

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Angefertigt unter der Leitung von PD Dr. med. vet. Sven Reese

Sonographische Trächtigkeitsdiagnostik

bei der

Vielzitzenmaus (*Mastomys coucha*)

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

von

Stefanie Weber

aus Dieburg

München 2014

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Holm Zerbe

Tag der Promotion: 12. Juli 2014

Meinen Eltern

Karl-Heinz und Christina Weber

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Allgemeine Informationen zur Vielzitzenmaus und Farbmaus.....	2
1.1.	Einteilung in das zoologische System und Verwendung als Labortier.....	2
2.	Biologische Daten	7
2.1.	Vielzitzenmäuse	7
2.2.	Farbmaus	8
3.	Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane der Vielzitzenmaus und der Farbmaus	9
3.1.	Äußere Geschlechtsorgane.....	9
3.2.	Gebärmutter.....	10
3.3.	Eileiter	11
3.4.	Eierstöcke.....	12
4.	Fortpflanzungsbiologie	13
4.1.	Fortpflanzungsbiologie der Vielzitzenmaus	13
4.1.1.	Geschlechtsreife	13
4.1.2.	Zyklus und Paarungsbereitschaft	13
4.1.3.	Trächtigkeit und Geburt	14
4.1.4.	Koitusbereitschaft nach Belegung.....	15
4.2.	Fortpflanzungsbiologie der Farbmaus.....	16
4.2.1.	Geschlechtsreife	16
4.2.2.	Zyklus.....	17
4.2.3.	Paarung der Farbmaus.....	19
4.2.4.	Trächtigkeit (Gravidität)	20
4.2.4.1.	Trächtigkeitsdauer.....	20
4.2.4.2.	Implantation	20
4.2.4.3.	Plazentation	21
4.2.4.4.	Pränatale Entwicklung	23
4.2.5.	Geburt.....	26
4.2.6.	Koitusbereitschaft der Farbmaus nach Belegung.....	26

5.	Sonographische Untersuchung der weiblichen Geschlechtsorgane bei der Farbmaus	27
5.1.	Ovarien	27
5.2.	Uterus	30
6.	Sonographische Untersuchungen während der Trächtigkeit bei der Farbmaus	31
6.1.	Verwendetes Ultraschallequipment	31
6.2.	Erste Detektion der Trächtigkeit	34
6.3.	Darstellung und Messungen an der Ampulle	37
6.4.	Darstellung und Messungen an der Plazenta	39
6.5.	Sonographische Darstellung der embryonalen Entwicklung	41
6.6.	Sonographische Darstellung der fetalen Entwicklung	44
6.7.	Messungen am Fetus	48
6.8.	Doppler-Messungen an Nabelgefäßen, Herz und Plazenta	67
6.9.	Sonographische Bestimmung der Anzahl der Feten	71
III.	MATERIAL UND METHODEN	72
1.	Material	72
1.1.	Allgemeines zu den untersuchten Tieren	72
1.2.	Technische Ausrüstung	73
1.2.1.	Ultraschallgerät	73
1.2.2.	Schallkopf	74
1.2.3.	Software	75
1.2.4.	Rasierer	75
2.	Methoden	75
2.1.	Untersuchungstechnik	75
2.1.1.	Versuchsvorbereitung	75
2.1.2.	Handling und Lagerung der Tiere	76
2.1.3.	Ultraschallkontaktgel	78
2.1.4.	Schnittebenen	78
2.1.5.	Schallkopfposition	78
2.2.	Untersuchungsgang und Dokumentation	78
2.3.	Statistik	79

IV.	ERGEBNISSE	81
1.	Sonographische Darstellung und Untersuchung des nicht-graviden Uterus	81
2.	Sonographische Untersuchung während der Trächtigkeit bei der Vielzitzenmaus.....	87
2.1.	Sonographische Darstellung und Messungen des graviden Uterus	87
2.2.	Gewichtsentwicklung der Muttertiere.....	88
2.3.	Erste Detektion der Trächtigkeit	89
2.4.	Darstellung und Messungen an der Ampulle.....	91
2.5.	Darstellung und Messungen an der Plazenta	99
2.6.	Sonographische Darstellung der embryonalen Entwicklung.....	104
2.7.	Sonographische Darstellung der fetalen Entwicklung.....	106
2.7.1.	Fetale Herzaktivität und Herzfrequenz	106
2.7.2.	Neuralrohr und Wirbelsäule.....	109
2.7.3.	Harnblase und Magen	111
2.7.4.	Leber	113
2.7.5.	Lunge.....	115
2.7.6.	Rippen	115
2.7.7.	Zehen.....	116
2.7.8.	Darm.....	118
2.8.	Messungen am Fetus	120
2.8.1.	Scheitel-Steiß-Länge (SSL)	120
2.8.2.	Biparietale Kopfdurchmesser (BPD)	123
2.8.3.	Thorakal-Abdominaler Durchmesser (TAD).....	127
2.8.4.	Bauchumfang (AC).....	129
2.8.5.	(Augen-) Linsendurchmesser	132
2.8.6.	Femurlänge.....	133
2.8.7.	Zusammenfassende Darstellung der Messergebnisse am Fetus.....	133
2.9.	Umbilicalblutflussgeschwindigkeit.....	135
2.10.	Sonographische Bestimmung der Anzahl der Feten	139
2.10.1.	Embryonale Rückresorption und fetaler Fruchttod.....	140
2.11.	Uterus einen Tag post Partum	140

V.	DISKUSSION	141
1.	Vorbereitung der Tiere für die sonographische Untersuchung.....	141
2.	Technische Voraussetzung der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik	142
3.	Sonographische Untersuchungen an nicht-graviden Tieren.....	143
4.	Sonographische Untersuchungen an graviden Tieren.....	144
4.1.	Erste Detektion.....	144
4.2.	Darstellung und Messungen an den Ampullen	146
4.3.	Darstellung und Messungen an der Plazenta	147
4.4.	Sonographische Untersuchung von Embryo und Fetus	148
4.5.	Messungen am Fetus	149
5.	Fazit	151
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	152
VII.	SUMMARY.....	153
VIII.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	154
IX.	TABELLENVERZEICHNIS	162
X.	LITERATURVERZEICHNIS	164

I. EINLEITUNG

Die Vielzitzenmaus (*Mastomys coucha*) ist das bekannteste und weitverbreitetste Nagetier in Afrika (Coetzee 1965; Coetzee 1975). Seit ihrer Einführung zu Beginn des 20. Jahrhunderts in die Versuchstierkunde wird sie aufgrund ihrer hohen Fertilitätsrate, Wurfgröße und kurzen Tragezeit immer interessanter (Davis & Oettlé 1958; Davis 1963; Foster 1983; Marshall 2000; Mircea et al. 2009). Viele Versuche werden an trächtigen Vielzitzenmäusen durchgeführt, um zum Beispiel die Auswirkungen von Infektionen auf die Fertilität zu untersuchen oder es finden Untersuchungen an Feten in einem bestimmten Entwicklungsstadium statt (Jackson & Van Aarde 2004; Makundi et al. 2007; Fichet-Calvet et al. 2008).

Mit den klassischen Methoden der Trächtigkeitsdiagnostik bei der Farbmaus (*Mus musculus* f. *domestica*), wie der Palpation oder Vaginalpropf-Bestimmung, ist die präzise Bestimmung des Trächtigkeitstages sehr unzuverlässig (Ogura et al. 1997; Chang et al. 2003). Deshalb entwickelten in den letzten Jahren verschiedene Arbeitsgruppen sonographische Untersuchungsmethoden zur genauen Determinierung für die Farbmaus. Angesichts einer fehlenden Standardisierung hat sich dies für den routinemäßigen Einsatz noch nicht etabliert (Turnbull 1999; Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012). Diese Methode der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik wurde bei der Vielzitzenmaus noch nicht untersucht. Die Ergebnisse der Farbmaus lassen sich aber aufgrund biologischer Unterschiede wie Körpergröße, Brunstzyklus, Tragezeit und Wurfgröße nicht auf die Vielzitzenmaus übertragen.

Ziel dieser Dissertation ist es einerseits eine zusammenfassende Darstellung der einzelnen Arbeiten der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik bei der Farbmaus zu erstellen und andererseits bei der Vielzitzenmaus sonographisch die physiologischen Abläufe während der Gravidität zu deklarieren, die fetale Entwicklung zu untersuchen und eine evaluierbare Methode zu entwickeln, um den genauen Trächtigkeitstag bei der Vielzitzenmaus diagnostizieren und routinemäßig verwenden zu können.

II. LITERATURÜBERSICHT

Die Literaturübersicht dieser Dissertation stellt den aktuellen Kenntnisstand über die Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane und die Fortpflanzungsbiologie der Vielzitzenmaus (*Mastomys coucha*) und der Farbmaus (*Mus musculus*) vergleichend dar. Überdies wird der aktuelle Kenntnisstand der sonographischen Untersuchungen während der Trächtigkeit der Farbmäuse erfasst.

1. Allgemeine Informationen zur Vielzitzenmaus und Farbmaus

Vielzitzenmäuse und Farbmäuse werden gegenwärtig nicht nur als Haustiere von Privatpersonen gehalten, sondern spielen eine große Rolle in der Versuchstierkunde, unter anderem mit trächtigen Tieren für die Erforschung der Reproduktion (Ogonuki et al. 2003; Jackson & Van Aarde 2004; Nafz et al. 2007). Das folgende Kapitel informiert über die zoologische Einteilung, Herkunft der Tiere und deren Verwendung als Versuchstiere.

1.1. Einteilung in das zoologische System und Verwendung als Labortier

Mastomys coucha

Vor der Einführung des Gattungsnamens *Mastomys* von Thomas im Jahr 1915 wurde die Vielzitzenmaus, ein afrikanisches Nagetier, zu der Gattung *Rattus* zugeteilt und erhielt den charakteristischen Namen *Multimammate rat*, der bis heute erhalten blieb (Nowak 1999). Davis & Oettlé (1958) verglich die Eigenschaften der Gattungen *Mus*, *Mastomys* und *Rattus* und konnte hier teilweise *Rattus*-ähnliche, *Mus*-ähnliche aber auch deutliche Unterschiede in den charakteristischen Eigenschaften, hinsichtlich der Anatomie und Physiologie feststellen, aber konnte sich aufgrund unzureichender Daten nicht festlegen (Davis & Oettlé 1958). Davis ordnete 1965 die Gattung *Mastomys*, *Myomys*, *Myomyscus* und *Hylomyscus* als eine Untergattung von *Praomys* ein (Davis 1965). *Praomys* ist die große afrikanische Waldmaus (Dieterlen 2000). Auch Misonne konnte 1969 keine nahe Verwandtschaft zwischen Vielzitzenmaus und Ratte aufzeigen (Misonne 1969). Seit Britton-Davidian et al., Carleton & Musser

und Happold wird *Mastomys* in einer eigenen Gattung betrachtet (Carleton & Musser 1984; Happold 1987; Britton-Davidian et al. 1995).

Tabelle 1 stellt nach dem aktuellen Kenntnisstand die Einteilung der Gattung *Mastomys* innerhalb des zoologischen Systems dar und verdeutlicht die nahe Verwandtschaft zur Gattung *Mus* (Maus).

Die Gattung *Mastomys* ist in fast ganz Afrika südlich der Sahara, in den Steppen und Savannen mit Ausnahme einiger Gebiete in den großen Regenwäldern und ferner in Marokko beheimatet (Coetzee 1975; Dieterlen 2000; Weiss et al. 2009a). Die wichtigsten Arten der Vielzitzenmäuse (Dieterlen 2000; Smit et al. 2001; Weiss et al. 2009a) sind *Mastomys coucha* mit einem diploiden Chromosomensatz von $2n = 36$ und *Mastomys natalensis* mit $2n = 32$ (Green et al. 1980; Lyons et al. 1980; Kruppa et al. 1990; Weiss et al. 2009a). Vielzitzenmäuse spielen in mehreren Ländern Afrikas als direkter und indirekter Überträger im Zusammenhang mit der Pest (*Yersinia pestis*) (Davis 1953), Bilharziose (*Schistosoma mansoni*) und dem Lassa-Fieber (Lassavirus) (Smit & Van der Bank 2001; Fichet-Calvet et al. 2008) eine große Rolle. Als Versuchstier kam der erste Stamm 1950 in die Vereinigten Staaten von Amerika, 1952 nach London und dann in weitere Institute Englands. Seit 1939 werden Vielzitzenmäuse zur Erforschung der Pest in dem gemeinsamen Pestforschungslaboratorium des Union Health Department und des South African Institute for Medical Research beobachtet und untersucht (Davis & Oetlé 1958). Außerdem werden sie zur Erforschung von Infektionen auf die Fertilität (Jackson & Van Aarde 2004; Makundi et al. 2007; Fichet-Calvet et al. 2008), der Bilharziose (Lämmler et al. 1968), Leptospirose (Holt et al. 2006), Pseudotuberkulose (*Y. pseudotuberculosis*), sowie für parasitologische Untersuchungen (Lakshmi et al. 2010; Joseph et al. 2011) und der Tumorforschung (Kölby et al. 1998; Koga et al. 2002; Schäfer et al. 2011) eingesetzt (Davis & Oetlé 1958; Isaäcson 1975; Isaacson et al. 1983; Arntzen et al. 1991; Dieterlen 2000; Athisaya Mary et al. 2006; Weiss et al. 2009a). Insbesondere fanden Smit et al. 2001 heraus, dass *Mastomys coucha* der Überträger der Beulenpest und *Mastomys natalensis* des Lassa-Fiebers ist (Isaäcson 1975; Smit et al. 2001).

Klasse:	Mammalia (Säugetiere)
Unterklasse:	Eutheria, Placentalia
Ordnung:	Rodentia (Nagetiere)
Unterordnung:	Myomorpha (Mäuseverwandte)
Überfamilie:	Muroidea (Mäuseartige)
Familie:	Muridae (Langschwanzmäuse)
Unterfamilie:	Murinae (Echte Mäuse)
Gattung:	Mastomys (Vielzitzenmaus) Thomas, 1915 (engl. Multimammate rat)
Arten:	<i>Mastomys coucha</i> SMITH, 1836 (Südafrikanische Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys natalensis</i> SMITH, 1834 (Natal-Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys awashensis</i> LAVRENCHENKO, LIKHNOVA, BASKEVICH, 1998 (Awash-Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys erythroleucus</i> TEMMINCK, 1853 (Guinea-Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys huberti</i> WROUGHTON, 1909 (Hubert-Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys kollmannspergeri</i> PETER, 1957 (Verheyen-Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys pernanus</i> KERSHAW, 1921 (Zwerg-Vielzitzenmaus)
	<i>Mastomys shortridgei</i> ST. LEGER, 1933 (Shortridge-Vielzitzenmaus)

Tabelle 1: Einteilung der Gattung *Mastomys* in das zoologische System.

Aus: (Coetzee 1975; Nowak 1999; Dieterlen 2000; Piechocki 2000; Musser & Carleton 2005; Weiss et al. 2009a)

Für die sonographische Untersuchung in dieser Dissertation wurde die Vielzitzenmaus der Art *Mastomys coucha* verwendet. Daher beziehen sich alle folgenden Angaben auf diese Art. Auf die anderen Arten wird nicht weiter eingegangen.

Mus musculus

Die Farbmaus, die überwiegend in der Versuchstierkunde eingesetzt wird, stammt von der Art *Mus musculus* (Hausmaus) ab. Neben der Art *Mus musculus* gibt es noch über 130 andere Arten innerhalb der Gattung *Mus* (Dieterlen 2000).

Tabelle 2 stellt die, in der aktuellen zoologischen Literatur zu findende Einteilung der Gattung *Mus* dar.

Mus musculus ist auf allen Kontinenten und Inseln, außer der Antarktis, verbreitet (Ellermann & Morrison-Scott 1951; Marshall 1998; Nowak 1999; Ewringmann & Glöckner 2008; Visser 2008). Sie stammt ursprünglich aus Indien (Nowak 1999) und kommt dort seit dem Ende des Pleistozäns vor. Ihr diploider Chromosomensatz liegt bei $2n = 40$ (Suckow et al. 2001; Schnorr & Kressin 2011). Die bedeutendsten europäischen wilden Unterarten sind die westliche Haus-Hausmaus (*Mus musculus domesticus*) und die nördliche Feld-Hausmaus (*Mus musculus musculus*) (Dieterlen 2000). Von *Mus musculus domesticus* stammen die Zuchtformen der domestizierten Mäuse ab (Visser 2008), die zoologisch als *Mus musculus* forma domestica bezeichnet werden (Ahne 2000). In China wurden bereits um 1100 vor Christus Farbmäuse gezüchtet (Visser 2008). Anfang des 17. Jahrhunderts experimentierte William Harvey auf dem Forschungsgebiet der Fortpflanzungsbiologie mit Labormäusen (Weiss et al. 2009b). Anfangs wurden Farbmäuse von Hobbyzüchtern für Tierexperimente gezüchtet bis Versuchstierzuchten etabliert wurden (Weiss et al. 2009b). In der Mitte des neunzehnten Jahrhunderts gelangte die Farbmaus als Versuchstier aus Japan nach Europa und wird seitdem in den verschiedensten Bereichen der biomedizinischen Forschung eingesetzt (Dieterlen 2000; Weiss et al. 2009b). Es gibt neben verschiedenen Aufzuchtstämmen mehrere hundert Inzuchtstämme, außerdem viele tausend genetisch veränderte Linien, wie Transgene und Knock-out Mäuse (Weiss et al. 2009c). Die am häufigsten verwendeten Inzuchtstämme in

akademischen Institutionen sind die albinotischen Formen AKR, BALB/c, die wildfarbige C3H, die schwarzen C57BL, sowie die graue DBA (Weiss et al. 2009c; Treuting et al. 2012). In dieser Dissertation wird auf die Unterschiede hinsichtlich der genetischen Linien nicht eingegangen und die Art *Mus musculus* als Farbmaus bezeichnet.

Der Farbmaus kommt, ähnlich wie die Vielzitzenmaus, als Überträger der Pest, Leptospirose, Salmonellose, Tularämie und dem murinen Flecktyphus eine bedeutende Rolle zu (Dieterlen 2000).

Klasse:	Mammalia (Säugetiere)
Unterklasse:	Eutheria, Placentalia
Ordnung:	Rodentia (Nagetiere)
Unterordnung:	Myomorpha (Mäuseverwandte)
Familie:	Muridae (Langschwanzmäuse)
Unterfamilie:	Murinae (Echte Mäuse)
Gattung:	Mus (Maus)
Art:	<i>Mus musculus</i> LINNAEUS, 1758 (Hausmaus)
Unterart:	<i>Mus musculus domesticus</i> (westliche Haus-Hausmaus) <i>Mus musculus musculus</i> (nördliche Feld-Hausmaus)
Domestizierte Form:	<i>Mus musculus</i> forma domestica
Genetische Linien:	BALB/c, C57BL, NMRI, CD1 und weitere

Tabelle 2: Einteilung der Gattung *Mus* in das zoologische System.

Aus: (Nowak 1999; Ahne 2000; Dieterlen 2000; Piechocki 2000; Musser & Carleton 2005; Weiss et al. 2009a; Treuting et al. 2012)

2. Biologische Daten

Die Biologie unterscheidet sich bei beiden Mäusearten relativ deutlich. Der aktuelle Kenntnisstand kann von der Farbmaus nicht auf die Vielzitzenmaus übertragen werden. Wichtige Daten werden noch einmal in Tabelle 3 und Tabelle 4 vergleichend dargestellt.

2.1. Vielzitzenmäuse

Die Vielzitzenmäuse sind omnivor, siedeln in großen Kolonien und produzieren viele Nachkommen (Dieterlen 2000). Sie sind bezüglich des Klimas und der Lebensbedingungen extrem anpassungsfähig. Die besiedelten Gebiete in Afrika umfassen offene Graslandschaften, gemischte Savannen und Lichtungen. Sie überlebt in Gebieten, in denen mehr als 90 Tage pro Jahr Frost herrscht, mit einer mittleren jährlichen Niederschlagsrate von weniger als 400 mm bis maximal 4000 mm pro Jahr und in Regionen, in denen die mittlere minimale Temperatur 23° C beträgt (Coetzee 1975). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die biologischen Daten, die in der aktuellen der Literatur beschrieben sind.

Körpergewicht:	30 – 100 g ^{1,2} 20 – 80 g ^{4,5,6}
Kopf-Rumpf-Länge:	9,5 – 16 cm ^{1,2} 5 ¼ Inches = 13,34 cm ³ 6 – 17 cm ^{4,5,6}
Schwanzlänge:	9,5 - 15 cm ^{1,2} 6 – 15 cm ^{4,5,6}
Körpertemperatur:	35,9 – 37,5° C ¹
Futteraufnahme:	6 -10 g pro Tier pro 24 Stunden ¹
Lebenserwartung:	2,5 – 3 Jahre ¹ in freier Wildbahn (Afrika): 339 Tage ⁷
Haltungsklima (empfohlen):	Temperatur: 20 – 25° C ¹ Relative Luftfeuchtigkeit: 55 – 65 % ¹

Tabelle 3: Biologische Angaben zur Vielzitzenmaus.

¹ (Weiss et al. 2009a), ² (Dieterlen 2000), ³ (Smith 1836), ⁴ (Kingdon 1974), ⁵ (Rosevear 1969), ⁶ (Smithers 1983), ⁷ (De Wit 1972)

2.2. Farbmaus

Die Farbmaus ist ein soziales, nachtaktives Nagetier, das mit dem Menschen kommensal lebt (Weiss et al. 2009b). Ihr Anpassungsvermögen an die unterschiedlichsten Umweltbedingungen und Klimazonen ist einzigartig. Die Eigenschaften als Omnivore, der hohen Fertilitätsrate und kurzen Zwischenwurfzeiten große Vorteile für die Versuchstierkunde (Weiss et al. 2009b). Die Angaben zu den biologischen Daten der Farbmaus variieren sehr stark in der Literatur. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die biologischen Daten, die sich in Veröffentlichungen finden lassen.

Körpergewicht:	20 – 35 g, maximal bis 50 g ¹ 20 – 40 g ^{2,5} 10 – 36 g ⁴ Männchen: 20 – 40 g ³ , Ø 34,8 g ⁴ Weibchen: 18 – 35 g ³ , Ø 29,8 ⁴
Kopf-Rumpf-Länge:	5 – 10 cm ¹ 7 – 11 cm ⁴
Schwanzlänge:	8 – 10 cm ¹ 5 – 10 cm ⁴
Körpertemperatur:	36,0 – 38,0° C ¹ 36,5 – 38,0° C ² 38,0 – 39,5° C ⁵ 35,0 – 39,0° C ⁴
Atemfrequenz:	60 – 230 Atemzüge pro Minute (Ø 163) ¹ 80 – 230 Atemzüge pro Minute ² 70 – 220 Atemzüge pro Minute ⁵ 84 – 230 pro Minute ⁴
Herzschlagfrequenz:	300 – 800 Schläge pro Minute ¹ 500 – 600 Schläge pro Minute ² 350 – 600 Schläge pro Minute ⁵ 578 ± 26 Schläge pro Minute ⁶ Pulsfrequenz: 328 – 780 pro Minute ⁴
Blutdruck:	133 – 160 / 102 – 110 mmHg ¹ 119 ± 5 mmHg ⁶
Futteraufnahme:	3 – 6 g pro Tier pro 24 Stunden ¹ 12 – 18 g pro 100 g Körpergewicht pro Tag ²
Wasseraufnahme:	4 – 7 ml pro Tier pro 24 Stunden ¹ 15 ml pro 100 g Körpergewicht pro Tag ²
Urinmenge:	1 – 3 ml pro Tier pro 24 Stunden ¹

Lebenserwartung:	1,5 – 2 Jahre, maximal 3 Jahre ^{1,5} 2 – 3 Jahre ^{2,4} 1 – 3 Jahre, maximal 4 Jahre ³
Haltungsklima (empfohlen):	Temperatur: 20 – 24° C ¹ 68 – 69° F ² Relative Luftfeuchtigkeit: 55 (50 - 70) % ¹ 45 – 60 % ²

Tabelle 4: Biologische Angaben zur Farbmaus.

¹ (Weiss et al. 2009a), ² (Suckow et al. 2001), ³ (Treuting et al. 2012), ⁴ (Visser 2008), ⁵ (Ewringmann & Glöckner 2008), ⁶ (Wong et al. 2002)

3. Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane der Vielzitzenmaus und der Farbmaus

Damit die weiblichen Geschlechtsorgane und die Trächtigkeit sonographisch darstellbar sind und untersucht werden können, beschäftigt sich das folgende Kapitel mit der Anatomie der Geschlechtsorgane. Die folgenden Daten stammen grundsätzlich primär von der Farbmaus. Nach bisherigem Kenntnisstand ist der anatomische Aufbau der Geschlechtsorgane der Vielzitzenmaus und der Farbmaus aufgrund der gleichen Unterfamilie Murinae sehr ähnlich. Deshalb werden hier beide Arten gemeinsam besprochen. Besondere Unterschiede sind aufgeführt.

3.1. Äußere Geschlechtsorgane

Zu den äußeren Geschlechtsorganen werden Vulva, Vagina und Klitoris gezählt. Die kurze und muskulöse Vagina der Vielzitzen- und Farbmaus erstreckt sich vom Uteruskörper bis zu der äußeren Öffnung, die dorsal und getrennt von der Harnröhrenöffnung (Ostium urethrae externum) mündet (Schulze 2008; Weiss et al. 2009b; Rendi et al. 2012). Vor dem Vaginaleingang befindet sich bis zum Alter von zwei bis drei Monaten ein Hymen (Schulze 2008). An der ventralen Wand der äußeren Öffnung der Vagina befindet sich eine Erhebung, die Klitoris (Rendi et al. 2012). Die vordere und seitliche Oberfläche der Klitoris ist mit behaarter Haut bedeckt. Sie besitzt auf der Spitze eine flache Grube, die Fossa clitoridis, in dieser nach Rendi et al. die Urethra mündet, währenddessen nach Schulze die Fossa clitoridis ventral der Harnröhrenöffnung liegt (Schulze 2008;

Rendi et al. 2012). Eine Besonderheit bei der Farbmaus ist der kleine Knochen in der Klitoris (Os clitoridis) (Rendi et al. 2012). Die paarigen, subkutanen Präputialdrüsen (Praeputium clitoridis) liegen ventrolateral der Urethraöffnung (Smith et al. 1978; Suckow et al. 2001; Schulze 2008; Rendi et al. 2012). Jede Drüse hat einen eigenen Kanal, deren Öffnung in der lateralen Wand der Fossa clitoridis sitzt (Rendi et al. 2012). Bei den weiblichen Vielzitzenmäusen wurde außerdem, genauso wie beim Menschen, die Paraurethraldrüsen beschrieben, die von Brambell & Davis das erste Mal 1940 als weibliche Prostata definiert wurde (Brambell & Davis 1940).

3.2. Gebärmutter

Die Gebärmutter (Uterus, gr. Metra) der Vielzitzen- und Farbmaus wird in drei Abschnitte unterteilt. Es gibt einen einheitlichen, unpaaren Gebärmutterhals (Cervix uteri), einen mittleren Teil den Gebärmutterkörper (Corpus uteri) und zwei Uterushörner (Cornua uteri) (Abb. 1) (Suckow et al. 2001; Leiser 2004; Rendi et al. 2012). Aufgrund der zwei Gebärmutterhörner, die sich außen dorsal der Harnblase durch das Ligamentum intercornuale vereinigen, wird der Uterus der Vielzitzen- und Farbmaus als Uterus bicornis bezeichnet (Coetzee 1965; Leiser 2004; Schulze 2008; Reese 2009a; Rendi et al. 2012). Wie bei der Ratte befindet sich im Inneren des Gebärmutterkörpers ein medianes Septum, das bei der Maus vor der Zervix endet. Dadurch entstehen eine einheitliche Zervix und ein kurzes Corpus uteri (Schulze 2008; Rendi et al. 2012). Der Gebärmutterkörper hat inklusive Zervix eine Länge von drei bis fünf Millimetern (3 bis 5 mm) und die Uterushörner jeweils 10 bis 15 mm (Schulze 2008). Die Gebärmutter ist mit dem Gebärmuttergekröse (Mesometrium) an der dorsalen Körperwand verbunden (Rendi et al. 2012).

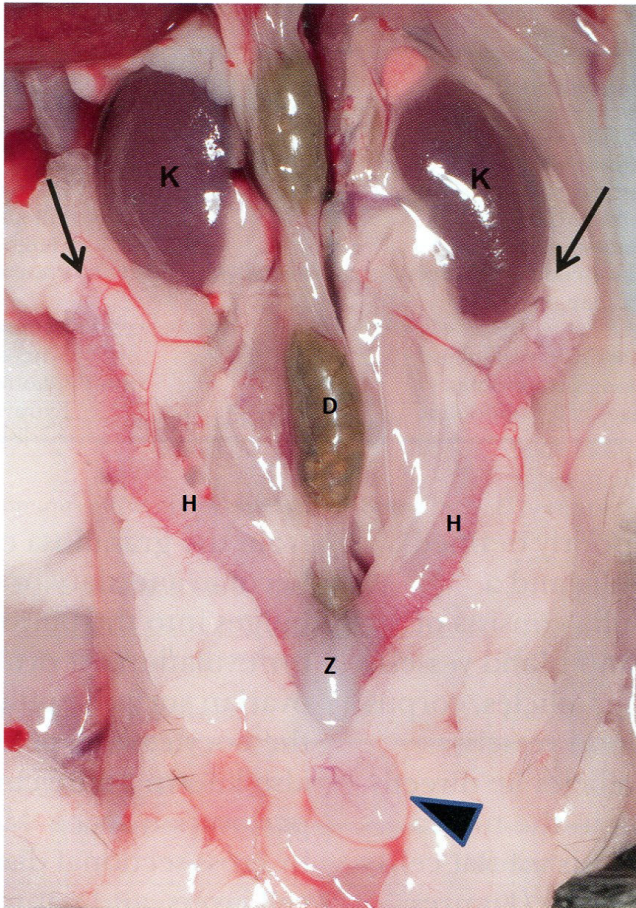


Abb. 1: Reproduktionstrakt der Farbmaus in situ. Ovarien (Pfeile), Harnblase (Pfeilspitze), K: Niere. Abbildung aus (Rendi et al. 2012).

Nachträglich hinzugefügt: H: Uterushorn, Z: Zervix und Gebärmutterkörper, D: Colon descendens

3.3. Eileiter

Der paarige Eileiter (Tuba uterina, gr.: Salpinx) der Vielzitzen- und Farbmaus ist ein schmales gewundenes Rohr mit circa 1,8 cm Länge zwischen Uterushorn und Eierstocktasche (Rendi et al. 2012). Der Eileiter setzt sich aus einem intramuskulären Teil, dem sich anschließenden, engeren Teil, der Eileiterengstelle, auch Isthmus (Isthmus tubae uterinae) genannt, der Ampulla (Ampulla tubae uterinae) und dem trichterförmig erweiterten Ende, dem Infundibulum (Infundibulum tubae uterinae) mit den unregelmäßigen Fortsätzen, den Eileiterfransen (Fimbriae ovaricae), zusammen (Leiser 2004; Rendi et al. 2012). Das Eileitergekröse (Mesosalpinx) trägt den gesamten Eileiter (Rendi et al. 2012).

Bei Mäusen erstreckt sich der intramuskuläre Teil des Eileiters bis zur

dorsolateren Uteruswand und bildet dort ein kleines Hügelchen, den Colliculus tubarius in der Gebärmutterhöhle. Der intramuskuläre Teil ist immer unter einem Millimeter lang, die Länge variiert aber je nach Mäusestamm (Rendi et al. 2012). Der Isthmus ist der enge Teil des Eileiters, der von der Uteruswand bis zur Ampulla reicht. Der Isthmus der Farbmaus ist stärker gewunden als beim Menschen und anderen Spezies (Wen & Chen 2004; Rendi et al. 2012). Die Ampulla verbindet Isthmus mit Infundibulum. Eine Besonderheit bei der Maus ist Das Ampullasegment eröffnet sich, als eine Besonderheit der Maus direkt in die Eierstocktasche (Bursa ovarica). Die Eileiterfransen sind unregelmäßige Fortsätze am Rand des Infundibulums und reichen bis in den Periovarialraum hinein (Leiser 2004; Rendi et al. 2012).

3.4. Eierstöcke

Die weiblichen Keimdrüsen sind die Eierstöcke (Ovarien) (Abb. 1) (Hees 2000). Die paarigen Ovarien der Vielzitzen- und Farbmaus haben eine sphärische Form und sind hirsekorngroß (Coetzee 1965; Schulze 2008; Rendi et al. 2012). Sie sind am kaudalen Pol der Nieren lokalisiert, liegen an der dorsolateralen Bauchwand an und liegen in der geschlossenen, transparent elastischen Eierstocktasche (Bursa ovarica) (Schulze 2008; Reese 2009a; Rendi et al. 2012). Die Bursa ovarica setzt sich aus dem Keimdrüsenband (Ligamentum ovarii proprium), dem distalen Eierstockgekröse (Mesovarium distale) und dem Eileitergekröse (Mesosalpinx) zusammen (König et al. 2012). Das Ligamentum ovarii proprium und das Ligamentum suspensorium ovarii enthalten glatte Muskelfasern (Schulze 2008). Die Blutgefäße und Nerven setzen am Hilus der Ovarien an und gehen durch einen kleinen Kanal in der Bursa in das Abdomen (Rendi et al. 2012). Nach der Geschlechtsreife und dem Einsetzen des Östruszyklus wird aufgrund der Follikel- und Gelbkörperbildung (Corpus luteum) die flache Oberfläche der Ovarien knötchenförmig (Rendi et al. 2012).

4. Fortpflanzungsbiologie

In der Literatur finden sich nur wenige Publikationen, die sich mit der Fortpflanzung der Vielzitzenmaus beschäftigen. Im Unterkapitel der Vielzitzenmaus werden vor allem die Besonderheiten dieser Tierart angesprochen und im Unterkapitel der Farbmaus wird dafür auf die Physiologie ausführlicher eingegangen. Eine tabellarische Zusammenfassung beider Tierarten geben die Tabelle 5 und Tabelle 6.

4.1. Fortpflanzungsbiologie der Vielzitzenmaus

4.1.1. Geschlechtsreife

Die Geschlechtsreife tritt bei der weiblichen Vielzitzenmaus mit 3,5 Monaten ein (Rosevear 1969; Smithers 1971; Kingdon 1974; Delany 1975). Weiss et al. (2009) geben sie in einer weiten Spanne von ein bis drei Monaten an, wobei nicht ersichtlich wird, ob auch die männlichen Vielzitzenmäuse mit einbezogen wurden. Die Zuchtreife erhalten sie dementsprechend nach Weiss et al. (2009) mit zehn bis zwölf Wochen.

In der freien Wildbahn erfolgt der Eintritt der Geschlechtsreife bei weiblichen Tieren mit durchschnittlich 90,25 Tagen (94,1 (\pm 19,19) Tagen). Dies hat zur Folge, dass ein Jungtier während der neun bis zehn Monate der Fortpflanzungsperiode vier Würfe schafft (Coetzee 1967).

4.1.2. Zyklus und Paarungsbereitschaft

Der Zyklus der Vielzitzenmaus dauert durchschnittlich 8,8 Tage (Rosevear 1969; Smithers 1971; Kingdon 1974; Delany 1975; Hayssen et al. 1993), mit einer Spanne nach Weiss et al. (2009) von acht bis neun Tagen. Im Östrus erscheint der Uterus ausgedehnt und ist mit einer transparenten Flüssigkeit gefüllt (Coetzee 1965).

Der Zyklus ist vom Nahrungsangebot und der Saison abhängig (Coetzee 1975; Taylor & Green 1976; Leirs et al. 1989; Christensen 1993; Dieterlen 2000; Jackson & Van Aarde 2004; Mulungu et al. 2012). In den Wintermonaten von Mai bis Juli in Afrika, wenn das Nahrungsangebot sinkt, kommt es bei den

weiblichen Vielzitzenmäuse zu einer Art Ruhepause (Coetzee 1965). Die Paarungsaktivität der Männchen wird von Coetzee (1965) hergeleitet vom Vorhandensein des Spermias im Nebenhoden (Epididymis) und existiert hauptsächlich vom späten Juli bis Mai, mit einer geringen Aktivität während Juni und frühen Juli. Diese Ruheperiode ist nicht so stark ausgeprägt, wie bei den Weibchen (Coetzee 1965). Von Brambell & Davis (1941) wurde in der Ruheperiode eine große Anzahl nicht-laktierender Weibchen mit Plazentastellen aufgefunden, die nach der Geburt direkt abheilen.

4.1.3. Trächtigkeit und Geburt

Vielzitzenmäuse haben eine hohe Fertilitätsrate und können durchschnittlich 13 bis 15 Junge, maximal 19 Junge (Weiss et al. 2009a), nach Kingdon (1974), Delany (1975), Rosevear (1969), Haysson, Van Tienhofen & Van Tienhofen 1993 und Smithers (1971) sogar bis zu 22 Junge bekommen. Diese sind aufgrund der Zitzenanzahl von bis zu 24 Zitzen durchaus überlebensfähig (Rosevear 1969; Smithers 1971; Kingdon 1974; Dieterlen 2000). Wurfgröße und Wurfhäufigkeit hängen vom Alter der weiblichen Tiere und dem Nahrungsangebot ab, wobei ältere Tiere meist größere Würfe als Jüngere haben. Hanney (1965) und Coetzee (1967) setzten die Abhängigkeit der Wurfgröße mit der Körpergröße des weiblichen Tieres in Verbindung. Die Fortpflanzungsrate und Wurfgröße sinkt in der freien Wildbahn Afrikas während der Trockenzeit und steigt gegen Ende der Regenzeit, aufgrund des hohen Nahrungsangebotes, an. Dadurch sind die weiblichen Tiere in der Lage alle 24 Tage Junge zu gebären (Coetzee 1975; Taylor & Green 1976; Leirs et al. 1989; Christensen 1993; Dieterlen 2000; Jackson & Van Aarde 2004; Mulungu et al. 2012). Dies wurde von Brambell & Davis (1941) in Sierra Leone, von Pirlot (Pirlot 1954) und von Chapman & Robinson (1959) in der Region von Rukwa von Tanganyika bestätigt. Nach Untersuchungen von Coetzee (1965) ist am Beginn der Fortpflanzungszeit im August die Wurfgröße niedriger als am Ende, mit einem Peak in April. Die Ruhepause beginnt in der letzten Hälfte Mai und dauert bis Juli (Coetzee 1965).

In freier Wildbahn ist die Fortpflanzungsrate und Wurfgröße nicht nur von der Saison, sondern zusätzlich von der Region abhängig. *Coetzee* beschrieb eine durchschnittliche Wurfgröße von 10 Jungtieren in allen untersuchten Regionen Afrikas (Coetzee 1965; Coetzee 1975). Die folgende Regionen wurden untersucht

und kommen in Sierra Leone auf eine mittlere Wurfgröße von 11,8 (Brambell & Davis 1941), Süd-Uganda auf 12,1 (Delany & Neal 1969), Rukwa in Tanzania 11,2 (Chapman et al. 1959), im südlichen Malawi 11,0 (Hanney 1965), Roodepoort in Transvaal 9,5 (Coetzee 1965) und zwei unterschiedliche Kolonien in Wild Stock von Transversaal auf 7,4 und 6,6 (Davis 1963).

4.1.4. Koitusbereitschaft nach Belegung

Direkt nach der Geburt verheilen die Plazentastellen im Uterus (Brambell & Davis 1941). Johnston & Oliff berichten über einen Postpartum-Östrus bei der Vielzitzenmaus. Erfolgt keine Implantation der Blastozyste im Endometrium kommt es zu einer Anöstrusperiode während der Laktation (Johnston & Oliff 1954).

Geschlechtsreife:	circa 1 – 3 Monate ¹ Weibchen: 3,5 Monate ^{3, 4, 5, 6, 7} 94,1 (± 19,19) Tage (Ø 90,25 Tage) ¹²
Zuchtreife:	10 – 12 Wochen ¹
Zyklusdauer:	8 – 9 Tage ¹ 8,8 Tage ^{3, 4, 5, 6, 7}
Sexualzyklus	In freier Wildbahn (Afrika): Fortpflanzungszeit von August bis April ⁸ Ruhezeit von Ende Mai bis Juli (nur vereinzelte Trächtigkeiten) ⁸
Tragezeit:	Circa 23 Tage ^{1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10} mit einem 25 tägigen Intervall zwischen Würfen ^{9, 10}
Wurfanzahl pro Jahr:	2 Würfe pro Fortpflanzungssaison ^{3, 4, 5, 6, 7}
Wurfgröße:	13 – 15 Junge (in günstigen Zeiten), maximal 19 Junge ¹ 1 – 22 Junge (Ø 10 - 12) ^{3, 4, 5, 6, 7} 5 – 12 Junge (Ø 9,46 Junge), während April erhöhte sich die Anzahl von 6 auf 13 Junge ⁸ am Ende der Fortpflanzungszeit (April) Wurfgröße höher ⁸ abhängig von Region in Afrika Ø 8 Jungtiere ¹¹

Geburtsgewicht:	2 – 3 g ¹ 2,2 g ² 1,8 g ^{3, 4, 5, 6, 7}
Zitzen:	12 – 24 ² 16 – 24 (M. shortridgei nur 10) ^{3, 4, 6}
Säugezeit:	3 Wochen ^{3, 4, 5, 6, 7}
Absetzalter:	21 – 28 Tage ¹ 22 Tage ²
Absetzgewicht:	11 – 12 g ¹

Tabelle 5: Angaben zur Fortpflanzungsbiologie bei der Vielzitzenmaus.

¹ (Weiss et al. 2009a), ² (Dieterlen 2000), ³ (Kingdon 1974), ⁴ (Rosevear 1969), ⁵ (Delany 1975), ⁶ (Hayssen, Van Tienhoven & Van Tienhoven 1993), ⁷ (Smithers 1971), ⁸ (Coetzee 1965), ⁹ (Oliff 1953), ¹⁰ (Davis & Oettlé 1958), ¹¹ (Coetzee 1975), ¹² (Coetzee 1967)

4.2. Fortpflanzungsbiologie der Farbmaus

4.2.1. Geschlechtsreife

Der Eintritt der Geschlechtsreife ist bei der Farbmaus von vielen Faktoren, wie der Mauslinie, dem Ernährungszustand, der Anzahl der Wurfgeschwister, der Tageslänge und Temperatur abhängig (Weiss et al. 2009c; Rendi et al. 2012). Sie tritt bei gutem Ernährungszustand und bei Mäusen aus kleinen Würfen schneller ein als bei Farbmäusen in schlechtem Ernährungszustand und aus größeren Würfen. (Weiss et al. 2009c). Der Urin von männlichen Mäusen wirkt beschleunigend, während bei einer Gruppenhaltung der Urin von weiblichen Tieren sogar verzögernd wirken kann (Weiss et al. 2009c; Rendi et al. 2012). Dementsprechend variieren die Angaben in der Literatur über den Eintritt der Geschlechtsreife bei weiblichen Tieren. Weiss et al. (2009c) und Schnorr & Kressin (2011) geben eine Zeitspanne von 28 – 49 Tagen (Ø 35 Tage) post partum an, in denen die Öffnung der Vagina stattfindet. In dieser liegen auch die Daten von Ewringmann & Glöckner (2008), Visser (2008), Rendi et al. (2012), Treuting et al. (2012). Nur nach Suckow et al (2001) weicht der Eintritt der Geschlechtsreife mit der Zeit von 49 bis 56 Tagen, ab. Die erste Brunstperiode stellt sich ein bis zwei Tage nach der Öffnung der Vagina ein (Weiss et al. 2009c). Die Zuchtreife erreichen Mäuse mit 56 bis 98 Tagen (Ewringmann & Glöckner

2008; Visser 2008; Weiss et al. 2009a; Schnorr & Kressin 2011). Männliche Farbmäuse werden mit etwa vier Wochen (28 bis 35 Tagen) geschlechtsreif (Weiss et al. 2009c).

4.2.2. Zyklus

Die Farbmaus hat einen ganzjährigen polyöstrischen Zyklus (Visser 2008; Weiss et al. 2009b). Die Angaben der Zykluslänge variieren in der aktuellen Literatur. Sie wird in einer Spanne von drei bis neun Tagen, im Durchschnitt von fünf Tagen angegeben (Tabelle 6) (Suckow et al. 2001; Ewringmann & Glöckner 2008; Weiss et al. 2009b; Schnorr & Kressin 2011; Rendi et al. 2012; Treuting et al. 2012). Im Widerspruch dazu stehen Hagemann & Schmidt, Rugh und Crispin, die das Vorkommen einer Zykluslänge einer Farbmaus mit zwei bis 28 Tagen beschreiben (Hagemann & Schmidt 1960; Crispin 1975; Rugh 1990).

Der Zyklus setzt sich nach Weiss et al. (2009) aus den folgenden vier Phasen Proöstrus (Vorbrunst), Östrus (Brunst), Metöstrus (Nachbrunst) und Diöstrus (Zwischenbrunst) zusammen, während Rendi et al. (2012) den Metöstrus in Metöstrus-1 und Metöstrus-2 aufteilen. Der Proöstrus dauert bei der Farbmaus 14 Stunden (Ewringmann & Glöckner 2008; Visser 2008; Weiss et al. 2009b; Schnorr & Kressin 2011). Im Anschluss folgt mit durchschnittlich 13 Stunden (zehn bis 14 Stunden) der Östrus und mit 18 Stunden der Metöstrus, während der Diöstrus mit 55 Stunden am längsten andauert (Weiss et al. 2009b). Im Widerspruch dazu steht die Abbildung von Weiss (2009), die die Dauer des Östrus mit 25 Stunden beschreibt. Die Ovulation erfolgt spontan einige Stunden nach Brunstbeginn (Schnorr & Kressin 2011). Bei der Ovulation der Farbmaus werden gleich mehrere Eizellen ausgestoßen (Rendi et al. 2012).

Die Aufrechterhaltung eines regelmäßigen Brunstzyklus und Ovulationszeitpunktes ist von einem Hell-Dunkel-Rhythmus abhängig. Hierbei bedarf es bei der Farbmaus einer Hellphase von zwölf bis 14 Stunden und einer Dunkelphase von zehn bis zwölf Stunden. Die Östrusphase und Ovulation erreichen Mäuse üblicherweise während der Dunkelphase (Weiss et al. 2009c).

Der Zyklus kann durch eine Scheinträchtigkeit, soziale Ursachen und durch eine Trächtigkeit unterbrochen werden (Weiss et al. 2009b). Weiss et al. (2009) beschreiben das Phänomen der Anöstrie, wenn nur weibliche Tiere in einer

Gruppe gehalten werden, es zum Anöstrus der Tiere kommt. Der Brunstzyklus setzt ein, sobald ein männliches Tier in die Gruppe kommt und den Zyklus stimuliert (Weiss et al. 2009c).

Die Fertilität stellt sich bei weiblichen Tieren, im Gegensatz zu Männlichen, im Alter zwischen 100 und 300 Tagen ein (Weiss et al. 2009c). Nach Untersuchungen von Hagemann & Schmidt (1960), Rugh (1968) und Crispin (1975) stellte sich die Fertilität bei weiblichen Tieren, im Gegensatz zu Männlichen erst im Alter von 15 bis 18 Monaten ein. Dies widerlegen Weiss et al. (2009). Bei seinen Farbmäusen stellte sich die Fertilität im Alter zwischen 100 und 300 Tagen ein (Weiss et al. 2009c).

Geschlechtsreife: abhängig ^{1, 5, 10} ; - Mäuselinie ^{1, 5} - Tageslänge und Temperatur ¹⁰ - Urin von Männchen wirkt beschleunigend ¹⁰ - Urin von Weibchen aus Gruppenhaltung wirkt verzögernd ¹⁰ - Wurfgröße ¹	Männchen: 28 – 35 Tage ¹ Weibchen: 28 – 49 Tage (Ø 35 Tage) ¹ 28 - 42 Tage ⁶ 28 – 45 Tage ⁵ 49-56 Tage ³ 28 – 49 Tage ⁷ 28 Tage (abh. Linie) ¹⁰ 35 - 42 Tage ⁴
Zuchtreife: (Fortpflanzungsfähigkeit?)	56 – 70 Tage ¹ 70 – 98 Tage ⁶ 56 – 70 Tage ⁵ 2 – 3 Monate ⁷
Zyklusdauer:	4 – 5 Tage ^{1, 3, 6} 4 – 6 Tage ^{4, 10} 4 – 9 (2 - 28) Tage ⁵ 3 – 9 Tage ⁷ Brunstwiederkehr post partum: < 24 Stunden ⁷
Brunstdauer	circa 13 Stunden ^{1, 7} 10 – 14 Stunden ⁶ 12 – 14 Stunden ⁵ Ovulation: einige Stunden nach Brunstbeginn ⁷
Sexualzyklus	Ganzjährig polyöstrisch ^{1, 4, 6, 7}
Tragezeit:	18 – 21 Tage ^{1, 11} 19 – 21 Tage ³ 18 – 23 Tage ^{6, 7} 17 – 24 Tage (Ø 19 Tage) ⁵ 20 – 21 Tage ⁸ 18,5 – 21 Tage ¹⁰ (Ø 19 Tage) ^{11, 12}

Plazentatyp:	Discoidal, hämochorial, labyrinthartig ^{3, 4, 7, 8, 9, 10}
Wurfanzahl pro Jahr:	3 – 6 Würfe pro Jahr ⁵
Wurfgröße:	3 – 12 Jungtiere, in Einzelfällen bis 20 Junge ¹ 10 – 12 Jungtiere ³ 5 – 11 Jungtiere (Stamm abhängig) ⁴ 4 – 14 Jungtiere ⁶ 1 – 14 Jungtiere ⁵ 5 – 8 Junge ⁸
Wurfgewicht	je 1 - 2 g ¹ je 1 g ³ je 1 - 2 g, (Ø 1,5g) ⁵
Zitzen:	5 Milchdrüsenpaare ^{1, 2, 4, 5}
Säugezeit:	21 – 28 Tage ^{5, 6, 8}
Absetzalter:	18 – 21 Tage ¹ 21 – 28 Tagen ³
Absetzgewicht:	Ø 10 (8 – 14) g ^{1, 5}

Tabelle 6: Angaben zur Fortpflanzungsbiologie bei der Farbmaus.

¹ (Weiss et al. 2009a), ² (Dieterlen 2000), ³ (Suckow et al. 2001), ⁴ (Treuting et al. 2012), ⁵ (Visser 2008), ⁶ (Ewringmann & Glöckner 2008), ⁷ (Schnorr & Kressin 2011), ⁸ (Schulze 2008), ⁹ (Reese 2009a), ¹⁰ (Rendi et al. 2012), ¹¹ (Rugh 1990), ¹² (Schenkel 2006)

4.2.3. Paarung der Farbmaus

Die Paarung der Farbmaus findet in der Regel in der Dunkelphase statt (Weiss et al. 2009c). Nach dem Deckakt bildet sich aus dem Sekret der Geschlechtsanhangsdrüse des Männchens ein Vaginalpropf (Deckpropf, „plug“) in der Vagina des weiblichen Tieres. Dieser füllt die Vagina vom Gebärmutterhals bis zu den äußeren Geschlechtsteilen aus und verbleibt dort etwas zwölf bis 16 Stunden (Weiss et al. 2009c). Der Vaginalpropf ist kein sicheres Indiz für eine erfolgreiche Trächtigkeit, sondern nur der Hinweis für eine stattgefundene Paarung (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Weiss et al. 2009c). Nach einer Kopulation kann es zu einer Pseudogravidität von durchschnittlich elf Tagen (zehn bis 13 Tagen) und Heranbildung der Mammakomplexe kommen (Cooke 1977; Rauth-Widmann 1999; Suckow et al. 2001).

4.2.4. Trächtigkeit (Gravidität)

4.2.4.1. Trächtigkeitsdauer

Die Trächtigkeit ist ein definierter Zeitraum zwischen der Befruchtung der Eizelle und der Ausstoßung der geburtsreifen Frucht (Weiss et al. 2009b). Die Tragezeit ist abhängig vom Farbmäusestamm und der Wurfgröße. Ingezüchtete Tiere haben eine längere Tragezeit als Hybriden und größere Würfe eine kürzere Tragezeit (Weiss et al. 2009c). Die Wurfgröße hängt wiederum davon ab, wie oft das Muttertier schon Junge hatte. Hierbei hat der erste Wurf einer Farbmaus durchschnittlich acht bis neun (ein bis 14) Jungen. Der größte Wurf ist der vierte und fünfte mit zehn bis elf Jungen. Im Alter von sechs Monaten nimmt die Wurfgröße wieder ab (Cooke 1977; Rauth-Widmann 1999).

Die ganze Trächtigkeit der Farbmaus wird von dem Corpus luteum aufrechterhalten, anders als beim Menschen, bei dem dies nur für das erste Trimester gilt und das anschließend die Plazenta übernimmt (Rendi et al. 2012).

Zur Tragezeit bei der Farbmaus finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Die Spannbreite liegt zwischen 17 bis maximal 24 Tagen, durchschnittlich bei 18 bis 22 Tagen (Hagemann & Schmidt 1960; Crispin 1975; Rugh 1990; Rauth-Widmann 1999; Weiss et al. 2009a).

Wurde die Maus in der Laktationsperiode gedeckt, kann sich die Tragezeit, aufgrund der verzögerten Nidation, um ein bis zwei Wochen verlängern (Visser 2008).

4.2.4.2. Implantation

Die Eizellen werden in den Follikeln der Ovarien gebildet. Nach dem Eisprung (Ovulation) gelangt die unbefruchtete Eizelle in den Trichter des Eileiters (Rüsse 1998). Die Wanderung durch den Eileiter dauert bei der Maus, ebenso wie bei Ratte und Kaninchen drei bis vier Tage (Theiler 1989; Schnorr & Kressin 2011). Die Befruchtung findet bei der Farbmaus im Eileiter statt. Anschließend erfolgt die Implantation, auch Nidation der befruchteten Eizelle im Blastozystenstadium in die Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) durch einen invasiven Trophoblasten (Weiss et al. 2009b; Schnorr & Kressin 2011). Dies ist die erste Kontaktaufnahme zwischen Konzeptus und Muttertier. Die Vielzitzen-, die

Farbmaus und die Ratte haben eine superfiziell exzentrische Implantation (Bonnet 1918). Mehrere nebeneinander liegende Schleimhautabschnitte des Uterus überwuchern sich gegenseitig und bilden dadurch eine Seitenbucht, in der sich die Blastozyste zum Embryo entwickelt. Bei der Farbmaus findet die Implantation am vierten Tag nach dem Koitus (Schnorr & Kressin 2011) beziehungsweise nach Theiler (1989) an Tag (E) 4,5 statt.

Die Implantation läuft bei der Farbmaus mit einer hämochozialen Plazenta in vier, nicht wie bei den Haussäugetieren mit einem epitheliochorialen Plazentatyp und nicht-invasiven Trophoblasten in drei, Stadien ab. Diese sind das Vorkontaktstadium, Appositionsstadium, Adhäsionsstadium und zusätzlich bei der Farbmaus ein Intrusionsstadium (Rüsse 1998; Schnorr & Kressin 2011). Im Vorkontaktstadium existiert noch keine morphologische Verbindung zwischen Blastozyste und Endometrium. Im Appositionsstadium bindet der Trophoblast an punktförmige Kontaktstellen am maternalen Epithel des Endometrium. Beim Adhäsionsstadium ist der Trophoblast fest verbunden, sodass eine Trennung ohne Verletzung der Grenzstruktur nicht mehr möglich ist. Im Intrusionsstadium bildet der Trophoblast Zytoplasmaausläufer, die invasiv in das Endometrium eindringen. Die Trophoblastenzellen sind bis zur Bildung der Plazenta für die Ernährung des Keims zuständig. Diese Ernährung erfolgt durch Resorption von Uterusflüssigkeit (Schnorr & Kressin 2011).

4.2.4.3. Plazentation

Aufgrund der exzentrischen Implantation der Farbmaus bildet der Trophoblast im Bereich der späteren Plazenta einen Träger, den Ekto-plazentarkonus, aus. Dieser stülpt den Dottersack ein und wird somit von der Dottersackwand bedeckt. Die übrige ektodermale Blastozystenwand wird zurückgebildet. Nach dem Rückgang des Dottersackes an der parietalen Keimblasenwand, wird an dessen Stelle die Reichertsche Membran gebildet. Aus dem Ekto-plazentarkonus bildet sich die Ektodermhöhle. Eine Querfalte trennt die Ektodermhöhle in die Ekto-plazentarahöhle und in die Amnionhöhle. Aus dem Mesoderm entsteht die Allantois, die keinen Hohlraum besitzt. Ihre Funktion besteht in der Vaskularisation der Plazenta (Schnorr & Kressin 2011).

Die Plazenta der Farbmaus lässt sich nach folgenden Kriterien einteilen, nach dem

Verhalten bei der Geburt nach Strahl (1906), nach den Gewebeschichten zwischen dem feto-maternalen Blutkreislauf modifiziert nach Grosser (1927) und Enders (1965), nach der Verzahnungsstruktur und Anordnung der Chorionoberfläche (Strahl 1906; Grosser 1927; Enders 1965; Schnorr & Kressin 2011).

Nach dem Verhalten unter der Geburt besitzen Farbmäuse und Ratten eine deziduate Plazenta. Dabei entsteht zwischen Endometrium und Chorion eine feste Verbindung mit teilweisem Abbau des Gewebes. Dieses veränderte Gewebe der Uterusschleimhaut, auch Decidua, wird bei der Geburt mit abgestoßen. Die darunter entstandenen blutigen Wundflächen regenerieren im Puerperium (Strahl 1906).

Nach dem Gewebeaufbau des feto-maternalen Blutkreislaufes, auch Plazentaschranke (Interhämalschranke), besitzen die Farbmaus und die Ratte die höchste Stufe der Plazentaentwicklung, die Plazenta hämochorialis beziehungsweise, nach der Einteilung nach Grosser (1927) und Enders (1965), eine Plazenta hämotrichorialis (Grosser 1927; Enders 1965; Schnorr & Kressin 2011). Hierbei sind das maternale Gefäßendothel und -epithel des Endometriums zerstört, wodurch die breite Chorionepithelschicht eine direkte Verbindung zum maternalen Blut besitzt. Diese hat eine äußere zelluläre Schicht und eine tiefere Schicht, die Synzytien bildet (Schnorr & Kressin 2011).

Bei der Einteilung nach der Verzahnungsstruktur der Chorionoberfläche weisen die Farbmaus, Hasenartige und Halbaffen eine einlappige Labyrinthplazenta auf. Die Struktur entsteht im synzytialen Trophoblasten aufgrund der maternalen und fetalen Blutgefäße, die labyrinthartig hindurch ziehen (Schnorr & Kressin 2011).

Entsprechend der Einteilung nach der Ausdehnung und Anordnung der Verzahnungsstrukturen der Plazenta besitzen Farbmäuse und Primaten eine Plazenta discoidalis. Bei dieser Form begrenzt sich die feto-maternale Kontaktzone auf einen scheibenförmigen Bereich des Chorions (Schnorr & Kressin 2011).

Zusammenfassend hat die Farbmaus eine deziduate, discoidale (Placenta discoidalis), labyrinthartige und hämochoriale (Placenta haemochorialis), nach Grosser (1927) und Enders (1965) sogar hämotrichorale, Plazenta (Suckow et al. 2001; Schulze 2008; Reese 2009a; Schnorr & Kressin 2011; Rendi et al. 2012;

Treuting et al. 2012). Sie ist ungefähr 0,6 bis zwei cm groß (Rendi et al. 2012).

Bei der Farbmaus findet aufgrund der hämochorialen Plazenta eine intrauterine passive Immunisierung von maternalen Antikörpern transplazentar über die Dottersackplazenta statt (Schnorr & Kressin 2011).

Bei der Maus ist nur der Gelbkörper und nicht auch die Plazenta für die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit zuständig (Treuting et al. 2012).

