

## 2. Literatur

### 2.1 Die Plazenta des Rindes

Das Rind besitzt eine *Semiplacenta epitheliochorialis cotyledonaria*. Bei der Geburt löst sich nur die Placenta fetalis, während die Placenta materna ohne nennenswerte Gewebsverluste und Blutungen in der Mutter verbleibt (Semiplacenta, Strahl 1906). Die Plazentarschranke besteht histologisch aus maternalem Gefäßendothel mit Basalmembran, Bindegewebe und Uterusepithel mit Basalmembran, dem Interzellularspalt sowie auf der fetalen Seite aus Chorionepithel mit Basalmembran, Bindegewebe und Kapillarwand (Placenta epitheliochorialis, Grosser 1909).

Die Plazenta des Rindes weist folgende *speziesspezifische Besonderheiten* auf:

Die Chorionzotten sind nicht über die gesamte Oberfläche der Plazenta verteilt, sondern es bilden sich Zottenfelder (Kotyledonen) aus, die sich mit den konvexen Uteruskarunkeln zu Plazentomen verbinden. Bei den Karunkeln handelt es sich um umschriebene, genetisch präformierte, drüsenlose Verdickungen des Endometriums. Insgesamt 75 bis 120 Karunkeln sind in jeweils zwei mesometrialen (dorsalen) und zwei antimesometrialen (ventralen) Längsreihen in beiden Uterushörnern angelegt (Rüsse 1991).

Im Chorionepithel sind lichtmikroskopisch neben mononukleären Zellen regelmäßig auch polynukleäre Zellen erkennbar, die als fetale Diplo- bzw. Polykaryozyten bezeichnet werden (Schulz und Merkt 1956, Grunert 1980, Hager 1983, Laven und Peters 1996). Diese Diplokaryozyten sind zum aktiven Übertritt in das maternale Kryptenepithel befähigt (Wooding und Wathes 1980, Schoon 1989). Ihnen wurden bereits diverse Funktionen, wie zum Beispiel die immunologische Resorption und Phagozytose (Schulz und Merkt 1956, Grunert 1980), Phagozytose von Erythrozyten zur Aufschlüsselung von Eisen für den Fetus (Hager 1983, Rüsse 1991), Freisetzung von plazentärem Laktogen (Duello et al. 1986), Steroidhormonsynthese (Reimers et al. 1985, Gross und Williams 1988b), Prostaglandinsynthese (Reimers et al. 1985, Gross und Williams 1987) und die Modulation der plazentären Prostaglandinsynthese (Gross und Williams 1988a) zugeschrieben.

Zu den *Funktionen* der Plazenta gehört hauptsächlich der fetomaternaler Stoffaustausch via Diffusion, aktivem Transport, Diapedese und Pinozytose. Sie schützt den Fetus vor mechanischen Einwirkungen und in begrenztem Maße auch vor Infektionen (Schnorr 1989).

Zusätzlich übt sie endokrine Funktionen aus. Beim Rind ist die Placenta fetalis nach Hoffmann (1993) ab dem dritten Trächtigtkeitsmonat Produktionsstätte von Östrogenen. Neben dem Corpus luteum graviditatis synthetisiert auch die Plazenta zwischen dem 180. und 240. Trächtigtkeitstag Progesteron, das in diesem Zeitraum die Gravidität bedingt aufrechterhalten kann (Reimers et al. 1985, Conley und Ford 1987, Hoffmann 1993). Auch zur Synthese von Prostaglandinen ist die Plazenta des Rindes befähigt. Gimenez et al. (1983) konnten anhand der Messung von Konzentrationsdifferenzen in Arteria (A.) und Vena (V.) uterina sowie A. und V. umbilicalis tragender Kühe die Synthese von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und  $\text{PGE}_2$ , vor allem in der Placenta fetalis, in vivo nachweisen. Allerdings soll während der Trächtigtkeit ein endogener Inhibitor im maternalen Karunkelgewebe die Prostanoidsynthese unterdrücken, um einer vorzeitigen Luteolyse entgegenzuwirken (Shemesh et al. 1984). Die bovine Plazenta ist außerdem in der Lage, plazentäres Laktogen, ein Polypeptidhormon, das vor allem bei der Differenzierung der Milchdrüse eine Rolle spielt, zu bilden (Duello et al. 1986, Hoffmann 1993).

## **2.2 Physiologischer Lösungsprozeß der Placenta fetalis**

Um das polyfaktorielle Krankheitsgeschehen der Retentio secundinarum besser verstehen zu können, soll hier zunächst der physiologische Lösungsprozeß der Plazenta fetalis beschrieben werden:

### **2.2.1 Hochträchtigkeit (Plazentareifung)**

In den letzten zwei Graviditätsmonaten wird das fetale und maternale bindegewebige Stützgerüst in den Plazentomen fortschreitend kollagenisiert (Schulz und Merkt 1956, Grunert 1980, Sharpe et al. 1989). In den Randbereichen der Karunkeln kommt es aufgrund dieser physiologischen Fibrose bereits ante partum (a.p.) zur Lösung der fetalen Zotten aus den Krypten. Die plazentären Blutgefäßwände werden hyalinisiert, während das subintimale und adventitielle Bindegewebe proliferiert. Dies hat eine Obliteration der Gefäßlumina zur Folge (Schulz und Grunert 1959).

Besonders in der Nähe des Karunkelstieles flacht sich das maternale Kryptenepithel stark ab, bis es teilweise lichtmikroskopisch nicht mehr zu erkennen ist (Schoon 1989, Tolhuysen 1990, Sarges 1997). In unreifen Plazentomen ist das Kryptenepithel größtenteils kubisch und nur in kleinen Bereichen abgeflacht (Ziegler 1978, Grunert 1980, Woicke et al. 1986, Sarges 1997).

Nach Beobachtungen von Schulz und Merkt (1956) steigt während der Hochträchtigkeit im Chorionepithel der Gehalt an Diplokaryozyten. In der jüngeren Literatur wird jedoch von einer physiologischen Abnahme der Gesamtzahl der Diplokaryozyten im peripartalen Zeitraum berichtet (Margolis et al. 1983, Schoon 1989, Tolhuysen 1990).

Unter Östrogeneinwirkung kommt es antepartal zu einer Ödematisierung des maternalen Bindegewebes, zur Quellung der Bindegewebsfasern, zur Fibroblastenproliferation und zur Kontraktion kleiner Arterien (Schulz und Merkt 1956). Auch nach Ansicht anderer Autoren ist ein antepartaler Östrogenanstieg für den endgültigen Reifungsprozeß der Plazenta und damit für den zeitgerechten Nachgeburtsabgang unerlässlich. Dabei sollen sowohl die Höhe des Anstiegs als auch seine Dauer eine entscheidende Rolle spielen (Chew et al. 1977, Chew et al. 1979b, Coufalik 1985, Pimentel et al. 1987, Grunert et al. 1989).

Kurz vor bzw. gleichzeitig mit dem physiologischen antepartalen Abfall des Progesteronspiegels beginnt die Konzentration von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  zu steigen (Edqvist et al. 1978, Meyer et al. 1989, Hoffmann 1993).  $PGF_{2\alpha}$  soll neben der Luteolyse (Fairclough et al. 1975, Edqvist et al. 1978) die glatte Muskulatur des Myometriums stimulieren, als Voraussetzung für die mechanische Einleitung der Geburt (Arthur 1979, Shemesh et al. 1984, Hoffmann 1993). Beim Rind ist aufgrund einer gleichbleibend hohen Anzahl an Progesteronrezeptoren im Myometrium ein präpartaler Progesteronabfall absolute Voraussetzung für das Eintreten der Geburt (Klauke und Hoffmann 1992).

### 2.2.2 Geburt

Während des Partus kommt es durch die Wehen zu ständig wechselnden Druckverhältnissen in den Gefäßen der Plazentome mit abwechselnder Anämie und Hyperämie der Kapillaren. Damit verbunden ist eine Verkleinerung und Vergrößerung der Oberfläche der Kotyledonenzotten, die eine Lockerung in den Plazentomen bewirkt. Während der Austreibungsphase werden infolge der Uteruskontraktionen die Plazentome gegen den Fetus gepreßt, wobei es zu einer Abflachung und seitlichen Ausdehnung kommt (Schulz und Merkt 1956). Wichtig ist in diesem Zusammenhang die östrogenbedingte Erschlaffung des maternalen Bindegewebes (Grunert 1983). Die Lösung der Kotyledonenzotten aus den Karunkelkrypten beginnt im Bereich der stärksten mechanischen Beanspruchung, in der Umgebung des Karunkelstiels (Schulz und Merkt 1956).

Nach dem Austreiben der Frucht und dem Abreißen der Nabelschnur entsteht eine Blutleere in den Kapillaren der Kotyledonen, deren Schrumpfung die Oberfläche des Chorionepithels reduziert (Götze 1941, Schulz und Merkt 1956, Arthur 1979, Grunert 1983). Auch auf der maternalen Seite wird das Blutangebot unmittelbar nach der Geburt verringert, und die Kapillaren verengen sich. Der Gewebsturgor verringert sich also auf beiden Seiten und ermöglicht das Ausgleiten der Zotten aus den Krypten (Götze 1941, Gloor 1965, Laven und Peters 1996).

### **2.2.3 Nachgeburtsphase und Frühpuerperium**

Während der Nachgeburtswehen werden die in der Austreibungsphase durch Druck gegen den Fetus abgeflachten Plazentome durch Kontraktionen der Uteruswand wieder komprimiert. Die Basis der Karunkeln wird wieder schmaler, der Ablösevorgang wird mechanisch unterstützt (Schulz und Merkt 1956, Grunert 1980).

Sehr schnell nach dem Abgang der Eihäute werden die Karunkeln vollständig hyalinisiert. Bereits eine halbe Stunde nach Abgang der Secundinae sind die Karunkelkrypten auf einen schmalen Spalt eingeengt. Es bleiben so gut wie keine fetalen Anteile in den Krypten zurück. Ortsansässige Bindegewebszellen beginnen zu proliferieren und werden zu phagozytierenden Makrophagen. Diese werden, mit Fetttropfchen beladen in das Uteruslumen abgestoßen, wo sie neben Fruchtwasserresten und Erythrozyten einen Bestandteil der Lochien ausmachen. Bereits acht bis neun Tage p.p. hat der Abbau den Karunkelstiel erreicht. Im weiteren Verlauf werden die Karunkeln reepithelisiert (Schulz und Grunert 1959, Gloor 1965).

### 2.3 Ätiologie und Pathogenese der Nachgeburtshaltung

Die Nachgeburt wird erst eine gewisse Zeit nach der Geburt des Kalbes ausgestoßen. Somit weist postpartal zunächst einmal jede Kuh eine Retention der Eihäute auf (van Werven et al. 1992, Laven und Peters 1996). Die Diagnose „Nachgeburtshaltung“ ist demnach eine Definitionsfrage. Physiologischerweise wird die Nachgeburt innerhalb von sechs bis maximal zwölf Stunden nach der Geburt des Kalbes ausgestoßen (Götze 1941, Arthur 1979, van Werven et al. 1992). In der Regel wird daher ein Zurückbleiben der gesamten Nachgeburt oder von Teilen der Secundinae von mehr als 12 Stunden p.p. als pathologisch angesehen (Götze 1941, Schulz und Merkt 1956, Grunert 1983, Kinsel 1996).

In der Literatur wird die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen mit durchschnittlich 5 bis 10% angegeben. In Problembetrieben kann sie auch weit darüber liegen (Dyrendahl et al. 1977, Grunert 1980, Romaniuk 1985, Sobiraj et al. 1998)

Laut Götze (1941) gibt es drei Möglichkeiten für die Pathogenese der Retentio secundinarum:

- Mechanische Behinderung des Abganges der Eihäute (Zervixenge, Zervixspange, große Kotyledonen, Festhaken der Eihäute an Karunkeln u.ä.).
- Mangel an austreibenden Kräften (Atonia uteri).
- Störung des Lockerungsvorganges in den Plazentomen (Infektiöse oder nichtinfektiöse Ursachen).

