

**Zur Differenzierung von Endothel und Syncytium (Endotheläqui-
valent) im Bauplan der menschlichen Placenta haemochorialis.
Eine lichtmikroskopische Studie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Maik Hirschhäuser
aus Weilburg

Gießen 2006

Aus der Abteilung für experimentelle Zahnheilkunde
und Oralbiologie
Leiter Prof. Dr. H. J. Oehmke
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof.Dr.Oehmke

Gutachter: Prof.Dr.Zygmunt

Tag der Disputation: 23.Oktober 2006

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Gesichtspunkte

1.2. Fragestellung

1.2.1 Antikörper

- 1.2.1.1 Monoklonaler Endothelzell-Antikörper BMA 120
- 1.2.1.2 Anti-von-Willebrand-Faktor
- 1.2.1.3 Anti-Platelet-Glycoprotein IIIa
- 1.2.1.4 Anti-Lymphocyte Functional Antigen LFA-1/CD11a

1.2.2 Abbildungen

1.3. Spezielle Gesichtspunkte

1.3.1 Fibrin - Fibrinoid

- 1.3.1.1 Fibrin - Fibrinoidvorkommen
 - 1.3.1.1.1 Subchoriales Fibrin/Fibrinoid
 - 1.3.1.1.2 Perivillöses Fibrin/Fibrinoid
 - 1.3.1.1.3 Intervillöses Fibrinoid
 - 1.3.1.1.4 Fibrinoid der Basalplatte
- 1.3.1.2 Die Bedeutung von Fibrin und Fibrinoid

1.3.2 Die reife Placenta haemochorialis

- 1.3.2.1 Morphologische und funktionelle Befunde

1.3.3 Reifungsstörungen der Placenta haemochorialis

1.3.3.1 Morphologische und funktionelle Veränderungen in der Placenta bei SIH

1.3.3.2 Morphologische und funktionelle Veränderungen in der Placenta der Diabetikerin

1.3.3.3 Morphologische und funktionelle Veränderungen in der Blasenmole

1.3.4 Tabellarische Übersicht der morphologischen Befunde der reifen und reifungsgestörten Placenta haemochorialis

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Materialgewinnung

2.2 Fixierung zur Paraffineinbettung

2.3 Einbettung in Paraffin

2.4 Herstellung der Schnitte

2.5 Lösen des Einbettungsmediums Paraffin und Vorbereitung zur Immunhistochemie

2.6 Vorbereitung der Gefrierschnitte zur Immunhistochemie

2.7 Übersichtsfärbung

2.8 Immunhistochemische Reaktionsfolge

2.9 Herstellung des PBS-Puffer

2.10 Zusammensetzung des Blocking Serum

2.11 Zusammensetzung des Brückenantikörpers

2.12 Zusammensetzung der Streptavidin-Lösung

2.13 Zusammensetzung der Substrat-Lösung

2.14 Mischungsverhältnis der Antikörper

- 2.15 Inkubationstechnik
- 2.16 Negativkontrollen
- 2.17 Positivkontrollen
- 2.18 Chemikalien und Reagenzien

3 ERGEBNISSE

- 3.1 **Monoklonaler Endothelzell-Antikörper BMA 120 (BMA 120)**
- 3.2 **Anti-von-Willebrand-Faktor (vWF)**
- 3.3 **Anti-Platelet-Glycoprotein IIIa (GpIIIa)**
- 3.4 **Anti-Lymphocyte Functional Antigen LFA-1/CD11a (LFA-1/CD11a)**
- 3.5 **Tabellarische Übersicht der immunhistochemischen Befunde**
- 3.6 **Abbildungen**

4 DISKUSSION

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 SUMMARY

6 LITERATURVERZEICHNIS

Lebenslauf

Danksagung

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Die Placenta haemochorialis des Menschen ist ein auf die Schwangerschaftsdauer von über 40 Wochen ausgerichtetes Organ. Sie ist sowohl aus mütterlichen als auch aus kindlichen Anteilen aufgebaut und wird nach der Geburt des Kindes als Nachgeburt oder Decidua abgestoßen.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Entstehung einer Schwangerschaft ist die Bereitschaft des mütterlichen Organismus, fremdes Gewebe in sich aufzunehmen und in sich heranwachsen zu lassen. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu Veränderungen sowohl am kindlichen als auch am mütterlichen Gewebe.

Zum einen werden in einer ersten Phase die mütterlichen Gewebselemente des Endometriums vom heranwachsenden kindlichen Gewebe, welches als Syncytium für die Dauer von 40 Wochen erhalten bleibt (GROSSER, 1927), Schritt für Schritt abgebaut und zur Ernährung genutzt. Zum anderen kommt es in einer zweiten Phase zur Entstehung der fetoplacentaren Einheit durch die Eröffnung der mütterlichen Blutgefäße.

Dem kindlichen Organismus steht somit ein eigener, ihn versorgender Blutkreislauf zur Verfügung. Die erste Phase der Placentaentwicklung wird von GROSSER (1927) als histiotroph, die zweite Phase als hämatotroph bezeichnet.

Außerhalb der Schwangerschaft ist der zyklische Gewebeumbau des Endometriums an eine intakte Gewebsfibrinolyse geknüpft (PAQUES, 1986). Während der Schwangerschaft kommt es schon mit dem Beginn der Placentation zu einem Rückgang der fibrinolytischen Aktivität des Syncytiotrophoblasten (GRÄFENBERG, 1909; HOWIE, 1979).

Der Verlust der fibrinolytischen Aktivität des Trophoblasten führt dann zur Ausbildung eines firnisartigen Fibrinüberzugs der Zottenoberfläche sowie von Mikrothromben in den Basalplattengefäßen und im peri- und intervillösen Raum (SHEPPARD, 1974). Hierzu siehe auch Abbildung 1.

Diese Fibrinablagerungen reichern sich im Laufe der Schwangerschaft in den oben genannten Bezirken an (JOHNSON u. FAULK, 1978) und werden postpartal als Decidua abgestoßen.

Aufgrund seiner Beziehung zum mütterlichen Blut kann man das Syncytium als Endotheläquivalent bezeichnen, da es funktionell als Gefäßwandäquivalent erscheint, aber nach dem vierten Schwangerschaftsmonat die für Gefäßendothelien typische fibrinolytische Wirkung verliert (BRUCKMAYER, 1990).

Eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Fibrinanreicherung spielt ein in der Placenta vorkommendes Plasmaprotein (PP5), welches unter anderem die Aufgabe eines Plasmininhibitors hat (LINDER, 1988).

Hierdurch verhindert z.B. PP5, welches im Chorionzottengewebe vorhanden ist, zu Beginn der Schwangerschaft, daß es zu einem schrankenlosen Einwachsen des Keims über das Endometrium hinaus kommt. Das Fehlen gewisser Placentaproteine wie PP5 führt zur

Ausbildung der pathologischen Implantationsformen "Placenta increta od. Placenta percreta", bei denen das Wachstum des Keims bis in das Myometrium reicht (JOHNSON u. FAULK, 1978; VOLLERTHUN, 1982; BRUCHMAYER, 1990).

Eine wichtige Rolle im Bereich der Fibrinogenese spielt das sogenannte "Placental Anticoagulant Protein", welches die Aktivierung von Prothrombin durch Prothrombinase verhindert und somit einer überschießenden Fibrinablagerung vorbeugt (FUNAKOSHI et al., 1987).

Der Fibrin-Stabilisierende-Faktor (BOHN, 1971) spielt für die Persistenz des Placentafibrins kaum eine Rolle, sondern dient vermutlich der Proliferation bestimmter Mesenchymzellen im Zottenstroma (VOLLERTHUN, 1982; BRUCKMAYER, 1990).

Darüber hinaus werden den Fibrinablagerungen neben metabolischen auch strukturellmechanische Aspekte zugeordnet.

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe verschiedener immunhistochemischer Marker eine Differenzierung von Endothel und Syncytium (Endotheläquivalent) unter Berücksichtigung der für ein Endothel bekannten Eigenschaften und Funktionen erfolgen.

Unser besonderes Interesse galt daher dem Syncytiotrophoblasten und dem fetalen Gefäßendothel.

Der Syncytiotrophoblast läßt sich ab der 7. Woche p.c. ultrastrukturell untersuchen. In der 7. bis 8. Woche p.c. reicht das Syncytium nur an einzelnen kleinen Stellen an die Basalmembran heran. Zwischen beiden Schichten befindet sich noch eine Langhans-Zelllage. Die Dicke des Syncytium und der Langhans-Zelllage liegt zwischen 10 und 30 μm , mit einem Mittelwert von 15,4 μm (BECKER, 1981).

Zu dieser Zeit erreichen die fetalen Gefäße in den voluminösen Zotten noch nicht die Oberfläche. In der 13. Woche p.c. hat sich das Syncytium durch die zentrifugale Verlagerung und dem damit verbundenen Andruck der Kapillaren zu sogenannten Syncytiumlamellen oder Epithelplatten von 2-3 μm Dicke ausgezogen.

Die Dicke dieser Syncytiumlamellen steht in direktem Zusammenhang mit der Dicke des Gefäßendothels der Kapillaren.

BURTON beobachtete 1992, daß in den peripheren Bezirken der Placentazotten die Dicke von Kapillarendothel und Syncytium deutlich geringer war als in den zentral gelegenen Abschnitten. Als Ursache hierfür sah er die lokal unterschiedlich ausgeprägte Dilatation der Kapillaren in den Zotten an.

Als Syncytialknoten bezeichnet man die im Niveau der Zottenoberfläche liegenden, zu Kernhäufungsgebieten zusammengedrängten Syncytiumkerne. Wölben sich diese Kernansammlungen in den intervillösen Raum vor, spricht man von Proliferationsknoten. Breiten sie sich zum Zottenstroma hin aus, bezeichnet man sie als "syncytial bud" (HAMMILTON u. BOYD, 1966) oder als "stromal trophoblastic buds" (Boyd u. Hammilton, 1970).

Der Trophoblast der reifen Placenta haemochorialis grenzt als fetales Gewebe an mütterliches Blut. Somit ist der Trophoblast als Äquivalent eines Endothels aufzufassen.

Während der Embryonalperiode kommt es im Mesoderm zur Ausbildung von Blutinseln. Diese bestehen aus Zellnestern die sich zur Peripherie hin zu Endothelzellen (Angioblasten) und zentral zu primitiven Blutzellen differenzieren. Durch das Aussprossen der Endothelzellen kommt es zur Vernetzung der Blutinseln untereinander. Das Endothel ist somit, wie die Zellen des Blutes, mesodermaler Herkunft.

Genetisch jedoch ist der Trophoblast als äußere Eihülle ektodermaler Herkunft.

Eine der wichtigsten Aufgaben des Endothels ist die exakte Steuerung der Gerinnungskaskade, sowohl des extrinsic als auch des intrinsic Systems.

Hierbei kommt es besonders auf das Gleichgewicht zwischen gerinnungsaktivierenden und gerinnungshemmenden Faktoren an (MAJNO u. JORIS, 1977; NAWROTH, 1989).

Die in dem Zottenstroma der reifen Placenta gelegenen peripheren Kapillaren sind eindeutig von einem Endothel ausgekleidet, ebenso die Kapillaren im Stroma einer Placenta bei Diabetes mellitus oder SIH, während die Blasenmole im Stroma weitgehend gefäßfrei ist.

Immunhistochemische Untersuchungen mit dem endothelspezifischen Marker BMA 120 sollten daher diskriminieren, ob Kapillaren und Trophoblast der reifen Placenta, der Placenta bei Diabetes mellitus, der Placenta bei SIH und der Blasenmole in gleicher Weise reagieren. Eine zusätzliche Differenzierung zwischen Kapillaren und Trophoblast sollte durch den von-Willebrand-Faktor, einem weiteren Endothelzellmarker getroffen werden.

Das Stromgebiet der Placenta haemochorialis zeichnet sich durch verschiedene Merkmale aus.

1. Verlangsamung des Blutflusses zur Ernährung des Feten (optimale Stoffausnutzung).
2. Durch die Störung der Gerinnung kommt es zur Ausbildung größerer Infarktbezirke aus Fibrin oder Fibrinoid.
3. Begrenzung des mütterlichen intervillösen Blutraumes durch den Trophoblasten (der niemals als Endothel bezeichnet wurde).

Nach der Virchow'schen Trias (Abbildung 2) gelten das Vorkommen von abweichenden Endothelverhältnissen, eine Strömungsverlangsamung und eine Änderung der Zusammensetzung des Blutes als die

grundlegenden Bedingungen der Thrombogenese. In der Placenta haemochorialis des Menschen sind wie oben gezeigt alle diese Voraussetzungen gegeben.

Zur Differenzierung der Zusammensetzung der abgelagerten Fibrin oder Fibrinoidmassen haben wir im Rahmen unserer immunhistochemischen Untersuchungen zum einen das Glykoprotein IIIa (GpIIIa), welches auf Thrombozyten zu finden ist, zum anderen das Adhäsionsmolekül LFA1/Cd11a als Marker der leukozytären Reihe, untersucht (Abbildung 3).

Die pathologischen Veränderungen der Placenta haben je nach Entwicklungsstand der Placenta unterschiedliche Ausprägungen und Erscheinungsbilder. Im 1. Trimenon kommt es im allgemeinen zum Absterben der Frucht und zum Abort. Im 2. Trimenon überwiegt die Proliferation als Reaktion und im 3. Trimenon stellt die seröse und zellige Exudation die Antwort des Organes dar.

1.2.1 Antikörper

1.2.1.1 Monoklonaler Endothelzell-Antikörper BMA 120

Der monoklonale Antikörper (MAK) BMA 120 reagiert mit einem Epitop eines 200 Kilo-Dalton (kD) großen Antigens, dessen Vorkommen ausschließlich in humanen Endothelzellen nachgewiesen werden konnte (BOSSLET et al., 1984; ALLES u. BOSSLET, 1986).

Entwickelt und charakterisiert wurde BMA 120, als ein aus zuvor miteiner kleinzelligen Bronchialkarzinomzelllinie immunisierten Balb/c-Mäusen gewonnener Hybridomklon mit humanen Endothelzellen in tiefgefrorenem Frischgewebe und formalinfixierten parafin-eingebettetem Gewebe reagierte (BOSSLET et al., 1983).

Da BMA 120 ebenso wie der anti-vWF mit Endothelzellbestandteilen reagiert, mußten zur genaueren Charakterisierung des BMA 120 Antigens verschiedene Experimente vorgenommen werden.

Es wurde eine sequentielle Radioimmunpräzipitation durchgeführt, wobei als Antigene einerseits radioaktiv markierte, gelöste Proteine einer kleinzelligen Bronchialzelllinie, andererseits eine ebenfalls radioaktiv markierte von-Willebrand-Faktor-Präparation (Fa. Behringwerke AG/ Marburg) verwendet wurden. Die darauf folgende Analyse der Immunpräzipitate in einer SDS-Gel-Elektrophorese zeigte, daß BMA 120 zwar mit Lysaten der kleinzelligen Bronchialzelllinie, nicht aber mit denen der vWF-Präparation bindet (BOSSLET et al., 1984).

Dieses Ergebnis konnte durch weitere Untersuchungen bestätigt werden (ALLES u. BOSSLET, 1986; ALLES, 1987; BOSSLET, 1997).

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der monoklonale Antikörper "Monoclonal Mouse Anti Human BMA 120", Klon BW 278/105 (Fa. Behringwerke/Marburg) verwendet. Die Arbeitsverdünnung des spezifischen Antikörpers war 1:100.

1.2.1.2 Anti-von-Willebrand-Faktor

Der "von-Willebrand-Faktor" (vWF) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht zwischen $M_r=0,44 \times 10^6$ und 20×10^6 d. Es zirkuliert im menschlichen Blutplasma in einer Vielzahl von Multimeren (KAO, 1979; SWITZER u. McKEE, 1979; RUGGERI u. ZIMMERMANN, 1981; ZIMMERMANN u. RUGGERI, 1983).

Die alte Bezeichnung Faktor VIII-assoziiertes Antigen (FVIII:Ag) wurde von dem "Internationalen Komitee für Thrombose und Hämostaseologie" mit "von-Willebrand-Faktor" gleichgesetzt (MARDER et al., 1985).

Der vWF wird ausschließlich in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert und spielt in der Hämostaseologie eine wichtige Rolle im Zusammenspiel zwischen Blutplättchen und dem subendothelialen Gewebe (JAFFE, 1977; KAO, 1979; WALL, 1980; HOYER, 1981; HAMANN, 1988; HEIMBURGER, 1990; FRESSINAUD, 1991).

Im Zusammenspiel mit dem Glycoproteinkomplex IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) spielt er eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Thromben insbesondere im arteriellen Kreislauf (SAKARIASSEN et al., 1986; LABARRERE u. FAULK, 1991; HOYLAERTS, 1997).

Wie in unterschiedlichen Untersuchungen gezeigt werden konnte (WAGNER et al., 1982; REINDERS et al., 1984; WARHOL u. SWEET, 1984; EWENSTEIN et al., 1987), ist der vWF innerhalb der Endothelzellen an die sog. Weibel-Palade-Körperchen gebunden. Hierbei handelt es sich um spezifische Endothelzellorganellen (WEIBEL u. PALADE, 1964).

Wir verwendeten den monoklonalen Antikörper "Monoclonal Mouse Anti Human von Willebrand Factor", Klon F8/86(1) (Fa.Dakopatts/Hamburg) in einer Arbeits-verdünnung von 1:50.

1.2.1.3 Anti-Platelet-Glycoprotein IIIa

Das Glycoprotein IIIa bildet einen Teil des Glycoproteinkomplexes IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). Dieser besteht aus einer nichtkovalenten, von Kationen abhängigen Verbindung zwischen zwei Glycoproteinen mit einem Molekulargewicht von 130 und 115 kD.

Das Glycoprotein IIb/IIIa gehört zur Integrin-Superfamilie (Leukozyten Adhäsionsmoleküle) und ist auf Thrombozyten und deren

Vorläufern lokalisiert (JENNINGS u. PHILLIPS, 1982; TOTI et al., 1992).

Nach SUZUKI et al. (1991) ist das auf der Plasmamembran gelegene GpIIb/IIIa durch Actinfilamente mit dem Membranskelett verbunden und spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der Thrombozyten. Der Glycoprotein-Komplex IIb/IIIa ist weiterhin von großer Bedeutung bei der Aggregation der Thrombozyten und dient als Rezeptor bei der Anlagerung von Fibrinogen und "von-Willebrand-Faktor" (CLEMETSON, 1987; PHILLIPS et al., 1988; KOUNS et al., 1992; BERTOLINO et al., 1995; VEYRADIER et al., 1999).

Bei Patienten mit der seltenen, angeborenen Thrombozytopathie "Thrombasthenie Glanzmann" ist dieser Komplex entweder vermindert oder er fehlt völlig (Kouns et al., 1992; TOTI et al., 1992). Nach NAIR et al. (2002) kann das Glycoprotein aber auch nur in seiner Funktion gestört sein. Nach neuesten Erkenntnissen spielt der GpIIb/IIIa Komplex eine immer wichtiger werdende Rolle bei der Therapie der "Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II" (FAREED et al., 1997; MAK et al., 1998; PINTO et al., 2003).

In unseren Untersuchungen wurde der monoklonale Antikörper "Monoclonal Mouse Anti-Human Platelet Glycoprotein IIIa", Klon Y2/51 (Fa. Dakopatts/Hamburg) in einer Arbeitsverdünnung von 1:50 verwendet.

1.2.1.4 Anti-Lymphocyte Functional Antigen LFA-1/CD11a

Das CD11a Antigen hat ein Molekulargewicht von 180-195 kD, und ist ebenfalls ein Mitglied der Integrin-Superfamilie (SANCHEZ-MADRID et al., 1983; LOCEY et al., 1989; PETRUZELLI et al., 1995).

Im Blut ist das CD11a Antigen an der Oberfläche von ca. 60% der T- und B- Zellen sowie auf Monocyten, Granulocyten, Makrophagen und den "natural killer cells" lokalisiert. Weiterhin findet man das CD11a Antigen auf Zellen des Knochenmarks, jedoch nicht an der Oberfläche von Zellen, die nicht zum hämatopoetischen System gehören (DOUGERTY u. HOGG, 1987; TE VELDE et al., 1987; MAZEROLLES et al., 1988; PETRUZELLI et al., 1995; FUKUI et al., 1999).

Im Rahmen seiner Zugehörigkeit zur Gruppe der Adhäsionsmoleküle bewirkt es in Anwesenheit seines Liganden, dem "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1), die Anheftung von Lymphozyten an die Gefäßwand. Ebenso spielt es eine wichtige Rolle bei der Interaktion zwischen "mit Antigenen beladenen Zellen" und Lymphozyten (MAZEROLLES et al., 1988; BOYD et al., 1989; UCIECHOWSKI u. SCHMIDT, 1989; PETRUZELLI et al., 1995; XIAO et al., 1997; MELLEBAKKEN et al., 2002).

Der monoklonale Antikörper "Monoclonal Mouse Anti Human Lymphocyte Functional Antigen" LFA-1/Cd11a, Klon 25-3-1 (Fa. Dianova/Hamburg) wurde in den vorliegenden Untersuchungen in einer Arbeitsverdünung von 1:50 verwendet.

