RU-486-exposed decidua.
Gynecol. Obstet. Invest. 20, 62-67

SCHNORR, B. (1996):
Plazentation beim Säuger und Embryonalhüllen beim Vogel.
In: B. SCHNORR (Hrsg.): Embryologie der Haustiere.
3. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 66-96

SCHOON, H.-A., D. SCHOON u. E. KLUG (1997):
Die Endometriumsbiopsie bei der Stute im klinisch-gynäkolischen Kontext.
Pferdeheilkd. 13, 453-464

SCHULMAN, H. (1987):
The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of the uterine and umbilical arteries.
Am. J. Obstet. Gynecol.156, 889-893

SCHULMAN, H., A. FLEISCHER, G. FARMAKIDES, L. BRACERO, B. ROCHELSON u. L. GRUNFELD (1986):
Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound.
Am. J. Obstet. Gynecol. 155, 1031-1036

SCHUMMER, A. u. B. VOLLMERHAUS (1987):
Harn- und Geschlechtsapparat: Weibliche Gweschlechtsorgane der Fleischfresser.
In: A. NICKEL, A. SCHUMMER u. E. SEIFERLE (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band II: Eingeweide.
6. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, S. 397-403

SENGUPTA, J., L. DHAWAN, P. G. L. LALITKUMAR u. D. GHOSH (2003):
A multiparametric study of the action of mifepristone used in emergency contraception using the rhesus monkey as a primate model.
Contraception 68, 453-469

SEQUIN, B. E., D. A. MORROW u. T. M. LOUIS (1974):
Luteolysis, luteostasis and the effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in cows after endometrial irritation.
Am. J. Vet. Res. 35, 57-61

SHENTU, J., H. ZHOU, Q. HE, L. WANG u. R. FANG (2001):
Effects of DL111-IT or combined with RU486 on uterine polyamines biosynthesis in rats during early gestation.
Contraception 63, 283-287

SHILLE, V. M. (1982):
Mismating and termination of pregnancy.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 12, 99-106

SHILLE, V. M., D. DORSEY u. M.-J. THATCHER (1984):
Induction of abortion in the bitch with a synthetic prostaglandin analogue.
Am. J. Vet. Res. 45, 1295-1298

SHILLE, V. M. u. J. GONTAREK (1985):
The use of ultrasonography for pregnancy diagnosis in the bitch.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 10, 1021-1025

SIESENOP, U., A.-R.- GÜNZEL-APEL, H. HACKBARTH, G. SPITZ, u. K. H. BÖHM (1995):
Die mikrobielle Vaginalflora bei Hündinnen einer Beaglegruppe vor und im Verlauf des ersten Sexualzyklus.
Kleintierpraxis 41, 449-455

SINOWATZ, F. (1991):
Allgemeine Prinzipien der Entwicklung und Morphogenese.
In: I. RÜSSE u. F. SINOWATZ (Hrsg.): Lehrbuch der Embryologie der Haustiere.
Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, S. 29-41

SMITH, M. S. u. L. E. McDONALD (1974):
Serum levels of luteinizing hormone and progesterone during the estrous cycle, pseudopregnancy and pregnancy in the dog.
Endocrinology 94, 404-412

SOHN, C., W. STOLZ u. G. BASTERT (1993):
Dopplersonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Verlag Thieme, Stuttgart, New York

SOKOLOWSKI, J. H. (1971):
The effects of ovariectomy on pregnancy maintenance in the bitch.
Lab. Anim. Sci. 21, 696-699

SOKOLOWSKI, J. H. u. S. GENG (1977):
Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$-THAM in the bitch.
J. Am. Vet. Med. Assoc. 170, 536-537

STEIGER, K., E. POLITT, T. HÖFTMANN, H.-A. SCHOON, A. GÜNZEL-APEL (2004):
Morphological changes of the canine placenta in connection with embryonic or fetal death and resorption.
Wien. Tierärztl. Monatsschr. 91, Suppl. 2, 64 (Abstr.)

STEINETZ, B. G., E. E. BÜLLESBACH, L. T. GOLDSMITH, C. SCHWABE u. G. LUST (1996):
Use of synthetic canine relaxin to develop a rapid homologous radioimmunoassay.
Biol. Reprod. 54, 1252-1260

STEINETZ, B. G., L. T. GOLDSMITH, H. J. HARVEY u. G. LUST (1989):
Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant, and ovariectomized, progestin-treated pregnant bitches: Detection of relaxin as a marker of pregnancy.
Am. J. Vet. Res. 50, 68-71

STEINETZ, B. G., L. T. GOLDSMITH, S. H. HASAN u. G. LUST (1990):
Diurnal variation of serum progesterone, but not relaxin, prolactin or estradiol-17ß in the pregnant bitch.
Endocrinology 127, 1057-1063

STEINETZ, B.G., L. T. GOLDSMITH u. G. LUST (1987):
Plasma relaxin levels in pregnant and lactating dogs.
Biol. Reprod. 37, 719-725

STEINETZ, B. G., C. RANDOLPH u. C. J. MAHONEY (1995):
Patterns of relaxin and steroids in the reproductive cycle of the common marmorset (Callithrix jaccus): effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on relaxin and progesterone secretion during pregnancy.
Biol. Reprod. 53, 834-839

STEWART, D. R., A. C. CELNIKER, C. A. TAYLOR Jr., J. R. CRAGUN, J. W. OVERSTREET u. B. L. LASLEY (1990):
Relaxin in the peri-implantation period.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 70, 1771-1773

STEWART, D. R., W. J. HENZEL u. R. VANDLEN (1992):
Purification and sequence determination of canine relaxin.
J. Prot. Chem. 11, 247-253

STEWART, D. R., S. T. NAKAJIMA, J. W. OVERSTREET, S. P. BOYERS u. B. L. LASLEY (1994):
Relaxin as a biomarker for human pregnancy detection.
In: A. MacLENNAN, G. W. TREGEAR und G. B. BRYANT-GREENWOOD (Hrsg.): Progress in Relaxin research.
Verlag World Scientific Publishing, Singapore, S. 214-224