Von der Häufigkeit des Vorkommens soll die letztgenannte Entstehungsweise mit einem Anteil von rund 98%, teilweise in Kombination mit einer Atonia uteri, überwiegen. Seit der Tilgung der Brucellose des Rindes scheint die Bedeutung der infektiösen Ursachen in Deutschland gering (Kolb 1984, Grunert 1985, Sobiraj et al. 1998). Gleichwohl kommt es bereits sub partu, auch bei ungestörtem Geburtsverlauf, zu einer Besiedelung des Uterus mit Keimen aus der Umwelt des Muttertieres, forciert durch aufsteigende Infektionen entlang der heraushängenden Eihautteile (Götze 1941, Bostedt et al. 1979, Sobiraj et al. 1987, Grunert und Grunert 1990, de Kruif 1994, Lewis 1997). Metastatische Keimbesiedlungen der Plazenta sind ebenfalls nicht auszuschließen (Götze 1941, Grunert 1983). Die resultierenden entzündlichen Reaktionen können zu einer mechanischen Behinderung des Nachgeburtshabganges sowie zu einer Uterusatonie führen (Arthur 1979, Grunert und Zaremba 1979).

Nach Grunert (1983) und Paisley et al. (1986) können folgende Faktoren eine Störung des Lösungsprozesses in den Plazentomen bewirken:

- Unreife Plazentome bei verkürzter Gestationsdauer (Abort, Frühgeburt) mit unzureichender hormoneller und struktureller Vorbereitung.
- Überreife Plazentome bei verlängerter Gestationsdauer mit proliferativen Veränderungen im Karunkelepithel, das durch Verdickung der Septen die Kotyledonenzotten fixiert.
- Nichtentzündliches Ödem der Chorionzotten nach Sectio caesarea, Torsio uteri oder Allergie mit mechanischer Behinderung der Lockerung.
- Hyperämie der Plazentome, bedingt durch kurzfristige mechanische Abflußbehinderung oder vorzeitigen Verschuß der Nabelgefäße mit folgender Inkarzeration der Zotten in den Krypten.

In der Literatur wurden schon etliche Kausalfaktoren für die Entstehung einer Retentio secundinarum genannt, von denen viele untereinander in Zusammenhang stehen oder sich gegenseitig bedingen. Eine Übersicht der bislang ermittelten möglichen Ursachen nichtinfektiöser Natur gibt Tabelle 1.

*Tabelle 1: Nichtinfektiöse Faktoren, die mit der Retentio secundinarum in Zusammenhang gebracht wurden*

<b>Faktor</b>	<b>Quelle</b>
Rasse	Dyrendahl et al. (1977), Arthur (1979)
Alter	Geyer (1964), Romaniuk (1985), Markusfeld (1987), Gröhn et al. (1990), van Werven et al. (1992), Mellado und Reyes (1994)
Genetik	Grunert (1980), Kolb (1984)
Jahreszeit	du Bois und Williams (1980)
Trächtigkeitsdauer	Muller und Owens (1974), Kay (1978), Arthur (1979), Grunert (1983 und 1985), Kudláč (1991), Kankofer et al. (1994)
Mehrlingsgeburt / Eihautwassersucht	Geyer (1964), Dyrendahl et al. (1977), Kay (1978), Grunert (1980), Markusfeld (1987)
Totgeburt	Dyrendahl (1977), Grunert und Zaremba (1979)
Schweregeburt / Geburtshilfliche OP	Götze (1941), Geyer (1964), Grunert und Zaremba (1979), Grunert (1983 und 1985)
<b>Fütterung / Stoffwechsel</b>	
Rationsgestaltung in der Trockenstehperiode	Grunert und Zaremba (1979), Coufalik (1985)
Vitamin E- und / oder Selenmangel	Trinder et al. (1969), Julien et al. (1976), Bostedt und Schramel (1981)
Hypokalzämie	Kay (1978), Grunert (1983), Barnouin und Chassagne (1991)
Ketose	Grunert (1983), Markusfeld (1987)
Leberschaden a.p.	Lotthammer et al. (1971), Morrow (1976), Kolb (1984)
Körperkondition	Metzner et al. (1993), Lüpschen (1997), Markusfeld et al. (1997)
<b>Management</b>	
Verkürzte Trockenstehzeit	Grunert (1980), Curtis et al. (1985), Kudláč (1991)
Geburtsinduktion	Arthur (1979), Woicke et al. (1986), Tolhuysen (1990)
Streß / Schmerz	Grunert (1980), Hammerl et al. (1984), Hemeida et al. (1986), Heuwieser (1986), Eulenberger et al. (1993), Randt et al. (1995)
Bewegungsmangel	Romaniuk (1985)
Absetzen des Kalbes	Arthur (1979), Eulenberger et al. (1987)

Neben den in der Tabelle 1 genannten Faktoren werden in der Literatur vor allem peripartale Störungen des Steroidhormonhaushaltes, des Eicosanoidhaushaltes, der Immunabwehr und der Blutgerinnung mit der *Retentio secundinarum* in Verbindung gebracht.

### 2.3.1 Störungen des Steroidhormonhaushaltes

Verschiedene Autoren stellten bei Tieren, die eine Nachgeburtsverhaltung entwickelten, peripartal erhöhte bzw. zur Geburt weniger stark abfallende *Plasmaprogesteronspiegel* fest als bei Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtsabgang (Chew et al. 1977, Leidl et al. 1980a, Lotthammer 1983, Bosu et al. 1984, Matton et al. 1987, Kankofer et al. 1994). Matton et al. (1987) machten hierfür insbesondere eine unvollständige Luteolyse verantwortlich. Dagegen konnten Inaba et al. (1986) sowie Peter und Bosu (1987) keine Unterschiede zwischen den im peripartalen Zeitraum gemessenen Progesteronprofilen von Kühen mit und ohne Nachgeburtsverhaltung ermitteln. Einige Autoren waren der Ansicht, daß ein antepartales Mißverhältnis von Serumprogesteron und –östrogenspiegeln einen gestörten Lösungsprozeß der Placenta fetalis bedingt (Agthe und Kolm 1975, Chew et al. 1979b).

Den *Östrogenen* wird eine wichtige Rolle insbesondere bei der morphologischen Reifung der Plazenta zugeschrieben (Schulz und Merkt 1956, Grunert et al. 1989, Rasmussen et al. 1996). So ermittelten einige Autoren einen antepartal unzureichenden oder zu kurzfristigen Anstieg von Östrogenen bei Tieren, die eine *Retentio secundinarum* entwickelten (Chew et al. 1979ab, Leidl et al. 1980a, Lotthammer 1983, Heuwieser und Grunert 1987a, Grunert et al. 1989, Gambarini 1989, von Fürstenberg et al. 1990). Agthe und Kolm (1975) jedoch beobachteten bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung 12 Stunden ante partum einen deutlichen Anstieg des Plasmaöstrogenspiegels, gefolgt von einer langsameren Abnahme. Als möglicher Grund hierfür wurde das intrauterine Verbleiben der Synthesequelle (Placenta fetalis) genannt. Eine entsprechende Beobachtung und Erklärung lieferten auch Pimentel et al. (1987).

Es muß jedoch angemerkt werden, daß die von unterschiedlichen Autoren gemessenen Östrogenfraktionen im maternalen peripheren Venenblut einen Vergleich der verschiedenen Ergebnisse erschwert (Laven und Peters 1996). Außerdem ist das eigentliche Zielorgan (gravider Uterus) relativ weit von der Entnahmestelle entfernt ist, wodurch Verdünnungs- und Stoffwechseleffekte zu erwarten sind (Heuwieser 1986). Zusätzlich sind relativ große individuelle Schwankungen innerhalb des verwendeten Tiermaterials die Regel (Heuwieser und Grunert 1987a, Pimentel et al. 1987).

### 2.3.2 Störungen des Eicosanoidhaushaltes

Die Prostaglandine scheinen im Hinblick auf den Nachgeburtsabgang eine Schlüsselrolle zu spielen (Horta 1984). Leidl et al. (1980b) nahmen an, daß die peripartale Konzentration von *Prostaglandin F<sub>2α</sub>* in den Plazentomen direkt oder indirekt mit dem Komplex der Retentio secundinarum in Zusammenhang steht.

Sowohl die Placenta fetalis wie auch die Placenta materna sind zur Prostaglandinsynthese befähigt, jedoch überwiegt peripartal die Produktion in den Kotyledonen (Leidl et al. 1980b, Gimenez et al. 1983, Shemesh et al. 1984, Guilbault et al. 1984a, Gross et al. 1985a und 1987, Meyer et al. 1989, Hoedemaker et al. 1991, Slama et al. 1993).

Da die Prostaglandine in der Plazenta gebildet werden und auch lokal wirken, ist das jeweilige Studiendesign (Lokalisation der Probenentnahme) von entscheidender Relevanz für die Bewertung der Ergebnisse (Laven und Peters 1996). Heuwieser et al. (1993a) stellten in ihren Untersuchungen fest, daß die Korrelationen zwischen dem primären Prostaglandin (PGF<sub>2α</sub>), gemessen im uterinen oder fetalen Blut, und der Konzentration seines Metaboliten 13,14-dihydro-15-keto-Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGFM) im peripheren Venenblut gering und nicht signifikant sind. Demnach sind vom Versuchsaufbau her folgende Ansätze zu unterscheiden:

- Bestimmung der Konzentrationen von Prostaglandinmetaboliten im peripheren Venenblut.
- Konzentrationsbestimmung von originärem Prostaglandin und seinen Metaboliten im uteroplazentaren Kreislauf (A. und V. uterina sowie A. und V. umbilicalis).
- Ermittlung des Gehaltes an Prostaglandin im Plazentagewebe selbst.
- Messung der Syntheserate von mit Arachidonsäure inkubierten plazentaren Geweben in vitro.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in der Literatur gefundenen Konzentrationen von Prostaglandin F<sub>2α</sub> und / oder seinem Metaboliten PGFM im peripartalen Zeitraum bei Tieren mit Retentio secundinarum gegenüber denjenigen Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtsabgang als Kontrollgruppe.

*Tabelle 2: PGF<sub>2α</sub> und / oder PGFM im peripartalen Zeitraum bei Tieren mit Nachgeburtshaltung (NGV) gegenüber Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtshabgang (ZNA)*

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Tierzahl NGV/ZNA</b>	<b>Ergebnis bei NGV, Zeitpunkt</b>
<i>PGFM im peripheren Venenblut</i>		
Bosu et al. (1984)	n=10/12	Anstieg von PGFM ab 6 d a.p. bei NGV gegenüber 2 d a.p. bei ZNA
Horta et al. (1986)	n=8/17	PGFM ↓ 1 h p.p.
Matton et al. (1987)	n=5/7	PGFM ↑ 12 h p.p.
Peter und Bosu (1987)	n=18/28	PGFM ↑ peripartal
Chassagne und Barnouin (1992)	n=14/40	PGFM ↓ sub partu
Heuwieser et al. (1992)	n=13/32	PGFM ↓ 0 und 3 h p.p. (gestreßte Tiere)
Slama et al. (1993)	n=9/13	kein Unterschied 6 h p.p.
Risco et al. (1994a)	n=10/10	PGFM ↑ während der ersten 3 d p.p.
<i>Prostaglandinbestimmung im uteroplazentaren Blutkreislauf</i>		
Heuwieser et al. (1993b)	n=5/8	PGF <sub>2α</sub> und PGFM ↓ Blutentnahme während Sectio
<i>Prostaglandingehalt in plazentaren Geweben</i>		
Leidl et al. (1980ab)	n=10/6	PGF <sub>2α</sub> ↓ bezogen auf 100 mg DNA Plazentome während Sectio entnommen
Slama et al. (1993)	n=9/13	kein Unterschied Plazentome 6 h p.p. entnommen
<i>Prostaglandinsynthese aus Arachidonsäure in vitro</i>		
Gross et al. (1985a, 1987)	n=10/12	PGF <sub>2α</sub> ↓ in Kotyledonen Plazentome 1 h p.p. entnommen
Slama et al. (1993)	n=9/13	PGF <sub>2α</sub> ↓ in Kotyledonen Plazentome 6 h p.p. entnommen

↓ = erniedrigt (gegenüber Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtshabgang)

↑ = erhöht (gegenüber Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtshabgang)

Da eine Speicherung von Prostaglandinen im Gewebe nicht möglich ist (Poyser 1981), entspricht die freigesetzte direkt der synthetisierten Menge. Dies bedeutet, daß die von einigen Autoren ermittelten geringen Konzentrationen von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und / oder PGFM entweder auf eine verringerte Syntheserate, einen gesteigerten Metabolismus oder einen gesteigerten Katabolismus zurückzuführen sind.

