

Aus der Klinik für Pferde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Hartmut Gerhards

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. Johannes Handler

Einfluss der standardisierten Zervixdilatation auf die uterine und luteale Durchblutung der Stute

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Tobias Dominikus Hoffmann
aus München

München 2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Handler

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Poulsen Nautrup

Tag der Promotion: 24. Juli 2010

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Physiologie des Zyklus der Stute	2
1.1.	Übersicht	2
1.2.	Hormonelle Regelung des Sexualzyklus:.....	2
1.3.	Steroidhormone im Sexualzyklus.....	3
1.3.1.	Progesteron.....	4
2.	Arterielle Gefäßversorgung des Genitale bei der Stute.....	4
2.1.	Uterus	4
2.2.	Ovar	4
3.	Dopplersonographie:.....	5
3.1.	Physikalische Grundlagen.....	5
3.2.	Blutflussmessung mittels Dopplersonographie.....	5
3.3.	Gerätetechnologie.....	6
3.3.1.	Continuous-Wave-Doppler	7
3.3.2.	Pulsed-Wave-Doppler	7
3.3.3.	Duplexsysteme	7
3.4.	Auswertung	8
3.4.1.	Qualitative Auswertung.....	8
3.4.2.	Quantitative Auswertung.....	8
3.4.3.	Semiquantitative Auswertung	9
3.4.4.	Power-Doppler-Mode.....	11
4.	Untersuchungen des uterinen Blutflusses	11
4.1.	Blutflussmessungen bei der Stute	12
4.1.1.	Untersuchungen der uterinen Durchblutung	12
5.	Untersuchungen der ovariellen Durchblutung.....	14
5.1.	Blutfluss in der A. ovarica.....	14
5.2.	Blutfluss im Corpus luteum	14
6.	Standardisierte Zervixdilatation.....	15
6.1.	Mechanische Reizung der Zervix.....	15
6.2.	Standardisierte Zervixdilatation	16

7.	Xylazin	17
7.1.	Einfluss von Xylazin auf die periphere Durchblutung.....	17
III.	MATERIAL UND METHODEN	19
1.	Tiere	19
2.	Geräte	19
3.	Methode	19
3.1.	Versuchsaufbau	19
3.2.	Untersuchungen an der Arteria uterina	20
3.2.1.	Farbdopplersonographische Darstellung der A. uterina.....	20
3.2.2.	Auswertung der Pulswellen.....	22
3.3.	Untersuchungen am Corpus luteum	24
3.3.1.	Darstellung des Corpus luteum im Powe-Doppler-Mode.....	24
3.3.2.	Auswertung der Corpus luteum-Bilder	25
3.4.	Hormonanalysen.....	26
3.4.1.	Entnahme der Blutproben.....	26
3.4.2.	Auswertung der Blutproben	27
3.5.	Durchführung der standardisierten Zervixdilataion	27
3.6.	Uterustupferproben.....	28
3.7.	Dokumentation der sonstigen Befunde	28
4.	Statistische Auswertung	28
IV.	ERGEBNISSE	29
1.	Allgemeine klinische Befunde	29
1.1.	Standardisierte Zervixdilataion	29
1.2.	Standardisierte Zervixdilataion nach Verabreichung von Xylazin	29
1.3.	Kontrollgruppe	30
2.	Blutfluss in der A. uterina	30
2.1.	Resistance Index.....	30
2.1.1.	Area under Curve	30
2.2.	Pulsatility Index.....	33
2.2.1.	Area under Curve	33
2.3.	Zusammenhänge zwischen den Blutflussparametern und der Plasmaprogesteronkonzentration	35

2.4.	Standardisierte Zervixdilatation	36
2.4.1.	Resistance Index.....	36
2.4.2.	Pulsatility Index.....	38
2.5.	Standardisierte Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin.....	40
2.5.1.	Resistance Index.....	40
2.5.2.	Pulsatility Index.....	42
2.6.	Kontrollgruppe	46
2.6.1.	Resistance Index.....	46
3.	Durchblutung des Corpus luteum	50
3.1.	Gelbkörperfläche	50
3.1.1.	Area under Curve	50
3.1.2.	Standardisierte Zervixdilatation	53
3.1.3.	Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin.....	54
3.1.4.	Kontrollgruppe:	56
3.2.	durchblutete Fläche des Corpus luteum	58
3.2.1.	Area under Curve	58
3.2.2.	Dilatationsgruppe	61
3.2.3.	Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin.....	62
3.2.4.	Kontrollgruppe	64
3.3.	Verhältnis von durchbluteter Fläche zu Gesamtfläche des Corpus luteum	67
3.3.1.	Area under Curve	67
3.3.2.	Standardisierte Zervixdilatation	69
3.3.3.	Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin.....	71
3.3.4.	Kontrollgruppe	73
3.3.5.	Zusammenhänge zwischen Gesamtfläche, durchbluteter Fläche, Verhältnis von durchbluteter zu Gesamtfläche des Corpus luteum und Plasmaprogesteronkonzentration	75
4.	Progesteron	77
4.1.	Area under Curve	77
4.2.	Standardisierte Zervixdilatation	79
4.3.	Dilatation nach Applikation von Xylazin.....	81
4.4.	Kontrollgruppe	83
5.	Diskussion	86
5.1.	Blutfluss in der A. uterina	87

5.2.	Durchblutung des Corpus luteum.....	89
5.3.	Schlussfolgerung	92
V.	ZUSAMMENFASSUNG	93
VI.	SUMMARY	95
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	97
VIII.	DANKSAGUNG	103

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
AUC	Area under Curve
Cl	Corpus lueum
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HVL	Hypohysenvorderlapen
LH	Luteinisierendes Hormon
PGF ₂ α	Prostaglandin F ₂ α
PGFM	13,14-dihydro-15-ketoprostaglandin F ₂ α
PI	Pulsatility Index
RI	Resistance Index

I. EINLEITUNG

Der Embryotransfer wird bei der Stute seit den 70er Jahren eingesetzt (ALLEN & ROWSON, 1975), allerdings konnte sich diese Technologie noch nicht in größerem Umfang durchsetzen, obwohl dies zur züchterischen Nutzung von im Sport eingesetzten Stuten wünschenswert wäre und den Zuchtfortschritt erheblich beschleunigen könnte. Gründe hierfür sind zum einen die Tatsache, dass Superovulationen bei der Stute bislang nur eingeschränkt auslösbar sind, zum anderen sind die Konzeptionsraten der Empfängerstuten, die zwischen 30 und 70% liegen, unbefriedigend und tragen entscheidend dazu bei den Einsatz des Embryotransfers durch Kostensteigerungen zu limitieren (SQUIRES et al., 1999).

Manipulationen der Zervix sind Bestandteil vieler reproduktionsmedizinischer Eingriffe im Rahmen des Embryotransfers. Es stellt sich deshalb die Frage, ob und in welchem Ausmaß sie auf Zyklusverlauf und Frühträchtigkeit einwirken. Zum Studium dieser Fragen wurde die standardisierte Zervixdilatation (HANDLER et al., 2003) entwickelt, die es ermöglicht, einen definierten Reiz auf die Zervix ohne Irritation des Endometriums auszuüben. In mehreren Studien wurden die endokrinen Reaktionen sowie der Verlauf von Zyklus und Frühträchtigkeit bei der Stute nach Zervixdilatation an Tag 7 post ovulationem untersucht.

Der Einsatz der transrektalen Dopplersonographie in der equinen Gynäkologie bietet die Möglichkeit, die Durchblutungsverhältnisse von Ovar und Uterus auf nichtinvasivem Weg darzustellen. Mithilfe dieser Technik wurden Kenntnisse über die Durchblutungsverhältnisse des Uterus während des Zyklus (BOLLWEIN et al., 2002b) und der frühen Gravidität (BOLLWEIN et al., 2003a) der Stute gewonnen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe der transrektalen Dopplersonographie den Einfluss der standardisierten Zervixdilatation auf die uterine und luteale Durchblutung der Stute zu untersuchen sowie weiterführende Informationen über den Einfluss der standardisierten Zervixdilatation auf den Plasmaprogesteronspiegel der Stute zu gewinnen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Physiologie des Zyklus der Stute

1.1. Übersicht

Die Stute ist saisonal polyöstrisch. Zunehmende Tageslichtlänge führt zu einem Einsetzen des Zyklus, während abnehmende Tageslichtlänge bei vielen, aber nicht bei allen Individuen eine Unterbrechung des Zyklus (Anöstrie) bewirkt. Die durchschnittliche Zykluslänge während der Zuchtsaison (März bis August) beträgt 21-22 Tage, mit individuellen Schwankungen von 18 -24 Tagen. Der Zyklus lässt sich klinisch in Östrus und Diöstrus einteilen. Der Östrus ist gekennzeichnet durch Follikelreifung und Ovulation und dauert fünf bis sechs Tage. Die Dauer des Östrus ist abhängig von der Follikelgröße zum Zeitpunkt der Regression des Corpus luteum. Große Follikel reifen schneller und ovulieren früher, sodass der Östrus kürzer wird. Der Uterus ist relaxiert und ödematisiert, was sich sonographisch als sog. „Radspeichen“ darstellen lässt. Ein bis zwei Tage vor Ende des Östrus erfolgt die Ovulation. Das Verhalten der Stute während des Östrus wird als „Rosse“ bezeichnet und zeigt sich in der Deckbereitschaft (Dulden des Hengstes), dem „Blitzen“ und dem häufigen Absetzen kleiner Harnmengen.

Der Diöstrus ist durch das Vorhandensein eines Corpus luteum (Cl) auf dem Ovar charakterisiert. Es entwickelt sich aus dem im vorangegangenen Östrus ovulierten Follikel. Der Uterus ist tonisiert und erscheint in der sonographischen Untersuchung homogen. Die Stute zeigt keine Deckbereitschaft (Abschlagen des Hengstes). Die Dauer des Diöstrus liegt bei 14 bis 15 Tagen und zeigt geringere Schwankungen als die Länge des Östrus. Ist keine Konzeption erfolgt, so wird durch hormonelle Regelungen die Luteolyse der Corpus luteum ausgelöst und des Diöstrus beendet (TERRY L. BLANCHARD, 2002; AURICH, 2005).

1.2. Hormonelle Regelung des Sexualzyklus:

Die endokrine Steuerung der Fortpflanzung erfolgt durch Hypothalamus, Hypophyse und die Ovarien, welche sich in komplexen Mechanismen gegenseitig beeinflussen(AURICH, 2005).

Gonadotropin-Releasing- Hormon (GnRH) wird im Hypothalamus synthetisiert und pulsatil freigesetzt und löst im Hypophysenvorderlappen (HVL) die

Produktion und Sekretion von Follikel-Stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) aus. FSH stimuliert das Follikelwachstum, während LH die Follikelreifung beeinflusst, an der Ovulationsauslösung beteiligt ist und die Luteinisierung des ovulierten Follikels zum Corpus luteum fördert.

Die Progesteronproduktion beginnt beim Pferd früher als bei anderen Haussäugetieren, so lassen sich ansteigende Konzentrationen bereits 24 bis 36 Stunden nach der Ovulation nachweisen und erreichen ihren Peak am 5. bis 7. Tag.

Erfolgt keine Konzeption, so wird ab dem 14. Tag $\text{PGF2}\alpha$ aus dem Endometrium freigesetzt, in die utero-venöse Drainage sezerniert und löst die Luteolyse aus. Vermutlich bewirkt $\text{PGF2}\alpha$ im Corpus luteum eine Verminderung der Progesteronproduktion und die Freisetzung von Oxytocin. Das Absinken der Progesteronkonzentration erhöht im Endometrium die Zahl der Oxytocinrezeptoren, das Binden von Oxytocin an die endometrialen Rezeptoren verstärkt die Sezernation von $\text{PGF2}\alpha$ und trägt so zur Luteolyse bei. Inhibin wird von den Granulosazellen des Follikels sezerniert und hemmt selektiv die FSH-Sekretion im Hypophysenvorderlappen (W. V. ENGELHARD, 2000).

Die genauen Wirkungsmechanismen und gegenseitigen Beeinflussungen der genannten Hormone und ihrer Regelkreise konnten bislang noch nicht eindeutig geklärt werden.

1.3. Steroidhormone im Sexualzyklus

Steroidhormone werden im Ovar aus Cholesterin synthetisiert. Sie werden nach der Anzahl ihrer C-Atome in drei Gruppen eingeteilt: Progestine, Androgene und Östrogene. Ihre Wirkung erfolgt durch Bindung an spezifische Rezeptoren nach Diffusion in die Zielzelle. Durch die Bindung wird der Hormon-Rezeptor-Komplex gebildet, welcher in den Zellkern diffundiert, dort an das sog. Hormone responsive element der DNA bindet und durch Aktivierung der m-RNA-Synthese die Ausbildung von Proteinen induziert (W. V. ENGELHARD, 2000).

Das Zielgewebe der Steroidhormone ist der Uterus, hier befinden sich die meisten Rezeptoren, in geringerer Dichte auch in Zervix und Vagina (RE et al., 1995). Die Anzahl der Rezeptoren unterliegt zyklischen Schwankungen. Nach Untersuchungen von AUPPERLE et al. korrelieren diese Schwankungen mit dem Plasmaspiegel der Steroidhormone. So ist unter dem Einfluss von Östrogen die

Rezeptordichte am höchsten und sinkt im zum Ende des Diöstrus, also bei hohem Plasmaprogesteronspiegel, ab (AUPPERLE et al., 2000).

1.3.1. Progesteron

Progesteron wird von den Granulosazellen des Corpus luteum gebildet und ist das wichtigste Gestagen nichttragender, zyklischer Stuten. Die Plasmakonzentration steigt nach der Ovulation schneller als bei anderen Tierarten, wie beispielsweise dem Rind, an und ist bereits 24 bis 48 Stunden nach der Ovulation messbar erhöht. Maximale Plasmaprogesteronwerte, die bei 5 – 20 ng/ml liegen, werden an Tag fünf bis sieben erreicht und bleiben bis zum Ende des Diöstrus hoch. Mit Beginn des Östrus und der Luteolyse fällt der Plasmaprogesteronspiegel wieder auf Werte unter 1ng/ml (AURICH, 2005).

2. Arterielle Gefäßversorgung des Genitale bei der Stute

2.1. Uterus

Der Uterus wird von paarigen Arterien, deren Äste teilweise anastomosieren, versorgt. Die Blutversorgung des Uterus erfolgt über Äste der A. ovarica, der A. uterina und der A. vaginalis.

A. ovarica Die A. ovarica entspringt der Arteria abdominalis und entlässt einen Ramus ovaricus an das Ovar, mehrere Rami an die Tuba uterina und einen Ramus uterinus an die Uterushornspitze. Die Äste des R. uterinus anastomosieren mit kranialen Ästen der A. uterina.

A. uterina Die A. uterina entspringt der Arteria iliaca externa und entlässt zahlreiche Äste nach kranial und kaudal entlang des Uterus. Die kranialen Äste anastomosieren mit Ästen des R. uterinus der A. ovarica. Die kaudalen Äste anastomosieren mit Ästen der A. vaginalis.

A. vaginalis Die A. vaginalis ist über kraniale Äste, die mit kaudalen Ästen der A. uterina anastomosieren, an der Blutversorgung des Uterus beteiligt.

2.2. Ovar

Die A. ovarica übernimmt die Versorgung des Ovars mit einem Ramus ovaricus, welcher gewunden an das Ovar zieht und sich im Ovar selbst stark verzweigt. Der Aufbau des Gefäßbaumes im Ovar unterliegt zyklusabhängigen Veränderungen, da die Ausbildung und der Rückbau der Funktionsgebilde mit bedeutender

Gefäßeinsprossung bzw. –atresie einhergehen.

Übersicht nach (NICKEL et al., 1999).

3. Dopplersonographie:

3.1. Physikalische Grundlagen

Als Dopplereffekt bezeichnet man die Beobachtung, dass die Frequenz einer Welle eine Veränderung erfährt, wenn sich Wellenerzeuger und –empfänger relativ zueinander bewegen. Diese Veränderung erfolgt durch Stauchung der Frequenz, wenn sich der Wellenerzeuger und –empfänger aufeinander zu bewegen, vergrößert sich dagegen der Abstand zwischen Wellenerzeuger und –empfänger, werden die Schallwellen gedehnt und die Frequenz wird erniedrigt. Dieses Phänomen wurde erstmals von Christian Doppler beschrieben (DOPPLER, 1842). Der Dopplereffekt tritt sowohl bei akustischen als auch bei optischen Wellen auf. Die Änderung der Frequenz lässt sich als mathematische Gleichung ausdrücken:

$$\text{Frequenzverschiebung} = \frac{\text{Ursprungsfrequenz} \times \text{Objektgeschwindigkeit}}{\text{Schallgeschwindigkeit}}$$

3.2. Blutflussmessung mittels Dopplersonographie

Die Messung des Blutflusses wird durch die dopplersonographische Erfassung der korpuskulären Bestandteile des Blutes ermöglicht. Die vom Schallkopf emittierten Ultraschallwellen werden von den korpuskulären Bestandteilen des Blutes reflektiert und erfahren hierbei nach dem Dopplerprinzip durch die Bewegung der Zellen eine Frequenzänderung. Da sich die Erythrozyten bewegen tritt die Dopplerverschiebung zweimal auf: einmal, wenn die Welle auf die Zelle trifft und ein weiteres Mal wenn die reflektierte Schallwelle vom Schallkopf empfangen wird. Dies muss bei der Berechnung der Frequenzverschiebung berücksichtigt werden, da in diesem Fall Sender und Empfänger sich relativ zueinander nicht bewegen, sondern der Dopplershift durch Bewegung eines Objektes, an dem die Ultraschallwellen reflektiert werden, ausgelöst wird:

$$\text{Frequenzverschiebung} = \frac{\text{Ursprungsfrequenz} \times \text{Objektgeschwindigkeit} \times 2}{\text{Schallgeschwindigkeit}}$$

Mithilfe dieser Gleichung lässt sich die Fließgeschwindigkeit des gemessenen Blutstroms berechnen. Mit Kenntnis des Winkels zwischen Ultraschallstrahl und

Blutgefäß kann zusätzlich das Blutflussvolumen mit folgender Formel berechnet werden:

$$f_d = f_0 - f_e = \frac{2 * v * f_0 * \cos \alpha}{c}$$

f_d = Frequenzverschiebung = Dopplershift (Hz)

f_0 = Sendefrequenz des Ultraschallkopfes (Hz)

f_e = Empfangsfrequenz (Hz)

v = Blutflussgeschwindigkeit (m/s)

c = Schallgeschwindigkeit im Körper (ca 1540 m/s)

α = Winkel zwischen Blutfluss und Ultraschallstrahl

Übersicht nach (SOHN, 1993)

Der Frequenzunterschied liegt innerhalb des hörbaren Bereichs und kann über einen Lautsprecher hörbar gemacht werden. Je höher die Blutflussgeschwindigkeit ist, desto höher ist der wahrnehmbare Ton. Diese relativ einfache Technik kann zur Beurteilung der Strömungsverhältnisse genutzt werden und ein trainierter Untersucher kann durchaus wertvolle Informationen über den Blutfluss gewinnen, jedoch ist eine Quantifizierung des Blutflusses nicht möglich (BURNS, 1987).

Wesentlich bessere Anwendungsmöglichkeiten bietet der Dopplersonographie die graphische Darstellung der Frequenzänderungen auf einem Bildschirm. Hierzu wird die Änderung der Frequenz in einem Koordinatensystem abgebildet, bei welchem die Frequenzverschiebung gegen die Y-Achse und die Zeit gegen die X-Achse aufgetragen wird. Blutfluss in Richtung der Sonde, also eine positive Frequenzverschiebung, wird hierbei oberhalb der Nulllinie, Blutfluss von der Sonde weg, also eine negative Frequenzverschiebung, unterhalb der Nulllinie dargestellt. Die Blutflussgeschwindigkeit in arteriellen Blutgefäßen variiert in Abhängigkeit von der Phase des Herzzyklus, sodass die Frequenzverschiebung als Welle dargestellt wird (BURNS, 1987; MERRITT, 1991).

3.3. Gerätetechnologie

Dopplerultraschallgeräte werden grundsätzlich nach ihrer Arbeitsweise in

Continuous-Wave (CW-Doppler) und Pulsed-Wave (PW-Doppler) eingeteilt.

3.3.1. Continuous-Wave-Doppler

Continuous-Wave-Doppler emittieren und empfangen Ultraschallwellen zeitgleich mit separaten Transducern. Sie können eine große Spannbreite an Flussgeschwindigkeiten messen, aber sie können keine genauen Informationen über die genaue Position der empfangenen Frequenzänderungen geben, da sämtliche Strukturen in Bewegung innerhalb des Schallfensters Frequenzänderungen produzieren, die sich nicht voneinander abgrenzen lassen (NELSON & PRETORIUS, 1988).

3.3.2. Pulsed-Wave-Doppler

Pulsed-Wave-Doppler senden und empfangen Ultraschallwellen in aufeinanderfolgenden Zeitfenstern und können hierdurch zusätzliche Informationen gewinnen, da sie neben der Frequenzänderung auch den Abstand des reflektierenden Körpers zum Schallkopf messen können. Dies geschieht durch Messung der Zeit, nach welcher die ausgesendete Strahlung wieder vom Schallkopf empfangen wird und ermöglicht so die Berechnung der Entfernung des Reflektors von der Sonde (NELSON & PRETORIUS, 1988).

Da ein Pulsed-Wave-Doppler ein ausgesendetes Signal erst wieder empfangen muss, bevor er das nächste Signal aussenden kann, können nur bestimmte Geschwindigkeiten hinreichend genau erfasst werden. Dies wird durch das Nyquist-Theorem ausgedrückt, welches besagt, dass die Pulse Repetition Frequency (PRF), also die Zeitspanne welche für Senden und Empfangen innerhalb eines Zeitfensters benötigt wird, mindestens doppelt so hoch sein muss wie genutzte Dopplerfrequenz, um die Frequenzverschiebung ausreichend genau erfassen zu können (SOHN, 1993).

3.3.3. Duplexsysteme

Duplexsysteme haben die Anwendung der Dopplersonographie in der klinischen Diagnostik des Blutflusses in einzelnen Gefäßen entscheidend vorangebracht, da sie die exakte Lokalisation des Dopplerfensters auf dem zu untersuchenden Gefäß ermöglichen. Denn erst durch die simultane Echtzeitdarstellung der anatomischen Verhältnisse im herkömmlichen B-Mode zusammen mit den Dopplersignalen konnte eine exakte Zuordnung der durch die Dopplerwellen gewonnen

Informationen zu den entsprechenden anatomischen Strukturen erfolgen (NELSON & PRETORIUS, 1988). Farbkodierte Duplexsysteme können zusätzlich die Dopplersignale in die B-Bild-Darstellung hineinprojizieren. Hierbei werden vom Schallkopf wegfließende Blutflüsse blau, auf den Schallkopf zufließende Blutflüsse rot dargestellt (HOSKINS, 1990).

3.4. Auswertung

Die Auswertung der gewonnenen Daten kann qualitativ, quantitativ oder semiquantitativ erfolgen. Die Wahl der Methode ist von anatomischen Verhältnissen im Untersuchungsgebiet und den sich daraus ergebenden Möglichkeiten der dopplersonographischen Darstellung, den Strömungsgeschwindigkeiten im zu untersuchenden Blutgefäß und der diagnostischen Fragestellung abhängig (DICKEY, 1997).

3.4.1. Qualitative Auswertung

Bei der qualitativen Auswertung werden Art, Umfang und Vorhandensein der Dopplerwellen deskriptiv erfasst und nach einem Schema in verschiedene Typen eingeteilt. Das erste Schema zur Beurteilung wurde von GOSWAMY und STEPTOE entwickelt (GOSWAMY & STEPTOE, 1988). Bei Dopplerwellen, die keinen kontinuierlichen Blutfluss während eines Herzzyklus haben, können mit dieser Methode die genauesten Schätzungen des Blutflusses vorgenommen werden (DICKEY, 1997).

3.4.2. Quantitative Auswertung

Die quantitative Auswertung bestimmt das Blutflussvolumen oder die Blutflussgeschwindigkeit. Dazu muss neben dem Winkel zwischen Gefäß und Dopplerstrahl auch der Gefäßdurchmesser bekannt sein. Durch Umstellen der Dopplerformel kann die Strömungsgeschwindigkeit berechnet werden:

$$v = \frac{f_d}{2} * c$$

$$2 * f_0 * \cos \alpha$$

v = Blutflussgeschwindigkeit (m/s)

f_d = Frequenzverschiebung = Dopplershift (Hz)

f_0 = Sendefrequenz des Ultraschallkopfes (Hz)

f_e = Empfangsfrequenz (Hz)

c = Schallgeschwindigkeit im Körper (ca 1540 m/s)

α = Winkel zwischen Blutfluss und Ultraschallstrahl

Mit der Strömungsgeschwindigkeit und dem Durchmesser des Gefäßes kann das Blutflussvolumen bestimmt werden:

$$Q = v * A = v * r^2 \pi$$

Q = Blutflussvolumen

V = Blutflussgeschwindigkeit

A = Fläche des Gefäßquerschnitts (kreisrund)

R = Radius des Gefäßes

Diese Methode kann die genauesten Aussagen über den Blutfluss eines Gefäßes geben, wenn der Winkel zum Gefäß und der Gefäßdurchmesser genau bestimmt werden können. Diese Voraussetzung beschränkt ihre Anwendung auf Gefäße mit großem Durchmesser und auf anatomische Verhältnisse, die eine exakte Positionierung der Sonde zum Blutgefäß erlauben, da Fehler dieser Parameter das Ergebnis verfälschen (DICKY, 1997).

3.4.3. Semiquantitative Auswertung

Für die semiquantitative Auswertung wurden die sog. Dopplerindices entwickelt, mit welchen sich die Blutflussgeschwindigkeit indirekt abschätzen lässt. Sie sind unabhängig vom Winkel zwischen Blutgefäß und Schallkopf und eignen sich besonders für die Beurteilung der Blutflussverhältnisse distal der Messstelle (DICKY, 1997). Sie werden daher bei der Auswertung von Messungen, die

keine Bestimmung des Winkels erlauben, bevorzugt.

Gebräuchliche Dopplerindices sind die S/D-Ratio, der Resistance Index (RI) und der Pulsatility-Index (PI). Sie werden aus der systolischen und der enddiastolischen sowie aus der minimalen und der mittleren Frequenzverschiebung über einen Herzzyklus berechnet:

$$S/D - \text{Ratio} = S / D$$

$$\text{Resistance Index (RI)} = (S-D)/S$$

$$\text{Pulsatility Index (PI)} = (S - D) / \text{Mean}$$

S = systolische Frequenzverschiebung

D = enddiastolische Frequenzverschiebung

Mean = mittlere Frequenzverschiebung

S/D-Ratio die S/D-Ratio wurde erstmals von STUART et al. verwendet (STUART et al., 1980). Sie ist leicht zu ermitteln, ist jedoch bei D=0 (kein Blutfluss in der Enddiastole) nicht definiert und wird mit abnehmender diastolischer Blutflussgeschwindigkeit fehleranfälliger (SPENCER et al., 1991).

Resistance Index (RI) der Resistance Index, auch Pourcelot's Ratio genannt, ist besonders zur Quantifizierung von Blutflüssen in Gefäßen mit geringen Widerständen und kontinuierlichem Blutfluss in der Diastole geeignet. Die Werte für den Resistance Index liegen zwischen 0 und 1, wobei niedrige Werte eine höhere Durchblutung repräsentieren. Der Wert dieses Index geht bei abnehmender enddiastolischer Durchblutung gegen 1 (POURCELOT, 1974).

Pulsatility Index (PI) der Pulsatility Index wurde 1971 als eine Methode vorgestellt, mit welcher die damals relativ neue Dopplerultraschalltechnik erstmals die Möglichkeit bot, nichtinvasive Blutflussmessungen zu quantifizieren und in standardisierter Form zu vergleichen (GOSLING et al., 1971). Die Werte des Pulsatility Index liegen zwischen $-\infty$ und $+\infty$. Höhere Werte indizieren eine geringe Blutflussmenge. Die Vergleichbarkeit des PI wird durch verschiedene Software-Programme, die die mittlere Frequenzverschiebung teilweise mit geringen Unterschieden vornehmen, etwas beeinträchtigt (DICKY, 1997).

Bei der Verwendung der Dopplerindices zur Abschätzung des Blutflusses ist zu beachten, dass der Wert des Index den Blutflusswiderstand des untersuchten Gefäßes repräsentiert. Hohe Werte des Index stellen demzufolge einen hohen Blutflusswiderstand dar, der eine geringe Blutflussmenge zur Folge hat. Die Höhe des Wertes ist demzufolge umgekehrt proportional zur Blutflussgeschwindigkeit.

3.4.4. Power-Doppler-Mode

Der Power-Doppler-Mode ist ein Verfahren, welches in der Lage ist, geringe Blutflussmengen, die dopplersonographisch nur mehr ungenau erfasst werden können, hinreichend exakt zu messen. Im Gegensatz zur dopplersonographischen Blutflussmessung wird hierbei nicht der Blutfluss eines einzelnen Gefäßes erfasst, sondern ein ausgewählter Bereich des zu untersuchenden Körpergewebes. Die Messung erfolgt über die Erfassung des Dopplershifts, welcher an den korpuskulären Bestandteilen des Blutes, welche sich mit derselben Geschwindigkeit bewegen, auftritt, nicht jedoch am umliegenden Gewebe, welches seine Position zum Schallkopf nicht verändert. Diese Bewegungen der zellulären Blutbestandteile werden als farbige Punkte auf dem B-Bild dargestellt und ermöglichen somit eine relativ hohe Auflösung. Hierbei wird die Dichte der Erythrozyten durch Farbabstufungen kodiert (MARTINOLI et al., 1998).

Der Power-Doppler-Mode eignet sich besonders zur Darstellung langsamer Blutflüsse, die aufgrund des geringen Dopplershifts mit herkömmlichem Dopplerultraschall nicht dargestellt und ausgewertet werden können. In vielen Fällen eignet sich der Power-Doppler-Mode besser für die Darstellung stark gewundener und geschlängelter Gefäße als die konventionelle Dopplersonographie. Mit dieser Technik können jedoch keine Informationen über die Geschwindigkeit des Blutflusses dargestellt werden. Auch müssen die Geräteeinstellungen sorgfältig an die Untersuchungssituation angepasst werden, um Artefakte durch sich ebenfalls bewegendes Gewebe zu vermeiden (MURPHY & RUBIN, 1997).

Die Auswertung kann subjektiv durch Abschätzen der farbigen Flächen im B-Bild erfolgen, genauere Ergebnisse können mithilfe von Softwareprogrammen, welche die farbigen Pixel am digitalisierten Bild exakt auszählen, erreicht werden.

4. Untersuchungen des uterinen Blutflusses

Die Blutflussmessung mittels Dopplerultraschall ist in der Humanmedizin seit

längerem etabliert und wird heute routinemäßig in der Diagnostik gynäkologischer Fragestellungen angewandt. Im Gegensatz dazu wird diese Technik bei der Stute erst seit relativ kurzer Zeit eingesetzt und wurde bislang zur Klärung wissenschaftlicher Fragestellung verwendet, da ein Einsatz in der klinischen Diagnostik aufgrund der hohen Kosten derzeit noch nicht sinnvoll ist.

4.1. Blutflussmessungen bei der Stute

4.1.1. Untersuchungen der uterinen Durchblutung

Die transrektale Messung des Blutflusses in der A. uterina wurde bei der Stute erstmals von BOLLWEIN et al. durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten, dass der Blutfluss zyklusabhängigen Schwankungen unterliegt. In der frühen lutealen Phase (Tag 0 - 5) stieg die Durchblutung an, fiel im Verlauf des Diöstrus (Tag 10) ab und stieg vor der Ovulation wieder an, während an Tag 0 ein erneuter Abfall beobachtet wurde (BOLLWEIN et al., 1998). Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Studie bestätigt werden (BOLLWEIN et al., 2002a).

In mehreren Untersuchungen konnten keine deutlichen Unterschiede des Blutflusses zwischen rechter und linker A. uterina gefunden werden, auch hatte die Lokalisation des Corpus luteum (ipsi- oder kontralateral) keinen Einfluss auf den Blutfluss der A. uterina (BOLLWEIN et al., 1998; BOLLWEIN et al., 2008).

Individuelle Unterschiede des uterinen Blutflusses zwischen den untersuchten Stuten wurden in mehreren Untersuchungen festgestellt. Diese Unterschiede scheinen durch vorangegangene Graviditäten, den Fibrosierungsgrad des Endometriums und das Alter der Stuten bedingt zu sein, genauere Differenzierungen der einzelnen Einflussfaktoren sind jedoch durch das gemeinsame Auftreten der einzelnen Faktoren schwierig. Vorangegangene Graviditäten können mit einem größeren Durchmesser und höherem Blutfluss der A. uterina in Zusammenhang gebracht werden (BOLLWEIN et al., 1998; BOLLWEIN et al., 2008).

Untersuchungen zum Blutfluss während der Gravidität zeigen einen Anstieg des Blutflusses ab Tag 11 in rechter und linker A. uterina im Vergleich zu zyklischen Stuten. Zwischen Tag 15 und Tag 29 der Gravidität konnte in der A. uterina ipsilateral zum Konzeptus ein höherer Blutfluss gemessen werden als in der kontralateralen A. uterina (BOLLWEIN et al., 2003a). Im weiteren Verlauf der

Gravidität stieg der uterine Blutfluss deutlich an, eine Unterschied zwischen rechter und linker A. uterina konnte in dieser Untersuchung ab der zweiten Woche nicht mehr festgestellt werden (BOLLWEIN et al., 2004a). Die Durchblutung des Endometriums in der Frühgravidität zeigt ein ähnliches Muster. So war die endometriale Perfusion an den Tagen 12 – 16 in beiden Uterushörnern im Vergleich zu nichttragenden Stuten erhöht, an den Tagen 12 – 15 konnte im Horn ipsilateral zum Konzeptus eine höhere Perfusion als im kontralateralen Horn gemessen werden. Nach der Fixation des Embryos konnte im Uterushorn im Bereich der Fixationsstelle eine höhere Durchblutung als im restlichen Uterus nachgewiesen werden (SILVA et al., 2005).

Die lokale Perfusion wird durch uterine Zysten beeinflusst. Die Durchblutung im Bereich der Zysten ist niedriger als in zystenfreien Bereichen und Stuten mit uterinen Zysten haben eine erniedrigte Perfusion im Vergleich zu Stuten ohne Zysten. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die Größe der Zysten entscheidend für die Behinderung der Durchblutung ist, da kleine Zysten keinen Einfluss auf die Durchblutung hatten, im Bereich großer Zysten der Blutfluss jedoch geringer war (FERREIRA et al., 2008).

Der Einfluss von Sexualsteroiden auf die uterine Durchblutung ist noch nicht eindeutig geklärt, es scheinen aber Unterschiede zu anderen Tierarten zu bestehen. So konnte gezeigt werden, dass sowohl Östradiolbenzoat als auch Altrenogest den uterinen Blutfluss zyklischer Stuten herabsetzen, während bei anderen Tierarten exogenes Östrogen den Blutfluss verbessert und exogenes Progesterin eine Abnahme der Durchblutung bewirkt (BOLLWEIN et al., 2004c).

Der uterine Blutfluss ist medikamentell beeinflussbar. Sowohl Acetylsalicylsäure, ein Antikoagulans und nichtsteroidales Antiphlogistikum, als auch Captopril, ein ACE-Hemmer, konnten die uterine Durchblutung signifikant erhöhen; gleichzeitig stiegen mit der Verabreichung auch die Plasmaprogesteronwerte (BOLLWEIN et al., 2004b). Keinen Einfluss auf die uterine Blutversorgung hatte der α_2 -Agonist Detomidin, während die systemischen Wirkungen auf die Kreislaufsituation deutlich nachgewiesen werden konnten (ARAUJO & GINTHER, 2009).

Während die intrauterine Infusion von Frischsamen oder Seminalplasma einen signifikanten Anstieg des uterinen Blutflusses zur Folge hatte, konnte nach Infusion von Samenverdünner keine erhöhte Durchblutung gemessen werden.

Dies wird von den Autoren auf entzündliche Reaktionen des Endometriums und auf vasoaktive Bestandteile des Seminalplasmas zurückgeführt (BOLLWEIN et al., 2003b).

