

Sonographische Untersuchung von präovulatorischen  
Follikeln bei der Sau in Hinblick auf eine mögliche  
Voraussage der Ovulationsperiode

---

**VERA VORHAGEN**



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und  
Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. A. Wehrend

**Sonographische Untersuchung von präovulatorischen  
Follikeln bei der Sau in Hinblick auf eine mögliche  
Voraussage der Ovulationsperiode**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Vera Vorhagen**

Tierärztin aus Mechernich (Nordrhein-Westfalen)

Gießen 2015

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

---

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. A. Wehrend  
Prof. Dr. G. Reiner  
Prof. Dr. M. Bergmann

Tag der Disputation: 30.03.2015

## **Meinen Eltern**



# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Literaturübersicht	4
2.1	Ovo- und Follikulogenese beim Hausschwein	4
2.1.1	Präpubertäre Phase	4
2.1.1.1	Mitosen	4
2.1.1.2	Wachstum	4
2.1.1.3	Meiosen	7
2.1.2	Postpubertäre Phase	7
2.1.2.1	Lutealphase	8
2.1.2.2	Follikelphase	8
2.2	Präovulatorische Vorgänge am Ovar	9
2.3	Ovulation	12
2.3.1	Anatomie und Histologie der Rupturstelle	12
2.3.2	Mechanische und enzymatische Steuerung	15
2.3.3	Endokrine und parakrine Steuerung	17
2.3.4	Dauer	19
2.4	Einsatz der Sonographie zur Ovardiagnostik beim Schwein	19
3	Material und Methode	22
3.1	Tiere	22
3.2	Sonographie	22
3.3	Datenaufzeichnung und –verarbeitung	25
3.4	Untersuchungskriterien	26
3.5	Fragestellung	26
3.6	Statistische Verfahren	26
3.6.1	Statistische Verfahren auf Follikelebene	26
3.6.2	Statistische Verfahren auf Sauenebene	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Ergebnisse auf Follikelebene	28
4.1.1	Häufigkeit der Follikelform im jeweiligen Zeitraum	28
4.1.1.1	Follikelpopulation 30 - 24 Stunden vor den Ovulationen	28
4.1.1.2	Follikelpopulation 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen	29
4.1.1.3	Follikelpopulation 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen	30
4.1.1.4	Follikelpopulation 12 - 6 Stunden vor den Ovulationen	31

## Inhaltsverzeichnis

4.1.1.5	Follikelpopulation 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen	32
4.1.2	Vergleich der Mittelwerte der Follikeldurchmesser mit den Formen der untersuchten Follikel	34
4.1.2.1	Follikelpopulation 30 - 24 Stunden vor den Ovulationen	34
4.1.2.2	Follikelpopulation 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen	34
4.1.2.3	Follikelpopulation 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen	35
4.1.2.4	Follikelpopulation 12 - 6 Stunden vor den Ovulationen	36
4.1.2.5	Follikelpopulation 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen	36
4.1.3	Follikeldurchmesser in Abhängigkeit von der Zeit vor den Ovulationen	38
4.1.3.1	Entwicklung des Follikeldurchmessers der Formkategorie 1	38
4.1.3.2	Entwicklung des Follikeldurchmessers der Formkategorie 2	39
4.1.3.3	Entwicklung des Follikeldurchmessers der Formkategorie 3	40
4.2	Ergebnisse auf Sauenebene	40
5	Diskussion	41
5.1	Diskussion der Fragestellung	41
5.2	Diskussion der Methode	41
5.3	Diskussion der Literatur	42
5.4	Diskussion der Ergebnisse	43
5.5	Schlussfolgerungen für die Praxis	44
6	Zusammenfassung	45
7	Summary	46
8	Literaturverzeichnis	47

### 1 Einleitung

Die Sonographie im Rahmen der Ovardiagnostik stellt in der Veterinärmedizin ein etabliertes Verfahren zur Erfassung physiologischer und pathologischer Vorgänge dar. Sie dient der Zyklusdiagnose, zur Pubertätskontrolle oder Besamungsterminierung ebenso wie der Detektion zystischer Veränderungen, der Diagnose von Gelbkörpererkrankungen oder tumorösen Veränderungen.

Von den Haussäugetieren Pferd und Rind ist bekannt, dass durch sonographische Kontrolle die Entwicklung dominanter Follikel verfolgt werden kann, um von deren morphologischen Veränderungen auf den Ovulationszeitpunkt zu schließen. Beim Schwein wurden diese möglichen Zusammenhänge bisher nicht systematisch untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es daher Formveränderungen an präovulatorischen Follikel der Sau sonographisch zu erfassen und zu prüfen, ob es auch bei dieser Tierart möglich ist, die Endphase der Follikelentwicklung bis zum Ovulationszeitraum morphologisch zu verfolgen. In der Ferkelproduktion könnte so eine genauere Beschreibung der Vorgänge am Ovar, insbesondere der Ovulationen, erfolgen.

### 2. Literaturübersicht

#### 2.1 Ovo- und Follikulogenese beim Schwein

##### 2.1.1 Präpubertäre Phase

###### 2.1.1.1 Mitosen

Erste Primordialkeimzellen sind beim porcinen Embryo bereits am 18. Tag nach der Befruchtung in der Nähe der Germinalleiste histologisch nachweisbar, während sich die Gonaden am 24. bis 26. Tag darstellen lassen (BLACK und ERICKSON, 1968).

Die Mitosen der Keimzellen finden vom 13. Tag post inseminationem bis zum 7. Tag post natum statt, wobei eine Zunahme von 5000 Keimzellen an Tag 20 bis zu 1.100.000 diploiden Oogonien am 50. Tag nach der Befruchtung zu verzeichnen ist. Eine nachfolgende Atresie legt die Zahl angelegter Keimzellen auf etwa 500.000 Zellen bei Geburt (BLACK und ERICKSON, 1968) und nachfolgend auf circa 420.000 bei Pubertätsbeginn fest (GOSDEN und TELFER, 1987).

###### 2.1.1.2 Wachstum

Das Wachstum von Oocyten und Follikeln lässt sich in zwei Phasen einteilen, wobei die erste Phase durch das positiv linear korrelierende Wachstum von Follikel und Oocyte gekennzeichnet ist, während in der zweiten Phase die Oocytengröße konstant bleibt und der Follikel weiter an Durchmesser zunimmt.

Das Wachstum der Oocyte ist von entscheidender Bedeutung, weil sie erst ab einer bestimmten Größe die Fähigkeit zur Beendigung der ersten Meiose erreicht (MOOR und WAMES, 1978). Der Eizelldurchmesser nimmt im Laufe ihrer Entwicklung dabei von 30 µm auf bis zu 120 µm an Größe zu, wobei der Follikel insgesamt präpubertär einen Durchmesser von 1,8 mm besitzt (MOTLIK und FULKA, 1986).

Oocyten in Follikeln mit weniger als 0,7 mm oder mehr als 3 mm Durchmesser sind unfähig, die erste meiotische Teilung zu beenden (MOTLIK et al., 1984).

HERLANDS und SCHULTZ (1984) erkannten, dass die Wachstumsrate der Oocyten direkt mit der Zahl der sie umgebenden Granulosazellen verbunden ist, weil diese die stoffwechselaktive Oberfläche vergrößern. Auf diese Weise verbessert sich die Fähigkeit zur Aufnahme niedermolekularer Stoffe über gap junctions und die parakrine Beeinflussung durch die Granulosazellen wird gefördert. Isolierte Oocyten zeigen kein Wachstum (COCCONIET et al., 1996).

Die Kommunikation zwischen Oocyten und Granulosazellen ist dabei bidirektional. So sezernieren Schweineoocyten temporär einen `Cumulus-expansion-enabling-

## Literaturübersicht

factor' (SINGH et al., 1993; NAGYOVA et al., 1997), sowie einen löslichen Faktor zur Regulation der Steroidproduktion durch die Cumuluszellen (COSKUN et al., 1995), zur Suppression der Luteinisierung und zur Förderung der Proliferation der Granulosazellen (BRANKIN et al., 1999). Die somatischen Zellen sind verantwortlich für die Zellkern- und Cytoplasmareifung der Oocyte (BUCCIONE et al., 1990).

Als exogene, obligatorische Faktoren für das Wachstum der Oocyte wurden von PACKER et al. (1994) und TANIKAWA et al. (1998), c-kit und c-kit-ligand hervorgehoben.

SOYAL et al. (2000) erkannten, dass für die Formierung der Primordialfollikel ein Helix-Loop-Helix-Transkriptionsfaktor von großer Bedeutung ist. Codiert wird dieser Faktor von Figla (Fig alpha). Er zeigt sich verantwortlich für die Produktion von Strukturproteinen der Zona pellucida und wird durch die Oocyten bereits früh embryonal (Tag 13 nach der Befruchtung) exprimiert. Gleichzeitig besitzt er einen entscheidenden Einfluss auf die Organisation der primordialen Follikel, was einen chemotaktischen oder adhäsiven Charakter impliziert.

Durch eine Mutation von Figla wird die Entwicklung der Primordialfollikel verhindert.

Kohorten von primordialen Follikeln beginnen bereits ante partum mit morphologischen Veränderungen und heben sich 70 Tage post natum durch erste Follikelantrien hervor (MAULEON, 1978; OXENDER et al., 1979). Vorläufer der somatischen Zellen bedecken zunächst als dünne, einzelne Schicht die Oocyte und bilden so den Primordialfollikel. Anschließend wächst die Oocyte, die Granulosazellen werden kubisch und mehrschichtig, bis von einem Sekundärfollikel gesprochen wird. Bis zu diesem Entwicklungsschritt kann das Wachstum ohne Gonadotropine stattfinden, jedoch sind diese für die optimale Entwicklung und vor allem für deren Fortschreiten nicht zu ersetzen (FORTUNE und EPPIG, 1979; CORTURINDT et al., 1997). Frühantrale Follikel sind somit obligatorisch abhängig von Gonadotropinen und werden erst unter ihrem Einwirken zu Tertiärfollikeln.

Die Formation des Follikelantriums teilt dabei die Population der Granulosazellen in zwei Gruppen: zum einen die Cumuluszellen, welche die Oocyte umgeben, zum anderen die Wandzellen, mit den distalen und den periantralen Zellen.

Cumuluszellen besitzen weniger LH-Rezeptoren als die Wandzellen, die höchste Konzentration ist in Zellen nahe der Basallamina zu finden (AMSTERDAM et al., 1975). Komponenten der Basallamina scheinen dabei die Gonadotropin induzierte LHR (LH-Rezeptor)-Expression (LHcgr-Gen) zu fördern (FURMAN et al., 1986;

## Literaturübersicht

EPPIG et al., 1997). Durch die Wirkung von FSH kommt es zu einer verstärkten LHcgrmRNA-Transkription und damit zur gesteigerten Synthese von LH-Rezeptoren. Diese Gonadotropin-abhängige Differenzierung ist refraktär gegen Oocyten-gebundene Faktoren, sie besitzt also einen dominanten Einfluss auf die Follikelentwicklung (VANDERHYDEN und MACDONALD, 1998).

Unter dem präovulatorischen Einfluss von Gonadotropinen wird eine weitere Reifung bis zur Metaphase I vollzogen. Gleichzeitig beginnen Cumuluszellen mit der Produktion von Hyaluronsäure, einem nicht sulfatiertem Glycosaminoglykan, welches mit den Cumuluszellen über Ankerproteine verbunden wird (EPPIG, 1979; SALUSTRI et al., 1989; CHEN et al., 1996).

Durch Hydratisierung der Hyaluronsäure wird die Bildung größerer Spalten zwischen den Granulosazellen induziert, wodurch diese in eine klebrige, muköse Matrix eingebettet werden. Findet diese Cumulus-Expansion oder 'Muzifizierung' nicht statt, sinkt die Ovulationsrate signifikant (CHEN et al., 1993). Voraussetzung dafür, dass die Granulosazellen auf FSH reagieren können, ist der cumulus-expansion-enabling-factor (CEEF). Er wird von ausgewachsenen Oocyten synthetisiert.

Verantwortlich für die frühen Stadien der Follikulogenese und nur in Oocyten exprimiert ist der 'Growth differentiation factor-9' (GDF-9) (DONG et al., 1996). GDF-9 fördert ohne die Stimulation von FSH die Hyaluronsäuresynthese durch Aktivierung von HAS 2 (Hyaluronsynthase). Er spielt in antralen Follikeln zudem eine besondere Rolle für die Differenzierung der Granulosazellen. So fördert dessen Expression die Entwicklung des Cumulusphänotyps, während der Wandzellphänotyp inhibiert wird (VANDERHYDEN et al., 1990).

In GDF-9-K.O.-Mäusen retardieren die Follikel in ihrer weiteren Entwicklung und bleiben auf der primären Ebene arretiert (DONG et al., 1996).

Die Rekrutierung aus dem Primordialfollikelpool findet zwar statt, es entstehen aber häufig abnorme Oocyten (CARABATSOS et al., 1998).

GDF-9 supprimiert die Kit-l-Expression in den Granulosazellen (REYNAUD et al., 2000). Kit-Ligand stellt in diesen einen wichtigen Faktor für das Wachstum der Oocyten dar und wird durch die Granulosazellen der prä- und frühantralen Follikel sezerniert. Die Oocyte wächst dadurch bis zur speziesspezifischen Größe. Ab dieser kritischen Größe beginnen die Oocyten mit der verstärkten Produktion von GDF-9, um den Wachstumsstimulus zu bremsen.

## Literaturübersicht

FSH spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle, da es die Kit-Ligand-Expression in präantralen Follikeln stimuliert, die Oocyten sind aber auch ohne FSH in der Lage an Größe zuzunehmen.

Bmp 15 (GDF-9beta) besitzt ein ähnliches Expressionsmuster wie GDF-9 (DUBE et al., 1998; JAATINEN et al., 1999; EKRIN et al., 2000; OTSUKA et al., 2000) und besitzt vermutlich einen Kontrollloop durch eine negative Rückkopplung auf die Hypophyse. Niedrige Konzentrationen von Bmp 15 stimulieren die GnRH-Sekretion und fördern so das Follikelwachstum (GALLOWAY et al., 2000).

Die Zeitspanne der Entwicklung vom Primordial- bis zum Primärfollikel beträgt beim Schwein 84 Tage, es dauert weitere 19 Tage bis dieser den präovulatorischen Status erreichen (MORBECK et al., 1992).

### 2.1.1.3 Meiosen

Die erste Meiose der Keimzellen findet im frühembryonalen Stadium statt. Am 35. Tag nach der Geburt befinden sich alle Oogonien in der Prophase der ersten Meiose. Sie bleibt, wie bei den anderen großen Haussäugetieren, im Stadium des Diplotäns arretiert. Anschließend kommt es zur Atresie der angelegten Keimzellen oder dem Verharren dieser im letzten Stadium der Prophase I bis zur ersten Ovulation (BLACK und ERICKSON, 1968). Die Oocyten im präovulatorischen Follikel beenden die erste Reifeteilung 36 bis 40 Stunden nach Gonadotropineinwirkung, worauf eine zweite meiotische Arretierung folgt, welche bis zur Befruchtung andauert. Die Befruchtung stellt die Aktivierung zur zweiten meiotischen Teilung dar.

### 2.1.2 Postpubertäre Phase

Die ersten Ovulationen treten beim Hausschwein im Alter von fünf bis acht Monaten auf und setzen sich nun zyklisch, asaisonal polyöstrisch fort. Unterbrochen werden die Zyklen im Idealfall lediglich von Gravidität und Laktation.

Der Östrus des Schweins dauert bis zu 50 Stunden und wird definiert als Zeitraum, in dem die Sau das Aufspringen eines Ebers dulden würde (SIGNORET und BALTHAZART, 1993).

Die Dauer des Zyklus variiert zwischen 18 und 24 Tagen, in der Regel beträgt er drei Wochen (MARTINAT-BOTTÉ, 2000).

## Literaturübersicht

Eine Jungsau bildet im ersten Zyklus etwa 12 bis 18 präovulatorische Follikel. Die Zahl sprungreifer Follikel erhöht sich bis zum dritten Zyklus, so dass bei Altsauen 15 bis 25 Graafsche Follikel zu finden sind. Kennzeichnend für den Zyklus der Sau ist ein Wachstum der Follikel im Proöstrus, d. h. am 18. – 21. Zyklustag von etwa einem Millimeter pro Tag und ein Durchmesser von acht bis zehn Millimetern zu Beginn des Östrus (1. Tag des Zyklus). 12 bis 24 Stunden vor den Ovulationen flachen diese ab oder erlangen polygonale Gestalt (KAUFFOLD et al., 1997).

Der Zyklus der Sau lässt sich in zwei Phasen einteilen, wobei in der so genannten Lutealphase, welche 13 bis 15 Tage andauert, die *Corpora lutea* mit ihrer Progesteronproduktion vorherrschen, während in der vier- bis sechstägigen Follikelphase das Wachstum und die terminale Differenzierung der Follikel stattfindet. Diese Phase leitet einen neuen Östrus und die Ovulation reifer Follikel ein (MARTINAT-BOTTÈ et al., 1995).

### 2.1.2.1 Lutealphase

Nach der Ovulation beginnt die Transformation des Follikels zum Gelbkörper mit der Fähigkeit zur Steroidsynthese. Die Progesteronproduktion bereitet die Uterusschleimhaut auf die Einnistung von Embryonen vor (MARTINAT-BOTTÈ et al., 1995). Durch dieses Hormonprofil kommt es in der Lutealphase des Zyklus zur Kernpyknose der Granulosazellen bei bis zu 50 % derjenigen Follikel, welche einen Durchmesser zwischen 1 und 6 Millimeter besitzen. Diese morphologische Veränderung ist bei Follikeln, die einen Durchmesser von über 6 Millimetern besitzen, kaum nachweisbar (ERICKSON, 1967; DALIN, 1987).

Während des Übergangs von der Luteal- zur Follikelphase ist ein typisches LH-Sekretionsmuster mit einem terminalen präovulatorischen LH-Peak zu beobachten (GUTHRIE und BOLT, 1983 und 1990; FLOWERS et al., 1991; GUTHRIE et al., 1993 und 1997).

