

Aus der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Tierklinik  
der Veterinärmedizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

**Dopplersonographische Untersuchungen zu den Perfusionsverhältnissen  
am Uterus von Stuten während des Zyklus**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)  
durch die Veterinärmedizinische Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von  
Frank Wünschmann  
aus Ulm

Leipzig, 2007

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Karsten Fehlhaber

Betreuer: Prof. Dr. Axel Sobiraj

Gutachter: Prof. Dr. Axel Sobiraj, Ambulatorische und Geburtshilfliche Tierklinik, Leipzig  
Prof. Dr. Johannes Seeger, Veterinär-Anatomisches Institut, Leipzig  
Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hartwig Bostedt, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie  
und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz, Giessen

Tag der Verteidigung: 09.10.2007

**Meinen Eltern und Sabine**



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anatomie des ingraviden Uterus der Stute.....</b>	<b>2</b>
2.1.1	Topographie und Gefäßarchitektur.....	2
2.1.2	Histologischer Aufbau.....	4
2.1.2.1	<i>Mikroskopischer Aufbau des Uterus.....</i>	<i>4</i>
2.1.2.2	<i>Mikroskopischer Aufbau der Gefäße.....</i>	<i>5</i>
<b>2.2</b>	<b>Aspekte des pathologisch veränderten, equinen Endometriums.....</b>	<b>6</b>
2.2.1	Endometrose.....	6
2.2.2	Glanduläre Fehldifferenzierungen.....	8
2.2.3	Angiopathien.....	8
2.2.3.1	<i>Entzündliche Angiopathie.....</i>	<i>8</i>
2.2.3.2	<i>Degenerative Angiopathien.....</i>	<i>9</i>
<b>2.3</b>	<b>Einflussfaktoren auf die Perfusion des Uterus.....</b>	<b>10</b>
2.3.1	Medikamente.....	10
2.3.2	Steroidhormone und ihre Rezeptoren.....	11
<b>2.4</b>	<b>Zusammenhang zwischen Angiopathien und Sub- und Infertilität.....</b>	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Grundlagen der Dopplersonographie.....</b>	<b>13</b>
2.5.1	Continuous – waved Dopplermodus.....	14
2.5.2	Pulse – waved Dopplermodus.....	15
2.5.3	Farbdopplersonographie.....	15
<b>2.6</b>	<b>Analyse der Dopplersignale.....</b>	<b>18</b>
2.6.1	Qualitativ.....	18
2.6.2	Quantitativ.....	19
2.6.3	Semiquantitativ.....	19
2.6.4	Pixelanalytisch.....	21
<b>2.7</b>	<b>Klinische Relevanz der Perfusionsdiagnostik in der Humanmedizin.....</b>	<b>24</b>
<b>2.8</b>	<b>Dopplersonographie in der Stutengynäkologie.....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>TIERE, MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>32</b>
3.1	Tiere.....	32
3.2	Material.....	33
3.3	Methode.....	33
3.3.1	Vorversuche.....	33

3.3.2	Hauptversuch.....	33
3.3.2.1	<i>Klinische Untersuchung der Versuchstiere.....</i>	34
3.3.2.2	<i>Biopsieentnahme.....</i>	34
3.3.2.3	<i>Zervixtupferentnahme.....</i>	34
3.3.2.4	<i>Blutentnahme.....</i>	35
3.3.2.5	<i>Gynäkologische Untersuchung und rektale sonographische Untersuchung.....</i>	35
3.3.2.5.1	<i>Powerdopplersonographische Darstellung des Uterus.....</i>	35
3.3.2.5.2	<i>Pulse – waved dopplersonographische Messungen an der A. uterina.....</i>	41
3.3.3	Auswertung der Powerdoppleraufnahmen.....	42
3.3.4	Auswertung der Pulse – waved dopplersonographischen Messungen.....	45
3.3.4.1	<i>Semiquantitative Parameter und Blutflussgeschwindigkeit.....</i>	45
3.3.4.2	<i>Qualitative Beurteilung.....</i>	46
3.3.5	Statistische Auswertung.....	47
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>48</b>
4.1	<b>Klinisch-gynäkologische Befunde.....</b>	<b>48</b>
4.2	<b>Zervixtupferproben.....</b>	<b>49</b>
4.3	<b>Pathologische Untersuchungen.....</b>	<b>49</b>
4.4	<b>Dopplersonographische Untersuchungen an der A. uterina.....</b>	<b>51</b>
4.4.1	Qualitative Wellenformanalyse.....	51
4.4.2	Semiquantitative Analyse und Blutflussgeschwindigkeit.....	54
4.4.2.1	<i>Korrelation der Parameter PI und RI.....</i>	54
4.4.2.2	<i>Blutflussgeschwindigkeit.....</i>	56
4.4.2.3	<i>Vergleichende Darstellung der Parameter PI/RI und Blutflussgeschwindigkeit.....</i>	57
4.5	<b>Powerdopplersonographische Untersuchungen am Uterus.....</b>	<b>58</b>
4.5.1	Korrelation der einzelnen Uterusabschnitte.....	59
4.5.2	Gesamtdurchblutung des Uterus.....	62
4.6	<b>Vergleichende Darstellung der Dopplersonographischen Messverfahren.....</b>	<b>64</b>
4.7	<b>Steroidhormonkonzentrationen und Doppelovulationen mit ihrem potentiellen Einfluss auf die Uterusperfusion.....</b>	<b>68</b>
4.7.1	Einfach – und Doppelovulationen.....	68
4.7.2	Steroidhormonkonzentrationen.....	72
4.8	<b>Gegenüberstellung der Perfusionsmessungen und deren klinischen bzw. pathohistologischen Befunden.....</b>	<b>77</b>

<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>90</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>94</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>107</b>





## Abkürzungsverzeichnis

A.,Aa.	Arteria, Arteriae
A.c.i.p.	Arteria circumflexa ilium profunda
a.o.	ante ovulationem
Abb.	Abbildung
B-mode	Brightness- Mode
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
chron.	chronisch, e, er, es
d	Tag
d.h.	das heißt
DO	Doppelovulation
EO	Einzelovulation
Fa.	Firma
ggr.	geringgradig
HE	Haematoxylin-Eosin
hgr.	hochgradig
Hz	Hertz
li.	links
MB	Megabite
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
MHz	Megahertz
mind.	mindestens
ml	Milliliter
n	Anzahl
neg.	negativ
Nr.	Nummer
o.b.B.	ohne besonderen Befund
p.o.	post ovulationem
pg	Pikogramm
PI	Pulsatility Index
PR	Picrosiriusrot
PRF	Pulsrepetitionenfrequenz
PW	pulsed waved

r	Korrelationskoeffizient
re.	Rechts
resp.	respectively
RI	Resistance Index
s	Sekunde
sd	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
Ved	enddiastolische Geschwindigkeit
VI	Vaskularisationsindex
Vmin	Minimalgeschwindigkeit
Vps	systolische Maximalgeschwindigkeit
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

# 1 Einleitung

Die Untersuchung der Durchblutungsverhältnisse am Genitale der Stute hat mit Hilfe der Dopplersonographie in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Nach Untersuchungen an gesunden Tieren (BAUMGARTNER 1999) wurden in der weiteren Folge hormonelle (BÜHLMAYER 1999, KOLBERG 2000) und medikamentelle (PETZOLD 1999, STEFFEN 2000) Einflüsse auf die Perfusionsverhältnisse gemessen sowie unter dem Aspekt der Trächtigkeit (WOSCHÉE 1999) und degenerativer Uteropathien (BLAICH 1999, WEIN 2003) Referenzwerte gewonnen. Als übereinstimmende Schlussfolgerung dieser Arbeiten konnten zyklische Schwankungen des Blutflusses auf unterschiedlichen Niveaus entsprechend des Alters oder stattgehabter Trächtigkeiten der A. uterina bzw. ovarica und oder am Ovar festgestellt werden.

Aus der Humangynäkologie ist die Bedeutung der uterinen Minderperfusion als mögliche Ursache für eine Infertilität bekannt (GOSWAMY et al. 1988, STEER et al. 1994).

Durch eine Weiterentwicklung der Farbdopplersonographie, die Powerdopplersonographie, ist die Darstellung langsamen Blutflusses im Endstromgebiet eines Organs oder eines Tumors verbessert worden. Die Diagnostik einer reduzierten Durchblutung wird so deutlich erleichtert. Das Problem der Quantifizierung der Powerdopplersignale wurde erstmals in der Tumordiagnostik (HUBER 1994) mit Hilfe von computerunterstützter Bildanalyse aufgegriffen und hat derzeit in Form der dreidimensionalen Angiographie (RITCHIE 1996, PAIRLEITNER 1999, SCHILD 2000, JÄRVELA 2002, RAINE-FENNING 2003, WU 2003) eine befriedigende Lösung gefunden. Ein klinisches Gebiet, in welchem die neue Technik zum Einsatz kommt, ist die Infertilitätsdiagnostik bei der Frau. Durch endometriale und subendometriale Blutflussmessungen wird versucht, verbesserte Aussagen über den Verlauf einer In vitro-Fertilisations-Behandlung zu erzielen.

In der Stutengynäkologie gelang mit Hilfe der Powerdopplersonographie bereits die Darstellung und Quantifizierung der Perfusion des Ovars und seiner Funktionsgebilde (MAYER 1999, WEIN 2003).

Ziel dieser Arbeit ist es, vor dem Hintergrund zuchtrelevanter Erkrankungen des equinen Uterus erstmals direkt im Endstromgebiet des Organs die Durchblutung darzustellen, zu quantifizieren und mit der bisherigen Methode der Farbdopplersonographie zu vergleichen. Einzelne Uterusabschnitte werden miteinander verglichen und die Ergebnisse zu histopathologischen und endokrinologischen Untersuchungen in Beziehung gesetzt.

Die vorliegenden Untersuchungen stellen eine neue Methode vor, die, mit fortschreitender technischer Entwicklung, in den kommenden Jahren zu einer wertvollen Erweiterung der nichtinvasiven Diagnostik in der Stutengynäkologie werden könnte.

## **2 Literaturübersicht**

### **2.1 *Anatomie des ingraviden Uterus der Stute***

#### **2.1.1 Topographie und Gefäßarchitektur**

Am Uterus des Pferdes fällt vor allem der geräumige Körper auf, dessen Längenausdehnung etwa jener der Uterushörner (220 – 250 mm) entspricht. Diese streben vom Fundus des Uteruskörpers aus, ventral konvex durchgebogen, divergierend nach kranial und erreichen mit ihren stumpfen Enden fast unmittelbar die Eierstöcke. Ebenso wie die Uterushörner ragt auch der große Uteruskörper in die Bauchhöhle hinein. Sowohl die Hörner als auch der Uteruskörper haben ein weites Lumen. Ihr Endometrium zeigt hohe, zum Teil blattförmige, nicht verstreichbare Falten in Längsrichtung (SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1987).

Der Uterus ist im ingraviden Zustand in seiner ganzen Ausdehnung vom Rektum aus abzutasten. Er besitzt einen umfangreichen Aufhängeapparat, das Mesometrium. Am mesometrialen Rand finden die herantretenden Blutgefäße und Nerven den Eintritt in das Organ.

Der nichtträchtige Uterus ruht dorsal auf Darmschlingen des Jejunums und des Colon descendens, ist aber auch Teilen des Colon ascendens, insbesondere dessen Beckenflexur und dem Blinddarmkopf benachbart. Dabei können die Uterushörner sich zwischen die Darmschlingen einschieben (DYCE et al. 1991).

Die Blutversorgung des weiblichen Genitaltraktes ist durch eine Reihe von Gefäßen, die untereinander Anastomosen eingehen, sichergestellt.

Die A. ovarica stammt aus der Aorta. Die teilt sich in mehrere Äste für den Eierstock, welche mäanderförmig stark gewunden sind, in Zweige für den Eileiter, Rami tubarii, und in einen Ast für die Uterushornspitze, Ramus uterinus.

Die A. uterina entspringt beim Pferd aus der A. iliaca externa. Zunächst laufen ein kranialer und kaudaler Ast weiter, aus denen jeweils laterale und mediale Zweige abgehen. Diese Zweige einer Seite stehen an der kleinen Krümmung über Arkaden in Verbindung, aus denen die radiär zur großen Krümmung verlaufenden Eigengefäße, Ramuli uterini, hervorgehen, um die jeweilige Fläche der Uterushörner und des Uteruskörpers zu versorgen. Die Endausläufer der Ramuli uterini anastomosieren mit den gleichartigen Zweigen der Gegenfläche. Die Venen verhalten sich wie die Arterien (Abb. 1).

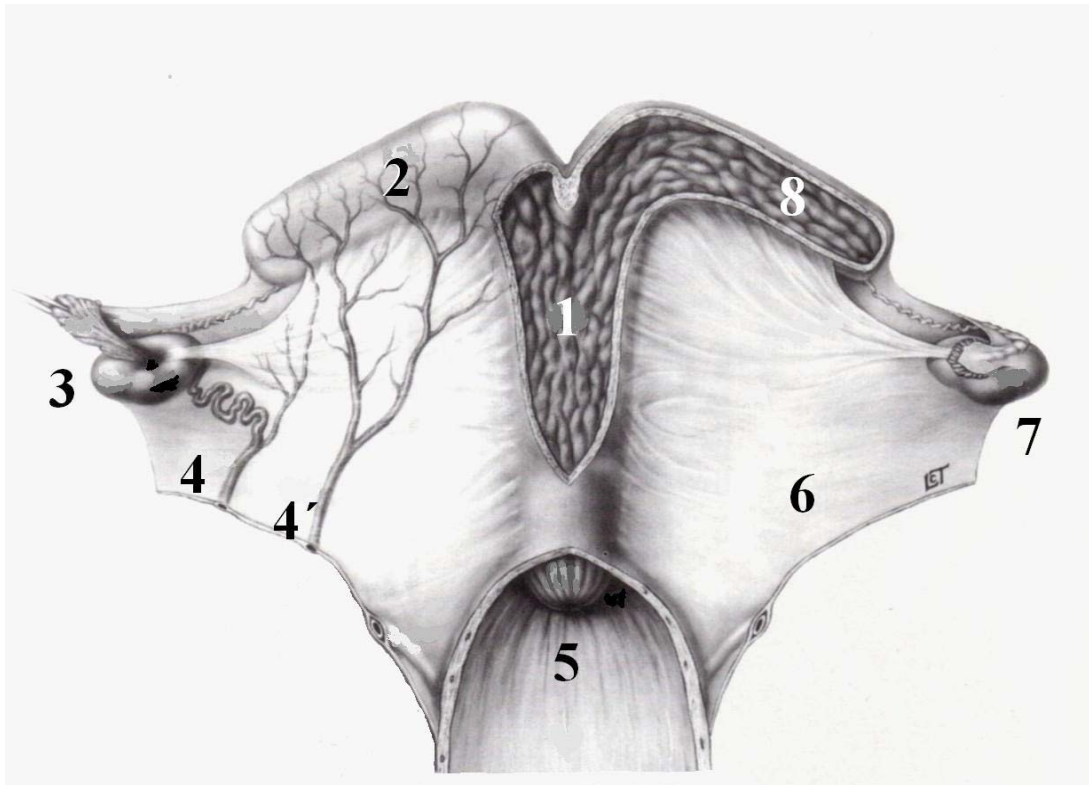


Abb. 1: Weibliche Geschlechtsorgane eines Pferdes. Dorsalansicht. Genitaltrakt zum Teil dorsal eröffnet, nach GINTHER (1992)  
 1 Uteruskörper; 2 linkes Uterushorn; 3 linkes Ovar; 4 A. ovarica sin.; 4' A.uterina sin.;  
 5 Portio vaginalis cervicis; 6 Mesometrium; 7 rechtes Ovar; 8 rechtes Uterushorn

Die A. uterina ist das Hauptgefäß, welches den Uterus versorgt. Die A. vaginalis entspringt aus der A. pudenda interna. Aus ihr gehen der Ramus uterinus zur Versorgung von Zervix und kaudalen Uterusabschnitten hervor (GINTHER et al. 1972, GINTHER 1986, SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1987).

Der Stutenuterus wird auf jeder Seite von drei Venen, korrespondierend zu den drei Arterien drainiert. Es sind dies die V. uterina, der Ramus uterinus der V. ovarica und der Ramus uterinus der V. vaginalis (GINTHER et al. 1972, DEL CAMPO u. GINTHER 1973). Bei der Stute ist die V. uterina, das Begleitgefäß der A. uterina, funktionell unbedeutender als diese, da der R. uterinus der V. ovarica und der R. uterinus der V. vaginalis die Hauptvenen des Uterus bilden. In der Uteruswand verlaufen die Venen analog zu den Arterien (WILKENS u. MÜNSTER 1984).

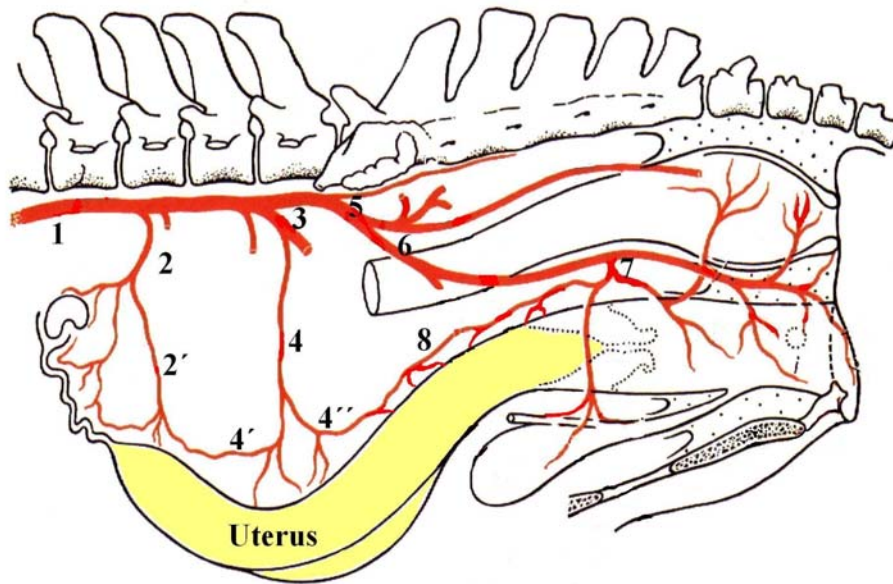


Abb. 2: Arterien der Organe der Beckenhöhle vom weiblichen Pferd. Halbschematisch, nach WILKENS (1984)  
 1 Aorta; 2 A. ovarica; 2' R. uterinus; 3 A. iliaca externa; 4 A. uterina; 4' R. cranialis; 4'' R. caudalis; 5 A. iliaca interna; 6 A. pudenda interna; 7 A. vaginalis; 8 R. uterinus

## 2.1.2 Histologischer Aufbau

### 2.1.2.1 Mikroskopischer Aufbau des Uterus

Mikroskopisch – anatomisch gliedert sich die Wand der Gebärmutter in eine

- Tunica mucosa (Endometrium)
  - Epithelium simplex columnare
  - Lamina propria mucosae (Stroma endometrialis)
- Tunica muscularis (Myometrium)
- Tela subserosa, Tunica serosa oder
- Tunica adventitia

Das zu engen Spalten zusammengefallene Lumen wird von dem Endometrium, der Tunica mucosa, ausgekleidet. Diese trägt ein unterschiedlich hohes, zur Sekretion befähigtes einschichtiges Epithel. Die Propria enthält zahlreiche verästelte tubulöse Einzeldrüsen, Glandulae uterinae. Sie sind in ein zellreiches und reich kapillarisiertes Gewebe eingebaut (SCHUMMER u. VOLLMERHAUS 1987)

Die sekretorische Aktivität der Epithelzellen des Oberflächenepithels wird endokrin beeinflusst. Während der Sekretionsphase werden unter Östrogeneinfluss ekkrin Sekrete abgegeben, gegen Ende der Sekretionsphase zerfallen Epithelzellen und werden nach holokriner Sekretion zu Bestandteilen des Brunstsekrets.

Während der Proliferationsphase sind die Schlauchdrüsen der Lamina propria unter dem Einfluss von Östrogenen gestreckt. Die interzellulären Spalträume erweitern sich, sie sind reich an Körpergrundflüssigkeit und dicht vaskularisiert.

Die Mikrovaskularisation in der Lamina propria nimmt zu. Während der Sekretionsphase verkürzen sich unter dem Einfluss von Gestagenen des Gelbkörpers die Schlauchdrüsen und werden stark geschlängelt.

Das Myometrium, die Tunica muscularis, besteht aus glatten Muskelfaserbündeln. In den Uterushörnern und im Uteruskörper sind die Muskelfaserzüge zirkulär (Stratum circulare) mit vorwiegend spiraligem, sich kreuzendem Verlauf angeordnet. Der zirkulär-spiraligen Muskelschicht liegt außen eine ausgeprägte Gefäßschicht (Stratum vasculorum) mit größeren Arterien, Venen und Lymphgefäßen an. Von dieser Schicht ziehen Gefäße ins Endometrium zur Versorgung der Drüsen und des Epithels.

Als Perimetrium wird ein zusammengesetzter Organabschnitt bezeichnet, der das Myometrium umgibt. Die Tunica serosa wird von einer Tela subserosa und einer ausgeprägten glatten Muskelschicht mit longitudinalem Faserverlauf (Stratum musculare longitudinale) unterlagert (GINTHER 1992, LIEBICH 1993).

#### 2.1.2.2 Mikroskopischer Aufbau der Gefäße

Die den Uterus versorgenden, muskulösen Arterien zeigen den typischen, dreischichtigen Aufbau:

Die Tunica interna bildet die innere Wandauskleidung, die sich in eine einschichtige Lamina endothelialis, ein bindegewebiges Stratum subendotheliale und ein Membrana elastica interna unterteilen lässt. Die Tunica media besteht aus mehreren Schichten glatter Muskulatur, in die in variierender Zahl und Dichte elastische und kollagene Fasern eingelagert sind. Das zirkulär oder in Form von Raumschrauben angeordnete glatte Muskelgewebe dient einer Anpassung an die wechselnden Blutströmungsverhältnisse. In der Peripherie verdichten sich die elastischen Elemente zu einer relativ grobmaschigen, teilweise lückenhaften Membrana elastica externa. Die Tunica externa bildet einen fibroelastischen Netzverband aus Kollagen Typ I und steht als lockere Verschiebeschicht mit dem angrenzenden Gewebe in Verbindung (SMOLLICH 1992, LIEBICH 1993).

Arteriolen besitzen ein flaches, nicht gefenstertes Endothel, welches innen einem dünnen Stratum subendotheliale anliegt. Eine Membrana elastica fehlt für gewöhnlich. Die Tunica media besteht aus ein bis drei Schichten glatter Muskelzellen.

Blutkapillaren bilden ein feinverzweigtes, stoffwechselaktives Netz zwischen kleinsten Arteriolen und den postkapillären Venolen. Die Wand der Kapillaren besteht aus dem einschichtigen Angiothel, einer Basalmembran und den außen eng anliegenden Perizyten. Die Struktur der Kapillarwand steht in engem Zusammenhang zur funktionalen Stoffwechsellistung des Gewebes (LIEBICH 1993).

Die Wand der Venen besteht aus den drei auch für die Arterien beschriebenen Schichten, aus der Tunica interna, media und externa, die hier allerdings nicht so deutlich gegeneinander abgegrenzt sind. Die Muskulatur tritt in den Hintergrund, die Tunica adventitia ist ausgeprägt und verstärkt. Die Endotheltapete der Venen ist von einer unterschiedlich dicken Lage kollagener und elastischer Fasern unterlagert. Dieser Schicht folgen ohne scharfe Grenzen (Membrana elastica interna) die Media und die Tunica externa. Die Media besteht aus miteinander zu einem funktionellen System verflochtenen kollagenen und elastischen Fasern, kann aber auch Muskulatur in unterschiedlicher Menge enthalten. Die Tunica externa ist an den meisten Venen die breiteste der drei Schichten. Sie besteht aus zu Netzen verflochtenen kollagenen und zahlreichen elastischen Fasern, die in die Längsmuskelzüge eingebaut sind. Ein auffallendes Bauelement der Venen sind ihre passiv beweglichen, in das Gefäßlumen hineinragenden Klappen. Sie bestehen aus einer Endothelduplikatur mit bindegewebiger Grundlage (SCHUMMER u. HABERMEHL 1984).

## **2.2 *Aspekte des pathologisch veränderten equinen Endometriums***

### **2.2.1 Endometrose**

Der von KENNY (1992) eingeführte Begriff steht für degenerative Veränderungen des Endometriums. Endometrose definiert sich nach SCHOON (1997) durch periglanduläre Fibrosen sowie zirkumskripte oder diffuse Alterationen glandulärer Epithelien innerhalb der betroffenen Areale. Es handelt sich um eine altersassoziierte Erkrankung, eine Abhängigkeit zur Anzahl der Abfohlungen konnte jedoch nicht festgestellt werden (SCHOON 1997). Die Endometrose tritt in destruierender und nichtdestruierender Form, aktiv oder ruhend auf. Das physiologische uterine Sekretionsmuster ist in den glandulären Epithelien fibrotischer Herde nicht nachweisbar. Stattdessen zeichnen sich diese Areale durch eine große Variabilität



hinsichtlich ihrer Verteilung und Reaktionsintensität aus, was zu einer fertilitätsmindernden Beeinflussung des uterinen Mikromilieus führen kann (HOFFMANN 2003).

Die Ergebnisse ultrastruktureller Untersuchungen von RAILA et al. (1997) an frühen endometrotischen Stadien gelten als eine mögliche Erklärung für die herabgesetzte mukoziliare Reinigung und die Drüsendifferenzierung. Die Studien besagen, dass neben Fibroblasten und Stromazellen, die sich dem Drüsenepithel und der Basalmembran annähern, auch eine Neogenese von feinen kollagenen Fasern zu beobachten ist.

Tab. 1: Kategorisierungsschema für Uterusbiopsien der Stute nach KENNY und DOIG (1986)

	<b>KENNY und DOIG (1986)</b>
<b>Kategorie I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Veränderungen des Endometriums</li> <li>• vereinzelt ggr. Fibrosierungs- und Entzündungsherde</li> </ul>
<b>Kategorie II a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ggr.-mgr. diffuse Entzündungszellinfiltrate im Str. comp., zahlreiche disseminierte Herde in Str. comp./spong.</li> <li>• ggr.-mgr. disseminierte periglanduläre Fibrose und fibrotische Nester (1-3 Lagen; &lt;2 Herde/5 mm)</li> <li>• ggr. Lymphlakunen</li> <li>• partielle Atrophie in der physiologischen Decksaison</li> </ul>
<b>Kategorie II b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kat. IIa-Stuten, die seit mehr als zwei Jahren güst sind</li> <li>• Kombination zweier Kat. IIa-Befunde</li> <li>• mgr. diffuse oder hgr. fokale Entzündungszellinfiltrate</li> <li>• mgr. gleichmäßig verteilte periglanduläre Fibrose und fibrotische Nester (5-10 Schichten; 2-4 Herde/5 mm)</li> <li>• mgr. Lymphlakunen</li> </ul>
<b>Kategorie III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination zweier Kat. IIb-Befunde</li> <li>• 1 Befund aus Kat. IIb und mehr als zwei Jahre güst</li> <li>• hgr. diffuse Entzündungszellinfiltrate</li> <li>• hgr. gleichmäßig verteilte periglanduläre Fibrose und fibrotische Nester (&gt;10 Schichten; &gt;4 Herde/5 mm)</li> <li>• Atrophie in der physiologischen Decksaison</li> </ul>

## **2.2.2 Glanduläre Fehldifferenzierungen**

SCHOON et al. (1997) finden bei 10 % der untersuchten Stuten Fehldifferenzierungen außerhalb endometrotischer Areale und unterteilen diese wie folgt (SCHOON und SCHOON 2003):

Die irreguläre endometriale Differenzierung: Sie betrifft alle oder die meisten Drüsen einer Biopsieprobe, bei der abnormale Proliferation, sekretorische Aktivität, Inaktivität oder Muster zu beobachten sind, die nicht zugeordnet werden können (SCHOON et al. 2000). Mögliche Ursachen sind tumorös oder nichttumorös bedingte ovarielle Dysfunktion (ELLENBERGER et al. 2002), hormonelle Behandlung (KLUG et al. 1997) oder idiopathische Fälle mit klinisch unauffälliger, ovarieller Dysfunktion (HÄFNER 1999, SCHOON et al. 2000, HÄFNER et al. 2001).

Die ungleichmäßigen endometrialen Differenzierungen hingegen zeigen in einer Biopsieprobe zwei unterschiedlich funktionale Entwicklungsstufen. Mögliche Ursachen sind idiopathische, stellenweise auftretende endometriale Veränderungen, welche die Steroidhormonrezeptorexpression beeinträchtigen (HÄFNER 1999, HÄFNER et al. 2001).

Darüber hinaus müssen endometriale Atrophie (RICKETTS 1975, KENNY 1978) sowie Hypoplasie bei jungen Stuten (RICKETTS 1975, KENNY 1978, RICKETTS und BARRELET 1997) oder aber die Hyperplasie bei älteren Stuten (RICKETTS 1975) in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Nach SCHOON et al. (1997) kommt es durch glanduläre Fehldifferenzierungen in allen Zyklusstadien zu qualitativen und quantitativen Veränderungen hinsichtlich des sekretorischen Proteinmusters.

## **2.2.3 Angiopathien**

### **2.2.3.1 Entzündliche Angiopathien**

Perivaskulitiden stellen die häufigsten entzündlichen Gefäßveränderungen dar und treten unabhängig von Alter und Reproduktionsstatus der Stuten auf. Vaskulitiden sind selten zu beobachten (KRIESTEN 1995, GRÜNINGER 1996, KLUG et al. 1999). SCHOON et al. (1997) finden bei 10 – 20 % der Biopsieproben in endometrialen Gefäßen Perivaskulitiden. GRÜNINGER et al. (1998) finden insgesamt bei 20,5 % der Proben entzündliche Gefäßveränderungen.

### 2.2.3.2 Degenerative Angiopathien

Endometriale Angiopathien bei älteren Maidenstuten sind laut GRÜNINGER (1996), SCHOON et al. (1997) und KLUG (1999) überwiegend durch geringgradige Perisklerosen und Intimasklerosen, nach LUDWIG (2003) wiederum durch gering- bis mittelgradige Panelastofibrosen/Panfibroelastosen gekennzeichnet. Isolierte Perifibrosen und – fibroelastosen werden als altersbedingt angesehen.

Bei multiparen Stuten zeigen arterielle und venöse Gefäße immer degenerative Veränderungen, die sich als Elastosen, Fibrosen und Fibroelastosen der Intima, Media und Adventitia manifestieren und teilweise einen destruierenden Charakter aufweisen (GRÜNINGER 1996).

Bei GRÜNINGER (1996) nimmt die Häufigkeit mittel- und hochgradiger Angiosen mit der Fohlenzahl und dem Alter der Stuten zu, wo hingegen bei der Untersuchungen von KRIESTEN (1995), SCHOON et al. (1997, 1999) und KLUG (1999) das Alter der Stuten keine Rolle spielt. Bei Stuten, die länger als zwei Jahre güst sind, nimmt die Inzidenz mittel- bis hochgradiger Angiosen ab. Dies gilt nicht für Stuten, die älter als 18 Jahre sind, was als Indiz für eine altersbedingte Reparaturmüdigkeit angesehen wird (SCHOON et al. 1997).

Auch myometriale Arterien und Venen weisen qualitativ die gleichen Veränderungen wie die endometrialen Gefäße auf (LUDWIG 2003).

KRIESTEN (1995) findet an Arterien als Hauptbefund eine Elastose der Membrana elastica interna, gefolgt von einer Fibroelastose der Tunica media mit Atrophie der Mediamyozyten. Arteriolen zeigen häufig eine massive Vermehrung elastischer Fasern im Bereich der Adventitia. Degenerative Veränderungen der Venen sind charakterisiert durch eine Fibroelastose der Media.

Die Arbeit von LUDWIG (2003) weist in endometrialen Gefäßen adulter, nicht gravider Stuten gering- bis mittelgradige Panelastofibrosen /Panfibroelastosen nach. Auch die myometrialen Arterien und Venen weisen qualitativ die gleichen Veränderungen wie die endometrialen Gefäße auf. Extrauterine Gefäße zeichnen sich überwiegend durch Fibrosen/Fibroelastosen aus. Der Schweregrad der Angiopathie nimmt vom Endometrium über das Myometrium zu den extrauterinen Gefäßen hin zu (LUDWIG 2003). Die endometrialen Gefäße untersuchter Vollblutstuten zeigen degenerative Veränderungen in Form von Fibroelastosen/Elastofibrosen mit teilweise destruierendem Charakter. Dabei ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Abfohlungen und damit indirekt dem Alter der Stute und dem Grad der Angiopathie vorhanden (LUDWIG 2003). Während ovarielle Gefäße überwiegend altersassoziiert zunehmende Fibrosen aufweisen, treten Fibrosen in extraovariellen und extrauterinen Arterien in Abhängigkeit von der Zahl der Abfohlungen und dem Alter der Stute auf. In den uterinen Gefäßen stehen hingegen graviditätsassoziiert auftretende Elastosen im Vordergrund (AUPPERLE 2003).

## 2.3 *Einflussfaktoren auf die Perfusion des Uterus*

### 2.3.1 **Medikamente**

BLAICH et al. (2001) untersuchen bei sieben Stuten den Gefäßwiderstand nach einer Behandlung mit verschiedenen vasoaktiven Substanzen. Die Tiere waren im Bewertungsschema nach KENNY und DOIG (1986), modifiziert von SCHOON et al. (1992) mit I und IIa kategorisiert. Isoxsuprin und Acepromacin führen tendenziell zu einer Erhöhung des Widerstandes an zwei Messtagen im Interöstrus. Heparin, nach dem Low-dose-Schema verabreicht, führt bei einigen Tieren im Interöstrus zum Absinken des Gefäßwiderstandes. Bei einem Tier konnte nach Einstellung auf das Cumarinderivat Phenprocoumon ein präovulatorisch erniedrigter Widerstand gemessen werden. Der Einsatz antikoagulativer Substanzen wird als möglicher Behandlungsansatz bei perfusionsbedingten Erkrankungen des Endometriums gesehen.

Wie STEFFEN (2000) in ihren Versuchen zeigt, führen bei zyklischen Stuten alle getesteten Pharmaka (Acetylsalicylsäure, Captopril, Isosorbiddinitrat) zu einer signifikanten Abnahme des uterinen Blutflusswiderstandes. Nach der Verabreichung der Pharmaka war eine Erhöhung der Gesamtöstrogenkonzentration und der Progesteronkonzentration im Blutplasma gegenüber den Placebo-Studien zu verzeichnen, wobei kein direkter Zusammenhang zu den Änderungen des Blutflusses festgestellt werden konnte. Ob der Anstieg in der Blutversorgung des inneren Genitales einen positiven Einfluss auf die Fertilität hat, wird von STEFFEN (2000) offen gelassen.

Oxytocin bewirkt im Interöstrus direkt nach der Applikation eine geringfügige Erhöhung des uterinen Blutflusses. Die Gabe von Isoxsuprin ergibt einen signifikant verminderten Fluss in der Arteria uterina. Acepromacin führt zu einer nur tendenziell verminderten, aber keiner eindeutig messbaren Beeinflussung der uterinen Durchblutung. Ebenso kann bei niedrig dosierter Heparin-gabe nur tendenziell eine verbesserte Perfusion des Uterus erzielt werden. Mit gesamthaft niedrigeren Widerstandswerten, besonders im Östrus, reagierten die Tiere unter einer Langzeittherapie mit Phenprocoumon (PETZOLD 1999).

### 2.3.2 Steroidhormone und ihre Rezeptoren

GREISS und ANDERSON (1970) sowie RESNIK et al. (1977) beschreiben den Effekt von Steroidhormonen auf das uterine Gefäßbett bei ovariectomierten Mutterschafen. Ihre Untersuchungen lassen eine deutliche Vasodilatation der uterinen Gefäße durch Östradiol vermuten. Nach dessen täglicher Gabe bildet sich eine zunehmende Unempfindlichkeit aus. Progesteron wird neben einer gering vasokonstriktorisches Wirkung auch eine, das uterine Gefäßbett gegenüber Östradiol sensibilisierende Wirkung zugeschrieben (GREISS und ANDERSON 1970). RESNIK et al. (1977) schreiben Progesteron allein bei nicht tragenden, kastrierten Mutterschafen keine Wirkung auf den uterinen Blutfluss zu. Der Mechanismus, der beim primär östrogeninduzierten, uterinen Blutfluss nach zusätzlicher intramuskulärer Progesteroninjektion für eine Durchblutungsabnahme sorgt, bleibt unklar.

Eine geringgradig negative Korrelation zwischen der uterinen Durchblutung und dem endogenen Plasmaöstrogenspiegel während des Zyklus wird von MAYER (1999) und KOLBERG (2000) bestätigt. Progesteron hat jedoch laut beiden Untersuchern keinen Einfluss auf die Perfusion. BLAICH (1999) findet weder bei Östrogen noch bei Progesteron eine nachweisliche Wirkung auf den Blutflusswiderstand der Arteria uterina.

Nach Östradiolbenzoatapplikation ist bei anöstrischen Stuten eine Verbesserung der uterinen und ovariellen Durchblutung zu beobachten. Bei zyklischen Stuten wird nur am Tag 1 post ovulationem eine Blutflusssteigerung erreicht. Die weiteren Östradiolbenzoatinjektionen können die sich bereits ab Tag vier verringernde Durchblutung nicht mehr beeinflussen. BLAICH (1999) führt dies auf eine Östrogen-antagonisierende Wirkung des zu diesem Zeitpunkt vorhandenen endogenen Progesterons oder auf eine Herunterregulierung der Östrogenrezeptoren durch die relativ hohe Dosierung des Östradiolbenzoates zurück. Die Gabe von Altrenogest, einem Gestagen, führt im Zyklus zu einer Abnahme der Blutversorgung von Uterus und Ovarien (KOLBERG 2000).

Der uterine Blutfluss nach der Verabreichung von hCG, GnRH oder PGF<sub>2</sub> $\alpha$  unterscheidet sich bei den Stuten in den Untersuchungen von BÜHLMAYER (1999) nicht signifikant von dem, der bei spontan eintretenden Ovulationen gemessen wird. Die in dieser Studie untersuchten Stuten wiesen keine Zyklusanomalien auf.

Bei immunhistologischen Untersuchungen am Endometrium gesunder Stuten beschreibt AUPPERLE (1997) die höchste Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in den Drüsenabschnitten im frühen Diöstrus. Im Gegensatz dazu reagieren die tieferen Stromazellen am stärksten im Proöstrus. In Biopsieproben von endometroseerkrankten Stuten unterscheidet sich die Hormonrezeptorexpression fibrotischer Areale qualitativ und nach Schweregrad von den Drüsen ohne fibrotische Veränderungen. Die Rezeptorexpression fehlt, ist herabgesetzt oder unverhältnismäßig erhöht. Laut AUPPERLE et al. (2003) ist eine sehr schwache

Expression von Östrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren kennzeichnend für eine endometriale Inaktivität während der Decksaison.

In der Humanmedizin wird die Wirkung von Steroidhormonen auf die uterine Perfusion kontrovers diskutiert. So zeigen zahlreiche Studien eine Steigerung der uterinen Durchblutung während der Follikelwachstumsphase und in der Lutealphase, so dass ein minimaler Gefäßwiderstand messbar ist (GOSWAMY u. STEPTOE 1988, DE ZIEGLER et al. 1991, KUPESIC u. KURJAK 1993). Dem gegenüber stehen die Untersuchungen von STEER et al. (1990, 1995), in denen ein Maximalwert der Plasmaöstrogen- und -progesteronkonzentration mit den höchsten Gefäßwiderständen einhergeht. GOSWAMY und STEPTOE (1988) messen in der mittleren Lutealphase, zum Zeitpunkt der Implantation des Konzeptus, neben Östrogen auch hohe Progesteronwerte, die zu einer deutlichen Zunahme der uterinen Perfusion führen. Frauen zeigten im Zuge eines IVF-Programms durch GnRH-Stimulation der Ovarien einen signifikant erhöhten Östradiolspiegel in Verbindung mit erniedrigten Blutflusswiderstandswerten der Arteria uterina (CACCIATORE 1997).

Die endometriale Progesteronrezeptorkonzentration erreicht laut INGAMELLS (1996) während der späten proliferativen Phase ihren Höhepunkt und ist in der späten sekretorischen Phase am niedrigsten. TINKANEN et al. (1995) finden bei infertilen Patientinnen mit hohen Gefäßwiderständen in der Arteria uterina während der Follikelphase erniedrigte hormonelle Profile. Während der Lutealphase hingegen konnten keine Zusammenhänge zwischen Gefäßwiderstand der Arteria uterina und den Hormonspiegeln gezeigt werden, so dass offensichtlich andere vasoaktive Faktoren in dieser Zeit die Durchblutung des Uterus steuern.

#### **2.4 *Zusammenhang zwischen Angiopathie und Sub- und Infertilität***

GRÜNINGER (1996) und GRÜNINGER et al. (1998) beschreiben, dass reduzierte Elastizität und Kontraktionsfähigkeit fibroelastisch veränderter Gefäße zur verminderten Anpassungsfähigkeit an die verschiedenen hämodynamischen Anforderungen während des Zyklus und der Gravität führen können. Schlussfolgernd ist ein negativer Einfluss auf die Fertilität zu erwarten, wenn durch Angiopathien Durchblutungs- und Lymphdrainagestörungen entstehen. Im Falle multifokaler Perivaskulitiden besteht ein signifikant negativer Einfluss auf die Fertilität, selbst wenn die Biopsie sonst keinerlei pathologischen Histologiebefund aufweist (KRIESTEN 1995). SCHOON et al. (1997) sehen Angiopathien als einen wichtigen Faktor im Zusammenhang mit reduzierter Durchblutung bzw. Lymphdrainage und somit eng mit dem ätiopathologischen Problem der Endometrose verbunden. Angiosen sind in mehrfacher Hinsicht von prognostischer Bedeutung: Sie

scheinen, besonders in einem vorgeschädigten Endometrium, einen additiv negativen Effekt auf die Fertilität einer Stute zu haben, führen zu Lymphdrainage- und Perfusionsstörungen und sind eng assoziiert mit dem Vorkommen einer Endometrose (KLUG et al. 1999, SCHOON et al. 1999).