5. Untersuchungen der ovariellen Durchblutung

Dopplersonographische Untersuchungen der ovariellen Durchblutung der Stute wurden mit unterschiedlichen Verfahren durchgeführt. So wurde zum einen der Blutfluss der A. ovarica, welche die Blutversorgung des Ovars übernimmt, dopplersonographisch erfasst und semiquantitativ ausgewertet, während in anderen Untersuchungen die Vaskularisation des Corpus luteum als hormonell aktives Funktionsgebilde mithilfe des Power-Doppler-Mode erfasst wurde (BOLLWEIN et al., 2002b; BOLLWEIN et al., 2002a).

5.1. Blutfluss in der A. ovarica

Der Blutfluss der A. ovarica unterliegt, ähnlich dem der A. uterina, zyklusabhängigen Schwankungen. So stieg der Blutfluss der A. ovarica von Tag 2 bis Tag 6 des Zyklus an, fiel anschließend bis Tag 15 wieder ab und nahm im Östrus (Tag -6 bis Tag -1 prä ovulationem) wieder zu (BOLLWEIN et al., 2002a). In dieser Untersuchung zeigten sich Unterschiede im Blutfluss zwischen der rechten und linken A. ovarica in Abhängigkeit von der Lokalisation des Corpus luteum. Der Blutfluss in der Arterie ipsilateral zum Corpus luteum war während des Diöstrus (Tag 0-15) höher als in der kontralateralen Arterie, im Östrus (Tag -6 - -1) waren keine Unterschiede zwischen den Seiten zu erkennen. Keine Änderung des Blutflusses in der A. ovarica hatte auch die intrauterine Infusion von Samenverdünner und Seminalplasma zur Folge, dagegen wurde nach Infusion von Frischsamen ein Anstieg der ovariellen Durchblutung in der A. ovarica ipsilateral zum präovulatorischen Follikel beobachtet, während in der kontralateralen A. ovarica auch nach der Infusion von Frischsamen keine Änderung des Blutflusses messbar war. Dies wird von Autoren auf eine mögliche Interaktion von Frischsamen und Ovidukt zurückgeführt (BOLLWEIN et al., 2003b).

5.2. Blutfluss im Corpus luteum

Der Blutfluss in den Gefäßen des Corpus luteum wies ein ähnliches Muster wie der Blutfluss der A. ovarica auf (BOLLWEIN et al., 2002b). Der Verlauf von Blutfluss und Progesteronspiegel während des Zyklus hatte eine hohe positive

Korrelation. Eine weitere Studie konnte keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Abnahme des Blutflusses und dem Sinken des Progesteronspiegels nachweisen (GINTHER et al., 2007).

Der ovarielle Blutfluss sowohl in der A. ovarica als auch in den Gefäßen des Corpus luteum wurde wie auch die uterine Durchblutung durch die α -Agonisten Detomidin und Xylazin nicht beeinflusst (ARAUJO & GINTHER, 2009).

6. Standardisierte Zervixdilatation

6.1. Mechanische Reizung der Zervix

Bisherige Untersuchungen zum Einfluss mechanischer Reizung der Zervix auf Zyklusablauf, Frühgravidität und hormonelle Regelungsmechanismen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Durch die Entnahme von Uterustupfern und Endometriumsbiopsien an Zyklustag 4 konnte eine Luteolyse, charakterisiert durch rapide absinkende Progesteronspiegel, ausgelöst werden. Das Zyklusintervall des folgenden Zyklus war mit 6,98 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (13,31 Tage) deutlich verkürzt (HURTGEN & WHITMORE, 1978). Ähnliche Wirkung hatte die Durchführung von Uterustupfern und Endometriumsbiopsien an Tag 1 und Tag 3 des Zyklus. Auch hier wurden fallende Progesteronspiegel und verkürzte Zyklusintervalle festgestellt. Die manuelle Dilatation der Zervix durch Einführen eines Fingers in die Zervix an Zyklustag 4 konnte in einer Untersuchung eine Verkürzung des Zyklusintervalls auslösen (9,95 Tage, Kontrollgruppe 13,31 Tage), in einer weiteren Untersuchung konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden (HURTGEN & WHITMORE, 1978). Die Infusion von Kochsalzlösung an den Zyklustagen 5 bis 9 konnte die Zykluslänge verkürzen, dagegen hatte das Einbringen eines Aluminiumstabes von 1,27 cm bis 5,09 cm Durchmesser in die Zervix über 2 Minuten keinen Einfluss auf die Zykluslänge (ARTHUR, 1975). Die mechanische Stimulierung der Zervix durch das Platzieren der Hülle eines Embryonentransferkatheters in Zervix und Uterus über 60 Sekunden an Zyklustag 5 beeinflusste die Zykluslänge ebenfalls nicht (WILDE et al., 1989).

Unterschiedliche Ergebnisse finden sich auch in Untersuchungen über den Einfluss mechanischer Reizung der Zervix auf die Ausschüttung von $\text{PGF}_2\alpha$. So hatte das Einführen eines Embryotransferkatheters in Zervix und kaudalen Teil

des Corpus uteri über 60 Sekunden an Zyklustag 5 keine Veränderungen der Plasma-PGFM-Konzentration zur Folge (WILDE et al., 1989), während die PGF 2α -Konzentration im uterinen Lumen nach transzervikaler Spülung gegenüber der Kontrollgruppe erhöht waren (BERGLUND et al., 1982).

6.2. Standardisierte Zervixdilatation

Da der Aufbau der bisherigen Untersuchungen keine genaue Trennung der mechanischen Beeinflussung zwischen Vagina, Zervix und Endometrium zulässt, wurde die standardisierte Zervixdilatation entwickelt, welche den definierten mechanischen Reiz soweit als möglich ausschließlich auf die Zervix ausübt und das Endometrium unbeeinflusst belässt (HANDLER et al., 2000). Hierbei wird ein eigens entwickelter Ballonkatheter in die Zervix eingeführt und schrittweise alle 30 sec mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung bis zu einem Gesamtvolumen von 50 ml gefüllt. Nach Erreichen des Gesamtvolumens (5 min.) wird der Katheter für weitere fünf Minuten in der Zervix belassen. Nach einer Gesamtdauer von 10 min wird der Ballon entleert und der Katheter entfernt (HANDLER et al., 2000).

Mit dieser Methode wurden bereits mehrere Untersuchungen durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass die Zykluslänge durch die standardisierte Zervixdilatation deutlich beeinflusst wird. HANDLER et al. stellten eine Verkürzung des Diöstrus um durchschnittlich 2 Tage bei Stuten, die an Zyklustag 5 und 7 mit der standardisierten Zervixdilatation behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe fest (HANDLER et al., 2003).

Auch ein Einfluss auf die hormonellen Regelungsmechanismen konnte nachgewiesen werden. So war die Progesteronkonzentration von zyklischen Stuten nach der standardisierten Zervixdilatation an Zyklustag 10, 12 und 14 deutlich niedriger als bei Stuten der Kontrollgruppe und fiel schneller wieder ab (HANDLER et al., 2003).

Bei besamten Stuten dagegen hatte die Zervixdilatation am Tag 7 nach der Ovulation keinen Einfluss auf den Verlauf der Progesteronkurve und die Entstehung einer Gravidität (Tag 8-14) (HANDLER et al., 2002; HANDLER et al., 2006).

Der Plasmaspiegel von PGF 2α -Metaboliten wurde durch die standardisierte Zervixdilatation nicht beeinflusst, daher scheint die Zyklusverkürzung nicht durch

die luteolitische Wirkung von PFG2 α ausgelöst zu werden (HANDLER et al., 2003). Die Oxytocinplasmakonzentration stieg in dieser Untersuchung während der Zervixdilataion deutlich an und blieb etwa 60 min. signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Allerdings scheint der durch die Zervixdilataion ausgelöste Anstieg der Oxytozinkonzentration keinen Einfluss auf Progesteronkonzentration und Trächtigkeitsrate zu haben (HANDLER et al., 2006).

7. Xylazin

Xylazin ist der Gruppe der α -adrenergen Agonisten zugeordnet. Weitere in der Tiermedizin verwendete Substanzen dieser Gruppe sind Detomidin und Medetomidin. Wirkungsmechanismus dieser Substanzen ist die Bindung an α -Adrenozeptoren. Adrenozeptoren vermitteln die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin, die als Transmitter des vegetativen Nervensystems wirken und zu dessen Funktion, die in der Regulation lebenswichtiger physiologischer Vorgänge wie Atmung, Herz- und Kreislaufsystem, Verdauungs- und Stoffwechselfvorgänge, Körpertemperatur und Fortpflanzung besteht, beitragen. Sie werden nach pharmakologischen Kriterien in α - und β -Adrenozeptoren unterschieden, welche wiederum in α_1 - und α_2 - sowie in β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren eingeteilt werden. Deren Vorkommen bestimmt Wirkungen und Nebenwirkungen der α -adrenergen Agonisten. Wirkungsort der adrenergen Agonisten sind zentral gelegene prä- und postsynaptische α_2 -Rezeptoren sowie periphere α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Die pharmakologischen Wirkungen sind Sedation, Analgesie, Muskelrelaxation und nach einem kurzen initialen Blutdruckanstieg eine Absenkung des Blutdrucks, Bradikardie und Atemdepression (FREY & LÖSCHER, 2002).

7.1. Einfluss von Xylazin auf die periphere Durchblutung

Die bei allen Spezies zu beobachtende Wirkung auf das Herz - Kreislaufsystem besteht aus einem kurz anhaltenden initialen Blutdruckanstieg, der auf der Stimulation peripherer postsynaptischer vaskulärer α -Rezeptoren beruht. Anschließend sinkt der Blutdruck aufgrund eines sinkenden Herzzeitvolumens und einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes ab (FREY & LÖSCHER, 2002).

Diese Wirkungen wurden auch beim Pferd beobachtet. So wurde nach

intravenöser Verabreichung von Xylazin ein Anstieg des Blutdrucks in der A. carotis über drei Minuten beobachtet, gefolgt von einem Abfall des Blutdrucks unter den Ausgangswert (HOLMES & CLARK, 1977). Dieser Effekt konnte bei intramuskulärer Injektion von Xylazin nicht nachgewiesen werden (FB & AA., 1975). Diese Ergebnisse wurden auch von YAMASHITA et al (2000) bestätigt. Auch wurden diese Effekte außer für Xylazin auch für Detomidin und Medetomidin nachgewiesen. Sowohl für die Höhe des Blutdruckanstiegs als auch für die Dauer des folgenden Blutdruckabfalls konnte hier ein Einfluss der Dosierung gezeigt werden (YAMASHITA et al., 2000).

Der Einfluss von α_2 -Agonisten auf die lokale Perfusion des Reproduktionstraktes der Stute wurde bislang kaum untersucht. ARAUJO und GINTHER (2009) konnten keinen Einfluss von Detomidin auf den Blutfluss in der A. ovarica feststellen, dagegen wurden die in anderen Studien festgestellten systemischen Effekte wie Bradikardie, sinkende Blutflussgeschwindigkeit und sinkendes Blutflussvolumen dokumentiert (ARAUJO & GINTHER, 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Tiere

Die Untersuchungen erfolgten von März 2008 bis Oktober 2008 an acht klinikeigenen Traberstuten im Alter von sieben bis 14 Jahren. Fünf der Stuten waren multipar, die übrigen drei nullipar. Die Stuten waren in Einzelboxen auf Stroh eingestallt und wurden mit Heu und Kraftfutter gefüttert. Täglicher Auslauf aller Stuten in der Gruppe erfolgte auf einem Paddock mit Hackschnitzelbelag. Alle Stuten waren während des gesamten Zeitraums, in welchem die Untersuchungen stattfanden, klinisch gesund.

2. Geräte

Für die Messungen des Blutflusses der A. uterina und der Durchblutung des Corpus luteum wurde das Dopplerultraschallgerät MyLab Vet30 (Firma ESAOTE BIOMEDICA Deutschland, Köln, Deutschland) verwendet. Das Gerät war mit der LV513-Rektalsonde (5-10 MHz, 50mm Linearsonde, Firma ESAOTE BIOMEDICA Deutschland, Köln, Deutschland) ausgestattet.

3. Methode

Die Untersuchungen wurden in der EU-Besamungsstation der Klinik für Pferde der LMU München, Reproduktionsabteilung durchgeführt. Alle Messungen erfolgten in einem Zwangsstand.

3.1. Versuchsaufbau

Jede der acht Stuten wurde über drei Zyklen an den Tagen 7, 8, 9, 10, 11 und 12 untersucht. Während ein Zyklus ohne weitere Manipulation an der Zervix verlief (Kontrolle), wurde an Tag sieben die standardisierte Zervixdilatation im zweiten Zyklus nach intravenöser Verabreichung von Xylazin und im dritten Zyklus ohne pharmakologische Beeinflussung durchgeführt.

Zur Bestimmung des Zyklusstandes wurde jede Stute täglich sonographisch untersucht und der Tag der Ovulation (Tag 0) bestimmt. An Tag 7 erfolgten die Messungen nach dem in Tabelle 1 aufgeführten Schema:

Tag 7	Zeitpunkt
1. Messung	60 min. vor Dilatation
2. Messung	30 min. vor Dilatation
3. Messung	0 min. nach Dilatation
4. Messung	30 min. nach Dilatation
5. Messung	60 min. nach Dilatation
6. Messung	120 min. nach Dilatation
7. Messung	12 Std.. nach Dilatation

Tabelle 1 zeitliche Abfolge der Messungen des uterinen und ovariellen Blutflusses sowie der Entnahme von Blutproben zur Bestimmung der Plasmaprogesteronkonzentration

An den Tagen acht bis zwölf erfolgten die Messungen einmal täglich (8. – 12. Messung).

Die Messungen eins und zwei wurden vor der Dilatation durchgeführt, um Kontrollwerte zu erhalten.

Im Kontrollzyklus wurde eine Pause von 20 min., die für die Durchführung der Dilatation in den übrigen Zyklen benötigt wurde, zwischen Messung zwei und drei berücksichtigt.

Im Dilatationszyklus unter Einfluss von Xylazin wurde die intravenöse Gabe von Xylazin nach Abschluss der ersten Messung vorgenommen, um eine Kontrollmessung mit und eine Kontrollmessung ohne Einfluss von Xylazin zu erhalten.

3.2. Untersuchungen an der Arteria uterina

3.2.1. Farbdopplersonographische Darstellung der A. uterina

Die Untersuchungen wurden transrektal durchgeführt. Zum Auffinden der A. uterina wurde folgendermaßen vorgegangen:

zunächst wurde die Aorta aufgesucht, danach wurde der Abgang der Arteria iliaca externa bestimmt (siehe Abbildung).

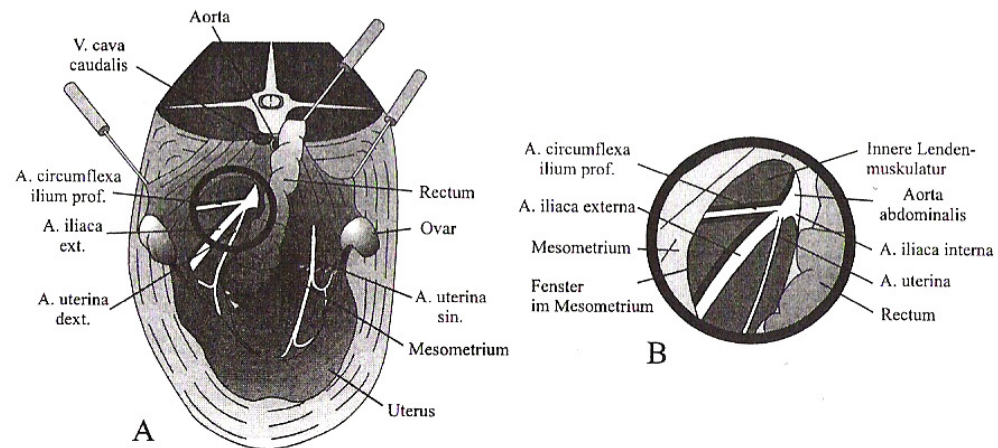


Abbildung 1 Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse der Beckenorgane der Stute einschließlich der arteriellen Versorgung

(A: Übersichtsskizze; B: Ausschnitt aus A)

(mit freundlicher Erlaubnis von PD Dr. J.Maierl, Institut für Tieranatomie I der Ludwig-Maximilians-Universität München; Abbildung mit freundlicher Erlaubnis von Dr. Rainer Mayer entnommen aus (MAYER, 1999))

Je nach Variation entspringt die Arteria circumflexa ilium profunda direkt aus der Aorta im Ursprungsbereich der A. iliaca externa oder aber etwas distal aus der A. iliaca externa.

Das Ansprechen der A. circumflexa ilium profunda erfolgt über ihre Begleitvenen (eine oder zwei), welche in unmittelbarer Nähe zur Arterie verlaufen und ihre eindeutige Identifizierung ermöglichen. Anschließend wird die A. circumflexa ilium profunda bis zur Kreuzungsstelle mit der A. uterina verfolgt und dort die Arteria uterina identifiziert. In unmittelbarer Nähe zur Kreuzungsstelle erfolgen schließlich die eigentlichen Messungen, indem das Dopplerfenster auf die A. uterina gelegt wird und die Dopplerwellen abgeleitet werden.

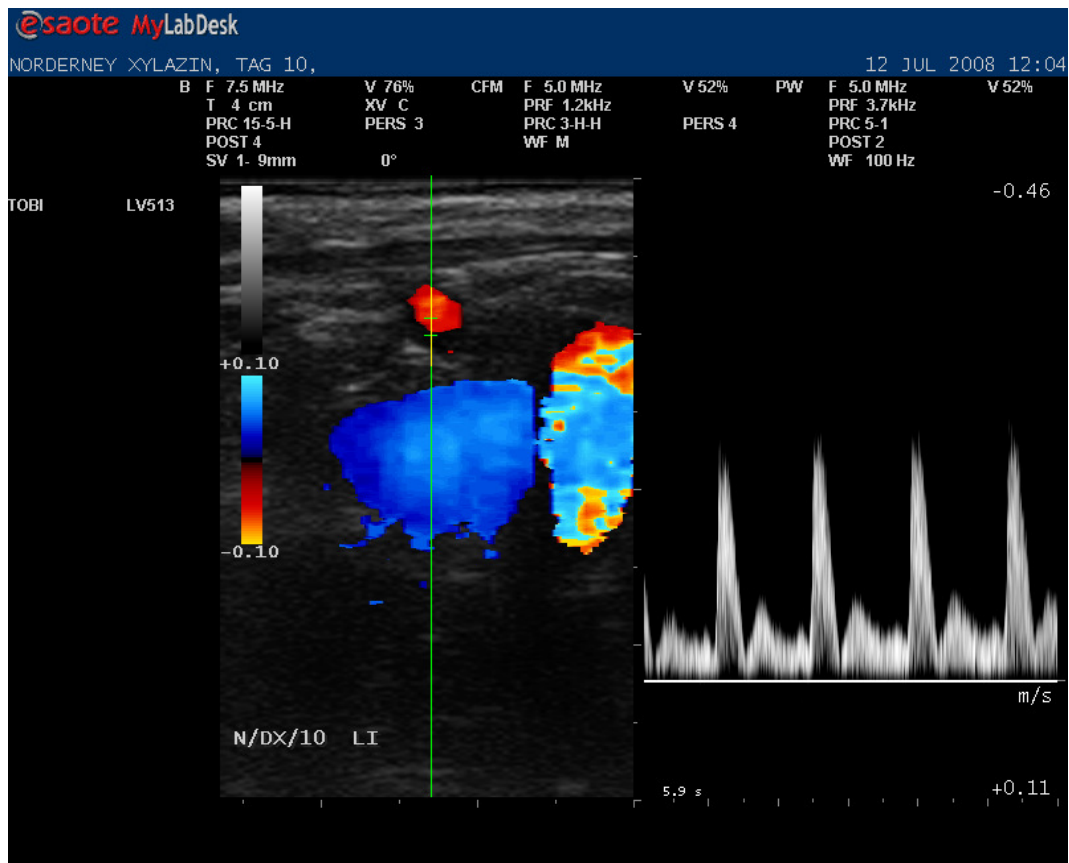


Abbildung 2 Farbdopplersonographische Darstellung der A. uterina

3.2.2. Auswertung der Pulswellen

Zur Auswertung wurden pro Messung zwei Bilder mit zwei aufeinanderfolgenden möglichst gleichen Wellen ausgewählt und zunächst auf der Festplatte des Ultraschallgerät digitalisiert abgespeichert. Täglich wurde nach Abschluss aller Untersuchungen eine Sicherungskopie erstellt und mit Hilfe der dem Ultraschallgerät beiliegenden Software "MyLab Desk" zunächst archiviert und nach Abschluss aller Untersuchungen ausgewertet. Hierbei wurde auf konstante Einstellungen der Geräteparameter geachtet, diese wurden vor Beginn der Untersuchungen in einem Preset des Ultraschallgeräts abgespeichert und sämtliche Messungen wurden mit diesem Preset durchgeführt. Die Einstellungen dieses Presets sind in Tabelle 2 dargestellt.

Bezeichnung	Parameter	Wert
F	Frequency	5 MHz
V	Velocity	52%
PRF	Pulse Repetition Frequency	3.7 KHz
PRC	Pre Processing Curves	5-1
POST	Post Processing Curve	2
WF	Wall Filter	100 Hz
SV	Sample Volume	5 mm
	Winkel	0°

Tabelle 2 Geräteeinstellungen zur Messung des Blutflusses in der A. uterina

Folgende Parameter wurden bestimmt:

-RI durch setzen der Messpunkte jeweils beim systolischen Peak und beim enddiastolischen Einschnitt

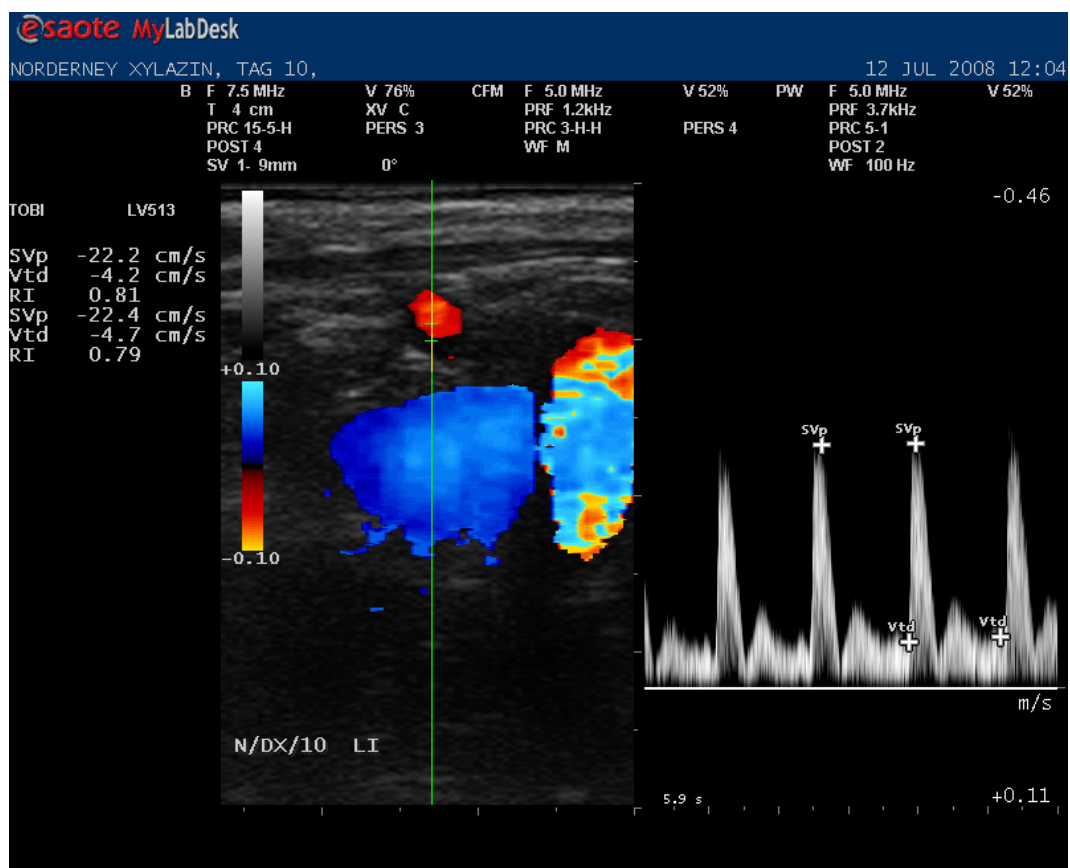


Abbildung 3 Einzeichnen der systolischen und der enddiastolischen Frequenzverschiebung mit MyLabDesk®

-PI durch Einzeichnen der Hüllkurve

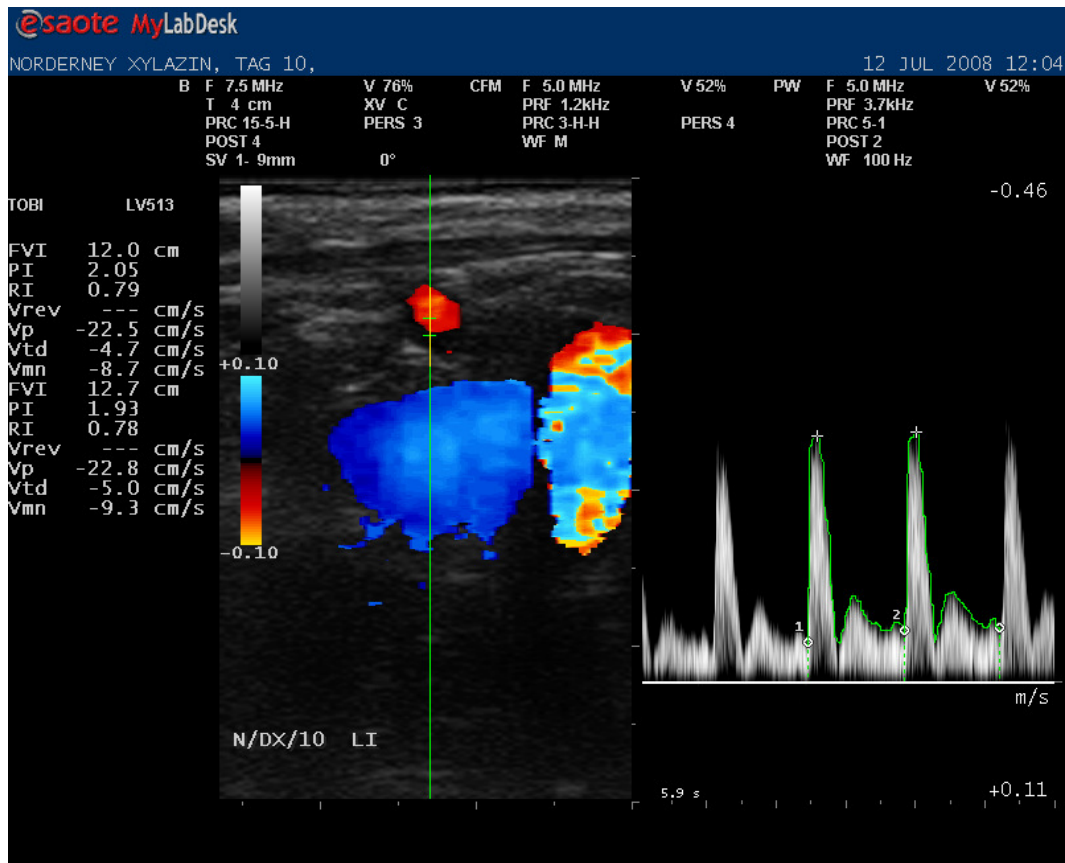


Abbildung 4 Einzeichnen der Hüllkurve mit MyLabDesk®

3.3. Untersuchungen am Corpus luteum

3.3.1. Darstellung des Corpus luteum im Powe-Doppler-Mode

Die Perfusion des Corpus luteum wurde im Powe-Doppler-Mode ermittelt. Dieses Verfahren eignet sich zu Darstellung kleiner Blutgefäße und wird deshalb bevorzugt zur Messung der Gewebedurchblutung angewandt. Hierbei wurde auf konstante Einstellungen der Geräteparameter geachtet, diese wurden entsprechend dem Vorgehen bei den Blutflussmessungen der A. uterina in einem eigenen Preset abgespeichert und für die Messungen verwendet. Die Einstellungen dieses Presets sind in Tabelle 3 dargestellt.

Bezeichnung	Parameter	Wert
F	Frequency	5 MHz
V	Velocity	70%
PRF	Pulse Repetition Frequency	4.8 KHz
PRC	Pre Processing Curve	3-H-H
POST	Post Processing Curve	2
WF	Wall Filter	M

Tabelle 3 Geräteeinstellungen zur Darstellung der Durchblutung des Corpus luteum im Power-Doppler-Mode

Zur Messung wurde zunächst das Ovar aufgesucht, das Corpus luteum dargestellt und anschließend der Color-Flow-Mode zugeschaltet. Pro Messungen wurden von jedem Corpus luteum drei Bilder mit maximal darstellbarer Durchblutung abgespeichert.

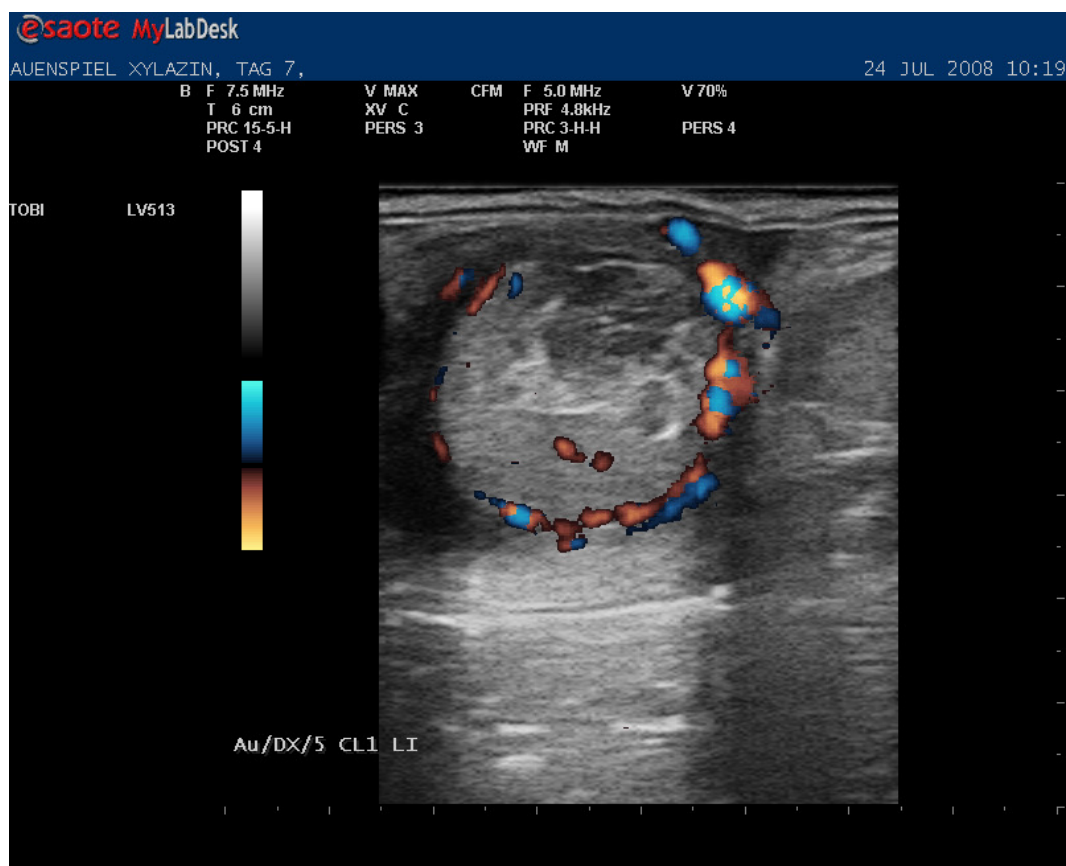


Abbildung 5 Darstellung des Corpus luteum mit Blutgefäßen im Power-Doppler-Mode

3.3.2. Auswertung der Corpus luteum-Bilder

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software PixelFlux® (Chameleon-

Software, Freiburg, Deutschland).

Zunächst wurde eine Region of Interest (ROI) bestimmt, diese bestand aus dem Corpus luteum und seinen Blutgefäßen. Die Software errechnet hieraus folgende Parameter, die zur Auswertung herangezogen wurden:

-die Zahl der farbigen Pixel und die daraus errechnete Gesamtfläche der Durchblutung

-die Fläche der ROI.

Zusätzlich wurde aus das Verhältnis der farbigen Pixel (= Blutgefäße) zu grauen Pixel (= sonstige Corpus luteum-Fläche) berechnet.

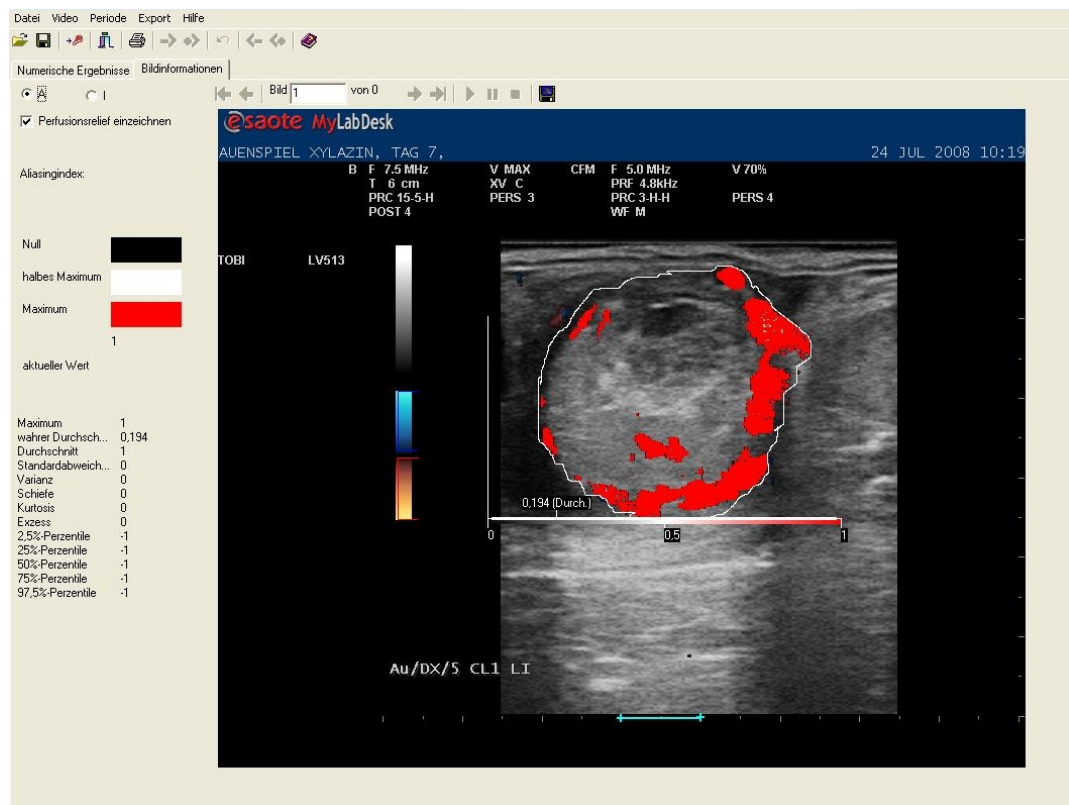


Abbildung 6 Auswertung der Perfusion des Corpus luteum mit PixelFlux®

3.4. Hormonanalysen

3.4.1. Entnahme der Blutproben

Die Blutproben wurden zu jedem Messzeitpunkt im Anschluss an die dopplersonographische Untersuchung aus der Vena jugularis entnommen.

An Zyklustag 7 (Messungen 1-6) wurden die Blutproben über einen

Venenverweilkatheter (Vygonüle S®, Vygon GmbH, Aachen, Deutschland) entnommen, an den folgenden Tagen durch Punktion der Vena jugularis.

Zu jedem Messzeitpunkt wurde ca. 10 ml EdTA-Blut entnommen, sofort in Eiswasser gelagert und anschließend in der Kühlzentrifuge Rotina 420R (Hettich AG, Bäch, Schweiz) zehn Minuten bei vier Grad Celsius und 2000g zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abpipettiert, in drei Aliquots aufgeteilt und bis zur Auswertung bei -20° Celsius gelagert.

3.4.2. Auswertung der Blutproben

Die Bestimmung der Plasmaprogesteronkonzentration erfolgte mit dem Mini-Vidas-System® der Firma BioMérieux, Nürtingen, Deutschland.

Dieser automatisierte quantitative Test setzt einen Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) ein. Hierbei wird Progesteron aus der Probe durch monoklonale Antikörper gebunden. Anschließend werden freie Bindungsstellen durch ein mit Alkalischer Phosphatase markiertes Progesteron-Derivat besetzt. Diese hydrolysieren das Substrat zu einem fluoreszierenden Produkt. Im letzten Schritt wird die Fluoreszenz des Produkts photometrisch erfasst; sie ist der Progesteron-Konzentration der Probe umgekehrt proportional.