### 2.1.2.2 Follikelphase

Ohne die Einnistung von Embryonen beginnt die Uterusschleimhaut am 12. Tag des Zyklus mit der Produktion von Prostaglandin  $F_2$   $\alpha$ , wodurch die Luteolyse des Gelbkörpers eingeleitet wird. Die Produktion von Progesteron versiegt dadurch. Gleichzeitig beginnt im Hypophysenvorderlappen die Sekretion von FSH und LH anzusteigen, welche dazu in der Lage sind, das Follikelwachstum zu regulieren. Die

wachsenden Follikel wiederum, welche die Fähigkeit zur Östradiolproduktion besitzen, beeinflussen mit dessen Hilfe die Aktivität von Hypothalamus, Hypophyse und Uterus. So bewirken steigende Östradiolkonzentrationen auf der einen Seite das östrustypische Verhalten der Sau, sie bereiten durch Induktion des LH-Peaks, welcher essentiell für das finale Follikelwachstum ist (BRITT et al., 1985), auch den Weg für die folgende Ovulation mehrerer sprungreifer Graafscher Follikel (MARTINAT-BOTTÉ et al., 1995).

Voraussetzung für eine Selektion von dominanten Follikeln aus dem Pool der Primärfollikel ist ein Zusammenspiel biochemischer bidirektionaler Kommunikation zwischen Granulosazellen und Oocyte (PINCUS und ENZMANN, 1935).

### 2.2 Präovulatorische Vorgänge

Die Population der kleinen (1 – 2 mm Durchmesser) und mittleren Follikel (3 - 5 mm Durchmesser) verschwindet während der Follikelphase eines Zyklus, während die ovulationskompetenten Follikel zu reifen beginnen (FOXCROFT und HUNTER, 1985; GUTHRIE et al., 1995).

Diese Population wird nach den Ovulationen mit kleinen Follikeln (35 bis 40 an Tag 2 des Zyklus) wieder aufgebaut (40 mittlere Follikel an Tag 8).

Während der ersten 5 Tage des Zyklus sind 95 % der Follikel nicht atretisch und produzieren Steroidhormone, während an Tag 7 bis zu 50 % bereits atresieren, die Steroidgenese und Granulosazellproliferation einstellen (GUTHRIE et al., 1995; GARRETT und GUTHRIE, 1997).

Nur wenige Follikel beginnen zu dominanten Follikeln zu reifen, während ihr Wachstum eine Verlangsamung erfährt. HIRSHFIELD (1991) erkannte, dass ein fortschreitendes Wachstum ihre Reifung gefährden könnte, da eine zu starke Wand den Gas- und Nährstoffaustausch erschwert und demzufolge zum Zelltod führen würde. Die Entwicklung von großen Follikeln (> 6 mm Durchmesser) und die Verminderung der Zahl mittlerer und kleiner Follikel während der Follikelphase sind mit einem Abfall der zirkulierenden FSH-Konzentration vergesellschaftet (GUTHRIE und BOLT, 1983 und 1990; KNOX et al., 2003).

Das erste endokrine Anzeichen der Follikelreifung stellt die steigende Konzentration von Östradiol 17 beta in den Ovarvenen dar. Gleichzeitig sinkt die Konzentration des

## Literaturübersicht

zirkulierenden Progesterons, während keine signifikanten Veränderungen des Plasma-LH-Sekretionsmusters nachweisbar sind (FLOWERS et al., 1991).

Progesteron unterdrückt das Follikelwachstum und verhindert so die Entwicklung großer Follikel (GUTHRIE et al., 1995), es unterbindet die Steroidgenese, einschließlich jener von Östradiol 17 beta während der Lutealphase (GUTHRIE und COOPER, 1996). So ist es auch in vitro in der Lage, an kultivierten Granulosazellen den stimulierenden Effekt von Gonadotropinen auf die Östrogenproduktion der Follikel zu antagonisieren (CHAN und TAN, 1986).

Ohne diesen supprimierenden Progesteroneinfluss kommt es zu einer verstärkten Östrogenproduktion in den Follikeln mit einem negativen feedback auf die Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse, verstärkt durch die Wirkung von aus dem Follikel stammenden Inhibin (GUTHRIE et al., 1995). Hohe Progesteronkonzentrationen, die sich während der ersten sieben Tage des Zyklus generieren, persistieren bis zum 12. bzw. 14. Tag des Zyklus. Die sinkenden Progesteronkonzentrationen kennzeichnen anschließend den Beginn der Luteolyse (GUTHRIE und BOLT, 1983 und 1990; KNOX et al., 2003).

Entscheidend für die Selektion der Follikel in einen ovulationsreifen Pool ist ihre wechselnde Abhängigkeit von FSH zu LH. Hierbei führen zwei physiologische Vorgänge zunächst zu einer Reduktion der Verfügbarkeit von FSH für die präovulatorischen Follikel. Zum einen verringert sich die Verfügbarkeit von FSH an Tag 1 bis 5 der Follikelphase durch ein negatives Östrogenfeedback und die steigende Inhibinwirkung. Parallel dazu nimmt die FSH-Rezeptor-mRNA-Expression in den Granulosazellen kleiner und mittlerer Follikel stetig ab (LIU et al., 1998 und 2000).

Der Übergang zur LH-Abhängigkeit wird durch eine steigende Expression von LH Rezeptor-mRNA in Granulosa- und Thecazellen vermittelt, welche an Tag 1 bis 3, bzw. Tag 5 in den großen Follikeln zu verzeichnen ist.

Die veränderte Expression korreliert dabei positiv mit der Funktion der FSH- und LH-Rezeptoren während der präovulatorischen Reifung: die verminderte FSH-Antwort wird durch eine wachsende LH-Sensitivität durch mehr Bindungsstellen und gesteigerte cAMP-Synthese bedingt (AINSWORTH et al., 1990).

Die Entwicklung von Follikeln zwischen 1,1 und 2 mm Durchmesser ist FSH abhängig, jene der Follikel mit einer Größe ab 2 mm Durchmesser von LH bestimmt (DRIANCOURT et al., 1995).

## Literaturübersicht

Das Wachstum der Follikel in der Follikelphase verlangsamt sich in gesunden Follikeln, wenn sie beginnen Östrogen oberhalb einer Konzentration von 100 ng/ml zu sezernieren und beginnt ab einer Größe von über 5 mm wieder anzusteigen (FRICKE et al., 1996; GARRETT und GUTHRIE, 1997). Ausgewählte Follikel erreichen so die präovulatorische Größe, jedoch weniger durch Zellproliferation als vielmehr durch die Flüssigkeitszunahme im Follikelantrum. Nach dem LH-Peak findet keine Größenzunahme mehr statt (FRICKE et al., 1996).

Die präovulatorischen Follikel generieren Signale als Reaktion auf die Einwirkung von LH, die zur Beendigung ihrer Reifung notwendig sind. Diese Reifung findet dabei nach dem Wegfall inhibierender Faktoren, wie dem OMI (oocyten maturation inhibitor) statt. Anschließend kommt es zur Aktivierung von Zyklinen, Phosphatasen und Kinasen, welche für die Kernreifung von entscheidender Bedeutung sind.

Als elementare Komponente gilt das Zyklin B-p34cdc2, synonym wird auch die Abkürzung MPF (maturation promoting factor) verwendet (DEKEL, 1995). Hierbei handelt es sich um eine Serin-Threonin-Protein-Kinase, welche in die Regulation des Zellzyklus eingeschaltet ist. Die MPF-Aktivität lässt sich indirekt durch die Messung der Histon H1-Kinaseaktivität bestimmen. Nach der Aktivierung von MPF erfolgen ein Zerfall der Kernmembran, die chromosomale Kondensation und die Formation der Spindel (CHRISTMANN et al., 1994). Die Konzentration von MPF ist dabei in kleinen Oocyten der präantralen Follikel limitierend für deren Bestehen (CHRISTMANN et al., 1994), während in wachsenden Oocyten die MPF-Aktivität eine größere Rolle spielt, als die absolute Konzentration der Kinase (KIRAO et al., 1995).

Nach der Befruchtung sinkt die Aktivität von B-p34cdc2 und kennzeichnet so den Abschluss der zweiten Reifeteilung (KIKUCHI et al., 1995).

Vor- oder gleichgeschaltet mit MPF und ebenfalls von entscheidender Bedeutung für die ordnungsgemäße Reifung der Oocyten sind mitogen aktivierte Proteinkinasen (MAPK), welche Proteine des Zytoskeletts und der Kernmembran phosphorylieren und ohne die eine meiotische Zellteilung nicht möglich wäre (WEHREND und MEINECKE, 1998). Beim Schwein scheinen von diesen Proteinkinasen besonders die Isoformen ERK 1 und 2 mit unterschiedlichem Molekulargewicht für die Oocytenreifung eine Rolle zu spielen (INOUE et al., 1995). Ihre Aktivierung erfordert eine aktive Proteinsynthese (MEINECKE et al., 1997).

## Literaturübersicht

Die MAPK-Aktivität steigt stetig bis zur Metaphase II und bleibt auf einem hohen Level, während die MPF-Aktivität einen vorübergehenden Abfall in der Ana- und Telophase der zweiten Reifeteilung zeigt (HUNTER, 2000).

Die Follikelpopulation beim Schwein ist morphologisch und biochemisch eine heterogene Gruppe. Auch Follikel gleicher Größe können unterschiedliche Steroidkonzentrationen und Granulosazellzahlen oder LH-Rezeptoren aufweisen. Die Asynchronität ergibt sich aus der differierenden Zeit der Rekrutierung aus dem Follikelpool (FOXCROFT und HUNTER, 1985).

14 bis 20 wachsende Follikel entwickeln sich als Kohorte pro Zyklus bis zur Ovulation.

Die präovulatorische Entwicklung der Follikel ist entscheidend für jene des Embryos und dessen Vitalität (POPE et al., 1990; POPE, 1992).

Der periovulatorische Reifegrad der Oocyten korreliert positiv mit der Entwicklung der Zygoten. Spät ovulierende Oocyten entwickeln sich zu den kleinsten und empfindlichsten Embryonen, die Gefahr einer Resorption steigt. Die Follikulogenese beeinflusst so die Embryogenese durch Beeinflussung der Oocytenqualität (POPE, 1992).

### 2.3 Ovulation

#### 2.3.1 Morphologie der Rupturstelle

Am Scheitelpunkt eines Follikels befindet sich eine umschriebene Rupturstelle, das so genannte Stigma. Hier lassen sich histologisch fünf Zellschichten unterscheiden. Ein einschichtiges Oberflächenepithel aus kubischen Zellen bildet die erste und äußere Zelllage, welche sich durch große polymorphe Kerne und elektronendichte Granula auszeichnet. Ihr folgt die zweite Schicht, die *tunica albuginea* aus Fibroblasten und durch sie produziertem Kollagen, welche eine zähe Hülle um das gesamte Ovar bildet und dessen Integrität wahrt. Diese Tunica besteht aus fünf bis sieben Zelllagen.

Die dritte Schicht bildet die *theca externa*, eine follikeleigene Kapsel aus kollagenem Bindegewebe mit eingebetteten Fibroblasten, welche sich ebenfalls in fünf bis sieben Etagen lagern. An der Spitze des reifenden Follikels sind *theca externa* und *tunica albuginea* aufgrund ihres analogen Aufbaus histologisch nicht zu unterscheiden.

Die *theca interna* als vierte Lage stellt sich zweischichtig dar. Das Cytoplasma der hier angesiedelten steroidsynthetisierenden Zellen weist eine hohe Anzahl an

## Literaturübersicht

Mitochondrien und Lipidtröpfchen innerhalb des glatten endoplasmatischen Retikulums auf, was auf ihre hohe metabolische Aktivität hindeutet. Diese Schicht erhält den größten Anteil des kapillaren ovariellen Zuflusses.

Eine Basallamina grenzt die *theca interna* von der Granulosazellschicht aus fünf bis sieben Zelllagen ab. Sie bildet auch den *cumulus oophorus* um die reifende Oocyte. Die Kapillaren der *theca interna* erreichen die avaskuläre Granulosaschicht nicht. Deren Zellen kommunizieren metabolisch und elektrisch stattdessen über ein reiches Netz an *gap junctions*, welche ebenfalls zur Oocyte hin ausgebildet sind (ESPEY und LIPNER, 1994).

Als erste Veränderung der nahenden Ovulation erklärte PARR (1974) den Verlust von Erythrocyten und Blutserum aus folliculären Gefäßen in das umliegende Gewebe durch deren erhöhte Permeabilität. Die Zellen werden in diesem durch die Extravasation von Blutbestandteilen auseinandergedrängt und bleiben lediglich durch starke Zellverbindungen in Kontakt.

Deutliches histologisches Zeichen für die beginnende Ovulation sind somit elongierte und dissoziierte Fibroblasten. Die *tunica albuginea* und *theca externa* am Scheitelpunkt des Follikels werden lockerer, weniger zäh und bindegewebsähnlich durch eine voranschreitende Degradation von Gewebe, welche auch auf die erste Schicht des Follikels, das Oberflächenepithel überspringt. Dessen Zellen zeigen sich im weiteren Verlauf als vakuolisiert und nekrotisch, während die Zellen der *theca interna* unverändert bleiben. Lediglich einige der sie versorgenden Kapillaren füllen sich mit koagulierendem Blut, wodurch z. T. Petechien auf der Oberfläche der präovulatorischen Follikel sichtbar werden, außerdem sind in dem sie durchströmenden Blut mehr Leukozyten nachweisbar. Durch die Exsudation von Serumfaktoren in die extrazelluläre Matrix wird die Aktivierung von Fibroblasten begünstigt. Die Granulosazellen akkumulieren verstärkt Fetttröpfchen im Cytoplasma. Dies ist ein Zeichen für eine effiziente Progesteronsynthese (ESPEY, 1967; ESPEY und LIPNER, 1994). Die erhöhte Permeabilität der Kapillaren beginnt wenige Stunden nach LH-Einwirkung (BASSETT, 1943; BURR und DAVIES, 1951; DAMBER et al., 1987) und führt zu einem Ödem (OKUDA et al., 1980; CARSON et al., 1986; ABISOGUN et al., 1988; GERDES et al., 1992), welches sowohl für die Schwellung des Follikels vor der Ovulation (ESPEY et al., 1994) als auch für die Formation des *Corpus luteum* essentiell ist und wird durch den *vascular endothelia growth/ permeability factor* (VEGF/ PF) ausgelöst, welcher gleichzeitig als potentes

## Literaturübersicht

Mitogen auf Endothelzellen wirkt (CONOLLY, 1992; FERRARA et al., 1992). Unterstützt wird dieses dimere Protein in seiner Permeabilitätserhöhung durch Histamin und Leukotriene, wirkt jedoch bis zu 50000fach (SENGER et al., 1993) stärker als diese Faktoren. Die Anschwellung des Follikels, welche für die Ruptur essentiell ist, hilft zudem bei der Ausspülung des Cumulus-Oocyten-Komplexes (Parr, 1975; ESPEY et al., 1994). VEG/PF stimuliert gleichzeitig die Plasminogenaktivator (PA)- und die Kollagenase-Synthese (PEPPER et al., 1991; UNEMORI et al., 1992); seine eigene Synthese lässt sich durch Hypoxie (KOOS et al., 1991; KOOS, 1993) und indirekt mittels Gonadotropineinwirkung regulieren. LH führt dabei zu einer gesteigerten Synthese von Progesteron. Progesteron stimuliert in Folge dessen die VEG/PF-Synthese (GOFF et al., 1979; ESPEY et al., 1994), desweiteren führen Gonadotropine zu einer Hypoxie im folliculären Gewebe (NILSSON, 1974; GOSDEN und BYATT-SMITH, 1986).

Die präovulatorisch zu beobachtende Hyperämie (TANAKA et al., 1989) wird nicht durch einen gesteigerten Blutfluss, sondern durch eine Kongestion und Stase in dilatierten Gefäßen verursacht (BASSETT, 1943; BURR und DAVIES, 1951; DAMBER, 1987).

Der erhöhte VEG/PF-Spiegel bleibt auch nach der Ovulation erhöht, da dieser Faktor unabdingbar für die anschließende Neovaskularisation des *Corpus luteum* ist (KOOS, 1995).

Als Kennzeichen für die bevorstehende Ruptur des Follikels ist vor allem die ballonierende Formation des Stigmas zu nennen. Die Fibroblasten sind dissoziiert, die oberflächlichen Epithelzellen lösen sich, die Zellschichten der *theca interna* und des *stratum granulosum* zerbrechen und retrahieren (ESPEY und LIPNER, 1994). Übrig bleibt degradiertes Kollagengewebe, welches lediglich noch 20 % der ursprünglichen Wanddicke ausmacht (ESPEY, 1967).

Ursache für die anschließende Ruptur ist der intrafollikuläre Druck von 15 - 20 mm Hg, welcher durch den kapillaren hydrostatischen Druck der *theca interna* aufrecht erhalten wird. Da die Kapillaren der *theca interna* an den systemische Kreislauf angeschlossen sind, kann sich der hydrostatische Druck analog zu jenem im Körperkreislauf verändern (ESPEY und LIPNER, 1963).

### 2.3.2 Mechanische und enzymatische Steuerung

Durch die Ovulation wird die Eizelle als Oozyten-Cumulus-Komplex, d. h. in Begleitung von Zellen der *corona radiata*, Granulosazellen und der *zona pellucida* freigesetzt, flotiert dann frei in der Bauchhöhle und wird durch Sogwirkung in die Tubenöffnung des Eileiters transportiert. An der Ovulation sind eine Reihe mechanischer und enzymatischer Vorgänge beteiligt.

Die ovulationsauslösende Bedeutung einer Erhöhung des intrafollikulären Druckes (IFP) durch Kontraktion perifollikulärer glatter Muskelzellen (GUTTMACHER und GUTTMACHER, 1921; KRAUS, 1947; LIPNER und MAXWELL, 1960; ROUGET, 1958; THOMSON, 1919) oder durch einen gesteigerten Flüssigkeitseinstrom in den Follikel (BURR und DAVIS, 1951; ROUGET, 1858; SMITH und KETTINGHAM, 1938; THOMSEN, 1919; WALTON und HAMMOND, 1928; ZACHARIAE und JENSEN, 1958) konnte durch BLANDAU und RUMERY (1963) widerlegt werden. Ihre Messungen des antralen hydrostatischen Druckes in Rattenfollikeln ergaben im Verlauf der prä- und periovulatorischen Entwicklung keine Veränderungen. Bestätigt wurde dies im gleichen Jahr durch ESPEY und LIPNER (1963) anhand von in vivo Untersuchungen an Kaninchen, sowie durch RONDELL (1964). Statt eines Druckanstieges verzeichneten diese Autoren sogar einen geringfügigen Druckabfall und schlussfolgerten daraus, dass nicht eine Erhöhung des IFP, sondern die Degradation der Follikelwand zur Ovulation führen muss.