1.2.2 Abbildungen

Plazenta und Fibrinablagerung

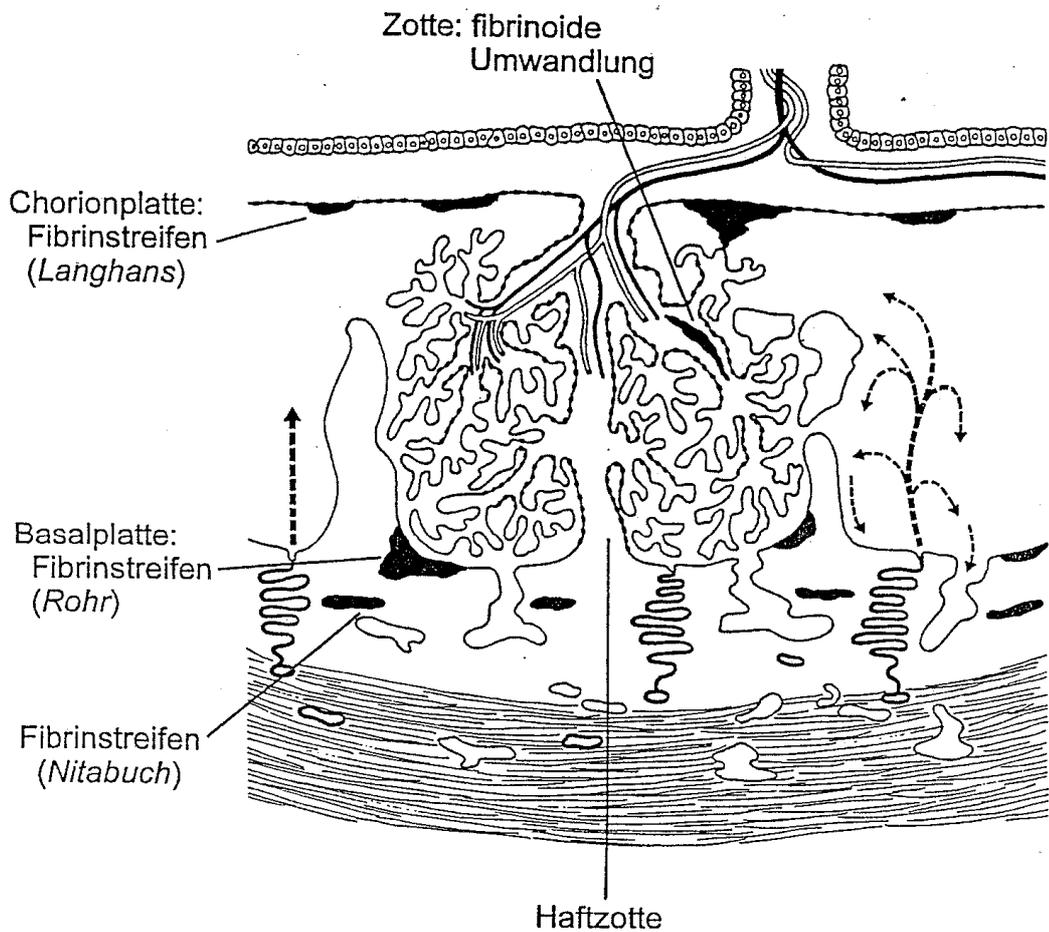


Abb. 1: Bauplan der Placenta haemochorialis des Menschen. Topographie der Fibrinablagerungen in der Chorionplatte (1) (kindliches Ufer), der Basalplatte (mütterliches Ufer) (2) und des intervillösen Raumes. Verankerungszone der Haftzotten im basalen Fibrinstreifen (3) (in Anlehnung an STARCK, 1975).

GERINNUNG nach der VIRCHOW'schen TRIAS

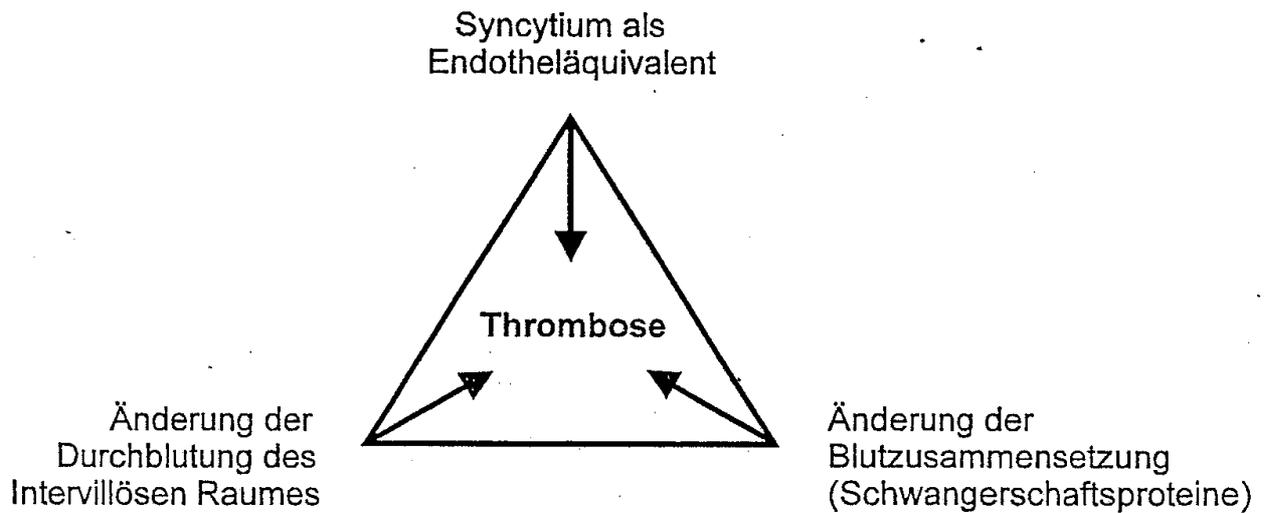


Abb. 2: Fibrinabscheidung in der Placenta haemochorialis des Menschen, dargestellt nach den Grundsätzen der Virchow'schen Trias.

1. Veränderung des Endothels (= Syncytium)
2. Veränderung der Blutzusammensetzung
3. Veränderung des Blutflusses

Adhäsionsmoleküle in der Gerinnung

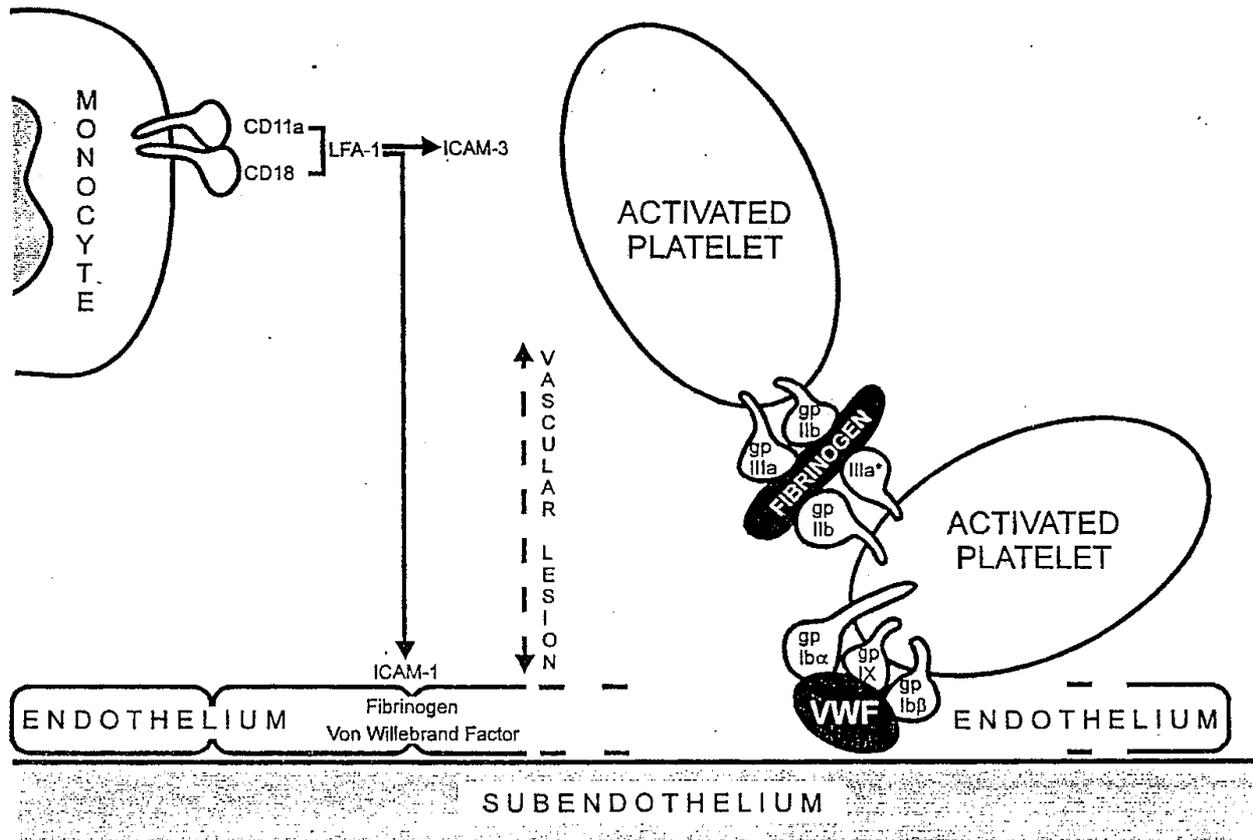


Abb. 3: Interaktion der untersuchten Leukozyten Adhäsionsmoleküle Glycoprotein IIb/IIIa, Lymphocyte Functional Antigen LFA-1/CD11a und dem Gerinnungsfaktor "von-Willebrand-Faktor".

1.3 Spezielle Gesichtspunkte

1.3.1 Fibrin - Fibrinoid

Sowohl die normale als auch die pathologisch veränderte menschliche Placenta (s. Tabelle 1) weisen bereits in einem sehr frühen Stadium Fibrinablagerungen auf (Bargmann, 1977). Diese Fibrinablagerungen steigen am Ende der Schwangerschaft gegenüber dem ersten Trimenon bis etwa auf das siebenfache an (JOHNSON u. FAULK, 1978; SCHNEIDER, 1985).

Durch die Anwendung histologischer Standardfärbungen konnten mehr oder weniger intensiv anfärbbare, homogene bis faserig-netzartige Strukturen dargestellt werden, die LANGHANS erstmals 1877 als "kanalisiertes Fibrin" bezeichnete. Neumann (1880) fand drei Jahre später in arteriosklerotisch veränderten Gefäßwänden eine fibrinartige Substanz, die er Fibrinoid nannte. HITSCHMANN und LINDENTHAL (1903) verwandten diese Bezeichnung auch zur Beschreibung weißer Infarkte in der Placenta. Erst 1925 erfolgte eine klare Definition durch GROSSER, der forderte, daß die Bezeichnung Fibrin nur für ein aus dem Blut stammendes Material verwendet werden soll, während Substanzen anderer Herkunft, z.B. aus degeneriertem Placentagewebe, als Fibrinoid bezeichnet werden sollen.

Heute ist es üblich, entsprechend dem Vorschlag von WYNN (1975) die Bezeichnung Fibrinoid überall dort zu verwenden, wo die Fibrinherkunft nicht eindeutig gesichert ist (KAUFMANN, 1981). In neueren Untersuchungen wird ein "fibrin-type fibrinoid" von einem

"matrix-type fibrinoid" unterschieden. Unter "fibrin-type fibrinoid" versteht man ein Gerinnungsprodukt aus mütterlichem und kindlichem Blut, welches niemals extravillöse Trophoblastanteile enthält. Unter der Bezeichnung "matrix-type fibrinoid" versteht man das Sekretionsprodukt der extravillösen Trophoblastzellen. Dieses "matrix-type fibrinoid" wird mit dem invasiven Charakter der Trophoblastzellen in Verbindung gebracht (FRANK et al., 1995), während das "fibrin-type fibrinoid" als Transport.- und Immunbarriere und zur Trennung des intervillösen Raums angesehen wird (FRANK et al., 1994; LANG et al., 1994)

1.3.1.1 Fibrin bzw. Fibrinoidvorkommen

1.3.1.1.1 Subchoriales Fibrin / Fibrinoid

Der subchoriale Fibrinoidstreifen (LANGHANS, 1877) besteht aus zwei lichtmikroskopisch leicht abgrenzbaren Schichten, die nach ihrem Erstbeschreiber Langhans benannt wurden. Eine Schicht ist eher kompakt und liegt den zellulären Strukturen der Chorionplatte zum intervillösen Raum hin weitgehend kontinuierlich auf. Die andere ist locker strukturiert und findet sich dort, wo der bedeckende Chorion-Syncytiotrophoblast ab Schwangerschaftsmitte zunächst lokal, später großflächig zugrunde geht. Diese zweite Schicht ist der ersten lamellärdiskontinuierlich angelagert. Sie entspricht dem von LANGHANS beschriebenen kanalisierten Fibrin. Die Kompaktschicht wird als Degenerationsprodukt von Trophoblast und Bindegewebe der Chorionplatte beschrieben. Die lamelläre Schicht wird als sekundär aufgelagertes Fibrin aus dem mütterlichen Blut bezeichnet (GROSSER, 1925, 1927). Diese Auffassung

wurde später von anderen Autoren geteilt (GELLER, 1959; WIESE, 1975).

1.3.1.1.2 Perivillöses Fibrin / Fibrinoid

Perivillöses Fibrin wird nach FOX (1967, 1968) als vom intervillösen Raum auf die Zottenoberfläche niedergeschlagenes Fibrin definiert. Diese makroskopisch kaum sichtbaren firnisartigen Ablagerungen sollen in jeder normalen Placenta vorkommen. In 22% der Normalplacenten treten ab der 38. Woche größere, makroskopisch deutlich sichtbare Herde auf. Diese unterscheiden sich aber deutlich von den sogenannten weißen Infarkten, da die letzteren u. a. teilweise leukozytär infiltriert sein können (FOX, 1967). Es herrscht im allgemeinen darüber Einigkeit, daß die intervillösen Thromben seltener in der Nachbarschaft zur Basalplatte, jedoch subchorial gehäuft vorkommen (KAUFMANN, 1981).

Diese Ablagerungen bestehen aus Fibrin, das aus dem mütterlichen Blut stammt. Sie entstehen nach Ansicht vieler Autoren durch gestörte intervillöse Strömungsverhältnisse (BECKER, 1963; FOX, 1967; BOYD u. HAMMILTON, 1970; HÖRMANN, 1978; KAUFMANN, 1981; DONATH, 1984).

Man muß bei den peri- und intervillösen Ablagerungen zwischen Fibrin und Fibrinoid unterscheiden.

Hörmann (1965, 1978) bezeichnet Fibrin als pathologisches Substrat intervillöser Zirkulationsstörungen, Fibrinoid - als Produkt des Chorionepithels - als obligaten, organspezifischen Bestandteil der Placenta. Bereits 1953 vertrat er die Auffassung, daß der sog.

"intervillöse Raum" als "Kunstprodukt der technischen Aufbereitung" betrachtet werden müßte, und mit Fibrin ausgefüllte Räume letztlich auf ein pathologisches Geschehen hindeuten.

Nach FOX (1967) und WIGGELSWORTH (1969) hingegen behinderten die perivillösen Fibrinablagerungen die Blutzirkulation im Intervillosum normalerweise nicht und hätten keinerlei pathologische Auswirkungen auf die Mutter oder den Foetus.

1.3.1.1.3 Intravillöses Fibrinoid

Das subsyncytial entstehende intravillöse Fibrinoid verdrängt zunächst das Zottenstroma, um schließlich im Endstadium die gesamte Zotte zu umgeben (FOX, 1968).

Es tritt vermehrt in pathologischen Placenten (Diabetes mellitus, Rh-Inkompatibilität und SIH) auf. Das perivillöse Fibrin hingegen findet sich in normalen Placenten und steht den letztgenannten fibrinoiden Veränderungen gegenüber (FOX, 1968). Wie JAKOBOVITS (1972) zeigen konnte, verhält sich das Ausmaß der Schädigung direkt proportional zum Vorkommen der fibrinoiden Degenerationen. Es besteht für ihn kein Zweifel, "daß der Vorgang in Form eines kleinen Flecks am Rande der Zotte beginnt; später nimmt dieser die gesamte Zotte ein und dringt tief in die Zotte ein". Inwieweit das intravillöse Fibrinoid in Beziehung zum perivillösen Fibrin steht, ist bis heute noch nicht geklärt! KAUFMANN (1981) vermutet, daß zwar eine perivillöse Fibrinabscheidung keine intravillöse Fibrinoidnekrose nach sich zieht, wohl aber in der Regel intravillöse Degenerationen periphere Fibrin-
auflagerungen.

1.3.1.1.4 Fibrinoid der Basalplatte

Der von ROHR 1889 beschriebene oberflächliche Fibrinoidstreifen in der Basalplatte zeigte eine teils homogen bis schollige aber auch fibrilläre Struktur. Dieser direkt an den intervillösen Raum angrenzende Fibrinoidstreifen ist nur noch an wenigen Stellen von Syncytium überzogen. Dieser Fibrinoidstreifen steht sowohl in enger Verbindung zum perivillösen Fibrinoid als auch zum Nitabuchschen Fibrinoidstreifen (KAUFMANN u. STARK, 1971).

Angenommene Ursachen für die Ablagerung sind zum einen eine Zelldegeneration, und zum anderen eine Fibrinablagerung aus dem intervillösen Raum.

NITABUCH beschrieb 1887 einen in der Tiefe der Basalplatte liegenden lamellär bis netzartig aufgebauten, ca. 20-100 µm dicken fibrinoiden Streifen (KAUFMANN u. STARK, 1971). Dieser Fibrinoidstreifen vermag streckenweise Trophoblastzellen und Deciduazellen voneinander zu trennen, teilweise sind kindliche und mütterliche Zellen aber auch regellos miteinander vermischt. Eine weitere Eigenschaft des Fibrinoidstreifen ist es, daß zwischen seiner Dicke und der Dicke der Basalplatte ein enger Zusammenhang besteht. In dicken Basalplattenabschnitten findet man dicke (bis 2 mm) Fibrinoidstreifen, in dünnen Abschnitten teilweise oder völlig fehlende Fibrinoidstreifen.

Hierfür werden zum Teil nutritive Faktoren, die möglicherweise aufgrund der längeren Diffusionsstrecke für Sauerstoff und Nährstoffe vermehrt freigesetzt werden, verantwortlich gemacht (KAUFMANN u. STARK, 1971; SCHREIBER-POPOVIC, 1991).

Von einigen Autoren wird auf eine immunologische Schutzwirkung des Fibrinoids, die unter anderem die Identifizierung des fetalen Antigens durch mütterliche Zellen verhindern soll, hingewiesen (CURRIE u. BAGSHAW, 1967; KIRBY, 1969; WYNN, 1975).

LUDWIG (1959) konnte zeigen, daß Trophoblastzellen Fibrinoid nicht "überwinden" können. Das Fibrinoid der Basalplatte stellt somit eine "Verankerungszone" für Haftzotten dar. Das in den mütterlichen Gefäßen der Basalplatte vorkommende Fibrin läßt sich schwer vom Rohr- bzw. Nitabuchschen-Fibrinoid unterscheiden. Das Fibrin kommt sowohl im Lumen der Gefäße als thrombotische Ablagerung vor als auch intramural als Ersatz für Muskulatur und elastische Fasern. Die Ursache hierfür wird unter anderem in der antifibrinolytischen Aktivität der Trophoblastzellen gesehen, die der fibrinolytischen Aktivität des Endothels entgegenwirkt (SHEPPARD u. BONNAR, 1974; WEIR, 1981; LABARRERE, 1990).

"Die Angaben und Spekulationen über die Herkunft des Fibrinoids und über die Ursache seiner Entstehung sind sehr bunt und die postulierten Entstehungsursachen hängen naturgemäß von der vermuteten Zusammensetzung ab" (KAUFMANN, 1981; NANAEV, 1993). Generell kann gesagt werden, daß vor allen Dingen in der älteren Literatur (WISLOCKI, 1951; BUSANNY-CASPARI, 1952; JOBST, 1955; LUDWIG, 1959) die reine Fibrinabstammung postuliert wurde. Aus neueren Arbeiten geht recht einheitlich hervor, daß es sich um eine Zusammensetzung aus verschiedenen Komponenten, wie Degenerationsprodukten, Immunglobulinen und Fibrin handelt. Umstritten ist, ob es sich um eine gleichmäßige oder nur teilweise Fibrin-durchmischung handelt (OSWALD u. GERL, 1972).

Es läßt sich lediglich etwas zur Herkunft des Fibrinoids im lamellären Teil des Langhans-Streifens und zum perivillösen Fibrin sagen, dessen Abstammung aus überwiegend mütterlichem Fibrin geklärt ist.

1.3.1.2 Die Bedeutung von Fibrin und Fibrinoid

Als eine wesentliche Voraussetzung für den Bestand der Schwangerschaft und als konstruktives Element im Bauplan der Placenta kommt sowohl dem Fibrinoid als auch dem Fibrin eine grundlegende Bedeutung zu (WEIR, 1981; DONATH, 1984; LABARERE, 1990).

Auf die Bedeutung des Fibrinoids als Konstruktionsprinzip der Placenta verwies bereits HÖRMANN (1965): "Mit Hilfe dieser Substanz wird der mütterliche Placentakreislauf nach funktionell-anatomischen, physiologischen und hämodynamischen Prinzipien stabilisiert". Nach der Vorstellung von KAUFMANN (1981) kommt es zu einer Ablagerung des Fibrinoids im Inneren von Zottenstämmen und somit zu einer Versteifung, sowie zu einer Vernetzung kleinerer Zottenäste durch perivillöses Fibrin. Weiterhin wird angenommen, daß das intervillöse System nicht gleichmäßig durchströmt wird und es daher insbesondere in Randgebieten zu einer streckenweise vorübergehenden oder andauernden Strömungsverlangsamung kommt. Die dabei auftretenden Folgeerscheinungen wie

Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose stellen einen adäquaten Reiz für die Abgabe fibrinoider Substanzen dar. Das Resultat ist schließlich eine Verödung der hämodynamisch unzweckmäßigen Abschnitte. Dieser Vorgang wird von HÖRMANN (1965) als Stabilisierung des mütterlichen Zwischenzottenkreislaufs bezeichnet.

Es liegen zwar nach KAUFMANN (1981, 1990) bis heute keine endgültigen Erkenntnisse über die mechanischen Eigenschaften von Fibrin und Fibrinoid in der Placenta vor (vgl. KRETSCHMANN, 1967), aber die immunologische Schutzfunktion des Fibrinoids wird immer weiter in den Vordergrund gerückt (FRANK et al, 1994). Hierbei soll der Anteil an Sialinsäure eine wichtig Rolle spielen. Dieser bewirkt eine Art Maskierung des fetalen Antigens und kann bereits sensibilisierte Lymphozyten abwehren (CURRIE u. BAGSHAVE, 1967).

