

(1985) Pferdeheilkunde 1, 15–23

Plazentare Transportvorgänge und Physiologie des Foetus beim Pferd

Marian Silver

Einleitung

Es herrscht kein Mangel an Information über die anatomischen Verhältnisse des Pferdefoetus und seiner Plazenta, angefangen beim frühen Werk von Ruini im 16. Jahrhundert bis zu letzten Untersuchungen von Steven und Mitarbeitem (Steven, 1982); die Kenntnisse über das Fohlen in utero sind im Gegensatz dazu spärlich.

Bei anderen domestizierten Tieren wurden in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte im Verständnis der Physiologie und Endokrinologie des Foetus und des Neugeborenen gemacht, die hauptsächlich der Entwicklung des Foetuspräparats mit Dauerkatheter zu verdanken sind, an dem Beobachtungen in regelmäßigen zeitlichen Abständen beim nichtnarkotisierten Tier durchgeführt werden können (Silver, 1981). Einige Information über die Entwicklung des Foetus in utero kann man mit nichtinvasiven Techniken wie Röntgen, Ultraschall, Aufzeichnung des foetalen EKG etc. erhalten. Beobachtungen unter Zuhilfenahme dieser Methoden gewähren einen Einblick in Entwicklungen der Pulsfrequenz, Bewegungen des Foetus und Veränderungen in Lage, Stellung und Haltung in utero während der Gravidität. Physiologische und endokrinologische Ausgangswerte fehlen jedoch bisher, und wir wissen wenig über das Einsetzen präpartaler Reifungsvorgänge in utero oder über die Entwicklung verschiedener Homöostase- und Koordinationsmechanismen beim foetalen Fohlen vor der Geburt. Diese Besprechung beschränkt sich daher auf plazentare Transportvorgänge und den foetalen Stoffwechsel sowie auf das foetale Kreislaufsystem und seine Kontrolle, weil das foetale Fohlen in diesen Bereichen erst in beschränktem Umfang untersucht worden ist. Über die Endokrinologie der Gravidität des Pferdes (auf maternalen Seite), bezogen auf die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit und die Geburtseinleitung, berichtet zusammenfassend Pashen (1984).

Plazenta des Pferdes und Verbindung zum Foetus

Die Plazenta der Stute gehört zum epitheliochorialen Typ und besitzt hochspezialisierte Zonen für den Gasaustausch, die über die gesamte dem Foetus zugewandte Fläche verteilt sind. Für diese Einheiten wurde die Bezeichnung „Mikrokotyledonen“ gewählt. Steven (1968, 1982) gibt eine Zusammenstellung ihrer Entwicklung und anatomischen Anordnung. Die Mikrokotyledonen wurden zuerst von Turner (1876) beschrieben, und 1962 vertrat Tsutsumi die Auf-

fassung, der Kotyledonenapparat könne als gegenläufiges Blutflußsystem betrachtet werden. Erst von Steven (1982) wurde jedoch mit farbigen Latexinjektionen und Färbetechniken der Beweis für ein solches System in seiner anatomischen Ausformung geliefert.

Die Plazenta des Pferdes säumt den Uterus in seiner ganzen Länge, weswegen eine chirurgische Intervention schwieriger ist als bei Tierarten mit einer ausgeformten Placenta cotyledonaria, denn jede Inzision richtet Schaden an. Man hat jedoch chirurgische Maßnahmen wie Gonadektomie und Gefäßkatheterisierung am Foetus mit Erfolg durchgeführt (Comline, Hall, Lavelle und Silver, 1975; Pashen und Allen, 1979; Silver, 1980). Von der Mitte der Trächtigkeit an kann an die Hintergliedmaße ein Gefäßkatheter gelegt werden, aber die in der Folge auftretenden Bewegungen des Foetus führen u. U. zum Brechen des Katheters, zur Verwicklung der Eihäute oder zum Einreißen an ihrer schwächsten Stelle, d. h. der Inzisionsstelle. Die Plazentargefäße sind besser zugänglich, und sie können, wenn der Uteruseinschnitt nahe der Bifurkation der beiden Hörner ausgeführt wird, wo sowohl Venen als auch Arterien direkt zur Hauptnabelschnur führen, ohne Schwierigkeiten katheterisiert werden. Eine Aufzählung dieser Maßnahmen beim foetalen Fohlen, die Probleme, auf die man nachher stieß, und ihre teilweise Lösung wurden in Einzelheiten an anderer Stelle besprochen (Silver, 1980).

Außer dem Problem der Beschädigung der Plazenta beim Zugang zum foetalen Gefäßsystem bestehen zusätzliche Risiken von der maternalen Seite her. Narkose und Operation werden vom Pferd nicht gut toleriert (Hall, 1971), und beim trächtigen Tier stellt die Notwendigkeit, den uteroplazentaren Kreislauf aufrechtzuerhalten, eine zusätzliche Belastung dar. In Anbetracht aller dieser Schwierigkeiten verwundert es nicht, daß erst wenige Untersuchungen am foetalen Fohlen in utero durchgeführt worden sind, sei es zu einem einmaligen Zeitpunkt, in Narkose, oder über einen gewissen Zeitraum mit Verweilkathetern.

Plazentarer Blutgastransport

Für die ersten Experimente am Transport der Blutgase auf dem Weg durch die Plazenta des Pferdes hat man anästhesierte Tiere herangezogen, um den plazentaren Transport des Pferdes mit dem des Wiederkäuers zu vergleichen (Comline und Silver, 1970). Diese frühen Versuche führten zur Erkenntnis, daß es entscheidend ist, den Foetus möglichst wenig negativ zu beeinflussen, indem ständig optimale Bedingungen für den maternalen Austausch der Atemgase und Erhaltung des Blutdrucks gewährleistet sind. Nichtsdestoweniger machte die unausbleibliche Verschlechterung solcher Präparate unter schrittweisem Blutdruckabfall und Abnahme des Blutflusses in Uterus und Nabel deutlich, daß man ein nichtgestreßtes nichtnarkotisiertes Tier zur Untersuchung benötigt, und ein Foetuspräparat mit Dauerkatheter wurde entwickelt (Comline und Silver, 1970; Silver, Steven und Comline, 1973; Comline und Silver, 1974). Im wesentlichen ließen diese Studien erkennen, daß im Gegensatz zum foetalen Wiederkäuer, wo ein hoher pO_2 -Gradient zwischen Mutter und Foetus bestand (die Venen-Ve-

nen-Differenz durch die Plazenta hindurch betrug 20 mm Hg), dieser Gradient bei Stute und Fohlen weit niedriger war (knapp 4 mm Hg). Die einander entsprechenden Gradienten für Kohlendioxid waren viel kleiner (4 mm Hg beim Wiederkäuer und 0 bis 1 mm Hg beim Pferd), was wahrscheinlich die größere Diffusionsfähigkeit des Kohlendioxidmoleküls, verglichen mit der des Sauerstoffmoleküls, widerspiegelt. Der foetale arterielle pO_2 beim Fohlen (34 mm Hg) war viel höher als der normalerweise bei Foeten anderer domestizierter Tierarten beobachtete (20 bis 25 mm Hg) (Comline und Silver, 1970, 1974).