BLAICH et al. (2001) zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Angiopathien der Arteria uterina und endometrialer Arterien, was eine enge Korrelation zwischen histopathologischen und funktionalen Parametern nahe legt. RATJEN (2003) fand wiederum, dass der uterine Blutfluss im präovulatorischen Zeitraum bei älteren Stuten keinen bedeutenden limitierenden Faktor hinsichtlich der Fertilität darstellt. Die Untersuchungsergebnisse von DIAZ (2003) zeigen, dass sowohl bei alten als auch primi- bzw. pluriparen Stuten mit endometrialer Fibrosierung das uterine Blutflussvolumen höher ist als bei jungen, nulliparen und solchen Stuten ohne endometriale Fibrosierung. DIAZ (2003) geht davon aus, dass der Anstieg im uterinen Blutfluss auf eine Zunahme des Gefäßdurchmessers zurückzuführen ist, welcher hauptsächlich durch vorangegangene Graviditäten beeinflusst wird. WEIN (2003) berichtet, dass bei Stuten mit uterinen Angiopathien die ovarielle Perfusion signifikant niedriger ist als bei Stuten ohne pathologische Befunde. AUPPERLE et al. (2003) zeigen, dass Angiopathien im Genitaltrakt nicht nur den Uterus, sondern auch die Ovardurchblutung betreffen. Ovarielle Gefäße weisen überwiegend altersassoziiert zunehmend Fibrosen auf. Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass Angiopathien im Ovar in der Regel stärker ausgeprägt sind als im Uterus. Auf Grund der Studie von AUPPERLE et al. (2003) sind nun, unter Berücksichtigung des Alters der Stute, auch an Hand endometrialer Biopsien Rückschlüsse auf die Gefäßalterationen im Ovar möglich. Die Autoren nehmen an, dass ovarielle Angiopathien möglicherweise zu einer Störung der folliculären und lutealen Angiogenese mit daraus resultierenden funktionellen Läsionen führen.

SCHOON und SCHOON (2003) geben zu bedenken, dass auch bei intaktem Endometrium altersassoziiert die Fertilität abnimmt.

## **2.5 Grundlagen der Dopplersonographie**

### **Wahlspruch Christian Dopplers:**

**„Die lohnendsten Forschungen sind diejenigen, welche, indem sie den Denker erfreu‘n, zugleich der Menschheit nützen.“ (SCHUSTER 1992).**

Der „Dopplereffekt“ hat seinen Namen von dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler, welcher 1842 das nach ihm benannte Phänomen entdeckte. Er stellte fest, dass das Frequenzspektrum des von Sternen ausgesandten Lichtes durch die Bewegung der Sterne eine

Veränderung erfährt: Bei Sternen, die sich auf den Beobachter zubewegen, wird das Frequenzspektrum höher; bei Sternen, die sich von der Erde wegbewegen, wird die Frequenz der Wellen im Mittel niedriger (DOPPLER 1842). Das gleiche Phänomen wurde später auch bei anderen Wellen, zum Beispiel Ultraschallwellen, beobachtet. Die Verschiebung, die das Frequenzspektrum erfährt, wird als „Dopplershift“ bezeichnet. Sie ist proportional zur Bewegungsgeschwindigkeit der Schallquelle.

Bei der Dopplersonographie von Blutgefäßen ist der stationäre Beobachter die empfangende Schallsonde, die bewegten Objekte sind die Blutkörperchen. Die Bewegung verändert die Frequenz der von den Blutkörperchen zurückkehrenden Ultraschallwellen. Das Dopplergerät misst die Differenz zwischen der von der Schallsonde abgegebenen ( $f_0$ ) und der zurückkehrenden Frequenz ( $f_1$ ). Diese Differenz, Dopplershift ( $f_d$ ), ist nicht nur von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ( $v$ ), sondern noch von weiteren Faktoren abhängig. Diese Faktoren sind: der Kosinus des Winkels zwischen Strömungsrichtung des Blutes und Ausbreitungsrichtung der Ultraschallwellen ( $\cos\theta$ ) und die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls im Blut ( $c$ ). Diese Faktoren sind über die Dopplergleichung miteinander verbunden (BUBENHEIMER und KNEISSL 1991).

$$f_d = 2 \cdot f_0 \cdot \frac{v \cdot \cos\theta}{c}$$

### 2.5.1 Continuous – waved Dopplermodus

Das kontinuierliche CW(continuous-waved)-Dopplerverfahren arbeitet mit einem Sendeelement, welches kontinuierlich Ultraschallwellen aussendet und einem zweiten Element, das die an den Blutkörperchen reflektierten Schallwellen ständig empfängt. Der Ursprungsbereich ist nicht definiert. Der Vorteil liegt in der Möglichkeit, sehr hohe Blutströmungsgeschwindigkeiten, wie sie z. B. im Bereich von Stenosen vorkommen, zu registrieren. Nachteile sind die blinde, aber sehr präzise Anschallung, die den Einsatz des Verfahrens in der Veterinärmedizin stark einschränkt (POULSEN-NAUTRUP 1996).



## 2.5.2 Pulse – waved Dopplermodus

Gepulste Dopplersysteme erlauben eine Strömungsdetektion aus einer definierten Tiefe. Unter Verwendung eines einzelnen piezoelektronischen Elements arbeiten diese Systeme alternierend als Sender und Empfänger. Durch elektronische Auswahl der Länge des Intervalls zwischen Sende- und Empfangsimpuls ist es möglich, Signale aus verschiedener Tiefe entsprechend der Laufzeit des Ultraschalls im Gewebe zu lokalisieren. Diese Region wird auch als Messvolumen (sample volume) bezeichnet und kann auf der Ultraschallachse verschoben werden. Seine Größe ist variabel und richtet sich nach den Eigenschaften des Schallstrahls sowie der Pulsdauer, die vom Oszillator gesteuert wird: Je kürzer die einzelnen Schallwellenpakete auf der Sendeseite sind, um so kleiner ist das Messvolumen und desto größer ist das axiale Auflösungsvermögen.

Um eine eindeutige Tiefenzuordnung zu garantieren, kann erst dann ein neuer Impuls zur Geschwindigkeitsbestimmung gesendet werden, wenn das Schallpaket zurückgelaufen ist. Die Pulsfolgefrequenz (Puls-Repetition-Frequency = PRF) ist also nach der Laufzeit des Pulses bis zum Untersuchungsort und zurück bei der vorgegebenen Schallausbreitungsgeschwindigkeit ( $c$ ) definiert, wobei mit  $E$  die Eindringtiefe gemeint ist (VETTER 1987, NEUERBURG-HEUSLER u. HENNERICI 1995):

$$\mathbf{PRF_{max.} = c/2 \cdot E}$$

Ein Problem im gepulsten Doppler stellt der sog. „Aliasing-Effekt“ dar: Hohe Blutflussgeschwindigkeiten können Distorsionen des Signals hervorrufen. Aliasing ist ein elektronischer Artefakt, der entsteht, wenn die Frequenzen reflektierter Doppler-Wellen die Hälfte des PRF überragen und dadurch im negativen Bereich des Spektrums registriert werden. Das kann die Messung systolischer Geschwindigkeiten unmöglich machen. Daher muss die PRF mindestens zweimal die Frequenz des reflektierten Schalls betragen (CHAOUI et al. 1989).

## 2.5.3 Farbdopplersonographie

Farbkodierter Dopplerultraschall verbindet zweidimensionale Sonographie mit farblich differenzierter Darstellung des Blutflusses. Dabei werden den Dopplerfrequenzverschiebungen richtungs- und geschwindigkeitsabhängig Farben zugeordnet und als Farbpunkte im zweidimensionalen Ultraschallbild dargestellt. Die Farbdopplersonographie eignet sich zur Visualisierung des Blutflusses, seiner Richtung und

möglicher Turbulenzen. So zeigt die rote Farbe die Strömungsrichtung auf die Sonde zu, die blaue Farbe die Strömungsrichtung von der Sonde weg an. Da der Dopplerstrahl in alle Richtungen und Tiefen gelenkt werden kann, ist mit diesem System das zu untersuchende Gefäß genau zu lokalisieren und der Blutfluss messbar (FOBBE 1993 u. HAERTEN 1993). Je nach Kombination der einzelnen Darstellungsweisen spricht man von Duplex- oder Triplexsonographie.

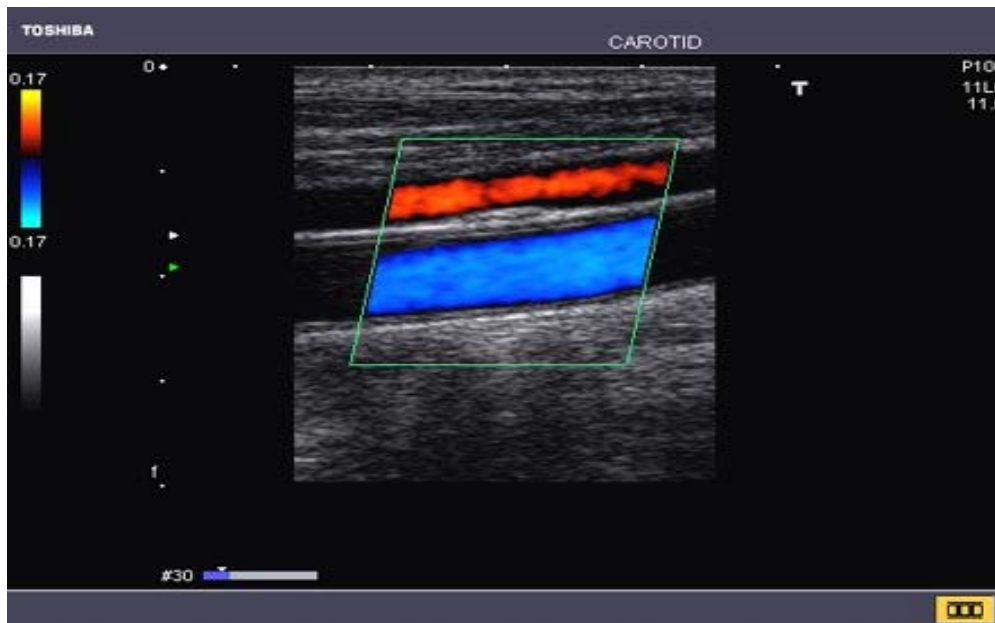


Abb. 3: Farbdopplersonographische Aufnahme der A. carotis und der V. jugularis (><http://www.toshiba-europe.com/Medical/ImageGallery>)

JAIN et al. (1991) vergleichen mit Hilfe eines in vitro-Strömungsmodells die herkömmliche, geschwindigkeitsabhängige Farbdopplersonographie erstmals mit einer neuen Technik, dem Power- oder Intensitätsmodus. Er zeigt bei langsamen Strömungsgeschwindigkeiten eine bessere Darstellung des untersuchten Gebietes. Anfang 1994 deuten RUBIN et al. in einer Vorabstudie an, dass Powerdoppler möglicherweise in einigen Fällen der konventionellen Farbdopplertechnik überlegen sein könnte.

Während bei der konventionellen Methode die Dopplerfrequenzverschiebungen entsprechend ihrer Frequenzhöhe und mit unterschiedlichen Farben belegt werden, wird nun die Häufigkeit des Auftretens einzelner Frequenzanteile farbkodiert. Entsprechend könnte man im einen Fall von einer geschwindigkeitsabhängigen, im anderen Fall von einer leistungsabhängigen Darstellung sprechen (KRÜNES 1997). Die Ultraschall-Angiographie (Powermodus) analysiert die Amplitude, der Farbdoppler hingegen die Frequenzverschiebung des Reflexes (Abb. 3). Die Amplitude wird durch die Menge bzw. Dichte der Blutzellaggregate, die vom Messvolumen des Ultraschallstrahls erfasst werden, bestimmt (SOHN et al. 1996).

Die hohe Sensitivität dieser Farbtechnik wird bei der Darstellung der Organdurchblutung des Uterus sichtbar, bei der selbst einsprossende Gefäße in das Endometrium häufig zu erkennen sind. So ergeben sich neue Informationen zum Durchblutungsmuster im untersuchten Organ bis hin zur exakten Gefäßarchitektur (SOHN und MEYBERG 1995). Auch BUDE et al. (1994), FORTUNATO (1996) und CHUA und TWINING (1997) kommen zu dem Schluss, dass Powerdopplersonographie der konventionellen Farbdopplersonographie überlegen ist, bemerken aber den Nachteil der Subjektivität bei der Beurteilung der Untersuchungsbilder. Positive Faktoren machen jedoch die Überlegenheit laut BUDE et al. (1994) und KREMKAU (1995) aus: Auf Grund der neuen Technik entsteht ein farblich homogeneres, präziseres Bild, das dem Untersucher erlaubt, eine höherer Farbverstärkung zu wählen. Außerdem ist Powerdopplersonographie nahezu unabhängig vom Insonationswinkel und aliasingfrei.

Informationen über die Richtung, Geschwindigkeit und Qualität des Blutflusses fehlen bei dieser Art von Darstellung (KREMKAU 1995, MACSWEENEY et al. 1996, CHUA u. TWINING 1997). Ein weiterer Nachteil ist die große Empfindlichkeit für jede Art von Bewegung (BUDE 1994, COLEMAN 1995, MACSWEENEY et al. 1996).

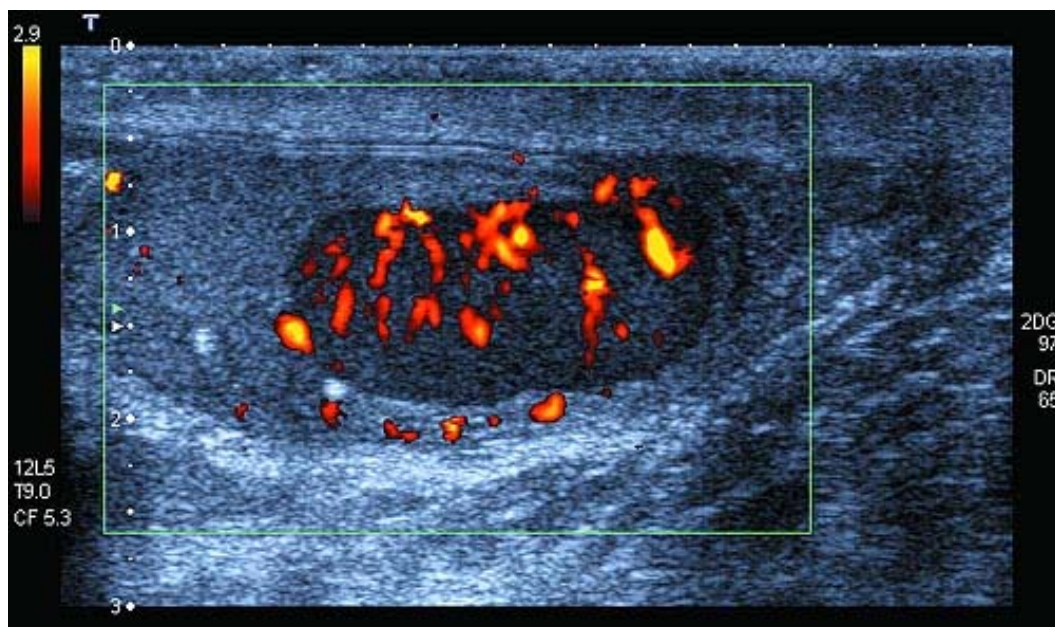


Abb. 4: Powerdopplersonographische Aufnahme eines Hodenkarzinoms (><http://www.toshiba-europe.com/Medical/ImageGallery>)

## 2.6 Analyse der Dopplersignale

Im Zentrum der Beurteilung steht die Analyse der Hüllkurve der Dopplersonogramme. Der Bereich unter der Hüllkurve bzw. das gesamte Doppler-Sonogramm enthält Informationen über das Strömungs- bzw. Geschwindigkeitsprofil und die Strömungsmenge (VETTER u. GONSER 1992).

### 2.6.1 Qualitativ

In seiner ursprünglichen Anwendung kann die Farbdopplersonographie zur Abklärung vorhandenen oder nicht vorhandenen Blutflusses und seiner Strömungsrichtung an ausgewählten anatomischen Lokalisationen eingesetzt werden (TAYLOR u. BURNS 1985).

Bei der deskriptiven Beurteilung der Dopplerkurven wird auf verschiedene Eigenschaften des Blutflusses geachtet. GOSWAMY et al. (1988) unterscheiden am Beispiel der Arteria uterina nicht gravider Frauen die einzelnen Kurventypen nach Vorhandensein, Kontinuität und Richtung systolischen oder diastolischen Blutflusses und teilen sie in vier Klassen ein. TEKAY et al. (1996) greifen diese Klassifizierung auf, modifizieren sie jedoch und fügen ihr den Begriff des frühdiastolischen Einschnitts und des enddiastolischen Vorwärtsflusses hinzu. Auf diese Weise wird auf Grund der definierten Kurventypen eine Beurteilung der Dopplermessungen und somit eine Einschätzung der Perfusion möglich.

Tab. 2: Qualitative Wellenformanalyse nach TEKAY et al. (1996)

Wellenformtyp	Bedeutung
O-1	kein diastolischer Vorwärtsfluss
O-2	früher diastolischer Rückwärtsfluss und kein diastolischer Vorwärtsfluss
A	kontinuierlicher diastolischer Vorwärtsfluss mit frühem diastolischen Einschnitt und enddiastolischen Nullfluss
C	kontinuierlicher diastolischer Vorwärtsfluss mit frühem diastolischen Einschnitt

Die Wellenform ist als Funktionszustand des nachfolgenden Gefäßsystems zu verstehen. Steigt dessen innerer Widerstand, so verringert sich der diastolische Fluss in den zuführenden Gefäßen (TAYLOR et al. 1985).

Eine weitere Dimension ist die Frequenzdichte, die durch Dichte und Intensität der Leuchtpunkte auf dem Monitor dargestellt wird. Die aufgezeichneten Frequenzen repräsentieren die verschiedenen Geschwindigkeiten der Blutzellen in dem untersuchten Gefäß zu einem bestimmten Zeitpunkt (VETTER 1987).

### **2.6.2 Quantitativ**

Um die Geschwindigkeit oder das Volumen des Blutflusses messen zu können, sind in erster Linie der Winkel zwischen Dopplerstrahl und Strömungsrichtung sowie der Durchmesser des untersuchten Gefäßes wichtig. Einfallswinkel zwischen 40 und maximal 60 Grad werden als optimal angesehen. Die quantitative Auswertung von Dopplermessungen an der Arteria umbilicalis oder der mütterlichen Arteria uterina bzw. arcuata ist laut CHAOUI et al. (1989) auf Grund ihres bogenförmigen Verlaufs nicht möglich. Die Errechnung der unterschiedlichen Geschwindigkeiten erfolgt durch Erfassung der Fläche unter der Hüllkurve des Dopplerfrequenzspektrums. In modernen Geräten kann am Standbild der Einfallswinkel korrigiert und so die Geschwindigkeitsmessung relativiert werden. Systolische Maximalgeschwindigkeit, enddiastolische und mittlere Strömungsgeschwindigkeit werden bei der Auswertung berücksichtigt.

Die Möglichkeit der Volumenmessung des uterinen Blutflusses bei der Stute wird von DIAZ PEINADO (2003), RATJEN (2003) und STOLLA (2003) neu aufgegriffen und zu dem semiquantitativen Messwert, dem Pulsatilitätsindex (PI), in Beziehung gesetzt. Eine hohe negative Korrelation ist nachweisbar. Es kann jedoch auf Grund des PI nur bedingt auf die Höhe des Blutflussvolumens geschlossen werden, da zwischen Stuten individuelle Unterschiede in der Gefäßmorphologie bestehen (DIAZ PEINADO 2003).

### **2.6.3 Semiquantitativ**

Bei einem eingipfligen Hüllkurvenverlauf ist die Beurteilung der systolisch-diastolischen Variabilität mit dem Zwei-Wert-Index, dem Resistance-Index (RI), gut möglich. Er stößt an seine Grenze, wenn diastolische Strömungsgeschwindigkeiten nicht mehr nachweisbar sind. Hingegen kann der Pulsatilitätsindex (PI) dank seines schwerer errechenbaren dritten Werts, der mittleren Maximalgeschwindigkeit, auch in diesen Fällen noch differenzieren (VETTER u. GONSER 1992). Beide Indizes sind unabhängig vom Insonationswinkel zum untersuchten

Gefäß. HECHER et al. (1988) finden in ihrer Studie eine signifikant bessere Sensitivität bei Verwendung des PI als Parameter für das Erkennen pathologischer Flussmuster.

Der Resistance-Index RI wird von POURCELOT (1974) definiert:

$$\mathbf{RI} = (\mathbf{V}_{\max} - \mathbf{V}_{\text{end}}) / \mathbf{V}_{\max}$$

Der Pulsatilitätsindex PI wird von GOSLING und KING (1975) definiert:

$$\mathbf{PI} = (\mathbf{V}_{\max} - \mathbf{V}_{\text{end}}) / \mathbf{V}_{\text{mean}}$$

$V_{\max}$  = systolische Maximalgeschwindigkeit

$V_{\text{end}}$  = enddiastolische Geschwindigkeit

$V_{\text{mean}}$  = über die Herzaktion gemittelte Geschwindigkeit

Der Pulsatilitätsindex ist abhängig von der Wandelastizität, vom peripheren Widerstand, vom Vorhandensein distaler und vor allem proximaler Stenosen (HENDRICKX u. ROTH 1994). Bei kontinuierlichem Flussprofil sollte dem Resistance-Index der Vorrang gegeben werden (DICKEY 1997). Der Index beschreibt die Widerstandsverhältnisse der distal der Messstelle liegenden Gewebe (BOLLWEIN et al. 2001)

Bei der Reproduzierbarkeit der so quantifizierten Dopplerströmungskurven ist primär zwischen der Schwankungsbreite verschiedener Untersucher auf der einen und verschiedenen Messungen auf der anderen Seite zu unterscheiden. FARQUHAR et al. (1989) und ERIKSSON et al. (1991) berichten von großen, LONG et al. (1989) und STEER et al. (1995a) wiederum von geringen Unterschieden zwischen den einzelnen Untersuchern. TINKANEN und KUJANSUU (1995) machen zyklusabhängige Veränderungen, biologische Schwankungen und Zufallsmessungen für die Variabilität verantwortlich. Ein Vorteil für die Genauigkeit der Messung liegt in der transvaginalen statt der transabdominalen Technik. Die Vergleichbarkeit gewonnener Messergebnisse steigt mit der Größe der Probandenzahl.

TEKAY und JOUPPILA (1996) bezeichnen den an der Arteria uterina mittels transvaginaler Dopplersonographie gemessenen Pulsatilitätsindex als reproduzierbar.

#### **2.6.4 Pixelanalytisch**

Erste Versuche der Quantifizierung von Farbdopplersignalen wurden 1994 von HUBER et al. im Zuge von Untersuchungen an Frauen mit Mammatumoren durchgeführt. Dabei wurden, nach Standardisierung der Geräteeinstellung, über den RGB (Rot-Grün-Blau)- Ausgang des Ultraschallgerätes mit Hilfe einer Framegrabberkarte eines Computers eingefrorene Standbilder digitalisiert. Nach Einzeichnen einer ROI (region of interest) wurden die farbkodierten Dopplersignale nach Intensität und Farbqualität eingestuft. Die so quantifizierten Farbwerte sind nicht mit physikalischen Fließgeschwindigkeiten gleichzusetzen, sondern vielmehr Werte, die sich durch gemittelte, lokale Fließgeschwindigkeiten aus dem Messfenster, dem Insonationswinkel und internen Filter und Interpolationsalgorithmen der Ultraschalleinheit definieren. HUBER et al. (1994) kommen überein, dass computerassistierte Bildanalyse der herkömmlichen Duplexsonographie bei der Differenzierung zwischen Karzinomen und gutartigen Läsionen möglicher Weise überlegen ist. FEIN et al. (1995) quantifizieren auf diese Weise Farbdopplersignale in Organen und Geweben mit komplexer Gefäßstruktur.

Im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg werden von DELORME und ZUNA (1995) Auswertungsverfahren erarbeitet, um eine quantitative Abschätzung der farbdopplersonographisch erkennbaren Durchblutung zu erleichtern. Der Vorteil dieser Methode besteht in der Erfassung der Gesamtheit der Dopplersignale z. B. eines Tumors im gewonnenen Bild. Der Flächenanteil farbiger Pixel liefert potentiell Informationen über die Gefäßdichte. Die Autoren werten die Aufnahmen am digitalisierten Videobild aus und weisen darauf hin, dass die so abgeleiteten Fließgeschwindigkeiten durch vielfältige, geräteinterne Interpolationsalgorithmen fehlerbehaftet sind. Es wird darauf geachtet, bei allen Messungen die Systemparameter wie Pre- und Postprocessing, die Persistence (Bildkorrelation), Filterparameter und den Colour-Doppler-Level konstant zu halten. Um Unregelmäßigkeiten in der räumlichen Anordnung der Tumorgefäße auszugleichen, werden im Längs- und im Querschnitt mehrere Schnitte in verschiedenen Höhen angefertigt. Abschließend wird von DELORME und ZUNA (1995) die vorgestellte Methode mit äußerster Vorsicht bewertet. Es fehle der Beweis des Zusammenhanges zwischen Dopplerbefund und der Durchblutung („Gewebeperfusion“). In ihrer Publikation erklären DELORME et al. (1995) die computergestützte Bildanalyse als objektive Beschreibung farbdopplersonographischer Aufnahmen. Die Methode wird als ausreichend reproduzierbar bezeichnet, um als quantitative Hilfe bei der Einschätzung dopplersonographischer Studien zu dienen, besonders wenn komplexe Gefäßarchitektur (z.B. Tumordurchblutung) herkömmliche dopplersonographische Messmethoden unmöglich macht. Fließgeschwindigkeiten von einem dopplersonographischen Bild abzulesen, ist nicht möglich. Die neue Methode soll die Vergleichbarkeit von Farbdopplerstudien ermöglichen.

RUBIN et al. (1995) simulieren den Blutfluss im Gewebe an Hand eines Durchflussphantoms und stellen ihn anschließend mit Hilfe der Powerdopplertechnik dar. Sie zeigen anhand aufsteigender Reihen einer Partikeldichte in der Flüssigkeit, dass die vorgestellte Technik zur Einschätzung der Blutbewegung in Gewebe geeignet und zur Quantifizierung der Farbsignale im Bild der herkömmlichen Colour-Dopplerdarstellung überlegen ist.

MEYEROWITZ et al. (1996) stellen den mit Powerdopplersonographie festgestellten Blutfluss in Tumoren histologischen Untersuchungen gegenüber. Die Autoren speichern die Powerdopplerbilder digital auf magneto-optische Datenträger, um sie offline am Computer mit Hilfe eines speziellen Programms zur Farbpixelquantifizierung auszuwerten. Die Tumore wurden nach operativer Entfernung histologisch mit Hämatoxylin- und Eosinfärbungen aufbereitet. Es können hohe Korrelationen zwischen makroskopischen, mikroskopischen und dopplersonographischen Befunden, die Neovaskularisation von Tumorgewebe betreffend, festgestellt werden.

MIYAZAKI et al. (1998) setzen zur Bildanalyse ihrer powerdopplersonographischen Aufnahmen das Bildanalyseprogramm NIH-Image (Version 1.60, U.S. National Institutes of Health) ein. Auf diese Weise können physiologische Durchblutungszustände von Corpora lutea in Längs- und Querschnitten dargestellt und quantifiziert werden.

YANG et al. (1999) werten ihre Powerdopplerbilder nach digitaler Speicherung im Format eines RGB (rot, grün, blau)- Bildes mit dem Bildanalyseprogramm Encomate® aus. Auch in diesem Fall bestand die Hauptanalyse in der Detektion der Farbpixel im gespeicherten Bild. Zu diesem Zweck wurde das „luminance-in-phase-quadrature“-Farbmodell (YIQ) angewendet, welches bei Fernsehübertragungen weit verbreitet ist. In der Abkürzung steht das Y für die Helligkeit der Farbe, welche proportional zu der Menge an Licht ist, welches von dem menschlichen Auge wahrgenommen wird. I und Q beschreiben die Farbqualität. Die Quadratwurzel von  $(I^2 + Q^2)$ , wird als L definiert und steht für den Farbton und den Sättigungsgrad der Farbe während unterschiedlicher Helligkeiten. Jeder Pixel kann nach einem linearen Transformationsschema vom RGB-Farbsystem in das YIQ-Modell übertragen werden. Durch die Definition bestimmter Schwellenwerte kann so jeder Pixel detektiert werden. Zwischen zwei Messungen lag der Intra-Class-Korrelationskoeffizient bei 0,91.

AMSO et al. (2001) testen ein neues Bildanalyseprogramm (Color Quantifier, Kinetic Imaging, Liverpool, United Kingdom) in dem sie physiologische, zyklische Durchblutungsschwankungen der Beckenorgane mit Powerdopplersonographie aufzeichnen und auswerten. Untersucht wurden folgende Indizes:

1. die Fläche der ROI in  $\text{mm}^2$
2. die Fläche der Farbpixel in der ROI in  $\text{mm}^2$
3. die mittlere Farbenergie



4. die maximale Farbenergie
5. die durchschnittliche Farbenergie pro mm<sup>2</sup>.

Die Schwankungen der Messergebnisse von Bild zu Bild waren signifikant, genau wie die Variationen, die sich durch verschiedene Untersucher ergeben. Der Beweis des klinischen Potentials dieser Quantifizierung muss laut den Autoren in weiteren Studien zu pathologischen Perfusionsveränderungen erbracht werden.

Ein weiterer Entwicklungsschritt beim Versuch, Gewebepfusion zu quantifizieren, stellt die dreidimensionale, powerdopplersonographische Untersuchung von Organen dar. RITCHIE et al. (1996) gehen erste Schritte, indem sie parenchymatöse Organe in zweidimensionalen Schnittbildserien untersuchen. Eine spezielle Computersoftware digitalisiert die Bilder, rekonstruiert das Volumen und stellt das Organ auf dem Bildschirm dar.

Diese Technik wird von PAIRLEITNER et al. (1999) im gynäkologischen Bereich erstmals eingesetzt und computerunterstützt zur Auswertung gebracht. Untersucht wurde in drei Schritten: Als erstes wurde Blutfluss und Gefäßverteilung powerdopplersonographisch dargestellt. Es folgten die Platzierung eines Kastens über dem zu untersuchenden Volumen mit Farbdopplerinformationen, um Letztere schließlich mit speziell entwickelter Software zu analysieren. Die Autoren unterscheiden dabei mehrere Indizes (KUPESIC et al. 2001): der Vaskularisationsindex (repräsentiert die Gefäßdichte), der Flussindex (repräsentiert die Intensität des Blutflusses) und der Vaskularisations-Flussindex (als Kombination beider Indizes). Alle Indizes zeigten sehr gute Reproduzierbarkeit, auch wenn die klinische Relevanz noch zu beweisen wäre.

Bei JÄRVELA et al. (2002) wird mit denselben Indizes die Durchblutung der dominanten Follikel in der späten Follikelphase wiedergegeben. Das dort verwendete Bildanalyseprogramm, VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis-imaging program (version 4.0)) berechnet automatisch bei jeder Analyse Graustufen und Farbskalenwerte. 2003 berichten JÄRVELA et al. von hohen Intra- und Inter-Class Korrelationskoeffizienten bei den Indizes. Lediglich für die Messergebnisse des Flussindex (FI) fällt die Reproduzierbarkeit mit 0,29 niedrig aus.

In der Veterinärmedizin hat 1999 MAYER in seiner Dissertation unter anderem über die powerdopplersonographische Erfassung der zyklischen und graviditätsbedingten Schwankung der Durchblutung des Corpus luteum bei der Stute berichtet. MAYER zeichnet mit Hilfe des Computerprogrammes Adobe Photoshop™ D1 3.0.5, Adobe Systems, Inc., im Bild eine Region of Interest (ROI), die das Corpus luteum mit den zugehörigen Blutgefäßen umfasst. Anschließend erfolgt mittels eines Bildanalyseprogramms die Bestimmung der Farbpixelzahl in der ROI.

## 2.7 *Klinische Relevanz der Perfusionsdiagnostik in der Humanmedizin*

DYMLING et al. (1991) erkennen die Dopplersonographie als nicht invasive Untersuchungsmethode zur Darstellung und Messung von Mikrozirkulation in Geweben. Mit Hilfe von continuous-wave (CW) - Dopplersonographie wird die Methode zur Feststellung von Durchblutungsveränderungen theoretisch und experimentell bestätigt.

Die klinischen Anwendungsmöglichkeiten der Powerdopplersonographie werden von MARTINOLI et al. (1998) überblicksartig vorgestellt und zusammengefasst. Dort, wo konventioneller Farbdoppler nicht sensitiv genug, der Blutfluss zu langsam oder das Gefäß zu klein ist, bietet es sich an, auf diese Weise einfacher und sicherer eine Diagnose stellen zu können. Vor allem die bessere Darstellung von Gewebedurchblutung führt zu Vorteilen beispielsweise bei der Untersuchung von Nierenrinden, präpubertären Hoden, infantiler Hüfte und der Darmwand. Bei entzündlich bedingten Gefäßdilataationen z.B. im Bereich der Gallenblase oder der Skelettmuskulatur sowie bei der Darstellung und Differenzierung von Tumordurchblutung ist die Powerdopplersonographie das Mittel der Wahl.

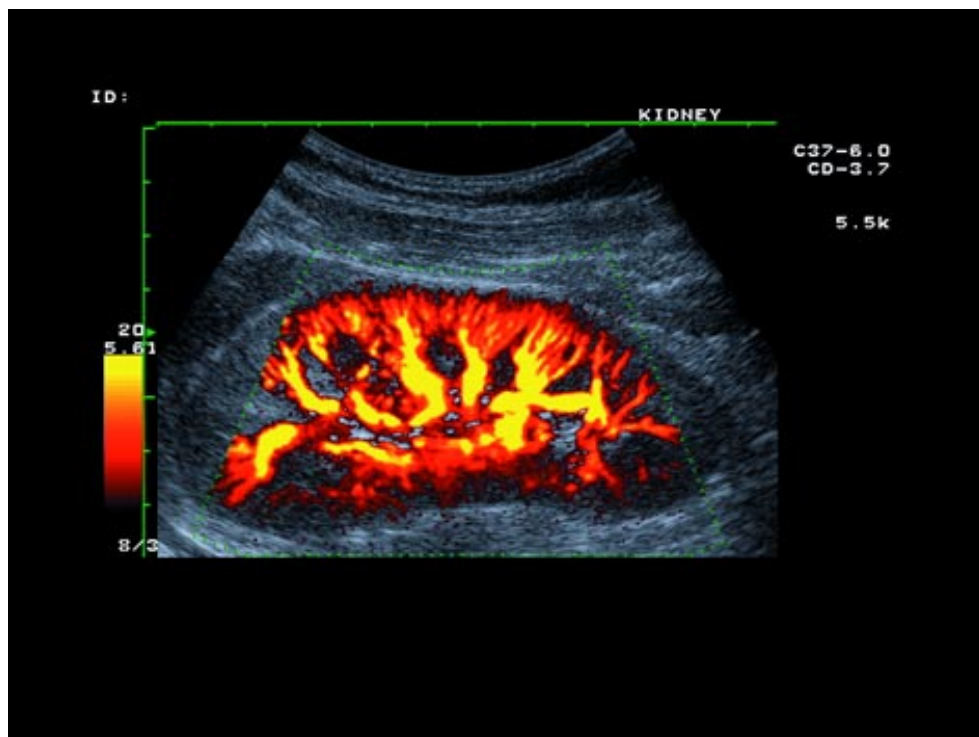


Abb. 5: Powerdopplersonographische Aufnahme einer kompletten Nierenperfusion (><http://www.toshiba-europe.com/Medical/ImageGallery>)

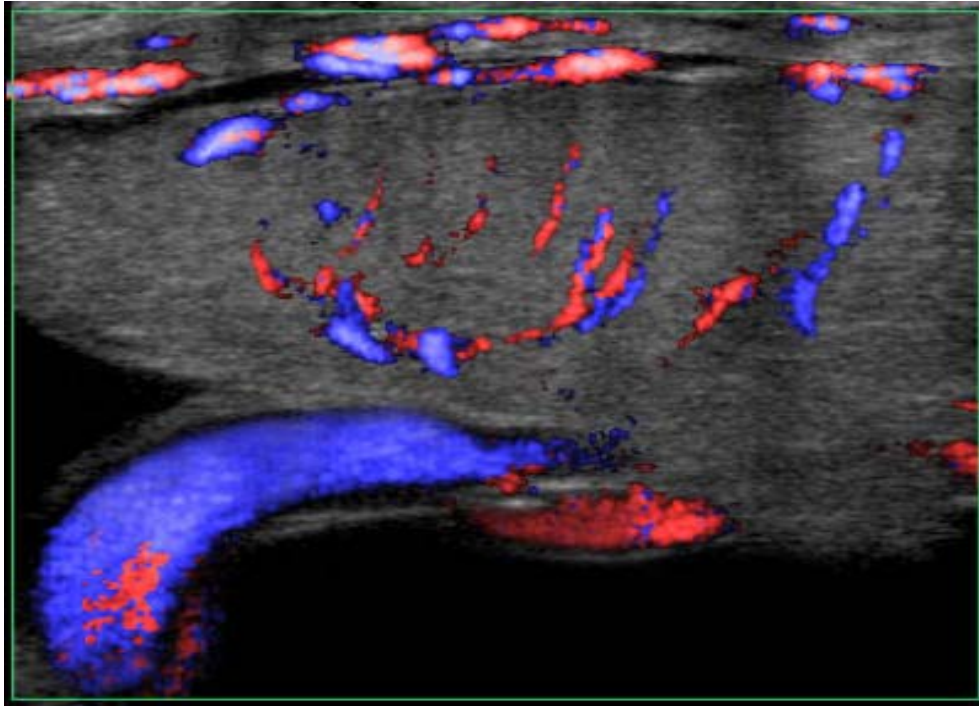


Abb. 6: Farbdopplersonographische Aufnahme einer Nabelschnur mit plazerter und uteriner Randperfusion (><http://www.toshiba-europe.com/Medical/ImageGallery>)

FORTUNATO (1996) sowie CHUA und TWINING (1997) untersuchen fetale anatomische Strukturen. In Vergleichsstudien beschreiben sie den Einsatz von Powerdopplersonographie und konventioneller Dopplersonographie, um Gefäßsysteme in Lungen und Nieren, im Gehirn oder am Herzen darzustellen und zu beurteilen.

An Hand einer Fallbeschreibung wird der Wert der Powerdopplersonographie in der Gynäkologie deutlich, in dem KANAOKI et al. (1998) die Diagnose und anschließende chirurgische Versorgung eines plazeraren Polypen beschreiben. VAN DEN BOSCH et al. (2002) führen bei 385 Frauen nach der Geburt eine dopplersonographische Routineuntersuchung durch und finden bei 8,3% der Probandinnen Gebiete verstärkter Durchblutung unterschiedlicher Ausprägung und Intensität.

Im Zuge eines IVF-Programms wurden von YANG et al. (1999) powerdopplersonographische Messungen an Frauen durchgeführt, die für eine Embryonenimplantation vorgesehen waren. Der Zusammenhang zwischen guter intra-endometrialer Durchblutung und einem Erfolg der Implantation konnte dargestellt werden.

YANG et al. (1999) zitieren SCHWARTZ et al. (1997), welche die für eine erfolgreiche Implantation eines Embryo entscheidende Qualität des Endometriums und die Beurteilung fokaler Bereiche wichtiger erachten, als die dopplersonographische Messung des Gesamtblutflusses an der Arteria uterina. YANG et al. (1999) ist es möglich, den makroskopischen endometrialen Blutfluss in vivo zu quantifizieren. Die Autoren bestätigen, dass Dopplermessungen in der Arteria uterina als nicht repräsentativ für die endometriale

Vitalität angesehen werden können. Zu gleichen Ergebnissen kommen BHAL et al. (1999), die mittels der transvaginalen Powerdopplersonographie über die Beziehung von perifollikulärer Durchblutung und Erfolg von IVF-Behandlungen veröffentlichen. So stellen sie im Gegensatz zu Perfusionsmessungen am Follikel bei Messungen des Pulsatilitätsindex in der Arteria uterina keine signifikanten Unterschiede zwischen solchen Zyklen fest, die einer IVF-Behandlung unterworfen wurden und denen, die unbeeinflusst blieben.

Dreidimensionale Powerdoppleranwendungen am Endometrium werden von SCHILD et al. (2000) und KUPESIC et al. (2001) unter dem Gesichtspunkt des Vorhersagewertes für eine erfolgreiche IVF-Behandlung durchgeführt. Während SCHILD et al. (2000) am ersten Tag der Ovulation Messungen durchführen, zeigen KUPESIC et al. (2001), dass am Tag des Embryotransfers ein hoher subendothelialer Flussindex und niedriger Resistanceindex subendothelialer Gefäße die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Befruchtung signifikant erhöhen.

RAINE-FENNING et al. (2003) zeigen mit ihren Messungen subendometrialer Durchblutung eine Steigerung des Vaskularitäts- und des Flussindex nach Gabe von Viagra®.

Bei Patientinnen mit postmenopausalen Blutungen und verdicktem Endometrium konnten ALCÁZAR et al. (2003) mit powerdopplersonographischen Aufnahmen den endometrialen Blutfluss beschreiben. Unterschiedlichste pathologische Veränderungen konnten auf Grund ihrer erhöhten Durchblutung erkannt und hinsichtlich ihrer Dignität beurteilt werden.

## ***2.8 Dopplersonographie in der Stutengynäkologie***

1997 untersuchen STOLLA und BOLLWEIN zehn subfertile Traberstuten mit unterschiedlichen Endometrosegraden hinsichtlich ihrer uterinen Durchblutung. Der gemessene Resistanceindex korreliert mit dem Endometrosegrad. Gemessen wird während der Mitte der Lutealphase. Ein Durchblutungsanstieg von Tag 4 bis 6 p. o. und ein folgender Abfall bis Tag 8 p. o. kann festgestellt werden. Die Ergebnisse werden durch die erweiterte Studie von BOLLWEIN und STOLLA (2000) mit 21 Stuten unterschiedlicher Altersstufen bestätigt. Mit steigendem Alter und zunehmender Fibrosierung des Endometriums verschlechtert sich die uterine Durchblutung.

In den Folgejahren werden unter anderem in der Forschungsgruppe um BOLLWEIN mehrere dopplersonographische Arbeiten zu unterschiedlichen Themenschwerpunkten im Bereich der Stutengynäkologie erstellt (siehe Tabelle 3):

Tab. 3: Übersicht der Dopplersonographischen Dissertationen im Bereich der Stutengynäkologie

<b>Autor(-in)</b>	<b>Thema</b>
MEYER (1999)	Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und des Corpus luteum während des Zyklus und der Frühgravidität der Stute
BRÜHLMAYER (1999)	Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina, Arteria ovarica und Arteria umbilicalis während der Gravidität und des Puerperiums der Stute
WOSCHÉE (1999)	Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und der Arteria ovarica der Stute im Verlauf spontaner und hormonell induzierter Ovulationen
BLAICH (1999)	Dopplerultrasonographische Untersuchungen zur uterinen Hämodynamik des Pferdes unter Berücksichtigung sexualzyklischer und degenerativer endometrialer Einflüsse
PETZOLD (1999)	Dopplerultrasonographische Untersuchungen an der Arteria uterina des Pferdes zur Darstellung zyklus- und therapieabhängiger uteriner Hämodynamik
KOLBERG (2000)	Einfluß von Östrogenen und Gestagenen auf die uterine und ovarielle Durchblutung der Stute
STEFFEN (2000)	Medikamentelle Beeinflussung der uterinen und ovariellen Durchblutung im Zyklus und in der Frühgravidität der Stute -Farbdopplersonographische Untersuchungen-
DIAZ PEINADO (2003)	Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen der uterinen und ovariellen Durchblutung und der Fertilität bei der Stute
WEIN (2003)	Doppler-sonographische Untersuchungen zur ovariellen Durchblutung bei Stuten in Abhängigkeit vom Zyklus
RATJEN (2003)	Dopplersonographische Untersuchungen zur uterinen Durchblutung bei Zuchtstuten und deren Zusammenhang mit der Fertilität

Vorabergebnisse von BOLLWEIN et al. (1998) mit fünftägigen Messintervallen während der Decksaison zeigen die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Methode, so dass MAYER (1999) in seiner Dissertation als Erster die physiologischen, zyklischen Durchblutungsschwankungen des Genitale der Stute dopplersonographisch messen und beschreiben kann: Als Parameter werden semiquantitative Widerstandindizes, die mittlere Blutflussgeschwindigkeit, die qualitative Wellenformbeschreibung und eine pixelanalytische Messung der Gelbkörper gewählt. Die Messwerte der rechten und linken Seite konnten bei allen Autoren auf Grund der hohen Korrelation zusammengefasst werden. Während des Zyklus bestand laut MAYER (1999) im Gegensatz zur Frühgravidität ein Zusammenhang zwischen dem Plasmaöstrogenspiegel und der uterinen Durchblutung. Der Plasmaprogesteronspiegel war im Zyklus vom uterinen Blutfluss unabhängig. Die Pixelanalyse der powerdopplersonographischen Aufnahmen vom Gelbkörper zeigte bis Tag 5 p. o. eine Zunahme der Durchblutung parallel zum Plasmaprogesteronspiegel, gefolgt von einer Plateauphase bis Tag 9 mit signifikantem Abfall ab Tag 11. Aus den gemittelten Werten, gemessen an der Arteria uterina, entsteht ein Blutflussprofil mit hohem Resistanceindex an den Tagen 0, 1 und 11 p. o. und niedrigen Werten an den Tagen 3 bis 7 p. o. und während der Rosse. Ältere Stuten (12 bzw. 13 Jahre) zeigten relativ höhere Widerstandswerte während des Zyklus.