3.5. Durchführung der standardisierten Zervixdilatation

Die standardisierte Zervixdilatation wurde nach der von HANDLER beschriebenen Methode durchgeführt (HANDLER et al., 2003). Die Stuten wurden in einen Behandlungsstand gestellt, der Schweif bandagiert und die Vulva trocken gereinigt und mit Alkohol desinfiziert. Die Einführhilfe für den Dilatationskatheter wurde mit Hilfe eines Spekulum auf den vaginalen Teil der Zervix aufgesetzt und der Katheter in der Zervix platziert. Das Spekulum wurde wieder aus der Vagina entfernt, während Einführhilfe und Katheter ohne weitere Manipulation in situ belassen wurden.

Die Dilatation erfolgte durch das schrittweise Füllen des Ballonkatheters. Hierfür wurde der Ballon des Katheters alle 30 sec mit 5 ml Luft bis zu einem Gesamtvolumen von 50 ml gefüllt. Nach Erreichen des Gesamtvolumens (5 min.) wurde der Katheter für weitere fünf Minuten in der Zervix belassen. Nach einer Gesamtdauer von 10 min wurde der Ballon entleert und der Katheter entfernt.

3.6. Uterustupferproben

Eine Uterustupferprobe wurde im Östrus jeweils vor und nach jedem Untersuchungszyklus (Dilatation/Kontrolle/Dilatation und Xylazin) entnommen (Minitüb Uteruskulturtupfer und CytologyBrush, MINITÜB Abfüll- und Labortechnik GmbH, Tiefenbach, Deutschland) und bakteriologisch sowie zytologisch untersucht. Die bakteriologische Untersuchung erfolgte durch das Institut für medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Tierärztlichen Fakultät der LMU München, der zytologische Tupferausstrich wurde mit Diff-Quick gefärbt, luftgetrocknet und anschließend zytologisch beurteilt.

3.7. Dokumentation der sonstigen Befunde

Zusätzlich zu den obengenannten Untersuchungen wurde der Zeitpunkt der Ovulation und die Zahl der ovulierten Follikel/der Corpora lutea dokumentiert.

4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms StatView® (Abacus Concepts, Berkley, CA) ausgewertet. Neben der deskriptiven Statistik wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Es kamen der t-Test für gepaarte Stichproben (RI, PI, durchblutete Gelbkörperfläche, Verhältnis durchblutete zu Gesamtgelbkörperfläche und Progesteron), die ANOVA zur Faktorenanalyse (RI, PI, durchblutete Gelbkörperfläche, Verhältnis durchblutete zu Gesamtgelbkörperfläche und Progesteron) und der Kruskal-Wallis-Test (Gelbkörperfläche) sowie der Wilcoxon signed-rank-Test (Gelbkörperfläche) zur Anwendung. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

IV. ERGEBNISSE

1. Allgemeine klinische Befunde

Vor Beginn der Untersuchungen durchlief jede Stute eine Allgemeinuntersuchung und eine gynäkologische Untersuchung. Alle Stuten waren klinisch gesund. Keine der Stuten wies in der adspektorischen Untersuchung pathologische Veränderungen am inneren Genitale auf. Die bakteriologischen Befunde der im Östrus entnommenen Tupferproben waren negativ. Die zytologische Untersuchung der Tupferproben ergab keine Hinweise auf entzündliche Vorgänge des Endometriums.

1.1. Standardisierte Zervixdilatation

Die Ovulation erfolgte bei vier Stuten links und bei drei Stuten rechts. Eine Stute hatte eine Doppelovulation, die Ovulationen erfolgten in diesem Fall einmal auf dem linken und einmal auf dem rechten Ovar. Die an Zyklustag 7 vor Beginn der Blutflussmessungen durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Uterus zeigte in allen Fällen ein homogenes Schnittbild, keine Anzeichen von Ödematisierung (Radspeichen) und keine Anzeichen von intrauterinen Flüssigkeitsansammlungen. Die ebenfalls vor Beginn der Blutflussmessungen durchgeführte sonographische Darstellung der Ovarien zeigte in allen Fällen ein den Befunden der an Tag 0 (Ovulation) entsprechendes Funktionsgebilde (ein oder zwei Corpora lutea). Die darstellbaren Follikel hatten in allen Fällen einen Durchmesser von weniger als 25mm.

1.2. Standardisierte Zervixdilatation nach Verabreichung von Xylazin

Die Ovulation erfolgte bei drei Stuten links und bei drei Stuten rechts. Eine Stute hatte eine Doppelovulation. Die Ovulation erfolgte in diesen Fällen einmal auf dem linken und einmal auf dem rechten Ovar. Eine Stute hatte drei Ovulationen. Die Ovulation erfolgte in allen drei Fällen auf dem linken Ovar. Die an Zyklustag 7 vor Beginn der Blutflussmessungen durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Uterus zeigte in allen Fällen ein homogenes Schnittbild, keine Anzeichen von Ödematisierung (Radspeichen) und keine Anzeichen von intrauterinen Flüssigkeitsansammlungen. Die ebenfalls vor Beginn der Blutflussmessungen durchgeführte sonographische Darstellung der Ovarien zeigte in allen Fällen ein

den Befunden der an Tag 0 (Ovulation) entsprechendes Funktionsgebilde (ein oder zwei Corpora lutea). Die darstellbaren Follikel hatten in allen Fällen einen Durchmesser von weniger als 25mm.

1.3. Kontrollgruppe

Die Ovulation erfolgte bei drei Stuten links und bei vier Stuten rechts. Eine Stute hatte eine Doppelovulation, die Ovulationen erfolgten einmal auf dem linken und einmal auf dem rechten Ovar. Die an Zyklustag 7 vor Beginn der Blutflussmessungen durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Uterus zeigte in allen Fällen ein homogenes Schnittbild, keine Anzeichen von Ödematisierung (Radspeichen) und keine Anzeichen von intrauterinen Flüssigkeitsansammlungen. Die ebenfalls vor Beginn der Blutflussmessungen durchgeführte sonographische Darstellung der Ovarien zeigte in allen Fällen ein den Befunden der an Tag 0 (Ovulation) entsprechendes Funktionsgebilde (ein oder zwei Corpora lutea). Die darstellbaren Follikel hatten in allen Fällen einen Durchmesser von weniger als 25mm.

2. Blutfluss in der A. uterina

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten im Untersuchungsgebiet und der Fragestellung zur Durchblutung des uterinen Gewebes wurden zur Auswertung des Blutflusses in der A. uterina die semiquantitativen Dopplerindices Resistance Index (RI) und Pulsatility Index (PI) ausgewählt.

2.1. Resistance Index

Der Vergleich der Blutflusswerte der rechten und der linken A. uterina wurde mit Hilfe der Area under Curve (AUC) durchgeführt. Hierbei wurden die Messwerte von Tag 7 (sieben Messungen) und von Tag 8 – 12 (fünf Messungen) zusammengefasst. Da der Blutfluss in der rechten und der linken A. uterina gut korrelierte (Tag 7 $r = 0,89$, Tag 8 – 12 $r = 0,84$, p jeweils $<0,0001$) und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Blutflusswerten der rechten und der linken A. uterina (Tag 7: $p = 0,98$, Tag 8 – 12: $p = 0,92$) bestand, wurden für die Auswertung die Mittelwerte aus beiden Seiten herangezogen.

2.1.1. Area under Curve

Die Area under Curve bildet als Sammelindikator Unterschiede zwischen Gruppen während eines definierten Zeitraums ab und ermöglicht so einen

Vergleich von Verlaufskurven, welche aus mehreren Einzelwerten bestehen. In der Abbildung ist die AUC des Resistance Index der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt.

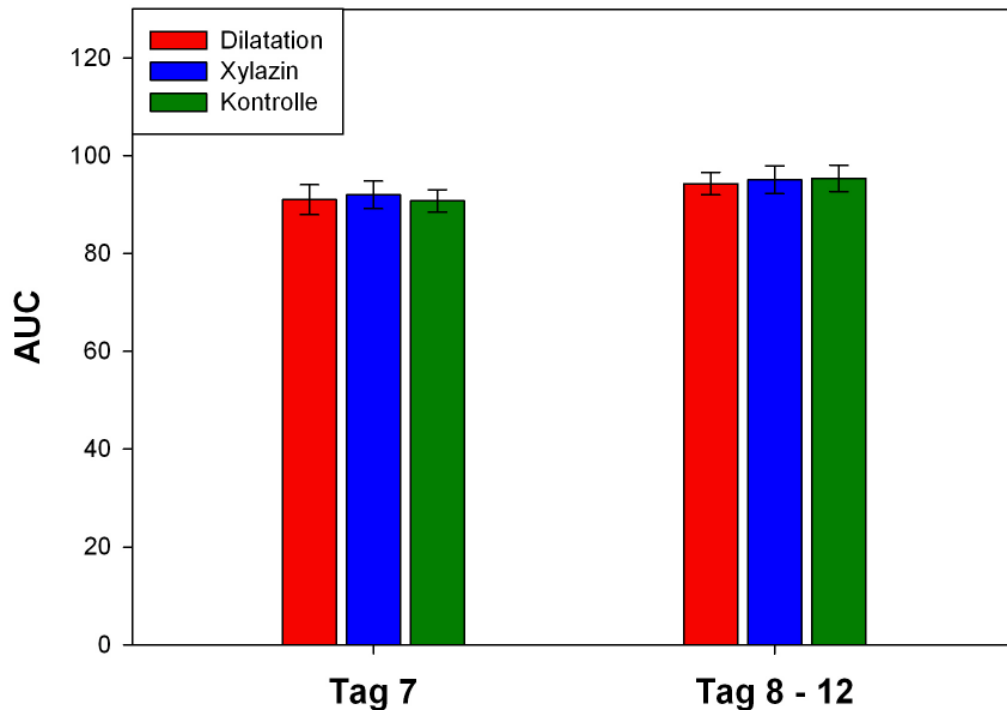


Abbildung 7 AUC des Resistance Index der A. uterina, zusammengefasst für Tag 7 und Tag 8 - 12, Summe der Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Für die AUC wurden jeweils die Messungen von Tag 7 sowie von Tag 8 - 12 zusammengefasst. Hier zeigen alle Gruppen, Dilatation, Dilatation nach Xylazingabe und Kontrollgruppe, sehr eng beieinander liegende Werte. Die AUC für Tag 7 zeigen mit 91,06 in der standardisierten Zervixdilatation, 90,80 in der Zervixdilatation mit Xylazin und 92,03 in der Kontrollgruppe kaum Unterschiede, die statistisch nicht signifikant waren ($p=0,95$). Die AUC für Tag 8 - 12 sind mit 94,33 (Dilatation), 96,40 (Dilatation nach Xylazingabe) und 95,12 (Kontrollgruppe) höher als die an Tag 7 gemessenen AUC, zeigen jedoch ebenfalls untereinander nur sehr geringe, statistisch nicht signifikante Abweichungen ($p = 0,96$). Die Werte für Tag 7 korrelierten gut mit den Werten für Tag 8 bis 12 ($r = 0,89$, $p < 0,0001$).

In den Abbildungen ist der Verlauf des Resistance Index an Tag 7 und an den

Tagen 8 - 12 im Vergleich aller Untersuchungsgruppen dargestellt.

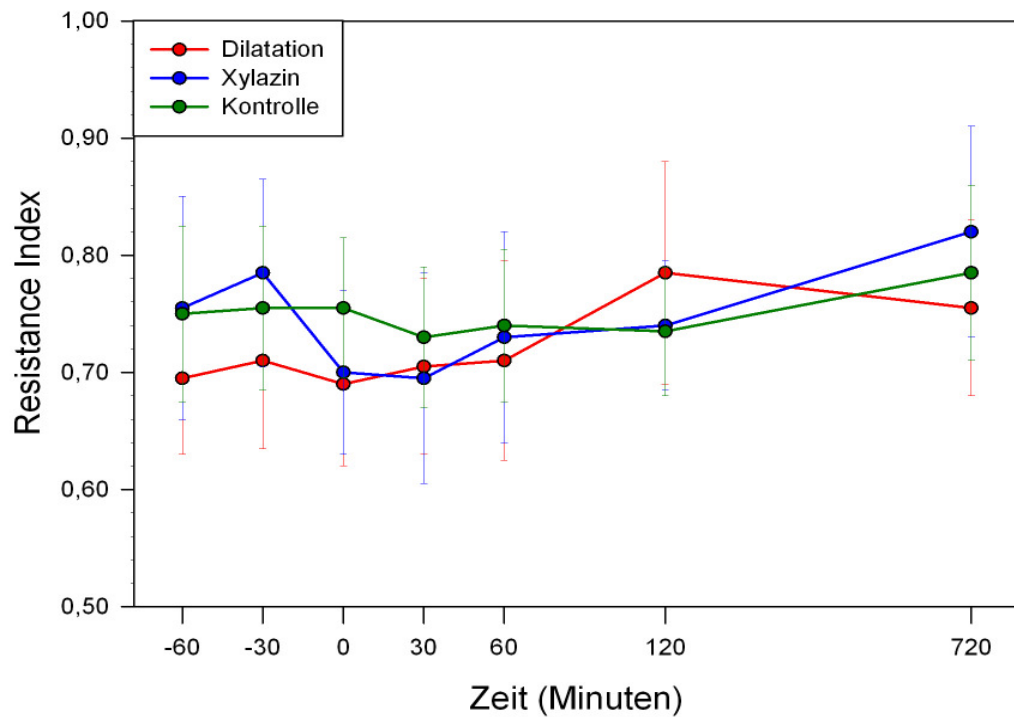


Abbildung 8 Verlauf des Resistance Index an Tag 7, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

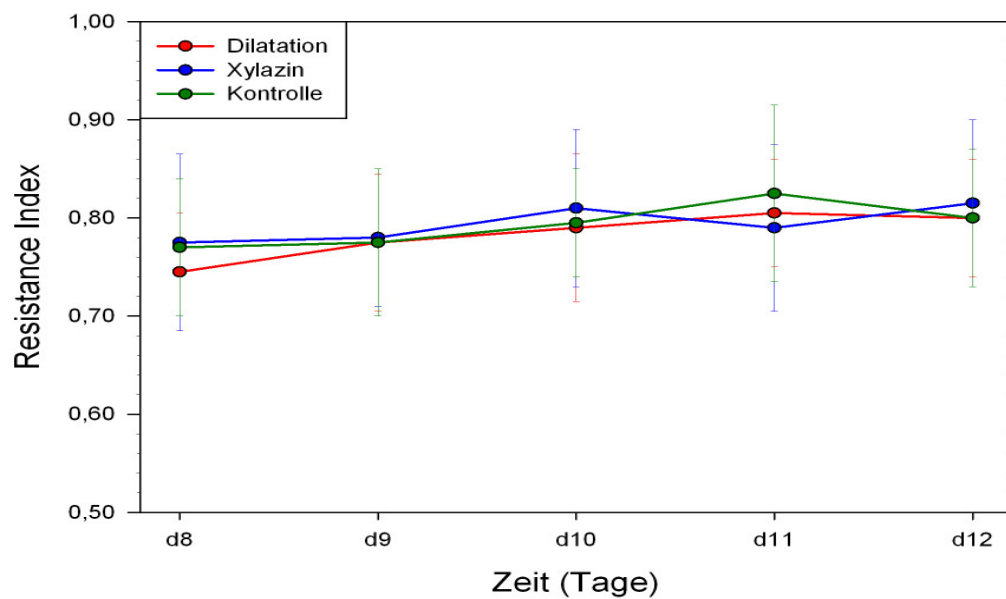


Abbildung 9 Verlauf des Resistance Index an den Tagen 8 bis 12, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Hier zeigten die Gruppen einen unterschiedlichen Verlauf ($p = 0,0002$), allerdings konnte kein signifikanter Gruppeneffekt beobachtet werden ($p = 0,95$).

2.2. Pulsatility Index

Der Vergleich der Blutflusswerte der rechten und der linken A. uterina wurde mit Hilfe der AUC (Area under Curve) durchgeführt. Hierbei wurden die Messwerte von Tag 7 (sieben Messungen) und von Tag 8 – 12 (fünf Messungen) zusammengefasst. Da der Blutfluss in der rechten und der linken A. uterina gut korrelierte (Tag 7 $r = 0,79$, $p = <0,0004$, Tag 8 – 12 $r = 0,64$, $p <0,0001$) und keine signifikanten Unterschiede zwischen den Blutflusswerten der rechten und der linken A. uterina (Tag 7 $p = 0,37$, Tag 8 – 12 $p = 0,87$) bestand, wurden für die Auswertung die Mittelwerte aus beiden Seiten herangezogen.

2.2.1. Area under Curve

In der Abbildung sind die AUC der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, zusammengefasst wurden die Messwerte von Tag 7 sowie die Messwerte von Tag 8 - 12.

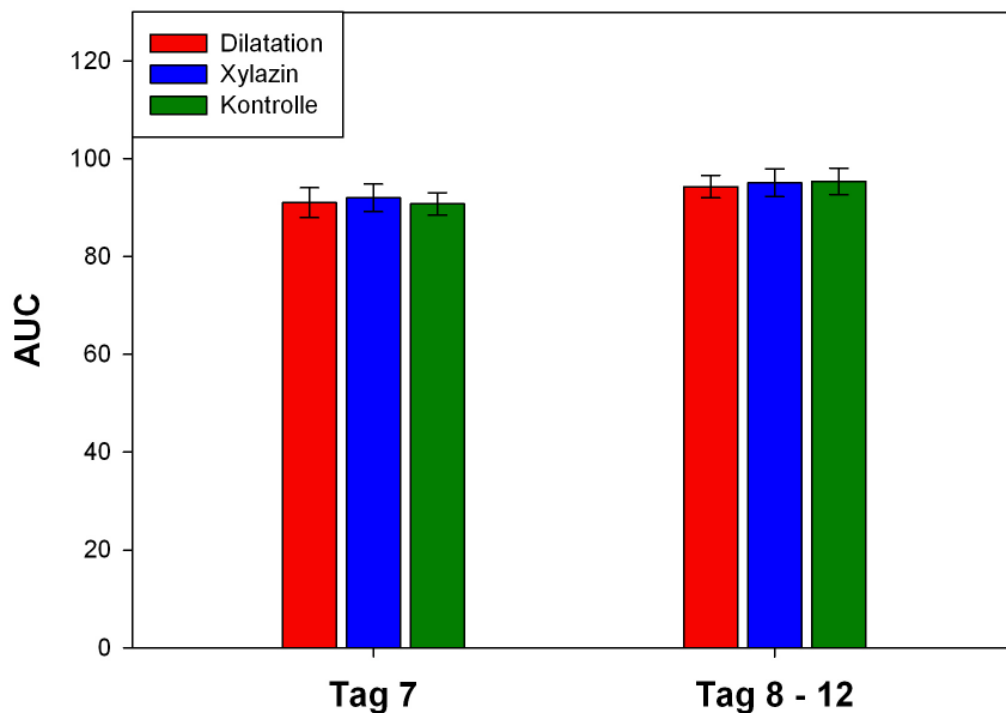


Abbildung 10 Pulsatilitiy Index der A. uterina, AUC für Tag 7 und Tag 8-12, Summe der Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Für die AUC wurden jeweils die Messungen von Tag 7 sowie von Tag 8 - 12 zusammengefasst. Die Werte der AUC von Tag 7 zeigen mit 223,33 (Dilatation) und 222,99 (Dilatation mit Xylazin) nur marginale Unterschiede, die Kontrollgruppe zeigt hier mit 217,97 einen niedrigeren Wert. Diese Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,97$). Die AUC von Tag 8 - 12 liegen mit 252,16 (Dilatation) und 260,52 (Dilatation mit Xylazin) höher als an Tag 7, die Kontrollgruppe weist mit 258,04 einen Wert auf, der zwischen den Gruppen, die eine Dilatation erhielten, liegt. Auch die AUC der Tage 8 bis 12 unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,96$).

Das Muster des Blutflusswiderstandes (PI) ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

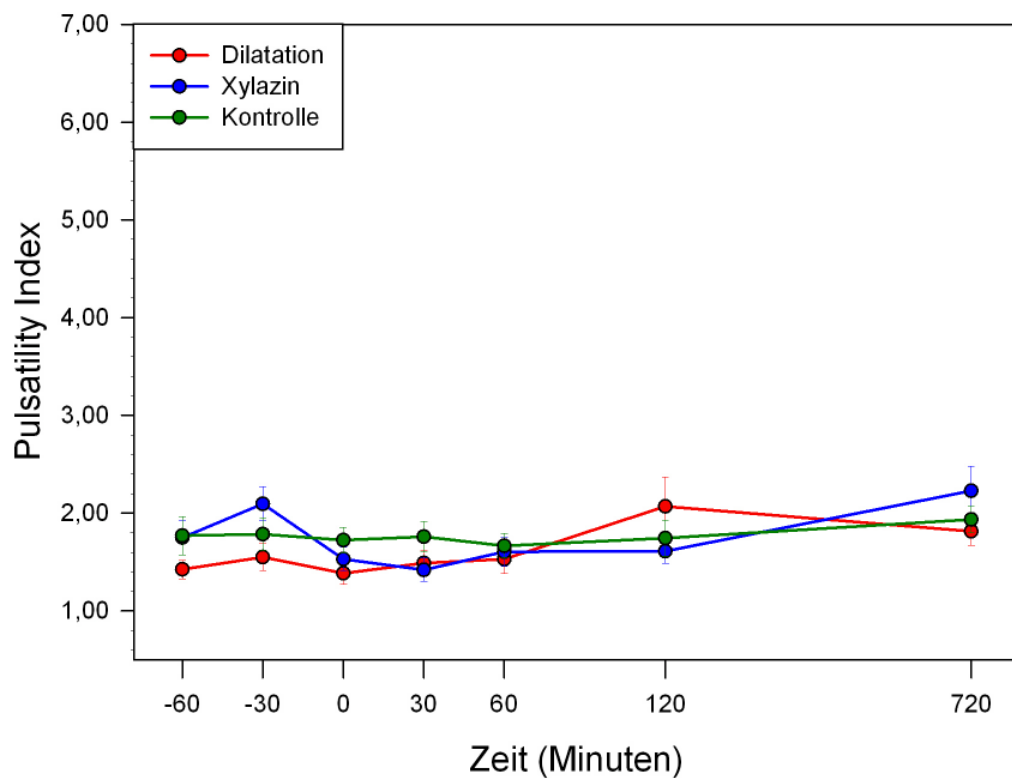


Abbildung 11 Verlauf des Pulsatility Index an Tag 7, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

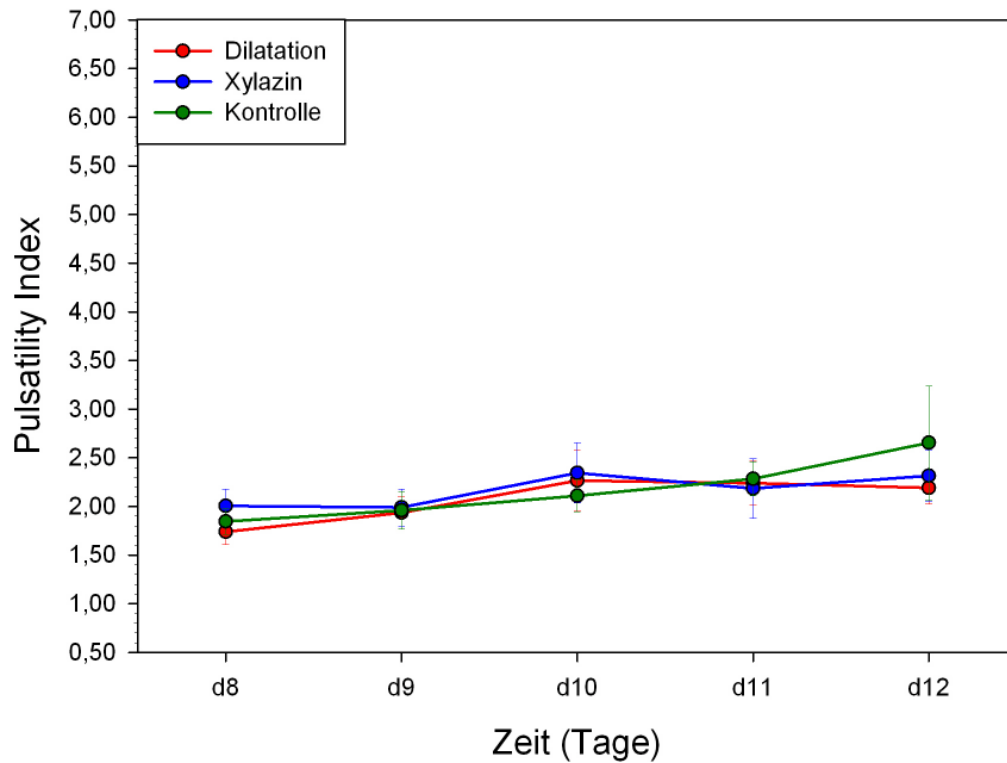


Abbildung 12 Verlauf des Pulsatility Index an den Tagen 8 bis 12, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Bei der Auswertung des PI zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,84$) und keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,13$).

2.3. Zusammenhänge zwischen den Blutflussparametern und der Plasmaprogesteronkonzentration

Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den Werten von Tag 7 und den Werten von Tag 8 - 12 für den RI und den PI. Auch zwischen den Werten von RI und PI bestand eine signifikante hohe Korrelation. In Tabelle 4 sind die Korrelationen dargestellt.

Tabelle 4 Korrelationen zwischen RI und PI

		Korrelation	p-Wert
RI Tag 7	RI Tag 8-12	0,89	<0,0001
PI Tag 7	PI Tag 8-12	0,84	<0,0001
RI Tag 7	PI Tag 7	0,94	<0,0001
RI Tag 8-12	PI Tag 8-12	0,90	<0,0001

Zwischen dem RI und der Plasmaprogesteronkonzentration bestand keine Korrelation. Es konnte aber eine signifikante Korrelation zwischen PI und Plasmaprogesteronkonzentration gezeigt werden. Die Werte der Korrelationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Korrelationen zwischen den Blutflussparametern und der Plasmaprogesteronkonzentration

		Korrelation	p-Wert
RI Tag 7	Progesteron Tag 7	0,39	0,06
RI Tag 8-12	Progesteron Tag 8-12	0,33	0,11
PI Tag 7	Progesteron Tag 7	0,42	0,04
PI Tag 8-12	Progesteron Tag 8-12	0,54	0,006

2.4. Standardisierte Zervixdilatation

2.4.1. Resistance Index

Der mittlere RI veränderte sich unmittelbar nach der Dilatation mit 0,69 leicht gegenüber den Kontrollmessungen (0,70 und 0,71), erreichte nach 30 Minuten wieder das Ausgangsniveau und stieg zwischen den folgenden Messungen 60 und 120 Minuten signifikant über die Ausgangswerte auf einen Wert von 0,79 an. 12 Stunden nach der Dilatation war der RI mit einem Wert von 0,76 nur leicht verändert.

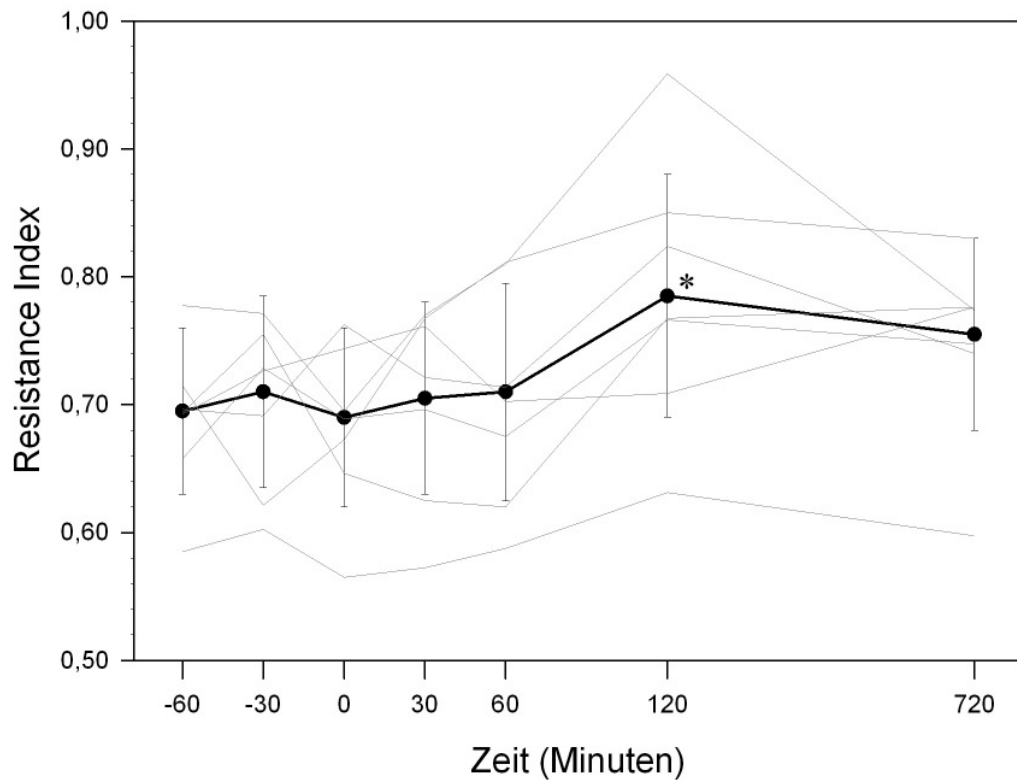


Abbildung 13 Verlauf des RI an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,05$)

Von Tag 8 bis Tag 11 änderte sich der RI von 0,75 auf 0,8 und blieb an Tag 12 auf diesem Niveau.

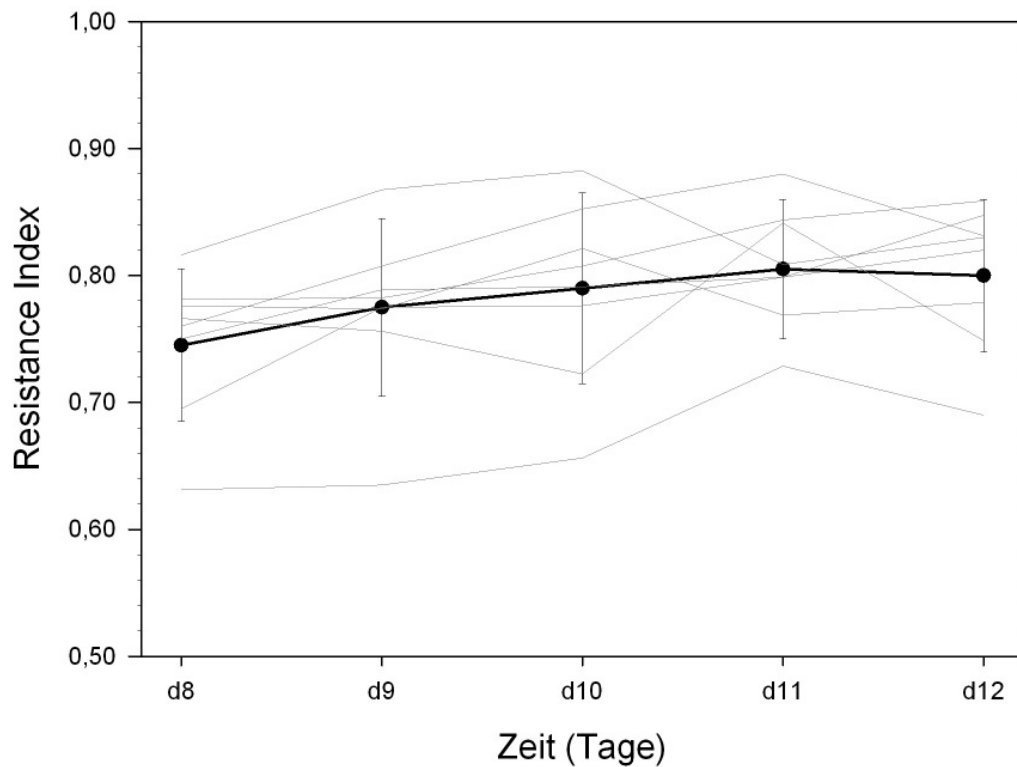


Abbildung 14 Verlauf des RI an den Tagen 8 bis Tag 12 nach standardisierter Zervixdilatation (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

Insgesamt bestanden keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe, die neben der Zervixdilatation noch Xylazin erhalten hatte (Tag 7 $p = 0,80$, Tag 8 - 12 $p = 0,83$), sowie zur Kontrollgruppe (Tag 7 $p = 0,95$ Tag 8-12 $p = 0,78$).

2.4.2. Pulsatility Index

Der mittlere PI änderte sich unmittelbar nach der Dilatation im Vergleich zu den Kontrollmessungen von 1,43 bzw. 1,55 nur leicht. Nach 30 Minuten befand er sich wieder auf dem Ausgangsniveau (1,49) und stieg von 60 bis 120 Minuten nach der Dilatation signifikant auf ein Maximum von 2,05 an, von dem er zwölf Stunden nach der Dilatation mit 1,82 nur geringfügig verändert war.

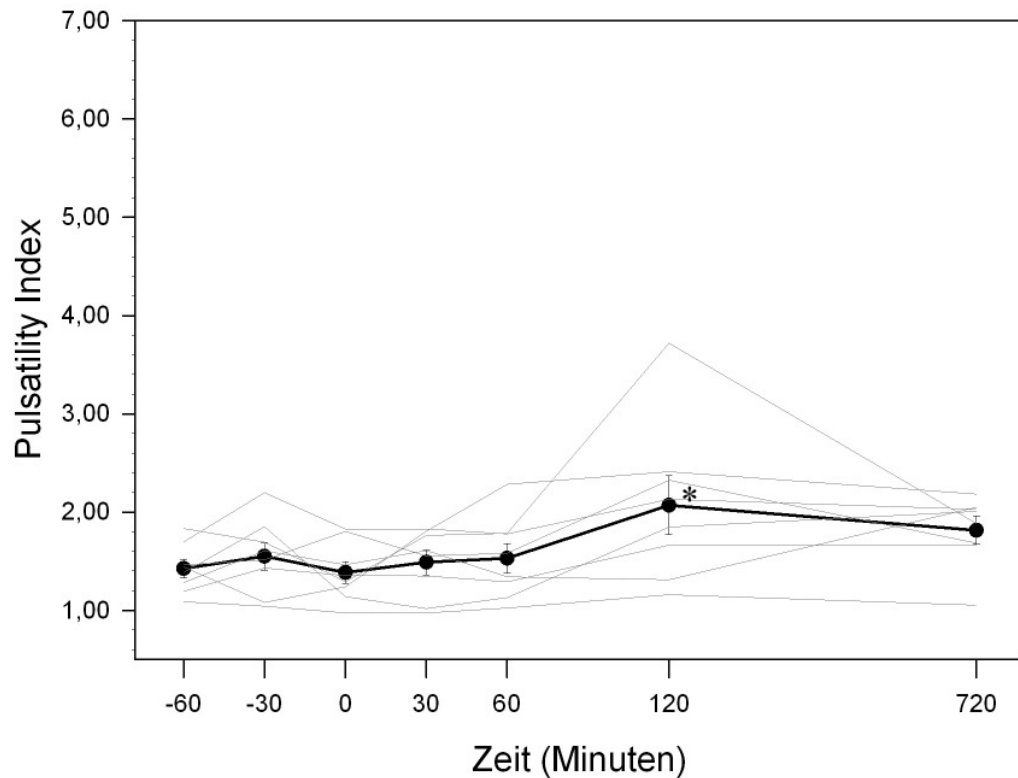


Abbildung 15 Verlauf des PI an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,04$)

Mit 1,74 war der PI an Tag 8 unterhalb des ersten Maximums, aber deutlich über den Ausgangswerten von 1,43 und 1,55. An Tag 10 erreichte der PI sein zweites Maximum von 2,27 und bleibt an Tag 11 mit 2,24 und Tag 12 mit 2,19 knapp unterhalb des Maximums.

