

Aus dem Institut für Veterinär-Anatomie
-Histologie und -Embryologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Histomorphometrischer Vergleich des Blutgefäßsystems
norm- und hypoxischer geburtsreifer Schafplazenten**
Eine computergestützte bildanalytische Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Stefan Schwickert

Gießen 2002

Aus dem Institut für Veterinär-Anatomie
-Histologie und -Embryologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Leiser

**Histomorphometrischer Vergleich des Blutgefäßsystems
norm- und hypoxischer geburtsreifer Schafplazenten**
Eine computergestützte bildanalytische Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Stefan Schwickert
Tierarzt aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

Gießen 2002

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Leiser

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2002

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	6
2. DIE SCHAFPLAZENTA IM ÜBERBLICK.....	9
3. ANATOMIE UND HISTOLOGIE DER SCHAFPLAZENTA	10
4. GEFÄßTERMINOLOGIE, GEFÄßARRANGEMENT UND STRÖMUNGSVERHÄLTNISSE.....	14
5. MATERIAL UND METHODEN.....	19
5.1. VORSTELLUNG DES UNTERSUCHUNGSDESIGN	19
5.2. GEWEBEENTNAHME	19
5.3. FIXATIONSMETHODE.....	20
5.4. FÄRBUNG	21
5.5. KOMPONENTEN UND BEDIENUNG DES BILDANALYSESYSTEMS	23
5.6. MESSUNG UND KRITERIEN.....	24
6. RESULTATE.....	29
6.1. PLACENTA FETALIS.....	29
6.1.1. <i>Fetales Gewebe pro mikroskopisches Gesichtsfeld</i>	29
6.1.1.1. Gesamtfläche fetalen Gewebes (Tab. 2; Abb. 10).....	29
6.1.2. <i>Fetale Gefäße pro mikroskopisches Gesichtsfeld</i>	31
6.1.2.1. Fetale Gesamtgefäßfläche (Tab. 3; Abb. 11)	31
6.1.2.2. Anzahl fetaler Gefäße (Tab. 4; Abb. 12)	33
6.1.2.3. Durchschnittliche Fläche je fetales Gefäß (Tab. 5; Abb. 13).....	35
6.1.2.4. Anteil fetaler Gefäßfläche an fetalem Gewebe (Tab. 6; Abb. 14)	37
6.2. PLACENTA MATERNA	39
6.2.1. <i>Maternales Gewebe pro mikroskopisches Gesichtsfeld</i>	39
6.2.1.1. Gesamtfläche maternalen Gewebes (Tab. 7; Abb. 15)	39
6.2.2. <i>Maternale Gefäße pro mikroskopisches Gesichtsfeld</i>	41
6.2.2.1. Gesamtfläche maternaler Gefäße (Tab. 8; Abb. 16).....	41
6.2.2.2. Anzahl maternaler Gefäße (Tab. 9; Abb. 17).....	43
6.2.2.3. Durchschnittliche Fläche maternaler Gefäße (Tab. 10; Abb. 18)	45
6.2.2.4. Anteil maternaler Gefäße an maternalem Gewebe (Tab. 11; Abb. 19)	47
6.3. DIE DIFFUSIONSSTRECKE	49
6.3.1. <i>Die Diffusionsstrecke der Plazentarschranke (Tab. 12; Abb. 20)</i>	49

7.	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE.....	51
7.1.	MESSUNGEN UND DEREN INTERPRETATION BEZÜGLICH DER HYPOXISCHEN GEFÄßFLÄCHENANPASSUNG	51
7.1.1.	<i>Mikroskopische Beobachtungen zur Ausdehnung des fetalen Gefäßbaumes bei Hochlandschafen.....</i>	<i>51</i>
7.1.2.	<i>Mikroskopische Beobachtungen zur Ausdehnung des maternalen Gefäßsystems bei Hochlandschafen</i>	<i>53</i>
7.1.3.	<i>Gründe für das placentäre Gefäßwachstum bei Hypoxie.....</i>	<i>54</i>
7.1.4.	<i>Äußert sich hypoxiebedingtes Gefäßwachstum an der Plazenta auch makroskopisch?.....</i>	<i>56</i>
7.2.	INTERPRETATION DER KAPILLAR-, ZOTTEN- ODER SEPTENQUOTIENTEN.....	57
7.3.	INTERPRETATION DER VERKÜRZTEN DIFFUSIONSSTRECKE ZWISCHEN FETALEN UND MATERNALEN GEFÄßEN	58
8.	ZUSAMMENFASSUNG	60
9.	SUMMARY.....	62
10.	LITERATURVERZEICHNIS	64
11.	TABELLENVERZEICHNIS.....	72
12.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	73
	ANHANG	74

1. Einleitung

Nach aktuellen Schemata der Plazentaklassifikation (Mossman 1987, Leiser und Kaufmann 1994, Wooding und Flint 1994) wird die geburtsreife Schafplazenta in ihrer Zusammensetzung der Hüllen als chorioallantoisch und chorioamniotisch beschrieben. Nach Form der Bezirke mit enger feto-maternaler Gewebedurchdringung benennt man sie als Placenta cotyledonaria multiplex (Strahl 1906, Andresen 1927).

Circa 100 (Leiser und Kaufmann 1994) solcher Bezirke oder napfförmiger Plazentome (Strahl 1906) bestehen aus je einer Schale mütterlicher Septen mit Krypten dazwischen, in die fetales Gewebe als solider Stempel mit davon abzweigenden Chorionzotten ragt (Andresen 1927).

Die Gesamtheit des maternalen Gewebes eines Plazentoms wird als Karunkel bezeichnet. Der dazu komplementäre fetale Plazentomanteil heißt Kotyledone (Strahl 1906, Andresen 1927, Wimsatt 1962). Die Interhämalschranke, als Trennwand zwischen maternalem und fetalem Blut, ist epitheliochorial (Ludwig 1962, Björkmann 1965, Davis und Wimsatt 1966, Lawn et al. 1969) oder synepitheliochorial (Wooding 1992), da binukleäre Zellen des Synzytiotrophoblasten sich mit dem Uterusepithel vereinigen.

Anpassungsleistungen des Organismus unter spezifischen Belastungssituationen, wie etwa Schwangerschaft bei Höhenbedingungen, finden besonderes Interesse in der aktuellen Forschung, da Millionen Menschen solchen Bedingungen Tag für Tag ausgesetzt sind (Jackson et al. 1987, Mayhew et al. 1990, Rhesetnikova et al. 1994). Bei Mensch und Tier sind unter diesen Bedingungen steigende Infertilitätsraten (Barron et al. 1964), erhöhte Krankheits- und Sterblichkeitsraten der Föten (Lichty et al. 1957, Grahn und Kratchmann 1963, Mazess 1965, McCullough 1977) und verminderte Geburtsgewichte festgestellt worden (Kruger und Arias-Stella 1970, Moore et al. 1982, Jacobs et al. 1988, Block et al. 1990).

Prinzipiell stellt die hypobare Hypoxie einen der stärksten Einflüsse dar, denen die Hochlandbewohner ausgesetzt sind (Jackson et al. 1987). Unter den vielen synthesebedingten, endokrinen und im Dienste des Stofftransportes stehenden Funktionen der Plazenta ist die Sauerstoffversorgung des Feten sicher nur ein Teilaspekt; sie ist aber eine der ganz wenigen Funktionen, deren Störung unmittelbar für einen fetalen Tod verantwortlich sein kann (Kaufmann et al. 1993).

Physiologische Langzeitstudien in trächtigen Schafen in Form von intravaskulären Messungen von Sauerstoffspannung, Sauerstoffsättigung, arteriovenösen Differenzen im Sauerstoffgehalt (Carter 1989) sowie mathematische Modelle für Vorhersagen über Zustände nach Parameteränderungen des plazentaren Sauerstoffaustausches (Longo et al. 1972, 1973, 1987) zeichnen ein genaues Bild der physiologischen Anpassungen von Mutter, Plazenta und Fötus nach der Einwirkung von Hypoxie (Barron et al. 1964, Jacobs et al. 1988, Block et al. 1989, Kitanaka et al. 1989 a, b, Kamitomo et al. 1993, Penninga und Longo 1998). Bekannt ist, dass Hypoxie das Gefäßwachstum stimuliert (Bacon et al. 1984, Scheffen et al. 1990, Kaufmann et al. 1993). Morphologische Untersuchungen an Humanplazenten (Jackson et al. 1987 a, b, Mayhew et al. 1990, Rhesetnikova et al. 1994) ebenso wie an Meerschweinchenplazenten (Bacon et al. 1984, Scheffen et al. 1990) und zuletzt auch an der Schafplazenta (Krebs et al. 1997, Penninga und Longo 1998) bestätigen dies. Die Erforschung des Sauerstofftransfers über die Plazenta fand im wesentlichen an der Schafplazenta statt (Carter 1989), da die Schafplazenta in ihrer Struktur Ähnlichkeit mit der Humanplazenta hat und dies im besonderen Maße für das Blutgefäßsystem der Plazenten gilt (Steven 1975, Faber et al. 1983, Leiser 1987, Leiser et al. 1997). Morphologisch zeigt die Schafplazenta ein im Gegensatz zum Menschen geschlossenes Blutgefäßsystem (Leiser et al. 1997). Dies ermöglicht es, Veränderungen innerhalb des Blutgefäßsystems genau zu quantifizieren (Leiser und Kaufmann 1994). Von der Organstruktur kann auf die Effizienz der Plazenta

geschlossen werden, wobei die geometrische Anordnung der Blutgefäße eine zentrale Rolle spielt. Die sich durch das Gefäßarrangement ergebenden Blutströmungen werden verschiedenen Strömungs-Prinzipien zugeordnet, die sich in Ihrer Sauerstoffleitfähigkeit unterscheiden (Faber und Thornburg 1983, Dantzer 1988, Leiser und Kaufmann 1994, Benirschke und Kaufmann 1995). Beim Schaf ist es der multivillös-gegenströmige Typ (Leiser und Kaufmann 1994).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in Ergänzung der Arbeit von Krebs et al. (1997), die strukturellen Veränderungen am Blutgefäßsystem geburtsreifer Plazenten von Schafen, die auf Meereshöhe und auf 3800 m über dem Meer leben, mit computergestützter bildanalytischer Morphometrie aufzuzeigen.