Zu gleichen Ergebnissen kommt auch BLAICH et al. (1999) in ihrer Arbeit, in der die Stuten zusätzlich mittels Endometriumbiopsie hinsichtlich ihrer Fertilitätsaussichten beurteilt werden. Bei einigen Stuten zeigte sich ein fehlender oder rückläufiger Blutfluss. Das Muster der zyklischen Blutflussschwankung verläuft bei den einzelnen Stuten auf unterschiedlichen Niveaus, ähnelt sich aber stets. BLAICH (1999) diskutiert die Ursachen für ein herabgesetztes Durchblutungsniveau vor dem Hintergrund der Pathologie des Endometriums und der den Uterus versorgenden Gefäßen. Die Autorin weist auf alters- und graviditätsassoziierte Perfusionsstörungen hin, die mit Hilfe der vorgestellten Methode festgestellt werden können und Aussagen über Fertilitätsaussichten zulassen. Steroidhormonkonzentrationen zeigen in dieser Arbeit keinerlei Korrelation zu den zyklischen Durchblutungsschwankungen (BLAICH 1999, PETZOLD 1999).

WOSCHEÉ (1999) zeigt, dass die transrektale Farbdopplersonographie eine geeignete Methode ist, um Änderungen in der Durchblutung des inneren Genitales der Stute während der Gravidität und des Puerperiums darzustellen. Unklar bleibt, ob mit dieser Technik Störungen in der Gravidität bzw. im Puerperium erfasst werden können.

BÜHLMAYER (1999) weist zwar nach, dass die Farbdopplersonographie zur Messung der zyklischen Durchblutungsschwankung am Ovar geeignet ist, aber auch in dieser Arbeit ist bei

älteren, pluriparen Stuten eine geringere uterine und ovarielle Durchblutung als bei jüngeren, nulliparen Tieren feststellbar.

KOLBERG (2000) zeigt ebenfalls, dass es im Zyklus der Stute in der ovariellen Durchblutung deutliche Seitenunterschiede gibt. In der Lutealphase ist der Blutfluss in der dominanten A. ovarica, vermutlich bedingt durch die gute Vaskularisation des Gelbkörpers, deutlich besser als in dem Gefäß der gegenüberliegenden Seite. Dagegen hat die Existenz eines dominanten Follikels während des Östrus keine Auswirkungen auf den ovariellen Blutfluss. Die Ergebnisse der durchgeführten Hormonapplikation lassen darauf schließen, daß Östradiolbenzoat eine Verbesserung der uterinen und ovariellen Durchblutung bei anöstrischen Stuten induziert. Die Verabreichung an zyklische Stuten bewirkt dagegen nur am Tag 1 p.o. eine Steigerung des Blutflusses.

PETZOLD (1999) verwendet für ihre dopplersonographischen Untersuchungen lediglich Maidenstuten. In der frühen Lutealphase steigt die uterine Durchblutung, gemessen an der A. uterina, anhand des PI, RI sowie der Vmean, und erreicht am Tag 5 die maximale Durchblutung während des gesamten Zyklus. Zwischen Tag 12 und 14 steigt das uterine Blutflussangebot nochmals an. PETZOLD (1999) bringt die gute uterine Durchblutung in der Lutealphase der Stute mit der gleichen Zeitspanne in Verbindung, die bei der Frau für die Implantation der Blastozyste notwendig ist. Bei der Stute findet diese Einnistung erst zwischen dem 36. bis 38. Tag post conceptionem statt, so dass es sich hier lediglich um die Mobilitätsphase des Konzeptus mit Kontaktaufnahme zur Wand des Endometriums handelt. Dabei wäre eine optimale Durchblutung für die Mobilität des Konzeptus anzunehmen und mit dem gemessenen niedrigen Blutflusswiderstand in dieser Zeit übereinstimmend. Der Wiederanstieg des PI und RI zum Ende der Lutealphase könnte dabei im Zusammenhang mit dem Ausbleiben einer Befruchtung und somit dem fehlenden Graviditätssignal ab Tag 14 gesehen werden.

Der Einsatz vasoaktiver Substanzen wird mehrfach dopplersonographisch untersucht. BLAICH et al. (2001) erreichen mit Isoxsuprin oder Acepromazin tendenzielle Erhöhungen des Widerstandes der Arteria uterina an je zwei Messtagen im Interöstrus. Niedrig dosiertes Heparin oder das Cumarinderivat Phenprocoumon führen z.T. präovulatorisch zu erniedrigten Gefäßwiderständen. So ergeben sich aus den Ergebnissen mögliche Behandlungsansätze für die Therapie perfusionsbedingter Erkrankungen des equinen Uterus.

STEFFEN (2000) und BOLLWEIN et al. (2001) können durch vasodilatatorisch bzw. gerinnungshemmend wirkende Pharmaka die uterine und ovarielle Perfusion ebenfalls verbessern und dopplersonographisch darstellen. Alle getesteten Substanzen führten darüber hinaus zu einem Anstieg des Plasmaprogesteronspiegels. STEFFEN (2000) lässt in ihrer Untersuchung jedoch die Aspekte der Parität und des Alters der Tiere außer Acht und kann

nicht klären, ob der Anstieg in der Blutversorgung des inneren Genitales einen positiven Einfluss auf die Fertilität hat.

Diesem Problem nimmt sich DIAZ PEINADO (2003) an, indem er die erzielte Trächtigkeitsrate dem Alter, der Parität und dem endometrialen Fibrosierungsgrad gegenüberstellt. Der Autor stellt das Blutflussvolumen der A. uterina bzw. A. ovarica zur Erfassung zyklus- und graviditätsbedingter Durchblutungsschwankungen als zusätzlichen Parameter vor, räumt jedoch wegen der starken individuellen Schwankungen des Gefäßdurchmessers der A. uterina ein, von Absolutwerten nicht auf Konzeptionschancen rückschließen zu können. Das uterine Blutflussvolumen war bei alten sowie uni- bzw. pluriparen und bei Stuten mit endometrialer Fibrosierung höher als bei jungen, nulliparen und jenen ohne endometriale Fibrosierung. Stuten, die trächtig wurden, hatten am Tag vor der Insemination ein höheres uterines Blutflussvolumen als güt gebliebene Tiere. Ein signifikanter Anstieg des uterinen Blutflussvolumens 12 Stunden post inseminationem weist auf reduzierte Konzeptionschancen hin.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen RATJEN (2003) und STOLLA et al. (2003) in ihren Arbeiten, indem sie keine Zusammenhänge zwischen dem Besamungsergebnis und der uterinen Perfusion, ausgedrückt durch das Blutflussvolumen, herstellen können. Der Blutfluss in der A. uterina im präovulatorischen Zeitraum stellt bei älteren Stuten keinen bedeutenden limitierenden Faktor hinsichtlich der Fertilität dar. Maidenstuten zeigten vor der Insemination die geringsten Blutflussvolumina im Vergleich zu Fohlenstuten oder güten Stuten. Trächtig gewordene Maidenstuten wiesen tendenziell ein höheres uterines Blutflussvolumen auf als güt gebliebene Maidenstuten.

WEIN (2003) gelingt es erstmals, intraovarielle Gefäßwiderstände dopplersonographisch zu messen und das Ovar bzw. den zyklischen Gelbkörper unter technisch verbesserten Umständen, ähnlich MAYER (1999), pixelanalytisch zu quantifizieren. So weisen ovarielle Gefäße in der frühen Lutealphase geringere Resistanceindizes auf als in den Folgetagen 15-20 p. o.. Das gelbkörpertragende Ovar zeigt geringere Widerstandswerte als das kontralaterale, und Mehrfachovulationen zeichnen sich gegenüber Einfachovulationen ebenfalls durch erniedrigte Widerstandsindizes aus.

STOLLA et al. (2001) setzen die Dopplersonographie als geeignetes Verfahren zur Diagnose und Vorhersage einer embryonalen Mortalität bei der Stute ein. So bewirkten mit PGF-<sub>2α</sub> - Analogon experimentell eingeleitete Graviditätsabbrüche ab Tag 15, dass RI-Werte des graviden Horns sich nicht von denen des ingravidem Horn unterschieden und im weiteren Verlauf auch nicht abnahmen. Parallel wurde farbdopplersonographisch die Herzfrequenz des Embryos ab Tag 20 der Gravidität aufgezeichnet und während des Experiments dokumentiert.



BLAICH et al. (2001) zeigen an Hand eines Fallberichts die dopplerultrasonographische und histopathologische Abklärung eines einseitigen Verschlusses der A. uterina bei einer 20 Jahre alten Warmblutstute. Das Tier fiel bei der Allgemeinuntersuchung mit einem Herzgeräusch dritten bis vierten Grades auf. Während in einer A. uterina ein zyklischer Blutfluss nachgewiesen werden konnte, zeigte die kollaterale Arterie zu keinem Zeitpunkt einen nachweisbaren Blutfluss. Bei den histopathologischen Untersuchungen post mortem wurde eine hochgradige, destruierende Panfibrose mit villöser Intimahyperplasie festgestellt und ätiologisch diskutiert. Es wird deutlich, dass die Dopplersonographie z.B. vor einer Bedeckung zum Ausschluss von Angiopathien jeglicher Art als ein wichtiges diagnostisches Werkzeug eingesetzt werden kann. Bei Betrachtung der präovulatorischen Phase fallen die ungewöhnlich hohen Widerstandswerte des durchgängigen Gefäßes auf, die von den Autoren nicht kommentiert werden.

In einer ähnlichen Studie beschreiben BLAICH et al. (2001) bei ebenfalls älteren Stuten eine enge Korrelation zwischen funktionalen und histopathologischen Gesichtspunkten. Ein erhöhter Gefäßwiderstand der Arteria uterina während des Zyklus trat bei Tieren mit histopathologisch diagnostizierten, höhergradigen Fibrosen und Elastosen dieses Gefäßes und der endometrialen Arterien auf.

BARTMANN et al. (2003) können die Auswirkungen einer unilateralen Ligatur der uterinen Arterie auf die uterine Perfusion mittels endometrialer Echotexturanalyse und Dopplersonographie dokumentieren. Erstmals wird erfolgreich versucht, neben der Blutflussmessung am zuführenden Gefäß die Durchblutung des Organs direkt im Endstromgebiet durch sonographische Untersuchungen und Bildanalysen einzuschätzen.

### 3 Tiere, Material und Methoden

#### 3.1 Tiere

Für die Untersuchungen standen 6 Mecklenburger Warmblutstuten im Alter von 7 – 13 Jahren des Forschungsinstitutes für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere Dummerstorf zur Verfügung. Die Tiere wurden in Einzelboxen mit Selbsttränken gehalten und täglich zu regelmäßigen Zeiten bewegt. Die Fütterung erfolgte in üblicher Rationierung in Form von Stroh und Heu mit einer Ergänzung durch Kraft- und Mineralfutter. Bis auf die jüngste Stute, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch nullipar war, hatten die älteren Stuten zwischen ein- und dreimal abgefohlt. Die Tiere werden zu Versuchs- und Zuchtzwecken gehalten und sind den engen Kontakt mit Mensch und Untersuchungsgeräten gewohnt.

Tab. 4: Angaben zu den untersuchten Tieren

<b>Stuten-Nr. - Name</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl der Trächtigkeiten</b>	<b>Letzte Geburt</b>
1 - Fuge	12 Jahre	1	vor 5 Jahren
2 - Morante	13 Jahre	1	vor 7 Jahren
3 - Idee	7 Jahre	0	Maidenstute
4 - Mira	10 Jahre	2	vor 4 Jahren
5 - Juronda	12 Jahre	1	vor 7 Jahren
6 - Korina	10 Jahre	3	vor 2 Jahren

## **3.2     *Material***

Die gesamten sonographischen Untersuchungen und dopplersonographischen Messungen wurden mit dem Ultraschall-Dopplersystem SSA-370A (Fa. Toshiba, Tokyo/ Japan) durchgeführt. In dem Gerät ist ein magneto-optisches Laufwerk vorinstalliert, welches Disketten mit einer Speicherkapazität von je 240 MB beschreiben kann. Auf diesem Weg konnten sämtlichen Untersuchungs- und Messergebnisse nach Aufzeichnung digital gespeichert werden. Die verwendete mikrokonvexe Sonde verfügt über ein Frequenzspektrum von 5 – 10 MHz.

## **3.3             *Methode***

### **3.3.1            *Vorversuche***

Die Vorversuche fanden im Zeitraum zwischen Juni und September 1999 statt. In dieser Zeit konnten die technischen Möglichkeiten des Gerätes studiert und die Voreinstellungen für die anstehenden Untersuchungen optimiert werden. Die Fertigkeiten für die dopplersonographischen Untersuchungen, im Speziellen das Auffinden und Darstellen der A. uterina, der A. circumflexa ilium profunda und der einzelnen Uterusabschnitte wurden trainiert. In dieser Zeit wurden dopplersonographische Aufzeichnungen im pw (pulsed waved) - Modus angefertigt, die die Durchblutung von Kleinstgefäßen im Endstromgebiet der A. uterina darstellen sollten. Dabei wurde deutlich, dass Bewegungen des gesamten Tieres sowie Eigenbewegungen des Organs durch Kontraktion die Positionierung des Messtores in den Gefäßen erheblich erschweren. Daraus resultierende Ungenauigkeiten der Parameterberechnung führten im weiteren Verlauf zur Entscheidung, die Messungen am Uterus im Powerdopplermodus durchzuführen.

### **3.3.2    *Hauptversuch***

Sämtliche Untersuchungen und Messungen fanden im Stallgebäude statt, in dem sich die Boxen der Tiere befinden. In einem abgedunkelten Bereich dieser gewohnten Umgebung wurde das zu untersuchende Tier in einen Zwangsstand geführt.

Die Messungen am Uterus und an den betreffenden Gefäßen fanden von April bis Juni 2000 statt. In diesem Zeitraum wurden alle sechs Stuten in zweitägigem Rhythmus manuell rektal und transrektal sonographisch untersucht. Bei Follikelgrößen ab 35 mm und /oder deutlichem

Rosseverhalten und Rosseanzeichen wurde bis zur Ovulation täglich untersucht und dokumentiert. Um tageszeitliche oder durch vorherige Bewegung herbeigeführte Schwankungen der Durchblutungsintensität am Genitale zu vermeiden, wurden die Tiere stets zur gleichen Zeit und nach einer vorangegangenen Ruhephase untersucht.

#### 3.3.2.1 Klinische Untersuchung der Versuchstiere

Vor jeder dopplersonographischen Messung wurde Uterus und Ovarien rektal und sonographisch zunächst im B-Mode (Brightness) untersucht. Dabei wurden schriftlich die Kontraktilität, eventuell vorhandene Flüssigkeit oder Zysten und der Ödematisierungsgrad des Endometriums in vier verschiedenen Stufen (neg./ggr./mgr./hgr.) festgehalten. Auf gleiche Weise wurde die Untersuchung der Ovarien protokolliert, indem pro Seite Anzahl und Größe der Follikel beschrieben wurden. Dabei wurde insbesondere ab einem Durchmesser von 30 mm eines Follikels auf dessen Wanddicke, Form und Lage im Ovar geachtet.

#### 3.3.2.2 Biopsieentnahme

Von allen Stuten wurde am Ende der Versuchsreihe eine Uterusschleimhautprobe gewonnen, um sie hinsichtlich ihrer histopathologischen Veränderungen zu beurteilen. Zu diesem Zweck wurde mit einer Biopsiezange nach KEVORKIAN unter manueller vaginaler Kontrolle der Zange ein circa 2 x 8 mm großes Gewebestück aus dem dorsalen Übergang zwischen Korpus und Horn gewonnen und in einer vorbereiteten 5%-igen Formalinlösung aufgefangen. Die Aufbereitung und Untersuchung der Proben erfolgte am Institut für Veterinär-Pathologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Die histologischen Schnitte wurden mit der Haematoxylin-Eosinfärbung nach ROMEIS (1989) sowie zur speziellen Darstellung der Gefäße mit der modifizierten Pikrosiriusrot-Färbung nach CONSTANTINE (1969) angefärbt.

#### 3.3.2.3 Zervixtupferentnahme

Die mikrobiologische Untersuchung des Genitale wurde ebenfalls im Anschluss an die Messreihen vorgenommen. Dazu wurde nach vaginoskopischer Untersuchung des Vestibulums und der Vagina einschließlich der Portio cervicis unter Zuhilfenahme eines Spreizspekulums nach POLANSKI ein steriles Einmaltupfersystem (Equivet®, Heiland) unter Sichtkontrolle bis an den äußeren Muttermund herangeführt und nach Schleimhautkontakt mit dem Zervixkanal entnommen. Anschließend wurde der Tupfer mit steriler, isotonischer Kochsalzlösung benetzt. Die Untersuchung der so gewonnenen Tupferproben erfolgte kurz nach der Entnahme am Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig.

#### 3.3.2.4 Blutentnahme

Um Vergleichswerte aus endokrinologischer Sicht zu gewinnen, wurde am Tag jeder Untersuchung bei jeder Stute eine Blutprobe von zirka 10 ml mit einer Kanüle (Braun®, Sterican, 18 G) aus der V. jugularis externa entnommen. Das Blut wurde in einem mit Chelaplex (Ethylendiamintetraessigsäure-Natrium) versehenen Zentrifugenröhrchen aufgefangen, gekühlt und anschließend in einer Kühlzentrifuge (Heraeus Instruments, Megafuge 1.0 R) bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das abpipettierte Plasma wurde bis zur Auswertung bei  $-18^{\circ}\text{C}$  in verschließbaren 2 ml Eppendorf-Mikroröhrchen gelagert. Die Plasmaöstradiol- und -progesteronwerte wurden über Doppelbestimmungen mit dem Radioimmunoassay (RIA) ermittelt. Dabei handelt es sich um eine Antigen-Antikörper-Reaktion, bei der in Konkurrenz zwischen radioaktiv markiertem und unmarkiertem Hormon eine spezifische Antikörperbindungsstelle besetzt wird. Nach Zugabe des radioaktiv markierten Indikatorhormons (Tracer-Hormon) liegt in der Lösung sowohl freies als auch gebundenes Hormon vor. Zur Ermittlung der Hormonmenge (unmarkiertes Antigen) erfolgt der Nachweis, in welchem Maß das fragliche Antigen die Antikörperbindungsstelle für ein in konstanter Menge zugesetztes radioaktiv markiertes Antigen blockiert. Nach erfolgter Absorption des freien Hormons erfolgt die Bestimmung der Menge des radioaktiv markierten Antigens mit einem  $\beta$ -Zähler. Da die Verdrängung des markierten Hormons proportional der Menge an nachzuweisendem Hormon ist, kann auf die Hormonmenge im Plasma rückgeschlossen werden.

Die Hormonuntersuchungen erfolgten im Isotopenlabor des Veterinär-Physiologisch-Chemischen Institutes der Veterinärmedizinischen Fakultät Leipzig.

#### 3.3.2.5 Gynäkologische Untersuchung und rektale sonographische Untersuchung

##### 3.3.2.5.1 *Powerdopplersonographische Darstellung des Uterus*

Der Untersucher wählte als Ausgangspunkt die rechte Uterushornspitze. Diese stellte er zunächst im B-Mode als Querschnitt dar, um dann den Powerdopplermodus zu aktivieren. Die linke Hand bediente die Ultraschalleinheit, während die rechte Hand den Schallkopf mit einem nach kaudolateral gewandten Schallstrahl von der rechten Uterushornspitze über das rechte Horn zur Uterusbifurkation in kaudomedialer Richtung führte. Dort ging der Schallkopf nach einer kurzen Korrektur nach kaudal in parallele Stellung zum Uteruskörper über und wurde in einer halbkreisförmigen Bewegung in einem Bogen von neun – bis drei – Uhr – Position über das Corpus uteri geführt. Anschließend wurde das linke Uterushorn von der Bifurkation bis zur Hornspitze abgetastet.

Das gesamte Organ wurde schematisch wie folgt in sieben etwa gleich große Bereiche untergliedert:

1. Hornspitze rechts
2. Hornmitte rechts
3. Hornbasis rechts
4. Korpus
5. Hornbasis links
6. Hornmitte links
7. Hornspitze links

In jedem Bereich wurden so viel wie mögliche ( $\varnothing$  4-5) verschiedene Standbilder in Form von Querschnitten der Hörner und Längsschnitten des Korpus festgehalten und aufgezeichnet. Bei der Auswahl der Standbilder war die Artefaktfreiheit, die optimale Form des Querschnitts bzw. Längsschnitts und die Vergrößerung des Ausschnitts von entscheidender Bedeutung. Es wurde weniger auf die Quantität als vielmehr die Qualität der Powerdopplersignale geachtet. So wurde versucht, die Bewegung des Schallkopfes zügig, gleichmäßig und ruhig durchzuführen, um Lage- und Formveränderungen des Organs zu vermeiden, sowie Verfälschungen der Messungen durch Kontraktur oder Druckerhöhungen im Organ zu minimieren. Um eine spätere Zuordnung der Bilder zu den Bereichen zweifelsfrei zu ermöglichen, wurde jede Sequenz mit der eingeblendeten Kurzbezeichnung des Abschnitts versehen und auf einem magneto-optischen Speichermedium archiviert.

Um dopplersonographische Signale der Klein- und Kleinstgefäße (Aa. arcuatae, Aa. radiatae) von Myo- und Endometrium zu visualisieren, wurde eine Pulswiederholungsrate von 4000 Hz eingestellt. So konnten einerseits störende Bewegungsartefakte weitestgehend vermieden werden, andererseits die hohe Fließgeschwindigkeit im Endstromgebiet bestmöglich dargestellt werden. Auf diese Weise wurde ein Scan-Effekt erzielt, der die Durchblutung des Organs überblicksartig in seiner Gesamtheit erfasst und der als Vaskularisationsindex (VI) bezeichnet wird. Zur Veranschaulichung dient folgendes Schema, welches den Genitaltrakt einer Stute einschließlich arterieller und venöser Versorgung darstellt (Abb. 7).

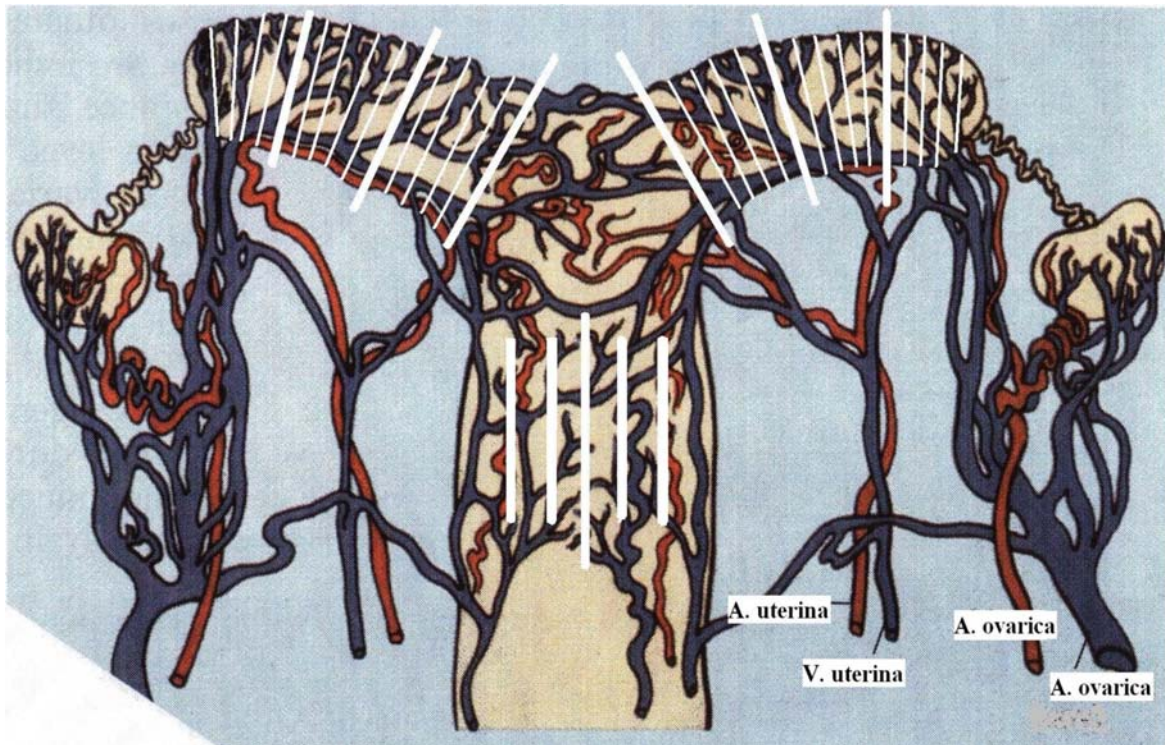


Abb. 7: Schematische Darstellung eines equinen Genitaltraktes (nach Ginther 1992) mit eingezeichneten Messbereichen (weiße Linien)

Im weiteren Verlauf soll beispielhaft eine Untersuchungsfolge dargestellt werden (Abb. 8 – 14):

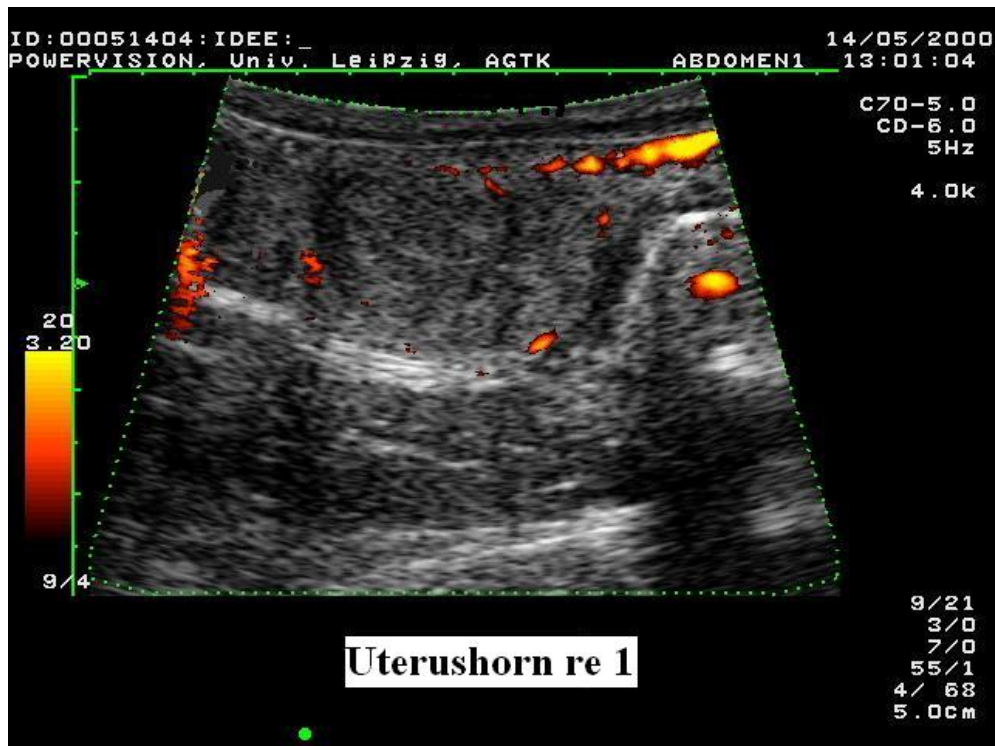


Abb. 8: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Querschnitt Uterushornspitze rechts, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus cranialis der A./V. uterina, Ramus uterinus der A./V. ovarica, Aa./Vv. arcuatae, Ramuli uterini, z.T. mit Artefakt (linker Bildrand)



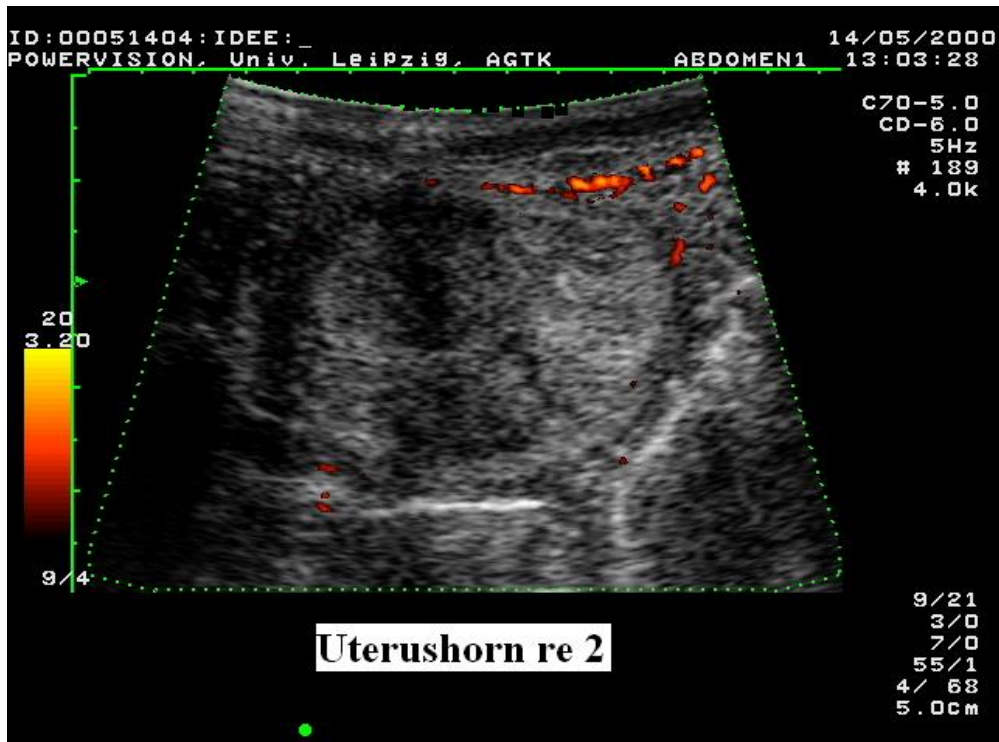


Abb. 9: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Querschnitt Uterushornmitte rechts, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus cranialis der A./V. uterina, Aa./Vv. arcuatae

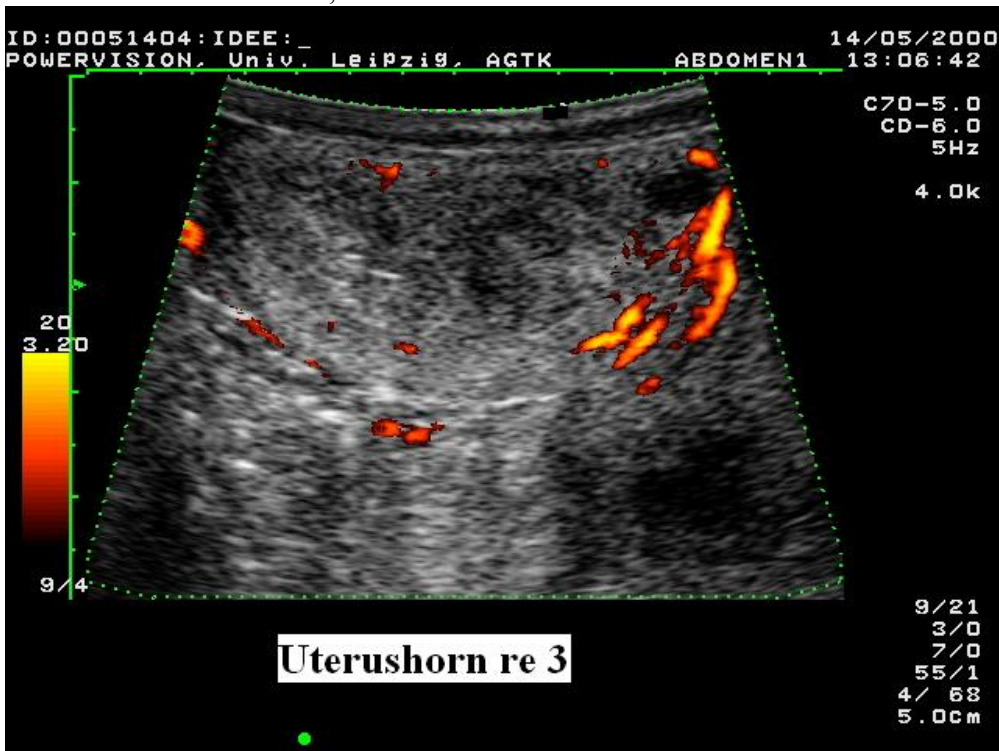


Abb. 10: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Querschnitt Uterushornbasis rechts, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus caudalis der A./V. uterina, Aa./Vv. arcuatae, Ramuli uterini



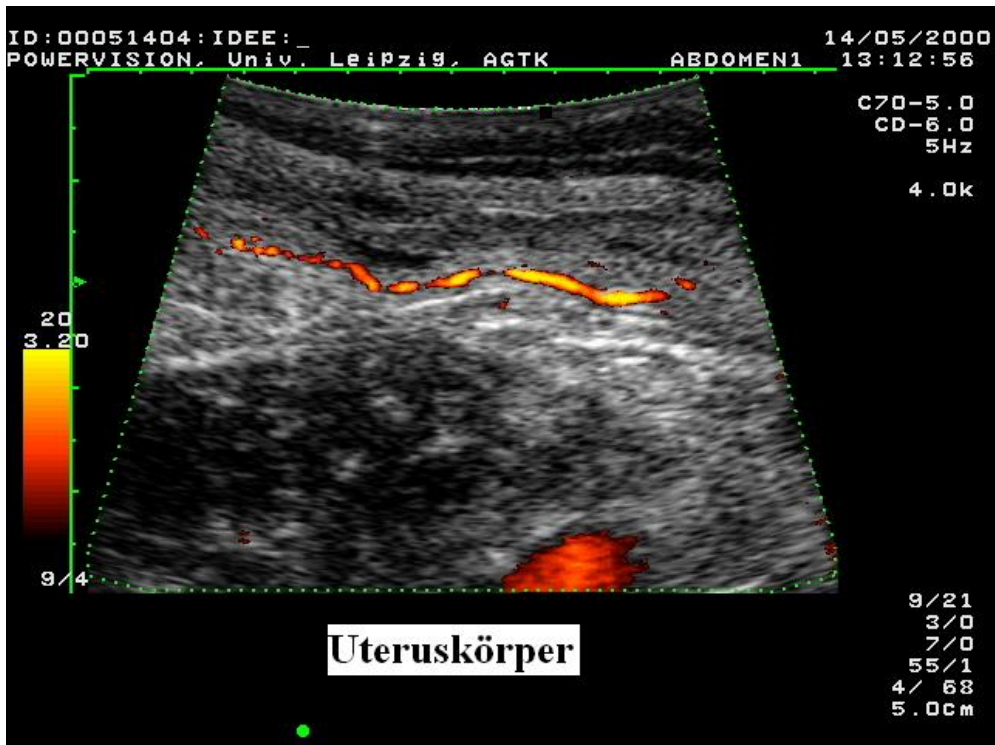


Abb. 11: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Längsschnitt Uteruskörper, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus caudalis der A./V. uterina, Aa./Vv. arcuatae, Ramus uterinus der A./V. vaginalis, z.T. mit Artefakt (unterer Bildrand)

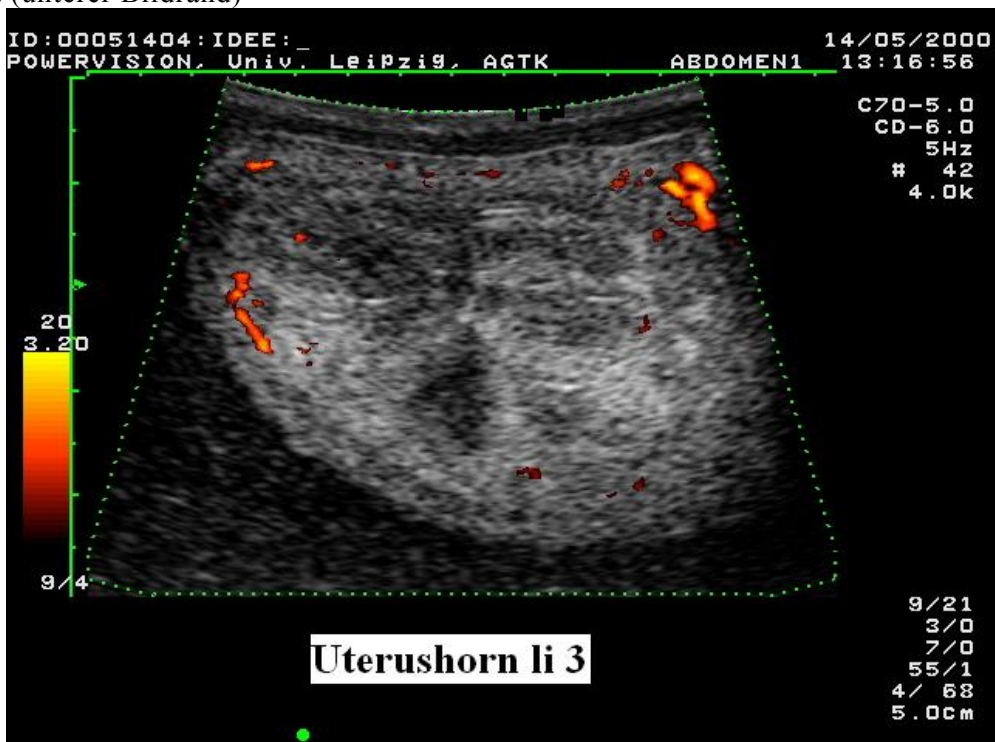


Abb. 12: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Querschnitt Uterushornbasis links, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus caudalis der A./V. uterina, Aa./Vv. arcuatae, Ramuli uterini

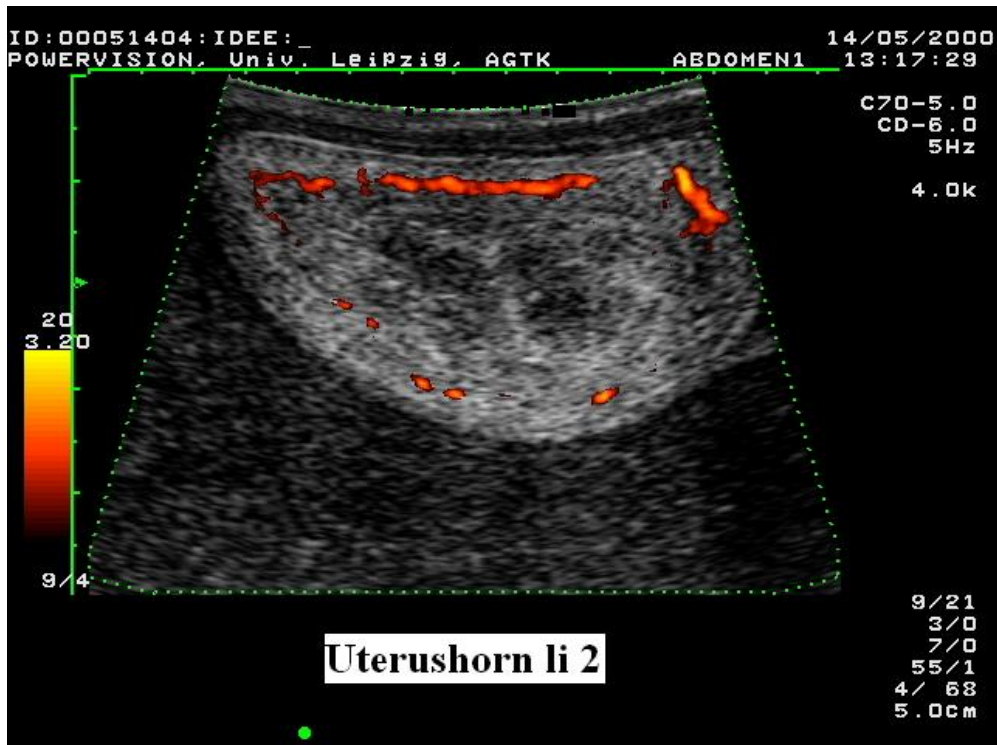


Abb. 13: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Querschnitt Uterushornmitte links, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus cranialis der A./V. uterina, Aa./Vv. arcuatae

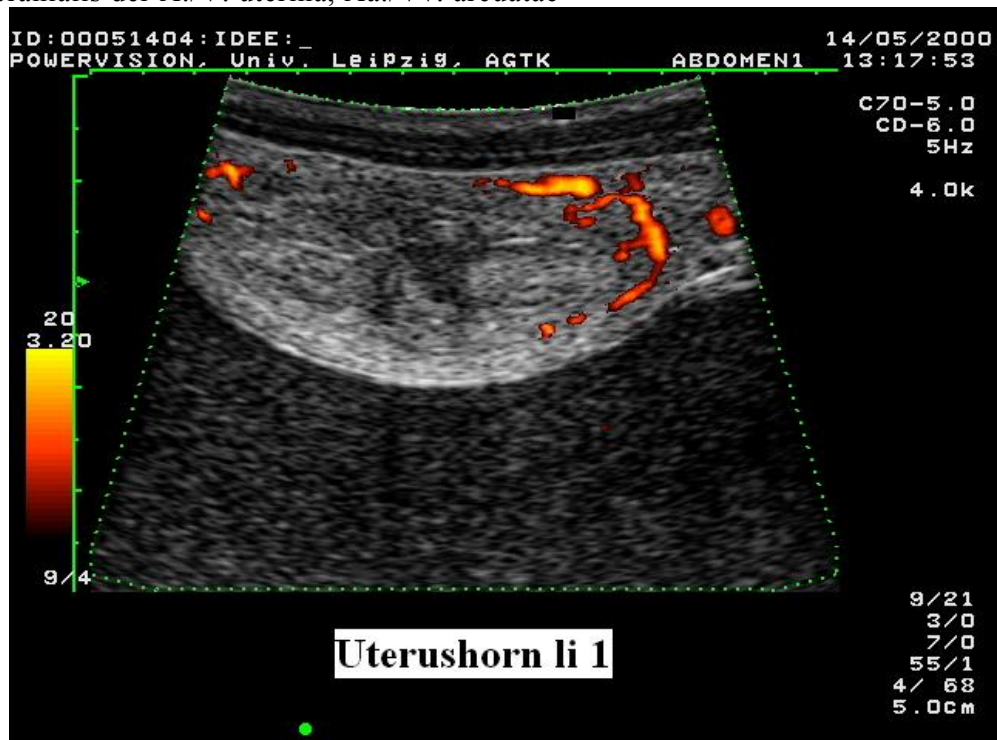


Abb. 14: Powerdopplersonographische Aufnahme, Stute Nr. 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), Messbereich: Querschnitt Uterushornspitze links, mögliche Gefäßanschnitte: Ramus cranialis der A./V. uterina, Ramus uterinus der A./V. ovarica, Aa./Vv. arcuatae, Ramuli uterini

Die Geräteeinstellungen für die Powerdoppleraufnahmen waren folgende:

- Echoverstärkung: 68
- Eindringtiefe: 5 cm
- erfassbarer Geschwindigkeitsbereich: 3,2 m/s
- Sondenfrequenz: 5 MHz

Um die Reproduzierbarkeit der Methode zu dokumentieren, wurden von mehreren Stuten stichprobenartig Messreihen in einem zeitlichen Abstand von 30 – 40 Minuten doppelt gemessen und aufgezeichnet.