### *Verringerte Syntheserate*

(Substratmangel, Enzyminhibition, Verschiebung der Synthesequalität)

Chassagne und Barnouin (1992) stellten bei Tieren, die während der Trockenstehperiode mit Grassilage gefüttert worden waren geringere PGFM Plasmakonzentrationen fest als bei solchen, die Maissilage erhalten hatten. Sie führten dies auf eine Imbalanz an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, speziell auf einen Mangel an Linolsäure und einen Überschuß an Linolensäure zurück. Linolsäure ist ein Präkursor der Prostanoidsynthese, während Linolensäure die Prostanoidsynthese hemmt.

Meyer et al. (1989), Del Vecchio et al. (1990) und Burns et al. (1997) haben gezeigt, daß Oxytocin die endometriale Sekretion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  auslöst, indem es über eine Enzymkaskade die Phospholipase  $A_2$  ( $\text{PLA}_2$ ) stimuliert. Slama et al. (1993) konnten dies für die Placenta fetalis an sechs Stunden p.p. entnommenen Plazentomen bestätigen. Somit wären Tiere mit einer primären Wehenschwäche prädestiniert für einen Mangel an  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

Barnouin und Chassagne (1991) sowie Hansen et al. (1999) wiesen darauf hin, daß die  $\text{PLA}_2$ , die Arachidonsäure für die Prostanoidsynthese bereitstellt, ein kalziumabhängiges Enzym ist. Slama et al. (1993) konnten zeigen, daß Kalzium den Umsatz von Arachidonsäure in den Kotyledonen stimuliert. Ein peripartaler Kalziummangel würde somit neben einer geschwächten Muskelkontraktibilität auch zu einem Mangel an  $\text{PGF}_{2\alpha}$  führen.

Horta (1984) konnte durch eine Hemmung der Cyclooxygenase mittels eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums (Lysin-Acetylsalicylat) bei fünf Kühen nach Spontangeburt eine Nachgeburtsverhaltung induzieren. Waelchli et al. (1999) setzten in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie mit 98 Tieren (Kaiserschnitt) Flunixin-Meglumin ein. Die Tiere der Verumgruppe wiesen eine signifikant höhere Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen als die der Plazebogruppe (55% gegenüber 28,6%). Weems et al. (1999) konnten die plazentäre Synthese von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in vitro durch Zugabe von Indomethacin bzw. Meclofenaminsäure signifikant verringern.

Die Nachgeburtsverhaltung stellt nach wie vor die häufigste Komplikation nach einer medikamentellen Geburtsinduktion dar (Schoon 1989, Rasmussen et al. 1996). Bei einer vorzeitigen Geburtseinleitung mit Glucocorticoiden kann eine beschleunigte morphologische Ausreifung der Plazenta nicht erreicht werden (Woicke et al. 1986, Schoon 1989, Tolhuysen 1990). Neben der mangelnden Plazentareifung ist jedoch auch zu bedenken, daß Glucocorticoide die Prostaglandinsynthese hemmen. Gross et al. (1986) konnten bei Tieren, deren Geburt mit Dexamethason eingeleitet worden war, durch Applikation von exogenem  $\text{PGF}_{2\alpha}$  die Inzidenz von Retentio secundinarum hochsignifikant verringern. In einer in-vitro-Untersuchung von Izhar et al. (1992) konnte gezeigt werden, daß in reifen, mit Arachidonsäure und Dexamethason inkubierten Plazentomen in erster Linie die Cyclooxygenase, aber auch die Phospholipase  $\text{A}_2$  gehemmt wird. Es kam zu einer signifikanten Verringerung der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese.

Horta et al. (1986) beobachteten bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung eine Stunde post partum signifikant niedrigere PGFM-Spiegel als bei Tieren ohne Retentio secundinarum. Sie führten dies jedoch nicht auf eine mangelnde Cyclooxygenaseaktivität zurück, da sie eine gleichzeitige Zunahme der Synthese von Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ) bzw. seines Metaboliten PGIM verzeichnen konnten, dem sie eine Hemmung des Nachgeburtsabganges unterstellten. Sie vermuteten daher, daß es auf der Ebene der Endoperoxide (Prostaglandinvorstufen) zu einer Verschiebung der Syntheseleistung kommt, der dazu führt, daß ein Mangel an  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und ein Überschuß an  $\text{PGI}_2$  entsteht. Diese Ergebnisse wurden in einer Untersuchung von Slama et al. (1993) bestätigt, die in sechs Stunden p.p. entnommenen placentaren Geweben den Umsatz von Arachidonsäure in vitro erfaßten. Bei den Syntheseprodukten wurden nicht nur verschiedene Prostaglandine sondern auch andere Eicosanoide berücksichtigt. Sie stellten fest, daß die Placenta fetalis im Falle einer Nachgeburtsverhaltung weniger  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und Thromboxan  $\text{B}_2$  ( $\text{TXB}_2$ ) und mehr  $\text{PGI}_2$  und  $\text{PGE}_2$  synthetisiert als die von Kontrolltieren ohne Nachgeburtsverhaltung. Sie führten dies ebenfalls auf eine Änderung des Metabolismus der Endoperoxide  $\text{PGG}_2$  und  $\text{PGH}_2$  zurück. Bei den Syntheseprodukten des Lipoxygenaseweges stellten sie bei den Tieren mit Nachgeburtsverhaltung gegenüber den Kontrolltieren eine verringerte Produktion der Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) und eine erhöhte Synthese von Leukotrien  $\text{B}_4$  ( $\text{LTB}_4$ ) fest. Die Synthese von Produkten des Lipoxygenaseweges in der Plazenta hochtragender Rinder wurde erstmalig von Hoedemaker et al. (1991) nachgewiesen. Sie sind für den Komplex der Nachgeburtsverhaltung von Bedeutung, da sowohl HETE wie auch  $\text{LTB}_4$  chemoattraktiv für neutrophile Granulozyten sind und auch andere ihrer Funktionen beeinflussen können (Hoedemaker et al. 1990).

*Gesteigerter Metabolismus* (enzymatische Umwandlung in andere Prostaglandine)

Gross et al. (1985a) zeigten, daß im Falle einer Nachgeburtsverhaltung die Kotyledonen vermehrt Prostaglandine der E-Reihe synthetisieren, während bei ungestörtem Nachgeburtsabgang hauptsächlich Prostaglandine der F-Reihe gebildet werden. Sie vermuteten daher, daß ein zeitgerechter Nachgeburtsabgang mit der Umwandlung von PGE<sub>2</sub> in PGF<sub>2α</sub> einhergeht. In späteren Untersuchungen stellten sie jedoch fest, daß in der Rinderplazenta nur eine Umwandlung von PGF<sub>2α</sub> zu PGE<sub>2</sub> (9-hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase-Reaktion) möglich ist. Sie nahmen daher an, daß bei Tieren mit physiologischem Nachgeburtsabgang diese Reaktion zum Erliegen kommt, was zu hohen PGF<sub>2α</sub>-Konzentrationen führt. Im Gegensatz dazu würden bei Tieren mit Retentio secundinarum aus fortgesetzter Umwandlung hohe PGE<sub>2</sub>-Konzentrationen resultieren (Gross et al. 1987). Gross und Williams (1988a) vermuteten, daß die Diplokaryozyten die Prostaglandinsynthese in den Chorionepithelzellen modulieren.

*Gesteigerter Katabolismus* (erhöhte Aktivität des abbauenden Enzyms)

Prostaglandine werden über die 15-hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase (15-PGDH) in ihre inaktiven 15-keto-Derivate abgebaut (Hansen 1976). Beim tragenden Rind erfolgt dieser Katabolismus nicht nur in der Lunge, sondern auch in der Plazenta (Hansen 1976, Guilbault et al. 1984a, Erwich et al. 1988, Meyer et al. 1989, Kankofer et al. 1994). Die histochemische Lokalisation der 15-PGDH ist das Zytoplasma der Epithelzellen in der Placenta fetalis und materna (Kankofer et al. 1998). Es stellte sich die Frage, ob verringerte PGF<sub>2α</sub> Konzentrationen bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung aufgrund eines gesteigerten Katabolismus zustande kommen können. Dies wurde in der Untersuchung von Kankofer et al. (1994) verneint. Sie stellten sogar eine gegenteilige Tendenz fest und vermuteten, daß dies an einem Substratmangel (PGF<sub>2α</sub>) liegen könnte.

### 2.3.3 Immunsystem

Nach der Kalbung und dem Abreißen der Nabelschnur wird die Placenta fetalis zu einem Fremdkörper, den es zu beseitigen gilt (Gunnik 1984a, Peter und Bosu 1987). Es wird angenommen, daß für den zeitgerechten Abgang der Nachgeburt die Leukozyten, insbesondere die Phagozyten, von entscheidender Bedeutung sind. Folgende peripartale Beeinträchtigungen der Immunabwehr bei Tieren mit Retentio secundinarum wurden bislang in der Literatur beschrieben:

- Verringerte Gesamtleukozyten- und Phagozytenzahlen im peripheren Venenblut (Kudláč und Benysek 1972, Graen 1985)
- Verringerte Präsenz von Leukozyten in plazentaren Geweben (Gunnik 1984a, Ehlert 1985, Woicke et al. 1986)
- Verringerte chemotaktische Aktivität der Plazenta (Gunnik 1984ad, Offeney 1986, Heuwieser et al. 1986, Heuwieser und Grunert 1987b)
- Verringerte Fähigkeit der Leukozyten zur Migration (verringerte leukozytäre Aktivität) (Gunnik 1984abc, Gilbert et al. 1993)

Gunnik (1984d) vermutete, daß bei Tieren mit Retentio secundinarum in den Kotyledonen ein die Chemotaxis hemmender Faktor existiert, welcher jedoch nicht näher identifiziert wurde.

Heuwieser et al. (1986) und Heuwieser und Grunert (1987b) zeigten, daß durch Transport gestreßte Tiere mit hohen Glucocorticoidspiegeln unmittelbar p.p. eine verringerte chemotaktische Aktivität der Plazenta aufwiesen. Diese korrelierte negativ mit der Dauer des Nachgeburtsabganges. Die gestreßten Tiere zeigten gegenüber jenen ohne Streßexposition lediglich einen verzögerten Nachgeburtsabgang, wenn eine Kompensation der initial niedrigen chemotaktischen Aktivität innerhalb von drei Stunden p.p. gelang. Blieb die chemotaktische Aktivität postpartal konstant niedrig, kam es zur Nachgeburtsverhaltung. Auch Peter und Bosu (1987) und Gilbert et al. (1993) vermuteten einen Zusammenhang zwischen erhöhten *Cortisolspiegeln*, beeinträchtigter Leukozytenfunktion und Nachgeburtsverhaltung.

Bezüglich der *Steroidhormone* ließ sich in der Literatur weder für die Östrogene noch für Progesteron ein eindeutiger Einfluß auf das Immunsystem bei Tieren mit Retentio secundinarum erkennen. Dies geht aus Übersichtsarbeiten von Wessendorf et al. (1998) und Scheibl und Zerbe (2000) hervor.

Von den *Eicosanoiden* sind  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{LTB}_4$  und HETE chemoattraktiv für neutrophile Granulozyten.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  stimuliert zudem die Phagozytose und  $\text{LTB}_4$  die Migrationsfähigkeit der Granulozyten (Hoedemaker et al. 1990).

#### 2.3.4 Blutgerinnung

In der Literatur wurde im Zusammenhang mit der *Retentio secundinarum* von einer peripartalen Hyperkoagulabilität berichtet, diagnostiziert anhand von erhöhten Fibrinogenkonzentrationen im peripheren Venenblut (Petac 1983, Kuhmann 1989, Heuwieser et al. 1990). Woicke et al. (1986) und Schoon (1989) beobachteten eine ausgeprägte lokale (plazentäre) intravaskuläre Koagulopathie mit fibrinreichen Thromben, die im Falle eines zeitgerechten Nachgeburtsabganges durch eine hohe fibrinolytische Aktivität wieder beseitigt wurden. Dieser postpartal gesteigerte Fibrinabbau schien bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung zu fehlen. Die lokalen Fibrinogenextravasate in den Plazentomen führen zu einer Adhäsion der Eihäute und bilden einen optimalen Nährboden für ascendierende Bakterienbesiedlungen (Schoon 1989).

