

# 1 Trächtigkeit (Gravidität, lat. graviditas, gestatio)

## 1.1 Physiologische Vorgänge während der Gravidität

### 1.1.1 Trächtigkeitsdauer

Die Trächtigkeitsdauer weist bei den einzelnen Tierarten mehr oder weniger starke Schwankungen auf. Diese individuellen Schwankungen sind beim Pferd besonders hoch, beim Rind etwas geringer und am niedrigsten beim Schwein und den kleinen Wiederkäuern.

Folgende mittleren Werte der Trächtigkeitsdauer und Schwankungsbreiten sind typisch:

- Pferd:  
336 Tage (Schwankung: 320-355 Tage, in Einzelfällen bis 365 Tage)
- Rind:  
280 Tage (Schwankung: 270-290 Tage, schwere Rassen etwa länger als leichte)
- Schwein:  
115 Tage (Schwankung: 110-118 Tage)
- Kleine Wiederkäuer:  
150 Tage (Schwankung: 145-156 Tage).

### 1.1.2 Erkennung der Gravidität durch die Mutter, Endokrinologie der Gravidität

#### 1.1.2.1 Allgemeingültige Vorgänge

Da der Keimling (Embryo und Trophoblast = Konzeptus) eine andere genetische Struktur besitzt als die Mutter, wirkt dieser als fremdes Material und würde über Abwehrvorgänge eliminiert werden, wenn dem nicht durch entsprechende Maßnahmen entgegengewirkt würde. Die Keimlinge müssen demzufolge bereits unmittelbar nach der Befruchtung Signale aussenden, die ihr weiteres Überleben sichern.

Als erstes dieser Signale wird der sog. **early pregnancy factor (EPF)** gebildet (schon ab 2-Zell-Stadium). Er dient in erster Linie der Ausbildung der immunologischen Toleranz. Es werden jedoch auch bereits erste morphologischen und funktionelle Veränderungen im maternalen Genitaltrakt im Vergleich zum Zustand während des Zyklus eingeleitet, z. B. im Eileiterepithel. Diese Veränderungen sind jedoch noch gering; im Wesentlichen entsprechen die funktionellen und endokrinen Vorgänge während der Gravidität bis kurz vor den Zeitpunkt, in dem während der Zyklus die natürliche Luteolyse eintreten würde (Schwein ca. 12. Graviditätstag, Pferd: ca. 15. Graviditätstag, Rind und Ziege: ca. 17. Graviditätstag, Schaf: ca. 14. Graviditätstag) noch den Verhältnissen im Zyklus. Deshalb kann in diesem Zeitraum auch eine Übertragung der Embryonen von graviden Tieren auf ingravide Tiere erfolgen (siehe Abschnitt Embryotransfer).

Das Progesteron, welches in den ersten 2-3 Wochen der Gravidität für die Aufrechterhaltung der Sekretionsphase am Uterus und damit für die Aufrechterhaltung der Gravidität erforderlich ist, stammt bei allen Nutztierarten zunächst aus den Corpora lutea, die sich nach der Ovulation aus den gesprungenen Follikeln entwickeln.

Das Progesteron hat folgende Funktionen:

- Verantwortlich für die Produktion von Uterussekret (Histiotrophe)
- Die Zusammensetzung des Uterussekretes verändert sich täglich sowohl in qualitativer als auch quantitativer Hinsicht und ist den Erfordernissen der Konzepte angepasst.
- Ruhigstellung des Uterus (Myometrium)

Daneben sind auch Östrogene für einen normalen Ablauf der graviditätsspezifischen Vorgänge erforderlich. Ihre Wirkungen sind:

- Synergismus zu Progesteron bei der Produktion von Histiotrophe
- Beeinflussung der Passagegeschwindigkeit der Konzepte durch den Eileiter (tube locking)

Ein wesentlicher Schritt in der Aufrechterhaltung der Gravidität wird in dem Zeitraum erforderlich, in dem im Falle einer nicht eingetretenen Gravidität die Lebensdauer der zyklischen Gelbkörper (Corpora lutea periodica) infolge der natürlichen Luteolyse zu Ende geht. Wenn eine Gravidität besteht, muss in diesem Zeitraum die Luteolyse verhindert werden und eine Umschaltung der Funktion der zyklischen Gelbkörper auf Trächtigkeitsgelbkörper, **Corpora lutea graviditatis**, erfolgen. Hierbei müssen die im Zyklus herrschenden luteolytischen Mechanismen außer Kraft gesetzt werden.

Der wesentlichste luteolytische Faktor ist bei unseren landwirtschaftlichen Nutztieren Prostaglandin (PG)  $F_{2\alpha}$ , welches in diesem Zeitraum im Endometrium in großen Mengen produziert und zu den Ovarien geleitet wird, an welchen es die Regression der Gelbkörper einleitet. Wenn eine Gravidität besteht, wird durch Signale der Konzepte die Luteolyse verhindert, wobei tierartige Unterschiede bezüglich der von den Konzepten gebildeten antiluteolytischen Substanzen bestehen, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen wird. Die antiluteolytischen Substanzen, die in erster Linie verhindern, dass  $PGF_{2\alpha}$  zum Uterus transportiert wird, wirken besonders intensiv in dem Zeitraum, in dem während des Zyklus die Luteolyse stattfinden würde, meist jedoch auch schon etwas vorher und noch in einem gewissen Zeitraum danach. Das Ergebnis ist, dass die Progesteronproduktion der Gelbkörper aufrechterhalten wird.

Das während der Gravidität essentielle **Progesteron** stammt bei Rind, Ziege und Schwein während der gesamten Gravidität aus den Corpora lutea graviditatis. Bei der Stute übernimmt die Plazenta die Progesteronproduktion in der zweiten Hälfte der Gravidität, beim Schaf im letzten Drittel der Gravidität.

Die Progesteronkonzentration der Gelbkörper steigt bei den meisten Tieren während der Gravidität an; beim Schwein wird am Ende des ersten Graviditätsmonats ein Abfall der Progesteronkonzentration im Blutserum festgestellt, der jedoch nicht durch eine geringere Produktion, sondern einen erhöhten Verbrauch von Progesteron in diesem Zeitraum bedingt ist. Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Progesteronkonzentrationen im peripheren Blut bei Rind, Schwein und Schaf.

Eine weitere Hormongruppe, welche für die Aufrechterhaltung und Etablierung der Gravidität wichtig ist, sind die **Östrogene**. Sie werden während der Gravidität in ansteigenden Mengen in der Feto-Plazentären-Einheit gebildet (Abb. 1). Sie bewirken eine Intensivierung der Durchblutung und des Stoffwechsels des Uterus und wirken an den Uterindrüsen synergistisch mit Progesteron. Neben Östradiol-17 $\beta$  wird von den Feten einiger Spezies, z. B. dem Schwein, Östron gebildet, welches sulfatiert wird (der Nachweis von Östronsulfat kann beim Schwein als früher Trächtigkeitstest genutzt werden). Ein weiteres Östrogen, welches in der Gravidität gebildet wird, ist Östriol. Gegen Ende der Gravidität, in Vorbereitung auf die Geburt, steigen die Östrogenspiegel bei allen Tieren nochmals deutlich an. Auf die Besonderheiten der Östrogenproduktion beim Schwein wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

Während der Gravidität wird auch **Relaxin** gebildet. Es wird in den Trächtigkeitsgelbkörpern synthetisiert und dort zunächst in Form von Granula gespeichert. Am Ende der Gravidität, insbesondere im Vorbereitungsstadium der Geburt, wird es in das Blut abgegeben. Es bewirkt eine Auflockerung und Durchsaftung des Bindegewebes im knöchernen und weichen Geburtsweg (siehe Abschnitt Geburt). Beim Schaf wird Relaxin auch in der Plazenta gebildet.