#### 3.3.2.5.2 *Pulse - waved dopplersonographische Messungen an der Arteria uterina*

Die Aortenwurzelaufzweigung wurde als Ausgangspunkt gewählt, um sowohl die rechte als auch die linke A. uterina aufzusuchen. Der Schallkopf, in Längsrichtung gehalten, wurde aus der Ausgangsposition mit dorsalem Strahlengang in langsam drehender Bewegung nach ventrolateral geführt. So stellt sich zunächst die A. iliaca externa als ein Hauptgefäß der Aortenaufzweigung dar, von welcher anschließend sowohl die A. uterina als auch die etwas größere A. circumflexa ilium profunda abzweigen. In Höhe der Darmbeinsäule stellt sich das uterine Gefäß nach anfänglicher Querschnittsform in einem annähernden Längsschnitt dar.

Es wurde einerseits darauf geachtet, dass der Winkel zwischen einfallendem Schallstrahl und Gefäß jederzeit unter 40° blieb und andererseits das Messfenster mit seinen Begrenzungen möglichst zentral im Gefäß positioniert wurde. Auf diese Weise kommt es zu einem begrenzten Messfehler, da störende Gefäßwandschwingungen weitestgehend vermieden werden.

Aufgezeichnet wurden jeweils eine möglichst lange Folge von kongruenten Herzaktionen, deren dopplersonographisches Profil in Größe und Form übereinstimmend war. Aus dem Kurzzeitspeicher, der Aufzeichnungen von bis zu 20 Sekunden Dauer ermöglicht, wurden dann Paare von Herzaktionen mit maximaler systolischer Amplitude herausgegriffen. Die Konturen der Dopplerwellenprofile wurden mit der automatischen Hüllkurvenfunktion (Autotrace-Funktion) des Gerätes umfahren und die so gewonnene Hüllkurve als Grundlage für die Berechnung der dopplersonographischen Parameter herangezogen.

Die gewonnenen Daten wurden als eingeblendete Bildinformation mit dem entsprechenden dopplersonographischen Bild auf der magneto- optischen Diskette abgespeichert. Sowohl von der rechten als auch von der linken A. uterina wurden bis zu vier, mindestens aber zwei dopplersonographische Profile in einem Abstand von ca. 30 Sekunden aufgezeichnet. Die A. circumflexa ilium profunda wurde als Vergleichsgefäß über je einen Zyklus jeder Stute ebenfalls mit gemessen.

### 3.3.3 Auswertung der Powerdoppleraufnahmen

Das gesamte Bild- und Datenmaterial wurde zur leichteren Handhabung und zusätzlichen Sicherung von dem magneto-optischen (MO-Disc) auf ein optisches Speichermedium (CD-ROM) übertragen.

Bei der Auswertung der powerdopplersonographischen Aufnahmen kam das digitale Bildanalyseprogramm ANALYSIS PRO 1.1 zum Einsatz, welches im Veterinär-Anatomischen Institut der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig zur Analyse von Bildmaterial genutzt wird. Diese Bildbearbeitungssoftware machte es möglich, die dopplersonographischen Signale der Bilder zu quantifizieren. Insgesamt wurden auf diese Weise 9601 Bilder ausgewertet.

**Tab. 5: Ausgewertete Powerdopplersonographische Aufnahmen**

	Stute 1 Fuge	Stute 2 Morante	Stute 3 Idee	Stute 4 Mira	Stute 5 Juronda	Stute 6 Korina	<b>Gesamt</b>
Ausgewertete Zyklen	3	3	1	3	3	3	<b>16</b>
Ausgewertete Zyklustage	44	46	44	50	49	49	<b>282</b>
Ausgewertete Bilddateien	1556	1596	1484	1730	1405	1830	<b>9601</b>
Ausgewertete Bilddateien pro Zyklustag (Ø)	35,4	34,7	33,7	34,6	28,7	37,3	<b>34,1</b>

Für die Analyse der digitalen Ultraschallaufnahmen wurde das Programm speziell konfiguriert. Dazu wurde mit Hilfe eines Beispielbildes der Farbbereich der Powerdopplersignale als Zielfarbe deklariert. Maßgeblich für die Analyse war das im linken Bildrand eingeblendete Farbspektrum, welches von einem dunklen Orangerot bis zu einem Hellgelb reicht. Da es sich um RGB-Bilder (Rot, Grün, Blau) handelt, konnte in jedem Bild die exakte Menge der verschiedenen Farbanteile bestimmt werden, die im Ultraschallbild die dargestellten Dopplersignale widerspiegeln. Die unteren Schwellenwerte für den RGB-Bereich lagen für Rot bei 50, für Grün und Blau bei 0, die oberen Schwellenwerte lagen für Rot und Grün bei 255 und für Blau bei 47. Dieser Farbbereich wurde anschließend bei der Auswertung in jedem einzelnen Bild detektiert.

Nach Anpassung des Bildformates auf Bildschirmgröße wurde von Hand eine für jedes Bild individuelle Region of Interest (ROI) eingezeichnet. Die ROI umschließt in jedem Bild den Uterusquerschnitt bzw. -längsschnitt und die ihn begleitenden und/oder durchdringenden Gefäßanschnitte und/oder Gefäßquerschnitte.

Auf diese Weise konnte die Anzahl der detektierten Pixel zur Fläche der ROI ins Verhältnis gesetzt werden. So werden die Dopplersignale sämtlicher Gefäße als prozentualer Anteil einer Fläche (ROI) am Gesamtquerschnitt des Uterushornes wiedergegeben und spiegeln so exemplarisch das Maß der Durchblutung in diesem Abschnitt des Uterus wider (Vaskularisationsindex, VI).

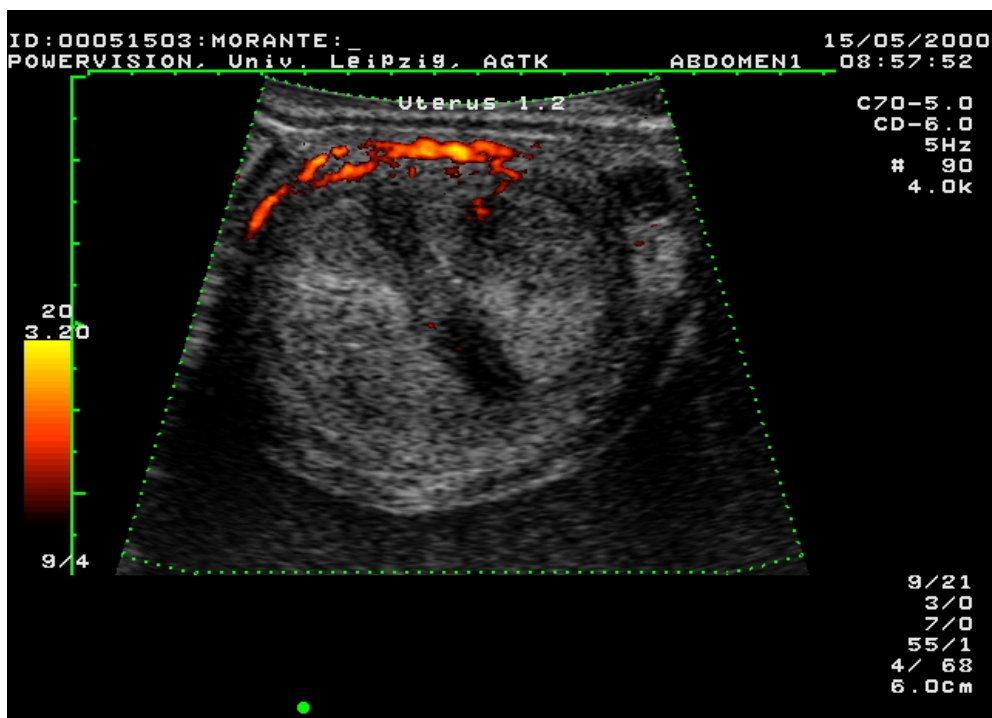


Abb. 15: Powerdopplersonographische Aufnahme Stute Nr. 2 (Morante), Tag -2 (ante ovulationem), Meßbereich: Hornmitte, links (1 . 2), mögliche Gefäßanschnitte: A./V. uterina, A./V. arcuata, Ramuli uterini

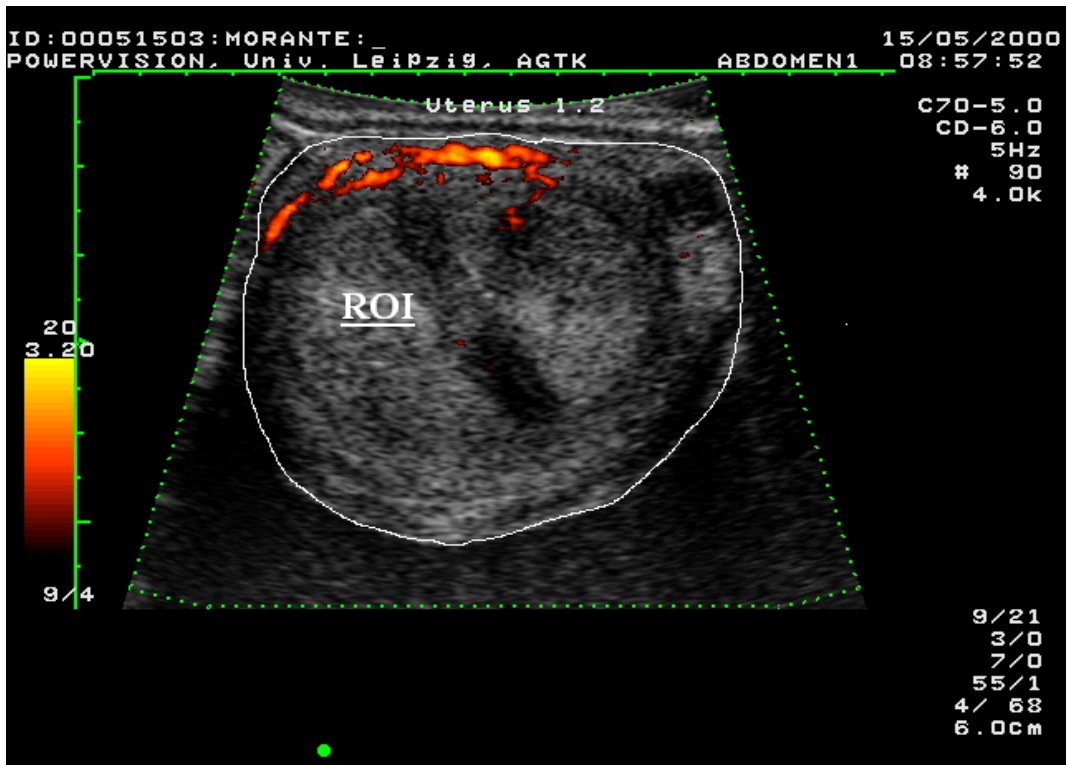


Abb. 16: Powerdopplersonographische Aufnahme wie oben mit eingezeichneter ROI

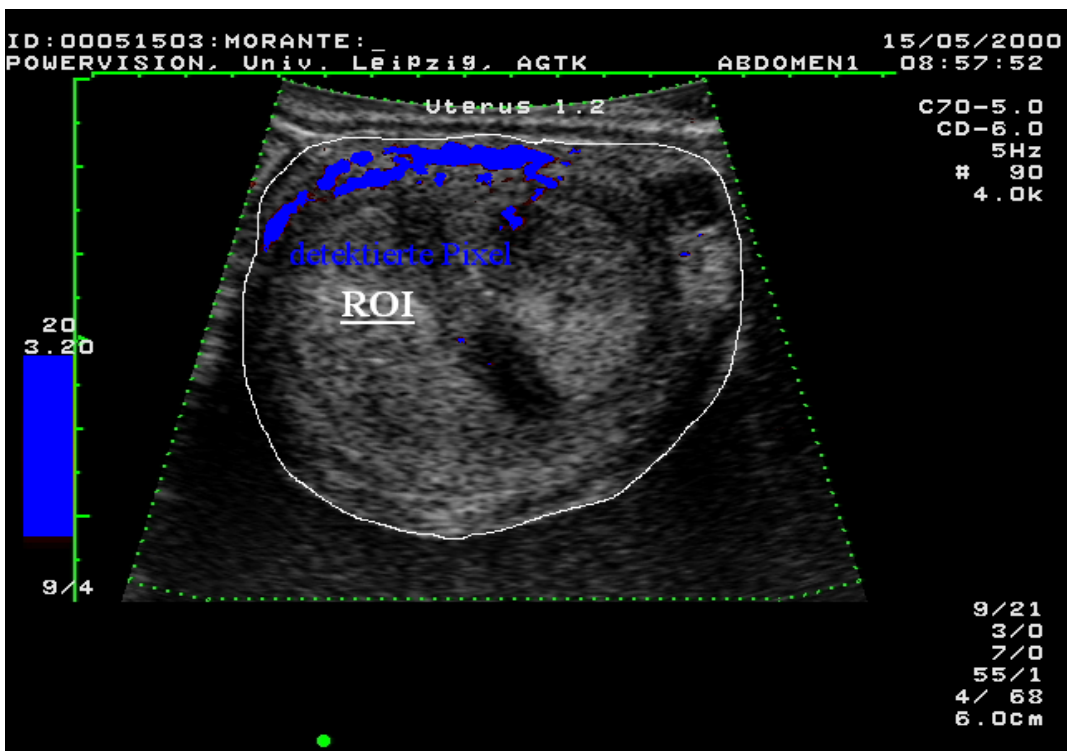


Abb. 17: Powerdopplersonographische Aufnahme wie oben nach Detektion des Zielfarbspektrums

Alle so gewonnenen Messwerte stellen keine absoluten Durchblutungswerte, sondern reine Verhältnismäßigkeiten dar. Es wird von dem Analogieschluss ausgegangen, dass je höher der gemessene Vaskularitätsindex ist, um so höher ist auch die Blutversorgung und die Perfusion des aufgenommenen Querschnitts und des unmittelbar benachbarten Gewebes. Zur Bestätigung der Annahme wird auf anatomische, histologische und physiologische grundsätzliche Zusammenhänge verwiesen.

Von jedem der sieben Uterusabschnitte wurden pro Untersuchungstag jeweils fünf Bilder gewonnen, ausgewertet und die so gewonnenen Prozentwerte in eine Tabelle übertragen.

### **3.3.4 Auswertung der pulse-waved dopplersonographischen Aufnahmen**

#### **3.3.4.1 *Semiquantitative Parameter und Blutflussgeschwindigkeiten***

Als repräsentative semiquantitative Parameter wurden der Resistance Index (RI) nach POURCELOT (1974) sowie der Pulsatility Index (PI) nach GOSLING und KING (1975) ausgewählt. Quantitative Messwerte waren die systolische Maximalgeschwindigkeit (vps), die enddiastolische Geschwindigkeit (ved) sowie die Minimalgeschwindigkeit (vmin).

Die Werte der einzelnen Messungen wurden aus den Einblendungen der abgespeicherten Bilder (s.u.) in eine Excel-Tabelle (Windows XP™) zur weiteren statistischen Bearbeitung übertragen.

$$PI = (Vs_{max} - V_{end}) / V_{max}$$

$$RI = (Vs_{max} - V_{end}) / Vs_{max}$$



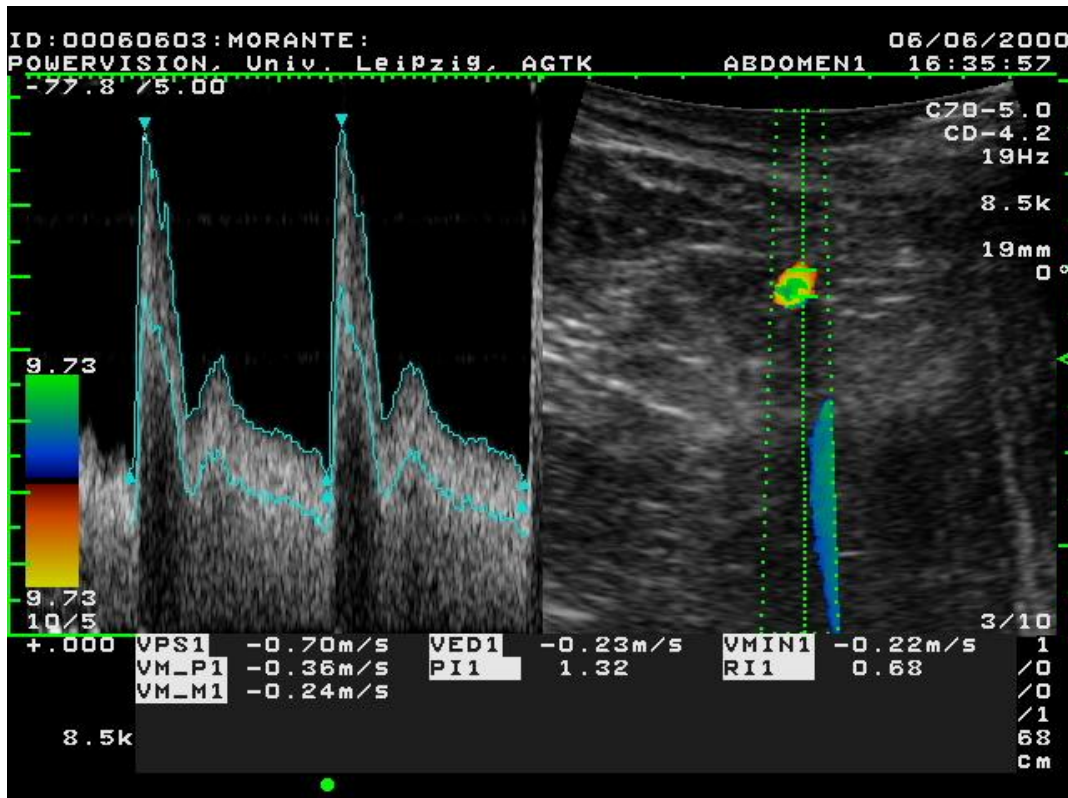


Abb. 18: Pw-dopplersonographische Aufnahme zur Auswertung offline am PC; Stute Nr. 2 (Morante), Tag -3 (ante ovulationem);

linke Bildhälfte: zwei kongruente, aufeinander folgende Herzaktionen, dargestellt als dopplersonographisches Flussspektrum der A. uterina mit darüber gelegter Messkurve (Auto-Trace-Funktion)

rechte Bildhälfte: farbdopplersonographische Darstellung eines Gefäßanschnittes der A. uterina mit darin platziertem Messfenster (sample volume)  
 unterer Bildrand: eingblendete Messwerte (Vps, Ved, Vmin, Vmp, PI, RI, Vmm)

### 3.3.4.2 Qualitative Beurteilung

Für die vorliegende Messreihe wurde das Schema zur Wellenformanalyse nach GOSWAMY et. al. (1988), von DICKEY 1997 modifiziert, herangezogen und geringfügig erweitert. Bei den Messungen an der A. uterina der Stute wurde im Verlaufe der Messreihe deutlich, dass die Wellenform im Stadium der gesteigerten Perfusion zusätzlich differenziert werden sollte. So wird ab einer bestimmten Durchblutungsstärke der sog. frühdiastolische „notch“ (Einschnitt) nicht mehr registriert. Man spricht von einem notch, wenn der frühdiastolische Geschwindigkeitseinbruch besonders ausgeprägt ist.

Um diese qualitative Einschätzung zu veranschaulichen, wurde jedem Wellenformtyp eine Zahl zwischen 0 und 4 zugeordnet (s. Tab. 6).



Tab. 6: Wellenformtyp modifiziert nach DICKEY (1997)

Wellenformtyp, zugeord. Ziffer	Beschreibung der Wellenform
O = 0	kein diastolischer Blutfluss
A = 1	frühdiastolischer Rückwärtsfluss mit enddiastolischem Nullfluss
B = 2	frühdiastolischer Null- oder Rückwärtsfluss mit enddiastolischem Vorwärtsfluss
C = 3	frühdiastolischer Einschnitt ( notch) mit deutlichem enddiastolischem Vorwärtsfluss
D = 4	deutlicher früh- und enddiastolischer Vorwärtsfluss

### 3.3.5 Statistische Auswertung

Tabellen und Graphen wurden ebenso wie die Mittelwerte und Standardabweichungen mit dem Programm Excel (Fa. Microsoft™) erstellt.

Die semiquantitativen Messwerte RI und PI wurden von der geräteinternen Programmsoftware des Ultraschall-dopplersystems errechnet.

Die vorliegenden Tabellenwerte wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows statistisch ausgewertet. Als erstes erfolgte eine Prüfung der Werte auf Normalverteilung. Der Vergleich zweier Mittelwertsgruppen (z.B. der rechten und linken Seite des Organs oder der A. uterina) wurde mit Hilfe des gepaarten t-Tests angestellt und auf Unterschiede getestet. Der Vergleich mehrerer Mittelwertsgruppen auf signifikante Unterschiede erfolgte durch eine einfaktorielle Varianzanalyse, gefolgt vom Mehrfachvergleich nach Tukey.

Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern wurden durch den Koeffizienten nach Spearman für nicht normalverteilte Werte und den Koeffizienten nach Pearson für normalverteilte Werte berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 *Klinisch-gynäkologische Befunde*

Während der Untersuchungen waren alle Stuten klinisch unauffällig. Die Zyklen verliefen spontan, regelmäßig und wurden zum Teil von äußeren Rosse-symptomen begleitet. Die durchschnittliche Zykluslänge betrug 23 Tage (18 bis 27 Tage). Die Rosse dauerte im Durchschnitt 5,2 Tage (3 – 10) lang.

Es erfolgten 5 Ovulationen am rechten und 7 am linken Ovar. Jeweils 4 Doppelovulationen erfolgten am rechten, 3 Doppelovulationen am linken und ebenso viele mit je einer Ovulation am rechten und linken Ovar. Bei den Letztgenannten fand die erste der beiden Ovulationen immer am linken Ovar statt. Der durchschnittliche Abstand zwischen Erst- und Zweitovulation betrug 3,3 Tage (0 – 8).

Von jeder Stute konnten drei abgeschlossene Zyklen aufgezeichnet werden. Eine Ausnahme bildete die Stute Nr. 3, die erst gegen Ende des Untersuchungszeitraumes regelmäßig zu zyklieren begann. Von dieser Stute konnte lediglich ein repräsentativer Zyklus aufgezeichnet werden, der 20 Tage dauerte und mit einer Doppelovulation auf dem rechten Ovar begann.

Insgesamt wurden 16 Zyklen aufgezeichnet und ausgewertet.

Die Stute Nr. 5 zeigte unregelmäßig periovulatorisch sonographisch darstellbare Flüssigkeitsansammlungen im Corpus uteri im Sinne einer Hydromukometra, die postovulatorisch selbstständig resorbiert wurde.

Um die für die Messungen relevanten Zyklusphasen (Östrus, periovulatorische Phase, früher Diöstrus) einheitlich darstellen zu können, wurden von den unterschiedlich langen Zyklen der Stuten fünf Tage unmittelbar vor und 17 Tage nach einer Ovulation berücksichtigt. Der Tag der Ovulation wurde als Tag 0 festgelegt. Da die Zykluslänge im Schnitt 23 Tage betrug, wird die Länge (5+Tag0+17) der gemessenen Zyklen repräsentativ wiedergegeben. Bei Doppel- oder Mehrfachovulationen zählte die erste Ovulation als Ausgangspunkt für den Zählbeginn der postovulatorischen Tage (0,+1,+2, etc.).

– = Tage ante ovulationem

0 = Tag der Ovulation

+ = Tage post ovulationem.

## 4.2 Zervixtupferproben

Bei keiner der mikrobiologisch untersuchten Tupferproben konnten pathogene Keime nachgewiesen werden.

## 4.3 Pathologische Untersuchungen

Die Befunde der verschiedenen Färbetechniken sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tab. 7: Pathohistologische Befunde des Endometriums und seiner Gefäße

Stuten-Nr.	HE-Färbung	Picrosiriusrotfärbung
1	mgr. Fibrose, ggr. nicht eitrige (Peri)Vaskulitis, mgr. Lymphangiektasien	<b>Arteriolen:</b> ggr. Perielastose, Intimafibrose <b>Arterien:</b> mgr. Intimaelastose u. -fibrose, ggr. Mediafibrose, <b>Venen:</b> ggr. Intimaelastose
2	ggr. Fibrose, ggr.-mgr. Lymphangiektasien	<b>Arteriolen:</b> ggr. Intimaelastose, <b>Arterien:</b> ggr. Intimaelastose, <b>Venen:</b> ggr. Intima- und Mediaelastose
3	ggr. Fibrose, mgr. Lymphangiektasien	o.b.B.
4	mgr. Fibrose, mgr. Lymphangiektasien	<b>Arteriolen:</b> ggr.- mgr. Elastose, <b>Arterien:</b> ggr. Mediafibrose, <b>Venen:</b> ggr.-mgr. Intimafibrose, Perielastose,
5	mgr. Fibrose	<b>Arteriole, Arterien:</b> ggr. Intimafibrose, <b>Venen:</b> ggr. Perielastose
6	mgr. Fibrose	<b>Arteriolen:</b> mgr. Panelastose, <b>Arterien:</b> mgr. Media- und Intimaelastose, <b>Venen:</b> ggr.-mgr. Perielastose, mgr. Media- und Intimafibrose

Die pathohistologischen Befunde zeichnen ein nahezu einheitliches Bild hinsichtlich der Veränderungen des Endometriums der Stuten 1, 2, 4 und 5. Die Stuten 3 und 6 können als gering- bis mittelgradig eingeschränkt zuchttauglich bezeichnet werden. Stuten 1, 2, 4 und 5 müssen als mittel- bis hochgradig bzw. als hochgradig eingeschränkt zuchttauglich eingestuft werden. Besonders die z. T. langen Gützeiten beeinflussen die Fertilitätsprognose zusätzlich.

Die folgende Tabelle stellt die pathohistologischen Befunde des Endometriums einschließlich seiner Gefäße der Kategorisierung von KENNY und DOIG (1986) gegenüber.

Tab. 8: Pathohistologische Diagnosen und Kategorisierung nach KENNY und DOIG (1986)

<b>Stuten-Nr./ Name</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Kategorie</b>
<b>1 / Fuge</b>	Angedeutete, chron. Endometritis unter Beteiligung eosinophiler Granulozyten, ggr. Endometrose, mgr. Angiosklerose, ggr., nicht-eitrige Perivaskulitis	<b>IIa / IIb</b>
<b>2 / Morante</b>	Angedeutete Endometritis, mgr. Endometrose, ggr. Angiosklerose	<b>IIb / III</b>
<b>3 / Idee</b>	Ggr., teils destruierende Endometrose, ggr. Angiosklerose	<b>IIa</b>
<b>4 / Mira</b>	Ggr. – mgr., teils destruierende Endometrose, mgr. Angiofibrose	<b>IIa / IIb</b>
<b>5 / Juronda</b>	Mgr., teils destruierende Endometrose, mgr. Angiofibrose	<b>III</b>
<b>6 / Korina</b>	Ggr. Endometrose, mgr. Angiofibrose	<b>IIa</b>

Kategorisierungsschema für Uterusbiopsien der Stute nach KENNY und DOIG (1986) (siehe auch Tab.1):

Kategorie I: erwartete Abfohlrate  $\geq 80$  %

Kategorie II a: erwartete Abfohlrate 50-80 %

Kategorie II b: erwartete Abfohlrate 10-50 %

Kategorie III: erwartete Abfohlrate  $\leq 10$  %

Bei Stute 1 und 2 fallen die z.T. chronischen Entzündungssymptome auf.

Stute 3 zeigt eine nur ggr. pathohistologische Befundung. Trotzdem muss im Hinblick auf das Alter von 7 Jahren und die Tatsache der noch nie stattgehabten Trächtigkeit Stute 3 als ggr.-mgr. eingeschränkt zuchttauglich bezeichnet werden.

Stute 4 und 5 zeigen mgr. degenerative Schädigungen des Endometriums und seiner Gefäße. Stute 6 weist im Abgleich mit ihrem Alter und den drei Trächtigkeiten verhältnismäßig gering- bis mittelgradige pathohistologische Veränderungen auf.

#### **4.4 Dopplersonographische Untersuchungen an der A. uterina**

Tab. 9: Dopplersonographische Untersuchungen bzw. untersuchte Zyklen pro Stute an der A. uterina

	Stute 1	Stute 2	Stute 3	Stute 4	Stute 5	Stute 6	<b>total</b>
Anzahl abgeschlossener Zyklen	3	3	1	3	3	3	<b>16</b>
Anzahl der Untersuchungstage	47	46	45	49	49	48	<b>284</b>
Anzahl dopplersonographischer Messdaten	1730	1740	1650	1880	1830	1760	<b>10590</b>

##### **4.4.1 Qualitative Wellenformanalyse**

Es konnte bei jeder Stute und Messung ein systolischer und diastolischer Blutfluss in der A. uterina nachgewiesen werden. In wenigen Fällen kam es postovulatorisch zu einem frühdiastolischen Null- oder Rückwärtsfluss. Jede dopplersonographische Messung der A. uterina wurde hinsichtlich ihrer Wellenform analysiert. So entstanden pro Tier und Tag jeweils drei bis vier Flusskurven, die später am Computerbildschirm betrachtet und beurteilt wurden.

In Anlehnung an die Beschreibung der Wellenformen nach DICKEY (1997) konnten alle auftretenden Flussprofile einem bestimmten Typ zugeordnet werden. Um eine graphische Darstellbarkeit zu ermöglichen, wurde den Wellenformtypen jeweils eine Ziffer zwischen 1

und 4 zugeordnet. Die Wellenformtypen O und A mit ihren beschriebenen Charakteristika (s. Tab. 6) wurden zu keinem Zeitpunkt der Messreihe beobachtet. Die folgende Grafik stellt die durchschnittliche Entwicklung der Flussmuster aller Stuten im Verlauf der untersuchten Zyklen dar.

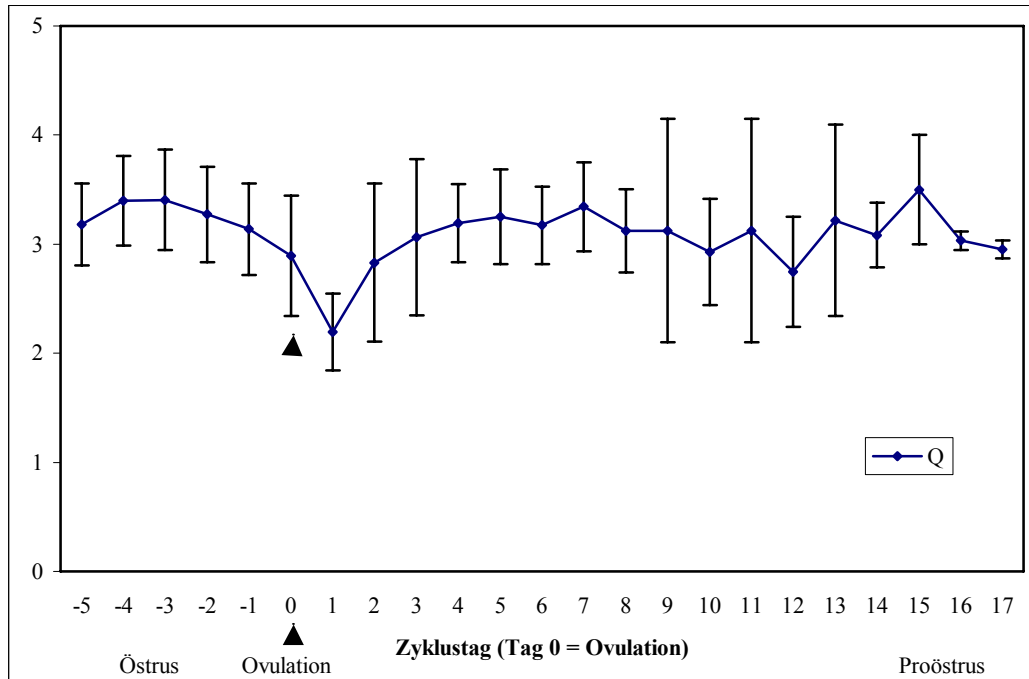


Abb. 19: Verlaufprofil der qualitativen Wellenformanalyse Q (Mittelwerte  $\pm$  s) von sechs Stuten im Zyklusverlauf (n = 16 Zyklen)

Es zeigt sich im präovulatorischen Bereich eine deutliche Erhebung über die Ziffer 3 mit einem absoluten Maximum am Tag -3. Dem Minimum am Tag 1 p.o. folgt ein steiler Wiederanstieg über Ziffer 3 auf annähernd präovulatorisches Niveau bis Tag 4. Die Plateauphase, die sich nun anschließt, fällt bis zum Tag 9 bzw. 11 wieder ab. Anschließend steigt der Index Q langsam zur nächsten präovulatorischen Phase hin an.

Diese Darstellung spiegelt fließende Übergänge zwischen den verschiedenen Wellenformtypen und Tendenzen der Änderungen der Qualität der Wellenform wider. Vor allem das Minimum am Tag 1 p.o. zeigt, dass nahezu alle Dopplerflussprofile eine deutliche Reduktion der Blutmenge aufzeigen und dem Wellenformtyp B (s. Tab. 6) entsprechen.

Beispielbilder für die Wellenformtypen:

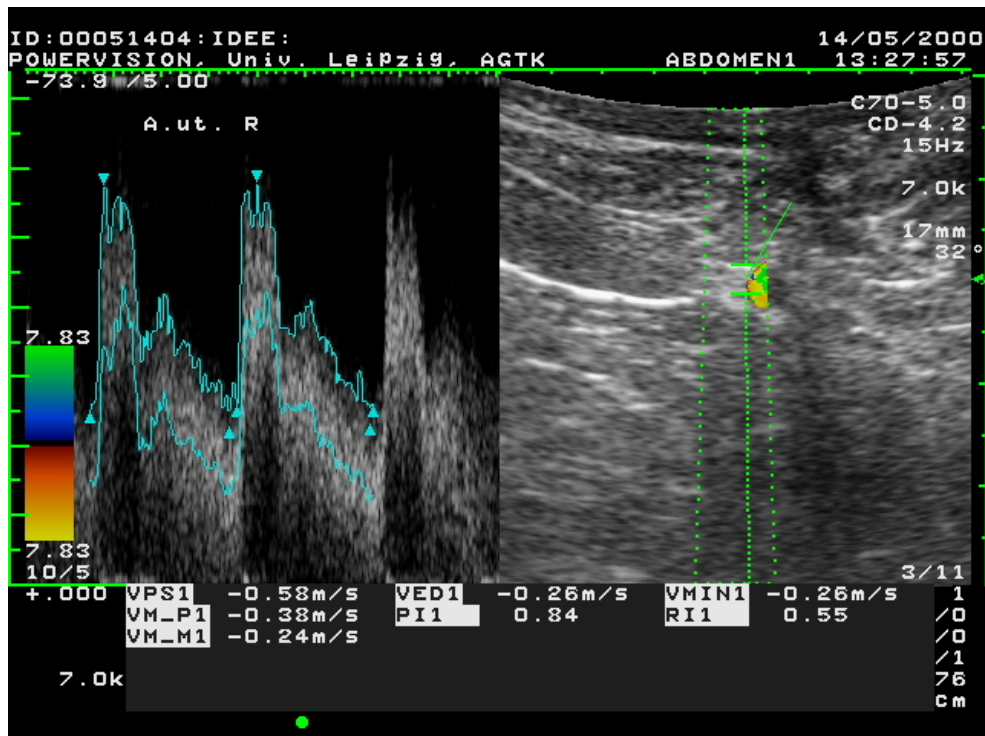


Abb. 20: Wellenformtyp 4 oder D, Stute 3 (Idee), Tag -1 (ante ovulationem), A. uterina rechts, mit eingeblendeten Messdaten

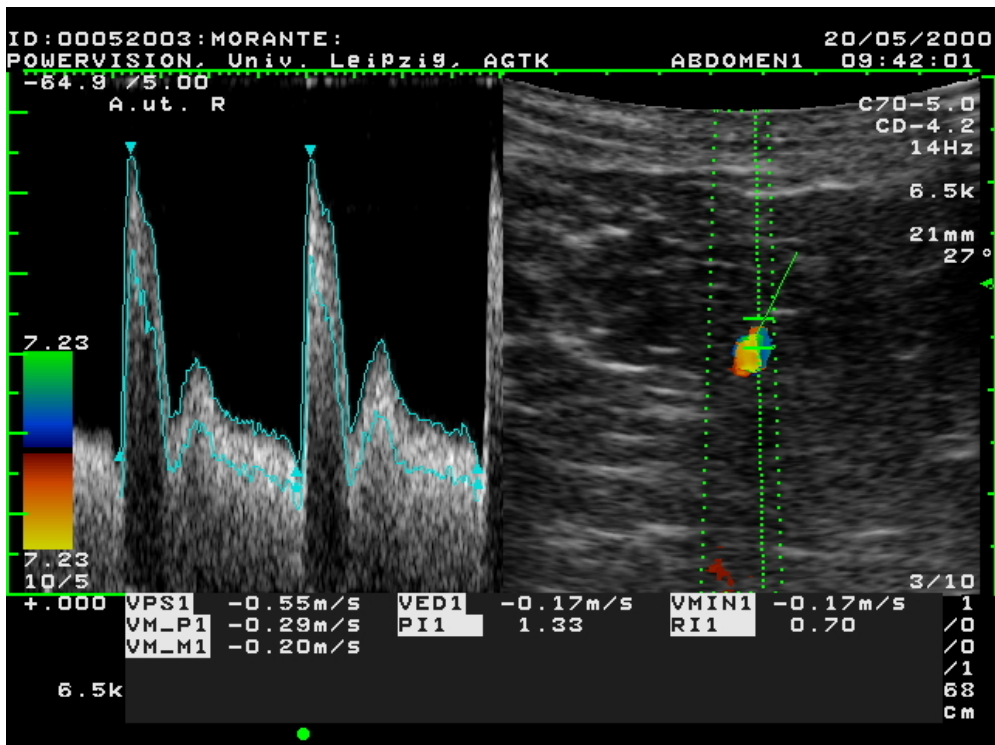


Abb. 21: Wellenformtyp 3 oder C, Stute 2 (Morante), Tag 4 (post ovulationem), A. uterina rechts, mit eingeblendeten Messdaten

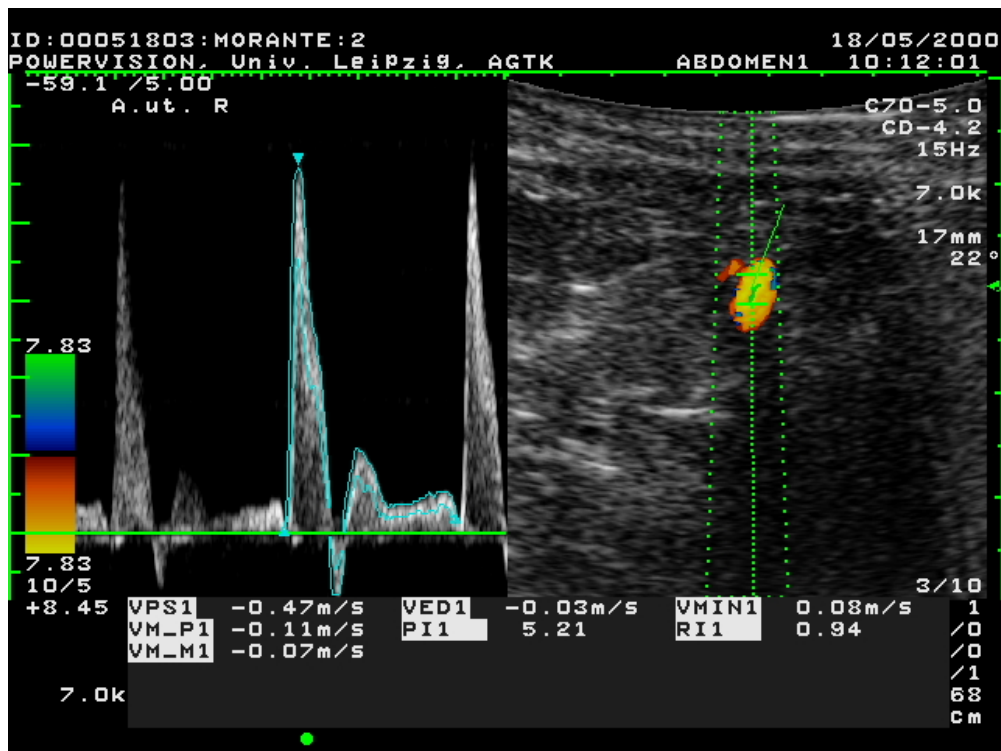


Abb. 22: Wellenform 2 oder B, Stute (2), Tag 2 (post ovulationem), A. uterina rechts, mit einblendeten Messdaten

#### 4.4.2 Semiquantitative Analyse und Blutflussgeschwindigkeit

##### 4.4.2.1 Korrelation der Parameter PI und RI

Die Widerstandswerte PI und RI zeigten im Verlauf der Zyklen bei allen Stuten zwischen rechter und linker A. uterina eine hohe Korrelation, ( PI:  $R=0,95$ ; RI:  $R=0,93$   $n=422$ ). Die folgenden Berechnungen und Darstellungen beziehen sich somit auf die Mittelwerte aus beiden Seiten. Die Korrelation zwischen den Widerstandswerten PI und RI betrug  $R=0,96$  ( $n=844$ ). Die Korrelationen zwischen den Stuten untereinander betragen für die PI  $0,32 < R > 0,84$  sowie für die RI  $0,31 < R > 0,80$ .

An dieser Stelle wird der Pulsatilitätsindex (PI) exemplarisch für die semiquantitativen Widerstandswerte dargestellt.