4.2.4.4. Pränatale Entwicklung

Die Trächtigkeit wird nach Evans & Sack (1973) und Kaufman (2008) in die folgenden drei embryonalen Entwicklungsphasen früher Embryo nach der Implantation, Organogenese und später Embryo eingeteilt. Die Trächtigkeitsentwicklung wird ab Tag post Koitus gezählt und in embryonalen (E) Tagen angegeben. Nach Schenkel (2006), Rugh (1990), wird außerdem das Somitenstadium mit angegeben. Die Somiten stellen die Ursegmente für die Skelettmuskulatur, Wirbelsäule und Haut dar (Schenkel 2006). Theiler (1989) gibt die Entwicklung in „Theiler Stages“ an. Tabelle 7 stellt eine Übersicht über die aktuelle Literatur der Entwicklung der Farbmaus dar.

Tag (E)	Somiten ³	Theiler Stage ⁴	Entwicklung
0,5	0	1	Einzeller ⁸
1,5 (24 – 38 h)	0	2	Zweizeller ^{3, 8}
2,0 (38 – 50 h)	0		Vierzeller ^{3, 8}
2,5 (50 – 64 h)	0	3	Fünf- bis Achtzellstadium ^{3, 8} Morula ⁸
3 – 3,5 Tage nach Ovulation	0		Morula
3,0 (60 – 70 h)	0	4	Neun- bis 16-Zellstadium ³ Blastozyste tritt in den Uterus ein
3,5 (74 – 82 h)	0	5	Blastozyste ^{3, 8}
4,0	0		Freie Blastozyste ohne Zona pellucida ⁸ Implantation ³
4,5	0	6	Implantation ^{7, 8} primitives Endoderm ⁸
5,0	0	7	Eizylinder ⁸ Proamniotische Höhle ³

II Literaturübersicht

6,0	0	8	Proamniotische Höhle ⁸ Primitivstreifen ³ Ausbildung der Reichertschen Membran ⁸ Ektoplazenta mit maternalem Blut
6,5		9	Embryonale Achse ⁸
6,5 Tage nach Befruchtung	0		Neuralrohr
7,0	0	10	Ektoplazentarkonus ¹ , Primitivstreifen ¹ Amnion ⁸ Allantois ³
7,5	0	11	Erste Somiten, Embryo dorsal gekrümmt ¹ Allantois ⁸ , Vorderdarm ⁸ , Neuralplatte ⁸
8,0	1 – 4 ³ 1 – 7 ⁸	12	Erster Aortenbogen ^{8,3} Leberdivertikel ³ Beginn der Herzentwicklung ³
8,5	5 – 12 ³ 8 – 12 ⁸	13	SSL (Scheitel-Steiß-Länge): 2 mm ³ Beginn der Herzentwicklung ⁸ Pronephron ⁸
9,0	13 – 20 ^{3,8}	14	SSL: 2,2 mm ³ Neuralrohr geschlossen ^{1,3} Schwanzknospenembryo 1. und 2. Branchialbogen ¹ 1. und 2. Aortenbogen ³ Vordergliedmaßenanbildung ^{1,3} Herzaktivität ⁸ Gallenblase ³
9,5	21 – 25 ³ 21 – 29 ⁸		SSL: 3,3 mm ³ Embryo C-förmig ¹ Optische Bläschen, Gehörbläschen ¹ Linse, Augenplakode ¹ Beginn der Lungenentwicklung ⁸
10,0	26 – 28 ³ 30 – 34 ⁸		SSL: 3,8 mm ³ 3., 4., 6. Aortenbogen ³ Interventrikularseptum ³ Linsenvesikel ³ Primäre Darmschlingen Hintergliedmaßenanschwellung ¹
10,5	29 – 36 ³ 35 – 39 ⁸	17	SSL: 5,2 mm ³ 3. und 4. Branchialknospe ¹ Schwanzknospe ¹ Beginn Lungenentwicklung ³ Vordergliedmaßenknospen sichtbar ¹ Augenlinsenvesikel ⁸ Anlagen von Sinnesorganen ⁸
11,0	37 – 42 ³ 40 – 44 ⁸	18	SSL: 6,2 mm ³ Augenentwicklung beendet ¹ Hintergliedmaßenknospe sichtbar ¹ Körper spiralförmig ¹ Trachea-Separation ³ Darmvorfall in Nabelstrang ¹

			Milzvorläufer ⁸ Entwicklung der Harnblase ³ Beginn der Genitalentwicklung ⁸
11,5		19	SSL: 6 – 7 mm ⁸ Magen expandiert ³ Beginn der Ureterentwicklung ⁸
12,0	43 – 48 ³	20	SSL: 7 – 9 mm ⁸ ; 7,2 mm ³ Fingeranbildung Vordergliedmaße ¹ Beginn der sexuellen Differenzierung ⁸ Zunge ^{8,3} Thymus ⁸
12,5	49 – 51 ³		SSL: 8,9 mm ³
13,0	52 – 60 ³	21	SSL: 9 – 10 mm ⁸ ; 9,4 mm ³ Fingeranbildung Hintergliedmaße ¹ Augenlinse entwickelt ⁸ Chondrifikation der Rippen ³ Interventrikularseptum ⁸ Ohrmuscheln ¹
13,5			SSL: 9,8 mm ³
14,0		22	SSL: 11 – 12 mm ⁸ Öffnung der Ureteren ⁸ Ossifikation des Schädels Sexuelle Differenzierung ⁸
14,5	61 – 64 ³		SSL: 11,2 mm ³ Später Embryo ¹
15,0	65 ³	23	SSL: 12 – 14 mm ⁸ Ossifikation des Humerus, Rippen ³ Coronargefäße ⁸
15,5			SSL: 13,7 mm ³ Finger getrennt ¹
16,0		24	SSL: 14 – 17 mm ⁸ Finger getrennt ⁸ Augenlider ⁸
16,5			SSL: 16,1 mm ³ junger Fetus ¹
17,0		25	SSL: 17 – 20 mm ⁸ Alveolen ⁸ Darm in Abdominalhöhle ¹
18,0		26	SSL: 19,5 – 22,5 ⁸ Reifung des Embryos ⁸ Iris ⁸
19,0		27	SSL: 23 – 27 mm ⁸ Geburt ^{1,3,8}

Tabelle 7: Angaben zur pränatalen Entwicklung der Farbmaus aus:

¹ (Evans & Sack 1973), ² (Noden & de Lahunta 1985), ³ (Rugh 1990), ⁴ (Theiler 1989), ⁵ (Kaufman 2008), ⁶ (Snell & Stevens 1966), ⁷ (Chang et al. 2003),
⁸ (Schenkel 2006)

SSL: Scheitel-Steiß-Länge

4.2.5. Geburt

Aufgrund der Geburt von Nesthockern, also nackten, blinden und tauben Jungen der Farbmaus, kommt es vor der Geburt zum Nestbauverhalten des Muttertieres (Weiss et al. 2009c; Weiss et al. 2009b). Nach Visser (2008) kann das Gewicht einer Farbmaus kurz vor der Geburt von 25 g bis auf 45 g zunehmen. Die Körperform des Muttertieres verdickt sich kaudal birnenförmig. Die Tiere zeigen ein typisches Geburtsverhalten, wie Verhaltensänderungen, Belecken des äußeren Genitales, blutiger Vaginalausfluss und Diarrhö. Die Geburt findet in den Abendstunden oder nachts (stunden) statt (Cooke 1977; Rauth-Widmann 1999; Weiss et al. 2009b).

Wie bei anderen Tierarten gibt es die vier folgenden Geburtsstadien, Eröffnungs-, Aufweitungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsphase. In dem Eröffnungsstadium öffnet sich der Muttermund, die Wehen drücken die Fruchtblasen in den Zervikalkanal bis es zum Blasensprung mit Austritt von Fruchtwasser kommt. Hierbei platzt die dünnwandige, mit fetalem Urin gefüllte Allantois meist zuerst. Im Aufweitungsstadium durchtritt die Stirn des Jungtieres die Vulva. Mit dem Austreibungsstadium ist die gesamte Geburt vollendet (Weiss et al. 2009b; Schnorr & Kressin 2011). Die Plazentaausstoßung im Nachgeburtsstadium erfolgt innerhalb einer Minute nach der Geburt (Cooke 1977; Rauth-Widmann 1999). Die Farbmäuse fressen die Nachgeburt auf (Weiss et al. 2009b).

4.2.6. Koitusbereitschaft der Farbmaus nach Belegung

Die Farbmaus besitzt einen Postpartum-Östrus (Weiss et al. 2009c). Sie kann nach der Geburt innerhalb von 14 bis 24 Stunden erneut gedeckt werden (Visser 2008; Weiss et al. 2009c; Schnorr & Kressin 2011). Wird sie während der Laktationsperiode gedeckt, kann sich, aufgrund der Regeneration der Uterusschleimhaut und der damit verbundenen, verzögerten Nidation, die Trächtigkeit um 7 bis 14 Tage verlängern (Hagemann & Schmidt 1960; Crispin 1975; Rugh 1990; Schnorr & Kressin 2011).

5. Sonographische Untersuchung der weiblichen Geschlechtsorgane bei der Farbmaus

Bei der Vielzitzenmaus liegen in der aktuellen Literatur keine sonographische Untersuchungen der weiblichen Geschlechtsorgane vor. Deswegen werden hier nur die der Farbmaus besprochen.

5.1. Ovarien

Auch wenn viele Erkenntnisse aus dem reproduktiven System der Farbmäuse auf dem Menschen übertragen werden konnten, sind die Erkenntnisse über die Eigenschaften der Ovarialfollikelentwicklung von Farbmäusen rar (Mircea et al. 2009). Bisher wurde das Wissen über die Entwicklung der Ovarialfollikel und des Gelbkörpers bei Farbmäusen während des Brunstzyklus nur von histologischen und endokrinen Beurteilungen hergeleitet (Mandl & Zuckerman 1952; Hirshfield & Midgley 1978; Numazawa & Kawashima 1982; Hirshfield 1987; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Jaiswal et al. 2009; Campos-Junior et al. 2011). Ein entscheidender Nachteil der histologischen Untersuchung ist die invasive Methode für das Tier, wodurch eine sequenzielle dynamische Untersuchung an den gleichen Tieren nicht durchführbar ist (Mandl & Zuckerman 1952; Hirshfield & Midgley 1978; Numazawa & Kawashima 1982; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Campos-Junior et al. 2011). Longitudinalstudien, um die Entwicklung und Veränderung der Ovarien zu untersuchen, sind somit unmöglich (Jaiswal et al. 2009). Die erforderliche Versuchstierzahl lässt sich mit Ultraschall reduzieren (Campos-Junior et al. 2011).

Bei Rindern, Pferden, Hunden, Katzen und dem Menschen ist die sonographische Untersuchung und endokrine Messung eine etablierte Methode, um das Wachstum und die Regression der Ovarialfollikel, den Eisprung und die Gelbkörperfunktion routinemäßig, ohne Anästhesie zu bestimmen (Pierson & Ginther 1984; Pierson & Ginther 1985b; Pierson & Ginther 1985a; Pierson & Ginther 1987; Baerwald et al. 2003; Baerwald et al. 2005; Günzel-Apel et al. 2007). Mit dem Einsatz von ultrahochfrequenten Ultraschallwellen von 30 bis 55 MHz in der Ultraschallbiomikroskopie (UBM) konnten die Organsysteme auch von kleinen Versuchstieren, wie Farbmäusen und Strukturen wie Follikel von unter einem Millimeter (Jaiswal et al. 2009) beziehungsweise einer Größe von 70 µm (Foster

et al. 2000) nahezu mikroskopähnlich dargestellt werden (Turnbull et al. 1995a; Foster et al. 2000; Coatney 2001; Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Campos-Junior et al. 2011). 40 MHz reichten aus, um in den Ovarien der Farbmaus die Follikelreifung darzustellen (Foster et al. 2000; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Jaiswal et al. 2009) und die Primär-, Sekundär-, und Graaf-Follikel zu unterscheiden (Hirshfield 1991). Nach Reese & Renner-Müller war es möglich die Ovarien der Farbmaus transkutan mit einem tragbaren Ultraschallsystems von Esaote Piemedical MyLabOne Vet und einer 22 MHz Linearsonde zu untersuchen und Ovarialzysten ab einer Größe von 0,5 mm zu identifizieren (Reese & Renner-Müller 2012).

Bei der Ultraschallbiomikroskopie war es notwendig alle Farbmäuse zu anästhesieren um eine ausreichende Immobilisation zu erreichen (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Jaiswal et al. 2009; Mircea et al. 2009). Eine täglich wiederholte Allgemeinanästhesie ließ dabei keinen erkennbaren Einfluss auf den Brunstzyklus erkennen. Das Interöstrusintervall lag bei anästhesierten bei $4,8 \pm 0,3$ Tagen gegenüber nicht-anästhesierten Farbmäusen bei $4,9 \pm 0,2$ Tagen ($p = 0,77$) und unterschied sich kaum (Jaiswal et al. 2009).

Für die sonographische Darstellung der Ovarien wurde das Fell im thorakolumbalen Bereich entfernt und die Farbmaus in Brustlage gelagert (Jaiswal et al. 2009). Die Ultraschallsonde wurde auf der dorsolateralen Bauchwandseite (Flanke) der Farbmaus transkutan aufgesetzt und nach kranial beziehungsweise kaudal verschoben, bis das rechte Ovar erschien. Die ipsilateralen Nieren dienten dabei als Orientierung, die kranial des jeweiligen Ovars liegen. Das Ovar wurde für den Sagittalschnitt von medial nach lateral und für den Transversalschnitt von lateral nach medial durchgemustert (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Jaiswal et al. 2009; Mircea et al. 2009). Für diese Untersuchung wurden nicht mehr als zehn Minuten Untersuchungszeit benötigt (Lyshchik et al. 2007; Jaiswal et al. 2009; Campos-Junior et al. 2011).

Das sonographische Bild der Strukturen im Ovar der Farbmaus ähnelten dem von größeren Tieren (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Das Ovar der Farbmaus hatte eine Größe von ungefähr einem Millimeter (Suckow et al. 2001). Wobei laut Jaiswal et al. sich die Größe mit $2,45 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$ ($P = 0,96$) nicht vom rechten und linken Ovars unterschieden (Jaiswal et al. 2009). Bei den Nagetieren waren

die Primärfollikel 30 bis 80 μm , Sekundärfollikel 80 bis 125 μm und der Tertiärfollikel über 250 μm (Osman 1985; Lussier et al. 1987; Hirshfield 1991).

Die Ovarialfollikel der Farbmaus stellten sich im sonographischen Bild als sphärische Strukturen dar (Abb. 2). Benachbarte Strukturen, wie Gelbkörper oder andere Follikel konnten diese Form beeinträchtigen (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Jaiswal et al. 2009). Der Inhalt der Follikel war im B-Bild, aufgrund der Follikelflüssigkeit, anechogen (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a; Jaiswal et al. 2009; Mircea et al. 2009).

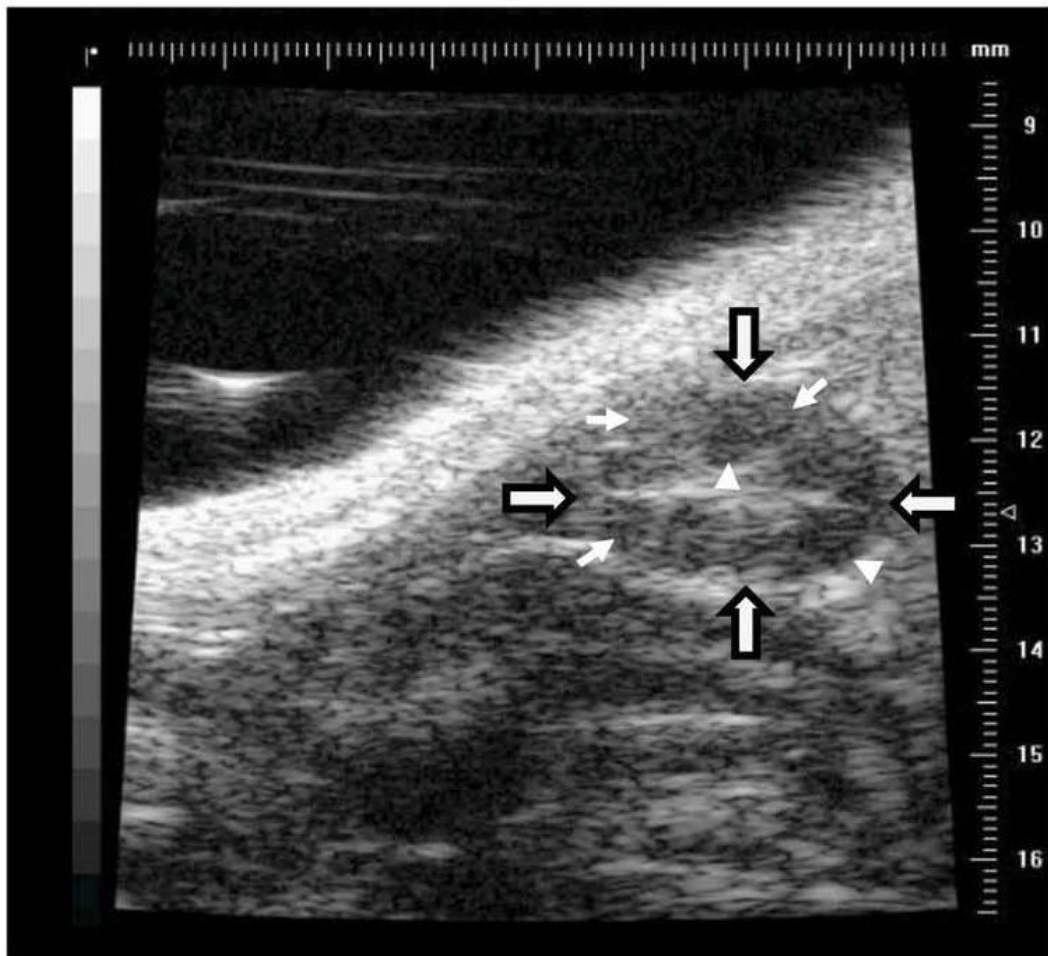


Abb. 2: Darstellung von Ovarialfollikel und Gelbkörper (Corpus luteum) einer Farbmaus durch Ultraschallbiomikroskopie (Skalierung in Millimetern). (Pfeile mit einer schwarzen Umrandung markieren den äußeren Rand des Ovars, weiße Pfeile zeigen auf Gelbkörper, Pfeilspitzen identifizieren Follikel). Abbildung aus (Jaiswal et al. 2009).

Der Follikel wuchs während des Diöstrus zu einer präovulatorischen Größe von 0,8 bis 1,0 mm an (Jaiswal et al. 2009). Die präovulatorischen Follikel wiesen in

ihrer unregelmäßigen Kontur Unterschiede auf und besaßen keine sichtbaren Ränder, sondern vielmehr sichtbare Bruchstellen an der Grenze zwischen Follikel- und Ovargewebe (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Bei größeren Follikeln (Tertiärfollikel) stellte sich die Follikelhöhle (Antrum folliculare) nicht absolut anechogen, sondern als diffuse heterogene Hypoechogenität (echoarm) dar (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Der Corpora Hämorrhagica (CH) (gesprungene Follikel) besaß im sonographischen Bild eine heterogene und hypoechogene Struktur. Dieser hatte eine höhere Echogenität, als die Präovulatorischen Follikel (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Die Umrisse waren teilweise nicht deutlich vom Stroma des Ovars abgrenzbar (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Während des Prozesses der Luteinisierung erhöhte sich die Echogenität des Corpora Hämorrhagica und dessen hypoechogene Struktur erhielt ein homogenes und normoechogenes oder sogar leicht hyperechogenes Muster, das charakteristisch für den Gelbkörper war (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Der Rand zwischen Gelbkörper und Ovargewebe war am Anfang der Lutealphase unregelmäßig und stellte sich im Verlauf gut abgrenzbar dar (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Der Gelbkörper (Corpus luteum) hatte eine leicht hypoechogene sphärische Struktur (Jaiswal et al. 2009). Die hohe Ovulationsrate bei der Farbmaus bewirkte eine Unterschätzung der genauen Anzahl der Gelbkörper (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008a). Im Gegensatz dazu konnten Mircea et al. die Gesamtzahl Gelbkörper genau schätzen. Allerdings wurde die Anzahl der 350 bis 699 µm großen Gelbkörper unterschätzt und die über 700 µm großen Gelbkörper überschätzt (Mircea et al. 2009). Die Graaf-Follikel (Antralfollikel) präsentierten sich im sonographischen B-Bild als sphärische anechogene Strukturen und verteilten sich unter stromalen und lutealen Ovargewebe (Mircea et al. 2009). Kleine Graaf-Follikel mit einer Größe von 300 bis 450 µm ließen sich genauso wie größere präovulatorische Follikel mit einer Größe von über 700 µm auseinander halten und genau zählen (Mircea et al. 2009).

5.2. Uterus

Im Gegensatz zu den zahlreichen sonographischen Untersuchung der Ovarien bei der Farbmaus, gibt es nur eine Beschreibung und Darstellung des Uterus von Reese & Renner-Müller (2012) mit dem tragbaren Ultraschallsystem von Esaote Piemedical MyLabOne Vet und einer 22 MHz Linearsonde (Typ SL3116). Der

Uterus von nicht-graviden NMRI-Farbmäusen konnte transkutan über die gesamte Länge im Longitudinal- und Sagittalschnitt dargestellt und vermessen werden. Sogar kleinste pathologische Veränderungen am Uterus, wie endometriale Zysten ab 0,5 mm Durchmesser oder endometriale Hyperplasien konnten detektiert werden (Reese & Renner-Müller 2012).

6. Sonographische Untersuchungen während der Trächtigkeit bei der Farbmaus

Sonographische Untersuchungen während der Trächtigkeit werden bei der Farbmaus seit einigen Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen angewendet und gewinnen bei tierschonenden Verlaufsuntersuchungen an Bedeutung. Dabei wurden einerseits Untersuchungen durchgeführt, um die Trächtigkeit frühestmöglich zu detektieren und andererseits den Trächtigkeitsverlauf zu erforschen. Die Trächtigkeiten ließen sich bei allen Arbeitsgruppen viel früher und sicherer detektieren, als bei der herkömmlichen Palpation des Abdomens (Kaufman 1998; Chang et al. 2003; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b).

6.1. Verwendetes Ultraschallequipment

Sonographische Untersuchungen während der Trächtigkeit bei der Farbmaus wurden in mehreren Studien je nach Untersuchungsziel von unterschiedlichen Ultraschallsystemen mit verschieden hohen Ultraschallfrequenzen und einem hohen Auflösungsvermögen durchgeführt.

Sonographische Verlaufsuntersuchungen und Trächtigkeitsbestimmungen waren mit hochauflösenden High-End Ultraschallgeräten mit einer Frequenz von sieben bis 15 MHz bei Farbmäusen möglich (Chang et al. 2003; Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Hierbei wurden folgende Ultraschallgeräte verwendet: das Aloka SSD 500, das Aloka 2500 (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009), das Siemens Acuson Antares (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009) und das Siemens Acuson Sequoia (Chang et al. 2003; Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Yu et al.

2008) von Siemens Medical Solutions (Erlangen, Germany) und das LOGIQ MD 400 von GE Healthcare (Russo et al. 2007). Brown et al. beschreiben 2006 den Preis des Acuson Sequoia von Siemens Medical Solutions zwischen \$ 300000 bis \$ 400000 und den Schallkopf 15L8 mit einer Auflösung von 0,1 mm zwischen \$ 17000 bis \$ 18000 (Brown et al. 2006). Es wurden für die sonographischen Untersuchungen konventionelle Linearsonden mit einer Frequenz von sieben bis 15 MHz (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Yu et al. 2008; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009) oder Sektorsonden (Phased array Sonden) mit einer Frequenz von 15 MHz (Spurney et al. 2004) oder 7,5 bis zehn MHz verwendet (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009), wobei die Untersuchung mit 7,5 MHz für die frühzeitige und zuverlässige Trächtigkeitsdetektion nicht empfehlenswert war. Auch die Bildqualität war mit der Linearsonde besser, als bei der Sektorsonde (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik mittels hochfrequenten High-End Ultraschallgeräten dauerte nicht länger als drei bis zehn Minuten (Chang et al. 2003; Russo et al. 2007; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b) und wurde transabdominal, nicht-invasiv durchgeführt. Die Schallkopfsonde bewegte sich auf der Haut der Mutterfarbmaus und die Embryonen wurden in-utero untersucht. Dies machte eine tierschonende Verlaufsuntersuchung möglich (Chang et al. 2003; Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Nach Chang et al. (2003) und Pallares & Gonzalez-Bulnes (2008,2009) war eine Rasur für die sonographische Untersuchung mit 7 bis 15 MHz bei den CD1, BALB/c und C57BL/6 Farbmäusen nicht notwendig (Chang et al. 2003; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009).

Zur Erforschung der embryonalen und fetalen Entwicklung, der ersten Detektion von Ampullen und der Organogenese der Farbmaus wurde die Ultraschall-Biomikroskopie (UBM, Ultrasound Backscatter Microscopy) mit einer Frequenz von 40 bis 50 MHz verwendet (Turnbull et al. 1995a; Aristizabal et al. 1998; Srinivasan et al. 1998; Turnbull 1999; Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002; Mu et al. 2008; Pallares et al. 2009; Nguyen et al. 2012). Das Verfahren der Ultraschall-Biomikroskopie mit der Verwendung von hohen Frequenzen von 40-100 MHz, die für die Forschung an trächtigen Farbmäusen notwendig sind, kommt ursprünglich aus der Augenheilkunde und wird dort in der Humanmedizin seit 40

Jahren verwendet (Roters & Krieglstein 2000). Aufgrund der sehr hohen Frequenz nimmt die Eindringtiefe ab und das Auflösungsvermögen zu (Roters & Krieglstein 2000). Bei der sonographischen Untersuchung während der Trächtigkeit der Farbmäuse lag die verwendete Frequenz, wie schon oben beschrieben, zwischen 40 und 50 MHz. Die Eindringtiefe ließ sich zwischen fünf und 15 Millimetern einstellen. Die mögliche Gesamtauflösung lag zwischen 50 und 100 Mikrometern, während die gemessene axiale Auflösung zwischen 25 und 40 Mikrometern und die laterale Auflösung zwischen 60 und 90 Mikrometern lag (Turnbull et al. 1995b; Aristizabal et al. 1998; Srinivasan et al. 1998; Turnbull 1999; Zhou et al. 2002; Phoon 2006). Der Schallkopf wurde mechanisch über das Gewebe bewegt und erzeugte ein 8 x 8 mm großes Bild aus 512 x 512 x 8 Bits mit einer Bildrate von 4-8 Bildern in der Sekunde (Turnbull 1999). Für die Ultraschall-Biomikroskopie an der trächtigen Farbmaus wurde das VS 40 (Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002), das Vevo 660 (Mu et al. 2008), das Vevo 770 (Pallares et al. 2009) und das Vevo 2100 (Nguyen et al. 2012) von VisualSonics (Toronto, Ontario, Canada) verwendet. Für die Ultraschall-Biomikroskopie war es notwendig die Tiere zu anästhesieren (Turnbull 1999; Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002; Mu et al. 2008; Pallares et al. 2009; Nguyen et al. 2012). Dafür konnte die Untersuchung eine Stunde (Neonaten) bis sogar zwei Stunden (Adulte und Embryonen) dauern (Foster et al. 2002). Zur Durchführung wurden drei folgende Möglichkeiten beschrieben. Zum Einen die tierschutzgerechte nicht-invasive Methode der transabdominalen Untersuchung (Aristizabal et al. 1998; Srinivasan et al. 1998; Turnbull 1999; Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002; Mu et al. 2008; Pallares et al. 2009; Foster et al. 2011; Nguyen et al. 2012). Zum Anderen zwei invasive Methoden, die transuterine und ex-uterine Untersuchung, die eine Inzision des Abdomens der Muttermaus voraussetzten. Bei der transuterinen lag der Schallkopf direkt dem trächtigen Uterus auf (Turnbull 1999; Zhou et al. 2002), wobei bei der ex-uterinen Untersuchung die Embryonen selbst nach Entnahme aus dem Uterus untersucht wurden. Hierbei wurden die Embryonen in einer Lösung, wie zum Beispiel gepuffertem Formalin, fixiert oder in einer lebenserhaltenden Lösung kultiviert (Turnbull et al. 1995a).

Bei Neonaten bestand die Möglichkeit das Herz, die Nieren, die Leber, die Milz, die Harnblase und die Wirbelsäule mittels Ultraschall-Biomikroskopie mit 55 MHz zu untersuchen (Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002). Das fetale Herz konnte

ab Tag (E) 12,5 mit einem High-End Ultraschallgerät und 15 MHz untersucht werden (Yu et al. 2008). Bei adulten Farbmäusen wurde für die Untersuchung von Herz, Aorta und Nieren 19 MHz verwendet (Zhou et al. 2002).

6.2. Erste Detektion der Trächtigkeit

In der tierexperimentellen Forschung mit Mäuseembryonen ist es relevant eine Trächtigkeit frühestmöglich zu erkennen, um so die trächtigen von den nicht-trächtigen Farbmäusen differenzieren zu können. Die Trächtigkeitsdiagnostik mittels Palpation ist an Tag zwölf bis 14 der Trächtigkeit möglich, wobei die palpatorische Detektion der Trächtigkeit bei einer großen Fetenanzahl früher möglich war (Kaufman 2008). Die Detektion der Trächtigkeit mittels Vaginalpropfes, erwies sich als keine sichere Methode (Ogura et al. 1997; Chang et al. 2003; Brown et al. 2006). Die sonographische Detektion der Trächtigkeit bei der Farbmaus konnte an Tag (E) 4,5 post Koitus das erste Mal festgestellt werden (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares et al. 2009; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Dies wurde bei Pallares & Gonzalez-Bulnes bei drei Farbmäusearten (CD1, BALB/c und C57BL/6) mit einem zehn MHz Linear- und Sektorschallkopf (Abb. 3) (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009) und in einem zweiten Experiment durch die Ultraschall-Biomikroskopie mit 40 MHz (Abb. 4) (Pallares et al. 2009) erzielt. Der Tag nach der Paarungsnacht (post Koitus) wurde dabei als Tag (E) 0,5 deklariert. Nach Theiler entspricht der Tag (E) 4,5 dem Stage 6 (Theiler 1989). An diesem Tag findet die Implantation im Uterus der Farbmaus statt (Kaufman 1998; Chang et al. 2003). Im sonographischen Brightness- (B-) Bild waren im Uterus der trächtigen Farbmaus kreisförmige, hypoechogene Strukturen sichtbar (Abb. 5) (Russo et al. 2007; Pallares et al. 2009). Diese wurden als Ampullen oder auch als Gestational sacs (GS) bezeichnet (Pallares et al. 2009). Die Ampullen waren von einer relativ echogeneren Region, den Trophoblasten, umrundet (Kulandavelu et al. 2006).

Bei Untersuchungen von Foster et al. (2002) war die frühestmögliche Trächtigkeitsvisualisierung an Tag (E) 5,5 mit 40 MHz möglich (Foster et al. 2002), während Zhou et al. (2002) und Kulandavelu et al. (2006) einen Tag später an Tag (E) 6,5 mit 40 MHz (Zhou et al. 2002; Kulandavelu et al. 2006) erfolgreich waren. An Tag (E) 7,5 detektierten Mu et al. (2008) mit 30-40 MHz (Mu et al. 2008), Russo et al. (2007) mit 7-11 MHz (Russo et al. 2007) und Chang

et al. (2003) mit 14 MHz (Chang et al. 2003). Turnbull (1999) schaffte dies mit 40-50 MHz erst an Tag (E) 8,5 (Turnbull 1999) und Brown et al (2009) an Tag (E) 9,5 mit 15 MHz (Brown et al. 2006).

Für Chang et al. war es eine Herausforderung mit 14 MHz die Ampulle an Tag (E) 4,5 bis 6,5 zu erkennen, die sich von sonographischen Artefakten kaum unterschied (Chang et al. 2003).

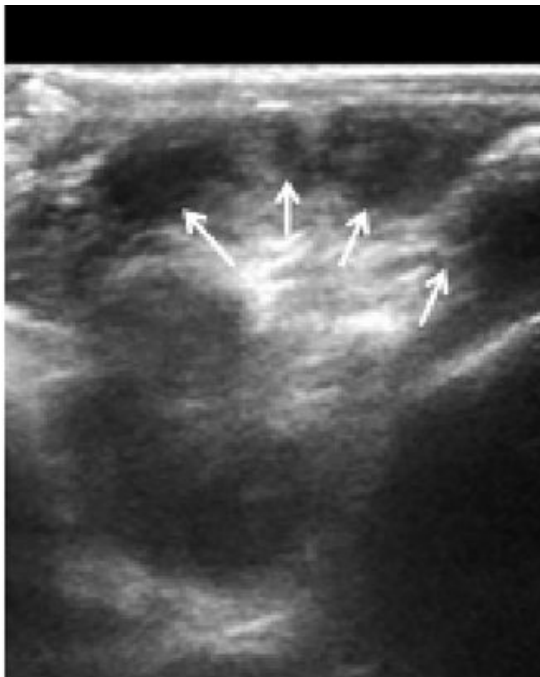


Abb. 3: Darstellung der Implantationsstellen der Farbmaus an Tag (E) 4,5 (markiert durch Pfeile) mit einem 10 MHz Linearschallkopf. Abbildung aus (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009).

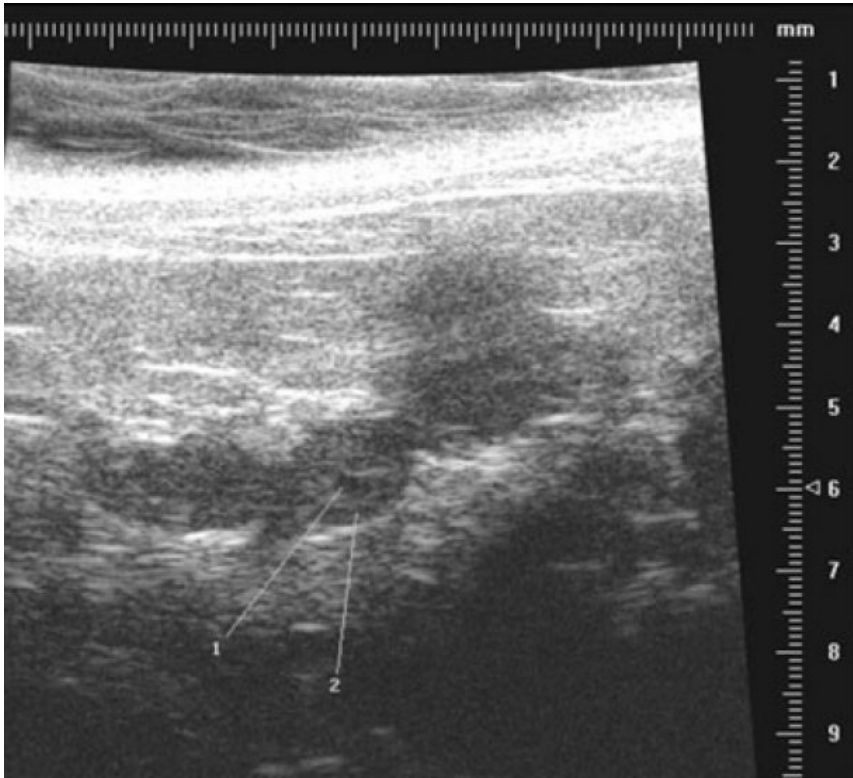


Abb. 4: Darstellung der Implantationsstellen der Farbmaus an Tag (E) 4,5 mit Ultraschall-Biomikroskopie (40 MHz). Abbildung aus (Pallares et al. 2009).

1: Fruchtkammer, 2: Ampullenwand

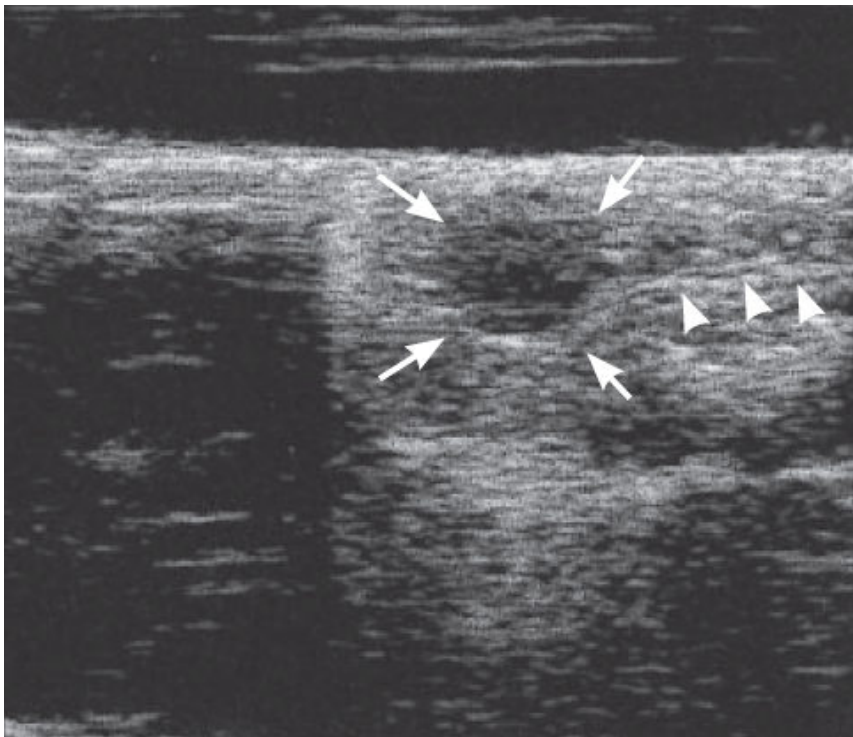


Abb. 5: Longitudinalschnitt durch die Ampulle (Pfeile) und Plazenta (Pfeilspitzen) an Tag (E) 7,5. Abbildung aus (Russo et al. 2007).

6.3. Darstellung und Messungen an der Ampulle

Das erste sichtbare Zeichen einer Trächtigkeit waren im Ultraschall die Ampullen (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Poulsen Nautrup 2007; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009; Reese 2009b). Die Ampullen waren an Tag (E) 4,5 das erste Mal messbar (Chang et al. 2003; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Im Ultraschallbild hatten sie bis Tag (E) 12,5 eine rundliche Form (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006) und erschienen hypoechogener zum umgebenden Gewebe. Die Fruchtkammer, auch Chorionhöhle, visualisierte einen anechogenen (dunklen), flüssigkeitsgefüllten Raum und wurde durch ein umgebendes echogenes (weißes) Gewebe abgegrenzt (Brown et al. 2006; Poulsen Nautrup 2007; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008). Ab Tag (E) 12,5 erhielt die Ampulle eine längliche Form (Russo et al. 2007).

Die Ampullen wurden in Längs- (longitudinal) und Querschnitten (transversal) gemessen, indem eine Messlinie durch die Längsachse und eine Zweite durch die größte Dimension, die senkrecht zur Längsachse geht, gelegt und gemittelt wurde (Abb. 6) (Russo et al. 2007; Mu et al. 2008; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b). Chang et al. (2003) maßen die Fläche der Ampullen aus, indem er mit dem Ultraschallmessprogramm den äußeren Rand der Ampulle umrundet (Chang et al. 2003).

Ab Tag (E) 7,5 war die Ampulle kontinuierlich messbar (Chang et al. 2003; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008). Die Ampullengröße stieg täglich linear um 1,40 mm an. An Tag (E) 7,5 von 0,84 mm auf 6,44 mm am Tag (E) 11,5 (Mu et al. 2008). Brown et al. detektierten und maß die Ampullen mit 15 MHz erst zwei Tage später (Tag (E) 9,5) (Brown et al. 2006). Beide Arbeiten lieferten ähnliche Ampullendimensionen an Tag (E) 9,5 mit $4,4 \pm 1$ mm (Brown et al. 2006) und 3,64 mm (Mu et al. 2008). Die Fläche der Ampulle reichte an Tag (E) 7,5 von 0,078 bis 0,095 cm² und erhöhte sich bis Tag (E) 15,5 auf 1,04 bis 1,25 cm² (Chang et al. 2003). Die unterschiedlichen Messergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die Ampullengröße war das früheste quantitative Maß für die Konzeptusgröße und lieferte ein Maß für die Fruchtkammerflüssigkeit, von der die Frucht umgeben ist. Außerdem ließ sich der Trächtigkeitstag (Gestationsalter) der

Farbmausembryonen zuverlässig und genau durch die Größe der Ampulle bestimmen (Chang et al. 2003; Mu et al. 2008).

Ab Tag (E) 11,5 stellten Mu et al (2008) und ab Tag (E) 15,5 Chang et al. (2003) die Messung, Aufgrund der zu groß gewordenen Ampullen, ein (Chang et al. 2003) (Mu et al. 2008).

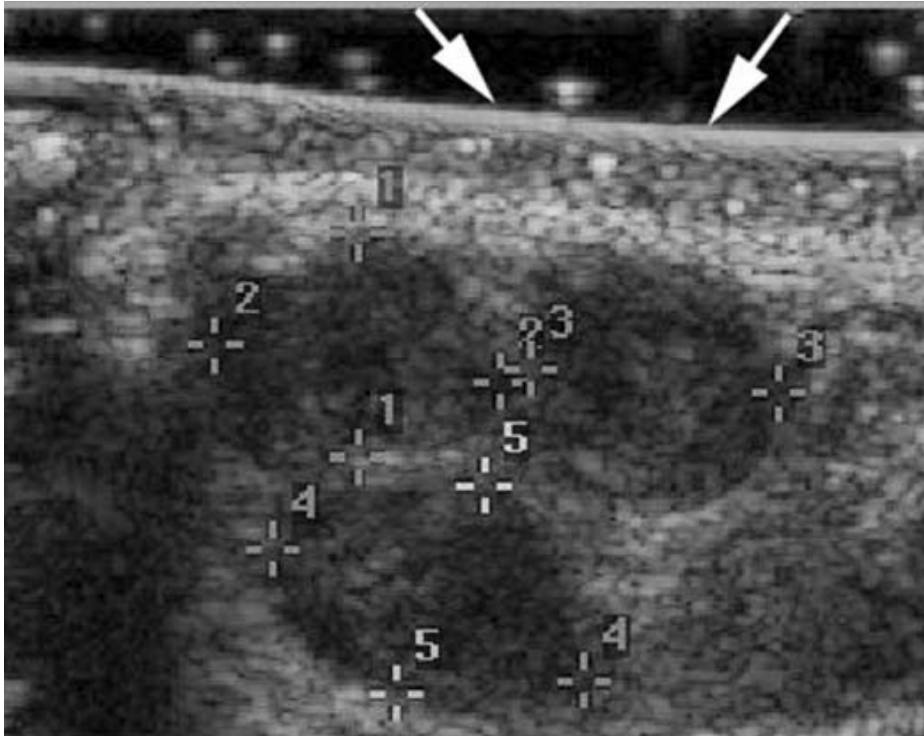


Abb. 6: Messung an drei Ampullen der Farbmaus an Tag (E) 9,5 mit einer ungefähren Größe von 4,5 mm. Beachtliche Nähe zur abdominalen Oberfläche (Pfeile). Abbildung aus (Brown et al. 2006).

Tag (E)	mittlere Ampullen-Durchmesser (in mm)	Mittlere Ampullen-Fläche (in cm ²)
7,5	4,06 (± 0,6) ² 0,84 ³	0,86 (± 0,06) ¹
8,5		1,10 (± 0,10) ¹
9,5	4,4 (± 1) ⁴ 3,64 ³	1,93 (± 0,12) ¹
10,5		2,54 (± 0,28) ¹
11,5	6,44 mm ³	3,86 (± 0,27) ¹
12,5	7,9 (± 1,08) ²	5,26 (± 0,30) ¹
13,5		6,43 (± 0,42) ¹

14,5		8,87 ($\pm 0,51$) ¹
15,5		11,17 ($\pm 0,68$) ¹

Tabelle 8: Messergebnisse an der Ampulle der Farbmaus ab Tag (E) 7,5 bis 15,5 von folgenden Arbeitsgruppen: ¹ (Chang et al. 2003), ² (Russo et al. 2007), ³ (Mu et al. 2008), ⁴ (Brown et al. 2006). An Tag (E) 7,5 ist eine große Abweichung erkennbar.

6.4. Darstellung und Messungen an der Plazenta

Nach Theiler (1989) entwickelt sich die Plazenta aus dem Ektoplazentar-Konus in der Region, in der die Allantois die Chorionplatte erreicht (Abb. 7) (Theiler 1989). Die primordiale Plazenta ließ sich sonographisch ab Tag (E) 8,0 erkennen (Nguyen et al. 2012). Von Tag (E) 10,5 bis Tag (E) 16,5 war die scheibenförmige Plazenta sonographisch im zweidimensionalen Bild und im Farb-Doppler sichtbar und messbar (Abb. 8) (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008). An Tag (E) 11,5 und 12,5 ließ sich der Rand der Plazenta deutlicher von der Ampullenstruktur abgrenzen (Abb. 8) (Chang et al. 2003). Die Plazenta war echoärmer als die Echotextur des Embryos und erhielt die Form eines geviertelten Mondes (Russo et al. 2007). Es wurden die Plazentadicke (PT) und der Plazentadurchmesser (PD) im Transversalschnitt der Plazenta an der Insertionsstelle der Nabelschnur ermittelt. Nach Mu et al. (2008) wird der Plazentadurchmesser in der längsten Dimension der Plazenta gemessen (Mu et al. 2008). Die Plazentadicke wurde in der Mitte der Plazenta von der Chorion-Oberfläche bis zu den echogenen Calciumablagerungen in der Riesenzellschicht gemessen (Abb. 9) (Akirav et al. 2005; Mu et al. 2008).

Der Plazentadurchmesser und die Plazentadicke erhöhten sich nicht linear mit dem Trächtigkeitstag der Farbmaus. Beide Messungen hatten von Tag (E) 10,5 bis Tag (E) 14,5 einen progressiven Anstieg und blieben dann für die verbleibende Trächtigkeitsdauer konstant. Dieses Wachstumsplateau in der Spätträchtigkeit entsprach dem Plateau des Plazentagewichtes, stand aber in Kontrast zu dem sich kontinuierlich erhöhenden fetalen Körpergewicht und der Umbilicalblutflussgeschwindigkeit (Coan et al. 2004; Mu et al. 2008). Dies entspricht laut Coan et al (2004) und Mu et al (2008) der Reifungsphase der Plazentaentwicklung, in der sich die Vaskularität erhöht und die Dicke der

maternal-fetalen Blutschranke (Plazentaschranke) abnimmt, wodurch dann die Effizienz des Plazentatransfers zunimmt.

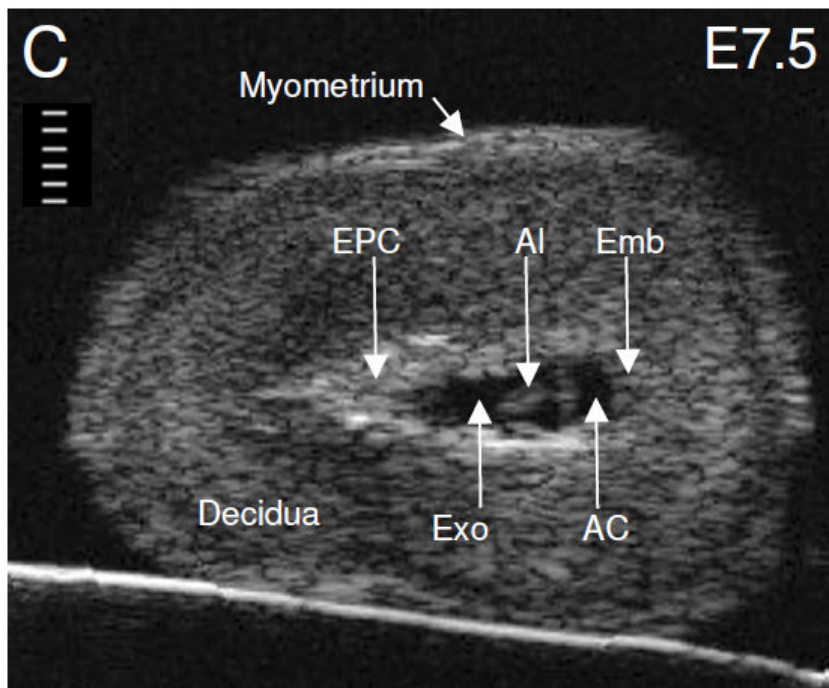


Abb. 7: Darstellung der Implantationsstellen der Farbmaus an Tag (E) 6,5 mit UBM. Die Einteilung der Abstände entspricht 100 μm . AC Amnionhöhle, AI Allantois, Emb Embryo, EPC Ektoplazentar-Konus, Exo Exocoelomhöhle. Abbildung aus (Slevin et al. 2006).

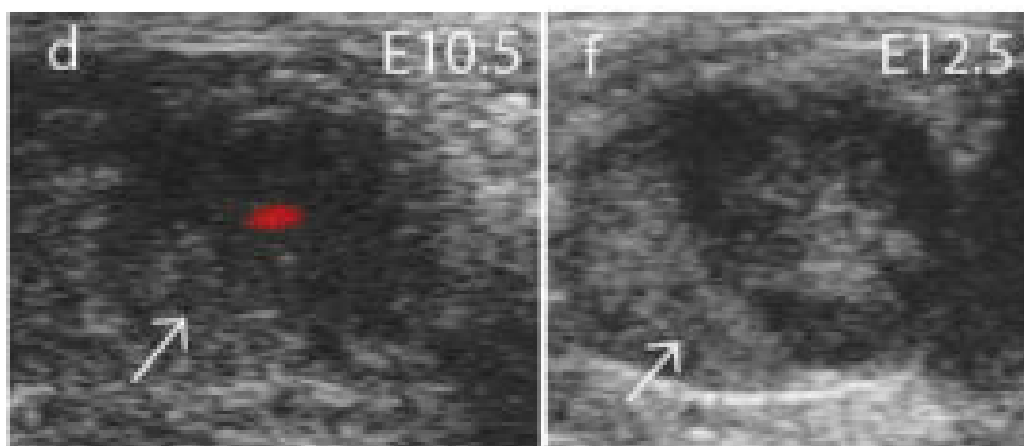


Abb. 8: Darstellung der Plazenta (Pfeile) an Tag (E) 10,5 (d) und 12,5 (f) mit 14 MHz. Die Plazenta wird an Tag (E) 12,5 scheibenförmiger. Abbildungen aus (Chang et al. 2003).

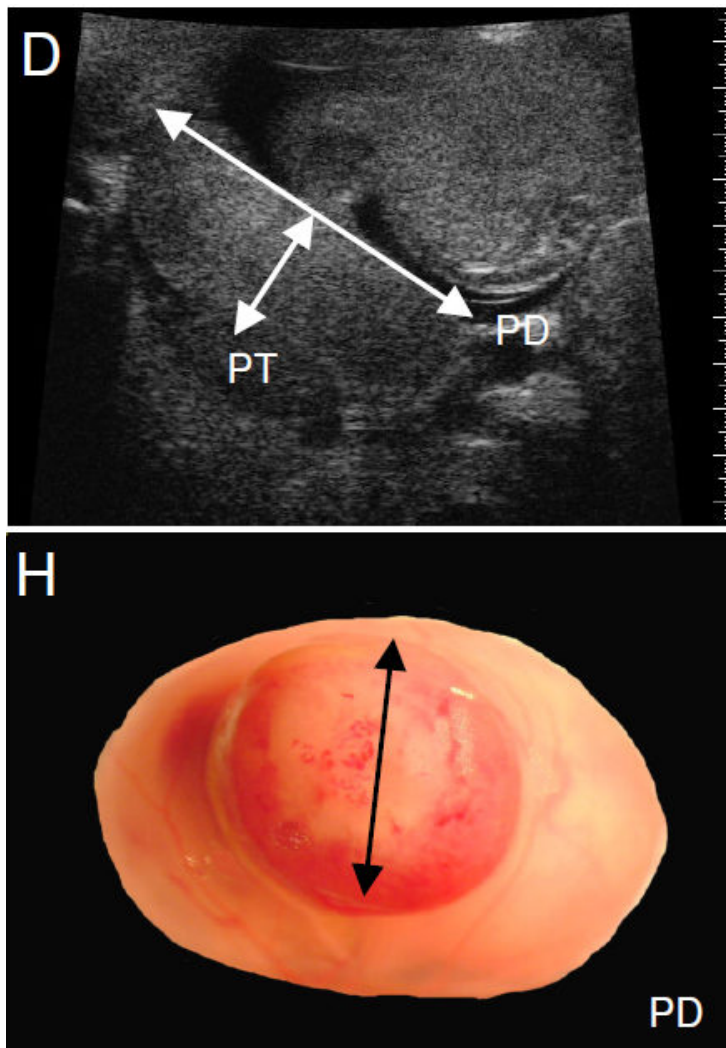


Abb. 9: Demonstration der Messpunkte für die Messung des Plazentadurchmessers (PD) und der Plazentadie (PT) im Ultraschall-Biomikroskopie (D) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (H) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildung aus (Mu et al. 2008).

6.5. Sonographische Darstellung der embryonalen Entwicklung

Der Konzeptus von Farbmäusen ließ sich sonographisch an Tag (E) 5,5 der Embryogenese nachweisen und wurde als Embryo bezeichnet (Foster et al. 2002; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b). In diesem Stadium beginnen die inneren Zellmassen (ICM) der Blastozyste, bestehend aus Epiblast und primitivem Endoderm (Hypoblasten), einen zylindrischen Embryo zu bilden (Abb. 10) (Foster et al. 2002). Die äußere Zellschicht (Trophektoderm) bildet die Plazenta und die Eihäute (Adjaye et al. 2005). Die innere Zellmasse stellte sich im sonographischen Bild als helle Region im Zentrum des Uterus dar und assoziierte die Zellen des Embryos (Abb. 10) (Foster et al. 2002). Der Embryo war an Tag

(E) 5,5 als diffuser heller Bereich im Durchmesser von etwa 250 μm im Lumen des Uterus sichtbar. An Tag (E) 7,5 entwickelte der Embryo drei unterschiedliche Hohlräume (Abb. 11): Die Amnionhöhle (AC), das Zölon (CC) und den ekto-plazentalen Hohlraum (EC) (Müntener & Hsu 1977; Foster et al. 2002; Slevin et al. 2006). Bei Pallares & Gonzalez-Bulnes waren die embryonalen Fruchthüllen schon an Tag (E) 5,5 darstellbar (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Der Embryo war an Tag (E) 8,5 deutlich sichtbar, umschlungen von der Amnionhöhle und dem sichtbaren Allantois (A) (Abb. 12) (Foster et al. 2002). Bis Tag (E) 9,5 hatte der Embryo noch nicht die charakteristische kraniokaudal gekrümmte Stellung eingenommen (Mu et al. 2008).

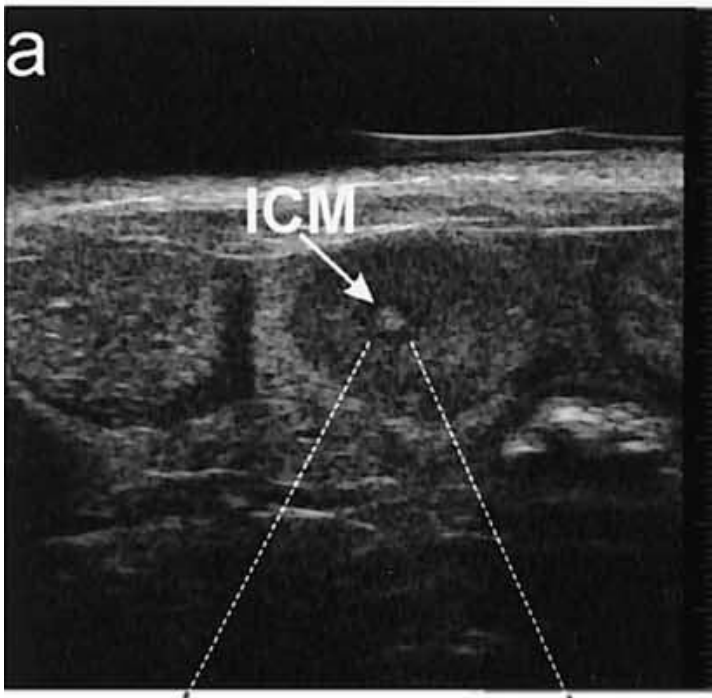


Abb. 10: Innere Zellmasse (ICM) in einer Ampulle im Uterus am Tag 5,5 der Farbmaus, die die Zellen des Embryos assoziiert. Abbildung aus (Foster et al. 2002).

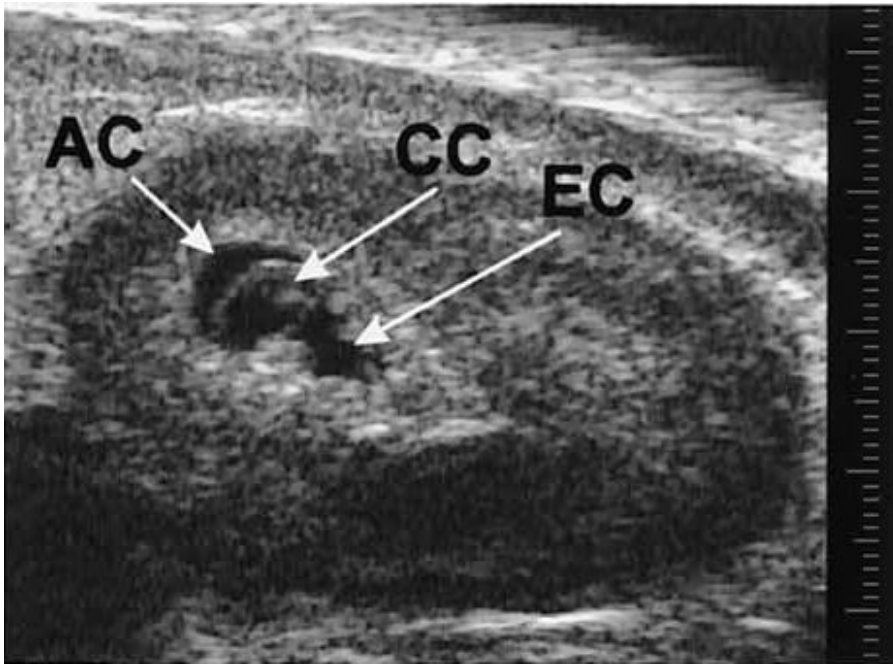


Abb. 11: Darstellung der drei embryonalen Höhlen: Amnionhöhle (AC), Coelomhöhle (CC), Ektoplazentarhöhle (EC). Abbildung aus (Foster et al. 2002).

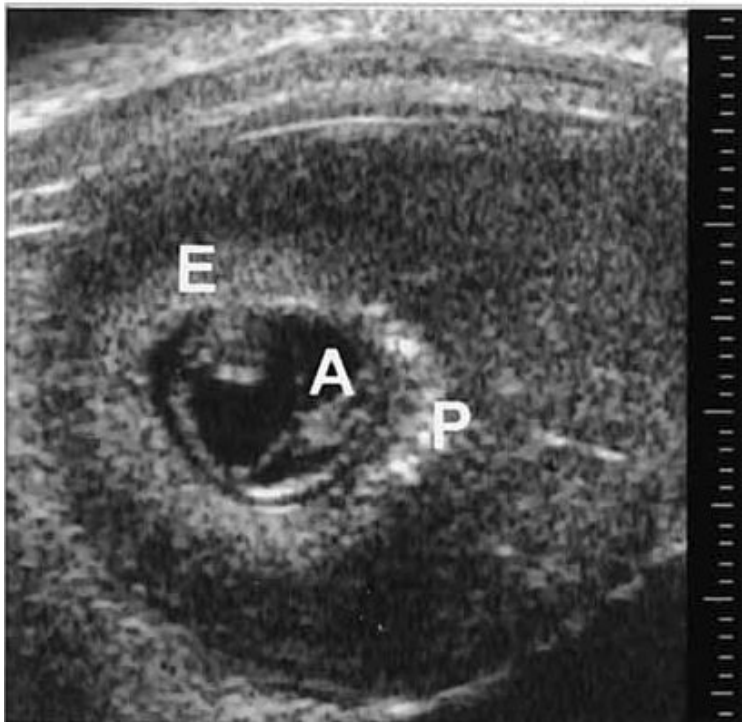


Abb. 12: Darstellung des Embryos (E), Allantois (A) und Plazenta (P) einer Farbmaus an Tag (E) 8,5. Abbildung aus (Foster et al. 2002).