Um die Progesteronproduktion während der Gravidität aufrecht zu erhalten, werden während der Gravidität **luteotrope Substanzen** wirksam. Diese unterscheiden sich zum Teil zwischen den Tierarten. Folgende luteotropen Substanzen sind von Bedeutung:

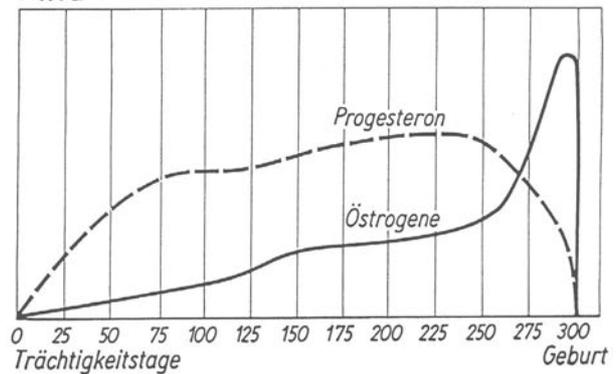
- LH (alle Tierarten)
- Östrogene (Schwein)
- PMSG (Pferd)
- hCG (Mensch)

Daneben werden während der Gravidität auch **laktogene Substanzen** produziert, welche die nach der Geburt einsetzende Laktation vorbereiten. Dazu zählen:

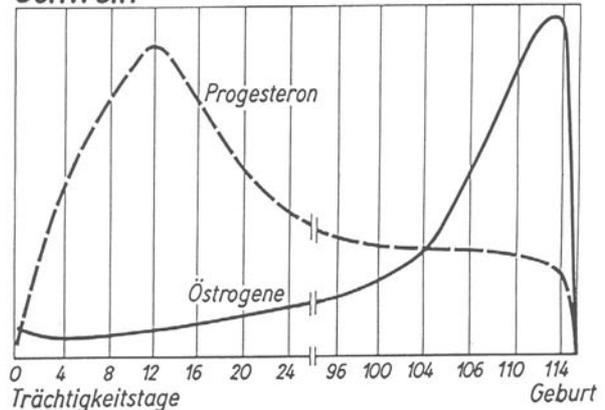
- Prolaktin (alle Tierarten)
- Humanes plazentäres Laktogen (Mensch)

Durch Prolaktin wird während der Gravidität in der Milchdrüse die Ausbildung der Alveolen angeregt; gegen Ende der Gravidität wird die Laktogenese (Einsetzen der Laktation) und Galaktogenese (Bildung von Kolostralmilch) ausgelöst.

### Rind



### Schwein



### Schaf

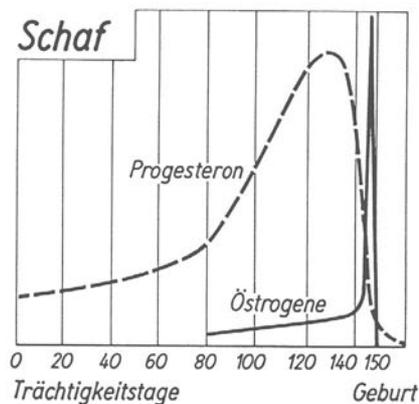


Abb. 1: Blutspiegel des Progesterons und der Östrogene während der Gravidität bei Rind, Schwein und Schaf

Für die Ausbildung von graviditätsspezifischen immunologischen Reaktionen sind unter anderem Nebenninderhormone, **Kortikosteroide**, von Bedeutung. Hierauf wird im Abschnitt über die immunologische Toleranz ausführlicher eingegangen.

Eine normale Gravidität kann nur dann ablaufen, wenn das Zusammenspiel aller dieser Hormone sowohl in zeitlicher Hinsicht als auch bezüglich der typischen Hormonkonzentrationen gegeben ist.

### 1.1.2.2 Besonderheiten der Hormonproduktion während der Gravidität bei den verschiedenen landwirtschaftlichen Nutztierarten

#### 1.1.2.2.1 Rind, Schaf und Ziege

Während der ersten zwei Graviditätswochen unterscheiden sich die endokrinen Mechanismen zur Aufrechterhaltung und Etablierung der Gravidität zwischen den verschiedenen Tierarten noch nicht wesentlich. Tierartliche Unterschiede bestehen besonders bei der Umschaltung der Funktion der Corpora lutea periodica auf die von Corpora lutea graviditatis, d. h. bei der Ausschaltung der luteolytischen Mechanismen. Die Konzepte müssen durch spezifische Substanzen die Luteolyse verhindern; diese sind bei den einzelnen Tierarten verschieden.

Bei den Wiederkäuern werden von den Konzepten zwischen dem 12. und 21. Tag post conceptionem **Trophoblastenproteine** mit antiluteolytischer und luteotroper Wirkung gebildet. Sie sind tierartsspezifisch und werden folgendermaßen bezeichnet:

- Bovines Trophoblastenprotein = bTP (Rind)
- Ovines Trophoblastenprotein = oTP (Schaf)
- Caprines Trophoblastenprotein = cTP (Ziege)

Bei den Wiederkäuern sind in den luteolytischen Mechanismus neben  $\text{PGF}_{2\alpha}$  auch folliculäre Östrogene und Oxytocin, welches aus den Gelbkörpern stammt, einbezogen. Unter dem Einfluss der Trophoblastenproteine wird die Östrogensynthese der Follikel und die Oxytocinproduktion in den Gelbkörper vermindert, was zur Hemmung der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese führt.

Wenn die Embryonen nach dem ca. 18.-20. Graviditätstag absterben (embryonale Mortalität) fallen die zunächst wirksam gewordenen antiluteolytischen Mechanismen aus, so dass dann die Luteolyse einsetzt, was zum sog. unregelmäßigen Umrindern (längerer Abstand als 21 Tage) führt.

Im Zeitraum zwischen dem 30. bis 33. Graviditätstag kommt es zu einem Anstieg der Produktion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und Prostacyclin im Endometrium, welche jedoch nicht luteolytisch, sondern lokal im Uterus wirken und für die Plazentation von Bedeutung sind.

#### 1.1.2.2.2 Schwein

Beim Schwein sind von den Blastozysten gebildete **Östrogene** das Signal zur Aufrechterhaltung der Funktion der Gelbkörper und deren Überführung zu Corpora lutea graviditatis. Bereits vom 12. Graviditätstag an beginnt die Östrogensynthese der Blastozysten und erreicht hohe Werte um den 15. Tag post conceptionem. Die Östrogensynthese bleibt bis zum Ende der dritten Graviditätswoche hoch und fällt von der vierten Graviditätswoche an wieder ab (Abb. 2).

Durch die in den Blastozysten gebildeten Östrogene wird nicht die Synthese von  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , sondern dessen Transport zu den Ovarien verhindert. Es kommt zu einer Abgabe von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in das Uteruslumen, wo es die Plazentationsvorgänge fördert (Umschaltung von endokriner zu exokriner Sekretion des  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ). An den Ovarien wird kein  $\text{PGF}_{2\alpha}$  wirksam, so dass keine Luteolyse stattfindet.