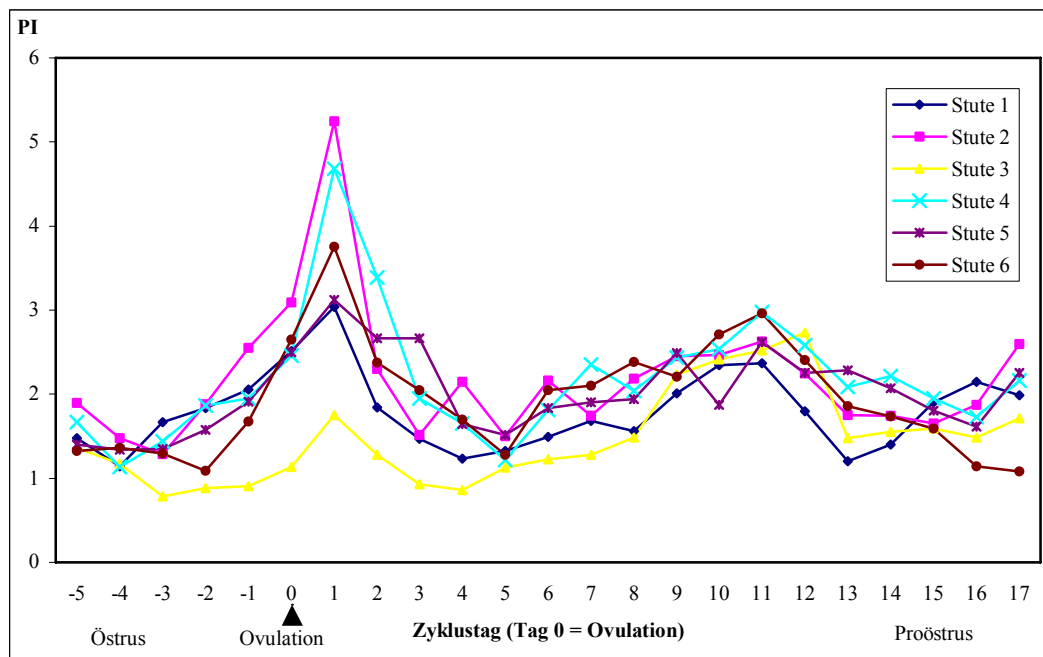


Abb. 23: PI aller Stuten während des Zyklus

Zwei Charakteristika des Graphen fallen auf:

Erstens sind bei allen Stuten deutliche zyklusabhängige und relativ einheitliche Schwankungen der Widerstandswerte zu beobachten:

Nach geringen Gefäßwiderständen im frühen Östrus (Tage -4, -3, -2) steigt der Parameter z.T. deutlich bis Tag 1 p.o., dem Maximalwert an. Danach fällt der Index ebenso rasch wieder ab, um bei der überwiegenden Zahl der Stuten gegen Ende des Metöstrus, d.h. zu Beginn des Proöstrus, nach ggr. Schwankungen wiederum moderat anzusteigen.

Die zweite Auffälligkeit ist, dass besonders zum Zeitpunkt der maximalen Widerstandswerte um den Tag 1 p.o. die Stuten sich voneinander unterschieden. So zeigen Stute 2 und 4 mit Abstand die höchsten Werte. Die Stuten 1, 5 und 6 liegen auf mittlerem, Stute Nr. 3 dagegen auf deutlich niedrigem Niveau.

In der zusammenfassenden Darstellung (Abb. 24) werden die zyklusabhängigen und gleichsinnigen Schwankungen beider Indizes deutlich:

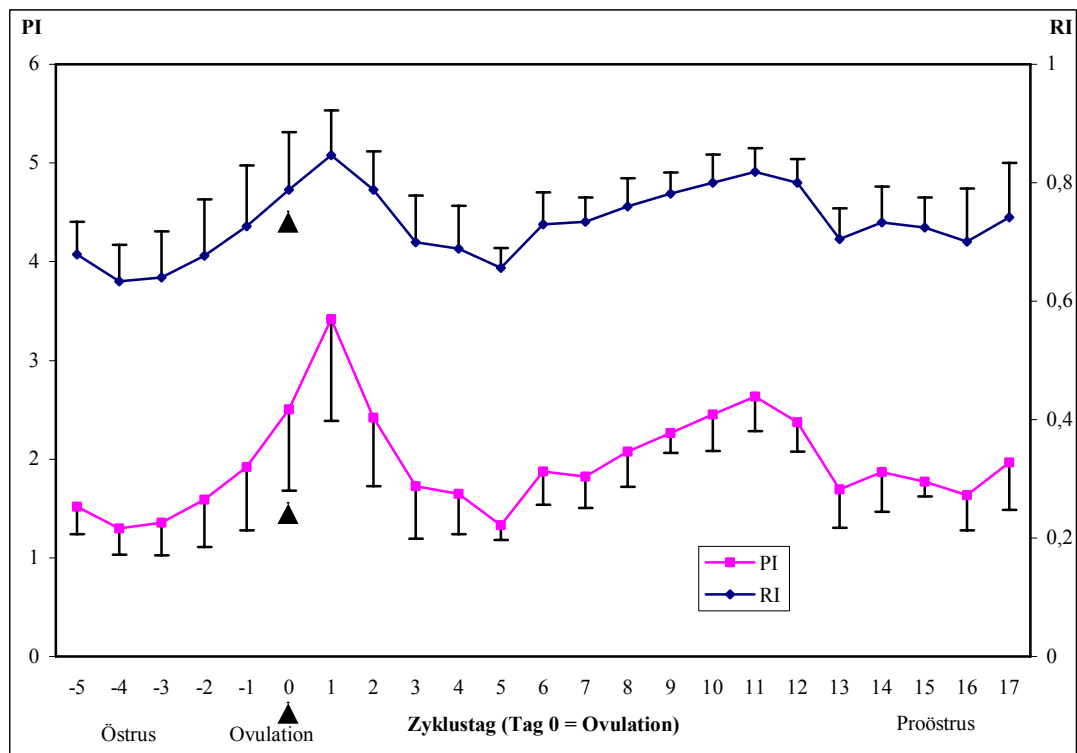


Abb. 24: PI und RI (Mittelwerte  $\pm$  s) im Zyklusverlauf während des Zyklus (n = 6 Stuten, n = 16 vollständige Zyklen)

Das präovulatorische Minimum liegt an Tag -4 vor, der Maximalwert wird an Tag 1 p.o. erreicht. Anschließend fallen die Indizes bis Tag 5 p.o. auf nahezu präovulatorisches Niveau ab.

Im Metöstrus steigen die Widerstandswerte bis Tag 11 moderat an. Zur nächsten präovulatorischen Phase hin fallen die Widerstandsindizes unter geringgradigen Schwankungen an Tag 15 und 17 tendenziell wieder ab.

#### 4.4.2.2 Blutflussgeschwindigkeit

Sowohl die systolische Maximal-, die diastolische Minimalgeschwindigkeit als auch die enddiastolische Geschwindigkeit des strömenden Blutes zeigen während der Herzaktionen bei allen Stuten zyklusabhängige Schwankungen.

Das Muster, welches sich aus den zyklusbedingten Schwankungen ergibt, entspricht überwiegend dem der PI- und RI-Profile im Sinne einer negativen Korrelation:

Die Mittelwerte der unterschiedlichen Fließgeschwindigkeiten fallen nach einem maximalen Peak an Tag -4 bzw. -3 bis Tag +1 p.o., dem absoluten Minimum, rapide ab. Einem ebenso raschen Wiederanstieg bis Tag +4 p.o. folgt ein moderat schwankender und leicht abfallender Verlauf im Metöstrus bis Tag +11 p.o.. Ab Tag +11 bzw. +12 p.o. nehmen die

Strömungsgeschwindigkeiten unter deutlichen Schwankungen zum folgenden Proöstrus-Östrus wieder zu.

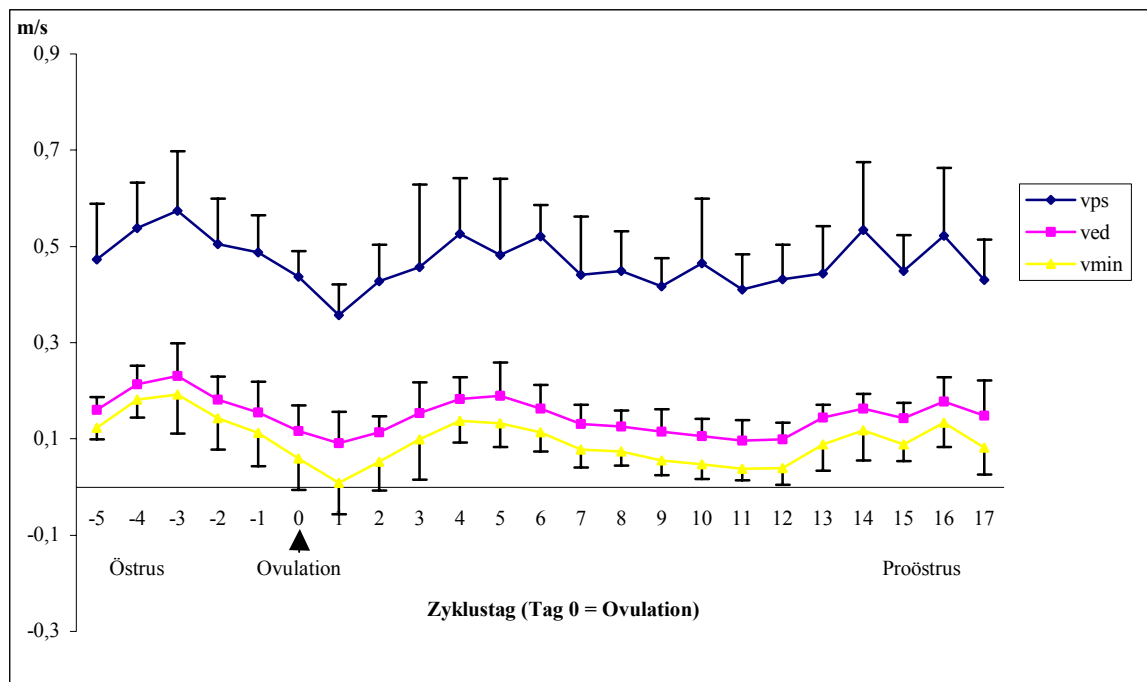


Abb. 25: Blutflussgeschwindigkeit vps (systolische Maximalgeschwindigkeit), ved (enddiastolische Geschwindigkeit), vmin (Minimalgeschwindigkeit) im Zyklusverlauf (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen), (n = 6 Stuten, n = 16 vollständige Zyklen)

#### 4.4.2.3 Vergleichende Darstellung der Parameter PI/RI und Blutflussgeschwindigkeiten

Die Verlaufskurve von PI und Vmean, gemittelt aus den Werten von 16 Zyklen, zeigen eine hohe negative Korrelation ( $R = -0,87$ ).

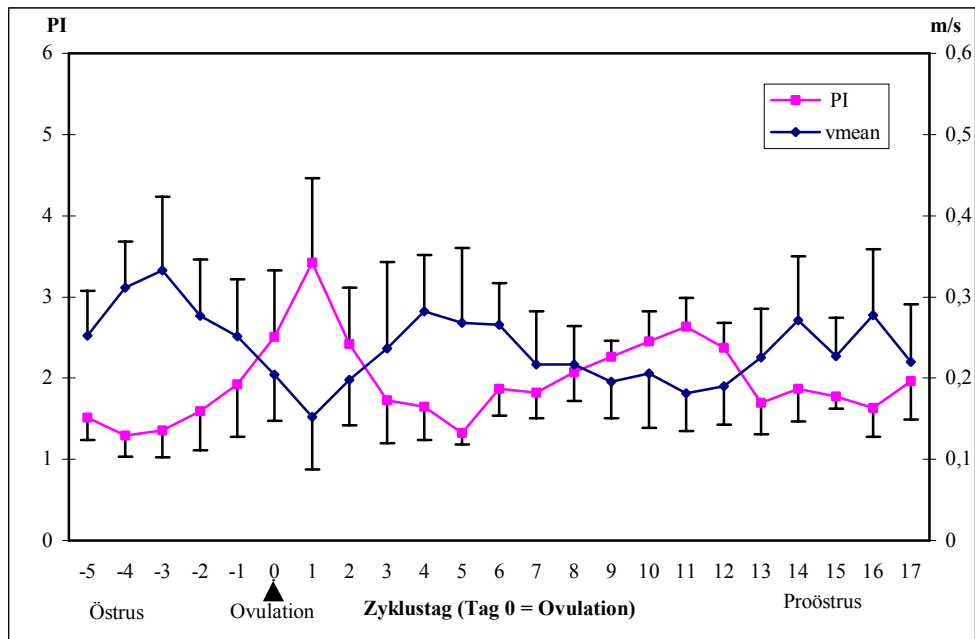


Abb. 26: Vergleichende Darstellung des Pulsatilitätsindex (PI) und V mean (Mittelung aus vps, ved und vmin), (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

#### 4.5 Powerdopplersonographische Untersuchungen am Uterus

Im Folgenden wird von einem detaillierten Blick auf die Durchblutungszustände in Form von Darstellungen einzelner Uterusabschnitte oder einzelner Tiere hin zu einem zusammenfassenden Bild, welches mehrere Stuten und/ oder mehrere Organabschnitte vereint, übergeleitet.

So werden zunächst die einzelnen Bereiche der Uterushörner bzw. des Uteruskörpers miteinander verglichen. Es folgt die Darstellung der Schwankungen des VI (Vaskularisationsindex) des gesamten Uterus während des Zyklus bei jeder einzelnen Stute sowie aller sechs Stuten über 16 Zyklen.

Die Reproduzierbarkeit der Messmethode konnte durch eine hohe positive Korrelation zwischen Erstmessungen und der in einem 30 – 40 minütigen Abstand stichprobenartig erfolgten Wiederholungsmessungen bewiesen werden ( $R = 0,91$ ).

#### 4.5.1 Korrelation der einzelnen Uterusabschnitte

Die Korrelation zwischen den drei einzelnen Bereichen der Hörner betrug  $0,51 \leq R \leq 0,74$  auf der linken und  $0,54 \leq R \leq 0,77$  auf der rechten Seite. Der Seitenvergleich ergab eine Korrelation zwischen den Hornspitzen der rechten und linken Seite von  $R = 0,63$ , den Mittelabschnitten  $R = 0,60$  und den korpusnahen Bereichen  $R = 0,64$ . Insgesamt ergab der Vergleich zwischen dem linken und rechten Uterushorn eine hohe Korrelation von  $R = 0,78$ .

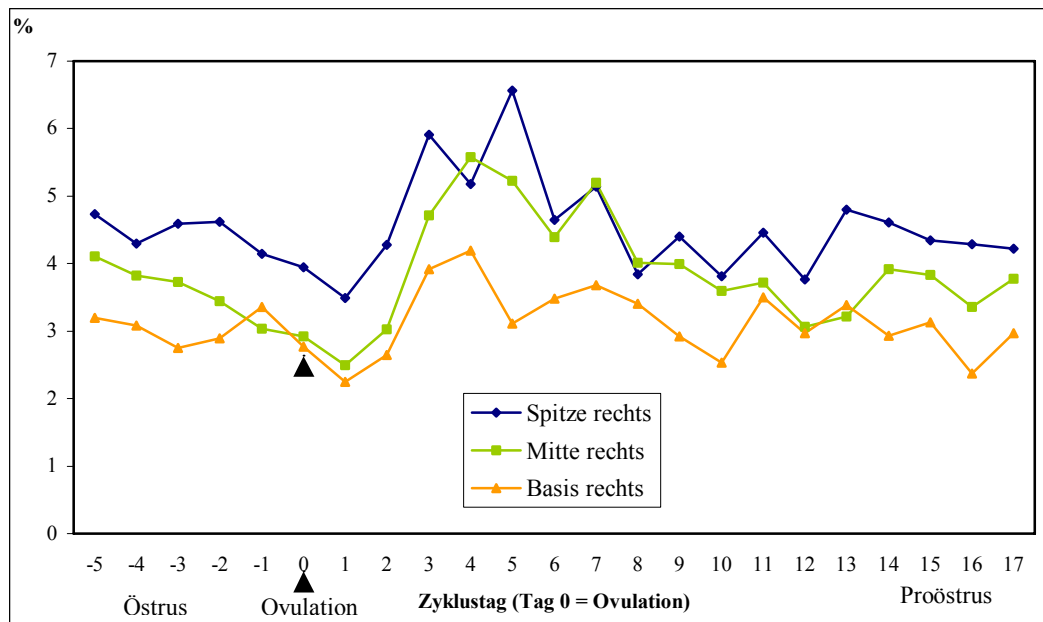


Abb. 27: Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) des rechten Uterushorns während des Zyklus ( $n = 6$  Stuten,  $n = 16$  Zyklen) (Standardabweichungen siehe Anhang)

Auf Grund der hohen Korrelation des rechten und linken Uterushornes werden in den nächsten Betrachtungen beide Seiten zusammengefasst.

Alle Werte zeichnen sich durch einen ähnlich zyklierenden Verlauf aus, wobei die größten Amplituden im Bereich der Mittelabschnitte der Uterushörner zu erkennen sind. Bei der weiteren Betrachtung wird dieser Abschnitt des rechten und linken Uterushornes beispielhaft kommentiert. Gefäßarchitektur und Kaliber der Gefäßquerschnitte sind hier gleichmäßig und deshalb repräsentativ.

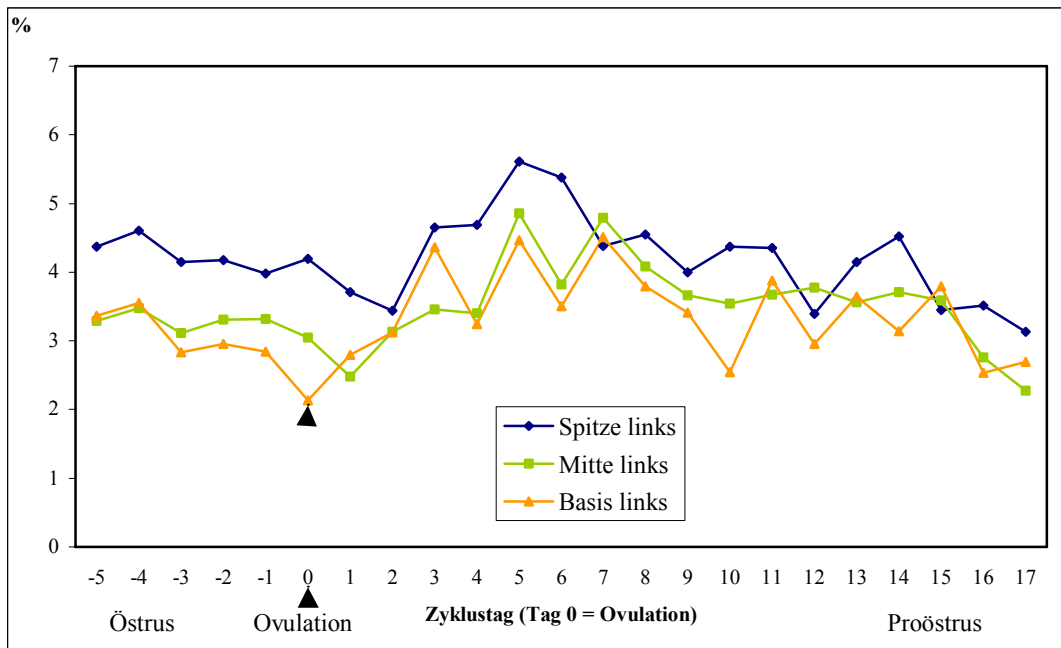


Abb. 28: Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) des linken Uterushorns während des Zyklus (n = 6 Stuten, n = 16 Zyklen) (Standardabweichungen siehe Anhang)

Mit der Zusammenfassung der rechten und linken Seite wird das zyklische Schwankungsmuster noch deutlicher. Der Uteruskörper fällt bei der Gegenüberstellung durch eine im Östrus und unmittelbar periovulatorisch ausgeprägte Vaskularisation auf. So zeigen die Abschnitte der Uterushornmitte und der Basis ein etwas geringeres Niveau bis Tag + 3 post ovulationem. Ab diesem Zeitpunkt fällt die vorherige Mehrdurchblutung auf ein im Vergleich unteres Niveau ab. Die Uterushornspitzen liegen als einziger Bereich meist deutlich über dem des Uteruskörpers.

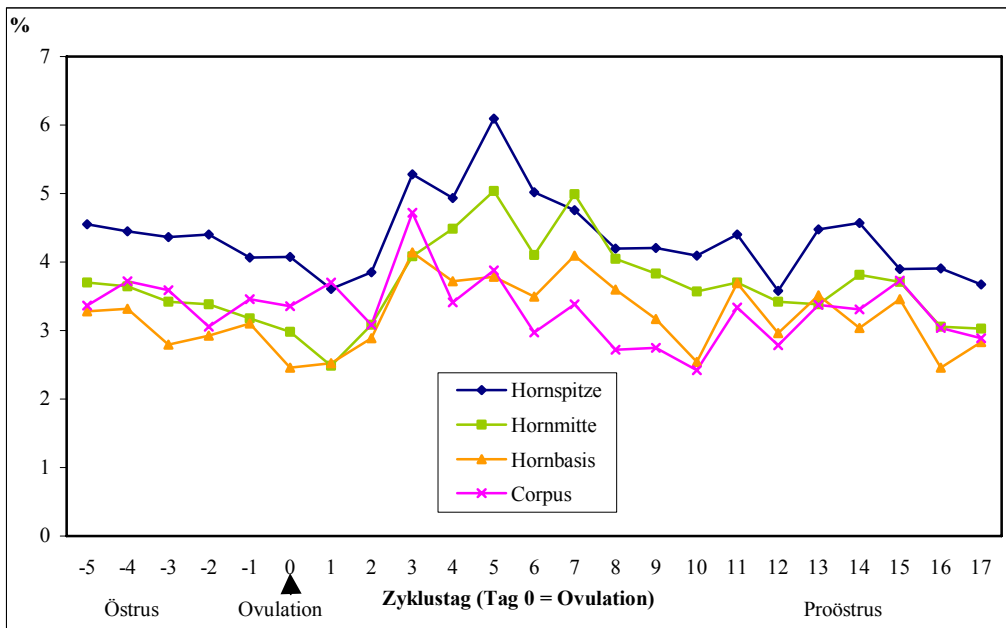


Abb. 29: Vergleichende Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) aller Uterusabschnitte (n = 6 Stuten, n = 16 Zyklen) (Standardabweichungen siehe Anhang)

Die Fläche der untersuchten Querschnitte an Tag -4 weist durchschnittlich 3,65 % powerdopplersonographische Signale auf. Bis Tag 1 p.o. sinkt dieser Wert auf 2,5 % ab, um sich im weiteren Verlauf bis Tag 5 p.o. zu verdoppeln. Nach diesem absoluten Maximum folgt ein weiterer Peak an Tag 7. Ab diesem Tag fällt die Durchblutung auf ein mittleres Niveau ab, um über die Tage 14 und 15 p.o. wieder anzusteigen. Die Uterushornspitzen sind anatomisch durch eine Querschnittsverkleinerung und Verdichtung der Gefäßarchitektur gekennzeichnet, die Hornbasis wiederum durch eine Vereinfachung der Gefäßverzweigung, jedoch mit Zunahme der Gefäßquerschnitte.

So relativiert sich die stärkere Durchblutung der Uterushornspitzen, vor allem während der Rosse und an Tag 5 p.o., im Vergleich zu den übrigen Messbereichen.

#### 4.5.2 Gesamtdurchblutung des Uterus

Um einen Überblick über die gesamte Durchblutungssituation zu bekommen, wurden die Werte der einzelnen Uterusabschnitte auf Grund ihrer ähnlichen zyklusabhängigen Blutflussmuster zusammengefasst, jedoch nach Stuten getrennt dargestellt.

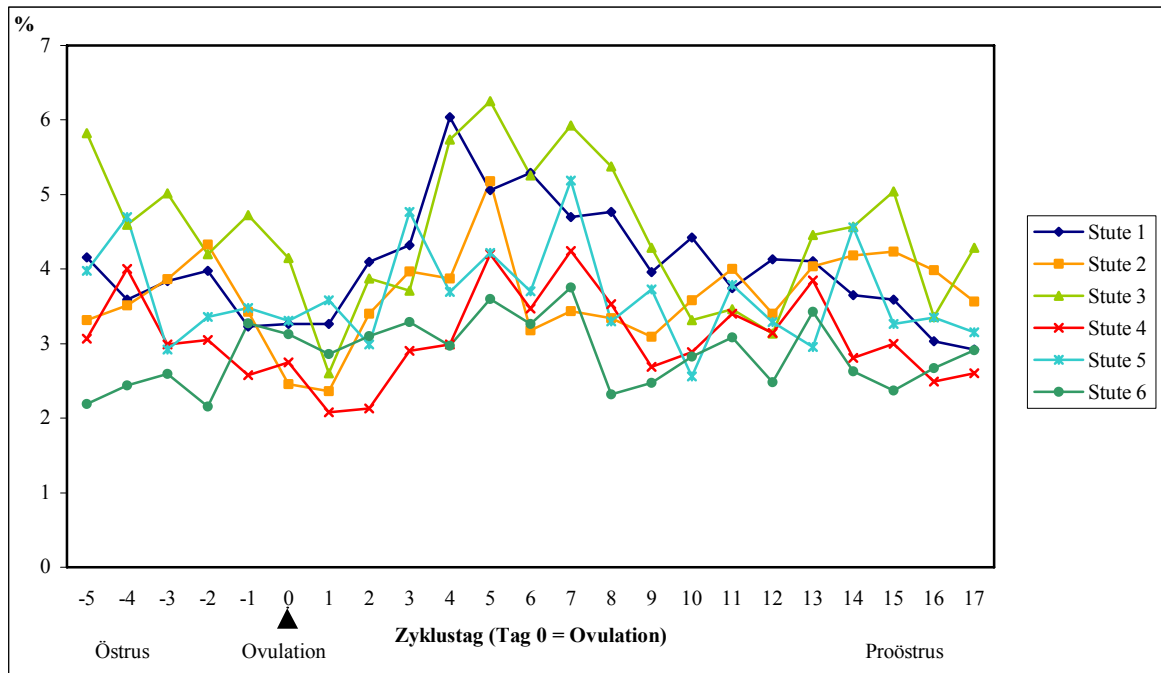


Abb. 30: Vergleichende Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) der Stuten 1 – 6 (Standardabweichungen siehe Anhang)

Der Graph verdeutlicht die Unterschiede, welche zwischen den Stuten hinsichtlich des Blutflusses während der Zyklen auftraten. Die Stuten 1, 2 und 3 zeigen ausgeprägte zyklische Schwankungen der Durchblutung am Uterus mit großer Ähnlichkeit. Stute 4 zeigt den auffälligsten postovulatorischen Minimalwert, Stute 3 hingegen die deutlichste präovulatorische Maximaldurchblutung. Während der postovulatorischen Hauptdurchblutungsphase weist Stute 1 den maximalen Peak an Tag + 4, bzw. Stute 3 an Tag + 5 auf, deren Werte insgesamt auf hohem Niveau liegen.

Auch Stute 4 zeigt einen typischen prä- und postovulatorischen Peak mit starkem Rückgang des Blutflusses an Tag 1 und 2 p.o.. Insgesamt liegt Stute 4 jedoch auf einem deutlich niedrigeren Niveau als die Stuten 1 und 3. So bleibt bei Stute 4 der Maximalpeak an Tag -4 a.o. unter der 4 %-Marke. Der Zyklusverlauf ist jedoch dem bekannten Muster entsprechend: an Tag 1 p.o. das absolute Minimum mit sofortigem Wiederanstieg bis auf nahezu präovulatorisches Niveau an den Tagen 6 und 8 p.o.. Es folgt nach geringgradigem Abfall an



den Tagen 9 und 10 p.o. eine weitere Durchblutungszunahme im späten Metöstrus bzw. frühen Proöstrus über die Tage 12 und 13 p.o.. Stute 5 zeigt vergleichsweise ein zyklisches Verlaufsmuster auf mittlerem Niveau. Bei allen Stuten ist die z.T. sprunghafte (v.a. Stute Nr. 5) Zunahme der relativen Durchblutung zwischen Tag 2 und 8 p.o. auffällig.

Bei der Zusammenfassung aller Stuten bezüglich der uterinen Gesamtdurchblutung (Abb. 31) wird das zyklusabhängige Profil noch deutlicher.

Die ab Tag 1 p.o. einsetzende deutliche Zunahme der relativen Durchblutung des Uterus erreicht an Tag 5 p.o. ihr Maximum. Damit liegt der prozentuale Anteil der durchbluteten Areale eines Uterusquerschnitts am Tag 5 p.o. beim 1,2 – fachen der maximalen präovulatorischen Durchblutungsrate an Tag -4.

Ab Tag 7 p.o. nimmt die Durchblutung wieder merklich ab. Auffällig ist, dass nach einem „Zwischentief“ am 10. Tag p.o. sich eine geringfügige Durchblutungssteigerung andeutet, welche bis Tag 16 p.o. jedoch beendet ist. Ab den Tagen 16 und 17, also während des Proöstrus, kommt es zum präovulatorischen Anstieg bis Tag -4, dem bis zur Ovulation (= Tag 0) ein moderates Absinken der relativen Durchblutung folgt.

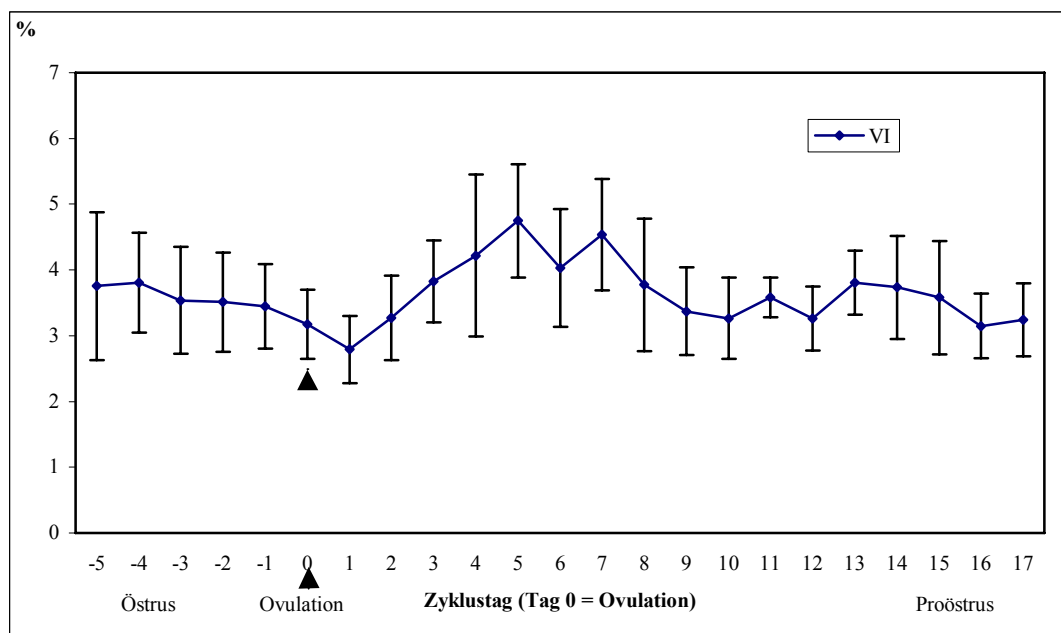


Abb. 31: Darstellung der uterinen Gesamtdurchblutung (VI) aller Stuten (n = 6) über n = 16 Zyklen (Mittelwerte ±s)

#### 4.6 Vergleichende Darstellung der Dopplersonographischen Messverfahren

Nach Betrachtung der einzelnen Stuten und Messverfahren kann ein Zyklus zusammenfassend in seinem Ablauf in drei Teilabschnitte gegliedert werden, um Vergleiche zwischen Tieren und Methoden zu ermöglichen und die Grapheninterpretation übersichtlich zu gestalten:

Phase 1 (Tag -5 bis 0): präovulatorisch stark durchblutet an Tag -4, dann Reduktion bis Tag 0 (Ovulation),

Phase 2 (Tag 1 bis 11): absolutes Durchblutungsminimum an Tag 1, gefolgt von Wiederzunahme der Durchblutung auf über präovulatorisches Niveau (VI) und anschließender Perfusionsrückgang bis Tag 11 auf mittleres Niveau,

Phase 3 (Tag 12 bis Tag 17): nach kurzzeitiger Perfusionszunahme über die Tage 13-16 anschließender Wiederbeginn des Östrus.

Für die Parameter PI, RI und Vmean konnten zwischen den Mittelwerten der Phase 1 und 2 sowie der Phase 1 und 3 signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) festgestellt werden.

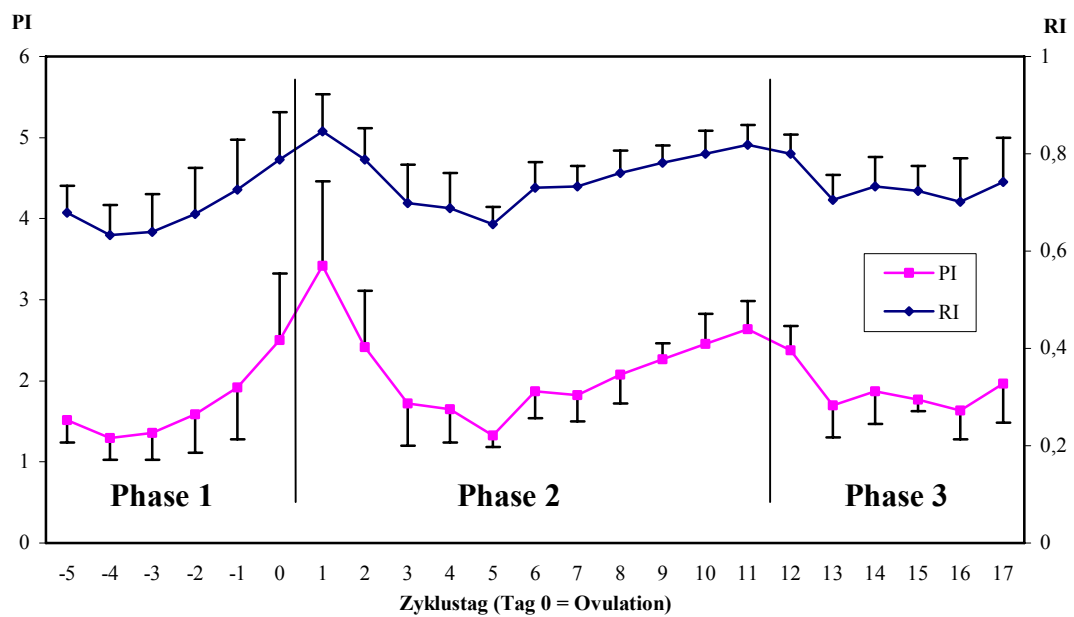


Abb. 32: Semiquantitative Parameter (PI und RI) im Vergleich der 3 Phasen des Zyklus (n = 16), Mittelwerte  $\pm$  s

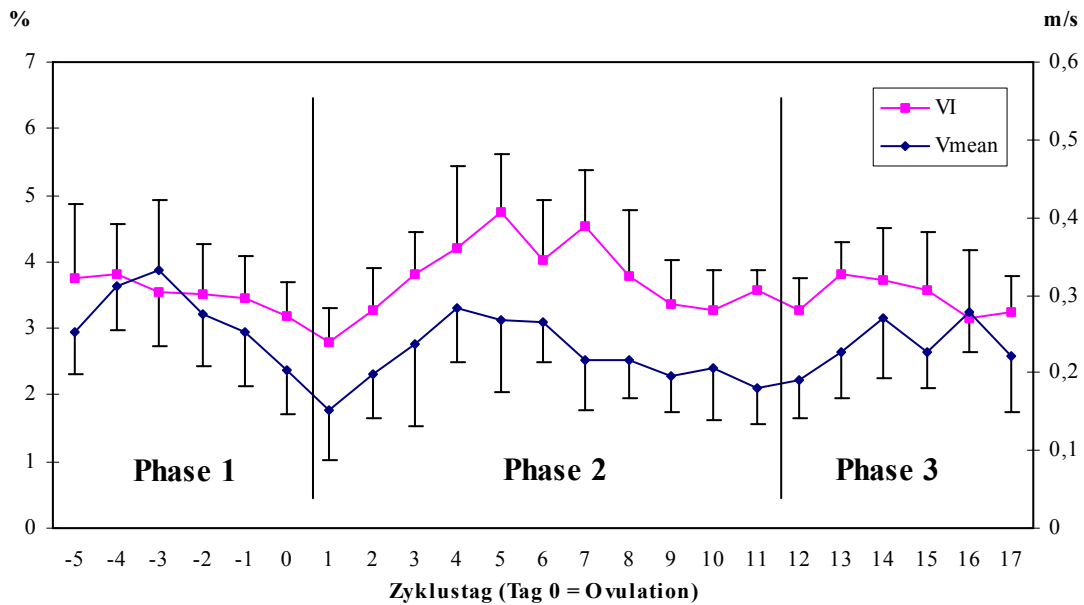


Abb. 33: Vaskularitätsindex und Blutflussgeschwindigkeit (VI und Vmean) im Vergleich der 3 Phasen des Zyklus (n = 16), Mittelwerte  $\pm$  s

Die vergleichende Darstellung der Powerdopplermessung am Uterus (VI) und der pulsed-waved Messung an der A. uterina zeigt über viele Strecken negative (PI/ RI) oder positive (Vmean) Korrelationen: VI/PI:  $r = -0,60$ , VI/RI:  $r = -0,56$ , VI/Vmean:  $r = 0,41$

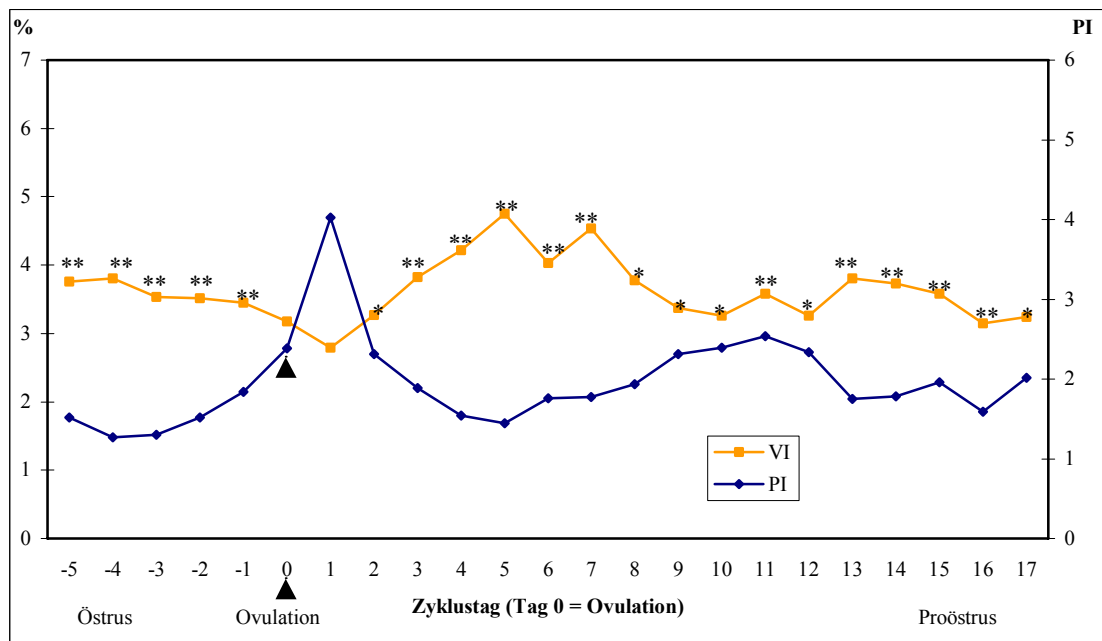


Abb. 34: Vergleichende Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) mit dem Pulsatilitätsindex (PI) während des Zyklus (n = 16 Zyklen)

\* signifikanter Unterschied zwischen den Messgruppen ( $p \leq 0,05$ )

\*\* hochsignifikanter Unterschied zwischen den Messgruppen ( $p \leq 0,001$ )

In der grafischen Gegenüberstellung fällt zunächst die negative Korrelation auf. So sind bei beiden Verlaufskurven an den Tagen -4, 1 und 5 markante Peaks, die negativ korrelieren. Bei der Messung am Uterus scheint die präovulatorische Phase von geringerer Bedeutung, die postovulatorische Phase von Tag 3 – 7 p.o. jedoch von einem deutlich höheren Durchblutungsniveau gekennzeichnet zu sein. So liegt, im Gegensatz zur Messung an der A. uterina, das postovulatorische Niveau deutlich über dem präovulatorischen. Weiterhin wird sowohl die langsam abfallende Durchblutungsintensität im frühen Interöstrus bis Tag 10, als auch der sich anschließende erneute Durchblutungsanstieg bis Tag 14 p.o. von zuerst fallenden, dann jedoch ansteigenden Widerstandswerten begleitet. Bevor präovulatorisch der PI sein Minimum am Tag -4 erreicht, ist nach dem zweiten kleineren Peak an Tag 14 p.o. zunächst noch ein erneuter Durchblutungsabfall über die Tage 16 und 17 p.o. zu beobachten.