Ob das verschobene Gleichgewicht zwischen Fibrinogensynthese und Fibrinolyse bei Rindern mit *Retentio secundinarum* auf Imbalancen im Status der Steroidhormone oder der Eicosanoide beruht, und inwiefern der lokale Gerinnungsstatus die plazentäre chemotaktische Gewebsaktivität und / oder die Aktivität der Leukozyten beeinflusst, bleibt unklar.

## 2.4 Folgen der Nachgeburtsverhaltung

### 2.4.1 Klinische Folgen

Während des Partus kommt es auch bei „unberührten“ Geburten zu einer unspezifischen *bakteriellen Besiedelung* des Genitaltraktes mit Erregern aus der Umwelt der Tiere (Bostedt et al. 1979, de Kruif 1994, Lewis 1997). Rund 90% der Tiere entwickeln postpartal eine milde Endometritis. Im Verlauf des Frühpuerperiums werden die Erreger physiologischerweise mit Hilfe der Selbstreinigungskraft des Uterus eliminiert. Nach wiederholter Erregerelimination und Reinfektion, bei der sich das Keimspektrum wandeln kann, kommt es schließlich 4 bis 7 Wochen post partum zu einer Ausheilung (Fredriksson et al. 1985, Bolinder et al. 1988, de Kruif 1994, Lewis 1997). Gelingt die Elimination der Erreger in der frühpuerperalen Periode nicht, entsteht zunächst eine akute Endometritis, die bei ausbleibender Selbstheilung 2 bis 3 Wochen p.p. in die chronische Form übergeht. Das Entstehen einer Infektion ist abhängig von der Quantität und Virulenz der eingedrungenen Bakterien sowie dem Verlauf des Partus und des Puerperiums. Weiterhin spielt die intrauterine Immunabwehr eine entscheidende Rolle (de Kruif 1994).

Durch geburtshilfliche Eingriffe jeder Art, Verletzungen des Geburtsweges, Atonia uteri sowie Retentio secundinarum wird die peripartale Infektion des Genitaltraktes forciert (Bostedt et al. 1979, Grunert und Zaremba 1979, Sobiraj et al. 1987, Peter und Bosu 1988, de Kruif 1994). In den Lochienproben von Tieren mit Retentio secundinarum dominieren in den ersten Tagen post partum in der Regel koliforme Keime und Streptokokken (Bretzlaff et al. 1982, Fredriksson et al. 1985, Sobiraj et al. 1987, Peter und Bosu 1988, Ahlers und Grunert 1993, Bienko 1997). Im weiteren Verlauf des Puerperiums sind bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung und höhergradigen Endometritiden im Uterus vorwiegend *Arcanobacterium (A.) pyogenes*, *Proteus vulgaris* sowie die anaeroben Keime *Fusobacterium necrophorum* und verschiedene *Bacteroides*-Spezies anzutreffen (Fredriksson et al. 1985, Ahlers und Grunert 1993, Bekana et al. 1996, Tischer 1998, Ahlers et al. 2000b, Drillich et al. 2001). *A. pyogenes* wird hierbei als „Leitkeim“ des breiten Erregerspektrums bezeichnet, dessen Anwesenheit gute Rückschlüsse auf den Schweregrad der pathologischen Veränderungen im Uterus zulässt (Ahlers und Grunert 1993, del Vecchio et al. 1994, Lewis 1997).

Lewis (1997) warf die Frage auf, warum in einer Herde, die dem gleichen Management unterliegt, ein Teil der Tiere die bakterielle Kontamination des Genitaltraktes übersteht, ohne ernsthaft zu erkranken, während der andere Teil der Tiere schwere uterine Infektionen entwickelt. Er führte dies auf eine unterschiedliche Kompetenz des Immunsystems zurück.

Bereits Grunert und Zaremba (1979) wiesen darauf hin, daß eine allgemeine Resistenzminderung den Puerperalverlauf von Tieren mit Nachgeburtshaltung negativ beeinflusst. Auch Gilbert et al. (1993) vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung der leukozytären Abwehr bei Tieren mit Retentio secundinarum und der Tatsache, daß diese Tiere prädisponiert sind, im Puerperium häufiger und schwerer an Infektionen zu erkranken als Tiere ohne Eihautretention.

In erster Linie prädisponiert eine Retentio secundinarum die betroffenen Tiere, an einer *puerperalen Endometritis oder Metritis* zu erkranken (Sandals et al. 1979, Bretzlaff et al. 1982, Paisley et al. 1986, Rowlands et al. 1986, Murray et al. 1990, de Kruif 1994, Laven und Peters 1996, Lewis 1997). Diese kann mit Störungen des Allgemeinbefindens, Fieber, Anorexie und Leistungseinbußen einhergehen. Im schlimmsten Falle entsteht eine puerperale Intoxikation oder Sepsis (Arthur 1979, Ahlers und Grunert 1993, Ahlers et al. 2000a).

Der Vergleich von Literaturangaben zur Prävalenz von Endometritiden wird durch unterschiedliche Definitionen der Diagnose „Endometritis“, durch variierende Untersuchungsmethoden sowie durch verschiedene Untersuchungszeitpunkte post partum erschwert (Kinsel 1996, Lewis 1997). Muller und Owens (1974) und Sandals et al. (1979) erwähnten eine Prävalenz uteriner Infektionen bei Tieren mit Nachgeburtshaltung von etwa 55% (ohne nähere Angaben). Borsberry und Dobson (1989) beschrieben eine Endometritisprävalenz von 64%. Diagnostisches Kriterium war in diesem Fall abnormer Ausfluß nach dem 15. Tag post partum.

In epidemiologischen Untersuchungen („path analysis“) stellte sich heraus, daß die Wahrscheinlichkeit („odds ratio“) für Tiere mit Retentio secundinarum, an einer Endometritis zu erkranken, 4,4- bis 6,0-fach höher ist als bei Tieren ohne Nachgeburtshaltung (Curtis et al. 1985, Erb et al. 1985, Gröhn et al. 1990, Correa et al. 1993, Mellado und Reyes 1994).

Zusätzlich ist bei Tieren mit Retentio secundinarum die Art der vorausgegangenen Therapie zu berücksichtigen. So ermittelten Herschler und Lawrence (1984) und Callahan et al. (1988) unterschiedliche Endometritisprävalenzen in Abhängigkeit von der Therapie.

Auch die Retentionsdauer der Secundinae beeinflusst die Entstehung einer Endometritis puerperalis. Dyrendahl et al. (1977), Kudláč (1991), van Werven et al. (1992) und Bienko (1997) beobachteten mit zunehmender Retentionsdauer ein gehäuftes Auftreten puerperaler Endometritiden.

Tiere mit Retentio secundinarum weisen in Abhängigkeit vom Puerperalverlauf eine mehr oder minder stark verzögerte *Uterusinvolution* auf (Bostedt et al. 1979, Fonseca et al. 1983, Fredriksson et al. 1985, Bekana et al. 1996, Nakao et al. 1997). Als Hauptursachen für diese Subinvolution sind hauptsächlich die Retentionsdauer der Eihäute (Kudláč 1991, van Werven et al. 1992) sowie Schweregrad und Dauer der puerperalen Endometritis (Sandals et al. 1979, Lindell et al. 1982, Fredriksson et al. 1985) anzusehen. Eine verzögerte Uterus- bzw. Zervixinvolution ist laut Oltenacu et al. (1983) ein guter Indikator für eine verringerte Fruchtbarkeitsleistung.

Nach der Kalbung hält die uterine Sekretion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  physiologischerweise bis zum 10. bis 20. Tag p.p. an (Edqvist et al. 1978, Lindell et al. 1982, Madej et al. 1984, Tian und Noakes 1991, Risco et al. 1994a). Die Synthese findet hauptsächlich in den Karunkeln statt (Guilbault et al. 1984b) und kehrt mit deren Abbau auf basale Werte zurück (Risco et al. 1994a). Einige Autoren machten die Beobachtung, daß bei Tieren ohne Nachgeburtshaltung lang anhaltende erhöhte postpartale Plasmakonzentrationen an  $PGF_{2\alpha}$  in der Lage sind, die Uterusinvolution zu beschleunigen (Lindell et al. 1982, Lindell und Kindahl 1983, Madej et al. 1984, Zaiem et al. 1997). In anderen Untersuchungen konnte ein derartiger Zusammenhang nicht nachgewiesen werden (Guilbault et al. 1987 und 1988).

In Untersuchungen von Fredriksson et al. (1985) und Bekana et al. (1996) korrelierten die PGFM-Spiegel dagegen stark mit dem Vorhandensein einer intrauterinen Infektion. Dies wurde durch die Ergebnisse von Peter et al. (1990), Gilbert et al. (1990) und del Vecchio et al. (1994) bestätigt, die zeigen konnten, daß puerperale Infektionen des Genitaltraktes über die Resorption bakterieller Endotoxine einen Anstieg der PGFM-Plasmakonzentrationen bewirken. Laut Nakao et al. (1997) können daher erhöhte PGFM-Spiegel als Indikatoren für uterine Infektionen angesehen werden. Slama et al. (1994) zeigten in einem in-vitro-Versuch, daß mit Arachidonsäure inkubierte plazentare Gewebe von Tieren mit und ohne Retentio secundinarum in Anwesenheit von Bakterienzellwänden oder Endotoxinen in erster Linie Prostaglandin  $E_2$  synthetisieren. In der zweiten Woche p.p. intrauterin verabreichtes  $PGE_2$  verzögerte die Uterusinvolution signifikant und führte zu einer lokalen und systemischen

Schwächung der immunologischen Abwehrmechanismen. Hierdurch nahm die Häufigkeit und Schwere uteriner Infektionen im Puerperium zu (Slama et al. 1991).

Nach Bostedt et al. (1979), Holt et al. (1989) und Risco et al. (1994b) kommt es bei Tieren mit Retentio secundinarum zu einer Verzögerung der *ersten Ovulation post partum*. Dagegen konnten Fredriksson et al. (1985), Bolinder et al. (1988), Risco et al. (1994a) und Nakao et al. (1997) keinen zeitlichen Unterschied feststellen. Postpartale Endometritiden und eine verzögerte Uterusinvolution können mit einer verspäteten Rückkehr zur zyklischen Ovaraktivität post partum einhergehen (Fonseca et al. 1983, Young 1989). Laut Bekana et al. (1996) beginnt die ovarielle Aktivität erst, wenn die endogene Prostaglandinsekretion auf ein Basisniveau zurückgegangen ist. Demnach ist es möglich, daß eine Retentio secundinarum mit resultierender Endometritis über eine Toxinresorption und erhöhte PGF<sub>2α</sub>-Sekretion zu einer Verzögerung der ersten Ovulation p.p. führt (Peter und Bosu 1988).

Weiterhin haben die Tiere mit Retentio secundinarum ein erhöhtes Risiko, an *Ovarialzysten* zu erkranken (Halpern et al. 1985, Romaniuk 1985). Erb et al. (1985) und Gröhn et al. (1990) sahen dies jedoch eher im Zusammenhang mit puerperalen Endometritiden. Ovarialzysten haben einen negativen Einfluß auf die Fruchtbarkeit, insbesondere auf die Konzeptions-ergebnisse und auf die Günstzeiten (Borsberry und Dobson 1989, Lee et al. 1989, Mellado und Reyes 1994, Drillich 1999).

Die geschwächte Abwehrlage der Tiere mit Retentio secundinarum erhöht das Risiko, während des Puerperiums an klinisch manifesten *Mastitiden* zu erkranken (Grunert und Zaremba 1979, Grunert 1983, Schukken et al. 1989, Heinonen und Heinonen 1989, Zdunczyk et al. 1992, Klaas 2000). Es wurden eine hämatogene Streuung von Endotoxinen und Bakterien ausgehend vom Genitaltrakt und / oder eine galaktogene Infektion über die massiv infizierten Lochien diskutiert (Zdunczyk et al. 1992).

Im Zusammenhang mit Nachgeburtsverhaltungen wurde auch von *Stoffwechselstörungen* wie Hypokalzämischer Gebärparese und Ketose berichtet (Grunert 1983). Diese kommen jedoch vor allem als ätiologisch bedeutsame Faktoren in Betracht und sind Ausdruck antepartaler Mängel in der Kalzium- und Energieversorgung. Die Störungen treten häufig in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Nachgeburtsverhaltung auf und ihr Verlauf kann durch die

häufig mit der Retentio secundinarum einhergehende Depression der Futteraufnahme negativ beeinflusst werden.