Das Hauptfordernis für den Foetus in utero stellt die Versorgung mit genügend Sauerstoff dar, um seinen Bedarf zu decken; es ist daher vorteilhaft, wenn das die Plazenta verlassende Blut hoch gesättigt ist, da der Sättigungsgrad, sobald es in den großen Kreislauf eintritt, entsprechend abnimmt (bei den meisten Spezies ist das foetale arterielle Blut zu 50 bis 60 Prozent gesättigt). Bei Tierarten mit hohem plazentarem Sauerstoff-Gradienten und niedrigem Umbilikalvenen- pO_2 (z. B. Schaf, Kuh, Schwein) ist eine hohe Sauerstoffaffinität nötig, damit bei niedriger Spannung eine maximale Sättigung erreicht werden kann. Beim Fohlen mit seinem Umbilikalvenen- pO_2 von 50 mm Hg reicht jedoch eine Sauerstoffaffinität in ähnlicher Höhe wie die der Mutter völlig aus; und in der Tat ist das Umbilikalvenenblut des foetalen Fohlens zu 80 bis 85 Prozent gesättigt wie das des foetalen Wiederkäuers. Eine These (Comline und Silver, 1974) lautet, der hohe foetale Blut- pO_2 und der niedrige Vene-zu-Vene-Gradient des pO_2 durch die Plazenta des Pferds hindurch seien Zeichen der Effizienz ihrer Transportmechanismen; tatsächlich erbrachte man einige Beweise, die die Beobachtungen von Tsutsumi (1962) und Steven (1968) bestätigten, daß ein gegenläufiges Blutflußsystem in den Mikrokotyledonen besteht (Comline und Silver, 1970). Im Gegensatz dazu scheint sich in der Plazenta des Wiederkäuers der Blutfluß in den beiden Strömungsbahnen zu überkreuzen, wobei in den maternalen Kapillarnetzen eine beträchtliche Menge venösen Bluts beigemischt wird (Silver et al., 1973; Silver und Steven, 1976). Die parallelgeschalteten Transporteinheiten der Stute und die hintereinandergeschalteten des Wiederkäuers liefern gewiß weitere anatomische Hinweise auf offensichtliche Unterschiede im Blutgasaustausch.

Nährstoffversorgung des Foetus und Substrat-Sauerstoff-Quotienten

Während die Passage der Blutgase und bestimmter kleiner Moleküle (Harnstoff, Ammoniak, Wasser) mittels Diffusion durch die Plazenta hindurch vonstatten geht, scheint die Mehrheit der Nährstoffe, die der Foetus benötigt, mit Hilfe einiger zusätzlicher Mechanismen über die Barriere transportiert zu werden. Hinweise auf den erleichterten Transport von Glukose gegenüber anderen Hexosemolekülen und auf den aktiven Transfer von Aminosäuren gegen ein Konzentrationsgefälle hat man hauptsächlich aus Untersuchungen an Schaf, Meerschweinchen und menschlichem Foetus erhalten, wobei Studien sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführt wurden (Young, Boyd, Longo

und Telegvy, 1981). Wahrscheinlich bestehen ähnliche Transportmechanismen in der Plazenta des Pferdes, aber der unmittelbare Beweis wurde bisher nicht erbracht. Hingegen wurden Messungen foeto-maternaler Gradienten und arteriovenöser Differenzen entlang des uterinen und auch des umbilikalen Kreislaufs bei Stuten mit Dauerkatheter vorgenommen, die einen Einblick in die relative Bedeutung der verschiedenen Nährstoffe bei dieser Spezies gewähren (Silver und Comline, 1975). Gleichzeitig ausgeführte Messungen von arteriellen und venösen Sauerstoff- und Substratkonzentrationen erlauben Berechnungen des jeweiligen Substrat-Sauerstoff-Quotienten ohne vorhandene Daten über den Blutfluß (Battaglia und Meschia, 1973). Wenn man die Substrat-Sauerstoff-Quotienten aller Hauptmetaboliten, mit denen der Foetus versorgt wird, bestimmt, kann anschließend auf das Verhältnis, in dem sie sich in seinen durchweg aeroben Stoffwechsel verteilen, geschlossen werden (Battaglia und Meschia, 1978). Im Fall des Aminosäurenkatabolismus ist die arteriovenöse Harnstoffdifferenz zu gering für eine genaue Messung. Der Umfang der Desaminierung wird daher im allgemeinen aus Messungen der Harnstoff-Clearance berechnet.

Plasma-Glukose-Bestimmungen sowohl im maternalen als auch im foetalen Kreislauf (6,0 bzw. 3,3 mmol/l) lassen annehmen, daß dieser Stoff beim foetalen Fohlen wahrscheinlich ein wichtigeres metabolisches Substrat für den Foetus darstellt als beim Wiederkäuer, wo die einander entsprechenden Glukosekonzentrationen 3,0 bis 4,0 und 0,5 bis 1,4 mmol/l betragen. Diese Vermutung hat man später mit der Ermittlung des Glukose-Sauerstoff-Quotienten bewiesen (Silver et al., 1973); der erhaltene Wert von 0,7 stand Konzentrationen von 0,4 bis 0,5 mmol/l beim Wiederkäuer gegenüber (Battaglia und Meschia, 1973).

In einer neueren Reihe von Experimenten bei Stuten und Foeten mit Dauerkatheter (Silver, 1981; Silver und Fowden, 1982; Silver, Barnes, Comline und Burton, 1982) wurden die venös-arteriellen und arterio-venösen Differenzen bei Substraten und Sauerstoff entlang sowohl uterinem als auch umbilikalem Kreislauf gemessen (Silver und Fowden, unveröffentlichte Daten). Man begann mit den Beobachtungen, durchgeführt an 11 Tieren zwischen dem 250. und 300. Trächtigkeitstag, etwa eine Woche nach der Operation, um eine völlige Genesung und die Rückkehr zu normaler Fütterung zu ermöglichen. Dies ist besonders wichtig im Hinblick auf die Stickstoffübertragung vom Foetus her und auf ihn. Bei oder direkt nach Operationen werden bei allen Tierarten hohe foeto-maternale Harnstoff- und α -Aminostickstoff-Konzentrationen gefunden, aber sie sinken in der Folgezeit und erreichen nach vier bis sechs Tagen ihre Ausgangswerte (Silver, 1981). Ebenso ist es wesentlich, daß wieder ein normaler Fütterungsplan eingehalten wird, bevor man irgendwelche Messungen vornimmt; manche frühen Untersuchungen sowohl am Schaf als auch an der Stute sind sehr wahrscheinlich bei Foeten durchgeführt worden, deren Mutter mangelhaft ernährt war und deren errechneter foetaler Glukoseverbrauch daher niedrig war.

In Tabelle 1 können die Substrat-Sauerstoff-Quotienten bei Fohlen, Kalb und Schaf verglichen werden, um die Diffe-

Tab. 1: Vergleich der foetalen Substrat/Sauerstoff-Quotienten* bei Haustieren

Spezies	Glukose	Substrat/Sauerstoff-Quotient*			Literaturhinweis
		Laktat	Aminosäure	Azetat	
Pferd	0,73	0,14	{ 0,12 } †	unterhalb des Meßbereichs	Silver und Fowden (unveröffentlichte Daten)
Kuh	0,55	0,4	{ 0,1 } †	0,13	Comline und Silver (1976)
Schaf	0,5	0,25	0,25 †	nicht gemessen	Battaglia und Meschia (1978)
			0,34**	0,1	Char und Creasey (1976)
					Faichney (1981)

* Substrat/Sauerstoff-Quotient (aus einer gleichzeitig entnommenen Umbilikalvenen (V)- und -arterien (A)-Probe)

$$= \frac{(V-A \text{ molare Differenz des Substrats}) \times \text{Anzahl Mol O}_2 \text{ zur Substratoxidation}}{(V-A \text{ molare O}_2\text{-Differenz})}$$