6.6. Sonographische Darstellung der fetalen Entwicklung

Die Fetalentwicklung findet bei der Farbmaus laut Kaufman (2008) zwischen Tag (E) 12,0 und 19,0 statt (Kaufman 2008). Der Herzschlag der Feten setzte an Tag (E) 8,5 (Zhou et al. 2002; Mu et al. 2007; Pallares et al. 2009) oder nach Ji et al im Somitenstadium 5 S ein. Dies entspricht Tag (E) 8,25 (Ji et al. 2003). Aufgrund der hohen fetalen Herzschlagfrequenz (3 bis 4 Schläge pro Sekunde) war der Herzschlag bei konventionellen Ultraschallgeräten viel früher detektierbar als bei der Ultraschallbiomikroskopie (Zhou et al. 2002).

Im Vergleich der Literatur wurde der Herzschlag bei Pallares & Gonzalez-Bulnes an Tag (E) 9,5 (Turnbull 1999; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009), bei Chang et al. und Brown et al. an Tag 10,5 (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006), bei Foster et al. an Tag (E) 11,5 (Foster et al. 2002) und bei Russo et al. an Tag (E) 12,5 (Russo et al. 2007) detektiert. Die Tabelle 9 stellt eine Übersicht der sonographischen fetalen Entwicklung der Farbmaus dar.

Fetale Entwicklung	Sonographische Detektion ab Tag (E)
Kardiovaskulär	
Herzschlag	8,5 (Zhou et al. 2002; Ji et al. 2003; Phoon 2006; Mu et al. 2007; Pallares et al. 2009)
Beginn Herzseptierung Interventrikulare Septum Atriale Septum	10,5 – 11,5 Srinivasan 1998 14,5 mit Power-Doppler (Brown et al. 2006) 12,5 – 13,5 (Phoon 2006) 13,5 (Zhou et al. 2002) 17,5 mit Power-Doppler (Brown et al. 2006)
Große Blutgefäße: (Aorta ascendens, descendens, abdominalis; A. hypogastrica; Nabelschnur) A. carotis A. renalis	11,5 (Brown et al. 2006) 13,5 (Brown et al. 2006) 15,5 (Brown et al. 2006)
Umbilicalblutfluss (Nabelschnur)	9,5 (Phoon et al. 2000) 10,5 mit Power-Doppler (Brown et al. 2006; Mu & Adamson 2006)
Atrioventricularklappen	13,5 (Phoon 2006)
Plazenta	11,5 (Brown et al. 2006) 10,5 (Chang et al. 2003)

Muskulosketale Entwicklung	
Neuralrohr	9,5 – 11,5 (Turnbull 1999; Foster et al. 2002)
Gliedmaßenknospen	10,5 (Nguyen et al. 2012) 14,5 (Foster et al. 2002)
Wirbelsäule (Abb. 14)	12,5 (Brown et al. 2006) 13,5 (Chang et al. 2003) 13,5 – 15,5 (Foster et al. 2002) 14,5 (Foster et al. 2002)
Gesicht- und Schädelossifikation	13,5 (Brown et al. 2006)
Schnauze	16,5 (Brown et al. 2006)
Rippenossifikation	15,5 (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Pallares et al. 2009)
Hinter- und Vorderbeinzehen (Abb. 13)	15,5 (Brown et al. 2006)
Pinna der Ohren	14,5 (Nguyen et al. 2012)
Schwanz	14,5 (Nguyen et al. 2012)
Thorakoabdominale Entwicklung	
Magen (Abb. 15)	17,5 (Brown et al. 2006)
Harnblase	17,5 (Brown et al. 2006)
Echogenen Lungen (abgrenzbar von Leber) (Abb. 15, Abb. 16)	12,5 (Brown et al. 2006)
Leber	12,5 (Brown et al. 2006)
Herz-Leber-Grenze (Diaphragma)	15,5 (Chang et al. 2003)
Zentrales Nervensystem	
Mesencephalonbläschen	13,5 (Brown et al. 2006)
Rhombencephalonbläschen	13,5 (Brown et al. 2006)
Lateraler Ventrikel	14,5 (Brown et al. 2006)
Circulus (arteriosus) Willisi (Circulus arteriosus cerebri = Arterienring des Hirns) mit Farb-Doppler	13,5 mit Farb-Doppler (Brown et al. 2006) 15,5 ohne Farb-Doppler (Brown et al. 2006)
Augenentwicklung	
Augengrube und Augenblase	9,5 (Foster et al. 2003)
Linsenbläschen	11,5 (Foster et al. 2003)
Linsengrube	10,0 – 11,0 (Foster et al. 2003)
Augenlinse	10,5 (Foster et al. 2003; Mu et al. 2008)
Glaskörper (anechogen)	10,5 (Foster et al. 2003)
Retina (echogen)	10,5 (Foster et al. 2003)
Intraretinaler Raum (anechogen)	14,5 (Foster et al. 2003)
Augen	14,5 (Nguyen et al. 2012)
Augenhöhle	16,5 (Brown et al. 2006)

Tabelle 9: Übersicht der sonographischen fetalen Entwicklung der Farbmaus.

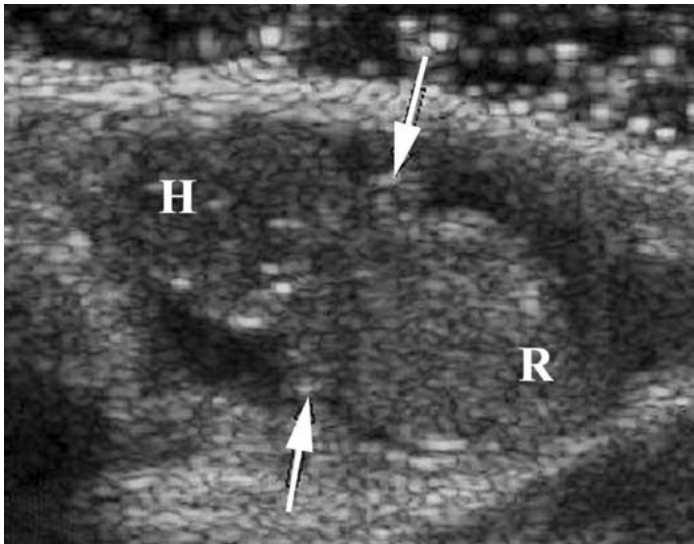


Abb. 13: Darstellung eines Fetus der Farbmaus an Tag (E) 14,5. Pfeile zeigen die Anbildung der Extremitätenknospen, H Kopf, R Rumpf. Abbildung aus (Brown et al. 2006).

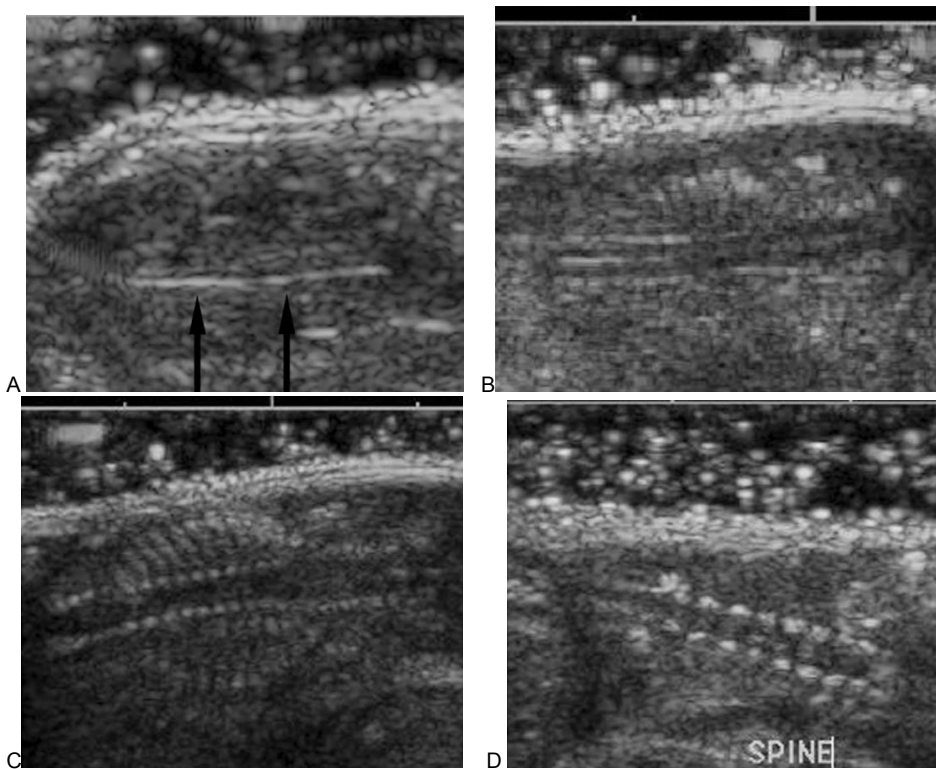


Abb. 14: Entwicklung der fetalen Wirbelsäule der Farbmaus an Tag (E) 12,5 (A), 15,5 (B), 16,5 (C) und 17,5 (D). Die Wirbelsäule ist zuerst als feine echogene Linie (Pfeil) sichtbar und entwickelt sich unter progressiver Ossifikation zu einzelnen Wirbelkörpern. Abbildungen aus (Brown et al. 2006).

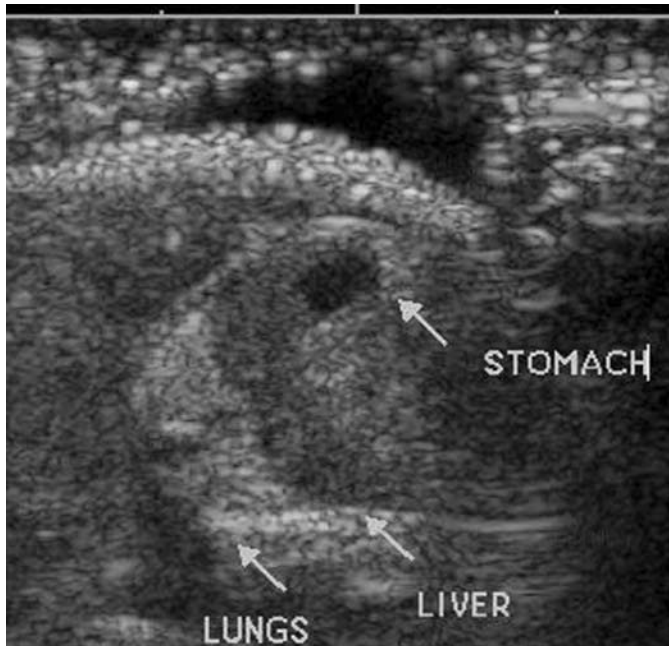


Abb. 15: Darstellung des fetalen Abdomens und Thorax an Tag (E) 17,5. Deutlich erhöhte Echogenität der Lungen (Lungs) im Vergleich zur Leber (Liver). Flüssigkeitsgefüllter Magen (Stomach). Abbildung aus (Brown et al. 2006).

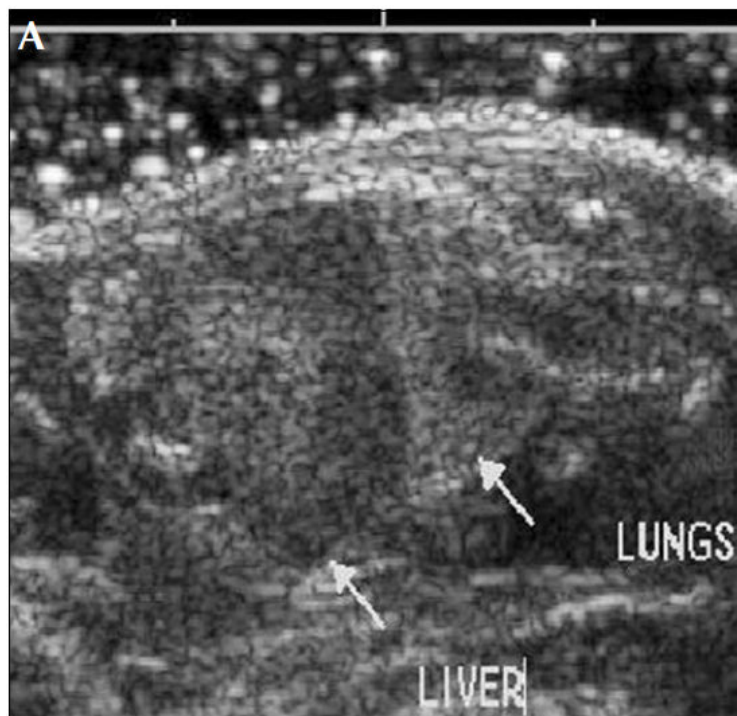


Abb. 16: Fetaler Thorax und Abdomen am Tag (E) 16,5. Die Abbildung zeigt eine erhöhte Echogenität der Lungen im Vergleich zur Leber. Abbildung aus (Brown et al. 2006).

6.7. Messungen am Fetus

Der Embryo war sonographisch das erste Mal an Tag (E) 5,5 detektierbar (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b). Am Embryo beziehungsweise Fetus der Farbmaus waren folgende Parameter, Scheitel-Steiß-Länge (SSL), biparietale (Kopf-) Durchmesser (BPD), thorakoabdominale Durchmesser (TAD), der mittlere abdominale Durchmesser (MAD), der Bauchumfang, die Femurlänge, der Augenlinsendurchmesser und der Beginn der Herzaktivität messbar (Chang et al. 2003; Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Nguyen et al. 2012). Eine eingehende Deklaration an welchem Tag die einzelnen Messungen durchführbar waren, wird in Tabelle 10 beschrieben.

Messung	An Tag (E)	Frequenz
Scheitel-Steiß-Länge (SSL) (Foster et al. 2002; Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b)	5,5 - 19,5	High-End mit 7 – 15 MHz und UBM mit 30 – 40 MHz
Biparietaler (Kopf-) Durchmesser (BPD), auch Head-Diameter (HD) (Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012)	(10,5) 12,5 – 18,5 (20,5)	(7-) 15 – 40 MHz
Thorakoabdominaler Durchmesser (TAD), auch Rumpfdurchmesser, (Body Diameter (BD)) oder Brustkorbdurchmesser (Chest diameter) (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b)	(5,5) 12,5 – 18,5 (20,5)	7 - 15 MHz
Mittlerer abdominaler Durchmesser (MAD), auch abdominaler Querdurchmesser (ATD) und abdominaler antero-posterior Durchmesser (APD) (Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012)	10,5 – 18,5	30 – 40 MHz

Bauchumfang (Abdominal circumference (AC)) (Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012)	10,5 – 18,5	30 – 40 MHz
Femurlänge (Brown et al. 2006; Mu et al. 2008)	15,5 – 18,5	30 – 40 MHz
Augenlinsendurchmesser (Foster et al. 2003; Mu et al. 2008)	10,5 – 18,5	30 – 40 MHz

Tabelle 10: Vergleich der durchgeführten Messungen der verschiedenen Arbeitsgruppen an der Frucht der Farbmaus.

Die Scheitel-Steiß-Länge (SSL, im engl. Crown-rump length, CRL)

Die Scheitel-Steiß-Länge war die einfachste und zugleich frühestmögliche Messung an der Frucht (Mu et al. 2008; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b). In der aktuellen Literatur variieren unterschiedliche Ergebnisse, ab welchem Trächtigkeitstag der Embryo sonographisch dargestellt und damit auch gemessen werden kann. Dies war abhängig von der Auflösung des Ultraschallgerätes, der Frequenz des Schallkopfes und dem Farbmäusestamm. Das erste Mal war die Scheitel-Steiß-Länge bei Pallares & Gonzalez-Bulnes und Foster et al. an Tag (E) 5,5 messbar (Foster et al. 2002; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b), danach folgten weitere an Tag (E) 8,5, an Tag (E) 10,5 und an Tag (E) 12,5 bis maximal zu Tag (E) 19,5 (Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Mu et al. 2008; Yu et al. 2008). Mit einem Schallkopf mit einer Frequenz von 10 bis 15 MHz war die Scheitel-Steiß-Länge bei CD1 Feten ab Tag (E) 10,5 (Brown et al. 2006) und bei C57Bl/6J Feten ab Tag (E) 12,5 messbar (Spurney et al. 2004; Yu et al. 2008). Aufgrund der Größe des Fetus einer CD1 Farbmaus und dem dann zu kleinen Sichtfeld des Ultraschallgerätes war nach Tag (E) 16,5 keine Scheitel-Steiß-Längen-Messung mehr möglich (Brown et al. 2006; Mu et al. 2008).

Die Scheitel-Steiß-Länge wird als die maximale Entfernung vom zephalen (Scheitel) bis zum kaudalen Pol (Steiß) der Frucht quantifiziert (Abb. 17, Abb. 18) (Mu et al. 2008). Obwohl sich die Frucht an Tag (E) 8,5 noch nicht in der charakteristischen, kraniokaudal gekrümmten Stellung befand, war diese Messung durchführbar (Mu et al. 2008).

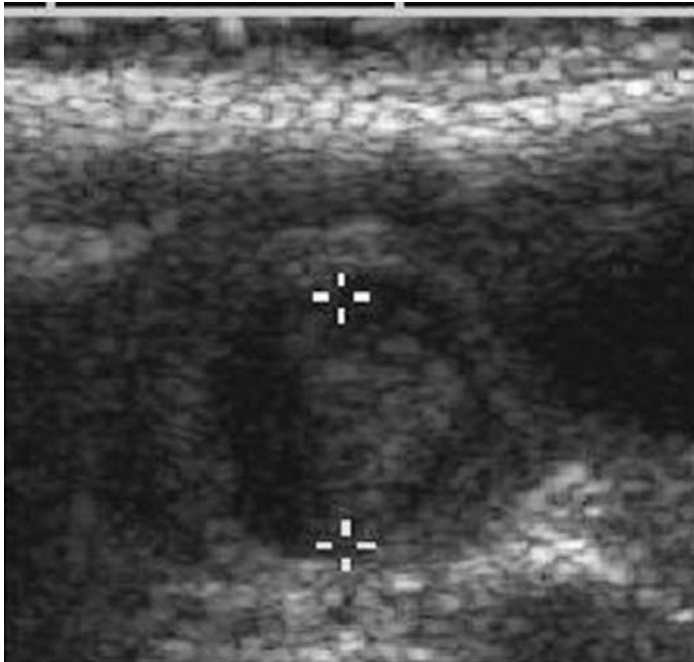


Abb. 17: Demonstration der transabdominalen Messung der Scheitel-Steiß-Länge mit einem High-End Ultraschallgerät und 15 MHz an Tag (E) 10,5 mit einer Länge von 3,0 mm. Abbildung aus (Brown et al. 2006).

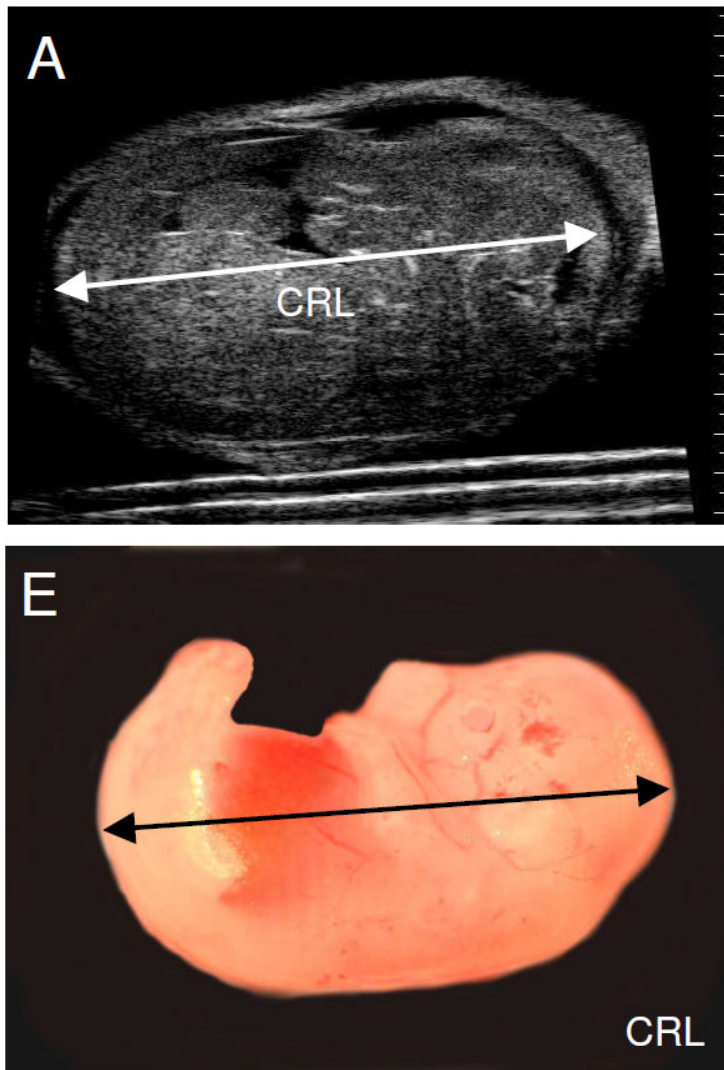


Abb. 18: Demonstration der Messpunkte der Scheitel-Steiß-Länge im Ultraschall-Biomikroskopie (A) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (E) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildungen aus (Mu et al. 2008).

An Tag (E) 8,5 betrug die gemessene Scheitel-Steiß-Länge des Farbmausfetus 1,88 mm. Sie erhöhte sich bis Tag (E) 16,5 nicht linear (Mu et al. 2008), sondern exponential (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b). Bei der Untersuchung von Spurney et al. erhöhte sich die Scheitel-Steiß-Länge ab Tag (E) 12,5 bis Tag (E) 18,5 linear (Spurney et al. 2004). An Tag (E) 16,5, an dem fetale Strukturen gut sichtbar waren, maßen Mu et al. eine Scheitel-Steiß-Länge von 16,22 mm und Russo et al. 17,8 (\pm 1,47) mm (Russo et al. 2007; Mu et al. 2008). Pallares & Gonzalez (2008) fanden heraus, dass die Farbmausfeten des Stammes BALB/c in der letzten Woche der Trächtigkeit kleiner und schmaler waren, als die Feten von CD1- und C57BL/6-Farbmaüestämmen (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b).

Die Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der gemessenen Scheitel-Steiß-Längen.

Mu et al. untersuchten die Messgenauigkeit, indem sie die gemessenen Scheitel-Steiß-Längen im Ultraschall (in vivo) mit der Messung im Lichtmikroskop nach Fetentnahme (ex vivo) (Abb. 18) verglichen und erhielten eine gute Übereinstimmung. Insgesamt ergab sich keine signifikante Verzerrung (Bias) und die Abweichung zwischen beiden Messmethoden blieb unter 25 % (Mu et al. 2008).

Trächtigkeitstag (E)	SSL-Messung (in mm)
8,5	1,88 ¹
9,5	3,47 ¹
10,5	5,12 ¹ 3,0 ⁴
11,5	6,83 ¹ 6,2 ⁶
12,5	8,60 ¹ 7,9 ($\pm 0,8$) ³ 6,8 ($\pm 1,3$) ⁵
13,5	10,42 ¹ 9,0 ⁴
14,5	12,29 ¹
15,5	14,23 ¹
16,5	16,22 ¹ 17,8 ($\pm 1,47$) ²
18,5	17,9 ($\pm 1,7$) ³
19,5	18,7 ($\pm 0,7$) ³

Tabelle 11: Messergebnisse der Scheitel-Steiß-Längen (SSL).

¹ (Mu et al. 2008), ² (Russo et al. 2007), ³ (Yu et al. 2008), ⁴ (Brown et al. 2006), ⁵ (Spurney et al. 2004), ⁶ (Foster et al. 2002)

Die Scheitel-Steiß-Länge gab Aufschluss über den Tag der Trächtigkeit und das embryonale Körpergewicht (Abb. 19) (Brown et al. 2006; Mu et al. 2008). Mit der folgenden Formel $SSL / 2 + 9$ Tage ließ sich der Trächtigkeitstag errechnen (Tabelle 12) (Brown et al. 2006).

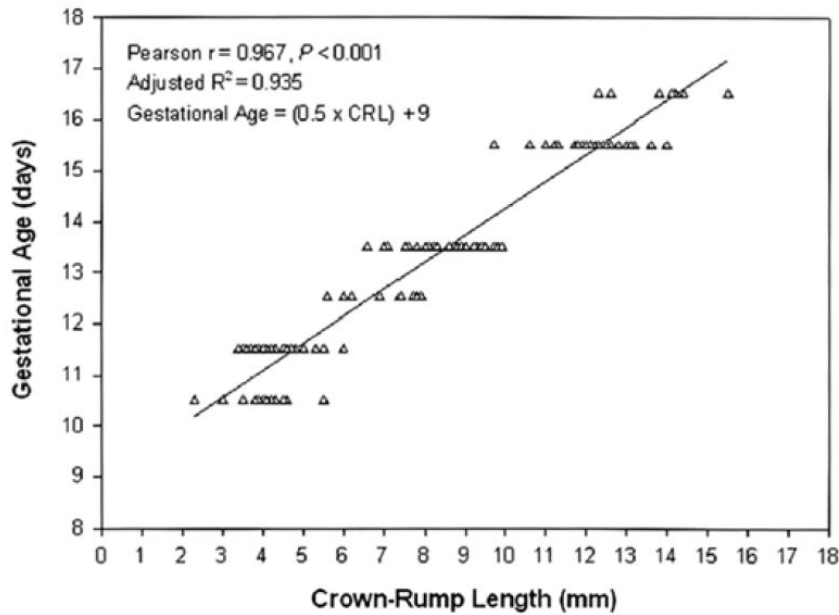


Abb. 19: Die Regressionslinie demonstriert die Beziehung zwischen der Scheitel-Steiß-Länge (CRL) und des Trächtigkeitstages (GA). Zum Beispiel ließ sich bei einem Farbmausfetus mit einer Länge von 10 mm nach der Formel $10 / 2 + 9$ den Trächtigkeitstag Tag (E) 14 vorhersagen. Für jede Erhöhung von einem Millimeter in der Scheitel-Steiß-Länge, konnte eine Erhöhung des Trächtigkeitstages um 0,5 Tage vorhergesagt werden ($r = 0,97$, $P < 0,0001$). Abbildung aus (Brown et al. 2006).

CRL (mm)	Predicted GA (d)	Normal range for GA (95% confidence interval)
3	10.5	9.5–11.5
4	11	10–12
5	11.5	10.5–12.5
6	12	11–13
7	12.5	11.5–13.5
8	13	12–14
9	13.5	12.5–14.5
10	14	13–15
11	14.5	13.5–15.5
12	15	14–16
13	15.5	14.5–16.5
14	16	15–17
15	16.5	15.5–17.5

Tabelle 12: Vorhersage (predicted) des Trächtigkeitstages (GA) entsprechend der Scheitel-Steiß-Länge (CRL) der fetalen Farbmaus.

Die lineare Regressionsgleichung wurde verwendet um den Trächtigkeitstag von der Scheitel-Steiß-Länge vorherzusagen. Die Korrelation zwischen CRL und GA basierte auf hoch signifikanten Daten ($r = 0,97$, $P < 0,0001$). Eine simple

Gleichung wurde erstellt: vorhergesagte GA = $CRL / 2 + 9$ d. Tabelle aus (Brown et al. 2006).

Biparietaler (Kopf-) Durchmesser (BPD)

Mit dem fortschreitenden Wachstum des Fetus war der biparietale (Kopf-) Durchmesser ab Tag (E) 10,5 bis Tag (E) 18,5 messbar (Brown et al. 2006; Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012). Der biparietale (Kopf-) Durchmesser wurde auf Höhe des Cavum septum pellucidum und des Thalamus mit der Falx als Mittellinie gemessen (Abb. 20) (Nguyen et al. 2012). Der fetale Kopf wurde dabei im Transversalschnitt dargestellt, sodass die zentrale Mittellinie (Falx) und die lateralen Ventrikel sichtbar waren. Eine Messlinie verband die äußeren Grenzen des Kopfes (Abb. 21) (Mu et al. 2008). Gemessen wurde mit der „leading edge to leading edge“ Methode. Dies bedeutet, dass die Messpunkte auf den Rändern der Vorderkanten beider Kopfseiten positioniert wurden (Nguyen et al. 2012). Wenn die Position und Lage der Feten im Uterus die Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers unmöglich machte, bestand die Möglichkeit ein axiales Schnittbild durch die Augenhöhlen und das Cavum septum pellucidum zu legen und den biparietalen (Kopf-) Durchmesser an der breitesten Stelle zu messen (Abb. 22) (Nguyen et al. 2012).

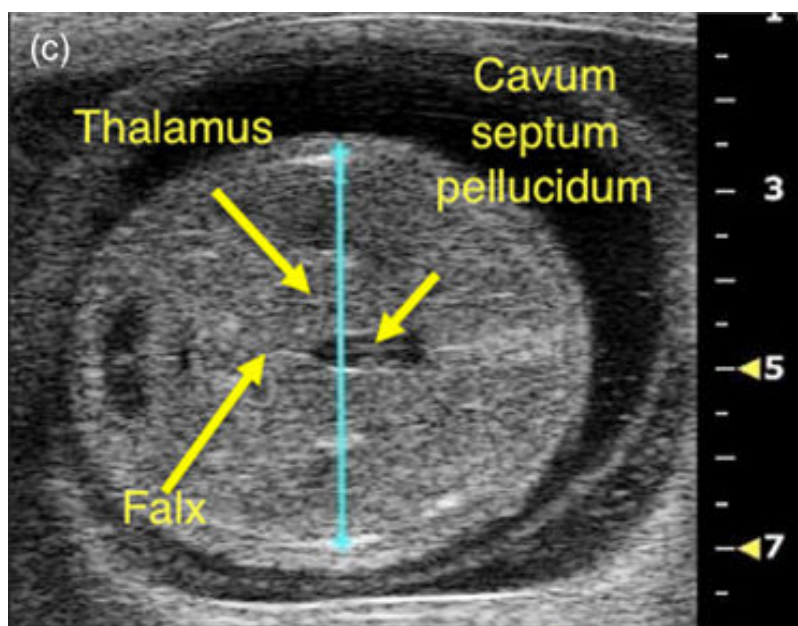


Abb. 20: Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers an Tag (E) 14,5. Abbildung aus (Nguyen et al. 2012).

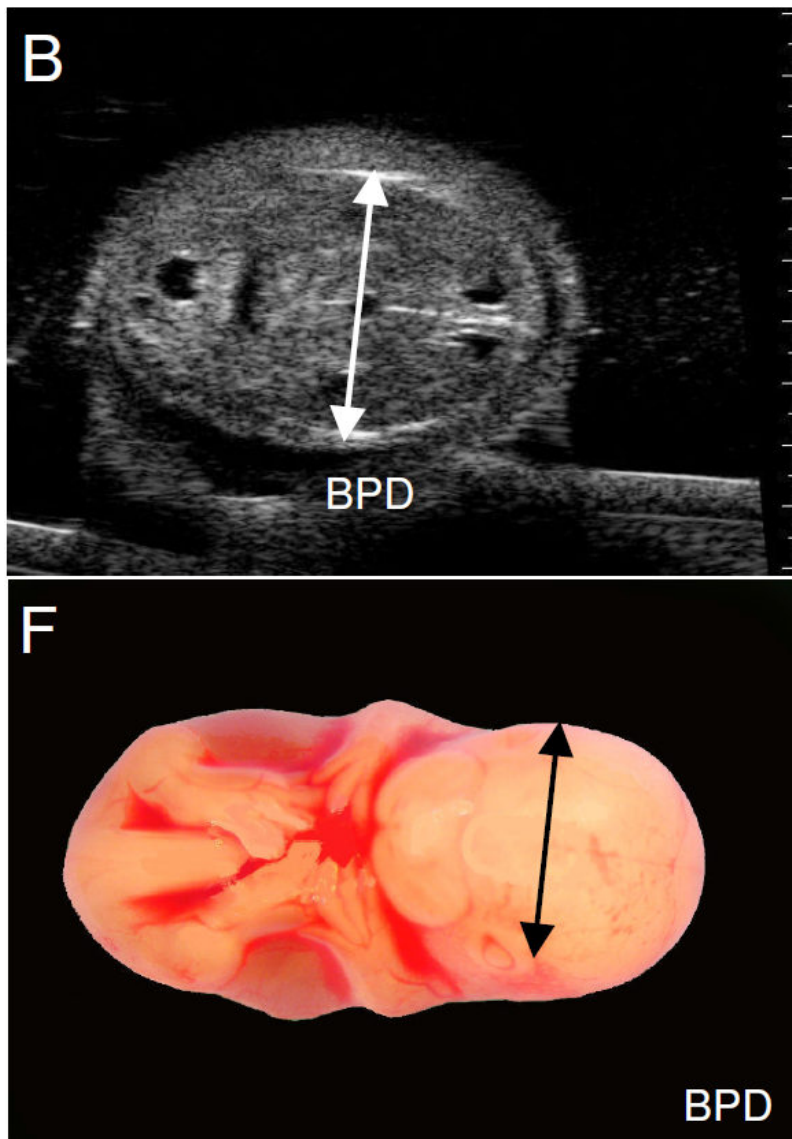


Abb. 21: Demonstration der Messpunkte des biparietalen (Kopf-) Durchmessers im Ultraschall-Biomikroskopie (B) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (F) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildungen aus (Mu et al. 2008).

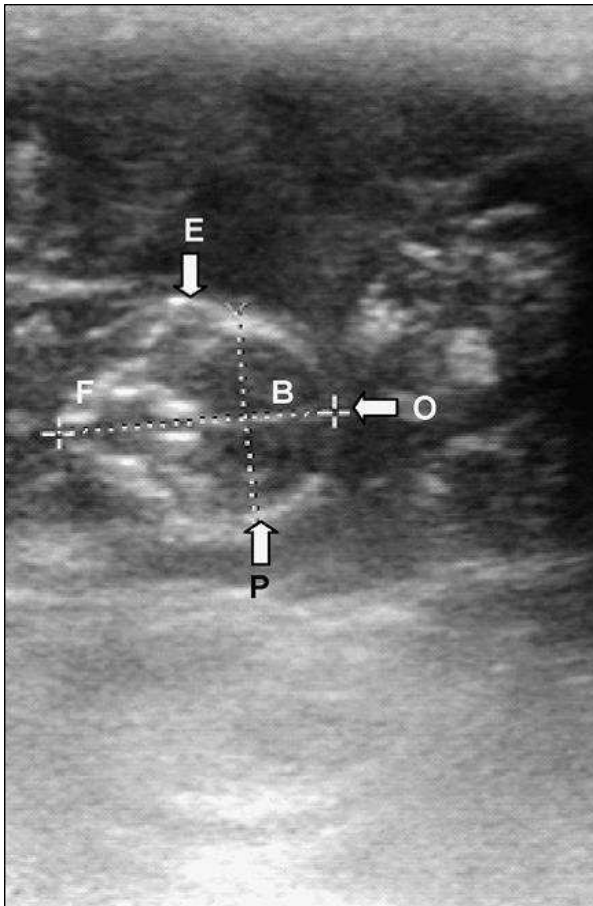


Abb. 22: Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers und Länge an Tag (E) 17,5 unter Verwendung einer 10 MHz Linearsonde (Power 100 %, Zoom 2,5). O Os occipitale, P Os parietale, F Os faciale, E Auge, B Gehirn. Abbildung aus (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b).

An Tag (E) 10,5 betrug der biparietale (Kopf-) Durchmesser 2,09 mm und stieg bis Tag (E) 18,5 auf 7,55 mm an (Mu et al. 2008). Bei einigen Feten führten Mu et al. die Messung auch schon an Tag (E) 8,5 mit dem Ergebnis von 0,79 mm durch (Mu et al. 2008). In Tabelle 13 sind die Ergebnisse kurz dargestellt.

Tag (E) der Trächtigkeit	Biparietaler (Kopf-) Durchmesser (in mm)
8,5	0,79 ¹
9,5	1,33 ¹
10,5	2,09 ¹
11,5	3,00 ¹
12,5	3,9 ¹ 3,0 ²
13,5	4,7 ¹ 3,5 ²

14,5	5,37 ¹ 4,0 ²
15,5	5,92 ¹ 4,5 ²
16,5	6,39 ¹ 4,45 (± 0,79) ³ 5,0 ²
17,5	6,89 ¹
18,5	7,55 ¹

Tabelle 13: Messergebnisse des biparietalen (Kopf-) Durchmessers.

¹ (Mu et al. 2008), ² (Brown et al. 2006), ³ (Russo et al. 2007)

Unabhängig davon ob der biparietale (Kopf-) Durchmesser im Ultraschall in vivo oder im Lichtmikroskop gemessen wurde, stimmten die Messergebnisse mit einer Abweichung von unter 20 % überein (Abb. 21) (Mu et al. 2008).

Der biparietale (Kopf-) Durchmesser erwies sich, genau wie die Scheitel-Steiß-Länge, als eine geeignete Messung für die Bestimmung des Trächtigkeitstages und des fetalen Körpergewichtes (Abb. 23, Tabelle 14) (Mu et al. 2008).

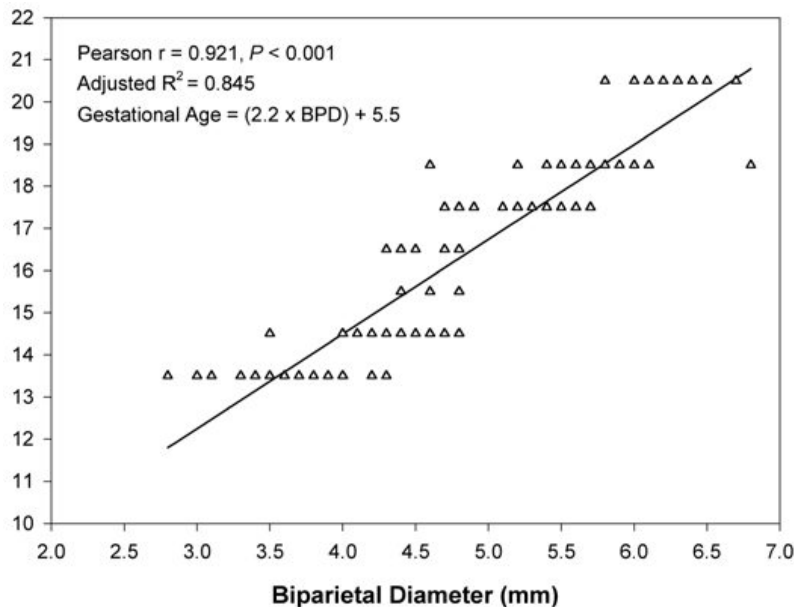


Abb. 23: Die Regressionslinie demonstriert die Beziehung zwischen dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) und des Trächtigkeitstages (GA). Abbildung aus (Brown et al. 2006).

BPD (mm)	Predicted GA (d)	Normal range for GA (95% confidence interval)
3	12.5	10.5–13.5
3.5	13.5	11.5–15
4	14.5	13–16
4.5	15.5	14–17
5	16.5	15–18
5.5	18	16.5–19.5
6	19	17.5–20.5
6.5	20	18.5–21.5

Tabelle 14: Vorhersage (predicted) des Trächtigkeitstages (GA) entsprechend dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) der fetalen Farbmaus.

Die lineare Regressionsgleichung wurde verwendet um den Trächtigkeitstag von dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) vorherzusagen. Die Korrelation zwischen BPD und GA war bis Tag (E) 12,5 signifikant ($r = 0,92$, $P < 0,0001$). (Brown et al. 2006).

Thorakoabdominaler Durchmesser (TAD)

Bei Farbmausfeten konnte bis Tag (E) 12,5 der Thorax nicht vom Abdomen unterschieden werden, deshalb wurde diese Messung bis zu diesem Tag als thorakoabdominaler Durchmesser bezeichnet (Brown et al. 2006). An Tag (E) 12,5 hatten sich die echogenen Lungen des Fetus entwickelt und waren nun von der hypoechogenen Leber abgrenzbar. Aus diesem Grund wurde der thorakoabdominale Durchmesser ab Tag (E) 12,5 als Körperdurchmesser (Brown et al. 2006; Russo et al. 2007) oder auch Brustkorbdurchmesser (Abb. 24) (Chang et al. 2003) bezeichnet. Pallares & Gonzalez-Bulnes differenzierten den fetalen Kopf und Körper schon an Tag (E) 6,5 und begannen mit der Messung an Tag (E) 5,5 (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b). Um einen einheitlichen Namen zu verwenden, wird diese Messung weiterhin Thorakoabdominaler Durchmesser benannt. Die Messergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tag (E)	Thorakoabdominaler Durchmesser (mm)
15,5	4,68 (\pm 0,12) ¹
16,5	5,63 (\pm 0,20) ¹ 8,4 (\pm 0,76) ²
17,5	6,38 (\pm 0,17) ¹
18,5	7,15 (\pm 0,19) ¹

Tabelle 15: Messergebnisse des Thorakoabdominaler Durchmesser bei der Farbmaus. ¹ (Chang et al. 2003), ² (Russo et al. 2007)

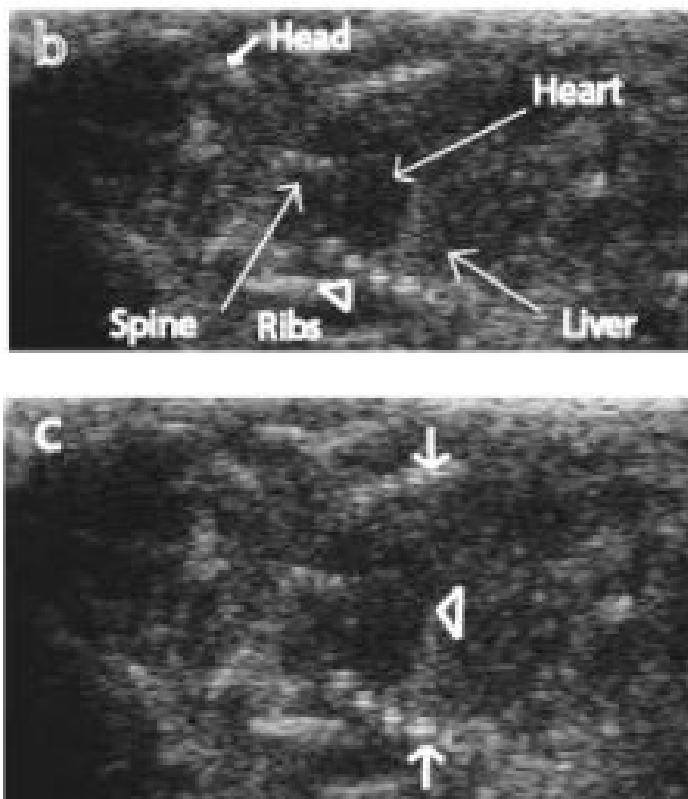


Abb. 24 b und c: Thorakoabdominaler Durchmesser, nach Chang et al. Brustkorbdurchmesser einer fetalen Farbmaus an Tag (E) 17,5. b zeigt die Struktur vom fetalen Kopf (head), Wirbelsäule (spine), Rippen (rips), Herz (heart), Leber (liver). c Der Brustkorbdurchmesser (Pfeile) in der frontalen Ebene ist definiert als die Distanz der äußeren Linien der Brustkorbhöhle, gemessen auf der Höhe des Diaphragmas (Pfeilspitze). Abbildung aus (Chang et al. 2003).

Mittlerer abdominaler Durchmesser (MAD)

Bei Farbmäusefeten war der mittlere abdominale Durchmesser von Tag (E) 10,5 bis 18,5 messbar (Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012) und erfolgte im Transversalschnitt (Querschnitt) des fetalen Abdomens. Der mittlere abdominale Durchmesser wurde längs und quer auf der Ebene des mittleren Drittels auf Höhe der Nabelschnur und des fetalen Magens gemessen und gemittelt (Abb. 25) (Nguyen et al. 2012). Beide Messlinien wurden bei Mu et al. (2008) einzeln benannt. Die Längslinie erhielt den Namen abdominaler anteroposteriorer Durchmesser (abdominal antero-posterior diameter (APD)) und die Querlinie wurde als abdominaler Querdurchmesser (abdominal transverse diameter (ATD)) betitelt (Abb. 26) (Mu et al. 2008). Der abdominale anteroposteriore Durchmesser zeigte mittels Ultraschall in vivo gemessen eine gute Übereinstimmung mit der lichtmikroskopischen Messung ex vivo, ohne signifikante Verzerrung (Bias) und einer Abweichung von unter 21% (Mu et al. 2008).

Aufgrund der Position und Lage einiger Feten war der mittlere abdominale Durchmesser, genau wie der biparietale (Kopf-) Durchmesser, nicht immer messbar (Nguyen et al. 2012). Das 95%-Konfidenzintervall vom Mittelwert des mittleren abdominalen Durchmessers lag bei 0,0653 bis 0,140 (Nguyen et al. 2012).

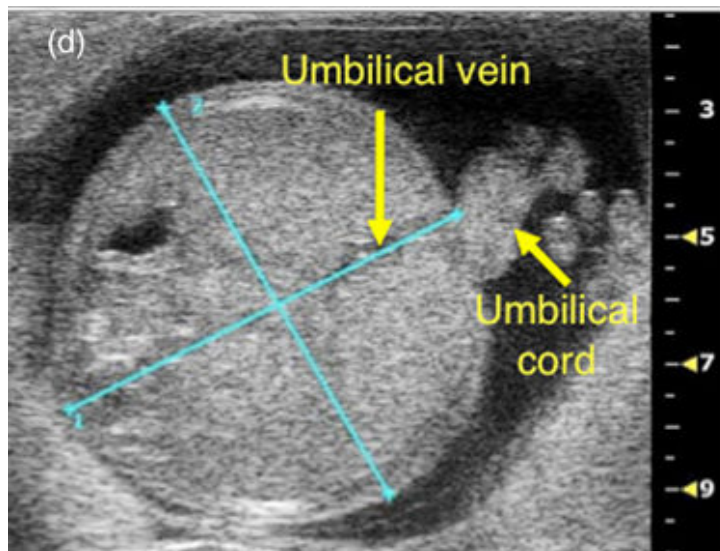


Abb. 25: Messung des mittleren abdominalen Durchmessers am Tag (E) 14,5. Abbildung aus (Nguyen et al. 2012).

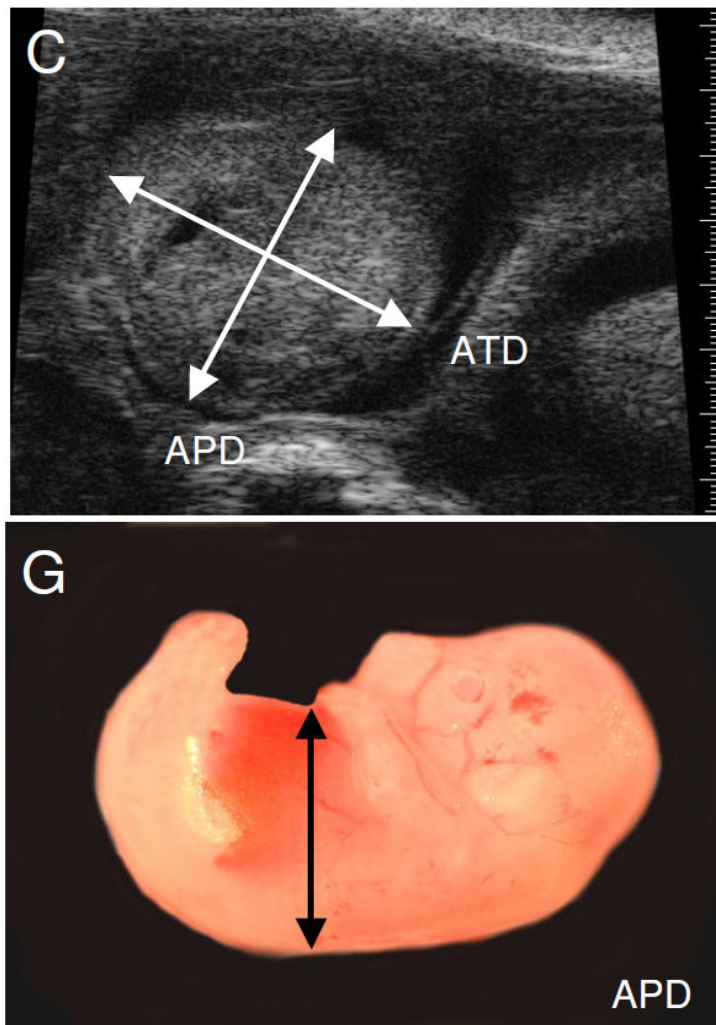


Abb. 26: Demonstration der Messpunkte des abdominalen anteroposterioren Durchmessers (APD) und des abdominalen Querdurchmessers (ATD) im Ultraschall-Biomikroskopie (C) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (G) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildungen aus (Mu et al. 2008).

Bauchumfang (Abdominal circumference, AC)

Die abdominalen Dimensionen waren bei Farbmausefeten ab Tag (E) 10,5 messbar (Mu et al. 2008; Nguyen et al. 2012). Der Bauchumfang stellte einen Indikator für das Wachstum des Weichteilgewebes der Bauchorgane, vor allem der Leber, dar (Landon et al. 1989; Hobbins 1997).

Der Bauchumfang (Abdominal circumference (AC)) des Fetus berechnete sich ab Tag (E) 10,5 aus dem gemessenen abdominalen anteroposterioren Durchmesser (abdominal anteroposterior diameter (APD)) und dem gemessenen abdominalen Querdurchmesser (abdominal transverse diameter (ATD)) unter Verwendung folgender Formel: $AC = \pi (ATD + APD) / 2$.

Die Messungen von ATD und APD erfolgten, wie unter MAD beschrieben, im Transversalschnitt (Querschnitt) des fetalen Bauches auf der Ebene des fetalen Magens und der Nabelschnur (Abb. 26) (Mu et al. 2008).

Das Abdomen des Fetus hatte an Tag (E) 10,5 einen Umfang von 4,91 mm und erhöhte sich bis Tag (E) 18,5 nicht linear auf 26,56 mm (Mu et al. 2008). Der Bauchumfang war nach Berechnung der Regressionsgleichung eine Variable zur Bestimmung des Trächtigkeitstages (Mu et al. 2008). Die Tabelle 16 stellt die Ergebnisse von Mu et al. (2008) tabellarisch dar.

Tag (E)	AC (in mm)
10,5	4,91
11,5	8,78
12,5	12,31
13,5	15,52
14,5	18,39
15,5	20,93
16,5	23,14
17,5	25,01
18,5	26,56

Tabelle 16: Messergebnisse für den Bauchumfang (AC) von (Mu et al. 2008).

Femurlänge (FL)

Der fetale, ossifizierte Femur der Farbmaus war im Sagittalschnitt (Längsschnitt) der erste, sonographisch visualisierbare Nachweis der Ossifikation der Hintergliedmaßenknochen (Mu et al. 2008). Nach der Ossifikation des Femurs verknöcherte nachfolgend das Ilium, die Tibia und die Fibula, Ischium und Pubis folgten an Tag (E) 17,0 (Patton & Kaufman 1995).

Die Gliedmaßenknospen waren sonographisch an Tag (E) 10,5 sichtbar (Nguyen et al. 2012). Ab Tag (E) 15,5 war die Femurlänge sonographisch messbar und konnte als Marker für diesen Trächtigkeitstag angesehen werden (Brown et al. 2006; Mu et al. 2008). Gemessen wurde die Femurlänge an den äußeren Längsrändern des ossifizierten Femurknochens (Abb. 27, Abb. 28). An Tag (E)

15,5 hatte der Femur eine Länge von 1,06 mm. Diese stieg täglich um 0,392 mm bis Tag (E) 18,5 linear auf 2,23 mm an (Mu et al. 2008).

Die Messung der Femurlänge war sehr vom Ultraschallsystem abhängig und nicht immer bei jedem Fetus möglich (Nguyen et al. 2012). Abb. 27 und Abb. 28 geben einen direkten Vergleich der unterschiedlich verwendeten Frequenzen.

Patton & Kaufman stellten fest, dass die Femurossifikation von der Mitte des Femurs aus geht (Patton & Kaufman 1995). Aufgrund dieser Tatsache war nur der mittlere, ossifizierte Teil des Femurs durch Ultraschall nachweisbar und messbar. Dies entsprach nur 41% bis 46% der tatsächlichen Femurlänge. Dennoch war die im Ultraschall gemessene, tägliche Längenzunahme des Femurs vergleichbar mit der Zunahme ex vivo (Patton & Kaufman 1995; Mu et al. 2008).

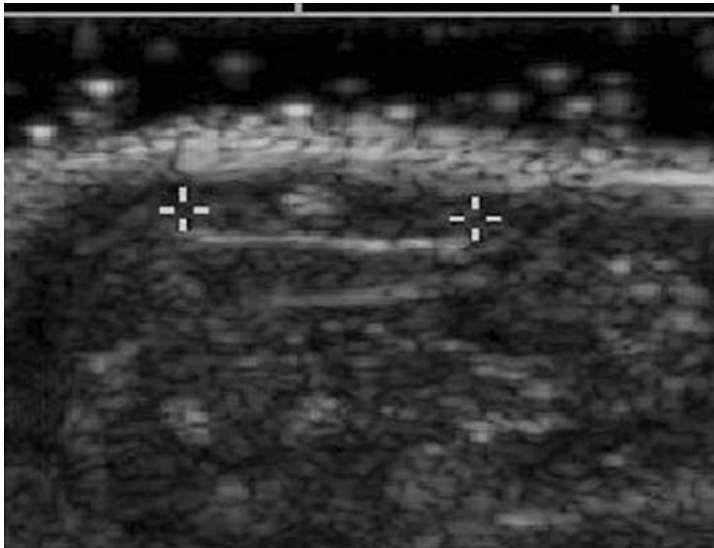


Abb. 27: Longitudinalschnitt des fetalen Femurs an Tag (16,5) unter Verwendung eines High-End Gerätes (15 MHz) zeigt die Messung der Femur-Länge (Cursors). Abbildung aus (Brown et al. 2006).

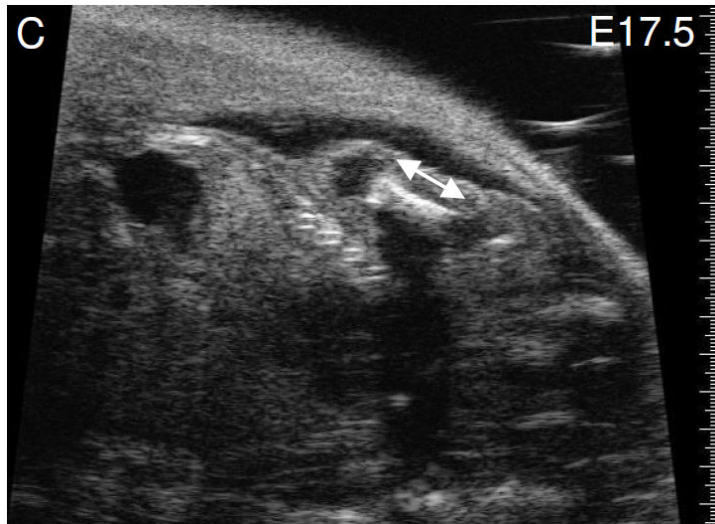


Abb. 28: Longitudinalschnitt des fetalen Femurs an Tag (E) 17,5 unter Verwendung der Ultraschall-Biomikroskopie (30 bis 40 MHz) zeigt die Messung der Femur-Länge (Pfeile). Abbildung aus (Mu et al. 2008).

Augenlinsendurchmesser (Eye Lens Diameter, LD)

Die Augenlinse war mit der Ultraschallbiomikroskopie an Tag (E) 10,5 visualisierbar und messbar (Foster et al. 2003; Mu et al. 2008). Die klare Sichtbarkeit der Linse und des Augapfels erlaubte eine gute Messbarkeit. Die Form der Augenlinse und der Augenhöhle stellte sich in der zwei-dimensionalen Sonographie als Ellipsoid und in der dritten Dimension als Sphäroid dar (Foster et al. 2003). Das Linsenbläschen erschien an Tag (E) 11,5 als kugelförmiger anechogener Hohlraum, der von einem schmalen hypoechogenen Saum umgeben war (Abb. 29, Abb. 30) (Foster et al. 2003). Für die Messung des Augenlinsendurchmessers wurden die äußersten seitlichen Begrenzungen der einzelnen echogenen Strukturen, von der größten Dimension und der orthogonalen Dimension, gemessen und gemittelt (Foster et al. 2003; Mu et al. 2008). Der Augenlinsendurchmesser erhöhte sich bei Farbmäusen vom Trächtigkeitstag (E) 10,5 bis 18,5 nicht linear, während er sich bei menschlichen Feten von der 15. bis 40. Schwangerschaftswoche linear erhöht (Dilmen et al. 2002; Mu et al. 2008). Die Nichtlinearität bei den Farbmäusen beruhte nach Mu et al. (2008) auf einem langsamen Wachstum in der frühen Augendifferenzierung (Mu et al. 2008), wobei ein langsames Augenwachstum bei menschlichen Feten mit einer verzögerten Gehirnentwicklung assoziiert wird (Birnholtz 1985; Achiron et al. 1995). An Tag (E) 10,5 betrug der Augenlinsendurchmesser der

Farbmausfeten 0,20 mm und erhöhte sich bis Tag (E) 18,5 auf 0,93 mm (Mu et al. 2008) beziehungsweise 0,81 mm (Foster et al. 2003). Die Wachstumsrate lag zwischen 68 bis 90 μm pro Tag (Foster et al. 2003; Mu et al. 2008).

Das Volumen (V) der spärroidalen Augenlinse ließ sich durch folgende Formel $V = 4 / 3 \pi a^2 c$ berechnen, wobei (a) die maximale Dimension der großen Achse und (c) die maximale Dimension der kleinen Achse darstellt (Foster et al. 2003). Die Messergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

$$V = \frac{4}{3} \pi a^2 c$$

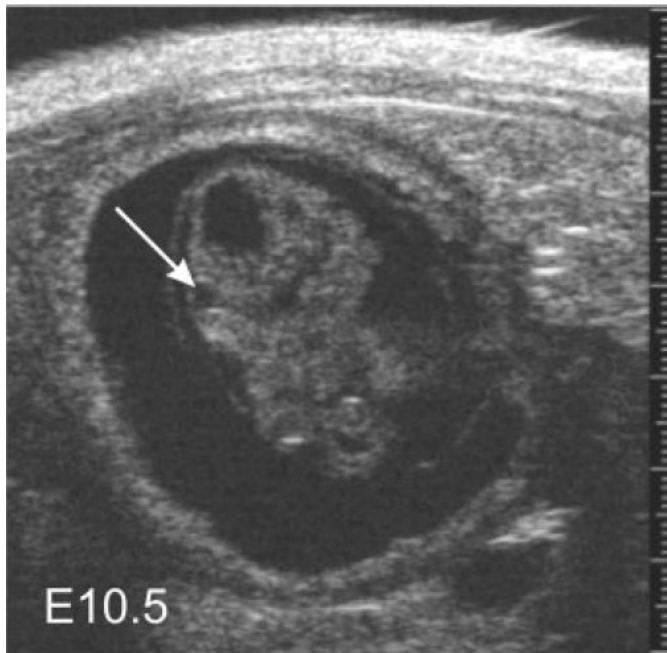


Abb. 29: Frühe Augenentwicklung der Farbmaus an Tag (E) 10,5 zeigt die Augenlinse mit einem echoarmen Kreis mit einem Durchmesser von annähernd 250 μm . Abbildung aus (Foster et al. 2003).

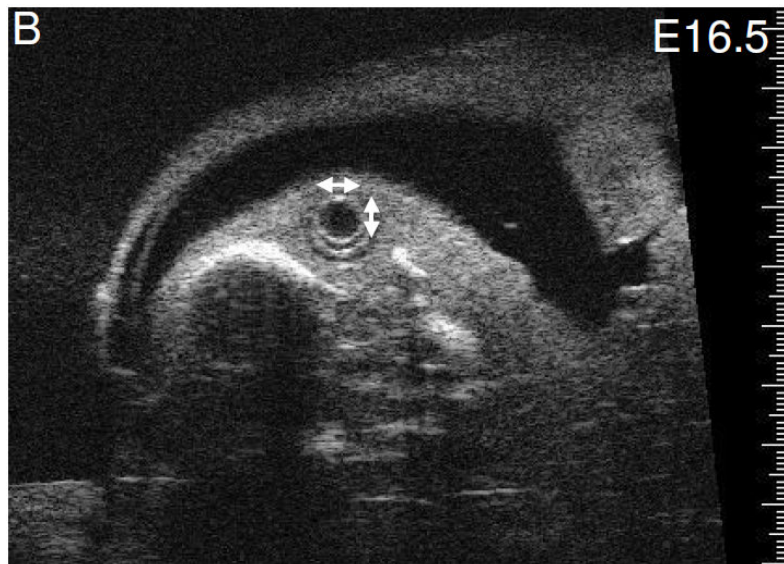


Abb. 30: Messung des Augenlinsendurchmessers (Pfeile) an Tag (E) 16,5. Abbildung aus (Mu et al. 2008).