2. Die Schafplazenta im Überblick

Die Plazenta wird in der Gravidität aus Endometrium (maternaler Anteil, Placenta maternalis) und Fruchthüllen (fetaler Anteil, Placenta fetalis) (Abb. 1) gebildet. Sie dient der Versorgung des Embryos, beziehungsweise des Fetus durch Austausch von Sauerstoff, Kohlendioxid und Nährstoffen (Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren, Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente). Weitere Funktionen sind die Hormonproduktion und der Schutz des Feten vor äußeren Einflüssen mechanischer und infektiöser Art (Übersicht bei Eibenstein, 1995).

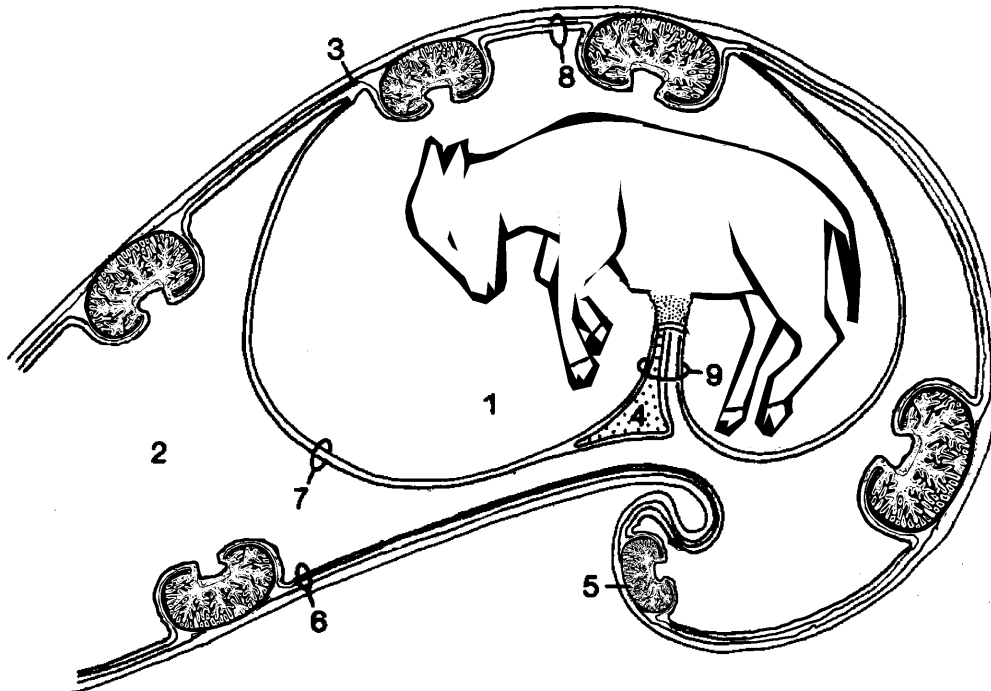


Abbildung 1: Plazentation des Schafes. Schematische Darstellung der Fruchthüllen

1 = Amnionhöhle, 2 = Allantoishöhle, 3 = Chorion, 4 = Dottersack,
 5 = Uteruswand mit Karunkelanteil des Plazentoms (Placenta maternalis),
 6 = Allantochorion mit Kotyledonenanteil des Plazentoms (Placenta fetalis),
 7 = Allantoamnion, 8 = Amniochorion, 9 = Nabelschnur; modifiziert nach Rüsse und Sinowatz (1991).

3. Anatomie und Histologie der Schafplazenta

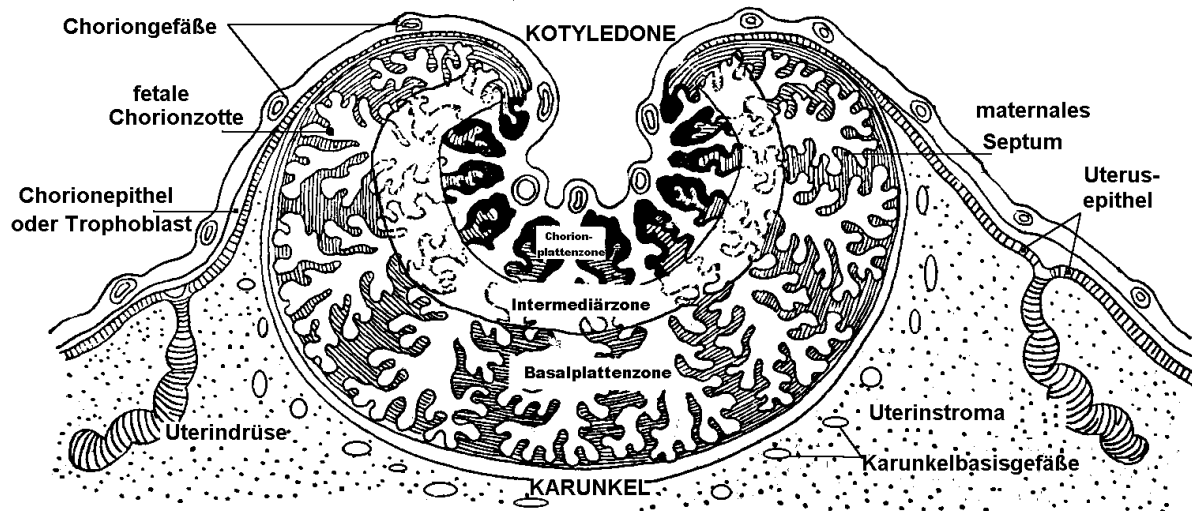


Abbildung 2: Schematischer Schnitt durch ein Plazentom des Schafes

Chorionplattenzone (fetale Seite), Intermediärzone, Basalplattenzone (maternale Seite); modifiziert nach Burton et al. (1976)

Das Plazentom, Karunkel und Kotyledone umfassend (Strahl, 1906; Abb. 2), wächst ab der vierten Woche der Trächtigkeit bis zur Geburt (150 Tage Trächtigkeitsdauer) zu einem runden, napfförmigen Gebilde von zwei bis vier Zentimeter Durchmesser (Übersicht Rüsse und Sinowatz, 1991; s. a. Abb. 2). Am stärksten entwickeln sich die Plazentome am Einnistungsort des Embryos, während die Plazentome an den Spitzen des Chorionsackes schwächer ausgebildet sind (Steven et al. 1981). Nachdem der Zenit des Plazentomwachstums um den achtzigsten Tag erreicht ist, nehmen die Plazentome in Größe und Durchmesser etwas ab. Die langsame Verringerung der Plazentommasse hält bis zur Geburt an (Barron und Barcroft 1946, Wimsatt 1950).

Nicht alle Karunkeln bilden Plazentome aus. Das Schaf nutzt zwischen siebenzig bis achtzig Prozent der vorhandenen Karunkelanlagen (Hradecký et al. 1987). Der Rest bildet akzessorische Plazentome (Andresen, 1927).

Die Implantation des Keimes im Endometrium, d.h. der Beginn der Plazentaentwicklung, findet beim Schaf um den 13. Tag der Gravidität statt (Übersicht bei Rüsse und Sinowatz 1991): Es ist

dies vorerst eine Adhäsion multizellulärer Papillen des Trophoblasten an die Mündungen der Uterindrüsen. Ab der vierten Trächtigkeitswoche wachsen dann zusätzlich einfache primäre Chorionzotten, in ihrer Gesamtheit als Kotyledone, in die Krypten der Karunkel ein. Bis zur elften Woche verzweigen sich diese Chorionzotten in sekundäre und tertiäre Fortsätze (Andresen, 1927) und erreichen nach Wimsatt (1950) eine Länge von annähernd zehn Millimetern am 74. Tag. Die Verlängerung und die ansteigende Komplexität der fetalen Fortsätze in den maternalen Krypten ergeben ein Bild wie Finger in einem Handschuh (Steven et al. 1981). Die dabei entstehende baumartige Verzahnung der Krypten und Zotten wird als villös bezeichnet (Leiser und Kaufmann 1994). Nach der zwölften Woche der Schwangerschaft treten makroskopisch und histologisch die meisten Charakteristika der voll entwickelten Plazenta auf (Assheton 1906). Jede Kotyledone besteht aus einer zentralen Chorionplattenzone (Abb. 2), in der durch ausgetretenes Blut maternale und fetale Epithelien weit voneinander getrennt sind. Die anschließend folgende schmale Intermediärzone stellt eine Übergangszone dar. Die am Plazentom uterusseitig orientierte, ausgedehnte Basalplattenzone ist durch eng aneinander liegende maternale und fetale Epithelien gekennzeichnet (Abb. 2; Steven et al. 1981). Der interkotyledonäre Bereich - das Gebiet zwischen den einzelnen Kotyledonen - wird als Chorion laeve bezeichnet, da dieser Bereich keine Chorionzotten ausbildet (Andresen 1927).