1.3.2 Die reife Placenta haemochorialis

1.3.2.1 Morphologische und funktionelle Befunde

Die Reifungsvorgänge in der Placenta haben das Ziel, eine verbesserte Austauschmöglichkeit zwischen Mutter und Kind herzustellen. Um dieses Ziel zu erreichen, kommt es zu einer stetigen Verkleinerung des Abstandes zwischen fetalem und mütterlichem Blutkreislauf. Diese Vorgänge werden als der Umbau der embryonalen Diffusionsplacenta in eine fetale Vaskularisationsplacenta bezeichnet. Das Endstadium dieser Entwicklung ist die Bildung von syncytiosinusoidalen Stoffwechsellmembranen (Epithelplatten) (HÖRMANN, 1958).

Der Abstand zwischen dem fetalen Blut in den Kapillaren bzw. Sinusoiden der Zotten und dem mütterlichen Blut im intervillösen Raum verkleinert sich von 10-25 µm am Anfang der Entwicklung auf 1-2 µm im Bereich der Epithelplatten am Ende der Reifungsperiode der Placenta (WILKIN, 1965; LEISER, 1990).

Neben der "Verringerung der Trennstrecke zwischen den beiden Kreisläufen" (BECKER, 1981) dient die Zunahme der Austauschfläche der ständigen Verbesserung des Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind. Der Reifungsprozeß der Placenta wurde von BECKER (1981) in den 4 Reifezeichen festgehalten.

I. Reifezeichen

In der 2. Hälfte der Schwangerschaft kommt es durch eine ständige Verkleinerung der Zottendurchmesser zu einer Vergrößerung der Oberfläche. Hierdurch wird zum einen die Berührungsfläche mit dem mütterlichen Blut größer, und zum anderen der Zotteninnenraum immer kleiner.

II. Reifezeichen

Mit dem 5. Schwangerschaftsmonat kommt es zu einem Umbau der Kapillaren im Zotteninnenraum in Sinusoide. Hierunter versteht man eine Erweiterung des Gefäßlumens bei erhaltener, wenngleich auch gedehnter Kapillarwand. Durch die Verkleinerung des Zottendurchmessers und die Umwandlung von Kapillaren in Sinusoide kommt es zu einer absoluten und relativen Zunahme der blutführenden fetalen Gefäße.

III. Reifezeichen

Hierbei steht die Entwicklung der Epithelplatten im Vordergrund. Während die Zotte zu Beginn der Schwangerschaft eine doppelte Epithelschicht (Syncytio- und Zytotrophoblast) besitzt, kommt es mit der zunehmenden Ausreifung zur Umwandlung in nunmehr nur noch eine Epithelschicht, dem Syncytium. Dieses Syncytium wird jetzt in seiner Einheit als Epithelschicht dahingehend verändert, daß sich dünn ausgezogene, kernlose Syncytiumanteile mit kernreichen Anteilen abwechseln. Die dünnwandigen, kernlosen Areale werden als Epithelplatten (BREMER, 1916), die kernreichen Areale als Kernknoten oder Syncytialknoten bezeichnet.

Weiterhin kommt es im Bereich des Syncytiums noch zur Ausbildung sog. Trophoblastknospen oder Sprouts und zur Ausbildung von Trophoblastbrücken. Die Ausbildung der syncytiosinusoidalen Stoffwechsellmembranen erfolgt durch die Anlagerung der Sinusoide an die Epithelplatten. Hierdurch kommt es zur Minimierung des Abstandes zwischen dem fetalen und dem mütterlichen Blutkreislauf. Die Trophoblastbrücken können durch die Verschmelzung von Trophoblastknospen mit Nachbarzotten entstehen. Ihre Funktion soll in der Versteifung des Zottenbaumes liegen (KAUFMANN u. STEGNER, 1972; JONES u. FOX, 1977).

Das III. Reifezeichen ist demnach charakterisiert durch die Entstehung der syncytiosinusoidalen Stoffwechsellmembranen und die Ausbildung der Trophoblastbrücken.

IV. Reifezeichen

Den "Abschluß" der Placentaentwicklung stellt die Verdickung der Wandung der Stammzottengefäße dar. Es kommt zur Verbreiterung der die Gefäße umgebenden Muskel- und Bindegewebsschicht. Diese Verdickung hat eine Engstellung des Lumens der Stammzottengefäße zur Folge. Um einen dauerhaften Bestand der Muskelschicht, die damit verbundene Lumenreduzierung der Gefäße und deren Funktion aufrechtzuerhalten, erfolgt durch eine "fibröse Kollagenisierung" (BECKER, 1981) die Umwandlung in ein "fibrös muskuläres Geflecht" (BECKER, 1981). Hieraus ergibt sich, daß der Druck und die Fließgeschwindigkeit in den nachgeschalteten Sinusoiden deutlich vermindert werden.

1.3.3 Reifungsstörungen der Placenta haemochorialis

1.3.3.1 Morphologische und funktionelle Veränderungen in der Placenta bei SIH

Die SIH ist eine Erkrankung während der Schwangerschaft, deren Ätiologie nicht bekannt ist (DE GROOT, 1993).

Als gesichert gilt, daß es eine krankheitsspezifische Umgestaltung der Placenta bei SIH nicht gibt (Becker, 1981). Dabei finden sich jedoch eine Reihe von "sekundären" Veränderungen in der Placenta bei SIH, welche auch von einigen Autoren mit dem Ausprägungsgrad und der Dauer der Erkrankung in Verbindung gebracht werden (SCHUHMANN, 1972; SCHUHMANN u. LEHMANN, 1973; HÖLZL et al., 1974; SHEPPARD, 1976; STOZ et al., 1982; SODI et al., 1990).

Als Hauptursache für die sowohl morphologischen als auch funktionellen Veränderungen in der Placenta wird die Mangel durchblutung, oder wie Page (1939) es formulierte, die "Ischämie" der Placenta angesehen (DIXON et al., 1963; CLOEREN et al., 1972; REDMAN, 1991; VINATIER, 1995). Diese Annahme wird durch anatomische Befunde der Spiralarterien (DE GROOT, 1993) und der Dezidualgefäße untermauert.

Es zeigte sich, daß die Gefäßwände fibrinoid verquollen waren und deren Lumen eingeengt war. Eine Umwandlung der Spiralarterien in Gefäße mit großer Volumenkapazität und geringem Gefäßwiderstand findet nicht statt. Diese Veränderungen müssen zwangsläufig zu einer Mangel durchblutung der Placenta führen.

Weiterhin wird eine massive Anhäufung von unreifem Trophoblastgewebe aufgrund einer veränderten Immuntoleranz und einer Dysfunktion der Endothelzellen im Implantationsabschnitt der Placenta für die Veränderungen verantwortlich gemacht (REDLINE, 1995; WOLF et al., 2001).

Im Rahmen mikroskopischer Untersuchungen können folgende anatomische Veränderungen beobachtet werden:

Verödungsherde

Hierunter versteht man Infarkte im Placentabett, die durch Fibrinablagerungen im intervillösen Raum, sog. Gitterinfarkten, und Blutungen, sog. roten Infarkten gekennzeichnet sind. Ob diese Veränderungen nun Indikatoren der Strömungsverlangsamung oder die Folge eines Verschlusses der mütterlichen Gefäße sind, wird unterschiedlich beurteilt (FOX, 1964; SCHUMANN, 1972; BECKER, 1981; REDMAN, 1991; DE GROOT, 1993).

Maturitas praecox Placenta

Bei einem durch die Verödungsherde hervorgerufenen Ausfall größerer Anteile der Placenta am Stoffaustausch kann es zu einer beschleunigten Ausreifung der restlichen Placenta kommen. Als Korrelat dieser vorzeitigen Ausreifung findet man eine Verkleinerung des Zottendurchmessers sowie eine durch prallgefüllte Sinusoide hervorgerufene Verdrängung des Zottenstromas (SAMMOUR et al., 1971; SCHUHMAN, 1972; SOMA, 1982). Von JEFFCOATE et al. (1959) wurde dieses Phänomen als "Hyperplacentalosis" und von FOX (1964) als "fetale Hypervaskularität" beschrieben (BECKER, 1981).

Im Rahmen weiterer, histometrischer Untersuchungen konnte jedoch festgestellt werden, daß der Zottenquerschnitt und der Zottenumfang von Placenten bei SIH größer waren als bei gesunden Placenten. Es zeigte sich zwar eine größere Zahl von Kapillaren, die als sog. Gefäßknäuel in den Zotten zusammenliegen. Diese werden unter dem Begriff Angiose zusammengefaßt. Die Gefäßlumina dieser Kapillaren aber waren um die Hälfte kleiner gegenüber denen bei gesunden Placenten. Weiterhin zeigte sich eine deutlich verringerte Zahl der Gefäße, die sog. Epithelplatten besitzen, d.h. Stellen, an denen die Kapillaren direkt dem Syncytium anliegen.

Aus diesen Befunden läßt sich ableiten, daß die für den Stoffaustausch bereitstehende Oberfläche stark vermindert und die Ausreifung der Placenta, bei der aus Kapillaren Sinusoide werden, ausgeblieben ist (BECKER, 1981; STOZ et al., 1982). STOZ et al. (1982) sprechen daher von einer "reifungsretardierten Placenta" beim Vorliegen einer SIH. Weiterhin finden sich bei der SIH vermehrt Trophoblastknospen sog. Sprouts, syncytiale Knoten oder auch Kernknoten (REDLINE, 1995), eine Zottenfibrose, eine Zunahme des intervillösen Fibrins (JOHNSON u. FAULK, 1978; KANFER, 1996), eine Verdickung der Basalmembran, Hämatome der Decidua, eine Persistenz der Langhans-Zellschicht sowie eine Vermehrung der Hofbauerzellen, die auf eine relative Zunahme des Bindegewebes bei mangelnder Vaskularisation zurückzuführen ist (BLEYL, 1962).

Alle diese anatomischen Veränderungen werden auf die Mangeldurchblutung der Placenta zurückgeführt. Sie werden einerseits als Folge, andererseits als Kompensationsmechanismen angesehen. Diese Veränderungen scheinen unabhängig von der Dauer und dem Schweregrad der SIH zu sein (SAMMOUR et al., 1971; SCHUHMAN, 1972; WERNER et al., 1972; BECKER, 1981; STOZ et al., 1982; SOMA et al., 1982; ZAHRADNIK et al., 1991; KHONG et al., 1992; REDLINE, 1995). Nach neueren Untersuchungen kommt es in der Placenta bei SIH zu einem deutlichen Anstieg des Glykogengehalts und zu einem Anstieg der Glykogensynthase im Bereich des Syncytiotrophoblasten. Vermutlich kommt es hierdurch zur Hemmung der Zellteilung und damit zur Praeclampsie (ARKWRIGHT et al., 1993).

Weiterhin werden Untersuchungen zur Bindungsaffinität von "Endothelin-1" an Placentagewebe und Trophoblastgewebe bei normalen Schwangerschaften und Praeclampsie gegenwärtig diskutiert. Erste Ergebnisse konnten zeigen, daß es zu einer vermehrten Bindung von "Endothelin-1" am Trophoblastgewebe bei Praeclampsie kommt (CERVAR et al., 1995).

Die immunhistochemische Darstellung einzelner Adhäsionsmoleküle wie E-Selectin und "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) an den Endothelien der Placentazotten bei Praeclampsie werden ebenfalls als pathologisch bezeichnet (LYALL et al., 1995; DYE et al., 2001)

Ergänzend ist noch zu sagen, daß es durch das Auftreten der Basalplattenhämatome zu einer vorzeitigen Lösung der Placenta kommen kann.

1.3.3.2 Morphologische und funktionelle Veränderungen in der Placenta der Diabetikerin

Bei der rein makroskopischen Betrachtung der Placenta einer Diabetikerin fällt eine häufige Gewichtszunahme bis zum doppelten der Norm auf. Diese Gewichtszunahme wird unter anderem auf eine kompensatorisch erhöhte Vaskularisation zurückgeführt (EMMRICH u. MÄLZER, 1968; FOX, 1969; EMMERICH, 1981; HEISIG, 1975; DIAMANT, 1991; ASHFAQ et al., 2005).

Lediglich beim intrauterinen Fruchttod und bei großen Neugeborenen ist das Placentagewicht reduziert.

Ein weiteres Merkmal der diabetisch veränderten Placenta ist die starke Ödemneigung des Zottenstromas. Es wird hier eine seltene diffuse Ödemneigung von einer häufigeren herdförmigen, für die Placenta der Diabetikerin typischen, unterschieden. Die Ödeme können so ausgeprägt sein, daß es zur Ausbildung azellulärer Spalten (SAMAAAN et al., 1975) oder großen zystischen Hohlräumen (EMMRICH u. GÖDEL, 1972) mit randständigen, in Gruppen zusammen gelegenen Hofbauer-Zellen kommen kann. Im Gebiet ehemaliger oder noch bestehender Ödeme kann es häufig zu einer ausgeprägten Fibrosierung des Zottenstromas in Verbindung mit bizarren Zottenveränderungen, sog. Riesenzotten, kommen (DIAMANT, 1991). Die Anzahl der kleinen Zotten ist demgegenüber stark verringert (KNOPP, 1955; EMMRICH et al., 1974).

Die Zotten zeigen größtenteils eine geringe Vaskularisation, die in Verbindung mit der unterschiedlichen Ödemausbildung, zu dem

Begriff der Maturitas retardata Placenta führte (KLOOS, 1968). Da die diabetische Placenta keineswegs ein einheitliches Bild zeigt, spricht man auch von dem Extrem der Maturitas praecox Placenta, oder der "überdifferenzierten Placenta" (EMMRICH, 1968; DIAMANT, 1991).

Hierbei handelt es sich um Placenten, deren Zotten besonders stark vaskularisiert sind. Die fetalen Gefäße sind größtenteils im Zentrum der Resorptionszotten zu finden. Sie besitzen keine syncytiotrophoblastische Membranen und haben keinen Kontakt zum Epithel. Besonders im Zentrum der Riesenzotten lassen sich solide Gefäßsprossen erkennen.

Die Glycogenakkumulation, die für den Diabetes mellitus typisch ist, führt während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Glycogengehalt in den glatten Muskelzellen fetaler Gefäße, in den Stromazellen und besonders im Syncytiotrophoblasten (HIROTA u. STRAUSS, 1964; LISTER, 1965; JONES u. FOX, 1976; ASMUSSEN, 1982; JONES, 1991; ARKWRIGHT, 1993; BURLEIGH et al., 2004; GALETTIS et al., 2004).

Die Glycogenablagerungen in den glatten Muskelzellen der fetalen Gefäße können mit der Lipidablagerung in den glatten Muskelzellen der Arterien verglichen werden (ASMUSSEN, 1980).

Die verstärkte Vaskularisation in Verbindung mit einer Dilatation und Blutfülle der fetalen Gefäße betrifft jedoch nur einige Bezirke und sehr selten das gesamte Organ. Von den Autoren KLOOS u. VOGEL (1968) wird dieses Merkmal als "Angiomatose Typ A" bezeichnet. Die Tatsache, daß auch die kleinen Zotten zur "Überdifferenzierung" neigen und mit vielen dünnwandigen Gefäßen durchzogen sind, deren Zuordnung zum arteriellen oder venösem System jedoch nicht möglich ist, wird von KLOOS u. VOGEL (1968) als "Angiomatose Typ B" bezeichnet.

Von Bedeutung ist, daß die diabetische Reifungsstörung auch schon im Stadium des Praediabetes und bei gut eingestellten Diabetikerinnen auftreten und von einer Spätgestose begleitet werden kann. Die Spätgestose führt häufig zur Ausbildung einer Maturitas praecox Placenta und einem einheitlichen Bild der Placenta mit kleinen Zotten und einer Fibrosierung des Zottenstromas unabhängig von der Vaskularisation.

Um einen Vergleich zwischen klinischen und morphologischen Befunden herstellen zu können, wurde von VOGEL (1967) folgende Einteilung erstellt:

Placenten mit:

1. disseminierter Persistenz embryonaler Zottenstrukturen
2. diskordanter Zottenentwicklung
3. Ramifikationsstörungen und
4. einer Chorangiomatosis placentae.

Als morphologische Kriterien werden die Ödemneigung des Zottenstromas und die Größe der Resorptionszotten herangezogen und somit als leicht, mittel oder schwer eingestuft. Abschließend möchte ich nochmals die Merkmale der diabetischen Reifungsstörung kurz zusammenfassen:

1. Kalkablagerungen, ähnlich denen bei übertragenen Placenten
2. fibrinoide Degenerationen
3. ödematöse Zotten
4. bizarre Zottenformen, so genannte Riesenzotten
5. Vermehrung der Hofbauer-Zellen
6. mangelnde Ausbildung der fetalen Gefäße
7. Verdickungen der Kapillarwände und gelegentliche Gefäßverschlüsse.

1.3.3.3 Morphologische und funktionelle Veränderungen der Blasenmole

Die Blasenmole ist ein primär gutartiger, nicht invasiv wachsender Tumor des Trophoblasten. Es wird die partielle Blasenmole von der kompletten Blasenmole unterschieden. Die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung und somit der Ausbildung eines Chorioncarcinoms der kompletten Blasenmole ist relativ hoch und führt zu einer anderen Therapie wie die der partiellen Blasenmole (KATO et al., 2002; FULOP et al., 2004).

Die Blasenmole tritt in einer Häufigkeit von 1:2000 Schwangerschaften auf.

Das histologische Bild der Blasenmole ist gekennzeichnet durch Trophoblastwucherungen mit großen molenartig aufgetriebenen Zotten ohne größere Vaskularisation. Das Zottenstroma ist ödematös, insgesamt verringert und von einem teils hyperplastischen, teils anaplastischem Syncytium umgeben (ROBBINS, 1974; MAKOVITZKY et al., 2003; FISHER u. HODGES, 2003 ; MYLONAS et al., 2005).

Auch in der Blasenmole findet sich eine deutliche Zunahme des Glykogengehalts und der Glykogen-Synthetase Aktivität, wie bei der SIH und beim Diabetes mellitus (ARKWRIGHT, 1993).

Im intervillösen Raum finden sich unterschiedlich starke Fibrinablagerungen. In der Folge dieser Veränderungen kommt es zu einer Verringerung der Austauschfläche für Sauerstoff und Stoffwechselprodukte. Der molenartige Umbau kann die Placenta teilweise bis vollständig betreffen. Hierdurch kann es vom normal entwickelten Foeten über geringe bis größere Schädigungen, bis hin zu einem Absterben der Frucht kommen (BECKER, 1981).

1.3.4 **Tabellarische Übersicht der morphologischen Befunde der reifen und reifungsgestörten Placenta haemochorialis**

Tab. 1

	Fibrin / Fibrinoid	Gefäßstruktur	Zottenstruktur
1. Term-Placenta	-subchoriales -perivillöses -intravillöses -Rohr- und Nitarbuch'sches	-Umwandlung der Kapillaren in Sinusoide (II. Reifezeichen)	-Verkleinerung der Zottendurchmesser (I. Reifezeichen) -Trophoblastbrücken (III. Reifezeichen) -Verdickung der Wandung der Stammzotten (IV. Reifezeichen)
2. SIH-Placenta	-Vermehrung des im intervillösen Raum abgelagerten Fibrins	-Maturitas praecox / retarda Placenta -geringerer Gefäßdurchmesser in den Resorptionszotten -Kapillaren pro Zotte leicht erhöht -Verminderung der Epithelplatten	-Zottenfibrose -Vergrößerung von Zottenquerschnitt u. Zottenumfang -Vermehrung der syncytialen Knoten -Vermehrte Trophoblastknospen (Sprouts)
3. Diabetes Placenta	-Fibrinablagerungen in den Zotten	-Maturitas praecox / retarda placenta -teils starker Vaskularisationsgrad -dünnwandige Gefäße -Gefäße ohne Epithelkontakt	-Ödeme des Zottenstromas -Fibrose des Zottenstromas -gruppenförmige Ansammlung von Hofbauer-Zellen -viele große Zotten, wenige kleine Zotten
4. Blasenmole	-Vermehrung des im intervillösen Raum abgelagerten Fibrins	-geringe oder fehlende Vaskularisation	-molenartig aufgetriebene Zotten

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Materialgewinnung

Es wurden 15 gesunde Term Placenten und 10 pathologisch veränderte Placenten mehrerer Gestationsalter untersucht. Zu den pathologisch veränderten Placenten gehörten 3 Blasenmolen, 4 SIH u. 3 Diabetes-Placenten. Alle Patientinnen blieben anonym. Angaben zur jeweiligen Klinik gab es keine.

Es wurden jeweils 10 bis 15 Proben in 3 cm Abstand von der Insertionsstelle der Nabelschnur entnommen. Dabei wurden Gewebelöcke unterschiedlicher Größe durch die gesamte Dicke des Organs mit einem scharfen Skalpell exzidiert und sofort in 4%igem, gepuffertem Formalin fixiert (N=23) oder in flüssigem Stickstoff sofort schockgefroren (N=2). Die Gewebelöcke wurden aus allen Bereichen des Organs entnommen, nur die Randregion wurde wegen der multiplen Veränderungen die hier auch in der gesunden Placenta vorkommen können, ausgespart.

2.2 Fixierung zur Paraffineinbettung

Die zur Paraffineinbettung vorgesehenen Gewebeproben wiesen eine Grundfläche von 15 x 15 mm auf und wurden 12 Stunden in Bouin-Hollande-Sublimatlösung (BHS) immersionsfixiert. Nach der Halbierung der Proben, bei der die Teilungsebene senkrecht zu den Gewebsschichten lag, wurde nochmals für 24 Stunden in BHS-Lösung nachfixiert.

2.3 Einbettung in Paraffin

Die Gewebelöcke wurden in einer aufsteigenden Äthanolreihe entwässert. Nach drei Stufen aufsteigender Reinheit von Methylbenzoat wurden sie mit Zedernholzöl versetzt. Auch hierin erfolgte der Verbleib in weiteren drei Stufen steigender Reinheit. Danach wurden die Gewebelöcke im Brutschrank durch dünnflüssiges Paraffin mit steigendem Schmelzpunkt (42-44 °C, 51-53 °C, 56-58 °C) geführt. Anschließend wurden die Gewebelöcke bei Raumtemperatur in Paraffin (56 - 58 °C) eingebettet.

2.4 Herstellung der Schnitte

Die Paraffinschnitte wurden auf einem Mikrotom (Minot, Firma Jung) mit einem Messer des Typ "c" angefertigt.