Beispiel für Glukose: $\frac{\Delta \text{Glukose} \times 6}{\Delta \text{O}_2}$

† berechnet aus der Harnstoff-Clearance

{ } bestimmt mit Hilfe der Harnstoff-Clearance-Werte von Battaglia und Meschia (1973) für das Schaf

** berechnet aus der Harnstoff-Produktionsrate

renz zu verdeutlichen. Selbst beim gut ernährten Tier betrug der Glukose-Sauerstoff-Quotient nur 0,73 und ließ damit 27 Prozent des gesamten verfügbaren Sauerstoffs unverbraucht, die der Oxidation anderer metabolischer Substrate zugerechnet werden können. Eine kleine, aber bedeutsame venös-arterielle Differenz wurde für Laktat entlang des umbilikalen Kreislaufs des Pferdes herausgefunden ($0,095 \pm 0,07$ mmol/l, $P < 0,01$). Dies ist niedriger als die Werte für das Schaf und auch für die Kuh und läßt darauf schließen, daß Laktat eine im Verhältnis geringere Rolle im Stoffwechsel des foetalen Fohlens spielt und mit nur 14 Prozent an der Sauerstoff-Gesamtverbrauchsmenge beteiligt ist (Tabelle 1). Den Verbrauch von flüchtigen Fettsäuren durch das Fohlen hat man nicht bestimmt, obwohl maternales ebenso wie foetales Blut des Pferdes Azetat enthält. Der Azetatverbrauch des foetalen Wiederkäuers ist nieder, und sein Anteil am oxidativen Metabolismus beträgt nur etwa 10 Prozent (Comline und Silver, 1976). Daher stellt diese flüchtige Fettsäure wahrscheinlich auch kein wichtiges Substrat beim Fohlen dar.

Der verbleibende Sauerstoff wird, so ist anzunehmen, vom foetalen Fohlen im Aminosäurenkatabolismus verwendet, aber seine Höhe kann nur annäherungsweise unter Zuhilfenahme der bei anderen Spezies festgestellten Harnstoff-Clearance-Werte bestimmt werden (Tabelle 1). Messungen des Gesamt- α -Aminostickstoffs im foetalen und maternalen Plasma zeigen, daß nur ein niedriger foeto-maternaler Gradient über die Plazenta des Pferdes hinweg besteht, sobald nach der Operation die Ausgangsbedingungen wieder erreicht sind (Silver, 1981). Dies findet sich im deutlichen Gegensatz zum Schaf, wo die Gesamt-Plasma-Aminosäurenkonzentration beim Foetus beträchtlich höher als beim Mutterschaf ist. In einigen Vorstudien wurden meßbare umbilikale venös-arterielle Differenzen für die meisten neutralen und basischen Aminosäuren entlang des umbilikalen Kreislaufs des Fohlens festgestellt (Silver und Fowden, unveröffentlichte Beobachtungen). Weiterhin fand man bestimmte Aminosäuren (Valin, Serin, Threonin, Glycin) in viel höherer Konzentration im foetalen Plasma, verglichen

mit der Mutter, was darauf schließen läßt, daß in der Plazenta des Pferdes Mechanismen für den aktiven Aminosäurentransport wie bei anderen Tierarten bestehen (Young und Hill, 1973; Young et al., 1981). Andererseits deutet die sehr viel kleinere foeto-maternale Harnstoffdifferenz bei der Stute im Vergleich zum Schaf (Silver, 1981) eigentlich an, daß der Aminosäurenkatabolismus beim Fohlen eine geringere Bedeutung hat als beim Schaf. Die niedrigen Werte des berechneten Aminosäure-Sauerstoff-Quotienten (0,12) beim Fohlen scheinen dies zu bestätigen. Faichney (1981) hat jedoch kürzlich darauf hingewiesen, daß die Harnstoff-Clearance, auf der die obigen Werte basieren, vermutlich zu niedrige Daten für die Aminosäurenoxidation liefert. Als er zur Berechnung der Höhe des Aminosäurenkatabolismus die Harnstoffproduktionsraten benutzte, fand er, daß bis zu einem Drittel des Gesamtsauerstoffverbrauchs des Schaffoetus der Aminosäurenoxidation zugerechnet werden konnte, und dies mag auch für Fohlen und Kalb zutreffen.

Die Passage freier Fettsäuren durch die Plazenta wurde an einer Reihe Spezies untersucht, aber Differenzen in der Konzentration freier Fettsäuren sind eigentlich entlang des uterinen und umbilikalen Kreislaufs nicht zu entdecken, außer beim Kaninchen und beim Menschen in der Geburt (Hull, 1976). Bei der Stute sind die Ergebnisse etwas irreführend dadurch, daß bei einigen Gelegenheiten eine arteriovenöse Differenz freier Fettsäuren entlang des uterinen Kreislaufs gemessen, zu anderen Zeitpunkten hingegen, besonders nach 24- bis 30stündigem Fasten, eine Umkehr dieser Differenz, d. h. eine venös-arterielle Differenz, gefunden wurde, was Anlaß zur Vermutung gibt, daß der uteroplazentare Fetttransport zusammenbrechen kann und der Uterus während des Glukoseentzugs dann mit einem anderen Stoffwechselsubstrat versorgt wird (Silver und Fowden, 1982). Beim gut ernährten Tier steuern freie Fettsäuren dem metabolischen Substratpool jedoch sowohl beim Wiederkäuer- als auch beim Pferdefoetus wahrscheinlich wenig bei.

Uteriner und umbilikaler Blutfluß und Stoffverbrauchsstudien

Messungen des uterinen und umbilikalen Blutflusses in Verbindung mit Daten arteriovenöser und venös-arterieller Differenzen entlang dieser Kreisläufe ermöglichen die Berechnung der aktuellen foetalen und uteroplazentaren Verbrauchsdaten von Sauerstoff und Nährstoffen unter verschiedenen Bedingungen in utero. Zur Bestimmung sowohl des uterinen als auch des umbilikalen Blutflusses steht jetzt eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, aber bei der Stute mit Dauerkatheter kamen bisher nur solche, die auf indirekter Fick-Messung beruhen, zur Anwendung (*Silver* und *Comline*, 1975; *Silver et al.*, 1982; *Silver* und *Fowden*, 1982).

Bei anderen Tierarten hat man eine große Zahl von Untersuchungen über Veränderungen des uterinen und umbilikalen Blutflusses während der Gravidität durchgeführt, und die Gesamtentwicklungsvorgänge durch verschiedene Trächtigkeitsstadien hindurch sind an anderer Stelle ausführlich besprochen (*Silver et al.*, 1982). Wenn die Blutflußquoten in herkömmlichen Bezeichnungen ausgedrückt werden, d. h. pro Einheit Uterus- bzw. Foetusgewicht, folgen die Werte, die man bei der Stute erhalten hat, demselben allgemeingültigen Muster wie die bei anderen Tierarten gemessenen (*Silver et al.*, 1982). Der direkte Vergleich mit einem Tier ähnlicher Größe (Kuh) zeigte jedoch, daß die uterinen Blutflußraten zwar ähnlich sind, der umbilikale Blutfluß beim Fohlen (171 ± 21 ml/kg/min) aber niedriger ($P < 0,05$) als beim Kalb (232 ± 12 ml/kg/min) war. Diese Befunde wurden durch neuere Studien von Blutflußmeßergebnissen bei trächtigen Stuten bestätigt (*Silver et al.*, 1982).