Die Plazentar- oder Interhaemalschranke des Schafes enthält sechs Schichten (Abb. 3): das Endothel der fetalen Kapillaren, fetales Bindegewebe, den Trophoblast oder Chorionepithel, das Kryptensynzytium oder Uterusepithel, maternales Mesenchym und Endothel der maternalen Kapillaren (Rüsse und Sinowatz 1991). Aufgrund dieser histologischen Schichtung bezeichnet man die Schafplazenta nach der Grosser-Klassifikation (1909, 1927) „epitheliochorial“.

Die Chorionzotten sind von kubischem Trophoblast bedeckt und enthalten einen Mesenchymkern. Fünfzehn bis zwanzig Prozent der Trophoblastzellen sind zwei- oder

mehrkernige Riesenzellen (Wooding 1992). Die im Mesenchym verlaufenden Kapillaren können eng an den Trophoblasten vordringen und so die Diffusionsstrecke zwischen maternalem und fetalem Blut verkürzen (Björkmann, 1973). Die mütterlichen Septen, welche die Kryptenwand bilden, bestehen ebenfalls aus Mesenchym mit eingelagerten Kapillaren sowie dem Uterusepithel. Im Laufe der Gravidität kommt es zur Verschmelzung von fetalen und maternalen Epithelzellen, zu sogenannten Hybridzellen. Diese bilden ein Synzytium. Die Plazentationsform des Schafes und der meisten Wiederkäuer wird daher heute auch als Placenta synepitheliochorialis bezeichnet (Wooding 1992, Leiser und Kaufmann 1994).

Da sich maternale und fetale Epithelien während der Geburt relativ einfach voneinander trennen, kommt es im mütterlichen Uterus nicht zu großen Blut- oder Gewebeverlusten. Diese Form der Plazenta wird deshalb nach Strahl (1906) Semiplacenta oder Placenta adeciduata genannt.

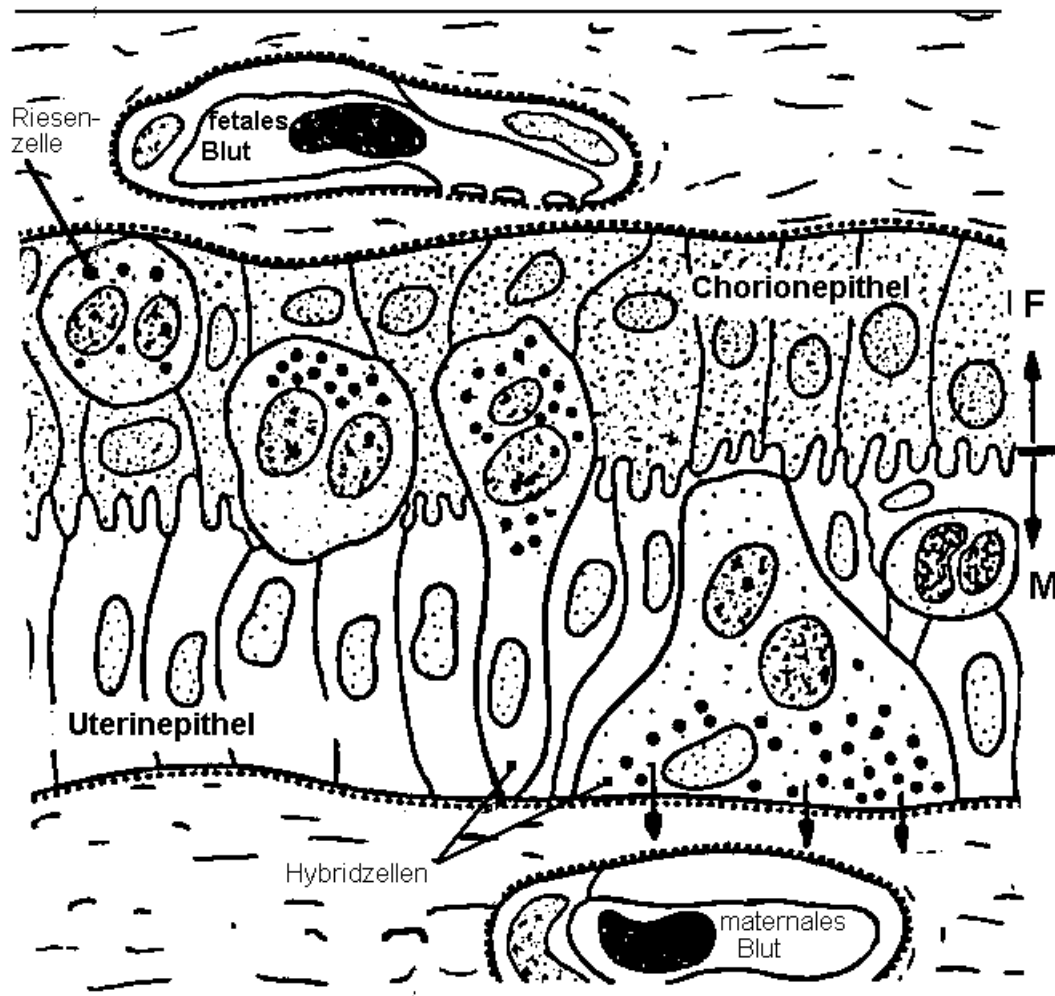


Abbildung 3: Schematische Darstellung der materno-fetalen Barriere nach der Grosser-Klassifikation

Im oberen Bildteil sind die fetalen Anteile (F), im unteren die maternalen Anteile (M) dargestellt. Die zwei- oder mehrkernigen Riesenzellen und Symplassen (Hybridzellen) sind durch schwarzgepunktetes Zytoplasma gekennzeichnet. Teilabbildung modifiziert nach Leiser und Kaufmann (1994).

4. Gefäßterminologie, Gefäßarrangement und Strömungsverhältnisse

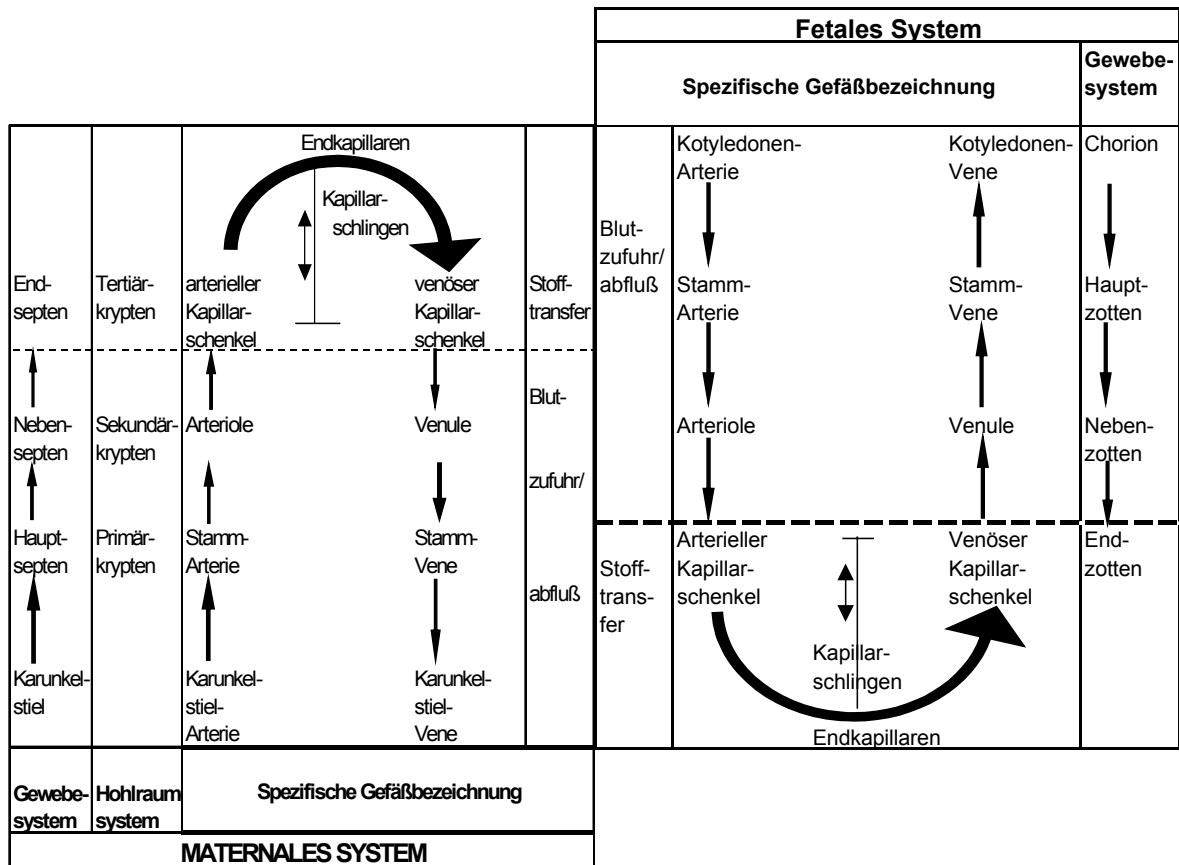


Abbildung 4: Übersicht über die Gefäßterminologie

Schema modifiziert nach Ebert (1993)

Fetales Zottensystem und maternales Kryptensystem lassen sich morphologisch in drei Bereiche unterteilen: Hauptzotten, Nebenzotten, Endzotten auf fetaler Seite, Hauptsepten, Nebensepten, Endsepten auf der maternalen Seite (Abb. 4).