Tag (E)	Durchmesser (in mm) nach (Mu et al. 2008)	Durchmesser (in mm) nach (Foster et al. 2003)	Volumen (in mm ³) nach (Foster et al. 2003)
10,5	0,20		
11,5	0,25	0,36 (± 0,03)	0,16 (± 0,02)
12,5	0,32	0,43 (± 0,03)	0,30 (± 0,03)
13,5	0,41	0,52 (± 0,03)	0,66 (± 0,08)
14,5	0,52	0,57 (± 0,04)	0,87 (± 0,10)
15,5	0,62	0,58 (± 0,03)	0,93 (± 0,05)
16,5	0,73	0,69 (± 0,02)	1,73 (± 0,06)
17,5	0,83	0,72 (± 0,02)	2,30 (± 0,11)
18,5	0,93	0,90 (± 0,05)	4,40 (± 0,18)

Tabelle 17: Messergebnisse der Augenlinsen.

6.8. Doppler-Messungen an Nabelgefäßen, Herz und Plazenta

Verschiedene Doppler-Messungen, wie der Farb-Doppler um Blutflussrichtungen darzustellen oder PW-Doppler um Blutflussgeschwindigkeiten zu messen, wurden an maternalen und fetalen Blutgefäßen, wie den Nabelgefäßen, dem fetalen Herzen und der Plazenta, angewendet.

Die UBM konnte zusätzlich Blutflussgeschwindigkeiten der uteroplazentalen Zirkulation, in den Dottervenen des Dottersacks, den Nabelgefäßen, in der A. uterina, den Spiralarterien und den maternalen arteriellen Kanälen darstellen (Phoon et al. 2000; Mu & Adamson 2006; Phoon 2006).

Maternale Herzfrequenz

Während der Trächtigkeit der Farbmaus gibt es im mütterlichen Herz-Kreislauf-System große Veränderungen (Wong et al. 2002; Foster et al. 2011). Die Herzfrequenz war in der Spätträchtigkeit (Tag (E) 17,5) 10 bis 20 % höher als in der Frühträchtigkeit (Tag (E) 3,5). Sie stieg an Tag (E) 3,5 von $575 \pm (12)$ bis Tag (E) 17,5 auf $692 (\pm 10)$ Schläge pro Minute an und blieb 17 Tage post partum auf $627 (\pm 12)$ Schläge pro Minute (Wong et al. 2002).

Fetales Herz

Die fetale Herzfrequenz und die fetale Herzspitzenblutflussgeschwindigkeit (heart peak blood flow velocities (HPBFV)) ließen sich mit dem PW-Doppler an Tag (E) 12,5 und 16,5 messen. Die fetale Herzfrequenz im Somiten-Stadium 5 S (E 8,25) bis 6 S betrug 100 bis 130 bpm ((Herz-) Schläge pro Minute) (Ji et al. 2003). An Tag (E) 12,5 hatte das fetale Herz eine Herzfrequenz von $172,29 (\pm 27,39)$ bpm und eine HPBFV von $175 (\pm 64,55)$ m/s und blieb bis Tag (E) 16,5 mit einer Herzfrequenz von $157,5 (\pm 43,5)$ und einer HPBFV von $175 (\pm 27,39)$ konstant (Russo et al. 2007). Im Stadium 7 S bis 8 S war die Herzfrequenz $137,19$ bpm. Diese erhöhte sich im Laufe der Trächtigkeit von Stadium 21 S bis 30 S auf $173,16$ bpm (Phoon et al. 2000; Ji et al. 2003). Auch bei MacLennan & Keller erhöhte sich die fetale Herzfrequenz an Tag (10,5) von $123 (\pm 7)$ bis Tag (E) 16,5 auf $193 (\pm 11)$ Schläge pro Minute (MacLennan & Keller 1999). Die fetale Herzfrequenz wurde oft untersucht. Phoon et al. hatten in den Untersuchungen 30 bis 50 % höhere Werte als Gui, Keller, MacLennan & Keller, Srinivasan und ihre Mitarbeiter (Gui et al. 1996; Keller et al. 1996; Srinivasan et al. 1998; MacLennan

& Keller 1999; Phoon et al. 2000). Phoon et al. begründeten dies mit einer verbesserten Thermoregulation mittels Wärmelampe und Heizmatte der narkotisierten Farbmäuse, die ihre Körpertemperatur dadurch konstant halten konnten (Phoon et al. 2000). Abb. 31 stellt den fetalen kardiovaskulären Blutfluss mit dem Power-Doppler dar.

Der Blutfluss in der fetalen Aorta war ab dem Somiten-Stadium 7 S darstellbar und blieb bis 8 S konstant (Ji et al. 2003).

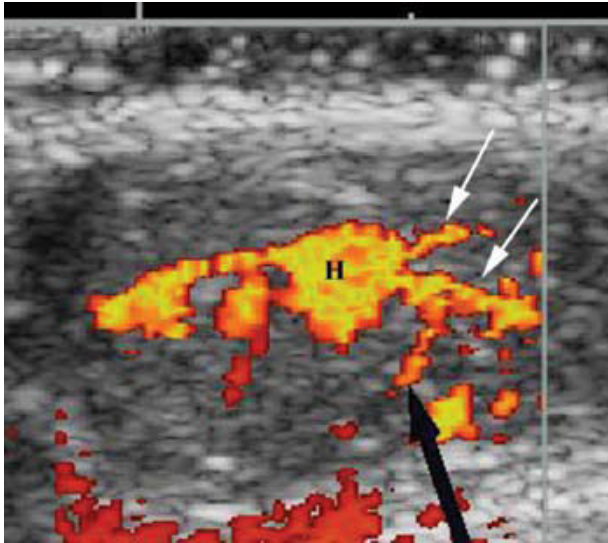


Abb. 31: Darstellung des fetalen Kardiovaskulären Systems der Farbmaus durch Power-Doppler an Tag (E) 14,5 der Trächtigkeit. Das fetale Herz (H), Arteria carotis (weiße Pfeile) und die Arteria subclavia (schwarzer Pfeil). Abbildung aus (Brown et al. 2006).

Plazenta

Der Dottersack ist der früheste und einzige Ursprung der vorläufigen Hämatopoese während der Gastrulation im Embryo der Farbmaus (Srinivasan et al. 1998; Phoon 2006). UBM ermöglichte die Visualisierung der Spiralarterien, die sich in der maternalen Decidua an den embryonalen Implantationsstellen ausbilden und der Trophoblastenkanäle, die in der Plazenta das maternale Blut zur Austauschregion, dem Labyrinth, bringen. Diese uterinen Veränderungen stellen laut Adamson et al. die Dezidualisierung dar und sind notwendig um eine adäquate Perfusion im Labyrinth zwischen dem maternalen und embryonalen Blut herzustellen (Abb. 32) (Adamson et al. 2002).

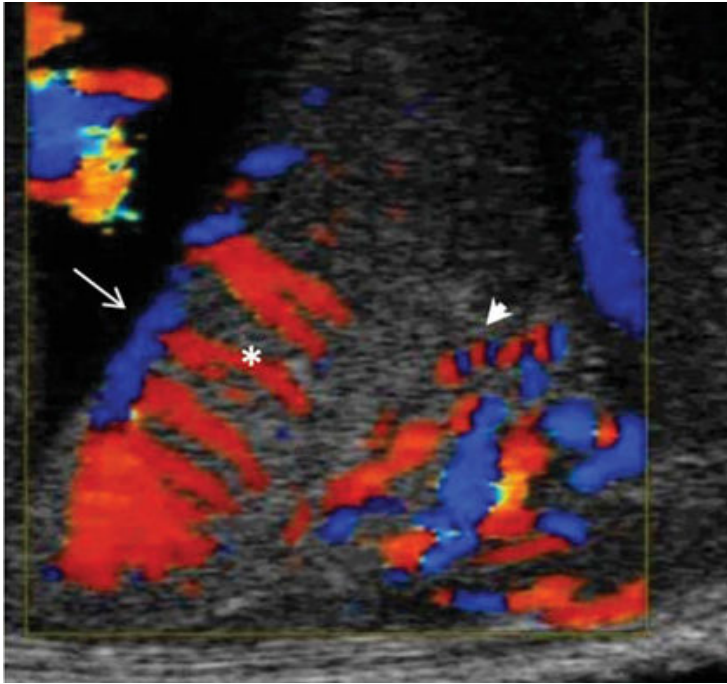


Abb. 32: Darstellung des uteroplazentaren und fetoplazentaren Blutflusses in der Plazenta der Farbmaus an Tag (E) 14,5 durch den Farb-Doppler.

Die spiralförmige Bewegung des Blutes in der maternalen Spiralarterie (Pfeilspitze) stellt sich abwechselnd als rotes und blaues Farbmuster dar, je nachdem ob das Blut auf den Schallkopf zu oder weg fließt. Blutfluss der Gefäße in der fetalen Chorionplatte (Pfeil) und in den fetoplazentaren Arteriolen (Sternchen) leitet das Blut tief in das Labyrinth, die Austauschregion der Plazenta. Abbildung aus (Foster et al. 2011).

Nabelgefäße

In den Nabelarterien (Aa. umbilicales) war die systolische Blutflussgeschwindigkeit an Tag (E) 8,5 detektierbar, während die enddiastolische Geschwindigkeit bis Tag (E) 14,5 nahezu Null war (Abb. 34, Abb. 35) (Phoon et al. 2000; Mu & Adamson 2006). Die Detektionsrate der positiven enddiastolischen Geschwindigkeit lag in der A. umbilicalis bei 38 % an Tag (E) 15,5 und bei 94 % an Tag (E) 18,5. Der Resistenzindex (RI) lag dabei bis Tag (E) 14,5 bei 1 und erniedrigte sich bis auf $0,82 \pm 0,01$ an Tag (E) 18,5. Die systolischen Blutflussgeschwindigkeiten in der A. umbilicalis erhöhten sich linear mit dem Trächtigkeitstag (Phoon et al. 2000; Mu & Adamson 2006). Die Blutflussgeschwindigkeiten in der Nabelvene (V. umbilicalis) waren während der ganzen Trächtigkeit pulsatil. Die Verwendung von Farb-Doppler verbesserte die Darstellung von A. uterina im maternalen Abdomen und der maternalen

Spiralarterien (*A. spiralis*) in der Decidua (Abb. 32) (Mu & Adamson 2006).

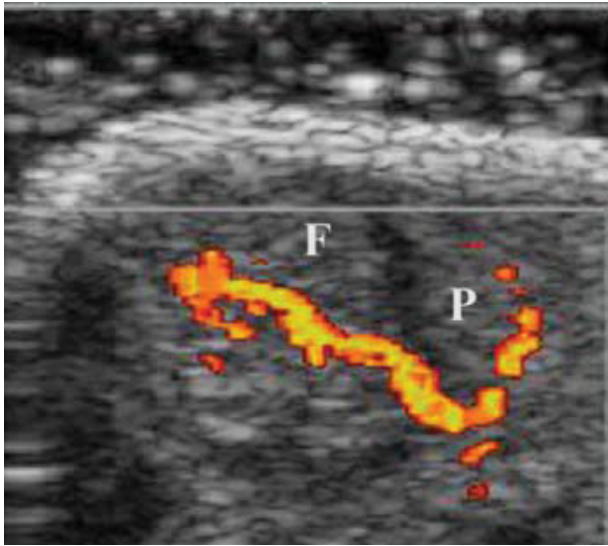


Abb. 33: Darstellung des Blutflusses in der Nabelschnur einer fetalen Farbmaus mit dem Power-Doppler an Tag (E) 12,5. (F) Fetus, (P) Plazenta. Abbildung aus (Brown et al. 2006).

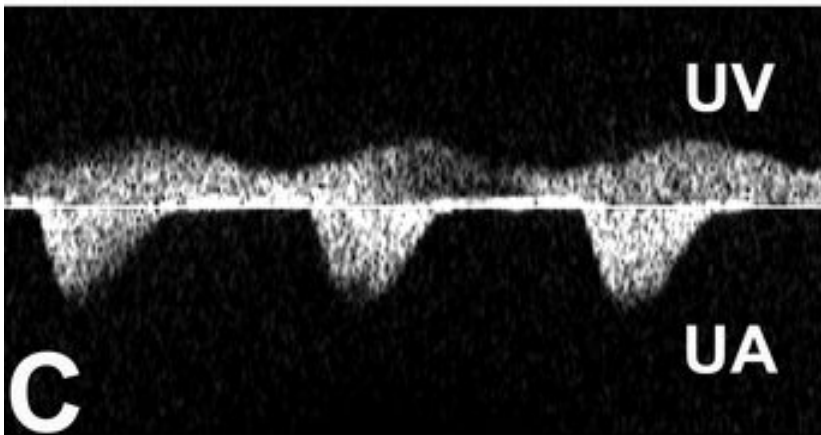


Abb. 34: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeiten der Umbilicalarterie (UA) und Umbilicalvene (UV) mit pulsed-wave spektral UBM-Doppler. Abbildung aus (Phoon 2006).

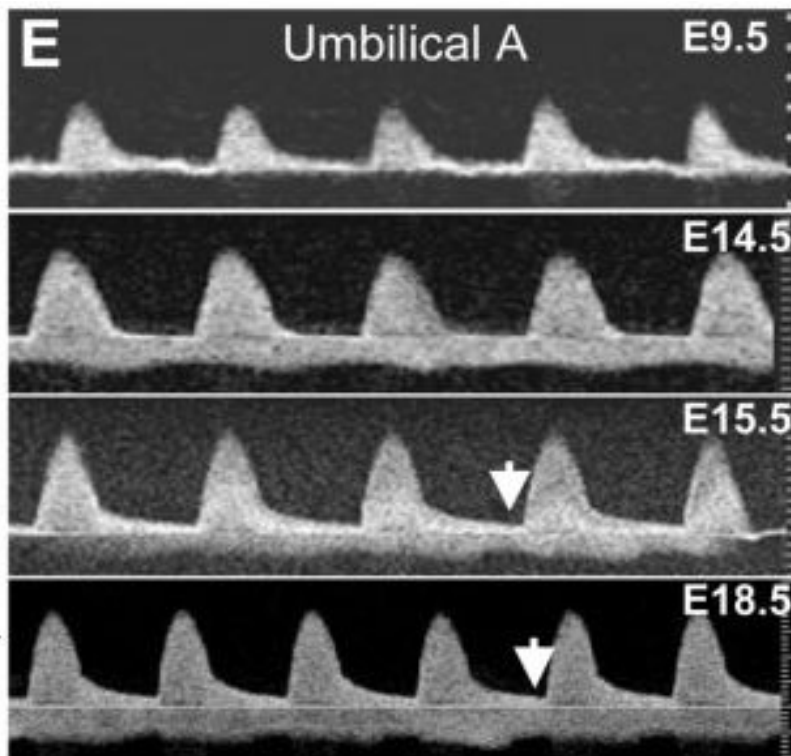


Abb. 35: Umbilicale Blutflussgeschwindigkeit der Farbmaus. Enddiastolische Geschwindigkeiten (Pfeil) in der Umbilicalarterie wurden nicht an Tag (E) 9,5 bis 14,5 der Trächtigkeit, aber zunehmend ab Tag (E) 15,5 beobachtet. Abbildung aus (Mu & Adamson 2006).

6.9. Sonographische Bestimmung der Anzahl der Feten

Weibliche Farbmäuse hatten im Versuch von Nguyen et al. durchschnittlich 13,6 Feten in ihren Uterushörnern. Im Durchschnitt wurden jeweils 9,5 Feten pro Muttertier ausgemessen (Nguyen et al. 2012). Die sonographische Auszählung der Ampullen oder der Feten mit UBM erwies sich aufgrund der hohen Frequenz (40 MHz) und der begrenzten Größe des Untersuchungsfensters (10 mm Fläche, Eindringtiefe), als eine ineffiziente Methode, sodass einige Feten übersehen wurden (Kulandavelu et al. 2006; Pallares et al. 2009; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Eine effizientere Methode war laut Pallares et al. (2009) das Magnet-Resonanz-Imaging (MRI), insbesondere durch die Option der dreidimensionalen Darstellung. Dies ermöglichte ihnen die genaue Auszählung aller Feten in einer trächtigen Farbmaus (Pallares et al. 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

In diesem Unterkapitel werden die untersuchten Tiere und die verwendete technische Ausrüstung vorgestellt.

1.1. Allgemeines zu den untersuchten Tieren

Die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung wurde an sechs weiblichen Vielzitzenmäusen (*Mastomys coucha*) im Alter von 18 Monaten durchgeführt. Zu Beginn des Versuchs lag das Körpergewicht bei 74,29 (\pm 8,1) Gramm. Die Gewichtsentwicklung wurde täglich mit einer Digitalwaage "Dara" von Soehnle kontrolliert und dokumentiert. Für die Verpaarung standen vier männliche Vielzitzenmäuse zur Verfügung.

Die weiblichen Vielzitzenmäuse wurden von Geburt an langsam für mehrere Wochen an das Handling, den Untersuchungsgang und den Menschen gewöhnt, damit die Ultraschalldiagnostik für die Vielzitzenmäuse stressfrei und ohne Betäubung erfolgen konnte.

Die Haltung der Tiere erfolgte unter konventionellen Hygienebedingungen in Standardkäfigen aus Makrolon (H: 20 cm, B: 33 cm, T: 55 cm). Die Käfige wurden zwei bis dreimal pro Woche gesäubert. Die Vielzitzenmäuse wurden in kleinen Gruppen (drei bis vier Tiere) unter konstanten Konditionen (21 ± 2 °C) und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von je zwölf Stunden mit Dämmerungsphase gehalten. Sie erhielten Pelletfutter der Firma Altromin, Heu und Wasser ad libitum, sowie täglich zusätzlich Samen, Getreidekörner, Obst und Gemüse. Neben normalem Holzgranulateinstreu, Kriechröhren und Kletterstangen aus Holz standen den Tieren als Beschäftigungsmöglichkeit, ein Schlafhäuschen, sowie Zellstoff als Nestbaumaterial zur Verfügung. Die Vielzitzenmäuse konnten sich 10 Tage bis zum Untersuchungsbeginn in ihre neue Umgebung eingewöhnen.

Für die Untersuchung lag von der Regierung von Oberbayern eine Tierversuchsgenehmigung vor.

1.2. Technische Ausrüstung

Die verwendete technische Ausrüstung wird in diesem Abschnitt detailliert beschrieben.

1.2.1. Ultraschallgerät

Für die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik wurde das Ultraschallgerät MyLab™OneVET von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH verwendet (Abb. 36).

Das mobile MyLab™OneVET ist leicht zu transportieren und kann auf einem Untersuchungstisch abgestellt werden. Bedient wird es über den hochauflösenden, reflektionsarmen 12" LCD Touchscreenmonitor.



Abb. 36: MyLab™OneVET - ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH.

Frequenz: 22 MHz	Dynamik: 8	Energie: Max
X-View: C	Einfärben: Blaulinie 2	X-Glätten: 6
Grauskala: 1	Schärfe: 4	X-Enhancement: 3
Umgebungslicht: 10	Persistenz: 4	X-Details: 3
M-View: Aus	TP-View: Ein	Orientierung: normal

Tabelle 18: Voreinstellungen am Ultraschallgerät.

Das Gesamt-Gain (%), die Time-Gain-Compensation (TGC), Eindringtiefe (Depth) und der Focus wurden während der Untersuchung individuell eingestellt. Die Eindringtiefe variierte zwischen ein und zwei Zentimetern (Tabelle 18). Mit der Clip-Funktion konnte die Aufzeichnungslänge der erstellten Videos bestimmt werden.

Für die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung wurde die Brightness Modulation (B-Mode) verwendet. Der Blutfluss in den Nabelvenen und im fetalen Herzen erfolgte mit dem Farb-Doppler (CFM, Color flow mapping) und die Bestimmung der fetalen Herzfrequenz mit dem gepulsten Doppler (PW, Pulsed-Wave-Doppler).

Für jedes Tier und jede Untersuchung erstellte das Ultraschallgerät eine eigene Bild-Datenbank.

1.2.2. Schallkopf

Für die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung der Vielzitzenmäuse stand die Linearsonde SL3116 mit 15-22 MHz zur Verfügung (Abb. 37). Diese Linearsonde ist 20 mm breit und hat eine maximale Eindringtiefe von 3 cm. Zur Trächtigkeitsdiagnostik der Vielzitzenmaus wurden 22 MHz und eine Eindringtiefe von 1-2 cm verwendet.



Abb. 37: Linearsonde SL3116 (15-22 MHz) – ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH.

1.2.3. Software

Die anschließende Ausmessung und Beurteilung der Videosequenzen und Bilder erfolgte mit Hilfe des MyLab™ Desk von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH auf einem Laptop mit Windows®-System. Die Videosequenzen und Bilder sind vom MyLab™OneVET aus dem Patientenarchiv mit dem Universal Serial Bus (USB) Memory Drive oder mittels Wireless Local Area Network (WLAN) in das MyLab™Desk übertragbar.

Das MyLab™ Desk ermöglicht das Nachbearbeiten, Editieren und Archivieren von Untersuchungsergebnissen, die mit dem MyLab Ultraschallsystemen durchgeführt wurden, auf jeden Computer oder Laptop auf Windows® XP (Home/Professional)-Basis.

1.2.4. Rasierer

Zur Rasur wurde die Akku-Schermaschine ISIS GT 420 von Aesculap verwendet. Sie war besonders leise (<60 dBA) und mit einer geringen Scherkopfbreite von 30 mm gut für die Rasur der Vielzitzenmäuse geeignet.

2. Methoden

Die Methodik beinhaltet Angaben zur Untersuchungstechnik und im Weiteren den Untersuchungsgang, die Dokumentation und die Statistik.

2.1. Untersuchungstechnik

Die Untersuchungstechnik erläutert die Versuchsvorbereitungen, das Handling mit den Tieren, deren Lagerung während der Untersuchung, den Vorgang der Rasur und das Auftragen des Ultraschallgels.

2.1.1. Versuchsvorbereitung

Die Vielzitzenmäuse wurden seit ihrer Geburt an das Handling und den Menschen gewöhnt und durch besonders wohlschmeckendes Futter, wie Walnüsse für das Verfahren konditioniert. Zur Markierung und sicheren, individuellen Identifizierung der Tiere in der Gruppe diente eine kleine Rasur. Dabei wurde bei jedem Tier an einer anderen Körperstelle, wie zum Beispiel Kopf, linke oder rechte Flanke eine kleine Stelle Fell wegrasiert.

Die weiblichen Tiere wurden im Alter von 18 Monaten über Nacht einzeln mit einer männlichen Vielzitzenmaus zusammengesetzt. Am darauffolgenden Tag fand jeweils um zwölf Uhr mittags die Überprüfung auf das Vorhandensein eines Vaginalpropfes statt. Dieser Tag wurde als Tag (E) 0,5 der Embryonalentwicklung bezeichnet. Mit diesem Verfahren kam es bei keiner Vielzitzenmaus zu einer erfolgreichen Paarung und Trächtigkeit. Die weiblichen Tiere waren offensichtlich nicht im Brunstzyklus und reagierten aggressiv auf die Männchen. Daher wurden die weiblichen Vielzitzenmäuse in zwei Gruppen mit jeweils einem Männchen, das permanent in der Gruppe verblieb, aufgeteilt. Zur erfolgreichen Aggressivitätsvermeidung wurden alle Tiere mit dem Parfum „Kölnisch Wasser 4711“ eingesprüht. Der erfolgte Paarungstag wurde dann nach dem Geburtstermin zurückgerechnet.

Vor jeder sonographischen Untersuchung erfolgten eine Allgemeinuntersuchung und die Körpergewichtskontrolle mit einer Digitalwaage.

2.1.2. Handling und Lagerung der Tiere

Die weiblichen Vielzitzenmäuse waren durch wochenlanges Training an das Handling und die Fixation gewöhnt, sodass durch die Ultraschalluntersuchung kein größerer Stress entstand, als bei der herkömmlichen Methode der Palpation. Auch eine Anästhesie war nicht nötig, sondern hätte sogar ein höheres Risiko für das Muttertier und die Feten bestanden (Chang et al. 2003).

Die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik fand um zwölf Uhr mittags (E 0,5) statt. Zu dieser Tageszeit waren die nachtaktiven Vielzitzenmäuse träge und schliefen während der Untersuchung weiter. Somit mussten sie nicht im Nackengriff fixiert werden, es wurde Stress vermieden und eine täglich wiederholte Untersuchung war problemlos möglich. Die Tiere wurden für die sonographische Untersuchung auf ein Handtuch gesetzt. Die linke Hand der untersuchenden Person wurde leicht über den Kopf und Rücken der Vielzitzenmaus gelegt um dadurch eine Höhle zu simulieren. Mit dem linken Ringfinger wurde das rechte Hinterbein der Vielzitzenmaus zur Seite hochgeklappt, während die rechte Hand der Untersuchenden Person die Ultraschallsonde von der Seite aus an den Bauch der Vielzitzenmaus führte (Abb. 38, Abb. 39).



Abb. 38: Handling und Fixation der Vielzitzenmaus für die Ultraschalluntersuchung.



Abb. 39: Durchführung der Ultraschalluntersuchung bei der Vielzitzenmaus.

Um eine gute Ankopplung der Ultraschallsonde an die Tierkörperoberfläche sicherzustellen, war die Entfernung des Fells notwendig. Ultraschallwellen können dichtes Fell mit sich darin enthaltener Luft nicht durchdringen und es würde zu einer Schallauslöschung kommen (Coatney 2001; Russo et al. 2007).

Für die sonographische Trächtigkeitsuntersuchung erfolgte die Rasur des Fells der Vielzitzenmaus am ventralen Abdomen vom Schambeinkamm bis zum Rippenbogen.

2.1.3. Ultraschallkontaktgel

Das für die sonographische Untersuchung benötigte Ultraschallkontaktgel wurde vor dem Auftragen auf die Haut der Vielzitzenmaus in einem Wasserbad auf Körpertemperatur erwärmt und anschließend auf die rasierte Haut am Abdomen aufgetragen. Der Schallkopf wurde nach Bedarf mit angewärmtem Gel bedeckt. Auf die Verwendung von Alkohol zur Hautentfettung wurde verzichtet, weil es zu Hautirritationen, insbesondere nach der Rasur und zur Auskühlung des Tieres führt.

2.1.4. Schnittebenen

Die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik des graviden Uterus erfolgte in transversalen und sagittalen Schnittebenen.

2.1.5. Schallkopfposition

Die Nute am Schallkopf zeigte bei der Sagittalansicht (Längsansicht) kranial zum Kopf der Vielzitzenmaus und in der Transversalansicht (Queransicht) zur rechten Tierkörperseite. Der nicht-gravide und gravide Uterus wurden dementsprechend mit dem Schallkopf abgefahren und durchgemustert.

2.2. Untersuchungsgang und Dokumentation

Die Sonographische Trächtigkeitsdiagnostik fand täglich ab zwölf Uhr mittags statt. Die erste Ultraschalluntersuchung erfolgte mit dem ersten Trächtigkeitstag und wurde als embryonaler (E) Tag 0,5 post Koitus bezeichnet.

Als Ausgangspunkt für das Auffinden des Uterus diente die Harnblase in der

Medianen des kaudalen Abdomens. Der Schallkopf verfolgte das linke und rechte Uterushorn ins kraniale Abdomen. Die Uterushörner und der Uteruskörper wurden sagittal und transversal abgefahren. Der nicht-gravide und gravide Uterus, die Embryonen beziehungsweise Feten in ihren Ampullen wurden in der zweidimensionalen Darstellung gründlich durchgemustert.

Um die Untersuchungszeit mit wenigen Minuten möglichst kurz zu halten, wurde die Untersuchung digital als Filmsequenz gespeichert und erst im Anschluss an die Untersuchung im MyLab™ Desk – Programm von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH vermessen, nachbearbeitet und ausgewertet.

Gemessen und dokumentiert wurden folgende Daten wie die Ampullen-, Fruchtkammerdimension, Plazenta-Durchmesser (PD), Plazenta-Dicke (PT) und die Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere. An den Feten wurde die Scheitel-Steiß-Länge (SSL), der biparietale (Kopf-) Durchmesser (BPD), der Thorakoabdominale Durchmesser (TAD), der Bauchumfang (AC), die Femurlänge, der Linsendurchmesser und die Herzfrequenz gemessen.

2.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) Version 22. Die Graphiken wurden mit Microsoft Excel Version 2003 erstellt. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, das 95% Konfidenzintervall und die Anzahl der Stichproben angegeben.

Für jede Vielzitzenmaus wurden unterschiedlich viele Feten pro Trächtigkeitstag vermessen. Damit nicht eine Vielzitzenmaus überrepräsentiert wird, wurde aus den Werten je einer Vielzitzenmaus für jeden Tag der Mittelwert bestimmt und dann noch einmal der Mittelwert der sechs Vielzitzenmäuse für jeden Tag. Zur Auswertung wurden die Messergebnisse der Vielzitzenmaus somit im Mittelwert (\pm Standardabweichung) von allen sechs Vielzitzenmäusen angegeben.

Als Maß für die Auswahl der Ausgleichskurve des jeweiligen Diagramms wurde das Bestimmtheitsmaß (R^2) herangezogen, wobei hier davon ausgegangen wird, dass der höchste Wert die geeignetste Gleichung der Trendlinie beschreibt.

Zur Vorhersage des Trächtigkeitstages in Abhängigkeit der Scheitel-Steiß-Länge,

des biparietalen (Kopf-) Durchmessers und des Thorakoabdominalen Durchmessers wurde die Regressionsgleichung verwendet, das 95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes mit dem 2,5 % und dem 97,5 % Perzentil bestimmt.

IV. ERGEBNISSE

Dieser Teil der Dissertation präsentiert die Ergebnisse der abdominalen sonographischen Untersuchung vor und während der Trächtigkeit der Vielzitzenmaus (*Mastomys coucha*). Hierfür wurden drei Zyklusdurchgänge pro Vielzitzenmaus und insgesamt sechs Trächtigkeiten von Tag (E) 0,5 bis 22,5 untersucht, ausgewertet und verschiedene Messungen durchgeführt. Die Messergebnisse werden in anschaulichen Tabellen und Diagrammen dargestellt. Die Interpretation und Einschätzung der Ergebnisse erfolgt anschließend in der Diskussion.

1. Sonographische Darstellung und Untersuchung des nicht-graviden Uterus

Zur Darstellung des bicornen Uterus der Vielzitzenmaus wurde der Schallkopf im Transversalschnitt (Querschnitt) mit der Nute zur rechten Seite des Tieres im kaudalen Abdomen aufgesetzt. Die Ankopplung des Schallkopfes erfolgte transkutan in der Medianen, entlang der Linea alba kranial des Schambeins (Os pubis). Mit einer Eindringtiefe von 1,5 cm waren alle Strukturen gut auffindbar. Als Ausgangspunkt diente die Harnblase. Aufgrund dem geringen Stress der Tiere und dem gewohnten Untersuchungsgang war die Harnblase stets gering- bis mittelgradig mit Urin gefüllt und somit gut erkennbar. Der Harnblaseninhalte (Urin) stellte sich sonographisch homogen anechogen (schwarz) dar. Die Harnblasenwand erschien bei mittelgradiger Füllung und senkrecht auftreffenden Schallwellen dreischichtig (Abb. 40).

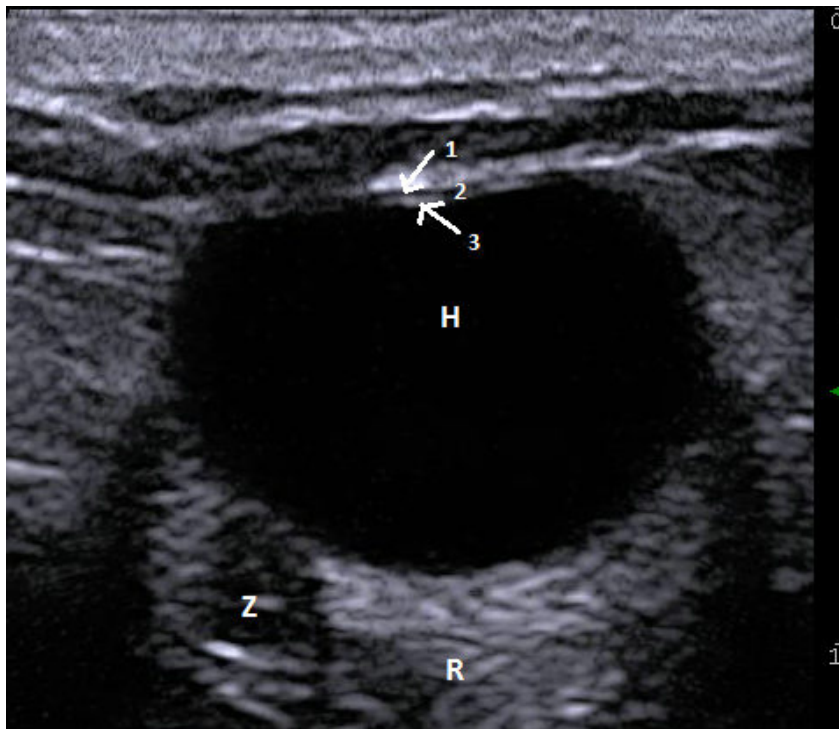


Abb. 40: Harnblase (H) mit Zervix (Z), und Rektum (R) der Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).

Harnblasenschichtung:

- 1: äußere, hyperechogene Schicht der Außenwand (Serosa)
- 2: mittlere, hypoechogene Schicht der Muskulatur (Tunica muscularis)
- 3: innere, echogene Schicht der Schleimhautoberfläche

Die Zervix (Gebärmutterhals) des bicornen Uterus stellte sich bei der Vielzitzenmaus im Ultraschall als einheitlicher, unpaarer Teil dar, der kranial des Schambeins, dorsal der Harnblase und ventral des Rektums lag (Abb. 41). Beim Abfahren mit dem Schallkopf nach kranial gingen die zwei Uterushörner hervor und divergierten in das linke und rechte Horn (Abb. 43, Abb. 44). Diese konnten jeweils bis kranial zu den Ovarien verfolgt werden (Abb. 45). Das Rektum stellte sich als inhomogene, hypoechogene Struktur dar, aber war nicht immer gut erkennbar. Für den Längsschnitt (Sagittalschnitt) des Uterus wurde der Schallkopf um 90° gedreht, sodass die Nute nach kranial, zum Kopf der Vielzitzenmaus zeigte.

Vom Uterus der Vielzitzenmaus konnte die Zervix vom umgebenden Gewebe scharf abgegrenzt werden. Im Transversalschnitt hatte sie eine ovale Form. Aufgrund einer äußeren Wand mit mittleren Echogenität und einem

hypoechogenen Lumen erschien sie inhomogen (Abb. 41). Die Messung der Zervix, sowie der Uterushörner erfolgte während des circa neun Tage langen (Brunst-) Zyklus der Vielzitzenmaus. Die Zervix maß in der Breite $2,53 (\pm 0,26)$ mm und in der Höhe $1,9 (\pm 0,25)$ mm (Abb. 42). Die homogen hypoechogenen Uterushörner hingegen besaßen keine scharfen Ränder zum umgebenden (Fett-) Gewebe. Im Transversalschnitt hatten sie eine kreisrunde Struktur und im Sagittalschnitt die Form eines Schlauches. Das linke und rechte Uterushorn war durchschnittlich $1,25 (\pm 0,18)$ mm groß (Abb. 44). Die Messergebnisse der Zervix und der Uterushörner blieben während des gesamten (Brunst-) Zyklus konstant auf einem Niveau (Abb. 47).

Die Vagina konnte im Transversalschnitt dargestellt werden (Abb. 46).

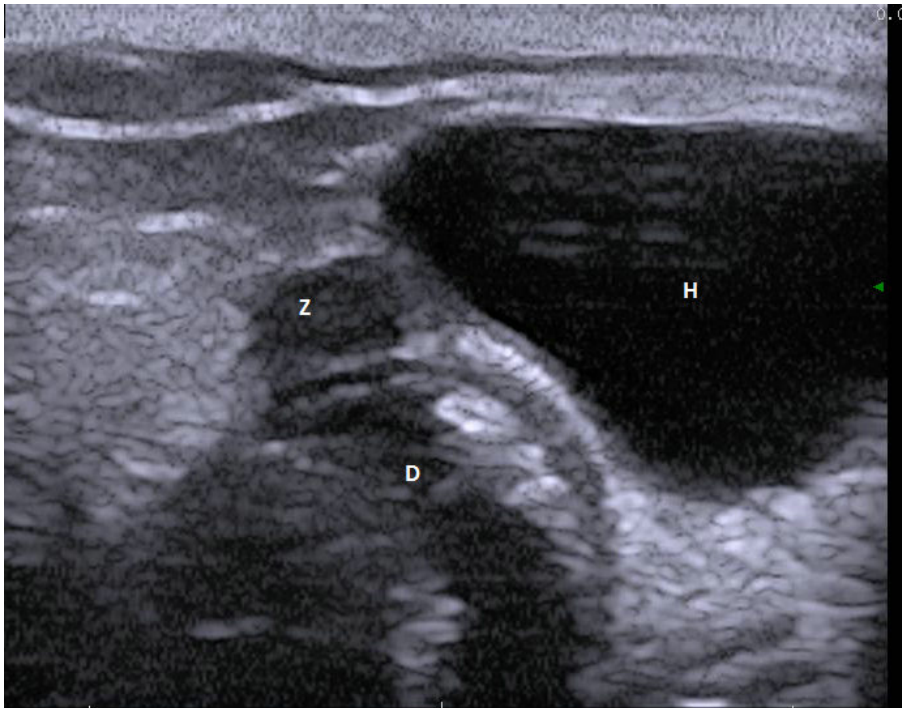


Abb. 41: Zervix (Z), Harnblase (H) und Rektum (D) der Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).

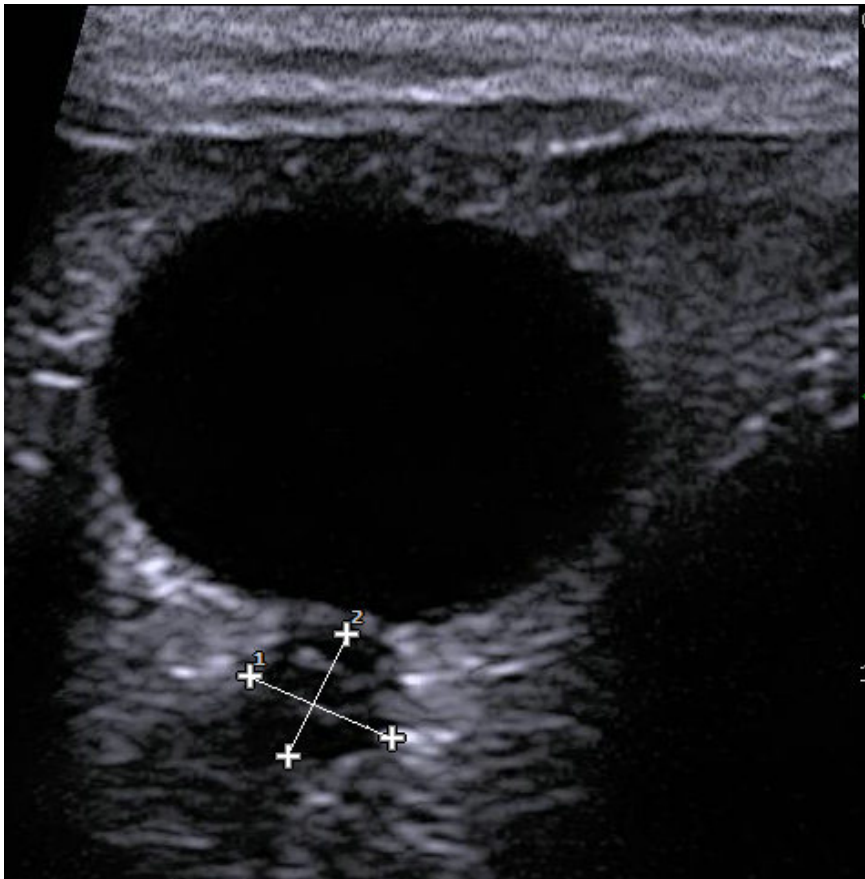


Abb. 42: Messung der Zervix in Breite (1) und Höhe (2) der Vielzitzenmaus Tag (E) 0,5 (Transversalschnitt).

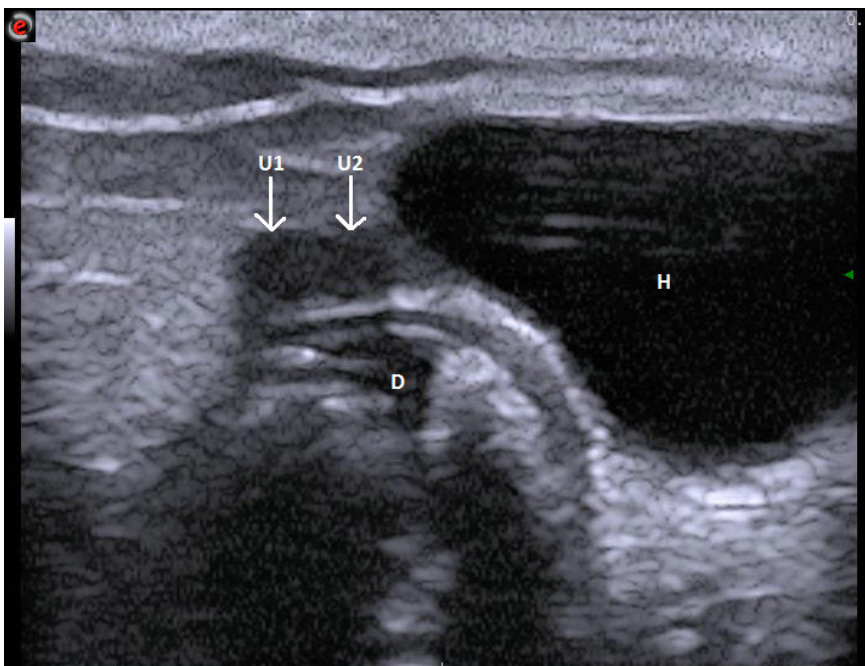


Abb. 43: Aufteilung des bicornen Uterus in das linke (U2) und rechte (U1) Uterushorn der Vielzitzenmaus. H: Harnblase, D: Darm (Transversalschnitt).

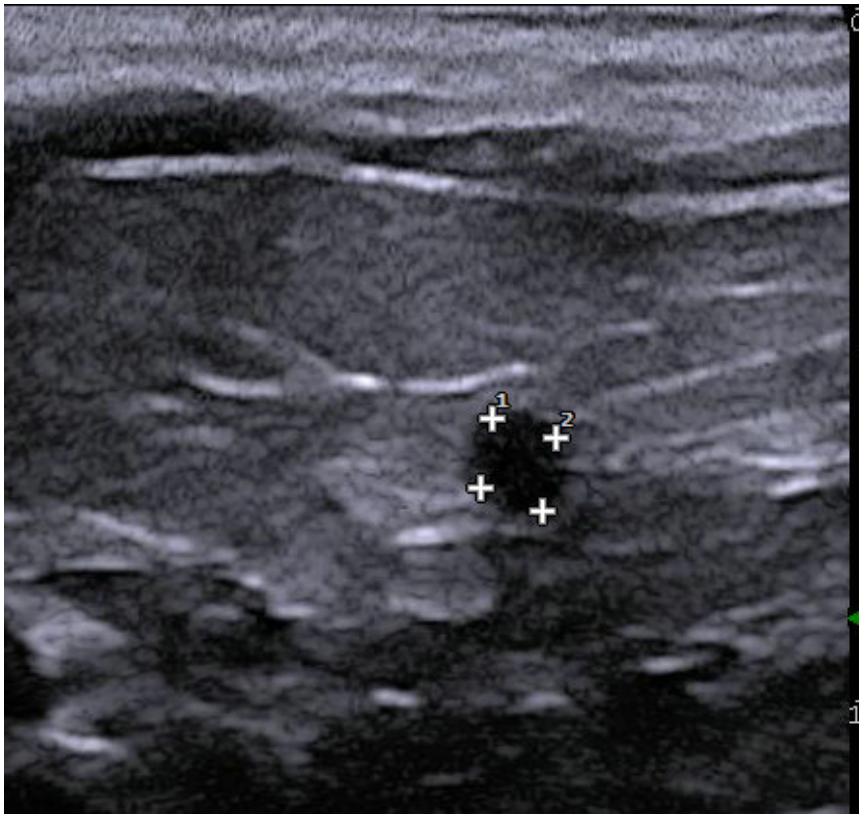


Abb. 44: Rechtes Uterushorn der Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).

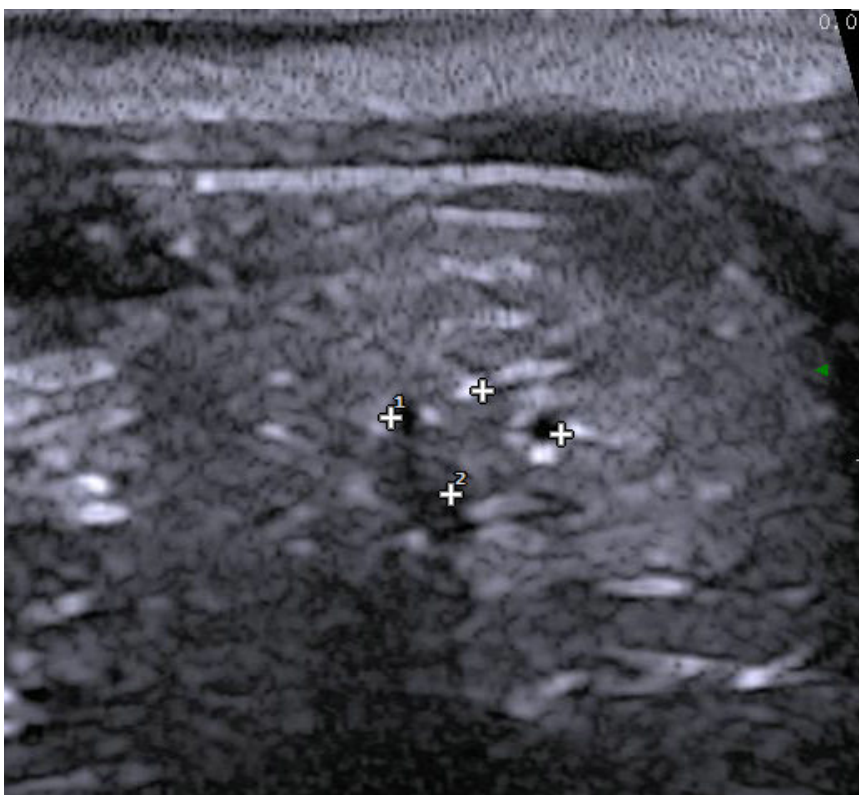


Abb. 45: Linkes Ovar (Cursor) mit zwei anechogenen Funktionskörpern einer Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).

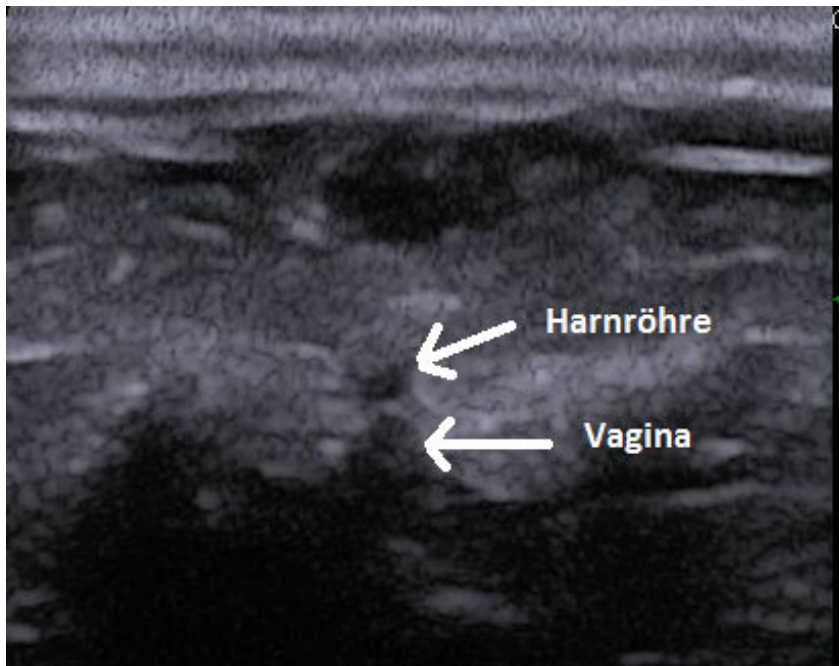


Abb. 46: Darstellung der Vagina und der Harnröhre einer Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).

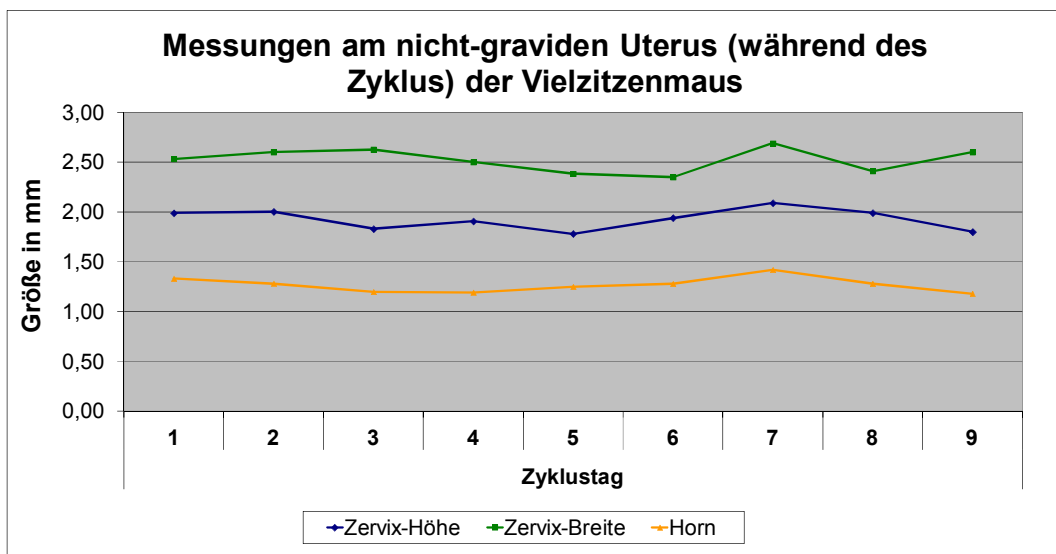


Abb. 47: Messergebnisse am nicht-graviden Uterus der Vielzitzenmaus.

2. Sonographische Untersuchung während der Trächtigkeit bei der Vielzitzenmaus

Über die gesamte Trächtigkeit der sechs Vielzitzenmäuse wurden insgesamt 579 mal Ampullen und 304 mal Feten sonographisch untersucht, vermessen und ausgewertet. Die sechs Vielzitzenmäuse bekamen insgesamt 55 Jungtiere.

2.1. Sonographische Darstellung und Messungen des graviden Uterus

Am graviden Uterus wurden zum Vergleich des nicht-graviden Uterus wieder die Zervix, in der Höhe und Breite und die Uterushörner im Transversalschnitt gemessen (Abb. 42).

Die Zervix war während der Trächtigkeit durchschnittlich 1,98 (\pm 0,28) mm hoch und 2,59 (\pm 0,37) mm breit und die Uterushörner durchschnittlich 1,33 (\pm 0,20) mm groß (Abb. 48).

An Tag (E) 0,5 direkt nach der Paarung kam es im Vergleich zum Vortag zu einem geringen Anstieg der Zervix-Höhe von 20,56 % und dem Durchmesser des Uterushorns von 29,66 %. Auch an Tag (E) 7,5 ergaben die Messungen der Zervix einen Anstieg zu den vorherigen Tagen von 22,45 %, aufgrund einer Größenzunahme der Zervix-Höhe um 0,4 mm (21,19%) und der Zervix-Breite um 0,5 mm (22,70%). Der Anstieg fiel einen Tag später wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

An Tag (E) 13,5 wurden diese Messungen eingestellt. Aufgrund der Größe der Ampullen und der Feten waren die Uterushörner dazwischen nicht mehr zu erkennen. Die Zervix war in die Beckenhöhle zurück gedrängt.

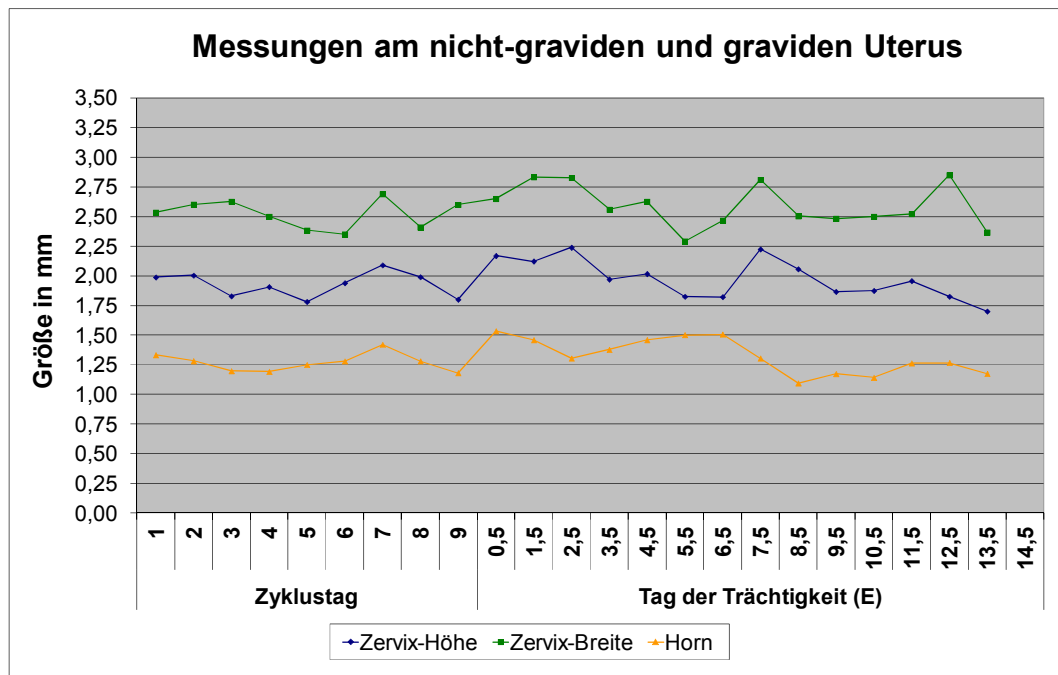


Abb. 48: Darstellung der Messergebnisse am nicht-graviden und graviden Uterus der Vielzitzenmaus.

2.2. Gewichtsentwicklung der Muttertiere

Das Ausgangsgewicht der Vielzitzenmäuse war durchschnittlich 74,29 (\pm 8,1) g. Das Gewicht der Muttertiere blieb bis Tag (E) 10,5 mit einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate von 0,79 % relativ konstant auf einem Niveau (Abb. 49). Daraufhin folgte eine deutliche Gewichtszunahme von durchschnittlich 81 g (\pm 9,22) an Tag (E) 10,5 auf 114 g (\pm 7,69) an Tag (E) 22,5 mit einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate von 2,89 %. Dies entsprach einer Zunahme von 40,74 %. Wird der gesamte Verlauf der Trächtigkeit betrachtet, kam es zu einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate von 2,14 % und insgesamt über die ganze Trächtigkeit zu einer Zunahme von 62,86 %. Die Messergebnisse sind in Tabelle 28 dargestellt.

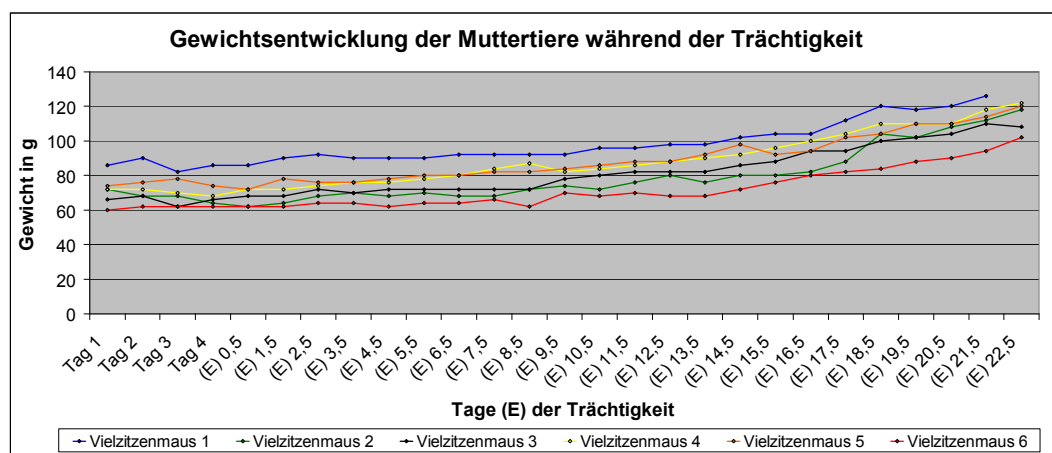


Abb. 49: Darstellung der Gewichtsentwicklung bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen im Verlauf der Trächtigkeit mit einem Anstieg ab Tag (E) 10,5.

2.3. Erste Detektion der Trächtigkeit

Bei allen sechs Vielzitzenmäusen konnte an Tag (E) 0,5 im Lumen der Uterushörner (Cornua uteri) eine anechogene (schwarze) Flüssigkeit und eine geringe Ödematisierungen der Uterusschleimhaut detektiert werden (Abb. 50). In der Zervix war bei zwei Vielzitzenmäusen eine hyperechogene Masse erkennbar. Diese Veränderungen führten nicht immer zu einer Trächtigkeit und waren an Tag (E) 1,5 nicht mehr darstellbar. An Tag (E) 3,5 konnte bei fünf Vielzitzenmäusen in den Uterushörnern wieder eine Ödematisierung der Uterusschleimhaut festgestellt werden. Die Trächtigkeit mit der sonographischen Darstellung des Beginns der Ampullenbildung in den Uterushörnern konnte bei allen sechs Vielzitzenmäusen das erste Mal an Tag (E) 4,5 post Koitus detektiert werden (Abb. 51, Abb. 52). Hierbei konnten an einigen vereinzelt Stellen ovale Gebilde, mit einer durchschnittlichen Dicke von $1,43 (\pm 0,18)$ mm und einer Länge von $2,09 (\pm 0,29)$ mm dargestellt werden. Die Uterushornwand erschien an diesen Stellen verdickt. Das Lumen dieser ovalen Gebilde war mit einer anechogenen Flüssigkeit, der Fruchtkammerflüssigkeit gefüllt (Abb. 52). Die erste Detektion der Trächtigkeit bei den Vielzitzenmäusen an Tag (E) 4,5 war unabhängig von der Fetenanzahl und Gewicht des Muttertieres, auch mit einer kleineren Wurfgröße ließ sich die Trächtigkeit an Tag (E) 4,5 erkennen.