STEWART, D. R. u. G. H. STABENFELDT (1985):
Relaxin activity in the pregnant cat.
Biol. Reprod. 32, 848-854

STOFFEL, M. H., U. GILLE u. A. E. FRIESS (1998):
Scanning electron microscopy of the canine placenta.
Ital. J. Anat. Embryol. 103, 291-300

STRIGINI, F. A., G. LENCICONI, G. DE LUCA, M. LOMBARDO, F. BIANCHI u. A. R. GENAZZANI (1995):
Uterine artery velocimetry and spontaneous preterm delivery.
Obstet. Gynecol. 85, 374-377

STUART, B., J. DRUMM, D. E. FITZGERALD u. N. M. DUIGNAN (1980):
Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynecol. 87, 780-785

TAYLOR, K. J. W. u. S. HOLLAND (1990):
Doppler US. Part 1. Basic principles, instrumentation and pitfalls.
Radiology 174, 297-307

TELGMANN, R. u. B. GELLERSEN (1998):
Marker genes of decidualization: activation of the decidual prolactin gene.
Hum. Reprod. Update 4, 472-479

TEZUKA, N., M. ALI, K. CHWALISZ u. R. E. GARFIELD (1995):
Changes in transcripts encoding calcium channel subunits of rat myometrium during pregnancy.
Am. J. Physiol. 269, 1008–1017

THATCHER, M. J. D., V. M. SHILLE, W. C. BUHI, I. M. ALVAREZ, P. W. CONCANNON u. D. THIBEAULT (1994):
Canine conceptus appearance and de novo protein synthesis in relation to the time of implantation.
Theriogenology 41, 1679-1692

THOMPSON, C. R. u. H. W. WERNER (1953):
Fat storage of an estrogen in women following orally administered tri-p-anisylchloroethylene.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84, 491-492

TSUTSUI, T. (1989):
Gamete physiology and timing of ovulation and fertilization in the dog.
J. Reprod Fertil., Suppl. 39, 169-175

TSUTSUI, T., H. TAKATANI, O. HIROSE u. M. YAMAUCHI (1982):
Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on implantation and maintenance of pregnancy in the dog.
Nippon Juigaku Zasshi. 44, 403-410

TURAN, C., N. KOC, R. DANSUK, B. CENGIZOGLU, D. S. MERICELI u. O. UNAL (2003):
Misoprostol administration in first trimester pregnancies with embryonic demise reduces uterine arterial blood flow.
J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 14, 226-228

TUYTTENS, F. A. M. u. D. W. MACDONALD (1998):
Fertility control: an option for non- lethal control of wild carnivores?
Anim. Welfare 7, 339-364

URBAN, R., A. LEMANCEWICS, J. URBAN, M. Z. SKOTNICKI u. M. KRETOWSKA (2003):
Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 106, 20-24

VALENSISE, H., V. BEZZECCHERI, G. RIZZO, A. L. TRANQUILLI, G. GARZETTI u. C. ROMANINI (1993):
Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension.
Ultrasound Obstet. Gynecol. 3, 8-22

VALENTIN, L., P. SLADKEVICIUS, R. LAURINI, H. SODERBERG u. K. MARSAL (1996):
Uteroplacental and luteal circulation in normal first-trimester pregnancies: Doppler ultrasonographic and morphologic study.
Am. J. Obstet. Gynecol. 174, 768-775

VALENTIN, L., P. SLADKEVICIUS, R. LAURINI, H. SODERBERG, P. OLOFSSON u. K. MARSAL (1995):
Effect of a prostaglandin E_1 analogue (gemeprost) on uterine and luteal circulation in normal first trimester pregnancies. A Doppler velocimetry study.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 59, 25-34

VAN DER HORST, C. J. u. F. VOGEL (1977):
Some effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on corpora lutea and on the uterus in the cycling dog.
Tijdschr. Diergeneeskd. 102, 117-123

VERSTEGEN, J. P., L. D. SILVA, K. ONCLIN u. I. DONNAY (1993):
Echocardiography study of heart rate in dog and cat fetuses in utero.
J. Reprod. Fertil., Suppl. 47, 175-180

VERVEST, B. H. u. A. A. HASPELS (1985):
Preliminary results with the antiprogestational compound RU 486 (mifepristone) for interruption of early pregnancy.
Fertil. Steril. 44, 627-632

VICKERY, B. H. u. G. I. MCRAE (1980):
Effect of a synthetic prostaglandin analogue (TPT) assessed in the pregnant beagle bitch.
Biol. Reprod. 22, 438-442

VICKERY, B. H., G. I. MCRAE, S. J. KENT u. R. V. TOMLINSON (1980):
Manipulation of duration of action of a synthetic prostaglandin analogue (TPT) assessed in the pregnant beagle bitch.
Prostaglandins Med. 5, 93-100

WABERSKI, D. u. A.-R. GÜNZEL-APEL (1990):
Zyklusdiagnostik als Grundlage für Fruchtbarkeitsfördernde und –hemmende Maßnahmen bei der Hündin.
Kleintierpraxis 35, 573-580

WAIBL, H., H. WILKENS u. W. MÜNSTER (1996):
Organe des Kreislaufs.
In: R. NICKEL, A. SCHUMMER und E. SEIFERLE (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band III: Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane.
3. Aufl., Parey Buchverlag, Berlin, S. 182-189

WICHTEL, J. J., M. D. WHITACRE, D. J. YATES u. S. D. VAN CAMP (1990):
Comparison of the effects of $PGF_{2\alpha}$ and bromocryptine in pregnant beagle bitches.
Theriogenology 33, 829-836

WIGGERS, C. J. (1921):
Studies on the consecutive phases of the cardiac cycle. 2. The laws governing the relative durations of the ventricular systole and diastole.
Am. J. Physiol. 56, 439-459