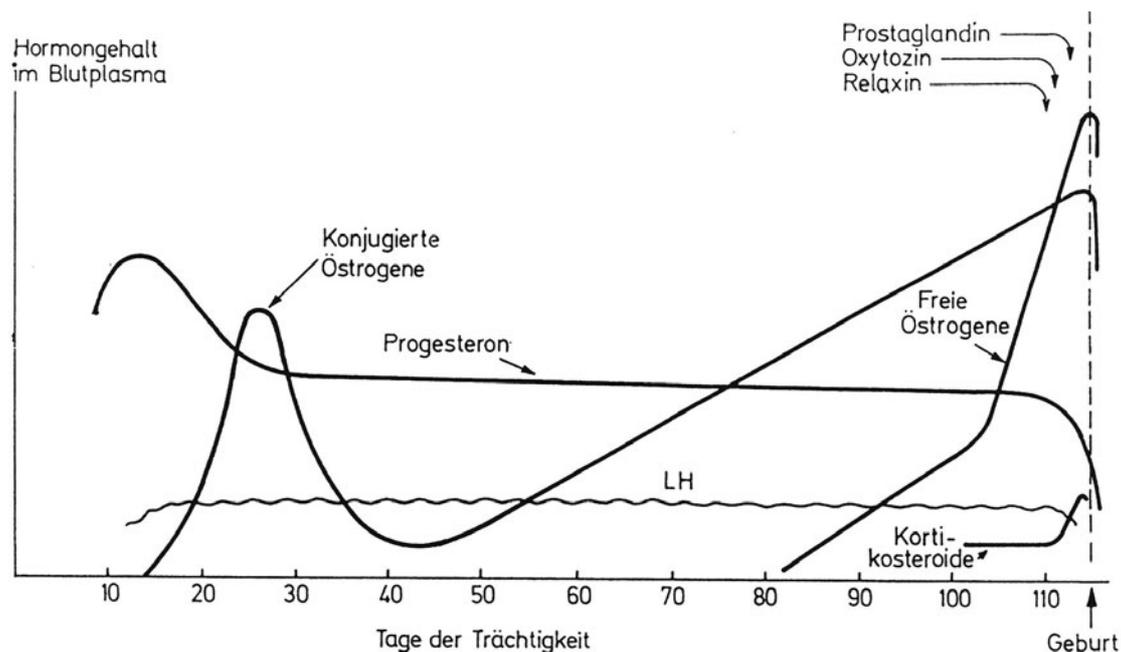


Abb. 2: Verlauf der Konzentrationen der wichtigsten Hormone während der Gravidität beim Schwein

Die Blastozysten des Schweines synthetisieren die Östrogene anfangs nicht komplett selbst, sondern nutzen maternales Progesteron als Vorläufer für ihre Östrogensynthese. Es werden nur die letzten Schritte der Östrogensynthese, die Umwandlung von Progesteron oder Pregnenolon zu Androgenen und deren Aromatisierung zu Östrogenen, durchgeführt (vergleiche Teil I, Abb. 24). Die Höhe der Progesteronkonzentration im maternalen peripheren Blut beeinflusst somit die Östrogensynthese der Embryonen. Wenn nicht genügend maternales Progesteron zur Verfügung steht, können nicht alle Embryonen ausreichend Östrogene bilden, und die embryonale Mortalität steigt an.

Von den Embryonen wird in erster Linie Östron gebildet, welches zu Östronsulfat umgewandelt und als solches auch in das mütterliche Blut überführt und von der Mutter ausgeschieden wird (Möglichkeit des Nachweises als früher Trächtigkeitstest). Am Ende des ersten und im zweiten Graviditätsmonat fällt die Synthese von Östrogensulfat ab; sie steigt erst im vierten Graviditätsmonat wieder an und erreicht kurz vor der Geburt höchste Werte. In dieser Zeit steigt auch die Konzentration freier Östrogene stark an (Synthese in Plazenta).

Die Konzentration von **Progesteron** im mütterlichen Blutplasma, die beim Schwein die Überlebensrate der Embryonen bestimmt, verhält sich während der ersten 12 Tage der Gravidität annähernd ebenso wie während der entsprechenden Tage des Zyklus. Bis zum 10.-12. Graviditätstag steigt die Konzentration an. Danach erfolgt ein leichter Abfall, der durch den erhöhten Verbrauch durch den Uterus und die Embryonen bedingt ist. Die Progesteronsynthese durch die Corpora lutea wird in dieser Zeit nicht reduziert.

Progesteron wird beim Schwein während der gesamten Gravidität überwiegend in den Corpora lutea gebildet. Zur Erhaltung der Gravidität sind zur Zeit der Umschaltung der Gelbkörperfunktion auf Corpora lutea graviditatis mindestens vier Embryonen erforderlich. Die Höhe der Progesteronproduktion und damit der Progesteronkonzentration im mütterlichen Blut wird durch Umweltfaktoren beeinflusst. Bei ungünstigen Umweltbedingungen wird die Progesteronsynthese vermindert, was zu einer Erhöhung der embryonalen Mortalität führt und sich in niedrigen Wurfgrößen und Abferkelraten äußert.

Durch Progesteron wird gemeinsam mit Östrogenen die Funktion der Uterindrüsen stimuliert. Die histiotrophe Ernährung der Embryonen und Feten bleibt beim Schwein bis zur Geburt von Bedeutung.

Während der frühen Gravidität, insbesondere in der Zeit der starken Elongation der Blastozysten zwischen dem 12. und 16. Graviditätstag, ist unter anderem der **insulinähnliche Wachstumsfaktor I (IGF-I)** für das intensive Wachstum der Keimschläuche des Schweines verantwortlich. IGF-I ist mitoseanregend und weist während der zweiten und dritten Graviditätswoche hohe Konzentrationen auf. In der Post-Implantativen-Phase wirkt vor allem IGF-II.

### 1.1.2.2.3 Pferd

Beim Pferd ist der antiluteolytische Mechanismus, der zur Ausbildung des Corpus luteum graviditatis führt, noch nicht komplett bekannt. Man nimmt an, dass einerseits von der Blastozyste gebildete **Östrogene** von Bedeutung sind. Wahrscheinlich werden aber zusätzlich, ähnlich wie bei den Wiederkäuern, durch den Trophoblasten **spezielle Proteine** mit antiluteolytischer und luteotroper Wirkung produziert.

Im Gegensatz zu den Wiederkäuern und dem Schwein, bei denen im Zeitraum der zu verhindernden Luteolyse lange Keimschläuche ausgebildet werden, ist die Fruchtblase des Pferdes relativ klein, so dass auch die durch die von der Fruchtblase mit antiluteolytischen Substanzen benetzten Areale des Endometriums relativ klein wären. Das wird ausgeglichen, indem beim Pferd die Fruchtblase zwischen dem 12. bis 18. Graviditätstag täglich 12 bis 14mal von einem Uterushorn in das andere transportiert wird. Dadurch werden die antiluteolytischen Substanzen über eine große Oberfläche des Endometriums verteilt. Die Fruchtblase hat in dieser Phase somit keine feststehende Position innerhalb des Uterus, was bei der in diesem Zeitraum durchgeführten Trächtigkeitsdiagnostik mittels bildgebendem Ultraschall berücksichtigt werden muss (Durchsuchen beider Uterushörner in ganzer Länge).