Durch eine osmotische oder sekretorische Volumenvergrößerung des Follikels kommt es zur Ruptur durch Dehnung an einem beschriebenen instabilen Wandbereichs des Follikels. Hier wird ein Bruchpunkt ohne messbare Erhöhung des IFP überschritten, da die Wandspannung steigt. Untermuert wird diese Vorstellung von der Beobachtung eines finalen Anschwellens des präovulatorischen Follikels, ohne dass dieses apparente Wachstum durch eine quantitative Zunahme an Zellen gekennzeichnet ist. Vielmehr nimmt die Wanddicke durch Volumenvergrößerung der antralen Flüssigkeit ab (WALTON und HAMMOND, 1928; ESPEY, 1967). ESPEY (1967) untersuchte, wie sich follikuläres Gewebe im sauren pH-Milieu (pH 3), sowie unter Einwirkung von Hitze (58 Grad Celsius) verhält und fand heraus, dass es wie Sehngewebe reagiert und unter den genannten Versuchsbedingungen seine Spannung erhöht. Daraus schloss er, dass follikuläres Kollagen entscheidend an der Wandspannung eines Follikels beteiligt sein muss.

## Literaturübersicht

Außerdem ist zu erwähnen, dass eine artifizielle Ovulation durch intrafollikuläre Injektion von kollagenolytischen Enzymen möglich ist (ESPEY und LIPNER, 1965).

Den histologischen Beweis trat ESPEY (1967) an, indem er nachwies, dass die Integrität des Kollagennetzes im Rahmen der Ovulation abnimmt: es kommt zu einer Dissoziation von Kollagenfibrillen, der Reduktion ihrer Anzahl und so zur Verminderung des tragenden Materials an der Rupturstelle des Follikels.

ESPEY und RONDELL (1968) verwendeten porcines Ovargewebe, um es auf kollagenolytische Eigenschaften zu untersuchen. Ein synthetisches Substrat, auf welches Kollagenasen spezifisch reagieren, wurde eingesetzt, um die Kollagenolyse zu quantifizieren. Mehrere Autoren postulieren, dass die Ovulation einem entzündlichen Prozess ähnelt. Die zähe Schicht der *tunica albuginea* und *theca externa* wird dadurch so geschwächt, dass der Follikel bei mäßigem intrafollikulären Druck reißen kann. Zentrale Stellung nehmen dabei thecale Fibroblasten ein, welche nach Gonadotropineinwirkung aktiviert werden und beginnen zu proliferieren (ASDELL, 1962).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Ovulation durch nicht-steroidale entzündungshemmende Stoffe, z. B. Indomethacin gehemmt werden kann, während steroidale Entzündungshemmer hierzu nicht in der Lage sind. Dies ist damit zu erklären, dass Steroide vornehmlich auf chronische Entzündungsgeschehen einwirken können und es sich bei der Ovulation um einen akuten Prozess handelt.

Die durch Cornelius Celsus vor mehr als 2000 Jahren beschriebenen Kardinalzeichen der Entzündung finden sich z. T. auch am Follikel prä ovulationem. Biochemische Prozesse führen hier zu einer Vasodilatation, Hyperämie, Exsudation, Ödematisierung, Kollagenolyse, Zellproliferation und einem Remodelling des Gewebes. Für die beschriebene Vasodilatation zeigen sich ovarielles Histamin, Plättchen aktivierender Faktor und Bradykinin verantwortlich. Während Bradykinin bis zur Ovulation ansteigt, sinken die Spiegel von Histamin und PAF, was durch einen Abbau dieser Faktoren durch Zellen um die ovariellen Blutgefäße erklärt werden kann (ESPEY, 1992; ESPEY und LIPNER, 1994).

Jede Entzündung ist abhängig von der Aktivierung der Arachidonsäurekaskade durch Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), welche wiederum die Wirkung der Prostaglandinsynthetase und der Lipoxygenase ermöglicht. Endprodukte der Prostaglandinsynthetase und essentiell für die Ovulation sind Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2 alpha</sub>, welche im Verhältnis 2 : 1 produziert werden.

Das höhere Level der PGE<sub>2</sub>-Konzentration erklärten AINSWORTH et al. (1984) damit, dass PGE eine PGF-Vorstufe ist und das Substrat für dessen Produktion darstellt. Limitierend für die Synthese ist dabei das Enzym 9-Ketoprostaglandin-Reduktase, sowie die Verfügbarkeit von reduzierenden Pyridinnukleotiden.

Außerdem entstehen Leukotriene, Lipoxide und Hydroxyeicosatetraensäure (5 HETE), wobei letztere die Ovulationsrate vermutlich deutlicher zu steigern vermögen als Prostaglandine. Der Eicosanoidanstieg bewirkt eine Proteolyse des thecalen Bindegewebes. Hier ist insbesondere glanduläres Kallikrein zu nennen, eine Serinprotease, welche Kininogene hydrolytisch in Kinine spaltet, so zum Beispiel auch die Prokollagenase in eine aktive Kollagenase. Desweiteren sind der gewebespezifische Plasminogen-Aktivator, welcher die Plasminaktivität erhöht, damit zur Fibrinolyse führt und ebenfalls für die Aktivierung der Pro-Kollagenase verantwortlich ist und die interstitielle Kollagenase, eine Metalloprotease, die zum Zerfall von kollagenem Bindegewebe führt, hervorzuheben (ESPEY, 1992; ESPEY und LIPNER, 1994).

### 2.3.3 Endokrine und parakrine Steuerung

Die Ovulation unterliegt einer Steuerung durch endokrine und parakrine Faktoren, wobei der Hypothalamus sowie der Hypophysenvorderlappen die wichtigsten Kontrollorgane darstellen.

Zu den parakrinen Steuerelementen gehören die Prostaglandine. AINSWORTH (1975) validierte diese Beobachtungen durch eine Indomethacin induzierte Suppression der Ovulation beim Schwein. Während bei den Kontrollsaugen zehn bis zwölf Stunden vor der Ovulation sechs bis acht Millimeter große Follikel mit hyperämischen Wänden und einer wolkigen Follikelflüssigkeit nachgewiesen werden konnten, wiesen die Follikel Indomethacin-behandelter Schweine (600 – 650 mg/Tier), weiche transparente Außenwände, eine klare Follikelflüssigkeit und ein zunehmendes Größenwachstum bis zu 18 Millimeter Durchmesser auf. Ihre Antren zeigten sich im Verlauf der Untersuchungen mit Blutkoagula gefüllt, der Cumulus stellte sich zunächst als kompakte Zellmasse dar und degenerierte anschließend, während er bei den Kontrolltieren expandiert war. Er schlussfolgerte daraus, dass Indomethacin in der Lage ist, den präovulatorischen Prostaglandinanstieg in der Follikelflüssigkeit zu hemmen und das nicht nur transient, sondern während der

## Literaturübersicht

gesamten Phase der folliculären Entwicklung, da die ovarielle Prostaglandinsynthese dauerhaft unterdrückt blieb.

Mittels eines Radioimmunoassays wiesen AINSWORTH et al. (1984) nach, dass sowohl die Granulosazellen als auch die Zellen der *theca interna* reifender Follikel für die Prostaglandinproduktion verantwortlich sind. Es ist dabei eine deutliche Erhöhung der Hormonspiegel während der Follikelreifung zu erkennen, wobei Prostaglandin E<sub>2</sub> dominiert. Während die Zellen der *theca interna* vorwiegend für die Prostaglandinproduktion beim Schwein verantwortlich sind, die Produktion der Granulosazellen erst nach LH-Einwirkung zunimmt (EVANS et al., 1983), erwiesen sich beim Kaninchen die Granulosazellen als Hauptträger der Prostaglandinsynthese (ERICKSON et al., 1977; TRIEBWASSER et al., 1978).

Exogen zugeführte Arachidonsäure konnte die thecale PG-Produktion nicht wie erwartet beeinflussen. Ursache dafür ist, dass Arachidonsäure erst in die Phospholipidmembran der Zellen inkorporiert und anschließend intrazellulär durch Phospholipase A2 freigesetzt werden muss (FLOWER und BLACKWELL, 1976; POLGER et al., 1980). Dieses Enzym ist also limitierend für den exogenen Stimulationseffekt, seine Aktivität wird durch die Differenzierungsstufe des Gewebes und / oder durch Gonadotropineinwirkung moduliert. So konnte eine maximale Stimulation durch simultane Einwirkung von LH und Arachidonsäure in vitro erreicht werden (KOOS und CLARKE, 1982).

Die Produktionsraten der PG sind außerdem abhängig von Endoperoxidasen (SAMUELSSON et al., 1987) und Cyclooxygenasen (LYSZ und NEEDLEMAN, 1982).

Zu Beginn der Ovulationen zeigt sich eine gegenüber dem Progesteronspiegel erhöhte Konzentration an Östradiol, diese Situation konvertiert jedoch mit Fortschreiten der Ovulation. Durch die Progesteronsynthesehemmung mittels 3beta Hydrosteroiddehydrogenase-Inhibitoren (Epostane, Aminoglutethimide) lässt sich die Ovulation verhindern. Die Luteinisierung des Follikelgewebes beginnt also bereits präovulatorisch und ist obligatorisch für die Ovulation, die Ruptur hingegen ist nicht notwendig für die Luteinisierung, welche durch die Transformation der *theca interna* und Granulosazellen in steroidsyntheseaktives Gewebe eingeleitet wird. Die initialen Prozesse der Ovulation beginnen somit in diesen Zellschichten (ESPEY und LIPNER, 1994).

### Relaxin

Relaxin wird aus dem *Corpus luteum* während der Gravidität freigesetzt, ist jedoch auch in Follikeln gravider und ingravider Sauen, sowie bei Tieren mit multiplen Ovarialzysten nachweisbar (BRYANT-GREENWOOD et al., 1980; MATSUMOTO und CHAMLY, 1980). BRYANT-GREENWOOD (1980) erkannte, dass der Follikel selbst zur Relaxinproduktion befähigt ist. Der Hauptanteil des freigesetzten Peptidhormones stammt dabei aus den *theca interna*, weniger aus den Granulosazellen: Die Gesamtkonzentration von Relaxin steigt, je näher der Ovulationszeitpunkt rückt. Es führt zur Dissolution der Follikelwand und erleichtert die Freisetzung des Cumulus-Oocyten-Komplexes. Außerdem ist es dazu in der Lage, die Plasminaktivator-Sekretion zu erhöhen (TOO et al., 1982).

### 2.3.4 Dauer

Die Ovulationen finden bei der Sau etwa 40 Stunden nach Beginn des Östrus statt. Dies wurde mittels Sonografie (SOEDE und KEMP, 1997), Endoskopie (SIGNORET et al., 1972, BRUSSOW et al., 1990) und Progesteronmessungen (MARTINAT-BOTTÉ et al., 1995) mehrfach dokumentiert. Es bestehen jedoch Unterschiede zwischen Jungsauen, primi- und multiparen Tieren, wobei Jungsauen ein häufig verkürztes Intervall von durchschnittlich nur 37 Stunden zeigen, Primipare eines von 44 und Multipare ein Intervall von 48 Stunden (WEITZE et al., 1990 und 1994; MARTINAT-BOTTÉ et al., 1995; SOEDE et al., 1995).

Die Ovulationen der präovulatorischen Follikel erfolgen beim Schwein spontan, aber nicht simultan. So kann das Intervall zwischen dem ersten und dem letzten ovulierenden Follikel zwischen 30 Minuten und sieben Stunden betragen. Findet keine Ovulationsinduktion statt, so beträgt die Dauer der Ovulationen im Mittel zwei bis fünf Stunden (DU MESNIL DU BUISSON et al., 1970; SOEDE et al., 1998).

Um den Zeitraum der Ovulationen zu bestimmen bieten sich Untersuchungsintervalle von sechs Stunden an. Der Beginn der Untersuchung richtet sich nach dem ersten Auftreten von östrustypischem Verhalten (MARTINAT-BOTTÉ, 2000).

### 2.4 Einsatz der Sonographie zur Ovardiagnostik beim Schwein

Die Sonographie im Rahmen der Ovardiagnostik hat sich bei vielen Spezies bewährt und stellt ein etabliertes Verfahren dar. Auch beim Schwein gewinnt diese Art der Diagnostik eine zunehmende Bedeutung, seitdem sie von INABA et al. (1983) zur

## Literaturübersicht

Trächtigkeitsuntersuchung der Sau herangezogen wurde. BOTERO et al. (1985) nutzten die B-Mode-Sonografie erstmals als diagnostisches Hilfsmittel zum Auffinden ovarieller Zysten. In den folgenden vier Jahren gewann die Untersuchung physiologischer, ovarieller Vorgänge, insbesondere der Ovulation, an Bedeutung (WEITZE et al., 1989).

Die Methode der Wahl ist beim Schwein die transkutane, also transabdominale Untersuchung. Hierbei wird der Schallkopf zunächst an der rechten seitlichen Bauchwand, in Höhe des letzten Zitzenpaares angesetzt und so das kaudale Abdomen der Untersuchung zugänglich gemacht. Als Orientierungspunkt gilt die Harnblase, da die Ovarien sich cranial von dieser, etwa 3 – 8 cm vom Schallkopf entfernt befinden (KAUFFOLD et al., 1997).

Eine weitere Möglichkeit des Zugangs bietet die transrektale Untersuchung, die von einigen Autoren bevorzugt wird (HOLLIS, 2003). In den frühen 90er Jahren wurden Vergleiche zwischen beiden Verfahren gezogen, wobei sich die Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode heraus kristallisierten. So stellt bei der transkutanen Sonografie die Interferenz mit gas- und ingestagefüllten Darmschlingen in Hinblick auf das Erstellen klarer Aufnahmen und das Auffinden der Ovarien, einschließlich ihrer Funktionsgebilde ebenso eine Schwierigkeit dar, wie die notwendige Erfahrung mit der Sonografie, um diagnostisch auswertbare Bilder zu erstellen (SOEDE et al., 1994). Wichtig ist zudem der Ernährungszustand der Sauen, da bei adipösen Tiere eine transkutane Untersuchung häufig Schwierigkeiten bereitet (MARTINAT-BOTTÉ, 2000). Das Risiko von Verletzungen der untersuchten Sau (KING et al., 2001; KAUFFOLD et al., 2004), sowie die Notwendigkeit der Entfernung der Faeces aus dem Enddarm vor jeder transrektalen Untersuchung stellen Nachteile dieser Methode dar (MILLER et al., 2003), während keine negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die embryonale Entwicklung der Früchte festgestellt werden konnten (SOEDE et al., 1993). Hinzu kommen individuelle Vorlieben und die Reaktion der Tiere auf das jeweilige Verfahren.

Unter Umständen kann die Fütterung während der Untersuchung hilfreich sein. Eine Reinigung der Ankopplungszone ist zu empfehlen (MARTINAT-BOTTÉ, 2000).

Als technisches Equipment sind transportable Ultraschallgeräte hilfreich, da sie ein gewisses Maß an Flexibilität im Sauenstall ermöglichen. Die eingesetzten Geräte besitzen dabei ein Gewicht von 4 - 4,5 kg. Wichtig ist außerdem die Möglichkeit, Teile des Gerätes, insbesondere die Sonden, mit Plastikschläuchen zu schützen, da

## Literaturübersicht

die Übertragung von potentiell pathogenen Bakterien und Viren ein nicht zu unterschätzendes gesundheitliches Risiko für den Schweinebestand darstellt (KAUFFOLD et al., 2005).

Als Schallköpfe für die Exploration des Reproduktionstraktes eignen sich Sektorscanner mit einer Frequenz von 5 MHz (KAUFFOLD et al., 1997 und 2005), während insbesondere für die Trächtigkeits- und Ovardiagnostik auch 3,5 und 7 MHz Scanner, aufgrund ihrer abweichenden Eindringtiefe und Auflösung, nützlich sein können (INABA et al., 1983; KNOX und ALTHOUSE, 1999). Unterschiede zwischen Sektor- und Linearköpfen ergeben sich aus dem Verlust von Information in den Randbereichen des Bildes. Während bei Linearscannern rechtwinklig ausgesandte Impulse im gleichen Winkel, das bedeutet auch ohne Ortsverschiebung, zurückgesandt werden, ergibt sich bei dem Sektorschallkopf ein Informationsverlust in den Randzonen durch eine breitere Streuung der ausgesandten Schallwellen. Hinzu kommt eine Ortsverschiebung auf dem dargestellten Bild durch einen weiteren Untersuchungswinkel. Vorteilhaft hingegen ist die Weite des Bildes für die Darstellung von Organen, die sich nicht im rechten Winkel zum Schallkopf befinden, was ihre häufigere Nutzung bei der Sau erklärt (MARTINAT-BOTTÉ, 2000).

Zu betonen ist, dass mit steigender Anzahl präovulatorischer Follikel am Ovar die Genauigkeit einer Zählung abnimmt, da nicht alle Follikel dargestellt werden können. So nimmt diese bei mehr als 7 Follikeln pro Ovar signifikant ab. Überprüft wurde dies durch den Vergleich der sonographischen Ovardiagnostik mit der anschließenden laparoskopischen Zählung der Follikel (BOLARIN et al., 2009).

### 3. Material und Methoden

Für die Bearbeitung der Fragestellung wurden Videobänder von Herrn Prof. Dr. Kauffold zur Verfügung gestellt, auf welchen die sonographischen Aufnahmen dokumentiert waren.

#### 3.1 Tiere

Bei den untersuchten Sauen handelte es sich um zehn Zuchttiere eines mitteldeutschen Schweinezuchtbetriebes. Sie wurden mit einem kommerziell erhältlichen Futtermittel für abgesetzte Sauen gefüttert. 4 Sauen warfen zum dritten, 6 Sauen zum vierten Mal.

#### 3.2 Sonographie

Die sonographische Untersuchung der oben genannten Tiere erfolgte mittels des Honda Electronics Diagnostic Scanners HS- 2000 Vet mit einem 5- 10 MHz Schallkopfe (HLV- 457M). Dabei fanden die Untersuchungen jeweils im Abstand von ca. 6 Stunden durch Herrn Prof. Dr. Johannes Kauffold statt. Die erste Untersuchung erfolgte 72 Stunden vor den zu erwartenden Ovulationen. Die sonographischen Untersuchungen erfolgen transkutan am stehenden Tier in der Flankengegend wie bei KAUFFOLD et al. (2004) beschrieben.