WILDT, D. E., C. J. LEVINSON u. S. W. J. SEAGER (1977):
Laparoscopic exposure and sequential observation of the ovary of the cycling bitch.
Anat. Rec. 189, 443-449

WILDT, D. E., B. PANKO, K. P. CHAKRABORTY u. S. W. J. SEAGER (1979):
Relationship of serum estrone, estradiol-17ß and progesterone to LH, sexual behaviour and time of ovulation in the bitch
Biol. Reprod. 20, 648-658

WILTBANK, M. C., K. P. GALLAGHER, A. K. CHRISTENSEN, R. K. BRABEC u. P. L. KEYES (1990):
Physiological and immunocytochemical evidence for a new concept of blood flow regulation in the corpus luteum.
Biol. Reprod. 42, 139-149

WINER, N., M. HAMIDOU, D. EL KOURI u. H. J. PHILIPPE (2003):
Maternal and obstetrical risk factors of placental vascular pathology (biologic and epidemiological data excluded).
Ann. Med. Interne (Paris) 154, 316-324

WYNN, R. M. u. J. R. CORBETT (1969):
Ultrastructure of the canine placenta and amnion.
Am. J. Obstet. Gynecol. 103, 878-887

YAMABE, S., K. KATAYAMA u. M. MOCHIZUKI (1989):
The effect of RU486 and progesterone on luteal function during pregnancy.
Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. 65, 497-511

YANG, X., M. LI u. S. FENG (1998):
Effects of Mifepristone on the serum nitric oxide level and uterine blood flow in early pregnant women.
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 33, 349-351

YEAGER, A. E. u. P. W. CONCANNON (1990):
Association between the preovulatory luteinizing hormone surge and early ultrasonographic detection of pregnancy and fetal heartbeats in beagle dogs.
Theriogenology 34, 655-665

YEAGER, A. E., H. O. MOHAMMED, V. MEYERS-WALLEN, L. VANNERSON u. P. W. CONCANNON (1992):
Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles.
Am. J. Vet. Res. 53, 324-351

YIP, S. K., A. O. TSE, C. J. HAINES u. T. K. CHUNG (2000):
Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy.
Obstet. Gynecol. 95, 232-235

ZIETZSCHMANN, O. u. O. KRÖLLING (1955):
Die Plazentation der Fleischfresser, 2. Die Vollplazenta.
In: O. ZIETSCHMANN u. O. KRÖLLING (Hrsg.): Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere.
2. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, S. 163-173

8 Anhang

Tab. 10 Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der peripheren Östradiol-17ß-Konzentrationen (pg/ml) in den Medikationsgruppen in der ersten und zweiten Trächtigkeit

Tage p.ov.	Kontrolle (n=2)								Aglepristone (n=3)								Cloprostenol/Cabergolin (n=2)							
	Tr. I				Tr. II				Tr. I				Tr. II				Tr. I				Tr. II			
	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max
0-16	12,2	4,6	8,2	23,5	11,2	2,2	7,4	14,6	13,0	3,9	5,4	18,0	16,2	8,7	6,0	29,3	13,6	3,0	9,5	20,0	10,5	2,5	7,0	14,4
20-24	11,2	2,3	8,0	13,3	9,7	0,5	9,2	10,2	16,1	4,7	9,6	20,5	17,8	8,2	8,7	30,7	15,2	4,0	9,5	18,7	11,1	3,0	8,8	15,5
25-28	11,6	1,8	8,5	14,0	10,3	1,7	7,9	12,5	13,7	4,1	8,3	19,5	15, 8	5,7	7,9	24,0	15,0	1,9	12,5	17,6	9,7	2,6	6,1	13,2
29-31	14,7	2,8	11,7	18,2	10,2	2,7	7,0	13,0	15,2	5,1	7,6	23,3	13,8	4,8	7,8	20,2	17,1	3,1	13,2	21,0	10,4	2,7	7,2	15,2
35	13,8	0,6	13,3	14,2	-	-	-	-	18,1	7,8	9,7	25,1	-	-	-	-	14,6	0,6	14,1	15,0	-	-	-	-
39	14,9	0,6	14,5	15,3	-	-	-	-	13,5	5,2	8,4	18,8	-	-	-	-	16,1	6,7	11,3	20,8	-	-	-	-
46-60	13,6	3,9	8,7	18,3	-	-	-	-	13,7	5,3	3,8	18,9	-	-	-	-	14,0	3,8	8,5	18,5	-	-	-	-

n = Anzahl der Hündinnen in den Medikationsgruppen; Tr.= Trächtigkeit; - = nach OVH

Tab. 11 Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der peripheren Progesteron-Konzentrationen (ng/ml) in den Medikationsgruppen in der ersten und zweiten Trächtigkeit

Tage p.ov.	Kontrolle (n=2)								Aglepristone (n=3)								Cloprostenol/Cabergolin (n=2)							
	Tr. I				Tr. II				Tr. I				Tr. II				Tr. I				Tr. II			
	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max
0-16	48,4	18,6	18,7	78,5	46,5	12,2	20,1	61,3	33,0	17,4	12,0	58,2	28,9	14,3	11,4	50,3	39,9	10,8	14,2	48,8	38,5	12,8	13,3	49,2
20-24	55,0	7,6	47,2	63,3	48,7	13,1	37,4	67,1	37,3	17,0	16,0	54,9	34,6	15,9	16,3	57,8	42,0	2,7	38,0	43,4	34,9	3,8	30,4	39,6
25-28	44,8	6,3	36,1	51,4	39,6	8,2	29,4	51,3	34,9	14,7	15,0	52,9	31,3	11,7	15,0	41,6	7,3	2,9	4,3	12,6	5,2	2,5	2,0	9,2
29-31	48,9	5,9	41,5	54,6	39,8	5,2	33,5	46,7	32,2	12,7	15,2	45,2	27,6	10,2	15,3	40,3	4,5	0,9	3,9	6,3	4,6	1,8	3,0	7,9
35	35,2	2,8	33,2	37,1	-	-	-	-	28,4	11,7	15,1	37,1	-	-	-	-	5,5	1,6	4,3	6,6	-	-	-	-
39	31,3	1,6	30,2	32,4	-	-	-	-	14,3	12,6	3,2	28,0	-	-	-	-	3,5	0,7	3,0	4,0	-	-	-	-
46-60	15,6	5,3	8,7	22,6	-	-	-	-	3,9	2,0	1,4	7,3	-	-	-	-	3,0	1,0	2,0	4,4	-	-	-	-

n = Anzahl der Hündinnen in den Medikationsgruppen; Tr. = Trächtigkeit; - = nach OVH