Eine weitere Besonderheit besteht beim Pferd insofern, dass die nach der Ovulation entstehenden Gelbkörper nur eine relativ kurze Lebensdauer aufweisen und schon während des zweiten Graviditätsmonats zur Regression kommen. Es werden dann zusätzliche Gelbkörper, **akzessorische Gelbkörper**, gebildet, um die Progesteronproduktion bis etwa zur Mitte der Gravidität, etwa dem 150. Graviditätstag, zu sichern. Von da ab übernimmt die Plazenta die Synthese des Progesterons (vergl. Teil I, Abschnitt 1.3.2.2.2).

Die Ausbildung der akzessorischen Gelbkörper wird über ein Gonadotropin mit FSH- und LH-Wirkung induziert, welches seit längerer Zeit als **Pregnant mare serum gonadotropin (PMSG)** bezeichnet wird. Es wird in besonderen Strukturen der Plazenta, den sog. Endometriumskratern (endometrial cups), der graviden Stute gebildet. In diese Vertiefungen der Gebärmutter Schleimhaut wandern ab dem ca. 35.-40. Graviditätstag Zellen embryonalen Ursprungs ein. Diese Zellen stammen vom sog. Choriongürtel der Fruchtblase. Die Gürtelzellen (auch Decidualzellen) lösen sich von der Fruchtblase ab und wandern in die Endometriumskrater ein, wo sie sich vermehren und die Vertiefungen auskleiden. Diese spezifischen Trophoblastzellen produzieren das graviditätserhaltende Gonadotropin PMSG, welches nach der zur Zeit gültigen endokrinologischen Nomenklatur deshalb besser als **equines Choriongonadotropin (eCG)** bezeichnet werden sollte.

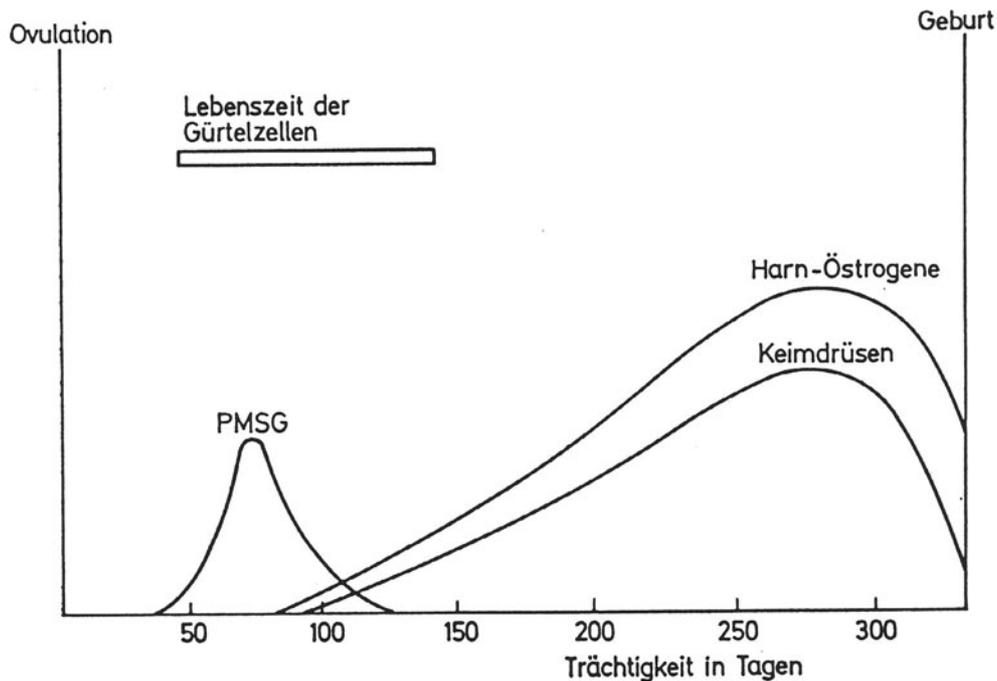


Abb. 3: Zeitpunkt der Ausbildung der PMSG-bildenden Zellen und des maximalen Gehaltes an PMSG, Verlauf der Ausscheidung von Östrogenen im Harn trächtiger Stuten sowie Keimdrüsenwachstum bei Feten

Das PMSG ist ein relativ großes Glykoprotein-hormon mit FSH- und LH-Wirkung. Infolge der anteiligen FSH-Wirkung werden am Ende des ersten Graviditätsmonats Follikel zum Wachsen angeregt, die unter der LH-Wirkung des Hormons luteinisieren und sich zu Gelbkörpern entwickeln, die Progesteron produzieren. Um den 120.-150. Graviditätstag bilden sich die akzessorischen Gelbkörper zurück, und die Progesteronsynthese wird von der Plazenta übernommen (Abb. 3).

Wichtig ist weiterhin, dass in der Plazenta der Stute viel **Östrogene** synthetisiert werden, die von der Stute mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Östrogensynthese ist in der zweiten Graviditätshälfte besonders hoch. Auf dem Nachweis von Harnöstrogenen beruht ein chemischer Trächtigkeitstest bei der Stute (zweite Hälfte der Gravidität).

Abweichend von anderen Tieren ist beim Pferd auch die Regulation der Ruhigstellung des Uterus gegen Ende der Gravidität. Während diese bei den übrigen Tieren vor allem durch Progesteron bedingt ist, wird sie beim Pferd überwiegend durch **Relaxin** erreicht.

### 1.1.3 Immunologische Toleranz

Da das genetische Material der Frucht von dem der Mutter abweicht, wird sie von dieser als „Fremdkörper“ angesehen. Es muss durch komplexe Mechanismen gesichert werden, dass eine immunologische Abwehr der Mutter gegenüber den Konzepten verhindert wird, d. h. es wird während der Gravidität eine immunologische Toleranz ausgebildet. Hierbei werden mehrere Mechanismen in Gang gesetzt, die von der Mutter, von der Frucht bzw. den Früchten und sogar vom Vater ausgehen. Diese Vorgänge sind beim Tier bisher nur wenig erforscht, deshalb sollen auch beim Menschen gewonnene Kenntnisse einbezogen werden.

Folgende Vorgänge sind für das Erreichen einer immunologischen Toleranz der Mutter gegenüber der Frucht von Bedeutung:

Durch die Plazentation bedingte Mechanismen:

- Es bestehen getrennte Kreisläufe in der Plazenta zwischen der Mutter und der Frucht (kein „Verwachsen“ von maternalen und fetalen Anteilen der Plazenta, kein direkter Antigenaustausch).
- Die Lymphknoten und Lymphgefäße der Mutter werden bei der Plazentation umgangen.