Die 7 µm dicken Paraffinschnitte wurden auf mit Eiweiß-Glyzerin beschichtete Objektträger aufgezogen und nach dem Streckvorgang ca. 1 Stunde bei 36 °C im Trockenschrank aufbewahrt. Die Gefrierschnitte wurden mit Hilfe eines Kryostaten (Cryocut, Leica, Bensheim) bei -20°C angefertigt.

Die 1-2 µm dicken Schnitte wurden auf unbeschichtete Objektträger aufgezogen und sogleich einzeln in Alufolie luftdicht verpackt und im Gefrierschrank bei -10 °C eingefroren.

2.5 Lösen des Einbettungsmediums Paraffin und Vorbereitung zur Immunhistochemie

Paraffin wurde mit Xylol aus den Schnitten entfernt. Danach wurden die endogenen Peroxidasen mit Wasserstoffperoxid blockiert, um falsch positive Reaktionen bei der anschließenden Immunhistochemie (Labelled Streptavidin-Biotin [LSAB] Färbemethode) auszuschließen.

2.6 Vorbereitung der Gefrierschnitte zur Immunhistochemie

Die Gefrierschnitte wurden 10 min in Aceton fixiert und danach an der Luft getrocknet. Bevor mit dem Anfärben begonnen wurde, wurden sie 5 min in Tris-Puffer gelegt.

2.7 Übersichtsfärbung

Als Standardfärbung wurde nach ROMEIS (1968) die Hämatoxylin-Eosin-Färbung durchgeführt.

2.8 Immunhistochemische Reaktionsfolge

Immunhistochemische Nachweisreaktionen wurden mit der von GUESDON (1979) angegebenen Streptavidin-Biotin (LSAB) Färbemethode nach folgendem Schema durchgeführt:

Entparaffinieren der Schnitte und Vorbereitung zur Immunhistologie

1. Xylol I	5 min
2. Xylol II	5 min
3. Xylol III	5 min
4. Absteigende Alkoholreihe bis Aqua dest.	10 min
5. PBS-Puffer	10 min
6. H ₂ O ₂ 30 % in Methanol	10 min
7. Waschen in PBS	3x2 min

Immunhistologische Reaktionsfolge

1. 3 % Wasserstoffperoxid-Lsg.	5 min
Abspülen mit PBS-Puffer	
2. Blocking Serum,	5 min
Abspülen mit PBS-Puffer	
3. Spezifischer Antikörper	10 min
Abspülen mit PBS-Puffer	
4. Brückenantikörper	10 min
Abspülen mit PBS-Puffer	

- | | |
|--|--------|
| 5. Streptavidin-Lösung | 10 min |
| Abspülen mit PBS-Puffer | |
| 6. Substrat-Lösung | 10 min |
| Abspülen mit Aqua dest. | |
| 7. Gegenfärbung mit Mayers Hämatoxylin | 2 min |
| Abspülen mit Aqua dest. | |
| 8. Präparat mit flüssiger Glyceringelatine eindecken | |

2.9 Herstellung des PBS-Puffer

(Sigma, Bestell-Nr. P-4417)

1 Tablette in 200 ml Aqua dest. = 0,01 M, pH-Wert 7,4

Tabletten mit Hilfe eines Magnetrührers auflösen; Puffer vor Gebrauch neu ansetzen.

2.10 Zusammensetzung des Blocking Serum

15 ml Nonimmunserum von der Ziege in 0,05 M Tris-puffer-pH 7,6-
vorverdünnt; es enthält 6 % Trägerprotein und 15 mM Natriumazid
als Konservierungsmittel.

2.11 Zusammensetzung des Brückenantikörpers

15 ml biotinylierter Antikörper gegen Kaninchen- und Mäuseimmunglobuline aus der Ziege in 0,05 M Trispuffer-pH 7,6-
vorverdünnt; er enthält 25 % Trägerprotein und 15 mM Natriumazid.

2.12 Zusammensetzung der Streptavidin-Lösung

1 ml Peroxidase-konjugiertes Streptavidinkonzentrat in 0,05 M
Trispuffer-pH 7,6; enthält 15 mM Natriumazid.

2.13 Zusammensetzung der Substrat-Lösung

3 % 3-Amino-9-Ethylcarbazol in N, N-Dimethylformamid; 0,1 M
Acetat-Puffer und 0,3 %iges Wasserstoffperoxid in Aqua dest.

2.14 Mischungsverhältnis der Antikörper

Die verwendeten Antikörper wurden mit dem handelsüblichen PBS-
Puffer (pH 7,4) in unterschiedlichen Verhältnissen verdünnt.

Optimale Konzentrationen für die einzelnen Antikörper zur Verwendung an Parafinschnitten und Gefrierschnitten wurden in Verdünnungsreihen (1:25, 1:50, 1:100, 1:200) für jeden Antikörper einzeln ermittelt.

2.15 Inkubationstechnik

Die horizontal liegenden Schnitte wurden bei Raumtemperatur durch vorsichtiges Aufträufeln aus einer Mikropipette beschichtet. Damit das jeweilige Medium den Schnitt vollständig überdeckte, wurden Mengen zwischen 50 µl und 100 µl benötigt. Nach einer Inkubationszeit von 5-10 min wurde das Medium mit PBS-Puffer oder Aqua dest. abgespült.

2.16 Negativkontrollen

Um falsch positive Reaktionen auszuschließen, wurden für jedes untersuchte Protein Auslaßversuche vorgenommen. Bei einem sonst unveränderten Reaktionsschema wurde für jedes darzustellende Protein einmal der zugehörige Antikörper ausgelassen. Sämtliche Kontrollpräparate ergaben einen negativen Befund.

2.17 Positivkontrollen

Um falsch negative Ergebnisse ausschließen zu können, wurde jeder Antikörper vor dem Beginn einer Versuchsreihe an einem Schnittpräparat (menschliche Leber oder gefäßreicher Tumor) getestet. Sämtliche Kontrollpräparate ergaben einen positiven Befund.

2.18 Chemikalien und Reagenzien

nach Herstellerfirmen in alphabetischer Reihenfolge

Behringwerke, Marburg

-Monoklonaler Endothelzell-Antikörper BMA 120

Dakopatts, Hamburg

-Anti-Human Platelet Glycoprotein IIIa

-Anti-Human von Willebrand Factor

-Dako LSABTM-Kit

Dianova, Hamburg

Anti-Lymphocyte Functional Antigen LFA-1/CD11a

Sigma Chemie, Deisenhofen

-Phosphate buffered saline tablets

Zymed, San Francisco, USA (Vertrieb WAK-Chemie Bad Homburg)

-Histostain SP-Kit

E. Merck, Darmstadt

- Aceton p. a.
- Äthanol p. a.
- Mayers Hämatoxylin
- Essigsäure 100 % (Eisessig) p. a.
- Formaldehydlösung, mind. 37 %
- Kaisers Glyceringelantine
- Methanol p. a.
- Methylbenzoat
- Natriumacetat p. a.
- Natriumchlorid p. a.
- N, N-Dimethylformamid p.a.
- Parafin: -Blockform, Erstarr. Punkt 42 - 44°C
 - Blockform, Erstarr. Punkt 51 - 53°C
 - schüttfähig, Erstarr. Punkt 56 -58°C
 - dünnflüssig
- Pikrinsäure p. a.
- 2-Propanol p. a.
- Quecksilber-(II)-chlorid (Sublimat) p. a.
- Salzsäure: - 1 N-Lösung
 - 5 N-Lösung
- Wasserstoffperoxid
- Xylol p. a.
- Zedernholzöl

Verwendete Diafilme

- Kodak 400
- EPY 64 T

3 ERGEBNISSE

(siehe auch tabellarische Übersicht Kapitel 3.5)

3.1 Endothelzell-Antikörper BMA 120 (BMA 120)

1. geburtsreife Placenta:

Die stärksten Immunreaktionen mit BMA 120 zeigten sich in der geburtsreifen Placenta an den Endothelzellen der Basalplatte, der Zotten und der Chorionplatte. Hierbei fanden sich keine regionalen Unterschiede. Eine regionale Anfärbung zeigte hingegen das Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte. Eine Anfärbung des Fibrinoid/Fibrin der Zotten und des intervillösen Raumes sowie der Chorionplatte fand sich nicht. Im Bereich der Nabelschnur konnten keinerlei immunreaktive Zellen gefunden werden. Keine Immunreaktion zeigten Syncytium, Bindegewebe und Stromazellen.

2. Placenta bei SIH:

In der Placenta bei SIH fand sich neben der stark positiven Reaktion der Endothelzellen in Basalplatte, Zotten und Chorionplatte eine schwach, aber kontinuierliche Reaktion am Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte sowie am perivillösen Fibrinoid/Fibrin. Regional positive Reaktionen zeigten intravillöses Fibrinoid/Fibrin und das Fibrinoid/Fibrin der Chorionplatte. Syncytium, Bindegewebe, Stromazellen und das Nabelschnurgewebe waren negativ.

3. Placenta bei Diabetes mellitus

In der Diabetes-Placenta zeigten sich gleichfalls die stärksten positiven Immunreaktionen an den Endothelzellen der Basalplatte, der Zotten und der Chorionplatte. Eine schwache, kontinuierliche Anfärbung zeigten das Fibrinoid/ Fibrin der Basalplatte sowie das peri- und intravillöse Fibrinoid/Fibrin. Das Fibrinoid/Fibrin der Chorionplatte zeigte nur regional eine positive Reaktion. Eine weitere regional positive Reaktion zeigte das Syncytium. Negativ blieben Bindegewebe, Stromazellen und das Nabelschnurgewebe.

4. Blasenmole:

In der Blasenmole konnte keinerlei Gewebe angefärbt werden.

3.2 Anti-von-Willebrand-Faktor (vWF)

1. geburtsreife Placenta:

In der geburtsreifen Placenta markte der vWF-Antikörper Endothelzellen (Kapillaren) regional in der Chorionplatte. Es fanden sich keine Immunreaktionen im Bereich von Basalplatte, Zottenstroma und intervillösem Raum, an Bindegewebe od. Fibrinoid/ Fibrin der Chorionplatte und im Bereich der Nabelschnurgefäße.

2. Placenta bei SIH:

In der Placenta bei SIH zeigten sich regionale Immunreaktionen an Endothelzellen (Kapillaren) sowie am Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte und der Chorionplatte.

In den Zotten und im intervillösen Raum wurden Endothelzellen, perivillöses und intervillöses Fibrinoid/Fibrin regional angefärbt. Eine schwache, aber kontinuierliche Anfärbung zeigten Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen der Nabelschnur.

3. Placenta bei Diabetes mellitus:

In der Placenta der Diabetikerin konnten an der Basalplatte sowie an der Chorionplatte regionale Immunreaktionen an Endothelzellen (Kapillaren) und im Bereich von Fibrinoid-/Fibrinansammlungen gefunden werden. Weitere regionale Markierungen mit dem vWF-Antikörper fanden sich an Endothelzellen (Kapillaren), perivillösem und intravillösem Fibrinoid/Fibrin in den Zotten und dem intervillösen Raum. In der Nabelschnur waren Endothel und glatte Gefäßmuskulatur ebenfalls regional markiert.

4. Blasenmole:

In der Blasenmole konnte keinerlei Gewebe angefärbt werden.

3.3 Anti-Platelet-Glycoprotein IIIa (GpIIIa)

1. geburtsreife Placenta:

Positive Immunreaktionen fanden sich in der geburtsreifen Placenta nur regional am Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte. Eine Anfärbung der Endothelzellen oder des Bindegewebes im Bereich der Basalplatte zeigte sich nicht. Eine fehlende Reaktion auf GpIIIa zeigten sowohl Zotten und intervillöser Raum als auch Chorionplatte und Nabelschnurgewebe.

2. Placenta bei SIH:

In der Placenta bei SIH zeigten sich weder an Basalplatte sowie Zotten mit intervillösen Raum noch an Chorionplatte und Nabelschnurgewebe positive Reaktionen auf GpIIIa.

3. Placenta bei Diabetes mellitus:

In der Placenta der Diabetikerin färbte sich das Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte regional an. Keine positive Reaktion zeigten Endothelzellen und Bindegewebe der Basalplatte. Im Bereich der Chorionplatte, der Zotten und des intervillösen Raums sowie der Nabelschnurgewebe fanden sich keine positiven Immunreaktionen.

4. Blasenmole:

In der Blasenmole konnte keinerlei Gewebe angefärbt werden.

3.4 Anti-Lymphocyte Functional Antigen LFA-1/CD 11a (LFA-1/CD 11a)

1. geburtsreife Placenta:

In der geburtsreifen Placenta blieben Basalplatte, Zotten und intervillöser Raum, Chorionplatte und Nabelschnurgewebe negativ.

2. Placenta bei SIH:

Die Placenta bei SIH zeigte regional positive Reaktionen an Endothelzellen und Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte, an Endothelzellen und intravillösem Fibrinoid/Fibrin der Zotten sowie an Endothelzellen und Fibrinoid/Fibrin der Chorionplatte. Das Bindegewebe in Basalplatte und Chorionplatte blieb negativ. Eine fehlende Immunreaktion zeigten weiterhin Syncytium, Stromazellen und perivillöses Fibrinoid/Fibrin.

Das Nabelschnurgewebe der Placenta bei SIH zeigte keinerlei positive Reaktion auf LFA-1/CD11a.

3. Placenta bei Diabetes mellitus:

Eine positive Immunreaktion in der Placenta der Diabetikerin fehlte sowohl in der Basalplatte, den Zotten und dem intervillösen Raum als auch in der Chorionplatte und der Nabelschnur.

4. Blasenmole:

In der Blasenmole konnte keinerlei Gewebe angefärbt werden.

vWF

	1. Term- Placenta	2. SIH- Placenta	3. Diabetes- Placenta	4. Blasen mole
Basalplatte				
Endothelzellen	-	(+)	(+)	-
Bindegewebe	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	(+)	(+)	-
Zotten und intervill. Raum				
Syncytium	-	-	-	-
Stromazellen	-	-	-	-
Endothelzellen	-	(+)	(+)	-
Perivillöses Fibrinoid/Fibrin	-	(+)	(+)	-
Intravillöses Fibrinoid/Fibrin	-	(+)	(+)	-
Chorionplatte				
Endothelzellen	(+)	(+)	(+)	-
Bindegewebe	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	(+)	(+)	-
Nabelschnur				
Endothelzellen	-	+	(+)	-
Gefäßmuskulatur	-	+	(+)	-
Bindegewebe	-	-	-	-

Gp III a

	1. Term- Placenta	2. SIH- Placenta	3. Diabetes- Placenta	4. Blasen mole
Basalplatte				
Endothelzellen	-	-	-	-
Bindegewebe	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	(+)	-	(+)	-
Zotten und intervill. Raum				
Syncytium	-	-	-	-
Stromazellen	-	-	-	-
Endothelzellen	-	-	-	-
Perivillöses	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	-	-	-
Intravillöses	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	-	-	-
Chorionplatte				
Endothelzellen	-	-	-	-
Bindegewebe	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	-	-	-
Nabelschnur				
Endothelzellen	-	-	-	-
Gefäßmuskulatur	-	-	-	-
Bindegewebe	-	-	-	-

LFA-1/CD11a

	1. Term- Placenta	2. SIH- Placenta	3. Diabetes- Placenta	4. Blasen mole
Basalplatte				
Endothelzellen	-	(+)	-	-
Bindegewebe	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	(+)	-	-
Zotten und intervill. Raum				
Syncytium	-	-	-	-
Stromazellen	-	-	-	-
Endothelzellen	-	(+)	-	-
Perivillöses	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	-	-	-
Intravillöses	-	(+)	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	-	-	-
Chorionplatte				
Endothelzellen	-	(+)	-	-
Bindegewebe	-	-	-	-
Fibrinoid/Fibrin	-	(+)	-	-
Nabelschnur				
Endothelzellen	-	-	-	-
Gefäßmuskulatur	-	-	-	-
Bindegewebe	-	-	-	-

3.6 Abbildungen

Die ausführlichen Befundbeschreibungen der histologischen Präparate finden sich auf Seite 41 - 44, die tabellarische Zusammenfassung auf Seite 45 - 48.

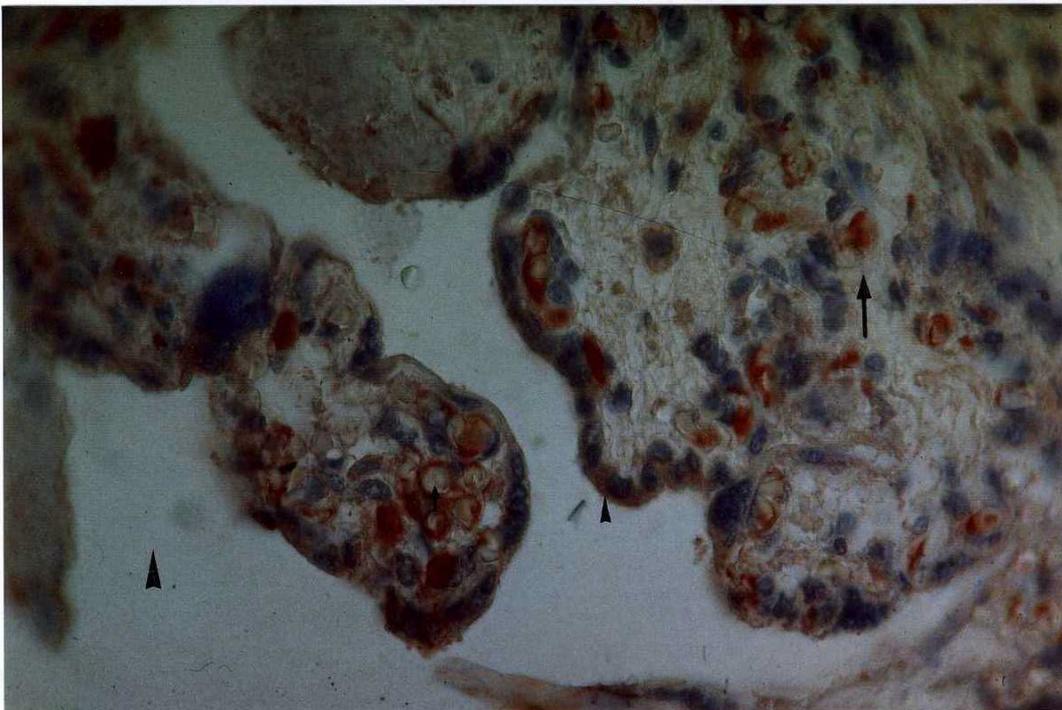


Abb. 01: Immunhistochemischer Nachweis des Monoklonalen Endothelzell-Antikörper BMA 120 in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es finden sich rötlich angefärbte fetale Kapillaren im Zottenstroma. Geburtsreife Placenta. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:100). Vergrößerung: x 400

- 1 - Zotte ↑
- 2 - Kapillare ↑
- 3 - Syncytium ▲
- 4 - intervillöser Raum ▲

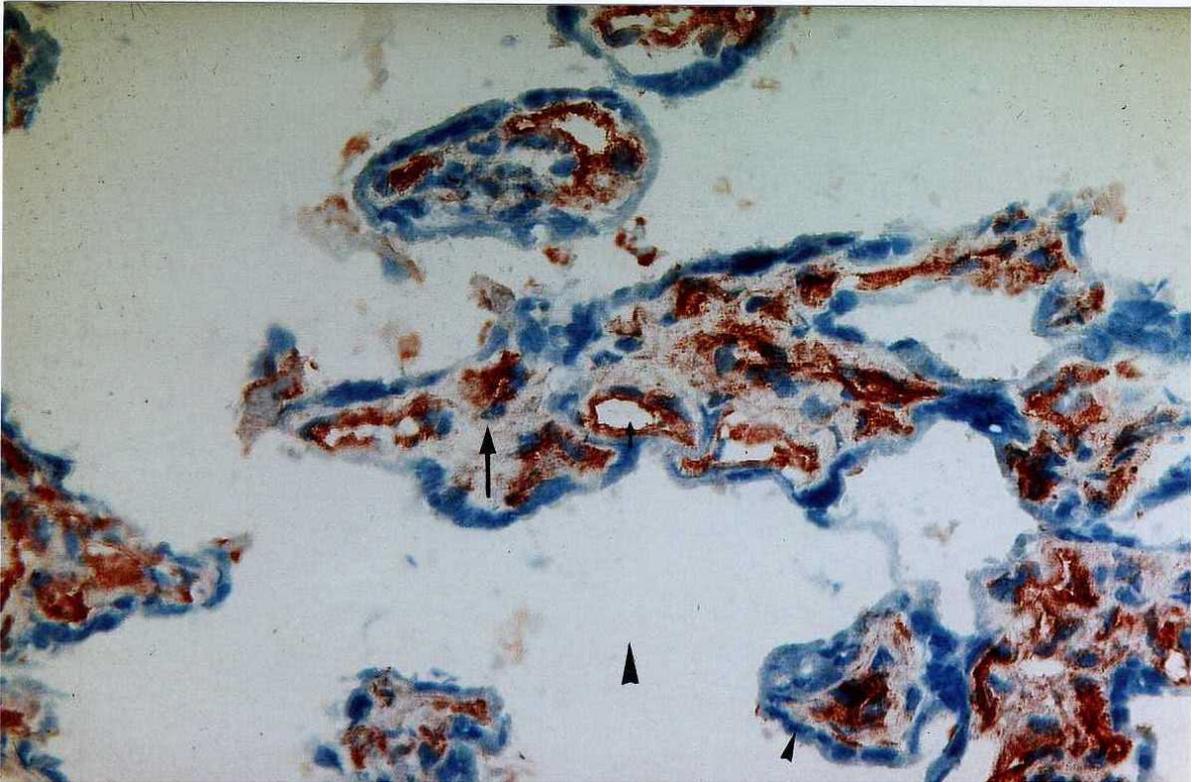


Abb. 02: Immunhistochemischer Nachweis von Endothelzellen mit Dem Monoklonalen Endothelzell-Antikörper BMA 120 in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es finden sich rötlich angefärbte fetale Kapillaren im Zottenstroma. Placenta bei SIH. Gefrierschnitt, LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:100).