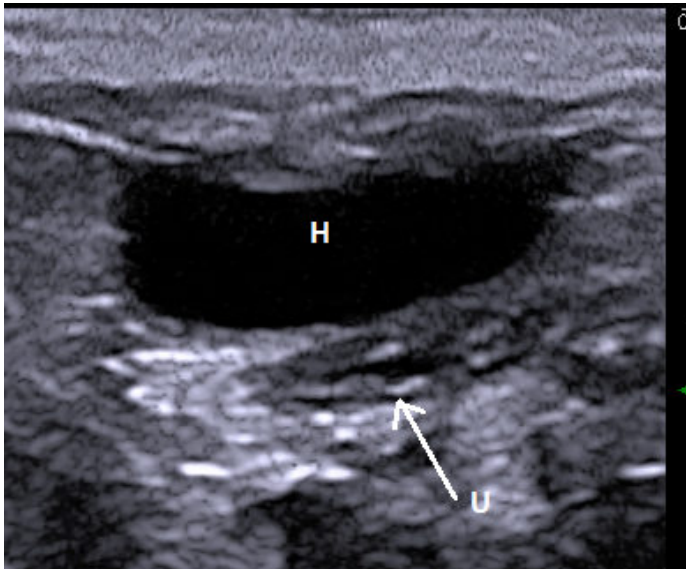


Abb. 50: Ödematisiertes Uterushorn der Vielzitzenmaus an Tag (E) 0,5 (Sagittalschnitt).

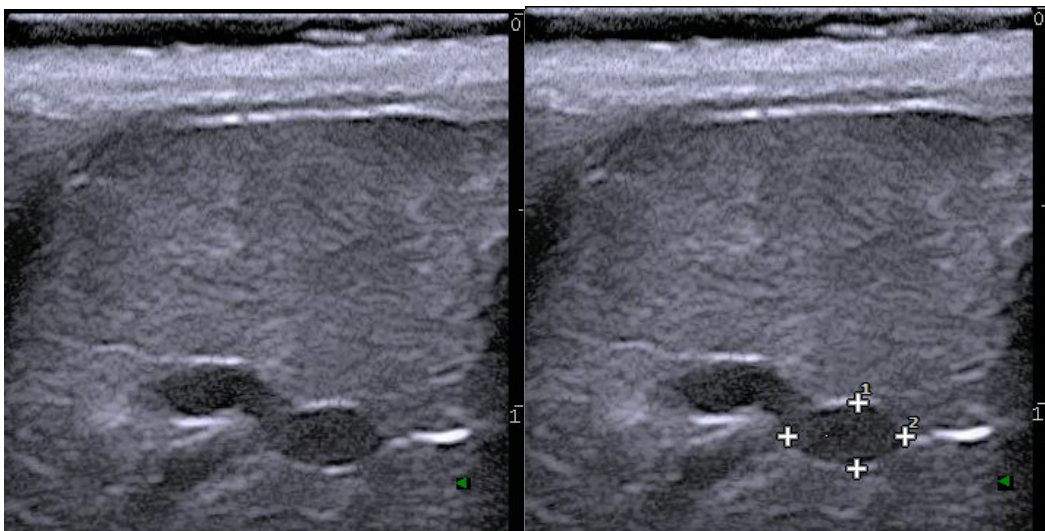


Abb. 51: Darstellung der Ampullenbildung (Cursor) im Uterushorn der Vielzitzenmaus an Tag (E) 4,5 (Sagittalschnitt).

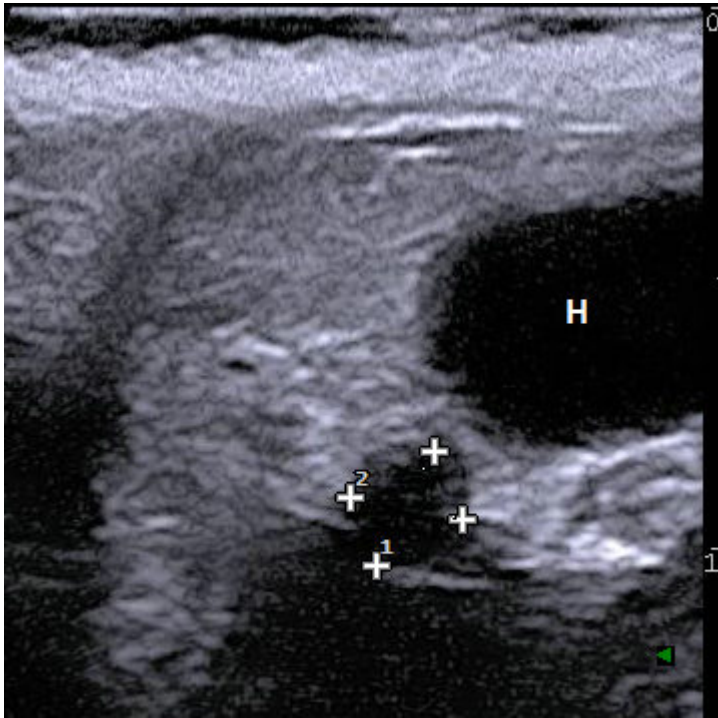


Abb. 52: Darstellung der Ampullenbildung (Cursor) im Uterushorn mit anechogener Fruchtkammer der Vielzitzenmaus an Tag (E) 4,5 (Transversalschnitt).

H: Harnblase

2.4. Darstellung und Messungen an der Ampulle

Die an Tag (E) 4,5 noch unscheinbaren Ampullen stellten sich im Längsschnitt als ovale Strukturen dar, die sich ab Tag (E) 7,5, zuverlässig ab Tag (E) 8,5 birnenförmig abbildeten. Die Ampullenwand erschien hyperechogener zum angrenzenden Gewebe und war deshalb von diesem gut abgrenzbar. Die anechogene Fruchtkammer stellte ein Maß für die, den Fetus umgebende, Fruchtkammerflüssigkeit dar. Die perlschnurrartige Aneinanderreihung der Ampullen konnte an Tag (E) 7,5 detektiert werden.

Aufgrund der ovalen bis birnenförmigen Form wurde die Länge und die Dicke der Ampulle gemessen, indem eine Messlinie durch die längste Stelle und eine Messlinie für die Dicke durch die breiteste Stelle, die Senkrecht zur 1. Linie lag, gelegt wurde (Abb. 53, Abb. 54). Die Messung erfolgte nach dem „Leading-Edge-Prinzip“, auf dem Rand der äußersten Begrenzung.

Die Ampulle war von Tag (E) 4,5 bis Tag (E) 18,5 kontinuierlich messbar, aber

stieg im Verlauf der Trächtigkeit nicht-linear an. Die Ampullendicke vergrößerte sich mit einer durchschnittlich täglichen (relativen) Wachstumsrate von 16,07 % von 1,43 ($\pm 0,18$) mm auf 11,52 ($\pm 1,11$) mm, während die Ampullenlänge mit einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate von 16,11 % von 2,09 ($\pm 0,29$) mm auf 16,93 ($\pm 1,38$) mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) anstieg. Die Fruchtkammerdicke vergrößerte sich täglich um 23,50 % von 0,47 ($\pm 0,11$) mm an Tag (E) 4,5 auf 8,98 ($\pm 0,92$) mm an Tag (E) 18,5, während die Fruchtkammerlänge täglich um 22,25 % von 0,92 ($\pm 0,17$) mm auf 15,24 ($\pm 1,69$) mm anstieg (Abb. 57, Abb. 58).

Nach Tag (E) 18,5 waren, aufgrund der zu groß gewordenen Ampullen und Feten, nur noch vereinzelt Messungen möglich, die wegen der geringen Stichprobenanzahl nicht weiter aufgeführt sind (Abb. 55, Abb. 56). Die Messergebnisse der Ampullen im Verlauf der Trächtigkeit sind in Tabelle 19 dargestellt.

Zusammenfassend war die Ampullengröße das früheste quantitative Maß für die Größe des Embryos beziehungsweise Fetus und des Trächtigkeitstages, während die Fruchtkammer ein quantitatives Maß für die Fruchtkammerflüssigkeit darstellte. Der Trächtigkeitstag ließ sich mit der gemessenen Ampullengröße der Vielzitzenmaus vorhersagen (Tabelle 20, Tabelle 21).

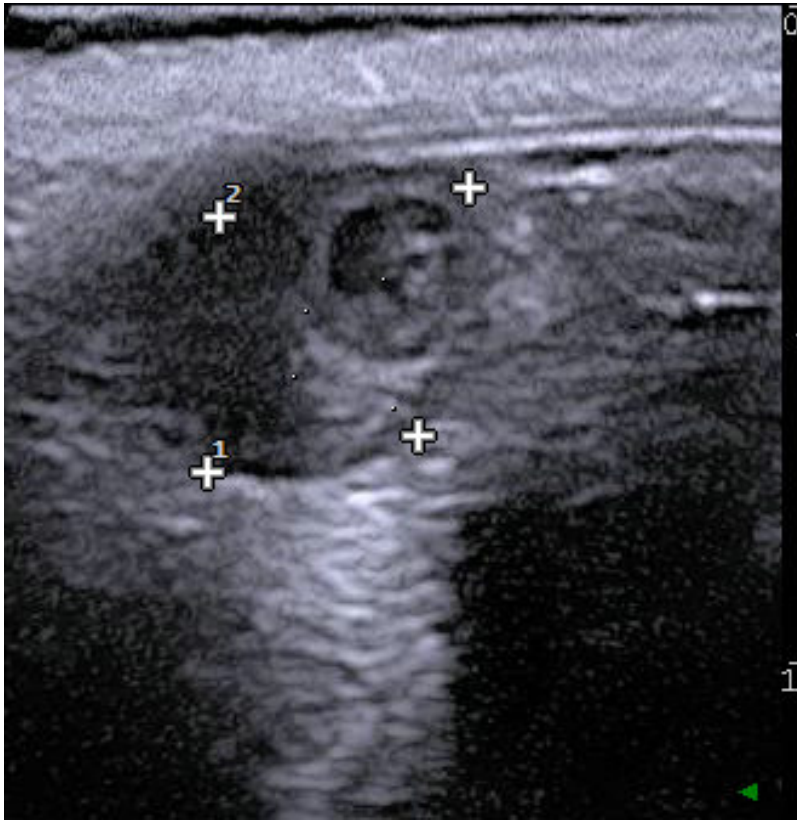


Abb. 53: Darstellung der Ampullenmessung bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 10,5 (Sagittalschnitt).

1: Ampullen-Dicke

2: Ampullen-Länge

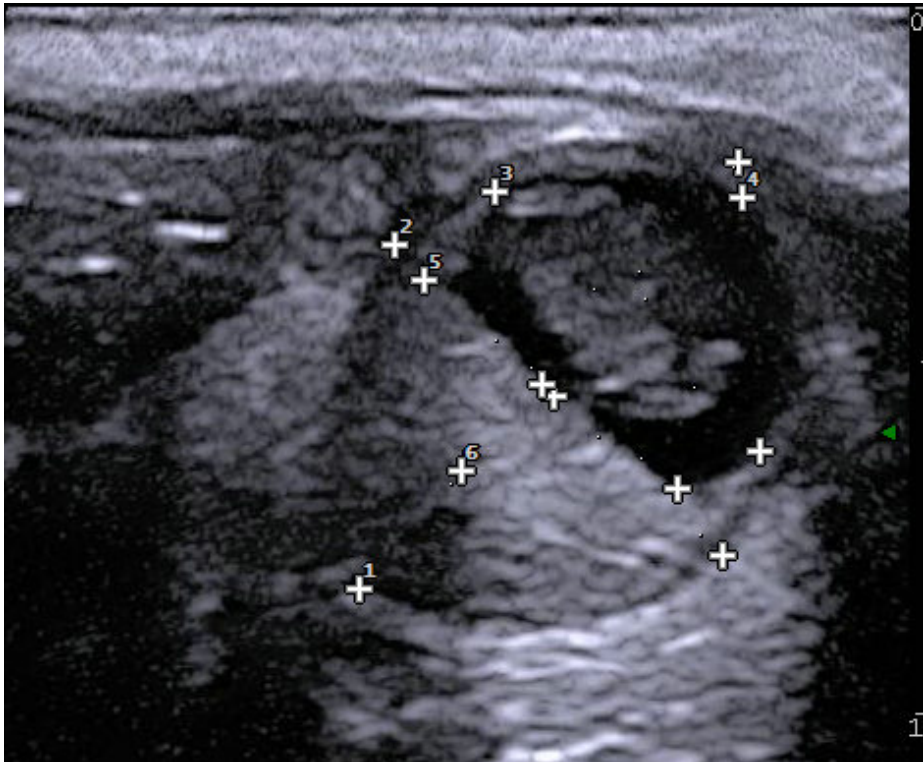


Abb. 54: Darstellung und Messung der Ampulle bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5 (Sagittalschnitt).

- 1: Ampullen-Länge
- 2: Ampullen-Dicke
- 3: Fruchtkammer-Dicke
- 4: Fruchtkammer-Länge
- 5: Plazenta-Durchmesser (PD)
- 6: Plazenta-Dicke (PT)

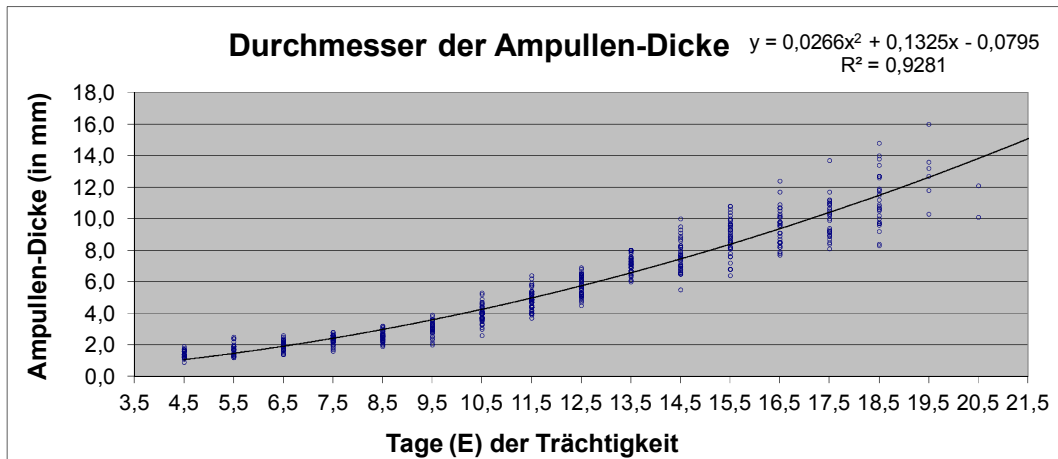


Abb. 55: Darstellung der Messergebnisse der Ampullen-Dicke bei der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

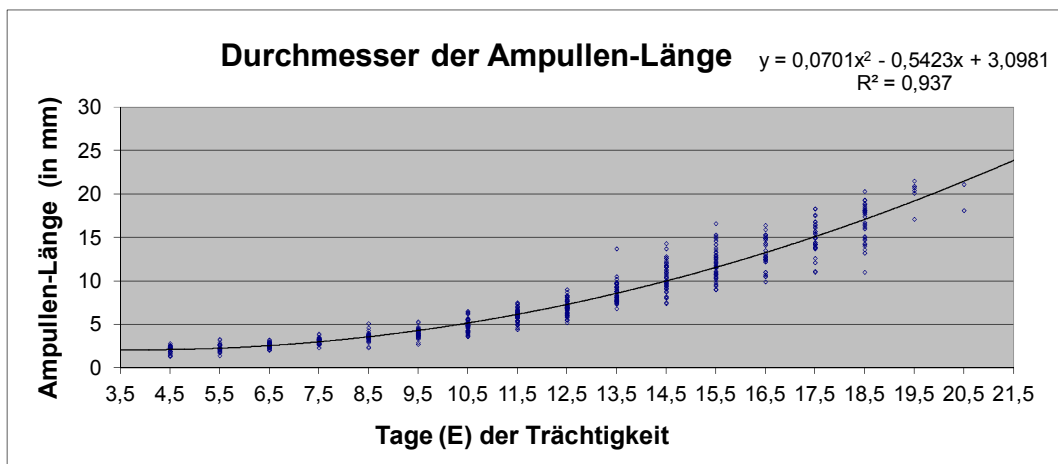


Abb. 56: Darstellung der Messergebnisse der Ampullen-Länge bei der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

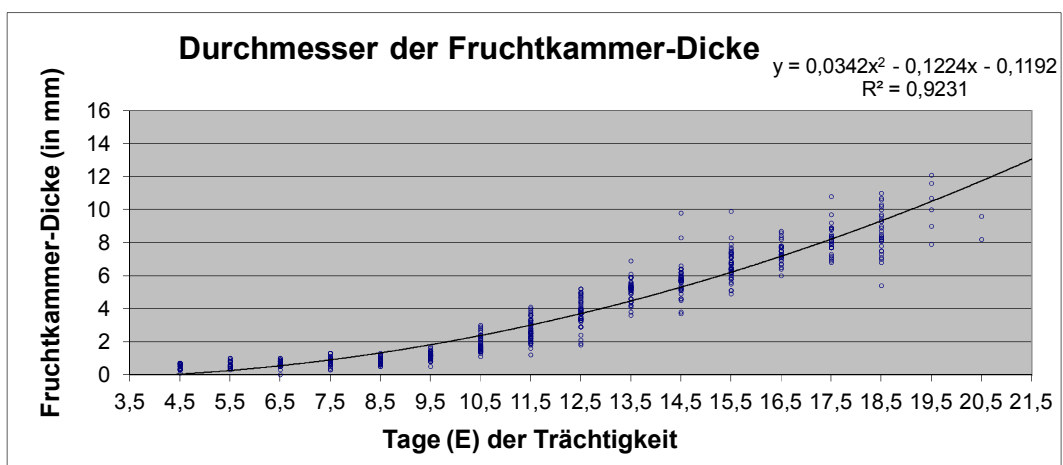


Abb. 57: Darstellung der Messergebnisse der Fruchtkammer-Dicke der

Vielzitzenmaus.

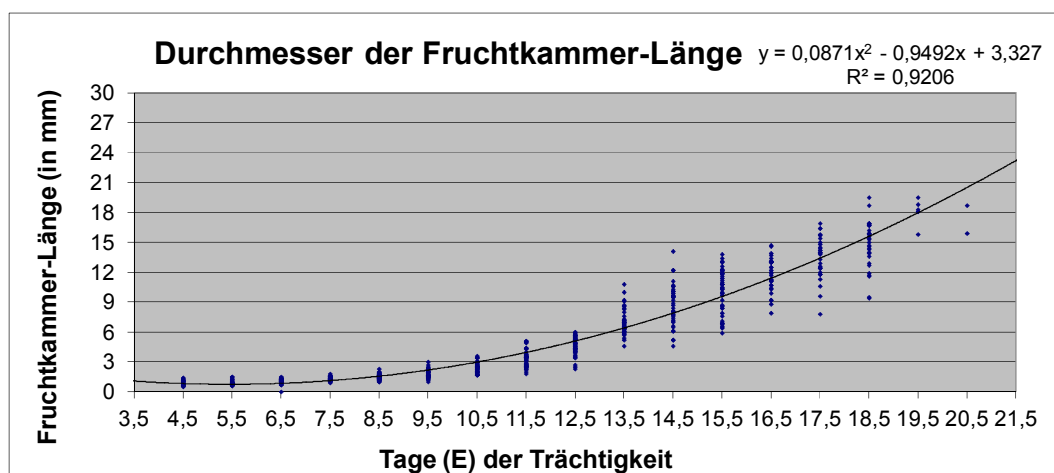


Abb. 58: Darstellung der Messergebnisse der Fruchtkammer-Länge der Vielzitzenmaus.

Tag (E)	Ampullen-Dicke	Ampullen-Länge	Fruchtkammer-Dicke	Fruchtkammer-Länge
4,5	R: 0,9 – 1,9 M: 1,43 SD: 0,18 n: 27	R: 1,3 – 2,8 M: 2,09 SD: 0,29 n: 27	R: 0,1 – 0,7 M: 0,47 SD: 0,11 n: 27	R: 0,5 – 1,4 M: 0,92 SD: 0,17 n: 27
5,5	R: 1,2 – 2,5 M: 1,69 SD: 0,23 n: 26	R: 1,4 – 3,3 M: 2,31 SD: 0,38 n: 26	R: 0,3 – 1,0 M: 0,57 SD: 0,11 n: 26	R: 0,6 – 1,5 M: 0,95 SD: 0,18 n: 26
6,5	R: 1,4 – 2,6 M: 1,97 SD: 0,18 n: 39	R: 2,0 – 3,2 M: 2,61 SD: 0,22 n: 39	R: 0,0 – 1,0 M: 0,66 SD: 0,10 n: 39	R: 0,0 – 1,5 M: 1,09 SD: 0,10 n: 39
7,5	R: 1,6 – 2,8 M: 2,37 SD: 0,21 n: 34	R: 2,3 – 3,9 M: 3,15 SD: 0,09 n: 34	R: 0,3 – 1,3 M: 0,80 SD: 0,11 n: 34	R: 0,9 – 1,8 M: 1,25 SD: 0,11 n: 34
8,5	R: 1,9 – 3,2 M: 2,68 SD: 0,26 n: 40	R: 2,3 – 5,1 M: 3,61 SD: 0,17 n: 40	R: 0,5 – 1,3 M: 0,94 SD: 0,17 n: 40	R: 1,0 – 2,3 M: 1,47 SD: 0,10 n: 40
9,5	R: 2,0 – 3,9 M: 3,08 SD: 0,21 n: 39	R: 2,7 – 5,3 M: 4,02 SD: 0,16 n: 39	R: 0,5 – 1,7 M: 1,88 SD: 0,39 n: 39	R: 1,0 – 3,0 M: 1,75 SD: 0,22 n: 39
10,5	R: 2,6 – 5,3	R: 3,6 – 6,5	R: 1,1 – 3,0	R: 1,7 – 3,6

	M: 4,00 SD: 0,40 n: 45	M: 4,86 SD: 0,57 n: 45	M: 2,71 SD: 0,51 n: 45	M: 2,42 SD: 0,43 n: 45
11,5	R: 3,7 – 6,4 M: 4,93 SD: 0,41 n: 49	R: 4,4 – 7,5 M: 6,03 SD: 0,29 n: 49	R: 1,2 – 4,1 M: 3,83 SD: 0,51 n: 49	R: 1,8 – 5,1 M: 3,37 SD: 0,62 n: 49
12,5	R: 4,5 – 6,9 M: 5,86 SD: 0,45 n: 51	R: 5,2 – 9,0 M: 6,98 SD: 0,41 n: 51	R: 1,8 – 5,2 M: 5,19 SD: 0,32 n: 51	R: 2,3 – 6,0 M: 4,81 SD: 0,62 n: 51
13,5	R: 6,0 – 8,0 M: 7,21 SD: 0,25 n: 43	R: 6,8 – 13,7 M: 8,65 SD: 0,43 n: 43	R: 3,6 – 6,9 M: 5,81 SD: 0,58 n: 43	R: 4,6 – 10,8 M: 6,93 SD: 0,44 n: 43
14,5	R: 5,5 – 10,0 M: 7,63 SD: 0,64 n: 41	R: 7,4 – 14,3 M: 10,48 SD: 0,99 n: 41	R: 3,7 – 9,8 M: 6,76 SD: 0,42 n: 41	R: 4,6 – 14,1 M: 8,83 SD: 1,32 n: 41
15,5	R: 6,4 – 10,8 M: 8,95 SD: 0,63 n: 45	R: 9,0 – 16,6 M: 12,27 SD: 1,24 n: 45	R: 4,9 – 9,9 M: 7,38 SD: 0,44 n: 45	R: 5,9 – 13,8 M: 10,51 SD: 1,43 n: 45
16,5	R: 7,7 – 12,4 M: 9,51 SD: 0,88 n: 31	R: 9,9 – 16,4 M: 13,43 SD: 1,12 n: 31	R: 6,0 – 8,7 M: 8,11 SD: 0,61 n: 31	R: 7,9 – 14,7 M: 11,87 SD: 1,05 n: 31
17,5	R: 8,1 – 13,7 M: 10,21 SD: 0,82 n: 31	R: 11,0 – 18,3 M: 15,04 SD: 1,07 n: 31	R: 6,8 – 10,8 M: 8,98 SD: 0,92 n: 31	R: 7,8 – 16,9 M: 13,22 SD: 1,04 n: 31
18,5	R: 8,3 – 14,8 M: 11,52 SD: 1,11 n: 30	R: 11,0 – 20,3 M: 16,93 SD: 1,38 n: 30	R: 5,4 – 11,0 M: 10,11 SD: 1,55 n: 30	R: 9,4 – 19,5 M: 15,24 SD: 1,69 n: 30

Tabelle 19: Messergebnisse an der Ampulle der Vielzitzenmaus in Millimetern.

R: Normbereich, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung (standard derivation),
n: Anzahl der untersuchten Ampullen

Ampullendicke (mm)	Vorhergesagter Trächtigkeitstag (GA) in Tagen (E)	Normbereich für GA (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes)
1,0	5,0	4,5 – 5,0
1,5	5,5	5,0 – 5,5
2,0	7,0	6,5 – 7,0
2,5	8,0	7,5 – 8,0
3,0	9,0	9,0 – 9,5
3,5	10,0	10,0 – 10,5
4,0	10,5	10,5 – 11,0
4,5	11,0	11,0 – 11,5
5,0	12,0	11,5 – 12,0
5,5	12,0	12,0 – 12,5
6,0	12,5	12,0 – 13,0
6,5	13,5	13,0 – 13,5
7,0	14,0	13,5 – 14,5

Tabelle 20: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus in Abhängigkeit der Messung der Ampullen-Dicke.

Ampullen-Länge (mm)	Vorhergesagter Trächtigkeitstag (GA) in Tagen (E)	Normbereich für GA (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes)
1,5	5,0	4,5 – 5,0
2,0	5,0	5,0 – 5,5
2,5	6,0	6,0 – 6,5
3,0	7,0	7,0 – 7,5
3,5	8,5	8,0 – 9,0
4,0	9,5	9,0 – 9,5
4,5	10,0	9,5 – 10,5
5,0	10,5	10,5 – 11,0
5,5	11,0	10,5 – 11,5
6,0	12,0	11,5 – 12,0
6,5	12,0	11,5 – 12,0
7,0	12,5	12,0 – 12,5
7,5	13,0	12,5 – 13,5
8,0	13,5	13,0 – 14,0
8,5	13,5	12,5 – 14,0

Tabelle 21: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus in Abhängigkeit der Messung der Ampullen-Länge.

2.5. Darstellung und Messungen an der Plazenta

Die primordiale Plazenta der Vielzitzenmaus ließ sich sonographisch bei vereinzelt Ampullen an Tag (E) 9,5 darstellen und messen. Sie hatte eine ellipsoide Form und war gering hyperechogener als die Echogenität des Embryos und die Ampullenwand. Gerade in der frühen Entwicklung war sie leicht mit dem Embryo zu verwechseln.

An Tag (E) 11,5 war die Plazenta definitiv bei allen Ampullen deutlich im B-Bild erkennbar und hatte die charakteristische Form einer Scheibe oder auch Viertelmondes entwickelt, dessen Rand sich nun deutlich von der Ampullenstruktur abgrenzen ließ (Abb. 59). Die homogene Echotextur war hyperechogener (heller) als der Fetus. Mit dem Farb-Doppler konnte während der gesamten Trächtigkeit keine Vaskularisation in der Plazenta dargestellt werden.

Die Messung des Plazenta-Durchmessers (PD) und der Plazenta-Dicke (PT) erfolgte von Tag (E) 9,5 bis 18,5 im Transversalschnitt der Plazenta. Der Plazenta-Durchmesser wurde in der längsten Dimension der Plazenta gemessen, während die Plazenta-Dicke von der Mitte der Plazenta an der Insertionsstelle der Nabelschnur bis zum äußeren Rand ermittelt wurde (Abb. 59, Abb. 60). Die Messung erfolgte wieder nach dem „Leading-Edge-Prinzip“.

Der Plazenta-Durchmesser erhöhte sich nicht-linear, während die Plazenta-Dicke einen linearen Anstieg im Verlauf der Trächtigkeit hatte (Abb. 63, Abb. 64). Der Plazenta-Durchmesser stieg anfangs linear von durchschnittlich 1,70 ($\pm 0,10$) mm an Tag (E) 9,5 bis 6,57 ($\pm 1,02$) mm an Tag (E) 14,5 mit einer durchschnittlichen täglichen Wachstumsrate von 9,43 %. Nach Tag (E) 14,5 wuchs der Durchmesser sehr langsam mit 7,11 % bis Tag (E) 18,5 auf durchschnittlich 8,65 ($\pm 0,48$) und blieb gegen Ende der Trächtigkeit relativ konstant auf diesem Wachstumsniveau. Die Plazenta-Dicke startete an Tag (E) 9,5 mit 0,85 ($\pm 0,25$) mm und verdickte sich bis Tag (E) 18,5 auf 3,18 ($\pm 0,32$) mm mit einer durchschnittlichen täglichen Wachstumsrate von 15,8 % (Abb. 61, Abb. 62). Die Messergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengestellt.

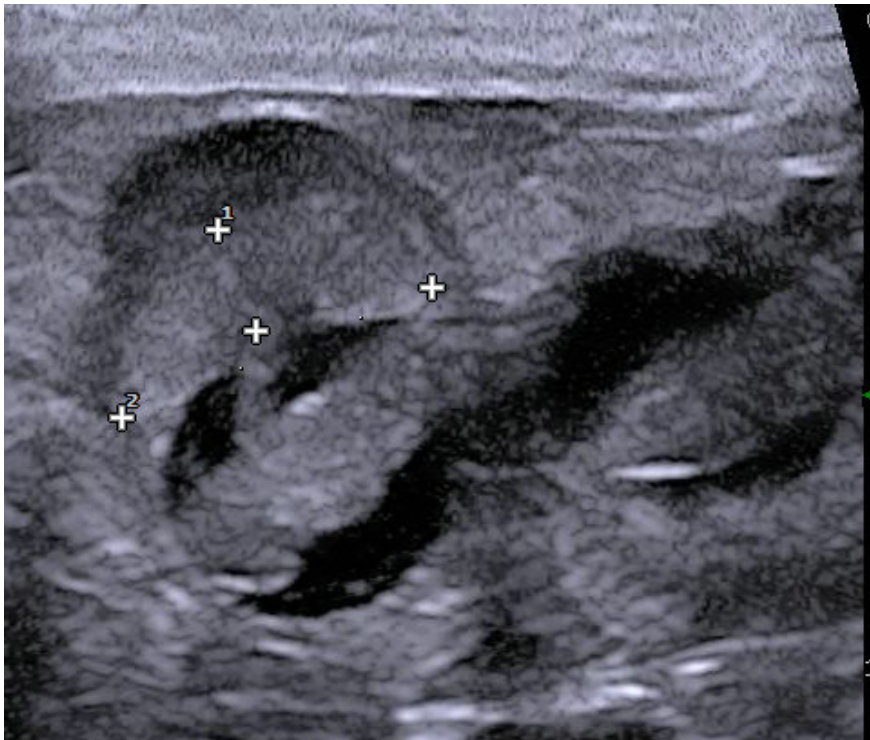


Abb. 59: Messung der Plazenta der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5.

1: Plazenta-Dicke (PT)

2: Plazenta-Durchmesser (PD)

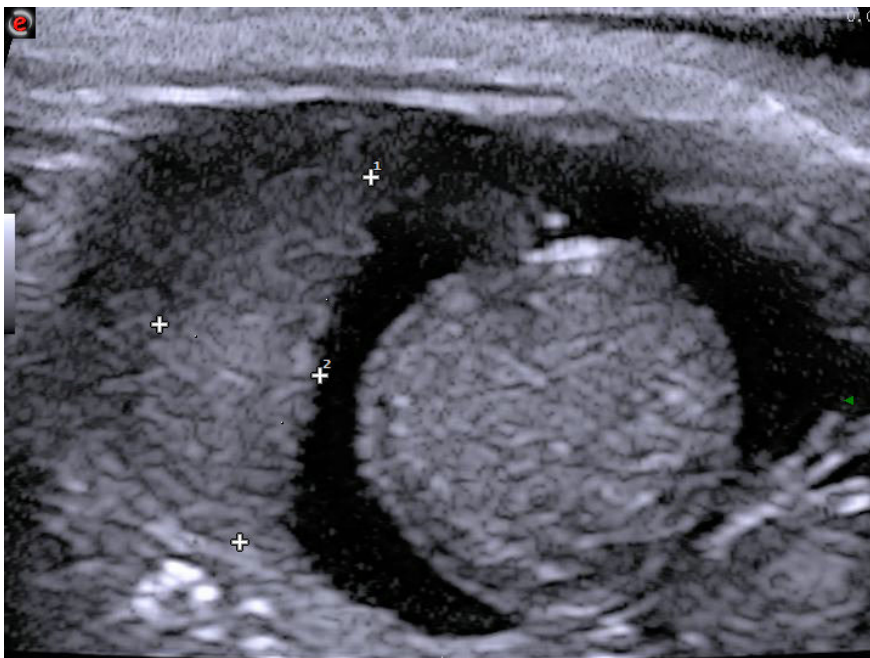


Abb. 60: Messung der Plazenta der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5 (Transversalschnitt).

1: Plazenta-Durchmesser (PD)

2: Plazenta-Dicke (PT)

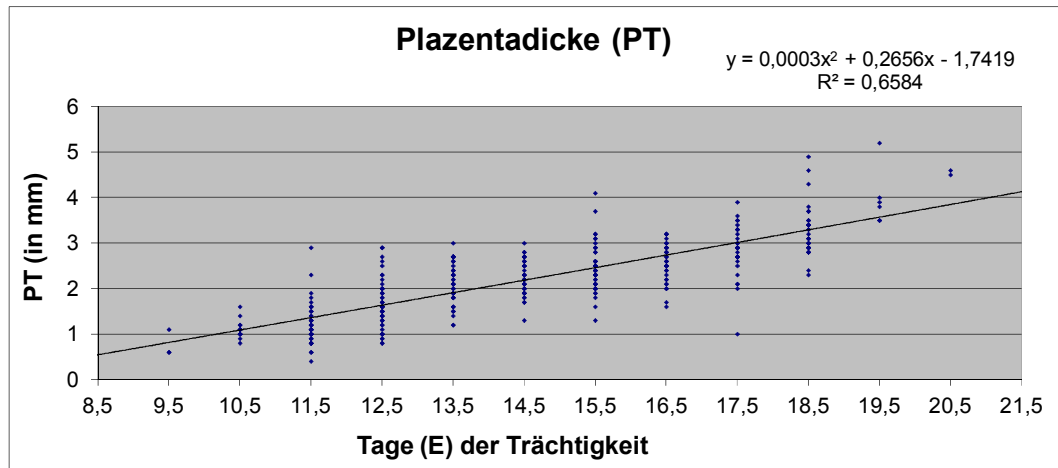


Abb. 61: Darstellung der Messergebnisse der Plazentadiecke der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

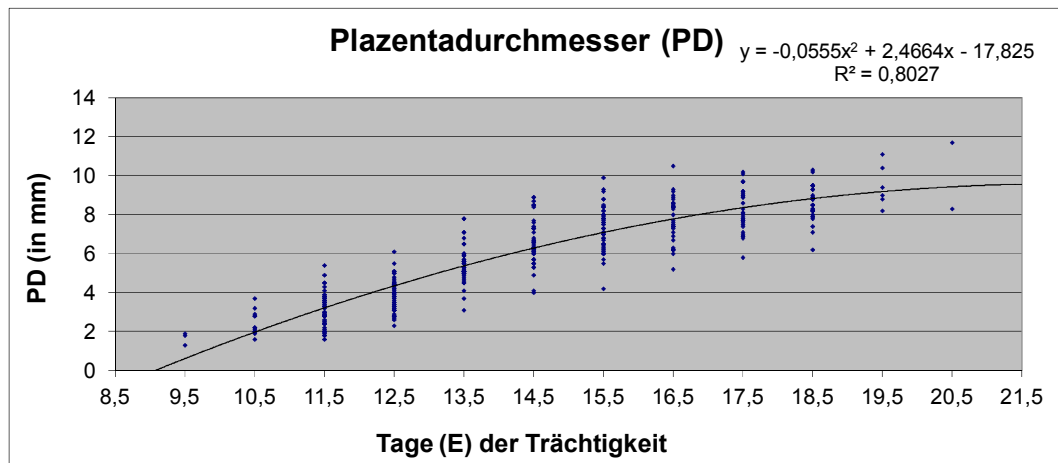


Abb. 62: Darstellung der Messergebnisse des Plazentadurchmessers der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

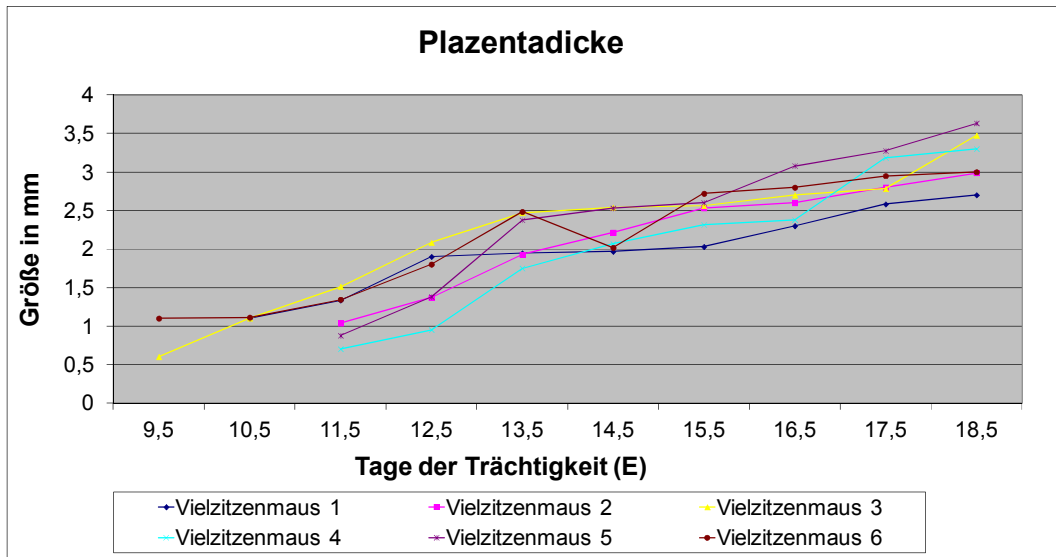


Abb. 63: Messergebnisse der Plazenta-Dicke bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen.

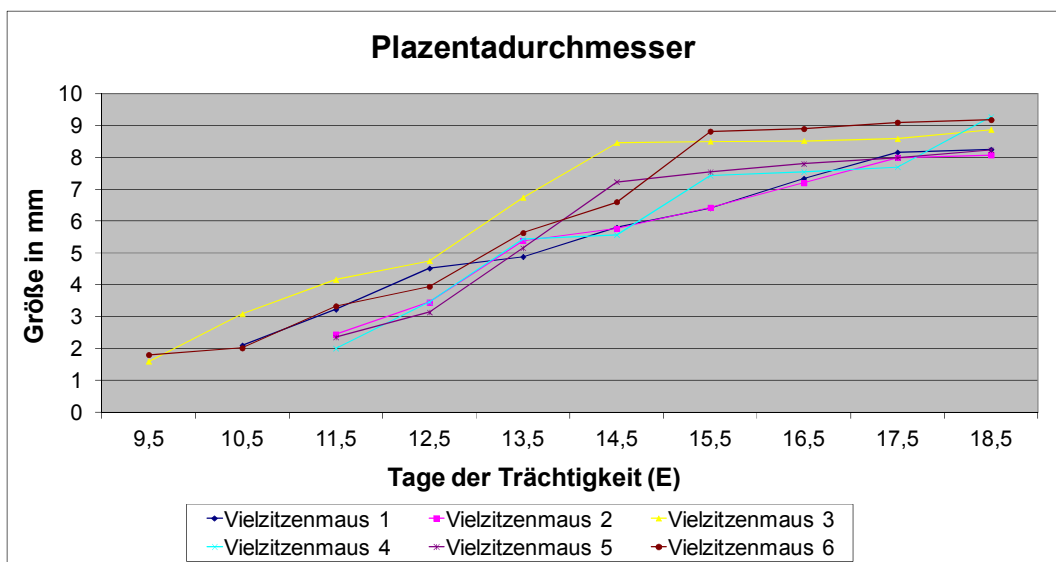


Abb. 64: Messergebnisse der Plazenta-Durchmesser bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen.

Tag (E)	Plazentadicke (PT)	Plazentadurchmesser (PD)
9,5	R: 0,6 – 1,3 M: 0,85 SD: 0,25 n: 3	R: 1,1 – 1,9 M: 1,70 SD: 0,10 n: 3
10,5	R: 0,8 – 1,6 M: 1,10 SD: 0,01 n: 14	R: 1,6 – 3,7 M: 2,40 SD: 0,48 n: 14
11,5	R: 0,4 – 2,9 M: 1,13 SD: 0,29 n: 44	R: 1,6 – 5,4 M: 2,92 SD: 0,73 n: 44
12,5	R: 0,8 – 2,9 M: 1,58 SD: 0,38 n: 51	R: 2,3 – 6,1 M: 3,87 SD: 0,59 n: 51
13,5	R: 1,2 – 3,0 M: 2,16 SD: 0,29 n: 43	R: 3,1 – 7,8 M: 5,54 SD: 0,59 n: 43
14,5	R: 1,3 – 3,0 M: 2,22 SD: 0,23 n: 41	R: 4,0 – 8,9 M: 6,57 SD: 1,02 n: 41
15,5	R: 1,3 – 4,1 M: 2,46 SD: 0,23 n: 45	R: 4,2 – 9,9 M: 7,52 SD: 0,92 n: 45
16,5	R: 1,6 – 3,2 M: 2,64 SD: 0,26 n: 31	R: 5,2 – 10,5 M: 7,88 SD: 0,62 n: 31
17,5	R: 1,0 – 3,9 M: 2,93 SD: 0,24 n: 31	R: 5,8 – 10,2 M: 8,26 SD: 0,46 n: 31
18,5	R: 2,3 – 4,9 M: 3,18 SD: 0,32 n: 30	R: 6,2 – 10,3 M: 8,65 SD: 0,48 n: 30

Tabelle 22: Messergebnisse an der Plazenta der Vielzitzenmaus in Millimetern.

R: Normbereich, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung (standard derivation),
n: Anzahl der untersuchten Plazenta

2.6. Sonographische Darstellung der embryonalen Entwicklung

Mit dem verwendeten Ultraschallsystem war der Konzeptus an Tag (E) 9,5 im B-Bild erkennbar. Dieser stellte sich als diffuse, hyperechogene Zellmasse im Inneren der Ampulle dar, umgeben von der anechogenen Fruchtkammerflüssigkeit. Der Embryo konnte an Tag (E) 10,5 sonographisch detektiert werden (Abb. 59). Dieser war durchschnittlich zwei Millimeter lang und lag in gestreckter Stellung in der Fruchtkammer. Die homogene Echogenität des Embryos entsprach der mittelgradigen Echogenität der Ampullenwand und war von dieser durch die umliegende, anechogene Fruchtkammerflüssigkeit gut abgrenzbar. An Tag (E) 13,5 hatte der Embryo seine charakteristische kraniokaudal gekrümmte Stellung eingenommen (Abb. 66, Abb. 67). Die Amnionhöhle war als einzigste der embryonalen Fruchthüllen ab Tag (E) 11,5 darstellbar (Abb. 67).

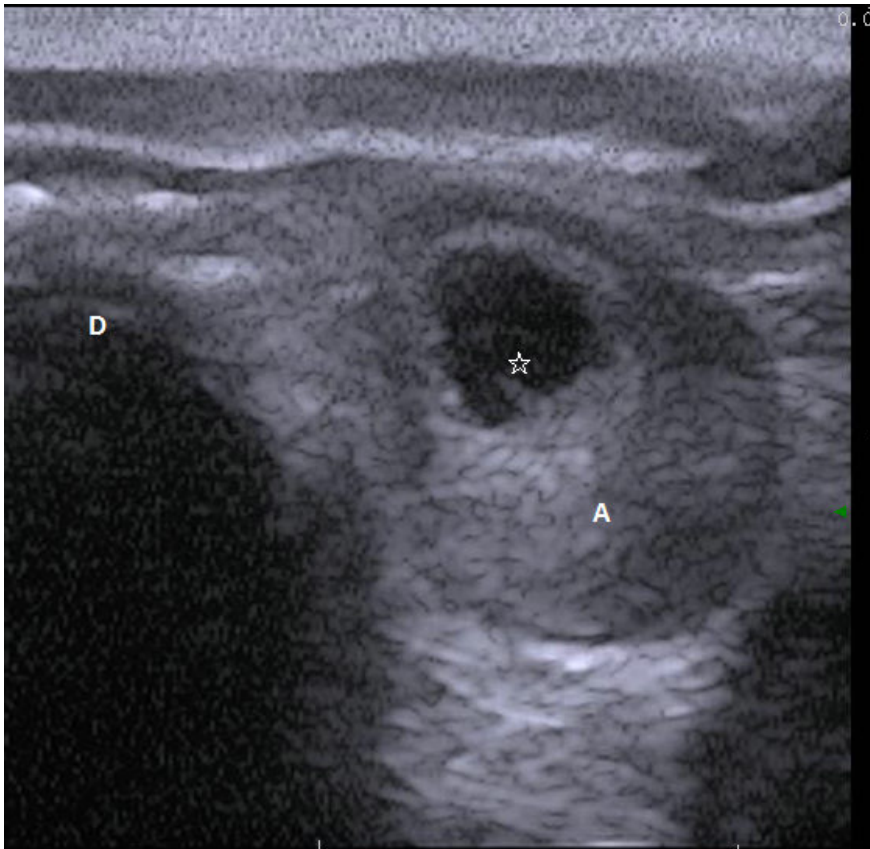


Abb. 65: Detektion des Embryos (Sternchen) in der anechogenen Fruchtkammer der Ampulle einer Vielzitzenmaus an Tag (E) 10,5. Embryo in gestreckter Stellung (Sagittalschnitt).

D: Dickdarm

A: Ampulle



Abb. 66: Darstellung des Embryos in der Ampulle der Vielzitzenmaus an Tag (E) 11,5. Embryo wächst und entwickelt seine charakteristisch gekrümmte Stellung.

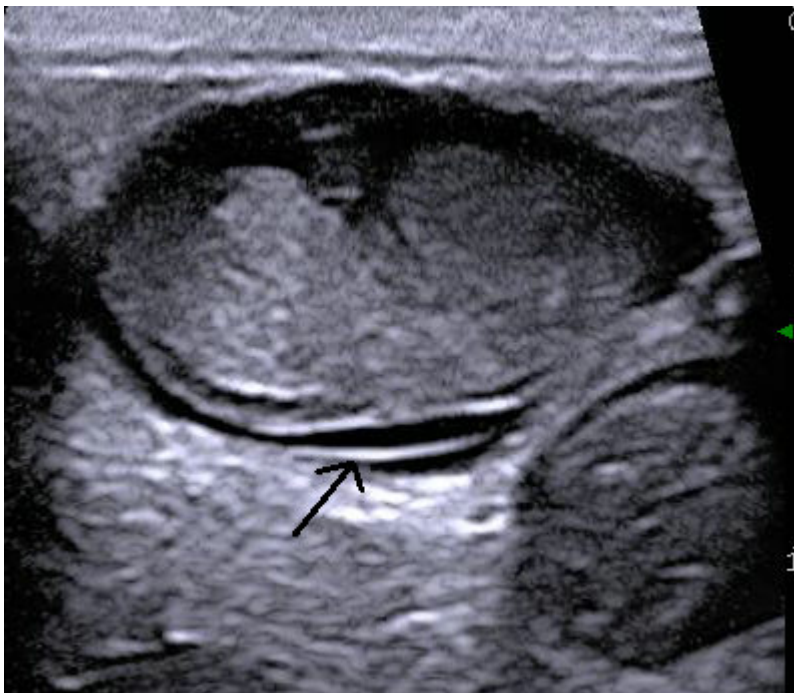


Abb. 67: Embryo der Vielzitzenmaus in kraniokaudal gekrümmter Stellung an Tag (E) 13,5. Die Amnionhöhle (Pfeil) ist gut darstellbar (Sagittalschnitt).

2.7. Sonographische Darstellung der fetalen Entwicklung

Die fetale Entwicklung konnte bei der Vielzitzenmaus von Tag (E) 11,5 bis Tag (E) 22,5 dokumentiert werden. In diesem Zeitraum war die Organogenese sonographisch mit dem verwendeten Ultraschallsystem darstellbar und verfolgbar.

2.7.1. Fetale Herzaktivität und Herzfrequenz

Die fetale Herzaktivität der Vielzitzenmaus war kontinuierlich ab Tag (E) 11,5 bis zur Geburt sonographisch im B-Bild dokumentierbar und machte eine Aussage über die Vitalität der Feten. Bei fehlender Herzaktivität kam es zum fetalen Fruchttod.

Die fetale Herzfrequenz ließ sich kontinuierlich ab Tag (E) 11,5 mit dem farbkodierten Doppler (Farb-Doppler) darstellen (Abb. 68, Abb. 69) und ab Tag (E) 12,5 mit der gepulsten Dopplersonographie (PW-Doppler) messen (Abb. 70, Abb. 71). Sie stieg an Tag (E) 12,5 von 179 (\pm 30) Schlägen pro Minute bis Tag (E) 22,5 auf 291,8 (\pm 30) Schlägen pro Minute an.

Die fetale Herzspitzenblutflussgeschwindigkeit (Heart Peak Blood Flow Velocities (HPBFV)) ließ sich mit dem PW-Doppler ab Tag (E) 12,5 messen. Diese stieg von 0,8 m/s an Tag (E) 12,5 bis Tag (E) 22,5 auf 1,3 m/s an (Abb. 70).

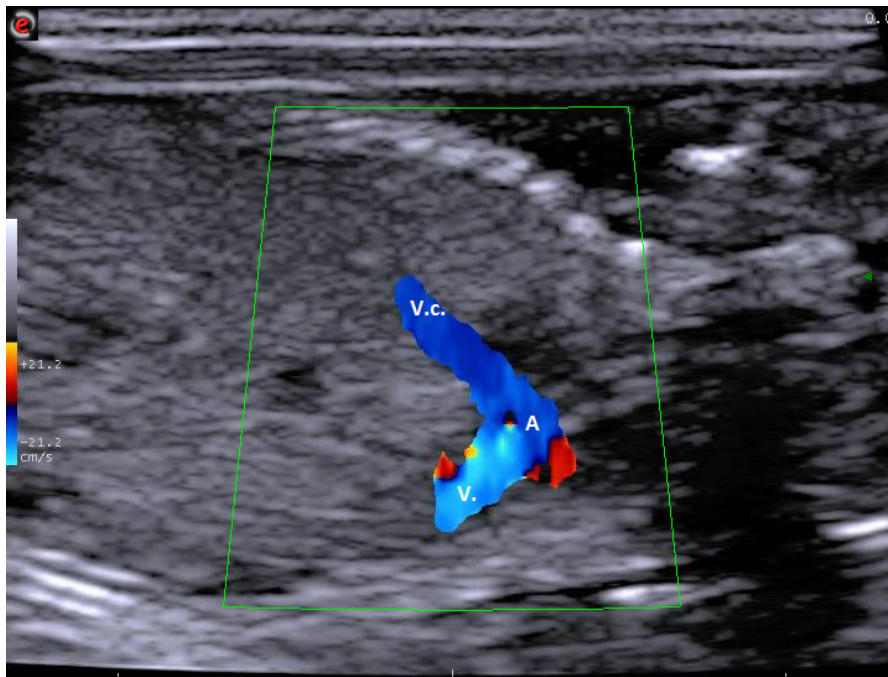


Abb. 68: Darstellung des fetalen Herzens bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 21,5 (Farb-Doppler).

V: Rechter Ventrikel (Ventrikulus dexter)

A: Rechter Vorhof (Atrium dextrum)

V.c.: Vena cava caudalis

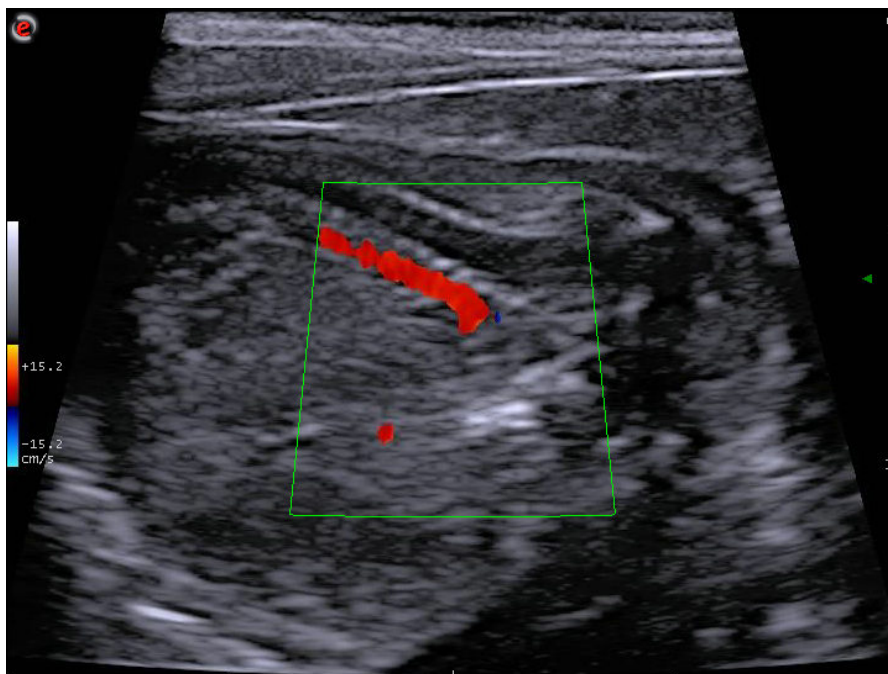


Abb. 69: Darstellung der fetalen Aorta der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5.

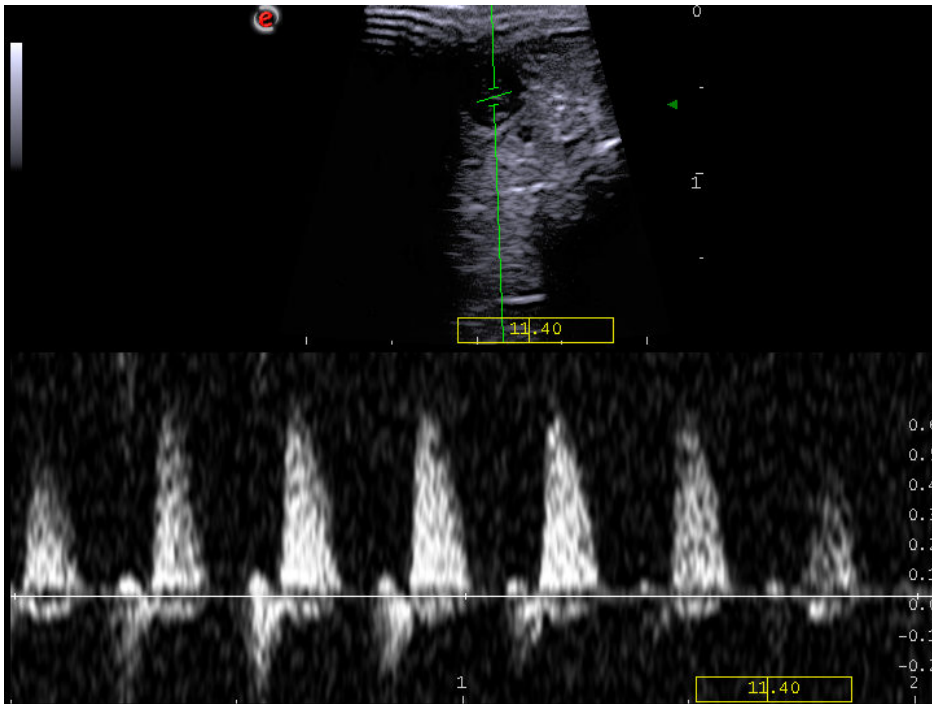


Abb. 70: Messung der fetalen Herzfrequenz und der Herzspitzenblutflussgeschwindigkeit der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5 (PW-Doppler).

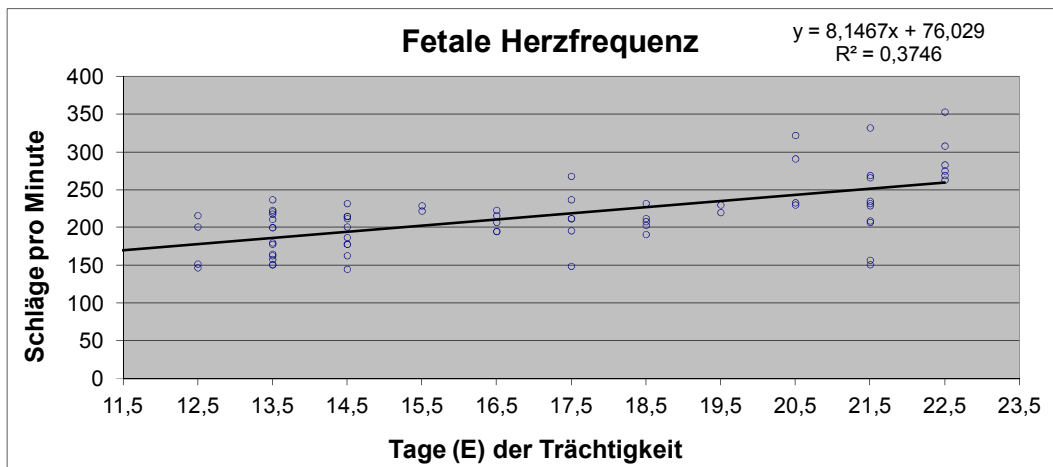


Abb. 71: Entwicklung der fetalen Herzfrequenz der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

2.7.2. Neuralrohr und Wirbelsäule

Das fetale Neuralrohr der Vielzitzenmaus war nach den Gehirnbläschen das zweite Organ, das im sonographischen B-Bild zu erkennen war. Dieses stellte sich sonographisch durchschnittlich an Tag (E) 12,5, als anechogene Längsrinne dar, die im dorsalen Drittel von kranial nach kaudal des Fetus verlief, wobei bei den Feten einer Vielzitzenmaus dies schon an Tag (E) 11,5 sichtbar war (Abb. 72, Abb. 73).

Die fetale Wirbelsäule ließ sich sonographisch an Tag (E) 14,5 bis 15,5 darstellen. Bei einer Vielzitzenmaus war dies schon an Tag (E) 13,5 möglich. Es waren drei hyperechogene Linien sichtbar, die zwei anechogene Linien begrenzten. Die Linien verliefen von kranial nach kaudal des Fetus (Abb. 74, Abb. 75).

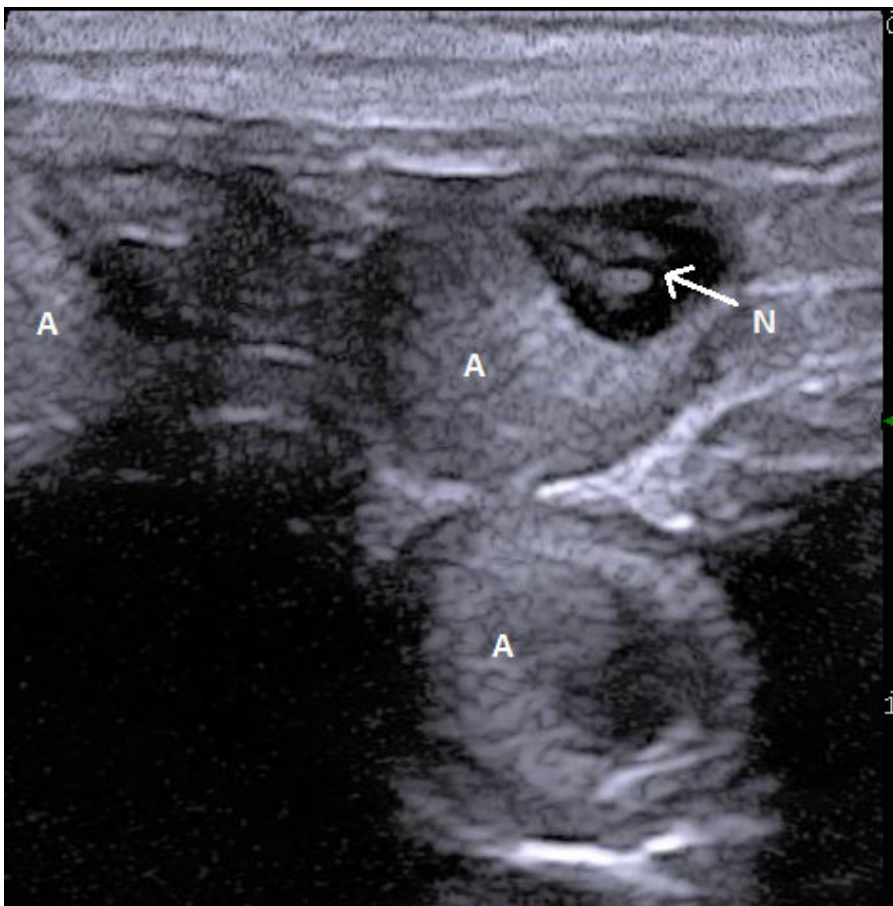


Abb. 72: Darstellung des Neuralrohres des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5.