Von Seiten der Frucht ausgehende Faktoren:

- Synthese von immunsuppressiven Substanzen durch die Frucht, die in den mütterlichen Kreislauf gelangen und dort die Immunantwort der Mutter hemmen (z. B. das  $\alpha$ -Fetoprotein aus der fetalen Leber oder dem Dottersack)
- Bildung des early pregnancy factors (von ca. 24 Stunden nach der Konzeption bis zur Geburt gebildet bei vielen Tierarten, u. a. Rind, Schwein und Schaf, verschwindet bei Absterben der Frucht; wirkt immunsuppressiv; hemmt Aggregation von Lymphozyten in Anwesenheit von heterologen Erythrozyten = Rosettenbildung; Rosetten-Hemm-Test = Nachweis von EPF als Frühträchtigkeitssnachweis)
- Trophoblastzellen haben die Fähigkeit, immunologische Effektoren der Mutter zu binden, aufzunehmen und zu inaktivieren.
- Abdeckung der Trophoblastzellen durch eine Glyocalix (Sialomuzinschicht)

Von der Mutter ausgehende Mechanismen:

- Bildung zahlreicher Substanzen, die einen immunregulatorischen Effekt haben.
- Veränderung des Verhältnisses von B- zu T-Lymphozyten (spezielle T-Lymphozyten, sog. Killerzellen, sind für das Eliminieren fremder Zellen, z. B. für die Transplantatabstoßung, verantwortlich; diese werden reduziert).
- Anstieg der Suppressorzellen (spezielle T-Lymphozyten)
- ACTH- und Glukokortikoid-Anstieg
- Spezifische Schwangerschaftsproteine (pregnancy zone proteins), von denen viele immunsuppressiv sind
- Progesteron selbst wirkt immunsuppressiv.

Auch der Vater ist in die immunologischen Reaktionen einbezogen, die einen normalen Ablauf der Befruchtung und Embryonalentwicklung gewährleisten. Auf den Spermienoberflächen befinden sich sog. blockierende Antikörper (enhancing, facilitating, protective s. blocking antibodies). Diese werden auf den Konzeptus übertragen und unterbinden die Immunantwort der Mutter gegen diesen. Das Fehlen dieser paternalen blockierenden Antikörper kann die Ursache einer Sterilität sein (immunologische Sterilität).

## 1.1.4 Befruchtung, Blastogenese, Entwicklung der Frucht und der Fruchthüllen

### 1.1.4.1 Befruchtungsvorgang

Eine Oozyte ist dann befruchtungsfähig, wenn sie die präovulatorische Reifung durchlaufen hat (siehe Teil I, Abschnitt 1.3.3.1.5). Diese umfasst sowohl die nukleäre als auch die zytoplasmatische Reifung. Im Rahmen der nukleären Reifung erreicht die Oozyte die Metaphase der zweiten meiotischen Teilung (Metaphase II), wobei das erste Polkörperchen abgeschnürt wird. Während der zytoplasmatischen Reifung werden Zellorganellen umverlagert (z. B. Wanderung der Corticalgranula an die Peripherie der Oozyte, Migration der Mitochondrien in das Zentrum), es werden die Zellverbindungen zu den Zona-radiata-Zellen getrennt (Auflösung von gap und tight junctions) und einzelne Zellorganellen, z. B. die Golgi-Komplexe, bilden sich zurück.

Die Spermien haben im Laufe der Spermatogenese bereits einen haploiden Chromosomensatz erworben. Sie erreichen ihre Befruchtungsfähigkeit während der Nebenhodentpassage (Auflagerung von sog. coating proteins als Voraussetzung für die Anlagerung an die Oozyte, Einwirkung des forward motility proteins zur Erzielung der Fähigkeit zur Vorwärtsbewegung). Kurz vor der Befruchtung müssen sie im weiblichen Genitaltrakt noch den Vorgang der Kapazitation durchlaufen (Veränderungen an der äußeren Membran des Akrosoms, Voraussetzung für Akrosomreaktion).

Die Befruchtung findet in der Ampulla tubae statt. Die Oozyte wird von einer größeren Anzahl von Spermatozoen „umschwärmt“. Es dringen viele Spermatozoen in die Zona pellucida ein, aber nur ein einzelnes Spermium kann mit dem Zytoplasma der Oozyte fusionieren. Danach bildet sich sehr schnell ein wirksamer Polyspermieblock aus.

Im einzelnen laufen folgende Vorgänge ab:

- Bindung von Spermien an die Oberfläche der Zona pellucida (Spermien enthalten „Erkennungsprotein“ Bindin)
- Akrosomreaktion (Eröffnung der Akrosommembran und Austritt lysosomaler Enzyme), Eindringen mehrerer Spermien in die Zona pellucida nach deren lokaler Auflösung
- Veränderung der Form des Spermienkopfes (Kopf wird langgestreckt und spitz)
- Penetration eines Spermiums durch die Zona pellucida, Festhalten des Spermiums durch Mikrovilli der Oozyte
- Lokale Membranfusion zwischen Spermium und Oozyte unter Mitwirkung einer Phospholipase (Plasmogamie); vorübergehende Depolarisation ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , und cAMP strömen vom Spermium in die Oozyte)
- Corticalreaktion (Ausschleusen der Corticalgranula aus der Oozyte in den perivitellinen Spalt, „Verschmelzen“ der inneren Schicht der Zona pellucida, Festhalten der akzessorischen Spermien in äußerer Schicht der Zona pellucida = Polyspermieblock)

- Verbreiterung des perivitellinen Spaltes infolge Schrumpfung des Vitellus
- Erhöhung des pH im Inneren der Oozyte und Aktivierung ihres Stoffwechsels (Anstieg des O<sub>2</sub>-Verbrauchs, Anlaufen der DNA- und Proteinsynthese)
- Aufhebung der 2. Arretierung der Meiose in der Metaphase II in der Oozyte
- Trennung der Tochterchromosomen in der Oozyte
- Expulsion des zweiten Polkörperchens (haploider Chromosomensatz des Ovums)
- Neubildung der Kernmembran → Bildung des weiblichen Vorkerns mit Nucleolus
- Dekondensation des Spermienkopfes → Bildung des männlichen Vorkerns mit Nucleolus
- Ausbildung undulierender Oberflächen an den zugewandten Flächen beider Vorkerne
- Amphimixis nach Auflösung der Kernmembran
- Anordnung der mütterlichen und väterlichen Chromosomen zur Kernspindel der ersten Furchungsteilung (nach postmeiotischer Replikation der Chromosomen; für Kernspindel wird Zentriol des Spermiums gebraucht)
- Verlagerung der zytoplasmatischen Organellen in das Zellinnere, Einschnürung des Zytoplasmas und Bildung von zwei Blastomeren

Die Abbildung 4 zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung des Befruchtungsvorganges.

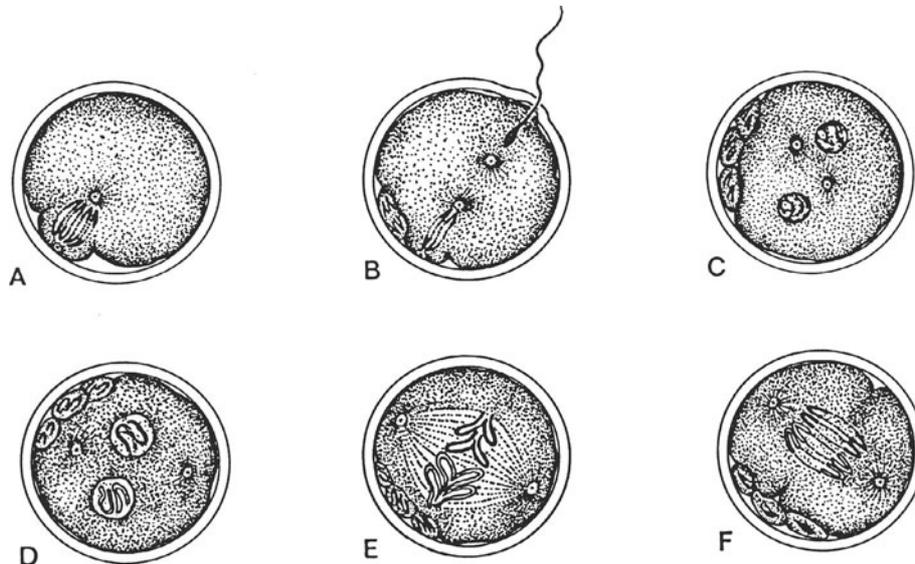
Die Befruchtung und die anschließende erste Furchungsteilung dauern etwa 24 Stunden.