Die Entstehung einer *Labmagenverlagerung* wird durch ein peripartales Energiedefizit, Geburtsstreß und Endotoxineffekte begünstigt (Fürll und Krüger 1998). Demnach sind Tiere mit Retentio secundinarum prädisponiert für diese Erkrankung.

Muller und Owens (1974) konnten ein signifikant gehäuftes Auftreten von Milchfieber bei Tieren mit Nachgeburtsverhaltung gegenüber einer Gruppe von Kontrolltieren feststellen. Curtis et al. (1985) und Correa et al. (1993) sahen einen Zusammenhang zwischen Nachgeburtsverhaltung und Ketose. Markusfeld (1987) ermittelte einen Zusammenhang zwischen Nachgeburtsverhaltung und Ketose sowie Labmagenverlagerung.

## 2.4.2 Wirtschaftliche Folgen

Die Retentio secundinarum führt durch tierärztliche Behandlungskosten, Wartezeiten auf die Milch, verringerte Fruchtbarkeitsleistungen, verringerte Milchleistungen und erhöhte Abgangsraten zu erheblichen finanziellen Verlusten in der Milchwirtschaft (Joosten et al. 1988, Laven und Peters 1996). Kossaibati und Esslemont (1997) wiesen darauf hin, daß die direkten (unmittelbaren) Kosten, verursacht durch tierärztliche Behandlungen, Wartezeit auf die Milch sowie verringerte Milchleistung im Krankheitsfall, deutlich geringer sind als die indirekten (langfristigen) Kosten. Diese entstehen durch die Disposition für andere Erkrankungen, verringerte Konzeptionsergebnisse, verlängerte Zwischenkalbezeiten und ein erhöhtes Abgangsrisiko.

Einige Autoren waren der Ansicht, daß unkomplizierte Fälle von Nachgeburtshaltung die weitere *Fruchtbarkeit* der Tiere nicht beeinflussen (Muller und Owens 1974, Kay 1978, Arthur 1979, Sandals et al. 1979, Paisley et al. 1986). Dennoch wurde bei Tieren mit Retentio secundinarum häufig von einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeitsergebnisse berichtet. Diese betraf vor allem die Erstbesamungserfolge, die Besamungsindices und die Gützeiten (Dyrendahl et al. 1977, Bostedt et al. 1979, Squire 1980, Halpern et al. 1985, Romaniuk 1985, Martin et al. 1986, Joosten et al. 1988, Heinonen und Heinonen 1989, Holt et al. 1989).

Verringerte Erstbesamungserfolge und erhöhte Besamungsindices sind Indikatoren für eine mangelnde Konzeptionsbereitschaft der Tiere. Diese verursacht Kosten durch einen erhöhten Besamungsaufwand und eine Verlängerung der Gützeiten. Mit einer Verlängerung der Gützeiten geht eine Verlängerung der Zwischenkalbezeiten einher. Um eine als optimal angesehene Zwischenkalbezeit von einem Jahr zu erreichen, sollte die Gützeit zwischen 65 und 85 Tagen liegen. Bei einer Überschreitung dieses Wertes ist es nicht mehr möglich, ein Kalb pro Kuh und Jahr zu erzeugen. Zusätzlich kommt es zu Einbußen in der Milchleistung durch verlängerte Laktationen und somit zu einer verringerten Produktivität (Dijkhuizen et al. 1985, Tenhagen und Heuwieser 1997, Opsomer und de Kruif 1999).

Die Konzeptionsergebnisse werden vorrangig durch die aus der Nachgeburtshaltung resultierende Endometritis beeinträchtigt (Muller und Owens 1974, Sandals et al. 1979, Callahan et al. 1988). Borsberry und Dobson (1989) konnten bei Tieren mit alleiniger Nachgeburtshaltung eine Verlängerung der Gützeit um 25,9 Tage feststellen, während Tiere mit Nachgeburtshaltung und Endometritis eine Verlängerung um 50,1 Tage aufwiesen. Sie ermittelten weiterhin, daß von allen Puerperalstörungen die Endometritis den

größten (negativen) Einfluß auf die Fruchtbarkeit ausübt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Mellado und Reyes (1994). Sie vermuteten daher einen direkten Mechanismus, der bei Tieren mit *Retentio secundinarum* die Fruchtbarkeit beeinflusst, und einen indirekten Effekt über die Prädisposition zu einer *Endometritis puerperalis*.

Einige Autoren befaßten sich mit der Frage, ob die Nachgeburtshaltung einen Einfluß auf die *Milchleistung* hat. Kay (1978) und Martin et al. (1986) stellten keinen Unterschied gegenüber Tieren ohne Nachgeburtshaltung fest. Muller und Owens (1974) berichteten sogar von einer gesteigerten Milchleistung und einem erhöhten Milchfettgehalt. Bei den letztgenannten Untersuchungen wurden jedoch die Leistungen der Gesamtlaktation, (durchschnittliche Tagesleistung oder 305-Tage-Leistung) zugrundegelegt. Demgegenüber konnten Rajala und Gröhn (1998) zeigen, daß bei einem Vergleich der monatlichen Milchleistungskontrolldaten die Tiere mit Nachgeburtshaltung durchaus verringerte Leistungen aufwiesen. Die Differenz war in der ersten Kontrolle am ausgeprägtesten und wurde mit Fortschreiten der Laktation immer geringer. Bei einem Vergleich der 305-Tage-Milchleistungen war kein Unterschied zwischen Tieren mit und ohne *Retentio secundinarum* mehr zu verzeichnen. Die Autoren wiesen zusätzlich darauf hin, daß andere in der frühen postpartalen Periode auftretende Erkrankungen (*Dystokie*, *Endometritis*, *Ketose*) ebenfalls in der Lage sind, die Milchleistung zu beeinflussen und daß diese Effekte sich unter Umständen überlagern.

Tiere mit *Retentio secundinarum* haben gegenüber nicht erkrankten ein erhöhtes Risiko, vorzeitig aus der Herde auszuschneiden. Dies verursacht erhebliche Kosten durch notwendige Remontierungen. Als dominierender Grund für diese erhöhten *Abgangsraten* wurde mangelnde Fruchtbarkeit angegeben (Romaniuk 1985, Joosten et al. 1988, Heinonen und Heinonen 1989, van Werven et al. 1992, Stevens und Dinsmore 1997).

Die Entscheidung zur Schlachtung ist grundsätzlich ökonomisch orientiert und eine der komplexesten Erwägungen im Betriebsmanagement überhaupt. Neben Faktoren, die durch das Tier bestimmt werden, wie Alter, Laktationsstatus und -leistung, Krankheitsgeschichte und Fruchtbarkeit spielt vor allem das Betriebsmanagement in Hinblick auf die Verbesserung der Genetik, die Remontierungsstrategie und die Investitionsstrategie eine entscheidende Rolle (Dijkhuizen et al. 1985, Erb et al. 1985, Monti et al. 1999).

## 2.5 Therapie der Retentio secundinarum

Die therapeutischen Ansätze für das Vorgehen bei Nachgeburtsverhaltung wurden bis in die jüngste Zeit immer wieder unter medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten kontrovers diskutiert (Ahlers et al. 2000a). Grunert (1983) und Kudláč (1991) unterschieden vier verschiedene therapeutische Prinzipien, die ihrer Ansicht nach zum Einsatz kommen sollten:

- Manuelle Lösungsversuche
- Lokale und / oder systemische Antibiose
- Stimulation der Uterusaktivität
- Stimulation der Abwehrkräfte

Grunert (1985) betonte, daß die Therapie individuell auf den Vorbericht und den klinischen Befund abgestimmt werden sollte, da unterschiedliche pathogenetische Mechanismen auch unterschiedliche therapeutische Verfahren erfordern. Ferner wiesen Heinonen und Heinonen (1989) darauf hin, daß bei einer Therapie der Nachgeburtsverhaltung die gewählte Behandlungsmethode keinen schädlichen Effekt auf die Gesundheit und die künftige Fruchtbarkeit des Tieres haben sollte.

### 2.5.1 Manuelle Nachgeburtsabnahme

Innerhalb von 12 bis 24 Stunden post partum kommt es zu einer massiven bakteriellen Besiedelung der retinierten Eihäute (Götze 1941, Grunert und Grunert 1990). Im weiteren Verlauf unterliegen diese einer progressiven, eitrigen Verflüssigung (Arthur 1979, Paisley et al. 1986). Der hierdurch entstehende unangenehme Geruch und die Kontamination der Umgebung des betroffenen Tieres führen in der Regel dazu, daß ein Tierarzt hinzugezogen wird (Peters und Laven 1996).

Als angemessene Zeitpunkte werden eine Frühabnahme (12 bis 24 Stunden p.p.) bei leichten Störungen des Lösungsprozesses oder eine Spätabnahme (72 bis 96 Stunden p.p.) bei unreifer Plazenta angesehen (Grunert 1985, Peters und Laven 1996). Sollte sich die Nachgeburt beim ersten Abnahmeversuch nicht lösen lassen, werden weitere Versuche im Abstand von zwei bis drei Tagen empfohlen (Frerking 1977, Grunert 1983).

Die angewendeten Abnahmetechniken variieren von einem leichten Zug an den heraushängenden Eihautteilen bis zur Totalexstirpation der Karunkeln (Glock 1969, Squire 1980, Peters und Laven 1996). In der Literatur herrscht jedoch Einigkeit darüber, daß ein manueller Abnahmeversuch stets so schonend wie möglich und ohne zu großen Zeitaufwand durchzuführen ist. Weiterhin hat er unter strenger Beachtung hygienischer Grundsätze zu erfolgen. Hierdurch soll die Schädigung der lokalen uterinen Abwehrmechanismen und die Schwächung des Muttertieres auf ein Mindestmaß reduziert werden (Gloor 1965, Arthur 1979, Squire 1980, de Bois 1982, Grunert 1983).

Den für den Landwirt offensichtlichen Vorteilen der Nachgeburtsabnahme (verbesserte Stallhygiene, weniger stinkender Ausfluß) stehen diverse Nachteile gegenüber:

Eine vollständige Abnahme der Nachgeburt gelingt in den seltensten Fällen, da die Uterushornspitzen außerhalb der Reichweite der Hand des Tierarztes liegen (Grunert und Grunert 1990). Auch auf mikroskopischer Ebene bleiben nach manueller Nachgeburtsabnahme in den Karunkelkrypten stets fetale Zottenreste zurück, welche die Involutionvorgänge verzögern (Schulz und Grunert 1959).

Bereits Gloor (1965) wies darauf hin, daß durch die Abnahme der Nachgeburt Verletzungen gesetzt werden können, die dem Eindringen von Bakterien Vorschub leisten und daß trotz vollständiger Nachgeburtsabnahme nach der Manipulation häufig schwere Allgemeinstörungen auftreten. Eine Bestätigung hierfür lieferte Vandeplassche (1981), der zeigen konnte, daß eine manuelle Abnahme der Nachgeburt die Phagozytoseleistung uteriner Leukozyten nachhaltig hemmt. Demzufolge hielten auch de Bois (1982) und Grunert (1985) einen Abnahmeversuch bei einer vermuteten Resistenzschwäche des Muttertieres, besonders bei hochgradigen Lösungsstörungen, für kontraindiziert. Weiterhin ist zu bedenken, daß trotz sorgfältigen Vorgehens die Gefahr einer Keimeinschleppung in den Uterus stets gegeben ist und die Erreger dort einen optimalen Nährboden vorfinden (Bretzlaff et al. 1982, de Bois 1982, Herschler und Lawrence 1984).

Das eigentliche Ziel, durch die Nachgeburtsabnahme die potentielle Infektionsquelle (Plazenta) zu entfernen und damit den Puerperalverlauf positiv zu beeinflussen, wird somit kaum erreicht (Peters und Laven 1996).

Bolinder et al. (1988) konnten zeigen, daß uterine Infektionen nach einer Nachgeburtsabnahme häufiger waren und schwerer verliefen, als wenn diese unangetastet blieb. Weiterhin stellten sie eine zeitliche Verzögerung der ersten Ovulation post partum nach manueller Entfernung der Nachgeburt fest.