Vergrößerung: x 400

- 1 - Zotte ↑
- 2 - fetales Gefäß ↑
- 3 - Syncytium ▲
- 4 - intervillöser Raum ▲

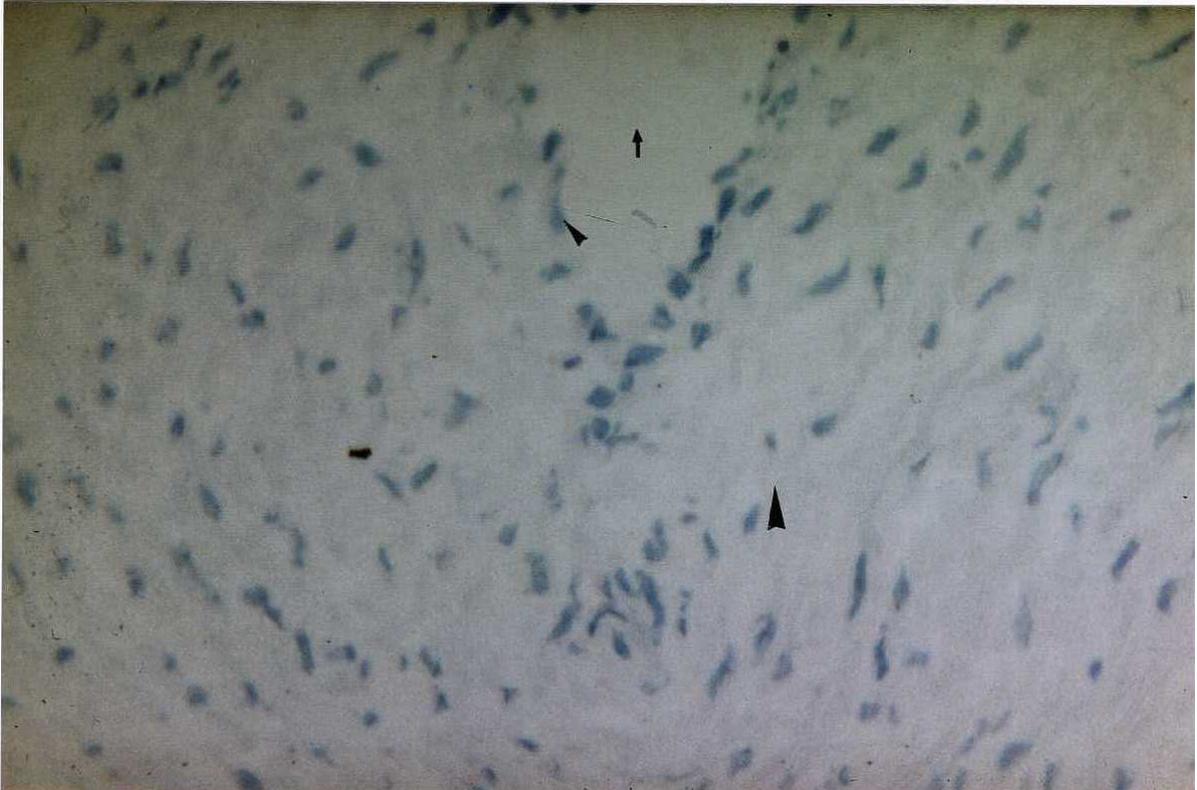


Abb. 03: Fehlender immunhistochemischer Nachweis des Monoklonalen Endothelzell-Antikörper BMA 120 in der Placenta haem-ochorialis des Menschen. Placenta bei SIH, Nabelschnurgewebe. Gefrierschnitt, LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:100). Vergrößerung: x 400

- 1 - Gefäßlumen ↑
- 2 - Endothel ▲
- 3 - glatte Muskulatur ▲

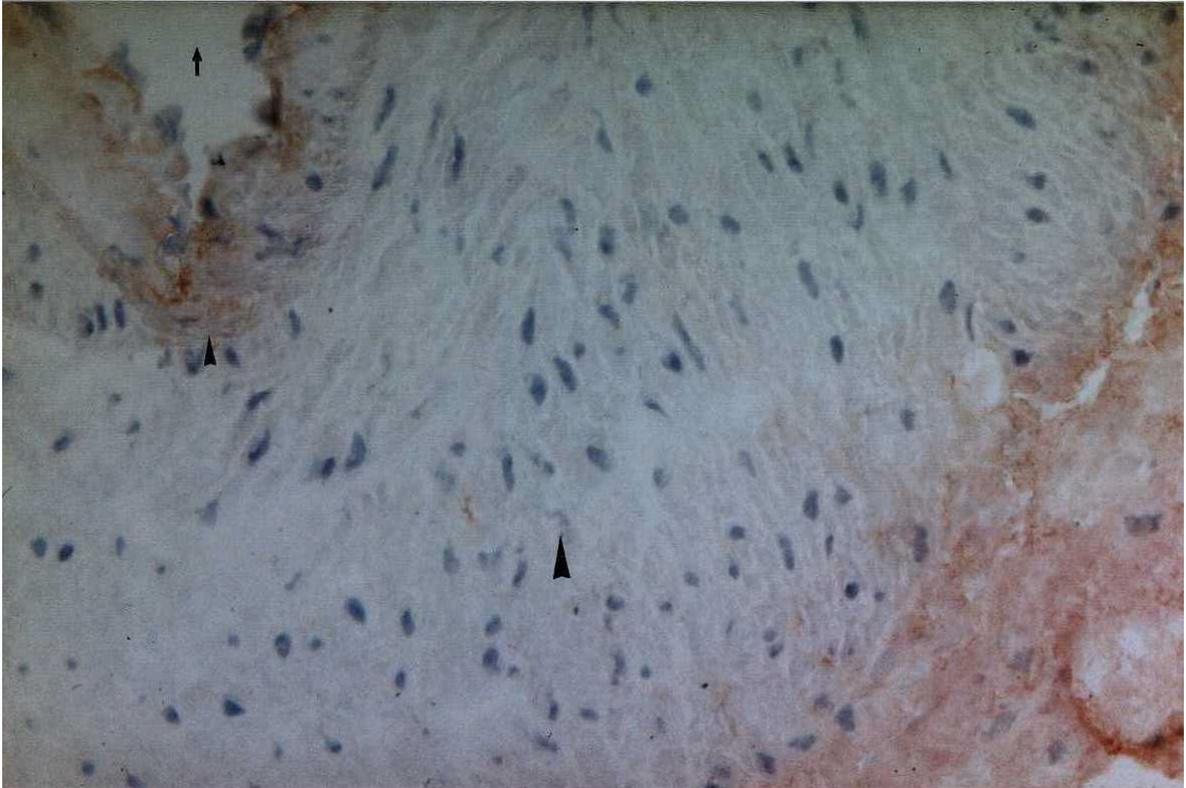


Abb. 04: Schwacher immunhistochemischer Nachweis des von-Willebrand-Faktors in der Placenta haemochorialis des Menschen. Placenta bei SIH, Nabelschnurgewebe. Es findet sich eine schwache rötliche Anfärbung der Endothelzellen und der glatten Gefäßmuskulatur. Gefrierschnitt, LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 400

- 1 - Gefäßlumen ↑
- 2 - glatte Muskulatur ▲
- 3 - Bindegewebe ▲

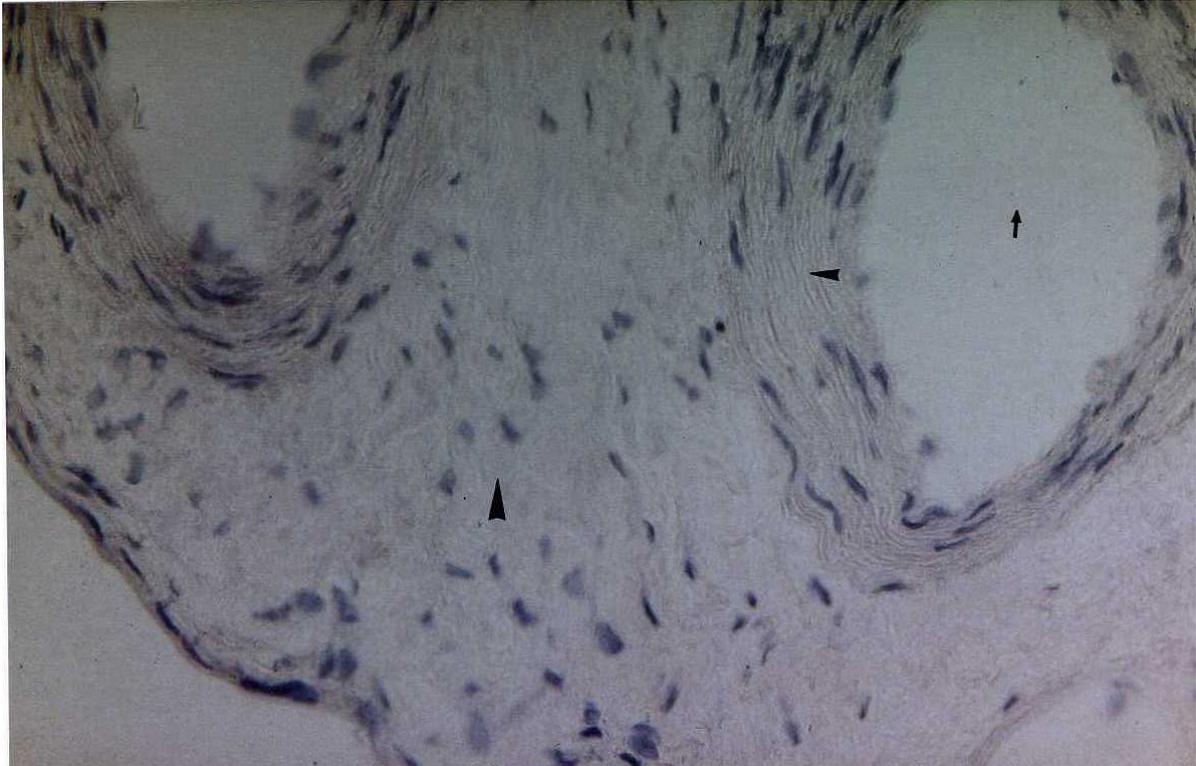


Abb. 05: Fehlender immunhistochemischer Nachweis des Platelet Glycoprotein IIIa in der Placenta haemochorialis des Menschen. Placenta bei SIH, Nabelschnurgewebe. Gefrierschnitt, LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 400

- 1 - Gefäßlumen ▲
- 2 - glatte Muskulatur ▲
- 3 - Bindegewebe ↑

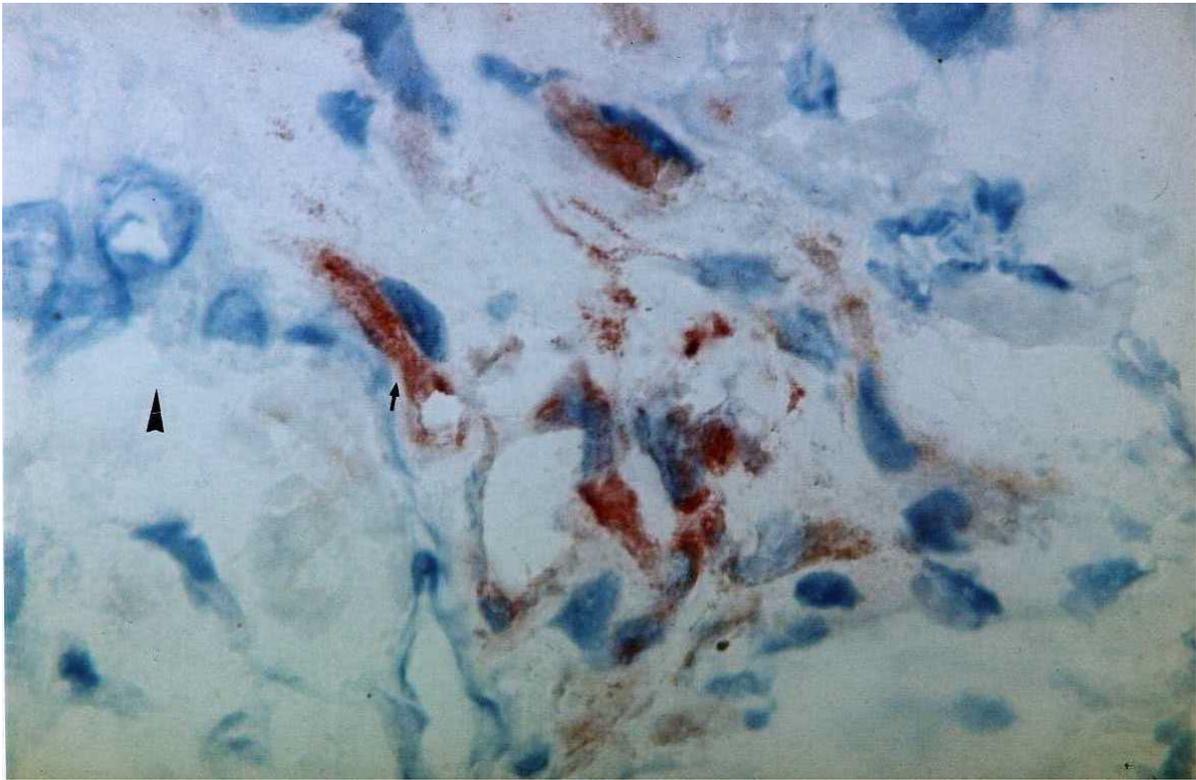


Abb. 06: Immunhistochemischer Nachweis des Lymphocyte Functional Antigen in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es finden sich rötlich angefärbte fetale Kapillaren im Zottenstroma. Placenta bei SIH. Gefrierschnitt, LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 1000

- 1 - Zotte ▲
- 2 - fetales Gefäß ↑

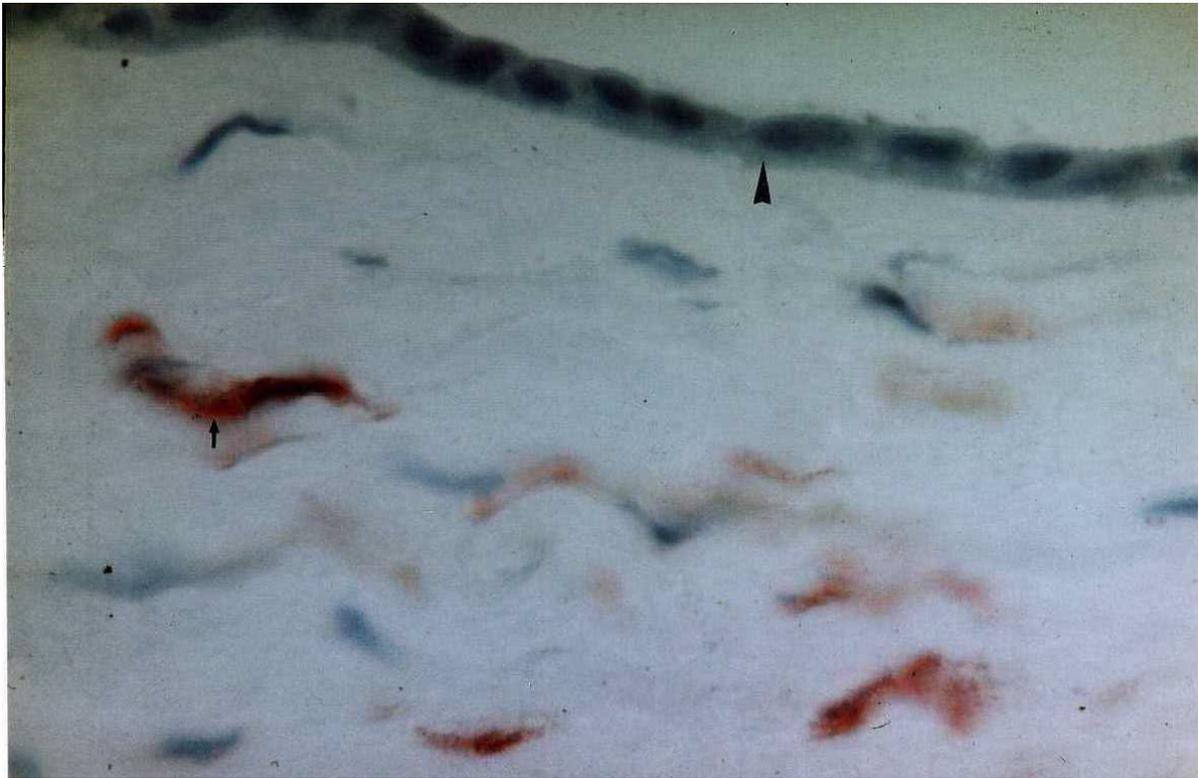


Abb. 07: Immunhistochemischer Nachweis des Lymphocyte Functional Antigen in der Placenta haemochorialis des Menschen. Placenta bei SIH. Es findet sich schwach rötlich angefärbtes Fibrin in der Chorionplatte. Gefrierschnitt, LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50).

Vergrößerung: x 1000

1 - Amnionepithel ▲

2 - Langhans-Fibrinoid/Fibrin ↑

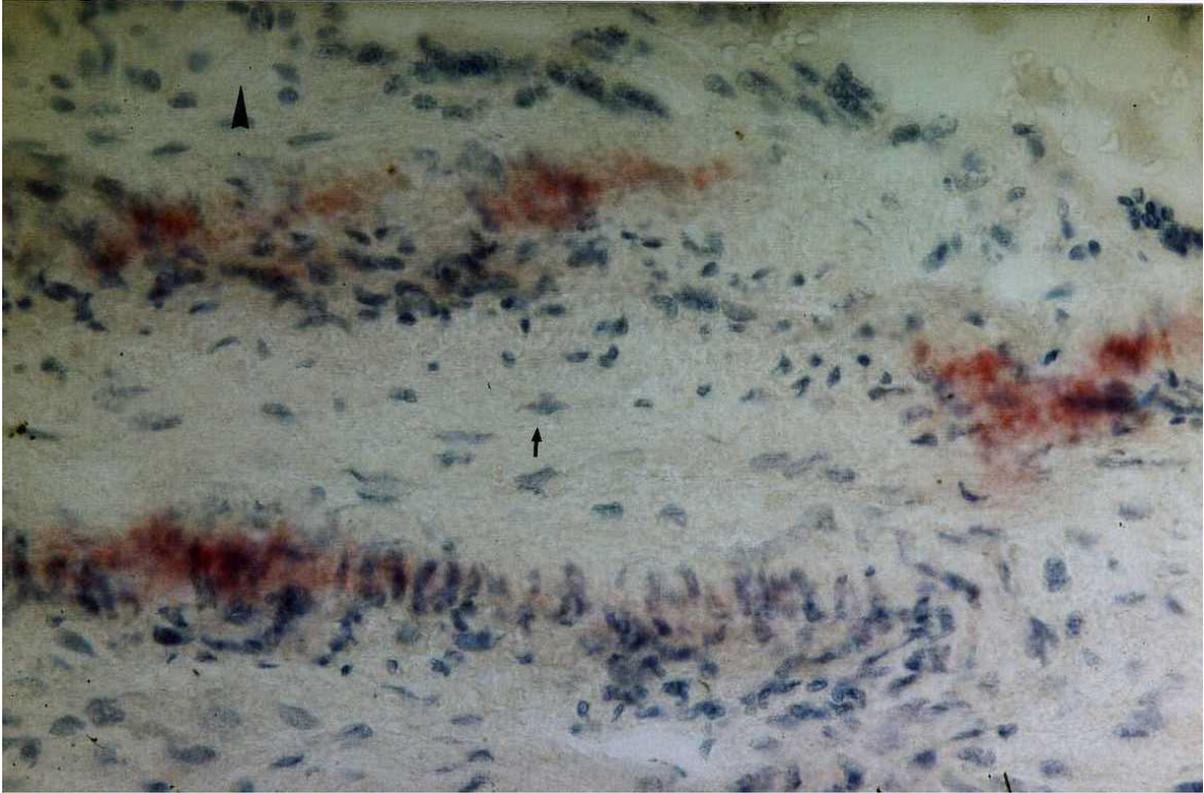


Abb. 08: Schwacher immunhistochemischer Nachweis des Lymphocyte Functional Antigen in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es finden sich schwach rötlich angefarbte fetale Kapillaren im Zottenstroma. Placenta bei SIH. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 400

1 - Stammzotte ▲

2 - fetales Gefäß (Längsschnitt) ↑

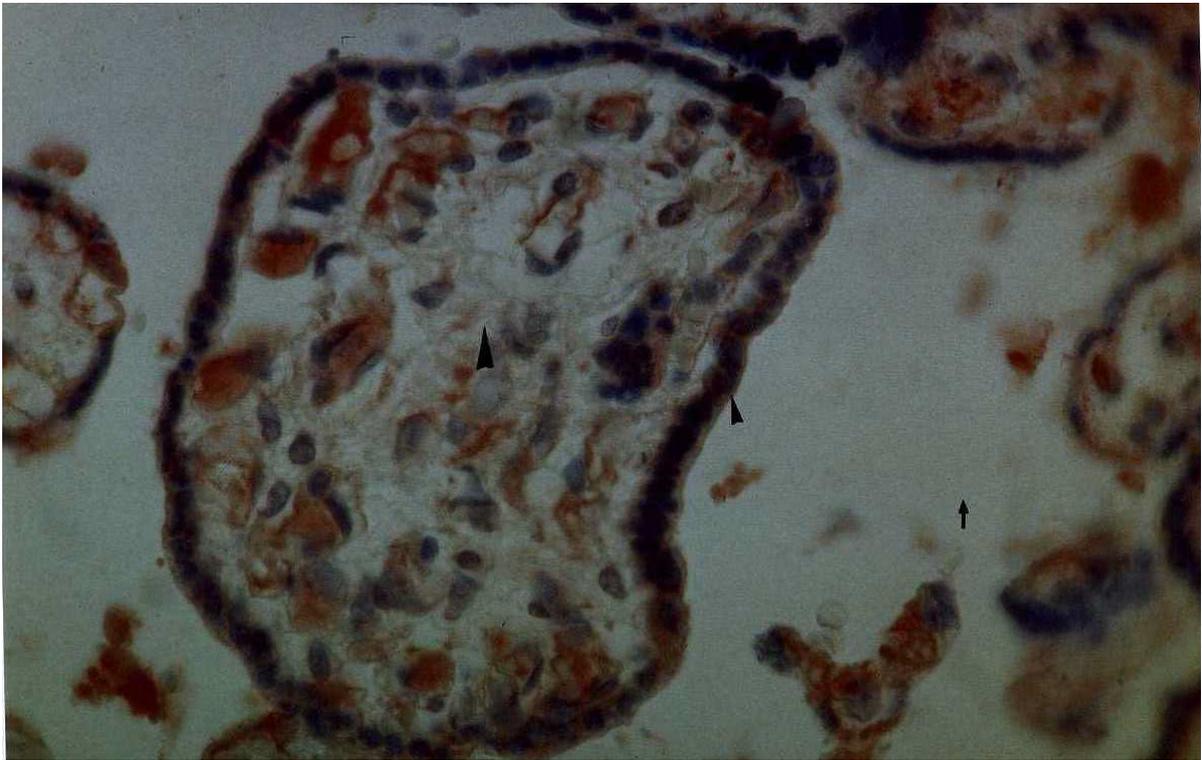


Abb. 09: Immunhistochemischer Nachweis von Endothelzellen mit dem Monoklonalen Endothelzell-Antikörper BMA 120 in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es finden sich rötlich angefärbte fetale Kapillaren im Zottenstroma. Placenta der Diabetikerin. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:100).