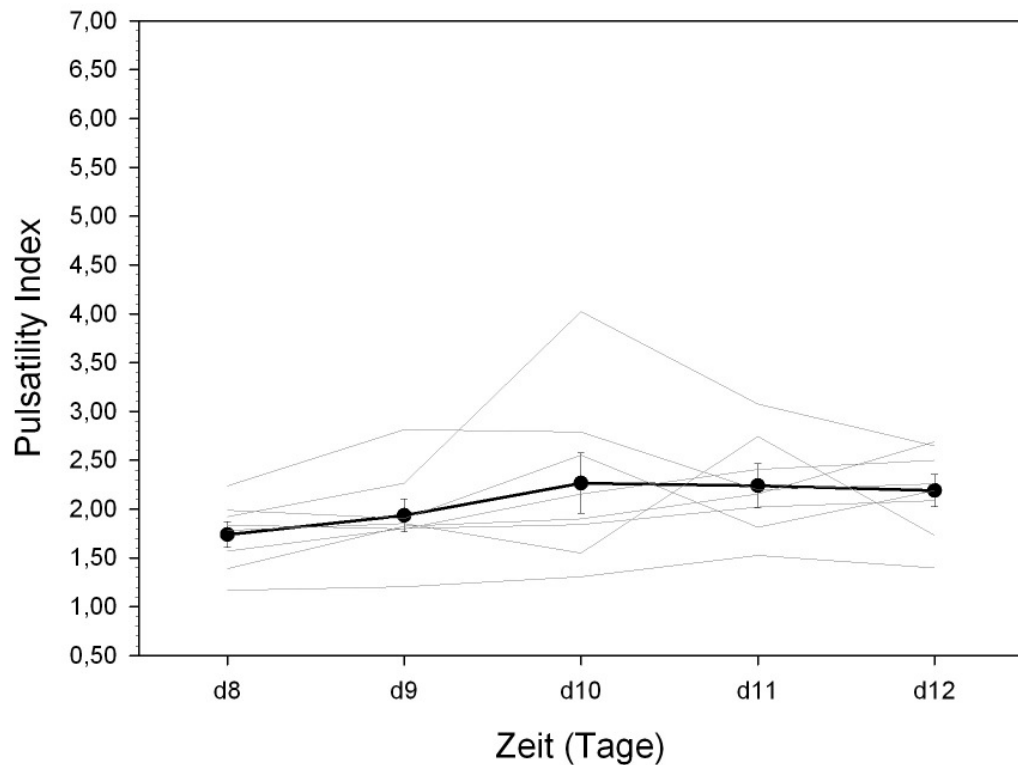


Abbildung 16 Verlauf des PI an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

Insgesamt bestanden keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe, die neben der Zervixdilatation noch Xylazin erhalten hatte (Tag 7 $p = 0,99$, Tag 8-12 $p = 0,79$), sowie zur Kontrollgruppe (Tag 7 $p = 0,84$, Tag 8-12 $p = 0,85$).

2.5. Standardisierte Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin

2.5.1. Resistance Index

Im Verlauf der beiden Kontrollmessungen vor der Dilatation änderte sich der RI nach der Verabreichung von Xylazin von 0,76 leicht auf 0,79 und fiel unmittelbar nach der Dilatation signifikant auf einen Wert von 0,70 ab und blieb 30 Minuten auf diesem Niveau. Zwei Stunden nach erfolgter Dilatation stieg der RI signifikant auf einen Wert von 0,74 an und erreichte nach 12 Stunden das Maximum von 0,82.

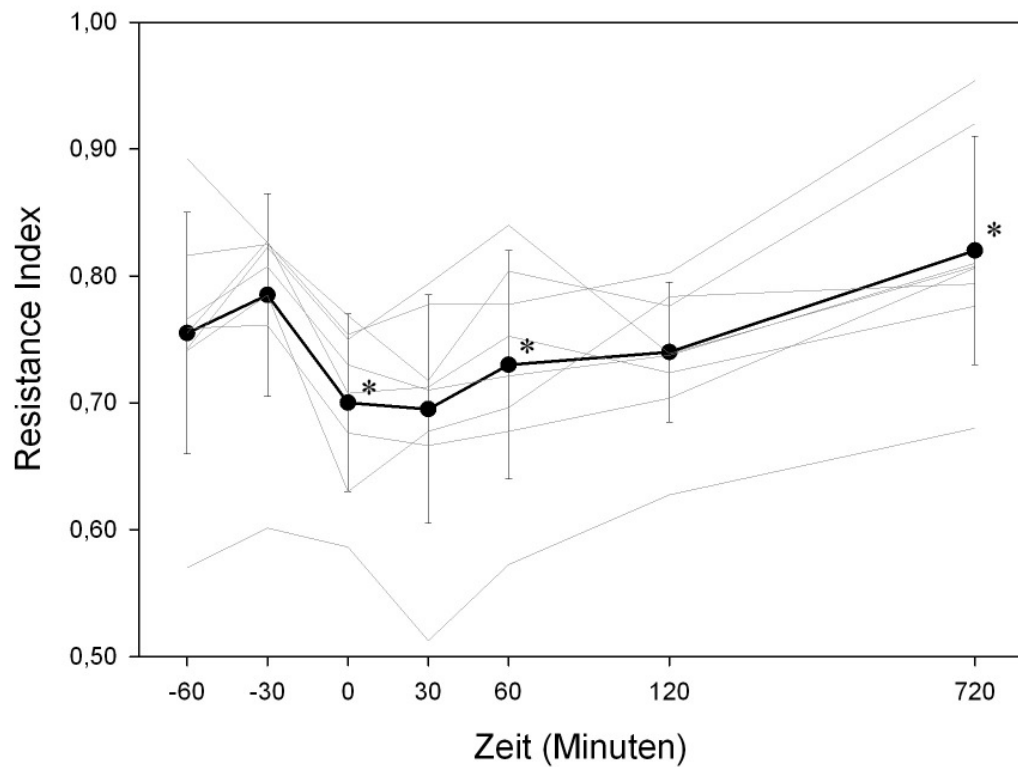


Abbildung 17 Verlauf des RI an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,009, 0,01, 0,002$)

An Tag veränderte sich der RI zum vorherigen Wert mit 0,78 nur geringfügig, blieb an Tag 9 in dieser Höhe und erreichte an Tag 10 mit 0,81 knapp den Maximalwert. Das Maximum des PI wurde an Tag 12 mit 0,82 gemessen.

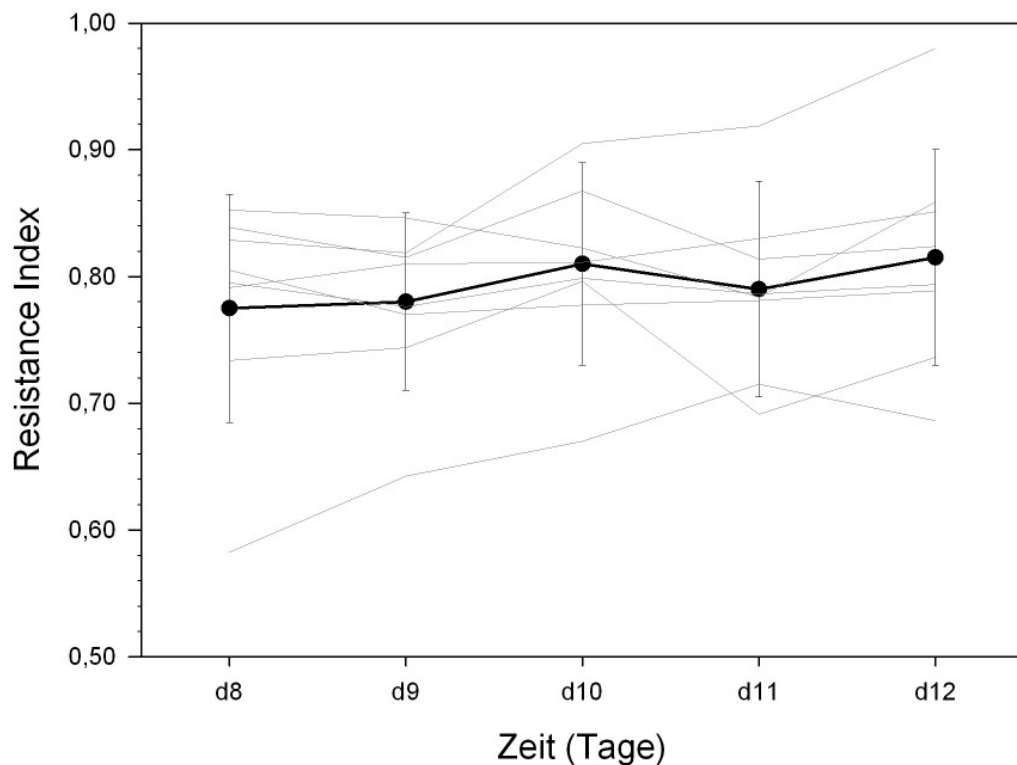


Abbildung 18 Verlauf des RI an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin und der Kontrollgruppe ($p = 0,75$ an Tag 7 und $p = 0,94$ an Tag 8 - 12).

2.5.2. Pulsatility Index

Im Verlauf der beiden Kontrollmessungen vor der Dilatation stieg der Pulsatility Index nach der Verabreichung von Xylazin von 1,75 signifikant auf 2,01 an, fiel unmittelbar nach der Dilatation ebenfalls signifikant auf einen Wert von 1,53 ab und hatte sich 30 Minuten später noch einmal leicht auf einen Wert von 1,42 verändert. Nach 60 Minuten hatte der PI einen Wert von 1,61 erreicht, dies entspricht in etwa dem unmittelbar nach der Dilatation gemessenen Wert, und war zwei Stunden nach der Dilatation mit 1,61 auf demselben Niveau. Zwölf Stunden nach erfolgter Dilatation war der Wert mit 2,23 signifikant über den vorherigen Wert angestiegen.

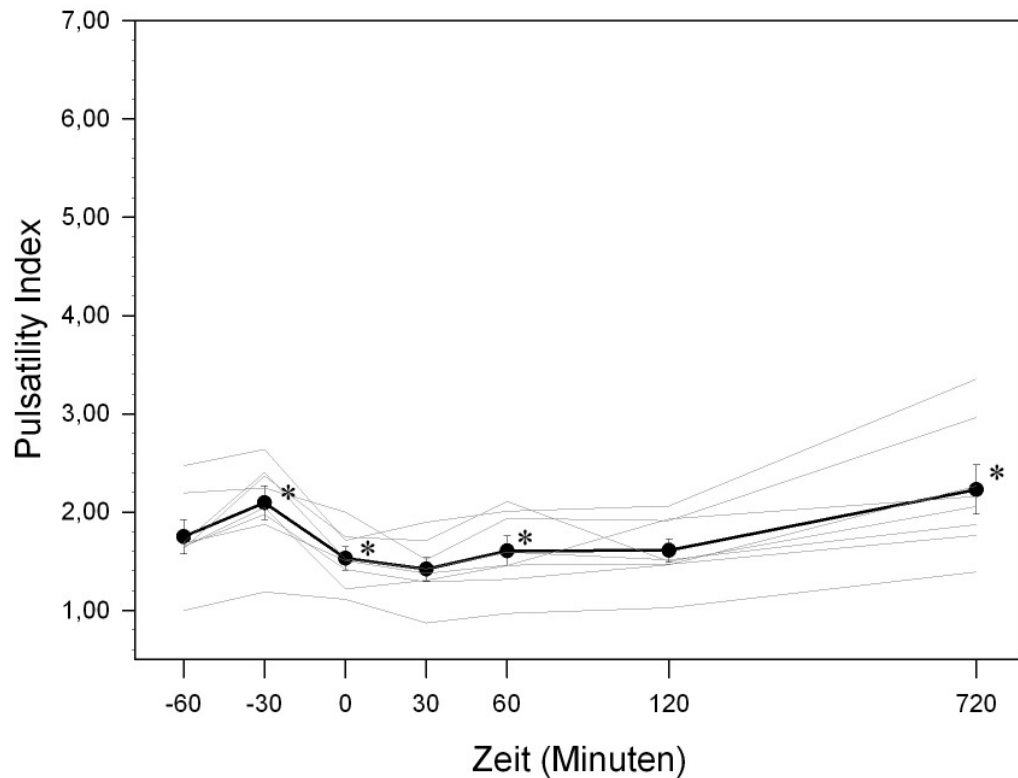


Abbildung 19 Verlauf des Pulsatility Index an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation mit Applikation von Xylazin (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,007, 0,001, 0,01, 0,003$)

An Tag 8 und 9 blieb der PI mit 2,00 bzw. 1,99 deutlich unterhalb des Maximalwerts, erreichte an Tag 10 einen Maximalwert von 2,35 und befand sich an Tag 11 und 12 mit 2,19 und 2,32 knapp unterhalb des Maximalwertes.

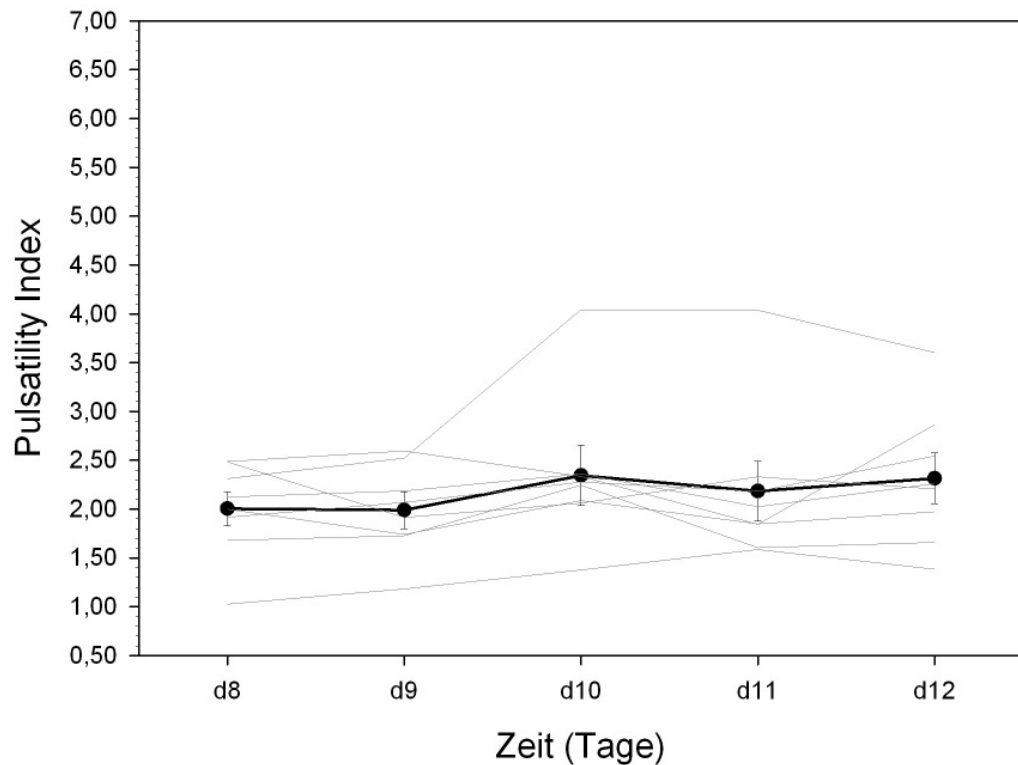


Abbildung 20 Verlauf des PI an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilataion nach Applikation von Xylazin (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zervixdilataion nach Applikation von Xylazin und der Kontrollgruppe ($p = 0,85$ an Tag 7 und $p = 0,94$ an Tag 8 - 12).

Die in den folgenden Abbildungen dargestellten PW-Dopplerkurven, die einmal vor und einmal nach der Applikation von Xylazin aufgezeichnet wurden, zeigen die Änderungen des uterinen Blutflusswiderstandes nach der Verabreichung von Xylazin. Die eingezeichneten Hüllkurven und die daraus errechneten Indices RI und PI, in den Abbildungen am linken Rand dargestellt, kennzeichnen den Anstieg des Blutflusswiderstandes und die entsprechende Abnahme der uterinen Durchblutung.

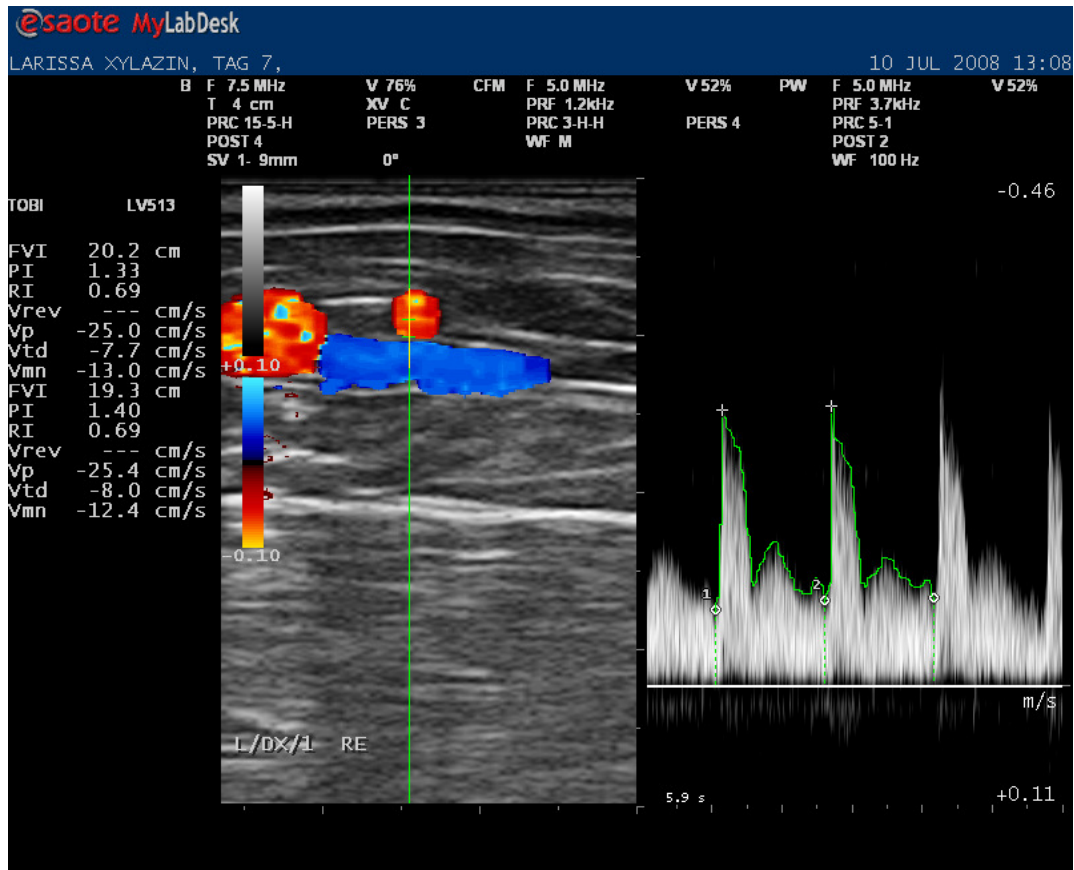


Abbildung 21 PW-Dopplerkurve vor der Verabreichung von Xylazin mit niedrigem Blutflusswiderstand und eingezeichneter Hüllkurve zur Bestimmung von RI und PI

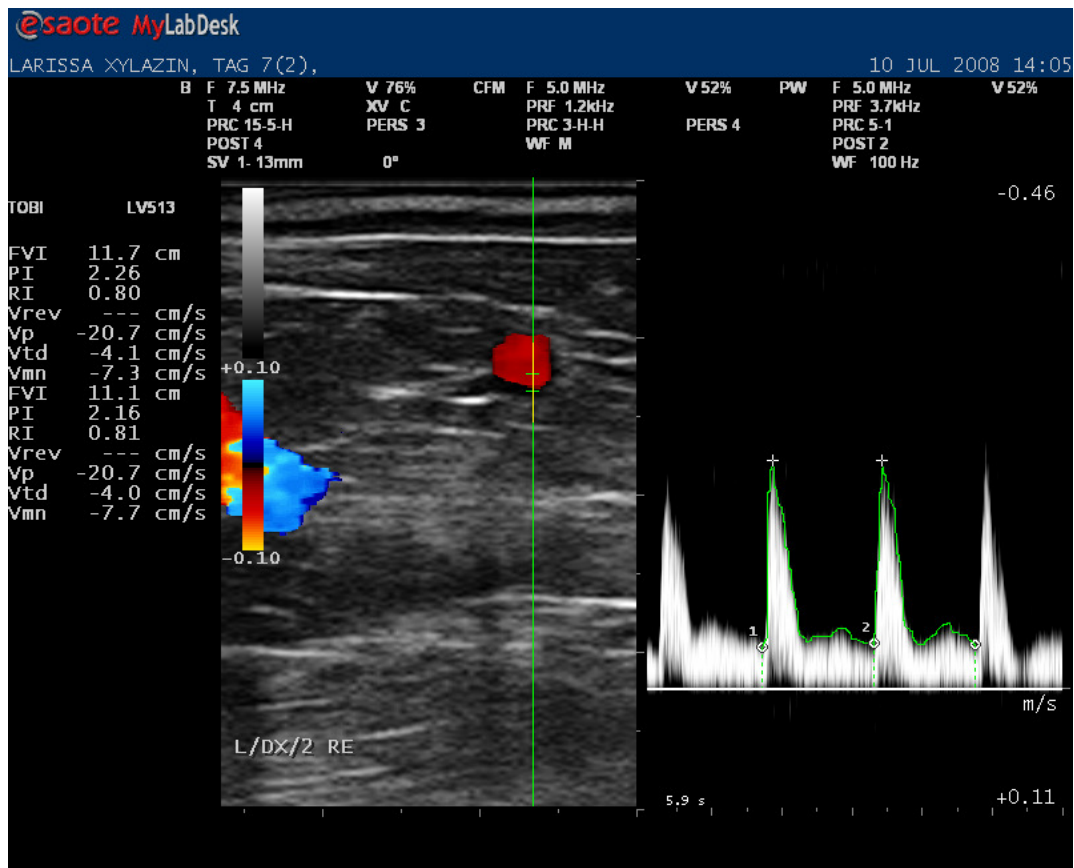


Abbildung 22 PW-Dopplerkurve nach der Verabreichung von Xylazin mit hohem Blutflusswiderstand und eingezeichneter Hüllkurve zur Bestimmung von RI und PI

2.6. Kontrollgruppe

2.6.1. Resistance Index

Die ersten sechs Messungen in der Kontrollgruppe blieben auf annähernd dem gleichen Niveau und bewegten sich zwischen 0,75 und 0,74. In der siebten Messung stieg der Wert des Resistance Index signifikant auf 0,79 an.

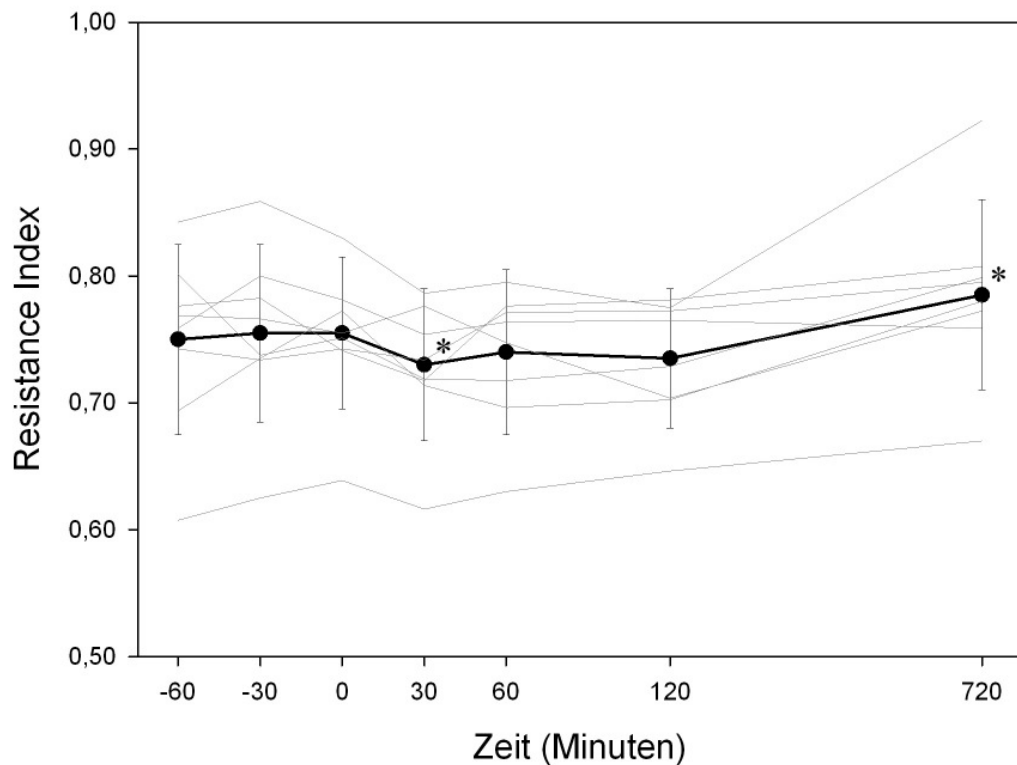


Abbildung 23 Verlauf des RI an Tag 7 in der Kontrollgruppe (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,02, 0,02$)

An Tag 8 verändert sich der RI mit 0,77 kaum gegenüber dem vorherigen Wert, erreichte an Tag 11 sein Maximum von 0,83 und blieb mit 0,81 an Tag 12 knapp unterhalb des Maximalwertes.

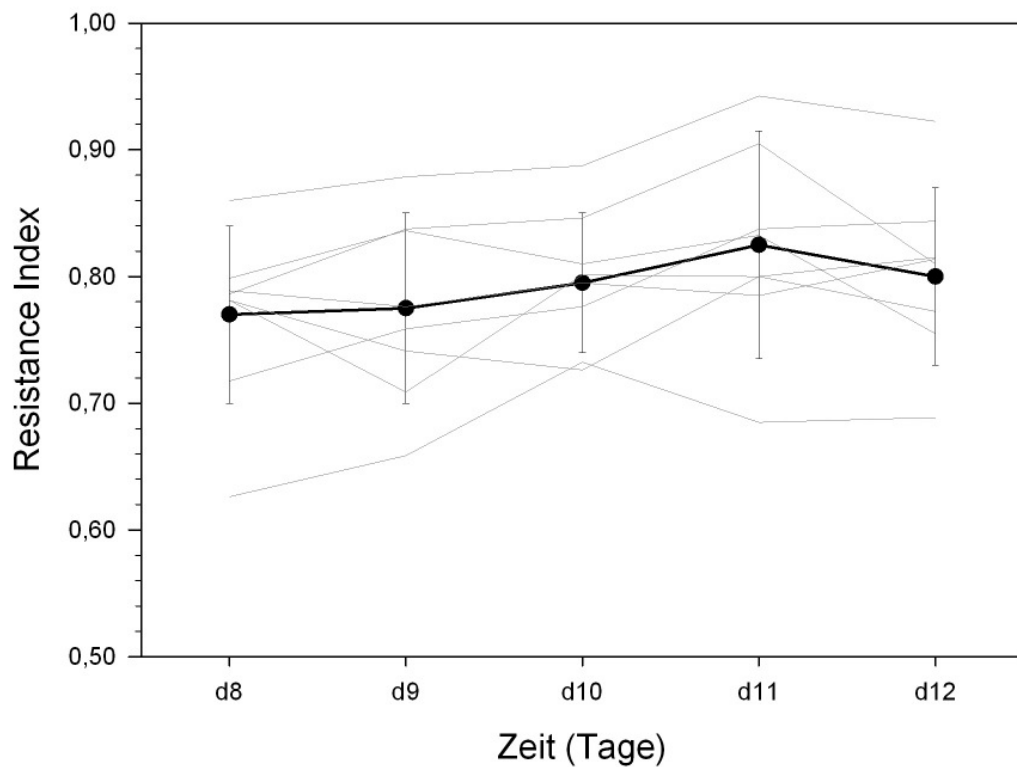


Abbildung 24 Verlauf des RI an den Tagen 8 bis 12 in der Kontrollgruppe (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

Pulsatility Index

Die beiden Kontrollmessungen waren mit 1,77 und 1,79 relativ nahe beieinander, in der dritten Messung war der mittlere PI mit 1,73 nach unten verändert und erreichte in der vierten Messung mit 1,76 knapp das Ausgangsniveau. Mit einem Wert von 1,67 erreichte der PI das Minimum, veränderte sich in der sechsten Messung mit 1,75 nach oben und erreichte mit einem Wert von 1,94 in der siebten Messung an Tag 7 ein Maximum.

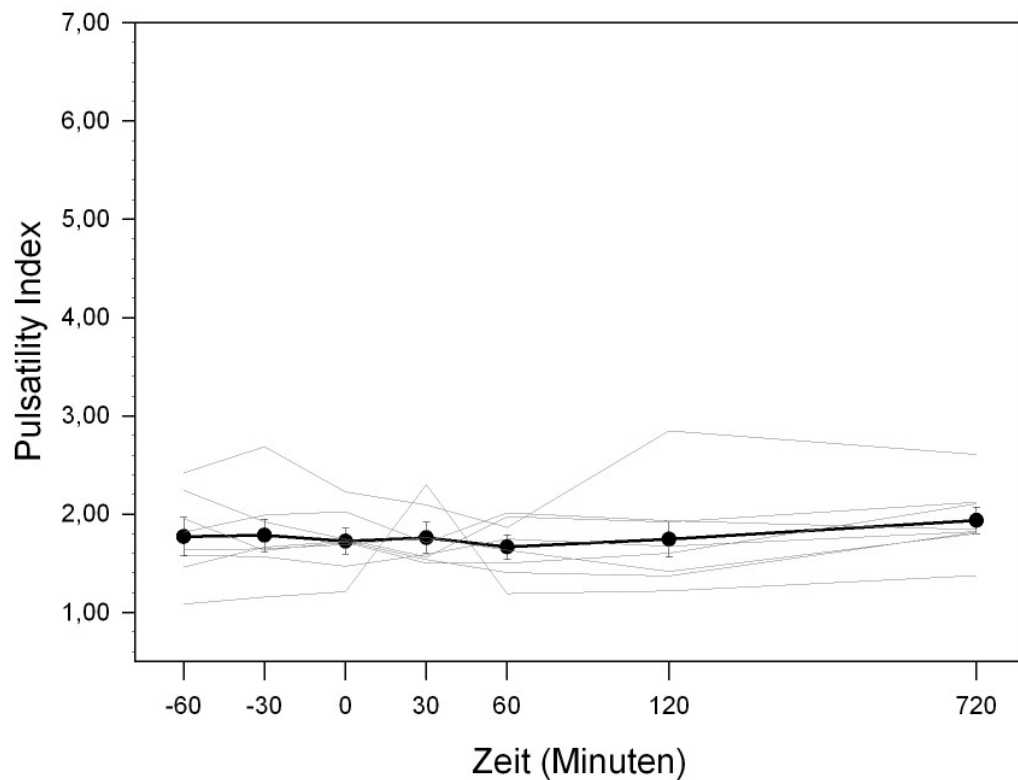


Abbildung 25 Verlauf des PI an Tag 7 in der Kontrollgruppe (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

Die Werte des mittleren PI lagen an den Tagen 8 - 12 alle deutlich über den an Tag 7 gemessenen Werten. So erreichte der mittlere PI an Tag 8 einen Wert von 1,85, änderte sich an Tag 9 auf 1,96 bzw. 2,11 an Tag 10. Nach einer weiteren Änderung auf 2,29 an Tag 11 erreichte der mittlere PI an Tag 12 mit 2,66 das Maximum.

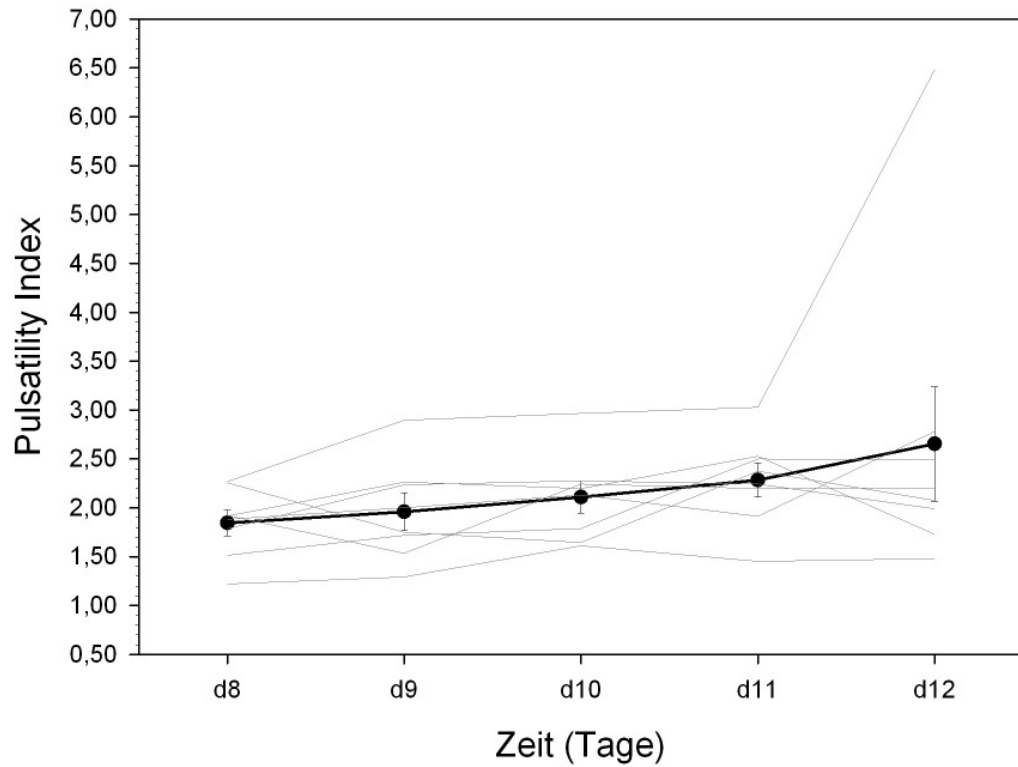


Abbildung 26 Verlauf des PI an den Tagen 8 bis 12 in der Kontrollgruppe (Einzelwerte – graue Linien; Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien) von 8 Stuten

3. Durchblutung des Corpus luteum

3.1. Gelbkörperfläche

3.1.1. Area under Curve

In der Abbildung sind die AUC der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, zusammengefasst sind die Messungen von Tag 7 sowie die Messungen von Tag 8-12.

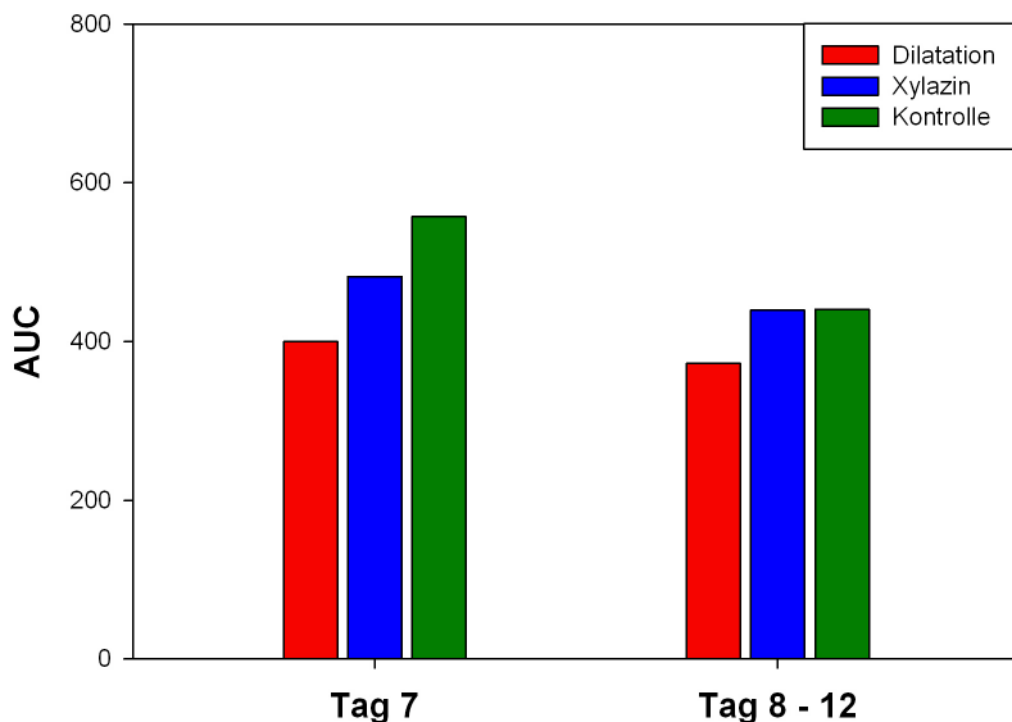


Abbildung 27 AUC der Gelbkörperfläche, Summe des Median von 8Stuten

Die AUC der Dilatationsgruppe war an Tag 7 mit 399,80 deutlich niedriger als die AUC der Kontrollgruppe (557,29). Die AUC der Gruppe, die eine Dilatation mit Applikation von Xylazin unterlief, lag mit 481,66 zwischen den Gruppen. Die AUC der Tage 8 bis 12 zeigten ein ähnliches Muster, auch hier hatte die AUC der Dilatationsgruppe mit Applikation von Xylazin mit 440,10 den höchsten Wert und die Gruppe mit Dilatation mit 372,38 den niedrigsten Wert. Die Kontrollgruppe unterschied sich mit 439,31 kaum von der Gruppe, die eine Dilatation nach Applikation von Xylazin erhalten hatte. Diese Unterschiede waren jedoch mit $p =$

0,38 an Tag 7 und $p = 0,46$ für die Tage 8 bis 12 nicht signifikant. Die AUC für Tag 7 zeigten eine hohe Korrelation mit den AUC für Tag 8 bis 12 ($r = 0,97$, $p = 0,0001$).