## 2.5.2 Antibiotika / Desinfizienzien

Antibiotika und Desinfizienzien werden in der Regel eingesetzt, um das Risiko einer puerperalen Intoxikation zu verringern und um das Entstehen einer Endometritis mit resultierendem negativem Effekt auf die weitere Fruchtbarkeit zu vermeiden (Peters und Laven 1996). Nach Paisley et al. (1986) werden folgende Anforderungen an das anzuwendende Präparat gestellt:

### A) Generelle Eigenschaften

- Elimination von Bakterien im Uterus
- Keine Beeinträchtigung der uterinen Selbstreinigungskraft
- Keine Rückstände im Gewebe lebensmittelliefernder Tiere und in der Milch

### B) Pharmakologische Eigenschaften

- Gute Verteilung des Wirkstoffes im Uteruslumen
- Gutes Penetrationsvermögen in das subendometriale Gewebe
- Begrenzte systemische Resorption
- Keine Reizung des Endometriums
- Erhaltung antimikrobieller Aktivität im intrauterinen Milieu

Die bislang intrauterin angewendeten Therapeutika werden nicht all diesen Anforderungen gerecht (Paisley et al. 1986). Zwar gelingt es in den meisten Fällen, dem durch die Zersetzung der Nachgeburt entstehenden unangenehmen Geruch wirkungsvoll zu begegnen (Arthur 1979), jedoch ist eine vollständige Eliminierung von Erregern im cavum uteri trotz wiederholter, hochdosierter Antibiose vor der dritten Woche post partum nicht zu erreichen (Bostedt et al. 1979, de Bois 1982, Sobiraj et al. 1987, Bienko 1997, Ahlers et al. 2000b). Demnach kann die Entstehung einer Endometritis durch die Therapie nicht verhindert werden (Bretzlaff et al. 1982, de Bois 1982). Die intrauterine Applikation von Antiseptika und reizenden Antibiotika hemmt die Phagozytose im Uterus für mehrere Tage (Vandeplassche 1981). Durch die Hemmung der bakteriellen Lysis der Eihäute und die Störung der uterinen Phagozytose wird der Abgang der Nachgeburt verzögert (Arthur 1979, Paisley et al. 1986). In Feldstudien beobachteten Callahan et al. (1988) und Stevens et al. (1995) bei intrauterin mit Oxytetracyclin behandelten Tieren seltener Fieber als bei unbehandelten Kontrolltieren.

Callahan et al. (1988) stellten nach der Therapie auch eine geringere Prävalenz puerperaler Endometritiden fest. Während Squire (1980) nach der Therapie von verbesserten Fruchtbarkeitsergebnissen berichtete, konnten Stevens et al. (1995) keinen Unterschied registrieren.

In Deutschland sind zahlreiche  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Benzylpenicillin, Cloxacillin, Ampicillin und Amoxicillin), Aminoglycosidantibiotika (Streptomycin, Gentamicin), Tetrazykline und Sulfonamide enthaltende Medikamente als Mono- oder Kombinationspräparate bei lebensmittelliefernden Tieren zur lokalen Anwendung im Uterus zugelassen (Petrausch 1999). Ihre Wirksamkeit kann laut Paisley et al. (1986) durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden. Beispielsweise können Aminoglycosidantibiotika im anaeroben Milieu des postpartalen Uterus nicht wirken, da sie Sauerstoff benötigen. Diverse Erreger produzieren Enzyme, die die Wirksamkeit der verwendeten Antibiotika beeinträchtigen oder hemmen können (z.B. Penicillinase). Eiter und anderes organisches Material sind potentiell in der Lage, Aminoglycoside und Sulfonamide zu inaktivieren. In der frühen postpartalen Periode und bei Kühen mit Endometritis ist die Fähigkeit zur Absorption vieler Medikamente stark beeinträchtigt, so daß ausreichend hohe Wirkspiegel in den tieferen Gewebeschichten des Uterus nicht zu erreichen sind. Die Resorption von Antibiotika aus dem Uterus ist abhängig vom Zustand des Endometriums, so daß es zu einer unterschiedlich langen Ausscheidung von Rückständen über die Milch kommt (Paisley et al. 1986). Aus Sicherheitsgründen ist daher eine relativ lange Wartezeit einzuhalten.

Diese ungünstigen pharmakokinetischen Voraussetzungen für eine lokale Therapie haben dazu geführt, daß parenterale antibiotische Behandlungen in Erwägung gezogen wurden. Nach systemischer Applikation wurden im Uterusgewebe und im Lumen Wirkspiegel gemessen, die denen im Blutplasma vergleichbar waren. Das Medikament wurde schneller und besser verteilt als nach lokaler Applikation. Die Gefahren einer Keimeinschleppung, Verletzung des Endometriums und Depression der uterinen Phagozytose sind nicht gegeben. Weiterhin ist das Eliminationsverhalten der Antibiotika nach systemischer Applikation genauer kalkulierbar (Paisley et al. 1986).

Smith et al. (1998) und Drillich et al. (2001) behandelten Tiere mit toxischer puerperaler Metritis systemisch mit Penicillin bzw. Ceftiofur und verglichen dies mit einer kombinierten lokalen und systemischen Therapie. Beide Autorengruppen kamen zu dem Ergebnis, daß zwischen den Versuchsgruppen keine Unterschiede bezüglich der klinischen Heilung bestanden. Drillich et al. (2001) konnten zusätzlich keine Unterschiede hinsichtlich der

weiteren Fruchtbarkeit feststellen und bezeichneten die alleinige parenterale Therapie als die kostengünstigere Behandlungsmethode.

Bei jedem Einsatz von Antibiotika muß an die Gefahr der Entstehung von Resistenzen gedacht werden. Bereits nach zwei- bis dreimaligem Gebrauch desselben Antibiotikums kommt es zur Ausbildung resistenter Bakterienstämme (Bostedt et al. 1979, de Bois 1982, Bostedt und Sobiraj 1985, Sobiraj et al. 1987).

Aufgrund der Resistenzproblematik und der Hemmstoffe in eßbaren Geweben und der Milch nach antibiotischer Therapie, ist eine lokale Behandlung mit *Desinfizienzien* in Erwägung zu ziehen (de Bois 1982, Paisley et al. 1986, Peters und Laven 1996). De Bois (1982) kam zu dem Schluß, daß diese Art der Therapie der Behandlung mit Antibiotika zumindest nicht unterlegen ist. Um die uterine Phagozytose nicht übermäßig zu stören, sollten hierzu keine reizenden Lösungen verwendet werden (Vandeplasseche 1981).

In einer Feldstudie mit 106 Tieren mit *Retentio secundinarum* testeten Geiser et al. (1995) die intrauterine Anwendung eines PVP-Jodpräparates gegen eine lokale Tetrazyklinapplikation. Die erste Brunst p.p. trat bei den mit dem Desinfizienz behandelten Tieren früher auf als bei den Kontrolltieren, dagegen hatten sie eine schlechtere Gesamtträchtigkeitsrate (60,7% gegenüber 91,6%). Hinsichtlich der Uterusinvolution und der weiteren Fruchtbarkeitsparameter waren keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen festzustellen. Die Autoren hielten daher die Anwendung eines PVP-Jodpräparates für eine empfehlenswerte Alternative, besonders weil hierdurch der Schlachtwert des Tieres erhalten werden kann.

### 2.5.3 Medikamentelle Beeinflussung der Uterusmotorik

Nach Gloor (1965) liegen die Vorteile einer medikamentellen Tonisierung des Uterus bei Tieren mit Retentio secundinarum in einer Beschleunigung des Nachgeburtsabganges sowie der Oberflächenverkleinerung des Uteruslumens. Hierdurch wird die Angriffsfläche für Bakterien verringert, Blut- und Lymphgefäße werden komprimiert und der Leukozytenschutzwall verdichtet. Zusätzlich soll der Verschluss der Zervix das Eindringen von Erregern verhindern.

Allerdings ist eine Uterusatonie ohne Störung des Lösungsprozesses in den Plazentomen nur in 1 bis 2% der Fälle die Ursache für eine Nachgeburtsverhaltung (Götze 1941, Grunert 1980). Demzufolge scheint eine Therapie mit Medikamenten, die die Motilität des Myometriums erhöhen, nur bedingt erfolgversprechend zu sein (Paisley et al. 1986, Peters und Laven 1996).

Martin et al. (1981) und Burton et al. (1987) konnten bei Tieren mit durch Geburtsinduktion provozierter Nachgeburtsverhaltung keinen Unterschied in der Uterusmotilität und teilweise sogar eine gesteigerte Kontraktionsfrequenz gegenüber Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtsabgang feststellen. Sie schlossen daraus, daß die Nachgeburtsverhaltung nicht durch eine mangelnde Kontraktilität des Uterus verursacht wurde und daß Uterotonika unter diesen Bedingungen kaum in der Lage sind, den Nachgeburtsabgang zu beschleunigen.

Physiologischerweise tritt eine starke Erregbarkeit des Myometriums erst etwa einen Tag ante partum mit Wegfallen der Progesteronblockade und einem Ansteigen der Östrogenkonzentration ein. Unmittelbar nach der Austreibung der Frucht entsteht ein gleichmäßiges Muster vorwiegend tubozervikal verlaufender Kontraktionen (Kündig et al. 1990a). Innerhalb der ersten 24 Stunden p.p. lassen diese Kontraktionen deutlich nach (Giama 1975). Einige Autoren beobachteten hierbei einen engen Zusammenhang mit dem Abgang der Nachgeburt (Kündig et al. 1990a, Gajewski et al. 1999), während Giama (1975) dies nicht feststellen konnte. Für das Nachlassen der Kontraktilität wird eine Verringerung der Oxytocinrezeptorendichte im Myometrium verantwortlich gemacht (Kündig et al. 1990b). Die Kontraktionen werden unregelmäßiger und uneinheitlich in ihrer Dauer und Kraft. Zwischen dem 4. und dem 12. Tag p.p. sind nur noch vereinzelte und schwache Uteruskontraktionen zu registrieren. Ab dem 12. Tag p.p. ist dann eine erneute Zunahme der Aktivität deutlich erkennbar. Diese geht mit dem Wiedereinsetzen der zyklischen Ovaraktivität post partum einher (Eulenberger et al. 1986, Kündig et al. 1990a).

Durch Verabreichung von *Oxytocin* kommt es am Uterus vor allem zu einer Zunahme der Kontraktionsfrequenz sowie zu einer Steigerung der Kontraktionsdauer (Eulenberger et al. 1986, Kündig et al. 1990b, Eulenberger et al. 1993). *Oxytocin* hat eine Wirkungsdauer von maximal zwei Stunden, während das synthetische Oxytocinanalogen Carbetocin etwa zwei bis acht Stunden wirksam ist (Eulenberger et al. 1986). Die Reaktivität des Myometriums ist in den ersten 2 Tagen post partum am stärksten, nimmt während des 4. und 5. Tages p.p. deutlich ab und erreicht eine Refraktärphase vom 6. bis zum 10. Tag post partum. Erst ab dem 11. Tag p.p. kann wieder ein Effekt ausgelöst werden, der jedoch stets schwächer ist als in den ersten Tagen (Eiler et al. 1984, Eulenberger et al. 1986, Kündig et al. 1990b). Diese unterschiedliche Reaktivität wird durch die Sensibilisierung des Uterus in Abhängigkeit von den jeweils vorhandenen endogenen Östrogenspiegeln erklärt (Arthur 1979, Kündig et al. 1990b).

In zahlreichen Studien wurde *Oxytocin* eingesetzt, um den Abgang der Nachgeburt zu beschleunigen, den Puerperalverlauf positiv zu beeinflussen und die Fruchtbarkeitsergebnisse zu verbessern. Eulenberger et al. (1993) konnten mit einer Carbetocin-Injektion innerhalb der ersten sechs Stunden p.p. den Nachgeburtsabgang beschleunigen. Hickey et al. (1984) erreichten in einer randomisierten Doppelblindstudie keine Senkung der Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen mit *Oxytocin*. Auch Stevens und Dinsmore (1997) konnten durch eine *Oxytocin*injektion innerhalb der ersten zwei Stunden p.p. weder die Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen senken, noch die Fruchtbarkeitsergebnisse verbessern. Eulenberger et al. (1987) berichteten dagegen von signifikant verbesserten Konzeptionsergebnissen nach einmaliger Carbetocinapplikation am ersten Tag post partum bei Tieren mit Retentio secundinarum.