Zur statistischen Bearbeitung der Daten wurde die Form der präovulatorischen Follikel in drei Klassen eingeteilt:

- Kategorie 1: runde Follikel, maximaler Durchmesser 10 mm (Abbildung 1)
- Kategorie 2: ovale Follikel, maximaler Durchmesser 8 mm (Abbildung 2)
- Kategorie 3: polygonale Follikel, maximaler Durchmesser 9 mm (Abbildung 3)



Abbildung 1: Sonographische Darstellung runder Follikel bei der Sau (Kategorie 1)

Pfeil: Follikel der Formkategorie 1

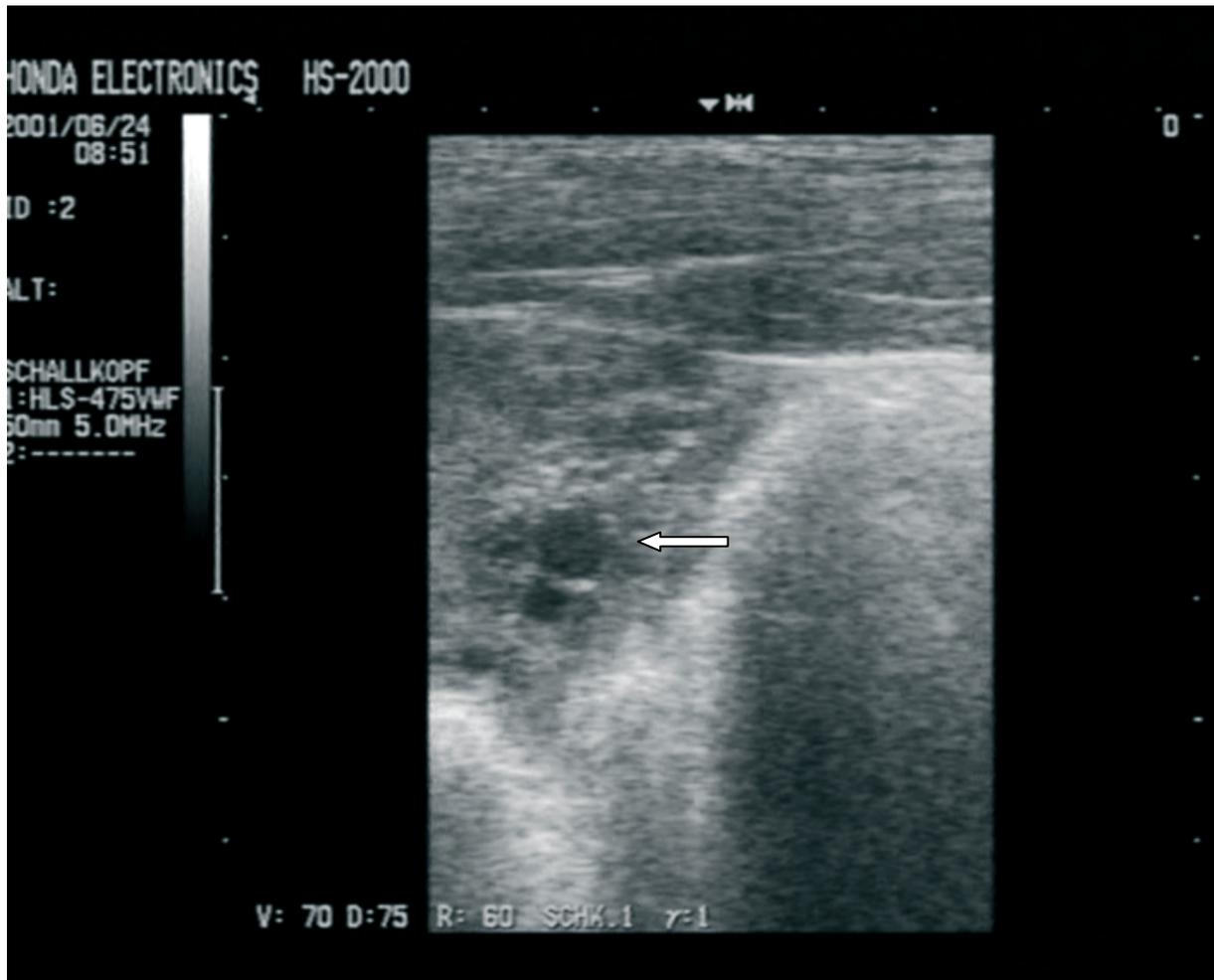


Abbildung 2: Sonographische Darstellung ovaler Follikel bei der Sau (Kategorie 2)

Pfeil: Follikel der Formkategorie 2

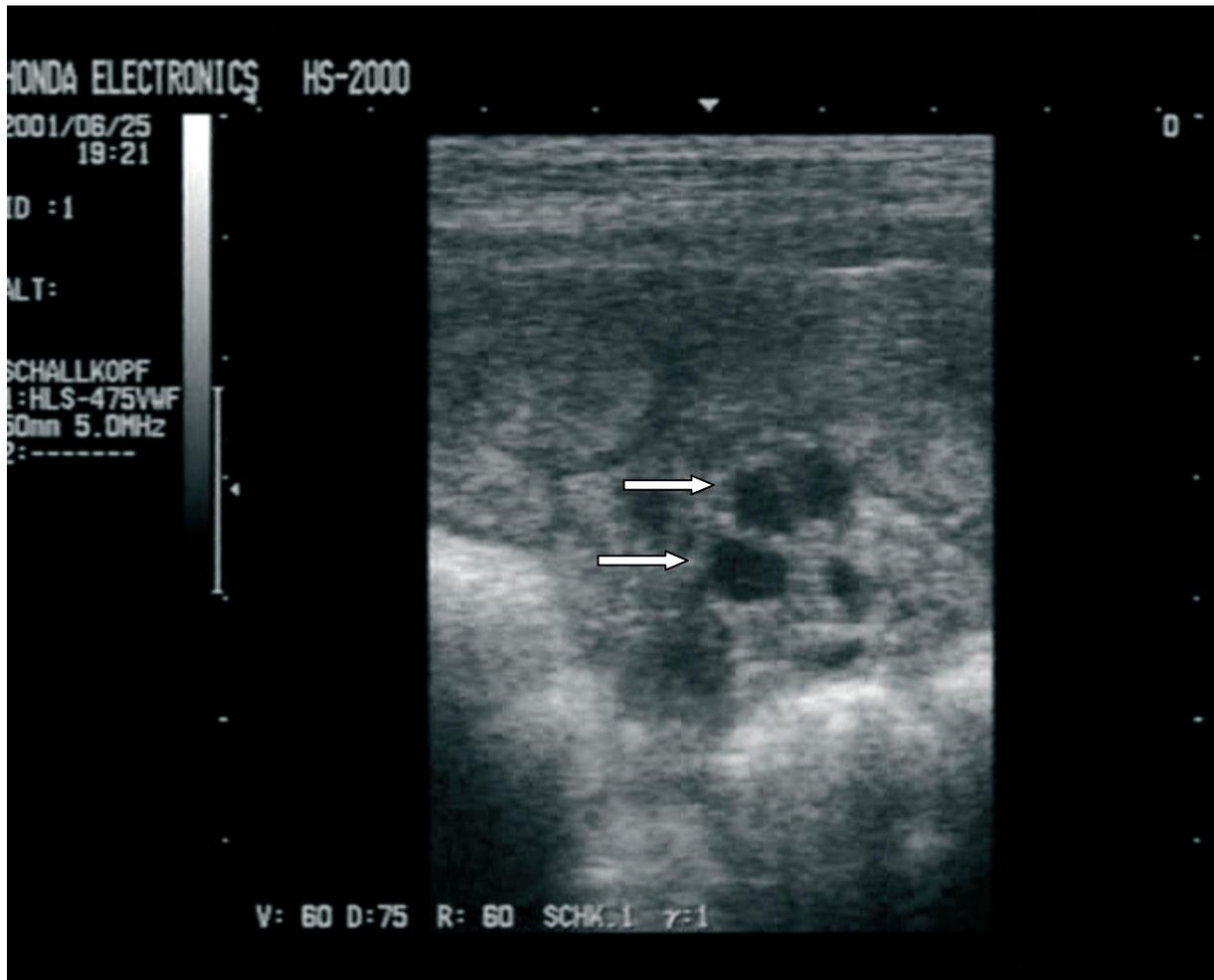


Abbildung 3: Sonographische Darstellung polygonaler Follikel bei der Sau (Kategorie 3)

Pfeil: Follikel der Kategorie 3

### 3.3 Datenaufzeichnung und –verarbeitung

Zur Datenaufzeichnung wurden dreizehn S-VHS Videokassetten mit je 240 Minuten Spielzeit genutzt. Um die sonographischen Aufnahmen mithilfe eines Computerprogramms auswerten zu können, bedurfte es zunächst der Umwandlung in digitales Datenmaterial. Dies erfolgte durch das Hochschulrechenzentrum der Universität Gießen, welche das Material formatierte und auf digitalen video discs speicherte. Aus den aufgenommenen Sequenzen wurden anschließend unter Verwendung der Software 'Asus Splendid' Bilderserien erstellt, die zur Auswertung genutzt werden konnten. Die Datenauswertung fand mit dem Programm ImageJ.Ink statt.

### 3.4 Untersuchungskriterien

Als Untersuchungskriterien galten die Follikelform sowie der Follikeldurchmesser jeweils in Relation zum Zeitraum der Ovulation.

Die Ovulationen definierten sich dabei als Ereignis, zu dem die zuvor erkennbaren anechogenen, vom übrigen Ovar gut abgesetzten runden bis polygonalen Bereiche nicht mehr darstellbar waren. Um die Stunden vor den Ovulationen berechnen zu können, wurde als Zeitpunkt die Mitte des jeweiligen Zeitraumes zwischen zwei Untersuchungen gewählt, in welchem die Ovulationen aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse stattgefunden haben mussten.

### 3.5 Fragestellung

Zentrale Frage bei der Auswertung der sonographischen Aufnahmen war, ob durch Erfassung der präovulatorischen Follikelformänderung und Follikeldurchmesser eine Aussage über den Zeitraum der bevorstehenden Ovulationen möglich ist. Dazu wurden folgende Untersuchungszeiträume eingeteilt:

- 30 - 24 Stunden vor den Ovulationen
- 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen
- 18 – 12 Stunden vor den Ovulationen
- 12 – 6 Stunden vor den Ovulationen
- 6 – 0 Stunden vor den Ovulationen

### 3.6 Statistischen Verfahren

Nach Bearbeitung der Bilderserien wurden die erhobenen Daten mit Hilfe von Herrn Dr. Klaus Failing und Herrn Andreas Schaubmar des Instituts für Biomathematik und Datenverarbeitung in Gießen statistisch ausgewertet und anschließend in das Programm Excel 2009 übertragen.

#### 3.6.1 Statistische Verfahren auf Follikelebene

Die Häufigkeit der Follikelform im jeweiligen Zeitraum wurde unter Zuhilfenahme des Programms BMDP, unter Angabe der relativen Häufigkeit, ausgezählt. Anschließend diente der Chi-Quadrat-Test zur Beschreibung der Signifikanz der gemachten Beobachtungen. Als Grenze zur statistischen Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  gewählt. Der Vergleich der Mittelwerte der Follikeldurchmesser mit den Formen der untersuchten Follikel unter Beachtung der

jeweiligen Zeitintervalle geschah mittels einer zweifaktoriellen ANOVA und dem anschließenden paarweisen Vergleich nach Tukey.

Da die Zeitintervalle 1 - 5 willkürlich gewählt sind, fand diese Auswertung zusätzlich ohne Rücksicht auf die Zeit, d. h. einfaktoriell statt. Eine Regressionsanalyse der Follikeldurchmesser in Abhängigkeit zur Zeit erfolgte zur Beschreibung der Entwicklung der Follikeldurchmesser mit Voranschreiten der präovulatorischen Follikelreifung. Der Einfluss der Zeit auf die Anteile der Follikelform wurde durch den likelihood ratio test ermittelt.

### 3.6.2 Statistische Verfahren auf Sauenebene

Bei den oben genannten Tests wurde die Auswertung jeweils ohne Rücksicht auf den Einfluss des einzelnen Tieres auf den Follikeldurchmesser und dessen Form durchgeführt. Daher erfolgte eine weitere Datenbeschreibung unter Berücksichtigung des Einzeltieres, von dem die Beobachtung stammte. Der Anteil der jeweiligen Form pro Zeitraum und pro Termin wurde als relative Häufigkeit errechnet. Zudem wurde der mittlere Follikeldurchmesser der Tiere pro Intervall ermittelt.

Zur Ermittlung der Abhängigkeit der Anteile der Follikelformen und des mittleren Follikeldurchmessers von der Zeit vor den Ovulationen wurden alle Beobachtungen, d. h. auch die wiederholten Messungen bei einer Sau in einem Zeitraum berücksichtigt. Dies war durch Anwendung der *generalized mixed model analysis* (GLMM) möglich.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse auf Follikelebene

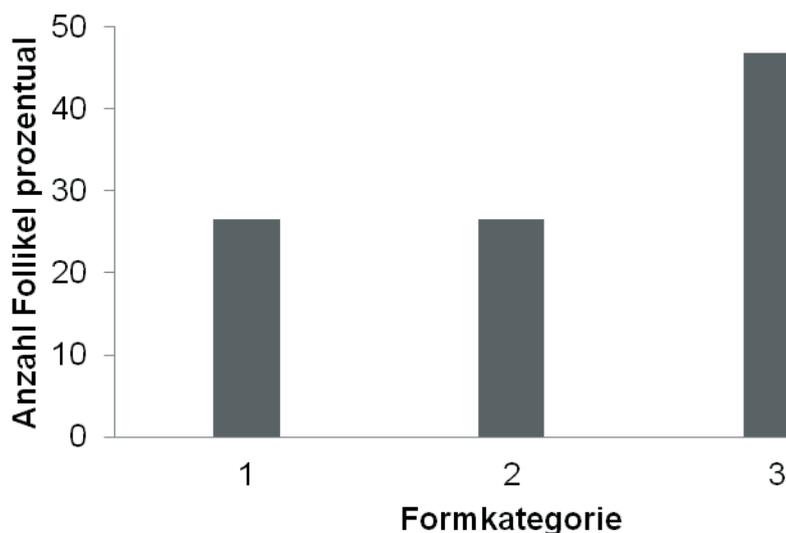
4.1.1 Häufigkeit der Follikelform im jeweiligen Zeitraum

4.1.1.1 Follikelpopulation 30 - 24 Stunden vor den Ovulationen

Im Untersuchungszeitraum 30 bis 24 Stunden vor den Ovulationen wurden zehn Sauen untersucht und dabei insgesamt 94 Follikel sonographisch erfasst. Es dominieren zu diesem Zeitpunkt Follikel der Kategorie 3 (Tabelle 1, Abbildung 4).

Tabelle 1: Ergebnis der sonographischen Erfassung der Follikelpopulation (n = 94) in der untersuchten Sauengruppe (n = 10) 30 – 24 Stunden vor den Ovulationen

Anzahl untersuchter Sauen	Anzahl untersuchter Follikel	Anzahl Follikel der Kategorie 1	Anzahl Follikel der Kategorie 2	Anzahl Follikel der Kategorie 3
10	94	25 (26,6 %)	25 (26,6 %)	44 (46,8 %)



Kategorie 1: rund 2: oval 3: polygonal

Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Follikelformen 30 – 24 Stunden vor den Ovulationen (n = 94 Follikel) bei 10 Sauen

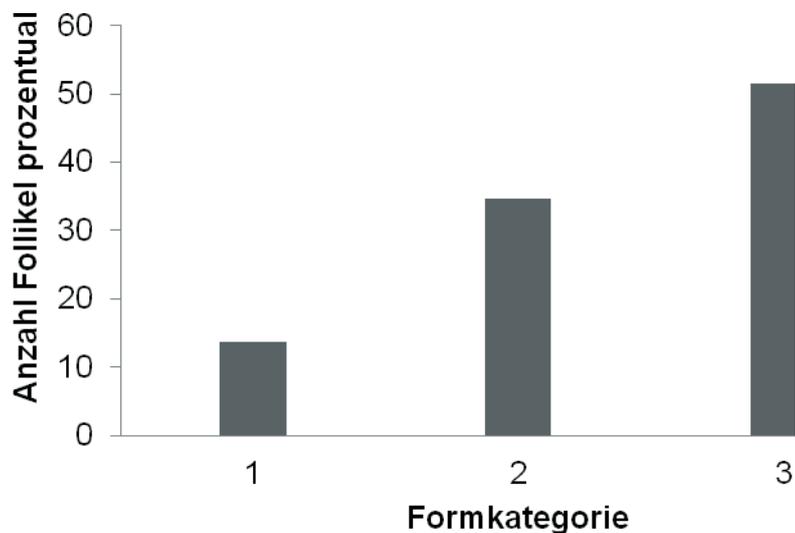
## Ergebnisse

### 4.1.1.2 Follikelpopulation 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen

In dieser Untersuchungsphase wurden 95 Follikel untersucht. Im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitraum ist die Anzahl der Follikel aus Kategorie 1 reduziert (Tabelle 2, Abbildung 5).

Tabelle 2: Sonographische Morphologie von Tertiärfollikeln (n = 95) bei 10 Sauen 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen

Anzahl untersuchter Sauen	Anzahl untersuchter Follikel	Anzahl Follikel der Kategorie 1	Anzahl Follikel der Kategorie 2	Anzahl Follikel der Kategorie 3
10	95	13 (13,7 %)	33 (34,7 %)	49 (51,6 %)



Kategorie 1: rund 2: oval 3: polygonal

Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Follikelformen 24 – 18 Stunden vor den Ovulationen (n = 95 Follikel) bei 10 Sauen

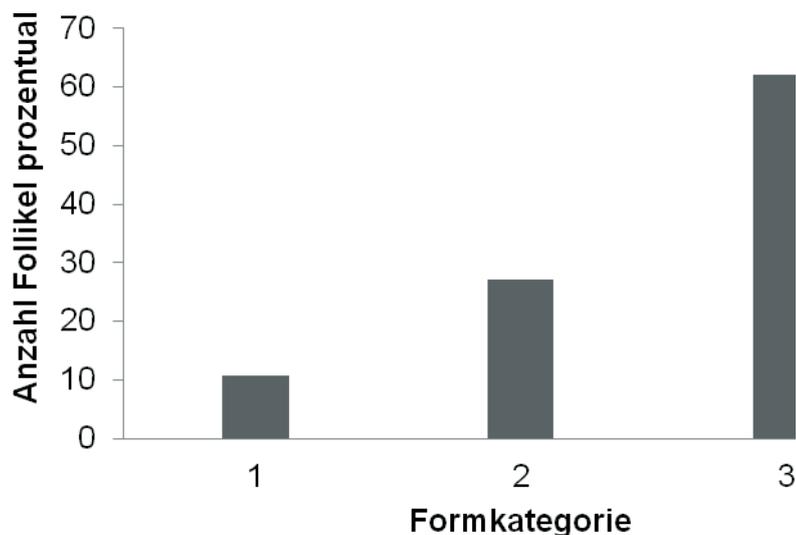
## Ergebnisse

### 4.1.1.3 Follikelpopulation 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen

Bis zu 12 Stunden vor den Ovulationen treten Follikel der Kategorie 3 weiter in den Vordergrund (Tabelle 3, Abbildung 6).