Obwohl man eine große Schwankungsbreite bei den umbilikalen Blutflußquoten (pro Einheit Foetusgewicht) mit den niedrigsten Werten bei Primaten und den höchsten beim Wiederkäuer beobachtet hat, besteht hinsichtlich des foetalen Sauerstoffverbrauchs erstaunliche Einheitlichkeit. Er ist sogar in Narkose — vorausgesetzt, der Foetus ist nicht hypoxisch und verbleibt ungestört in utero — mit demjenigen, der am Tier mit Dauerkatheter gemessen wurde, vergleichbar. Die Spanne der Werte für Schaf- und Ziegenlamm, Kalb, Fohlen und Affe reicht von 0,26 bis 0,38 mmol/kg/min (*Silver*, 1976).

Der uterine Sauerstoffverbrauch variiert in weiteren Grenzen von 0,27 mmol/kg/min beim anästhesierten Affen bis 0,46 mmol/kg/min beim Schaf mit Dauerkatheter. Kürzlich bei 11 Stuten ermittelte Werte für den umbilikalen und uterinen Sauerstoffverbrauch betragen $0,32 \pm 0,02$ bzw. $0,38 \pm 0,01$ mmol/kg/min (*Silver* und *Fowden*, unveröffentlichte Beobachtungen). Wenn das Verhältnis des Uterusgewichts zum Foetus berücksichtigt wird, ist die Berechnung des uteroplazentaren Sauerstoffverbrauchs möglich; er stellte sich als ungefähr doppelt so hoch wie der Verbrauch des Foetus selbst heraus, sowohl bei der Stute als auch bei der Kuh (*Silver* und *Comline*, 1975; *Comline* und *Silver*, 1976).

In ähnlicher Weise kann man den Verbrauch von Glukose durch den Foetus, den Uterus als Ganzes und die Uteropla-

zentargewebe berechnen. Es ist wohl bekannt, daß der trächtige Uterus einen sehr hohen Glukosebedarf hat, aber zumindest beim Wiederkäuer findet dieser Verbrauch (0,06 mmol/kg/min) nicht im selben Ausmaß beim Foetus statt; die Werte für das foetale Kamm und Kalb betragen entsprechend nur 0,016 bis 0,029 mmol Glukose/kg/min, während der uteroplazentare Glukoseverbrauch bis zu 0,12 mmol/kg/min ausmachen kann (*Comline* und *Silver*, 1976). Neuere Bestimmungen des Glukoseverbrauchs durch den Uterus als Ganzes zeigen, daß er bei der Stute dem Blut etwa 0,1 mmol/kg/min entnimmt, wobei der Foetus 0,04 bis 0,05 mmol/kg/min benötigt und so der uteroplazentare Bedarf in der Größenordnung von 0,2 mmol/kg/min liegt. Diese Werte sind höher als die ursprünglichen Zahlen aus Messungen an einer sehr begrenzten Anzahl von Tieren, und wahrscheinlich repräsentiert diese spätere Messungsreihe besser die Verhältnisse bei der gut ernährten Stute. Wenn einer trächtigen Stute für 24 bis 30 Stunden das Futter entzogen wird, fällt der uterine Glukoseverbrauch gewiß dramatisch auf so niedrige Werte wie 0,03 mmol/kg/min (*Silver* und *Fowden*, 1982). Im Gegensatz dazu reduziert 48stündiges Hungern beim Schaf den uterinen Glukoseverbrauch nur um etwa 50 Prozent (*Fowden* und *Silver*, 1983). Die defizitäre maternale Glukoseversorgung spiegelt sich jedoch bei beiden Spezies in einem Konzentrationsabfall der foetalen Plasmaglukose wider. Bei unterernährten Schafen wird der gesteigerte Aminosäurenkatabolismus des Foetus in erhöhter Harnstoffproduktion deutlich (*Faichmeyer*, 1981). Ob ähnliche Veränderungen beim foetalen Fohlen auftreten, ist nicht bekannt, aber sicherlich sinkt die foetale Plasma-Glukose- und steigt die Plasma-Harnstoffkonzentration.

Foetaler Kreislauf

Abgesehen von Bestimmungen des umbilikalen Blutflusses bei Tieren mit Dauerkatheter (*Silver* und *Comline*, 1975; *Silver et al.*, 1982) und Messungen der foetalen Pulsfrequenz mit nichtinvasiven Methoden während des letzten Teils der Trächtigkeit (*Colles*, *Parkes* und *May*, 1978), hat man erst wenige Studien über das foetale Kreislaufsystem an der trächtigen Stute durchgeführt. Im Gegensatz dazu haben Untersuchungen an permanent instrumentierten Schaffoeten ein vergleichsweise detailliertes Bild der Kreislaufentwicklung und Homöostase entstehen lassen (*Rudolph* und *Heymann*, 1973). Solche Techniken sind in der Anwendung beim Fohlen wegen der beschränkten chirurgischen Möglichkeiten schwierig, und die weitaus meisten erhältlichen Daten stammen daher von frisch anästhesierten Tieren.

In Übereinstimmung mit den meisten anderen Tierarten, die über einen langen Zeitraum der Trächtigkeit hinweg untersucht wurden, nimmt die Pulsfrequenz des foetalen Fohlens mit näherrückendem Geburtstermin ab (*Colles et al.*, 1978). Die foetale Pulsfrequenz ist schon in der Mitte der Gravidität niedrig (120/min) verglichen mit anderen domestizierten Tierarten, und der Wert fällt auf etwa 90/min zum Geburtszeitpunkt; demgegenüber sinkt die Frequenz beim Schaffoetus von etwa 200 auf 140 bis

150/min in einem vergleichbaren Trächtigkeitszeitraum. Die Abnahme der Pulsfrequenz geht mit einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks einher; beim foetalen Lamm ebenso wie beim foetalen Schwein läuft so eine schrittweise Erhöhung des arteriellen Blutdrucks im letzten Graviditätsdrittel von etwa 20 bis 30 mm Hg auf 50 bis 60 mm Hg bei der Geburt ab, die einem zunehmenden Grad autonomer Kontrolle zugeschrieben werden kann (*Assali et al.*, 1978; *Macdonald*, 1983). Man darf wohl annehmen, daß sich ähnliche reifungsbedingte Veränderungen beim foetalen Fohlen im Kreislaufsystem abspielen; wirklich betrug der foetale arterielle Blutdruck in punktuellen Experimenten kurz vor der Geburt (*Silver und Comline*, 1972) 82 ± 7 mm Hg, ein Wert, der mit solchen vergleichbar ist, die an frisch anästhesierten Lämmern nahe dem Geburtstermin gemessen wurden (*Dawes*, 1968).

Ein einzigartiges Merkmal des foetalen Kreislaufs des Pferdes ist das Fehlen des Ductus venosus, des Shunts, der bei den meisten anderen Säugetierarten das oxygenierte Blut durch die Leber zur kaudalen Hohlvene führt. Das Nichtvorhandensein jeglicher Gefäßkanäle anstelle eines Ductus venosus wurde ursprünglich von *Silver und Comline* (1972) mit im Durchmesser 25 μm großen radioaktiv markierten Kügelchen demonstriert. Als später kleinere (15 μm) Kügelchen erhältlich waren, wurde das Problem wiederaufgerollt (*Silver et al.*, 1982).

In beiden Versuchsreihen fand man, daß die Kugeln nach der Injektion in die Umbilikalvene in der Leber abgefangen wurden, und keine Anzeichen irgendwelcher hepatischer Shunts von der Umbilikalvene zur kaudalen Hohlvene waren zu entdecken. Dies weicht von den Verhältnissen beim Schwein ab, wo der Ductus venosus sich sehr früh im embryonalen Leben schließt, sich aber deutlich sich abzeichnende Gefäßkanäle öffnen und während des ganzen letzten Teils der Gravidität in der Funktion eines physiologischen Ductus venosus bestehen bleiben (*Silver et al.*, 1982).