Von den *Secalealkaloiden* eignen sich diejenigen der Ergometrin-Gruppe am besten zum Einsatz im Puerperium beim Rind, da sie nur in hohen Dosen am Uterus anhaltende Dauerkontraktionen provozieren (Franz et al. 1979). Eulenberger et al. (1986) beobachteten im Hysterogramm teilweise hochfrequente Kontraktionsfolgen oder tetanische Dauerkontraktionen mit unterschiedlich langen Pausen. Die Stimulation der Myometriumaktivität gelang jedoch nicht zuverlässig. Kündig et al. (1990b) konnten in den ersten zwei Tagen p.p. mit Ergometrin bei Tieren mit und ohne Nachgeburtsverhaltung keinen uterokinetischen Effekt beobachten. Allerdings bewirkte eine hohe Dosis bei den Tieren eine mehrstündige Futterverweigerung.

Franz et al. (1979) setzten bei Tieren ohne Nachgeburtshaltung innerhalb von 24 Stunden p.p. Ergometrin ein. Sie konnten keine günstige Wirkung des Präparates auf den Puerperalverlauf nachweisen. Die Fruchtbarkeitsdaten waren sogar signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe. Zaiem et al. (1994) gelang es, mit einer kombinierten Therapie, bestehend aus Ergometrin und Serotonin, die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen gegenüber einer mit Plazebo behandelten Kontrollgruppe signifikant zu senken (10% gegenüber 38%).

Zur Behebung einer streßbedingten Tokolyse wurden verschiedentlich  $\beta$ -Blocker eingesetzt. Nach der Applikation eines  $\beta$ -Blockers innerhalb der ersten vier Tage post partum konnten Kündig et al. (1990b) keine Zunahme der Uteruskontraktionen registrieren. Allerdings verwendeten sie für ihre Untersuchungen das kardioselektive Präparat Bunitrolol. Eulenberger et al. (1993) registrierten nach der Verabreichung von Carazolol unmittelbar p.p. eine Steigerung der Uterusmotilität. In einem Doppelblindversuch von Hammerl et al. (1984) konnte mit Carazolol innerhalb der ersten zehn Stunden p.p. die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen nach geburtshilflichen Eingriffen gesenkt werden. Dies traf vor allem für Zwillingsgeburten und leichte geburtshilfliche Eingriffe zu, während bei Schweregeburten nach Ansicht der Autoren ein weiteres endogenes Hemmsystem auf die Uteruskontraktionen in Form von endogenen Opioiden wirksam wurde. Auch Eulenberger et al. (1993) gelang es, mit Carazolol nach Zwillingsgeburten den Abgang der Nachgeburten zu beschleunigen. Allerdings war die verwendete Tierzahl für eine statistische Auswertung zu gering. In einer Untersuchung von Ingarden und Balcerek (1995) verbesserte die Behandlung mit Carazolol die Fruchtbarkeitsergebnisse. Die unmittelbar postpartale Behandlung mit Carazolol beschleunigte in einer Untersuchung von Randt et al. (1995) den Abgang der Nachgeburten. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt in einer Gruppe von Tieren, bei denen eine geburtshilfliche Operation vorausgegangen war. Die Autoren vermuteten, daß dies in einer Antagonisierung der präoperativen medikamentellen Tokolyse begründet war.

#### 2.5.4 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und seine Analoga

Zum Zeitpunkt der Abkalbung finden sich hohe Prostaglandinspiegel im Blutplasma. Die uterine Sekretion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  hält physiologischerweise bis zum 10. bis 20. Tag p.p. an (Edqvist et al. 1978, Lindell et al. 1982, Madej et al. 1984, Risco et al. 1994a). Bei Kühen mit Retentio secundinarum wurde verschiedentlich ein peripartaler Mangel an  $PGF_{2\alpha}$  festgestellt (s. Kapitel 2.3.2). Es liegt demzufolge nahe, zur Therapie dieser Erkrankung  $PGF_{2\alpha}$  zu substituieren. Dabei ist nicht klar, ob exogen zugeführtes  $PGF_{2\alpha}$  dieses Defizit kompensieren kann (Peters und Laven 1996).

Natürliches Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  wird während der ersten Lungenpassage zu 90% in seinen inaktiven Metaboliten PGFM umgewandelt. Die verbleibenden 10% sollen für seine biologischen Wirkungen verantwortlich sein. Das natürliche  $PGF_{2\alpha}$  hat eine biologische Halbwertszeit von etwa 4 Minuten (Meyer et al. 1989). Die synthetischen Analoga zeichnen sich vor allem durch eine verlängerte Wirksamkeit aus. Beispielsweise besitzt Etiproston laut Herstellerangaben eine Halbwertszeit von sechs Stunden. Die Analoga wurden entwickelt, um die Wirkung auf die glatte Muskulatur zu reduzieren und die spezifisch luteolytische Eigenschaft zu erhöhen (Kroker 1994).

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  wird in der Veterinärmedizin aufgrund seiner luteolytischen Wirkung in erster Linie zur Brunstinduktion, Ovulationssynchronisation und Abort- bzw. Geburtsinduktion sowie zur Behandlung von Endometritiden, Pyometren und Follikel-Lutein-Zysten eingesetzt (Paisley et al. 1986). Bei einem Einsatz im Frühpuerperium spielt die luteolytische Wirkung keine Rolle, sondern es soll die uterokinetische Wirkung genutzt werden.

In einer Untersuchung von Stolla und Schmid (1990) wurde die Wirkung von Dinoprost (natürliches  $PGF_{2\alpha}$ ) und verschiedener synthetischer Analoga auf die Kontraktilität des Uterus zyklischer Kühe untersucht. Sei kamen zu dem Ergebnis, daß die Wirkung sowohl vom Zyklusstand der Tiere wie auch von der Art des verwendeten Präparates abhängig ist.

Weiterhin hat die Applikationsweise einen Einfluß auf die Wirkung. Eiler et al. (1984) sowie Kündig et al. (1990b) konnten nach intramuskulärer (i.m.) Injektion von  $PGF_{2\alpha}$  bei puerperalen Kühen keine Steigerung der Uterusmotorik feststellen. Nach intravenöser (i.v.) Verabreichung dagegen war dies möglich.

In in-vitro-Untersuchungen konnte ein kontraktionsfördernder Effekt von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  eindeutig belegt werden (Eiler et al. 1989). In vivo fielen die Ergebnisse dagegen unterschiedlich aus. In den Untersuchungen von Eulenberger et al. (1986) und Kündig et al. (1990b) konnte eine oxytocinähnliche kontraktile Wirkung von Dinoprost nach i.m.- beziehungsweise i.v.- Applikation während der ersten vier Tage p.p. nachgewiesen werden, während Cloprostenol und Tiaprost nicht in der Lage waren, die Motilität des Uterus zu steigern. Die intravenöse Applikation von 15 mg Dinoprost war allerdings von starken Nebenwirkungen wie Unruhe, Atemnot, häufigem Kotabsatz, Milcheinschießen und verstärkter Salivation begleitet (Kündig et al. 1990b). Burton et al. (1987) und Eiler et al. (1989) konnten innerhalb der ersten vier Tage p.p. mit Fenprostalene weder nach i.m.- noch nach i.v.-Applikation eine Steigerung der Myometriumphosphataseaktivität erreichen. Auch in einer Untersuchung von Ko et al. (1989) hatte weder die Verabreichung von Dinoprost noch die von Cloprostenol oder Fenprostalene 48 Stunden p.p. einen kontraktionsfördernden Effekt.

Dagegen konnten Thun und Kündig (1991) nach einer Hemmung der Prostaglandinsynthese innerhalb der ersten zehn Tage post partum mittels eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums gegenüber unbehandelten Kontrolltieren deutlich verringerte Uterusbewegungen registrieren. Dies bestätigte die Ergebnisse einer Untersuchung von Horta (1984).

Burton et al. (1987), Eiler et al. (1989) und Studer et al. (1989) vermuteten, daß dem Erfolg bei der Therapie der Retentio secundinarum mit  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in einigen Studien ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegen müsse als der der Kontraktionssteigerung.

Slama et al. (1993) nahmen an, daß  $\text{PGF}_{2\alpha}$  über seine vasokonstriktorische Wirkung in der Lage ist, eine Schrumpfung der Kotyledonenzotten zu bewirken. Dadurch würde das Ausgleiten der Zotten aus den Karunkelkrypten begünstigt. Frank (1983) und Paisley et al. (1986) vermuteten einen stimulierenden Effekt von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  auf die Phagozytose. Hoedemaker et al. (1990) konnten zeigen, daß  $\text{PGF}_{2\alpha}$  bei neutrophilen Granulozyten in vitro eine chemotaktische Antwort hervorruft und die Phagozytose stimuliert.

Bislang wurden verschiedene Untersuchungen zum therapeutischen Nutzen von Prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  und seiner Analoga im Zusammenhang mit der Retentio secundinarum durchgeführt. Vom Studiendesign her sind hierbei folgende Ansätze zu unterscheiden:

- Prophylaktischer Einsatz unmittelbar post partum
- Therapeutischer Einsatz nach Diagnosestellung
- Einsatz im Puerperium

Der *prophylaktische Einsatz* unmittelbar post partum soll in erster Linie geeignet sein, den Abgang der Nachgeburt zu beschleunigen und somit die Inzidenz von Nachgeburtshaltungen zu senken. Feldstudien ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Diese sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

*Tabelle 3: Effekte eines prophylaktischen Einsatzes von PGF<sub>2α</sub> oder seiner Analoga auf den Abgang der Nachgeburt*

Quelle	Studiendesign <sup>1)</sup>	Kalbung	NGV <sup>2)</sup>	Ergebnis
Gross et al. (1986)	V: PGF <sub>2α</sub> (n=40) K: NaCl (n=26) innerhalb 1 h p.p.	Induzierte Geburten	12 h p.p.	Senkung der Inzidenz
Studer et al. (1989)	V <sub>1</sub> : Fenprostalene (n=149) V <sub>2</sub> : Oxytocin (n=145) unmittelbar p.p.	Spontan- geburten	24 h p.p.	Kein Unterschied zwischen V <sub>1</sub> und V <sub>2</sub>
Tainturier und Zaied (1989)	V: Luprostitol (n=50) K: NaCl (n=51) innerhalb 1 h p.p.	Spontan- geburten	12 h p.p.	Senkung der Inzidenz
Garcia et al. (1992)	V <sub>1</sub> : Dinoprost (n=24) V <sub>2</sub> : Cloprostenol (n=23) K: NaCl (n=23) innerhalb 1 h p.p.	Induzierte Geburten	24 h p.p.	kein Effekt
Stocker und Waelchli (1993)	V: Dinoprost (n=65) K: NaCl (n=65) intra operationem	Sectio caesarea	12 h p.p.	Senkung der Inzidenz
Stevens und Dinsmore (1997)	(n=1400) V <sub>1</sub> : Dinoprost V <sub>2</sub> : Fenprostalene K: unbehandelt innerhalb 2 h p.p.	Spontan- geburten	6 h p.p.	kein Effekt

<sup>1)</sup> Studiendesign: V = Versuchsgruppe, K = Kontrollgruppe

V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>... = Verschiedene Versuchsgruppen mit unterschiedlicher Behandlung

<sup>2)</sup> NGV = Zeitpunkt, ab dem in der jeweiligen Studie eine Nachgeburtshaltung als solche definiert wurde

Es liegen nur relativ wenige Untersuchungen zum *therapeutischen Einsatz* von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nach Stellung der Diagnose „Nachgeburtsverhaltung“ vor. Hierbei wurde der Effekt dieser Therapie auf den Nachgeburtsabgang, den Verlauf des Puerperiums und auf die weitere Fruchtbarkeit untersucht. Einen Überblick über die erzielten Teilerfolge gibt Tabelle 4.