Die Stammgefäße bilden das Gerüst für die Stammzotten und Stammsepten und sind für die Anzahl der ausgebildeten Zotten oder Septen verantwortlich. Von den Stammgefäßen zweigen Arteriolen und Venulen ab, die das Gerüst der Nebenzotten und Nebensepten bilden. Zuletzt bestimmen Kapillargefäße das Aussehen von Endzotten und Endsepten.

Diese KapillargefäÙe strahlen weit in die Nebenzotten und Nebensepten hinein (Ebert 1993, Krebs et al. 1997, Leiser et al. 1997).

Maternale Karunkelbasisarterien, die von RadialgefäÙen der Uterinarterien stammen, ziehen von der endometrialen Seite an das Plazentom heran. Diese zweigen sich spitzwinkelig an der Karunkelbasis auf, bevor sie im rechten Winkel Stammarterien ins Innere einer Karunkel entlassen. Neben der Anzahl determinieren die Stammarterien auch die Ausbildung, beziehungsweise die Form der Septen und sind beim Schaf streng in materno-fetaler Richtung angeordnet (Krebs et al., 1997). Im Gegensatz zum fetalen System stehen die Septen miteinander in Verbindung, das heißt im histologischen Querschnitt bilden sie ein Netz. Die Stammarterien verlaufen je eine pro Septum gestreckt im Zentrum der maternalen Hauptsepten bis fast zur fetalen PlazentomoberfläÙe. Sie werden von Vasa vasorum umgeben sowie von mehreren Stammvenen. An der PlazentomoberfläÙe zweigen sie nach Art der Hängebirke in Arterien und Arteriolen auf, die maternalwärts in die Peripherie des Septensystems umbiegen, wo sie dann, fetale GefäÙbaumäÙe umspannend, in das Septen-Kapillarnetzwerk münden (Abb. 6). Dieses Kapillargebiet der maternalen Septen ist zum größten Teil mit den vorherrschenden Hauptkrypten feto-maternal ausgerichtet. Fetalseitig sind die Kapillarstränge noch kräftig ausgebildet, während sie in den uteruswärts abgehenden Neben- und Endsepten zunehmend fein und engmaschig werden. Das Kapillarsystem dient dem plazentaren Stofftransfer. Aus diesem septalen Kapillargerüst konvergieren uteruswärts größere Kapillaren zu maternalen Venulen, die ihrerseits wieder in maternale Stammvenen münden. Die Stammvenen verlassen schließlich das Plazentom und werden zu Karunkelbasisvenen in Richtung Myometrium, wo diese Blutbahnen an RadialgefäÙe Anschluss finden (Leiser 1987).

Die Kotyledonen werden durch die Nabelarterien versorgt, welche sich zu Kotyledonenarterien aufzweigen, die fetalseits an die Plazentome heranlaufen (Krebs et al. 1997). Begleitet von ein bis zwei Venen versorgen sie ein Plazentom und verzweigen an der Chorionseite des Plazentoms baumartig in die Stammgefäße, die senkrecht zur Plazentomoberfläche ins Innere des Plazentomes ziehen. Während das Gefäßnetz auf der fetalen Seite relativ schmal ist, weitet es sich zur maternalen Seite hin, bedingt durch die konkave Form des Schafplazentoms (Abb. 2), aus. Jede fetale Stammarterie wird von mehreren fetalen Stammvenen bündelartig umgeben. Im Chorionzottenbaum spaltet sich die Stammarterie bei Tieflandplazenten in vier bis sechs Nebenzottenäste auf, während die Verzweigung in Hochlandplazenten sechs bis acht Zottenäste beträgt (Krebs et al. 1997). Die Stammarterien und Stammvenen zeigen als Blutzufuhr-, beziehungsweise Blutabflussbahnen, in Tieflandschafan einen relativ gestreckt parallelen Verlauf, während sie in Hochlandschafan mäßig gewunden sind. Diese Gefäße sind feto-maternal ausgerichtet und haben arterioläre und venuläre Verzweigungen in Nebenzotten. Hier findet dann das Kapillarsystem eines Zottenastes Anschluss und beinhaltet in Reihe geschaltete Kapillarkonvolute oder Kapillarschlingen. Die aufsteigenden Anteile dieser Schlingen sind parallel angeordnet, während die abführenden Anteile einen gewundenen Kurs zeigen (Abb. 5). Die Kapillarkonvolute dienen dem plazentaren Stofftransfer, sind also sehr dicht und bedecken weitgehend die Oberfläche der Zottenbäume. In der Zottenperipherie sind die oberflächlichen Kapillarschlaufen zahlreich geschlängelt und anastomosieren untereinander bevor sie in venöse Kapillarschenkel übergehen. Die Verlaufsrichtung dieser Schlaufen ist quer zur Hauptrichtung des Gefäßnetzes. Der Grad der Verzweigungen, Windungen und Anastomosen des fetalen Gefäßsystems ist in Hochlandplazenten deutlich höher als in Tieflandplazenten, wodurch sich der einzelne Gefäßverlauf - auch in

Gefäßausgüssen (Abb. 5) - nicht mehr exakt verfolgen lässt. Die meisten Arteriolen und Venulen sind hier hinter stark gewundenen Kapillaren versteckt (Krebs et al. 1997).



Abbildung 5: Kapillarschleife eines fetalen Gefäßausgusses einer Schafplazenta

Stammarterien (FSA) und Stammvene (FSV) sieht man im Hintergrund. Die zugehörige Arteriole (AI) und Venule (VI) einer einzelnen Nebenzotte mit davon abzweigenden Kapillarschleifen sind bezeichnet. Der distale Teil der Nebenzotte ist in sich eingerollt. Auffällig ist der strikt außen exponierte Verlauf der venösen Kapillarschenkel der Endzotten bevor diese die Venule erreichen. Pfeile zeigen die vorherrschende Blutflussrichtung; aus Krebs et al. (1997).

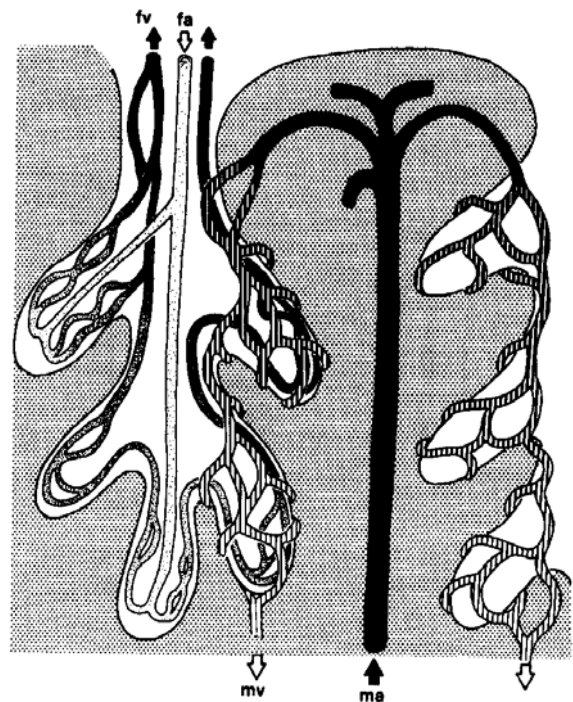


Abbildung 6: Vereinfachtes Schema des materno-fetalen, quer- bis gegenströmigen Blutflussprinzips der Ziege

Das maternale Kapillarsystem (gestreift) ist feto-maternal gerichtet und deshalb gegenläufig zum materno-fetal gerichteten Kapillarsystem (gepunktet). In der Zotte selbst treffen die Kapillaren mehr oder weniger quer aufeinander. (ma) maternale Stammarterie, (mv) maternale Stammvene, (fa) fetale Stammarterie, (fv) fetale Stammvene; aus Leiser und Kaufmann (1994).

Maternale und fetale Stammaerterien sowie Folgearterien und -arteriolen laufen, wie in der Abbildung 6 zu erkennen, entgegengesetzt (countercurrent). Der Blutfluss in den engmaschigen Kapillarkonvoluten hingegen ist quer in bezug auf die Hauptflussrichtung. Querstrom bis Gegenstrom charakterisieren also die vorherrschende Blutströmung bei Hauswiederkäuern (Leiser 1987, 1997). Nach Barcroft und Barron (1946) sollen die Blutstromverhältnisse der Schafplazenta allerdings dem Gegenstromprinzip (countercurrent) und nach Makowski (1968) dem Querstromprinzip (crosscurrent) folgen.

Physiologisch werden vier Modelle der Blutströmung diskutiert (Übersicht: Leiser und Kaufmann 1994; Benirschke und Kaufmann 1995): Man unterscheidet zwischen concurrent (Gleichstrom), multivillous (multivillös), crosscurrent (Querstrom) sowie countercurrent (Gegenstrom). Die physiologischen Modelle beruhen auf einer idealisierten Gefäßanordnung, die mit den strukturellen Eigenschaften eines Plazentatypes nicht immer übereinstimmt. Mischprinzipien wie im Falle der Schafplazenta sind daher häufig. Concurrent kommt morphologisch in der Natur überhaupt nicht vor.