Vergrößerung: x 400

- 1 - Zotte ▲
- 2 - Syncytium ▲
- 3 - intervillöser Raum ↑

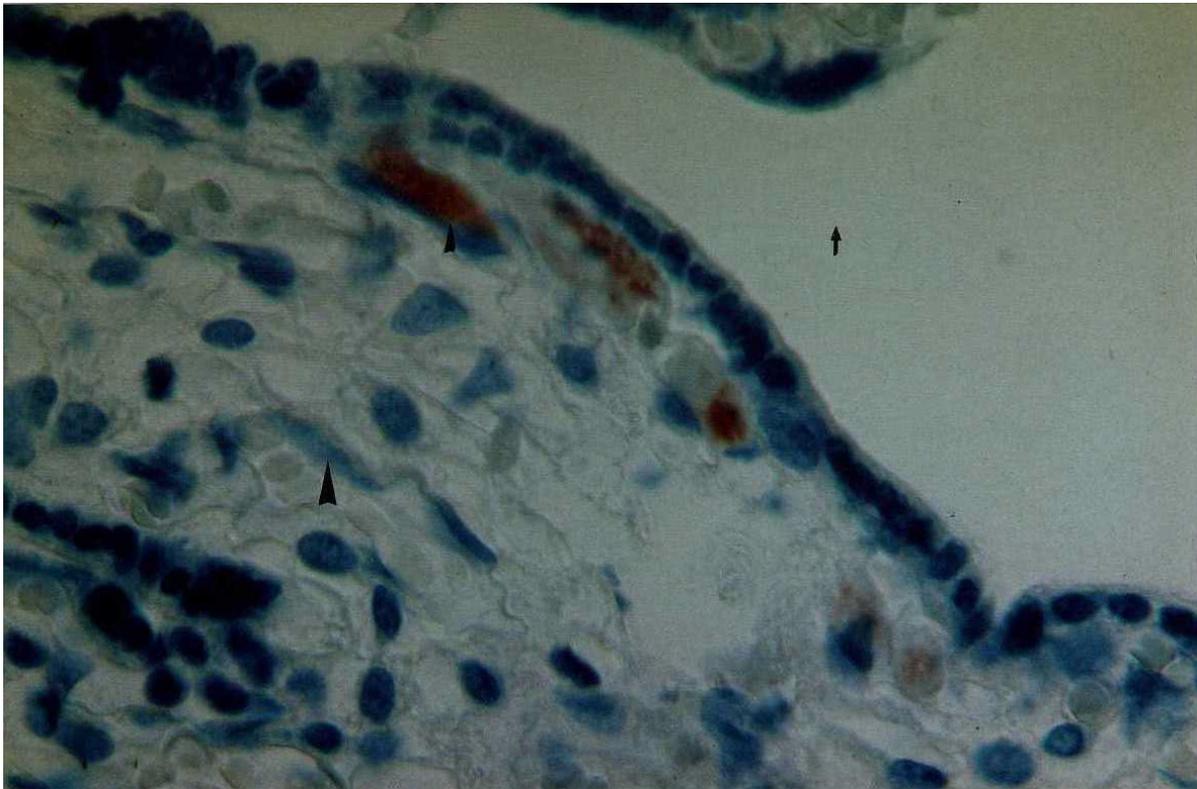


Abb. 10: Schwacher immunhistochemischer Nachweis des von-Willebrand-Faktors in der Placenta haemochorialis des Menschen. Placenta der Diabetikerin. Es findet sich schwach rötlich angeärbtes Fibrin im Bereich der Basalplatte. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 630

- 1 - Basalplatte ▲
- 2 - Fibrinoid/Fibrin der Basalplatte ▲
- 3 - intervillöser Raum ↑

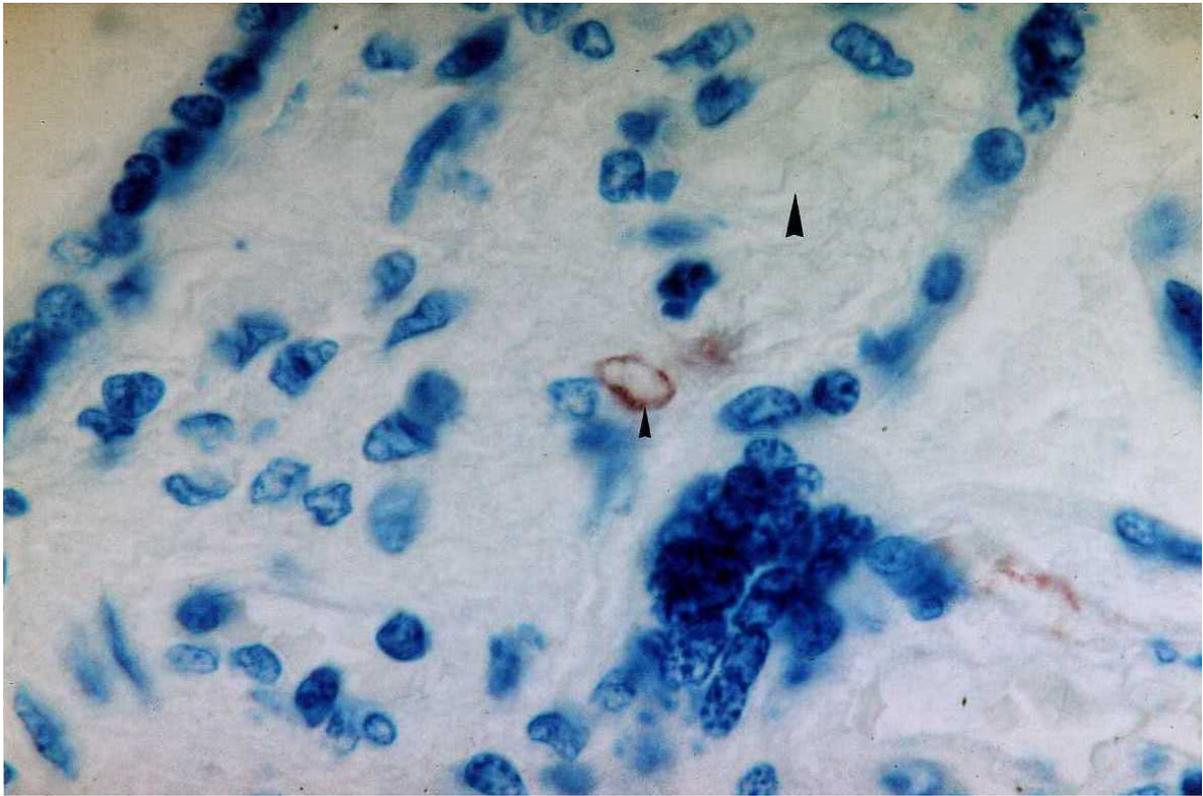


Abb. 11: Schwacher immunhistochemischer Nachweis des von-Willebrand-Faktors in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es findet sich eine schwach rötlich angefärbte fetale Kapillare im Zottenstroma. Placenta der Diabetikerin. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 400

- 1 - Zottenstroma ▲
- 2 - fetales Gefäß ▲

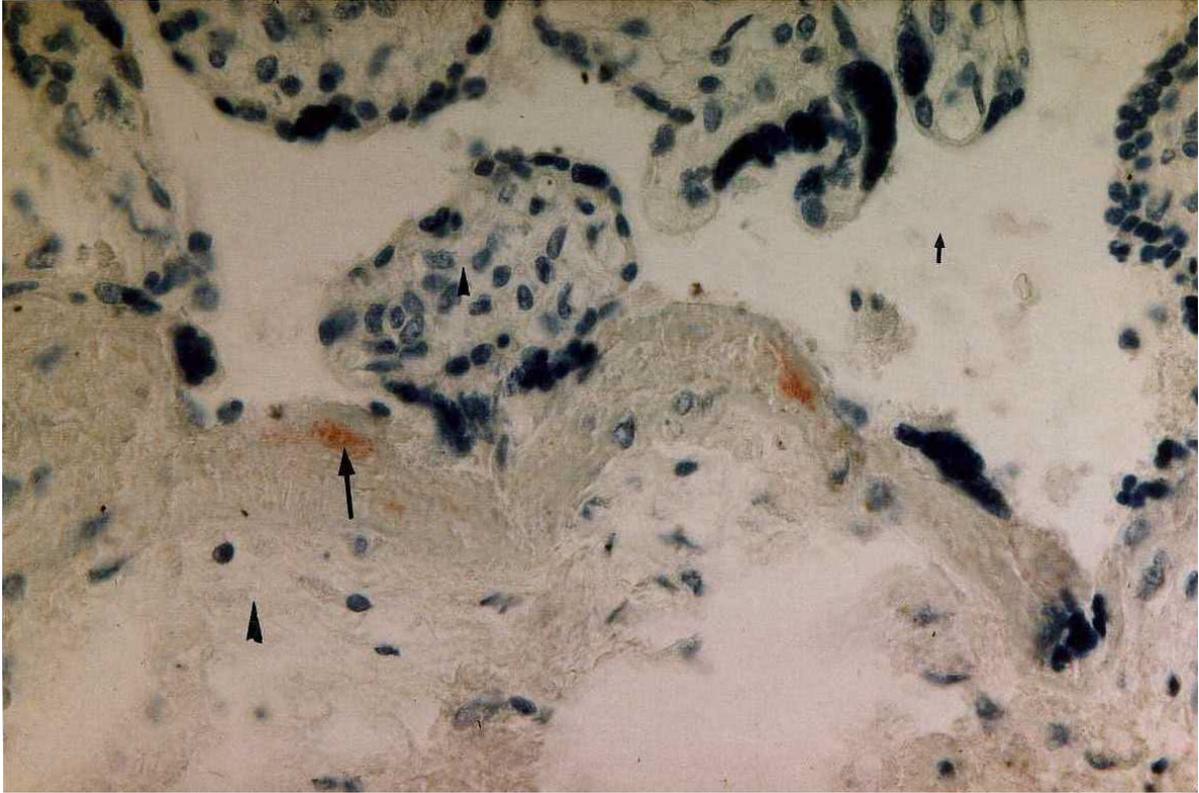


Abb. 12: Schwacher immunhistochemischer Nachweis des Platelet Glycoprotein IIIa in der Placenta haemochorialis des Menschen. Es findet sich schwach rötlich angeärbtes Fibrin im Bereich der Basalplatte. Placenta der Diabetikerin. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50). Vergrößerung: x 400

- 1 - Basalplatte ▲
- 2 - Fibrinoid/Fibrin ↑
- 3 - Zotte ▲
- 4 - intervillöser Raum ↑

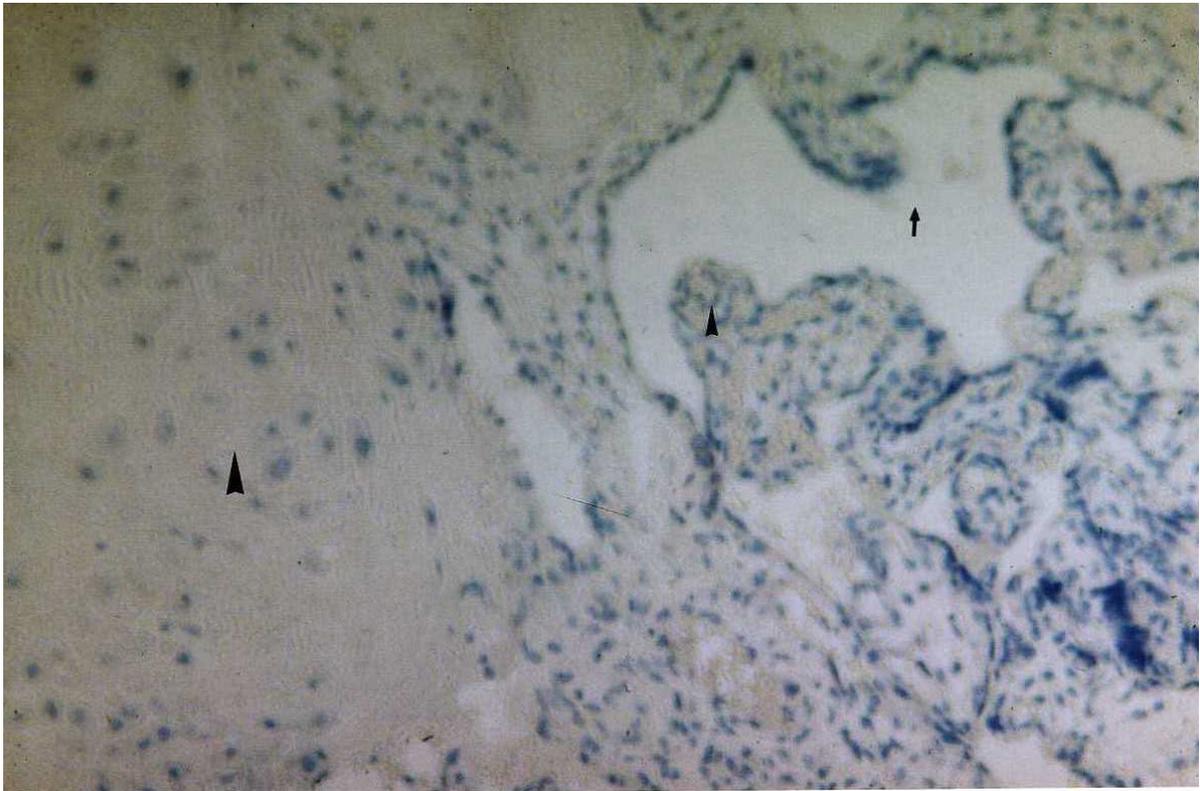


Abb. 13: Fehlender immunhistochemischer Nachweis des Lymphocyte Functional Antigen in der Placenta haemochorialis des Menschen. Placenta der Diabetikerin. LSAB-Methode, Arbeitsverdünnung des Antikörpers (1:50).

Vergrößerung: x 200

- 1 - Basalplatte ▲
- 2 - Zotte ▲
- 3 - intrvillöser Raum ↑

4 DISKUSSION

Die Placenta haemochorialis des Menschen ist ein Zwischenorgan auf Zeit und nimmt innerhalb des Organismus eine Sonderstellung ein. Die Integration des Organes erfolgt nicht auf nervalem Wege, sondern bevorzugt auf endokrinologischem Weg. Für die immunologische Integration nimmt man eine vorübergehende Hemmung des Immunsystems an. Die in der Placenta haemochorialis des Menschen vorkommenden mütterlichen und kindlichen Gewebe sind mit Besonderheiten versehen. Im Bauplan der Placenta ist das Chorionepithel des Kindes stets erhalten und wird daher von Otto Grosser (1927) als Leitgewebe bezeichnet. Im Gegensatz hierzu werden die mütterlichen Schichten abgebaut, bis das strömende Blut den Trophoblasten umspült. Die beiden Kreisläufe, der der Mutter und der des Kindes, bleiben daher stets durch den Trophoblasten als vermittelnde Schicht bestehen. Daher kommt dem Trophoblasten für das Wohlergehen des Fötus, für den Stoffaustausch und für sämtliche Regulationsvorgänge eine zentrale Bedeutung zu.

Wir haben reife Placenten, Diabetesplacenten, Placenten bei SIH und Blasenmolen untersucht.

In der Strombahn der Placenta wird auf der mütterlichen Seite des intervillösen Raumes das Vorkommen von Fibrinabscheidungen als Rohr'sches Fibrin, als Nitabuch'sches und Langhans'sches Fibrin als ein normaler Befund angesehen. Bemerkenswert ist aber die Beobachtung, daß sämtliche Zeichen einer entzündlichen Reaktion des mütterlichen Körpers, wie das Einströmen von Entzündungszellen in das abgeschiedene Fibrin, nicht darstellbar sind. Diese Beobachtung ist vielfach mit der unterdrückten Immunabwehr während der Schwangerschaft in Beziehung gebracht worden.

Auf der anderen Seite wurden die oben genannten Fibrinabscheidungen von Kaufmann (1971, 1981) mit dem Begriff Fibrinoid belegt und strukturell und funktionell von dem eigentlichen Fibrin abgegrenzt. Die Gerinnungsverhältnisse im fötalen Blut sind jedoch noch unentwickelt und man findet in den kindlichen Zottengefäßen niemals Fibringerinnsel.

Die hier gemachte Beobachtung des liegenbleibenden Fibrins ist abweichend von allen übrigen Körperregionen. Im normalen Blutkreislauf gibt es kein altes Fibrin, da eine ständige Fibrinolyse das gebildete Fibrin nach kürzester Zeit wieder entfernt. Zwischen Gerinnung und Fibrinolyse herrscht ein Gleichgewicht. Unter der Bedingung der Schwangerschaft scheinen die Gerinnung und die Fibrinolyse in ihrer Balance insofern verändert, als es zu einer gesteigerten Gerinnung und einer Hemmung der Fibrinolyse kommt. Für die Verschiebung dieser Balance kann man eine Reihe struktureller Veränderungen anführen.

Nach der Virchow'schen Trias kommt die Genese des Fibrins nach drei Gesichtspunkten zustande:

1. Änderung der Blutzusammensetzung
2. Änderung des Endothels und
3. Änderung der Blutflußgeschwindigkeit.

Alle diese drei genannten Gründe können bei der menschlichen Placenta haemochorialis beobachtet werden und somit die gesteigerte lokale Abscheidung von Fibrin erklären. Für eine Hemmung der Fibrinolyse, die notwendigerweise mitgedacht werden muß, ist ein placentaspezifisches Protein (PP5) von BOHN(1976) aus der Trophoblastschicht isoliert worden. Dieses Protein ist im Zytoplasma und an Stellen mit unmittelbarem Kontakt zum mütterlichen Blut vorhanden.

Die Endothelien des adulten menschlichen Körpers unterscheiden sich regional in den einzelnen Organen sehr. Es gibt daher nicht das "Endothel" in allgemeiner Form. Gleichwohl kann man dem Endothel aber einige Grundeigenschaften, die für alle Körperprovinzen und alle Flußgebiete zutreffen, zuschreiben.

Ein Marker des Endothels ist BMA 120, der nur in den Endothelien auf der fetalen Seite darstellbar ist und nicht an der Grenze zum mütterlichen Blut im Trophoblasten. Diese Beobachtung läßt daher vermuten, daß ein allgemeiner Endothelzellmarker in der Placenta nicht in der Menge exprimiert wird, wie im fetalen gerinnungsfreien Stromgebiet.

Der Trophoblast weist den endothelspezifischen Marker BMA 120 nicht auf und ist insoweit der Lage nach als Endotheläquivalent, aber nicht als Endothel zu betrachten.

Nach der Auffassung der Virchow'schen Trias ist daher der erste Gesichtspunkt einer veränderten Endothelsituation wohl die Ursache für die Abscheidung des Fibrins an dieser Stelle.

Das Fibrin in der Placenta hat keinen Krankheitswert, sondern dient durchaus an den Haftzotten zur Verankerung und zur Strukturierung des Blutraumes.

Nach Becker (1981) ist sogar das Fibrin der flottierenden Zotten gegen Ende der Schwangerschaft durch die Ausbildung von Fibrinbrücken ein notwendiger Faktor zur Stabilisierung der Oberflächenvergrößerung der sich teilenden Zotten. Aus dieser eher teleologischen Sicht erscheint es notwendig einige Begründungen zu finden, warum das Fibrin nicht, wie sonst üblich, durch Fibrinolyse entfernt wird, sondern Bestand hat.

Ausgehend von der Beobachtung, daß das Fibrin über die Dauer der Placenta bestand hat und als Ganzes mit der Nachgeburt aus dem Organismus entfernt wird und nicht fibrinolysiert wird, kann man folgende Betrachtung anstellen.

Die Oberfläche des Fibrins ist nicht mit Zellen besetzt oder durchdrungen, weil gewisse Adhäsionsmoleküle, welche das Eindringen der Zellen ermöglichen, fehlen. Zu diesen Proteinen gehört das thrombozytäre Glykoprotein Gp IIIa/IIb, das in unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden konnte. Unter der Vorstellung eines pathologischen Wertes des in der mütterlichen Strombahn der Placenta massenhaft abgeschiedenen Fibrins, wäre im Bereich normaler Gefäßprovinzen ein erhöhtes Vorkommen des Gp IIIa/IIb zu erwarten gewesen.

Auch ein weiteres Adhäsionsmolekül LFA-1/CD 11a, das normalerweise von Makrophagen bzw. B- und T-Lymphozyten exprimiert wird, ist ebensowenig wie der thrombozytäre Rezeptor Gp IIIa/IIb nachweisbar.

Aus den oben beschriebenen Beobachtungen läßt sich schlußfolgern, daß die zur Einleitung der Fibrinolyse üblicherweise verwendeten Rezeptormoleküle an der Oberfläche des Fibrins fehlen und somit eine Beseitigung der Fibringerinnsel nicht möglich ist.