*Tabelle 4: Effekte eines therapeutischen Einsatzes synthetischer  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analoge bei Tieren mit Retentio secundinarum*

Quelle	Studiendesign <sup>1)</sup>	NGV <sup>2)</sup>	Ergebnis der Versuchsgruppe
Herschler und Lawrence (1984)	(n=140) V <sub>1</sub> : Fenprostalene K: konventionelle Therapie (uneinheitlich) keine näheren Angaben	12 h p.p.	NG-Abgang beschleunigt Endometritisprävalenz ↓
Studer und Holtan (1986)	V: Fenprostalene (n=36) K: unbehandelt (n=42) einmalig 8-14 h p.p.	8 h p.p.	Fieberh. Puerperalstörungen ↓ Endometritisprävalenz ↓
Callahan et al. (1988)	V <sub>1</sub> : Fenprostalene (n=50) V <sub>2</sub> : OTC lokal <sup>3)</sup> (n=50) etwa 24 h p.p., dann täglich bis zum Nachgeburtsabgang	12 h p.p.	V <sub>1</sub> gegenüber V <sub>2</sub> : NG-Abgang beschleunigt Fieberh. Puerperalstörungen ↑ Endometritisprävalenz ↑
Stevens et al. (1995)	V <sub>1</sub> : OTC lokal <sup>3)</sup> (n=51) V <sub>2</sub> : OTC lokal <sup>3)</sup> + Fenprostalene (n=52) V <sub>3</sub> : Fenprostalene (n=51) K: unbehandelt (n=53) OTC lokal <sup>3)</sup> täglich bis zum Nachgeburtsabgang, Fenprostalene einmalig am 1. d p.p.	8 h p.p.	V <sub>1</sub> und V <sub>2</sub> : Fieberhafte Puerperalstörungen ↓ V <sub>2</sub> : Pyometraprävalenz ↑
Zaiem et al. (1997)	V <sub>1</sub> : Etiproston Tag 1+15 p.p. (n=20) V <sub>2</sub> : Etiproston Tag 1 p.p. (n=20) K: unbehandelt (n=20) 24-36 h p.p. alle Tiere NG-Abnahme und einmalig OTC lokal <sup>4)</sup>	24 h p.p.	Uterusinvolution an Tag 30-35 p.p.: V <sub>1</sub> >V <sub>2</sub> >K Güstzeit: V <sub>1</sub> <V <sub>2</sub> <K

<sup>1)</sup> Studiendesign: V = Versuchsgruppe, K = Kontrollgruppe

V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>... = Verschiedene Versuchsgruppen mit unterschiedlicher Behandlung

<sup>2)</sup> NGV = Zeitpunkt, ab dem in der jeweiligen Studie eine Nachgeburtsverhaltung als solche definiert wurde

<sup>3)</sup> Intrauterine Instillation einer oxytetryklinhaltigen Lösung

<sup>4)</sup> Oxytetryklinhaltige Uterusstäbe lokal

↓ = erniedrigt (gegenüber der Kontrollgruppe)

↑ = erhöht (gegenüber der Kontrollgruppe)

Obwohl Peters (1989) der Ansicht war, daß ein lang anhaltender positiver Effekt von exogen zugeführtem Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit unwahrscheinlich sei, wurden  $PGF_{2\alpha}$  und seine Analoga vielfach im *Puerperium* eingesetzt, um dessen Verlauf günstig zu beeinflussen und die Fruchtbarkeit der Tiere zu verbessern. Die meisten Untersuchungen wurden allerdings bei Tieren mit zeitgerechtem Nachgeburtsabgang durchgeführt.

In Anwesenheit hoher, lang anhaltender endogener PGFM-Spiegel beobachteten Lindell et al. (1982) eine Beschleunigung der Uterusinvolution. Dies wurde in einer Untersuchung von Madej et al. (1984) bestätigt. Zusätzlich stellten die letztgenannten Autoren ein früheres Einsetzen des ersten Zyklus post partum fest. Durch den Einsatz von exogenem  $PGF_{2\alpha}$  an den Tagen 3 bis 13 p.p. konnten Lindell und Kindahl (1983) bei drei Tieren die Involution des Uterus in sehr kurzer Zeit bewirken. Young und Anderson (1986b) erreichten mit einer  $PGF_{2\alpha}$ -Applikation zwischen Tag 14 und 28 p.p. ein signifikant früheres Einsetzen der zyklischen Ovaraktivität. Guilbault et al. (1987) konnten mit der Applikation eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums (Flunixin-Meglumin) an den Tagen 0 bis 6 p.p. die Ovaraktivität langfristig unterdrücken. Dieser Effekt war nach Supplementierung von  $PGF_{2\alpha}$  reversibel.

Für den Erfolg bei der Beschleunigung der Uterusinvolution wurde in erster Linie der kontraktionsfördernde Effekt auf das Myometrium verantwortlich gemacht (Lindell und Kindahl 1983, Young et al. 1984, McClary et al. 1989). Eine verzögerte Uterusinvolution geht in der Regel mit einem verspäteten Einsetzen der zyklischen Ovaraktivität einher (Young 1989). Ob und über welchen Mechanismus  $PGF_{2\alpha}$  eine Ovulation induzieren kann, ist weitgehend unklar. Da eine Induktion auch bei puerperalen Tieren mit niedrigen Progesteronspiegeln funktioniert, scheint ein luteolytischer Effekt hierbei keine Rolle zu spielen (Young et al. 1984, Young und Anderson 1986b, Jöchle et al. 1989). Während Jöchle et al. (1989) einen direkten gonadotropen Effekt von  $PGF_{2\alpha}$  auf die Hypophyse vermuteten, konnte Peters (1989) eine derartige Beobachtung nicht bestätigen.

Mit steigender Anzahl der Ovulationen post partum werden die Konzeptionsergebnisse besser (Thatcher und Wilcox 1973, White und Dobson 1990). Möglicherweise lassen sich daher die verbesserten Fruchtbarkeitsergebnisse nach  $PGF_{2\alpha}$ -Applikation in manchen Studien durch eine höhere Anzahl stattgefundenener Östren vor der ersten Besamung erklären.

Young et al. (1984) sowie Young und Anderson (1986a) berichteten von einem signifikant verbesserten Erstbesamungserfolg nach einer Applikation von  $PGF_{2\alpha}$  zwischen dem 14. und 28. Tag post partum.

In einer Übersichtsarbeit verglich Young (1989) die Ergebnisse von 14 kontrollierten Studien zum einmaligen Einsatz von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  im Puerperium. In Betrieben mit unterdurchschnittlichen Konzeptionsergebnissen ( $< 50\%$ ) konnte der Besamungserfolg verbessert werden. Die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Der Autor führte dies auf einen positiven Effekt des Prostaglandineinsatzes bei Tieren mit Endometritis zurück.

White und Dobson (1990) verabreichten Tieren nach Spontangeburt und nach manueller Geburtshilfe am achten Tag p.p. Dinoprost. Während bei den Tieren mit Spontangeburt kein Therapieerfolg zu verzeichnen war, konnte bei denjenigen nach Geburtshilfe eine Verkürzung der Gützeit erreicht werden. Armstrong et al. (1989) stellten weder nach einer Fenprostalene-Applikation am Tag der Kalbung noch nach einer Applikation zwischen dem 24. und 21. Tag p.p. eine Verbesserung der untersuchten Fruchtbarkeitsparameter fest. Tian und Noakes (1991) erzielten mit einer Applikation von Dinoprost etwa 48 Stunden p.p. weder einen Effekt auf die Uterusinvolution noch auf die weitere Fruchtbarkeit der Tiere.

Die Effekte des Einsatzes von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  im Puerperium bei Tieren mit vorangegangener Nachgeburtshaltung sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Es wurden auch Untersuchungen berücksichtigt, in denen die Studientiere neben einer Retentio secundinarum andere Risikofaktoren für eine Fertilitätsminderung aufwiesen.

*Tabelle 5: Effekte eines Einsatzes von PGF<sub>2α</sub> und seiner Analoga im Puerperium bei Tieren mit Retentio secundinarum*

Quelle	Studiendesign <sup>1)</sup>	Zeitpunkt	Ergebnis
McClary et al. (1989)	V: PGF <sub>2α</sub> (n=10) K: NaCl (n=12)	Tag 14-16 p.p. einmalig	kein Effekt
Archbald et al. (1990)*	V: PGF <sub>2α</sub> (n=98) K: unbehandelt (n=101)	Tag 15-29 p.p. einmalig	kein Effekt
Glanvill und Dobson (1991)**	V: Dinoprost (n=90) K: unbehandelt (n=90)	Tag 14-28 p.p. einmalig	kein Effekt
Risco et al. (1994b)*	V: PGF <sub>2α</sub> (n=116) K: unbehandelt (n=113)	Tag 12 und 26 p.p.	Verbesserter Erstbesamungserfolg
Nakao et al. (1997)*	V: Fenprostalene (n=13) K: NaCl (n=14)	Tag 7-10 p.p. einmalig	Beschleunigung der Uterusinvolution
Kristula und Bartholomew (1998)***	V <sub>1</sub> : PGF <sub>2α</sub> 3mal in wöchentlichen Abständen V <sub>2</sub> : NaCl 2mal in wöchentlichen Abständen, dann einmalig PGF <sub>2α</sub>	ab Tag 3-10 p.p. ab Tag 3-10 p.p. PGF <sub>2α</sub> Tag 17-24 p.p.	Kein Unterschied zwischen V <sub>1</sub> und V <sub>2</sub>

<sup>1)</sup> Studiendesign: V = Versuchsgruppe, K = Kontrollgruppe

V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>... = Verschiedene Versuchsgruppen mit unterschiedlicher Behandlung

\* Es wurden Tiere mit Retentio secundinarum und / oder Dystokie in den Versuch einbezogen.

\*\* Es wurden Tiere mit Retentio secundinarum und / oder geburtshilflichen Eingriffen, Zwillingsgeburten, Milchfieber, Endometritis sowie alte Kühe (≥ 5 Laktationen) und Färsen in den Versuch einbezogen.

\*\*\* Es wurden Tiere mit Retentio secundinarum und / oder geburtshilflichen Eingriffen und / oder Zwillingsgeburten in den Versuch einbezogen

### **2.5.5 Sonstige Therapiemöglichkeiten**

Bereits Gross et al. (1985b) konnten nachweisen, daß bei Kühen mit Retentio secundinarum die kollagenspezifische proteolytische Aktivität, vor allem in den Kotyledonen, verringert ist. Auch Sharpe et al. (1989) vermuteten einen erhöhten Kollagengehalt oder einen ungenügenden Kollagenabbau als Ursache für eine Eihautretention.

Eiler und Hopkins (1993) infundierten innerhalb von 24 bis 72 Stunden p.p. bei Tieren mit Nachgeburtshaltung nach induzierten Geburten und nach Spontangeburt bakterielle Kollagenase über die Nabelgefäße. Sie konnten hiermit innerhalb von 36 Stunden bei 71% der Fälle nach induzierter Geburt und in 85% der Fälle nach Spontangeburt den Abgang der Nachgeburt erzielen. Bei den Tieren, die die Nachgeburt nicht spontan ausgestoßen hatten, ließ diese sich manuell leicht entfernen. Vorteil dieser Methode ist die Freiheit von Nebenwirkungen jeglicher Art. Dem stehen ein erheblicher zeitlicher und technischer Aufwand, relativ hohe Kosten und die ungeklärte Frage der Rückstandsproblematik gegenüber. Untersuchungen zur Uterusinvolution, Endometritisprävalenz und weiterer Fruchtbarkeit stehen noch aus.

## **2.6 Prophylaxe**

Da es sich bei der Retentio secundinarum um ein polyfaktorielles Krankheitsgeschehen handelt (Grunert 1983 und 1985, Kolb 1984, Kudláč 1991) und trotz intensiver Nachforschung eine Ursache oftmals nicht zu ermitteln ist (Laven und Peters 1996), kann eine einfache Prophylaxeempfehlung im Sinne einer Ursache-Wirkungs-Beziehung nicht gegeben werden. Vorbeugende Maßnahmen sind nur dann erfolgversprechend, wenn in einem Bestand das gehäufte Auftreten von Nachgeburtshaltungen mit großer Wahrscheinlichkeit nur auf einen oder wenige Kausalfaktoren (z.B. Selenmangel) zurückzuführen ist (Grunert 1985). Vorbeugende Maßnahmen sollten vor allem den prädisponierenden Einflüssen begegnen (Paisley et al. 1986, Ahlers et al. 2000a). Demzufolge sollte generell versucht werden, Fütterung und Management zu optimieren und Streß im peripartalen Zeitraum zu minimieren (de Bois 1982, Coufalik 1985, Archbald et al. 1990, Stevens und Dinsmore 1997). De Bois (1982) und Archbald et al. (1990) unterstrichen weiterhin die Bedeutung eines guten Abkalbmanagements und strikter Geburtshygiene.