Messungen des umbilikalen venösen Blutdrucks beim foetalen Fohlen (*Silver und Comline*, 1972) zeigten, daß dieser höher (25 mm Hg) als beim foetalen Lamm war, wo über Werte von 8 bis 10 mm Hg berichtet wurde (*Dawes*, 1968). Dieser höhere Druck kann eine Folge des größeren Widerstandes sein, den der Leberkreislauf dem zurückfließenden umbilikalen Venenblut entgegensetzt. Der nicht vorhandene Ductus venosus mag auch für einige der Probleme verantwortlich sein, die bei Fohlen mit Dauerkathetern in der Umbilikalvene aufgetreten sind; möglicherweise behindern Thrombose und/oder die durch die Anwesenheit des Katheters in gewissem Grad aufgetretene Venenobstruktion den venösen Rückweg und führen zu Leberschäden und Ikterus mit erhöhter Erythrozytenzerfallsrate (*Comline et al.*, 1975).

Autonome Kreislaufkontrolle und Rolle der Katecholamine

Die Entwicklung des autonomen Nervensystems während des foetalen und postnatalen Lebens wurde an einer Vielzahl Spezies durch Untersuchungen der reifungsbedingten Veränderungen am Herzen und anderen Organen in vitro

und auch in vivo studiert (*Silver und Edwards*, 1980). Die Empfindlichkeit der glatten Herz- und Gefäßmuskulatur für adrenerge und cholinerge Stoffe scheint sich, lange bevor irgendeine Innervation ausgemacht werden kann, zu entwickeln. Schrittweise nimmt jedoch auch die kardiovaskuläre Innervation zu, und bei zwei Tierarten (Schwein und Schaf), die man in utero umfassend untersucht hat, entwickelte der Foetus in den letzten Wochen der Gravidität eine beträchtliche Kreislaufkontrolle (*Rudolph und Heymann*, 1973; *Assali et al.*, 1978; *Macdonald* 1983).

Die Anwendung autonomer Nervenblocker hat gezeigt, daß von beiden Teilen des autonomen Nervensystems in steigendem Maße eine Kurzzeitkontrolle beim Schaffoetus in Reifung ausgeübt wird. Beim Fohlen hat Hexamethonium (ein Ganglienblocker) eine viel stärker blutdrucksenkende Wirkung als beim Lamm, was auf ein höheres Ausmaß an Kontrollwirkung peripherer Vasomotoren kurz vor der Geburt hinweist (*Comline und Silver*, 1971). Die Applikation von Langzeitblockern (z. B. chemische Sympathektomie oder Vagotomie) hat andererseits nur beim Schaf Randeffekte auf Pulsfrequenz und Blutdruck des Foetus (*Tabach et al.*, 1982). Andere Faktoren (das Renin-Angiotensin-System, Prostaglandine, Steroide) tragen jedoch ebenfalls zu einer ubiquitären Kreislaufhomöostase während des foetalen Lebens bei (*Broughton Pipkin*, 1984). Nichtsdestoweniger scheint das autonome Nervensystem bei der Beantwortung von Stressituationen wie Hypoxie oder Asphyxie durch den Kreislauf eine Schlüsselrolle zu spielen. Wie gut das foetale Lamm zur Kreislaufumverteilung während einer Hypoxie kurz vor der Geburt fähig ist, ist stichhaltig bewiesen (*Cohn, Sacks, Heymann und Rudolph*, 1974; *Rudolph et al.*, 1984). Ein Abfall des pO_2 führt zu verstärkter Durchblutung in Gehirn, Koronargefäßen, Nebennieren und Plazenta auf Kosten anderer foetaler Gewebe, und es gibt immer mehr Anhaltspunkte dafür, daß sowohl sympathische Nerven als auch Nebennierenmark-Katecholamine sich an dieser Reaktion beteiligen (*Iwamoto, Rudolph, Mirkin und Keil*, 1983); letzteres kann beim unreifen Foetus entscheidend sein (*Comline und Silver*, 1966). Vor über zwei Jahrzehnten hat man die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark als Reaktion auf einen hypoxischen Zustand beim foetalen Lamm mit anästhesierten, aus dem Uterus entnommenen Präparaten demonstriert (*Comline und Silver*, 1961; *Comline, Silver und Silver*, 1965). Ein einzigartiges Merkmal der foetalen Nebenniere wurde bei diesen frühen Experimenten aufgezeigt, nämlich ihre Wirkung als eine Art Chemozeptor, der in erster Linie Noradrenalin als Beantwortung einer Hypoxie freisetzt, ohne daß irgendeine Innervation vorhanden ist (*Comline et al.*, 1965). Diesen direkten Effekt eines niedrigen pO_2 überlagerte kurz vor der Geburt eine neural gesteuerte Reaktion. Man untersuchte andere Tierarten einschließlich des foetalen Fohlens, wo das foetale Nebennierenmark ebenfalls Noradrenalin als vorherrschendes Amin sekretierte, während der prozentuale Anteil des freigesetzten Adrenalins nach der Geburt zunahm (*Comline und Silver*, 1971). Der überraschende Befund beim Fohlen, abweichend vom Wiederkäuer, war, daß das Nebennierenmark Hypoxie fortlaufend bis zur Geburt di-

rekt beantwortete. Ein mangelhafter Übertragungsmechanismus zwischen präganglionären Neuronen und chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ist eine mögliche Erklärung für diese Befunde am geburtsreifen foetalen Fohlen, aber im Hinblick auf den neuralen Entwicklungsgrad insgesamt erschien dies unwahrscheinlich; außerdem wurden Katecholamine auf Stimulation der die Nebenniere innervierenden Splanchnikusnerven hin freigesetzt (Comline und Silver, 1971). Alles deutet offensichtlich auf das Vorhandensein eines chemorezeptiven Mechanismus innerhalb des foetalen Nebennierenmarks dieser Spezies ähnlich dem bei Lamm und Kalb gefundenen hin, der auf hochgradige Hypoxie reagiert. Was bei diesen Experimenten möglicherweise nicht zu klären war, ist eine bestehende empfindlichere, neural gesteuerte Beantwortung hypoxischer Zustände bei all diesen Tierarten. Tatsächlich scheinen weniger extreme hypoxämische Episoden ausgedehnte kardiovaskuläre Veränderungen und Kreislaufumverteilung bei nichtanesthetisierten foetalen Lämmern hervorzurufen (Cohn et al., 1974). Auch nachweisbare Zunahmen zirkulierender Katecholamine hat man unter ähnlichen Bedingungen gefunden (Jones und Robinson, 1975; Cohen, Piasecki und Jackson, 1982). Ganz ohne Zweifel stören Narkose — und hier insbesondere die Barbiturate — solche neurohormonalen Reflexbögen und haben vielleicht sogar einen nachteiligen Effekt auf die periphere Übertragung und das Verhältnis der beiden vom Nebennierenmark freigesetzten Amine zueinander (Silver und Edwards, 1980).

Während die Experimente zur Art und Weise der Nebennierenmarkfunktion beim Fohlen abliefen, wurde die ganze Drüse etwa in der letzten Trächtigkeitswoche deutlich größer (Comline und Silver, 1971). Dieses Wachstum schrieb man einer vermehrten Dicke der Nebennierenrinde zu, und es war von einer anteilmäßigen Steigerung des im Nebennierenmark gespeicherten und auf Stimulation der Splanchnikusnerven hin freigesetzten Adrenalins begleitet. Noradrenalin ist der direkte Vorläufer von Adrenalin, aber seine Methylierung zum letztgenannten hängt von der Verfügbarkeit des Enzyms Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase ab, das durch Glukokortikoide der Nebennierenrinde aktiviert wird (Phillips, 1983). Neuere Beobachtungen haben gezeigt, daß es die glukokortikoidproduzierende Zona fasciculata ist, die beim Fohlen während des letzten Graviditätsdrittels größer wird (Webb und Steven, 1981).