Tab. 12 Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der peripheren Relaxin-Konzentrationen (ng/ml) in den Medikationsgruppen in der ersten und zweiten Trächtigkeit

Tage p.ov.	**Kontrolle** (n=2)								**Aglepristone** (n=3)								**Cloprostenol/Cabergolin** (n=2)							
	Tr. I				**Tr. II**				**Tr. I**				**Tr. II**				**Tr. I**				**Tr. II**			
	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max
0-16	0,25	0,08	0,16	0,39	0,64	0,40	0,16	1,16	0,91	1,64	0,13	5,39	0,38	0,26	0,14	1,18	0,33	0,25	0,06	0,67	0,41	0,18	0,21	0,63
20-24	0,50	0,22	0,25	0,76	0,83	0,54	0,20	1,28	2,00	2,62	0,22	5,66	1,36	0,97	0,23	2,60	0,38	0,29	0,06	0,68	0,51	0,26	0,22	0,78
25-28	0,42	0,10	0,34	0,62	0,96	0,59	0,32	1,60	2,04	2,39	0,34	5,49	1,08	0,73	0,32	2,59	0,62	0,14	0,44	0,83	0,57	0,29	0,27	0,92
29-31	0,48	0,04	0,43	0,55	1,22	0,77	0,58	2,10	2,47	2,91	0,43	7,32	1,53	1,28	0,46	3,30	0,66	0,12	0,53	0,81	0,53	0,25	0,27	0,81
35	0,54	0,09	0,48	0,60	-	-	-	-	2,05	2,51	0,48	4,95	-	-	-	-	0,85	0,17	0,73	0,96	-	-	-	-
39	0,71	0,24	0,53	0,88	-	-	-	-	0,93	0,91	0,25	1,96	-	-	-	-	0,83	0,31	0,62	1,05	-	-	-	-
46-60	1,00	0,30	0,69	1,52	-	-	-	-	0,33	0,16	0,17	0,60	-	-	-	-	0,47	0,17	0,28	0,74	-	-	-	-

n = Anzahl der Hündinnen in den Medikationsgruppen; Tr. = Trächtigkeit; - = nach OVH

Tab. 13 *Mittelwerte, Standartabweichungen und Variationsbreiten der lokalen und peripheren Östradiol-17ß-Konzentrationen (pg/ml) zum Zeitpunkt der OVH sowie periphere Östradiol-17ß-Konzentrationen nach OVH*

Tage p.ov.	**Kontrolle** (n=2)				**Aglepristone** (n=3)				**Cloprostenol/Cabergolin** (n=2)			
	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max
Uterusvenenblut	12,1	3,1	9,9	14,3	14,1	3,3	11,3	17,7	6,0	4,2	3,0	8,9
peripher	14,7	1,5	13,6	15,7	11,6	4,5	8,8	16,8	6,4	2,6	4,5	8,2
3	9,9	4,7	6,5	13,2	14,1	7,4	7,3	22,0	7,6	0,4	7,3	7,9
5	6,7	2,1	5,2	8,2	15,0	8,2	6,6	23,0	6,0	1,5	4,9	7,0

n = Anzahl der Hündinnen in den Medikationsgruppen

Tab. 14 *Mittelwerte, Standartabweichungen und Variationsbreiten der lokalen und peripheren Progesteron-Konzentrationen (ng/ml) zum Zeitpunkt der OVH sowie periphere P_4-Konzentrationen nach OVH*

Tage p.ov.	**Kontrolle** (n=2)				**Aglepristone** (n=3)				**Cloprostenol/Cabergolin** (n=2)			
	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max
Uterusvenenblut	39,2	12,9	30,0	48,3	26,3	11,1	14,1	35,9	1,8	0,5	1,4	2,1
peripher	35,9	11,7	27,6	44,2	27,7	12,8	13,3	37,7	1,8	0,7	1,3	2,3
3	1,9	0,2	1,7	2,0	1,0	0,5	0,7	1,6	1,8	1,6	0,6	2,9
5	1,7	0,8	1,1	2,2	0,2	0,1	0,1	0,3	1,7	1,5	0,6	2,7

n = Anzahl der Hündinnen in den Medikationsgruppen

Tab. 15 *Mittelwerte, Standartabweichungen und Variationsbreiten der lokalen und peripheren Relaxin-Konzentrationen (ng/ml) zum Zeitpunkt der OVH sowie periphere RLX-Konzentrationen nach OVH*

Tage p.ov.	**Kontrolle** (n=2)				**Aglepristone** (n=3)				**Cloprostenol/Cabergolin** (n=2)			
	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max	$\bar{x}$	± SD	min	max
Uterusvenenblut	6,44	8,71	0,28	12,60	1,47	1,28	0,45	2,90	0,65	0,32	0,42	0,88
peripher	4,05	5,31	0,29	7,80	1,33	0,94	0,42	2,30	0,60	0,42	0,31	0,90
3	2,45	3,15	0,22	4,67	0,83	0,77	0,25	1,70	0,32	0,34	0,08	0,56
5	3,97	5,16	0,32	7,61	0,49	0,44	0,22	1,00	0,40	0,50	0,05	0,76