Genauere Kenntnisse über die bei der Befruchtung ablaufenden Vorgänge sind bei der Anwendung der assistierten Reproduktion erforderlich, insbesondere bei der In-vitro-Fertilisation. Diese spielt in der Humanmedizin eine große Rolle (In-vitro-Fertilisation nach Gewinnung von Oozyten in der Metaphase II aus präovulatorischen Follikel), findet aber auch in der Tierproduktion Anwendung (in der Regel nach Gewinnung von Oozyten im Germinal-Vesikel-Stadium aus kleinen Follikel und anschließender In-vitro-Maturation (siehe Abschnitt 1.3.6.2).

#### 1.1.4.2 Blastogenese

Die ersten Zellteilungen des Keimlings finden anfangs im Abstand von ca. 12 Stunden, später in kürzeren Abständen statt. Der Keimling verbleibt zunächst in der Zona pellucida. Die bei den Zellteilungen entstehenden Blastomeren werden in dieser Zeit bei jeder Zellteilung um die Hälfte kleiner. Der Keimling behält insgesamt zunächst die Größe der ehemaligen Oozyte bei (ca. 120-150 µm).

Während des **2- und 4-Zell-Stadiums** liegen die Blastomeren noch relativ lose nebeneinander und werden vor allem durch die Zona pellucida zusammengehalten. Wenn diese zerreißt, können die Blastomeren voneinander abtriften, wobei eineiige Zwillinge entstehen können. Im **8- bis 16-Zell-Stadium** erfolgt eine Kompaktierung der Keimlinge; die einzelnen Blastomeren sind dann fester miteinander verbunden und können auch bei der mikroskopischen Untersuchung nicht mehr so gut voneinander abgegrenzt werden.



**Abb. 4:** Schematische Darstellung der Wiederaufnahme der Meiose in der Oozyte und des Befruchtungsvorganges

A = Bildung des ersten Polkörperchens

B = Imprägnation des Spermiums und Bildung des 2. Polkörperchens

C = Bildung des weiblichen und männlichen Vorkernes

D = Herausbildung der Chromosomen in den beiden Vorkernen

E = Anordnung der Chromosomen der beiden Vorkerne in der Äquatorialplatte (nach Amphimixis)

F = Teilung des befruchteten Ovums in die ersten beiden Blastomeren

Über das 32-Zell-Stadium kommt es zur Bildung der **Morula**. Diese ist noch ein solider Zellhaufen, in dem jedoch bereits eine Differenzierung der Zellen erfolgt. Im Inneren entsteht die innere Zellmasse, der **Embryoblast**, aus dem sich später der Embryo entwickelt. Aus der äußeren Zelllage entwickelt sich der **Trophoblast**. Die Entwicklung bis zum Stadium der Morula ist schematisch in der Abbildung 5 dargestellt.

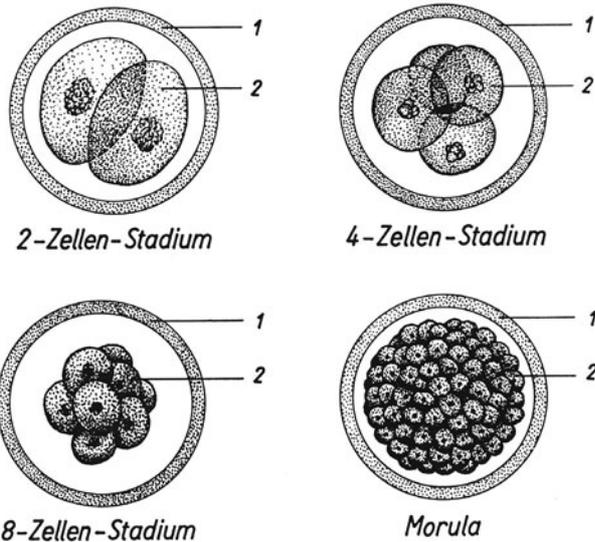


Abb. 5: Blastogenese bis zur Entwicklung der Morula  
 1 = Zona pellucida  
 2 = Blastomere

Etwa im Alter von 5-6 Tagen post conceptionem ist das Stadium der **Blastula** erreicht. Es bildet sich ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum, das Blastozöl; die Zellen ordnen sich an der Peripherie an, wobei sich der Teil, aus dem sich der Embryo entwickelt (Embryonalknoten) bereits deutlich vom Trophoblast abgrenzen lässt. Im Stadium der Blastozyste verlässt der Keimling die Zona pellucida, er „schlüpft“ (Abb. 6). Von da an erfolgt eine Vergrößerung des Keimlings. Die Blastozysten erreichen am ca. 10.-12. Graviditätstag einen Durchmesser von ca. 8-10 mm. Danach erfolgt beim Schwein und den Wiederkäuern ein Auswachsen zu langen Keimschläuchen (über tubuläre zu filamentösen Formen). Beim Pferd bleibt die kugelige bis birnenförmige Form der Keimblase noch längere Zeit erhalten.

Während der ersten Zellteilungen befinden sich die Keimlinge noch im Eileiter. Ihr Eintritt in den Uterus erfolgt am frühesten beim Schwein ca. 48 Stunden nach der Befruchtung im 4-Zell-Stadium, bei den Wiederkäuern ca. 3-4 Tage nach der Befruchtung im 8- bis 16-Zell-Stadium und am spätesten beim Pferd am 6.-8. Tag nach der Befruchtung im Stadium der späten Morula oder frühen Blastozyste.

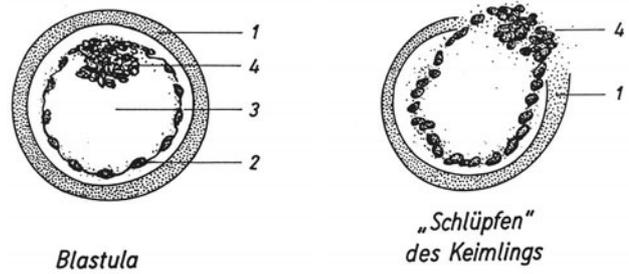


Abb. 6: Ausbildung der Blastula  
 1 = Zona pellucida  
 2 = Trophoblast  
 3 = Blastozöl  
 4 = Embryoblast

In der Tabelle 1 sind wesentliche Daten der frühen Embryonalentwicklung der landwirtschaftlichen Nutztiere zusammengestellt. Sie sind besonders bei der Gewinnung und Übertragung der Embryonen im Rahmen des Embryotransfers zu beachten (siehe Abschnitt 1.3).