Die Struktur der Plazenta wird in weitem Maße durch das Arrangement ihrer Gefäße geprägt. Das Blutströmungsprinzip innerhalb dieser Gefäße ist ein wichtiger Indikator für die Effizienz des Organs Plazenta, da die Effektivität des Sauerstofftransportes eng an das vorherrschende Blutströmungsprinzip gekoppelt ist. „Strömungsgünstige“ Plazenten erzeugen pro Gramm Organ höhere Neonatengewichte. Man nennt diese Beziehung den Plazenta-Fetus-Gewichtsindex. So erzeugt die „multivillöse“ Plazenta des Menschen einen Index von 6:1, während die dem Querstromprinzip folgende Katzenplazenta schon das Achtfache an Fötengewicht erzeugt. Dies steigert sich weiter über Schwein 10:1 (crosscurrent), Schaf 10:1 (crosscurrent-countercurrent) bis zum Meerschweinchen 20:1 (countercurrent) (Leiser und Kaufmann 1994).

5. Material und Methoden

5.1. Vorstellung des Untersuchungsdesign

In der vorliegenden Studie werden vorfixierte Plazentome bearbeitet, die aus einer 1990 größer angelegten Studie des „Departement of Perinatal Biology, School of Medicine“, der Loma Linda Universität in Kalifornien stammen.

Als Versuchsmaterial dienten dort 16 Schafe, die nach der Befruchtung und Feststellung der Gravidität zwischen dem 41. und 49. Tag in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Eine Gruppe von acht Tieren wurde während der Trächtigkeit im Tiefland (346 m ü. M.) in Loma Linda gehalten. Die zweite Gruppe wurde während der Zeit der Trächtigkeit auf 3800 Metern bei 480 Torr im „White Mountain Research, Barcroft Laboratory, University of California“ eingestellt. Gegen Ende der Trächtigkeit, vom 137. - 140. Tag, wurden die Tiere in einem siebenstündigen Transport wieder nach Loma Linda befördert, um den Einfluss der Höhe auf verschiedene Organsysteme zu erfassen.

5.2. Gewebeentnahme

Bei den Hochlandtieren wurde nach der Anästhesie mit Thiamylal (10 mg/kg) eine Sectio Caesarea durchgeführt. Hierfür wurde der Uterus der Tiere entlang der großen Krümmung im interkotyledonären Bereich aufgeschnitten und die Feten entnommen. Das Gewicht sowie die Anzahl der Feten wurden registriert. Im Anschluss wurden die Hochlandschafe hysterektomiert. Plazentome wurden bei acht Tieren dieser Gruppe entnommen. Das gleiche Prozedere wurde auf die Tiere der Tieflandgruppe angewandt, wobei die Entnahme bei sechs Schafen zwischen dem 140. und 142. Tag der Trächtigkeit erfolgte.

5.3. Fixationsmethode

Direkt nach der Öffnung des Uterus wurden Plazentome zur histologischen Verarbeitung ausgewählt und zwar sechs bis acht Stück pro Tier in einem regelmäßigen „Sampling“-muster aus der Fläche des von innen nach außen gekehrten Uterus. Die Plazentome wurden dann herausgeschnitten und dabei die zugehörigen Choriongefäße durch Klammern ligiert, um ein Kollabieren dieser Gefäße zu vermeiden.

Jedes Plazentom wurde anschließend mit ein bis zwei Milliliter isotonischer Kochsalzlösung bei einer Temperatur von 4°C und einem pH-Wert von 7,4 durch eine oder mehrere Chorion- oder Kotyledonararterien perfundiert. Als Kontrolle einer guten Perfusion diente der Austritt von klarer Lösung aus den Chorionvenen. Anschließend folgte bei gleicher Temperatur eine Perfusionsfixation dieses Gewebes mit 2,5-prozentigem Glutaraldehyd in 0,1-prozentiger Cacodylatpufferlösung.

Nach zehn Minuten Perfusionsfixation wurden die Plazentome bräunlich unter Zunahme der Konsistenz, sodass sie leicht in materno-fetal orientierter Ebene in 2 mm breite, scheibenförmige Proben geschnitten werden konnten. Diese Proben wurden dann vier Stunden in gleicher Lösung weiter fixiert. Abschließend erfolgte eine dreimalige Spülung in Cacodylatpuffer, bevor dieses Gewebe in diesem Puffer im Kühlschrank aufbewahrt werden konnte.

Für die vorliegende Studie mussten die soweit vorfixierten Plazentome in Gießen weiter bearbeitet werden. Zunächst wurden die scheibenförmigen Proben in zirka 2 - 4 mm breite Keile geschnitten, wobei darauf geachtet wurde, dass die „Keilhöhe“ alle drei Plazentomzonen überspannte (s. Abb. 2, 7). Nach behutsamer Dehydrierung in 30- bis 96-prozentigem Alkohol wurden die Proben in den Kunststoff Epon 812 eingebettet und 48 Stunden bei 60°C polymerisiert. Schnitte von 2 - 3 µm Stärke wurden mit dem Polycut S

der Firma Reichert-Jung angefertigt und auf Apes (3-Amino-propyltriethoxysilane)-beschichtete Objektträger aufgezogen und getrocknet.

5.4. Färbung

Zur computergestützten Bildanalyseauswertung von Histoschnitten ist eine kontrastreiche Färbung erforderlich, damit maternales von fetalem Gewebe unterschieden werden kann. Verschiedene Versuchsfärbungen zum Beispiel mit den Lectinen SNA (*Sambucus nigra*), WGA (*Triticum vulgare*), WFA (*Wisteria floribunda*), PSA (*Pisum sativum*) und AHA (*Arachis hypogaea*) nach Jones et. al. (1994) wurden getestet. Diese Färbungen erzielten in Semidünnschnitten gute Gewebekontraste, diese waren jedoch an den hier verwendeten 2 - 3 µm dicken Polycutschnitten nicht mehr in ausreichender Qualität zu erkennen. Am besten geeignet war die Silberimprägnation nach Movat 1961 (Romeis 1989). Diese brachte in Verbindung mit einer Kernfärbung durch 2,5-prozentiges Mayers Eisenhämatoxin die deutlichsten Kontraste zwischen den Geweben.

Als erster Arbeitsschritt werden die Gewebeschnitte zehn Minuten lang mittels Natriummethoxidlösung vom Kunststoff (Epon) befreit. Vor der weiteren Bearbeitung erfolgt ein Spülen der Histoschnitte in der absteigenden Alkoholreihe (90- bis 30-prozentig). Zur Vorbereitung der Färbung werden die Schnitte zehn Minuten lang in 1-prozentige Perjodsäure gegeben. Die eigentliche Färbelösung wird aus 3 Komponenten hergestellt: 3-prozentigem Urotropin, 5-prozentigem Silbernitrat und 2-prozentigem Borax. In 40 ml Urotropin werden unter ständigem Rühren tropfenweise 5 ml Silbernitrat und anschließend 5 ml Borax geträufelt. Diese Lösung wird vor dem Färbevorgang im Brutschrank auf 55°C erwärmt. Der eigentliche Färbevorgang dauert zirka 100 Minuten, wobei die Schnitte beginnend nach 90 Minuten alle drei Minuten mikroskopisch überprüft werden, um eine Überfärbung zu vermeiden. Die Färbung wird nach der Spülung der Histoschnitte mit Aqua dest. durch

Natriumthiosulfat gestoppt. Das die Färbung fixierende Natriumthiosulfat darf vor Gebrauch nicht mit Metallgegenständen (Spatel etc.) in Berührung kommen. Nach erneutem Spülen mit Aqua dest. färbt Mayers Eisenhämatoxylin während fünf Minuten die Zellkerne unter Verstärkung des Kontrastes zwischen maternalem und fetalem Gewebe. Die leichte Blaufärbung der Zellkerne wird erst nach weiterem fünfminütigem Bad der Schnitte in warmem Leitungswasser deutlich. Der Dehydrierung der Schnitte, durch eine aufsteigende Alkoholreihe (30- bis 96-prozentig), folgt das abschließende 10-minütige Bad der Histoschnitte in Xylol.

Tabelle 1: Silber-Imprägnation nach Movat

Schema Silber-Imprägnation nach Movat		
Ziel	Mittel	Zeit in Min
Kunststoff-entfernung (Epon)	Natriumethoxid-lösung	10
Spülen	Äthanol	3 x 5
	90%	1
	70%	1
	50%	1
	30%	1
	aqua dest	2 x 5
Vorbereitung	Perjodsäure	
Färbung	1%	10
	aqua dest	2
Färbung	Versilberungs-lösung	100
	aqua dest	1
Färbestopp	Natriumthio-sulfat	1
	aqua dest	1
Kernfärbung	Mayers-Eisenhämatoxylin	
	2,5%	5
	aqua dest	1
	warmes Leitungswasser	5
	aqua dest	1
Entwässerung	Äthanol	
	30%	1
	50%	1
	70%	1
	90%	1
	96%	1
	Xylol	10

5.5. Komponenten und Bedienung des Bildanalyzesystems

Das Bildanalyzesystem besteht aus mehreren Komponenten:

1. Aus einem Mikroskop (BH-2) der Firma Olympus, Hamburg, unter Verwendung der Objektive 5 mm, 10 mm und 40 mm. Die eigentliche Auswertung wird mit dem 40 mm Objektiv vorgenommen.
2. Eine Einchip Farbkamera der Firma Kappa, Gleichen, die dem oben genannten Mikroskop aufsitzt. Sie übermittelt die Signale des lichtoptischen Mikroskopbildes der Bildverarbeitungskarte des Computers.
3. Die Bildverarbeitungs-Software „Analysis 2.0“ der Firma SIS (Münster, Westfalen) zur Verarbeitung der Kamerasignale.
4. Ein Magneto-Optisches Laufwerk der Firma Pioneer, Willich, zur Archivierung der bearbeiteten Bilder des mikroskopischen Gesichtsfeldes.
5. Die Spezifikation von „Analysis 2.0“ ermöglicht es, mit zwei Bildschirmen zu arbeiten. Ein Bildschirm zeigt das mikroskopische Bild, der zweite Bildschirm zeigt die Bedienelemente von Analysis.