Lediglich an erkrankten Placenten (SIH) konnte der LFA-1/CD11a Nachweis an einzelnen Endothelien sowie an dem abgeschiedenen Fibrin an der Basalplatte des intervillösen Raumes und an der Chorionplatte geführt werden. Bemerkenswert ist, daß der Nachweis des LFA-1/Cd11a jedoch nicht über die Chorionplatte hinaus in die Nabelschnur hinein nachweisbar war. Das strenge

Vorkommen des LFA-1/Cd11a Antigens in placentaren Bereichen, aber nicht in der Strombahn der Nabelschnur, steht nach Beobachtungen und Interpretationen von HEMSEN et al. (1991), LANG et al. (1993) und CHALLIER et al. (2001), mit einer vermutlich anderen Gefäßgenese in Verbindung.

In Kultur genommene Endothelien unterschiedlichster Herkunft werden in aller Regel auf ihre Endothelnatur durch das Vorkommen und durch den Nachweis des sogenannten "von-Willebrand-Faktors" charakterisiert. Ist in der Kultur der "von-Willebrand-Faktor" vorhanden, ist die endothelartige Natur der Kultur noch erhalten, die bei Verlust dieses Faktors als Zeichen der Entdifferenzierung gesehen wird. Der "von-Willebrand-Faktor" wird wie bereits beschrieben in Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet und an die Weibel-Palade-Körperchen in den Endothelzellen gebunden. In die primäre Hämostase involviert vermittelt er die Bindung der Plättchen über eine Anbindung an Kollagen im Subendothel der Gefäße. Bei unseren immunhistochemischen Untersuchungen ist der "von-Willebrand-Faktor" in der gefäßlosen Blasenmole naturgemäß nicht gefunden worden, auch nicht in dem Trophoblastüberzug. In einer gesunden geburtsreifen Placenta ließ er sich lediglich in den Endothelzellen des kindlichen Kreislaufes, nicht aber in anderen Gefäßabschnitten nachweisen. Hier stehen unsere Beobachtungen im Einklang mit den Untersuchungen von LANG et al. (1993). MARUYAMA et al. hat 1985 jedoch neben Thrombomodulin im Syncytiotrophoblasten als weiteren Endothelzellmarker den "von-Willebrand-Faktor" nachgewiesen. Da in der gesunden geburtsreifen Placenta und in der erkrankten Form der Blasenmole der "von-Willebrand-Faktor" nicht nachweisbar war, überrascht es, daß in den unter-

suchten erkrankten Placenten bei SIH sowie bei Diabetes verschiedene Endothelzellen in der Basalplatte, in den Zotten, in der Chorionplatte sowie in der Nabelschnur positiv waren (KHONG et al 1992; ROBERTS et al 1992).

Das Auftreten eines Faktors unter Krankheitsbedingungen könnte den Verdacht nahelegen, daß bei den negativen Befunden der gesunden geburtsreifen Placenta der immunhistochemisch nachweisbare Gehalt zu gering ist und nicht anders als durch eine Darstellung des mRNA-Gehaltes für das Protein darstellbar ist.

Es wäre aber dann immer noch nicht geklärt, ob das Protein auch translatiert wird und somit immunhistochemisch faßbar wäre. Es bleibt daher offen, warum unter erkrankten Bedingungen der "von-Willebrand-Faktor" in vermehrter Weise qualitativ hervorsteicht. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte jedoch die Beobachtung von KHONG et al.(1992) sein, daß an den Stellen, an denen der endovasculäre Trophoblast am Endothel anliegt, ein Defekt am Endothel hervorgerufen wird. Dieser Defekt könnte zu einem lokalen Anstieg des "von-Willebrand-Faktor" führen. ROBERTS et al (1992) führt den Anstieg des "von-Willebrand-Faktor" auf einen gleichzeitig beobachteten Anstieg des "platelet-derived growth factor" (PDGF) bei Schwangeren mit Präeklampsie zurück. Einen Zusammenhang mit dem Untergang von Endothelzellen und dem vermehrten Vorkommen des "von-Willebrand-Faktor" sieht er nicht.

DYE et al. (2001) hat bei seinen Untersuchungen einen schwachen Anstieg des "von-Willebrand-Faktor" in den mütterlichen intermediären und terminalen Zotten beobachtet. Dieses führte er auf die heterogenität sowie auf die proliferative und inflammatorische Aktivität der Placenta haemochorialis zurück.

Es bleibt jedoch hervorzuheben, daß in allen von uns untersuchten Geweben der gesunden geburtsreifen Placenta und den drei erkrankten Placenten (SIH, Placenta der Diabetikerin und Blasenmole) der als Leitgewebe nach GROSSER (1927) zu betrachtende, aggressiv wachsende Trophoblast das "von-Willebrand-Faktor" Molekül nicht exprimierte.

Aus unseren Beobachtungen ziehen wir daher folgende Schlüsse:

Der in Zellkulturen für Endothelien unterschiedlichster Herkunft als allgemeiner Marker angesehene "von-Willebrand-Faktor" findet sich nicht im Trophoblasten. Der Trophoblast kann daher nicht als Endothel angesehen werden. Die äußere Grenzschicht des Trophoblasten ist somit nur ein Äquivalent und entspricht der Begrenzung zum mütterlichen Blutraumes nach als Endotheläquivalent. Nach der Virchow'schen Trias ist an einem derartigen Gewebe die Abscheidung und Genese von Fibrin zu erwarten.

Unerwartet ist aber die Beobachtung, daß dieses Fibrin im Unterschied zu allen übrigen Regionen des Körpers von Bestand ist und nicht leukozytär und narbig abgebaut beziehungsweise umgebaut wird. Die für den Angriff der Leukozyten an dem Fibrin zu erwartenden Adhäsionsmoleküle haben wir nicht darstellen können. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von SCHREIBER-POPOVIC (1991), die eine Reduzierung mütterlicher Leukozyten an Placentafibrin nachgewiesen hat.

Es bleibt daher die Abgrenzung des Fibrins von dem Fibrinoid im Sinne Kaufmanns zu erörtern, der das Fibrin als extrazelluläre Matrix in der Stombahn der Placenta erkennt.

Die eigentlichen Eigenschaften, welche dem Fibrin zugeschrieben werden sind nur eingeschränkt oder überhaupt nicht darzustellen. Somit handelt es sich in diesem Organ auf Zeit um ein extrazelluläres Matrixgebilde welches sonst im Organismus nicht mehr vorkommt. Das mit dem Begriff Fibrinoid bezeichnete Matrixgebilde wird mit der Nachgeburt reaktionslos aus dem Körper ausgestoßen und nicht wie normalerweise auf fibrinolytischem Wege aus dem Körper entfernt.

Nach der Entfernung der Placenta und mit dem damit verbundenen Wegfall inhibitorischer Mechanismen setzt mit der Kontraktion des Uterus, der Verkleinerung der Implantationsstelle eine geregelte in der Balance stehende Gerinnung und Fibrinolyse ein.

5 Zusammenfassung

Das gewebliche Verteilungsmuster von zwei Endothelmarkern und zwei Adhäsionsmolekülen wurde durch die Anwendung von heterologen Antikörpern lichtmikroskopisch-immunhistologisch untersucht.

Von jeder der insgesamt 25 Placenten, von denen 15 gesunde Term Placenten (40. SSW), 4 Placenten mit SIH, 3 Placenten mit Diabetes mellitus und 3 Blasenmolen waren, wurden mehrere Gewebeproben untersucht. Die entnommenen Gewebeproben umfaßten Chorionplatte, Basalplatte, Zottenstruktur und den Insertionsbereich der Nabelschnur.

Die verwendeten Antiseren zeigten in den immunhistochemischen Präparaten unterschiedliche, aber charakteristische Reaktionen.

Es konnte gezeigt werden, daß das Syncytium zwar an das mütterliche Blut angrenzt und somit als Endotheläquivalent angesehen wird, aber nicht die Eigenschaften eines Endothels besitzt.

1. Der spezielle Endothelzellmarker BMA 120, welcher ausschließlich mit humanen Endothelzellen reagiert, zeigte keinerlei Färbung am Syncytium. Die fetalen Gefäße wurden jedoch intensiv angefärbt.

2. Der Endothelzellmarker "von-Willebrand-Faktor", der auch auf Megacaryozyten lokalisiert ist und bei der Interaktion zwischen Blutplättchen und subendothelialelem Gewebe eine wichtige Rolle spielt, ist nicht im Syncytium zu finden.

3. Das auf Thrombozyten lokalisierte Glykoprotein GpIIIa/IIb, welches für die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten verantwortlich ist, konnte im Trophoblasten nicht nachgewiesen werden.

4. Ein für die Anheftung von Leukozyten an die Gefäßwand verantwortliches Glykoprotein LFA-1/Cd11a konnte mit einem spezifischen Antikörper, nicht am Syncytium nachgewiesen werden.

5.1 Summary

In an attempt to determine the distribution of two markers of the endothelium and two adhesion molecules, heterologous antibodies were studied by light microscopy and immunohistology.

Twentyfive human placentas were examined. Fifteen of which were derived from natural birth and showed no abnormalities.

Four placentas were from mothers with SIH and three suffering from diabetes mellitus.

Three cases were hydatid moles. Several tissue specimens of each placenta were examined including the, chorion plate, basal plate, chorionic villi and the area of insertion of the umbilical cord. With the present method, we could demonstrate that the syncytium borders the maternal blood and thus can be seen as an equivalent of an endothelium, however, it does not show properties of a true endothelium.

1.The specific marker for endothelium, BMA 120 (reacting only with human endothelium), did not stain the syncytium, whereas the fetal blood vessels were intensely stained.

2.Another marker for endothelium, the "von-Willebrand-factor", which is also localized on megacaryocytes and which plays an important role in the interaction between thrombocytes and subendothelial tissue, could not be found in the syncytium.

3. Glycoprotein GPIIIa/IIb found on thrombocytes, which induces their activation and aggregation, could not be demonstrated in the trophoblast.

4. Glycoprotein LFA-1/Cd11a, which induces adhesion of leucocytes to the endothelium, could also not be found on the syncytium.

6 LITERATURVERZEICHNIS

ALLES, J.U. (1987)

Immuncytochemische Charakterisierung vaskulärer Tumoren
Habilitationsschrift; Gießen

ALLES, J.U.; BOSSLET, K. (1986)

Immunohistochemical and immunochemical characterisation of a new
endothelial cell-specific antigen.
J. Histochem. Cytochem. 34:209-214

ARKWRIGHT, P.D.; RADEMACHER, T.W.; DWEK, R.A.; REDMAN, C.W. (1993)

Pre-eclampsia is associated with an increase in trophoblast
glycogen content and glycogen synthase activity, similar to that
found in hydatidiform moles.
J. Clin. Invest. 91(6):2744-53

ASHFAQ, M.; JANJUA, M.Z.; CHANNA, M.A. (2005)

Effect of gestional diabetes and maternal hypertension on gross
Morphology of placenta.
J. Ayub Med. Coll. Abbottabad 17(1):44-47

ASMUSSEN, I. (1980)

Ultrastructure of human umbilical arteries. Studies on arteries
from newborn children delivered by non-smoking. White group D,
diabetic mothers.
Circulation Res. 47:620-627

ASMUSSEN, I. (1982)

Vascular Morphology in Diabetic Placentas.
Contr. Gynaec. Obstet., Vol 9:76-85

BECKER, V. (1963)

Funktionelle Morphologie der Placenta.
Arch. Gynäk. 198:349-355

BECKER, V. (1981)

SIH. In: Placenta des Menschen
Hrsg. V.Becker, T.H.Schiebler, F.Kubli 1981
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
S.353-359

BECKER, V. (1981)

Placenta des Menschen
Hrsg.V.Becker, T.H.Schiebler, F.Kubli 1981
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

BERTOLINO, G.; NORIS, P.; BALDUINI, C.L. (1995)

Platelet agglutination by ristocetin induces calcium influx
through a membrane channel related to glycoproteins IIb/IIIa
Leucocyte Typing V; White cell Differentiation Antigens
Volume two S.1304-05
Hrsg.:Schlossman, S.F. u. a.
Oxford University Press

BLEYEL, U. (1962)

Histologische, histochemische und fluoreszenzmikroskopische
Untersuchungen an Hofbauerzellen.
Arch. Gynäk. 197:364-368

BOHN, H.; SCHWICK, H.G. (1971)

Isolierung und Charakterisierung eines fibrinstabilisierenden Faktors aus menschlichen Placenten.

Arzneimittelforschung 21:1432

BOHN, H. (1976)

Isolation and characterization of placental specific proteins SP 1 and PP 5.

Protides of biological fluids, ed. H. Peeters, 117

BOARGMANN, W. (1977)

Histologie u. mikroskopische Anatomie des Menschen.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, S.575

BOSSLET, K.; KURRLE, R.; AX, W.; SEDLACEK, H.H. (1983)

Murine monoclonal antibodies with specificity for tissue culture lines of human squamous-cell carcinoma of the lung.

Cancer Detect Prev. 6:181 (Abstrakt)

BOSSLET, K.; ALLES, J.U.; KAYSER, K.; BISCHOF, W.;

SEDLACEK, H.H. (1984)

A small cell lung carcinom cell-line associated antigen (Gp200) is a marker for human endothelial cells.

Int.Symposium on peptide hormons in lung cancer,

Marburg, 18-20 June, 1984

BOYD, A.W.; WICKS, I.P.; WILKINSON, D.; NOVOTNY, I.R.;

CAMPBELL, I.; WAWRYK, S.O.; HARRISON, C.; BURNS, G.F. (1989)

Intercellular adhesionmolecule 1 (ICAM-1):regulation and role in cellcontact-mediated lymphocyte funktion.

Leucocyte Typing IV. White Cell Differentiation Antigens

Hrsg.: W.Knapp u.a.

Oxford University Press

BOYD, I.D.; HAMILTON, V.J. (1970)

The human placenta.

W.Heffer Ltd.

Cambridge 1970

BREMER, J.L. (1916)

The interrelations of the mesonephros, kidney and placenta in different classes of animals.

Amer. J. Anat. 19:179-209

BRUCKMAYER, H. (1990)

Zur Lokalisation von Fibrinogen Immunglobulin G im Trophoblasten.

Ein Beitrag zum Bauplan der Placenta haemochorialis.

Inaug.-Diss., Giessen

BURLEIGH, D.W.; STEWART, K.; GRINDLE, K.M.; KAY, H.H.; GOLOS, T.G.

(2004)

Influence of maternal diabetes on placental fibroblast growth factor-2

expression, proliferation, and apoptosis.

J. Soc. Gynecol. Investig., 11(1):36-41

BURTON, G.J.; THAM, S.W. (1992)

Formation of vasculo-syncytial membranes in the human placenta.

J. Dev. Physiol., 18:43-47

BUSANNY-CASPARI, W. (1952)

Zur Morphogenese des Fibrinoids in Placenta und Decidua.
Virchows Arch. Path. Anat. 322:452-460

CERVAR, M.; KAINER, F.; DESOYE, G. (1995)

Pre-eclampsia and gestational age differently alter binding
of endothelin-1 to placental and trophoblast membrane
preparations.

Mol. Cell. Endocrinol. 110(1-2):65-71

CHALLIER, J.C.; CARBILLON, L.; KACEMI, A.; VERVELLE, C.; BINTEIN,
T.; GALTIER, M.; ESPIE, M.J.; UZAN, S. (2001)

Characterization of first trimester human fetal placental vessels
Using immunocytochemical markers.

Cell. Moll. Biol.(Noisy-le-grand) 47:79-87

CLEMETSON, K.J. (1987)

Biochemistry of platelet membrane glycoproteins.

Platelet membrane receptors.

Molecular biology, immunology, biochemistry and pathology.

Liss, NewYork, S.33-75

CLOEREN, S.; FRIDRICH, R.; HINSELMANN, M.; LIPPERT, T.H. (1972)

Hämodynamische Probleme bei SIH.

In: EPH-Gestosis, 5th Meeting ,1972

Hrsg.: Ch.Rippert/E.T.Rippmann, S.493-494

CURRIE, G.A.; BAGSHAVE, K.D. (1967)

The masking of antigens on throphoblast and cancer cells.

Lancet 1967/I:708-710

DE GROOT, C.J.; TAYLOR, R.N. (1993)

New insights into the etiology of pre-eclampsia.
Ann. Med., 25(3):243-249

DIAMANT, Y.Z. (1991)

The human placenta in diabetes mellitus.
Isr. J. Med. Sci., 27(8-9):493-497

DIXON, H.G.; McCLURE BROWNE, J.C.; DAVEY, D.A. (1963)

Choriodecidual and myometrial blood-flow.
Lancet, ii:369-373

DONATH, E.M.; SCHUHMANN, R.A.; STOZ, F. (1984)

Funktionelle Morphometrie der Zottenoberfläche der reifen menschlichen Placenta.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 18:213-217

DOUGHERTY, G.J.; HOGG, N. (1987)

The role of monocyte lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) in accessory cell function.
Eur. J. Immunol. 17:943-947

DYE, J.F.; JABLENSKA, R.; DONNELLY, J.L.; LAWRENCE, L.; LEACH, L.; CLARK, P.; FIRTH, J.A. (2001)

Phenotype of the endothelium in the human term placenta.
Placenta 22(1):32-43

EMMRICH, P.; AMENDT, P.; GÖDEL, E. (1974)

Morphologie der Placenta und neonatale Acidose bei mütterlichem Diabetes mellitus.

Pathol. Microbiol. 40:100-114

EMMRICH, P.; MÄLZER, G. (1968)

Zur Morphologie der Placenta bei šbertragung.

Path. Microbiol. 32:285-302

EMMRICH, P. (1981)

Diabetes mellitus der Mutter

In: Die Placenta des Menschen, S.359-368

Hrsg. V.Becker, T.H.Schiebler, F.Kubli 1981

Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

EWENSTEIN, B.M.; WORHOL, M.J.; HANDIN, R.I.; POBER, J.S. (1987)

Composition of the von Willebrand factor storage organelle
(Weibel-Pallade body) isolated from cultured human umbilical
vein endothelial cells.

J. Cell Biol. 104:1423-1433

FAREED, J.; YANG, L.; BLAKEMORE, C.; JESKE, W.; WALENGA, J.M.;
HOPPENSTEADT, D. (1997)

Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors can prevent Heparin mediated
platelet activation in Heparin-Induced Thrombocytopenia.

Anal. of Hematology, Supp.II to Vol.74

FISHER, R.A.; HODGES, M.D. (2003)

Genomic imprinting in gestational trophoblastic disease-a review.

Placenta 24 Suppl. A:111-118

FOX, H. (1964)

The villous cytotrophoblast as an index of placental ischaemia.

J. Obstr. Gynaec. Br. Cwth 71:885-893

FOX, H.; PATH, M.C. (1967)

Perivillous fibrin deposition in the human placenta.

Amer. J. Obstet. Gynec. 98:245-251

FOX, H.; PATH, M.C. (1968)

Fibrinoid necrosis of placental villi.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75:448-452

FOX, H. (1969)

Pathology of the placenta in maternal diabetes mellitus.

Obstet. Gynec. 34:792-798

FRANK, H.G.; MALEKZADEH, F.; KERTSCHANSKA, S.; CRESCIMANNO, C.;

CASTELLUCI, M.; LANG, I.; DESOYE, G.; KAUFMANN, P. (1994)

Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid.

Acta Anat 150(1):55-68

FRANK, H.G.; MALEKZADEH, F.; KERTSCHANSKA, S.; CRESCIMANNO, C.;

CASTELLUCI, M.; LANG, I.; DESOYE, G.; KAUFMANN, P. (1994)

Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid.

Acta Anat 150(1):55-68

FRANK, H.G.; HUPPERTZ, B.; KERTSCHANSKA, S.; BLANCHARD, D.;

ROELCKE, D.; KAUFMANN, P. (1995)

Antiadhesive glycosylation of fibronectin-like molecules in human placenta matrix-type fibrinoid.

Histochem. Cell Biol. 104(4):317-329

FRESSINAUD, E.; MEYER, D. (1991)

Von Willebrand factor and platelet interactions with the vessel wall.

Blood Coagul. Fibrinolysis 2(2):333-340

FUKUI, K.; YOSHIMOTO, I.; MATSUBARA, K.; HORI, R.; OCHI, H.; ITO, M. (1999)

Leukocyte function-associated antigen-1 expression on decidual natural Killer cells in patients with early pregnancy loss.

Mol. Hum. Reprod. 5(11):1083-1088

FULOP, V.; MOK, S.C.; BERKOWITZ, R.S. (2004)

Molecular biology of gestational trophoblastic neoplasia:a review

J. Reprod. Med. 49(6):415-422

GALETTIS, A.; CAMPBELL, S.; MORRIS, J.M.; JACKSON, J.C.; TWIGG, S.M.;

GALLERY, E.D.M. (2004)

Monocyte adhesion to decidual endothelial cell is increased in pregnancies complicated by type 1 diabetes but not by gestional diabetes.

Diabetes care 27:2514-2515

Geller, H.F. (1959)

Über die Bedeutung des subchorialen Fibrinstreifen in der menschlichen Placenta.

Arch. Gynäk. 192:1-6

GRÄFENBERG, E. (1909)

Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft.

Münch. med. Wschr. 56:702-704

GROSSER, O. (1925)

Über Fibrin und Fibrinoid in der Placenta.

Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 76:304-314

GROSSER, O. (1927)

Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen
und der Säugetiere.

Bergmann, München

GUESDON, J.-L. (1979)

The use of Avidin-Biotin Interaction in immunoenzymatic
techniques.

J. Histochem. Cytochem. 27:1131

HAMMILTON, W.J.; BOYD, J.D. (1966)

Specializations of the syncytium of the human chorion.

Brit. med. J. 1966/I:1501-1506

HEIMBURGER, N.; HILFENHAUS, J.; KRÖNIGER, A. (1990)

Gerinnungsfaktor VIII: Ein Spurenprotein als Medikament
Sonderdruck aus " Die Gelben Hefte " Jg.xxx

Heft 1 S.38-46

HEISIG, N (1975)

Die Placenta der Diabetikerin.

In: Diabetes und Schwangerschaft; S.41-42

Hrsg.:N. Heisig

Georg Thieme Verlag Stuttgart

HIROTA, K.; STRAUSS, L. (1964)

Electron microscopic observation on the human placenta
in maternal diabetes.

Fed. Proc. 23:575

HITSCHMANN, J.; LINDENTHAL, O.T. (1903)

Der weiße Infarkt der Placenta.

Arch. Gynäk. 69:587-628

HÖRMANN, G. (1953)

Ein Beitrag zur fuktionellen Morphologie der menschlichen
Placenta.

