

8. ZUSAMMENFASSUNG

8.1 Die Plazentareifung stellt einen komplexen Vorgang am Ende der Trächtigkeit dar. Bei physiologischem Verlauf führt sie zur Lösung der fetalen Membranen. Bei der Retentio secundinarum des Rindes liegt größtenteils eine Unreife der Plazenta vor. Eine Differenzierung zwischen unreifer Plazenta und verzögerter Plazentareifung scheint sinnvoll. Die unreife Plazenta bei verkürzter Trächtigkeitsdauer weist morphologische Merkmale auf, die der jeweiligen Gestationsdauer entsprechend ausgebildet und damit unreif sind. Eine verzögerte Plazentareifung liegt bei physiologischer Trächtigkeitsdauer bei ungenügenden Kennzeichen der Reifung vor.

8.2. Morphologisch ist die Plazentareifung beim Rind durch eine Kollagenisierung, eine Zunahme des maternalen Bindegewebsanteiles und eine Odematisierung gekennzeichnet. Weiterhin werden beim Rind eine numerische Reduktion und Abfächung der Kryptenepithelien beobachtet.

8.3. Bei Rind, Schaf und Ziege nehmen die Diplokaryozyten im fetalen Chorionepithel am Ende der Trächtigkeit ab. Bei Nachgeburtsverhaltung kommt es bei Rind und Schaf nicht zu einer numerischen Reduktion der BNC. Binukleäre Zellen stellen wichtige Bildungsstätten für die plazentare Steroidsynthese dar. Neben der Produktion von Östrogen, Prostaglandin, Progesteron und plazentarem Laktogen können BNC die Prostaglandinsynthese einkerniger fetoplazentarer Zellen modulieren. Bei Anwesenheit von BNC wird mehr $\text{PGF}_2\alpha$ zu PGE_2 umgewandelt. Am Ende der Trächtigkeit nimmt die Anzahl fetaler BNC ab, und es wird weniger $\text{PGF}_2\alpha$ zu PGE_2 umgewandelt.

8.4. Die Veränderungen der Hormonprofile ante partum kommen durch Reifung verschiedener Enzymsysteme zustande. Beim Rind werden Östrogene hauptsächlich über den Delta5-Stoffwechselweg gebildet. Der Anstieg der Östrogene wird vor allem durch eine erhöhte Aktivität der Aromatase verursacht. Beim Schaf wird der Delta4-Stoffwechselweg für die Östrogensynthese bevorzugt. Ein Anstieg der 17α -Hydroxylase und der C17,20-Lyase werden beschrieben. Die Bedeutung der Aromatase für die Östrogensynthese beim Schaf wird kontrovers eingeschätzt. Bei der Ziege wird nach Aktivierung der 17α -Hydroxylase der Delta4-Stoffwechselweg zur Bildung von Östrogenen benutzt.

$\text{PGF}_2\alpha$ wird bei Rind und Schaf hauptsächlich in den maternalen Karunkeln synthetisiert, PGE_2 hingegen in den fetalen Kotyledonen. Am Ende der Trächtigkeit steigt beim Rind die Bildung von PGEM , 15-HETE und HHT an. Beim Schaf wird die erhöhte Prostaglandinsynthese hauptsächlich durch Induktion der Prostaglandin-G/H-Synthase verursacht. Wie beim Rind wird auch beim Schaf das Lipoxygenaseprodukt 15-HETE gebildet.

8.5. Auf immunologischer Ebene scheinen eine ausreichende Alloreaktivität durch MHC-Kompatibilität für die plazentare Reifung von Bedeutung zu sein. Bei ungestörtem Nachgeburtsabgang liegt beim Rind eine mittel- bis hochgradige leukozytäre Infiltration im plazentaren Stroma- und Kryptengewebe vor. Eine hohe

chemotaktische Aktivität unmittelbar post partum wird als notwendig für einen physiologischen Abgang der Nachgeburt angesehen. Metaboliten der Arachidonsäure scheinen die chemotaktischen Faktoren in der Plazenta zu sein, wobei vor allem die Leukotriene wichtig sind

8.6. Östrogene sind von besonderer Bedeutung für die Ausreifung der Plazenta. Sie führen zu einer Ödematisierung und Lockerung des placentaren Gewebes und sollen die morphologischen Veränderungen der fetomaternalen placentaren Gewebe verursachen. Der Östrogenanstieg ante partum muß von ausreichender Länge und Höhe sein, damit die Ausreifung der Plazenta physiologisch verläuft. 17 β -Östradiol wird eine besondere Bedeutung für die Ausreifung zugeschrieben. Der Anstieg der Östrogene ante partum verläuft in Verbindung mit einem Progesteronabfall.

Die Lösung der Eihäute wird durch PGF 2α und durch Thromboxan gefördert, durch PGI 2 und PGE 2 gehemmt. In Plazentomen von Kühen mit Nachgeburtshaltung ist PGF 2α niedriger konzentriert als bei Kühen mit ungestörtem Nachgeburtshabgang. Mit den niedrigen PGF 2α -Konzentrationen sind pathologische Zustände wie übermäßig ödematisierte Eihäute verbunden. Bei Kühen mit Nachgeburtshaltung besteht in der peripheren Zirkulation und in den Plazentomen ein Ungleichgewicht zwischen PGE 2 und PGF 2α , wobei das Verhältnis von PGE 2 zu PGF 2α doppelt so hoch sein kann als bei Kühen ohne Nachgeburtshaltung.