N: fetales Neuralrohr

A: Ampulle

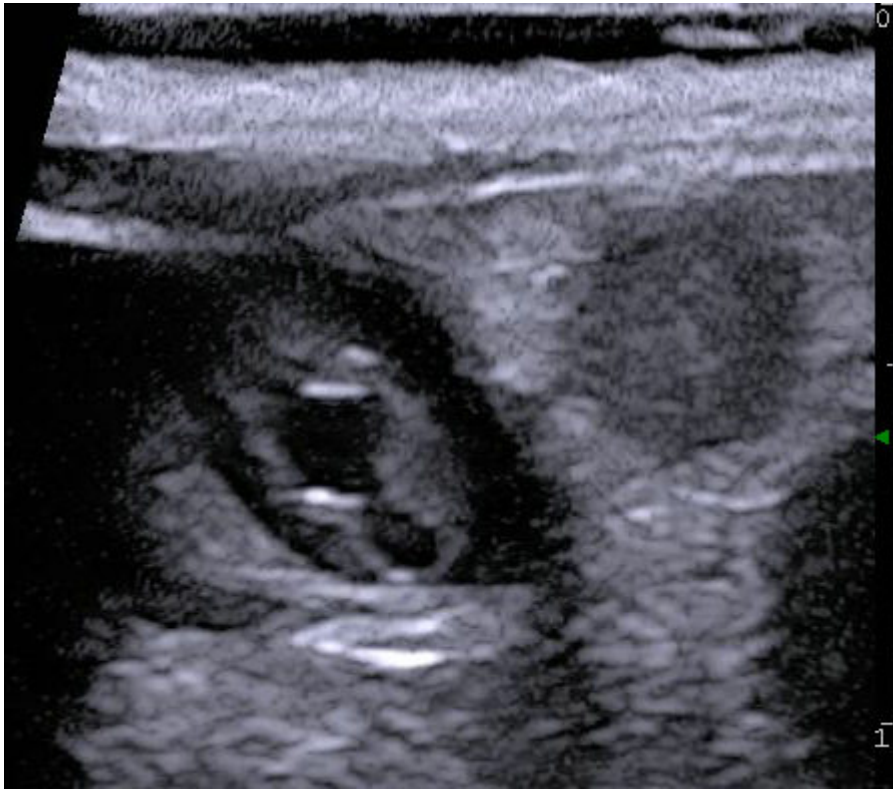


Abb. 73: Darstellung des Neuralrohres des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (Sagittalschnitt).

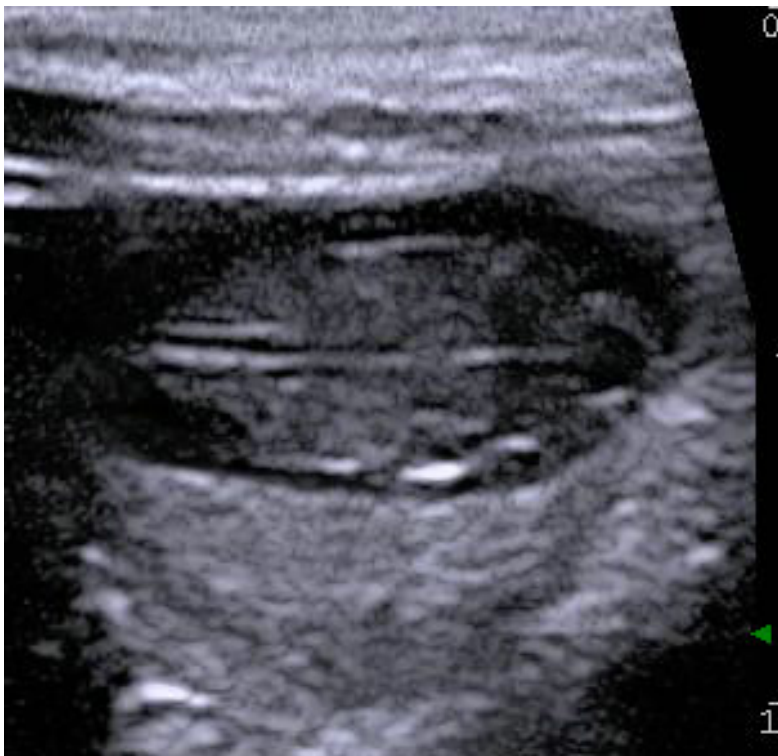


Abb. 74: Darstellung der Wirbelsäule des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 14,5 (Sagittalschnitt).

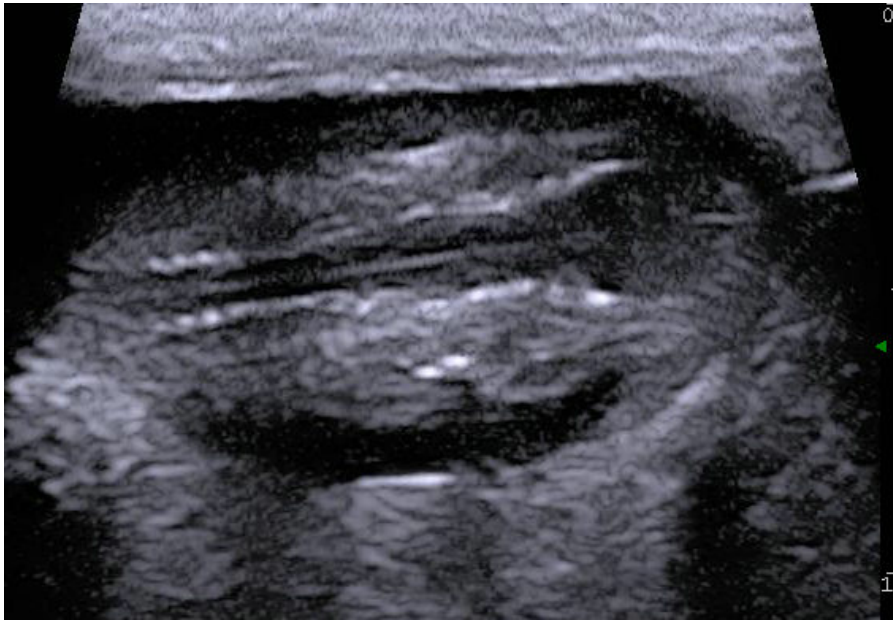


Abb. 75: Darstellung der Wirbelsäule des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt).

2.7.3. Harnblase und Magen

Die fetale Harnblase und der fetale Magen ließen sich bei einer Vielzitzenmaus vereinzelt an Tag (E) 12,5, bei allen anderen an Tag (E) 13,5 bis 14,5 darstellen. Sie erschienen als kreisrunde anechogenen Strukturen im fetalen Abdomen und waren dadurch von anderen Organen gut abgrenzbar. Die fetale Harnblase im kaudalen Abdomen und der fetale Magen kaudal der Leber (Abb. 76, Abb. 77).

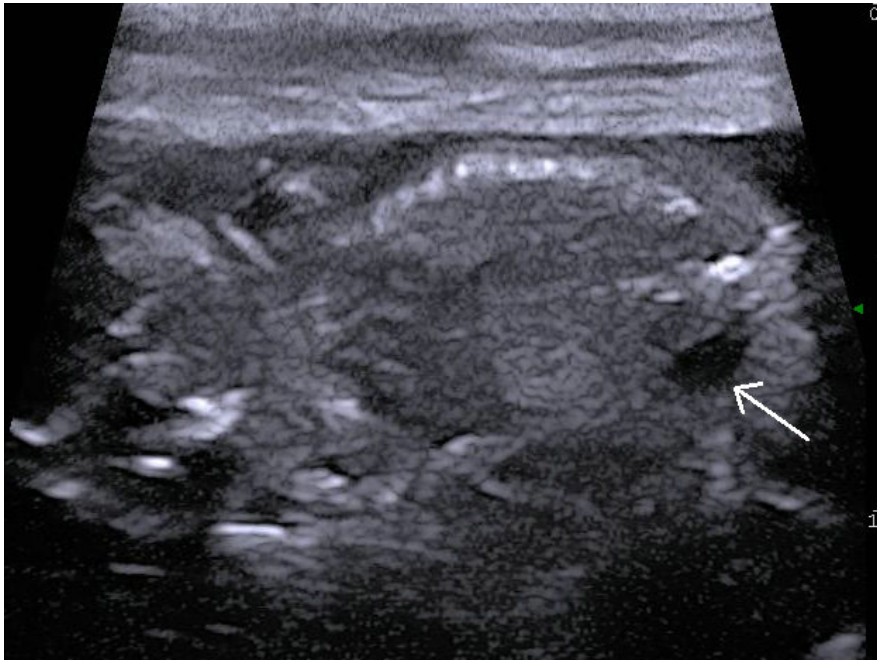


Abb. 76: Darstellung der fetalen Harnblase (Pfeil) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5 (Sagittalschnitt).

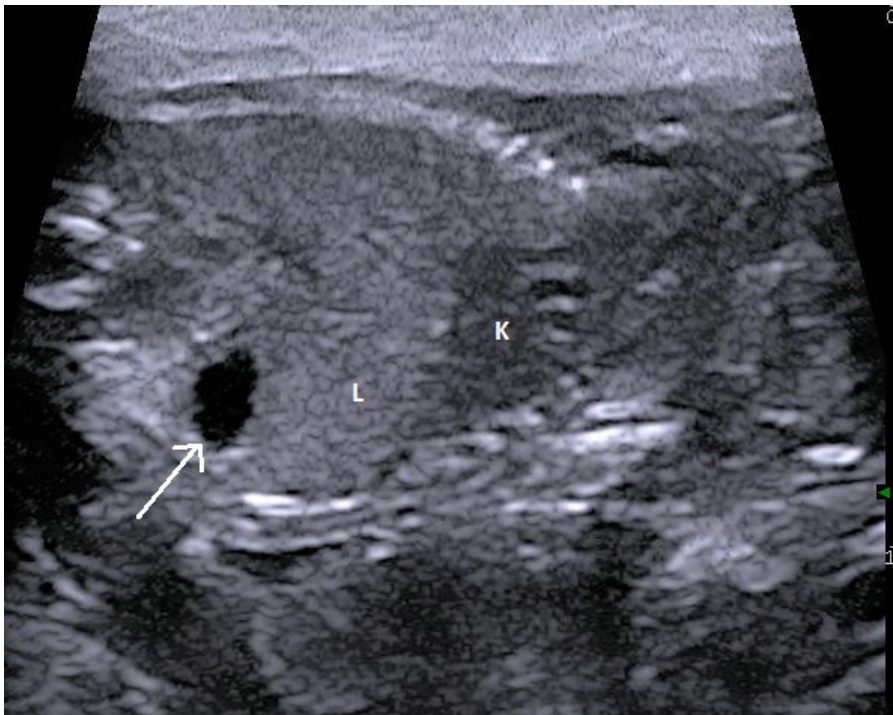


Abb. 77: Darstellung des fetalen Magens (Pfeil) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 20,5 (Sagittalschnitt).

K: fetales Herz

L: fetale Leber

2.7.4. Leber

Die fetale Leber konnte bei zwei Feten an Tag (E) 15,5, durchschnittlich an Tag (E) 16,5 sonographisch von anderen abdominalen Organen abgegrenzt werden und von der Lunge erst zwei bis drei Tage später. Die Leber-Lungen-Grenze stellte sich an Tag (E) 17,5 bis 18,5 dar. Die fetale Leber war homogen und erschien hyperechogener als andere Organe. Die Leberränder waren scharfrandig und es konnte der linke und rechte Leberlappen differenziert werden (Abb. 78, Abb. 79).

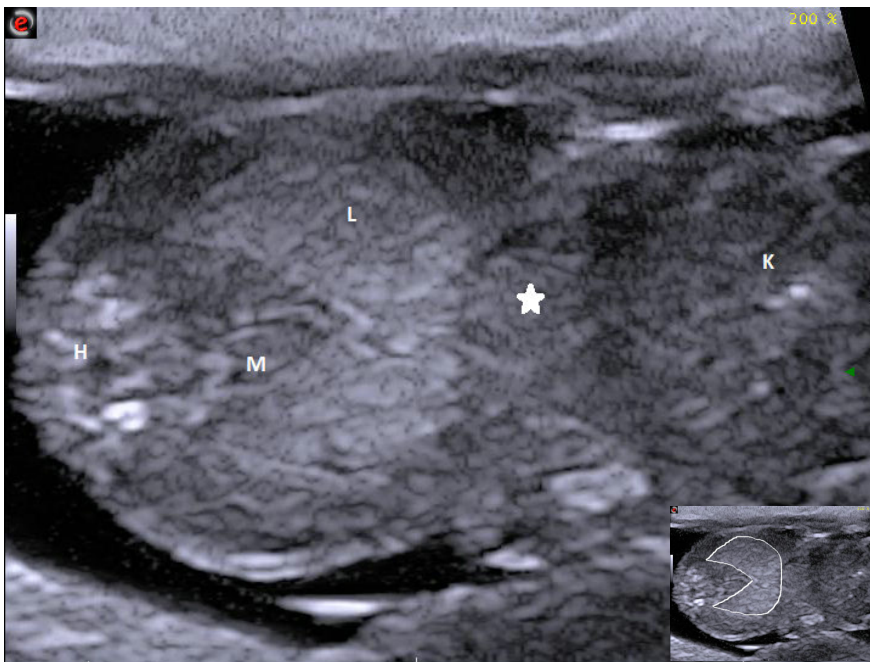


Abb. 78: Darstellung der fetalen Leber der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5 (Sagittalschnitt).

L: fetale Leber

M: fetaler Magen

H: fetale Harnblase

K: fetaler Kopf

Sternchen: fetales Herz

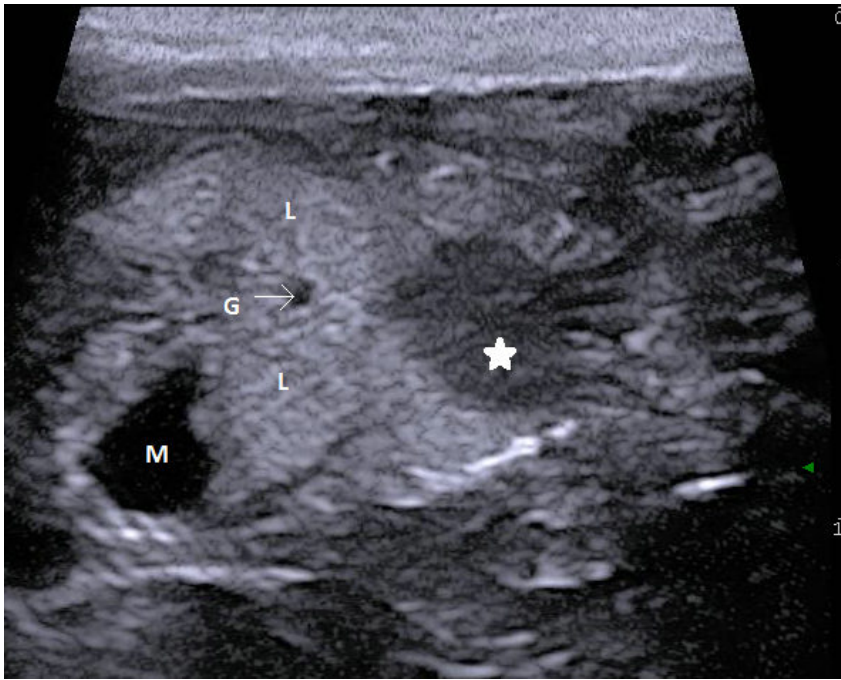


Abb. 79: Darstellung der Leber und Gallenblase der Vielzitzenmaus an Tag (E) 22,5 (Sagittalschnitt).

L: fetale Leber

G: fetale Gallenblase

M: fetaler Magen

Sternchen: fetales Herz

2.7.5. Lunge

Die fetale Lunge ließ sich von der Leber an Tag (E) 17,5 bis 18,5 differenzieren. Sie ummantelte das fetale Herz. Die luftleere Lunge hatte eine homogene, hyperechogene Textur (Abb. 80).

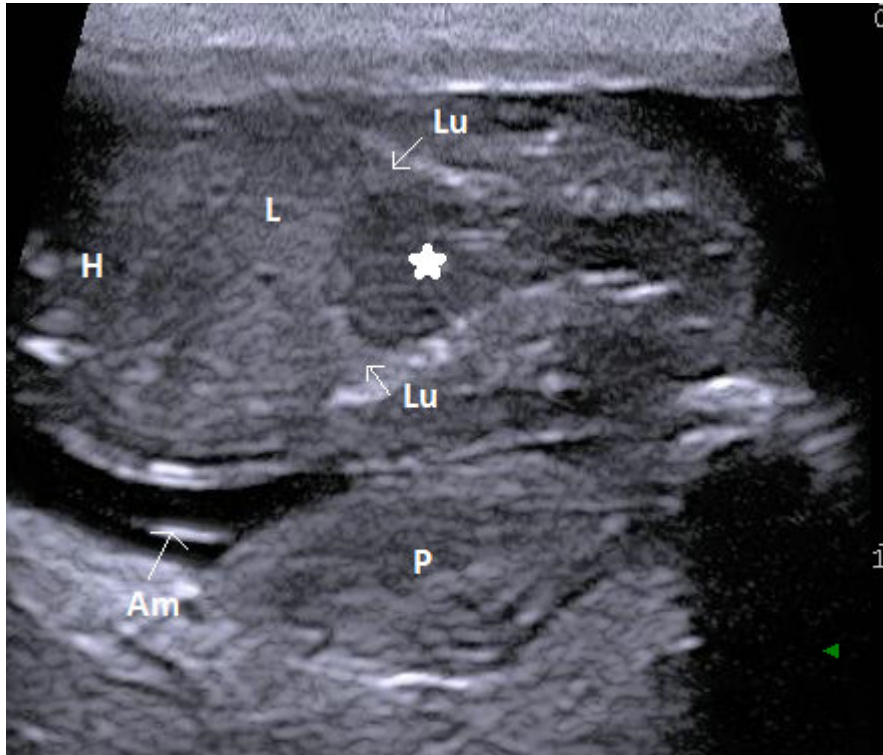


Abb. 80: Darstellung der Lunge des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5. (Sagittalschnitt).

Lu: fetale Lunge

L: fetale Leber

H: fetale Harnblase

P: Plazenta

Am: Amnionhöhle

Sternchen: fetales Herz

2.7.6. Rippen

Die fetalen Rippen der Vielzitzenmaus ließen sich nach der Ossifikation sonographisch an Tag (E) 17,5 darstellen. Sie hatten eine längliche Form und waren durch die Hyperechogenität gut darstellbar (Abb. 81).

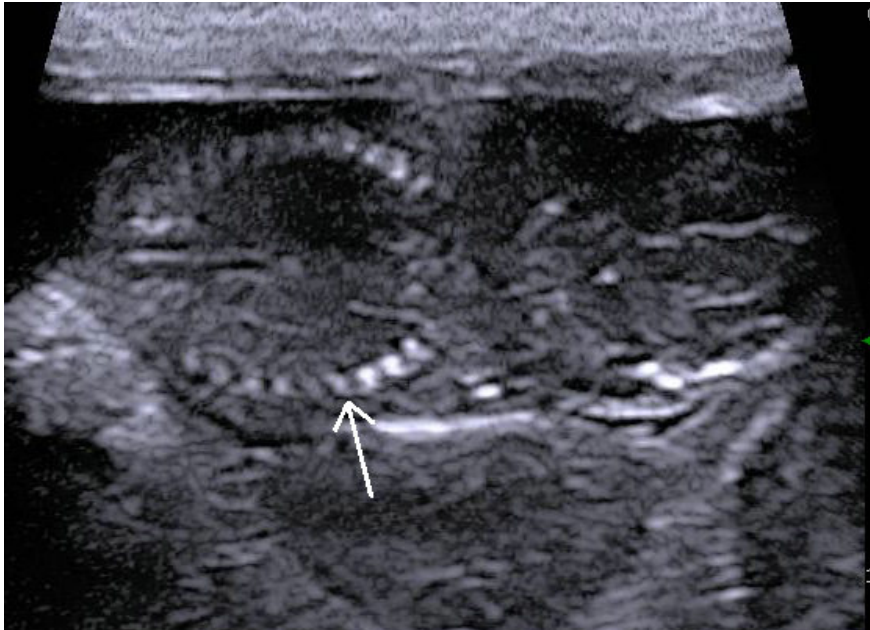


Abb. 81: Darstellung der fetalen Rippen der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt).

2.7.7. Zehen

Die fetalen Zehenknospen waren an Tag (E) 13,5 sichtbar (Abb. 82). An Tag (E) 15,5 konnten die Zehen das erste Mal sonographisch differenziert werden (Abb. 83). Die Schnauze und der Schwanz konnten in Abb. 84 und Abb. 85 dargestellt werden.



Abb. 82: Darstellung der Zehenknospen des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (Transversalschnitt).

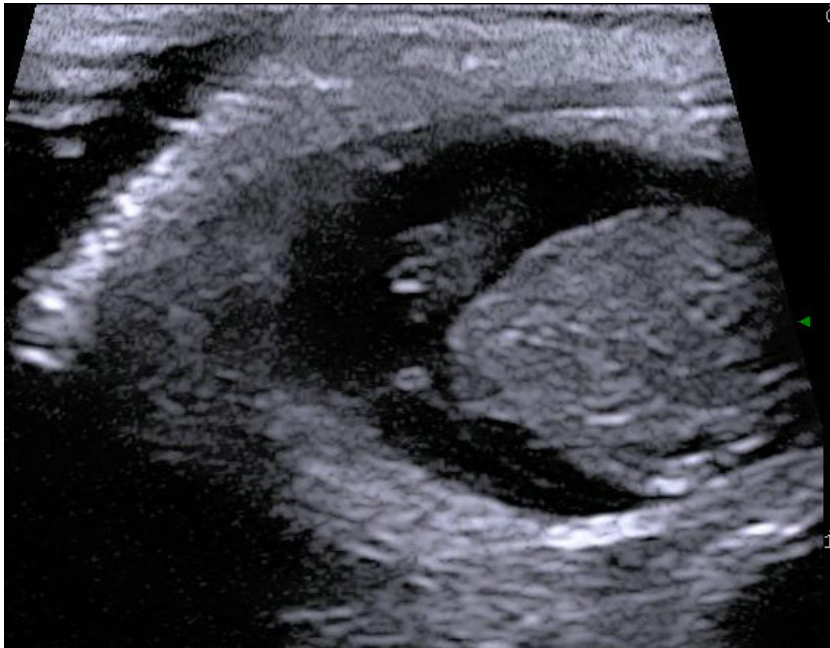


Abb. 83: Darstellung der fetalen Zehen der Vielzitzenmaus an Tag (E) 16,5 (Transversalschnitt).



Abb. 84: Darstellung der fetalen Schnauze der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt).

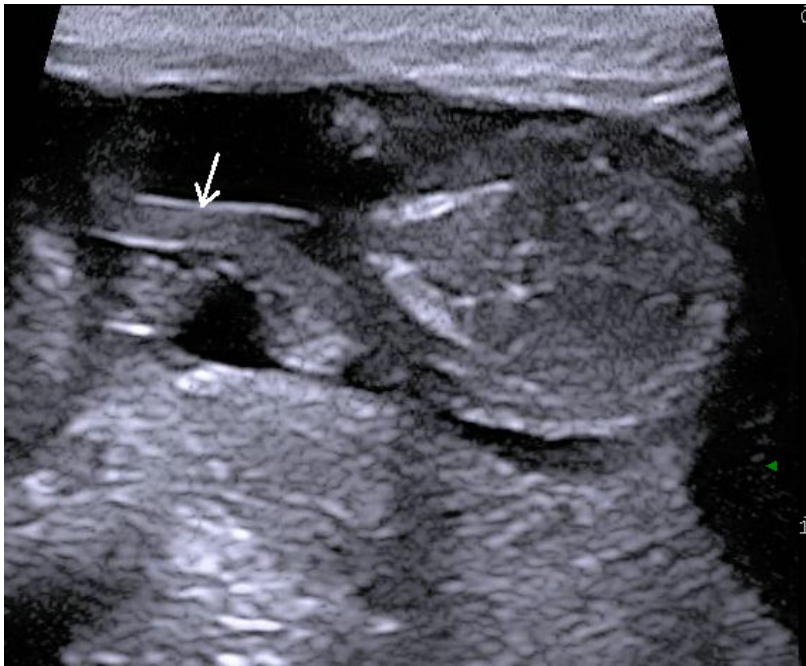


Abb. 85: Darstellung des fetalen Schwanzes der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt).

2.7.8. Darm

Der fetale Darm konnte bei Feten einer Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5, bei allen anderen an Tag (E) 18,5 dargestellt werden. Dieser stelle sich als inhomogene Struktur im Abdomen dar (Abb. 86).

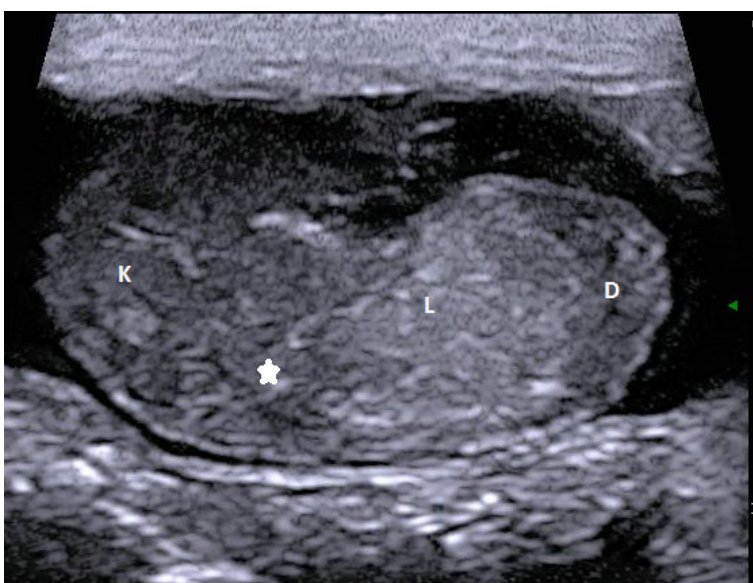


Abb. 86: Darstellung des fetalen Darmes der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5

(Sagittalschnitt).

D: fetaler Darm

L: fetale Leber

K: fetaler Kopf

Sternchen: fetales Herz

Merkmal	frühestens nachweisbar	Spätestens nachweisbar	durchschnittlich nachweisbar
	Tage (E) post copulationem	Tage (E) post copulationem	Tage (E) post copulationem
Ampulle	4,5		4,5
Konzeptus	9,5		9,5
Embryo	10,5		10,5
Fruchthüllen	11,5		11,5
Herzaktion	11,5		11,5
Neuralrohr	11,5	13,5	12,5
Wirbelsäule	13,5	15,5	14,8
Rippen	17,5	18,5	18,0
Magen	12,5	14,5	13,5
Harnblase	12,5	14,5	13,5
Leber	15,5	17,5	16,7
Lunge von Leber abgrenzbar	17,5	18,5	18,0
Darm	17,5	18,5	18,5
Augen	10,5		
Zehen	15,5	18,5	17,4

Tabelle 23: Das Sichtbarwerden sonographischer Befunde zur Charakterisierung des Trächtigkeitstages bei der Vielzitzenmaus.

2.8. Messungen am Fetus

Der Fetus der Vielzitzenmaus war sonographisch mit dem verwendeten Ultraschallsystem das erste Mal an Tag (E) 10,5 detektierbar. Ab diesem Tag waren die folgenden Messungen durchführbar.

2.8.1. Scheitel-Steiß-Länge (SSL)

Die Scheitel-Steiß-Länge war die frühestmögliche Messung, sobald der Fetus an Tag (E) 10,5 sichtbar war. Die Messung erfolgte mit dem „Leading Edge Prinzip“ vom Scheitel bis zum Steiß der Frucht (Abb. 87, Abb. 88).

Die Scheitel-Steiß-Länge erhöhte sich bei der Vielzitzenmaus linear mit dem Trächtigkeitstag. An Tag (E) 10,5 konnte eine SSL von $2,0 (\pm 0,48)$ mm ermittelt werden, die mit einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate von 25,51 % auf $16,9 (\pm 1,28)$ mm an Tag (E) 19,5 anstieg. Nach Tag (E) 19,5 waren aufgrund der Größe der Feten nur noch vereinzelt Messungen möglich (Abb. 89). Die Messung der Scheitel-Steiß-Länge war eine geeignete Messung für die Bestimmung des Trächtigkeitstages (Tabelle 24, Abb. 90).

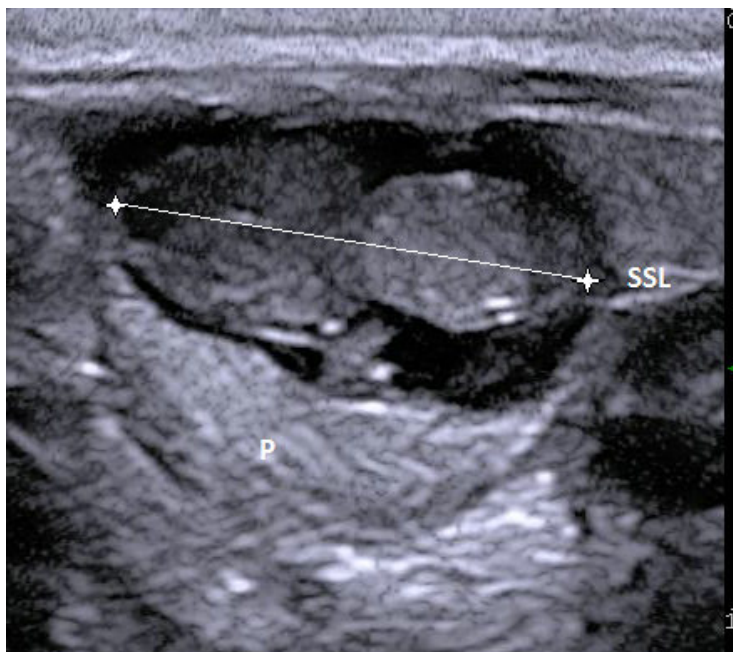


Abb. 87: Darstellung der Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5.

P: Plazenta

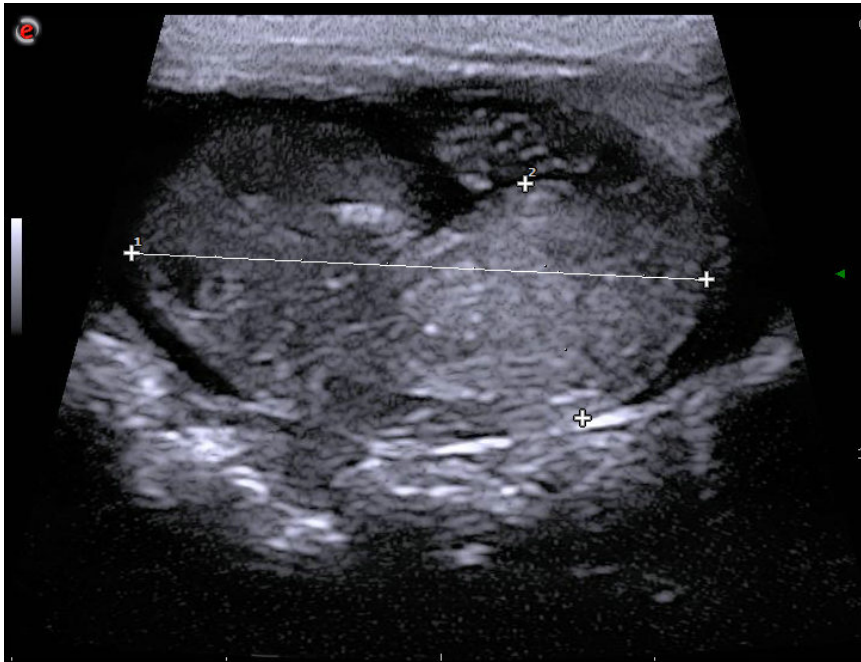


Abb. 88: Darstellung der Messung der Scheitel-Steiß-Länge der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5.

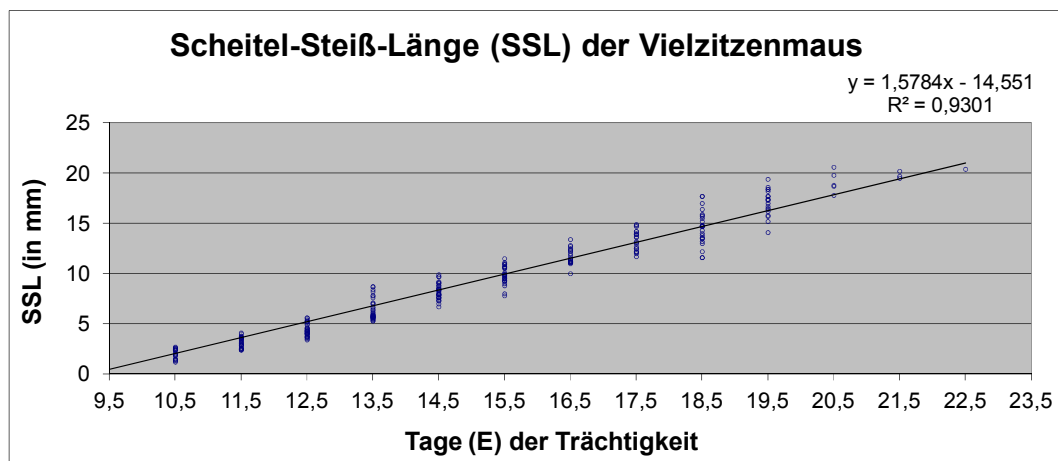


Abb. 89: Darstellung der Messergebnisse der fetalen SSL der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

In diesem Diagramm wurde aufgrund der linearen Steigung der SSL der lineare Regressionstyp mit dem Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,9301$ für die folgende Regressionsgleichung $y = 1,5784x - 14,551$ verwendet.

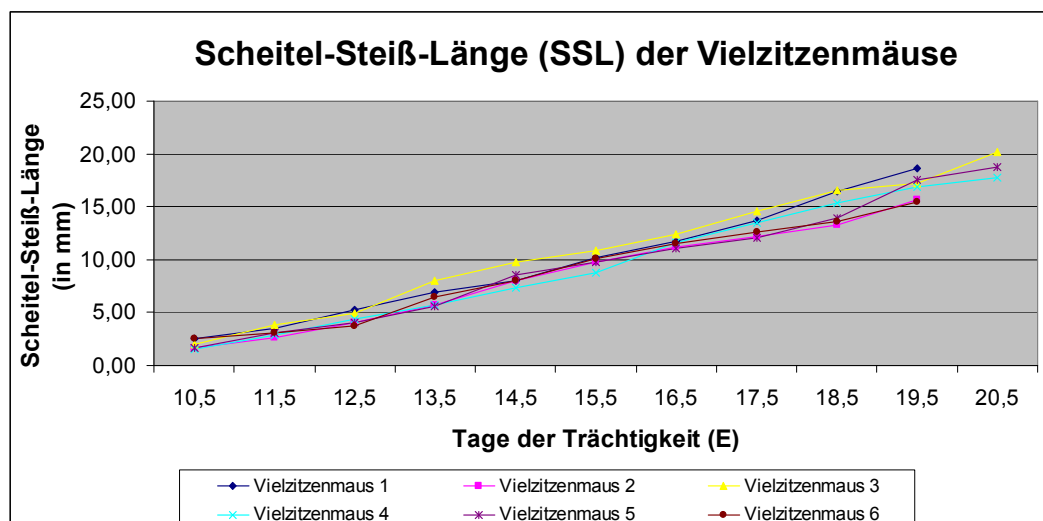


Abb. 90: Darstellung der Messergebnisse der fetalen Scheitel-Steiß-Länge (SSL) bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen.

SSL (mm)	Vorhergesagter Trächtigkeitstag (GA) in Tagen (E)	Normbereich für GA (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes)
2	10,5	10,5-11,0
3	11,5	11,0-11,5
4	12,0	12,0-12,5
5	12,5	12,5-13,0
6	13,5	13,5-13,5
7	14,0	13,5-14,5
8	14,5	14,0-14,5
9	14,5	14,5-15,0
10	15,5	15,0-15,5
11	16,0	15,5-16,0
12	17,0	16,5-17,5
13	17,5	17,0-18,0
14	18,0	17,5-18,5
15	18,0	18,0-19,0
16	19,0	18,5-19,5
17	19,5	19,0-19,5
18	19,5	19,0-20,0
19	20,0	19,0-21,0
20	21,5	21,0-22,5

Tabelle 24: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus in Abhängigkeit der SSL.

Hierfür wurde eine Regressionsanalyse verwendet, um den Trächtigkeitstag (GA) von der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) der fetalen Vielzitzenmaus herzuleiten. Die Korrelation zwischen GA und SSL basierte auf den Daten einer hohen Signifikanz

aus Abb. 89 ($R^2 = 0,93$, $r = 0,96$). Folgende Regressionsgleichung, um GA berechnen zu können, konnte daraus hergeleitet werden: $GA = SSL/2+10,5$ d.

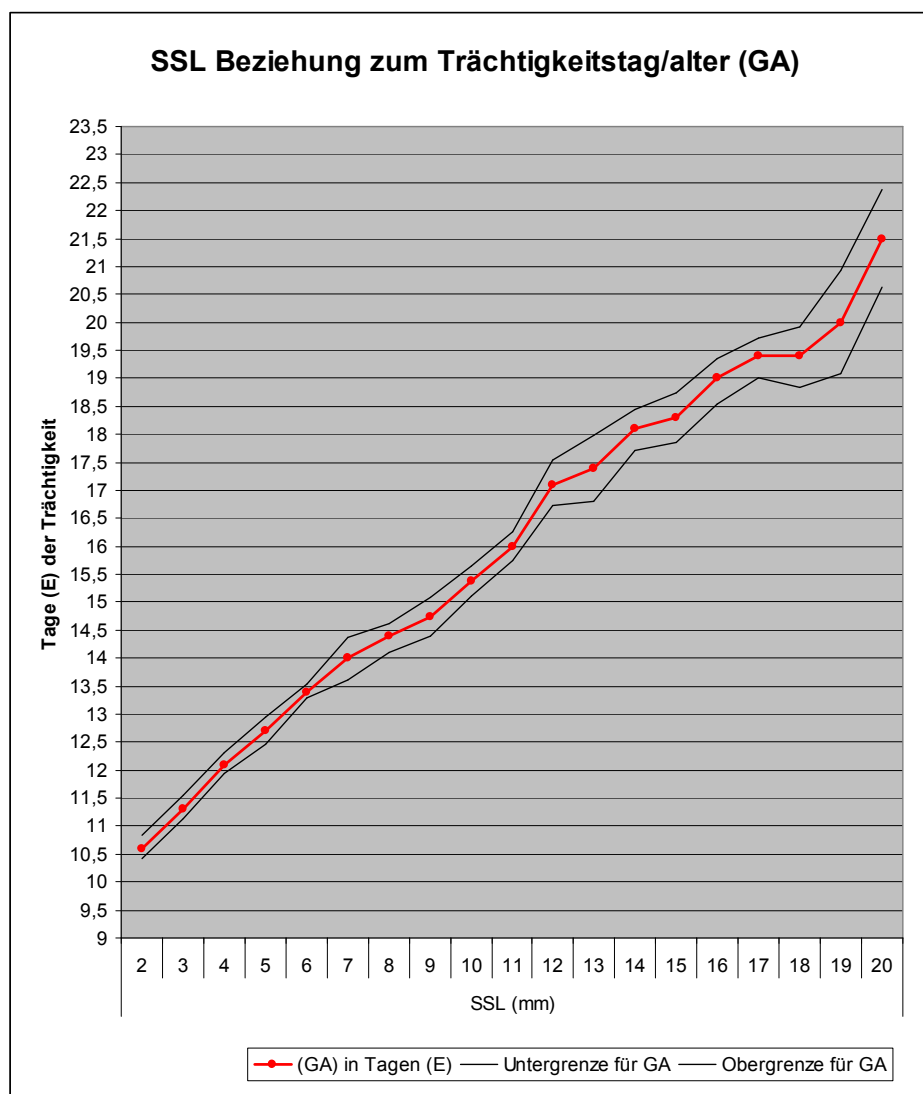


Abb. 91: Korrelation der fetalen Scheitel-Steiß-Länge zum Trächtigkeitstag bei der Vielzitzenmaus. Unter- (2,5% Perzentil) und Obergrenze (97,5% Perzentil) des Trächtigkeitstages entsprechen dem 95 % Konfidenzintervall.

2.8.2. Biparietale Kopfdurchmesser (BPD)

Mit der zunehmenden Entwicklung des Fetus konnte der Schädel gut sonographisch differenziert werden und von Tag (E) 10,5 bis 19,5 zuverlässig bestimmt werden. Bei den meisten Feten, je nach Lage in der Ampulle, war sogar die Messung bis Tag (E) 22,5 möglich. Der fetale Kopf wurde im

sonographischen B-Bild im Transversalschnitt dargestellt, dass die Falx als zentrale Mittellinie diente und die lateralen Ventrikel sichtbar waren (Abb. 93). Gemessen wurde wieder mit dem „Leading-Edge-Prinzip“ mit einer Messlinie, die Senkrecht zur Falx stand, an den äußersten Rändern des Kopfes, der breitesten Stelle (Abb. 92, Abb. 94).

An Tag (E) 10,5 betrug der BPD 0,8 mm ($\pm 0,27$) und stieg nicht-linear bis Tag (E) 21,5 auf 6,0 ($\pm 0,17$) mm mit einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate von 20,10 % (Abb. 95). Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 28 dargestellt. Der BPD war, genau wie die SSL eine geeignete Messung für die Bestimmung des Trächtigkeitstages (Abb. 95). Dies ist in Tabelle 25 ersichtlich.

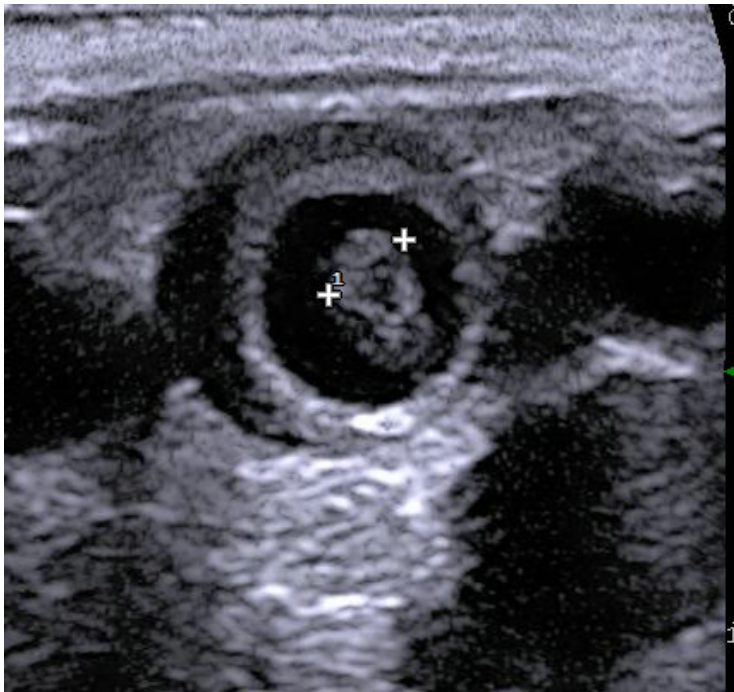


Abb. 92: Darstellung der Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5.

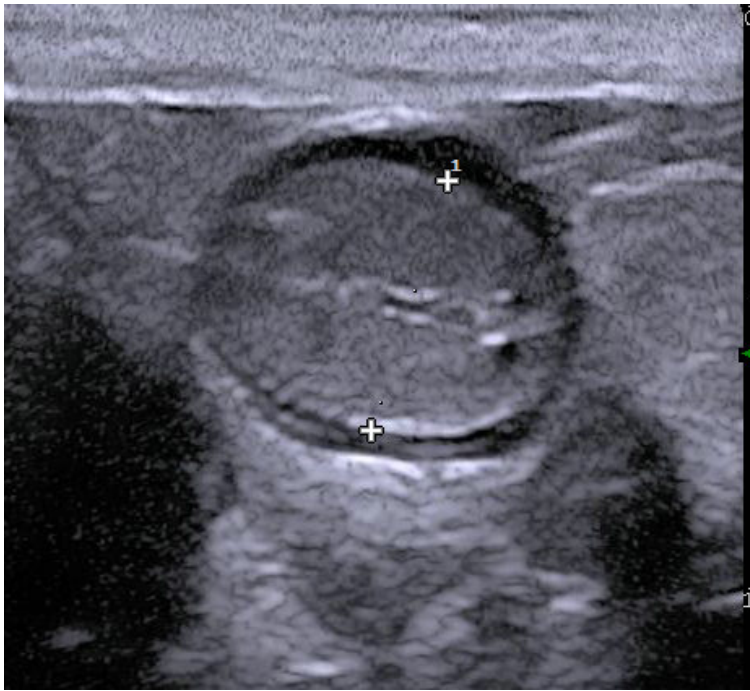


Abb. 93: Darstellung der Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers der Vielzitzenmaus an Tag (E) 16,5.



Abb. 94: Darstellung der Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5.

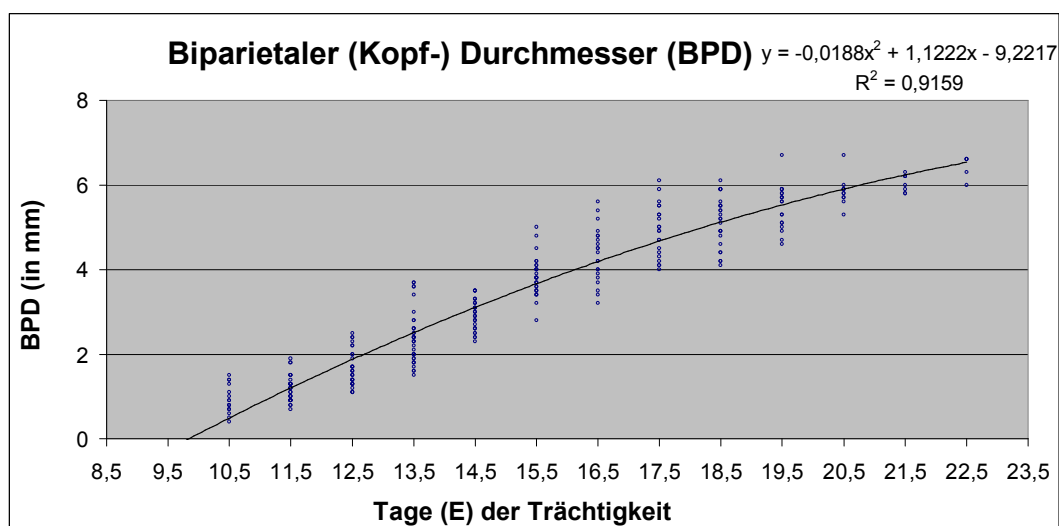


Abb. 95: Darstellung der Messergebnisse des fetalen biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

BPD (mm)	Vorhergesagter Trächtigkeitstag (GA) in Tagen (E)	Normbereich für GA (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes)
0,5	10,5	10,5-11,0
1,0	11,5	11,0-11,5
1,5	12,0	12,0-12,5
2,0	13,0	12,5-13,5
2,5	13,5	13,5-14,0
3,0	14,5	14,5-15,0
3,5	15,0	14,5-15,5
4,0	16,5	16,0-17,0
4,5	17,5	17,0-18,0
5,0	18,0	17,5-18,5
5,5	19,0	18,5-19,0
6,0	20,0	19,5-21,0
6,5	21,5	20,5-23,0

Tabelle 25: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus aus dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD).

Hierfür wurde eine Regressionsanalyse verwendet, um den Trächtigkeitstag (GA) von dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) der fetalen Vielzitzenmaus herzuleiten. Die Korrelation zwischen GA und BPD basierte auf den Daten mit einer hohen Signifikanz aus Abb. 95 ($R^2 = 0,92$, $r = 0,96$).

2.8.3. Thorakal-Abdominaler Durchmesser (TAD)

Der Thorakal-abdominale Durchmesser (TAD) konnte bei den Feten der Vielzitzenmaus von Tag (E) 10,5 bis 22,5 im sonographischen B-Bild gemessen werden, wobei die Messung aufgrund der Größe der Feten immer schwieriger und nicht bei allen möglich war (Abb. 96). Der Thorax konnte vom Abdomen mit der Darstellbarkeit der Leber bei zwei Vielzitzenmäusen ab Tag (E) 15,5 differenziert werden (Abb. 97). Die Bezeichnung Thorakal-abdominaler Durchmesser blieb aber erhalten.

Der Thorakal-abdominale Durchmesser stieg linear von Tag (E) 10,5 mit einer Größe von $0,8 (\pm 0,18)$ mm bis Tag (E) 21,5 auf $8,3 (\pm 0,27)$ mm mit einer durchschnittlich täglichen Wachstumsrate um 23,7 % an (Abb. 98). Der Thorakal-abdominale Durchmesser eignete sich als Messung für die Bestimmung des Trächtigkeitstages (Tabelle 26).

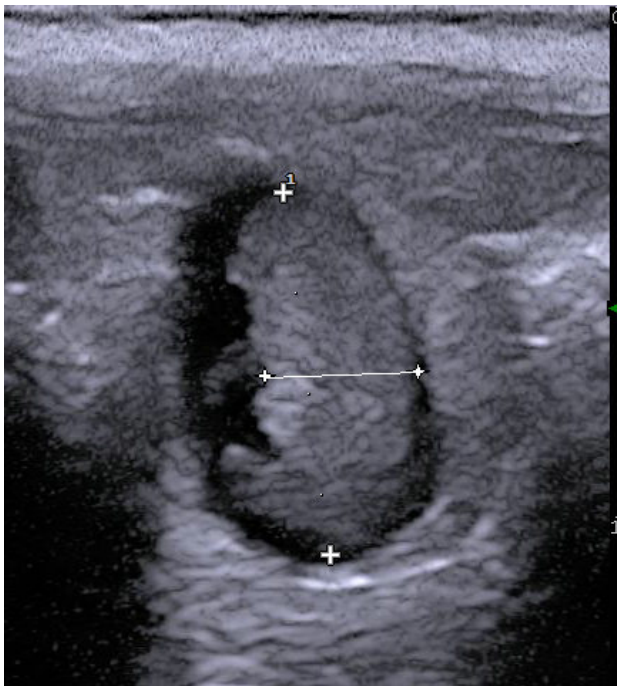


Abb. 96: Darstellung der Messung des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) (Linie) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 14,5.

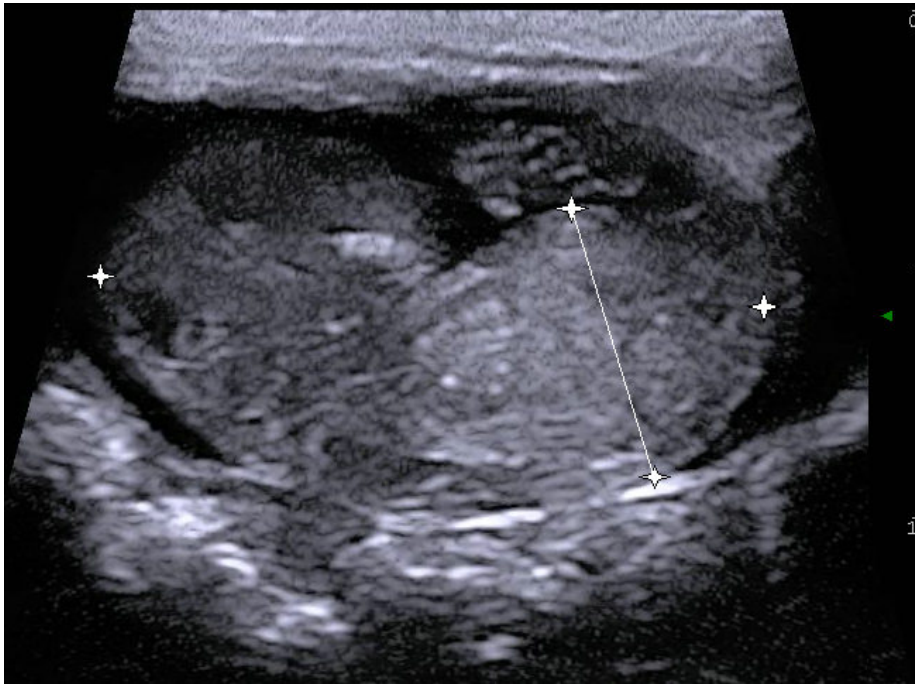


Abb. 97: Darstellung der Messung des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) (Linie) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5.

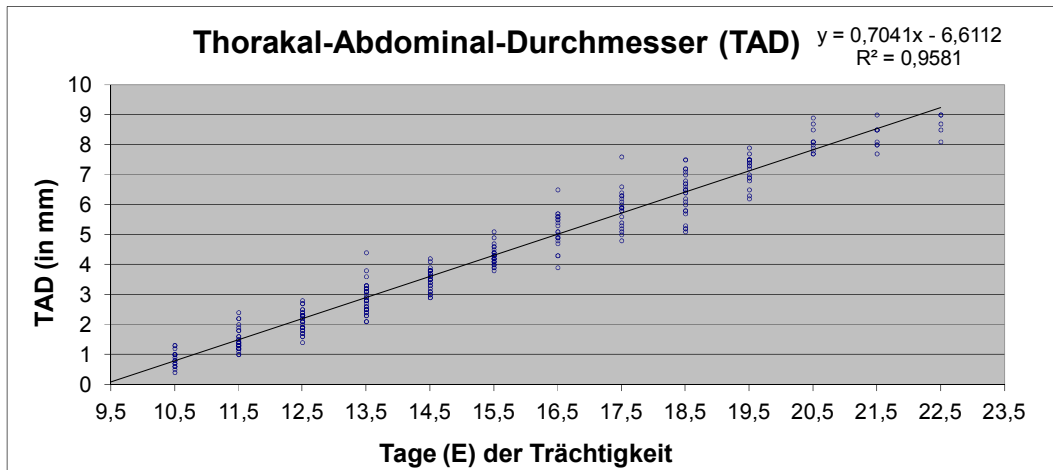


Abb. 98: Darstellung der Messergebnisse des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

TAD (mm)	Vorhergesagter Trächtigkeitstag (GA) in Tagen (E)	Normbereich für GA (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes)
1	11,0	11,0-11,5
2	12,5	12,0-13,0
3	13,5	13,5-14,0
4	15,0	15,0-15,5
5	17,0	16,5-17,0
6	17,5	17,5-18,0

Tabelle 26: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus aus dem Thorakal-Abdominalen Durchmesser (TAD).

Hierfür wurde eine Regressionsanalyse verwendet, um den Trächtigkeitstag (GA) von dem Thorakal-abdominaler Durchmesser (TAD) der fetalen Vielzitzenmaus herzuleiten. Die Korrelation zwischen GA und TAD basierte auf den Daten mit einer hohen Signifikanz aus Abb. 98 ($R^2 = 0,96$, $r = 0,98$).

2.8.4. Bauchumfang (AC)

Der AC konnte bei den Feten der Vielzitzenmaus an Tag (E) 11,5 aus dem abdominalen anteroposterioren Durchmesser (APD) und dem abdominalen Querdurchmesser (ATD) mit folgender Formel (modifiziert nach Mu et al., 2008) berechnet werden: $AC = \pi (ATD + APD) / 2$.

Die Messung erfolgte im Transversalschnitt des fetalen Abdomens auf der Ebene des fetalen Magens und der Nabelschnur (Abb. 99). APD ließ sich bei der Vielzitzenmaus gut ermitteln, während der ATD aufgrund der Lage und Position der Feten nicht oft sonographisch darstellbar war (Abb. 100, Abb. 101, Abb. 102). Dies machte es schwierig AC zu berechnen und Referenzwerte zur Bestimmung des Trächtigkeitstages daraus abzuleiten. Die Messergebnisse sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

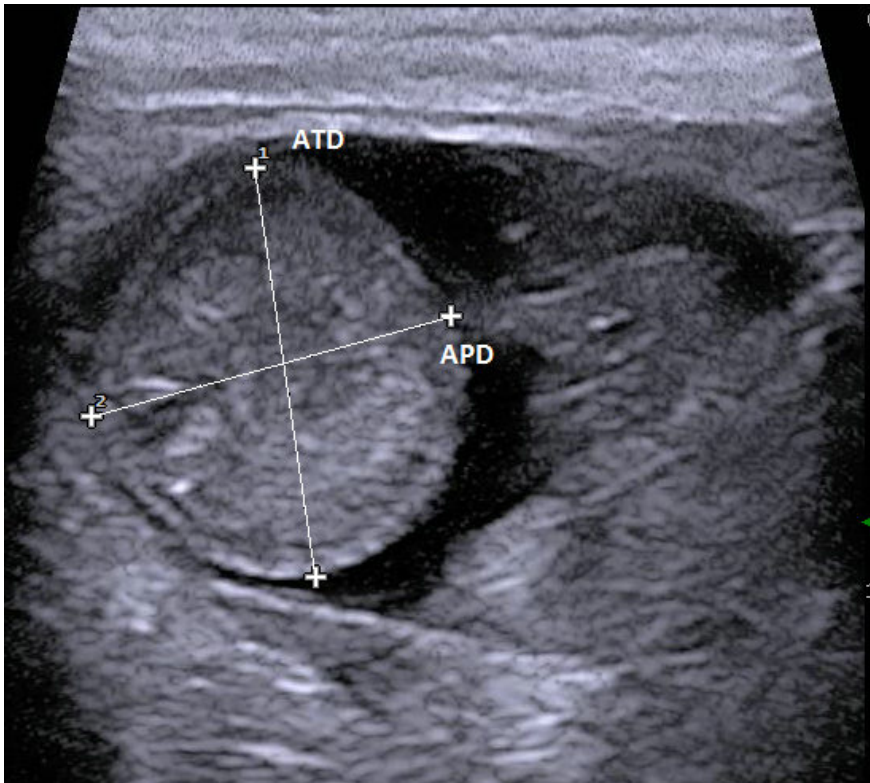


Abb. 99: Darstellung der Messung des fetalen abdominalen anteroposterioren Durchmessers (APD) und des abdominalen Querdurchmessers (ATD) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5.