Die enge funktionelle Verbindung von Nebennierenrinde und Nebennierenmark erweist sich auch in dem Befund, daß beim Neugeborenen direkt nach der Geburt eine signifikante Beziehung zwischen Plasma-Kortisol und Plasma-Adrenalin besteht. In diesem Zusammenhang ist vielleicht bedeutsam, daß Fohlen, die geburtsreif zur Welt kommen und die überleben, bei der Entbindung hohe Plasma-Adrenalin-Niveaus und hohe Plasma-Kortisol-Konzentrationen haben (Silver et al., 1984).

Andere Aspekte der foetalen Entwicklung in utero

Es ist seit einiger Zeit bekannt, daß der in Entwicklung befindliche Foetus schlucken, atmen und Harn und Faeces

(Mekonium) absetzen kann, daß er sich relativ frei bewegt und zeitweise schläft. Wieder stammt ein großer Teil dieses Wissens aus Untersuchungen am Schaf, die gezeigt haben, daß der Foetus einen beträchtlichen Teil seines intrauterinen Lebens mit solchen Aktivitäten verbringt (Dawes, 1973, 1984). In der frühen Arbeit von Barcroft und Barron (Barcroft, 1946) ist die Ansicht vertreten, der Foetus atme nach etwa 60tägiger Tragzeit noch nicht. Daß es nicht gelang, die foetale Atemtätigkeit festzustellen, lag aber an hemmenden Effekten von Narkose und Operation. Sobald Methoden zur Monitorüberwachung des permanent instrumentierten Foetus verfügbar waren, zeigte es sich, daß episodische Atmung und zeitlich damit zusammenfallender „rapid eye movement“- (REM-)Schlaf bei anderen Spezies die gesamte Trächtigkeit über auftraten (Dawes, 1973). Heute ist es möglich, beim Menschen mit Ultraschalltechniken die foetale Atemtätigkeit zu beurteilen. Die foetale Atmung läuft in Perioden ab, die dieser Periodizität zugrundeliegenden Mechanismen sind aber nicht bekannt. Die Atembewegungen verstärken sich jedoch bei Hyperkapnie und erlöschen bei Hypoxie (Dawes, 1984). In Wirklichkeit ist die Empfindlichkeit des gesamten Mechanismus gegenüber einem Abfall des pO_2 weit höher als einige kardiovaskuläre Reflexe, und daher kann regelmäßige foetale periodische Atmung sehr wohl ein sichereres Zeichen für das Wohlbefinden des Foetus in utero sein als der foetale Puls, dessen Monitorüberwachung üblicher ist, bei welchem die Beurteilung von Veränderungen aber schwieriger ist. Beobachtungen der foetalen Atembewegungen am Fohlen in utero wurden bisher nicht angestellt. Da die Ultraschall-Echographie aber schon bei Studien am Pferdekonzepus im frühen Teil der Gravidität zur Anwendung kommt (Chevalier und Palmer, 1982; Simpson et al., 1984), ist es sicherlich nur eine Frage der Zeit, bis man diese Technik auch für eine Untersuchung des Foetus im letzten Teil der Trächtigkeit und besonders zur Erforschung der foetalen Atmung heranzieht.

Abgesehen von den vielen physiologischen Prozessen, die sich schrittweise während der Gravidität entwickeln und über die beim Fohlen im Grunde nichts bekannt ist, läuft auch eine Anzahl endokriner Veränderungen in utero ab. Diejenigen, die in Beziehung zur plazentaren Hormonproduktion und zur Entwicklung der foetalen Gonaden stehen, werden bei Pashen (1984) besprochen. In der späten Phase der Trächtigkeit spielt sich jedoch noch eine große Menge anderer Veränderungen ab, die wahrscheinlich verantwortlich für viele der essentiellen pränatalen Reifungsgeschehnisse sind. Um die erste Zeitspanne extrauterinen Lebens zu überstehen, muß das Fohlen atmen, seine Körpertemperaturen halten und saugen können. Weiterhin muß es in der Zeit zwischen Geburt und erstem Saugen einen ausreichenden Vorrat endogener Stoffwechselsubstrate besitzen. In einer Anzahl von Organen (z. B. Lunge, Leber, Darm) sollten die für das Überleben des Neugeborenen notwendigen Veränderungen schon in utero abgelaufen sein.

Das vielleicht wichtigste Hormon im Zusammenhang mit diesen Veränderungen ist Kortisol, das bei einer Vielzahl von Tierarten an der Lungenentwicklung, Surfactant-Pro-

duktion, Glykogen-Speicherung in der Leber, Veränderungen der Struktur und Funktion des Darmes usw. beteiligt ist (Liggins, 1976). Es scheint jedoch, als ob eine komplexe Interaktion zwischen Kortikosteroiden und anderen endokrinen Stoffen besteht. Zum Beispiel gehen begleitende Veränderungen am Ende der Gravidität in der Schilddrüse vorstatten, wo T₃ zum vorherrschenden freigesetzten Hormon wird und Thyreoglobulin eigentlich verschwindet, im Nebennierenmark, wo der Anteil des Adrenalins steigt, und im Pankreas, wo sowohl Insulin als auch Glukagon kurz vor der Geburt zunehmend in ihre aktiven Formen übergehen (Nathanielsz, 1976).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt besitzen wir nur ein unvollständiges Bild der Geschehnisse beim Fohlen. Die Entwicklung der β -Zell-Aktivität des Pankreas hat man beim Foetus und beim Neugeborenen untersucht (Fowden, Barnes, Comline und Silver, 1980), aber der Grad der α -Zell-Entwicklung ist nicht bekannt. Die Nebennierenrindenentwicklung wurde anatomisch studiert (Webb und Steven, 1981), und einige Werte für Kortikosteroidkonzentrationen stehen zur Verfügung (Nathanielsz, Rosedale, Silver und Comline, 1975; Pashen, 1981), aber das Einsetzen von Veränderungen der Nebennierenrindenaktivität kurz vor der Geburt und die Beziehung des gesamten foetalen Nebennierenrinden-Hypophysenvorderlappen-Systems zur Geburtseinleitung sind nicht geklärt. In ähnlicher Weise hat man die Schilddrüsenfunktion post partum untersucht (Irvine, 1984), aber ob Änderungen in der Schilddrüsenfunktion unmittelbar vor der Geburt wie beim Lamm oder in einer frühen Phase der Gravidität ablaufen, bleibt nachzuweisen.

Foetus und Geburt

Die Lücken in den Kenntnissen über das foetale Fohlen in seiner Entwicklung sind groß, aber noch größer ist der Mangel an Daten über seinen Zustand in utero während des Geburtsvorgangs selbst. Man sieht in der Geburt immer einen streßvollen Prozeß, aber bei der Stute geht sie äußerst zügig vorstatten, und das Fohlen aus einer Geburt zum normalen Zeitpunkt zeigt wenig Anzeichen präpartalen Stresses (Rose, Rosedale und Leadon, 1982). Bei solchen Tierarten (Schaf, Kuh, Schwein), bei denen der katheterisierte Foetus die ganzen Wehen über Monitor überwacht wurde, waren foetale Blutgase und pH während des ersten

und eines großen Teils des zweiten Wehenstadiums trotz der wachsenden Amplitude und Frequenz der Uteruskontraktionen gut in ihren physiologischen Werten erhalten (Comline und Silver, 1975). Die Kontraktionstätigkeit des Uterus beginnt bei einigen Spezies (Mensch, Schaf) lange vor dem eigentlichen Geburtszeitpunkt, und die Phasen der Uteruskontraktionen oder der Verkleinerung des Lumens nehmen mit herannahender Geburt in ihrer Frequenz zu (Thorburn et al., 1984). Ob sich am Uterus des Pferdes während dieses Zeitraums ähnliche Veränderungen abspielen, ist nicht bekannt.