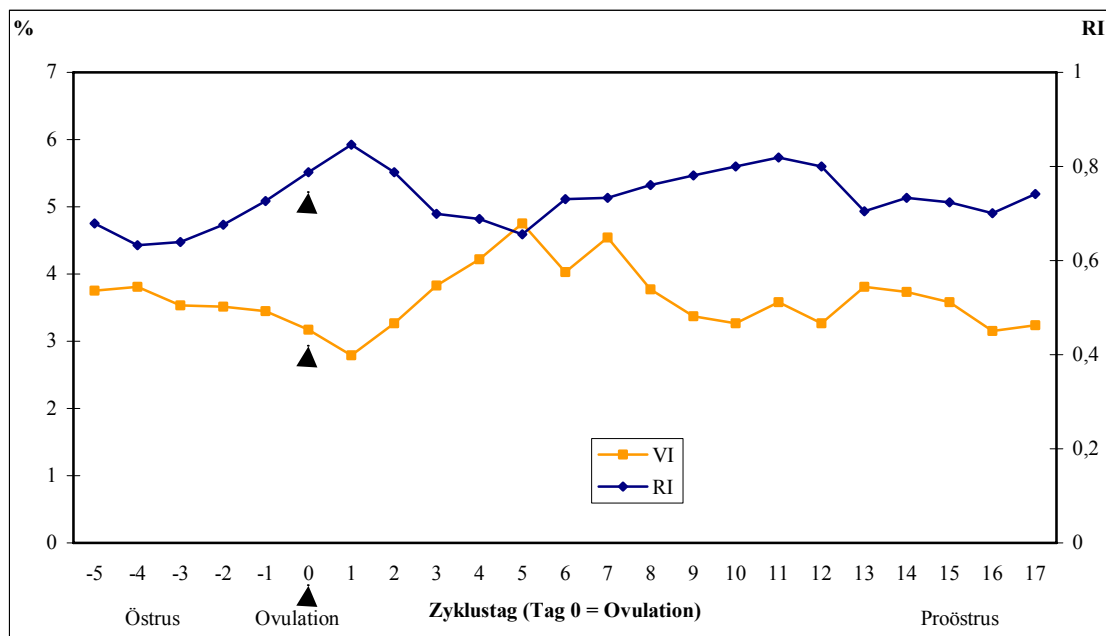


Abb. 35: Vergleichende Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) mit dem Resistanceindex (RI) während des Zyklus (n = 16 Zyklen) signifikanter Unterschied zwischen den Messgruppen an allen Zyklustagen ( $p \leq 0,05$ )

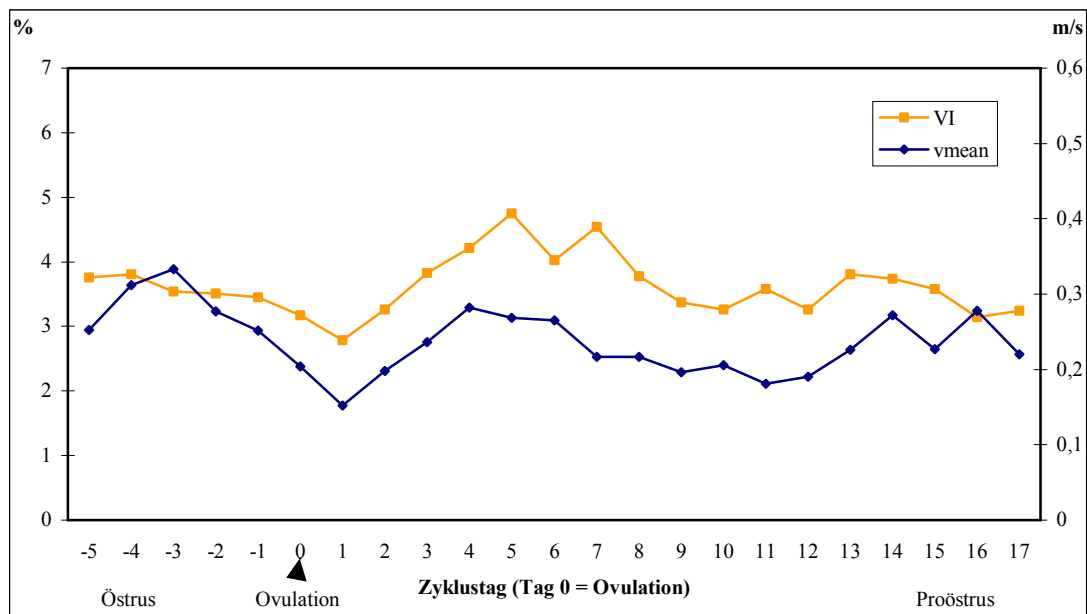


Abb. 36: Vergleichende Darstellung des Vaskularisationsindex (VI) mit der Blutflussgeschwindigkeit (Vmean) während des Zyklus (n = 16 Zyklen) signifikanter Unterschied zwischen den Messgruppen an allen Zyklustagen ( $p \leq 0,05$ )

Der Vergleich der Powerdopplermessungen mit den Blutflussgeschwindigkeiten zeigt im Sinne einer schwach positiven Korrelation weniger Übereinstimmungen, als dies bei den semiquantitativen Parametern im Sinne einer negativen Korrelation (z.B. PI) der Fall ist.

Mögliche Ursache könnte die Winkelabhängigkeit des Messstrahls sein, welche bei den Widerstandsindizes PI und RI weitestgehend unberücksichtigt bleibt und somit für einen ruhigeren Kurvenverlauf durch geringere Fehleranfälligkeit sorgt.

Andererseits ist auch bei diesem Vergleich der prä- und postovulatorische Unterschied deutlich: In dem Maß, wie die Blutflussgeschwindigkeit präovulatorisch hoch ist, steigt VI erst nach dem Tag 1 auf ein deutlich höheres postovulatorisches Niveau an.

#### 4.7 Steroidhormonkonzentrationen und Doppelovulationen mit ihrem potentiellen Einfluss auf die Uterusperfusion

Es wird untersucht, ob und wenn ja, auf welche Art und Weise bzw. in welchem Grad die Steroidhormonkonzentrationen, die Ovulationsrate und die Perfusion des Uterus voneinander abhängen oder sich beeinflussen. Die Anzahl, die Seite und der Zeitpunkt von Doppel- und/oder Einzelovulationen wird hinsichtlich der zugehörigen Hormonwerte und Perfusionsänderungen beleuchtet, und es werden Korrelationen erstellt.

##### 4.7.1 Einfach- und Doppelovulationen

Zu EO kam es insgesamt 12 mal, DO traten 10 mal auf. Bei drei der zehn Doppelovulationen erfolgte die zweite Ovulation in zeitlich enger Abfolge (Tag 0 p.o.). Diese Doppelovulationen erfolgten zweimal am rechten Ovar und einmal am linken und rechten Ovar (siehe Tab. 10).

Auf Grund der Nähe zur ersten Ovulation können diese drei Doppelovulationen als Einfachovulationen gewertet werden. Die übrigen zweiten Ovulationen erfolgten an Tag 1, 2, 3, 4, 6 bzw. 7. Wenn es zu Doppelovulationen mit Beteiligung beider Ovarien kam (n = 3), so ovulierte stets der Follikel am linken Ovar zuerst.

Tab. 10: Übersicht zu den Einzel- und Doppelovulationen der sechs Versuchsstuten

Stute	Anzahl und Seite der EO	Anzahl und Seite der DO	Zyklustag der 2. Ovulationen
1	2 (li.)	2 (li./re.; re./re.)	1. DO: Tag 6 p.o. 2. DO: Tag 0 p.o.
2	3 (re., 2 x li.)	1 (re./re.)	DO: Tag 0 p.o.
3	1 (re.)	1 (re./re.)	DO: Tag 1 p.o.
4	1 (li.)	3 (li./li.; re./re.; li./re.)	1. DO: Tag 1 p.o. 2. DO: Tag 4 p.o. 3. DO: Tag 0 p.o.
5	2 (li., re.)	2 (li./re.; li./li.)	1. DO: Tag 2 p.o. 2. DO: Tag 7 p.o.
6	3 (2 x re., li.)	1 (li./li.)	DO: Tag 3 p.o.

Unterschiede in der Durchblutungsintensität hinsichtlich der ovulierenden Seite(n) konnten statistisch nicht nachgewiesen werden.

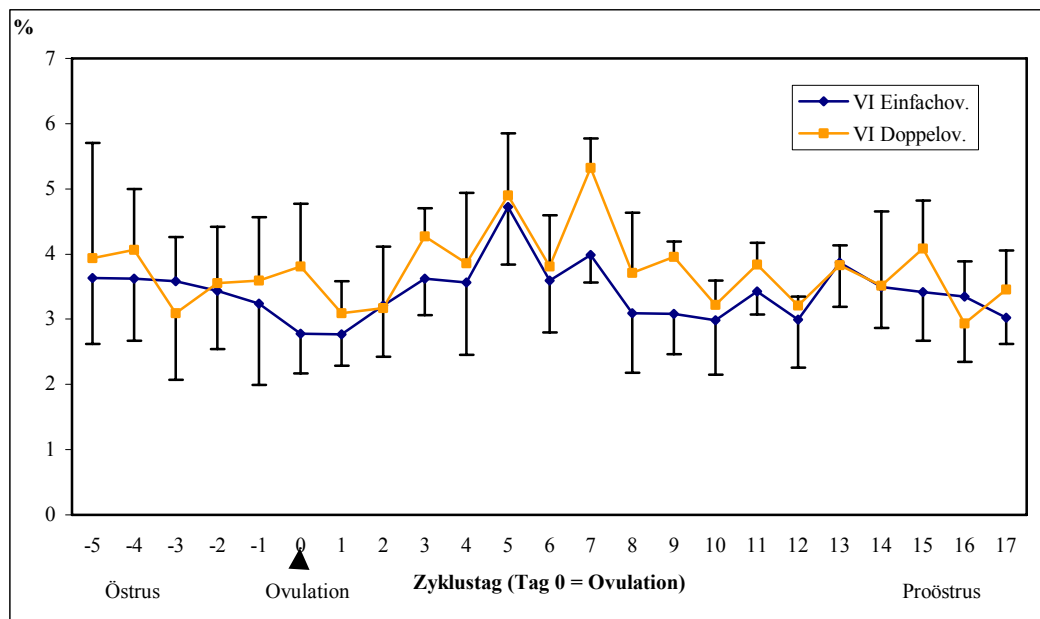


Abb. 37: Darstellung des VI während Zyklen mit Einzel-(n=15) und Doppelovulationen (n=7), (Mittelwerte  $\pm$  s)

Der VI zeigt während der Zyklen mit Doppelovulationen ein um ca. 9 % erhöhtes Durchblutungsniveau und fällt in seinem Verlauf nur ausnahmsweise an den Tagen -3 und 16 unter die Werte der Zyklen mit Einzelovulation.

Der Verlauf ist jedoch insgesamt unruhiger und Maxima und Minima sind weniger deutlich ausgeprägt. Als Folge davon ist die Korrelation zwischen VI und PI während solcher Zyklen mit Doppelovulation niedriger als bei Einfachovulationen (siehe auch Tabelle 11 und 12).

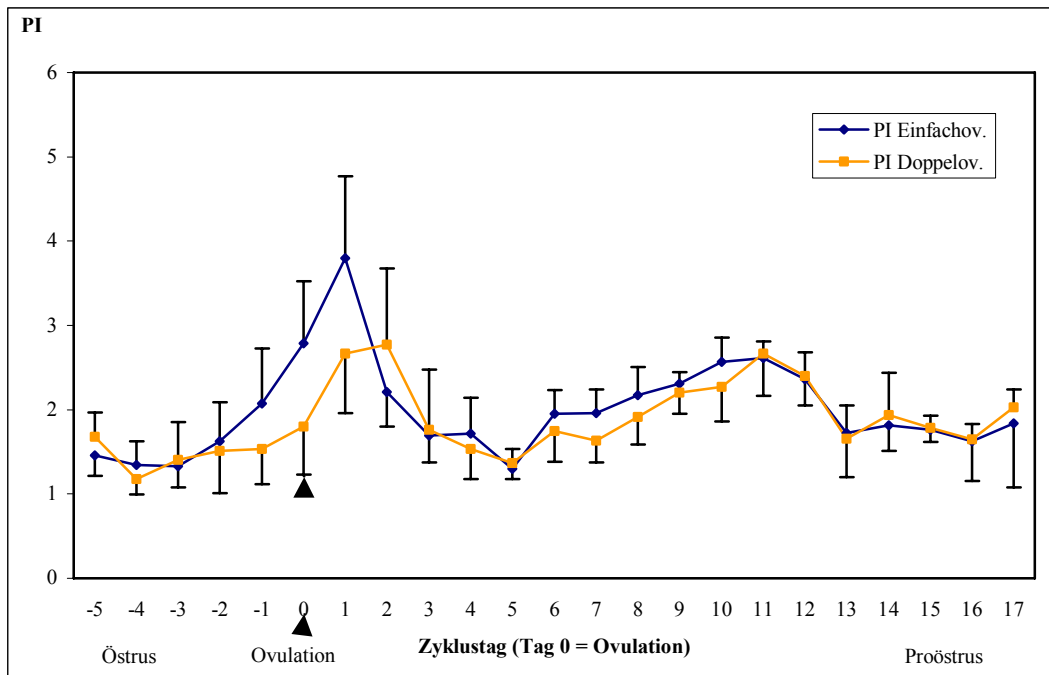


Abb. 38: Darstellung des PI während Zyklen mit Einzel-(n=15) und Doppelovulationen (n=7), (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

Der Parameter PI weist bei Zyklen mit Doppelovulation eine Rechtsverschiebung im Sinne einer Verzögerung um ca. 1 – 2 Tage zum Metöstrus hin auf. Die maximalen Widerstandswerte an Tag 1 p.o. bleiben unter denen der Zyklen mit Einzelovulation.

Das Niveau der Werte bei Doppelovulationen ist durchschnittlich um 6,4 % niedriger als bei Einfachovulationen und somit ebenfalls als Durchblutungserhöhung zu werten.

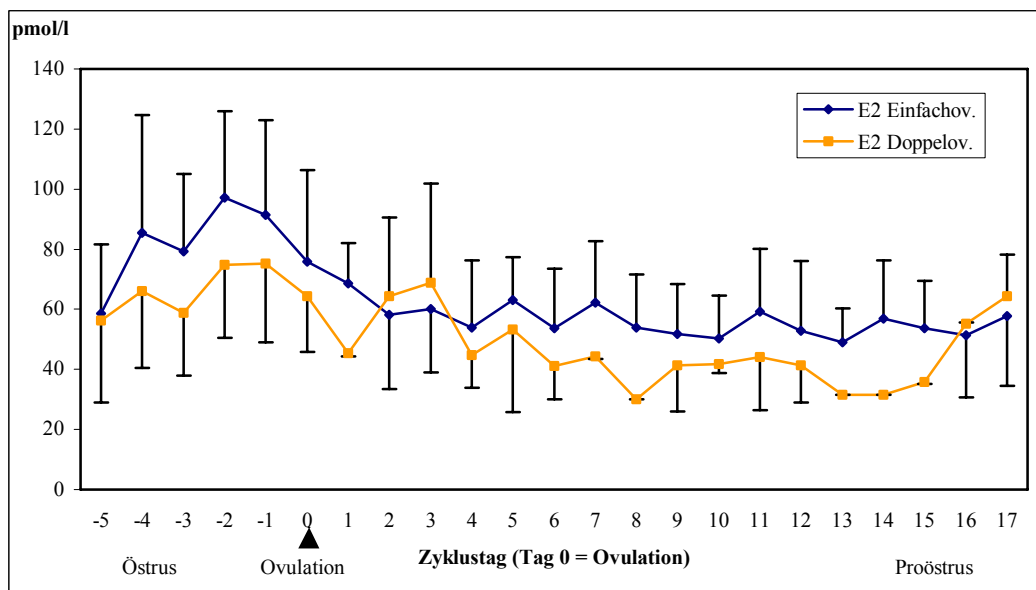


Abb. 39: Plasmaöstradiolkonzentrationen während Zyklen mit Einzel-(n=15) und Doppelovulationen (n=7), (Mittelwerte  $\pm$  s)



Die 17- $\beta$ -Östradiolwerte (E2) im Blutplasma sind während der Zyklen mit Doppelovulationen im Vergleich zu solchen mit Einfachovulation um 18,7 % erniedrigt. Bis auf die Ausnahmen an den Tagen 2/3 und 16/17 post ovulationem bewegen sich die Werte der Zyklen mit Doppelovulationen unter denen mit Einfachovulation.

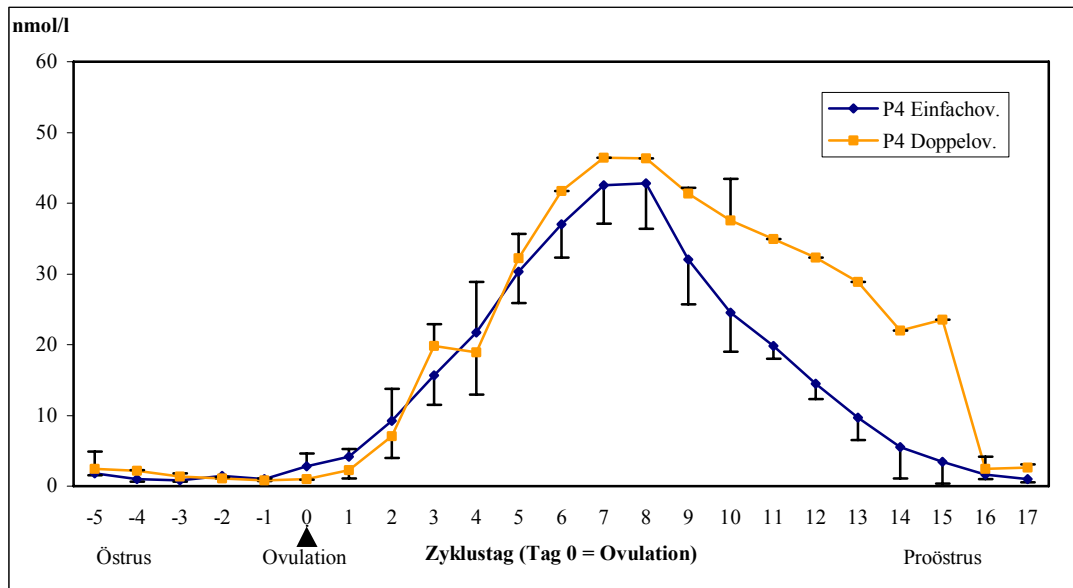


Abb. 40: Plasmaprogesteronkonzentrationen während Zyklen mit Einzel-(n=15) und Doppelovulationen (n=7), (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen)

Die Progesteronwerte der Zyklen mit Doppelovulation sind durchschnittlich um 38,3 % höher als die der Zyklen mit Einfachovulation. Nach einem nahezu identischen Anstieg im frühen Metöstrus (Tag 0 bis 8) verzögert sich der Wiederabfall bis zum nächsten Östrus erheblich bei den Zyklen, bei denen Doppelovulationen stattgefunden haben.

Tab. 11: Korrelation der Parameter VI, PI, 17- $\beta$ -Östradiol und Progesteron bei Zyklen mit Einfachovulation (n = 15)

	VI	PI	17- $\beta$ - Östradiol	Progesteron
VI	-	-0,69	-0,001	0,26
PI	-0,69	-	-0,09	0,09

Tab. 12: Korrelation der Parameter VI, PI, 17- $\beta$ -Östradiol und Progesteron bei Zyklen mit Doppelovulationen (n = 7)

	VI	PI	17- $\beta$ - Östradiol	Progesteron
VI	-	-0,41	-0,01	0,38
PI	-0,41	-	-0,27	0,19

Bei Betrachtung der Korrelationen kann für die Zyklen mit Einfachovulationen ein negativer Zusammenhang mittleren Grades für VI und PI bzw. ein geringer positiver Zusammenhang zwischen VI und Progesteron festgestellt werden. Bei den Korrelationen der Zyklen mit Doppelovulationen fällt zusätzlich ein schwacher negativer Zusammenhang zwischen PI und 17- $\beta$ -Östradiol auf.

#### 4.7.2 Steroidhormonkonzentrationen

Im Folgenden wird auf die Unterschiede der Steroidhormonkonzentrationen bei den einzelnen Stuten eingegangen:

Bei Betrachtung der Steroidhormonkonzentrationen von 17- $\beta$ -Östradiol und Progesteron fällt auf, dass sich die Kurvenprofile der einzelnen Tiere z.T. deutlich unterscheiden.

Zunächst werden die Tiere einzeln betrachtet, worauf Darstellungen der Mittelwerte aller Stuten folgen.

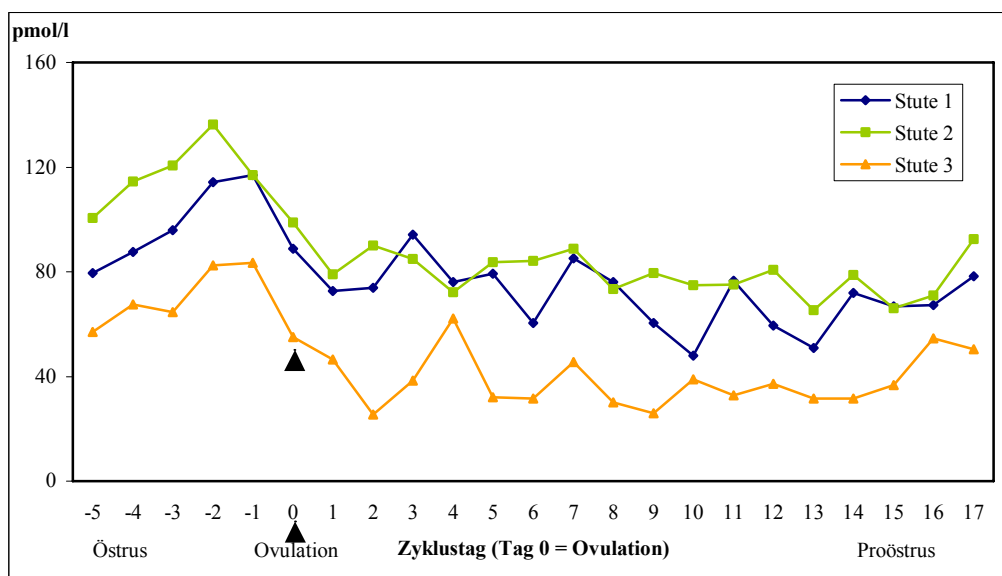


Abb. 41: Plasmaöstradiolkonzentrationen der Stuten 1, 2 und 3

In diesem Vergleich zwischen den Stuten wird das zyklische Verlaufsmuster deutlich, das jedoch individuell auf unterschiedlichem Niveau abläuft. Dabei heben sich v.a. Stute 1 und 2 vom Rest ab.

Die Plasmaöstradiolkonzentration ist bei Stute 2 mit einem präovulatorischen Maximum von 136,2 pmol/l am höchsten, gefolgt von Stute 1. Die übrigen Tiere haben ein präovulatorisches Maximum zwischen 60 und 80 pmol/l und fallen während des Metöstrus unterschiedlich stark auf ein Basisniveau ab.

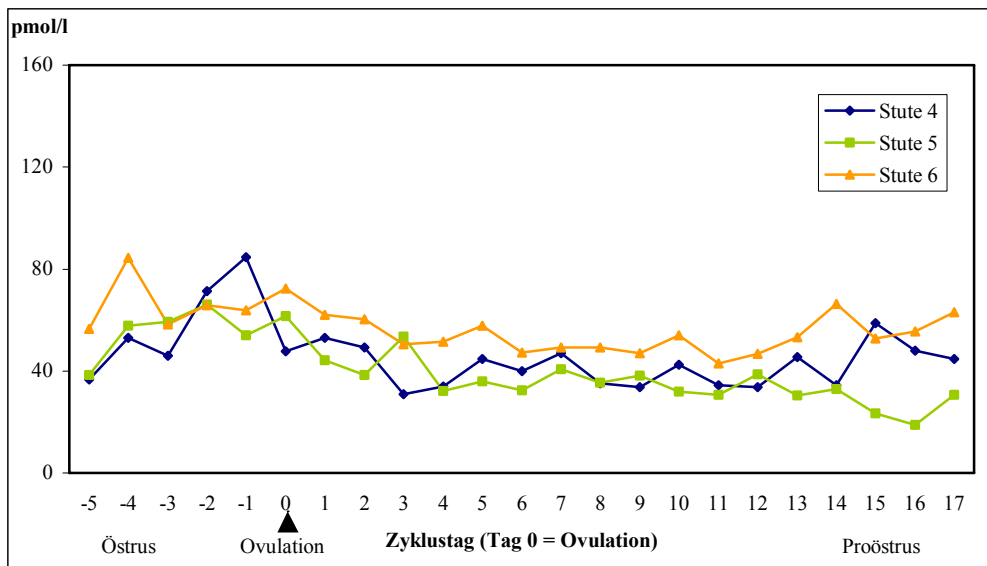


Abb. 42: Plasmaöstradiolkonzentrationen der Stuten 4, 5 und 6

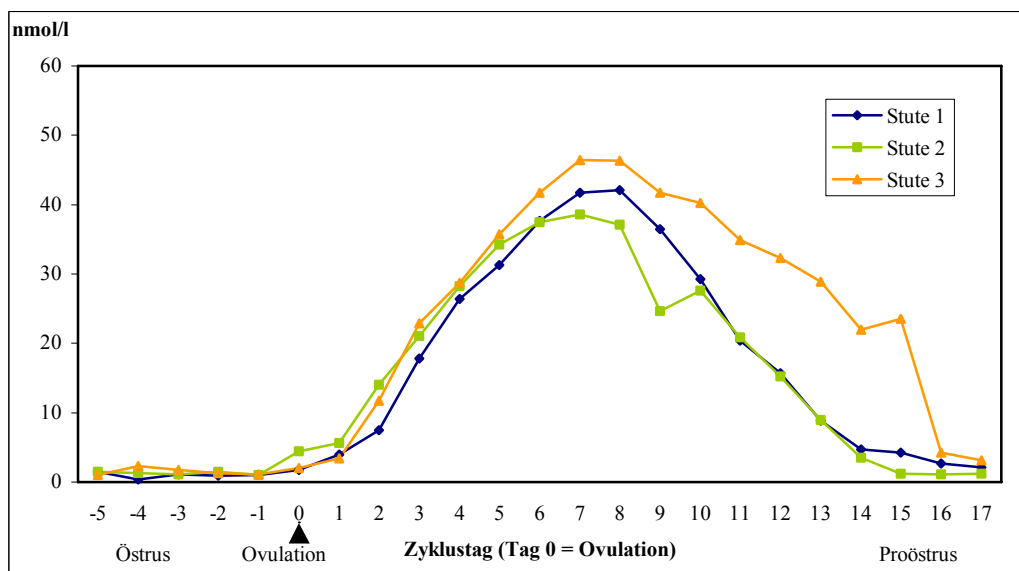


Abb. 43: Plasmaprogesteronkonzentrationen der Stuten 1, 2 und 3

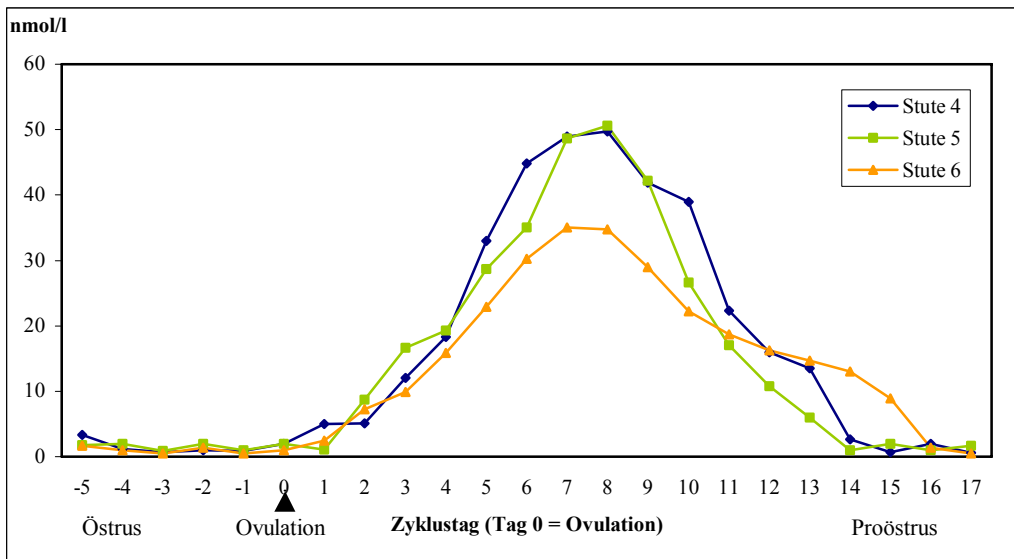


Abb. 44: Plasmaprogesteronkonzentrationen der Stuten 4, 5 und 6

Die Plasmaprogesteronspiegel der einzelnen Stuten ähneln sich in Höhe und Verlaufsform. Bei Stute 3 fällt nach dem Peak im Metöstrus ein verzögertes Absinken des Spiegels bis auf proöstrisches Niveau auf. Stute 6 zeigt mit 35 nmol/l an Tag 7 einen deutlich niedrigeren Maximalwert als die anderen Tiere.

Im weiteren Verlauf werden die Steroidhormonkonzentrationen aller sechs Stuten zusammengefasst dargestellt und mit den einzelnen Parametern für die Durchblutung verglichen:

PI wird als repräsentativer Parameter für die semiquantitativen Messwerte der A. uterina herangezogen.

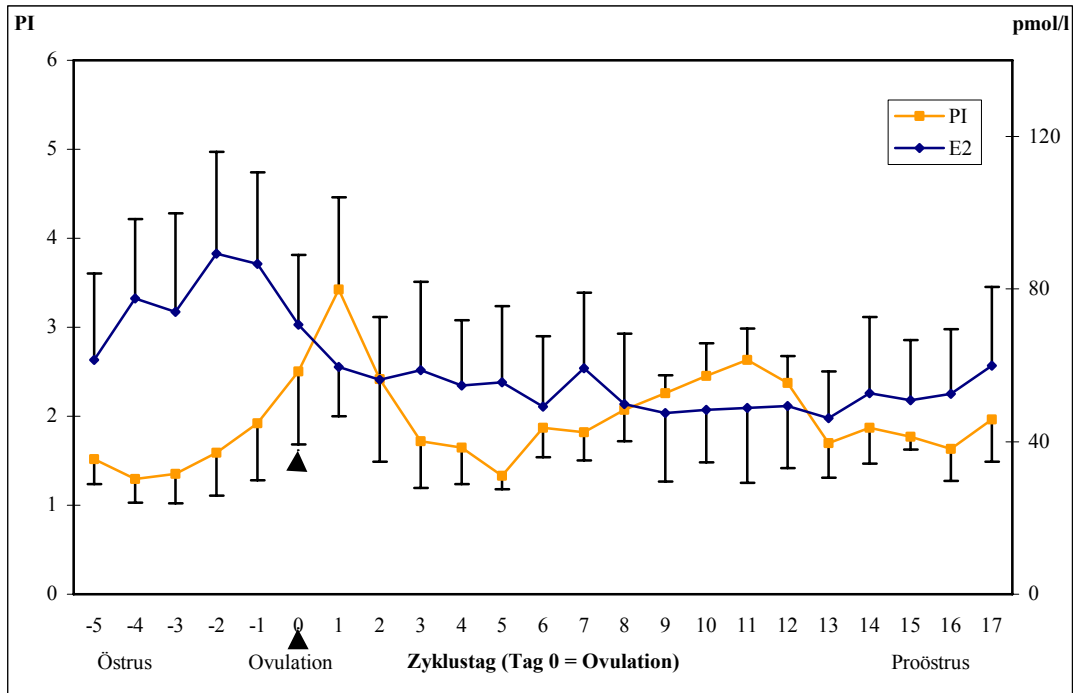


Abb. 45: Vergleich von PI und Plasmaöstradiolkonzentrationen über den Zyklus (n =16), (Mittelwerte ± s)

Es konnte keine Korrelation zwischen den Messreihen PI und den Hormonparametern 17- $\beta$ -Östradiol ( $R = -0,27$ ) und Progesteron ( $R = 0,08$ ) festgestellt werden.

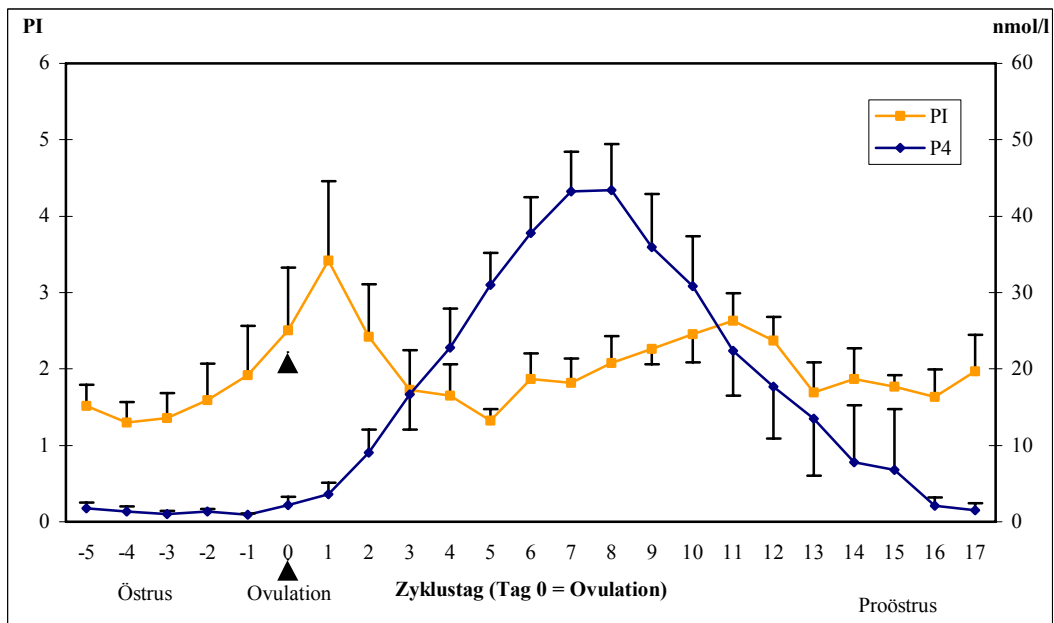


Abb. 46: Vergleich von PI und Plasmaprogesteronkonzentrationen über den Zyklus (n =16), (Mittelwerte ± s)

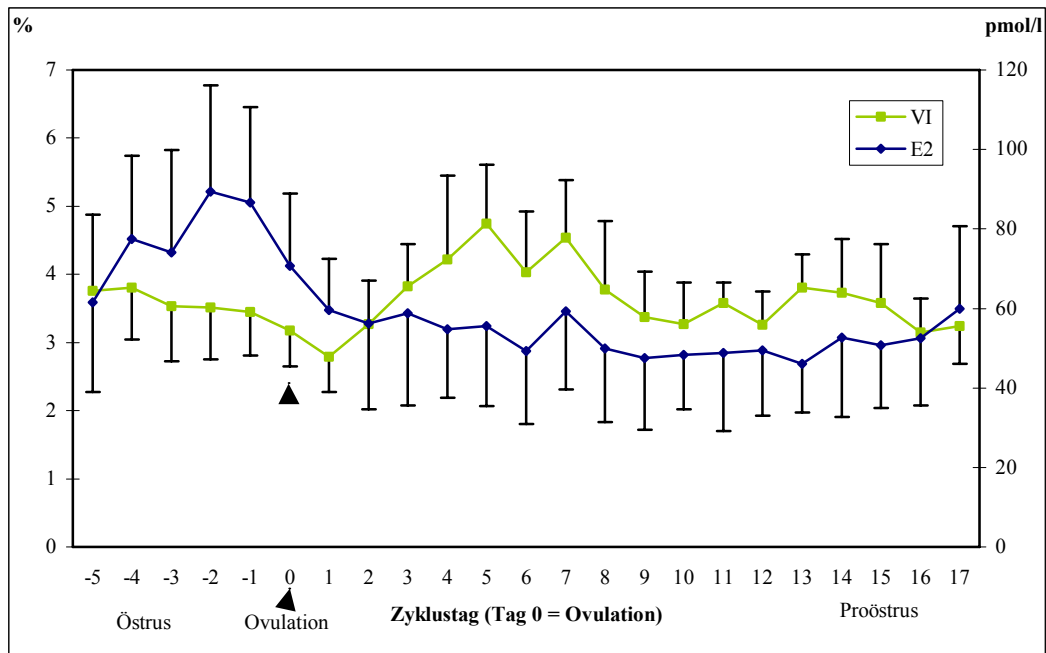


Abb. 47: Vergleich von VI und Plasmaöstradiolkonzentrationen während des Zyklus (n = 16), (Mittelwerte ± s)

Zwischen den Plasmaöstradiolkonzentrationen und VI konnte zum jeweiligen Zyklusstag kein statistischer Zusammenhang hergestellt werden: VI/ Plasmaöstradiol  $R = -0,09$ .

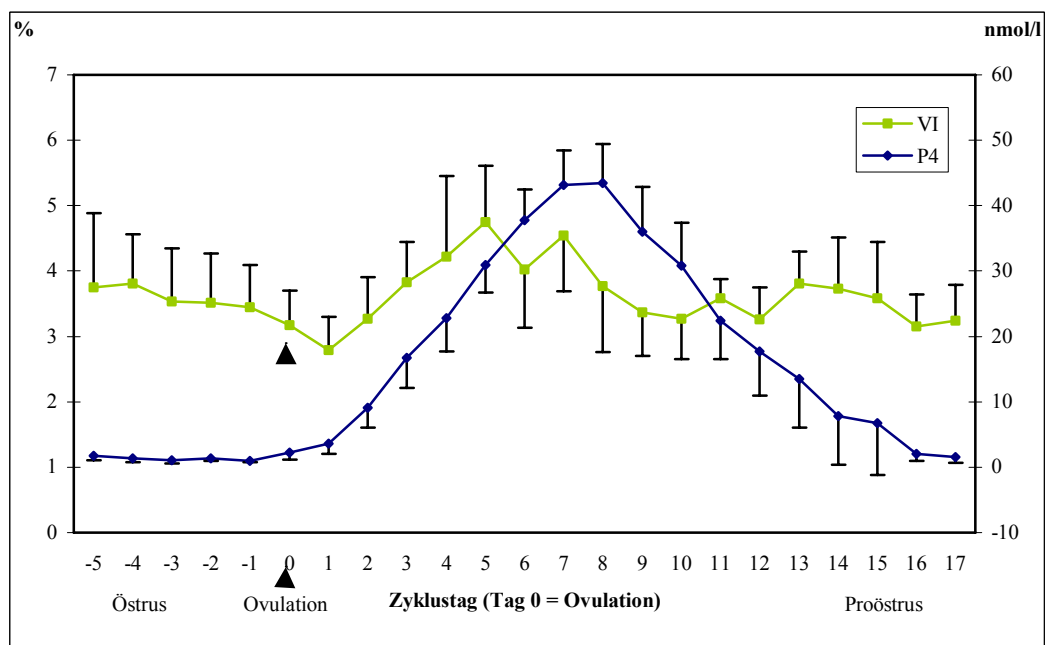


Abb. 47: Vergleich von VI und Plasmaprogesteronkonzentrationen während des Zyklus (n = 16), (Mittelwerte ± s)

Die Korrelation zwischen den zwei dargestellten Parametern (VI/ Plasmaprogesteron) lag bei  $R = 0,52$

#### **4.8 Gegenüberstellung der Perfusionsmessungen und deren klinischen bzw. pathohistologischen Befunden**

Um eine klinische Relevanz der vorliegenden Untersuchungen zu ermitteln, wurden im folgenden Abschnitt die klinischen und histopathologischen Ergebnisse den dopplersonographischen Messungen am Uterus bzw. an der A. uterina gegenübergestellt.

Dabei wurden vom Vaskularisationsindex und Pulsatilitätsindex von jeder Stute die Mittelwerte der Zyklustage (-5 bis 17) aller Zyklen gebildet. Auf diese Weise wurde die durchschnittliche Höhe der Widerstandswerte (PI) oder der Vaskularisationsindices (VI) während des gesamten Zyklus ermittelt.

Die in der Tabelle 13 dargestellte Rangnummer stellt an erster Stelle jeweils die Stute mit der höchsten Perfusion bzw. dem geringsten Gefäßwiderstand dar.

Tab. 13: Klinische Parameter, Mittelwerte des Vaskularisationsindex, Mittelwerte des Pulsatilitätsindex in der Gegenüberstellung

<b>Stuten-Nr.</b>	<b>Alter</b>	<b>Geburten</b>	<b>letzte Geburt</b>	<b>VI (Rang-Nr.)</b>	<b>Histopatholog. Kategorisierung</b>	<b>PI (Rang-Nr.)</b>
1	12 J.	1	vor 5 J.	4,05 (2)	IIa/IIb (3)	1,80 (2)
2	13 J.	1	vor 7 J.	3,64 (3/4)	IIb/III (5)	2,19 (5/6)
3	7 J.	/	/	4,49 (1)	IIa (1)	1,48 (1)
4	10 J.	2	vor 4 J.	3,08 (5)	IIa/IIb (4)	2,19 (5/6)
5	12 J.	1	vor 7 J.	3,64 (3/4)	III (6)	2,03 (4)
6	10 J.	3	vor 2 J.	2,86 (6)	IIa (2)	1,95 (3)

Es ergibt sich ein negativer Korrelationskoeffizient von  $-0,73$  zwischen VI und PI. In der Tabelle lässt sich weiterhin eine Abhängigkeit von der Anzahl der stattgefundenen Geburten und der Höhe des VI erkennen. So liegen auf den Plätzen eins bis vier diejenigen Stuten mit keiner oder einer Geburt, gefolgt von Stuten mit zwei bzw. drei Geburten. Das Alter der Tiere scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen, da beispielsweise die Stute 1 mit zwölf Jahren

einen deutlich höheren Vaskularisationsindex als die zehnjährige, sechstplatzierte Stute aufweist.

Die Zeitspanne, die seit der letzten Geburt vergangen ist, scheint sich mit zunehmender Länge positiv auf den Vaskularisationsindex auszuwirken. Die ersten vier Plätze werden somit von den Tieren belegt, bei denen die Geburten 5 oder 7 Jahre zurückliegen. Die folgenden Rangplätze werden von Stuten belegt, deren Geburten vier oder zwei Jahre zurückliegen.

Die semiquantitative Messung an der A. uterina zeigt eine hiervon nur ggr. differierende Rangfolge (s. Tab. 13). So liegt zwar auch das jüngste und einzige güste Tier an erster Stelle, gefolgt von Stute 1, an dritter Position jedoch differiert die Rangfolge. Die vierte Stelle des PI ist die dritte Position des VI, an fünfter Position stimmen die Parameter wieder überein.



## 5 Diskussion

Die in der humanmedizinischen Geburtshilfe routinemäßig eingesetzte Dopplersonographie hat mittlerweile in der equinen Gynäkologie als wertvolles diagnostisches Instrument einen ebenso festen Platz eingenommen.

Die Perfusionsmessung am Genitale der Stute ist eine mögliche Nutzung dieser Technik. Nachdem in der Humanmedizin von zahlreichen Autoren seit Mitte der neunziger Jahre die Aussage über den Zusammenhang reduzierten Blutflusses und damit verbundener Infertilität gemacht wurde, stellt sich für die Veterinärmedizin und hier im Speziellen die Stutengynäkologie die Frage nach der Parallelität.

Die vorliegende Arbeit geht dieser Frage nach, erweitert somit das bestehende Grundlagenwissen und gleicht die gewonnenen Ergebnisse mit diesem ab. Auf diese Weise wird die pulsed-waved dopplersonographische Methode erstmals dem powerdopplersonographischen Messverfahren, welches am Uterus zum Einsatz kommt, gegenübergestellt.

Nachdem bereits zuvor durch diverse Autoren (u.a. Bollwein, Mayer, Blaich, Petzold) die transrektale dopplersonographische Blutflussmessung an der A. uterina der Stute erfolgreich praktiziert worden ist, kann diese Methode als zuverlässig bezeichnet werden.

Der Methode der transrektalen powerdopplersonographischen Messung am Uterus der Stute hingegen fehlt es momentan noch an Vergleichswerten aus anderen veterinärmedizinischen Untersuchungen, auch wenn erste Erfahrungen im Bereich der ovariellen Durchblutungsmessung bereits von BAUMGARTNER et al. (1998) beim Rind sowie MAYER et al. (1999) und WEIN et al. (2003) bei der Stute gesammelt werden konnten.

Limitierende Faktoren der transrektalen powerdopplersonographischen Untersuchung des Uterus bei der Stute sind die Eigenbewegung des Tieres, die Kontraktibilität des Organs sowie die mäanderförmig verlaufenden und z. T. sehr kleinkalibrigen Gefäße.

Reproduzierbar und somit vergleichbar sind die Durchblutungswerte der Uterusabschnitte, die stets aus 35 Einzelbildern pro Untersuchungstag und Tier bestehen.

Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde stichprobenartig durch in ca. 30 - 40 minütigem Abstand erfolgende Wiederholungsmessungen belegt. Die Korrelation zwischen der Erst- und der Folgemessung war mit  $0,89 \leq r \leq 0,91$  hoch.