1.1.4.3 Organogenese

Kurze Zeit nach dem „Schlüpfen“ der Blastozyste aus der Zona pellucida beginnt die Bildung der Keimblätter. Ausgehend vom Bereich des Embryoblasten entwickelt sich zunächst das innere Keimblatt, das **Entoderm**, aus und kleidet den bestehenden Hohlraum der ehemaligen Blastozyste,

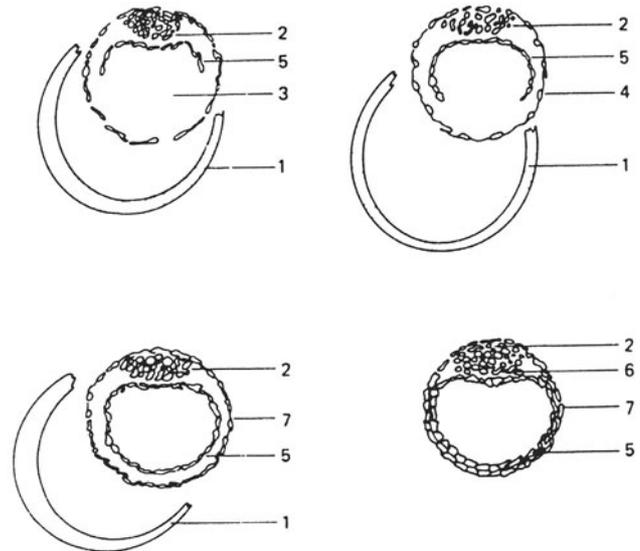


Abb. 7: Ausbildung des inneren und äußeren Keimblattes  
 1 = Zona pellucida  
 2 = Embryoblast  
 3 = Blastozöl  
 4 = Trophoblast  
 5 = Entoderm  
 6 = Mesoderm  
 7 = Ektoderm

**Tabelle 1:** Zeitlicher Ablauf der frühen Embryonalentwicklung bei landwirtschaftlichen Nutztieren (nach Niemann und Meinecke, 1993)

Spezies	1. Teilung (Stunden)	2. Teilung (Stunden)	Zeit des Eintrittes in Gebärmutter (Stunden)	Stadium bei Eintritt in Gebärmutter	Morula am Tag	Blastozyste am Tag	Verlust der Zona pellucida (Tag)	Beginn der Anheftung (Tag)
Rind	20-24	32-36	72-84	8- bis 16-Zell-Stadium	5 / 6	7 / 8	9-11	22
Schaf/Ziege	16-18	28-30	66-72	8- bis 16-Zell-Stadium	4 / 5	5 / 6	7-8	15
Schwein	14-16	20-24	46-48	4-Zell-Stadium	3 / 4	5	6	13
Pferd	24	30-36	140-144	Blastozyste	6	8	8 (?)	37

das Blastozöl, aus. Der Zellverband der Blastozyste wird zum äußeren Keimblatt, dem **Ektoderm** (Abb. 7). Zwischen das Ekto- und Entoderm schiebt sich, ausgehend vom Primitivstreifen, das **Mesoderm** ein, welches sich nachfolgend in ein inneres und äußeres Blatt aufspaltet. Der zwischen diesen beiden Blättern entstehende Hohlraum wird als Zöлом bezeichnet. Das innere Blatt des Mesoderms legt sich dem Entoderm an und das äußere Blatt dem Ektoderm (Abb. 8).

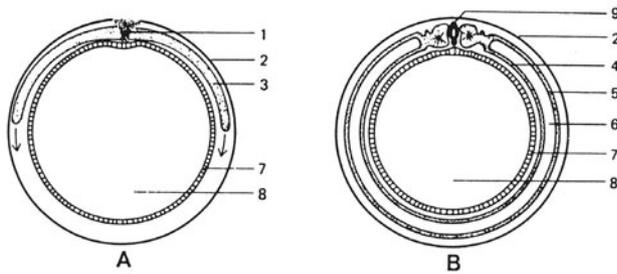


Abb. 8: Ausbildung des Mesoderms

A = Beginn der Ausbildung des Mesoderms

B = Spaltung des Mesoderms

1 = Primitivstreifen

2 = Ektoderm

3 = Mesoderm

4 = inneres Blatt des Mesoderms

5 = äußeres Blatt des Mesoderms

6 = Zöloom

7 = Entoderm

8 = Blastozöl

9 = Neuralrohr

Zwischen dem 12. und 15. Graviditätstag erfolgt die Umwandlung des Embryonalknötens zum Embryonalschild. In dieser Zeit nehmen die bis dahin frei beweglichen Konzeptionen ihre endgültige Position im Uterus ein und setzen sich fest.

Während der Embryonalentwicklung entstehen im **Bereich des Embryos** aus den drei Keimblättern folgende Organe:

#### Ektoderm:

- Haut (Epidermis) und Anhangsgebilde (Haare, Klauen, Hufe, Milchdrüse)
- Nervensystem und Sinnesorgane (Augen)
- Epithel von Mundhöhle, Nase, After und Vestibulum vaginae
- Nebennierenmark

#### Mesoderm:

- Stützapparat (Knochen, Knorpel, Muskeln; ausgehend von Mesoblast der Stammzone)
- Kreislaufapparat

- Bauchwand (ausgehend von Mesoblast der Seitenzone)
- Bindegewebe und Tunica muscularis der Darmwand
- Verschiedene Drüsen
- Urogenitalapparat
- Nebennierenrinde

#### Entoderm:

- Darminnenwand (mit Ausnahme der Anfangs- und Endabschnitte)
- Drüsen der Darmwand
- Leber und Pankreas
- Epithel von Kehlkopf, Trachea, Bronchien, Alveolen der Lunge
- Epithel der Harnblase
- Schilddrüse
- Chorda dorsalis (→ Zwischenwirbelscheiben)

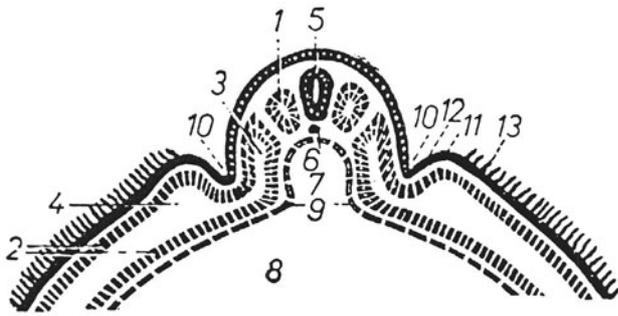
Die Organogenese ist nach ca. 6 Wochen abgeschlossen. In dieser Zeit wird die Frucht als **Embryo** bezeichnet. Danach erfolgt im Wesentlichen nur noch eine Vergrößerung und weitere Differenzierung der Organsysteme. Die Frucht wird dann als **Fetus** bezeichnet.

Die Embryonen sind vom Alter von ca. 20 Tagen an sichtbar. Sie weisen zu dieser Zeit eine Länge von ca. 0,5 cm auf. Am Ende des ersten Graviditätsmonats haben sie eine Länge von ca. 1 cm bis 1,5 cm erreicht. Kenntnisse über die Größe der Früchte und die Ausbildung der Fruchthüllen sind für die Trächtigkeitsdiagnostik mittels bildgebendem Ultraschall erforderlich.