Die Fläche des Corpus luteum ist in den Abbildungen im Vergleich aller Gruppen jeweils für Tag 7 und für die Tage 8 bis 12 dargestellt.

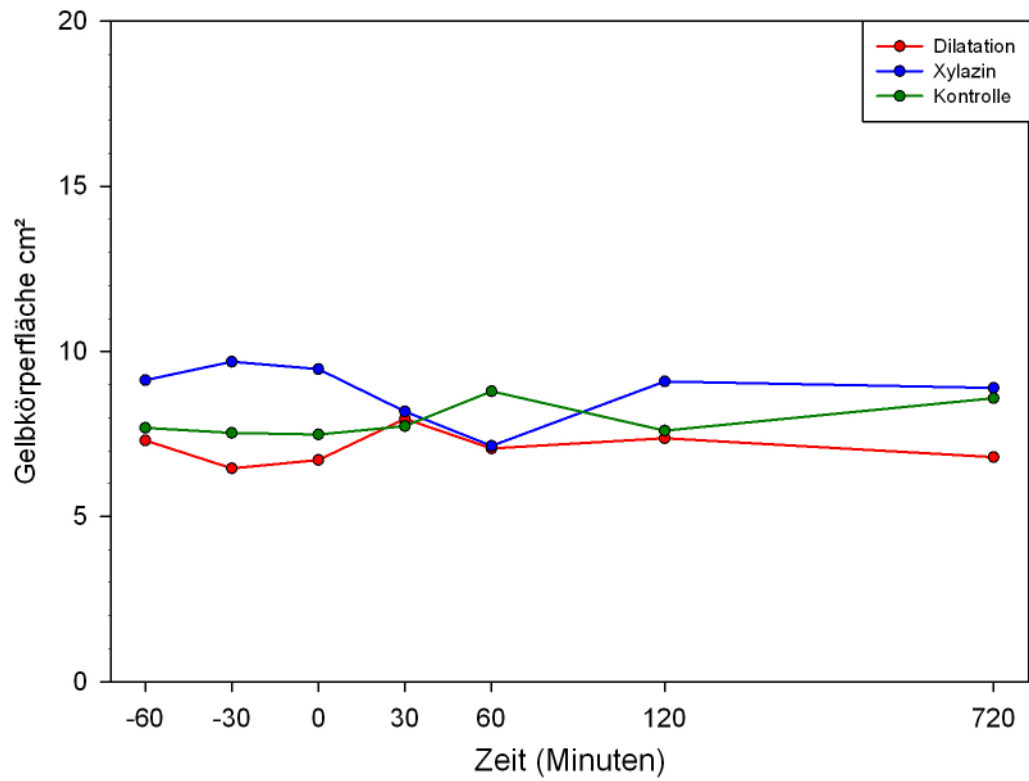


Abbildung 28 Fläche des Corpus luteum an Tag 7 im zeitlichen Verlauf, Median von 8 Stuten

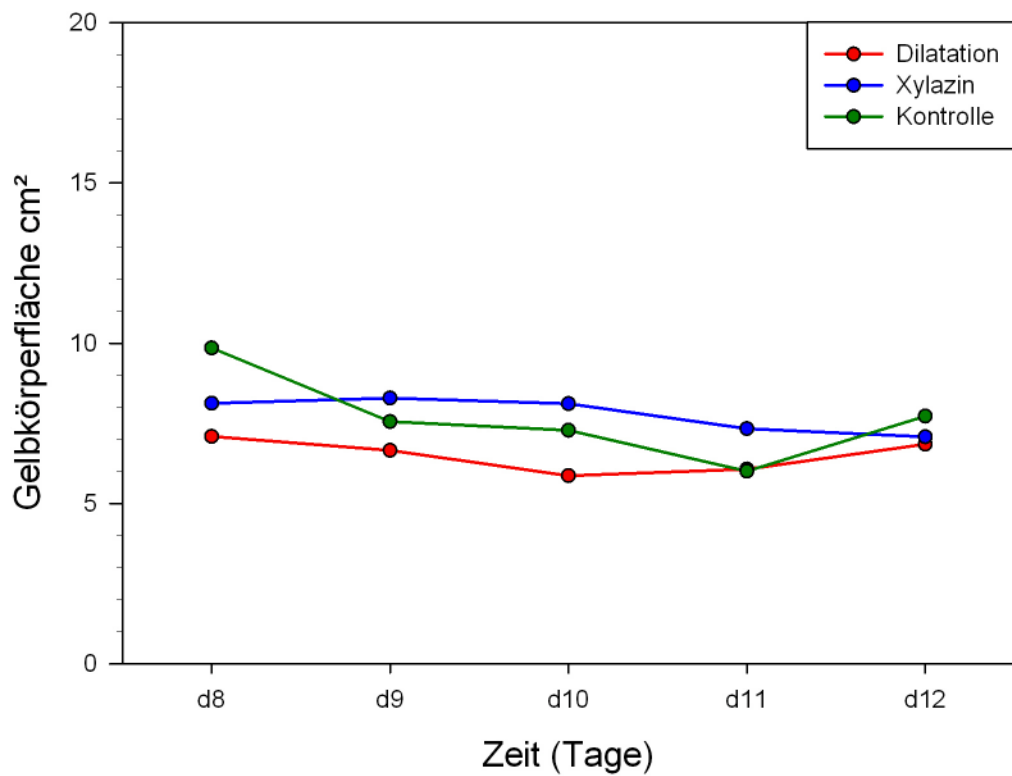


Abbildung 29 Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 im zeitlichen Verlauf, Median von 8 Stuten

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich an Tag 7 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,02$), nicht jedoch an den Tagen 8 - 12 ($p = 0,10$).

3.1.2. Standardisierte Zervixdilataion

Der Median der Fläche des Corpus luteum zeigte an Tag 7 nur geringe Schwankungen. Während aller Messungen bewegte sich der Wert zwischen 6,4 cm² und dem Maximum von 8 cm², das der Wert 30 Minuten nach der Dilatation erreichte. Keiner der Werte unterschied sich signifikant vom Wert der vorhergehenden Messung.

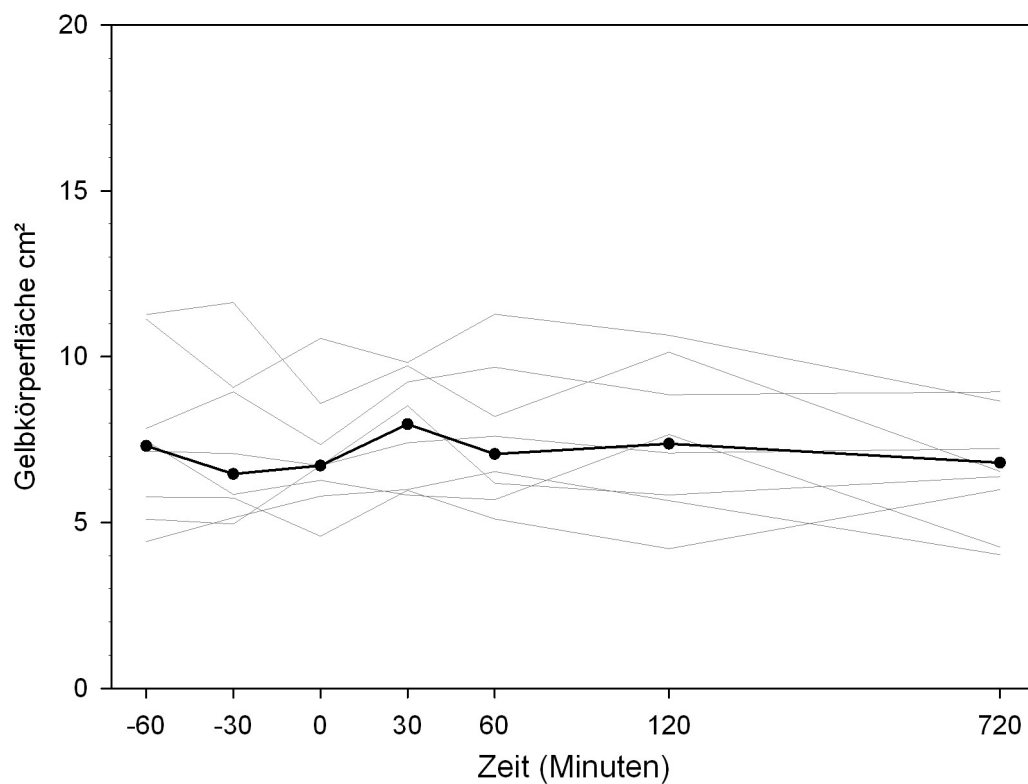


Abbildung 30 Verlauf der Fläche des Corpus luteum an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilataion (Medianwerte – schwarze Linien und Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

Die Fläche des Corpus luteum veränderte sich von Tag 8 von 7,1 cm² bis Tag 10 auf das 5,9 cm² und befand sich an Tag 11 mit 6 cm² und Tag 12 mit 6,9 cm² knapp über diesem Niveau. Auch an den Tagen 8 - 12 waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten vorhanden.

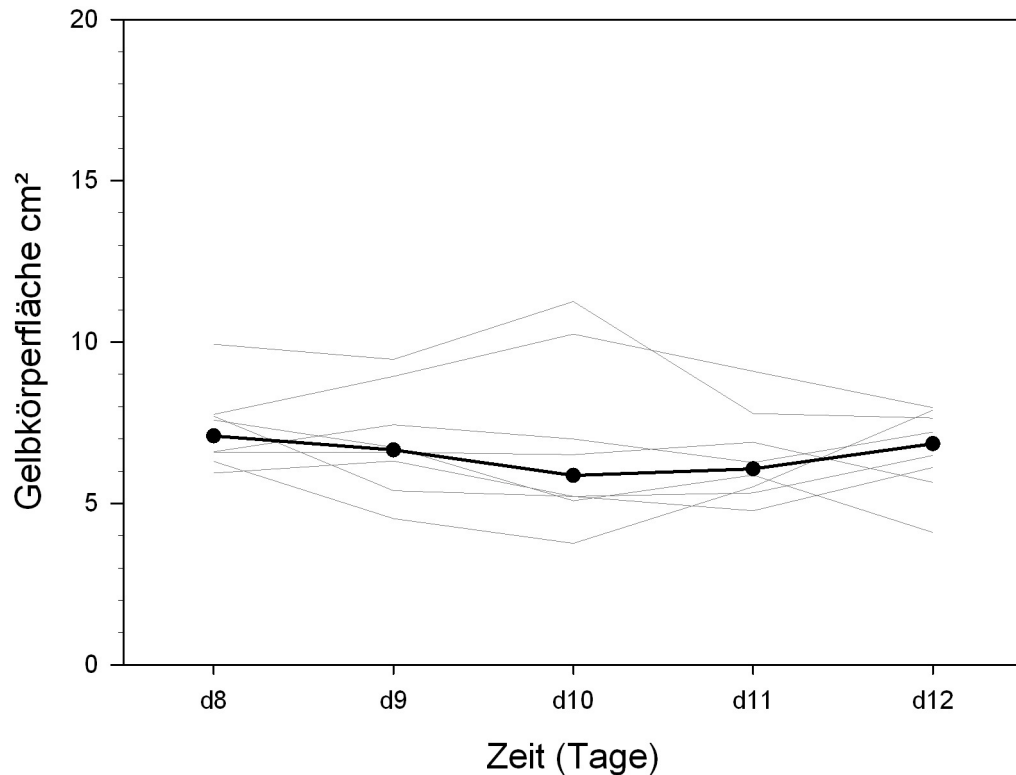


Abbildung 31 Verlauf der Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation (Medianwerte – schwarze Linien und Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

Zwischen der Dilatationsgruppe und der Gruppe, die einer Dilatation unter Einfluss von Xylazin erhalten hatte, bestanden keine signifikanten Unterschiede (Tag 7 $p = 0,23$, Tag 8 – 12 $p = 0,39$). Auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tag 7 $p = 0,61$, Tag 8 – 12 $p = 0,70$)

3.1.3. Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin

Während der ersten drei Messungen bewegte sich die Fläche des Corpus luteum ungefähr auf demselben Niveau. So betrug der Wert der ersten Messung $9,1 \text{ cm}^2$, nach Applikation von Xylazin wurden $9,7 \text{ cm}^2$ gemessen und unmittelbar nach der Dilatation betrug die Fläche des Corpus luteum $9,5 \text{ cm}^2$. 30 Minuten nach der Dilatation änderte sich der Wert auf $8,2 \text{ cm}^2$ und erreichte anschließend das Minimum von $7,1 \text{ cm}^2$. 120 Minuten nach der Dilatation stieg die Fläche des Corpus luteum mit $9,1 \text{ cm}^2$ signifikant auf das Ausgangsniveau an und war mit $8,9 \text{ cm}^2$ zwölf Stunden nach der Dilatation in diesem Bereich.

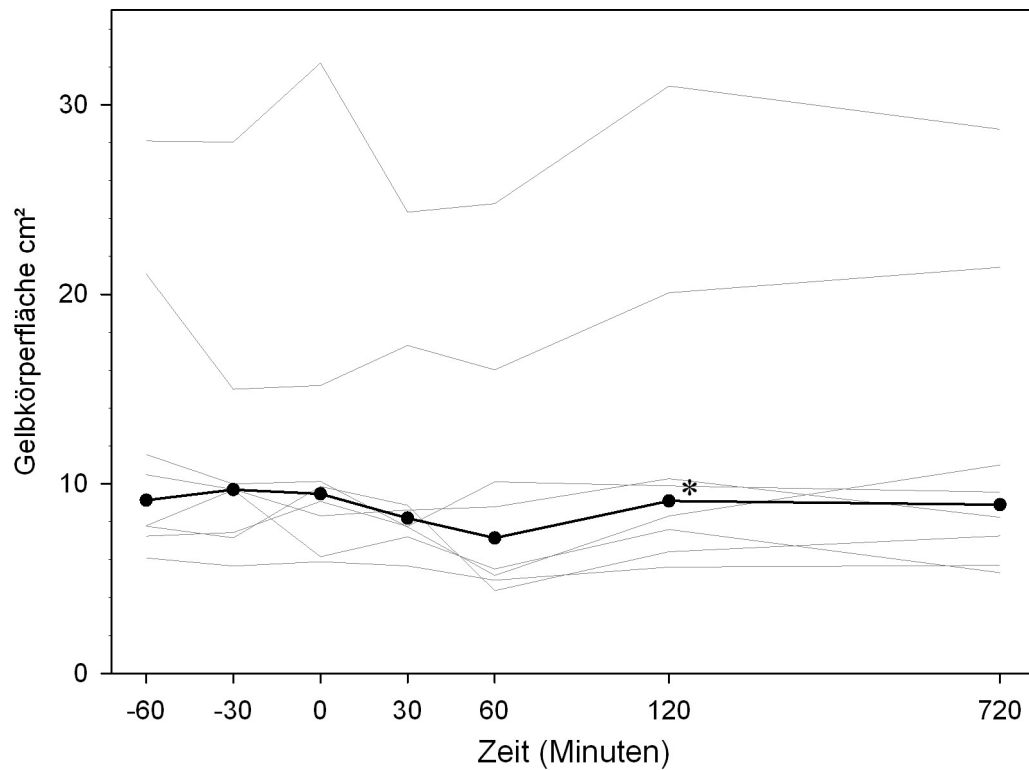


Abbildung 32 Verlauf der Fläche des Corpus luteum an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Medianwerte – schwarze Linien und Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten
 *signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,02$)

An Tag 8 mit sank der Wert mit $8,1 \text{ cm}^2$ signifikant unter das Ausgangsniveau ab, blieb an Tag 9 mit $8,3 \text{ cm}^2$ auf diesem Niveau, sank von Tag 10 ($8,1 \text{ cm}^2$) auf Tag 11 signifikant auf $7,3 \text{ cm}^2$ ab und erreichte an Tag 12 erneut das Minimum von $7,1 \text{ cm}^2$.

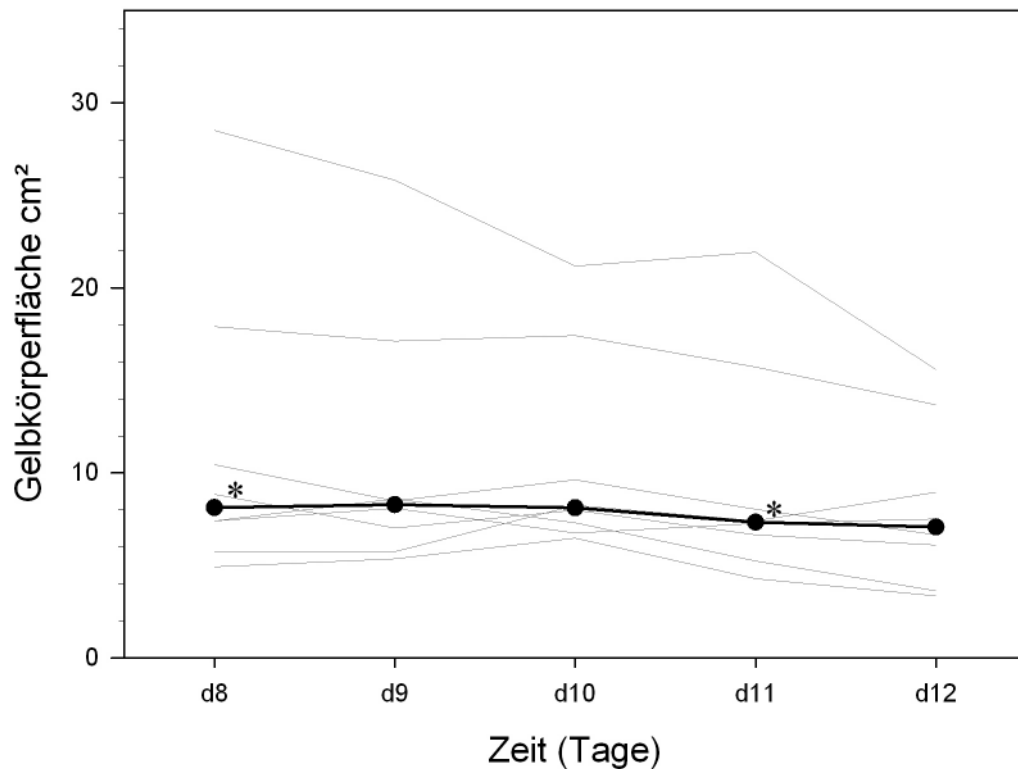


Abbildung 33 Verlauf der Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilataion unter Einfluss von Xylazin (Medianwerte – schwarze Linien und Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,05, 0,04$)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (Tag 7 $p = 0,46$, Tag 8 – 12 $p = 0,63$).

3.1.4. Kontrollgruppe:

Die Werte der ersten 4 Messungen lagen mit $7,7 \text{ cm}^2$, $7,5 \text{ cm}^2$, $7,5 \text{ cm}^2$ und $7,7 \text{ cm}^2$ eng beieinander. 60 Minuten nach der Dilatation veränderte sich die Fläche leicht auf $8,9 \text{ cm}^2$ bzw. $7,6 \text{ cm}^2$ 120 Minuten und $8,6 \text{ cm}^2$ zwölf Stunden nach der Dilatation an. Keiner der Werte unterschied sich signifikant vom Wert der vorhergehenden Messung.

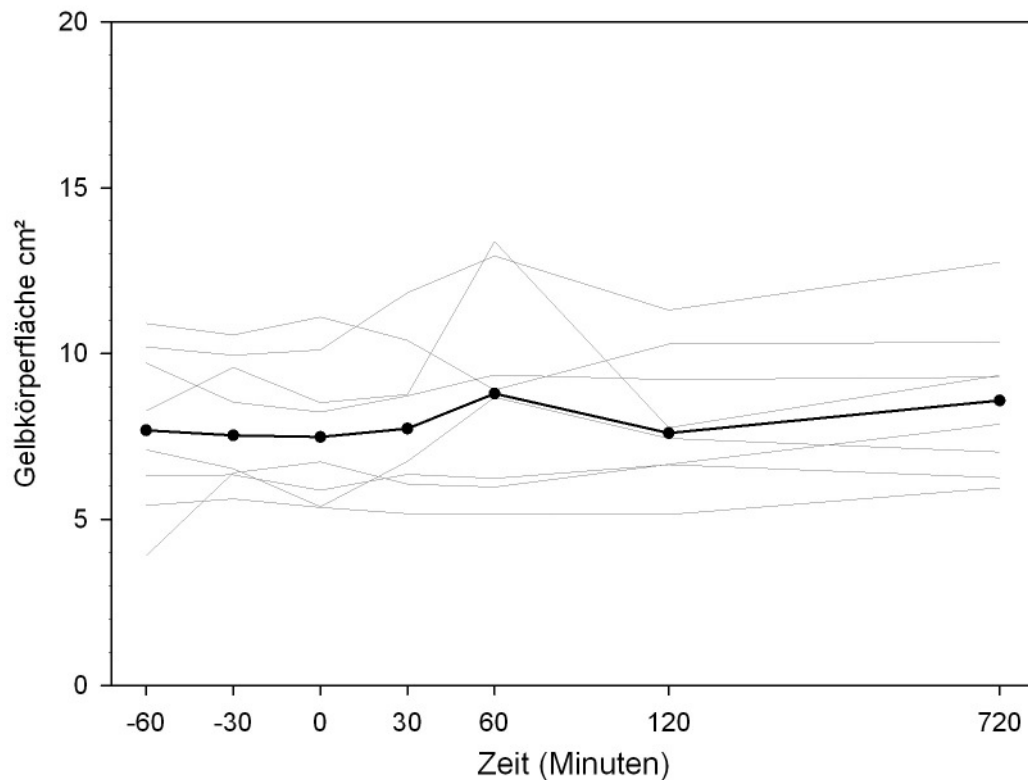


Abbildung 34 Verlauf der Fläche des Corpus luteum an Tag 7 in der Kontrollgruppe (Medianwerte – schwarze Linien und Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

An Tag 8 erreichte der Wert mit $9,9 \text{ cm}^2$ ein Maximum und veränderte sich von Tag 9 mit $7,6 \text{ cm}^2$ auf Tag 10 mit $7,3 \text{ cm}^2$. An Tag 11 erreichte die Fläche des Corpus luteum ein Minimum von 6 cm^2 und erreichte an Tag 12 $7,7 \text{ cm}^2$. Auch an den Tagen 8 bis 12 waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten vorhanden.

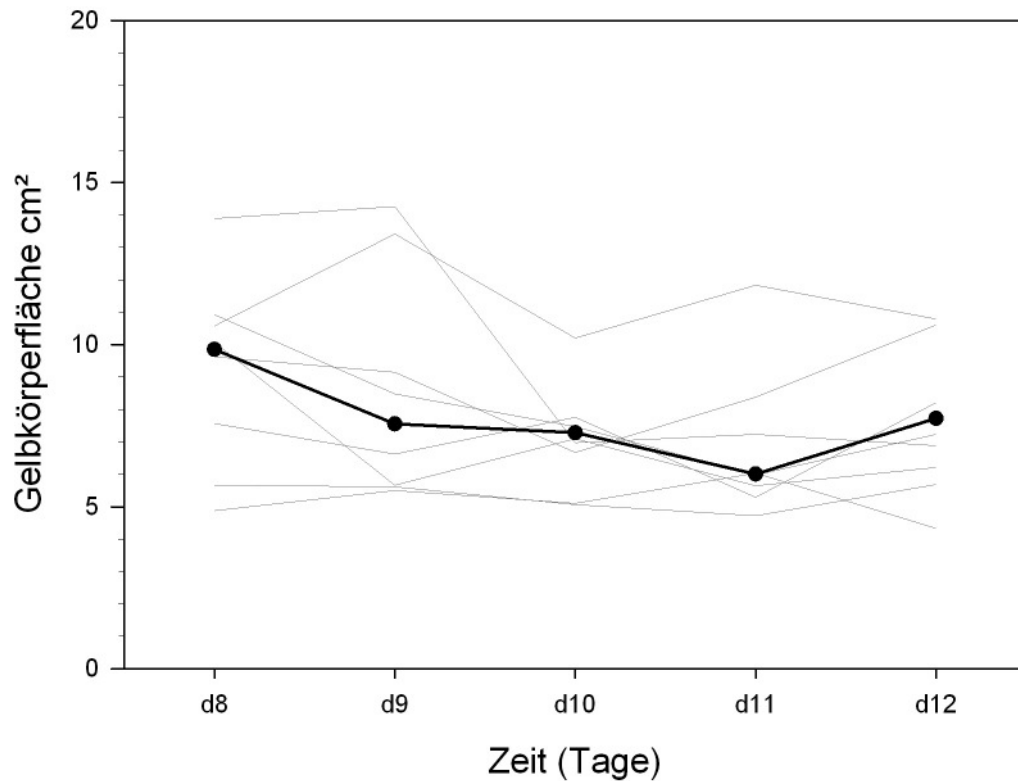


Abbildung 35 Verlauf der Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 in der Kontrollgruppe (Medianwerte – schwarze Linien und Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

3.2. durchblutete Fläche des Corpus luteum

3.2.1. Area under Curve

In der Abbildung sind die AUC der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, zusammengefasst sind die Messungen von Tag 7 sowie die Messungen von Tag 8-

12.

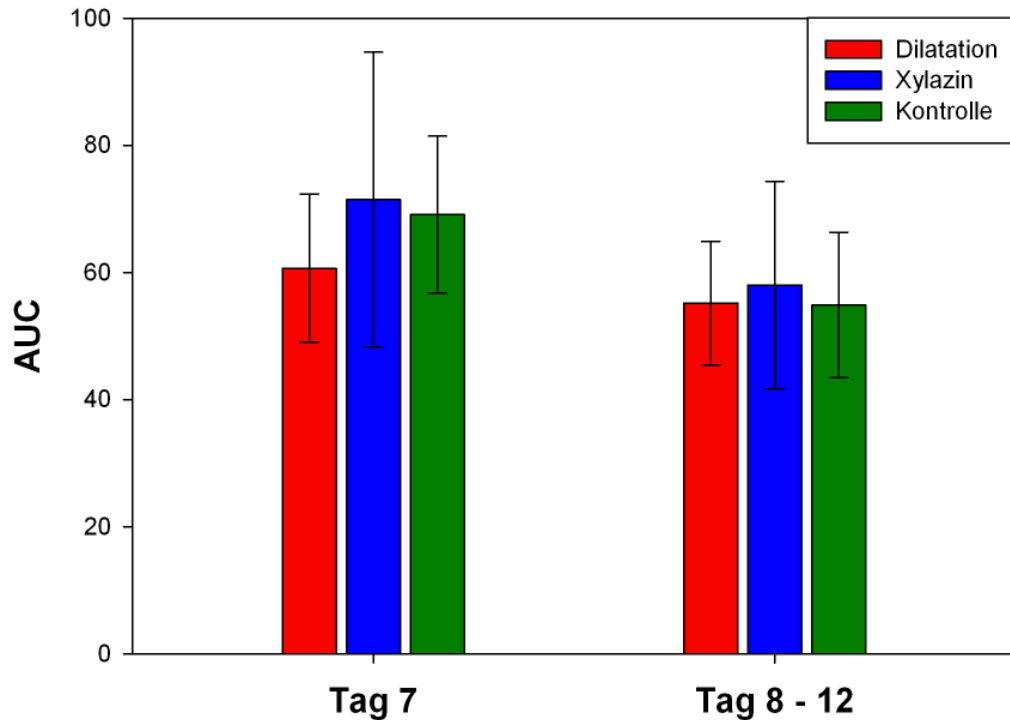


Abbildung 36 AUC der durchbluteten Fläche des Corpus luteum, Summe der Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Die AUC der Dilatationsgruppe war mit 60,68 deutlich niedriger als die AUC der beiden anderen Gruppen (Dilatation mit Applikation von Xylazin 71,47 und Kontrollgruppe 69,10), welche nahe beieinander lagen. Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,89$). Die AUC der Tage 8 - 12 lagen mit Werten von 55,18 für die Dilatationsgruppe, 58,01 in der Dilatation und Xylazingruppe und 54,88 in der Kontrollgruppe relativ nahe beieinander, auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,98$). Die AUC für Tag 7 zeigten eine hohe Korrelation mit den AUC der Tage 8 bis 12 ($r = 0,94$, $p < 0,0001$).

Die durchblutete Fläche des Corpus luteum ist in den Abbildungen im Vergleich aller Gruppen jeweils für Tag 7 und für die Tage 8 bis 12 dargestellt.

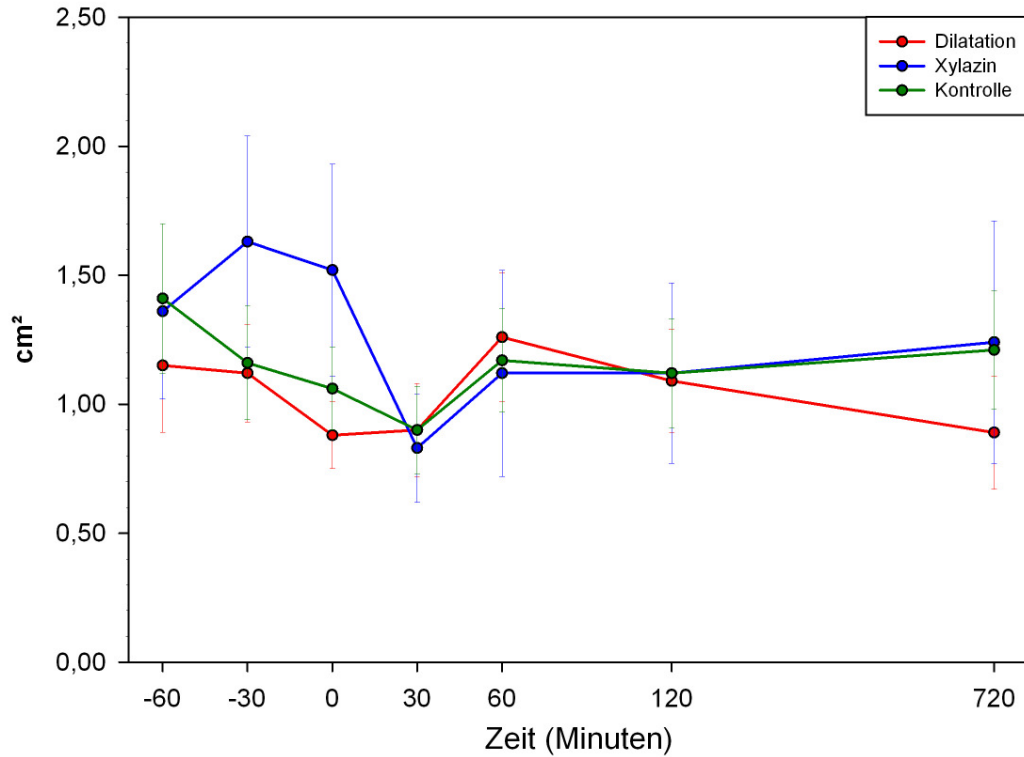


Abbildung 37 durchblutete Fläche des Corpus luteum an Tag 7 im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

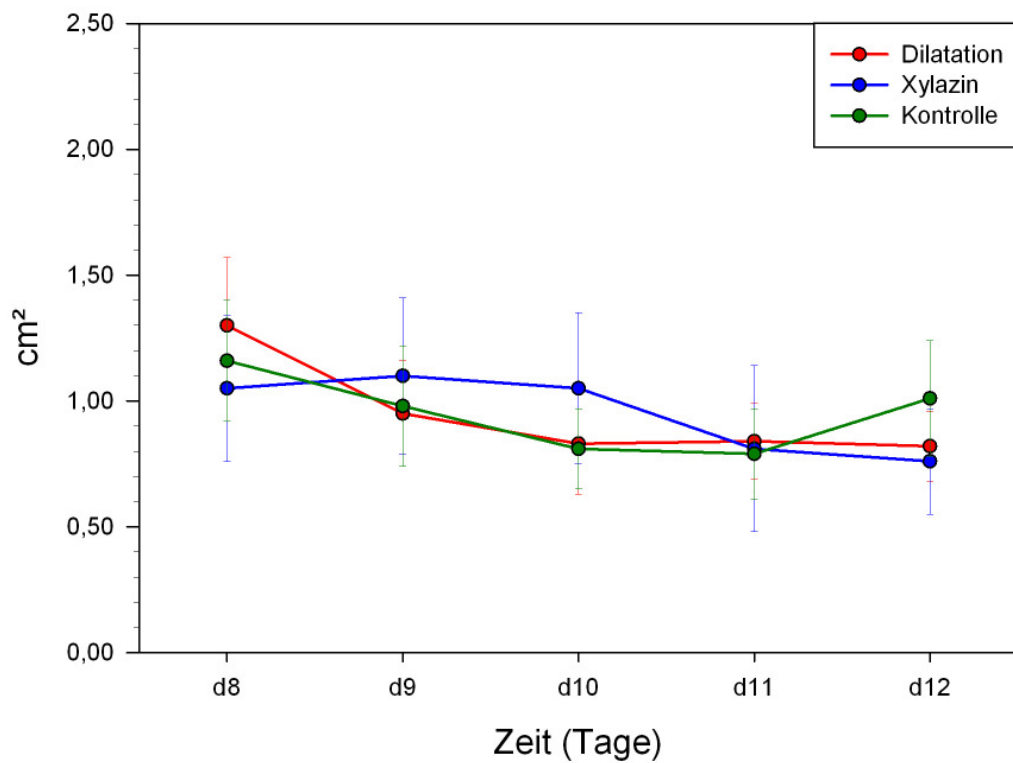


Abbildung 38 durchblutete Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,92$) und kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf der Gruppen ($p = 0,13$).

3.2.2. Dilatationsgruppe

Die durchblutete Fläche des Corpus luteum betrug während der Kontrollmessungen 1,15 cm² bzw. 1,12 cm² und fiel unmittelbar nach der Dilatation signifikant auf 0,88 cm² ab. Der Wert betrug 0,90 cm² 30 Minuten nach der Dilatation, war 60 Minuten nach der Dilatation bei einem Wert von 1,26 cm² an und lag 120 Minuten nach der Dilatation mit 1,09 cm² zwischen den vorangegangenen Werten. Zwölf Stunden nach der Dilatation war der Blutfluss mit 0,89 cm² wieder auf dem Niveau der vierten Messung.

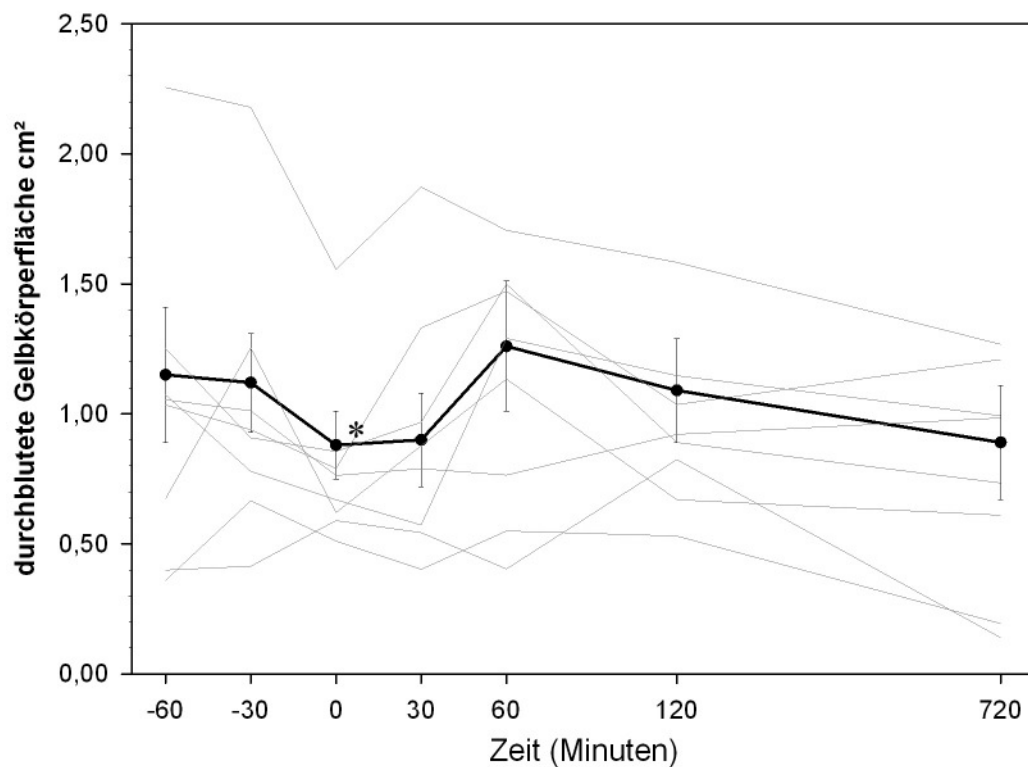


Abbildung 39 Verlauf der durchbluteten Fläche des Corpus luteum an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linie, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,04$)

An Tag acht erreichte der Blutfluss ein signifikantes Maximum von 1,30 cm² und erreichte an Tag 9 0,95 cm². Der weitere Verlauf an Tag 10 und Tag 11 lag mit 0,83 cm² und 0,84 cm² knapp über dem Minimum von 0,82 cm², welches der Wert an Tag 12 erreichte.