Mit Sauerstoff-Verweilelektroden können beim Schaf geringe Schwankungen des foetalen Blut-pO₂ in Verbindung mit der Uteruskontraktivität festgestellt werden (Jansen et al., 1979), und diese Perioden nehmen während der Wehen zu. Von ähnlichen Veränderungen wurde beim menschlichen Foetus berichtet, wenn am Kopf, sobald er in der Zervix erscheint, Haut-pO₂-Elektroden angelegt werden (Heidenreich, Erdmann und Kunke, 1972). Blutprobenentnahme von der menschlichen foetalen Kopfhaut gehört jetzt zu den Routinemaßnahmen und hat die klinische Zustandsbestimmung des Foetus zuverlässiger gemacht. Wenn der Foetus z. B. asphyktisch wird (wegen fehlerhafter Lage, Stellung oder Haltung oder anderen Komplikationen intra partum), fallen sowohl Blut-pH als auch pO₂ u. U. in einen kritischen Bereich, und Phasen von Bradykardie beim Foetus werden vorherrschend. Bei normalen zeitgerechten Geburten zeigt sich bis kurz vor der Niederkunft jedoch wenig von foetaler Hypoxie. Die letzten Augenblicke in utero, wenn Kopf und Nabelschnur zeitweise komprimiert werden können, sind wahrscheinlich der am höchsten streßbelastete Abschnitt des foetalen Lebens, und dies ist auch der Zeitpunkt, zu dem möglicherweise Hypoxämie und Azidämie auftreten (Comline und Silver, 1975). Und wirklich wurden sehr hohe Katecholaminkonzentrationen bei einer Vielzahl von Tierarten direkt nach der Entbindung beobachtet, als Proben aus der Nabelschnur genommen wurden (Silver und Edwards, 1980; Silver et al., 1984). Es ist ganz offensichtlich, daß man Wege finden muß, wie das foetale Fohlen in diesem kritischen Stadium beobachtet werden kann und Proben von ihm genommen werden können. Künftige Entwicklungen in der Erforschung des perinatalen Zeitraums beim Pferd richten sich hoffentlich auf die Monitorüberwachung intra partum und weiteres Studium am foetalen Fohlen in utero.

Literatur

- Assali, N. S., Brinkman, C. R., Woods, J. R., Nuwayhid, B. S., and Dandavino, A. (1978): Ontogenesis of the autonomic control of cardiovascular functions in the sheep. In: Foetal and Newborn Cardiovascular Physiology. Eds L. D. Longo and D. D. Reneau. Garland Press. pp. 47–92.
- Barcroft, J. (1946): Researches in Prenatal Life. Blackwell, Oxford.
- Battaglia, F. C., and Meschia, G. (1973): Foetal metabolism and substrate utilization. In: Foetal and Newborn Physiology. Barcroft Centenary Symposium. Eds R. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes and P. W. Nathanielsz. Cambridge University Press. pp. 382–396.
- Battaglia, F. C., and Meschia, G. (1978): Principal substrates of foetal metabolism. Physiol. Rev. 58, 499–528.
- Broughton Pipkin, F. (1984): The renin angiotensin system in mother and foetus. Equine vet. J. 16, 253–255.
- Char, V. C., and Creasy, R. K. (1976): Acetate as a foetal metabolic substrate. Am. J. Physiol. 230, 357–361.
- Chevalier, F., and Palmer, E. (1982): Ultrasonic echography in the mare. J. Reprod. Fert. Suppl. 32, 423–430.
- Coben, W. R., Piasecki, G. J., and Jackson, B. T. (1982): Plasma catecholamines during hypoxaemia and acidaemia in foetal lamb. Am. J. Physiol. 243, R 520–R 525.
- Cohn, H. E., Sacks, E. J., Heymann, M. A., and Rudolph, A. M. (1974): Cardiovascular responses to hypoxaemia and acidaemia in foetal lambs. Am. J. Obstet. Gynec. 120, 817–824.
- Colles, C. M., Parkes, R. D., and May, C. J. (1978): Foetal electrocardiography in the mare. Equine vet. J. 10, 32–37.