Tabelle 3: Sonographische Morphologie von Tertiärfollikeln (n = 103) bei 10 Sauen 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen

Anzahl untersuchter Sauen	Anzahl untersuchter Follikel	Anzahl Follikel der Kategorie 1	Anzahl Follikel der Kategorie 2	Anzahl Follikel der Kategorie 3
10	103	11 (10,7 %)	28 (27,2 %)	64 (62,1%)



Kategorie 1: rund 2: oval 3: polygonal

Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Follikelformen 18 – 12 Stunden vor den Ovulationen (n = 103 Follikel) bei 10 Sauen

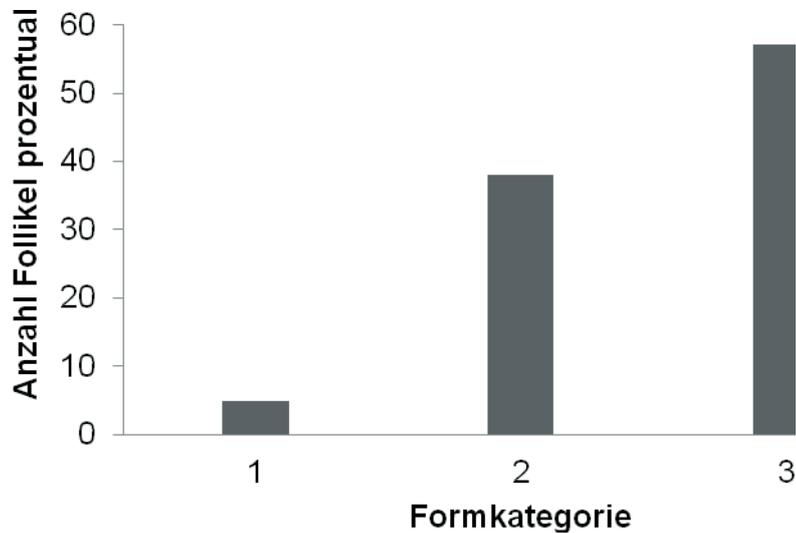
## Ergebnisse

### 4.1.1.4 Follikelpopulation 12 - 6 Stunden vor den Ovulationen

Follikel der Kategorie 1 sind 12 bis 6 Stunden vor den Ovulationen nur noch in geringer Anzahl vorhanden. Der größte Anteil der Follikel findet sich in der Kategorie 2 oder 3 (Tabelle 4, Abbildung 7).

Tabelle 4: Sonographische Morphologie von Tertiärfollikeln (n = 42) bei 10 Sauen 12 - 6 Stunden vor den Ovulationen

Anzahl untersuchter Sauen	Anzahl untersuchter Follikel	Anzahl Follikel der Kategorie 1	Anzahl Follikel der Kategorie 2	Anzahl Follikel der Kategorie 3
10	42	2 (4,8 %)	16 (38,1 %)	24 (57,1 %)



Kategorie 1: rund 2: oval 3: polygonal

Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Follikelformen 12 – 6 Stunden vor den Ovulationen (n = 42 Follikel) bei 10 Sauen

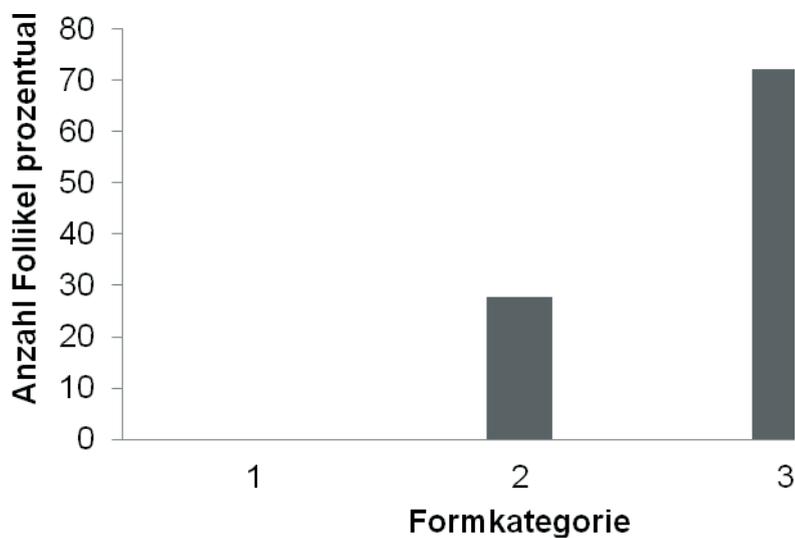
## Ergebnisse

### 4.1.1.5 Follikelpopulation 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen

Kurz vor den Ovulationen sind keine runden Follikel (Kategorie 1) mehr sonographisch darstellbar. Es zeigen sich die in Tabelle 5 aufgeführten Verteilungen (Tabelle 5, Abbildung 8).

Tabelle 5: Sonographische Morphologie von Tertiärfollikeln (n = 47) bei 10 Sauen 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen

Anzahl untersuchter Sauen	Anzahl untersuchter Follikel	Anzahl Follikel der Kategorie 1	Anzahl Follikel der Kategorie 2	Anzahl Follikel der Kategorie 3
10	47	0 (0 %)	13 (27,7 %)	34 (72,3 %)



Kategorie 1: rund 2: oval 3: polygonal

Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Follikelformen 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen (n = 47 Follikel) bei 10 Sauen

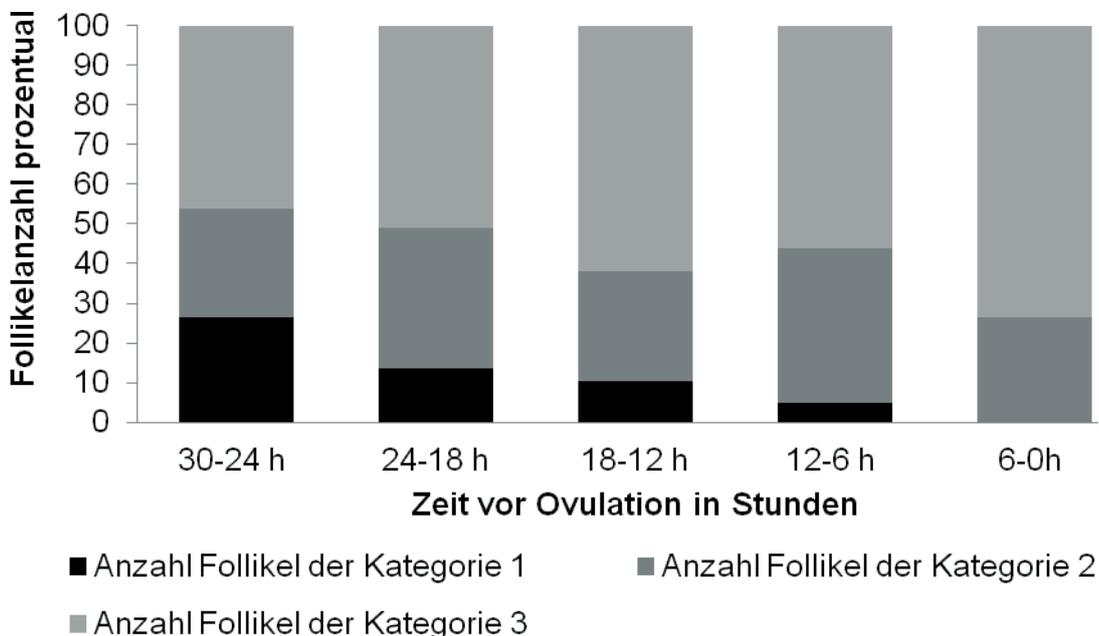
Zusammenfassend wird deutlich, dass die Anzahl der Follikel aus Kategorie 1 bis zu den Ovulationen abnimmt, während im Verlauf der Follikelendreifung mehr Follikel

## Ergebnisse

aus Kategorie 3 auftreten (Tabelle 6, Abbildung 12). Diese Veränderungen sind statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0004$ ).

Tabelle 6: Sonographische Morphologie von Tertiärfollikeln ( $n = 381$ ) bei 10 Sauen während der letzten 30 Stunden (h) vor den Ovulationen

Zeitpunkt der Untersuchung in Bezug zum Ovulationszeitraum	Anzahl untersuchter Follikel	Follikel der Kategorie 1 %	Follikel der Kategorie 2 %	Follikel der Kategorie 3 %
30 - 24 h	94	26,6	26,6	46,8
24 - 18 h	95	13,7	34,7	51,6
18 - 12 h	103	10,7	27,2	62,1
12 - 6 h	42	4,8	38,1	57,1
6 - 0 h	47	0	27,7	72,3



Kategorie 1: rund 2: oval 3: polygonal

Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Follikelformen während der letzten 30 Stunden vor den Ovulationen ( $n = 381$  Follikel) bei 10 Sauen

## Ergebnisse

### 4.1.2 Vergleich der Mittelwerte der Follikeldurchmesser mit den Formen der untersuchten Follikel

#### 4.1.2.1 Follikelpopulation 30 - 24 Stunden vor den Ovulationen

In diesem Zeitraum treten die in Tabelle 7 aufgeführten mittleren Follikeldurchmesser auf. Es besteht ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Follikelform und Follikeldurchmesser in der Formkategorie 1 und 2 ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 7: Sonographisch ermittelte mittlere Follikeldurchmesser 30 - 24 Stunden vor den Ovulationen bei 10 Sauen

Anzahl Sauen	Anzahl Follikel	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 1 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 2 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 3 mm
<b>10</b>	94	7,3 ± 0,8	8,4 ± 0,8	7,9 ± 0,8

#### 4.1.2.2 Follikelpopulation 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen

Die mittleren Follikeldurchmesser (Tabelle 8) in diesem Zeitraum zeigen ein steigendes Follikelwachstum. Weiterhin besteht ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Form und Durchmesser in Formkategorie 1 und 2 ( $p < 0,0006$ ).

## Ergebnisse

Tabelle 8: Sonographisch ermittelte mittlere Follikeldurchmesser 24 - 18 Stunden vor den Ovulationen bei 10 Sauen

Anzahl Sauen	Anzahl Follikel	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 1 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 2 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 3 mm
10	95	$7,5 \pm 0,7$	$8,5 \pm 1,0$	$8,1 \pm 0,6$

### 4.1.2.3 Follikelpopulation 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen

Der Zusammenhang zwischen Form und Durchmesser ist während der letzten 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen in der Formkategorie 3 statistisch signifikant ( $p < 0,005$ ).

Tabelle 9: Sonographisch ermittelte mittlere Follikeldurchmesser 18 - 12 Stunden vor den Ovulationen bei 10 Sauen

Anzahl Sauen	Anzahl Follikel	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 1 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 2 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 3 mm
10	103	$7,3 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,8$	$8,2 \pm 0,9$

## Ergebnisse

### 4.1.2.4 Follikelpopulation 12 - 6 Stunden vor den Ovulationen

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,1$ ) zwischen dem Follikeldurchmesser und der Follikelform (Tabelle 10).

Tabelle 10: Sonographisch ermittelte mittlere Follikeldurchmesser 12 - 6 Stunden vor den Ovulationen bei 10 Sauen

Anzahl Sauen	Anzahl Follikel	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 1 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 2 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 3 mm
10	42	$7,0 \pm 0,9$	$8,5 \pm 0,9$	$8,2 \pm 1$

### 4.1.2.5 Follikelpopulation 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen

Während des Zeitraumes kurz vor den Ovulationen tritt keine signifikante Beziehung zwischen Follikelform und Durchmesser auf ( $p < 0,858$ ) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Sonographisch ermittelte mittlere Follikeldurchmesser 6 - 0 Stunden vor den Ovulationen bei 10 Sauen.

Anzahl Sauen	Anzahl Follikel	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 1 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 2 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 3 mm
10	47	-	$8,2 \pm 0,9$	$8,3 \pm 1$

## Ergebnisse

Durch eine einfaktorielle Varianzanalyse lässt sich die Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Follikelform und Follikeldurchmesser über alle Zeitintervalle gemeinsam darstellen. Es ergeben sich die in Tabelle 12 aufgeführten mittleren Follikeldurchmesser mit einem hoch signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) zur Follikelform in allen drei Formkategorien. Der Zusammenhang ist am deutlichsten in der Kategorie 1. Abbildung 10 verdeutlicht die Veränderungen der Follikeldurchmesser, getrennt für die drei Formkategorien, im Verlauf des gesamten Untersuchungszeitraumes.

Tabelle 12: Sonographisch ermittelte mittlere Follikeldurchmesser während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei 10 Sauen; h = Stunden

Zeitraum der Untersuchung in Bezug zum Ovulationszeitraum	Anzahl untersuchter Follikel	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 1 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 2 mm	Mittlerer Durchmesser und Standardabweichung Follikel der Kategorie 3 mm
30 - 24 h	94	7,3 ± 0,8	8,4 ± 0,8	7,9 ± 0,8
24 - 18 h	95	7,5 ± 0,7	8,5 ± 1,0	8,1 ± 0,6
18 - 12 h	103	7,3 ± 0,7	8,3 ± 0,8	8,2 ± 0,9
12 - 6 h	42	7,0 ± 0,9	8,5 ± 0,9	8,2 ± 1
6 - 0 h	47	-	8,2 ± 0,9	8,3 ± 1

## Ergebnisse

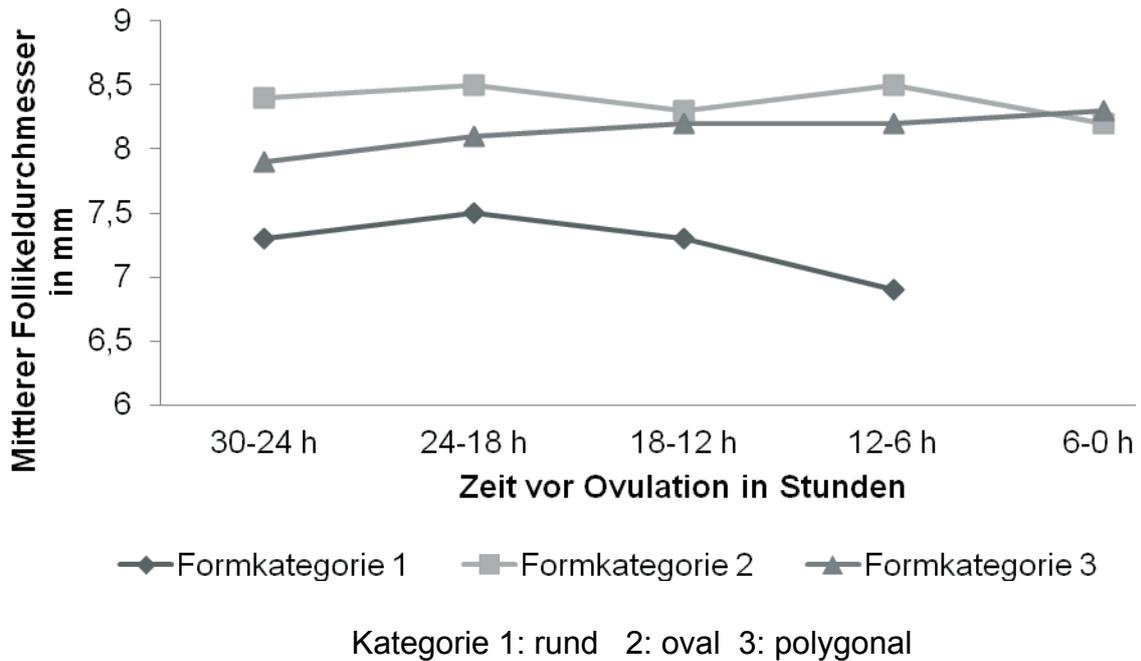


Abbildung 10: Mittlere Durchmesser von Tertiärfollikeln (n = 381) bei 10 Sauen während des gesamten Untersuchungszeitraumes differenziert nach ihrer Form, h = Stunden

### 4.1.3 Follikeldurchmesser in Abhängigkeit von der Zeit vor den Ovulationen

Mittels einer Regressionsanalyse der Follikeldurchmesser über die Zeit, unabhängig von der Intervalleinteilung lässt sich das Follikelwachstum im Bezug zum Ovulationszeitraum beschreiben.

#### 4.1.3.1 Entwicklung des Follikeldurchmessers der Formkategorie 1

Die Analyse in der Formkategorie 1 ergibt eine Verteilung mit einer sehr geringen Steigung der Regressionsgeraden zum Ovulationszeitraum hin ( $m = 0,000555$ ), d. h. über die Zeit vor den Ovulationen ist der Durchmesser der Follikel aus Formkategorie 1 nahezu gleich. Die Verteilung der einzelnen Messwerte ergibt jedoch eine starke Streuung, wie aus Abbildung 11 ersichtlich wird.