Kalibriert wird das System mit Hilfe eines Objektmikrometers, das der Farbkamera die Abstandsinformationen auf dem Mikroskoptisch anzeigt. Die Farbkamera übermittelt das Bild dem System, das anhand von vertikalen und horizontalen Linien die Software entsprechend kalibrieren kann. Die von der Vergrößerung abhängige Kalibrierung kann gespeichert werden, sodass weitere Arbeitssitzungen bei gleicher Vergrößerung keine erneute Kalibrierung benötigen. Die Software bietet eine Vielzahl von Detektions- und Analysemöglichkeiten für automatisierte oder halbautomatisierte Auswertungen. Diese

können aber nur bei eindeutigen Graustufen oder kontrastreichen Farbwerten eingesetzt werden, was in der vorliegenden Arbeit wegen zu kontrastarmer Färbung (s. Abb. 9) nur in geringem Maße genutzt werden konnte. Andernfalls müssen die Messungen interaktiv manuell vorgenommen werden.



Abbildung 7: Beispiel für einen Gewebekeil aus der Schafplazenta

5.6. Messung und Kriterien

Gemessen wurden von je fünf Tieren der beiden Gruppen (Hochlandschafe, Tieflandschafe; Abb. 8) jeweils drei Plazentome (a, b, c).

Die Schnitte der Plazentome wurden in drei gleich große Zonen unterteilt, nämlich in eine dem Chorion zugewandte Chorionplattenzone, eine Intermediärzone sowie eine der Basal-

platte der Karunkel benachbarte Basalplattenzone (Abb. 2). Jede der Zonen wurde diagonal durchgemustert. Als Einheit dient die Größe des mikroskopischen Gesichtsfeldes. Die Auswahl der ausgewerteten Gesichtsfelder erfolgte für jede Zone nach schematischem Muster: 1. Schnitt: Gesichtsfeld (R) und Gesichtsfeld (M); 2. Schnitt: Gesichtsfeld (R + 1) und Gesichtsfeld (M + 1) u.s.w. (Abb. 7). Durch dieses Vorgehen wurde erreicht, dass ein repräsentativer Querschnitt der Zonen bei den Messungen berücksichtigt wurde.

Folgende Messungen von Kriterien wurden vorgenommen:

1. Anzahl maternaler Gefäßquerschnitte je Gesichtsfeld
2. Anzahl fetaler Gefäßquerschnitte je Gesichtsfeld
3. Fläche maternaler Gefäße je Gesichtsfeld
4. Fläche fetaler Gefäße je Gesichtsfeld
5. Maternaler Gewebeanteil je Gesichtsfeld
6. Fetaler Gewebeanteil je Gesichtsfeld
7. Diffusionsstrecke zwischen maternalen und fetalen Gefäßen je Gesichtsfeld

Die Messwerte der Einzeltiere wurden mittels hierarchischer multifaktorieller Varianzanalyse auf signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Herkunft der Tiere (Hochland/Tiefland) überprüft (Abb. 8).

Dazu wurden die Einzelmessungen zu Einzeltiererergebnissen zusammengefaßt. Aus diesen Einzeltiererergebnissen wurden Mittelwerte für die Tiere insgesamt sowie für Hochland- und Tieflandtiere ermittelt.

Die Einzelmessergebnisse wurden auf jeder Stufe der Auswertung, also von den Gesichtsfeldern der Einzeltiere bis hin zur Herkunft der Tiere, verglichen.

Für den Vergleich wurde das Signifikanzniveau auf 5 Prozent ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

Zur Veranschaulichung der Resultate aus der hierarchischen multifaktoriellen Varianzanalyse wurden die Ergebnisse der Zonenmessungen getrennt nach Herkunft der Tiere in Tabellen und die Messergebnisse der Einzeltiere in Säulendiagrammen dargestellt. Auf diese Weise

wird ein direkter Vergleich der Messergebnisse nach Zonen, nach Gruppenzugehörigkeit und nach Einzeltieren ermöglicht.

Die Software für die multifaktorielle Varianzanalyse lieferte die Firma BMDP Statistical Software Cork, Irland. Das verwendete Statistikprogramm heißt BMDP 8V.

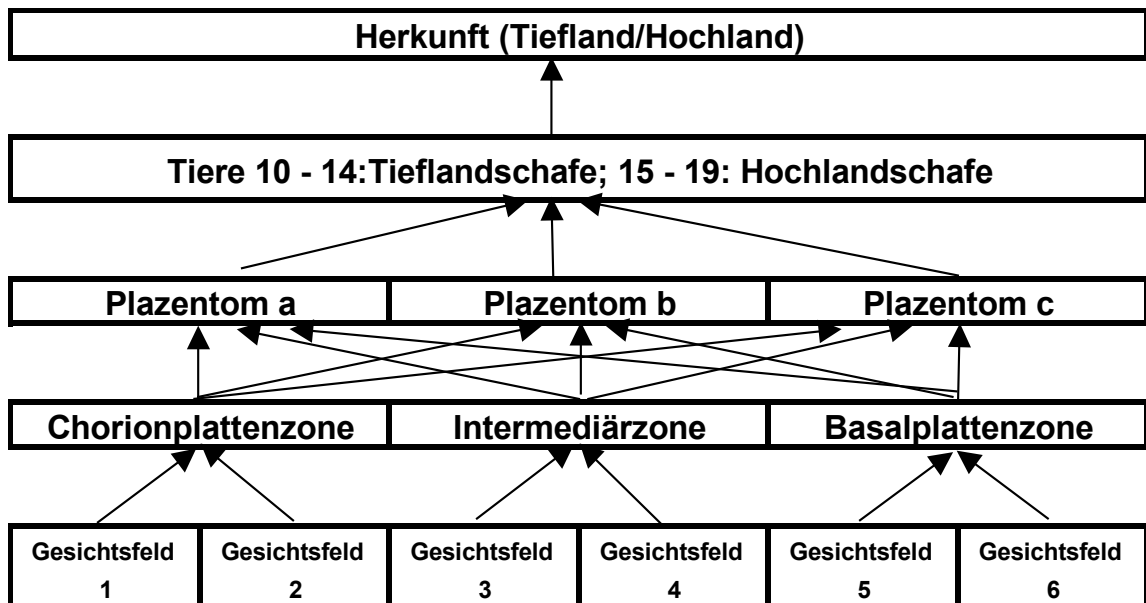
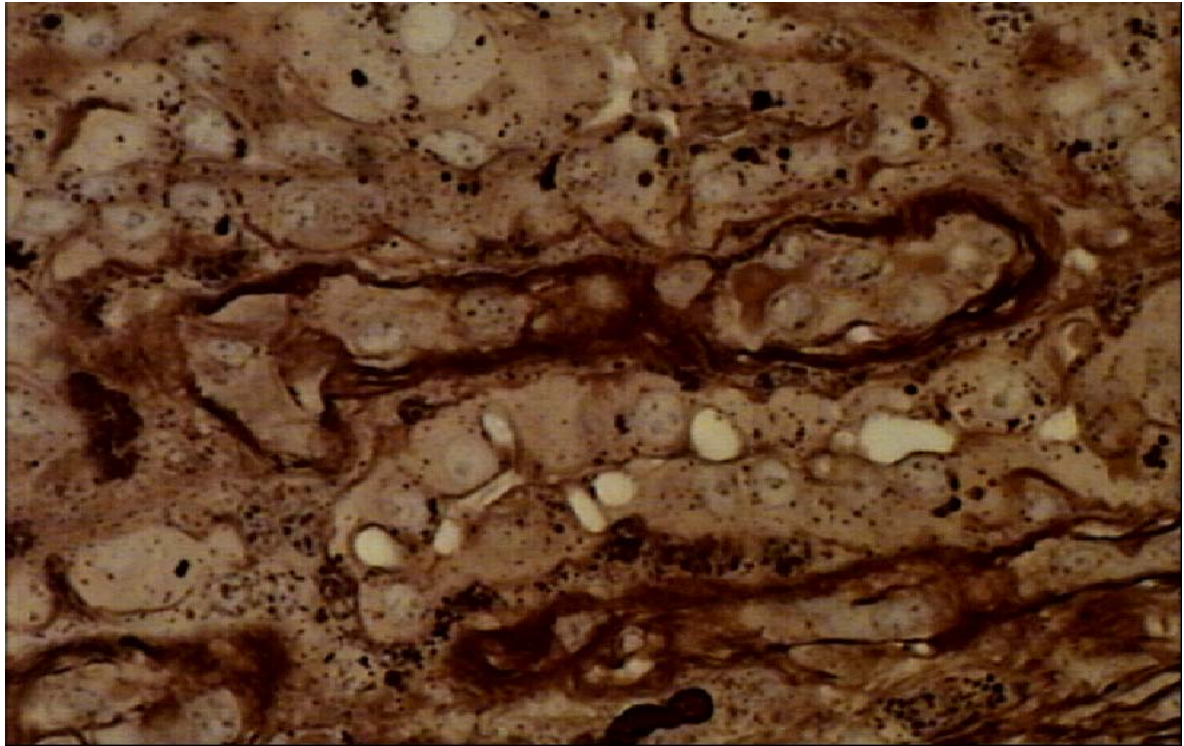
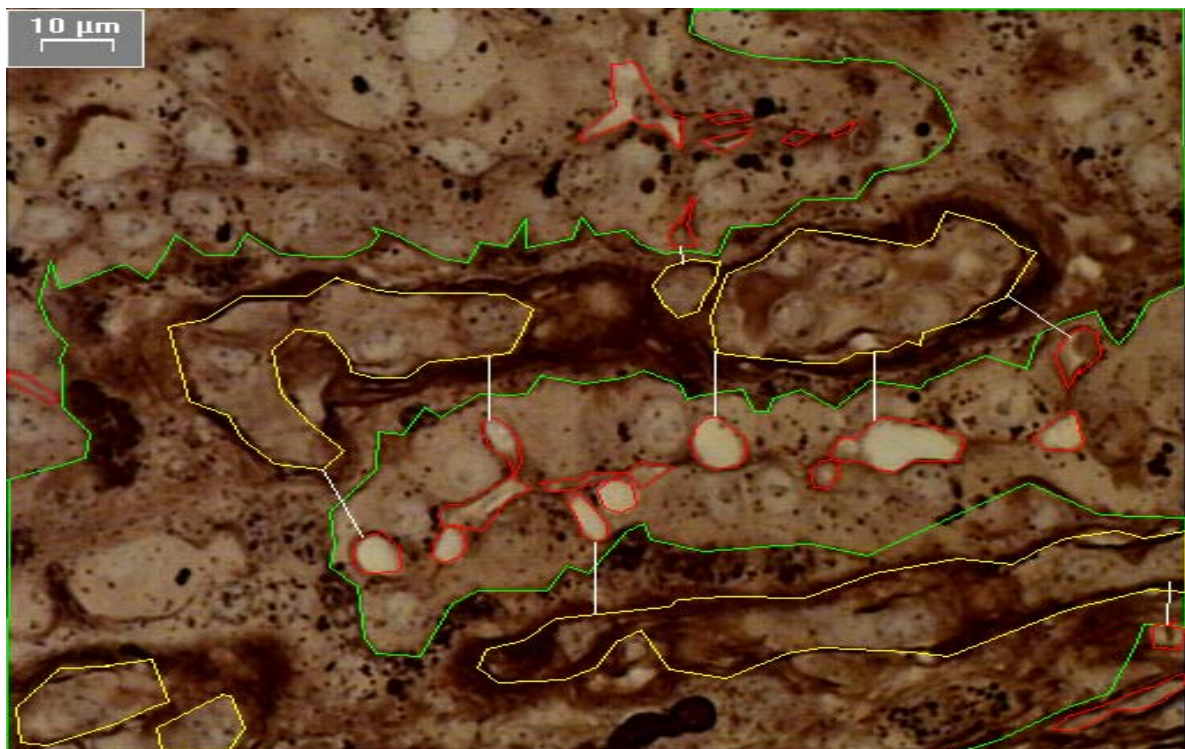