Tab. 16 *Mittlere der peripheren Progesteron- und Relaxin-Konzentrationen (beide: ng/ml) der Kontrolltiere (KI, KII) in Relation zur Anzahl intakter Früchte (int. F.) im Zeitraum des Eintritts der in den Medikationsgruppen **A** und **C** induzierten Fruchttode nach Einzeltagen*

Tage p.ov.	**K I**						**K II**					
	Tr. I			**Tr. II**			**Tr. I**			**Tr. II**		
	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.
24	63,3	0,44	6	48,3	0,56	3	47,2	0,76	7	41,8	1,28	9
25	47,2	0,34	6	46,6	0,64	3	47,9	0,36	7	34,7	1,33	9
26	51,4	0,40	6	51,3	0,32	3	36,1	0,37	7	31,6	1,50	9
27	49,4	0,38	6	47,3	0,32	3	40,0	0,37	7	33,9	1,60	9
28	49,9	0,62	6	41,7	0,38	3	36,2	0,55	7	29,4	1,55	8
29	53,8	0,48	6	43,0	0,80	3	47,1	0,49	7	33,5	2,00	8
30	53,7	0,43	6	39,4	0,60	3	42,8	0,43	7	**36,3**	**2,10**	**8**
31	54,6	0,55	6	**46,7**	**0,58**	**3**	41,5	0,48	7	-	-	-
35	37,1	0,60	6	-	-	-	33,2	0,48	6	-	-	-
39	30,2	0,88	6	-	-	-	32,4	0,53	6	-	-	-

*Tr.=Trächtigkeit; int. F.=Anzahl intakter Früchte**; fett gedruckt**: amTag der OVH bestimmte periphere Hormonkonzentrationen bzw. Anzahl intakter Früchte*

Tab. 17 Mittlere der peripheren Progesteron- und Relaxin-Konzentrationen (beide: ng/ml) der mit Aglepristone behandelten Tiere (AI, AII, A III) in Relation zur Anzahl intakter Früchte (int. F.) im Zeitraum des Eintritts der induzierten Fruchttode nach Einzeltagen

Tage p.ov.	**A I**						**A II**						**A III**					
	Tr. I			**Tr. II**			**Tr. I**			**Tr. II**			**Tr. I**			**Tr. II**		
	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.
24	16,5	5,66	6	16,6	2,25	6	54,9	0,32	10	41,0	0,29	8	40,1	0,41	7	36,9	1,58	6
25	15,8	5,49	6	15,8	1,45	6	45,7	0,34	10	41,4	0,37	8	41,8	0,58	7	39,2	0,89	6
26	15,0	5,41	6	15,8	1,69	6	46,1	0,38	10	41,6	0,32	8	40,9	0,34	6	37,6	0,86	5
27	16,0	5,09	6	15,0	2,03	6	52,9	0,41	10	36,9	0,41	8	39,7	0,47	6	41,2	0,53	4
28	15,3	5,08	5	15,7	2,59	2	47,4	0,38	9	36,4	0,70	7	41,5	0,45	5	38,6	1,10	4
29	15,6	5,33	5	16,1	3,35	2	45,2	0,43	2	34,8	0,57	7	41,6	0,56	5	33,5	0,64	4
30	16,3	6,20	4	15,3	2,90	-	43,3	0,47	2	**40,3**	**0,46**	**6**	40,4	0,62	4	33,9	0,86	4
31	15,2	7,32	4	15,7	3,01	-	38,0	0,51	1	-	-	-	34,3	0,75	3	31,5	0,50	4
32	-	-	-	**15,4**	**2,88**	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	**16,2**	**0,64**	**2**
35	15,1	4,95	3	-	-	-	33,1	0,48	1	-	-	-	37,1	0,73	1	-	-	-
39	3,2	1,96	-	-	-	-	11,8	0,25	-	-	-	-	28,0	0,57	1	-	-	-

Tr.=Trächtigkeit; int. F.=Anzahl intakter Früchte; ***fett gedruckt****: amTag der OVH bestimmte periphere Hormonkonzentrationen bzw. Anzahl intakter Früchte*

Tab. 18 *Mittlere der peripheren P_4- und RLX-Konzentrationen (beide: ng/ml) der mit Cloprostenol/Cabergolin behandelten Tiere (CI, CII, C III) in Relation zur Anzahl intakter Früchte (int. F.) im Zeitraum des Eintritts der induzierten Fruchttode nach Einzeltagen*

Tage p.ov.	**C I**						**C II**			**C III**		
	Tr. I			**Tr. II**			**Tr. I**			**(Tr. II*)**		
	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.	P_4	RLX	int.F.
24	43,4	0,68	8	30,4	0,78	4	43,3	0,21	8	35,3	0,22	4
25	10,3	0,69	8	9,2	0,82	4	12,6	0,48	8	4,6	0,27	4
26	4,3	0,72	8	7,7	0,92	4	7,6	0,44	8	3,7	0,28	4
27	6,2	0,75	7	6,4	0,68	4	7,7	0,48	8	2,6	0,31	4
28	4,6	0,83	6	5,7	0,89	4	5,0	0,61	8	2,0	0,35	4
29	4,4	0,70	6	4,1	0,76	4	3,9	0,55	8	3,6	0,28	4
30	4,3	0,81	6	5,3	0,69	4	3,9	0,62	7	3,9	0,27	4
31	4,1	0,78	5	7,9	0,81	3	6,3	0,53	5	3,0	0,35	3
33	-	-	4	**1,9**	**0,95**	**3**	-	-	-	-	-	-
34	-	-	1	-	-	-	-	-	1	**0,7**	**0,34**	**2**
35	4,3	0,96	1	-	-	-	6,6	0,73	1	-	-	-
39	3,0	0,62	-	-	-	-	4,0	1,05	-	-	-	-