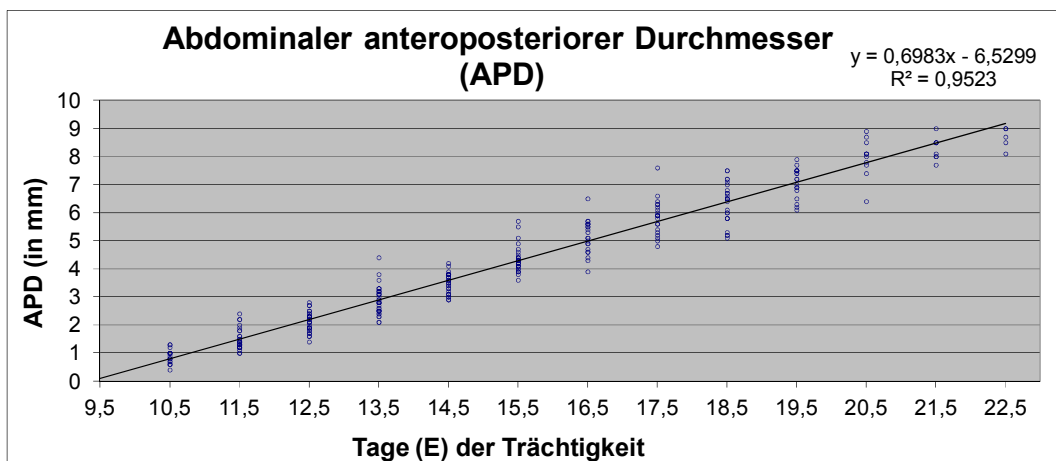


Abb. 100: Darstellung der Messergebnisse des fetalen abdominalen anteroposterioren Durchmessers (APD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

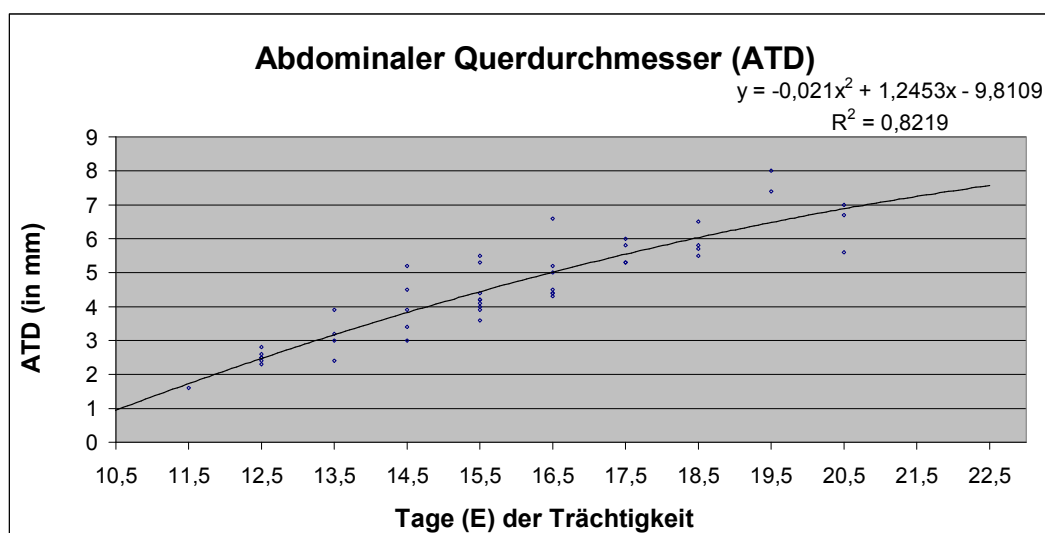


Abb. 101: Darstellung der Messergebnisse des fetalen abdominalen Querdurchmessers (ATD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

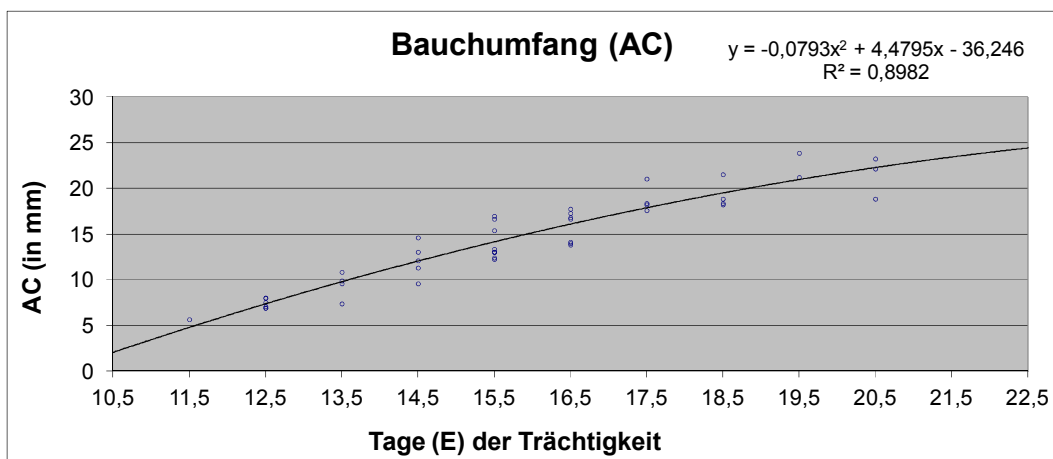


Abb. 102: Darstellung der Messergebnisse des fetalen Bauchumfanges (AC) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.

Tag (E)	Abdominaler anteroposteriorer Durchmesser (APD)	Abdominaler Querdurchmesser (ATD)	Bauchumfang (AC)
10,5	R: 0,4 – 1,3 M: 0,9 SD: 0,17 n: 18		
11,5	R: 1,0 – 2,4 M: 1,4 SD: 0,28 n: 30	R: 1,6 M: 1,6 SD: 0 n: 1	R: 5,7 M: 5,7 SD: 0 n: 1
12,5	R: 1,4 – 2,8 M: 2,1	R: 2,3 – 2,8 M: 2,6	R: 6,9 – 8,0 M: 7,6

	SD: 0,24 n: 33	SD: 0,14 n: 6	SD: 0,45 n: 6
13,5	R: 2,1 – 4,4 M: 2,8 SD: 0,31 n: 36	R: 2,4 – 3,9 M: 3,1 SD: 0,61 n: 4	R: 7,4 – 10,8 M: 9,3 SD: 1,44 n: 4
14,5	R: 2,9 – 4,2 M: 3,6 SD: 0,24 n: 31	R: 3,0 – 5,2 M: 3,8 SD: 0,59 n: 5	R: 9,6 – 14,6 M: 11,7 SD: 1,51 n: 5
15,5	R: 3,6 – 5,7 M: 4,3 SD: 0,15 n: 30	R: 3,6 – 5,5 M: 4,6 SD: 0,57 n: 9	R: 12,3 – 17,0 M: 14,6 SD: 1,58 n: 9
16,5	R: 3,9 – 6,5 M: 5,1 SD: 0,33 n: 21	R: 4,3 – 6,6 M: 5,1 SD: 0,92 n: 7	R: 13,8 – 17,7 M: 15,7 SD: 1,70 n: 7
17,5	R: 4,8 – 7,6 M: 5,8 SD: 0,42 n: 21	R: 5,3 – 6,0 M: 5,7 SD: 0,27 n: 4	R: 17,6 – 21,0 M: 18,6 SD: 0,39 n: 4
18,5	R: 5,1 – 7,5 M: 6,5 SD: 0,54 n: 25	R: 5,5 – 6,5 M: 5,9 SD: 0,38 n: 4	R: 18,2 – 21,5 M: 19,2 SD: 1,34 n: 4
19,5	R: 6,1 – 7,9 M: 7,1 SD: 0,22 n: 19	R: 7,4 – 8,0 M: 7,7 SD: 0,30 n: 2	R: 21,2 – 23,9 M: 22,5 SD: 1,34 n: 2

Tabelle 27: Messergebnisse des Bauchumfanges der Vielzitzenmaus (in mm).

R: Normbereich, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung (standard derivation),
n: Anzahl der untersuchten Plazenta

2.8.5. (Augen-) Linsendurchmesser

Der (Augen-) Linsendurchmesser konnte von Tag (E) 10,5 immer wieder bei einigen Feten vereinzelt dargestellt und gemessen werden (Abb. 103). Die Messung erfolgte jedoch so unregelmäßig, dass es nicht möglich war, daraus Rückschlüsse zu ziehen oder eine Regressionsgleichung für die Vorhersage des Trächtigkeitstages der Vielzitzenmaus zu verwenden.

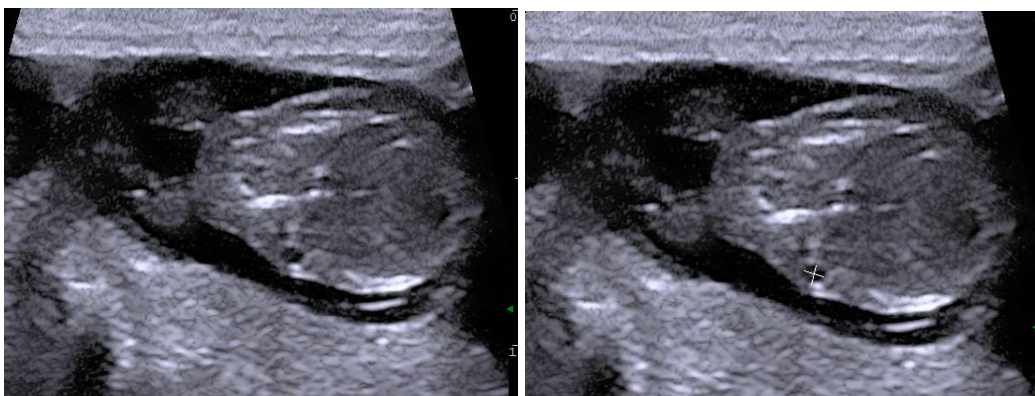


Abb. 103: Darstellung und Messung des fetalen (Augen-) Linsendurchmessers bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5.

2.8.6. Femurlänge

Die Femurlänge (Os femoris) konnte nur bei einer der sechs Vielzitzenmäuse an Tag (E) 17,5 bei einem einzigen Fetus mit einer Länge von 36 mm gemessen werden. Dieser einzelne Wert alleine hat keine Aussagekraft. Bei allen anderen Feten war es nicht zuverlässig möglich den ossifizierten Os femoris darzustellen und zu messen.

2.8.7. Zusammenfassende Darstellung der Messergebnisse am Fetus

Die Tabelle 28 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Messungen am Fetus der Vielzitzenmaus, während die Abb. 104 noch einmal die wichtigsten Messungen am Fetus zeigt.

Tag (E)	BW (g)	SSL (mm)	BPD (mm)	TAD (mm)	AC (mm)	LD (mm)
9,5	R: 70 - 92 M: 80,0 SD: 7,12 n: 6					
10,5	R: 68 - 96 M: 81,0 SD: 9,22 n: 6	R: 1,2 - 2,7 M: 2,0 SD: 0,42 n: 21	R: 0,4 - 1,5 M: 0,8 SD: 0,27 n: 17	R: 0,4 - 1,3 M: 0,8 SD: 0,18 n: 19		
11,5	R: 70 - 96 M: 83,0 SD: 8,39 n: 6	R: 2,4 - 4,1 M: 3,2 SD: 0,38 n: 30	R: 0,7 - 1,9 M: 1,2 SD: 0,24 n: 30	R: 1,0 - 2,4 M: 1,4 SD: 0,28 n: 30	R: 5,7 M: 5,7 SD: 0 n: 1	R: 0,2 M: 0,2 SD: 0 n: 3

12,5	R: 68 - 98 M: 84,0 SD: 9,17 n: 6	R: 3,4 - 5,6 M: 4,4 SD: 0,53 n: 33	R: 1,1 - 2,5 M: 1,6 SD: 0,35 n: 33	R: 1,4 - 2,8 M: 2,1 SD: 0,24 n: 33	R: 6,9 - 8,0 M: 7,6 SD: 0,45 n: 6	R: 0,2 - 0,4 M: 0,34 SD: 0,08 n: 6
13,5	R: 68 - 98 M: 84,3 SD: 10,16 n: 6	R: 5,3 - 8,7 M: 6,4 SD: 0,86 n: 36	R: 1,5 - 3,7 M: 2,3 SD: 0,37 n: 36	R: 2,1 - 4,4 M: 2,8 SD: 0,31 n: 36	R: 7,4-10,8 M: 9,3 SD: 1,44 n: 4	R: 0,3 - 0,8 M: 0,58 SD: 0,16 n: 8
14,5	R: 72 - 102 M: 88,3 SD: 10,29 n: 6	R: 6,7 - 9,9 M: 8,3 SD: 0,76 n: 31	R: 2,3 - 3,5 M: 3,0 SD: 0,22 n: 31	R: 2,9 - 4,2 M: 3,6 SD: 0,23 n: 31	R: 9,6-14,6 M: 11,7 SD: 1,51 n: 5	R: 0,6 - 0,7 M: 0,67 SD: 0,06 n: 3
15,5	R: 76 - 104 M: 89,3 SD: 9,43 n: 6	R: 7,8 - 11,5 M: 9,9 SD: 0,64 n: 30	R: 2,8 - 5,0 M: 3,8 SD: 0,28 n: 30	R: 3,8 - 5,1 M: 4,3 SD: 0,13 n: 30	R: 12,3-17,0 M: 14,6 SD: 1,58 n: 9	R: 0,8 - 1,1 M: 0,93 SD: 0,15 n:3
16,5	R: 80 - 104 M: 92,3 SD: 8,75 n: 6	R: 10,0-13,4 M: 11,6 SD: 0,42 n: 21	R: 3,2 - 5,6 M: 4,2 SD: 0,52 n: 21	R: 3,9 - 6,5 M: 5,1 SD: 0,32 n: 21	R: 13,8- 17,7 M: 15,7 SD: 1,70 n: 7	R: 0,5 - 0,9 M: 0,65 SD: 0,17 n: 4
17,5	R: 82 - 112 M: 97,0 SD: 10,12 n: 6	R: 11,7 14,9 M: 13,1 SD: 0,90 n: 21	R: 4,0 - 6,1 M: 4,8 SD: 0,45 n: 21	R: 4,8 - 7,6 M: 5,8 SD: 0,42 n: 21	R: 17,6- 21,0 M: 18,6 SD: 0,39 n: 4	R: 0,8 - 0,9 M: 0,85 SD: 0,07 n: 2
18,5	R: 84 - 120 M: 103,7 SD: 10,86 n: 6	R: 11,6- 17,7 M: 14,8 SD: 1,34 n: 25	R: 4,1 - 6,1 M: 5,2 SD: 0,39 n: 25	R: 5,1 - 7,5 M: 6,5 SD: 0,55 n: 25	R: 18,2- 21,5 M: 19,2 SD: 1,34 n: 4	R: 0,6- 0,9 M: 0,75 SD: 0,21 n: 2
19,5	R: 88 - 118 M: 105,0 SD: 9,36 n: 6	R: 14,1- 19,4 M: 16,9 SD: 1,07 n: 19	R: 4,6 - 6,7 M: 5,5 SD: 0,36 n: 19	R: 6,2 - 7,9 M: 7,2 SD: 0,18 n: 19	R: 21,2- 23,9 M: 22,5 SD: 1,34 n: 2	
20,5	R: 90 - 120 M: 107,0 SD: 9,00 n: 6	R: 17,8- 20,6 M: 18,9 SD: 0,99 n: 5	R: 5,3 - 6,7 M: 5,9 SD: 0,09 n: 11	R: 7,7 - 8,9 M: 8,1 SD: 0,22 n: 11		
21,5	R: 94 - 126 M: 112,3 SD: 9,69 n: 6	R: 19,5- 20,2 M: 19,8 SD: 0,29 n: 3	R: 5,8 - 6,3 M: 6,0 SD: 0,17 n: 8	R: 7,7 - 9,0 M: 8,3 SD: 0,27 n: 8		

Tabelle 28: Darstellung der Ergebnisse der Feten der Vielzitzenmaus.

BW: Körpergewicht, SSL: Scheitel-Steiß-Länge, BPD: Biparietaler (Kopf-) Durchmesser, TAD: Thorakal-Abdominaler Durchmesser, AC: Bauchumfang, LD: Linsendurchmesser

R: Normbereich, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung (standard derivation), n: Anzahl der untersuchten Plazenta

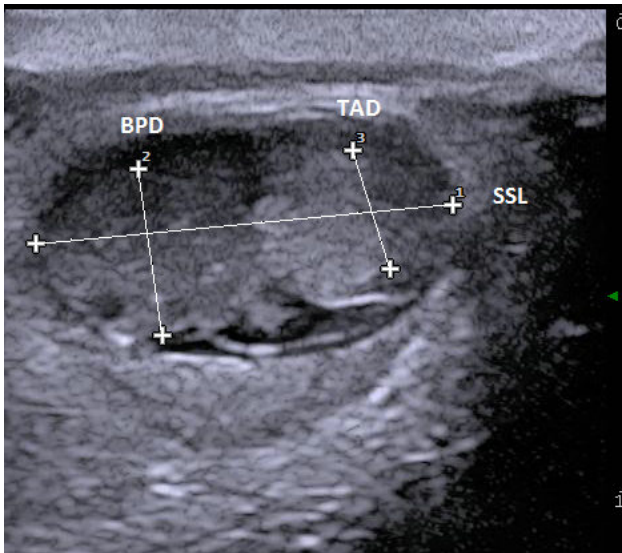


Abb. 104: Darstellung der Messungen der Scheitel-Steiß-Länge (SSL), des Biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) und des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) der fetalen Vielzitzenmaus an Tag (E) 15,5.

2.9. Umbilicalblutflussgeschwindigkeit

Die Nabelarterien (Aa. umbilicalis) und Nabelvene (V. umbilicalis) waren bei der Vielzitzenmaus mit der farbkodierten Dopplersonographie (Farb-Doppler) an Tag (E) 11,5 sichtbar (Abb. 106). Abb. 105 und Abb. 107 zeigen die Umbilicalgefäße im B-Bild zum Vergleich zum Farb-Doppler. Das Flussmuster konnte mit der gepulsten Dopplersonographie (PW-Doppler) an Tag (E) 12,5 bis 22,5 dargestellt werden. Wie in der Abb. 108 und Abb. 109 dargestellt, unterzog sich der diastolische Blutfluss der A. umbilicalis auf der Zeitachse (x) im Verlauf der Trächtigkeit einer auffälligen Veränderung. Der Blutfluss der A. umbilicalis bestand anfangs aus einem schnellen systolischen Blutfluss mit einem abgerundeten Geschwindigkeitsmaximum, dessen Geschwindigkeitsmaximum aber im Verlauf der Trächtigkeit zunahm. Ein diastolischer Blutfluss konnte zu diesem Zeitpunkt in der frühen Trächtigkeit nicht erkannt werden. Mit Fortschreiten der Trächtigkeit und der fetalen Entwicklung trat ein diastolischer Blutfluss an Tag (E) 20,5 auf. Dieser nahm im in den letzten Tagen der Trächtigkeit zu, sodass der Widerstandsindex (RI) und Pulsationsindex (PI) im Verlauf bis zur Geburt hin abnahm. Der Blutfluss in der V. umbilicalis stellte sich pulsatil dar, aber auch hier konnte eine Geschwindigkeitserhöhung von Tag (E) 18,5 festgestellt werden (Abb. 108, Abb. 109).

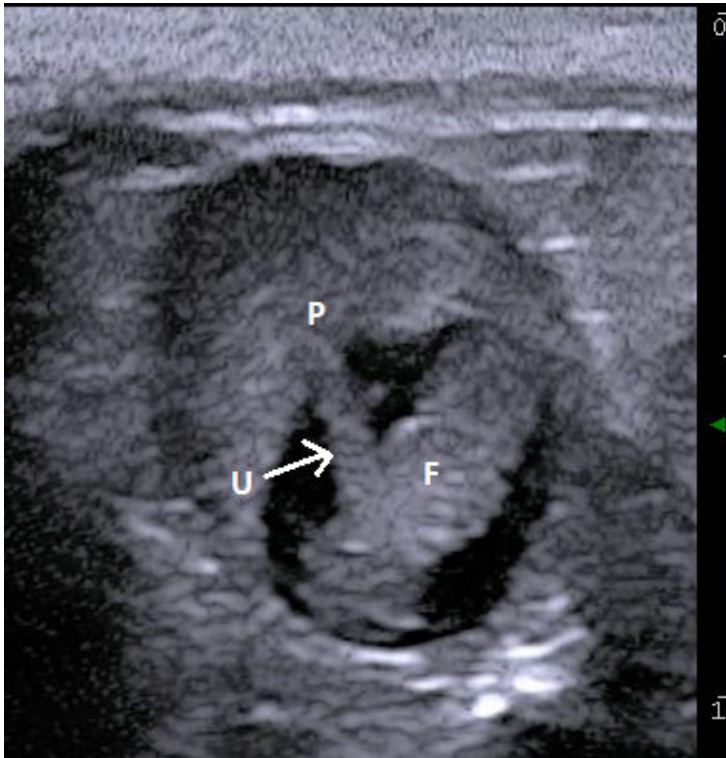


Abb. 105: Darstellung der Umbilicalgefäße bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (B-Bild).

U: Umbilicalgefäße

F: Fetus

P: Plazenta

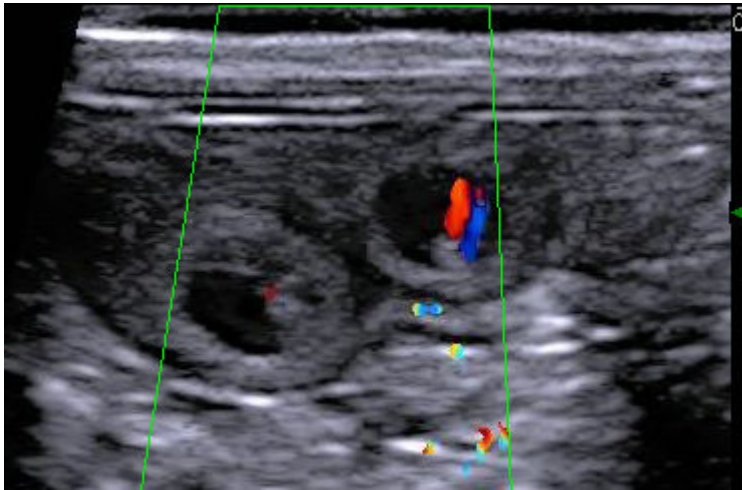


Abb. 106: Darstellung der Umbilicalgefäße bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 11,5 (Farb-Doppler).

Rot: A. umbilicalis

Blau: V. umbilicalis

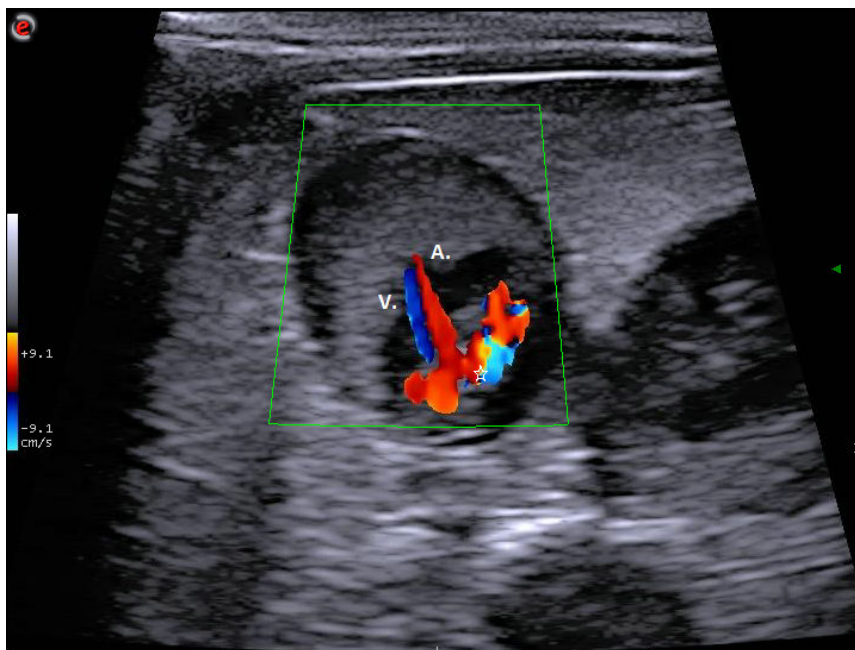


Abb. 107: Darstellung der Umbilicalgefäße bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (Farb-Doppler).

A: A. umbilicalis

V: V. umbilicalis

Sternchen: fetales Herz

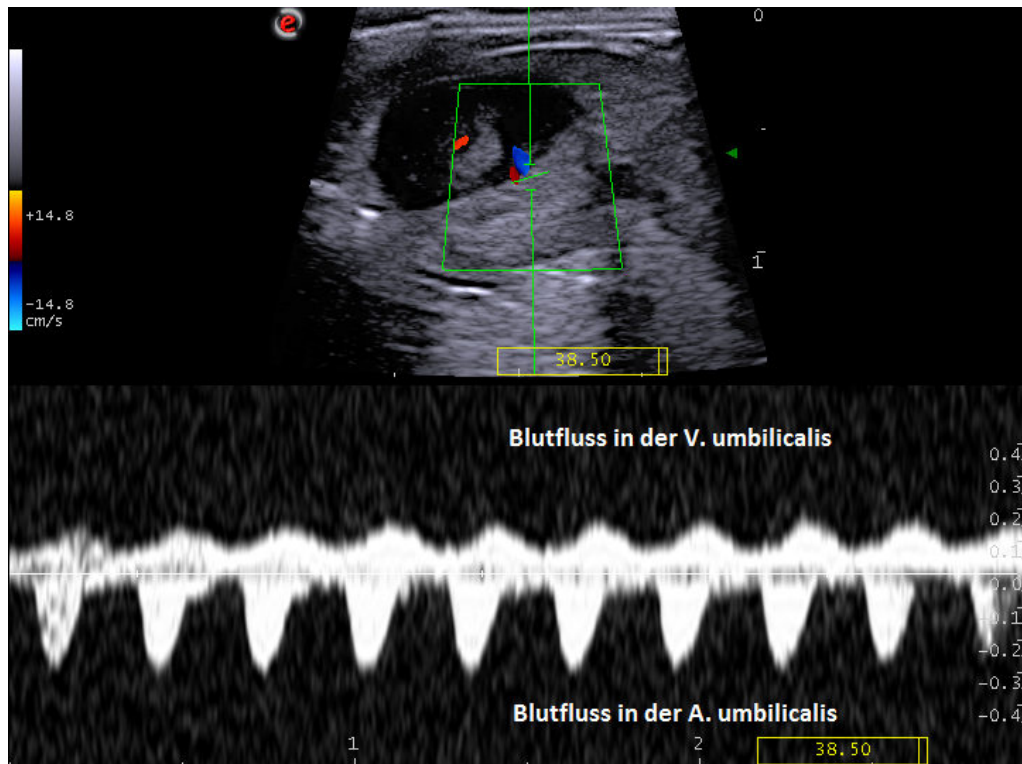


Abb. 108: Darstellung des Blutflusses in der V. und A. umbilicalis an Tag (E) 15,5 (PW-Doppler).

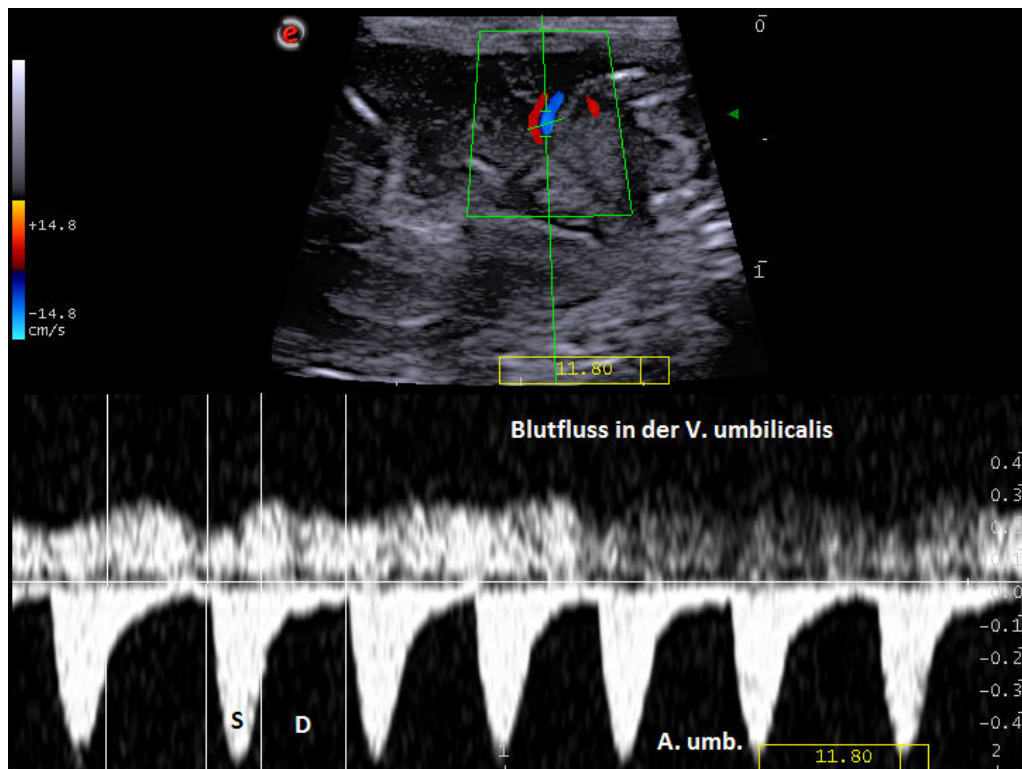


Abb. 109: Darstellung des Blutflusses in der V. und A. umbilicalis an Tag (E) 21,5 (PW-Doppler).

S: Systole

D: Diastole

2.10. Sonographische Bestimmung der Anzahl der Feten

Eine Aussage über die Anzahl der Feten in ihren Ampullen ließ sich bis Tag (E) 12,5 schätzen (Abb. 110). Auch wenn beide Uterushörner nacheinander abgefahren wurden, bestand immer die Möglichkeit einige zu übersehen. Die tatsächliche Anzahl wurde somit unterschätzt. Mit dem Wachstum der Feten und Ampullen, passten ab Tag (E) 13,5 nur noch zwei Ampullen und ab Tag (E) 16,5 nur noch eine Ampulle auf ein Bild, was die Bestimmung der Anzahl unmöglich machte.

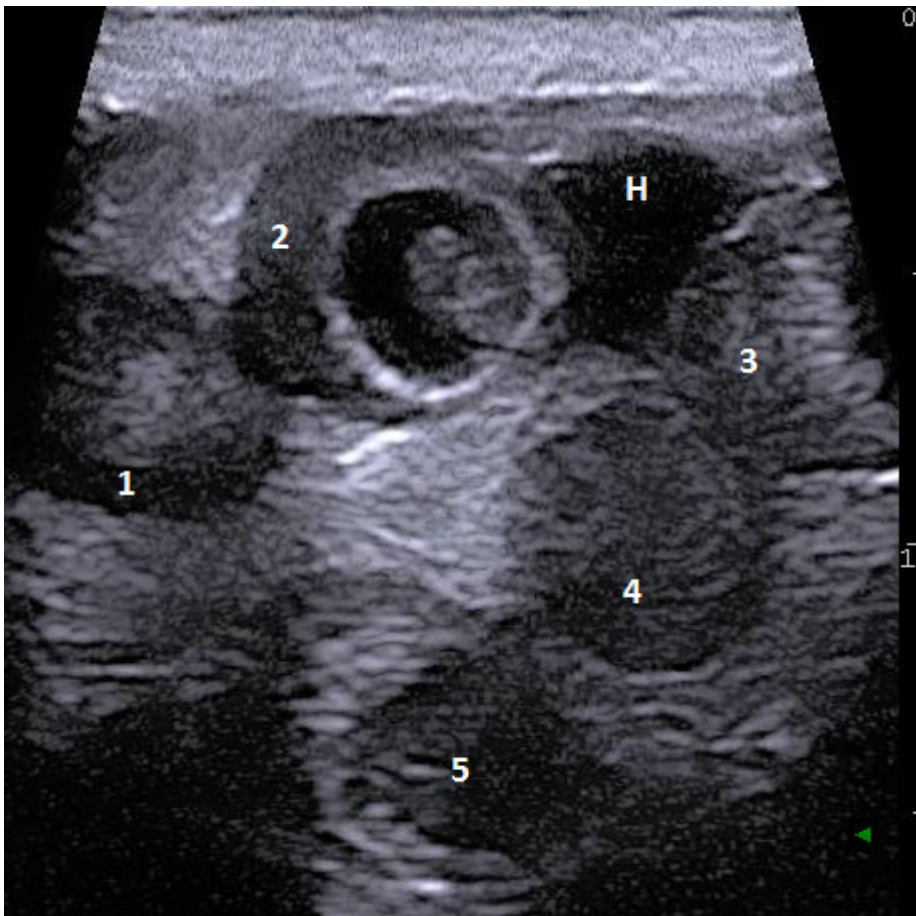


Abb. 110: Sonographische Bestimmung der Anzahl der Ampullen der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5.

1 bis 5: Ampullen

H: Harnblase

2.10.1. Embryonale Rückresorption und fetaler Fruchttod

Bei einer Vielzitzenmaus konnte im Verlauf der Trächtigkeit die embryonale Rückresorption an Tag (E) 10,5 und bei einer anderen an Tag (E) 11,5 gesehen werden. Die Ampulle enthielt eine geringe Fruchtkammergröße und keinen Embryo. Sie war einen Tag später nicht mehr sonographisch darstellbar.

Zum fetalen Fruchttod kam es bei drei Vielzitzenmäusen zweimal an Tag (E) 12,5 und einmal an Tag (E) 14,5. Dies war durch eine fehlende Herzaktivität ersichtlich. Die Ampullen bildeten sich innerhalb eines Tages aufgrund der noch geringen Größe zurück.

Bei einer Vielzitzenmaus kam es an Tag (E) 14,5 zur vaginalen Blutung nach der sonographischen Untersuchung. Es konnte aber keine Ursache gefunden werden.

2.11. Uterus einen Tag post Partum

Der Uterus einen Tag post Partum wurde bei einer der sechs Vielzitzenmäuse (V06) aufgrund gestörtem Allgemeinbefinden und vaginalen Blutungen untersucht und vermessen. Der Uterus hatte eine Dicke von 0,39 mm und Länge von 0,69 mm. Auffällig waren die durchgehend verdickte Uteruswand und das flüssigkeitsgefülltes Lumen (Abb. 111).

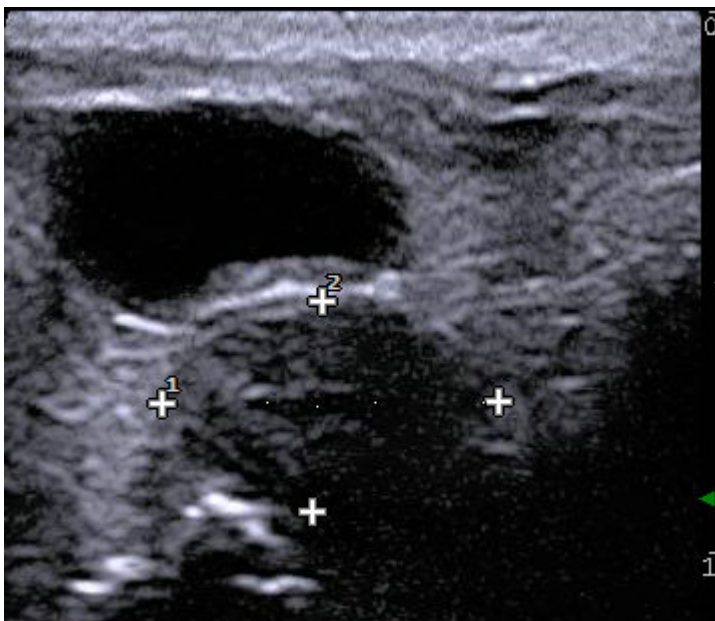


Abb. 111: Involution des Uterus der Vielzitzenmaus einen Tag post Partum.

V. DISKUSSION

Ein routinemäßiger Einsatz der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik ist heutzutage weder bei der Vielzitzenmaus (*Mastomys coucha*) noch bei der Farbmaus (*Mus musculus*) etabliert. Dies hat verschiedene Gründe. Zum Einen liegen bei der Vielzitzenmaus in der aktuellen Literatur noch keine sonographische Untersuchungen während der Trächtigkeit vor. Zum Anderen existieren bei der Farbmaus von unterschiedlichen Arbeitsgruppen diverse sonographische Untersuchungsmethoden, deren Ergebnisse stehen jedoch bisher in keinem vergleichbaren Zusammenhang und sind für die Routinediagnostik nicht standardisiert. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die unterschiedliche Fortpflanzungsbiologie der beiden Mäusearten, wodurch die Messergebnisse der Farbmaus sich nicht auf die Vielzitzenmaus übertragen lassen.

Ziel der Diskussion ist es, die erarbeiteten Ergebnisse der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik der Vielzitzenmaus einerseits zu analysieren und andererseits mit den in der Arbeit zusammengefassten Werten der Farbmaus gegenüberzustellen und Gemeinsamkeiten, sowie Unterschiede darzustellen.

1. Vorbereitung der Tiere für die sonographische Untersuchung

Zur Vorbereitung für die sonographische Untersuchung wurden die Vielzitzenmäuse von Geburt an das Handling gewöhnt, um den Stress bei der Durchführung für die Tiere zu reduzieren und das Verfahren zu vereinfachen. Dadurch war eine Fixierung im Nackengriff oder eine Anästhesie nicht notwendig. Aller Voraussicht nach wird dies bei Versuchstieren bei der täglich routinemäßigen Untersuchung nicht möglich sein. Hierfür kann der, wie bei der Farbmaus, standardisierte Nackengriff verwendet werden. Aufgrund der kurzen Untersuchungszeit von wenigen Minuten, kann auch bei der Fixierung im Nackengriff von einer Anästhesie abgesehen werden. Dieser Ansicht waren auch Chang et al. (2003), Jaiswal et al. (2009) und Pallares & Gonzalez-Bulnes (2008b, 2009), die sonographische Untersuchungen an Farbmäusen durchführten. Zusätzlich spielte bei den Vielzitzenmäusen die Tageszeit bei der Durchführung eine große Rolle. Die Mittagszeit hat sich hierbei als optimaler Zeitraum bewährt,

in der die nachtaktiven Tiere träge waren und sich somit leicht manipulieren ließen. Für die sonographische Untersuchung war eine Rasur am Abdomen für eine gute Bildqualität notwendig, die bei den Vielzitzenmäusen ungefähr alle fünf Tage wiederholt werden musste. Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von Chang et al. (2003) und Pallares & Gonzalez-Bulnes (2008b, 2009), die die Sonographie an Farbmäusen ohne Rasur vornahmen.

2. Technische Voraussetzung der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik

In der Literatur wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen für die sonographische Untersuchung der Trächtigkeit bei Farbmäusen entweder Ultraschall-Biomikroskopie (UBM) (Turnbull et al. 1995a; Aristizabal et al. 1998; Srinivasan et al. 1998; Turnbull 1999; Foster et al. 2002; Zhou et al. 2002; Mu et al. 2008; Pallares et al. 2009; Nguyen et al. 2012) oder teure High-End-Ultraschallgeräte verwendet (Chang et al. 2003; Spurney et al. 2004; Brown et al. 2006; Russo et al. 2007; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Ein Vorteil der Ultraschall-Biomikroskopie ist die hohe Auflösung von 50 bis 100 Mikrometern, die mit 40 bis 50 MHz erreicht werden kann. Ein entscheidender Nachteil der Ultraschall-Biomikroskopie ist die notwendige Anästhesie und das invasive bildgebende Verfahren aufgrund einer geringen Eindringtiefe von fünf bis 15 Millimetern, die für die Forschung bestimmter Fragestellungen notwendig ist, jedoch eine schnelle routinemäßige Untersuchung unmöglich macht. Die teuren High-End Ultraschallgeräte können nicht-invasiv, transkutan verwendet werden, wodurch Verlaufsuntersuchungen möglich sind, allerdings ist aufgrund der Größe des Gerätes die Handhabung in kleinen Hygieneeinheiten beziehungsweise im Raum der Mäusehaltung für die tägliche Diagnostik erschwert. Die High-End Ultraschallgeräte entsprechen dem Funktionsumfang, wie B-Mode, farbkodiertem und gepulstem Dopplerverfahren, des verwendeten Gerätes, das im Rahmen dieser Arbeit bei der Vielzitzenmaus verwendet wurde. Hierbei wurde ausschließlich mit dem mobilen MyLabTMOneVET und einem hochauflösenden 22 MHz Linearschallkopf von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH gearbeitet. Dies eignete sich, aufgrund der tragbaren Größe, der hohen Frequenz und der geringen Eindringtiefe bis zwei Zentimetern, hervorragend für die transkutane Darstellung der weiblichen Geschlechtsorgane der

Vielzitzenmaus, sowie der Untersuchung der Feten. Nach Reese & Renner-Müller (2012) diene es ebenfalls bei der Farbmaus für tierschonende routinemäßige Verlaufsuntersuchungen. Die hierbei sehr gute Eignung der Linearsonde entspricht den Untersuchungen von Pallares & Gonzalez (2009), die unterschiedliche Sonden an Farbmäusen evaluierten und zu dem Entschluss kamen mit einer Linearsonde eine bessere Bildqualität als mit einem Sektorschallkopf (Phased array Sonde) generieren zu können. Für die frühzeitige und zuverlässige Trächtigkeitsdetektion bei der Farbmaus war die Verwendung der Frequenz von 7,5 MHz nicht empfehlenswert (Pallares & Gonzalez 2009).

3. Sonographische Untersuchungen an nicht-graviden Tieren

Für die Sonographische Untersuchung der weiblichen Geschlechtsorgane sind anatomische, physiologische und biologische Kenntnisse Voraussetzung. Auch wenn Vielzitzenmäuse und Farbmäuse zu der gleichen Unterfamilie Murinae gehören, haben beide eine unterschiedliche Fortpflanzungsbiologie, wie zum Beispiel einen unterschiedlich langen Zyklus, Tragezeit und Wurfgröße, was sie für viele Fragestellungen in der Forschung interessant und besonders macht. Aufgrund ihrer Körpergröße und Eigenschaften benötigen Vielzitzenmäuse sogar andere Haltungsbedingungen, als Farbmäuse. Im Gegensatz dazu haben beide anatomisch einen bicornen Uterus, dessen Abschnitte und die Ovarien, bis auf die Eileiter bei der Vielzitzenmaus mit dem verwendeten mobilen Ultraschallsystem problemlos dargestellt werden konnten. Der sonographische Untersuchungsgang der weiblichen Geschlechtsorgane bei der Vielzitzenmaus, analog der Farbmaus, erfolgte wie bei anderen Tierarten in Transversal- und Sagittalschnitten (Schäfer 2007; Reese 2009a; Reese & Renner-Müller 2012), wobei die Verfolgung des bicornen Uterus von Zervix und Uterushörnern bis zu den Ovarien im Transversalschnitt schnell und zuverlässig durchführbar war. Während bei Hund und Katze die Darstellung der Uterushörner im Sagittalschnitt nicht ohne weiteres gelingt, war dies bei der Vielzitzenmaus mit nur wenig Übung möglich. Die Darstellung der Morphologie und die Messung der Größe des nicht-graviden Uterus waren bei der Vielzitzenmaus sonographisch mit den verwendeten MyLab™OneVET von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH und der Frequenz von 22 MHz ohne Schwierigkeiten möglich. Pathologische

Veränderungen wären leicht zu erkennen gewesen und hätten durch die Messung quantifiziert werden können. Die sonographische Untersuchung und Messung der physiologischen Größe des Uterus ist ein wichtiger Bestandteil der Trächtigkeitsdiagnostik und bietet Möglichkeiten für den Einsatz jeglicher Fragestellung zur Beurteilung von morphologischen Veränderungen vor allem bei tierschonenden Verlaufsuntersuchungen.

4. Sonographische Untersuchungen an graviden Tieren

Die sonographische Untersuchung während der Trächtigkeit ist bei vielen Tierarten, sowie während der Schwangerschaft in der Humanmedizin zur Detektion und als routinemäßige Verlaufsuntersuchung etabliert (Coatney 2001). Hieraus stellt sich die Frage, warum dieses aus Tierschutzsicht vorteilhafte Verfahren nicht bei der Farbmaus standardmäßig durchgeführt wird. Zum einen gibt es in der aktuellen Literatur von unterschiedlichen Arbeitsgruppen viele sonographische Untersuchungsmethoden während der Trächtigkeit bei der Farbmaus. Jedoch existiert weder eine zusammenfassende Darstellung, noch fehlt eine Standardisierung, die für den routinemäßigen Einsatz notwendig ist. Zum anderen wird für die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik der Farbmaus und Vielzitzenmaus ein hochauflösendes Ultraschallgerät mit einer hochfrequenten Sonde benötigt. Die Medizintechnik hat das Auflösungsvermögen in den letzten Jahren erheblich verbessert. Es kommen teure und große High-End-Geräte und Ultraschall-Biomikroskope zum Einsatz. Diese sind weder gut desinfizierbar noch praktikabel um durch eine Hygieneschleuse zu den Tieren zu gelangen, um eine schnelle und einfache Untersuchung zu ermöglichen. Diese Kriterien erfüllt das MyLab™OneVET von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH, das von Reese & Renner-Müller (2012) für die abdominale Sonographie bei der Farbmaus verwendet wurde. Alle sonographischen Untersuchungen der Farbmaus und deren Ergebnisse lassen sich jedoch nicht auf die Vielzitzenmaus übertragen, da beide Tierarten in der Fortpflanzungsbiologie in vielen Aspekten wie der Tragezeit und Entwicklung der Feten sehr unterschiedlich sind.

4.1. Erste Detektion

In der Versuchstierkunde werden für viele Fragestellungen trächtige Mäuse gekauft. Für eine sichere Unterscheidung von trächtigen und nicht-trächtigen

Mäusen gibt es mehrere Methoden. Beispielsweise die sehr frühe Detektion des Vaginalpropfes, der nach einer erfolgte Paarung entsteht, aber nicht zuverlässig zu einer Trächtigkeit, sondern auch zu einer Scheinträchtigkeit führen oder sogar übersehen werden kann (Ogura et al. 1997; Chang et al. 2003; Brown et al. 2006). Aufgrund dieser Tatsache werden viele Mäuse leer ohne Feten verschickt und werden umsonst für den Versuch getötet. Eine andere Methode ist die Palpation der Ampullen, die sehr zuverlässig ist, aber abhängig von der Fetenanzahl erst sehr spät, zwischen Tag (E) 12 bis 14 eine Trächtigkeit diagnostizieren kann (Kaufman 2008). Ein weiteres mögliches Verfahren ist die Messung der Gewichtsentwicklung der Muttertiere, die aber genauso wie die Palpation erst sehr spät ansteigt. Für viele Fragestellungen in der Versuchstierkunde werden jedoch Embryonen oder Feten in einem früheren Stadium benötigt. Deswegen ist es umso wichtiger eine Methode zu entwickeln und zu etablieren, die eine Trächtigkeit bei Farb- und Vielzitzenmäusen sehr früh und zuverlässig detektiert. Dafür kommt die Methode der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik in Frage, aufgrund dessen wurde die Physiologie der Farbmaus näher betrachtet. Bei Farbmäusen findet die superfizielle, exzentrische Implantation der befruchteten Eizelle im Uterus am vierten bis 4,5 Tag post Koitus statt (Schnorr & Kressin 2011, Theiler 1989). Dem entsprechend war von verschiedenen Arbeitsgruppen die erste sonographische Detektion der Trächtigkeit ab Tag (E) 4,5 möglich. Für Vielzitzenmäuse sind in der aktuellen Literatur keine Angaben über den Implantationszeitpunkt zu finden. Daher wurde von Beginn des Trächtigkeitstages (E) 0,5 der Uterus sonographisch untersucht, um Veränderungen und erste Hinweise zu detektieren. Am ersten Tag nach der Paarung kam es bei allen Vielzitzenmäusen zu einer anechogenen Flüssigkeitsansammlung im Lumen der Uterushörner und einer Ödematisierungen der Uterusschleimhaut, die aber nicht zuverlässig zu einer Trächtigkeit führte. Die ersten Ampullen, die eine Trächtigkeit zuverlässig beweisen, konnten das erste Mal auch mit dem verwendeten, einem kleinen mobilen Ultraschallsystem an Tag (E) 4,5 detektiert werden. Dies lässt eine Implantation bei der Vielzitzenmaus auch am vierten Tag post Koitus vermuten. Grundvoraussetzung, um an Tag (E) 4,5 die Trächtigkeit diagnostizieren zu können, war die technische Verwendung von hochauflösenden Ultraschallsystemen und hochfrequenten Sonden. Versuche mit niederfrequenten 7,5 MHz Sonden sind gescheitert (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). Bei der

Farbmaus wurde hierfür erfolgreich das Ultraschall-Biomikroskop, sowie verschiedene High-End Ultraschallgeräte verwendet (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b; Pallares et al. 2009; Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009).

4.2. Darstellung und Messungen an den Ampullen

Bei der sonographischen Darstellung der Ampullen fiel bei beiden Mäusearten ein morphologischer Unterschied auf. Bei der Vielzitzenmaus entwickelten sich die Ampullen im Verlauf der Trächtigkeit von einer ovalen zu einer birnenförmigen Form. Im Gegensatz dazu hatten die Ampullen der Farbmaus zuerst eine runde Form und im späteren Verlauf eine ovale Form (Chang et al. 2003; Brown et al. 2006). Dies spiegelt sich auch in der Messung der Ampullengröße wieder. Hierbei gibt es drei mögliche Messmethoden. Die einfachste aber auch ungenaueste Methode ist die eindimensionale Messung des Durchmessers. Dies bot sich aufgrund der runden Ampullengröße bei der Farbmaus an und wurde bei dieser in der aktuellen Literatur von vielen Arbeitsgruppen angewendet. Eine genauere, aber aufwendigere Methode ist die zweidimensionale Messung. Dies wurde hinsichtlich der birnenförmigen Ampullenform bei der Vielzitzenmaus durchgeführt. Die Messergebnisse enthalten Angaben zur Dicke und Länge. Die Messung war sehr einfach und schnell durchführbar und gut reproduzierbar. Chang et al. (2003) haben als einzigste Arbeitsgruppe die Fläche bei der Farbmaus gemessen. Dies ist sehr viel zeitaufwendiger als die verwendete Methode bei der Vielzitzenmaus und deshalb in der täglichen Routinediagnostik nicht reproduzierbar. Am genauesten, aber am zeitaufwendigsten und unpraktikabelsten für eine schnelle Trächtigkeitsdiagnostik ist die dreidimensionale Messung. Diese Messung erfordert spezielle und teure Ultraschallgeräte und wurde noch nicht in der aktuellen Literatur beschrieben. Mit der zweidimensionalen Messung bei der Vielzitzenmaus war es mit dem verwendeten Gerät möglich die Ampullen in einem größeren Zeitfenster, direkt von dem Tag der Detektion, von Tag (E) 4,5 bis 18,5 kontinuierlich zu messen. Während bei der Farbmaus die Ampullen am gleichen Tag detektiert wurden, war eine Messung mit High-End Geräten und Ultraschall-Biomikroskopen erst von Tag (E) 7,5 bis 15,5 stetig möglich (Chang et al. 2003; Mu et al. 2008). In beiden Zeitfenstern ließ sich eine kontinuierliche Zunahme erkennen. Obwohl die Ampullen bei der Farbmaus täglich mit einer viel höheren durchschnittlichen

Wachstumsrate als bei der Vielzitzenmaus wuchsen. Dieses Phänomen ist bei der Farbmaus durch die geringere Ausgangsgröße der Ampulle und den damit prozentual stärkerem Wachstum erklärbar. Ein weiterer Grund könnte die geringere Anzahl an Feten sein, die zu einem schnelleren Wachstum führt. Die Ampullengröße stellte ein Maß für den Fetus und die innere anechogene Fruchtkammer ein Maß für die Flüssigkeit, die den Fetus umgibt, dar. Daraus konnte bei der Vielzitzenmaus durch die Regressionsgleichung der Ampullengröße eine Vorhersage über den Trächtigkeitstag, mit dem 95 % Konfidenzintervall eine Aussage über die Genauigkeit von ± 1 Tag, gemacht werden.

4.3. Darstellung und Messungen an der Plazenta

Bei der Farbmaus entwickelt sich die Plazenta am siebten Tag post Koitus aus dem Ektoplazentarkonus (Evans & Sack 1973). Dem entsprechend war die erste sonographische Detektion der Plazenta an Tag (E) 8,0 mit dem extrem hochauflösenden Ultraschall-Biomikroskop möglich (Ngyuen et al. 2012). Mit Ultraschall-Biomikroskopen konnte die Plazenta zwei Tage früher dargestellt werden, als mit High-End Ultraschallgeräten. Für Vielzitzenmäuse sind in der aktuellen Literatur keine Angaben über die Plazentaentwicklung zu finden. Daher wurde von Beginn des Trächtigkeitstages (E) 0,5 der Uterus sonographisch untersucht, um Veränderungen und erste Hinweise zu detektieren. Mit dem verwendeten Ultraschallsystem konnte bei einzelnen Ampullen die Plazenta an Tag (E) 9,5, zuverlässig ab Tag (E) 11,5 dargestellt werden. Dies lässt eine Plazentaanlage vor dem Tag (E) 9,5 vermuten. Für eine sichere Aussage, bräuchte man noch weitere Untersuchungen, eventuell zum besseren Vergleich auch ein Ultraschall-Biomikroskop. Unabhängig vom Ultraschallsystem ließ sich die Plazenta bei der Farb- und Vielzitzenmaus gleich gut von der Ampullenwand und dem Embryo abgrenzen. Für die Messung war eine gute Abgrenzung vom umgebenden Gewebe wichtig, sowie die Anatomie der discoidalen Plazenta, die die charakteristische Form einer Scheibe oder auch Viertelmondes hatte. Die Morphologie war bei beiden Mäusearten identisch. Dies lässt Rückschlüsse auf eine gemeinsame Anatomie und Entwicklung der Plazenta zu. Bei Farbmäusen wurden die Plazentadiecke und der Plazentadurchmesser mit Ultraschall-Biomikroskopen und High-End Ultraschallgeräten zuverlässig und kontinuierlich

gemessen. Dies konnte bei der Vielzitzenmaus erfolgreich mit dem MyLab™OneVET von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH repliziert werden. Die individuelle Plazentagröße unterlag jedoch größeren Streuungen als bei der Ampullenmessung. Dies lag jedoch nicht an der Darstellbarkeit, sondern eher an der exakten Schnittebene für die Messung, wodurch eine höhere Anzahl an Messfehlern aufgetreten ist. Dies begründet auch das hohe Konfidenzintervall. Eine Vorhersage des Trächtigkeitstages war in Abhängigkeit der Plazentadicke aussagekräftiger als mit dem Plazentadurchmesser.

Auffällig waren der progressive Anstieg in der frühen Trächtigkeit und ein Wachstumsniveau in der Spätträchtigkeit bei beiden Mäusearten. Bei der Farbmaus ließ sich dies von Coan et al. (2004) und Mu et al. (2008) durch eine Reifungsphase der Plazenta in der Spätträchtigkeit erklären, in der die Vaskularität zunimmt und die Dicke der Plazentaschranke abnimmt. Bei der Vielzitzenmaus kann aufgrund der Anatomie von dem gleichen Phänomen ausgegangen werden. Eine Darstellung der Vaskularisation der Plazenta war bei der Farbmaus nur mit Verwendung der Ultraschall-Biomikroskope möglich. Bei der Vielzitzenmaus konnte mit dem verwendeten Ultraschallsystem und 22 MHz dies nicht dargestellt werden.

4.4. Sonographische Untersuchung von Embryo und Fetus

Für die sonographische Untersuchung von Embryonen und Feten der Farbmaus wurden einerseits Ultraschall-Biomikroskope zur Erforschung der Embryonalentwicklung, sowie der genaueren Betrachtung der Organe und andererseits High-End Ultraschallsysteme zur Darstellung der fetalen Organe und der fetalen Entwicklung verwendet. Auch wenn die Ampullen bei der Vielzitzen- und Farbmaus am gleichen Tag detektiert werden konnten, stellt sich der Embryo bei der Farbmaus sonographisch früher dar. Die pränatale Entwicklung erfolgt daher bei der Farbmaus, aufgrund der kürzeren Tragezeit, früher. Das Gleiche gilt für das Einsetzen der Herzaktivität. Sobald der Embryo sonographisch gut darstellbar war, ließ sich einen Tag später bei der Vielzitzen- und Farbmaus die fetale Herzaktivität mit dem gepulsten Doppler darstellen. Die fetale Herzfrequenz ist ein wichtiger Vitalitätsparameter und konnte mit dem verwendeten Ultraschallsystem bei der Vielzitzenmaus genauso zuverlässig und kontinuierlich, wie bei Farbmäusen und teuren High-End Ultraschallgeräten

ermittelt werden. Bei beiden Mäusearten kam es im Verlauf der Trächtigkeit zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Zur Messung der Blutflussgeschwindigkeiten der fetalen Herzklappen, wie bei kardiologischen Untersuchungen an Farbmausfeten war der Zeitrahmen der Untersuchung und die Auflösung, um die einzelnen Herzklappen an den unseidierten Vielzitzenmäusen darzustellen, zu gering. Wobei der farbkodierte Doppler beide fetale Herzhälften der Vielzitzenmaus gut darstellte. Das Einsetzen der Herzaktivität ist genauso wie die Organentwicklung ein Marker für einen bestimmten Trächtigkeitstag und spiegelt die pränatale Entwicklung wieder. Obwohl die sonographische Darstellung der fetalen Organe beider Mäusearten an unterschiedlichen Tagen der Trächtigkeit stattfindet, ähnelt sich bei der Vielzitzen- und Farbmaus die Reihenfolge der Organentwicklung. Bei der Farbmaus entspricht der Tag der sonographischen Detektion den Angaben der aktuellen Literatur der pränatalen Entwicklung. Die Darstellung der Organe der Farbmaus gelang zuverlässig mit High-End Ultraschallsystemen. Dies lässt darauf schließen, dass die sonographische Detektion der Organe der Vielzitzenmaus auch mit dem pränatalen Entwicklungsstand übereinstimmt. Besonders einfach und zuverlässig waren bei der Vielzitzen- und Farbmaus die Darstellung der anechogenen Organe wie das Neuralrohr und der Magen oder bei der beginnenden Ossifikation die hyperechogene Wirbelsäule und Rippen.

4.5. Messungen am Fetus

Die einfachste und frühestmögliche Messung am Fetus der Farb- und Vielzitzenmaus war die Scheitel-Steiß-Länge. Diese dokumentiert die Dimension der Fetenlänge. Aufgrund der charakteristisch gekrümmten Stellung der Feten ist diese Messung eigentlich sehr ungenau und es müsste die Rückenlänge abgemessen werden. Mu et al. (2008) verglichen die Messung an entnommenen Feten im Lichtmikroskop und erhielten trotzdem eine gute Übereinstimmung. Selbst in der Humanmedizin wird die Scheitel-Steiß-Länge in der Dimension gemessen und ist dort Standard. Weitere zuverlässige Messungen waren der biparietale (Kopf-) Durchmesser und der Thorakoabdominale Durchmesser, welche von der richtigen Lage und Position der Feten abhängig waren. Deswegen konnte bei beiden eine größere Streuung und eine höhere Anzahl an Messfehlern detektiert werden. Die frühestmögliche Messung war bei der Farbmaus von der

Auflösung des Ultraschallsystems abhängig. Im Gegensatz dazu war dies bei der Vielzitzenmaus mit dem verwendeten Ultraschallgerät und der 22 MHz Sonde mit der ersten Detektion des Embryos möglich. In der frühen Trächtigkeit konnte der fetale Kopf vom Rumpf nur durch das genaue Abmustern und Auffinden des Gehirnbälchens unterschieden werden. Im späteren Stadium war dies aufgrund der Herzaktivität unproblematisch. Die Scheitel-Steiß-Länge, der biparietale (Kopf-) Durchmesser und der thorakoabdominale Durchmesser waren sowohl bei der Vielzitzen- als auch bei der Farbmaus, nach Bestimmung der Regressionsgleichung, geeignete Variablen für die Vorhersage des Trächtigkeitstages und wären in der Versuchstierkunde für die routinemäßige Diagnostik schnell und zuverlässig durchführbar.

Der Bauchumfang war bei der Farbmaus eine zuverlässige Messung und stellte einen Indikator für das Wachstum des Weichteilgewebes der Bauchorgane, insbesondere der Leber, dar (Landon et al. 1989; Hobbins 1997). Der Bauchumfang wurde aus dem abdominalen anteroposterioren Durchmesser und dem abdominalen Querdurchmesser ermittelt und beschrieb nach der Bestimmung der Regressionsgleichung eine Variable für den Trächtigkeitstag. Bei der Vielzitzenmaus war die Messung des abdominalen Querdurchmessers aufgrund der großen Fetenanzahl, der Lage der Feten und der kurzen Untersuchungszeit nicht zuverlässig quantifizierbar. Die Messung erfolgte zu unregelmäßig, wodurch es nicht möglich war, Rückschlüsse zu ziehen oder eine Regressionsgleichung vom Bauchumfang für die Vorhersage des Trächtigkeitstages zu verwenden. Dieser Parameter des Bauchumfanges erwies sich bei der Vielzitzenmaus für die routinemäßige Diagnostik als unpraktikabel.