Abbildung 8: Schema der hierarchischen Varianzanalyse



A: Beispielgesichtsfeld



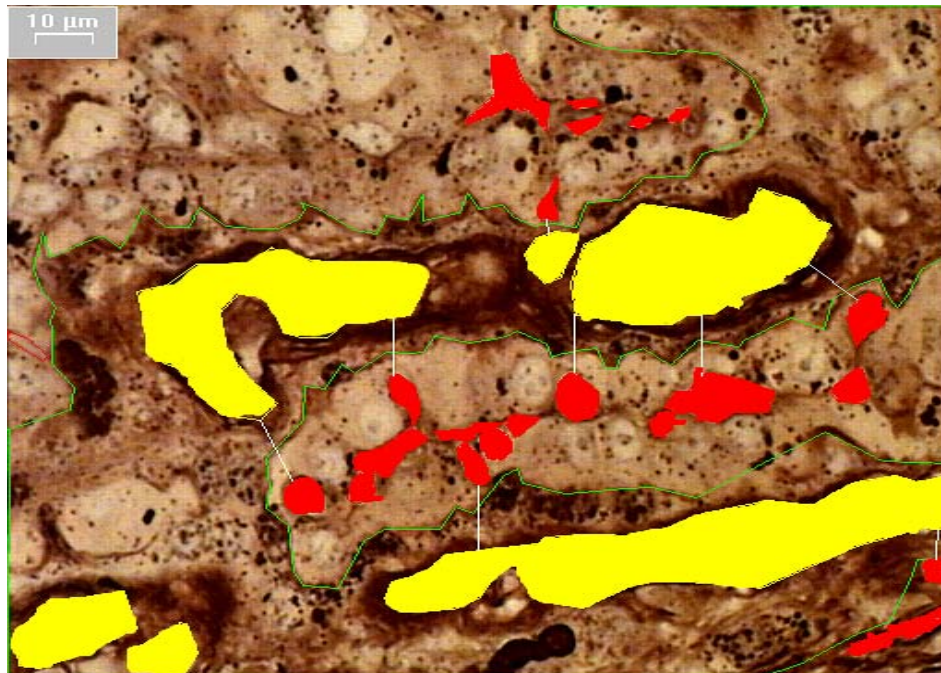
B: Interaktive Strichzeichnung von Grenzen und Strecken

grün umrahmt = maternale Gewebefläche;

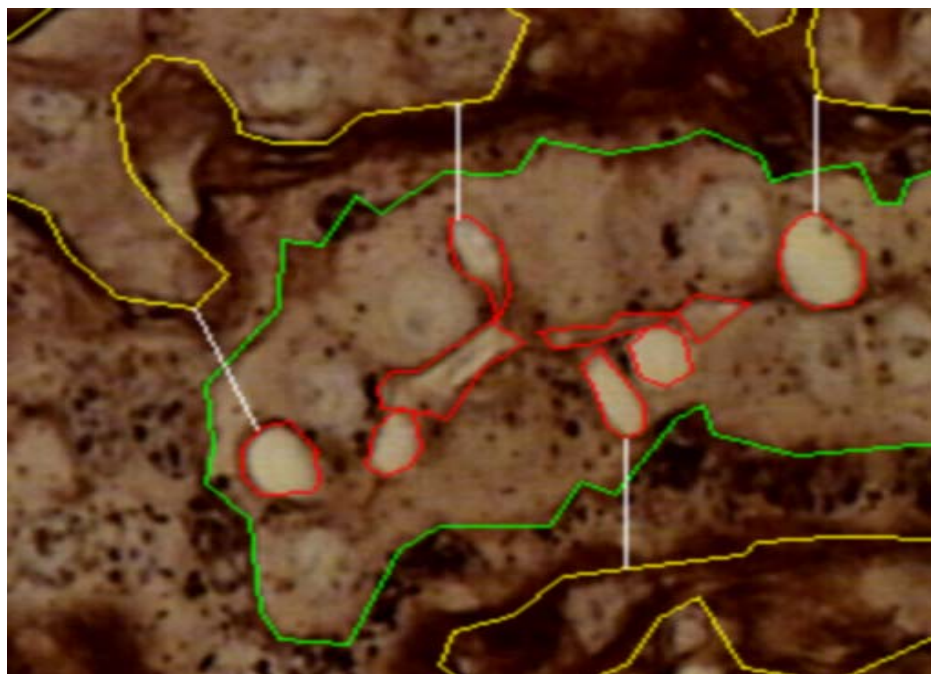
gelb umrahmt = maternale Gefäßfläche;

weiß = Diffusionsstrecke zwischen mat. und fet. Gefäßen;

rot umrahmt = fetale Gefäßfläche



C: Gewebe- und Gefäßflächen sowie materno-fetale Diffusionsstrecken
 grün umrahmt = maternale Gewebefläche;
 gelb eingefärbt = maternale Gefäßfläche;
 rot eingefärbt = fetale Gefäßfläche;
 weiße Linie = Diffusionsstrecke zwischen mat. und fet. Gefäßen



D: Vergrößerung von Teilabbildung B
 grün umrahmt = maternale Gewebefläche;
 gelb umrahmt = maternale Gefäßfläche;
 rot umrahmt = fetale Gefäßfläche;
 weiße Linie = Diffusionsstrecke zwischen mat. und fet. Gefäßen

Abbildung 9: Messungskriterien am Beispiel eines Gesichtsfeldes der Schafplazenta

6. Resultate

6.1. Placenta fetalis

6.1.1. Fetales Gewebe pro mikroskopisches Gesichtsfeld

6.1.1.1. Gesamtfläche fetalen Gewebes (Tab. 2; Abb. 10)

Bezüglich der fetalen Gewebefläche pro mikroskopischem Gesichtsfeld konnten keine signifikanten Unterschiede aufgrund der Herkunft der Tiere festgestellt werden ($p = 0,225$). Die Gesamtfläche fetalen Gewebes pro mikroskopisches Gesichtsfeld beträgt bei den Tieflandschaften durchschnittlich $9738,74 \mu\text{m}^2$. Dieser Mittelwert ist um $607,09 \mu\text{m}^2$ größer, als jener der Hochlandschafe, welcher $9131,65 \mu\text{m}^2$ beträgt. Dies bedeutet einen $6,23 \%$ geringeren Flächenwert fetalen Gewebes bei den Hochlandschaften (SD $549,48 \mu\text{m}^2$, Standardfehler $479,69 \mu\text{m}^2$, $p = 0,225$).