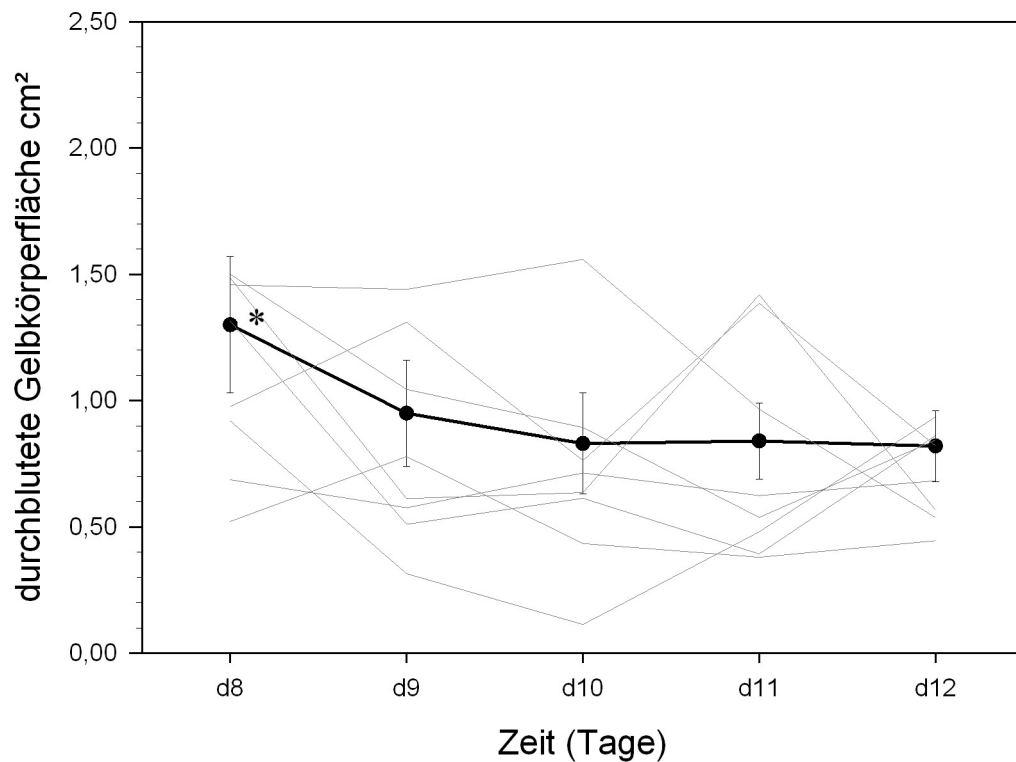


Abbildung 40 Verlauf der durchbluteten Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linie, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten
*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,05$)

Es bestanden im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe, die neben der Zervixdilatation auch Xylazin erhalten hatte ($p = 0,69$), und zur Kontrollgruppe ($p = 0,85$).

3.2.3. Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin

Während der ersten Kontrollmessung betrug die durchblutete Fläche des Corpus luteum $1,36 \text{ cm}^2$. Nach Applikation von Xylazin erreichte die durchblutete Fläche ein Maximum von $1,63 \text{ cm}^2$ und blieb mit $1,52 \text{ cm}^2$ unmittelbar nach der Dilatation in der Nähe des Maximums. 30 Minuten nach der Dilatation erreichte der Wert ein Minimum von $0,83 \text{ cm}^2$ und lag 60 Minuten nach der Dilatation mit $1,12 \text{ cm}^2$ zwischen den vorangegangenen Messungen. Auch die nächste Messung 120 Minuten nach der Dilatation ergab diesen Wert. Zwölf Stunden nach der Dilatation war eine leichte Veränderung auf $1,24 \text{ cm}^2$ zu verzeichnen.

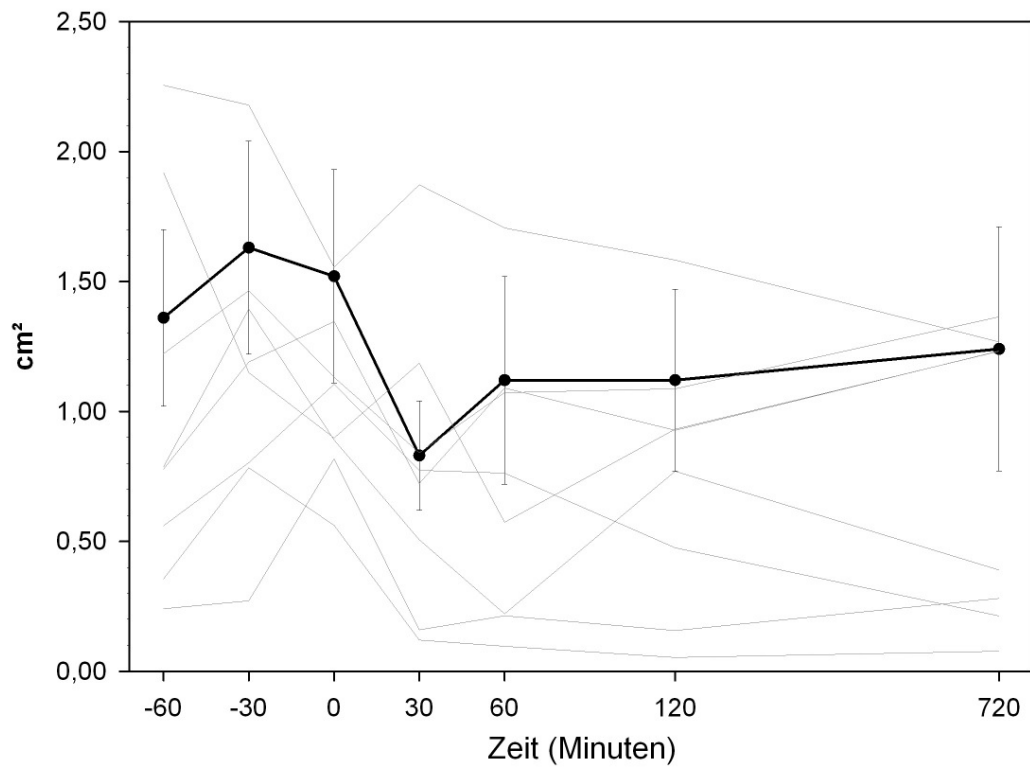


Abbildung 41 Verlauf der durchbluteten Fläche des Corpus luteum an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilataation unter Einfluss von Xylazin (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linie, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

An den Tagen 8, 9 und 10 blieb die durchblutete Fläche des Corpus luteum mit Werten von 1,05 cm², 1,10 cm² und 1,05 cm² auf dem gleichen Niveau, befand sich an Tag 11 mit 0,81 cm² unterhalb dieser Werte und erreichte an Tag 12 mit 0,76 cm² ein erneutes Minimum.

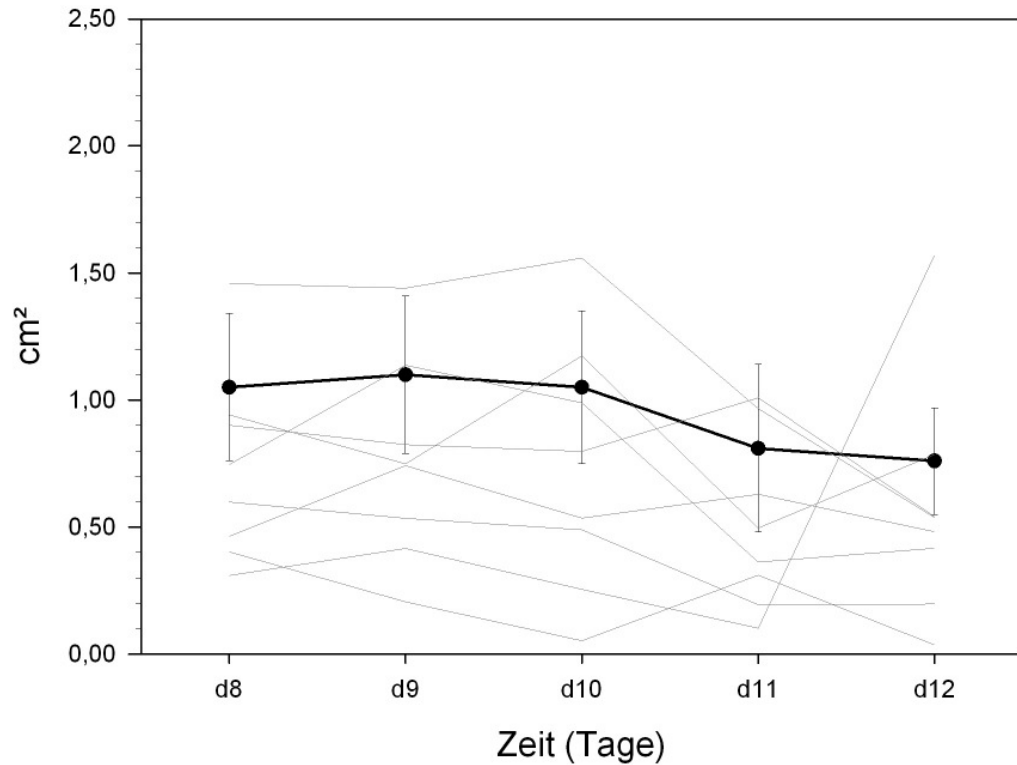


Abbildung 42 Verlauf der durchbluteten Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linie, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

Im zeitlichen Verlauf zeigten die durchbluteten Flächen des Corpus luteum in dieser Gruppe keine signifikanten Unterschiede zum vorhergehenden Messwert. Auch zur Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,83$).

3.2.4. Kontrollgruppe

Im Verlauf der ersten vier Messungen veränderte sich die durchblutete Fläche des Corpus luteum von 1,41 cm² in der ersten Kontrollmessung auf 0,90 cm² 30 Minuten nach der Dilatation. 60 Minuten nach der Dilatation stieg der Wert signifikant auf 1,17 cm² an und war 120 Minuten und zwölf Stunden nach der Dilatation mit 1,12 cm² und 1,21 cm² ungefähr auf demselben Niveau.

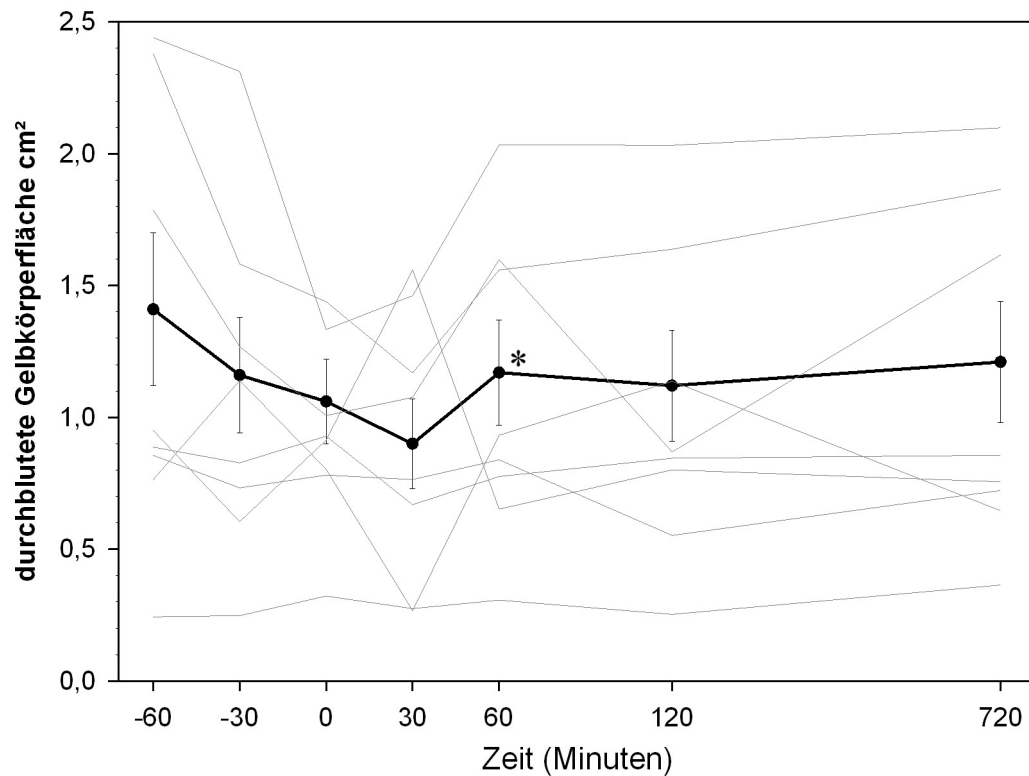


Abbildung 43 Verlauf der durchbluteten Fläche des Corpus luteum an Tag 7 in der Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linie, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,04$)

Von Tag 8, an dem sich die durchblutete Fläche mit $1,16 \text{ cm}^2$ im Bereich der beiden vorherigen Messungen befand, sank an Tag 9 die durchblutete Fläche des Corpus luteum signifikant auf $0,98 \text{ cm}^2$ ab, befand sich mit $0,81 \text{ cm}^2$ an Tag 10 unterhalb der vorangegangenen Messung, erreichte an Tag 11 mit $0,79 \text{ cm}^2$ ein Minimum und erreichte an Tag 12 einen Wert von $1,01 \text{ cm}^2$.

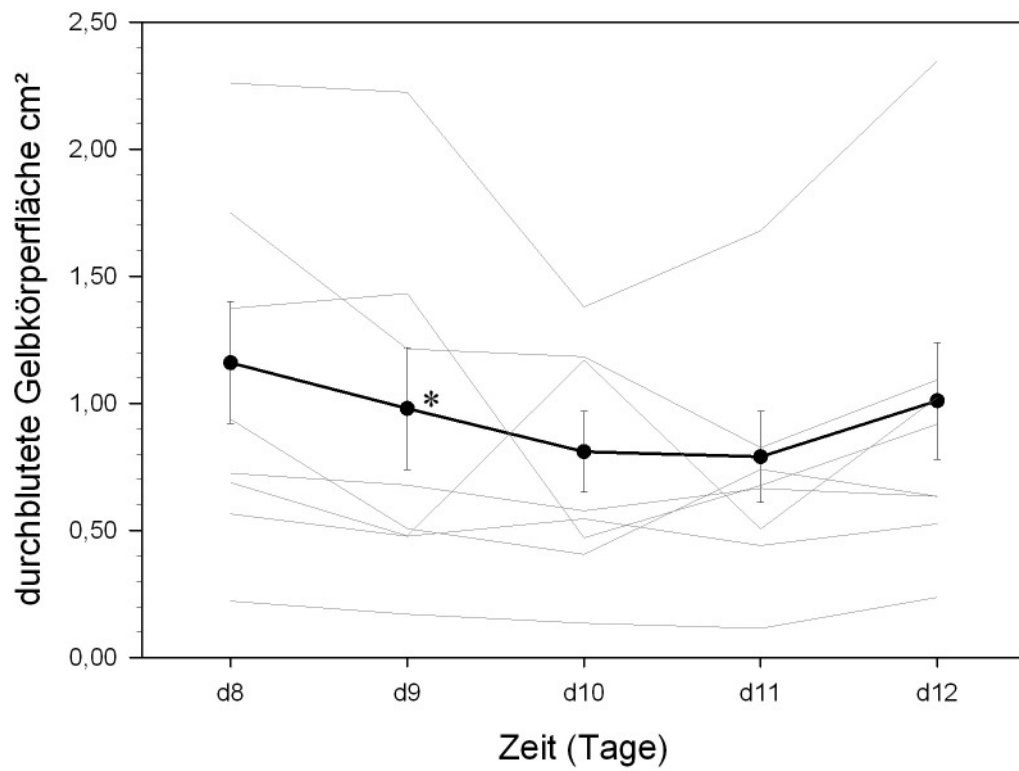


Abbildung 44 Verlauf der durchbluteten Fläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 in der Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linie, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten
*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,05$)

3.3. Verhältnis von durchbluteter Fläche zu Gesamtfläche des Corpus luteum

3.3.1. Area under Curve

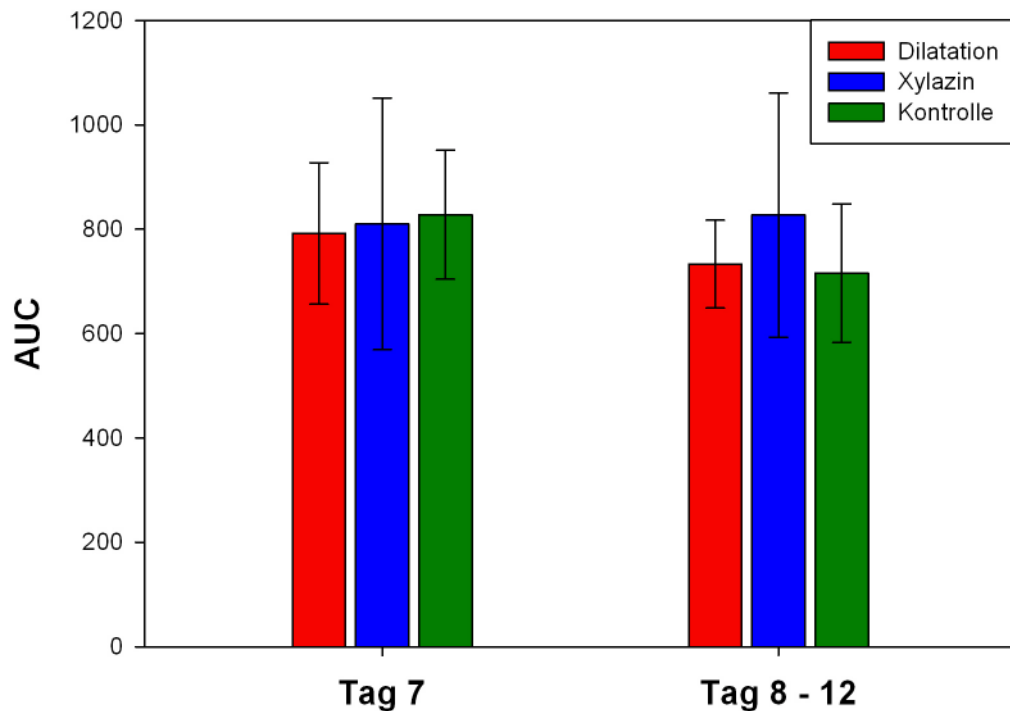


Abbildung 45 AUC des Verhältnisses von durchbluteter Fläche zu Gesamtfläche des Corpus luteum, Summe der Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Die AUC der Dilatationsgruppe war mit 792,05 geringfügig niedriger als die AUC der Gruppe, die eine Dilatation mit Applikation von Xylazin unterlief (810,07). Die AUC der Kontrollgruppe lag mit 827,56 über den Gruppen, die eine Dilatation erhalten hatten. Die AUC der Tage 8 - 12 zeigten hingegen deutlichere Unterschiede, hier hatte die AUC der Dilatationsgruppe mit Applikation von Xylazin mit 826,79 den höchsten Wert und lag deutlich über den anderen Gruppen, die mit 733,16 (Dilatation) und 715,96 (Kontrolle) relativ nahe beieinander lagen. Sowohl an Tag 7 ($p = 0,99$) als auch an den Tagen 8 - 12 ($p = 0,88$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und eine hohe Korrelation ($r = 0,92$ der AUC von Tag 7 mit den AUC der Tage 8 bis 12).

In den Abbildungen ist der Verlauf aller Gruppen im Vergleich an Tag 7 sowie an den Tagen 8 bis 12 dargestellt.

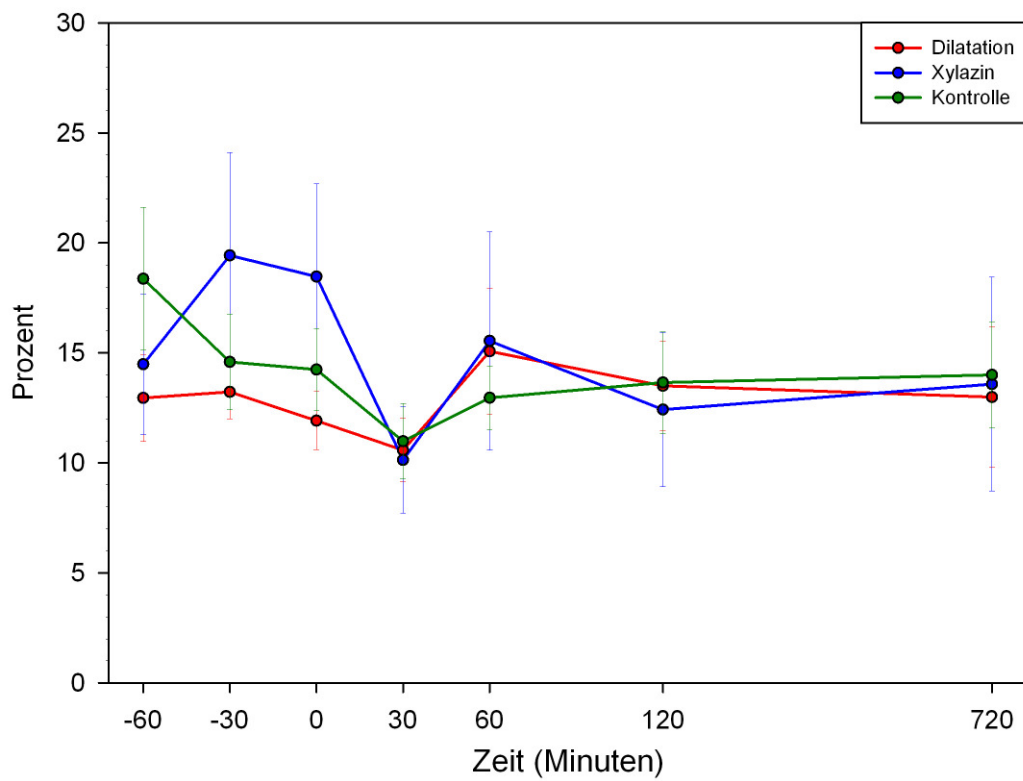


Abbildung 46 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an Tag 7 im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

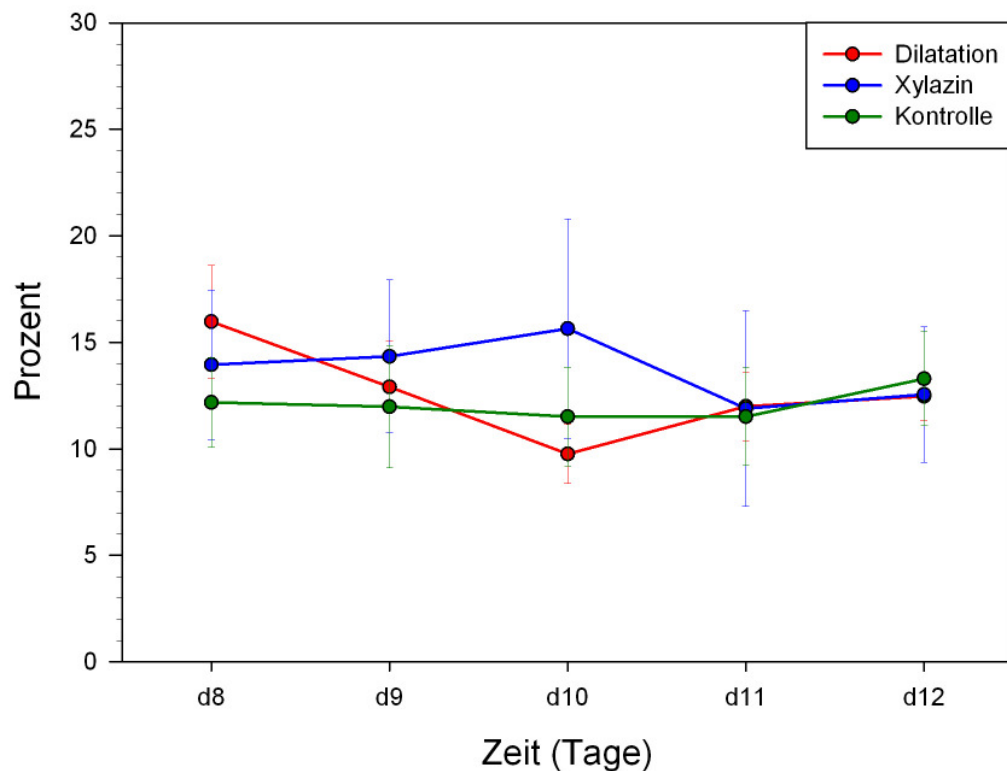


Abbildung 47 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Die Gruppen zeigten im Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum keine signifikanten Unterschiede ($p=0,90$). Auch im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,08$).

3.3.2. Standardisierte Zervixdilatation

Der Anteil der durchbluteten Fläche an der Gesamtfläche des Corpus luteum betrug während der ersten beiden Messungen 13% und 13,2 %. Unmittelbar nach der Dilatation befand sich der Anteil mit 11,9% knapp unter den ersten beiden Messwerten und war 30 Minuten nach der Dilatation bei 10,6%. 60 Minuten nach der Dilatation erreichte der Anteil ein Maximum von 15% und befand sich nach 120 Minuten und zwölf Stunden mit 13,5% bzw. 13% wieder auf dem Ausgangsniveau.

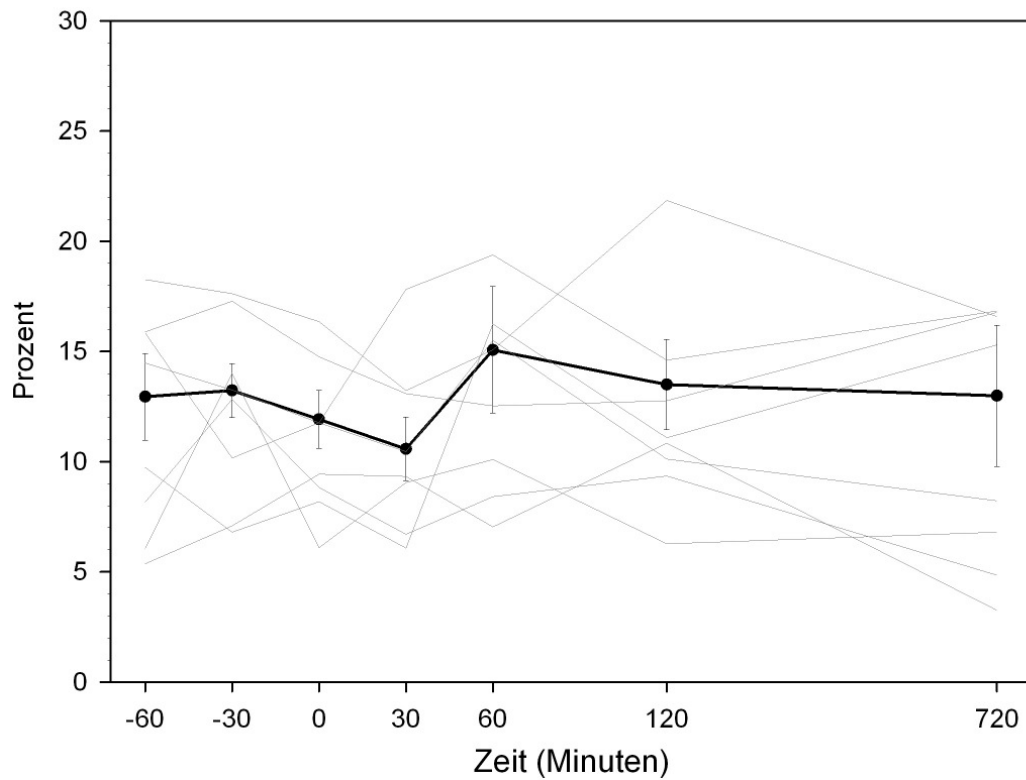


Abbildung 48 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

An Tag 8 erreichte das Verhältnis ein Maximum von 16%. An Tag 9 erreichte das Verhältnis einen Wert von 12,9% und sank bis Tag 10 signifikant auf das Minimum von 9,8% ab. An Tag 11 mit 12% und Tag 12 mit 12,5% lag der Anteil der durchbluteten Fläche knapp unterhalb des Ausgangsniveaus.

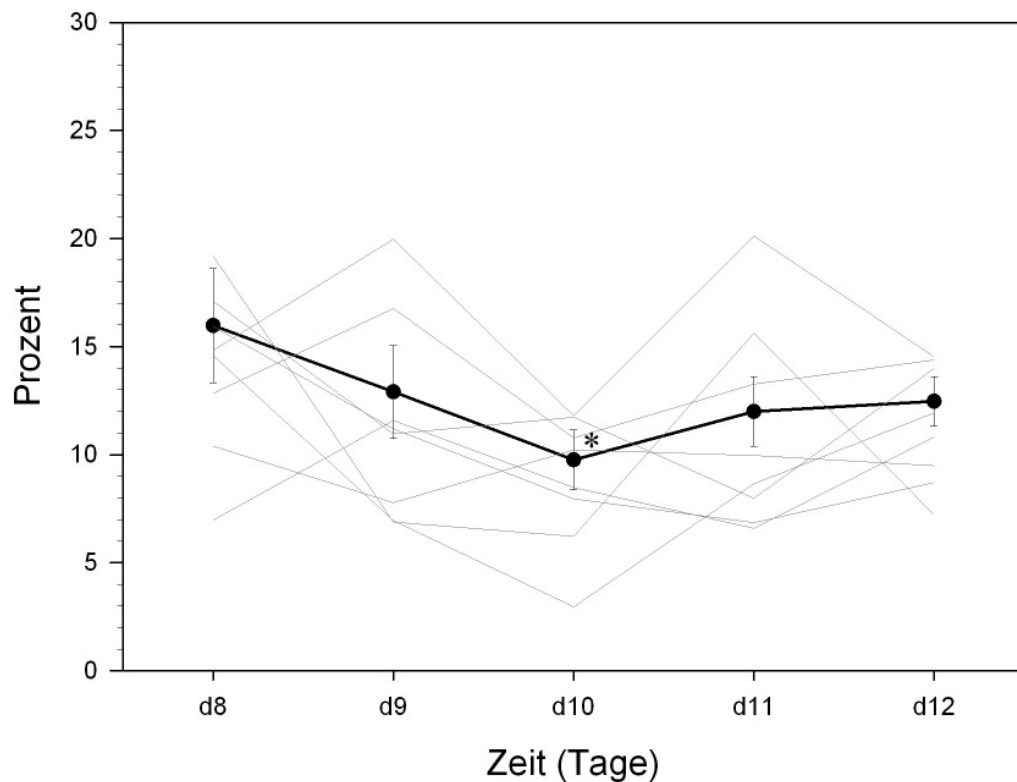


Abbildung 49 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,05$)

Das Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum wies keine signifikanten Unterschiede zwischen der Dilatationsgruppe und der Gruppe mit Dilatation nach Applikation von Xylazin auf (Tag 7 $p = 0,94$, Tag 8 – 12 $p = 0,67$). Auch zur Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tag 7 $p = 0,89$, Tag 8 – 12 $p = 0,94$).

3.3.3. Zervixdilatation nach Applikation von Xylazin

Die erste Messung ergab einen Anteil von 14,5% der durchbluteten Fläche an der Gesamtfläche des Corpus luteum. In der zweiten Messung erreichte der Anteil unmittelbar nach der Applikation von Xylazin ein Maximum von 19,4%. Unmittelbar nach der Dilatation lag der Anteil mit 18,5% knapp unterhalb des Maximums und erreichte 30 Minuten nach der Dilatation das Minimum von 10,1%. 60 Minuten nach der Dilatation befand sich der Anteil mit 15,5% wieder knapp über dem Ausgangsniveau und lag 120 Minuten nach der Dilatation mit

12,4% und zwölf Stunden nach der Dilatation mit 13,6% knapp unter dem Ausgangswert.

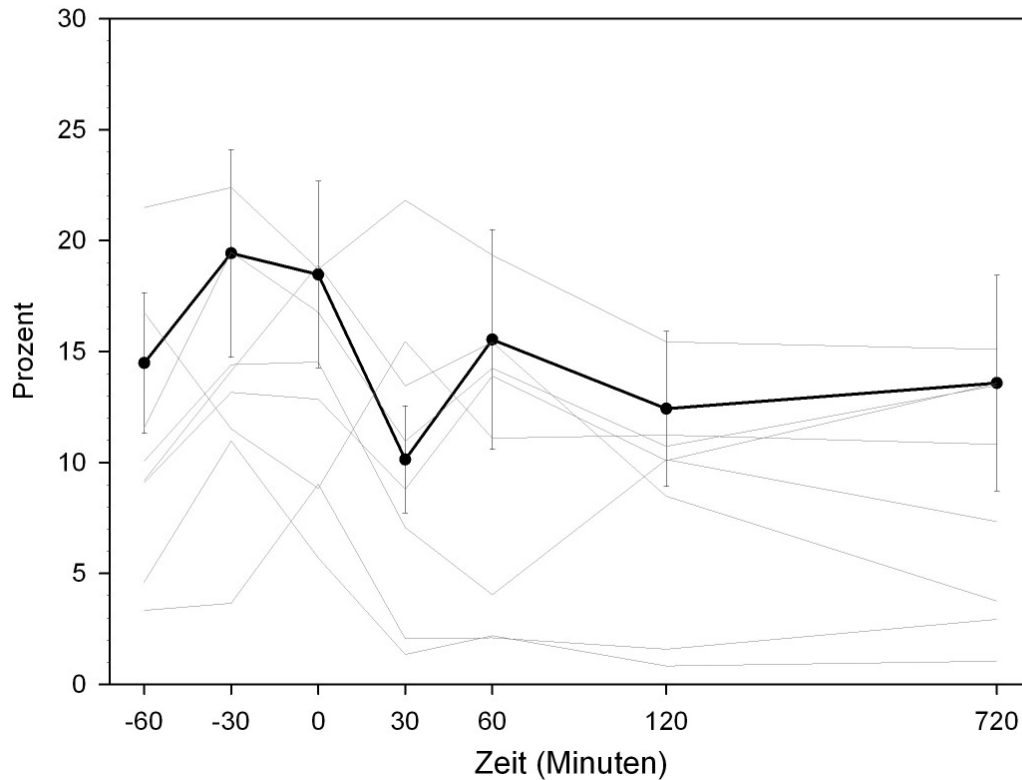


Abbildung Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

An den Tagen 8 und 9 lag der Anteil der durchbluteten Fläche an der Gesamtfläche des Corpus luteum mit 14% bzw. 14,3% auf demselben Niveau wie die Messungen nach 120 Minuten und nach zwölf Stunden. Nach einer geringen Veränderung auf 15,6% an Tag 10 erreichte der Anteil an Tag 11 11,9% und an Tag 12 12,6%.