## Ergebnisse

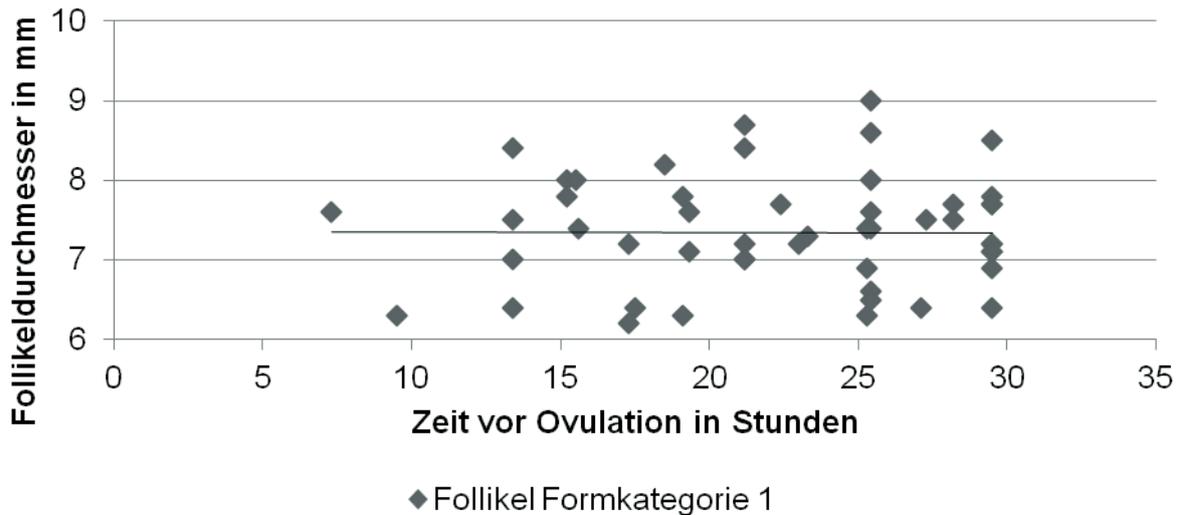


Abbildung 11: Darstellung des Durchmessers der sonographisch untersuchten Follikel der Formkategorie 1 im gesamten Untersuchungszeitraum bei 10 Sauen mit Regressionsgerade ( $y = -0,0006x + 7,3556$ )

### 4.1.3.2 Entwicklung des Follikeldurchmessers der Formkategorie 2

Follikel der Formkategorie 2 zeigen mit nahender Ovulation einen sich verringern den Durchmesser (Abbildung 12).

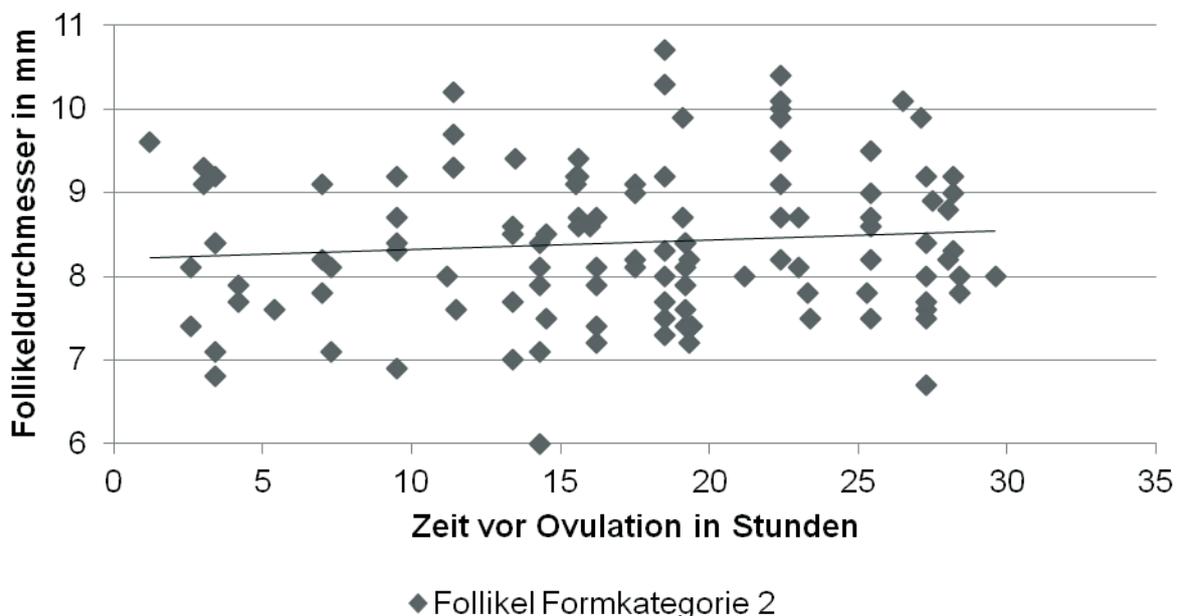


Abbildung 12: Darstellung des Durchmessers der sonographisch untersuchten Follikel der Formkategorie 2 im gesamten Untersuchungszeitraum bei 10 Sauen mit Regressionsgerade ( $y = 0,0115x + 8,2002$ )

## Ergebnisse

### 4.1.3.3 Die Entwicklung des Follikeldurchmessers der Formkategorie 3

Der Durchmesser von Follikeln aus der Formkategorie 3 nimmt mit nahender Ovulation zu. Dargestellt ist diese Veränderung in Abbildung 13.

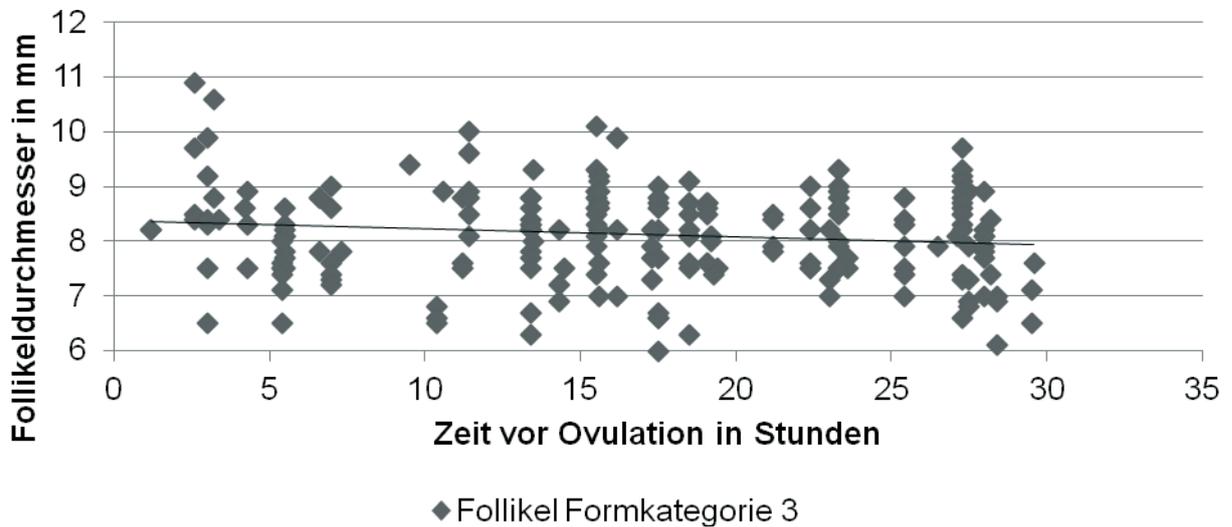


Abbildung 13: Darstellung des Durchmessers der sonographisch untersuchten Follikel der Formkategorie 3 im gesamten Untersuchungszeitraum bei 10 Sauen mit Regressionsgerade ( $y = -0,0143x + 8,3697$ )

In Kategorie 1 und 2 sind die Veränderungen nicht statistisch signifikant, während diese in Kategorie 3 sich als knapp nicht signifikant erweisen ( $p < 0,0520$ ).

## 4.2 Ergebnisse auf Sauenebene

Unter Berücksichtigung des Einflusses der Sau erfolgte die Ermittlung der Abhängigkeit der Anteile der Follikelformen und des mittleren Follikeldurchmessers von der Zeit vor den Ovulationen. Es lässt sich ein signifikanter Zeiteffekt der Änderung der Anteile der Follikelform in Kategorie 1 und 3 erkennen ( $p < 0,004$ ) während sich der Anteil der Follikelform 2 zum Ovulationszeitraum hin nicht entscheidend verändert. So nimmt der Anteil der Kategorie 1 pro Stunde um 0,8 % ab. Der Anteil von Follikeln der Formkategorie 3 wächst um 1,32 % pro Stunde an. Der Follikeldurchmesser nimmt mit Voranschreiten der Follikelreifung pro Stunde um 0,02 mm zu. Diese Veränderung ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0,0092$ ).

### 5. Diskussion

#### 5.1 Diskussion der Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob es bei der Sau möglich ist, die Endphase der Follikelentwicklung bis zum Ovulationszeitraum sonographisch zu verfolgen. Als Hypothese dieser Untersuchung dient die Annahme, dass sich die Follikelform während der finalen Follikelreifung verändert. Bisher wurden diese Beobachtungen vor allem bei den großen Haussäugetieren Rind und Pferd gemacht (SIROI und FORTUNE, 1988; GINTHER, 1979; PALMER und DRIANCOURT, 1980).

Durch eine sonographische Untersuchung der präovulatorischen Follikelreifung könnte im Rahmen der Ferkelproduktion eine genauere Beobachtung der Vorgänge am Ovar erfolgen. Die Voraussage des Ovulationszeitraumes könnte den Einsatz von Hormonpräparaten zur Zyklusinduktion und Östrussynchronisation verringern. Außerdem ließen sich pathologische Befunde während der Follikelendreifung erheben, was eine gezielte Therapie von Fruchtbarkeitsstörungen erlaubt.

#### 5.2 Diskussion der Methode

Die Untersuchung der Follikelentwicklung fand im Abstand von sechs Stunden statt. Durch die Untersuchung in der Flanke ist die Untersuchung unabhängig von der Handgröße und es bestehen im Gegensatz zur rektalen Untersuchung hygienische Vorteile. Außerdem ist meist eine Fixation der Sau nicht erforderlich, wodurch die Untersuchung durch eine Einzelperson möglich wird, wenn die Tiere an das Stehen im Untersuchungsstand gewöhnt werden (KAUFFOLD et al., 1995). Auch das Leeren der Rektalampulle entfällt. Eine Säuberung der Borsten, was wiederum Zeit beanspruchen würde, ist in den meisten Fällen nicht notwendig (MARTINAT-BOTTÉ, 2000). In Hinblick auf die Schichtdicke der zu durchdringenden Gewebe hat sich als vorteilhaft herausgestellt, einen 5 MHz-Schallkopf zu verwenden (KAUFFOLD et al., 1995, 2007).

Schwierigkeiten bei der Untersuchung können gasgefüllte Darmschlingen und stark verschmutzte Borsten darstellen, welche das Ergebnis der Sonographie beeinträchtigen. Außerdem ist es zum Teil nicht möglich, alle Follikel auf dem jeweiligen Ovar und vor allem stets die gleichen Follikel beim untersuchten Tier eindeutig zuzuordnen, um Veränderungen zu beobachten. Vielmehr sollte das Ovar einschließlich der Follikel als Gesamtes gesehen und auch die Veränderungen der gesamten Follikelpopulation beschrieben werden. Um die Follikeldurchmesser und

## Diskussion

die Formen der untersuchten Follikel miteinander vergleichen zu können fand ein paarweiser Vergleich nach Tukey statt. Die Regressionsanalyse wurde zur Beschreibung der Entwicklung der Follikeldurchmesser mit Voranschreiten der präovulatorischen Follikelreifung gewählt, da auf diese Weise Veränderungen auch bei Messwerten mit starker Streuung verbildlicht werden konnten.

Durch die Anwendung der *generalized mixed model analysis* (GLMM) war es möglich, alle Messwerte einer Sau, d. h. auch mehrere Beobachtungen zu einem Untersuchungszeitpunkt in die Analyse mit einzubeziehen. Hierbei konnten also zwei zufällige Faktoren, nämlich das Tier und der allgemeine Zufallsfaktor, wie etwas Messfehler, sowie der fixe Faktor des Zeitpunktes berücksichtigt werden. Da der Einfluss des Tieres in die Berechnung mit einfließt und alle Messungen berücksichtigt wurden, ist diese Berechnung statistisch sehr genau.

### 5.3 Diskussion der Literatur

Bei den Spezies Rind und Pferd konnte gezeigt werden, dass durch die Beobachtung der Follikelform der Ovulations- und damit der Besamungszeitpunkt terminiert werden kann. So tritt beim Pferd eine Polygonalität der reifen Follikel etwa 12 Stunden, beim Rind 18 bis 24 Stunden vor der Ovulation auf (SIROI und FORTUNE, 1988; GINTHER, 1979; PALMER und DRIANCOURT, 1980).

Nach Einführung der Sonographie zur Trächtigkeits- und Ovardiagnostik beim Schwein (INABA et al., 1983; BOTERO et al., 1985; WEITZE et al., 1989) konnte in den folgenden Jahren gezeigt werden, dass die Follikel auch beim Schwein 12- 24 Stunden vor den Ovulationen abflachen oder polygonale Gestalt erlangen (KAUFFOLD et al., 1997). Diese Behauptung wurde jedoch bisher nicht durch systematische Wiederholungsuntersuchungen belegt. Hierbei wurden die Untersuchungen wie bei dem vorliegenden Datenmaterial transkutan durchgeführt.

Mehr der Zählung als der Formbeschreibung dienten laparoskopische Untersuchungen der Ovarien (BOLARIN et al., 2009; SIGNORET et al., 1972, BRUSSOW et al., 1990) nach vorausgegangener Sonographie, da die Formveränderungen mit bloßem Auge nicht ausreichend zu erkennen sind.

## Diskussion

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die vor dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Informationen zur sonographisch darstellbaren Follikelendreifung bei der Sau unzureichend waren.

### 5.4 Diskussion der Ergebnisse

Follikel stellen sich durch ihre Flüssigkeitsfüllung im Rahmen der Ultraschalluntersuchung als anechogene Bereiche mit stark echogener Wand dar, wodurch Formveränderungen gut zu beurteilen sind. Ihre Größe differiert bei der Sau von 1 - 2 mm im Proöstrus bis zu 9 mm kurz vor der Ovulation (KAUFFOLD et al., 1997). Die Untersuchung im sechs Stunden-Intervall ergab eine Veränderung der Follikelform von rund nach oval und polygonal. Dabei waren polygonale Follikel zwar zu Beginn der Untersuchung, d. h. 30 Stunden vor den Ovulationen ebenfalls bereits vorhanden, ihr Anteil nahm mit nahender Ovulation deutlich zu. Der relative Anteil an Follikeln der Formkategorie 1 verringerte sich im Rahmen der voranschreitenden Ovulationsreifung. Wichtig ist daher die Beurteilung der Follikelpopulation und nicht nur einzelner Funktionsgebilde. Hilfreich ist dabei die Betrachtung der prozentualen Verteilung von Formunterschieden.

Die histologische Grundlage der Formveränderungen sind elongierte und dissoziierte Fibroblasten. Die *tunica albuginea* und *theca externa* am Scheitelpunkt des Follikels werden lockerer, weniger zäh und bindegewebsähnlich durch eine voranschreitende Degradation von Gewebe, welche auch auf die erste Schicht des Follikels, das Oberflächenepithel überspringt und eine zunehmende Polygonalität ermöglicht (PARR, 1974). Verstärkt wird diese Formveränderung durch ein zunehmendes Ödem des Gewebes, hervorgerufen durch die Einwirkung von LH und die damit verbundene erhöhte Permeabilität der Kapillaren (OKUDA et al., 1980; CARSON et al., 1986; ABISOGUN et al., 1988; GERDES et al., 1992). Kurz vor der Ovulation besitzt die Wand des Follikels lediglich 20 % der ursprünglichen Dicke (ESPEY, 1967), nachdem die Zellschichten der *theca interna* und des *stratum granulosum* dissoziiert sind (ESPEY und LIPNER, 1994). Der intrafollikuläre Druck von 15 - 20 mm Hg unterstützt die Formveränderung und ermöglicht schließlich die Follikelruptur (ESPEY und LIPNER, 1963).

In Hinblick auf den Follikeldurchmesser sei darauf hingewiesen, dass seine Beurteilung nur bis zu 12 Stunden vor den Ovulationen einen Zusammenhang zur Follikelform erkennen lässt. Anschließend sind die Zusammenhänge nicht mehr

signifikant. Dass der Follikel in den letzten zwölf Stunden vor den Ovulationen nicht mehr deutlich an Größe zunimmt, kann auf das ihn umgebene Ödem zurückzuführen sein, welches einen Gegendruck auf die Follikelwand ausübt und eine weitere Ausdehnung verhindert. Zudem findet eine Degradation der Follikelwand statt, wodurch die Wanddicke abnimmt. Außerdem sollte beachtet werden, dass eine Follikelkohorte betrachtet wird, in welcher die Follikel unterschiedliche Wachstumsmuster aufweisen können. Die ausschließliche Betrachtung des Follikeldurchmessers in Hinblick auf eine Voraussage des Ovulationszeitraumes ist daher nicht ausreichend. Beim Pferd verkleinert sich der sprungreife Follikel um 2 - 3 mm bis zu 12 Stunden vor der Ovulation (KOSKINEN et al., 2010), während er beim Rind 24 - 36 Stunden vor der Ovulation seine maximale Größe erreicht und beibehält (KÄHN, 2004; KANITZ, 2003). Auch bei diesen Spezies reicht also die Protokollierung der Follikelgröße zur Voraussage des Ovulationszeitpunktes nicht aus.

### 5.5 Schlussfolgerungen für die Praxis

Die sonographische Voraussage der Ovulationen ist auch beim Schwein, wie bei den Haussäugetieren Rind und Pferd möglich. Durch in der Regel größere Bestände und damit einer höheren Anzahl an zu untersuchenden Individuen, ist die Wirtschaftlichkeit dieser Methode am Einzeltier als Routinemaßnahme jedoch fraglich und wird vorerst in erster Linie für wissenschaftliche Untersuchungen für Interesse sein. Zudem kann die Überprüfung der Effizienz des Einsatzes von Hormonprogrammen durch die beschriebenen Parameter gut erfolgen.

## Zusammenfassung

### 6 Zusammenfassung

Es war Ziel dieser Arbeit zu überprüfen, ob durch die Untersuchung der Formveränderungen der Follikel bei der Sau der Ovulationszeitraum vorausgesagt werden kann. Dazu wurden Videoaufnahmen der sonographischen Ovaruntersuchung von zehn Sauen in sechsstündigen Intervallen von 30 Stunden bis zur den Ovulationen ausgewertet. Erfasst wurden der Follikeldurchmesser und die Follikelform. Folgende relevanten Ergebnisse wurden erzielt:

- Der Anteil runder Follikel verringert sich im Rahmen der präovulatorischen Reifung, während der Anteil polygonaler Follikel steigt. So nimmt der Anteil runder Follikel um 0,8 % pro Stunde ab, der Anteil polygonaler Follikel wächst um 1,32 % pro Stunde. Ab sechs Stunden vor den Ovulationen waren keine runden Follikel mehr nachweisbar.
- Der Follikeldurchmesser nimmt mit Voranschreiten der Follikelreifung pro Stunde um 0,02 mm zu. Dieses Phänomen ist nur bis zu 12 Stunden vor den Ovulationen zu beobachten. Anschließend wächst der Follikel nicht mehr.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass durch eine sonographisch darstellbare Formveränderung der reifenden Follikel bei der Sau eine Aussage über den bevorstehenden Ovulationszeitraum getroffen werden kann.