Bei der Farbmaus war die Messung der Femurlänge und des (Augen-) Linsendurchmessers ein zuverlässiger, reproduzierbarer und bezüglich der Fetalentwicklung auch ein wichtiger Parameter. Ngyuen et al. (2012) fanden heraus, dass der Femur, trotz Verwendung der Ultraschall-Biomikroskopie, nicht immer bei jedem Fetus sichtbar war und dies auch von dem verwendeten Ultraschallsystems abhing. Obwohl die Ossifikation in der Mitte des Femurs beginnt und nur dieser Teil sonographisch darstellbar ist, wird die exakte Femurlänge unterschätzt. Auch wenn eine Untersuchung von Mu et al. (2008) dem widerspricht. Der (Augen-) Linsendurchmesser wurde bei der Farbmaus

ausschließlich mit der Ultraschall-Biomikroskopie untersucht. Im Gegensatz dazu waren die Messung der Femurlänge und des (Augen-) Linsendurchmessers bei der Vielzitzenmaus nicht gut darstellbar und reproduzierbar. Das Zeitfenster für die Untersuchung an unседierten Tieren war hierfür zu kurz und die Lage der Feten im transkutanen Ultraschall nicht immer optimal, um eine gute Messung für eine schnelle Diagnostik zu ermöglichen.

Bei den fetalen Messergebnissen der Vielzitzenmäuse konnte unabhängig von der Wurfgröße und des Ausgangsgewichtes der Muttertiere beobachtet werden, dass alle Jungtiere die gleiche Größe hatten.

5. Fazit

Die frühe Detektion der Trächtigkeit bei Farb- und Vielzitzenmäusen spielt in vielen Fragestellungen in der Versuchstierkunde, bei denen Feten an einem bestimmten Tag benötigt werden, eine große Rolle. Die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik kann hier sinnvoll und zuverlässig eingesetzt werden und trägt somit zur Verbesserung der Tierbedingungen, auf der Basis der Philosophie des 3R-Modells von Russel, bei (Russell 1995). Hierdurch kann die Anzahl der Versuchstiere reduziert und die Untersuchungsmethode verbessert werden. Die sonographische Trächtigkeitsdiagnostik bei der Vielzitzenmaus konnte, wie schon bei der Farbmaus dokumentiert, zuverlässig und problemlos auch mit dem kleinen, mobilen MyLab™OneVET und der 22 MHz Sonde von ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH verwendet werden. Wie die Untersuchungsergebnisse zeigen, können die Ergebnisse der Farbmaus nicht auf die Vielzitzenmaus übertragen werden. Es konnten eigene Kriterien erstellt werden, um eine Vorhersage zur Bestimmung des Trächtigkeitstages, zum Beispiel in Abhängigkeit der Scheitel-Steiß-Länge, machen zu können. Aus Tierschutzgründen wäre es wünschenswert, wenn diese Methode der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik routinemäßig eingesetzt werden würde.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren hat die sonographische Untersuchung der Trächtigkeit bei der Farbmaus (*Mus musculus* f. *domestica*) mit dem Einsatz hochfrequenter und hochauflösender Ultraschallsysteme große Fortschritte gemacht. Ein routinemäßiger Einsatz blieb jedoch angesichts fehlender Standardisierung aus. Diese Methode der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik wurde bei der Vielzitzenmaus (*Mastomys coucha*), seit ihrer Einführung in die Versuchstierkunde, noch nicht untersucht und konnte von der Farbmaus aufgrund biologischer Unterschiede nicht übertragen werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die transkutane sonographische Trächtigkeitsuntersuchung bei sechs unsedierten Vielzitzenmäusen im Alter von 18 Monaten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 74,29 (\pm 8,1) g durchzuführen und einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Stand der Technik der sonographischen Trächtigkeitsdiagnostik bei Farbmäusen darzustellen.

Die tägliche Untersuchung wurde mit dem mobilen MyLab™ OneVET und einem 22 MHz Linearschallkopf (SL3116) der Firma ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH im B-Mode, sowie im farbkodierten und gepulsten Dopplerverfahren (PW) durchgeführt. Insgesamt wurden im Verlauf 579-mal Ampullen und 304-mal Feten, bei einer Gesamtwurfgröße von 55 Jungen, ausgewertet.

Mit dem verwendeten Ultraschallsystem konnte die Trächtigkeit bei der Vielzitzenmaus, genauso wie bei den Farbmäusen, an Tag (E) 4,5 detektiert werden. Bei den Feten der Vielzitzenmaus hat sich die Bestimmung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL), des Biparietalen (Kopf-) Durchmessers (BPD) und Thorakoabdominaler Durchmessers (TAD) von Tag (E) 10,5 als praktikabel erwiesen und konnte zur Vorhersage des Trächtigkeitstages mit der Genauigkeit von \pm 1 Tag herangezogen werden. PW- und Farb-Doppler wurden erfolgreich zur Darstellung des Umbilicalblutflusses und Bestimmung der fetalen Herzfrequenz eingesetzt.

Zusammenfassend erwies sich die transkutane und nicht-invasive sonographische Trächtigkeitsdiagnostik als eine zuverlässige, tierschonende und evaluierbare Methode zur Bestimmung der Trächtigkeit und Untersuchung der Feten bei der Vielzitzen- und Farbmaus. Auf Basis der aufgezeigten Ergebnisse kann diese Methode zukünftig in der Versuchstierkunde routinemäßig eingesetzt werden.

VII. SUMMARY

In recent years, the sonographic examination of gestation in mice (*Mus musculus* f. *domestica*) has made significant progress because of the use of high-frequency and high-resolution ultrasound systems. However, it did not become a routine practice due to the lack of standardization. This method of sonographic gestational diagnosis for multimammate rat (*Mastomys coucha*) has not yet been studied since the introduction in the laboratory animal science and could not be transferred from the mouse due to biological differences.

The aim of this study was on one hand to investigate the transcutaneous sonographic examination of gestation at six unsexed multimammate rats at the age of 18 months with an average body weight of 74.29 (\pm 8.1) g and on the other hand to give a comprehensive overview of the current state of the art of sonographic gestational diagnosis in mice.

The daily examination was done with the mobile MyLab™OneVET and a 22 MHz linear transducer (SL3116) of the company Esaote Biomedica GmbH Germany in B-mode as well as in color-coded and pulsed Doppler (PW) technique. In total, over 579 times gestational sacs and 304 times fetuses were evaluated with an overall litter size of 55 pups.

The pregnancy of the multimammate rat could be detected with the ultrasonic system being used at day (E) 4.5, which is equal to the result of regular mice. The determination of the crown-rump length (CRL), the biparietal (head) diameter (BPD) and thoraco-abdominal diameter (TAD) at day (E) 10.5 for the fetuses of the multimammate rat has been proven to be practicable and could be used to predict the gestational age with the accuracy of \pm 1 day. Color-coded and pulsed Doppler have been successfully used for representation of the umbilical blood flow and determination of the fetal heart rate.

All in all, the transcutaneous and non-invasive sonographic gestational diagnosis turned out to be a reliable, animal-friendly and an assessable method for determining the pregnancy and examination of the fetuses in the multimammate rat as well as the mouse. Based on the presented results, this method could be used routinely for the laboratory animal science in the future.

VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Reproduktionstrakt der Farbmaus *in situ*. Ovarien (Pfeile), Harnblase (Pfeilspitze), K: Niere. Abbildung aus (Rendi et al. 2012). 11
- Abb. 2:** Darstellung von Ovarialfollikel und Gelbkörper (Corpus luteum) einer Farbmaus durch Ultraschallbiomikroskopie (Skalierung in Millimetern). (Pfeile mit einer schwarzen Umrandung markieren den äußeren Rand des Ovars, weiße Pfeile zeigen auf Gelbkörper, Pfeilspitzen identifizieren Follikel). Abbildung aus (Jaiswal et al. 2009). 29
- Abb. 3:** Darstellung der Implantationsstellen der Farbmaus an Tag (E) 4,5 (markiert durch Pfeile) mit einem 10 MHz Linearschallkopf. Abbildung aus (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2009). 35
- Abb. 4:** Darstellung der Implantationsstellen der Farbmaus an Tag (E) 4,5 mit Ultraschall-Biomikroskopie (40 MHz). Abbildung aus (Pallares et al. 2009). 36
- Abb. 5:** Longitudinalschnitt durch die Ampulle (Pfeile) und Plazenta (Pfeilspitzen) an Tag (E) 7,5. Abbildung aus (Russo et al. 2007). 36
- Abb. 6:** Messung an drei Ampullen der Farbmaus an Tag (E) 9,5 mit einer ungefähren Größe von 4,5 mm. Beachtliche Nähe zur abdominalen Oberfläche (Pfeile). Abbildung aus (Brown et al. 2006). 38
- Abb. 7:** Darstellung der Implantationsstellen der Farbmaus an Tag (E) 6,5 mit UBM. Die Einteilung der Abstände entspricht 100 μ m. AC Amnionhöhle, Al Allantois, Emb Embryo, EPC Ektoplazentar-Konus, Exo Exocoelomhöhle. Abbildung aus (Slevin et al. 2006). 40
- Abb. 8:** Darstellung der Plazenta (Pfeile) an Tag (E) 10,5 (d) und 12,5 (f) mit 14 MHz. Die Plazenta wird an Tag (E) 12,5 scheibenförmiger. Abbildungen aus (Chang et al. 2003). 40
- Abb. 9:** Demonstration der Messpunkte für die Messung des Plazentadurchmessers (PD) und der Plazentadiecke (PT) im Ultraschall-Biomikroskopie (D) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (H) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildung aus (Mu et al. 2008). 41
- Abb. 10:** Innere Zellmasse (ICM) in einer Ampulle im Uterus am Tag 5,5 der Farbmaus, die die Zellen des Embryos assoziiert. Abbildung aus (Foster et al. 2002). 42
- Abb. 11:** Darstellung der drei embryonalen Höhlen: Amnionhöhle (AC),

<i>Coelomhöhle (CC), Ektoplazentarhöhle (EC). Abbildung aus (Foster et al. 2002).</i>	43
Abb. 12: <i>Darstellung des Embryos (E), Allantois (A) und Plazenta (P) einer Farbmaus an Tag (E) 8,5. Abbildung aus (Foster et al. 2002).</i>	43
Abb. 13: <i>Darstellung eines Fetus der Farbmaus an Tag (E) 14,5. Pfeile zeigen die Anbildung der Extremitätenknospen, H Kopf, R Rumpf. Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	46
Abb. 14: <i>Entwicklung der fetalen Wirbelsäule der Farbmaus an Tag (E) 12,5 (A), 15,5 (B), 16,5 (C) und 17,5 (D). Die Wirbelsäule ist zuerst als feine echogene Linie (Pfeil) sichtbar und entwickelt sich unter progressiver Ossifikation zu einzelnen Wirbelkörpern. Abbildungen aus (Brown et al. 2006).</i>	46
Abb. 15: <i>Darstellung des fetalen Abdomens und Thorax an Tag (E) 17,5. Deutlich erhöhte Echogenität der Lungen (Lungs) im Vergleich zur Leber (Liver). Flüssigkeitsgefüllter Magen (Stomach). Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	47
Abb. 16: <i>Fetaler Thorax und Abdomen am Tag (E) 16,5. Die Abbildung zeigt eine erhöhte Echogenität der Lungen im Vergleich zur Leber. Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	47
Abb. 17: <i>Demonstration der transabdominalen Messung der Scheitel-Steiß-Länge mit einem High-End Ultraschallgerät und 15 MHz an Tag (E) 10,5 mit einer Länge von 3,0 mm. Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	50
Abb. 18: <i>Demonstration der Messpunkte der Scheitel-Steiß-Länge im Ultraschall-Biomikroskopie (A) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (E) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildungen aus (Mu et al. 2008).</i>	51
Abb. 19: <i>Die Regressionslinie demonstriert die Beziehung zwischen der Scheitel-Steiß-Länge (CRL) und des Trächtigkeitstages (GA). Zum Beispiel ließ sich bei einem Farbmausfetus mit einer Länge von 10 mm nach der Formel $10 / 2 + 9$ den Trächtigkeitstag Tag (E) 14 vorhersagen. Für jede Erhöhung von einem Millimeter in der Scheitel-Steiß-Länge, konnte eine Erhöhung des Trächtigkeitstages um 0,5 Tage vorhergesagt werden ($r = 0,97, P < 0,0001$). Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	53
Abb. 20: <i>Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers an Tag (E) 14,5. Abbildung aus (Nguyen et al. 2012).</i>	54
Abb. 21: <i>Demonstration der Messpunkte des biparietalen (Kopf-) Durchmessers im Ultraschall-Biomikroskopie (B) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (F) bei</i>	

<i>einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildungen aus (Mu et al. 2008).</i>	55
Abb. 22: <i>Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers und Länge an Tag (E) 17,5 unter Verwendung einer 10 MHz Linearsonde (Power 100 %, Zoom 2,5). O Os occipitale, P Os parietale, F Os faciale, E Auge, B Gehirn. Abbildung aus (Pallares & Gonzalez-Bulnes 2008b).</i>	56
Abb. 23: <i>Die Regressionslinie demonstriert die Beziehung zwischen dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) und des Trächtigkeitstages (GA). Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	57
Abb. 24 b und c: <i>Thorakoabdominaler Durchmesser, nach Chang et al. Brustkorbdurchmesser einer fetalen Farbmaus an Tag (E) 17,5. b zeigt die Struktur vom fetalen Kopf (head), Wirbelsäule (spine), Rippen (ribs), Herz (heart), Leber (liver). c Der Brustkorbdurchmesser (Pfeile) in der frontalen Ebene ist definiert als die Distanz der äußeren Linien der Brustkorbhöhle, gemessen auf der Höhe des Diaphragmas (Pfeilspitze). Abbildung aus (Chang et al. 2003).</i>	59
Abb. 25: <i>Messung des mittleren abdominalen Durchmessers am Tag (E) 14,5. Abbildung aus (Nguyen et al. 2012).</i>	60
Abb. 26: <i>Demonstration der Messpunkte des abdominalen anteroposterioren Durchmessers (APD) und des abdominalen Querdurchmessers (ATD) im Ultraschall-Biomikroskopie (C) und zum Vergleich im Lichtmikroskop (G) bei einem Farbmausfetus an Tag (E) 14,5. Abbildungen aus (Mu et al. 2008).</i>	61
Abb. 27: <i>Longitudinalschnitt des fetalen Femurs an Tag (16,5) unter Verwendung eines High-End Gerätes (15 MHz) zeigt die Messung der Femur-Länge (Cursors). Abbildung aus (Brown et al. 2006).</i>	63
Abb. 28: <i>Longitudinalschnitt des fetalen Femurs an Tag (E) 17,5 unter Verwendung der Ultraschall-Biomikroskopie (30 bis 40 MHz) zeigt die Messung der Femur-Länge (Pfeile). Abbildung aus (Mu et al. 2008).</i>	64
Abb. 29: <i>Frühe Augenentwicklung der Farbmaus an Tag (E) 10,5 zeigt die Augenlinse mit einem echoarmen Kreis mit einem Durchmesser von annähernd 250 µm. Abbildung aus (Foster et al. 2003).</i>	65
Abb. 30: <i>Messung des Augenlinsendurchmessers (Pfeile) an Tag (E) 16,5. Abbildung aus (Mu et al. 2008).</i>	66
Abb. 31: <i>Darstellung des fetalen Kardiovaskulären Systems der Farbmaus durch Power-Doppler an Tag (E) 14,5 der Trächtigkeit. Das fetale Herz (H), Arteria carotis (weiße Pfeile) und die Arteria subclavia (schwarzer Pfeil). Abbildung aus</i>	

<i>(Brown et al. 2006)</i>	68
Abb. 32: Darstellung des uteroplazentaren und fetoplazentaren Blutflusses in der Plazenta der Farbmaus an Tag (E) 14,5 durch den Farb-Doppler.	69
Abb. 33: Darstellung des Blutflusses in der Nabelschnur einer fetalen Farbmaus mit dem Power-Doppler an Tag (E) 12,5. (F) Fetus, (P) Plazenta. Abbildung aus <i>(Brown et al. 2006)</i>	70
Abb. 34: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeiten der Umbilicalarterie (UA) und Umbilicalvene (UV) mit pulsed-wave spektral UBM-Doppler. Abbildung aus <i>(Phoon 2006)</i>	70
Abb. 35: Umbilicale Blutflussgeschwindigkeit der Farbmaus. Enddiastolische Geschwindigkeiten (Pfeil) in der Umbilicalarterie wurden nicht an Tag (E) 9,5 bis 14,5 der Trächtigkeit, aber zunehmend ab Tag (E) 15,5 beobachtet. Abbildung aus <i>(Mu & Adamson 2006)</i>	71
Abb. 36: MyLab™OneVET - ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH.	73
Abb. 37: Linearsonde SL3116 (15-22 MHz) – ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH.	74
Abb. 38: Handling und Fixation der Vielzitzenmaus für die Ultraschalluntersuchung.	77
Abb. 39: Durchführung der Ultraschalluntersuchung bei der Vielzitzenmaus. ...	77
Abb. 40: Harnblase (H) mit Zervix (Z), und Rektum (R) der Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).	82
Abb. 41: Zervix (Z), Harnblase (H) und Rektum (D) der Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).	83
Abb. 42: Messung der Zervix in Breite (1) und Höhe (2) der Vielzitzenmaus Tag (E) 0,5 (Transversalschnitt).	84
Abb. 43: Aufteilung des bicornen Uterus in das linke (U2) und rechte (U1) Uterushorn der Vielzitzenmaus. H: Harnblase, D: Darm (Transversalschnitt)...	84
Abb. 44: Rechtes Uterushorn der Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).	85
Abb. 45: Linkes Ovar (Cursor) mit zwei anechogenen Funktionskörpern einer Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).	85
Abb. 46: Darstellung der Vagina und der Harnröhre einer Vielzitzenmaus (Transversalschnitt).	86
Abb. 47: Messergebnisse am nicht-graviden Uterus der Vielzitzenmaus.	86
Abb. 48: Darstellung der Messergebnisse am nicht-graviden und graviden Uterus	

<i>der Vielzitzenmaus.</i>	88
Abb. 49: <i>Darstellung der Gewichtsentwicklung bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen im Verlauf der Trächtigkeit mit einem Anstieg ab Tag (E) 10,5.</i>	89
Abb. 50: <i>Ödematisiertes Uterushorn der Vielzitzenmaus an Tag (E) 0,5 (Sagittalschnitt).</i>	90
Abb. 51: <i>Darstellung der Ampullenbildung (Cursor) im Uterushorn der Vielzitzenmaus an Tag (E) 4,5 (Sagittalschnitt).</i>	90
Abb. 52: <i>Darstellung der Ampullenbildung (Cursor) im Uterushorn mit anechogener Fruchtkammer der Vielzitzenmaus an Tag (E) 4,5 (Transversalschnitt).</i>	91
Abb. 53: <i>Darstellung der Ampullenmessung bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 10,5 (Sagittalschnitt).</i>	93
Abb. 54: <i>Darstellung und Messung der Ampulle bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5 (Sagittalschnitt).</i>	94
Abb. 55: <i>Darstellung der Messergebnisse der Ampullen-Dicke bei der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.</i>	95
Abb. 56: <i>Darstellung der Messergebnisse der Ampullen-Länge bei der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.</i>	95
Abb. 57: <i>Darstellung der Messergebnisse der Fruchtkammer-Dicke der Vielzitzenmaus.</i>	95
Abb. 58: <i>Darstellung der Messergebnisse der Fruchtkammer-Länge der Vielzitzenmaus.</i>	96
Abb. 59: <i>Messung der Plazenta der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5.</i>	100
Abb. 60: <i>Messung der Plazenta der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5 (Transversalschnitt).</i>	100
Abb. 61: <i>Darstellung der Messergebnisse der Plazentadicke der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.</i>	101
Abb. 62: <i>Darstellung der Messergebnisse des Plazentadurchmessers der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.</i>	101
Abb. 63: <i>Messergebnisse der Plazenta-Dicke bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen.</i>	102
Abb. 64: <i>Messergebnisse der Plazenta-Durchmesser bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen.</i>	102

<i>Abb. 65: Detektion des Embryos (Sternchen) in der anechogenen Fruchtkammer der Ampulle einer Vielzitzenmaus an Tag (E) 10,5. Embryo in gestreckter Stellung (Sagittalschnitt).</i>	104
<i>Abb. 66: Darstellung des Embryos in der Ampulle der Vielzitzenmaus an Tag (E) 11,5. Embryo wächst und entwickelt seine charakteristisch gekrümmte Stellung.</i>	105
<i>Abb. 67: Embryo der Vielzitzenmaus in kraniokaudal gekrümmter Stellung an Tag (E) 13,5. Die Amnionhöhle (Pfeil) ist gut darstellbar (Sagittalschnitt).</i>	105
<i>Abb. 68: Darstellung des fetalen Herzens bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 21,5 (Farb-Doppler).</i>	107
<i>Abb. 69: Darstellung der fetalen Aorta der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5.</i>	107
<i>Abb. 70: Messung der fetalen Herzfrequenz und der Herzspitzenblutflussgeschwindigkeit der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5 (PW-Doppler).</i>	108
<i>Abb. 71: Entwicklung der fetalen Herzfrequenz der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.</i>	108
<i>Abb. 72: Darstellung des Neuralrohres des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5.</i>	109
<i>Abb. 73: Darstellung des Neuralrohres des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (Sagittalschnitt).</i>	110
<i>Abb. 74: Darstellung der Wirbelsäule des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 14,5 (Sagittalschnitt).</i>	110
<i>Abb. 75: Darstellung der Wirbelsäule des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt).</i>	111
<i>Abb. 76: Darstellung der fetalen Harnblase (Pfeil) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5 (Sagittalschnitt).</i>	112
<i>Abb. 77: Darstellung des fetalen Magens (Pfeil) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 20,5 (Sagittalschnitt).</i>	112
<i>Abb. 78: Darstellung der fetalen Leber der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5 (Sagittalschnitt).</i>	113
<i>Abb. 79: Darstellung der Leber und Gallenblase der Vielzitzenmaus an Tag (E) 22,5 (Sagittalschnitt).</i>	114
<i>Abb. 80: Darstellung der Lunge des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 19,5. (Sagittalschnitt).</i>	115
<i>Abb. 81: Darstellung der fetalen Rippen der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5</i>	

<i>(Sagittalschnitt)</i>	116
Abb. 82: <i>Darstellung der Zehenknospen des Fetus der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (Transversalschnitt)</i>	116
Abb. 83: <i>Darstellung der fetalen Zehen der Vielzitzenmaus an Tag (E) 16,5 (Transversalschnitt)</i>	117
Abb. 84: <i>Darstellung der fetalen Schnauze der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt)</i>	117
Abb. 85: <i>Darstellung des fetalen Schwanzes der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5 (Sagittalschnitt)</i>	118
Abb. 86: <i>Darstellung des fetalen Darmes der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5 (Sagittalschnitt)</i>	118
Abb. 87: <i>Darstellung der Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5</i>	120
Abb. 88: <i>Darstellung der Messung der Scheitel-Steiß-Länge der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5</i>	121
Abb. 89: <i>Darstellung der Messergebnisse der fetalen SSL der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit</i>	121
Abb. 90: <i>Darstellung der Messergebnisse der fetalen Scheitel-Steiß-Länge (SSL) bei den sechs untersuchten Vielzitzenmäusen</i>	122
Abb. 91: <i>Korrelation der fetalen Scheitel-Steiß-Länge zum Trächtigkeitstag bei der Vielzitzenmaus. Unter- (2,5% Perzentil) und Obergrenze (97,5% Perzentil) des Trächtigkeitstages entsprechen dem 95 % Konfidenzintervall</i>	123
Abb. 92: <i>Darstellung der Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5</i>	124
Abb. 93: <i>Darstellung der Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers der Vielzitzenmaus an Tag (E) 16,5</i>	125
Abb. 94: <i>Darstellung der Messung des biparietalen (Kopf-) Durchmessers der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5</i>	125
Abb. 95: <i>Darstellung der Messergebnisse des fetalen biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit</i>	126
Abb. 96: <i>Darstellung der Messung des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) (Linie) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 14,5</i>	127
Abb. 97: <i>Darstellung der Messung des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) (Linie) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 17,5</i>	128

Abb. 98: Darstellung der Messergebnisse des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.	128
Abb. 99: Darstellung der Messung des fetalen abdominalen anteroposterioren Durchmessers (APD) und des abdominalen Querdurchmessers (ATD) der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5.	130
Abb. 100: Darstellung der Messergebnisse des fetalen abdominalen anteroposterioren Durchmessers (APD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.	130
Abb. 101: Darstellung der Messergebnisse des fetalen abdominalen Querdurchmessers (ATD) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.	131
Abb. 102: Darstellung der Messergebnisse des fetalen Bauchumfanges (AC) der Vielzitzenmaus im Verlauf der Trächtigkeit.	131
Abb. 103: Darstellung und Messung des fetalen (Augen-) Linsendurchmessers bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 18,5.	133
Abb. 104: Darstellung der Messungen der Scheitel-Steiß-Länge (SSL), des Biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) und des Thorakal-Abdominalen Durchmessers (TAD) der fetalen Vielzitzenmaus an Tag (E) 15,5.	135
Abb. 105: Darstellung der Umbilicalgefäße bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (B-Bild).	136
Abb. 106: Darstellung der Umbilicalgefäße bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 11,5 (Farb-Doppler).	137
Abb. 107: Darstellung der Umbilicalgefäße bei der Vielzitzenmaus an Tag (E) 13,5 (Farb-Doppler).	137
Abb. 108: Darstellung des Blutflusses in der V. und A. umbilicalis an Tag (E) 15,5 (PW-Doppler).	138
Abb. 109: Darstellung des Blutflusses in der V. und A. umbilicalis an Tag (E) 21,5 (PW-Doppler).	138
Abb. 110: Sonographische Bestimmung der Anzahl der Ampullen der Vielzitzenmaus an Tag (E) 12,5.	139
Abb. 111: Involution des Uterus der Vielzitzenmaus einen Tag post Partum. ...	140

IX. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Einteilung der Gattung <i>Mastomys</i> in das zoologische System.	4
Tabelle 2: Einteilung der Gattung <i>Mus</i> in das zoologische System.....	6
Tabelle 3: Biologische Angaben zur Vielzitzenmaus.	7
Tabelle 4: Biologische Angaben zur Farbmaus.....	9
Tabelle 5: Angaben zur Fortpflanzungsbiologie bei der Vielzitzenmaus.	16
Tabelle 6: Angaben zur Fortpflanzungsbiologie bei der Farbmaus.....	19
Tabelle 7: Angaben zur pränatalen Entwicklung der Farbmaus aus:.....	25
Tabelle 8: Messergebnisse an der Ampulle der Farbmaus ab Tag (E) 7,5 bis 15,5 von folgenden Arbeitsgruppen: ¹ (Chang et al. 2003), ² (Russo et al. 2007), ³ (Mu et al. 2008), ⁴ (Brown et al. 2006). An Tag (E) 7,5 ist eine große Abweichung erkennbar.	39
Tabelle 9: Übersicht der sonographischen fetalen Entwicklung der Farbmaus. .	45
Tabelle 10: Vergleich der durchgeführten Messungen der verschiedenen Arbeitsgruppen an der Frucht der Farbmaus.	49
Tabelle 11: Messergebnisse der Scheitel-Steiß-Längen (SSL).	52
Tabelle 12: Vorhersage (predicted) des Trächtigkeitstages (GA) entsprechend der Scheitel-Steiß-Länge (CRL) der fetalen Farbmaus.....	53
Tabelle 13: Messergebnisse des biparietalen (Kopf-) Durchmessers.	57
Tabelle 14: Vorhersage (predicted) des Trächtigkeitstages (GA) entsprechend dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD) der fetalen Farbmaus.	58
Tabelle 15: Messergebnisse des Thorakoabdominaler Durchmesser bei der Farbmaus. ¹ (Chang et al. 2003), ² (Russo et al. 2007).....	59
Tabelle 16: Messergebnisse für den Bauchumfang (AC) von (Mu et al. 2008)....	62
Tabelle 17: Messergebnisse der Augenlinsen.....	66
Tabelle 18: Voreinstellungen am Ultraschallgerät.	73
Tabelle 19: Messergebnisse an der Ampulle der Vielzitzenmaus in Millimetern.	97
Tabelle 20: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus in Abhängigkeit der Messung der Ampullen-Dicke.....	98
Tabelle 21: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus in Abhängigkeit der Messung der Ampullen-Länge.....	98
Tabelle 22: Messergebnisse an der Plazenta der Vielzitzenmaus in Millimetern.	103

Tabelle 23: Das Sichtbarwerden sonographischer Befunde zur Charakterisierung des Trächtigkeitstages bei der Vielzitzenmaus.....	119
Tabelle 24: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus in Abhängigkeit der SSL.....	122
Tabelle 25: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus aus dem biparietalen (Kopf-) Durchmesser (BPD).....	126
Tabelle 26: Der vorhergesagte Trächtigkeitstag der Vielzitzenmaus aus dem Thorakal-Abdominalen Durchmesser (TAD).....	129
Tabelle 27: Messergebnisse des Bauchumfanges der Vielzitzenmaus (in mm) .	132
Tabelle 28: Darstellung der Ergebnisse der Feten der Vielzitzenmaus.	134

X. LITERATURVERZEICHNIS

- Achiron R, Gottlieb Z, Yaron Y et al. (1995) The development of the fetal eye: in utero ultrasonographic measurements of the vitreous and lens. *Prenatal diagnosis* 15, 155-160.
- Adamson SL, Lu Y, Whiteley KJ et al. (2002) Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. *Developmental biology* 250, 358-373.
- Adjaye J, Huntriss J, Herwig R et al. (2005) Primary differentiation in the human blastocyst: comparative molecular portraits of inner cell mass and trophectoderm cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 23, 1514-1525.
- Ahne W (2000) *Zoologie: Lehrbuch für Studierende der Veterinärmedizin und Agrarwissenschaften ; mit 25 Tabellen ; Glossar mit 551 Stichwörtern.* Schattauer, Stuttgart.
- Akirav C, Lu Y, Mu J et al. (2005) Ultrasonic detection and developmental changes in calcification of the placenta during normal pregnancy in mice. *Placenta* 26, 129-137.
- Aristizabal O, Christopher DA, Foster FS et al. (1998) 40-MHZ echocardiography scanner for cardiovascular assessment of mouse embryos. *Ultrasound in medicine & biology* 24, 1407-1417.
- Arntzen L, Wadee AA, Isaacson M (1991) Immune responses of two *Mastomys* sibling species to *Yersinia pestis*. *Infection and immunity* 59, 1966-1971.
- Athisaya Mary K, Hoti S, Paily K (2006) Localization of *Brugia malayi* (sub-periodic) adults in different organs of *Mastomys coucha* and its influence on microfilaraemia and host antibody response. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 101, 269-272.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2003) Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biology of reproduction* 69, 1023-1031.
- Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2005) Form and function of the corpus luteum during the human menstrual cycle. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 25, 498-507.
- Birnholz JC (1985) Ultrasonic fetal ophthalmology. *Early human development* 12, 199-209.

- Bonnet R (1918) Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Parey, Berlin 3. Aufl.
- Brambell FWR, Davis DHS (1940) The normal occurrence, structure and homology of prostate glands in adult female *Mastomys erythroleucus* Temm. . J Anat (Lond) 75, 64-74.
- Brambell FWR, Davis DHS (1941) Reproduction of the Multimammate Mouse (*Mastomys erythroleucus* Temm.) of Sierra Leone. Proceedings of the Zoological Society of London B111, 1-11.
- Britton-Davidian J, Catalan J, Granjon L et al. (1995) Chromosomal phylogeny and evolution in the genus *Mastomys* (Mammalia, Rodentia). J Mamm 76, 248 - 262.
- Brown SD, Zurakowski D, Rodriguez DP et al. (2006) Ultrasound diagnosis of mouse pregnancy and gestational staging. Comparative medicine 56, 262-271.
- Campos-Junior PHA, Silva CA, Grazia JGV et al. (2011) Use of ultrasound biomicroscopy to evaluate induced ovarian follicular growth and ovulation in mice. Laboratory animals 45, 254-258.
- Carleton MD, Musser GG (1984) Muroid rodents. In Anderson and Jones (1984), 289 - 379.
- Chang CP, Chen L, Crabtree GR (2003) Sonographic staging of the developmental status of mouse embryos in utero. Genesis 36, 7-11.
- Chapman BM, Chapman RF, Robertson IAD (1959) The growth and breeding of the multimammate rat, *Rattus* (*Mastomys*) *natalensis* (SMITH) in Tanganyika Territory. Proceedings of the Zoological Society of London 133, 1-9.
- Christensen JT (1993) The seasonal variation in breeding and growth of *Mastomys natalensis* (Rodentia: Muridae): evidence for resource limitation. African Journal of Ecology 31, 1-9.
- Coan PM, Ferguson-Smith AC, Burton GJ (2004) Developmental dynamics of the definitive mouse placenta assessed by stereology. Biology of reproduction 70, 1806-1813.
- Coatney RW (2001) Ultrasound imaging: principles and applications in rodent research. ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources 42, 233-247.
- Coetzee CG (1965) The breeding season of the multimammate mouse *Praomys* (*Mastomys*) *natalensis* in the Transvaal highveld. Zoological Africana 1,

29-39.

- Coetzee CG (1967) The breeding season and population structure of the multimammate mouse *Praomys (Mastomys) natalensis* (A. Smith, 1834) in the Transvaal highveld. University of Pretoria.
- Coetzee CG (1975) The biology, behaviour, and ecology of *Mastomys natalensis* in southern Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 52, 637-644.
- Cooke T (1977) Exhibition and pet mice. Spur publications; Saiga Publ Surrey, England.
- Crispin CG (1975) Handbook of the Laboratory Mouse. Thomas Publ. Cie, Springfield. aus Gabrisch, K. & Zwart, P. - Krankheiten der Heimtiere (2008), Hannover, Schlütersche, 7:109 - 132.
- Davis DH (1953) Plague in Africa from 1935 to 1949; a survey of wild rodents in African territories. *Bulletin of the World Health Organization* 9, 665-700.
- Davis DHS (1963) Wild rodents as laboratory animals and their contribution to medical research in South Africa *S Afr J med Sci* 28, 53 - 69
- Davis DHS (1965) Classification problems of African Muridae. *Zool afr* 1, 121-135
- Davis DHS, Oettlé AG (1958) The multimammate mouse *rattus (Mastomys) natalensis* SMITH: A laboratory-adapted african wild rodent. *Proceedings of the Zoological Society of London* 131, 293-299.
- De Wit C (1972) An ecological study of a small mammal community with emphasis on the status of *Praomys (Mastomys) natalensis*. University of Pretoria, Vol.
- Delany MJ (1975) The Rodents of Uganda. *British Mus. (Nat. Hist.) London*, vii + 165pp. aus Nowak, Ronald M. - *Walker's Mammals of the World* (1999), John Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a., 172: 1576 pp.
- Delany MJ, Neal BRJ (1969) Breeding seasons in rodents in Uganda. *Reprod Fert, Suppl*, 6, 229 - 235.
- Dieterlen F (2000) Die Mäuseverwandten - Mäuse. In: Piechocki R & Grzimek B (eds). *Grzimeks Tierleben: Enzyklopädie des Tierreichs Säugetiere* 2, Vol. 11. Weltbild-Verlag, Augsburg. pp. 348-373.
- Dilmen G, Koktener A, Turhan NO et al. (2002) Growth of the fetal lens and

- orbit. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 76, 267-271.
- Ellermann JR, Morrison-Scott TCS (1951) Checklist of Palaearctic and Indian mammals 1758 to 1946. Trustees of the British Museum (Natural History), London, 810 ff.
- Enders AC (1965) A Comparative Study of the Fine Structure of the Trophoblast in Several Hemochorial Placentas. *Am J Anat* 116, 29 - 68.
- Evans HE, Sack WO (1973) Prenatal Development of Domestic and Laboratory Mammals: Growth, External Features and Selected References. *Anat Histol Embryol* 2 (1): 11-45
- Ewringmann A, Glöckner B (2008) Leitsymptome bei Hamster, Ratte, Maus und Rennmaus diagnostischer Leitfaden und Therapie. Enke, Stuttgart.
- Fichet-Calvet E, Lecompte E, Koivogui L et al. (2008) Reproductive characteristics of *Mastomys natalensis* and Lassa virus prevalence in Guinea, West Africa. *Vector Borne Zoonotic Dis* 8, 41-48.
- Foster FS, Hossack J, Adamson SL (2011) Micro-ultrasound for preclinical imaging. *Interface Focus* 1, 576-601.
- Foster FS, Pavlin CJ, Harasiewicz KA et al. (2000) Advances in ultrasound biomicroscopy. *Ultrasound in medicine & biology* 26, 1-27.
- Foster FS, Zhang M, Duckett AS et al. (2003) In vivo imaging of embryonic development in the mouse eye by ultrasound biomicroscopy. *Investigative ophthalmology & visual science* 44, 2361-2366.
- Foster FS, Zhang MY, Zhou YQ et al. (2002) A new ultrasound instrument for in vivo microimaging of mice. *Ultrasound in medicine & biology* 28, 1165-1172.
- Foster HL (1983) The mouse in Biomedical Research. (Embryology), Academic Press Ltd, London (UK) 3, 134 - 135.
- Green CA, Keogh H, Gordon DH et al. (1980) The distribution, identification, and naming of the *Mastomys natalensis* species complex in southern Africa (Rodentia: Muridae). *Journal of Zoology* 192, 17-23.
- Grosser O (1927) Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. Bergmann, München.
- Gui YH, Linask KK, Khowsathit P et al. (1996) Doppler echocardiography of

normal and abnormal embryonic mouse heart. *Pediatr Res* 40, 633-642.

Günzel-Apel A-R, Lüerssen D, Dieterich J et al. (2007) Eierstöcke. In: Poulsen Nautrup C & Tobias R (eds). *Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze*, Vol. 4. Schlüter, Hannover. pp. 248ff.

Hagemann E, Schmidt G (1960) *Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung*. Verlag Walter De Gruyter, Berlin.

Hanney P (1965) The Muridae of Malawi (Africa: Nyasaland). *J Zool Lond* 146, 577 - 633.

Happold DCD (1987) *The mammals of Nigeria*. Clarendon Press, Oxford, xvii + 402 ff.

Hayssen V, Van Tienhoven A, Van Tienhoven A (1993) *Asdell's patterns of mammalian reproduction: a compendium of species-specific data*. Comstock/Cornell Univ. Press, Ithaca, viii + 1023 pp. aus Nowak, Ronald M. - *Walker's Mammals of the World* (1999), John Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a., 172: 1576 pp.

Hees H (2000) Weiblicher Geschlechtsapparat. In: Hees H & Sinowatz F (eds). *Histologie - Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie*, Vol. Dt. Ärzte-Verl., Köln. pp. 303 ff.

Hirshfield AN (1987) Histological assessment of follicular development and its applicability to risk assessment. *Reprod Toxicol* 1, 71-79.

Hirshfield AN (1991) Development of follicles in the mammalian ovary. *International review of cytology* 124, 43-101.

Hirshfield AN, Midgley AR, Jr. (1978) Morphometric analysis of follicular development in the rat. *Biology of reproduction* 19, 597-605.

Hobbins J (1997) Morphometry of fetal growth. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) Supplement 423, 165-168; discussion 169.

Holt J, Davis S, Leirs H (2006) A model of Leptospirosis infection in an African rodent to determine risk to humans: seasonal fluctuations and the impact of rodent control. *Acta tropica* 99, 218-225.

Isaacson M (1975) The ecology of *Praomys* (*Mastomys*) *natalensis* in southern Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 52, 629-636.

Isaacson M, Taylor P, Arntzen L (1983) Ecology of plague in Africa: response of

indigenous wild rodents to experimental plague infection. Bulletin of the World Health Organization 61, 339-344.

Jackson TP, Van Aarde RJ (2004) Diet quality differentially affects breeding effort of *Mastomys coucha* and *M. natalensis*: Implications for rodent pests. Journal of experimental zoology Part A, Comparative experimental biology 301, 97-108.

Jaiswal R, Singh J, Adams G (2009) High-resolution ultrasound biomicroscopy for monitoring ovarian structures in mice. Reproductive Biology and Endocrinology 7, 1-7.

Ji RP, Phoon CK, Aristizabal O et al. (2003) Onset of cardiac function during early mouse embryogenesis coincides with entry of primitive erythroblasts into the embryo proper. Circulation research 92, 133-135.

Johnston HL, Oliff WD (1954) The oestrous cycle of female *Rattus (Mastomys) natalensis* (Smith) as observed in the laboratory. Proceedings of the Zoological Society of London 124, 605-613.

Joseph SK, Verma SK, Sahoo MK et al. (2011) Sensitization with anti-inflammatory BmAFI of *Brugia malayi* allows L3 development in the hostile peritoneal cavity of *Mastomys coucha*. Acta tropica 120, 191-205.

Kaufman MH (1998) The atlas of mouse development. Acad. Press, London [u.a.].

Kaufman MH (2008) The atlas of mouse development. Elsevier Acad. Press, Amsterdam [u.a.].

Keller BB, MacLennan MJ, Tinney JP et al. (1996) In vivo assessment of embryonic cardiovascular dimensions and function in day-10.5 to -14.5 mouse embryos. Circulation research 79, 247-255.

Kingdon J (1974) East African mammals: An atlas of evolution in Africa. II(B). Hares and rodents. Academic Press, London, ix + 362 + lvii pp. aus Nowak, Ronald M. - Walker's Mammals of the world, 1999, Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a.

Koga T, Takahashi K, Sato K et al. (2002) The effect of colonisation by *Helicobacter pylori* in *Praomys (Mastomys) natalensis* on the incidence of carcinoids. Journal of medical microbiology 51, 777-785.

Kölby L, Wangberg B, Ahlman H et al. (1998) Histamine metabolism of gastric carcinoids in *Mastomys natalensis*. The Yale journal of biology and medicine 71, 207-215.

- König HE, Plendl J, Liebich H-G (2012) Weibliche Geschlechtsorgane (Organa genitalia feminina). In: König HE & Liebich H-G (eds). Anatomie der Haussäugetiere, Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis, Vol. 5. Schattauer, Stuttgart. pp. 421 ff.
- Kruppa TF, Iglauer F, Ihnen E et al. (1990) *Mastomys natalensis* or *Mastomys coucha*. Correct species designation in animal experiments. Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) 41, 219-220.
- Kulandavelu S, Qu D, Sunn N et al. (2006) Embryonic and neonatal phenotyping of genetically engineered mice. ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources 47, 103-117.
- Lakshmi V, Joseph SK, Srivastava S et al. (2010) Antifilarial activity in vitro and in vivo of some flavonoids tested against *Brugia malayi*. Acta tropica 116, 127-133.
- Lämmler G, Zahner H, Texdorf I (1968) Infektionsversuche mit Darmnematoden, Cestoden und Trematoden bei *Mastomys natalensis* (Smith, 1834). Z Parasitenkd 31, 166-202.
- Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG (1989) Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. American journal of obstetrics and gynecology 160, 115-121.
- Leirs H, Verheyen W, Michiels M et al. (1989) The relation between rainfall and the breeding season of *Mastomys natalensis* (Smith, 1834) in Morogoro, Tanzania. Annales de la Société royale Zoologique de Belgique 119, 59-64.
- Leiser R (2004) Weibliche Geschlechtsorgane, Organa genitalia feminina. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, et al. (eds). Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Vol. 9. Parey, Berlin. pp. 393 - 414.
- Lussier JG, Matton P, Dufour JJ (1987) Growth rates of follicles in the ovary of the cow. Journal of reproduction and fertility 81, 301-307.
- Lyons NF, Gordon DH, Green CA (1980) G-banding chromosome analysis of species a of the *Mastomys natalensis* complex (Smith, 1834) (Rodentia, Muridae). Genetica 54, 209-212.
- Lyshchik A, Hobbs SB, Fleischer AC et al. (2007) Ovarian volume measurements in mice with high-resolution ultrasonography. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in

Medicine 26, 1419-1425.

- MacLennan MJ, Keller BB (1999) Umbilical arterial blood flow in the mouse embryo during development and following acutely increased heart rate. *Ultrasound in Medicine & Biology* 25, 361-370.
- Makundi RH, Massawe AW, Mulungu LS (2007) Reproduction and population dynamics of *Mastomys natalensis* Smith, 1834 in an agricultural landscape in the Western Usambara Mountains, Tanzania. *Integrative zoology* 2, 233-238.
- Mandl AM, Zuckerman S (1952) Cyclical changes in the number of medium and large follicles in the adult rat ovary. *J Endocrinol* 8, 341-346.
- Marshall E (2000) The rise of the mouse: biomedicine's model mammal. *Science* 288 248 - 257.
- Marshall JTJ (1998) Identification and scientific names of Eurasian house mice and their European allies, subgenus *Mus* (Rodentia: Muridae) Privately printed at Springfield, VA, 80.
- Mircea CN, Lujan ME, Jaiswal RS et al. (2009) Ovarian imaging in the mouse using ultrasound biomicroscopy (UBM): a validation study. *Reproduction, fertility, and development* 21, 579-586.
- Misonne X (1969) African and Indo-Australian Muridae: Evolutionary trends. *Ann. Musée Royal de l'Afrique centrale, Tervuren, Belgique annales-serie IN-8°- Sciences Zoologiques.* aus Nowak, Ronald M. - Walker's *Mammals of the World* (1999), John Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a., 172: 1576 pp.
- Mu J, Adamson SL (2006) Developmental changes in hemodynamics of uterine artery, utero- and umbilicoplacental, and vitelline circulations in mouse throughout gestation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 291, H1421-1428.
- Mu J, Qu D, Bartczak A et al. (2007) Fgl2 deficiency causes neonatal death and cardiac dysfunction during embryonic and postnatal development in mice. *Physiological genomics* 31, 53-62.
- Mu J, Slevin JC, Qu D et al. (2008) In vivo quantification of embryonic and placental growth during gestation in mice using micro-ultrasound. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 6, 34.
- Mulungu LS, Ngowo V, Mdangi M et al. (2012) Population dynamics and breeding patterns of multimammate mouse, *Mastomys natalensis* (Smith 1834), in irrigated rice fields in Eastern Tanzania. *Pest Management*

Science, n/a-n/a.

- Müntener M, Hsu YC (1977) Development of trophoblast and placenta of the mouse. A reinvestigation with regard to the in vitro culture of mouse trophoblast and placenta. *Acta anatomica* 98, 241-252.
- Musser GG, Carleton MD (2005) Superfamily Muroidea. In: Wilson DE & Reeder DM (eds). *Mammal Species of the World: A taxonomic and Geographic Reference*, Vol. 3. Johns Hopkins Universität Press, Baltimore.
- Nafz J, Kohler A, Ohnesorge M et al. (2007) Persistence of *Mastomys natalensis* papillomavirus in multiple organs identifies novel targets for infection. *The Journal of general virology* 88, 2670-2678.
- Nguyen TM, Nakamura H, Wakabayashi A et al. (2012) Estimation of mouse fetal weight by ultrasonography: application from clinic to laboratory. *Laboratory animals* 46, 225-230.
- Noden DM, de Lahunta A (1985) *Embryology of Domestic and Laboratory Animals. Developmental Mechanisms and Malformations*. Williams a Wilkins, London.
- Nowak RM (1999) *Walker's Mammals of the world*. Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a. pp. 1576 ff.
- Numazawa A, Kawashima S (1982) Morphometric studies on ovarian follicles and corpora lutea during the oestrous cycle in the mouse. *Journal of reproduction and fertility* 64, 275-283.
- Ogonuki N, Mochida K, Inoue K et al. (2003) Fertilization of oocytes and birth of normal pups following intracytoplasmic injection with spermatids in *mastomys* (*Praomys coucha*). *Biology of reproduction* 68, 1821-1827.
- Ogura A, Matsuda J, Mochida K et al. (1997) Preimplantation Embryo Development in *Mastomys* (*Praomys coucha*) In Vivo and In Vitro. *Journal of Reproduction and Development* 43 65-71.
- Oliff WD (1953) Mortality, Fecundity and Intrinsic Rate of Natural Increase of the Multimammate Mouse, *Rattus* (*Mastomys*) *natalensis* (Smith) in the Laboratory. *J Anim Ecol* 22, 217-226.
- Osman P (1985) Rate and course of atresia during follicular development in the adult cyclic rat. *Journal of reproduction and fertility* 73, 261-270.
- Pallares P, Fernandez-Valle ME, Gonzalez-Bulnes A (2009) In vivo virtual histology of mouse embryogenesis by ultrasound biomicroscopy and magnetic resonance imaging. *Reproduction, fertility, and development* 21,

283-292.

- Pallares P, Gonzalez-Bulnes A (2008a) The feasibility of ultrasound biomicroscopy for non-invasive and sequential assessment of ovarian features in rodents. *Reproductive biology* 8, 279-284.
- Pallares P, Gonzalez-Bulnes A (2008b) Non-invasive ultrasonographic characterization of phenotypic changes during embryo development in non-anesthetized mice of different genotypes. *Theriogenology* 70, 44-52.
- Pallares P, Gonzalez-Bulnes A (2009) Use of ultrasound imaging for early diagnosis of pregnancy and determination of litter size in the mouse. *Laboratory animals* 43, 91-95.
- Patton JT, Kaufman MH (1995) The timing of ossification of the limb bones, and growth rates of various long bones of the fore and hind limbs of the prenatal and early postnatal laboratory mouse. *Journal of anatomy* 186 (Pt 1), 175-185.
- Phoon CK (2006) Imaging tools for the developmental biologist: ultrasound biomicroscopy of mouse embryonic development. *Pediatr Res* 60, 14-21.
- Phoon CK, Aristizabal O, Turnbull DH (2000) 40 MHz Doppler characterization of umbilical and dorsal aortic blood flow in the early mouse embryo. *Ultrasound in medicine & biology* 26, 1275-1283.
- Piechocki R (2000) Die Mäuseverwandten - Einleitung. In: Piechocki R & Grzimek B (eds). *Grzimeks Tierleben: Enzyklopädie des Tierreichs Säugetiere* 2, Vol. 11. Weltbild-Verlag, Augsburg. pp. 301.
- Pierson RA, Ginther OJ (1984) Ultrasonography of the bovine ovary. *Theriogenology* 21, 495-504.
- Pierson RA, Ginther OJ (1985a) Ultrasonic evaluation of the corpus luteum of the mare. *Theriogenology* 23, 795-806.
- Pierson RA, Ginther OJ (1985b) Ultrasonic evaluation of the preovulatory follicle in the mare. *Theriogenology* 24, 359-368.
- Pierson RA, Ginther OJ (1987) Ultrasonographic appearance of the bovine uterus during the estrous cycle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190, 995-1001.
- Pirlot PL (1954) Pourcentages de jeunes et périodes de reproduction chez quelques rongeurs du Congo Belge. *Ann Mus Congo*, in-4°, Zool 1, 41 - 46.

- Poulsen Nautrup C (2007). Vol. 4. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. Schlüter, Hannover.
- Rauth-Widmann B (1999) Ratten Mäuse und Rennmäuse als Heimtiere: Biologie, Haltung und Pflege von Heimtierratten, Heimtiermäusen und Mongolischen Rennmäusen. Verlag Oertel und Spörer, Reutlingen.
- Reese S (2009a) Sonographische Anatomie. Weiblicher Geschlechtsapparat. In: Krautwald-Junghanns M-E, Pees M, Reese S, et al. (eds). Atlas der bildgebenden Diagnostik bei Heimtieren: Vögel - Kleinsäuger - Reptilien, Vol. Schlütersche, Hannover. pp. 232 ff.
- Reese S (2009b) Ultraschalluntersuchung In: Krautwald-Junghanns M-E, Pees M, Reese S, et al. (eds). Atlas der bildgebenden Diagnostik bei Heimtieren: Vögel - Kleinsäuger - Reptilien, Vol. Schlütersche, Hannover. pp. 184 ff.
- Reese S, Renner-Müller I (2012) Transkutane abdominale Sonographie bei der Maus - Möglichkeiten und Grenzen. Vortrag GV-SOLAS - S2, Vol., Aachen, Deutschland.
- Rendi MH, Muehlenbachs A, Garcia RL et al. (2012) Female Reproduction System. In: Treuting PM & Dintzis SM (eds). Comparative Anatomy and Histology, Vol. 1. Elsevier Acad. Press. pp. 253-284.
- Rosevear DR (1969) The Rodents of West Africa. British Mus. (Nat. Hist.), London, xii + 548 pp. aus Nowak, Ronald M. - Walker's Mammals of the world, 1999, Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a.
- Roters S, Krieglstein GK (2000) Atlas der Ultraschall-Biomikroskopie. Vol. 1. Auflage. Springer.
- Rugh R (1990) The mouse, its reproduction and development. Oxford Univ. Press, Oxford u.a.
- Rüsse I (1998) Frühgravidität, Implantation, Plazentation. In: Rüsse I & Sinowatz F (eds). Lehrbuch der Embryologie der Haustiere, Vol. Parey, Berlin. pp. 153 ff.
- Russell WM (1995) The development of the three Rs concept. Magn Reson Imaging 23, 298-304.
- Russo M, Meomartino L, Greco A et al. (2007) Pregnancy detection in mice using ultrasound. The Veterinary record 160, 446-447.
- Schäfer D (2007) Trächtigkeit und Geburt, Gesäuge. In: Poulsen Nautrup C & Tobias R (eds). Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze, Vol. 4. Schlüter, Hannover. pp. 400 S.

- Schäfer K, Neumann J, Waterboer T et al. (2011) Serological markers for papillomavirus infection and skin tumour development in the rodent model *Mastomys coucha*. *The Journal of general virology* 92, 383-394.
- Schenkel J (2006) Grundlagen der Embryologie und Molekularbiologie Transgene Tiere. *Transgene Tiere*, Vol. Springer Berlin Heidelberg. pp. 13-38.
- Schnorr B, Kressin M (2011) *Embryologie der Haustiere*. Enke, Stuttgart.
- Schulze A (2008) Anatomische Besonderheiten bei der Maus (*Mus musculus domesticus*). In: Salomon F-V, Geyer H & Gille U (eds). *Anatomie für die Tiermedizin*, Vol. 2. Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG. pp. 750 ff.
- Slevin J, Byers L, Gertsenstein M et al. (2006) High resolution ultrasound-guided microinjection for interventional studies of early embryonic and placental development in vivo in mice. *BMC developmental biology* 6, 1-14.
- Smit A, Van der Bank H (2001) Isozyme and allozyme markers distinguishing two morphologically similar, medically important *Mastomys* species (Rodentia: Muridae). *BMC Genet* 2, 1-8.
- Smit A, van der Bank H, Falk T et al. (2001) Biochemical genetic markers to identify two morphologically similar South African *Mastomys* species (Rodentia: Muridae). *Biochemical systematics and ecology* 29, 21-30.
- Smith A, Landon GV, Ghanadian R et al. (1978) The ultrastructure of the male and female prostate of *Praomys (Mastomys) natalensis*. *Cell and tissue research* 190, 539-552.
- Smith AD (1836) Report of the expedition for exploring Central Africa from the Cape of Good Hope June 23, 1834 under the superintendence of Dr. A. Smith. Gazette Office, Cape Town.
- Smithers RHN (1971) *The Mammals of Botswana*. Trustees Natl. Museum and Monuments Rhodesia Mus. Mem., no. 4, 340 pp. aus Nowak, Ronald M. - Walker's *Mammals of the world*, 1999, Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a.
- Smithers RHN (1983) *The Mammals of southern African subregion*. Univ. Pretoria, xxii + 736 pp. aus Nowak, Ronald M. - Walker's *Mammals of the world*, 1999, Johns Hopkins Univ. Pr., Baltimore u.a.
- Snell GD, Stevens LC (1966) Early Embryology. In: GREEN EL (ed). *Biology of the Laboratory Mouse*, Vol. 2. DOVER PUBLICATIONS, INC., NEW YORK By THE STAFF of THE JACKSON LABORATORY.

- Spurney CF, Leatherbury L, Lo CW (2004) High-frequency ultrasound database profiling growth, development, and cardiovascular function in C57BL/6J mouse fetuses. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 17, 893-900.
- Srinivasan S, Baldwin HS, Aristizabal O et al. (1998) Noninvasive, in utero imaging of mouse embryonic heart development with 40-MHz echocardiography. *Circulation* 98, 912-918.
- Strahl H (1906) Die Embryonalhüllen der Säugetiere und die Placenta. In: Hertwigs Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. Fischer, Jena 1.
- Suckow MA, Danneman P, Brayton C (2001) The laboratory mouse. CRC Press, Boca Raton.
- Taylor KD, Green MG (1976) The influence of rainfall on diet and reproduction in four African rodent species. *Journal of Zoology* 180, 367-389.
- Theiler K (1989) The house mouse: atlas of embryonic development. Springer.
- Treuting PM, Dintzis SM, Motine KS (2012) Introduction. In: Treuting PM & Dintzis SM (eds). *Comparative anatomy and histology*, Vol. Elsevier Acad. Press. pp. 1 ff.
- Turnbull DH (1999) In utero ultrasound backscatter microscopy of early stage mouse embryos. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society* 23, 25-31.
- Turnbull DH, Bloomfield TS, Baldwin HS et al. (1995a) Ultrasound backscatter microscope analysis of early mouse embryonic brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92, 2239-2243.
- Turnbull DH, Starkoski BG, Harasiewicz KA et al. (1995b) A 40-100 MHz B-scan ultrasound backscatter microscope for skin imaging. *Ultrasound in medicine & biology* 21, 79-88.
- Visser CJM (2008) Mäuse. In: Gabrisch K & Zwart P (eds). *Krankheiten der Heimtiere*, Vol. 7. Schlütersche, Hannover. pp. 109 - 132.
- Weiss J, Becker K, Bernsmann W et al. (2009a) Anhang - Biologische Daten der wichtigsten Versuchstierarten. *Tierpflege in Forschung und Klinik*, Vol. 3. Enke, Stuttgart. pp. 417 ff.
- Weiss J, Becker K, Bernsmann W et al. (2009b) *Biologische Grundlagen*.

- Tierpflege in Forschung und Klinik, Vol. 3. Enke, Stuttgart. pp. 41-76.
- Weiss J, Becker K, Bernsmann W et al. (2009c) Zucht von Versuchstieren. Tierpflege in Forschung und Klinik, Vol. 3. Enke, Stuttgart. pp. 170 ff.
- Wen GY, Chen J (2004) Scanning electron microscopy of the infundibulum, ampulla, and eggs of mice. *Comparative medicine* 54, 543-548.
- Wong AYH, Kulandavelu S, Whiteley KJ et al. (2002) Maternal cardiovascular changes during pregnancy and postpartum in mice. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 282, H918-H925.
- Yu Q, Leatherbury L, Tian X et al. (2008) Cardiovascular Assessment of Fetal Mice by In Utero Echocardiography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 34, 741-752.
- Zhou YQ, Foster FS, Qu DW et al. (2002) Applications for multifrequency ultrasound biomicroscopy in mice from implantation to adulthood. *Physiological genomics* 10, 113-126.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. Sven Reese, der mir dieses sehr interessante Thema der Dissertationen ermöglichte, für seinen wertvollen fachlichen Rat, seine kompetente Unterstützung und seine vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Ich danke der Auffangstation für Reptilien, München e.V. für die Vielzitzenmäuse, insbesondere an Herr Dr. Markus Baur und Herr Manuel Wilk, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Der Firma ESAOTE Biomedica Deutschland GmbH danke ich für die Bereitstellung des Ultraschallsystems MyLabTMOneVET und der 22 MHz Linearsonde.

Bei Frau Dr. Anna-Caroline Wöhr bedanke ich mich für ihre Unterstützung im Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens und zusätzlich Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Erhard für die Bereitstellung der Räumlichkeiten im Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung.

Herzlich bedanken möchte ich bei Frau Univ.-Prof. Dr. Poulsen Nautrup für Ihre immer sehr kompetente Hilfe und wertvollen Ratschläge.

Bei Frau Dr. Sandra Penzl und Frau Daniela Frahm für so manchen guten Rat und seelische Unterstützung.

Ich danke herzlichst meinem Freund Frank Fleischer, der mir Kraft gab, für seine ehrliche Meinung und dass er immer hinter mir stand. Für seine aufopferungsvolle Unterstützung während der gesamten Zeit.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern Karl-Heinz und Christina Weber, meinem Bruder Mathias Weber und meinem Onkel Werner Rohmann, die immer für mich da waren, mich unterstützt und an mich geglaubt haben.