Dabei bezieht sich die Reproduzierbarkeit nicht auf Einzelbilder, sondern auf die Gesamtheit der einzelnen Querschnittsbilder eines Untersuchungstages bzw. eines Uterusabschnitts.

Um die Störanfälligkeit der Methode zu minimieren, wurden die Stuten tageszeitlich regelmäßig und mit stets den gewohnten Begleitumständen (Untersuchungsstand, Ruhepause, Futter etc.) untersucht. So wurde u. a. auch auf eine bewusst ruhige Untersuchungsweise und minimale Bewegungsintensität intrarektal geachtet, um die kurzzeitig durch taktile Reize verursachte myometriale Aktivität (KATILA 1999) so gering wie möglich zu halten.

Eine Reproduzierbarkeit der Einzelmessung ist bei der angewendeten Methoden nur ansatzweise möglich, genauso wie der endgültige Beweis des Zusammenhanges zwischen dem realen Blutfluss und den aufgezeichneten Messwerten noch aussteht. Um diesem Unsicherheitsfaktor Rechnung zu tragen, wurde die Methode den bereits mehrfach erfolgreich angewandten Verfahren gegenübergestellt.

Ein positiver Nebeneffekt der powerdopplersonographischen Untersuchungsmethode, bei der nahezu sämtliche uterinen und teilweise auch ovariellen bzw. vaginalen Gefäße des Meso-, Myo- und Endometriums in ihrem Verlauf visualisiert werden, ist die Einschätzung der möglichen Gefahr von Gefäßanomalien im Sinne von Varizen, Aneurismen oder Stenosen. Diese, insbesondere alters- und graviditätsbedingten Gefäßalterationen bergen im peripartalen Zeitraum erhebliche Risiken, die sich auf diese Weise verringern lassen.

In der Humanmedizin wurden bereits in den letzten Jahren mehrfach powerdopplersonographische Untersuchungen des Endometriums (RAINNE-FENNING et al. 2003, ALCÁZAR et al. 2003) bzw. des Endstromgebietes der A. uterina (SCHILD et al. 2000) erfolgreich durchgeführt. Bei der Betrachtung und dem Vergleich der Studien fällt auf, dass stets unterschiedliche Bildanalysesoftware zur Aufzeichnung und Auswertung eingesetzt wurde. Auf Grund dieser Tatsache ist es nur ansatzweise möglich, Vergleiche zwischen den einzelnen Arbeiten zu ziehen.

Vergleichbar werden die unterschiedlichen Studien, ob humanmedizinisch oder veterinärmedizinisch, erst sein, wenn sich neben standardisierten Untersuchungstechniken und bekannten Ultraschallgeräteeinstellungen auch äquivalente Bildanalysesoftware zum Einsatz kommt, und so Transparenz möglich sein wird.

JÄRVELÄ et al. (2003) beschreiben in einer Arbeit die Reproduzierbarkeit der dreidimensionalen powerdopplersonographischen Perfusionsmessung am weiblichen Genitale sowohl zwischen verschiedenen Untersuchern (interobserver) als auch innerhalb eines Untersuchers (intraobserver) als gut.

Es wird eine Frage der Zeit sein, bis komplexere Analyseverfahren, die auch dreidimensionale Untersuchungsbereiche erfassen, in der Stutengynäkologie Einzug halten werden.

Das in dieser Arbeit zur Pixelzählung verwendete Analyseprogramm ANALYSIS PRO 1.1 kam in ähnlicher Form auch schon in humanmedizinischen Arbeiten zum Einsatz (s. S. 21 f).

Für die in dieser Arbeit gestellten Fragen nach der Organperfusion konnte das ursprünglich für histologische Aufgabenziele vorgesehene Programm ANALYSIS PRO 1.1 konfiguriert werden.

Bereits 2003 wurde ANALYSIS PRO 1.1 zur Auswertung powerdopplersonographischer Aufnahmen des Stutenovars von WEIN erfolgreich eingesetzt. Die Einstellungen der Analysesoftware entsprechen denen der hier vorliegenden Studie, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die dopplersonographischen Untersuchungen an der A. uterina folgen zwei Überlegungen: Erstens ergänzen sie bereits gesammelte Erfahrungen und Ergebnisse aus anderen Arbeiten auf diesem Gebiet, zweitens werden sie den powerdopplersonographischen Untersuchungen als Vergleichswerte gegenüberstellt.

Die Untersuchung an der A. uterina kann in zwei Teilbereiche gegliedert werden:

1. Wellenformanalyse
2. Bestimmung der semiquantitativen Indices PI und RI.

Die dopplersonographischen Flussprofile wurden nach dem modifizierten Kategorisierungsschema von GOSWAMY et al. (1988) eingeschätzt und graphisch dargestellt. DICKEY (1997) schätzt die Analyse der Wellenformen als die exakteste Darstellung des Gefäßwiderstandes ein.

Die eigenen Messungen bestätigen eine hohe Übereinstimmung mit semiquantitativen Messwerten (s.u.). Die graphische Darstellung mit einem absoluten Strömungsminimum an Tag 1 p. o. belegt dies eindrücklich. An diesem Tag zeigt sich vor allem bei den Tieren Nr. 2, 4 und 5 überwiegend der Wellenformtyp B nach TEKAY (1994). Vor und nach diesem Zeitpunkt verändert sich die Wellenform zu strömungsintensiveren und kontinuierlicheren Flussmustern. Alle gemessenen Werte weisen einen enddiastolischen Vorwärtsfluss auf, der nur zum Teil früh diastolisch kurz negativ ausschlägt (notch).

Anders als bei PETZOLD (1999), die anhand der Pulswellen keine zyklusabhängigen Veränderungen fand, stehen die eigenen Ergebnisse im Einklang mit denen BLAICHS (1999) die ebenso qualitative Unterschiede je nach Zyklusphase erkennt. Zu einer detailreichen Aussage über den Blutfluss insbesondere bei histopathologisch auffälligen Tieren reicht die Analyse der Flusskurve nicht.

Der zweite Bereich der direkten Flussmessung an der A. uterina gehört den semiquantitativen Indices RI und PI. Auf diesem Gebiet wurde schon unter verschiedenen Aspekten Erfahrungen gesammelt (MAYER 1999, BOLLWEIN et al. 1999, BLAICH 1999, PETZOLD 1999, WOSCHÉE 1999, BÜHLMAYER 1999, STEFFEN 2000, KOLBERG 2000).

Die Werte, die aus den Messungen der semiquantitativen Indices stammen, werden in dieser Arbeit als Referenzwerte herangezogen, um die powerdopplersonographischen Ergebnisse besser einschätzen zu können. Hier zeigt sich im Gegensatz zu den Wellenformanalysen ein stutenspezifischeres Bild mit unterschiedlichen Durchblutungsniveaus. So zeigt die nullipare Stute Nr. 3 insbesondere periovulatorisch deutlich niedrigere Werte des Pulsatilitätsindex (s. Abb. 23) als die übrigen Tiere.

Allen Tieren gemeinsam ist, sowohl für den RI als auch den PI geltend, ein zyklusabhängiges Schwankungsmuster der Durchblutung in der A. uterina.

Am 4. Tag ante ovulationem sowie am 5. Tag post ovulationem befindet sich sowohl der PI als auch der RI auf niedrigem Niveau. Zwischen diesen Tiefständen schnellte der Gefäßwiderstand kurzzeitig bis Tag 1 p.o. auf sein absolutes Maximum. Im weiteren Verlauf steigen die Widerstandsindices bis Tag 11 p.o. auf ein mittleres Niveau an. Dem anschließenden Abfall von PI und RI bis Tag 13 p.o. folgt ein letzter kurzer Durchblutungsabfall, unmittelbar bevor die Durchblutung während des Östrus (bis Tag -4) wieder zunimmt. Insbesondere dieser letzte Durchblutungsabfall vor dem Östrus deckt sich mit den Werten von BLAICH (1999). Die übrigen Schwankungen werden auch von BOLLWEIN et al. (1998) erkannt.

Ein Vergleich mit den ähnlich konzipierten Arbeiten von MAYER (1999) und BLAICH (1999) zeigt den RI betreffend folgende Ergebnisse:

In der Zusammenfassung der Untersuchungsgruppen fallen bei BLAICH (1999) geringere Amplitudenschwankungen und ein höheres Widerstandsniveau auf. Erst die Einzeldarstellung der Gruppen zeigt in bemerkenswerter Weise bei Betrachtung der gesünderen Tiere (Gruppe A oder A1) zyklische Durchblutungsschwankungen, die denen der aktuellen Arbeit ähneln. Insbesondere die Perfusionsänderung in der gesamten Lutealphase wird wesentlich akzentuierter. In den Fällen handelte es sich um Tiere, die entweder der Kategorie I oder II (Gruppe A) nach KENNY und DOIG (1986) zugeordnet oder ohne Angiosen im Endometrium (Gruppe A1) befundet wurden. Die betreffenden Tieren waren ausschließlich Maidenstuten im Alter von 4 bis 9 Jahren.

MAYER (1999) hingegen untersuchte Tiere im Alter von 7 bis 13 Jahren, von denen nur die zwei ältesten multipaar waren. Pathohistologische Aspekte werden nicht mit beleuchtet, aber auch hier zeigt der RI am Tag 5 p. o. ein luteales Minimum und bis zum Tag 11 einen erneuten Anstieg der Widerstandswerte, so wie in der vorliegenden Arbeit.

Bei den Tieren mit gravierenderen pathohistologischen Befunden ist bei BLAICH (1999) das zyklische Perfusionsmuster stark reduziert, kaum zu erkennen und auf deutlich höherem Widerstandsniveau.

Eine mögliche Schlussfolgerung aus dieser Beobachtung ist erstens, dass die Tiere in der vorliegenden Arbeit insgesamt eine im Vergleich gute Perfusionsrate besitzen und zweitens der Grad der Ausbildung eines zyklusbedingten Durchblutungsmusters in Zusammenhang mit dem Grad pathohistologischer Veränderungen steht. Die Tatsache, dass stattgehabte Trächtigkeiten bei den untersuchten Tieren schon mindestens zwei Jahre zurückliegen, wirkt sich in diesem Zusammenhang ebenfalls positiv auf die Prognose aus, da Reparations- und Regenerationsvorgänge trächtigkeitsassoziierte Angiosen teilweise wieder ausgleichen können (SCHOON et al. 1997).

Eine weitere mögliche Erklärung ist die zu diesem Zeitpunkt bereits verbesserte Technik der Ultraschalleinheit, mit der eine noch präzisere Detektion der Blutflussschwankungen möglich war.

Die Tiere, die in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurden, zeigten alle histopathologisch auffällige Endometriumbiopsien im Sinne des Kategorisierungsschema nach KENNY und DOIG (1986) (s. Tab. 8). Die histopathologischen Veränderungen, die entscheidenden Einfluss auf die Fertilität des Tieres haben, sind irreversible Fibrosierungen der endometrialen Drüsenstrukturen sowie Angiopathien des Endstromgebietes der A. uterina, die u. a. durch Alterung des Tieres sowie stattgehabte Trächtigkeiten in unterschiedlichem Maß bedingt sind.

Bis auf die Stuten Nr. 3 und 6, die der Kategorie IIa zuzuordnen waren, zeigten die anderen Tiere höhere Endometrosegrade (2 x IIa/IIb; 1 x IIb/III; 1 x III). Negativ für die Beurteilung der Stute 3 wirkte sich der nullipare Status mit 7 Jahren aus, bei der Stute 6 war neben den drei Trächtigkeiten die Tatsache ausschlaggebend, dass die letzte Geburt erst zwei Jahre zurück lag.

Auch in der vorliegenden Arbeit wird von den histopathologischen Befunden der Uterusschleimhaut auf das zuführende Gefäßsystem rückgeschlossen. Ein zulässiger Schluss, seit BLAICH et al. 2001 bei Stuten post mortem histopathologische Untersuchungen am Gefäßsystem und Endometrium durchführten. In dieser Studie wurde bei vier Stuten vor der Sektion bzw. histopathologischen Untersuchung der A. uterina eine dopplersonographische Untersuchung desselben Gefäßes durchgeführt mit dem Resultat, dass zwischen hohen Gefäßwiderständen in der A. uterina einerseits und Angiopathien der A. uterina sowie Angiopathien des Endometriums andererseits eine enge Beziehung besteht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass erstens erhöhte Gefäßwiderstände der A. uterina zu einer verminderten Fertilität führen und zweitens, wenn Angiopathien im Endstromgebiet vorliegen, auch proximal in den zuführenden Gefäßen diese Veränderungen auftreten können (BLAICH 1999, BLAICH et al. 2001).

So wird auch aus humanmedizinischen Arbeiten der direkte Zusammenhang zwischen hohen Gefäßwiderständen der A. uterina und reduzierter Fertilität belegt (GOSWAMY et al. 1988). Die vorliegende Arbeit nähert sich dem Problem der Fertilitätsdiagnostik, indem sie die Durchblutungsmessung an den Zielort der großen Gefäße verlegt. Erstmals wurde in Anlehnung an die Humangynäkologie (SCHILD et al. 2000) der Blutfluss mit Hilfe der Powerdopplersonographie direkt im bzw. am Organ detektiert und quantifiziert. So war es möglich, den Blutfluss u. a. im Nahbereich der Biopsieentnahmestelle zu untersuchen. Dabei stellt diese Arbeit nur einen ersten Schritt dar. Zukünftig könnte die Methode durch dreidimensionale Darstellungen der endometrialen Gefäßstrukturen noch verfeinert werden.

Ein erster Vorteil der Methode besteht in der Möglichkeit das Organ mit den versorgenden Gefäßen in Teilabschnitten zu untersuchen und zu bewerten.

So ist es erstmals möglich, die Uterushornspitzen in ihrer Durchblutungsintensität dem Uteruskörper oder korpusnahen Hornabschnitten gegenüberzustellen. Dabei war bei allen untersuchten Tieren eine relative Mehrdurchblutung der Hornspitzen erkennbar, was auf eine bessere Versorgung dieser Uterusgebiete schließen lässt (s. Abb. 29). Es korrelieren sowohl die einzelnen Hornabschnitte einer Seite untereinander positiv ( $0,51 \leq r \leq 0,74$ ), als auch die gegenüberliegenden Seiten ( $0,54 \leq r \leq 0,77$ ) miteinander.

Neben einem Hauptgefäß, welches im Mesometrium das Organ seitlich begleitet, können abzweigende zirkuläre und radiäre Klein- und Kleinstgefäße je nach Zyklusphase und Tier dargestellt und in die Messung miteinbezogen werden (z.B. s. Abb. 14). Der auf diese Weise gewonnene erste subjektive optische Eindruck konnte über eine Quantifizierung der Pixel im Powerdopplerbild objektiviert werden.

Die vorliegenden Messungen von VI zeigen, dass vergleichbar mit den semiquantitativen Indices zyklusabhängige Schwankungsmuster erkennbar sind (s. Abb. 30 bzw. 31).

Neben weiten Teilen der Übereinstimmung im Sinne einer negativen Korrelation (VI/PI:  $r = -0,60$ ), fällt jedoch ein wesentlicher Unterschied auf:

Anders als bei PI oder RI, bei denen die kleinsten Widerstandswerte des gesamten Zyklus während des Östrus am 4. Tag ante ovulationem gemessen werden, zeigt der Vaskularisationsindex die maximale Durchblutung am Tag 5 post ovulationem. Die Werte liegen deutlich über dem Perfusionsniveau im Östrus. Präovulatorisch ist beim VI die höchste Durchblutung an Tag - 4 zu finden, verglichen mit der frühen Lutealphase bis Tag 7 p. o. jedoch auf deutlich niedrigerem Niveau.

Eine denkbare Erklärung dafür wäre in Analogie zu den Angaben von GINTHER 1993 und 1994 die Gewährleistung einer optimalen Mobilität und Versorgung der möglicherweise befruchteten Eizelle. GINTHER (1998) spricht von einer regelrechten Mobilitätsphase des Embryo, die bis Tag 15 - 17 p. o. dauert und während dieser der Embryo in häufigem Wechsel sowohl im Uteruskörper als auch in den Uterushornspitzen angetroffen werden kann. Für diesen Ansatz spricht, dass exakt ab Tag 5 - 8 p. o., in der Zeit, in der der Konzeptus im Uterus ankommt, die Durchblutung nach dem Minimum an Tag 1 p. o. wieder auf über präovulatorische Intensität angewachsen ist.

Im Zyklusgeschehen bis ca. Tag 11 p. o. ist eine gute Durchblutung des Endometriums gewährleistet, während die gelbkörperassoziierte Progesteronsynthese ihr Maximum erreicht. Als wichtiges Graviditätssignal kommt es wiederholt zu Kontaktaufnahmen des Konzeptus mit der gut durchbluteten Uteruswand, bevor ab 36. Trächtigkeitstag die Einnistung und Plazentation einsetzt (GINTHER 1998). Bleibt das embryonale Signal aus, setzt eine Luteolyse ein, und der Plasmaprogesteronspiegel fällt bis Tag 16 langsam wieder ab (s. Abb. 46). Bis dahin schafft eine vermehrte Durchblutung der Gebärmutter Schleimhaut optimale Voraussetzungen für einen vorhandenen Konzeptus.

In diesem Zusammenhang gewinnt die Betrachtung der Steroidhormonkonzentrationen in der Gegenüberstellung mit dem Vaskularisationsindex an Bedeutung, da erstmals im Hauptzielgebiet der Hormoneinwirkung, dem Organ selbst, die Durchblutung gemessen wird. Die Aussagen bisheriger Arbeiten zu den Zusammenhängen der Perfusion des inneren Genitale und der Plasmakonzentration von Östradiol und Progesteron bzw. ihres Quotienten waren unterschiedlicher Art und bezogen sich stets auf Durchblutungsmessungen an der A. uterina.

FORD u. CHRISTENSON 1979 und FORD et al. 1982 sprechen ähnlich der humanmedizinischen Arbeit von GOSWAMY u. STEPTOE (1988) dem Plasmaöstradiolspiegel eine gefäßerweiternde und blutflusssteigernde Wirkung zu. Dagegen weisen BAUMGARTNER 1998, BOLLWEIN et al. 1999, BLAICH 1999, PETZOLD 1999, KOLBERG 2000 und STEFFEN 2000 darauf hin, keine direkte negativen bzw. nur geringgradig negative Korrelationen zwischen Östrogen und Blutflusswiderstand ermittelt zu haben.

Die letzte Aussage stimmt mit den vorliegenden Messungen, den Vaskularisationsindex betreffend (VI/E2:  $r = -0,09$ ), überein.

Bei der Betrachtung der Plasmaprogesteronkonzentration fällt in der eigenen Arbeit eine positive Korrelation zu VI (VI/P4:  $r = 0,52$ ) auf.

Mit seinen Messungen am Corpus luteum des zyklierenden Ovars der Stute berichtet MAYER (1999) von vergleichbaren Zusammenhängen: Dabei wird, ähnlich der in der vorliegenden Arbeit angewendeten Methode, die powerdopplersonographisch visualisierte Durchblutung des Gelbkörpers während des Zyklus an Hand der Pixelzählung quantifiziert und sowohl dem Durchmesser des Gelbkörpers als auch dem Plasmaprogesteorgehalt gegenübergestellt. So beträgt die positive Korrelation zwischen der Farbpixelzahl des C. luteum und der Plasmaprogesteeronkonzentration  $r = 0,63$ .

Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Steroidhormonrezeptorkonzentration im Endometrium. McDOWELL et al. (1999) zeigen mit Hilfe von Endometriumbiopsien, dass mRNA-Konzentrationen von Östrogen- und Progesteronrezeptoren während des Östrus bei der Stute am höchsten sind. Hohen Plasmaöstradiolwerten stehen zu dieser Zeit minimale Plasmaprogesteeronkonzentrationen gegenüber.

Während der frühen Lutealphase hingegen finden sich bis Tag 10 p. o. hohe Progesteronwerte im Plasma, die von wieder ansteigenden mRNA-Konzentrationen des Progesteronrezeptors begleitet werden. Aupperle et al. (1997) finden mit Hilfe eines Ki-67 Antigens die höchste Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in endometrialen Drüsen erst zur Zeit des frühen Diöstrus. Damit konform geht die Aussage von GERSTENBERG et al. (1999), welche eine mitotische Aktivität der tieferen, sezernierenden endometrialen Drüsenabschnitte auf eine kurze Phase des Diöstrus von Tag 3 bis 7 p. o. beschränkt finden. Zu diesem Zeitpunkt wird jedoch eine verzögerte Reaktion auf abfallende Östrogenspiegel als Ursache vermutet, da nach dem 7. Tag p. o., auch bei zum Teil verlängertem Diöstrus die epitheliale Proliferationsrate der endometrialen Zellen auf einen Basalwert abfiel. Eine Überprüfung auf mögliche Zusammenhänge zwischen Proliferationsrate und Progesteronrezeptorkonzentration wäre in diesem Zusammenhang interessant.

Ob der Höhe des Hormonspiegels oder vielmehr der Rezeptorkonzentration tatsächlich eine kausale Durchblutungszunahme zuzuschreiben ist, bleibt offen.

Die Möglichkeit der powerdopplersonographischen Perfusionsmessung direkt am Organ könnte hilfreich sein, die Auswirkung des Progesterons im Sinne einer Durchblutungssteigerung im Zielgebiet während der Lutealphase zu erklären. Ob es sich dabei um eine vasodilatative, eine das Gefäßbett für Östrogen sensibilisierende oder für das Myometrium kontraktilitätsfördernde Wirkung handelt, kann in diesem Zusammenhang nicht geklärt werden.

Eine weitere Beobachtung der vorliegenden Arbeit, die für eine perfusionsfördernde und den Gefäßwiderstand reduzierende Wirkung des Plasmaprogesteorns spricht, ist die Tatsache, dass im Verlauf der Zyklen mit Doppelovulationen die Messwerte der Plasmaprogesteornspiegel deutlich über denen liegen, die in den Zyklen mit Einfachovulationen gemessen wurden.



Diese Aussage deckt sich mit den Messungen von MAYER (1999), der in Zyklen mit Doppelovulationen signifikant höhere Plasmaprogesteronwerte findet als bei Zyklen mit Einzelovulationen. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen kann er jedoch auf den Gelbkörpern keine Mehrdurchblutung auf Grund von Doppelovulation feststellen. McKINNON und VOSS (1993) beschreibt im Zusammenhang mit Doppelovulationen einen Anstieg der Progesteronkonzentration frühestens 24 Stunden nach der zweiten Ovulation, schließt aber höhere Progesteronspiegel auf Grund von Doppelovulationen aus.

Zu dem gleichen Schluss kommen auch HOHENHAUS et al. (1992), die in ihrer Arbeit unterschiedliche Doppelovulationstypen untersuchen. Der Progesterongehalt im Blutplasma und dessen Verlauf zeigte bei verschiedener Follikelzahl keine signifikanten Unterschiede. Einschränkend kann gesagt werden, dass im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, in der Studie von HOHENHAUS et al. (1992) lediglich der prä- und periovulatorische Zeitraum vom Tag 5 a. o. bis Tag 1 p. o. berücksichtigt wird.

Die Progesteronsekretion des Gelbkörpers ist bei der Stute postovulatorisch relativ früh messbar. Von Tag 2/3 p. o. bis zum Maximalwert an Tag 6 p. o. produziert der Gelbkörper bei der nicht gedeckten Stute bis ca. Tag 14/15 p. o. Progesteron (PLOTKA et al. 1972 und 1975, SHARP 1973, McKINNON und VOSS 1993).

Der erhöhte Plasmaprogesteronspiegel kann mit einer vermehrten Steroidhormonsynthese erklärt werden, die im zweiten Gelbkörper zusätzlich stattfindet. An dieser Stelle wäre eine zusätzliche Information über die unterschiedlichen Steroidhormonrezeptoren im Vergleich der Zyklen mit Doppel- oder Einfachovulation sehr interessant.

Im Vergleich der Parameter VI und PI in der vorliegenden Arbeit bestätigt sich der Verdacht einer doppelovulationsbedingten Mehrdurchblutung:

Sowohl bei VI als auch PI sind, mit wenigen Ausnahmen, alle Zyklustage auf höherem Perfusionsniveau, wobei die Unterschiede insbesondere beim Pulsatilitätsindex in der frühen und mittleren Lutealphase (bis Tag 10./11. p.o.) gut zu beobachten sind (s. Abb. 37 u. 38). Im weiteren Verlauf des späten Metöstrus gleichen sich die unterschiedlichen Niveaus wieder denen mit Einfachovulation an.

Im Gegensatz zu den Progesteronwerten sind bemerkenswerter Weise in Zyklen mit Doppelovulation die Plasmaöstradiolwerte niedriger als in Zyklen mit Einfachovulation.

Jede der untersuchten Stuten weist mindestens eine Doppelovulation auf. Daher ist es nicht möglich, die Durchblutungsunterschiede stutenspezifischen Kriterien wie zum Beispiel histopathologischen Befunden, Alter oder Anzahl der Graviditäten (s. u.) zuzuweisen.

In der Beschreibung der Rolle und Funktion von Progesteron am Genitale geben McKINNON und VOSS (1993) zu bedenken, dass insbesondere der Tonus und die Kontraktilität des Uterus während des Zyklus maßgeblich durch die Steroidhormonkonzentrationen beeinflusst werden.

In diesem Zusammenhang könnte eine vermehrte Durchblutung auch durch eine progesteronbedingte Kontraktion und erhöhte Muskelarbeit erklärt werden.

Über die Kontraktilität und die resultierenden Druckverhältnisse im Uterus der zyklierenden Stute existieren mehrere Arbeiten:

So finden CROSS et al. (1988) und BONAFOS et al. (1994) mittels transrektalem Ultraschall u. a. bei nichttragenden Ponystuten zwei Plateauphasen der uterinen Kontraktilität (Tag 4 – 8 p. o. und Tag 14 – 17 p. o.) während des Diöstrus, die durch einen Tiefpunkt an Tag 10 p. o. voneinander getrennt sind. Diese Aussage deckt sich mit KATILA (1999) der ebenfalls eine stark ansteigende uterine Kontraktilität an den Tagen 2 – 4 p. o. sowie 11 – 12 p. o. misst. Eine abfallende Kontraktionsbereitschaft setzt zu Beginn der Luteolyse ab Tag 13 – 14 p. o. ein. KATILA (1999) gibt zu bedenken, dass an Tagen der minimalen uterinen Kontraktilität (Tag 0 und 1 p. o.) die Konzentrationen beider Steroidhormone auf niedrigem Niveau liegen und folglich möglicherweise für uterine Stimulation gewisse Östradiol- oder Progesteronspiegel notwendig sind. Insgesamt ist laut KATILA (1999) die elektrische Gesamtaktivität am Uterus im Diöstrus höher als im Östrus, was auf die vorliegende Arbeit übertragen mit den Werten des Vaskularisationsindex gut korreliert. Um einen Zusammenhang zwischen den histopathologischen Befunden und den powerdopplersonographischen Messergebnisse herzustellen, wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl die Gesamtdurchblutung (VI) des Uterus als auch der Gesamtwiderstand der A. uterina (PI) aller Zyklustage bei jedem einzelnen Tier zusammengefasst (Tab. 13).

Betrachtet man die zwei Indizes, so fallen Unterschiede auf, je mehr Trächtigkeiten stattgefunden haben bzw. je länger diese zurückliegen.

So zeigt die jüngste Stute als einziges nullipares Tier den höchsten VI in Kombination mit dem niedrigsten PI. Ebenso wie an zweiter Stelle übereinstimmend Stute Nr. eins, beobachtet man weder extreme Widerstandswerte (PI) am Tag 1 p. o., noch liegen die VI-Werte auf niedrigem Niveau oder zeigen verringerte Schwankungsintensität während des Zyklus. Auf Platz drei und vier stehen zwei Tiere (Nr. zwei und fünf), die in Alter und Paritätsstatus sehr ähnlich sind: Beide haben einen mittelgradigen VI – Index, der allerdings typischerweise bei Stute Nr. fünf während der gesamten Lutealphase mit relativ starken Schwankungen verbunden ist. Unterschiede gibt es hinsichtlich der Histopathologie und des PI-Index. So wurde die Stute Nr. fünf in die schlechteste Kategorie III (Stute Nr. zwei: IIb/III) eingestuft, und die Stute Nr. zwei zeigt die von allen Stuten höchsten Widerstandswerte (PI) am Tag 1 p. o.. Durchblutungswerte auf niedrigem Niveau während des Zyklus zeigt auf Platz fünf Stute Nr. vier, die, neben zwei Trächtigkeiten, die vier Jahre zurückliegen, ebenfalls insgesamt sehr hohe Widerstandswerte aufweist. Die geringsten VI-Werte zeigt Stute Nr. sechs, welche erst vor 2 Jahren die letzte ihrer drei Geburten hatte, mit dem Alter von 10 Jahren aber zu den drei jüngsten Tieren der Versuchsgruppe zählt. Hier kann man ähnlich wie in der Arbeit von

BLAICH (1999) ein geschliffenes Kurvenprofil mit geringen Amplituden während des Zyklus beobachten. Dies könnte auf eine herabgesetzte Anpassungsfähigkeit der Gefäße im Endstromgebiet auf die zyklischen Schwankungen hinweisen.

Eine möglicher Erklärungsansatz für die reduzierten lutealen Durchblutungswerte und das geschliffene Profil bei der Stute Nr. sechs ist der im Vergleich mit Abstand niedrigste gemessene Plasmaprogesteronspiegel. Hierfür wiederum kommt neben der geringen Anzahl von Doppelovulationen (1 x) ebenso eine Gelbkörperinsuffizienz in Betracht, was aber an dieser Stelle nicht weiter beleuchtet werden soll.

In diesem Zusammenhang ebenfalls von Interesse ist der im Vergleich mit den anderen Tieren ausgeprägte angiopathologische Befund: die gering- bis mittelgradige Perielastose in den venösen Gefäßen, die mittelgradige Media- und Intimaelastose in den Arterien und die mittelgradige Panelastose bzw. mittelgradige Angiofibrose in den kleineren Gefäßen.

Bis auf die erstplatzierte Stute Nr. drei, die auch die geringsten histopathologischen Veränderungen (Kategorie II) aufweist, sind bei den nachgeordneten Tieren die Werte für VI nicht mit den histopathologischen Befunden und nur teilweise mit der Einstufung der Rangliste des PI in Einklang zu bringen.

Leider liegen für die Klärung dieser Unstimmigkeit keine weiteren Daten hinsichtlich Erfolgen oder Misserfolgen von Bedeckungen/ Besamungen bzw. Konzeptionsraten vor. Wünschenswert wären weiterführende Arbeiten, in denen diese Aspekte mit einem entsprechend größeren Untersuchungsgut hinterfragt werden könnten.

Schlussfolgernd kann ausgesagt werden, dass die Fertilität der Stute u. a. durch Alter und Gravidität maßgeblich beeinflusst wird. Die damit verbundenen Veränderungen in der Gebärmutter der Tiere zeigen diverse Ausprägungen. Für die Veterinärmedizin stellt sich die Frage nach einer sicheren und praktikablen Möglichkeit, diese Veränderungen feststellen und quantitativ einschätzen zu können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für eine aussagekräftige Fertilitätsprognose bei der Stute nach dem allgemeinen Untersuchungsgang und der gynäkologischen Untersuchung die Ultraschalluntersuchung im Powerdopplermode (Uterus) und im Dopplermode (A. uterina) neben der Endometriumbiopsie eine hilfreiche Ergänzung darstellt. Wie in dieser Arbeit gezeigt wird, steht mit der Powerdopplersonographie eine hochpräzise Untersuchungstechnik zur Verfügung, um als Ergänzung und Verbesserung der diagnostischen und in der weiteren Folge prognostischen Aussagekraft bei der Stute zu fungieren.

## 6 Zusammenfassung

Frank Wünschmann

Dopplersonographische Untersuchungen zu den Perfusionsverhältnissen  
am Uterus von Stuten während des Zyklus

Ambulatorische und Geburtshilfliche Tierklinik der Veterinärmedizinischen  
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Eingereicht im Juni 2007

93 Seiten, 47 Abbildungen, 20 Tabellen, 142 Literaturangaben, Anhang

Schlüsselwörter: Dopplersonographie, Endometrium, Perfusion, Powerdoppler, Stute,  
Uterus

Dopplerultraschall ist eine sich rasch entwickelnde Technik, welche das Potential besitzt, die diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten in der Stutengynäkologie zu verbessern (GINTHER et al. 2004). Die Vorteile des Powerdopplerultraschalls für die Durchblutungsmessung am Uterus wurden in dieser Arbeit erstmals dargestellt und unter klinischen Gesichtspunkten ausgewertet.

Insgesamt wurden bei sechs klinisch-gynäkologisch gesunden Warmblutstuten 16 abgeschlossene, spontane und regelmäßige Zyklen mittels transrektalem Ultraschall aufgezeichnet. Es wurden insgesamt 10590 dopplersonographische Messdaten ausgewertet, hinzu kamen 9601 powerdopplersonographische Bilddateien, die mittels Pixelanalysesoftware ANALYSIS PRO 1.1 analysiert wurden.

Erstmals graphisch dargestellt, zeigte die quantitative Wellenformanalyse der dopplersonographischen pulsed-waved Aufnahmen an der A. uterina eine gute Zuordenbarkeit der einzelnen Wellenformen zu bestimmten Zyklusphasen. Die dopplersonographischen (PI, RI, Vmean) und powerdopplersonographischen (VI) Untersuchungen wiesen eine hohe Korrelation zwischen der rechten und linken Seite auf ( $0,78 \leq R \leq 0,95$ ). Die Korrelationen der Parameter untereinander waren auf mittlerem Niveau: VI/PI:  $R = -0,60$ , VI/RI:  $R = -0,56$ , VI/Vmean:  $R = 0,41$ . Die höchsten Widerstandswerte, niedrigsten Blutflussgeschwindigkeiten und Vaskularisationswerte finden sich am Tag 1 p. o.. Die Tage -4 ante ovulationem bzw. +5 post ovulationem sind für PI, RI und VI (für Vmean Tag -3 a. o. bzw. +4 p. o.) Durchblutungsmaxima. Von Tag +5 p. o. über ca. zwei Tage hält sich eine

Plateauphase guter Perfusion, um dann bis Tag +12 p. o. wieder abzufallen. Es folgt in der späten Lutealphase ein erneuter, aber nur moderater Durchblutungsanstieg bis Tag +16 p. o..

Auch wenn Maxima und Minima zwischen PI und VI weitestgehend übereinstimmen, so ist anhand der schwachen negativen Korrelation zu sehen, dass Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Messmethoden bestehen: Powerdopplermessungen zeigen postovulatorisch ein wesentlich höheres Blutflussniveau als präovulatorisch.

Erstmals konnte der Blutfluss der A. uterina mit Hilfe der Powerdopplersonographie bis ins Endstromgebiet des Gefäßes weiterverfolgt, dargestellt und quantifiziert werden. So konnte die Verteilung im Organ abschnittsweise gemessen werden. Dazu wurde jedes Uterushorn in drei Teilbereiche gegliedert und der Uteruskörper extra betrachtet. Die Korrelation zwischen den Bereichen einer Seite betrug links  $0,51 \leq R \leq 0,74$  und rechts  $0,54 \leq R \leq 0,77$ . Der Seitenvergleich ergab eine Korrelation zwischen den Hornspitzen der rechten und linken Seite von  $R = 0,63$ , den Mittelabschnitten  $R = 0,60$  und den korpusnahen Bereichen  $R = 0,64$ . Die Durchblutung der Uterushörner war unabhängig von der Seite des Ovars mit Ovulation. Die Hornspitzen sind über den gesamten Zyklus am besten durchblutet.

Stuten mit hohen VI-Werten zeigen ein stabiles Plateau in der progesterondominierten Lutealphase und eine ausgeprägte Zyklizität auf hohem Niveau.

Es kann gesagt werden, dass der VI-Parameter im Gegensatz zum PI, im gesamten Östrus und Metöstrus bis zur erwarteten Luteolyse ein sehr individuelles Zyklusmuster zeigt. Für PI, RI und Vmean konnten signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den Zyklusphasen festgestellt werden. Zwischen VI und PI konnten an den Zyklustagen -5 bis -1 a. o. 3 -7, 11, 13 - 16 p. o. hochsignifikante Unterschiede ( $p \leq 0,001$ ) und an den Zyklustagen 2, 8 - 10, 12, 17 p. o. signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) der Messgruppen ermittelt werden. Zwischen VI und RI bzw. VI und Vmean konnten signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) der Messgruppen an allen Zyklustagen festgestellt werden. VI zeigte während Zyklen mit Doppelovulation ein um ca. 9 %, PI ein um ca. 6,4 % erhöhtes Durchblutungsniveau gegenüber Zyklen mit Einzelovulationen. Plasmaöstradiolspiegel lagen niedriger, Plasmaprogesteronspiegel höher bei Doppelovulationszyklen. Insgesamt ergibt sich eine positive Korrelation zwischen VI und Plasmaprogesteron während aller gemessenen Zyklen.

Die vorliegende Arbeit stellt die Powerdopplersonographie an Hand von Vergleichen und Gegenüberstellungen in deskriptiver Weise als nichtinvasive Methode vor. Die Powerdopplerultraschalltechnik kann für die Untersuchung der Veränderungen der Perfusion während des Zyklus am Uterus der Stute als sehr sensitives zusätzliches Instrument zur Fertilitätsdiagnostik angesehen werden.

## 7 Summary

Frank Wünschmann

Dopplersonographic studies of uterine perfusion in mares during the oestrous cycle

Large Animal Clinic for Theriogenology and Ambulatory Services,  
Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in June 2007

93 pages, 47 figures, 20 tables, 142 references, appendix

Keywords : dopplersonography, endometrium, perfusion, powerdoppler, mare, uterus

Doppler ultrasound is an emerging technology that has the potential to increase the diagnostic and predictive capabilities of equine theriogenologists (GINTHER et al. 2004). In the present study the advantages of power Doppler imaging for perfusion measurements at the uterus were described and evaluated under a clinical point of view for the first time.

Six clinically and gynecologically healthy warmblood mares were examined and by using transrectal ultrasound it was possible to record 16 complete, spontaneous and normal cycles. 10590 dopplersonographic facts could be evaluated and 9601 power Doppler images were obtained and analysed by the use of the pixel analysing software program called ANALYSIS PRO 1.1.

For the first time the optical waveform analysis of the dopplersonographic flow velocity waveforms of the arteria uterina were presented graphically and showed a good relationship to the specific stages of the cycle. The dopplersonographic (PI, RI, Vmean) and power-dopplersonic (VI) measurements showed a high correlation between the right and left side ( $0.78 \leq R \leq 0.95$ ). The correlations of the parameters were: VI/PI:  $R = -0.60$ , VI/RI:  $R = -0.56$ , VI/V:  $R = 0.41$ .

The highest impedance but the lowest blood-flow velocity and lowest vascularity index (VI) were found on day 1 p. o.. The highest blood flow was seen on day 4 pre ovulation and day 5 post ovulation. Perfusion plateaus out at a good level from day 5 post ovulation for about 2 days, when it decreases slowly to day 12. In the late luteal stage, another increase of perfusion can be seen till day 16 post ovulation. Although the maximums and minimums of PI and VI generally correspond with each other very well, it seems evident, when you take a look at the weak negative correlation, that there are differences between the results of the two methods of

measuring: Power dopplerflow measurements show a notably higher perfusion level post ovulation than pre ovulation.

For the first time it was possible to follow the blood flow of the A. uterina down to the capillary system and to describe and quantify it by the use of power Doppler ultrasonography. The distribution in the organ could be measured section by section. There were seven sections in all, each uterine horn being divided into 3 sections, in addition to the uterine body. The correlation of the different sections of the left side were  $0.51 \leq R \leq 0.74$  and on the right side  $0.54 \leq R \leq 0.77$ . The comparison of the right and left side revealed a correlation between the proximal extremities of the uterine horns of  $R = 0.63$ , between the centre parts of  $R = 0.60$  and the part close to the uterine body of  $R = 0.64$ . The ovulation had no influence on the intensity of the blood supply of any of the uterine horns. The highest blood flow of the entire cycle was seen in the proximal extremities of the uterine horns.

Mares with high VI show a good plateau during the progesteron dominated luteal phase and a markedly high level cycles.

It can be shown that the VI data shows different results to the PI during the whole of the oestral and luteal phases until the expected luteolysis, a very typical and characteristic blood flow pattern. PI, RI und Vmean all showed significant ( $p \leq 0.05$ ) differences for the cyclic phases. VI and PI showed highly significant ( $p \leq 0.001$ ) differences for the days -5 till -1 pre ovulation, +3 till +7, +11, +13 till + 16 post ovulation and significant ( $p \leq 0.05$ ) differences for the days +2 , + 8 till 10, + 12, +17 post ovulation. VI and RI resp. VI and Vmean showed significant ( $p \leq 0.05$ ) differences for the entire oestrous cycle. Cycles with double ovulations showed a 9 % higher ranging VI level and a 6.4 % higher ranging PI level in contrast to the cycles with only one ovulation. Cycles with double ovulations showed lower oestrogen levels but higher progesterone levels. Altogether VI and progesterone levels show a positive correlation during all measured cycles.

In the present study the power dopplersonography is described as a noninvasive diagnostic tool by comparing and contrasting different methods. The power doppler technology can be seen as a very sensitive additional diagnostic instrument for examination of uterine perfusion during the oestrus cycle in the mare as a part of fertility investigations.

## 8 Literaturverzeichnis

Alcázar JL, Castillo G, Mínguez JÁ, Galán MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultras Obstet Gynecol.* 2003;21:583-8.

Amso NN, Watermeyer SR, Pugh N, O'Brien S, D'Angelo A. Quantification of power Doppler energy and its future potential. *Fert Steril.* 2001;76(3):583-7.

Aupperle H, Schoon HA, Özgen S, Klug E, Bartmann CP. Immunohistological methods for the characterization of physiological and pathological endometrial functions. *Pferdeheilk.* 1997;13(Abtract):551.

Aupperle H, Hasenbein I, Ellenberger C, Ludwig S, Schoon D, Schoon HA. Histopathological findings in ovarian vessels in comparison to the alterations in extraovarian, extrauterine and uterine vessels in the mare. *Pferdeheilk.* 2003;19(6):589-94.

Aupperle H, Steiger K, Reischauer A, Schoon HA. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the physiological and pathological inactivity of the equine endometrium. *Pferdeheilk.* 2003;19(6):629-32.

Bartmann CP, Poppe C, Schiemann V. Effects of unilateral uterine artery ligation on the uterine perfusion monitored by endometrial echotexture analysis and Dopplersonography of the uterine blood flow in horese. *Pferdeheilk.* 2003;19(Abtract):704.

Bhal PS, Pugh ND, Chui DK, Gregory L, Walker SM, Shaw RW. The use of transvaginal power Doppler ultrasonography to evaluate the relationship between perifollicular vascularity and outcome in in-vitro fertilization treatment cycles. *Hum Reprod.* 1999;14(4):939-45.

Blaich U. Dopplerultrasonographische Untersuchungen zur uterinen Hämodynamik des Pferdes unter Berücksichtigung sexualzyklischer und degenerativ-endometrialer Einflüsse [Dissertation med. vet]. Hannover: Tierärztl. Hochschule Hannover; 1999.