Archiv. Gynäk. 184:109-123

HÖRMANN, G. (1958)

Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta.

Arch. Gynäk. 191:297-344

HÖRMANN, G. (1965)

Die menschliche Placenta.

In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bd.III; S.425-636

Hrsg: V.H. Schwahn, G. Döderlein, München

HÖRMANN, G. (1978)

Morphologische Placentadiagnostik.

Klinik der Frauenheilkunde Bd.III, 658:1-43

HOYLAERTS, M.F. (1997)

Platelet-vessel wall interactions in thrombosis and restenosis
role of von Willebrand factor.

Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 59(3):161-183

HOYER, L.W. (1981)

The factor VIII complex: Structure and function.
Blood 58:1-13

JAFFE, E.A. (1977)

Endothelial cells and the biology of factor VIII
The New Eng. J. of Med. 296:377-383

JAKOBOVITS, A.; TRAUB, A. (1972)

Klinische Bedeutung der fibrinoiden Degeneration von
Chorionzotten.
Zbl. Gynäk. 94:16-21

JEFFCOATE, T.N.A.; SCOTT, J.S. (1959)

Some observations on the placental factor in pregnancy toxemia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 77:475

JENNINGS, L.K.; PHILLIPS, D.R. (1982)

Purification of Glycoprotein IIb and III from human platelet
membranes and characterisation of a calcium dependent glyco-
protein IIb-IIIa complex.
J. Biol. Chem. 257:10458-10466

JOBST, K. (1955)

Beiträge zur submikroskopischen Struktur der fibrinoiden
Degeneration.
Acta morph. Acad. Scientiarum Hung. 4:333-344

JONES, C.J.P.; FOX, H. (1976)

An ultrastructural and ultrahistochemical study of the placenta of the diabetic woman.

J. Path. 119:91-99

JONES, C.J.P.; FOX, H. (1977)

Syncytial Knots and intervillous bridges in the human placenta: an ultrastructural study.

J. Anat. 124:275-286

JONES, C.J.; DESOYE, G. (1993)

Glycogen distribution in the capillaries of the placental villus in normal, dvert and gestional diabetic pregnancy.

Placenta 14(5):505-517

KANFER, A.; BRUCH, J.F.; NGUYEN, G.; HE, C.L.; DELARUE F.; FLAHAULT, A.; NESSMANN, C.; UZAN, S. (1996)

Increased placental antifibrinolytic potential and fibrin deposits in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia.

Lab. Invest. 1996 Jan; 74(1):253-258

KAO, K.-J.; PIZZO, S.V.; McKEE, P.A. (1979)

Demonstration and characterisation of spezific binding sites for Factor VIII/von Willebrand Factor on human platelets.

J. Clin. Invest. 63:656-664

KATO, H.D.; TERAQ, Y.; OGAWA, M.; MATSUDA, T.; ARIMA, T.; KATO, K.; Yong, Z.; WAKE, N. (2002)

Growth-associated gene expression profiles by microarry analysis of trophoblast of molar pregnancies and normal villi.

Int. J. Gynecol. Pathol. 21(3):255-260

KAUFMANN, P.; STARK, J. (1971)

Die Basalplatte der reifen menschlichen Placenta.

Semidünnschnitt-Histologie

Z. Anat. Entwickl. Gesch. 135(1):1-19

KAUFMANN, P.; STEGNER, H.-E. (1972)

Über die funktionelle Differenzierung des Zottensyncytiums
in der menschlichen Placenta.

Z. Zellforsch. 135:361-382

KAUFMANN, P. (1981)

Fibrinoid

In: Die Placenta des Menschen

Hrsg. Becker, V. u. a.

Thieme Verlag, Stuttgart, New York; S.101-111

KAUFMANN, P. (1990)

Placenta; Fibrinoid and calcifications

In: Pathology of the human placenta

ISBN0-387-97282-X Vorabdruck

KHONG, T.Y.; SAWYER, I.H.; HERYET, A.R. (1992)

An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental
vessels in human pregnancy-evidence that endothelium is focally
disrupted by trophoblast in preeclampsia.

Am. J. Obstet. Gynecol. 167(3):751-756

KIRBY, D.R.S. (1969)

Is the Trophoblast antigenic ?

Trans. Proc. 1:53-60

KLOOS, K.; VOGEL, M. (1968)

Placentationsstörungen. Histologische Untersuchungen über
Placentareifungsstörungen am Routinematerial.

Virchows Arch. path. Anat. 343:245-257

KNOPP, J. (1955)

Morphologie reifer Chorionzotten bei behandelter Lues und
bei Diabetes.

Verh. dtsh. Ges. Path. 39:158

KOUNS, W.C.; HADVARY, P.; HAERING, P.; STEINER, B. (1992)

Conformational modulation of purified glycoprotein(Gp)IIb-IIIa
allows protolytic generation of active fragments from either
active or inactive GpIIb-IIIa.

J. Biol. Chem 267(26):18844-18851

KRETSCHMANN, H.-J. (1967)

Über die Feinstruktur des subchorialen Placentafibrins im
Vergleich mit der des Blutfibrins. I. Orthoskopische Analyse.

Acta anat. 66(3):339-364

KRETSCHMANN, H.-J. (1967)

Über die Feinstruktur des subchorialen Placentafibrins im
Vergleich mit der des Blutfibrins. II. Experimentelle Studie
über Veränderungen der Feinstruktur des Blutfibrins.

Acta anat. 66(4):494-503

LABARRERE, C.A.; FAULK, W.P. (1990)

Anticoagulant and Fibrinolytic Pathways in Normal and
Abnormal Placental Chorionic Villi.

Soma, H. (ed): Placenta: Basic Research for clinical Application.
Int. Conf. on Placenta, Tokyo, 1990
Basel, Karger, 1991:59-67

LABARRERE, C.A.; FAULK, W.P. (1991)
Factor VIII procoagulant: a marker of fibrinoid necrosis in
normal term human placentae.
J. Reprod. Immunol. 19(2):167-177

LANG, I.; HARTMANN, M.; BLASCHITZ, A.; DOHR, G.; SKOFITSCH, G.;
DESOYE, G.; (1993)
Immunohistochemical evidence for the heterogeneity of maternal
and fetal vascular endothelial cells in human fullterm placenta.
Cell Tissue Res., 274(2):211-218

LANGHANS, T. (1877)
Untersuchungen über die menschliche Placenta.
Arch. Anat. Phys.:188-267

LEISER, R.; KOSANKE, G.; KAUFMANN, P. (1990)
Human Placental Vascularization.
Soma, H. (ed): Placenta: Basic Research for clinical Application.
Int. Conf. on Placenta, Tokyo, 1990
Basel, Karger, 1991:32-45

LINDER, R. (1988)
Die Gewebeverteilung einiger Schwangerschafts- und
Placentaproteine im Bauplan der menschlichen Placenta. Eine
lichtmikroskopische Studie.
Inaug. Diss., Giessen

LISTER, U.M. (1965)

The ultrastructure of the placenta in abnormal pregnancy.

1. Preliminary observations on the fine structure of the human placenta in cases of maternal diabetes.

J. Obstet. Gynaec. Br. Cwlth. 72:203-214

LOCEY, B.J.; ROGERS, C.M.; TODD, R.F. (1989)

The role of CD11/CD18 integrin molecules in neutrophil and monocyte homotypic adhesion.

Leucocyte Typing IV. White Cell Differentiation Antigens

Hrsg.: W.Knapp u.a.

Oxford University Press

LUDWIG, K.S. (1959)

Die Rolle des Fibrins bei der Bildung der menschlichen Placenta.

Acta anat. 38:323-331

LYALL, F.; GREER, I.A.; BOSWELL, F.; YOUNG, A.; MACARA, L.M.;

JEFFERS, M.D. (1995)

Expression of cell adhesion molecules in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth retardation.

Placenta 16:579-587

MAK, K.H.; KOTTKE-MARCHANT, K.; BROOKS, L.M.; TOPOL, E.J. (1998)

In vitro efficacy of platelet glycoprotein Iib/IIIa antagonist in blocking platelet function in plasma of patients with heparin-induced thrombocytopenia.

Thromb. Haemostas. 80(6):989-993

MAKOVITZKY, J.; VOGEL, M.; MIESSNER, R.; MYLONAS, I.; VOGT-WEBER, B.; RICHTER, D.U. (2003)

Diagnostic aspects of hydatidiform mole with persistence of polymorphic trophoblastic hyperplasia.

Anticancer Res. 23(2A):1069-1073

MARDER, V.J.; MANNUCCI, P.M.; FINKIN, B.G.; HOYERAND, L.W.; MEYER, D. (1985)

Standard nomenclature for Factor VIII and von Willebrandfactor: A recommendation by the International Committee on Thrombosis and Haemostasis.

Thromb. Haemostas. 54:871-872

MARUYAMA, I.; BELL, C.E.; MAJERUS, P.W. (1985)

Thrombomodulin is found on Endothelium of Arteries, Veins Capillaries; and Lymphatics, and on Syncytiotrophoblast of human placenta.

J. of Cell Biology 101:363-371

MAZEROLLES, F.; LUMBROSO, C.; LECANTE, O.; LEDEIST, F.; FISCHER, A. (1988)

The role of lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) in the adherence of T-lymphocytes to B-lymphocytes.

Eur. J. Immunol. 18:1229-1234

MELLEMBAKKEN, J.R.; AUKRUST, P.; OLAFSEN, M.K.; UELAND, T.; HESTDAL, K.; VIDEM, V. (2002)

Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia.

Hypertension 39(1):155-160

MYLONAS, I.; MAKOVITZKY, J.; VOGEL, M.; SHABANI, N.; JESCHKE, U.;
FRIESE, K. (2005)

Expression of inhibin/activin subunits, sialyl-lewisA (CA19-9,
sLea) and sialyl-Lewis X (sLex) carbohydrate antigens in a
hydatidiform mole with persistent polymorphic trophoblastic
hyperplasia.

Anticancer Res. 25(3A):1725-1730

NAIR, S.; GHOSH, K.; KULKARNI, B.; SHETTY, S.; MOHANTY, D. (2002)

Glanzmann`s thrombasthenia: updated.

Platelets 13(7):387-393

NANAEV, A.K.; MILOVANOV, A.P.; DOMOGATSKY, S.P. (1993)

Immunohistochemical localisation of extracellular matrix in
perivillousfibrinoid of normal human term placenta.

Histochemistry 100(5):341-346

NEUMANN, E. (1880)

Die Picrocarminfärbung und ihre Anwendung auf die
Entzündungslehre.

Arch. mikrosk. Anat. 18:130-150

NITABUCH, R. (1887)

Beiträge zur Kenntniss der menschlichen Placenta.

Inaug. Diss., Bern

OSWALD, B.; GERL, D. (1972)

Die Mikrofibrinoidablagerungen in der menschlichen Placenta.

Acta. histochem. 42:356-359

PAGE, E.W. (1939)

The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia.

Amer. J. Obstet. Gynec. 37:291-293

PAQUES, E.P.; HEIMBURGER, N. (1986)

Das fibrinolytische System.

Hämostaseologie 6:139-147

F.K.Schattauer Verlagsgesellschaft mbH

PETRUZELLI, L.; HUANG, C.; SPRINGER, T.A. (1995)

CD11a cluster report Leucocyte Typing V; White cell

Differentiation Antigens Volume two S.1586-87

Hrsg.:Schlossman, S.F. u. a.

Oxford University Press

PHILLIPS, D.R.; CHORO, I.F.; PARISE, L.V.; FITZGERALD, L.A. (1988)

The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex.

Blood 71:831-843

PINTO, D.S.; SPERLING, R.T.; TU, T.M.; COHEN, D.J.;

CARROZZA, J.P.Jr. (2003)

Combination platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor and lepirudin administration during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia.

Catheter Cardiovasc. Interv. 58(1):65-68

REDLINE, R.W.; PATTERSON P. (1995)

Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast.

Hum. Pathol. 26(6):594-600

REDMAN, C.W.G. (1991)

Current Topic: Pre-eclampsia and the Placenta.

Placenta 12:301-308

REINDERS, J.H.; DE GROOT, Ph.G.; GONSALVES, M.D.; ZANDBERGEN; J.

LOESBERG, C.; VAN MOUIK, J.A. (1984)

Isolation of a storage and secretory organelle containing von Willebrand protein from cultured human endothelial.

Acta Biochim. Biophys. 804:361-369

ROBBINS, S.L. (1974)

Hydridiform Mole

in Pathologic Basis of Disease:1259-1261

Hrsg. Stanley I. Robbins

W.B.Saunders Company; Philadelphia, London, Toronto

ROBERTS, J.M.; EDEP, M.E.; GOLDFIEN, A.; TAYLOR, R.N. (1992)

Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence.

Am. J. Reprod. Immunol. 27(3-4): 101-108

ROHR, K. (1889)

Die Beziehung der mütterlichen Gefäße zu den intervillösen Räumen der reifen Placenta, speziell zur Thrombose derselben ("weißer Infarkt").

Virchows Arch. Path. Anat. 115:505-534

RUGGERI, Z.M.; ZIMMERMANN, Th.S. (1981)

The complex multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor.

Blood 57:1140-1143

SAKARIASSEN, K.S.; NIEVELSTEIN, P.F.; COLLER, B.S.; SIXMA, J.J.
(1986)

The role of platelet membrane glycoproteins Ib and Iib-IIIa in
platelet adherence to human artery subendothelium.

Br. J. Haematol. 63(4):681-691

SAMMOUR, M.B.; FAHMY ABD-EL-KADER, S.; AMMAR, A.R.; MAHRAN, M.
SHARIF, M. (1972)

The Placenta and its Bed in EPH-Gestosis.

In: EPH-Gestosis; Diagnose und Resultate; 4th Meeting der
Organisation

Gestose; Hrsg. E.T. Rippmann und Ch. Rippert

De Gryter

Schneider, K. (1985)

Morphometrische Untersuchungen der Placenta nach Heparintherapie
in der Schwangerschaft.

Inaug. Diss. Berlin

SCHREIBER-POPOVIC, U. (1991)

Die Bedeutung zellulärer und humoraler Mechanismen für den Bestand
des Fibrins im Bauplan der menschlichen Placenta.

Inaug. Diss., Giessen

SCHUMANN, R. (1972)

Histologische Placentabefunde bei EPH-Gestose in Abhängigkeit
vom Schweregrad der Erkrankung und von der Dauer der
Gestosesymptomatik.

In: EPH-Gestosis; 5th Meeting ; Hrsg. Ch. Rippert und E.T. Rippmann

De Gryter

SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. (1974)

The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81:497-511

SHEPPARD, B.L.; BONNAR, J. (1976)

The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation.

Brith. J. Obst. Gynaec. 83:948-959

SODHI, S.; MOHAN, H.; JAISWAL, T.S.; MOHAN, P.S.; RATHEC, S. (1990)

Placental pathologie in pre-eclampsia eclampsia syndrome.

Indian. J. Pathol. Microbiol. 33(1):11-16

SOMA, H.; YOSHIDA, K.; MUKAIDA, T.; TABUCHI, Y. (1982)

Morphologic changes in the hypertensive Placenta.

Contr. Gynec. Obstet. :5875; Karger, Basel 1982

STOZ, F.; SCHUMANN, R.A.; NOACK, E.J. (1982)

Morphometrische Placentabefunde bei EPH-Gestose.

Z. Geburtsh. u. Perinat. 186:72-75

SUZUKI, H.; TANOUE, K.; YUMAZAKI, H. (1991)

Morphological evidence for the association of plasma membrane glycoprotein IIB-IIIa with the membrane skeleton in human platelets.

Histochemistry 96:31-39

SWITZER, M.E.P.; MCKEE, P.A. (1979)

Immunologic Studies of Native and Modified Human Factor VIII/von Willebrand Factor
Blood 54 No.2:310-321

THOMSON, K. (1955)

Placentabefunde bei Spätgestose und ihre ätiologische Zuordnung.
Arch.Gynäk.185:476

TOTI, F.; GACHET, C.; OHLMANN, P.; STIERLE, A.; GRUNEBAUM, L.;
WIESEL, H.L.; CAZENAVE, J.P. (1992)

Electrophoretic studies on molecular defects of von Willebrand factor and platelet glycoprotein IIb-IIIa with antibodies produced in eggolk from laying hens.
Haemostasis 22:32-40

TE VELDE, A.A.; KEIZER, O.D.; FIGDOR, C.G. (1987)

Differential funktion of LFA-1 family molecules (CD11 and CD18) in adhaesion of human monocytes to melanoma and endothelial cells.
Immunology 61:261-267

UCIECHOWSKI, P.; SCHMIDT, R.E. (1989)

Cluster report: CD11
In: Leucocyte Typing IV; White Cell Differentiation Antigens.
Hrsg.:W.Knapp u.a. S.543-551
Oxford University Press

VEYRADIÉ, A.; JUMILLY, A.L.; RIBBA, A.S.; OBERT, B.;

HOULLIER, A.; MEYER, D.; GIRMA, J.P. (1999)

New assay for measuring binding of platelet glycoprotein Iib/IIIa to unpurified von Willebrand factor.

Thromb. Haemost. 82(1):134-139

VINATIER, D.; MONNIER, J.C. (1995)

Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects.

Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 61(2):85-97

VOGEL, M. (1967)

Plakopathia diabetika. Entwicklungsstörungen der Placenta bei
Diabetes mellitus der Mutter.

Virchows Arch. path. Anat. 343:51-63

VOLLERTHUN, R. (1982)

Placental proteins, trophoblast, and fibrin in the human
haemochorial placenta.

Bibl. Anat. 22:80-86

WALL, R.T.; COUNTS, R.B.; HARKER, L.A.; STRIKER, G.E. (1980)

Binding and release of factor VIII/von Willebrand's factor by
human endothelial cells.

Brit. J. Haemat. 46:287-298

WARHOL, M.J.; SWEET, J.M. (1984)

The ultrastructural lokalisation of von Willebrand factor
in endothelial cells.

Am. J. Pathol. 117:310-315

WEIBEL, E.R.; PALADE, G.E. (1964)

New cytoplasmic components in arteril endothelia.

J. Cell. Biol. 23:101-112

WEIR, P.E. (1981)

Immunfluorescent studies of the uteroplacental arteries
in normal pregnancy.

Brit. J. Obstet. Gynaek. 88:301-307

WERNER, Ch.; SCHWARTZ, G. (1972)

Placentabefunde bei SIH, eine phasenkontrastmikroskopische
Untersuchung.

In:SIH; 5th Meeting:294-298

Hrsg.:Ch.Rippert u.E.T.Rippmann

DE Gryter

WIESE, K.-H. (1975)

Licht und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der
Chorionplatte der reifen menschlichen Placenta.

Arch. Gynäk. 218:243-259

WIGGELSWORTH, J.S. (1969)

Vascular anatomy of the human placenta and its significance
for placental pathology.

Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76:979-989

WILKIN, P. (1965)

Pathologie du Placenta.Etude Clinique et Anatoique.

Masson, Paris 1965

WOLF, G.; WENZEL, U.; STAHL, R.A.; HUEKE, B: (2001)

Hypertensive disorders in pregnancy

Med. Klin. 96(2):78-86

WYNN, P.M. (1975)

Fine structure of the placenta.

In: The Placenta and its Maternal Supply Line.

Hrsg.:V.P.Grünwald

Med. Tech. Publ., Lancaster

XIAO, J.; GARCIA-LLORET, M.; WINKLER-LOWEN, B.; MILLER, R.;

SIMPSON, K.; GUILBERT, L.J. (1997)

ICAM-1-mediated adhesion of peripheral blood monocytes to the maternal surface of placental syncytiotrophoblasts: implications for placental villitis.

Am. J. Pathol. 150(5):1845-60

ZAHRADNIK, H.P.; SCHAFER, W.; WETZKA, B.; BRECKWOLDT, M. (1991)

Hypertensive disorders in pregnancy. The role of eicosanoids.

Eicosanoids 4(3):123-136

ZIMMERMANN, Th.S.; RUGGERI, Z.M. (1983)

Von Willebrand's disease.

Clinics in Haematol. 12:175

Lebenslauf

Name: Hirschhäuser
Vorname: Maik, Dieter
Geurtstag: 07.01.1966
Geburtsort: Weilburg
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung: Grundschule in Drommershausen 1972 bis 1973
Grundschule in Löhnberg 1973 bis 1976
Gymnasium Philippinum in Weilburg 1976 bis 1986, Abitur

Wehrdienst: Grundwehrdienst als Sanitäter
01.07.1986 bis 30.09.1987

Studium: Studium der Humanmedizin an der
Justus-Liebig-Universität in Gießen von 1987 bis 1994
Ärztliche Prüfung am 27.04.1994

Beruf: Arzt im Praktikum in der Gefäßchirurgischen Abteilung
der William Harvey Klinik in Bad Nauheim vom 01.07.1994
bis 31.12.1995
Approbation als Arzt am 01.01.1996
Assistenzarzt in der Gefäßchirurgischen Abteilung der
William Harvey Klinik in Bad Nauheim vom 01.01.1996 bis
31.12.1997
Fachkundenachweis Rettungsdienst 07.02.1996
Zusatzbezeichnung Phlebologie 09.12.1997

Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung der Dill-
Kliniken in Dillenburg vom 01.01.1998 bis 31.12.1999
Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des
Klinikums Wetzlar-Braunfels vom 01.01.2000 bis
30.06.2003
Facharzt für Chirurgie am 05.03.2003
Assistenzarzt in der Gefäßchirurgischen
Abteilung der Helios William Harvey Klinik
in Bad Nauheim vom 01.07.2003 bis 15.09.2006
Facharzt für Gefässchirurgie am 12.04.2006
Niedergelassener Arzt für Chirurgie seit 01.10.2006

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.J. Oehmke danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und die wissenschaftliche Betreuung.

Herrn AOR Dr. R. Vollerthun danke ich für die Einführung in die Problematik des Themas sowie für die stetige Unterstützung bei der technischen Durchführung.

Für die Hilfe bei der Materialsammlung danke ich der Universitäts-Frauenklinik Gießen.

Für die Hilfe bei der Aufarbeitung der Präparate und bei der Herstellung der Schnitte danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. habil. J.U. Alles (niedergelassener Pathologe am Evangelischen-Krankenhaus in Gießen).