So bestehen Parallelen zu den großen Haussäugetieren Rind und Pferd.

## Summary

### 7 Summary

The aim of this doctoral thesis was to determine whether examination of follicle cell morphology can be used as a predictor of ovulation. Therefore, ovaries of a cohort of sows were analyzed via ultrasound for 30h at six hour intervals until ovulation. This analysis was performed on 10 sows and 52h video material.

The following results were found:

- Upon preovulatory maturation the proportion of round follicles decreases (0,8% per hour) while the proportion of polygonal follicles increases (1.32% per hour). Prior (6-0 hours) to ovulation no round follicles are observable.
- Until 12 hours prior to ovulation the follicle diameter decreases upon maturation (0.02 mm per hour).

The presented results show, that sonographic visualization of changes in follicle morphology of maturing follicles can be used to predict the time of ovulation. This observation is in line with studies analysing final follicle maturation in cows and mares.

8 Literaturverzeichnis

ABISOGUN, A.O., DAPHNA- IKEN, D., REICH, R., KRANZFELDER, D., TSAFRIRI, A. (1988)

Modulatory role of eicosanoids in vascular changes during the preovulatory period in the rat  
Biol. Reprod., 38, 756-762

AINSWORTH, L., BAKER, R. D., ARMSTRONG, D. T. (1975)

Pre-ovulatory changes in follicular fluid prostaglandin F levels in swine.  
Prostaglandins, 9, 915-925

AINSWORTH, L., TSANG, B. K., MARCUS, G. J., DOWNEY, B. R. (1984)

Prostaglandin production by dispersed granulosa and theca interna cells from porcine preovulatory follicles  
Biol. Reprod., 31, 115-121

AINSWORTH, L., TSANG, B. K., DOWNEY, B. R., MARCUS, G. J. (1990)

The synthesis and actions of steroids and prostaglandins during follicular maturation in the pig  
J. Reprod. Fertil. Suppl., 40, 137-150

AMSTERDAM, A., KOCH, Y., LIEBERMANN, M.E., LINDNER, H.R. (1975)

Distribution of binding sites for human chorionic gonadotropin in the preovulatory follicle of the rat  
J. Cell Biol., 67, 894-900

ARMSTRONG, D.T. (1975)

Role of prostaglandines in follicular responses to luteinizing hormone  
Ann. Bio. Anim. Bioch. Biophys., 15, 181-190

## Literaturverzeichnis

ARMSTRONG, J. D., BRITT, J. H. (1985)

Pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone to anestrous sows: endocrine changes associated with GnRH- induced and spontaneous oestrus

Biol. Reprod., 33, 375-380

ASDELL, S.A. (1962)

Mechanism of ovulation

In: ZUCKERMAN S. (ed.), The Ovary. London: Academic Press, 435-449

BARBONI, B., TURRIANI, M., GALEATI, G., SPINACI, M., BACCI, M.L., FORNI, M., MATTIOLI, M. (2000)

Vascular endothelial growth factor production in growing pig antral follicles

Biol. Reprod., 63, 858-864

BASSETT, D.L. (1943)

The changes in the vascular pattern of the ovary of the albino rat during the estrous cycle

Am. J. Anat., 73, 251-278

BLACK, J.L., ERICKSON, B.H. (1968)

Oogenesis and ovarian development in the prenatal pig

Anat. Rec., 161, 45-56

BLANDAU, R. J., RIJMERY, R. E. (1963)

Measurements of intrafollicular pressure in ovulatory and pre-ovulatory follicles of the rat

Fert. Ster., 14, 330-341

BOTERO, O., MARTINAT-BOTTÈ, F., BARITEAU, F. (1986)

Use of ultrasound scanning in swine for detection of pregnancy and some pathological conditions

Theriogen., 26, 267-278

## Literaturverzeichnis

BOLARIN, A., VAZQUES, J.M., PARRILLA, I., VASQUES, J.L., MARTINEZ, E.A., ROCA, J. (2009)

Validation of transrectal ultrasonography for counting preovulatory follicles in weaned sows

Anim. Reprod. Sci., 113, 137-142

BRANKIN, V., WEBB, R., HUNTER, M.G. (1999)

Factor(s) secreted by the porcine oocyte modulate granulosa cell growth and steroid genesis

J.Reprod. Fert., 23, 66

BRITT, J., ARMSTRONG, J., COX, N., ESBENSHADE, K. (1985)

Control of follicular development during and after lactation in sows

Journal of

Reprod. Fert. Suppl., 33, 37-54

BRÜSSOW, K.P., RATKY, J., KANITZ, W., BECKER, F. (1990)

The relationship between the surge of LH induced by exogenous GnRH and the duration of ovulation in gilts

Reprod. Domest. Anim., 25, 255-260

BRYANT- GREENWOOD, G.D., JEIFREY, R., RALPH, M.M., SEAMARK, R.F. (1980)

Relaxin production by the porcine ovarian graafian follicle in vitro

Biol. Reprod., 23, 792-800

BUCCIONE, R, SCHROEDER, A.C., EPPIG, J.J. (1990a)

Interactions between somatic cells and germ cells throughout mammalian oogenesis

Biol. Reprod., 43, 543-547

BURR, J.H.J., DAVIES, J. (1951)

The vascular system of the rabbit ovary and its relationship to ovulation

Anat. Rec., 111, 273-297

## Literaturverzeichnis

- CARABATSOS, M.J., ELVIN, J., MATZUK, M.M., ALBERTINI, D.F. (1998)  
Characterization of oocyte and follicle development in growth differentiation factor-9-deficient mice  
Devel. Biol., 204, 373-384
- CARSON, R.S., SALAMONSEN, L.A., FINDLAY, JK. (1986)  
Permeability of rat ovarian follicles to LH during development and luteinization  
J. Reprod. Fertil., 76, 663-676
- CHAN, W. K., TAN, C. H. (1986)  
FSH-induced aromatase activity in porcine granulosa cells: Non-competitive inhibition by nonaromatizable androgens  
J. Endocrin., 108, 335-341
- CHEN, L., ZHANG, H., POWERS, R.W., RUSSEL, P.T., LARSEN, W.J. (1996)  
Covalent linkage between proteins of the interinhibitor family and hyaluronic acid is mediated by a factor produced by granulosa cell  
J. Biol. Chem., 271, 19409-19414
- CHRISTMANN, L., JUNG, T, MOOR, R.M. (1994)  
MPF components and meiotic competence in growing pig oocytes  
Mol. Reprod. Devel., 38, 85-90
- CONNOLLY, D.T. (1991)  
Vascular permeability factor: a unique regulator of blood vessel function  
J. Cell Biochem., 47, 219-223
- CORTVRINDT, R, SMITZ, J., VAN STEIRTEGHEM A.C. (1997)  
Assessment of the need for follicle stimulating hormone in early preantral mouse follicle culture in vitro  
Hum. Reprod., 12, 759-768

## Literaturverzeichnis

- COSKUN, S., UZUMCU, M., LIN, Y., FRIEDMAN, CI., ALAK, B.M. (1995)  
Regulation of granulosa cell steroidogenesis by the porcine oocyte and preliminary characterization of oocyte-produced factor(s)  
Biol. Reprod., 53, 670-675
- DALIN, A.M. (1987)  
Ovarian follicular activity during the luteal phase in gilts  
J. Vet. Med. Ser. A, 34, 592
- DAMBER, J.E., CAJANDER, S., GAFVELS, M., SELSTAM, G. (1987)  
Blood flow changes and vascular appearance in preovulatory follicles and corpora lutea in immature, pregnant mare's serum gonadotropin-treated rats  
Biol. Reprod., 37, 651-658
- DEKEL, N. (1996)  
Protein phosphorylation/dephosphorylation in the meiotic cell cycle of mammalian oocytes  
Rev. Reprod., 1, 82-88
- DONG, J.W., ALBERTINI, D.F., NISHIMORI, K., KUMAR, T.R., LU, N.F., MATZUK, M.M. (1996)  
Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis  
Nature, 383, 531-535
- DRIANCOURT, M. A., LOCATELLI, A., PRUNIER, A., (1995)  
Effects of gonadotrophin deprivation on follicular growth in gilts  
Reprod. Nutr. Dev., 35, 663-673
- DU MESNIL DU BUISSON, F., MAULEION, P. (1970)  
Control of the oestrous cycle in the sow  
J. Rech. Porc., 10, 17-27

## Literaturverzeichnis

DUBE, J.L., WANG, P., ELVIN, J., LYONS, K.M., CELESTE, A.J., MATZUK, M.M. (1998)

The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes

Mol. Endocrin., 12, 1809-1817

ELVIN, J.A., YAN, C.N., MATZUK, M.M. (2000a)

Growth differentiation factor-9 stimulates progesterone synthesis in granulosa cells via a prostaglandin E-2/EP2 receptor pathway

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 10288-10293

EPPIG, J.J. (1979)

FSH stimulates hyaluronic acid synthesis by oocyte-cumulus cell complexes from mouse preovulatory follicles

Nature, 281, 483-484

EPPIG, J.J. (2001)

Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals

Reprod. 122, 829-838

EPPIG, J.J., WIGGLESWORTH, K., PENDOLA, F.L., HIRAO, Y. (1997a)

Murine oocytes suppress expression of luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acid by granulosa cells

Biol. Reprod., 56, 976-984

ERICKSON, B. H. (1967)

Radioresponse of the pre-puberal porcine ovary

Int. J. Radiat. Biol., 13, 57

ERICKSON, C. F., CHALLIS, J.R.G., RYAN, K. J. (1977)

Production of prostaglandin F by rabbit granulosa cells and thecal tissue

J. Reprod. Fertil, 49, 133-134

ESPEY, L.L (1967)  
Ultrastructure of the apex or the rabbit graafian follicle ovulation during the ovulatory process

Endocrin., 81, 267-276

## Literaturverzeichnis

ESPEY, L.L. (1992)

Ovulation as an inflammatory process

In: Sjoberg N-O, Hamberger L, Janson PO, Owman Ch. Coelingh-BenninkHJT (eds.), Local Regulation of Ovarian Function. Park Ridge: Parthenon Publishing Group, 183-200

ESPEY, L.L. (1994)

Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction

Biol. Reprod., 50, 233-238

ESPEY, L., LIPNER, H. (1963)

Measurements of intrafollicular pressures in the rabbit ovary

Am. J. Physiol., 205, 1067-1072

ESPEY, L., LIPNER, H. (1965)

Enzyme-induced rupture of rabbit graafian follicle

Am. J. Physiol., 208, 208-213

ESPEY, L.L., LIPNER, H. (1994)

Ovulation

In Physiology of Reproduction 2nd Edn, Vol. 3, pp Eds E Knobil and JD Neill.

Raven Press, New York, 725-780

ESPEY, L., RONDELL, P. (1968)

Collagenolytic activity in the rabbit and sow graafian follicle during ovulation

Am. I. Physiol., 214, 326-329

EVANS, C., DOBIAS, M., KING, C. J., ARMSTRONG, D.T. (1983)

Production of prostaglandins by porcine preovulatory follicular tissues and their roles in intrafollicular function

Biol. Reprod., 28, 322-328

## Literaturverzeichnis

EVANS, G., WATHES, D. C., KING, G. J. ARMSTRONG, D. T., PORTER, D. G. (1983)

Changes in relaxin production by the theca during the preovulatory period of the pig

J. Reprod. Fert., 69, 677- 683

FERRARA, N., HOUK, K., JAKEMAN, L., LEUNG, D.W. (1992)

Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins

Endocrin. Rev, 13, 18-32

FLOWER, R. J., BLACKWELL, G. J. (1976)

The importance of phospholipase-A2 in prostaglandin synthesis.

Biochem. Pharmacol., 25, 285-291

FLOWERS, B., CANTLEY, T. C., MARTIN, M. J., DAY, B. N. (1991)

Episodic secretion of gonadotropins and ovarian steroids in jugular and utero-ovarian vein plasma during the follicular phase of the oestrous cycle in gilts

J. Reprod. Fertil., 91, 101-112

FORTUNE, J.E., EPPIG, J.J. (1979)

Effects of gonadotropins on steroid secretion by infantile and juvenile mouse ovaries in vitro

Endocrin., 105, 760-768

FOXCROFT, G.R., HUNTER, M.G. (1985)

Basic physiology of maturation in the pig

J. Reprod. Fertil. Suppl., 33, 1-19

FRICKE, P. M., FORD, J. J., REYNOLDS, L. P. REDMER, D. A. (1996)

Growth and cellular proliferation of antral follicles throughout the follicular phase of the estrous cycle in Meishan gilts

Biol.Reprod., 54, 879-887

## Literaturverzeichnis

FURMAN, A., ROTMENSCH, S., KOHEN, F., MASHIACH, S., AMSTERDAM, A. (1986)

Regulation of rat granulosa cell differentiation by extracellular matrix produced by bovine corneal endothelial cells

Endocrin., 118, 1878-1885

GALLOWAY, S.M., MCNATTY, K.P., CAMBRIDGE, L.M. (2000)

Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner

Nature Genetics, 25, 279-283

GARRETT, W. M., GUTHRIE, H. D. (1997)

Steroidogenic enzyme expression during preovulatory follicle maturation in pigs

Biol. Reprod., 56, 1424-1431

GERDES, U., GIFVELS, M., BERGH, A., CAJANDER, S. (1992)

Localized increases in ovarian vascular permeability and leukocyte accumulation after induced ovulation in rabbits

J. Reprod. Fertil., 95, 539-550

GINTHER, O.J. (1979)

Reproductive biology of the mare. Basic and applied aspects.

Equiservices, Cross Plains, Wisconsin, USA, 1-11, 133-154

GOFF, A.K., HENDERSON, K.M. (1979)

Changes in follicular fluid and serum concentrations of steroids in PMS treated immature rats following LH administration

Biol. Reprod., 20, 1153-1157

GOSDEN, R.G., BYATT-SMITH, J.G. (1986)

Oxygen concentration gradient across the ovarian follicular epithelium: model, predictions and implications

Hum. Reprod., 1, 65-68

## Literaturverzeichnis

GOSDEN, R.G., TELFER, E.E. (1987)

Numbers of follicles and oocytes in mammalian ovaries and their allometric relationships

J. Zool., 211, 169-175

GRANT, S.A. HUNTER, M. G., FOXCROFT, G. R. (1989)

Morphological and biochemical characteristics during ovarian follicular development in the pig

J. Reprod. Fert., 86, 171-183

GUTHRIE H.D. (2005)

The follicular phase in pigs: follicle populations, circulating hormones, follicle factors and oocytes

J. Anim. Sci., 83, 79-89

GUTHRIE, H. D., BOLT, D. J. (1983)

Changes in plasma estrogen, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  during blockade of luteolysis in pigs after human chorionic gonadotropin treatment

J. Anim. Sci., 57, 993-1000

GUTHRIE, H. D., BOLT, D. J. (1985)

Pituitary and ovarian hormone secretion and ovulation in gilts injected with gonadotropins during and after oral administration of progesterone agonist (altrenogest)

Biol. Reprod., 33, 679-689

GUTHRIE, H. D., BOLT, D. J. (1990)

Changes in plasma folliclestimulating hormone, luteinizing hormone, estrogen and progesterone during growth of ovulatory follicles in the pig

Domest. Anim. Endocrin., 7, 83-91

## Literaturverzeichnis

GUTHRIE, H. D., BOLT, D. J., COOPER, B. S. (1993)

Changes in follicular estradiol-17 $\beta$ , progesterone and inhibin immunoactivity in healthy and atretic follicles during preovulatory maturation in the pig

Domest. Anim. Endocrin., 10, 127-140

GUTHRIE, H. D., COOPER, B. S. (1996)

Follicular atresia, follicular fluid hormones, and circulating hormones during the midluteal phase of the estrous cycle in pigs

Biol. Reprod., 55, 543-547

GUTHRIE, H.D., COOPER, B.S., WELCH, G.R., ZAKARIA A.D., JOHNSON L.A. (1995)

Atresia in follicles grown after ovulation in the pig: measurement of increased apoptosis in granulosa cells and reduced follicular fluid estradiol 17  $\beta$

Biol. Reprod., 52, 920-927

GUTHRIE, H.D., GRIMES, R.W., COOPER, B.S., HAMMOND, J.M. (1995a)

Follicular atresia in pigs: measurement and physiology

J. Anim. Sci., 73, 2834-2844

GUTHRIE, H. D., PURSEL, V. G. WALL, R. W. (1997)

Porcine folliclestimulating hormone treatment of gilts during an altrenogestsynchronized follicular phase: Effects on follicle growth, hormone secretion, ovulation, and fertilization

J. Anim. Sci., 75, 3246-3254

GUTTMACHER, M. S., GUTTMACHER, A. F. (1921)

Morphological and physiological studies on the musculature of the mature graafian follicle of the sow

Bull. Johns Hopkins Hosp., 32, 394-399

## Literaturverzeichnis

HERLANDS, R.L., SCHULTZ, R.M. (1984)

Regulation of mouse oocyte growth: probable nutritional role for intercellular communication between follicle cells and oocytes in oocyte growth

J. Exp. Zool., 229, 317-325

HIRSHFIELD, A. (1991)

Development of follicles in the mammalian ovary

Int. Rev. Cytol., 124, 43-101

HOLLIS, W.L. (2003)

Transabdominal imagery of ovarian activity using real-time ultrasound.