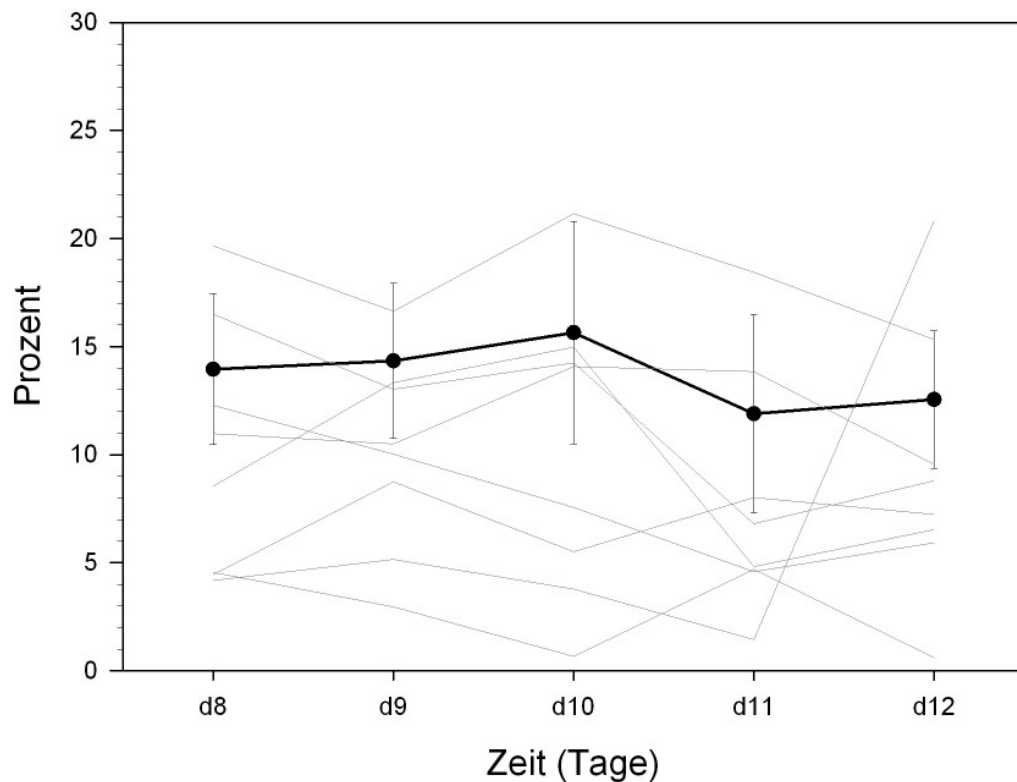


Abbildung 50 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

Im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messwerten. Ebenfalls gab es keine signifikanten Unterschiede der Gruppe zur Kontrollgruppe (Tag 7 $p = 0,94$, Tag 8 – 12 $p = 0,64$).

3.3.4. Kontrollgruppe

Im Verlauf der ersten beiden Messungen sank der Anteil signifikant von 18,4% auf 14,6%. In der dritten Messung betrug der Anteil 14,2% und sank während der vierten Messung signifikant auf das Minimum von 11% ab. Mit 13% 60 Minuten nach der Dilatation, 13,7% nach 120 Minuten und 14% zwölf Stunden nach der Dilatation befand sich der Anteil der durchbluteten Fläche auf mittlerem Niveau.

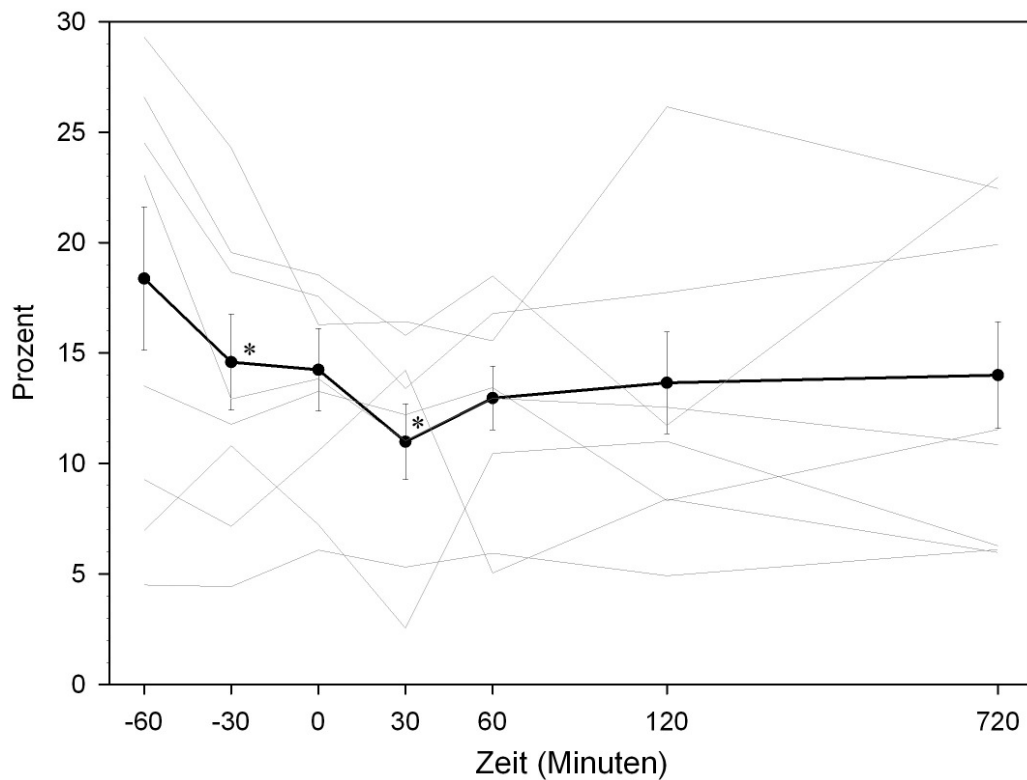


Abbildung 51 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an Tag 7 in der Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten
*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,02$)

Mit 12,2% an Tag 8 und 12,2% an Tag 9 war der Anteil der durchbluteten Fläche an der Gesamtfläche des Corpus luteum gegenüber den vorhergehenden Messungen geringfügig verändert und befand sich an Tag 10 und Tag 11 mit jeweils 11,5% etwas unter diesen Werten. An Tag 12 wurde mit 13,3% ein geringer, aber signifikanter Anstieg gemessen.

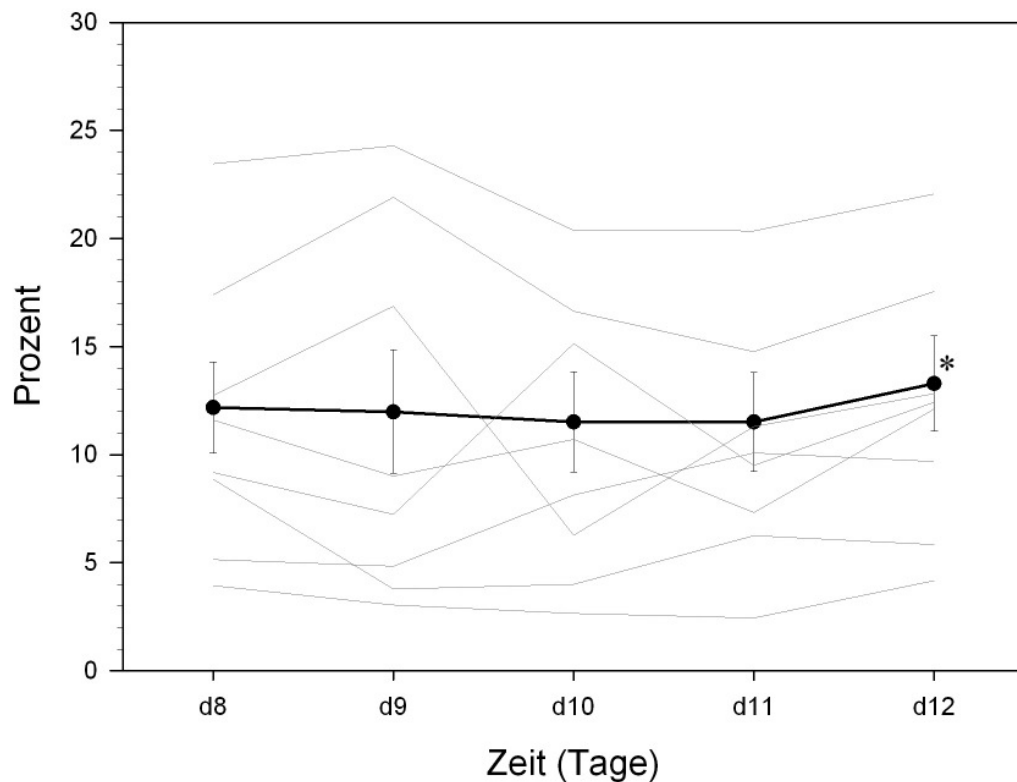


Abbildung 52 Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gesamtfläche des Corpus luteum an den Tagen 8 bis 12 in der Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,03$)

3.3.5. Zusammenhänge zwischen Gesamtfläche, durchbluteter Fläche, Verhältnis von durchbluteter zu Gesamtfläche des Corpus luteum und Plasmaprogesteronkonzentration

Die Gesamtfläche des Corpus luteum an Tag 7 korrelierte gut mit der Gesamtfläche des Corpus luteum an Tag 8 bis 12, ebenso zeigte die durchblutete Fläche des Corpus luteum eine hohe Korrelation zwischen Tag 7 und Tag 8 bis 12.

Zwischen der Gesamtfläche und der durchbluteten Fläche des Corpus luteum bestand eine hohe Korrelation sowohl an Tag 7 als auch an den Tagen 8 - 12. In Tabelle 6 sind die Korrelationen dargestellt.

Tabelle 6 Korrelationen zwischen Gesamtfläche und durchbluteter Fläche des Corpus luteum

		Korrelation	p-Wert
Cl Fläche Tag 7	Cl Fläche Tag 8-12	0,97	<0,0001
Cl Pixel Tag 7	Cl Pixel Tag 8-12	0,94	<0,00010
Cl Fläche Tag 7	Cl Pixel Tag 7	0,77	<0,00010
Cl Fläche Tag 8-12	Cl Pixel Tag 8-12	0,73	<0,00010

Sowohl die Gesamtfläche, als auch die durchblutete Fläche des Corpus luteum und das Verhältnis von Gesamtfläche zu durchbluteter Fläche korrelierten signifikant mit der Plasmaprogesteronkonzentration. Dabei waren die Korrelationen aller Parameter an Tag 7 schwächer ausgeprägt als an den Tagen 8 - 12. Die Gesamtfläche korrelierte mit $r = 0,61$ an Tag 7 gut mit der Plasmaprogesteronkonzentration, während die Korrelationen der durchbluteten Fläche mit $r = 0,56$ und des Verhältnisses durchbluteter Fläche zu Gesamtfläche mit $r = 0,51$ weniger deutlich waren. Die höchste Korrelation mit der Plasmaprogesteronkonzentration an den Tagen 8 - 12 hatte mit $r = 0,77$ die durchblutete Fläche, gefolgt vom Verhältnis der durchbluteten zur Gesamtfläche mit $r = 0,73$. Mit $r = 0,69$ korreliert auch die Gesamtfläche gut mit der Plasmaprogesteronkonzentration. Die Korrelationen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Korrelationen von Gelbkörperfläche, durchbluteter Gelbkörperfläche und Verhältnis von durchbluteter zu Gesamtgelbkörperfläche mit der Plasmaprogesteronkonzentration

		Korrelation	p-Wert
Cl Fläche Tag 7	Progesteron Tag 7	0,61	<0,0001
Cl Pixel Tag 7	Progesteron Tag 7	0,56	<0,0001
Verhältnis Tag 7	Progesteron Tag 7	0,51	<0,0001
Cl Fläche Tag 8-12	Progesteron Tag 8-12	0,69	<0,0001
Cl Pixel Tag 8-12	Progesteron Tag 8-12	0,77	<0,0001
Cl Verhältnis Tag 8-12	Progesteron Tag 8-12	0,73	<0,0001

4. Progesteron

4.1. Area under Curve

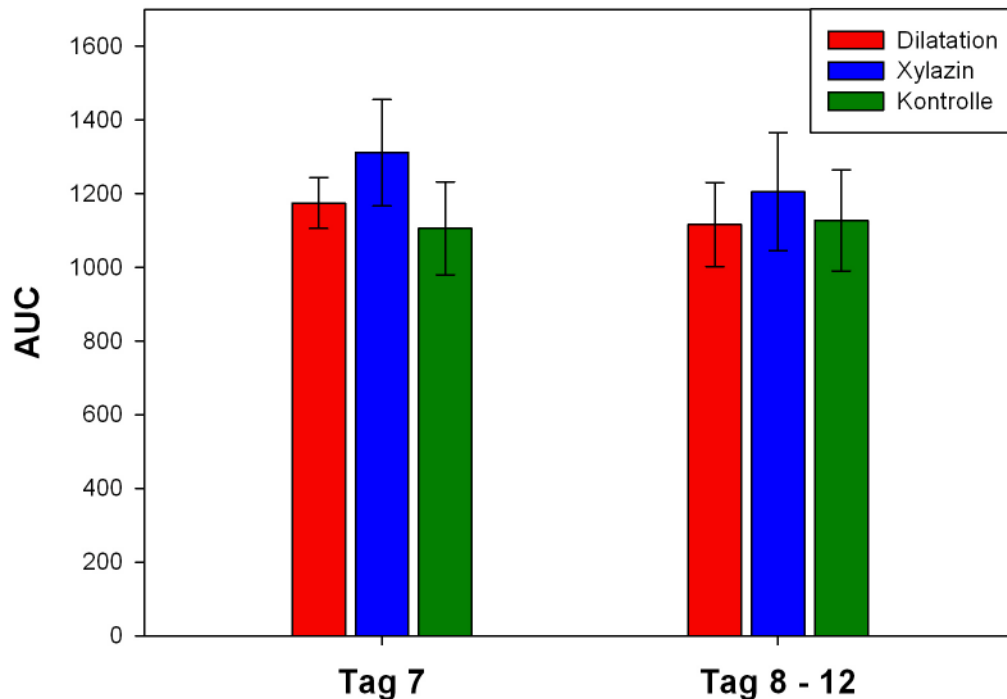


Abbildung 53 AUC der Plasmaprogesteronkonzentration, Summe der Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

Die AUC der Gruppe, die eine Dilatation nach Applikation von Xylazin erhalten hatte, war mit 1311 am höchsten, gefolgt von der Gruppe mit standardisierter Zervixdilatation ohne Einfluss von Xylazin (1174). Die niedrigste AUC hatte die Kontrollgruppe mit 1106. Die AUC von Tag 7 zeigten mit $p = 0,47$ keine signifikanten Unterschiede. An den Tagen 8 - 12 zeigte sich ein ähnliches Bild, auch hier hatte die Dilatationsgruppe mit Xylazin die höchste AUC (1205), allerdings hatten die Dilatationsgruppe und die Kontrollgruppe mit 1116 und 1128 nur sehr geringe Unterschiede in der AUC, die alle nicht signifikant waren ($p = 0,88$). Die Werte von Tag 7 korrelierten mit $r = 0,72$ gut mit den Werten von Tag 8 - 12.

In den Abbildungen ist der Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration im zeitlichen Verlauf für Tag 7 bzw. die Tage 8 bis 12 dargestellt.

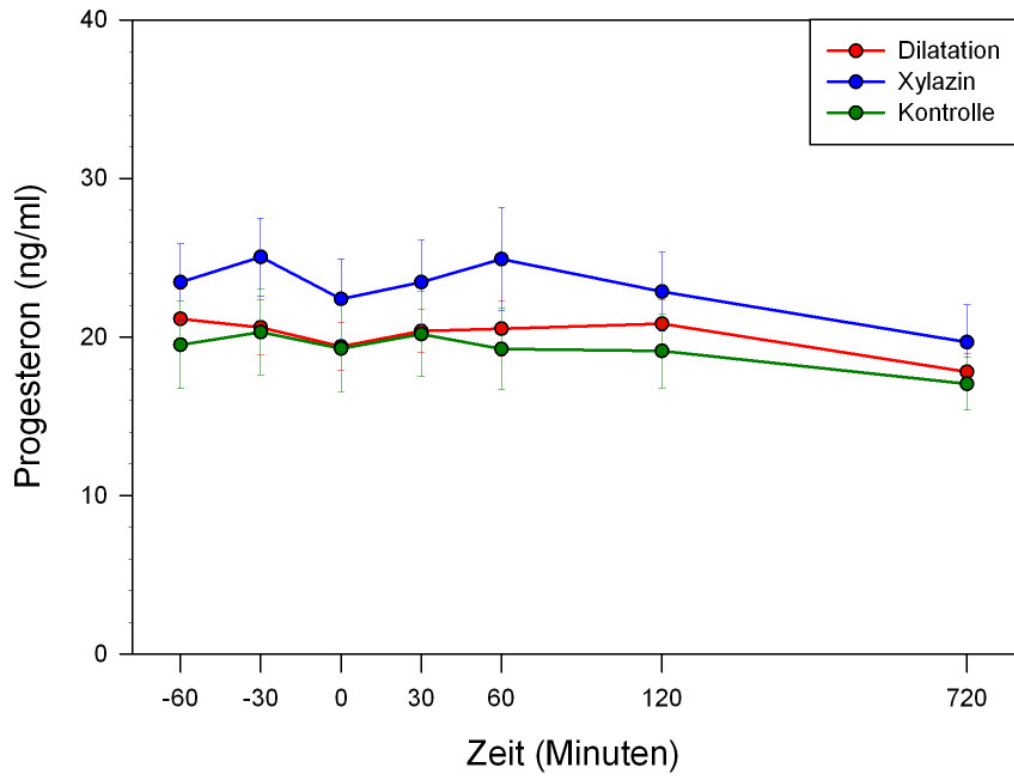


Abbildung 54 Plasmaprogesteronkonzentrationen an Tag 7 im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

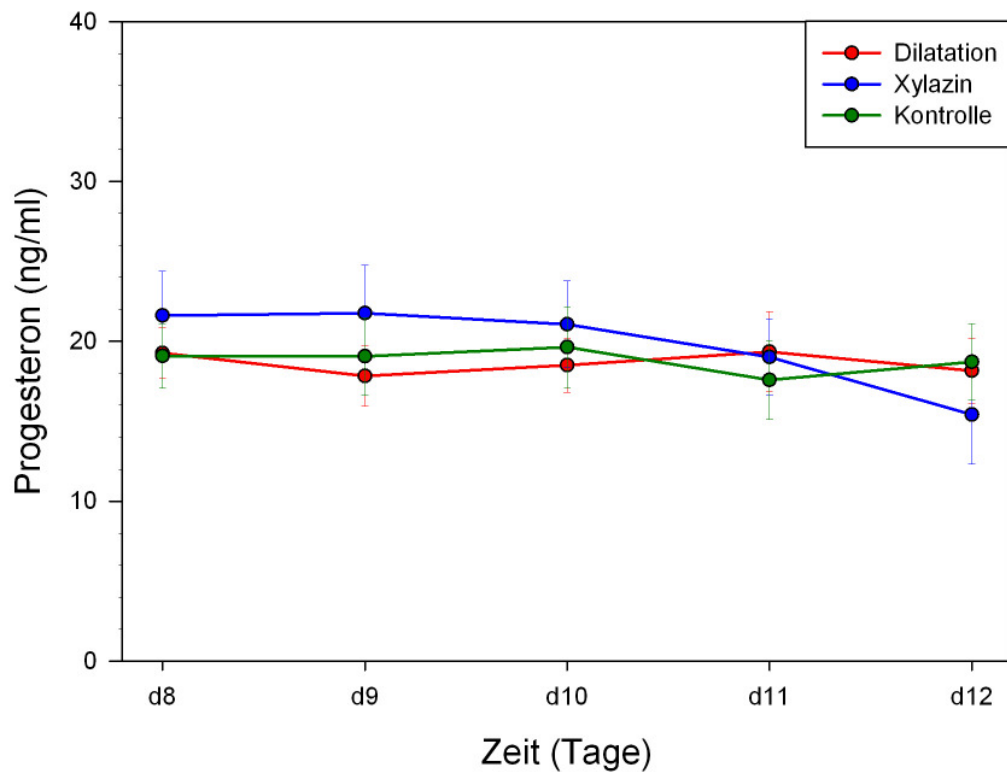


Abbildung 55 Plasmaprogesteronkonzentrationen an den Tagen 8 bis 12 im zeitlichen Verlauf, Mittelwerte und Standardfehler von 8 Stuten

In allen Gruppen zeigte die Plasmaprogesteronkonzentration nur sehr geringe Schwankungen. Die gemessenen Konzentrationen lagen zwischen 15 ng/ml und 25 ng/ml.

Bei der Auswertung der Plasmaprogesteronkonzentration zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,62$) und keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der einzelnen Gruppen ($p = 0,20$).

4.2. Standardisierte Zervixdilatation

Die ersten vier Messungen ergaben Werte zwischen 19,6 ng/ml und 21,1 ng/ml. Mit 20,5 ng/ml 60 Minuten nach erfolgter Dilatation und 20,8 ng/ml 120 Minuten nach erfolgter Dilatation blieb die Plasmaprogesteronkonzentration unverändert im Bereich der Ausgangswerte. Zwölf Stunden nach der Dilatation erreichte die Konzentration mit 17,8 ng/ml das Minimum.

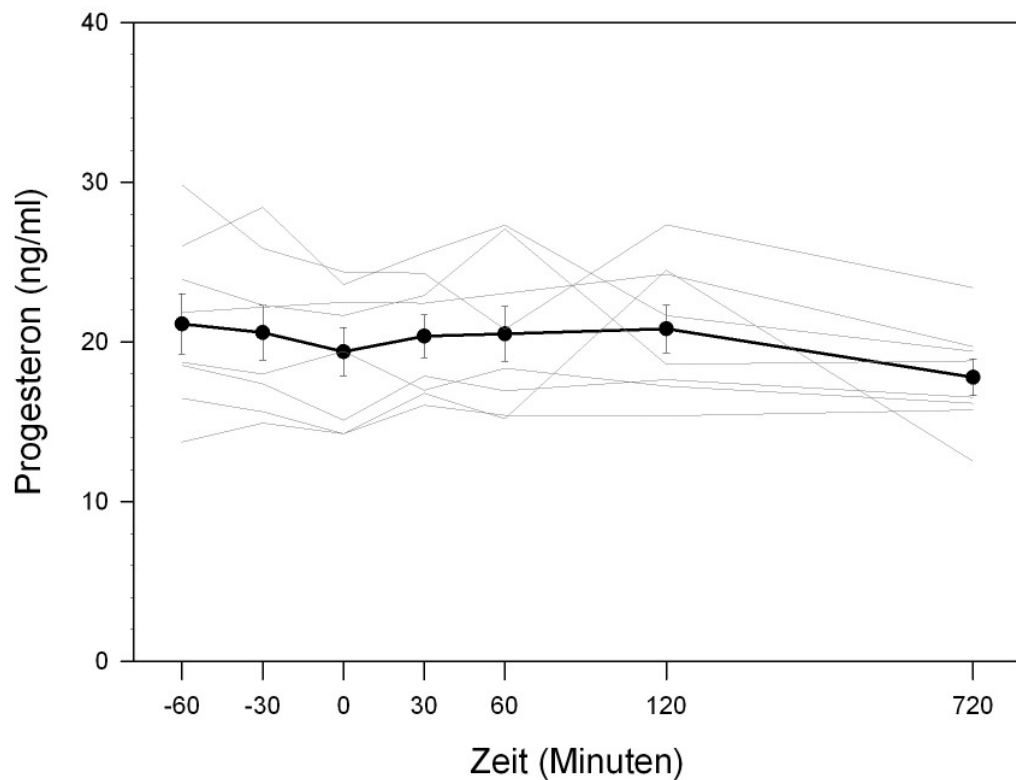


Abbildung 56 Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

Mit 19,3 ng/ml an Tag 8, 17,8 ng/ml an Tag 9, 18,5 ng/ml an Tag 10, 19,4 ng/ml an Tag 11 und 18,2 ng/ml an Tag 12 bewegte sich die Plasmaprogesteronkonzentration knapp oberhalb des Minimums von Tag 7, welches an Tag 9 noch einmal erreicht wurde.

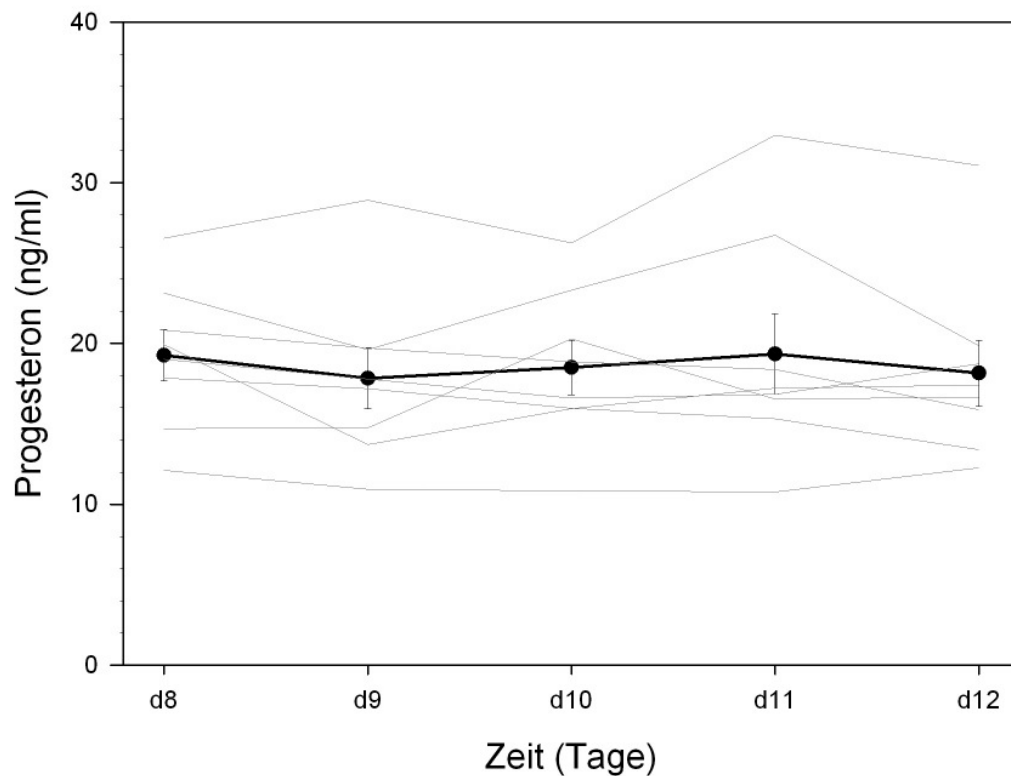


Abbildung 57 Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilatation (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf zur Gruppe mit Dilatation nach Applikation von Xylazin (Tag 7 $p = 0,42$, Tag 8 – 12 $p = 0,65$) und zur Kontrollgruppe (Tag 7 $p = 0,68$, Tag 8 – 12 $p = 0,95$).

4.3. Dilatation nach Applikation von Xylazin

Im Verlauf der ersten beiden Messungen stieg die Plasmaprogesteronkonzentration signifikant von 23,5 ng/ml auf das Maximum von 25ng/ml unmittelbar nach der Applikation von Xylazin und sank unmittelbar nach der Dilatation signifikant auf 22,4 ng/ml ab. 60 Minuten nach der Dilatation befand sich die Plasmaprogesteronkonzentration mit 24,9ng/ml zwischen den Ausgangsmessungen. Zwölf Stunden nach der Dilatation war die Konzentration signifikant auf 19,7ng/ml gefallen.

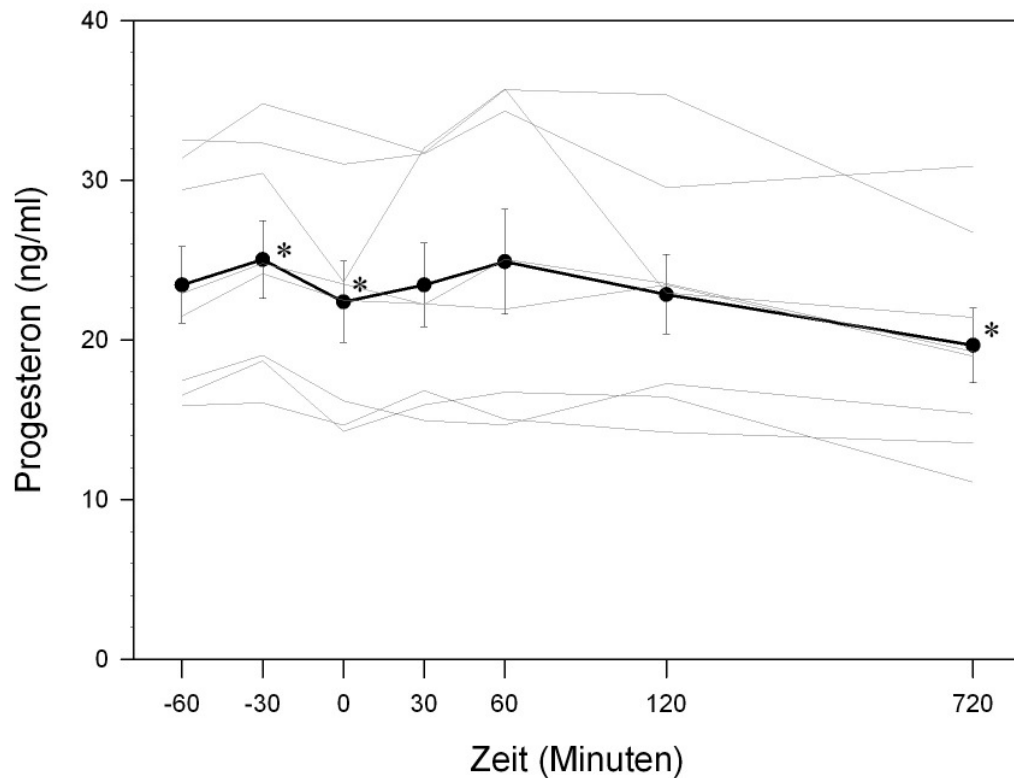


Abbildung 58 Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration an Tag 7 nach standardisierter Zervixdilatation unter Einfluss von Xylazin (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,008, 0,007$)

An Tag 8 stieg die Plasmaprogesteronkonzentration signifikant auf 21,6 ng/ml an und blieb bis Tag 10 mit Werten zwischen 21ng/ml und 21,8ng/ml weitgehend unverändert, befand sich an Tag 11 etwas unter den vorangegangenen Werten und erreichte an Tag 12 mit 15,4ng/ml sein Minimum.

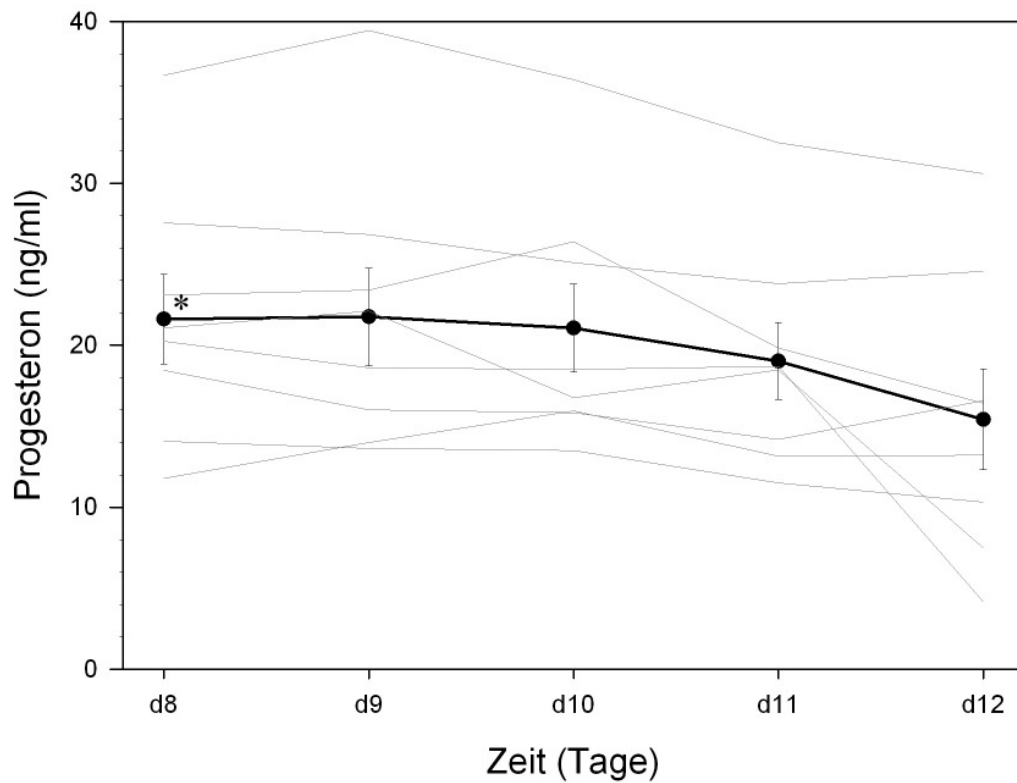


Abbildung 59 Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration an den Tagen 8 bis 12 nach standardisierter Zervixdilataion unter Einfluss von Xylazin (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,02$)

Die Plasmaprogesteronkonzentration nach Dilatation mit Applikation von Xylazin zeigte keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe (Tag 7 $p = 0,23$, Tag 8 – 12 $p = 0,69$).

4.4. Kontrollgruppe

Die ersten sechs Messungen ergaben Plasmaprogesteronkonzentrationen um 20 ng/ml, mit Werten von 19,1 ng/ml bis 20,3 ng/ml. Zwölf Stunden nach der Dilatation erreichte die Konzentration das Minimum von 17ng/ml.

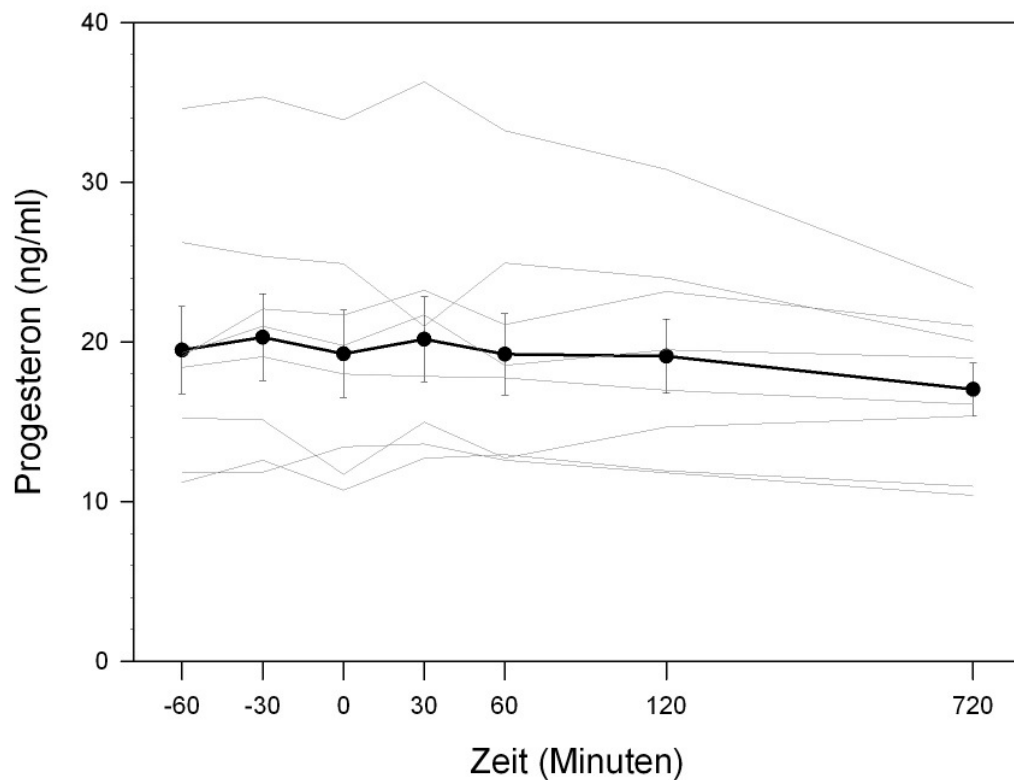


Abbildung 60 Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration an Tag 7 in der Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

An Tag 8 stieg die Plasmaprogesteronkonzentration signifikant auf 19,1 ng/ml an, blieb an den Tagen 9 und 10 mit 19,1 ng/ml und 19,6ng/ml auf diesem Niveau. An Tag 11 fiel die Konzentration mit 17,6 ng/ml erneut signifikant in die Nähe des Minimums ab und befand sich an Tag 12 mit 18,7 ng/ml knapp darüber.