Blaich U, Petzold S, Bartmann CP, Lorber K, Schoon HA, Raila G, Bollwein H. Doppler ultrasonographic studies of the uterine blood flow in mares. *Pferdeheilk.* 1999;15(6):547-50.



Blaich U, Bartmann CP, Schoon D, Klug E, Schoon HA. Comparative Doppler sonographic and pathohistologic investigations of the uterine artery in the horse. *Pferdeheilk.* 2001;17:687

Blaich U, Petzold S, Bartmann CP. Dopplersonographische Untersuchungen des Gefäßwiderstandes der Arteria uterina beim Pferd unter Einfluß vasoaktiver und antikoagulativer Substanzen. *Pferdeheilk.* 2001;17(5):453-7.

Blaich U, Bartmann CP, Schoon D, Klug E. Vergleichende Doppler-ultrasonographische und histopathologische Untersuchungen an der Arteria uterina einer Stute mit einseitigem Verschluss des Gefäßes. *Tierärztl Prax.* 2001;29(G):245-8.

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

Bollwein H, Stolla R. Farbdopplersonographie in Gynäkologie der Stute. *Tierärztl Umschau.* 2000;55:321-9.

Bollwein H, Steffen S, Stolla R. The influence of drugs on uterine and ovarian blood flow in cyclic mares. *Pferdeheilk.* 2001;17:694.

Bonafos LD, Carnevale EM, Smith CA, Ginther OJ. Development of uterine tone in nonbred and pregnant mares. *Theriogenology* 1994;42:1247-55.

van den Bosch T, van Schoubroeck D, Lu C, de Brabanter J, van Huffel S, Timmerman D. Color Doppler and gray-scale ultrasound evaluation of the postpartum uterus. *Ultras Obstet Gynecol.* 2002;20:586-91.

Bühlmeyer M. Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und der Arteria ovarica der Stute im Verlauf spontaner und hormonell induzierter Ovulationen [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 1999.

Bubenheimer P, Kneissl GD. Doppler-Echokardiographie: CW-, PW-, HPRF- und Farbdoppler-Methoden. Weinheim, Basel, Cambridge, New York: Ed. Medizin VCH, 1991. p. 2-4.

Bude RO, Rubin JM, Adler JS. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiol.* 1994;192:777-80.

Cacciatore B, Simberg N, Tiitinen A, Ylikorkala O. Evidence of interplay between plasma endothelin-1 and 17 $\beta$ -estradiol in regulation of uterine blood flow and endometrial growth in infertile women. *Fertil Steril*. 1997;67(5):883-8.

Chaoui R, Hoffmann H, Bollmann R, Bayer H. Die Doppler-sonographie in der geburtshilflichen Diagnostik: Allgemeine physikalischen und klinischen Grundlagen. *Zentralbl Gynäkol*. 1989;111(17):1141-51.

Chua LKL, Twining P. A comparison of power colour flow with frequency based colour flow Doppler in fetal echocardiography. *Clin Radiol*. 1997;52:712-4.

Coleman BG. Power – Doppler: Nischenprodukt oder wichtige neue Methode ? Kongreßbericht – American Institute of Ultrasound in Medicine. *Ultraschall Med*. 1995;16:243.

Cross DT, Ginther OJ. Uterine contractions in nonpregnant and early pregnant mares and jennies as determined by ultrasonography. *J Anim Sci*. 1988;66:250-4.

Del Campo CH, Ginther OJ. Vascular Anatomy of the uterus and ovaries and unilateral luteolytic effect of the uterus: horses, sheep, and swine. *Am J Vet Res*. 1973 Mar;34(3):305-16.

Delorme S, Zuna I. Quantitative Auswerteverfahren in der B-Bild- und Farbdopplersonographie. *Ultraschall Klin Prax*. 1995;10:50-61.

Delome S, Weisser G, Zuna I, Fein M, Lorenz A, van Kaick G. Quantitative characterization of color Doppler images: reproducibility, accuracy, and limitations. *J Clin Ultrasound*. 1995;23:537-50.

Diaz Peinado L. Untersuchung über die Zusammenhänge zwischen der uterinen und ovariellen Durchblutung und der Fertilität bei der Stute [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2003.

Dickey RP. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. *Hum Reprod*. 1997;Update3:467-503.

Doppler C. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandlung der Böhmischen Gesellschaft der Wissenschaften*. 1842;V.Folge(2):467.

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Becken- und Geschlechtsorgane des Pferdes. In: Budras KD, Goller H, Hoffmann RR, Hummel G, Weyrauch KD, editors. Anatomie der Haustiere. 1. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 1991. p. 570-90.

Dymling SO, Persson HW, Hertz CH. Measurement of blood perfusion in tissue using Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17(5):433-44.

Ellenberger C, Aupperle H, Bartmann CP, Hoppen HO, Schoon D, Schoon HA. Endometrial maldifferentiation caused by ovarian disorders in the mare – morphological and immunohistochemical results. *Theriogenology.* 2002;58:499-502.

England GCW. Allen's Fertility and Obstetrics in the Horse. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1996. p. 4.

Eriksson R, Persson HW, Dymling SO, Lindström K. Evaluation of Doppler ultrasound for blood perfusion measurements. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17(5):445-52.

Farquhar CM, Rae T, Thomas DC, Wadsworth J, Beard RW. Doppler Ultrasound in the nonpregnant pelvis. *J Ultras med.* 1989;8:451-7.

Fein M, Delorme S, Weisser G, Zuna I, van Kaick G. Quantification of color Doppler for the evaluation of tissue vascularization. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21(8):1013-9.

Fobbe F. Grundlagen und Einsatzbereich der farbkodierten Duplexsonographie. *Röntgenpraxis.* 1993;46:237-41.

Ford SP, Christenson RK. Blood flow to uteri of sows during the estrous cycle and early pregnancy: local effect of the conceptus on the uterine blood supply. *Biol Reprod.* 1979;21:617-24

Ford SP, Christenson RK, Ford JJ. Uterine blood flow and uterine arterial, venous and luminal concentrations of oestrogens on Days 11, 13 and 15 after oestrus in pregnant and non-pregnant sows. *J Reprod Fert.* 1982;64:185-90.

Fortunato SJ. The use of power Doppler and color power angiography in fetal imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1828-33.

Gerstenberg C, Allen WR, Stewart F. Cell proliferation patterns in the equine endometrium throughout the non-prenant reproductive cycle. *J Reprod Fert.* 1999;116:167-75.

Ginther OJ, Garcia MC, Squires EL, Steffenhagen WP. Anatomy of vasculature of uterus and ovaries in the mare. *Am J Vet Res.* 1972 Aug;33(8):1561-8.

Ginther OJ. Mobility of the early equine conceptus. *Theriogenology.* 1983;19:603-11.

Ginther OJ. Fixation and Orientation of the early equine conceptus. *Theriogenology.* 1983;19:613-23.

Ginther OJ. Intrauterine movement of the early conceptus in barren and postpartum mares. *Theriogenology.* 1984;21:633-44.

Ginther OJ. Ultrasonic imaging and reproductive events in the mare. Cross Plains: Equiservices; 1986. p. 106.

Ginther OJ. Reproductive anatomy. *Reproductive biology of the mare.* 2<sup>nd</sup> ed. Cross Plains: Equiservices; 1992. p. 27-9.

Ginther OJ. Equine pregnancy: physical interactions between the uterus and conceptus. *AAEP Proceedings;* 1998;44:73-104.

Ginther OJ, Utt MD. Doppler ultrasound in equine reproduction: principles, techniques and potential. *J equine Vet Sci.* 2004;24(12):516-26.

Gosling RG, King DH. *Ultrasound angiology. Arteries and veins.* Edinburgh, London: Verlag Churchill Livingstone; 1975. p. 61-98.

Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion – a cause of infertility. *Hum Reprod.* 1988;3(8):955-9.

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

Greiss FC, Anderson SG. Effect of ovarian hormones on the uterine vascular bed. *A J Obstet Gynecol.* 1970 Jul 15;107(6):829-36.

Grüniger BU, Schoon HA, Schoon D, Menger S, Klug E. Incidence and Morphology of Endometrial Angiopathies in Mares in Relationship to Age and Parity. *J Comp Path.* 1998;119:293-309.

Grüniger BU. Zur Pathogenese von Angiopathien im Endometrium der Stute – Morphologisch-funktionelle Untersuchungen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1996.

Häfner I. Differenzierungsstörungen im Endometrium der Stute – Lichtmikroskopische und immunhistologische Untersuchungen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1999.

Häfner I, Schoon HA, Schoon D, Aupperle H. Glanduläre Differenzierungsstörungen im Endometrium der Stute – Lichtmikroskopische und immunhistologische Untersuchungen. *Pferdeheilk.* 2001;17:103-10.

Haerten R, Kim J. Verfahren der Farbdoppler-Sonographie- Ein Methodenvergleich. *Ultras Med.* 1993;14:225-30.

Hecher K, Ertl U, Spornol R, Haselbach H, Szalay S. Vergleich der klinischen Wertigkeit zweier zur fetalen Blutflußanalyse häufig verwendeten Indices. *Geburtsh. Frauenheilk.* 1988;48:809-13.

Hendrickx P, Roth U. Grundlagen der quantitativen Farbdopplersonographie der Arterien des Beckens und der Beine. *Ultraschall Med.* 1994;15:296-303.

Hoffmann C, Bazer FW, Klug J, Allen WR, Aupperle H, Ellenberger C, Schoon HA. Morpho-functional studies regarding the pathogenesis of the equine endometrosis with special emphasis on uterine secretions – preliminary results. *Pferdeheilk.* 2003;19(6):666-9.

Hohenhaus MU, Bostedt H. Zur Doppelovulation bei Stuten – Klinische, hormonanalytische und sonographische Untersuchungen. *Tierärztl Prax.* 1992;20:405-9.

Huber S, Delorme S, Knopp MV, Junkermann H, Zuna I, von Furnier D, van Kaick G. Breast Tumors: computer-assisted quantitative assessment with color Doppler US. *Radiol.* 1994;192:797-801.

Ingamells S, Campell IG, Anthony FW, Thomas EJ. Endometrial progesterone receptor expression during the human menstrual cycle. *J Repr Fert.* 1996;106:33-8.

Järvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Nargund G, Campell S. Three-dimensional sonographic and power Doppler characterization of ovaries in late-follicular phase. *Ultras Obstet Gynecol.* 2002;20:281-5.

Järvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultras Obstet Gynecol.* 2003;21:277-82.

Jain SP, Fan PH, Philpot EF, Nanda NC, Aggarwal KK, Moos S, Yoganathan AP. Influence of various instrument settings on the flow information derives from the Power mode. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17(1):49-54.

KanaokeY, Maeda T, Nakai Y, Imanaka M, Ogita S. Letters to the editor: Placental polyp: power Doppler imaging and conservative resection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:225-27.

Katila T. Uterine contractility in nonpregnant mares. *Pferdeheilk.* 1999;15:574-8.

Kenny RM. Cyclic and pathological changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *J Am Vet Med Assoc.* 1978;172:241-62.

Kenny RM, Doig PA. Equine endometrial biopsy. In: Morrow DA, editor. *Current therapie in Theriogenology.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Verlag W.B. Saunders Company; 1986. p.723-9.

Kenny RM. The aetiology, diagnosis and classification of chronic degenerative endometritis. *Equine vet J.* 1992;25:185-6.

Klug E, Bartmann CP, Schöning A, Schoon D, Schoon HA. Auswirkung einer Progestagen-Langzeit-Applikation auf Sexualzyklus und Endometrium des Pferdes- Zwei Seiten einer therapeutischen Medaille. *Pferdeheilk.* 1997;13:490-8.

Klug E, Schoon AH, Schoon D. Contribution of Uterine Angiopathies to Equine Endometritis and Endometrosis. *Reprod Dom Anim.* 1999;Suppl6:106.

Kolberg B. Einfluß von Östrogenen und Gestagenen auf die uterine und ovarielle Durchblutung der Stute [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2000.

Kremkau FW, Editorial: Contemporary ultrasound technology. *Ultrasound Obstet Gyn.* 1995;6:233-6.

Kriesten H. Zur Prognostischen Bedeutung von Angiopathien im Rahmen der Kategorisierung von endometriumbiopsien bei Stuten [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 1995.

Krünes U. Farbkodierung von Strömung im Intensitäts-Power-Modus. Kongreßbericht – Wissenschaftliche Sitzung des Arbeitskreises Gefäßdiagnostik der DEGUM. *Ultraschall Med.* 1997;18:143-4.

Kupesic S, Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril.* 1993;60(3):439-43.

Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultras Med.* 2001;20:125-34.

Liebich HG. Funktionelle Histologie. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 1993.

Long MG, Boulton JE, Hanson ME, Begent RHJ. Doppler time velocity waveform studies of the uterine artery and uterus. *Br J Obstet Gynecol.* 1989;96:588-93.

Ludwig S. Angiopathien im Genitalbereich von Zuchtstuten - Relevanz mittels Endometriumsbiopsie diagnostizierbarer Alterationen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2003.

Macsweney JE, Cosgrove DO, Arenson J. Review: colour Doppler energy (power) mode ultrasound. *Clin Radiol.* 1996;51:387-90.

Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Derchi LE. Power Doppler sonography: clinical applications. *Eur J Radiol.* 1998 May;27 Suppl 2:S133-40.

Mayer RC. Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und des Corpus luteum während des Zyklus und der Frühgravidität der Stute [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 1999.

McDowell KJ, Adams MH, Adam CY, Simpson KS. Changes in equine endometrial oestrogen receptor $\alpha$  and progesterone receptor mRNAs during the oestrous cycle, early pregnancy and after treatment with exogenous steroids. *J Reprod Fert.* 1999;117:135-42.

McKinnon AO, Voss JL. Equine reproduction. Malvern, Pennsylvania: Lea & Febiger; 1993. p.57-64.

Meyerowitz CB, Fleischer AC, Pickens DR, Thurman GB, Borowsky AD, Thirsk G, Hellerqvist CG. Quantification of tumor vascularity and flow with amplitude color Doppler sonography in an experimental model: preliminary results. *J Ultrasound Med.* 1996;15:827-33.

Miyazaki T, Tanaka M, Miyakoshi K, Minegishi K, Kasai K, Yoshimura Y. Power and colour Doppler ultrasonography for the evaluation of the vasculature of the human corpus luteum. *Hum Reprod.* 1998;13(10):2836-41.

Neuerburg-Heusler D, Hennerici M. Gefäßdiagnostik mit Ultraschall. Doppler- und farbkodierte Duplexsonographie der großen Körperarterien und -venen. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1995.

Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultras Obstet Gynecol.* 1999;14:139-43.

Petzold KS. Dopplersonographische Untersuchungen an der Arteria uterina des Pferdes zur Darstellung zyklus- und therapieabhängiger uteriner Hämodynamik [Dissertation med. vet]. Hannover: Tierärztl. Hochschule Hannover; 1999.

Plotka ED, Witherspoon DM, Foley CW. Luteal function in the mares as reflected by progesterone concentrations in peripheral blood plasma. *Am J Vet Res.* 1972;33(5):917-20.

Plotka ED, Foley CW, Witherspoon DM, Schmoller GC, Goetsch DD. Perioovulatory changes in peripheral plasma progesterone and estrogen concentrations in the mare. *Am J Vet Res.* 1975;36(9):1359-62.

Poulsen-Nautrup C. Technische Grundlagen. In: Poulsen-Nautrup C, Tobias R, editors. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. Hannover: Schlütersche; 1996. p.45-6.

Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler. *Ultrason Doppler.* 1974;34:625-7

Raila G, Schoon HA, Wrede S, Klug E. Pathogenesis of equine endometrosis – an ultrastructural investigation. *Pferdeheilk.* 1997;13(Abstact):550-1.

Ratjen J. Dopplersonographische Untersuchungen zur uterinen Durchblutung bei Zuchtstuten und deren Zusammenhänge mit der Fertilität [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2003.



Resnik R, Brink GW, Plumer MH. The effect of progesterone on estrogen-induced uterine blood flow. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;128:251-4.

Ricketts SW. Endometrial biopsy as a guide to diagnosis of endometrial pathology in the mare. *J Reprod Fertil.* 1975;Suppl.23:341-5.

Ricketts SW, Barrelet A. A retrospective review of the histopathological features seen in a series of 4241 endometrial biopsy samples collected from UK Thoroughbred mares over a 25 year period. *Pferdeheilk.* 1997;13:525-30.

Ritchie CJ, Edwards WS, Mack LA, Cyr DR, Kim Y. Three-dimensional ultrasonic angiography using power-mode Doppler. *Ultras Med Biol.* 1996;22(3):277-86.

Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiol.* 1994;190:853-6.

Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen J-F, Carson PL. Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiol.* 1995;197:183-90.

Schild RL, Holthaus S, d'Alquen J, Fimmers R, Dorn C, van der Ven H, Hansmann M. Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional-ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 2000;15(1):89-94.

Schoon HA, Schoon D, Klug E. Uterusbiopsie als Hilfsmittel für Diagnose und Prognose von Fertilitätsstörungen der Stute. *Pferdeheilk.* 1992;8:355-62.

Schoon D, Grüninger B, Wrede S, Kriesten H, Menger S, Bartmann CP. Vascular lesions in the equine endometrium. *Pferdeheilk.* 1997;13(Abstract):546.

Schoon D, Schoon HA, Klug E. Angioses in the equine endometrium – Pathogenesis and clinical correlations. *Pferdeheilk.* 1999;15(6):541-6.

Schoon HA, Schoon D, Klug E. Die Endometriumbiopsie bei der Stute im klinisch-gynäkologischen Kontext. *Pferdeheilk.* 1999;13(5):453-64.

Schoon HA, Wiegandt I, Schoon D, Aupperle H, Bartmann CP. Functional disturbances in the equine endometrium of barren mares: a histological and immunohistological study. *J Reprod Fertil Steril.* 2000;Suppl 56:381-91.

Schoon HA, Schoon D. The Category I mare (Kenney and Doig 1986): Expected foaling rate 80-90 % - fact or fiction ? *Pferdeheilk.* 2003;19(6):698-701.

Schummer A, Habermehl KH. Blutgefäße, Bau und Funktion. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, editors. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.* 2. Aufl. Bd. III. Berlin, Hamburg: Verlag Parey; 1984. p. 8-17.

Schummer A, Vollmerhaus B. Harn- und Geschlechtsorgane. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, editors. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.* 6. Aufl. Bd. II. Berlin, Hamburg: Verlag Parey; 1987. p. 300-420.

Schuster P. Christian Doppler: (1803-1853). Wien, Köln, Weimar: Böhlau Verlag; 1992.

Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M. The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 1997;12:45-50.

Sharp DC, Black DL. Changes in peripheral plasma progesterone throughout the oestrous cycle of the pony mare. *J Reprod Fert.* 1973;33:535-8.

Smollich A. Kreislaufsystem. In: Smollich A, Michel G, editors. *Mikroskopische Anatomie der Haustiere.* 2. Aufl. Jena, Stuttgart: Verlag Fischer; 1992. p. 15-58.

Sohn C, Meyberg G. Erste Erfahrungen mit einer neuen Farbtechnik: die Ultraschall-Angiographie. *Zentralbl Gynäkol.* 1995;117:90-6.

Sohn C, Weskott HP, Schießer M. Sensitivität neuer Farbsysteme: „Maximum Entropy Method“ und Angio-Farbe. *Ultraschall Med.* 1996;17:138-42.

Steer CV, Campell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod.* 1990;5(4):391-5.

Steer CV, Tan SL, Dillon D, Mason BA, Campell S. Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. *Fertil Steril*. 1995a;63(1):101-8.

Steer CV, Williams J, Zaidi J, Campell S, Tan SL. Intra-observer, interobserver, interultrasound transducer and intercycle variation in colour Doppler assesement of uterine artery impedance. *Hum Reprod*. 1995b;10(2):479-81.

Steffen SB. Medikamentelle Beeinflussung der uterinen und ovariellen Durchblutung im Zyklus und in der Frühgravidität der Stute – Farbdopplersonographische Untersuchungen [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 2000.

Stolla R, Bollwein H. Color Doppler sonography of the uterine artery in subfertile mares. *Pferdeheilk*. 1997;13:547.

Stolla R, Chen Y-H, Bollwein H. Examination of embryonic death in mares using colour Doppler and B-mode sonography. *Pferdeheilk*. 2001;17(6):543-7.

Stolla R, Ratjen J, Sieme H, Bollwein H. Uterine perfusion and early pregnancy rates in brood mares. *Pferdeheilk*. 2003;19(6):650-2.

Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT, Conway DI, Hull MGR. Ultrasound Doppler flow studies of the ovarian and uterine arteries. *Br J Obst Gyn*. 1985;92:240-6.

Taylor KJW, Burns PN. Duplex Doppler scanning in the pelvis and abdomen. *Ultras Med Biol*. 1985;11(4):643-58.

Tekay A, Martikainen H, Jouppila P. Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature, and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod*. 1995;10(8):688-93.

Tekay A, Martikainen H, Jouppila P. Comparison of uterine blood flow characteristics between spontaneous and stimulated cycles before embryo transfer. *Hum Reprod*. 1996;11(2):364-8.

Tekay A, Jouppila P. Intraobserver reproducibility of transvaginal Doppler measurements in uterine and intraovarian arteries in regularly menstruating women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7:129-34.

Tinkanen H, Kujansuu E, Laippala P. The association between hormone levels and vascular resistance in uterine and ovarian arteries in spontaneous menstrual cycles – a Doppler ultrasound study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:297-301.

Tinkanen H, Kujansuu E. The reproducibility of the Doppler ultrasound measurement of uterine artery vascular resistance. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:188-91.

Vetter K. Doppler-Ultraschall in der Geburtsmedizin. *Ultraschall.* 1987;8:70-7.

Vetter K, Gonser M. Indizes zur Beurteilung von Doppler-Sonogrammen. *Gynäkologe.* 1992;25:332-40.

Wein S. Doppler-sonographische Untersuchungen zur ovariellen Durchblutung bei Stuten in Abhängigkeit vom Zyklus [Dissertation med. vet]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2003.

Wilkens H, Münster W. Arterien und Venen. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, editors. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.* 2. Aufl. Bd. III. Berlin, Hamburg: Verlag Parey; 1984. p. 76-275.

Woschée I. Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina, Arteria ovarica und Arteria umbilicalis während der Gravidität und des Puerperiums der Stute [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Univ. München; 1999.

Yang JH, Wu MY, Chen CD, Jiang MC, Ho HN, Yang YS. Association of endometrial blood flow as determined by a modified colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14(6):1606-10.

de Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril.* 1991;55(4):775-9.

Tab. 14: Einzelmesswerte der Stute Nr. 1 „Fuge“ und Nr. 2 „Morante“

Stute 1 "Fuge"					Stute 2 "Morante"				
Zyklusstag	VI	PI	Östradiol [pmol/l]	Progesteron [mmol/l]	Zyklusstag	VI	PI	Östradiol [pmol/l]	Progesteron [mmol/l]
-5	4,16	1,48	79,60	1,47	-5	3,31	1,90	100,60	1,50
-4	3,59	1,14	87,70	0,40	-4	3,52	1,48	114,53	1,30
-3	3,84	1,67	96,00	1,10	-3	3,86	1,28	120,50	1,10
-2	3,97	1,84	114,23	0,90	-2	4,33	1,88	136,20	1,50
-1	3,23	2,05	116,97	1,03	-1	3,42	2,55	117,03	1,03
0	3,26	2,51	88,80	1,80	0	2,46	3,09	98,88	4,45
1	3,27	3,04	72,70	4,00	1	2,36	5,25	79,10	5,60
2	4,10	1,85	74,00	7,50	2	3,40	2,30	90,13	14,05
3	4,32	1,47	94,20	17,80	3	3,97	1,52	84,90	21,01
4	6,04	1,23	76,20	26,40	4	3,88	2,15	72,10	28,25
5	5,06	1,33	79,15	31,30	5	5,18	1,50	83,60	34,20
6	5,29	1,49	60,40	37,70	6	3,18	2,17	84,10	37,50
7	4,70	1,69	85,10	41,70	7	3,43	1,74	88,70	38,60
8	4,76	1,56	76,00	42,10	8	3,34	2,19	73,40	37,10
9	3,96	2,01	60,40	36,45	9	3,09	2,45	79,50	24,60
10	4,42	2,35	48,00	29,30	10	3,58	2,47	74,80	27,60
11	3,74	2,37	76,65	20,40	11	4,00	2,63	75,20	20,87
12	4,13	1,80	59,50	15,70	12	3,40	2,24	80,80	15,20
13	4,10	1,20	50,80	8,90	13	4,04	1,76	65,20	9,00
14	3,65	1,40	72,00	4,70	14	4,19	1,74	78,80	3,50
15	3,59	1,90	66,90	4,20	15	4,23	2,16	66,00	1,20
16	3,03	2,15	67,30	2,70	16	3,99	1,87	71,00	1,10
17	2,92	1,99	78,20	2,10	17	3,57	2,60	92,40	1,20

Tab. 15: Einzelmesswerte der Stuten Nr. 3 „Idee“ und Nr. 4 „Mira“

Stute 3 "Idee"					Stute 4 "Mira"				
Zyklustag	VI	PI	Östradiol [pmol/l]	Progesteron [mmol/l]	Zyklustag	VI	PI	Östradiol [pmol/l]	Progesteron [mmol/l]
-5	5,83	1,36	57,05	1,00	-5	3,07	1,67	36,63	3,30
-4	4,59	1,17	67,50	2,30	-4	4,00	1,13	52,90	1,20
-3	5,01	0,79	64,55	1,80	-3	2,99	1,44	45,90	0,70
-2	4,20	0,89	82,55	1,30	-2	3,05	1,87	71,30	1,00
-1	4,73	0,91	83,45	1,15	-1	2,58	1,95	84,65	0,85
0	4,15	1,13	54,95	2,00	0	2,74	2,46	47,75	2,00
1	2,60	1,75	46,40	3,40	1	2,08	4,68	53,00	5,00
2	3,88	1,28	25,50	11,70	2	2,13	3,39	49,33	5,07
3	3,71	0,93	38,30	22,90	3	2,90	1,95	30,80	12,00
4	5,74	0,86	62,20	28,70	4	2,99	1,65	34,03	18,33
5	6,25	1,13	32,00	35,70	5	4,20	1,22	44,70	33,00
6	5,26	1,23	31,50	41,70	6	3,47	1,81	40,00	44,80
7	5,93	1,28	45,40	46,40	7	4,24	2,35	46,90	48,90
8	5,38	1,48	30,10	46,30	8	3,53	2,04	35,20	49,70
9	4,29	2,23	26,00	41,70	9	2,69	2,44	33,70	41,90
10	3,32	2,42	38,80	40,20	10	2,89	2,53	42,50	38,93
11	3,46	2,52	32,70	34,90	11	3,40	2,98	34,50	22,30
12	3,14	2,73	37,20	32,30	12	3,14	2,58	33,77	16,00
13	4,46	1,48	31,60	28,90	13	3,85	2,09	45,40	13,50
14	4,57	1,55	31,60	22,00	14	2,81	2,21	34,50	2,60
15	5,04	1,59	36,70	23,50	15	3,00	1,95	58,90	0,70
16	3,36	1,49	54,60	4,20	16	2,49	1,73	48,00	2,00
17	4,29	1,71	50,50	3,10	17	2,60	2,16	44,70	0,60

Tab. 16: Einzelmesswerte der Stuten Nr. 5 „Juronda“ und Nr. 6 „Korina“

Stute 5 "Juronda"					Stute 6 "Korina"				
Zyklusstag	VI	PI	Östradiol [pmol/l]	Progesteron [mmol/l]	Zyklusstag	VI	PI	Östradiol [pmol/l]	Progesteron [mmol/l]
-5	3,97	1,40	38,55	1,80	-5	2,19	1,33	56,50	1,65
-4	4,69	1,34	57,87	2,00	-4	2,44	1,36	84,43	1,00
-3	2,92	1,35	59,28	0,90	-3	2,60	1,29	58,23	0,50
-2	3,36	1,57	66,03	2,00	-2	2,15	1,09	65,87	1,40
-1	3,48	1,91	54,05	0,98	-1	3,27	1,68	63,70	0,53
0	3,30	2,50	61,60	2,00	0	3,13	2,65	72,35	1,00
1	3,58	3,12	44,30	1,10	1	2,86	3,75	62,00	2,40
2	2,99	2,66	38,40	8,75	2	3,10	2,37	60,30	7,20
3	4,77	2,67	53,60	16,60	3	3,29	2,05	50,60	9,90
4	3,69	1,65	32,15	19,30	4	2,97	1,70	51,43	15,83
5	4,21	1,51	35,80	28,70	5	3,60	1,28	57,80	22,90
6	3,70	1,84	32,40	35,00	6	3,27	2,05	47,18	30,20
7	5,19	1,90	40,60	48,60	7	3,75	2,10	49,30	35,00
8	3,30	1,94	35,50	50,60	8	2,32	2,39	49,20	34,70
9	3,73	2,49	38,10	42,20	9	2,47	2,21	47,00	29,00
10	2,56	1,88	32,00	26,60	10	2,83	2,71	54,00	22,23
11	3,79	2,62	30,60	17,00	11	3,08	2,96	43,00	18,70
12	3,29	2,26	38,60	10,80	12	2,48	2,40	46,60	16,20
13	2,96	2,29	30,30	6,00	13	3,43	1,86	53,30	14,70
14	4,56	2,07	32,90	1,00	14	2,63	1,73	66,30	13,00
15	3,26	1,81	23,40	2,00	15	2,37	1,59	52,80	8,90
16	3,35	1,62	18,90	1,00	16	2,67	1,14	55,60	1,40
17	3,15	2,26	30,70	1,70	17	2,91	1,08	63,00	0,50

Tab. 17: Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (sd) aller Stuten (n=6)

Zyklusstag	xR1	sd R1	xR2	sd R2	xR3	sd R3	xM	sd M	xL1	sd L1	xL2	sd L2	xL3	sd L3
-5	4,73	1,46	4,11	1,62	3,20	1,34	3,36	1,17	4,38	1,55	3,29	1,62	3,36	0,89
-4	4,30	0,93	3,82	1,13	3,09	0,58	3,72	1,00	4,60	1,23	3,47	0,97	3,55	1,13
-3	4,59	1,47	3,73	1,25	2,75	0,53	3,59	0,49	4,14	0,92	3,11	1,18	2,83	0,74
-2	4,62	1,29	3,45	1,29	2,89	0,86	3,06	1,04	4,18	0,90	3,31	1,05	2,96	1,04
-1	4,15	1,16	3,04	0,61	3,36	1,68	3,46	1,16	3,98	0,84	3,32	1,06	2,84	0,58
0	3,95	0,96	2,92	0,60	2,77	1,07	3,36	0,92	4,20	1,49	3,05	0,80	2,14	0,57
1	3,49	0,47	2,50	0,59	2,25	0,68	3,70	1,80	3,71	0,90	2,48	1,36	2,79	1,25
2	4,27	1,13	3,03	0,47	2,64	1,07	3,08	0,86	3,44	1,10	3,13	0,85	3,12	0,91
3	5,91	0,68	4,72	0,71	3,91	0,71	4,72	3,00	4,65	0,77	3,46	0,13	4,36	0,51
4	5,18	1,65	5,57	2,46	4,19	1,97	3,41	0,96	4,69	1,33	3,40	1,22	3,25	1,16
5	6,57	2,14	5,22	0,34	3,11	2,13	3,88	1,65	5,61	0,92	4,86	0,36	4,46	1,20
6	4,65	1,34	4,39	0,60	3,48	1,11	2,98	0,70	5,38	1,84	3,82	1,33	3,51	1,44
7	5,14	0,36	5,20	1,12	3,68	0,85	3,38	1,59	4,38	0,83	4,79	1,17	4,51	1,28
8	3,84	1,00	4,01	0,85	3,41	1,30	2,72	0,85	4,55	1,49	4,09	1,33	3,79	2,19
9	4,40	0,98	3,99	1,00	2,92	0,97	2,75	0,67	4,00	0,53	3,66	0,24	3,41	0,44
10	3,81	0,84	3,59	0,87	2,53	0,78	2,42	1,04	4,38	0,97	3,55	1,05	2,54	0,61
11	4,46	0,57	3,72	0,43	3,50	0,55	3,34	0,74	4,35	0,97	3,68	0,62	3,88	0,52
12	3,77	0,56	3,07	0,60	2,97	1,11	2,78	0,57	3,39	0,40	3,77	0,92	2,96	1,04
13	4,80	1,28	3,21	0,38	3,38	1,09	3,37	1,11	4,15	1,31	3,56	0,68	3,65	1,38
14	4,61	1,22	3,91	0,88	2,93	0,87	3,31	0,87	4,52	0,84	3,71	0,96	3,14	1,10
15	4,34	0,08	3,83	0,72	3,13	0,94	3,73	0,66	3,44	0,38	3,59	0,14	3,80	0,23
16	4,29	0,55	3,35	1,29	2,37	0,67	3,04	0,82	3,52	0,60	2,76	0,34	2,54	1,19
17	4,22	1,02	3,78	1,07	2,97	1,09	2,89	0,90	3,13	0,64	2,28	0,33	2,70	0,31



Tab. 18: Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (sd) aller Stuten (n=6)

Zyklusstag	xRL1	sd RL1	xRL2	sd RL2	xRL3	sd RL3	x Vps [m/s]	sd Vps [m/s]	x Ved [m/s]	sd Ved [m/s]	x Vmin [m/s]	sd Vmin [m/s]	xVmean [m/s]	sd Vmean [m/s]
-5	4,55	1,52	3,70	1,62	3,28	1,14	0,47	0,12	0,16	0,03	0,12	0,02	0,25	0,17
-4	4,45	1,10	3,65	1,13	3,32	0,93	0,54	0,09	0,21	0,04	0,18	0,04	0,31	0,17
-3	4,37	1,25	3,42	1,25	2,79	0,65	0,57	0,12	0,23	0,07	0,19	0,08	0,33	0,20
-2	4,40	1,13	3,38	1,29	2,92	0,95	0,51	0,09	0,18	0,05	0,14	0,06	0,28	0,18
-1	4,06	1,01	3,18	0,61	3,10	1,28	0,49	0,08	0,16	0,06	0,11	0,07	0,25	0,18
0	4,07	1,26	2,98	0,60	2,45	0,91	0,44	0,05	0,12	0,05	0,06	0,07	0,20	0,18
1	3,60	0,72	2,49	0,59	2,52	1,04	0,37	0,05	0,08	0,07	0,00	0,06	0,15	0,17
2	3,85	1,19	3,08	0,47	2,88	1,02	0,43	0,08	0,11	0,03	0,05	0,06	0,20	0,17
3	5,28	0,96	4,09	0,71	4,14	0,65	0,46	0,24	0,13	0,08	0,10	0,10	0,23	0,23
4	4,93	1,52	4,49	2,46	3,72	1,68	0,53	0,12	0,18	0,05	0,14	0,05	0,28	0,19
5	6,09	1,72	5,04	0,34	3,79	1,86	0,45	0,21	0,14	0,05	0,13	0,07	0,24	0,20
6	5,01	1,65	4,10	0,60	3,49	1,28	0,52	0,07	0,16	0,05	0,11	0,04	0,27	0,19
7	4,76	0,74	4,99	1,12	4,09	1,16	0,44	0,17	0,11	0,03	0,09	0,04	0,21	0,19
8	4,20	1,31	4,05	0,85	3,60	1,81	0,45	0,08	0,13	0,03	0,07	0,03	0,22	0,17
9	4,20	0,81	3,83	1,00	3,17	0,79	0,42	0,07	0,09	0,02	0,05	0,03	0,19	0,17
10	4,09	0,95	3,57	0,87	2,54	0,70	0,46	0,13	0,11	0,04	0,05	0,03	0,21	0,20
11	4,41	0,80	3,70	0,43	3,69	0,57	0,44	0,08	0,08	0,01	0,04	0,03	0,19	0,18
12	3,58	0,53	3,42	0,60	2,97	1,08	0,43	0,07	0,10	0,03	0,04	0,04	0,19	0,18
13	4,48	1,34	3,39	0,38	3,51	1,25	0,47	0,13	0,14	0,03	0,10	0,07	0,24	0,19
14	4,57	1,05	3,81	0,88	3,03	1,00	0,53	0,14	0,16	0,03	0,12	0,06	0,27	0,21
15	3,89	0,53	3,71	0,72	3,46	0,77	0,43	0,09	0,11	0,01	0,08	0,03	0,21	0,17
16	3,90	0,69	3,06	1,29	2,45	0,97	0,56	0,13	0,20	0,03	0,15	0,05	0,30	0,20
17	3,68	1,01	3,03	1,07	2,83	0,82	0,41	0,08	0,14	0,08	0,07	0,06	0,21	0,16

Tab. 19: Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (sd) aller Stuten (n=6)

Zyklusstag	xVI	sd VI	xPI	sd PI	xRI	sd RI	xÖstradiol [pmol/l]	sd Östradiol [pmol/l]	xProgesteron [nmol/l]	sd Progesteron [nmol/l]
-5	3,75	1,13	1,52	0,28	0,68	0,06	61,49	22,53	1,79	0,72
-4	3,81	0,76	1,30	0,27	0,63	0,06	77,49	20,87	1,37	0,63
-3	3,54	0,81	1,36	0,33	0,64	0,08	74,08	25,79	1,02	0,41
-2	3,51	0,76	1,59	0,48	0,68	0,10	89,36	26,71	1,35	0,36
-1	3,45	0,64	1,92	0,64	0,73	0,10	86,64	23,96	0,93	0,20
0	3,17	0,53	2,50	0,82	0,79	0,10	70,72	18,17	2,21	1,06
1	2,79	0,51	3,42	1,04	0,85	0,08	59,58	12,97	3,58	1,52
2	3,27	0,64	2,42	0,69	0,79	0,06	56,28	21,57	9,04	2,99
3	3,83	0,62	1,72	0,53	0,70	0,08	58,73	23,21	16,70	4,59
4	4,22	1,23	1,65	0,41	0,69	0,07	54,68	17,16	22,80	5,14
5	4,75	0,86	1,33	0,15	0,66	0,03	55,51	20,05	30,97	4,23
6	4,03	0,90	1,87	0,33	0,73	0,05	49,26	18,38	37,82	4,65
7	4,54	0,85	1,82	0,32	0,73	0,04	59,33	19,69	43,20	5,20
8	3,77	1,01	2,07	0,35	0,76	0,05	49,90	18,48	43,42	6,01
9	3,37	0,67	2,26	0,20	0,78	0,04	47,45	17,94	35,98	6,89
10	3,27	0,62	2,45	0,37	0,80	0,05	48,35	13,69	30,81	6,56
11	3,58	0,30	2,64	0,35	0,82	0,04	48,78	19,58	22,36	5,85
12	3,26	0,48	2,38	0,30	0,80	0,04	49,41	16,36	17,70	6,78
13	3,81	0,49	1,70	0,39	0,71	0,05	46,10	12,24	13,50	7,49
14	3,73	0,78	1,87	0,40	0,73	0,06	52,68	20,03	7,80	7,42
15	3,58	0,86	1,77	0,15	0,72	0,05	50,78	15,86	6,75	7,98
16	3,15	0,49	1,63	0,36	0,70	0,09	52,57	16,95	2,07	1,12
17	3,24	0,55	1,97	0,48	0,74	0,09	59,92	20,71	1,53	0,90

Tab. 20: Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (sd) aller Stuten (n=6)

Zyklusstag	x VI EO	sd VI EO	x VI DO	sd VI DO	x PI EO	sd PI EO	x PI DO	sd PI DO	xQ	sd Q
-5	3,63	1,01	3,93	1,77	1,46	0,25	1,68	0,29	3,12	0,24
-4	3,63	0,95	4,06	0,93	1,35	0,28	1,18	0,19	3,43	0,39
-3	3,58	0,68	3,10	1,03	1,33	0,25	1,40	0,45	3,48	0,44
-2	3,44	0,90	3,56	0,87	1,63	0,46	1,51	0,50	3,27	0,25
-1	3,24	1,25	3,60	0,97	2,08	0,65	1,53	0,42	3,19	0,28
0	2,78	0,61	3,81	0,97	2,78	0,74	1,80	0,57	2,92	0,36
1	2,74	0,53	3,58	0,00	3,81	1,06	3,12	0,34	2,11	0,20
2	3,21	0,90	3,17	0,74	2,21	0,40	2,78	0,90	2,74	0,66
3	4,15	0,18	4,55	0,22	1,39	0,13	2,18	0,49	2,92	0,66
4	3,56	1,11	3,85	1,09	1,72	0,43	1,54	0,35	3,31	0,38
5	5,53	0,36	4,22	0,00	1,35	0,15	1,48	0,03	3,17	0,24
6	3,59	0,80	3,81	0,78	1,95	0,28	1,75	0,36	3,28	0,38
7	3,98	0,55	5,02	0,17	1,70	0,04	1,81	0,09	3,29	0,21
8	3,09	0,91	3,72	0,91	2,17	0,33	1,92	0,33	3,21	0,41
9	3,58	0,49	3,79	0,06	2,29	0,16	2,19	0,30	2,83	1,03
10	2,99	0,83	3,22	0,37	2,57	0,29	2,27	0,41	3,04	0,39
11	3,61	0,39	4,03	0,24	2,25	0,38	2,74	0,12	2,83	1,03
12	2,99	0,73	3,21	0,14	2,36	0,31	2,40	0,29	2,84	0,56
13	4,09	0,05	3,51	0,55	1,48	0,28	1,75	0,54	2,96	0,87
14	3,49	0,62	3,52	1,14	1,82	0,30	1,94	0,50	3,15	0,40
15	3,90	0,52	3,61	0,34	1,75	0,10	1,88	0,07	3,33	0,47
16	3,42	0,58	2,83	0,61	1,49	0,44	1,68	0,19	3,03	0,05
17	3,24	0,33	3,04	0,11	1,84	0,76	2,14	0,11	3,16	0,43

## **DANKSAGUNG**

Herrn Professor Dr. Axel Sobiraj danke ich sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, die Betreuung und jederzeit gewährte Hilfe bei der Durchführung und Korrektur dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt dem Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere in Dummerstorf, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. vet. habil. W. Kanitz für die Erlaubnis die Untersuchungen an den institutseigenen Stuten durchführen und die Laboreinrichtungen nutzen zu dürfen. Des weiteren danke ich Herrn Dr. F. Becker für seine stets kollegialen Ratschläge und Tipps.

An das Institut für Veterinär-Pathologie geht mein Dank für die Unterstützung bei der Auswertung der pathohistologischen Präparate genauso wie an das Institut für Bakteriologie und Mykologie für die mikrobiologischen Untersuchungen der Tupferproben.

Herrn Dr. Kacza aus dem Veterinär-Anatomischen Institut danke ich für die Überlassung der Bildanalysesoftware und hilfreiche Ratschläge bei der Durchführung der Analyse.

Herrn A. Richter danke ich für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Ein großer Dank gebührt den Pferdepflegern, die in der Zeit der Untersuchungen mit großem Fleiß für das Wohlergehen der Probanden sorgten.

Meiner Freundin Sabine, meinem Freund Mark und Kevin sowie meiner Familie danke ich herzlichst für die mentale Unterstützung und die gespendete Kraft.