Relaxin scheint durch Stimulation der Kollagen- und Fibrozytenbildung wichtig für die Ausreifung der Plazenta zu sein. Fetale Kortikosteroide sind durch die Induktion von Enzymen wichtig für den Reifungsprozeß. Durch Administration exogener Kortikosteroide kann die Reifung der Plazenta hingegen medikamentell nicht forciert werden. Sie führt nur zu vermehrten Degenerationserscheinungen der binukleären Zellen und zu einem früheren Nachweis von Östrogenrezeptoren.

Die häufig auftretenden Störungen des Lösungsprozesses der Eihäute bei verkürzter Trächtigkeitsdauer und bei medikamenteller Induktion der Geburt scheinen durch quantitative Störungen der Hormonprofile oder durch einen asynchronen Ablauf der endokrinen Veränderungen ante partum zu entstehen.

8.7. Die Uteruskontraktionen führen zur mechanischen Lösung der fetalen Villi aus den maternalen Krypten. Die Freisetzung des kontraktiven Potentials des Myometriums entsteht durch neurale, humorale und mechanische Faktoren, wobei der Wegfall des Progesteronblocks als wichtigster humoraler Faktor anzusehen ist.

9. SUMMARY

Saskia Johanna Margareta Krawczynski (1999):

Placental Maturation and Release of the Fetal Membranes in Cows, Sheep and Goats at the End of Pregnancy with Emphasis on Hormonal Processes

A Literature Review

9.1. Maturation processes of the placenta at the end of pregnancy are very complex and lead under physiological conditions, to the separation of the fetal membranes. In cattle, in most cases, the retention of the afterbirth is due to an immature placenta. It seems to be appropriate to differentiate between an immature placenta and a delay in placental maturation. The former takes place, when calving occurs prematurely and is characterized by morphological findings corresponding to the gestational period. The latter is found at a normal gestation length, when the placenta does not show characteristics of maturation.

9.2. Morphological characteristics of placental maturation in the cow are an increase in collagen and the maternal connective tissue as well as oedematization of the placental tissue. Furthermore, a reduction in cryptal epithelial cells in number and height can be seen in cows.

9.3. In cows, sheep and goats, binucleate cells in the fetal chorionic epithel decrease towards the end of pregnancy, whereas the number of BNC stays the same in cows and sheep with retention of the afterbirth. Binucleate cells are important sources of the synthesis of placental steroids. They do not only produce oestrogens, prostaglandins, progesterone and placental lactogen, but also modulate the prostaglandin synthesis of other fetoplacental cells. When BNC are present, $\text{PGF2}\alpha$ is being metabolized to PGE2 . Towards the end of pregnancy, BNC decrease in number and as a result, less $\text{PGF2}\alpha$ is transformed to PGE2 .

9.4. Changes in the hormone profiles at the end of term are due to a maturation of different enzyme systems. In cows, oestrogens are mainly produced via the delta5-pathway. Above all, an increase in the activity of the aromatase causes the increase in oestrogens at the end of term. In sheep, the delta4-pathway is being preferred for the synthesis of oestrogens. Increases in the activity of the 17α -hydroxylase and the C17,20-lyase lead to higher oestrogen levels. There are controversial opinions about the importance of the aromatase for the oestrogen production in sheep. In goats, the delta4-pathway is used for the production of oestrogens after the activation of the 17α -hydroxylase.

$\text{PGF2}\alpha$ is mainly synthesized in maternal caruncular tissue in cows and sheep, whereas the fetal cotyledons are the primary location of the production of PGE2 . At the end of term, there is an increase in PGEM , 15-HETE and HHT. In sheep, the elevated production of prostaglandins is due to an induction of the prostaglandin-G/H-synthase. As well as in cows, the lipoxygenase product 15-HETE is produced in sheep.

9.5. A sufficient alloreactivity based on MHC-compatibility seems to be important for the maturation of the placenta. When the fetal membranes are expelled without any complication, there is a high degree of leukocyte infiltration in the placental tissues. A high chemotactic activity in the placentomes seems to be necessary for an undisturbed release of the afterbirth. Metabolites of the arachidonic acid, especially leukotrienes, are considered to be the chemotactic factors in the placenta.

9.6. Oestrogens are of great importance for the maturation of the placenta. They lead to an oedema and loosening of placental tissue. Oestrogens are thought to cause the morphological changes at the fetomaternal interface. The increase in oestrogens before delivery has to be long and high enough in order to enable the placenta to mature normally. Oestradiol-17 β seems to be particularly important.

The decrease in progesterone is connected with a sufficiently long and high concentration of oestrogen. The loosening of the fetal membranes is enhanced by PGF 2α and thromboxane, whereas PGI 2 and PGE 2 inhibit this process. PGF 2α in placentomes of cows with placental retention is less concentrated as in placentomes of cows without placental retention. In connection with the low PGF 2α concentration in the placentomes, pathological findings of the placental tissue can be seen. In cows with retention of the afterbirth, an imbalance between PGE 2 and PGF 2α exists in the placentomes and in the peripheral circulation. The PGE 2 /PGF 2α -ratio is two times higher than in cows without placental retention.

Relaxin seems to be important for placental maturation through stimulation of the collagen synthesis and enhanced formation of fibrocytes. The increase in fetal glucocorticoids triggers the induction of a variety of enzymes. Maturation of the placenta cannot be achieved by administration of exogenous corticosteroids, which only leads to degeneration of binucleate cells and an earlier appearance of oestrogen receptors. Disorders in the loosening process of the fetal membranes in connection with premature calving depend either on quantitative disorders of the normal preparturient hormonal ratios or on an asynchrony of endocrine events.

9.7. Uterine contractions lead to a mechanical separation of the fetal villi from the maternal crypts. The release of the contractile potential of the myometrium is due to neural, humoral and mechanical factors, of which the removal of the progesterone is the most important humoral factor.