#### 1.1.4.4 Entwicklung der Fruchthüllen

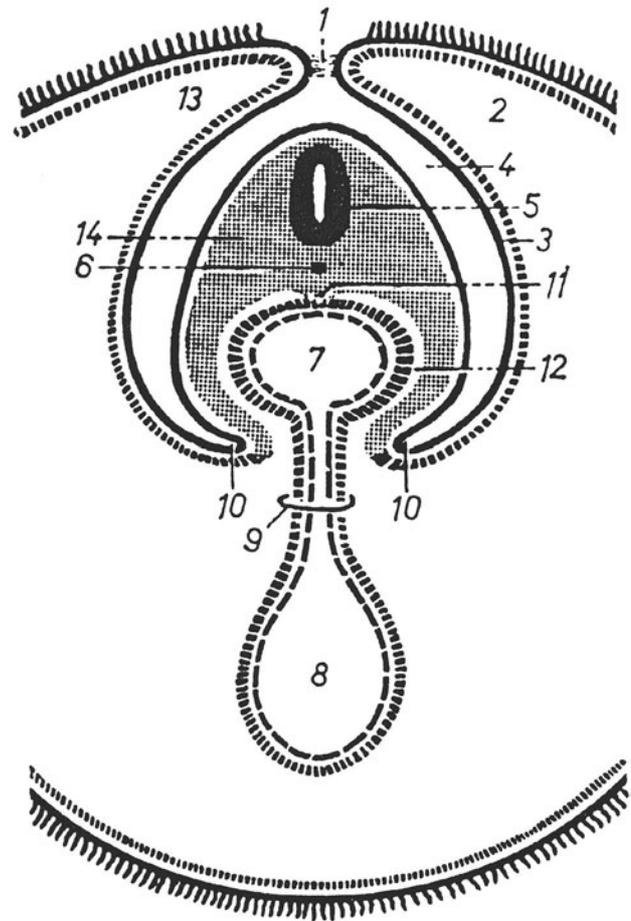
Zwischen dem 11. und 12. Graviditätstag setzt ein rasches Wachstum der Blastozyste ein; aus den anfangs runden Blastozysten entwickeln sich bei den Wiederkäuern und dem Schwein lange Keimschläuche. Besonders um den 15. bis 17. Tag post conceptionem erfolgt ein sehr starkes Längenwachstum. Die Keimschläuche des Schweines wachsen in dieser Zeit bis zu 35-40 mm in einer Stunde und erreichen eine Länge von ca. 1 m, wobei sie mehr oder weniger stark zusammengeknäult sind.

Zwischen dem 13.-16. Tag post coceptionem beginnt die Ausbildung des **Amnions**. Seitlich des Embryos bildet sich die Grenzfurche aus. Ausgehend von diesem Bereich faltet sich der Trophoblast (Ektoderm mit anliegendem äußeren Blatt des Mesoderms) auf; die beiden Seiten vereinigen sich über der Frucht, so dass eine Höhle, die Amnionhöhle, entsteht (Abb. 9 und 10). Die innen mit einem Epithel ektodermaler Herkunft ausgekleidete Wand der Amnionblase bildet die Amnionflüssigkeit, in der sich die Frucht relativ frei bewegen kann und die in der späteren Gravidität auch abgeschluckt wird. Am Grunde der Amnionfalte bildet sich als Abgrenzung zur Frucht als Einengung der Leibesnabel aus (Amnion bildet äußeres Blatt der Nabelscheide).



**Abb. 9:** Schema eines Querschnittes durch den embryonalen Pol einer Keimblase zum Zeitpunkt der beginnenden Bildung der Amnionfalte

- 1 = Mesoderm der Stammzone (Urwirbel)
- 2 = inneres und äußeres Blatt des Mesoderms der Seitenzone
- 3 = Endozöl
- 4 = Exozöl
- 5 = Neuralrohr
- 6 = Chorda dorsalis
- 7 = Darmrinne
- 8 = Dottersackhöhle
- 9 = Darmnabel
- 10 = Begrenzung des Leibesnabels
- 11 = Amnionfalte
- 12 = glattes Innenblatt der Amnionfalte
- 13 = mit Zotten besetztes Außenblatt der Amnionfalte



**Abb. 10:** Schematischer Querschnitt durch einen Keimling zum Zeitpunkt der Vereinigung der Amnionfalten

- 1 = Amnionnabel
- 2 = Chorion
- 3 = Amnion
- 4 = Amnionhöhle
- 5 = Neuralrohr
- 6 = Chorda dorsalis
- 7 = Darm
- 8 = Dottersackhöhle
- 9 = Dottersackstiel
- 10 = Begrenzung des Leibesnabels
- 11 = Aufhängeapparat des Darmes
- 12 = Endozöl
- 13 = Exozöl
- 14 = Mesoderm der Körperwand

Innerhalb der Frucht entsteht als Teil des Blastozöls der mit einem Epithel entodermaler Herkunft ausgekleidete Darm. Der restliche, außerhalb der Frucht liegende Teil des Blastozöls wird zum **Dottersack** (Nabelbläschen). Eine Verbindung zwischen dem Darm und dem Dottersack bildet der im Nabelstrang verlaufende Dottersackstiel.

Im praktischen geburtshilflichen Sprachgebrauch wird die Amnionblase auch als sog. „Fußblase“ oder „Schleimblase“ bezeichnet. Sie enthält eine stark visköse, weißliche Flüssigkeit. Die Amnionblase bleibt bei allen Nutztierarten bis zum Ende der Gravidität erhalten und flüssigkeitsgefüllt (vergl. Abschnitt 2.4.2).

Zwischen dem 14. und 21. Graviditätstag bildet sich als zweite Fruchtblase die **Allantois** aus. Hierbei wächst Gewebe vom Enddarmbereich der Frucht aus und schiebt sich als blasenförmiges Gebilde durch den Nabelstrang und lagert sich zwischen die Amnionhöhle und das Chorion. Die vereinigten Hüllen von Chorion und Allantois werden als Allantochorion und die von Amnion und Allantois als Allantoamnion bezeichnet (Abb. 11).

In dem Gebiet des Enddarmbereiches des Embryos entwickeln sich später Teile des Harnapparates. Dadurch erhält die Allantois eine Verbindung zur Harnblase. Das durch den Nabelstrang verlaufende Verbindungsstück zwischen der Harnblase und der Allantois wird als **Urachus** bezeichnet. Über diesen fließt embryonal und später durch den Fetus gebildeter Harn in die Allantois, in welcher er angesammelt wird. Deshalb wird die Allantois im praktischen Sprachgebrauch auch als „Harnsack“ bezeichnet. Die Al-

lantoisflüssigkeit ist gelblich, z. T. bräunlich (Pferd) und relativ dünnflüssig.

Am Ende des ersten und im zweiten Graviditätsmonat wird relativ viel Allantoisflüssigkeit gebildet, so dass das Volumen der Allantoisblase das der Amnionblase übersteigt. Die in dieser Zeit durchgeführte Graviditätsdiagnostik mittels bildgebendem Ultraschall beruht in erster Linie auf den Nachweis der Allantoisflüssigkeit. Die Allantoisblasen sind als schwarz dargestellte Hohlräume sichtbar, daneben kann man auch hellgrau dargestellte Teile des Embryos erkennen (typisch für Schwein und Wiederkäuer, beim Pferd liegen die Verhältnisse etwas anders).