J. Swine Health Prod., 11, 37-38

HUNTER, M. G. (2000)

Oocyte maturation and ovum quality in pigs

Rev. Reprod., 5, 122-130

INABA, T., NAKAZIMA, Y., MATSUI, N., IMORI, T. (1983)

Early pregnancy diagnosis in sows by ultrasonic linear electronic scanning

Theriogen., 20, 97-101

INOUE, M., NAITO, K., AOKI, F., TOYODA, Y., SATO, E. (1996)

Mitogen-activated protein kinase activity and microtubule organisation are by protein synthesis inhibition in maturing porcine oocytes

Zygote, 4, 191-198

JAATINEN, R., LAITINEN, M.P., VUOJOLAINEN, K., AALTONEN, J., LOUHIO, H., HEIKINHEIMO, K., LEHTONEN, E., RITVOS, O. (1999)

Localization of growth differentiation factor-9 (GDF-9) mRNA and protein in rat ovaries and cDNA cloning of rat GDF-9 and its novel

J. Clin. Endocrin. Metab., 156, 189- 193

KÄHN, W. (2004)

Kap.:Die Ultraschalldiagnostik beim Rind

In: Kähn, W. (2004) Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik,  
Schlütersche, Hannover, 83- 95

KANITZ, W. (2003)

Follicular dynamic and ovulation in cattle – a review

Arch. Tierz., Dummerstorf, 46, 187-198

KAUFFOLD, J., ALTHOUSE G.C. (2007)

An update on the use of B-mode ultrasonography in female pig reproduction

Theriogen., 67, 901-911

KAUFFOLD, J., BECKJUNKER, J., SCHELLER, R., SCHWARZ, B.-A., BEYNON, N.,  
SOBIRAJ, A. (2005)

Effects of type of machine and covering on viruses and microorganisms  
recovered from dust in ultrasound machines used in German swine production  
operations

J. Swine Health Prod., 13, 72-80

KAUFFOLD, J., RAUTENBERG, T., GUTJAHR S., RICHTER, A., SOBIRAY, A. (2004)

Ultrasonographic characterization of the ovaries in non-pregnant first served  
sows and gilts

Theriogen., 61, 1407-1417

KAUFFOLD, J., RICHTER, A. und A. SOBIRAJ (1997 b):

Ist der Ultraschall zur Eierstocksuntersuchung geeignet?

Schweinezucht und Schweinemast, 2-37

KAUFFOLD, J., SCHNURRBUSCH, U., RICHTER A. (1995)

Duldungsverhalten und sonographisch kontrollierter Ovulationszeitpunkt von  
nach Ovulationssynchronisation mit dem Progestagen Altrenogest,  
PMSG und hCG.

Reprod. Dom. Anim. Suppl. 3, 75

## Literaturverzeichnis

- KIKUCHI, K., NAITO, K., DAEN, F.P., IZAIKE, Y., TOYODA, Y. (1995)  
Histone H1 kinase activity during in vitro fertilization of pig follicular oocytes  
matured in vitro  
Theriogen., 43, 523-532
- KING, T.J., DOBRINSKY, J.R., BRACKEN, J., MCCORQUODALE, C., WILMUT, I.  
(2001)  
Ovulated pig oocyte production using transcutaneous ultrasonography to  
determine ovulation time  
Vet. Rec.,22, 262-300
- KNOX, R.V., ALTHOUSE, G.C. (1999)  
Visualizing the reproductive tract of the female pig using real-time  
ultrasonography J. Swine Health. Prod., 7, 207-215.
- KNOX, R. V., VATZIAS, G., NABER, C. H., ZIMMERMAN, D. R. (2003)  
Plasma gonadotropins and ovarian hormones during the estrous  
cycle in high compared to low ovulation rate gilts  
J. Anim. Sci., 81, 249-260
- KOOS, R.D. (1993)  
Ovarian angiogenesis  
In: Adashi EY, Leung PCK (eds.), The Ovary. New York: Raven Press, 433-  
453
- KOOS, R. (1995)  
Increased expression of vascular endothelial growth/permeability factor in the  
rat ovary following an ovulatory gonadotropin stimulus: potential roles in follicle  
rupture  
Biol. Reprod., 52, 1426-1435
- KOOS, R. D., CLARK, M. R. (1982)  
Production of 6-keto-prostaglandin F<sub>1</sub> by rat granulosa cells in vitro  
Endocrin., 111, 1513-1518

## Literaturverzeichnis

KOOS, R.D., OLSON, C.E. (1991)

Hypoxia stimulates expression of the gene for vascular endothelial growth factor (VEGF), a putative angiogenic factor, by granulosa cells of the ovarian follicle, a site of angiogenesis

J. Cell Biol., 115, 2444

KOSKINEN, E., KUNTSI, H., LINDEBERG, H., KATILA, T. (1989)

Predicting ovulation in the mare on the basis of follicular growth and serum oestrone sulphate and progesterone levels

J. Vet. Med., 36, 299–304.

LAWRENCE L., ESPEY, L. (1994)

Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction

Biol. Reprod., 50, 233-238

LIPNER, H. J., MAXWELL, B. A. (1960)

Hypothesis concerning the role of follicular contractions in ovulation

Sci., 131, 1737-1738

LIU, J.Y., ARONOW, B. J., WITTE, D. P., POPE, W. F., LABARBERA, A. R. (1998)

Cyclic and maturation-dependent regulation of folliclestimulating hormone receptor and luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in the porcine ovary

Biol. Reprod., 58, 648-658

LIU, J., KOENIGSFELD, A. T., CANTLEY, T. C., BOYD, C. K., KOBAYASHI, Y., LUCY, M. C. (2000)

Growth and the initiation of steroidogenesis in porcine follicles are associated with unique patterns of gene expression for individual components of the ovarian insulin- like growth factor system

Biol. Reprod., 63, 942-952

## Literaturverzeichnis

LYSZ, T. W., NEEDLEMAN, P. (1982)

Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in brain

J. Neurochem., 38, 1111-1117

MADEJ, A., BRANDT, Y., EINARSSON, S. (2009)

Endocrine dynamics associated with follicle development in pigs: a review

Anim. Reprod., 6, 135-143

MARKOSYAN, N., DUFFY, D.M. (2008)

Plasminogen-dependent proteolysis in the primate periovulatory follicle  
prostaglandin E2 acts via multiple receptors to regulate

Endocrin., 150, 435-444

MARTINAT-BOTTÉ, F. (1995)

Synchronization of estrus in gilts with altrenogest: effects on ovulation rate and  
foetal survival.

Anim. Reprod. Sci., 39, 267-274

MARTINAT-BOTTÉ, F., RENAUD, G., MADEC, F., COSTIOU, P., TERQUI, M.  
(2000)

Kap.: Principles of ultrasonography, The oestrus cycle

In: Martinat- Botté.F, Renaud G., Madec F., Costiou P., Terqui M. (2000)

Ultrasonography and reproduction in swine, INRA Editions, Paris und  
Wiesbaden, 10- 15, 39-48

MATSUMOTO, D., CHAMLEY, W.A. (1980)

Identification of relaxins in porcine follicular fluid and in the ovary of  
the immature sow

J. Reprod. Fert., 58, 369-375

MAULEON, P. (1978)

Ovarian development in young mammals

In: Control of ovulation Eds DB Crighton et al. Butterworths, London, 141-  
158

## Literaturverzeichnis

MEINECKE, B., WEHREND, A., MEINECKE-TILLMANN, S. (1997b)

Effects of mRNA and protein synthesis inhibition on chromosome condensation and H1- and MAP-kinase activities during in vitro maturation of porcine oocytes.

Reprod. Dom. Anim., 32, 20

MILLER G.M., BREEN, S.M. ROTH, S.L., MILLENBURG, K.L., RODRIGUEZ- ZAS, A., KNOX, R.V. (2003)

Characterization of image and labor requirements for positive pregnancy diagnosis in swine using two methods of real-time ultrasound.

J. Swine Health Prod., 11, 233-239

MOOR, R. M., WARNES, G.M. (1978)

Regulation of oocyte maturation in mammals. In: D. B. Crighton, N. B. Haynes, G. R. Foxcroft and G. E. Lamming (Ed.) Control of Ovulation, Butterworths, London, 159-176

MORBECK, D.E., ESBENSHADE, K.L., FLOWERS, W.L., BRITT, J.H. (1992)

Kinetics of follicle growth in the prepubertal gilt

Biol. Reprod., 47, 485-491

MOTLIK J., CROZET, N., FULKA, J. (1984)

Meiotic competence in vitro of pig oocytes isolated from early antral follicles

J.Reprod. Fert., 72, 323-328

MOTLIK, J. FULKA, J. (1986)

Factors affecting meiotic competence in pig oocytes

Theriogen., 25, 87-96

MURDOCH, W. J. (1998)

Regulation of collagenolysis and cell death by plasmin within the formative stigma of preovulatory ovine follicles

J. Reprod. Fert., 113, 331-336

## Literaturverzeichnis

NAGYOVA, E, PROCHAZKA, R., MOTLIK, J. (1997)

Porcine oocytes produce CEEF only during their growth period and transition to metaphase 1

Theriogen., 47, 197

NILSSON, L. (1974)

Acute effects of gonadotropins and prostaglandins on the metabolism of isolated ovarian follicles from PMSG-treated immature rats

Acta Endocrin., 77, 540-558

OKUDA, Y., OKAMURA, H., KANZAKI, H., TAKENAKA, A., MORIMOTO, K., NISHIMURA, T. (1980)

An ultrastructural study of capillaries of rabbit ovarian follicles during the ovulatory process

Acta Obstet. Gyn. Jpn, 32, 739-748

OTSKUA, F., YAO, Z., LEE, T., YAMAMOTO, S., ERICKSON, G.F., SHIMASAKI, S. (2000)

Bone morphogenetic protein-15. Identification of target cells and biological functions

J. Biol. Chem., 275, 39523-39528

OXENDER, W.D., COLENBRANDER, B., VAN DE WEIL, D.F.M , WENSIND, C.J.G. (1979)

Ovarian development in fetal and prepubertal pigs

Biol. Reprod., 21, 715-721

PACKER, AI., HSU, Y., BESMER, P., BACHVAROVA, R.F. (1994)

The ligand of the c-kit receptor promotes oocyte growth

Devel. Biol., 161, 194-205

PALMER, E., DRIANCOURT, M.A. (1980)

Use of ultrasound echography in equine gynecology.

Theriogen., 13, 203-216.

## Literaturverzeichnis

PARR, E.L. (1974)

Histological examination of the rat ovarian follicle wall prior to ovulation

Biol. Reprod., 11, 483-503

PARR, E.L. (1975)

Rupture of ovarian follicles at ovulation

J. Reprod. Fert., 22, 1-22

PEPPER, M.S., FERRARA, N., ORCI, L., MONTESANO, R. (1991)

Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells

Biochem. Biophys. Res. Commun., 181, 902-906

PINCUS, G., ENZMANN, E. V. (1935)

The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro. I. The activation of ovarian eggs

J. Exp. Med., 62, 665-675

POLGAR, P., DUOGLAS, W.H.J., TERRACIO, L., TAYLOR L. (1980)

Release of arachidonic acid and its conversion to prostaglandins in various diploid cell types in culture.

Adv. Prostaglandin Thromboxane Res., 6, 225-229

POLITIS, I., SRIKANDAKUMAR, A., TURNER, J.D., TSANG, B.K., AINSWORTH, L., DOWNEY, B. R., (1990)

Changes in and partial identification of the plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor systems during ovarian follicular maturation in the pig

Biol. Reprod., 43, 636-642

POPE, W.F. (1992)

Embryogenesis recapitulates oogenesis in swine

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 199, 273-281

## Literaturverzeichnis

- POPE, W. F., XIE, S., BROERMANN, D. M., NEPHEW, K. P. (1990.)  
Causes and consequences of early embryonic diversity in pigs  
J. Reprod. Fertil. (Suppl.), 40, 51-260
- REYNAUD, K., CORTVRINDT, R., SMITZ, J. and DRIANCOURT, M.A. (2000)  
Effects of Kit-ligand and anti-Kit antibody on growth of cultured mouse  
preantral follicles  
Mol. Reprod. Devel., 56, 483-494
- RONDELL, P. (1964)  
Follicular pressure and distensibility in ovulation  
Am. J. Physiol., 207, 590-594
- RONDELL, P. (1970)  
Biophysical Aspects of Ovulation  
Biol. Reprod. Suppl. 2, 64, 64-89
- ROUGET, C. (1858)  
Recherches sur les organes rectiles de la femme, et sur l'appareil musculaire  
tubo-ovarien, dans leurs rapports avec l'ovulation et la menstruation  
J. Physiol. Homme Animaux, 1, 735-752
- SALUSTRI, A., YANAGISHITA, M., HASCALL, V.C. (1989)  
Synthesis and accumulation of hyaluronic acid and proteoglycans in the  
mouse cumulus cell-oocyte complex during follicle-stimulating hormone-  
induced mucification  
J. Biol. Chem., 264, 13840-13847
- SAMUELSSON, B., GOLDYNE, M., GRANSTROM, E., HAMBERG, M.,  
HAMMARSTROM, S., MALMSTEN, C (1978)  
Prostaglandins and thromboxanes  
Annu. Rev. Biochem. , 47, 997-1029

## Literaturverzeichnis

SENGER, D.R., VAN DE WATER, L., BROWN, L.F., NAGY, J.A., YEO, K.T.,  
BERSE, B., JACKAMAN, R.W., DVORAK, A.M., DVORAK, H.F.(1993)

Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology  
Cancer Met. Rev..12, 303-324

SIGNORET, J.P., BALTHAZART, J. (1993)

Kap.: Sexual behaviour

In: Thibault, C., Levasse, M., Hunter, R.H.F. ),Reproduction in  
Mammals and Man Ellipses, Paris. 531-552.

SINGH, B., ZHANG, X. ARMSTRONG, D.T. (1993)

Porcine oocytes release cumulus expansion-enabling activity even though  
porcine cumulus expansion in vitro is independent of the oocyte  
Endocrin., 132, 1860-1862

SIROI J., FORTUNE J. E. (1988)

Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by  
real-time ultrasonography  
Biol. Reprod., 39, 308-317

SMITH, J. T., KETTERINGHAM, R. C. (1938)

Rupture of the Graafian follicles II.  
Am. J. Obstet. Gynecol., 36, 453-460

SOEDE, N.M., KEMP, B., (1993)

In synchronized pigs, the duration of ovulation is not affected by insemination  
and is not a determinant for early embryonic diversity  
Theriogen.,39, 1042-1053

SOEDE, N.M., KEMP, B. (1997)

Expression of oestrus and timing of ovulation in pigs  
J. Reprod. Fert. Suppl., 52, 91-103

## Literaturverzeichnis

- SOEDE, N.M., WETZEL, C.C.H., KEMP, B. (1994)  
Ultrasonography of pig ovaries: benefits in research and on farms  
Reprod. Dom. Anim., 29, 366-370
- SOEDE, N.M., WETZEL, C.C., ZONDAG, W., DE KONING, M. A., KEMP, B. (1995)  
Effects of time of insemination relative to ovulation, as determined by ultrasonography, on fertilization rate and accessory sperm count in sows  
J. Reprod. Fert., 104, 99-106
- SOYAL, S.M., AMLEH, A. DEAN, J. (2000)  
FIG alpha, a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation  
Devel., 127, 4645-4654
- TANAKA, N., ESPEY, L.L., OKAMURA, H. (1989)  
Increase in ovarian blood volume during ovulation in the gonadotropin-primed immature rat  
Biol. Reprod., 40, 762-768
- TANIKAWA, M., HARAHA, T., MITSUNARI, M., ONOHARA, Y., IWABA, T. TERAKAWA, N. (1998)  
Expression of c-kit messenger ribonucleic acid in human oocyte and presence of soluble c-kit in follicular fluid  
Journal of Clinical Endocrin. Metabol., 83, 1239-1242
- THOMSON, A. (1919)  
The ripe human Graafian follicle, together with some suggestions as to its mode of rupture  
J. Anat, 54, 1-40
- TOO, C.K.L., WEISS, T.J., BRAYNT- GREENWOOD, G.D. (1982)  
Relaxin stimulates plasminogen activator secretion by rat granulosa cells in vitro.  
Endocrin., 111, 1424-1426

## Literaturverzeichnis

- TRIEBWASSER, W. F., CLARK, M. R., LEMAIRE, W. J., MARSH, J. M. (1978)  
Localization and in vitro synthesis of prostaglandins in components of rabbit  
preovulatory Graafian follicles  
Prostaglandin., 17, 141-148
- UNEMORI, E.N., FERRARA, N., BAUER, E.A., AMENTO, E.P. (1992)  
Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expression  
in human endothelial cells  
J. Cell Physiol., 153, 557-562
- VANDERHYDEN, B.C, CARON, P.J., BUCCIONE, R., EPPIG, J.J. (1990)  
Developmental pattern of the secretion of cumulus-expansion enabling  
factor by mouse oocytes and the role of oocytes in promoting granulosa  
cell differentiation  
Devel. Biol., 140, 307-317
- VANDERHYDEN, B.C., MACDONALD, E.A. (1998)  
Mouse oocytes regulate granulosa cell steroidogenesis throughout follicular  
development  
Biol. Reprod., 59, 1296-1301
- WALTON, A., HAMMOND, J. (1928)  
Observations on ovulation in the rabbit.  
J. Exp. Biol., 6, 204
- WEHREND, A., B. MEINECKE (1998)  
The meiotic cell cycle in oocytes of domestic animals  
Reprod. Dom. Anim., 33, 289-297
- WEITZE, K. F., HABECK, O., WILLMEN, T., RATH, D. (1989)  
Detection of ovulation in the sow using transcutaneous sonography  
Zuchthyg., 24, 40-42

## Literaturverzeichnis

WEITZE, K. F., RATH, D., WILLMEN, T., WABERSKI, D., LOTZ, J. (1990a).

Advancement of ovulation in the sow related to seminal plasma application  
before insemination

Reprod. Dom. Anim ., 25, 61-67

WEITZE, K. F, WAGNERR-RIETSCHER, H., WABERSKI, D., RICHTER, L.,  
KRIETER, J. (1994)

The onset of heat after weaning, heat duration, and ovulation as major factors  
in al timing in sows

Reprod. Dom. Anim., 29, 433-443

ZACHARIAE, F., JENSEN, C. E. (1958)

Studies on the mechanism of ovulation

Acta Endocrin., 27, 343-355

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Axel Wehrend danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieses interessanten Themas, die freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation und die geduldigen Korrekturen.

Bei Herrn Prof. Dr. Johannes Kauffold bedanke ich mich für das zur Verfügung gestellte Videomaterial und seine Betreuung während dessen Auswertung.

Vielen Dank an Herrn Dr. Klaus Failing und an Herrn Andreas Schaubmar von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen für ihre unersetzbare Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Diener und dem Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen, welche mir bei der Digitalisierung der sonographischen Bilder zur Seite standen.

Ich bedanke mich bei meiner Familie- ohne eure Unterstützung, euren Optimismus und den grenzenlosen Rückhalt wäre das Leben nicht möglich.

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
**STAUFENBERGRING 15**  
**D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6308-5