***Bei der ersatzweise für die Hündin C II verwendeten Hündin C III wurde nur die durch OVH beendete Trächtigkeit untersucht.*

Tr.=Trächtigkeit; int. F.=Anzahl intakter Früchte; ***fett gedruckt****: am Tag der OVH bestimmte periphere Hormonkonzentrationen und Anzahl intakter Früchte*

Tab. 19 *Mittelwerte und Standardabweichungen der embryonalen/fetalen Herzfrequenz (Herzschläge pro Minute) in den Medikationsgruppen in der ersten und zweiten Trächtigkeit*

Tage p.ov.	**Kontrolle**		**Aglepristone**		**Cloprostenol/Cabergolin**	
	$\bar{x}$	± SD	$\bar{x}$	± SD	$\bar{x}$	± SD
21-24	190,2	14,1	194,4	25,7	190,3	26,2
25-28	218,5	16,3	219,5	14,7	225,6	11,7
29-31	230,0	11,7	235,7	11,7	236,3	17,9
32-35	229,7	9,3	238,0	8,8	232,6	25,6
36-39	241,9	9,5	244,2	5,6	248,5	3,5
40-61	245,4	9,3	236,0	-	-	-

Tab. 20 Mittelwerte und Standardabweichungen der embryonalen/fetalen Herzfrequenz in den Medikationsgruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Tagen

Tage p.ov.	**Kontrolle**			**Aglepristone**			**Cloprostenol/Cabergolin**		
	$\overline{X}$	± SD	n	$\overline{X}$	± SD	n	$\overline{X}$	± SD	n
21	-	-	0	-	-	0	134,8	7,6	4
22	180,5	7,6	6	181,0	26,7	26	174,8	12,5	14
23	189,5	14,1	14	192,6	24,6	38	191,3	13,7	16
24	194,8	14,5	15	204,1	22,3	43	209,6	20,6	22
25	201,5	17,7	18	207,4	16,3	42	222,8	15,0	24
26	220,4	15,5	21	216,6	9,8	40	225,8	10,3	24
27	224,9	10,2	22	227,1	9,1	40	225,9	12,2	23
28	224,3	11,2	22	230,0	10,7	31	228,2	8,2	22
29	230,1	13,5	22	234,9	11,0	22	235,2	11,1	22
30	229,8	11,8	20	233,3	13,8	20	242,0	10,8	17
31	230,2	9,5	15*	241,2	7,2	12*	232,0	27,7	17
32	226,3	8,9	13*	239,0	7,9	10	238,4	12,7	13
33	230,5	10,0	12	232,6	6,6	8*	223,5	39,8	10
34	229,2	10,8	12	238,3	12,2	6*	227,5	5,2	4*
35	232,9	7,0	12	244,0	5,7	5	251,0	7,1	2
36	239,7	11,4	12	244,0	5,7	5	248,5	3,5	2*
37	239,3	9,0	12	244,0	7,6	5	-	-	-
38	243,3	9,0	12	244,3	5,8	3	-	-	-
39	245,3	8,2	12	246,0	-	1	-	-	-
40	242,3	5,9	12	236,0	-	1	-	-	-
41	246,4	8,1	12	-	-	-	-	-	-
43	244,6	9,6	12	-	-	-	-	-	-
45	246,5	6,7	12	-	-	-	-	-	-
47	248,3	10,6	12	-	-	-	-	-	-
49	243,9	8,1	12	-	-	-	-	-	-
50	248,6	6,0	12	-	-	-	-	-	-
51	251,0	5,6	12	-	-	-	-	-	-
53	250,3	8,5	12	-	-	-	-	-	-
55	249,9	9,8	12	-	-	-	-	-	-
57	241,3	7,3	12	-	-	-	-	-	-
59	236,6	14,2	12	-	-	-	-	-	-
60	240,8	7,5	12	-	-	-	-	-	-
61	211,8	15,3	12	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen

***Anzahl der Messungen aufgrund der am Vortag durchgeführten Ovariohysterektomie in der zweiten Trächtigkeit reduziert*

Tab. 21 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der systolischen Maximalgeschwindigkeit (SPV) (m/s) des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**SPV**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	0,14	0,04	46	0,06	0,31	0,16	0,04	75	0,07	0,29	0,15	0,04	49	0,08	0,22
25-27	0,21	0,05	42	0,13	0,33	0,19	0,04	70	0,13	0,29	0,19	0,05	47	0,11	0,27
29-31	0,28	0,06	39	0,18	0,38	0,25	0,06	25	0,16	0,43	0,24	0,06	39	0,12	0,39
33-35	0,29	0,05	24	0,24	0,41	0,31	0,09	6	0,18	0,42	0,28	0,08	12	0,17	0,46
37-39	0,35	0,05	24	0,28	0,45	0,34	0,02	3	0,31	0,36	-	-	-	-	-
43-59	0,44	0,08	66	0,25	0,65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 22 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der diastolischen Maximalgeschwindigkeit (DPV) (m/s) des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**DPV**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	0,10	0,04	46	0,05	0,32	0,10	0,03	75	0,05	0,20	0,10	0,03	49	0,05	0,16
25-27	0,14	0,03	42	0,08	0,23	0,13	0,03	70	0,08	0,21	0,13	0,03	47	0,08	0,19
29-31	0,19	0,04	39	0,11	0,25	0,17	0,04	25	0,11	0,29	0,16	0,04	39	0,09	0,27
33-35	0,19	0,03	24	0,15	0,24	0,21	0,06	6	0,12	0,29	0,19	0,05	12	0,12	0,30
37-39	0,23	0,04	24	0,15	0,30	0,22	0,01	3	0,22	0,23	-	-	-	-	-
43-59	0,29	0,06	66	0,17	0,42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 23 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der end-diastolischen Geschwindigkeit (EDV) (m/s) des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**EDV**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	0,07	0,02	46	0,03	0,13	0,08	0,02	75	0,03	0,15	0,08	0,02	49	0,04	0,12
25-27	0,10	0,02	42	0,06	0,15	0,09	0,02	70	0,06	0,16	0,10	0,02	47	0,06	0,14
29-31	0,14	0,03	39	0,08	0,19	0,13	0,03	25	0,08	0,19	0,12	0,03	39	0,07	0,22
33-35	0,15	0,02	24	0,12	0,21	0,16	0,05	6	0,10	0,22	0,15	0,04	12	0,09	0,24
37-39	0,18	0,03	24	0,13	0,24	0,17	0,02	3	0,15	0,19	-	-	-	-	-
43-59	0,24	0,05	66	0,14	0,37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 24 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten der amplituden-gewichteten maximalen Geschwindigkeit (TAMAX) (m/s) des arteriellen Blut-flusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**TAMAX**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	0,09	0,03	46	0,04	0,19	0,10	0,03	75	0,04	0,21	0,10	0,02	49	0,06	0,15
25-27	0,14	0,03	42	0,08	0,22	0,12	0,02	70	0,08	0,20	0,13	0,03	47	0,08	0,19
29-31	0,19	0,04	39	0,12	0,25	0,17	0,04	25	0,10	0,26	0,16	0,04	39	0,09	0,28
33-35	0,20	0,03	24	0,15	0,26	0,21	0,06	6	0,13	0,29	0,19	0,05	12	0,12	0,30
37-39	0,24	0,03	24	0,17	0,31	0,22	0,02	3	0,21	0,24	-	-	-	-	-
43-59	0,31	0,07	66	0,18	0,49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 25 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten des Pulsatilitätsindex (PI) des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**PI**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	0,84	0,15	46	0,61	1,20	0,85	0,09	75	0,70	1,05	0,77	0,10	49	0,62	1,03
25-27	0,79	0,08	42	0,61	0,94	0,80	0,09	70	0,62	1,02	0,71	0,06	47	0,63	0,85
29-31	0,75	0,07	39	0,62	0,93	0,74	0,10	25	0,58	1,00	0,71	0,08	39	0,57	0,88
33-35	0,72	0,07	24	0,59	0,86	0,74	0,09	6	0,61	0,85	0,73	0,06	12	0,60	0,83
37-39	0,73	0,08	24	0,56	0,89	0,75	0,10	3	0,65	0,86	-	-	-	-	-
43-59	0,64	0,09	66	0,49	0,89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 26 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten des Widerstandsindexes (RI) des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**RI**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	0,53	0,05	46	0,42	0,65	0,53	0,03	75	0,46	0,61	0,51	0,04	49	0,45	0,60
25-27	0,51	0,04	42	0,43	0,58	0,51	0,03	70	0,44	0,59	0,49	0,02	47	0,45	0,54
29-31	0,50	0,03	39	0,44	0,56	0,49	0,04	25	0,43	0,57	0,48	0,03	39	0,42	0,54
33-35	0,49	0,03	24	0,44	0,53	0,49	0,04	6	0,43	0,52	0,49	0,02	12	0,44	0,53
37-39	0,49	0,03	24	0,41	0,55	0,49	0,04	3	0,45	0,54	-	-	-	-	-
43-59	0,45	0,04	66	0,37	0,56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 27 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten des A/B–Quotienten des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**A/B-Quotient**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	2,14	0,26	46	1,74	2,83	2,13	0,15	75	1,83	2,55	2,03	0,15	49	1,77	2,39
25-27	2,06	0,16	42	1,73	2,38	2,07	0,14	70	1,76	2,46	1,96	0,13	47	1,79	2,52
29-31	2,01	0,11	39	1,79	2,30	1,98	0,17	25	1,71	2,46	1,94	0,12	39	1,68	2,19
33-35	1,95	0,10	24	1,78	2,15	1,96	0,14	6	1,72	2,09	1,95	0,09	12	1,78	2,10
37-39	1,97	0,13	24	1,69	2,21	1,97	0,18	3	1,82	2,17	-	-	-	-	-
43-59	1,83	0,15	66	1,58	2,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 28 *Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationsbreiten des S/D–Quotienten des arteriellen Blutflusses im Bereich intakter Früchte der drei Versuchstiergruppen im Verlauf beider Trächtigkeiten nach Trächtigkeitsphasen*

Tage p.ov.	**S/D-Quotient**														
	Kontrolle					**Aglepristone**					**Cloprostenol/Cabergolin**				
	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max	$\bar{x}$	± SD	n	min	max
21-23	1,55	0,15	46	1,29	1,96	1,52	0,10	75	1,33	1,82	1,54	0,13	49	1,34	1,85
25-27	1,53	0,12	42	1,31	1,72	1,49	0,09	70	1,35	1,73	1,47	0,13	47	,81	1,62
29-31	1,51	0,12	39	1,31	1,75	1,45	0,08	25	1,30	1,63	1,48	0,10	39	1,32	1,72
33-35	1,54	0,10	24	1,39	1,75	1,49	0,07	6	1,41	1,60	1,50	0,07	12	1,38	1,60
37-39	1,55	0,11	24	1,39	1,81	1,52	0,08	3	1,43	1,59	-	-	-	-	-
43-59	1,53	0,09	66	1,35	1,89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n=Anzahl der Messungen je Medikationsgruppe und Messphase

Tab. 29 Makroskopische Befunde der individuellen Fruchtkammern/Resorptionsstellen