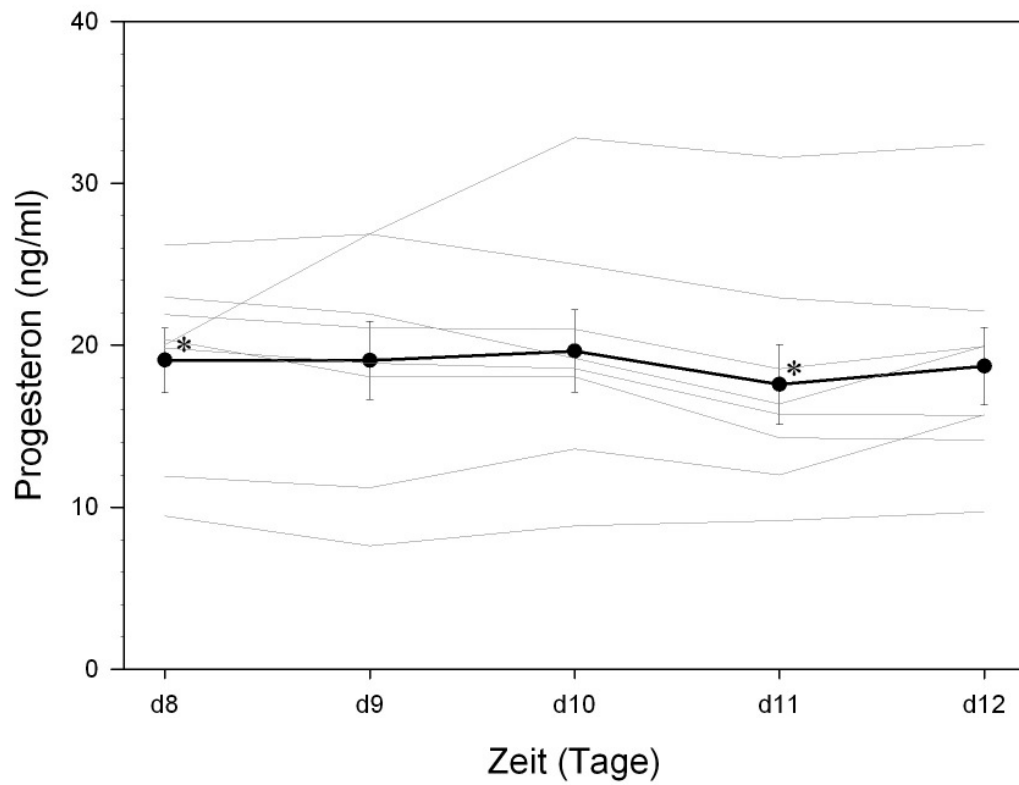


Abbildung 61 Verlauf der Plasmaprogesteronkonzentration an den Tagen 8 bis 12 in der Kontrollgruppe (Mittelwerte und Standardfehler – schwarze Linien, Einzelwerte – graue Linien) von 8 Stuten

*signifikanter Unterschied zum vorhergehenden Wert ($p = 0,01, 0,002.$)

5. Diskussion

Mithilfe der transrektalen Dopplersonographie wurden in den letzten Jahren mehrere Untersuchungen zu Blutfluss und Durchblutungsverhältnissen des inneren Genitale der Stute durchgeführt. In diesen Studien wurden Kenntnisse über zyklische Schwankungen des uterinen Blutflusses, Veränderungen des uterinen Blutflusses in der Frühgravidität und der Einfluss exogener Faktoren wie der Verabreichung von Sexualsteroiden und deren Analoga sowie den Einfluss von intrauterin appliziertem Frischsamen, Seminalplasma und Samenverdünner auf den uterinen Blutfluss gewonnen (BOLLWEIN et al., 1998; BOLLWEIN et al., 2003a; BOLLWEIN et al., 2003b; BOLLWEIN et al., 2004c). So konnte gezeigt werden, dass bei der Stute der uterine Blutfluss zyklischen Schwankungen unterliegt (BOLLWEIN et al., 1998). In einer Studie konnte eine positive Korrelation dieser Schwankungen mit den zyklischen Veränderungen des Östrogenspiegels gezeigt werden, kein Zusammenhang bestand dagegen mit den Schwankungen des Progesteronspiegels (MAYER, 1999). Ein Anstieg des uterinen Blutflusses in der Frühgravidität konnte ab der zweiten Graviditätswoche gezeigt werden (BOLLWEIN et al., 2003a). Die Verabreichung von Östrogen und Altrenogest führte zu einer Abnahme des uterinen Blutflusses (BOLLWEIN et al., 2004c), dagegen stieg der uterine Blutfluss nach intrauteriner Applikation von Seminalplasma an, während die Applikation von Samenverdünner keinen Einfluss auf die uterine Perfusion hatte (BOLLWEIN et al., 2003b).

Die vielschichtigen und komplexen Wechselwirkungen der an der Regulation der Funktion des Reproduktionstraktes der Stute beteiligten Mechanismen zeigten sich u. a. in den durch die standardisierte Zervixdilatation ausgelöste vermehrte Freisetzung von Oxitocin sowie einer Verkürzung der lutealen Phase (HANDLER et al., 2003).

Neben der Untersuchung der Auswirkungen des α 2-Agonisten Xylazin auf die uterine und ovarielle Perfusion war es Ziel dieser Arbeit, den Einfluss mechanischer Reizung der Zervix durch die standardisierte Zervixdilatation auf den uterinen und ovariellen Blutfluss der Stute zu überprüfen.

5.1. Blutfluss in der A. uterina

Die vor der Dilatation durchgeführten Messungen der uterinen Durchblutung ergaben jeweils für den RI und den PI Werte, die den Werten zyklischer Stuten an Tag 7 anderer Untersuchungen entsprachen (BOLLWEIN et al., 1998; BOLLWEIN et al., 2003a; BOLLWEIN et al., 2004c). In der vorliegenden Arbeit konnten die großen individuellen Unterschiede der Höhe der uterinen Durchblutung beobachtet werden, die sich auch in anderen Untersuchungen zeigten (BOLLWEIN et al., 2008). Auch der Verlauf des sich aus den Messungen ergebenden Blutflussmusters an den Tagen 8 – 12 entsprach für RI und PI den Ergebnissen mehrerer Studien für zyklische Stuten (BOLLWEIN et al., 1998; BOLLWEIN et al., 2003a; BOLLWEIN et al., 2004c), wobei die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Werte insgesamt geringfügig niedriger ausfielen als in anderen Untersuchungen. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die verwendete Software zur Berechnung der Dopplerindices zurückzuführen, da insbesondere der PI in verschiedenen Anwendungen mit geringen Unterschieden errechnet wird (DICKY, 1997).

Der Verlauf des Blutflussmusters der A. uterina an Tag 7 zeigte 120 Minuten nach standardisierter Zervixdilatation einen signifikanten Abfall der uterinen Durchblutung. Die bisher durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss der standardisierten Zervixdilatation zeigen einen raschen und deutlichen Anstieg und einen ebenso raschen Abfall der Plasmaoxitoxinkonzentration nach Abschluss der Zervixdilatation, wobei in den folgenden 90 Minuten die Konzentration gegenüber dem Ausgangswert erhöht blieb (HANDLER et al., 2003). Da hier kein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Plasmaoxitoxinkonzentration und dem Abfall der uterinen Durchblutung besteht, scheint ein direkter Einfluss von Oxitoxin auf die uterine Blutversorgung unwahrscheinlich. Ob die von GUTJAHR et al. (GUTJAHR et al., 2000) beobachtete, durch Oxitoxin induzierte Kontraktion des Myometriums mit Erhöhung des intrauterinen Drucks eine Änderung des Blutflusses in der A. uterina bewirkt, ist noch ungeklärt, erscheint jedoch aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Oxitoxin ebenfalls unwahrscheinlich als Ursache der beobachteten Veränderungen. Möglicherweise beruht der in dieser Arbeit beobachtete Abfall der uterinen Blutversorgung auf anderen, noch unbekanntem Faktoren.

Die uterine Durchblutung fiel unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung von Xylazin ab, der Abfall war jedoch nur beim PI signifikant. Unmittelbar nach der standardisierten Zervixdilataion stieg der uterine Blutfluss signifikant an und war eine Stunde nach der Zervixdilataion wieder leicht abgefallen. Ein weiterer signifikanter Abfall der uterinen Durchblutung konnte zwölf Stunden nach erfolgter Zervixdilataion beobachtet werden. Diese Beobachtungen unterscheiden sich von den Ergebnissen von ARAUJO und GINTHER (2009), die keine signifikanten Unterschiede im Blutfluss der *A. ovarica* vor und nach der intravenösen Injektion von Detomidin feststellten (ARAUJO & GINTHER, 2009). Eine mögliche Erklärung dieser Unterschiede kann in der verwendeten Dosierung der jeweiligen α_2 -Agonisten liegen. Die kardiovaskulären Effekte von Xylazin und Detomidin scheinen der sedativen Wirkung zu entsprechen, und für beide Effekte wurde eine verlängerte Wirkungsdauer von Detomidin gegenüber Xylazin beobachtet (YAMASHITA et al., 2000). Die sedative Wirkung von 1 mg/kg Xylazin (i.v.) entspricht 40 μ g/kg Detomidin (i.v.), sodass die in der vorliegenden Arbeit verwendete Dosierung von 0,4mg/kg Xylazin 16 μ g/kg Detomidin entspricht. Die von ARAUJO und GINTHER (2009) verwendete Dosierung liegt mit 7,5 μ g/kg Detomidin also bei rund der Hälfte der sedativen und kardiovaskulären Wirkung, sodass die Auswirkungen auf die ovarielle Perfusion geringer ausgefallen sein könnten als in der vorliegenden Arbeit. Die Gründe für einen Anstieg der uterinen Perfusion unmittelbar nach der Zervixdilataion scheinen nicht in Zusammenhang mit der Zervixdilataion zu stehen, da diese Veränderung in der Dilatationsgruppe nicht vorlag. Dieser Anstieg erfolgte 65 Minuten nach der intravenösen Injektion von Xylazin, einer Zeitspanne innerhalb derer die sedative und kardiovaskuläre Wirkung von Xylazin wieder weitestgehend abgeklungen war, sodass hier von einem Anstieg der Durchblutung auf den Ausgangswert ausgegangen werden kann (ENGLAND & CLARKE, 1996). Eine Erklärung für den Abfall der uterinen Durchblutung zwölf Stunden nach Injektion von Xylazin kann allerdings nicht in der kardiovaskulären Wirkung von Xylazin gefunden werden, da diese zusammen mit der sedativen Wirkung zu diesem Zeitpunkt nicht mehr als gegeben betrachtet werden kann (YAMASHITA et al., 2000).

Trotz innerhalb der der Behandlungsgruppen beobachteten, z.T. signifikanten Unterschiede der Messwerte zum vorhergehenden Wert, unterschieden sich die

Behandlungsgruppen in der AUC weder untereinander noch von der Kontrollgruppe signifikant. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass der uterine Blutfluss durch die standardisierte Zervixdilatation nur geringgradig beeinflusst wird. Der Einfluss von Xylazin auf den uterinen Blutfluss scheint mit den Wirkungen von Xylazin auf den Blutfluss in der A. carotis übereinzustimmen (YAMASHITA et al., 2000). Dass dieser Einfluss im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zeigte, kann auf die relativ kurze Wirkungsdauer von Xylazin zurückgeführt werden, die nur wenige Messungen der in der AUC von Tag 7 berücksichtigten Messungen beeinflusst hat. Der Vergleich der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten mit Ergebnissen von ARAUJO und GINTHER (ARAUJO & GINTHER, 2009) deutet darauf hin, dass der Einfluss von α 2-Agonisten auf die uterine und ovarielle Perfusion dosisabhängig ist und erst ab einer bestimmten Dosierung beobachtet werden kann. Ob die beobachteten Unterschiede auf die unterschiedlichen Dosierungen der verwendeten α 2-Agonisten zurückgeführt werden können, kann mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht beantwortet werden und ist durch weitere Untersuchungen abzuklären. Ein Einfluss der Messstelle auf die Unterschiede ist aufgrund der Anastomosen zwischen der A. uterina und der A. ovarica unwahrscheinlich, kann jedoch ohne Überprüfung durch weitere Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem RI und der Plasmaprogesteronkonzentration konnte nicht gezeigt werden. Dagegen zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem PI und der Plasmaprogesteronkonzentration sowohl an Tag 7 als auch an den Tagen 8 – 12. Dies unterscheidet sich von anderen Studien, in denen keine Korrelation zwischen PI und Plasmaprogesteronkonzentration gezeigt werden konnte (BOLLWEIN et al., 2002a). Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich die Tag 7 – 12 berücksichtigt wurden. Dieser Untersuchungszeitraum liegt im Diöstrus, während andere Untersuchungen den gesamten Zyklus ausgewertet haben und die durch die im Östrus auftretende Luteolyse gravierende Änderungen der Plasmaprogesteronkonzentration in die Auswertung der Korrelation mit eingeflossen sind.

5.2. Durchblutung des Corpus luteum

Untersuchungen des lutealen Blutflusses mithilfe der Power-Dopplersonographie wurden bei der Stute bislang nur in geringem Umfang durchgeführt (BOLLWEIN

et al., 2002b; GINTHER et al., 2007). Die in diesen Untersuchungen beobachtete Abnahme der Fläche des Corpus luteum von Tag 7 bis Tag 12 konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden (BOLLWEIN et al., 2002b; GINTHER et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit traten in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Tage 7 bis 12 auf.

Die durchblutete Fläche des Corpus luteum wies in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede in der fünften Messung an Tag 7 sowie an Tag 9 auf. Diese Unterschiede konnten in einer anderen Untersuchung nicht beobachtet werden (BOLLWEIN et al., 2002b).

Das Verhältnis von durchbluteter Fläche zu Gelbkörpergesamtfläche zeigte in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede zum vorhergehenden Wert in der zweiten und vierten Messung an Tag 7 sowie an Tag 12. Der in einer anderen Untersuchung beobachtete Anstieg des prozentualen Anteils konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden (GINTHER et al., 2007).

Während die Zervixdilatation keinen signifikanten Einfluss auf die Fläche des Corpus luteum sowie auf das Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gelbkörpergesamtfläche hatte, fiel die durchblutete Fläche des Corpus luteum unmittelbar nach der Dilatation signifikant ab. Dieser Abfall in der lutealen Durchblutung trat zeitgleich mit dem in anderen Untersuchungen beobachteten Anstieg der Plasmaoxitoxinkonzentration auf (HANDLER et al., 2003). Ein Zusammenhang zwischen dem Abfall der Durchblutung und dem Anstieg von Oxitoxin kann mit den vorliegenden Daten weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. So stieg zwar nach standardisierter Dilatation die Plasmaoxitoxinkonzentration, nicht jedoch die Plasma-PGFM - Konzentration (HANDLER et al., 2003), während nach transzervikaler Endometriumsbiopsie sowohl Plasmaoxitoxin- als auch PGFM-Konzentrationen stiegen (SHARP et al., 1997). Dieser Unterschied wird möglicherweise durch die Reizung des Endometriums bei Entnahme der Biopsien ausgelöst, welche eine Freisetzung von $PGF2\alpha$ aus dem Endometrium aufgrund anderer Mechanismen als der oxitoxinvermittelten Freisetzung stimulieren könnten. Prostaglandin $F2\alpha$, dessen Sezernation aus dem Endometrium rezeptorvermittelt durch Oxitoxin ausgelöst wird, wird aufgrund seiner vasokonstriktorischen Wirkung für eine Minderdurchblutung des Corpus luteum verantwortlich gemacht (W. V. ENGELHARD, 2000). Die Rolle von Oxitoxin in der Regulation der ovariellen

Durchblutung ist noch nicht eindeutig geklärt, sodass die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse der Ergänzung durch weitere Untersuchungen der zugrundeliegenden Mechanismen bedürfen.

Die intravenöse Injektion von Xylazin hatte keine signifikanten Änderungen der durchbluteten Gelbkörperfläche und keine signifikanten Änderungen des Anteils der durchbluteten Fläche an der Gesamtgelbkörperfläche zur Folge. 120 Minuten nach der Zervixdilatation konnte allerdings ein signifikanter Anstieg der Gelbkörperfläche beobachtet werden. Der in dieser Gruppe gemessene Abfall der Gelbkörperfläche stimmt mit anderen Untersuchungen (BOLLWEIN et al., 2002b; GINTHER et al., 2007) überein, diese Entwicklung konnte aber in der Gruppe, die eine Dilatation erhielt, und in der Kontrollgruppe nicht festgestellt werden. Die Beurteilung dieser Beobachtungen gestaltet sich schwierig, da durchaus signifikante Änderungen im lutealen Blutfluss beobachtet werden konnten, diese aber nicht eindeutig einer der Behandlungen (Dilatation oder Dilatation mit Xylazin) zugeordnet werden können und auch in der Kontrollgruppe auftraten, in der keine erkennbaren Einflüsse auf den Blutfluss festgestellt werden konnten. Dagegen zeigte der Vergleich der Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe mithilfe der AUC keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und im zeitlichen Verlauf der Gruppen, sodass in der vorliegenden Arbeit die Frage nach dem Einfluss von standardisierter Zervixdilatation und Xylazin auf den lutealen Blutfluss nicht ausreichend beantwortet werden kann.

Der in anderen Untersuchungen beobachtete Zusammenhang zwischen lutealer Durchblutung und Plasmaprogesteronkonzentration wurde auch in der vorliegenden Arbeit gefunden (BOLLWEIN et al., 2002b; GINTHER et al., 2007). Alle untersuchten Parameter (Gesamtgelbkörperfläche, durchblutete Gelbkörperfläche und der Anteil durchbluteter Fläche an der Gesamtfläche) korrelierten hochsignifikant ($p < 0,0001$) mit der Plasmaprogesteronkonzentration. Am Tag 7 wies die Gelbkörpergesamtfläche die höchste Korrelation auf, während an den Tagen 8 – 12 die durchblutete Fläche die höchste Korrelation aufwies. In der Gesamtbetrachtung zeigen die durchblutete Fläche und das Verhältnis von durchbluteter Fläche zu Gesamtfläche tendenziell höhere Korrelationen mit dem Plasmaprogesteronspiegel und scheinen somit als Parameter für die Zusammenhänge zwischen lutealer Durchblutung und endokriner Regulation

geeigneter zu sein.

5.3. Schlussfolgerung

Die zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigt, dass die uterine Perfusion durch die standardisierte Zervixdilatation nur in geringem Umfang beeinflusst wird. Ob die uterine Durchblutung durch therapeutisch verwendete Dosierungen (10 – 25 IU), die etwa das Fünffache der durch die Zervixdilatation stimulierten endogenen Oxitozinausschüttung betragen, beeinflusst wird, kann in weiteren Studien untersucht werden.

Die Ergebnisse zeigen jedoch eine Veränderung der uterinen Durchblutung durch den α_2 -Agonisten Xylazin, der in einer anderen Untersuchung mit dem α_2 -Agonisten Detomidin nicht beobachtet wurde (ARAUJO & GINTHER, 2009). Hier scheinen Unterschiede in der verwendeten Dosierung Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse zu sein. Dies ist bei der Verwendung von α_2 -Agonisten in Studien der uterinen Durchblutung zu berücksichtigen, um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden. Weitere Untersuchungen der dosisabhängigen Effekte können hilfreich sein, um Dosierungen festzulegen, die durch ihre sedative Wirkung die transrektale dopplersonographische Untersuchung erleichtern könnten, ohne die Ergebnisse der Blutflussmessungen zu beeinflussen.

Der Einfluss der standardisierten Zervixdilatation und der intravenösen Injektion von Xylazin auf den lutealen Blutfluss konnte in der vorliegenden Arbeit nicht zufriedenstellend geklärt werden. Die teilweise vorhandenen signifikanten Unterschiede im lutealen Blutfluss zwischen aufeinanderfolgenden Messwerten hatten insgesamt keinen signifikanten Unterschied der Behandlungsgruppen zur Folge. Diese Ergebnisse lassen zwar einen tendenziellen Einfluss von Zervixdilatation und Xylazin auf den lutealen Blutfluss vermuten, deuten jedoch auf zusätzliche, in dieser Untersuchung nicht berücksichtigte Einflussfaktoren hin.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der standardisierten Zervixdilatation auf den Blutfluss der A. uterina und die Durchblutung des Corpus luteum mit Hilfe der transrektalen Dopplersonographie zu untersuchen und den Einfluss auf die Plasmaprogesteronkonzentration zu überprüfen sowie den Einfluss des α_2 -Agonisten Xylazin auf den uterinen Blutfluss und die luteale Durchblutung mittels transrektaler Dopplersonographie zu untersuchen.

Die Untersuchungen erfolgten an acht Traberstuten über drei Zyklen. Die Messungen des Blutflusses wurden an den Tagen 7 bis 12 durchgeführt (Tag 0 = Ovulation). An Tag 7 wurde in einer der Gruppen die standardisierte Zervixdilatation durchgeführt, die zweite Gruppe erhielt vor der Durchführung der Zervixdilatation zusätzlich Xylazin und die dritte Gruppe wurde ohne weitere Manipulation untersucht (Kontrollgruppe). Die Messungen des Blutflusses sowie die Entnahme der Blutproben zur Bestimmung der Plasmaprogesteronkonzentration erfolgten an Tag 7 zweimal in einem Abstand von 30 Minuten vor Durchführung der Zervixdilatation, unmittelbar nach Abschluss der Zervixdilatation, 30, 60, 120 und 720 Minuten nach Abschluss der Zervixdilatation und einmal täglich an den Tagen 8 bis 12. Xylazin wurde in einer Gruppe 15 Minuten vor Beginn der zweiten Messung an Tag 7 intravenös verabreicht. Der Blutfluss der A. uterina wurde farbdopplersonographisch erfasst und mit Hilfe der Dopplerindices Resistance Index (RI) und Pulsatility Index (PI) semiquantitativ ausgewertet. Der Blutfluss des Corpus luteum wurde im Power-Doppler-Mode erfasst und die Gelbkörpergesamtfläche, die durchblutete Fläche des Corpus luteum und das Verhältnis von durchbluteter Fläche zu Gelbkörpergesamtfläche ausgewertet. Die Bestimmung der Plasmaprogesteronkonzentration erfolgte mittels Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA).

Der uterine Blutfluss zeigte keinen Seitenunterschied ($p = >0,05$), sodass zur Auswertung die Mittelwerte beider Seiten herangezogen wurden. Zwischen RI und PI bestanden hohe signifikante Korrelationen ($r = 0,84$ bis $0,94$, $p = 0,0001$). Nach standardisierter Zervixdilatation wurden nur geringfügige Änderungen des uterinen Blutflusses beobachtet, die keine signifikanten Unterschiede zur

Kontrollgruppe aufwiesen.

Nach intravenöser Injektion von Xylazin wurde ein Abfall des uterinen Blutflusses, gefolgt von einem Anstieg des uterinen Blutflusses gemessen. Die Area under Curve (AUC) zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Während der RI nicht mit der Plasmalogesteronkonzentration korrelierte, bestand zwischen dem PI und der Plasmalogesteronkonzentration eine signifikante Korrelation ($r = 0,42$, $p = 0,04$ an Tag 7 und $r = 0,54$, $p = 0,006$ an Tag 8 – 12).

Der luteale Blutfluss stieg unmittelbar nach der standardisierten Zervixdilatation an, während das Verhältnis von durchbluteter Fläche zur Gelbkörpergesamtfläche keine signifikanten Änderungen zeigte. Keine Änderungen des lutealen Blutflusses konnten unmittelbar nach Applikation von Xylazin beobachtet werden, allerdings traten in der Kontrollgruppe signifikante Änderungen der durchbluteten Fläche an Tag 7 und Tag 9 auf und im Verhältnis von durchbluteter zu Gesamtgelbkörperfläche an Tag 7 und Tag 12. In der AUC konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe für die Parameter Gelbkörperfläche, durchblutete Gelbkörperfläche und Verhältnis von durchbluteter zu Gelbkörpergesamtfläche festgestellt werden.

Signifikante Korrelationen bestanden zwischen der Plasmalogesteronkonzentration und allen untersuchten Parametern der lutealen Durchblutung. Tendenziell höhere Korrelationen zur Plasmalogesteronkonzentration bestanden für durchblutete Fläche und Verhältnis von durchbluteter Fläche zu Gelbkörpergesamtfläche.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die standardisierte Zervixdilatation den uterinen Blutfluss nur in geringem Umfang beeinflusst, während der α_2 -Agonist Xylazin den uterinen Blutfluss in ähnlicher Weise wie den Blutfluss großer Gefäße beeinflusst, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass dieser Effekt erst ab einer gewissen Dosierung auftritt. Der Einfluss auf die luteale Durchblutung von Zervixdilatation und Xylazin konnte mit den vorliegenden Ergebnissen nicht zufriedenstellend geklärt werden.

VI. SUMMARY

Influence of cervical dilatation on uterine and luteal blood flow in mares

The aim of this study was to investigate the influence of standardized cervical dilatation on uterine and luteal blood flow using transrektal color doppler sonography and on plasma progesterone levels and to evaluate the effect of the α_2 -Agonist Xylazine on uterine and luteal blood flow using transrektal color Doppler sonography.

Examinations were performed on eight trotter mares during three estrous cycles. Uterine and luteal blood flow was measured on Days 7 to 12 (Day 0 = Ovulation). On Day 7 one of the groups underwent standardized cervical dilatation, another group received Xylazine before standardized cervical dilatation and one group was examined without further manipulations (control). Measurements of blood flow and collection of blood samples for determination of progesterone were performed on day 7 twice before mares underwent cervical dilatation, immediately after cervical dilatation, 30, 60, 120 and 720 minutes after cervical dilatation and daily on days 8 to 12. Xylazine was given intravenous 15 minutes before the second measurement on day 7. Blood flow of the A. uterina was measured using color Doppler sonography and was characterized by the Doppler indices resistance index (RI) and pulsatility index (PI). Luteal blood flow was quantified using power Doppler mode and Area of the Corpus luteum (Cl), blood flow area and percentage of blood flow area were estimated. Plasma progesterone levels were determined using an Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA).

As there was no difference in uterine blood flow between left and right uterine arteries ($p = >0,05$), mean of both sides was used in analysis. RI and PI showed significant correlation ($r = 0,84$ to $0,94$, $p = 0,0001$). After receiving cervical dilatation, minor changes in uterine blood flow were observed without significant differences from blood flow in control group.

After intravenous application of Xylazine a decrease in uterine blood flow was detected, followed by an increase in blood flow. However, Area under Curve (AUC) did not vary from control group.

While no correlation between RI and plasma progesterone levels was observed, PI showed significant correlation to plasma progesterone levels ($r = 0,42$, $p = 0,04$ on day 7 and $r = 0,54$, $p = 0,006$ on days 8 – 12).

Luteal blood flow increased immediately after cervical dilatation, while percentage of blood flow did not change. No changes in blood flow area were detected immediately after Xylazine treatment, but control group showed significant changes in blood flow area on days 7 and 9 and in percentage of blood flow area on days 7 and 12. AUC did not show significant differences between treatment and control groups for Area of the CI, blood flow area and percentage of blood flow area.

Significant positive correlation between plasma progesterone levels and all parameters of luteal blood flow occurred, with a tendency to higher correlation of blood flow area and percentage of blood flow area.

The findings of this study indicate that cervical dilatation has only minor effects on uterine blood flow, while the α_2 -Agonist Xylazine showed effects on uterine blood flow similar to effects on systemic blood flow. Results indicate that these effects are dose-dependent. Unfortunately the results for effect of cervical dilatation and of Xylazine on luteal blood flow can not be regarded as satisfactory.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Allen WR, Rowson LE. Surgical and non-surgical egg transfer in horses. *J Reprod Fertil Suppl* 1975: 525-30.

Araujo RR, Ginther OJ. Vascular perfusion of reproductive organs in pony mares and heifers during sedation with detomidine or xylazine. *Am J Vet Res* 2009; 70: 141-8.

Arthur GH. Influence of intrauterine saline infusion upon the oestrous cycle of the mare. *J Reprod Fertil Suppl* 1975; 23

Aupperle H, Zgen S, Schoon HA, Schoon D, Hoppen HO, Sieme H, Tannapfel A. Cyclical endometrial steroid hormone receptor expression and proliferation intensity in the mare. *Equine Veterinary Journal* 2000; 32: 228-32.

Aurich C (2005) Reproduktionsmedizin beim Pferd. Parey Verlag

Berglund LA, Sharp DC, Vernon MW, Thatcher WW. Effect of pregnancy and collection technique on prostaglandin F in the uterine lumen of Pony mares. *J Reprod Fertil Suppl* 1982; 32: 335-41.

Bollwein H, Maierl J, Mayer R, Stolla R. Transrectal color doppler sonography of the A. uterina in cyclic mares. *Theriogenology* 1998; 49: 1483-8.

Bollwein H, Weber F, Kolberg B, Stolla R. Uterine and ovarian blood flow during the estrous cycle in mares. *Theriogenology* 2002a; 57: 2129-38.

Bollwein H, Mayer R, Weber F, Stolla R. Luteal blood flow during the estrous cycle in mares. *Theriogenology* 2002b; 57: 2043-51.

Bollwein H, Mayer R, Stolla R. Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow during early pregnancy in mares. *Theriogenology* 2003a; 60: 597-605.

Bollwein H, Sowade C, Stolla R. The effect of semen extender, seminal plasma and raw semen on uterine and ovarian blood flow in mares. *Theriogenology* 2003b; 60: 607-16.

Bollwein H, Weber F, Woschée I, Stolla R. Transrectal Doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. *Theriogenology* 2004a; 61: 499-509.

Bollwein H, Weber F, Steffen S, Stolla R. The effect of acetylsalicylic acid and captopril on uterine and ovarian blood flow during the estrous cycle in mares. *Theriogenology* 2004b; 61: 301-9.

Bollwein H, Kolberg B, Stolla R. The effect of exogenous estradiol benzoate and altrenogest on uterine and ovarian blood flow during the estrous cycle in mares. *Theriogenology* 2004c; 61: 1137-46.

Bollwein H, Diaz L, Sieme H. Zusammenhänge zwischen Alter, Parität, endometrialer Fibrosierung, Frühgraviditätsrate und uteriner Durchblutung bei der Stute. *Tierärztliche Praxis* 2008: 204-8.

Burns PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *Journal of Clinical Ultrasound* 1987; 15: 567-90.

Dickey R. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 467-503.

Doppler C. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlungen der k. böhm. Gesellschaft der Wissenschaften* 1842; V. Folge: 465-82.

England GCW, Clarke KW. Alpha₂ adrenoceptor agonists in the horse; A review. *British Veterinary Journal* 1996; 152: 641-57.

FB M, AA. G. Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *Am J Vet Res.* 1975; 36: 1421-9.

Ferreira JC, Gastal EL, Ginther OJ. Uterine blood flow and perfusion in mares with uterine cysts: effect of the size of the cystic area and age. *Reproduction* 2008; 135: 541-50.

Frey, Löscher (2002) *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*

Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Utt MD, Beg MA. Luteal blood flow and progesterone production in mares. *Animal Reproduction Science* 2007; 99: 213-20.

Gosling RG, Dunbar G, King DH, Newman DL, Side CD, Woodcock JP, Fitzgerald DE, Keates JS, Macmillan D. The Quantitative Analysis of Occlusive Peripheral Arterial Disease By a Non-Intrusive Ultrasonic Technique. *Angiology* 1971; 22: 52-5.

Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum. Reprod.* 1988; 3: 721-6.

Gutjahr S, Paccamonti DL, Pycock JF, Taverne MAM, Dieleman SJ, van der Weijden GC. Effect of dose and day of treatment on uterine response to oxytocin in mares. *Theriogenology* 2000; 54: 447-56.

Handler J, Königshofer M, Kindahl H, Aurich C. Effects of Vagino-cervical Manipulation on Oestrous Cycle Length and Prostaglandin Release in Mares. *Reproduction in Domestic Animals* 2000; 35: 180-1.

Handler J, Gomes T, Waelchli RO, Betteridge KJ, Raeside J.I. Influence of cervical dilatation on pregnancy rates and embryonic development in inseminated mares. *Theriogenology* 2002; 58: 671-4.

Handler J, Königshofer M, Kindahl H, Schams D, Aurich C. Secretion patterns of oxytocin and PGF2[alpha]-metabolite in response to cervical dilatation in cyclic mares. *Theriogenology* 2003; 59: 1381-91.

Handler J, Hoffmann D, Weber F, Schams D, Aurich C. Oxytocin does not contribute to the effects of cervical dilation on progesterone secretion and embryonic development in mares. *Theriogenology* 2006; 66: 1397-404.

Holmes AM, Clark WT. Xylazine for sedation of horses. *New Zealand Veterinary Journal* 1977; 25: 159-61.

Hoskins PR. Measurement of arterial blood flow by Doppler ultrasound. *Clinical Physics and Physiological Measurement* 1990; 11: 1-26.

Hurtgen JP, Whitmore HL. Effects of endometrial biopsy, uterine culture, and cervical dilatation on the equine estrous cycle. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 173: 97-100.

Martinoli C, Derchi LE, Rizzatto G, Solbiati L. Power Doppler sonography: general principles, clinical applications, and future prospects. *European Radiology* 1998; 8: 1224-35.

Mayer R (1999) Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und des Corpus luteum während des Zyklus und der Frühgravidität der Stute. In: Tierärztliche Fakultät. Ludwig-Maximilians-Universität, München

Merritt CR. Doppler US: the basics. *Radiographics* 1991; 11: 109-19.

Murphy KJ, Rubin JM. Power Doppler: It's a good thing. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 1997; 18: 13-21.

Nelson T, Pretorius D. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? *Am. J. Roentgenol.* 1988; 151: 439-47.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1999) Lehrbuch der Anatomie der Haustiere

Pourcelot L (1974) Applications cliniques de l'examen doppler transcutane.
Inserm, Paris

Re G, Badino P, Novelli A, Di Renzo GF, Severino L, De Liguoro M, Ferone MR. Distribution of cytosolic oestrogen and progesterone receptors in the genital tract of the mare. *Research in Veterinary Science* 1995; 59: 214-8.

Sharp DC, Thatcher M-J, Salute ME, Fuchs A-R. Relationship between endometrial oxytocin receptors and oxytocin-induced prostaglandin F₂{alpha} release during the oestrous cycle and early pregnancy in pony mares. *J Reprod Fertil* 1997; 109: 137-44.

Silva LA, Gastal EL, Beg MA, Ginther OJ. Changes in Vascular Perfusion of the Endometrium in Association with Changes in Location of the Embryonic Vesicle in Mares. *Biology of Reproduction* 2005; 72: 755-61.

Sohn S, Bastert (1993) Dopplersonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Georg Thieme Verlag

Spencer JA, Giussani DA, Moore PJ, Hanson MA. In vitro validation of Doppler indices using blood and water. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 305-8.

Squires EL, McCue PM, Vanderwall D. The current status of equine embryo transfer. *Theriogenology* 1999; 51: 91-104.

Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. FETAL BLOOD VELOCITY WAVEFORMS IN NORMAL PREGNANCY. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1980; 87: 780-5.

Terry L. Blanchard DDV, James Schumacher, Charles C. Love, Steven P. Brinsko, Sherri L. Rigby (2002) Manual of Equine Reproduction, second edn.

Mosby

W. v. Engelhard GB. Physiologie der Haustiere: Enke Verlag 2000:

Wilde MH, Dinger JE, Hoagland TA, Graves-Hoagland RL, Woody CO. The effects of cervical dilation on plasma PGFM, progesterone and the duration of luteal function in diestrous mares. *Theriogenology* 1989; 32: 675-81.

Yamashita K, Tsubakishita S, Futaoka S, Ueda I, Hamaguchi H, Seno T, Katoh S, Izumisawa Y, Kotani T, W. Muir W. Cardiovascular Effects of Medetomidine, Detomidine and Xylazine in Horses. *The Journal of Veterinary Medical Science* 2000; 62: 1025-32.

VIII. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Handler herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit, die schnellen Korrekturen und die Freiheit, jederzeit meine Ideen in diese Arbeit einbringen zu dürfen, danken.

Herrn Prof. Dr. Gerhards danke ich für die Dissertations- und Ausbildungsmöglichkeiten in der Reproduktionsabteilung der Klinik für Pferde.

Dr. Birgit Kolberg danke ich für die ständige Unterstützung bei allen auftretenden Fragen, die Hilfe beim Erlernen der dopplersonographischen Untersuchungstechniken und die Korrekturen an dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank geht an Sandy Hauer, ohne deren Hilfe und Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ihre Bereitschaft, selbstlos unzähligen Stunden, in denen sie mich bei den Untersuchungen unterstützt hat, zu opfern ist nicht selbstverständlich. Vielen Dank!

Danken möchte ich auch den Pflegern der Reproduktionsabteilung am Oberwiesenfeld für ihre Hilfsbereitschaft, ihre Rücksichtnahme auf die Untersuchungen dieser Arbeit und für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre am Oberwiesenfeld.

Dr. Angela Hagn und Dr. Velia Hülsmeier danke ich für ihren motivierenden Beistand.

Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung und den bedingungslosen Rückhalt in allen Lebenslagen. Insbesondere meinem Vater danke ich aus ganzem Herzen, dass er mir das Studium und die Anfertigung dieser Arbeit durch seine Unterstützung in jeglicher Hinsicht ermöglicht hat.

Zuletzt möchte ich Deniz Eröksüz für seine langjährige Unterstützung und das liebevolle Ertragen meiner Launen danken.