- Comline, R. S., and Silver, M. (1961): The release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal glands of the foetal sheep. *J. Physiol.* 156, 424–444.
- Comline, R. S., and Silver, M. (1966): Development of adrenal activity in the adrenal medulla of the foetus and newborn animal. *Br. med. Bull.* 22, 16–20.
- Comline, R. S., and Silver, M. (1970): pO_2 , pCO_2 and pH levels in the umbilical and uterine blood of the mare and ewe. *J. Physiol.* 209, 587–608.
- Comline, R. S., and Silver, M. (1971): Catecholamine secretion by the adrenal medulla of the foetal and newborn foal. *J. Physiol.* 216, 659–682.
- Comline, R. S., and Silver, M. (1974): A comparative study of blood gas tensions, oxygen affinity and red cell 2,3 DPG concentrations in foetal and maternal blood in the mare, cow and sow. *J. Physiol.* 242, 805–826.
- Comline, R. S., and Silver, M. (1975): Placental transfer of blood gases. *Br. med. Bull.* 31, 25–31.
- Comline, R. S., and Silver, M. (1976): Some aspects of foetal and uteroplacental metabolism in cows with indwelling umbilical and uterine vascular catheters. *J. Physiol.* 260, 571–586.
- Comline, R. S., Silver, I. A., and Silver, M. (1965): Factors responsible for stimulation of the adrenal medulla during asphyxia in the foetal lamb. *J. Physiol.* 178, 211–238.
- Comline, R. S., Hall, L. W., Lavelle, R., and Silver, M. (1975): The use of intravascular catheters for long-term studies on the mare and foetus. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 23, 583–588.
- Dawes, G. S. (1968): Foetal and neonatal physiology. Yearbook Medical Publishers, Chicago.
- Dawes, G. S. (1973): Breathing and rapid-eye-movement sleep before birth. Foetal and Neonatal Physiology. Barcroft Centenary Symposium. Eds R. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes and P. W. Nathanielsz. Cambridge University Press. pp. 49–62.
- Dawes, G. S. (1984): The central control of foetal breathing and skeletal muscle movements. *J. Physiol.* 364, 1–18.
- Faichney, G. J. (1981): Amino acid utilisation by the foetal lamb. *Proc. Nutr. Soc. Aust.* 6, 48–53.
- Fowden, A. L., and Silver, M. (1983): The effect of the nutritional state on uterine prostaglandin F metabolite concentrations in the pregnant ewe during late gestation. *Q. J. Exp. Physiol.* 68, 337–349.
- Fowden, A. L., Barnes, R. J., Comline, R. S., and Silver, M. (1980): Pancreatic β -cell function in the foetal foal and mare. *J. Endocrin.* 87, 293–301.
- Hall, L. W. (1971): "Wrights" Veterinary Anaesthesia and Analgesia. Bailliere, Tindall, London.
- Heidenreich, J., Erdmann, W., and Kunke, S. (1972): Simultaneous measurement of fetal scalp oxygen tension and heart rate during maternal inhalation of air and 12 per cent oxygen. In: Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta. Eds L. D. Longo and H. Bartels. DHEW Publication No (NIH) 73–361. US Department of Health, Washington DC. pp. 467–471.
- Hull, D. (1976): Fetal fat metabolism. In: Fetal Physiology and Medicine. Eds R. Beard and P. W. Nathanielsz. Saunders, UK.
- Irvine, C. H. G. (1984): Hypothyroidism in the foal. *Equine vet. J.* 16, 302–306.
- Iwamoto, H. S., Rudolph, A. M., Mirkin, B. L., and Keil, L. C. (1983): Circulatory and humoral responses of sympathectomized fetal sheep to hypoxaemia. *Am. J. Physiol.* 245, H 767–H 772.
- Jansen, C. A. M., Krane, E. J., Thomas, A. L., Lowe, K. C., Joyce, P., Parr, M., and Nathanielsz, P. W. (1979): Continuous variability of fetal pO_2 in the chronically catheterized fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynec.* 134, 776–783.
- Jones, C. T., and Robinson, R. O. (1975): Plasma catecholamines in foetal and adult sheep. *J. Physiol.* 248, 15–34.
- Liggins, G. C. (1976): Adrenocortical-related maturational events in the fetus. *Am. J. Obstet. Gynec.* 126, 931–939.
- Macdonald, A. A. (1983): Blood pressure control and the developing pig foetus. DVM thesis, University of Utrecht.
- Nathanielsz, P. W. (1976): Fetal endocrinology; an experimental approach. North Holland Publications, Amsterdam.
- Nathanielsz, P. W., Rossdale, P. D., Silver, M., and Comline, R. S. (1975): Studies on foetal, neonatal and maternal cortisol metabolism in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 23, 625–630.
- Pashen, R. (1981): Studies on the endocrinology of pregnancy in the mare. PhD thesis, University of Cambridge.
- Pashen, R., L. (1984): Maternal and foetal endocrinology during late pregnancy and parturition in the mare. *Equine vet. J.* 16, 233–238.
- Pashen, R., and Allen, W., R. (1979): The role of the fetal gonads and placenta in steroid production, maintenance of pregnancy and parturition in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 27, 499–509.
- Phillips, M. (1983): Fetal catecholamines. *Am. J. Obstet. Gynec.* 146, 840–855.
- Rose, R. J., Rossdale, P. D., and Leadon, D. P. (1982): Blood gas and acid-base studies in spontaneously delivered, term-induced and induced premature foals. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 32, 521–528.
- Rudolph, A. M. and Heymann, M. A. (1973): Control of the foetal circulation. Foetal and Neonatal Physiology. Barcroft Centenary Symposium. Eds R. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes and P. W. Nathanielsz. Cambridge University Press. pp. 89–111.
- Rudolph, A. M., Itskovitz, J., Iwamoto, H., Reuss, M. L., and Heymann, M. A. (1984): Foetal cardiovascular responses to stress. *Seminars in Perinatology.* (In Press.)
- Silver, M. (1980): Intravascular catheterization and other chronic foetal preparations in the mare and the sow. In: Animal Models in Foetal Medicine. Ed P. W. Nathanielsz. Elsevier, North Holland. pp. 107–132.
- Silver, M. (1981): An assessment of chronically catheterized foetal preparation in sheep and other species. *Placenta, Suppl.* 2, 89–108.
- Silver, M., and Comline, R. S. (1972): Some observations on umbilical circulation of the foal compared with the ruminant. In: Respiratory Gas Exchange and Blood Flow in the Placenta. Eds L. D. Longo and H. Bartels. DHEW Publication No (NIH) 73–361. US Department of Health, Washington DC. pp. 113–116.
- Silver, M., and Comline, R. S. (1975): Transfer of gases and metabolites in the equine placenta: a comparison with other species. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 23, 589–594.
- Silver, M., and Edwards, A. V. (1980): The development of the sympathoadrenal system with an assessment of the role of the adrenal medulla in the foetus and neonate. In: Biogenic Amines in Development. Eds H. Parvez and S. Parvez. Elsevier, North Holland. pp. 147–211.
- Silver, M., and Fowden, A. L. (1982): Uterine prostaglandin F metabolite production in relation to glucose availability in the late pregnancy and a possible influence of diet on time of delivery in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 32, 511–519.
- Silver, M., Ousey, J. C., Dudan, F., Fowden, A. L., Knox, J., Cash, R. S. G., and Rossdale, P. D. (1984): Studies on equine prematurity 2: Post natal adrenocortical activity in relation to adrenocorticotrophic hormone and catecholamine levels in the term and premature foals. *Equine vet. J.* 16, 278–286.
- Silver, M., and Steven, D. H. (1976): Placental exchange of blood gases. In: Comparative Placentation. Ed D. H. Steven. Academic Press, London. pp. 161–188.
- Silver, M., Steven, D. H., and Comline, R. S. (1973): Placental exchange and morphology in ruminants and mare. In: Foetal and Neonatal Physiology, Barcroft Centenary Symposium. Eds R. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes and P. W. Nathanielsz. Cambridge University Press. pp. 245–276.
- Silver, M., Barnes, R. J., Comline, R. S., and Burton, G. J. (1982): Placental blood flow: some fetal and maternal cardiovascular adjustments during gestation. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 31, 139–160.
- Simpson, D. J., Greenwood, R. E. S., Ricketts, S. W., Rossdale, P. D., Sanderson, M., and Allen, W. R. (1982): Use of ultrasound echography for early diagnosis of single and twin pregnancy in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 32, 431–439.
- Steven, D. H. (1968): Structural differences between exchange units in the sheep and horse placenta. *J. Physiol.* 196, 24–26.
- Steven, D. H. (1982): Placentation in the mare. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 31, 41–55.
- Tabach, K., Nuwayhid, B., Murad, S., Ushioda, E., Erkkola, R., Brinkman, C. R., and Assali, N. S. (1982): Circulatory effect of chemical sympathectomy in fetal, neonatal and adult sheep. *Am. J. Physiol.* 243, H 113–H 122.
- Thorburn, G. C., Harding, R., Jenkin, G., Parkington, H., and Sigger, J. N. (1984): Control of uterine activity in the sheep. *J. dev. Physiol.* 6, 31–44.

- Tsutsumi, Y.* (1962): The vascular pattern of the placenta in farm animals. J. Fac. Agric. Hokkaido (imp.) Univ. 52, 372–482.
- Turner, W.* (1876): Lectures on the Comparative Anatomy of the Placenta. A. & C. Black, Edinburgh.
- Webb, P. D., and Steven, D. H.* (1981): Development of the adrenal cortex in the fetal foal; an ultrastructural study. J. Dev. Physiol. 3, 59–74.
- Young, M., and Hill, P. M. M.* (1973): Free amino acid transfer across the placental membrane. Foetal and Neonatal Physiology. Barcroft Centenary Symposium. Eds R. S. Comline, K. W. Cross, G. S. Dawes and P. W. Nathanielsz. Cambridge University Press. pp. 329–338.
- Young, I. M., Boyd, R. D. H., Longo, L. D., and Telegvy, G.* (1981): Placental transfer: Methods and Interpretations. W. B. Saunders, UK.

Dr. Marian Silver
Assistant Director of Research
Physiological Laboratory
Downing Street
Cambridge CB2 3EG

Erschienen in Equine Veterinary Journal (1984) 16, 227–233, übersetzt und veröffentlicht mit freundlicher Genehmigung der British Equine Veterinary Association.