Hündin: Frucht-kammer/ Resorptions-stelle	intakte Frucht/ Resorption	Alter der Resorption (Tage)	Tag des Fruchttodes	Uterushorn	Länge (cm)	Breite (cm)	Resorptions-stelle mit Fruchtresten
KI: 1	int. F.	-	-	re	4,8	4,0	
KI: 2	int. F.	-	-	re	4,6	3,5	
KI: 3	int. F.	-	-	re	4,5	3,5	
KII: 1	Res.	9	21 p.ov.	li	3,0	3,0	-
KII: 2	int. F.	-	-	li	4,3	4,1	
KII: 3	int. F.	-	-	li	4,2	4,0	
KII: 4	int. F.	-	-	li	4,5	4,1	
KII: 5	Res.	6	24 p.ov.	li	3,0	2,9	-
KII: 6	int. F.	-	-	li	4,4	4,3	
KII: 7	int. F.	-	-	re	4,3	4,2	
KII: 8	Res.	2	28 p.ov.	re	3,0	2,9	F-Reste
KII: 9	int. F.	-	-	re	4,3	4,1	
KII: 10	int. F.	-	-	re	4,0	3,9	
KII: 11	int. F.	-	-	re	4,2	4,1	
AI: 1	Res.	3	29 p.ov.	li	3,5	3,0	F-Reste
AI: 2	Res.	4	28 p.ov.	li	3,8	2,9	-
AI: 3	Res.	4	28 p.ov.	re	2,9	2,7	F-Reste
AI: 4	Res.	3	29 p.ov.	re	3,8	2,7	F-Reste
AI: 5	Res.	4	28 p.ov.	re	3,6	2,6	F-Reste
AI: 6	Res.	4	28 p.ov.	re	3,9	2,7	F-Reste
AII: 1	int. F.	-	-	li	3,6	3,4	
AII: 2	int. F.	-	-	li	5,2	4,0	
AII: 3	Res.	9	21 p.ov.	li	3,5	2,6	-
AII: 4	int. F.	-	-	li	6,0	4,3	
AII: 5	Res.	< 1	30 p.ov.	re	3,3	2,7	F-Reste
AII: 6	Res.	2	28 p.ov.	re	4,0	3,6	-
AII: 7	int. F.	-	-	re	4,0	3,4	
AII: 8	int. F.	-	-	re	4,4	4,0	
AII: 9	int. F.	-	-	re	4,7	4,2	
AIII: 1	Res.	6	27 p.ov.	li	3,3	3,0	-
AIII: 2	Res.	1	32 p.ov.	li	3,3	3,7	F-Reste
AIII: 3	Res.	< 1	33 p.ov.	li	3,3	3,9	F-Reste
AIII: 4	int. F.	-	-	li	4,1	3,7	
AIII: 5	Res.	7	26 p.ov.	re	3,2	3,0	-
AIII: 6	int. F.	-	-	re	4,8	4,0	
CI: 1	Res.	10	23 p.ov.	li	3,6	3,2	-
CI: 2	int. F.	-	-	li	3,5	4,2	
CI: 3	Res.	< 1	33 p.ov.	li	4,4	4,2	F-Reste
CI: 4	Res.	1	32 p.ov.	re	4,1	4,2	F-Reste
CI: 5	int. F.	-	-	re	5,2	3,8	
CIII: 1	Res.	3	31 p.ov.	li	4,2	3,7	-
CIII: 2	Res.	< 1	34 p.ov.	li	3,9	3,5	F.
CIII: 3	int. F.	-	-	re	5,5	4,0	
CIII: 4	int. F.	-	-	re	5,4	3,8	

Res.=Resorption; int. F.=intakte Frucht; F=Frucht; F-Reste=Fruchtreste; re=rechtes / li=linkes (Uterushorn)

Danksagung

Danken möchte ich allen voran Frau Prof. Dr. A.-R. Günzel-Apel für die Überlassung des sehr interessanten Themas und die Unterstützung, die sie mir vom Beginn dieser Arbeit bis zum Schluß gewährte. Sie erklärte sich jederzeit zu spontanen Besprechungen bereit. Besonders bedanke ich mich für den großartigen Einsatz während der Endphase dieser Arbeit, in der die Korrekturen unter Zeitdruck in der Urlaubszeit zügig vonstatten gingen.

Weiterhin gilt Tatjana Höftmann mein besonderer Dank, mit der ich im Rahmen der Arbeit zu einem „eingeschweißten Team“ zusammengewachsen bin. Die Arbeit wäre ohne sie weitaus schwerer zu bewältigen gewesen.

Für die nette Einarbeitung beim Erlernen des „Doppelns“ bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Poulsen Nautrup.

Bei Frau Prof. Dr. Einspanier möchte ich mich für die sehr freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit sowie für die endokrinologischen Untersuchungen bedanken.

Für die Durchführung der endokrinologischen Untersuchungen danke ich Herrn Prof. Dr. Hoppen und seinen Mitarbeitern, dabei vor allem Frau Niederstucke.

Bei Frau Prof. Dr. Meyer-Lindenberg bedanke ich mich für die spontanen Durchführungen der Ovariohysterektomie unserer Hündinnen.

Für die Anfertigung der Präparate und für die Korrektur der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Schoon und Frau Dr. Steiger.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Reproduktionsmedizin, dabei vor allem den Tierpflegern, für ihre Unterstützung.

Arnold Konerding danke ich für die herzliche Aufnahme in Leipzig und die Selbstverständlichkeit der großzügigen Gastfreundschaft, die sich auch auf Anka bezog.

Karen, Daniela, Stephi und Kathrin danke ich für die schöne gemeinsame Studienzeit und die enge Freundschaft mit Hilfe derer so manche Anforderungen überwunden wurden. Dabei bedanke ich mich besonders bei Stephi und auch bei Daniela, die spontan Korrektur lasen.

Ganz besonderer Dank gilt jedoch Stephan, der mir in unzähligen Arbeits-Hilfs-Aktionen zur Seite stand, mich immer wieder ermutigte und mir nicht nur die technischen Probleme mit dem Computer sehr erleichterte.

Meine aufrichtige Dankbarkeit gebührt jedoch in erster Linie meinen Eltern Karin und Hans-Dietrich Politt. Ohne Euch wäre dieser Weg niemals möglich gewesen, dafür danke ich Euch aus tiefstem Herzen.