Tabelle 2: Fetale Gewebefläche in μm^2 mit Standardabweichung ()
Gesamtwert sowie Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	9739 (549)	9132 (549)
BASALPLATTENZONE	9813 (1450)	9030 (1846)
Differenz zu Gesamtmittelwert in %	0,76	-1,12
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-7,98
INTERMEDIÄRZONE	9618 (1593)	9035 (1326)
Differenz zu Gesamtmittelwert in %	-1,24	-1,01
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-6,02
CHORIONPLATTENZONE	9786 (1853)	9326 (1513)
Differenz zu Gesamtmittelwert in %	0,48	2,13
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-4,70

Die Abweichungen der Zonenergebnisse vom jeweiligen Gruppenmittelwert sind relativ gering. Auch die prozentualen Differenzen der einzelnen Zonenmittelwerte zwischen den Gruppen weichen nur geringfügig von der Gesamtdifferenz zwischen den Gruppen ab (Tab. 2).

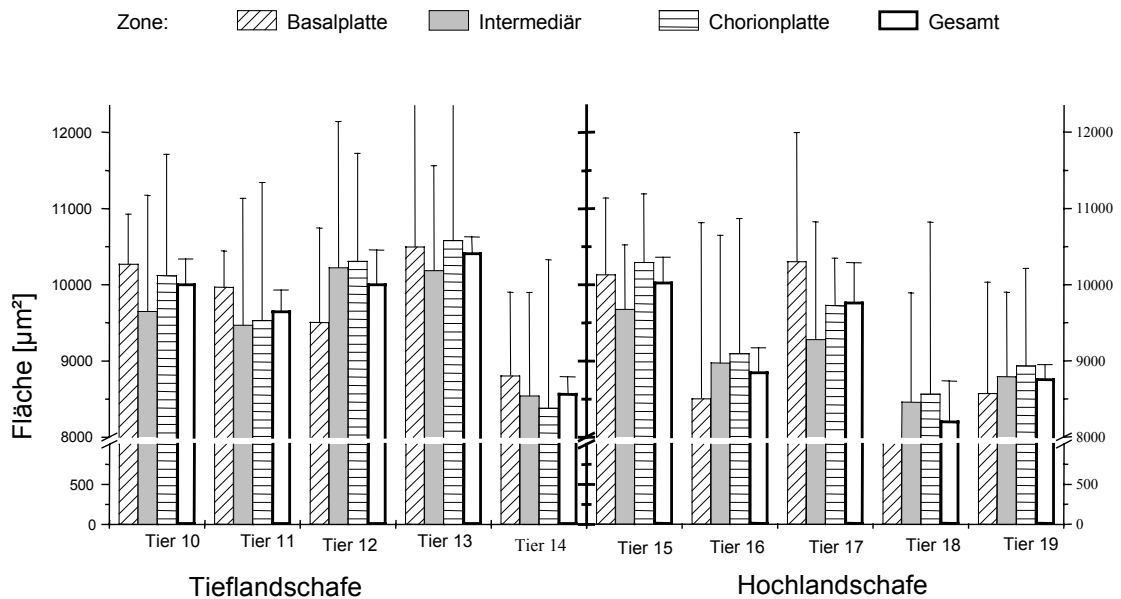


Abbildung 10: Fetale Gesamtgewebefläche

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichungen (I)

Während sich die Tieflandschafe Nummer 10 bis 13 selbst innerhalb der Zonen auf fast gleichem Gewebeflächeniveau bewegen, vermindert sich der fetale Gewebeflächenanteil von Tieflandschaf Nummer 14 (Abb. 10). Auch bei den Hochlandschafen zeigen sich geringfügige Unterschiede innerhalb der Gruppe. Bei den Hochlandschafen Nummer 15 und 17 wurde in den Einzelzonen größere fetale Gewebeflächenwerte gemessen als bei den Tieren Nummer 16, 18 und 19.

6.1.2. Fetale Gefäße pro mikroskopisches Gesichtsfeld

6.1.2.1. Fetale Gesamtgefäßfläche (Tab. 3; Abb. 11)

Bei der Messung der fetalen Gesamtgefäßfläche ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Tieren je nach Herkunft ($p = 0,0005$). In der Tieflandgruppe wird ein Wert von $510,99 \mu\text{m}^2$ je mikroskopisches Gesichtsfeld gemessen. Die Hochlandschafe erreichen einen um $259,44 \mu\text{m}^2$ höheren Mittelwert von $770,43 \mu\text{m}^2$. Dies entspricht einer Differenz im Gesamtgefäßflächenwert der Tiefland- und Hochlandschafe von 50,77 Prozent (SD $129,71 \mu\text{m}$, Standardfehler $73,51 \mu\text{m}^2$, $p = 0,0005$). Die Messung der Gesamtgefäßfläche, nach Zonen und Gruppen geordnet, bestätigt den Unterschied je nach Herkunft. Auch hier ergeben sich durchgehend ähnliche Ergebnisse und Differenzen zwischen den Gruppen (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Fetale Gesamtgefäßfläche in μm^2 mit Standardabweichung ()
Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	511 (130)	770 (130)
BASALPLATTENZONE	508 (206)	724 (265)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-0,65	-6,01
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		42,64
INTERMEDIÄRZONE	471 (176)	769 (259)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-7,84	-0,23
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		63,22
CHORIONPLATTENZONE	554 (222)	818 (276)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	8,49	6,24
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		47,64

Es zeigen alle drei Zonen der Hochlandschafe einheitlich deutliche Zunahmen an fetaler Gefäßfläche. Die jeweiligen Zonenmittelwerte liegen dicht am Gesamtmittelwert.

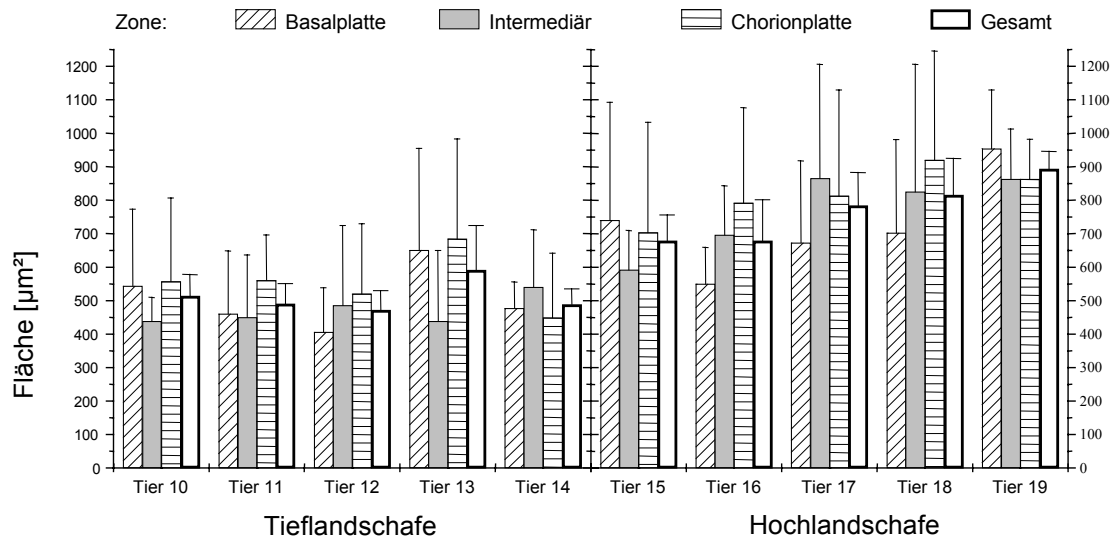


Abbildung 11: Fetale Gesamtgefäßfläche

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichungen (I)

Die Hochlandschafe zeigen sowohl bei den Zonenmittelwerten als auch bei den Gesamtwerten fetaler Gefäßfläche je Tier deutlich größere Werte als die Tieflandschafe (Abb. 11). Die Werte der Zonen sind homogen nahe am Gesamtmittelwert. Die Resultate sind hoch signifikant.

6.1.2.2. Anzahl fetaler Gefäße (Tab. 4; Abb. 12)

Die Anzahl fetaler Gefäße unterscheidet sich nicht signifikant ($p = 0,315$) je nach Herkunft. Die Tieflandschafe erreichen einen Mittelwert von 19,00 Gefäßen je lichtmikroskopisch ausgewertetem Gesichtsfeld. In der Gruppe der Hochlandschafe werden im Mittel 20,43 Gefäße gemessen. Der Anstieg beträgt hier 7,52 Prozent (SD 0,716, Standardfehler 3,06 Gefäße, $p = 0,315$).

Tabelle 4: Anzahl fetaler Gefäße mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	19,00 (0,716)	20,43 (0,716)
BASALPLATTENZONE	19,23 (6,14)	19,53 (6,24)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	1,23	-4,40
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		1,56
INTERMEDIÄRZONE	19,13 (5,34)	19,80 (5,77)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	0,70	-3,10
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		3,48
CHORIONPLATTENZONE	18,63 (6,40)	21,96 (5,41)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-1,93	7,50
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		17,89

In der Chorionplattenzone der Hochlandschafe werden tendenziell höhere Gefäßzahlen ermittelt als in den beiden anderen Zonen. Die Streuung innerhalb der Zonen ist gleichmäßig.

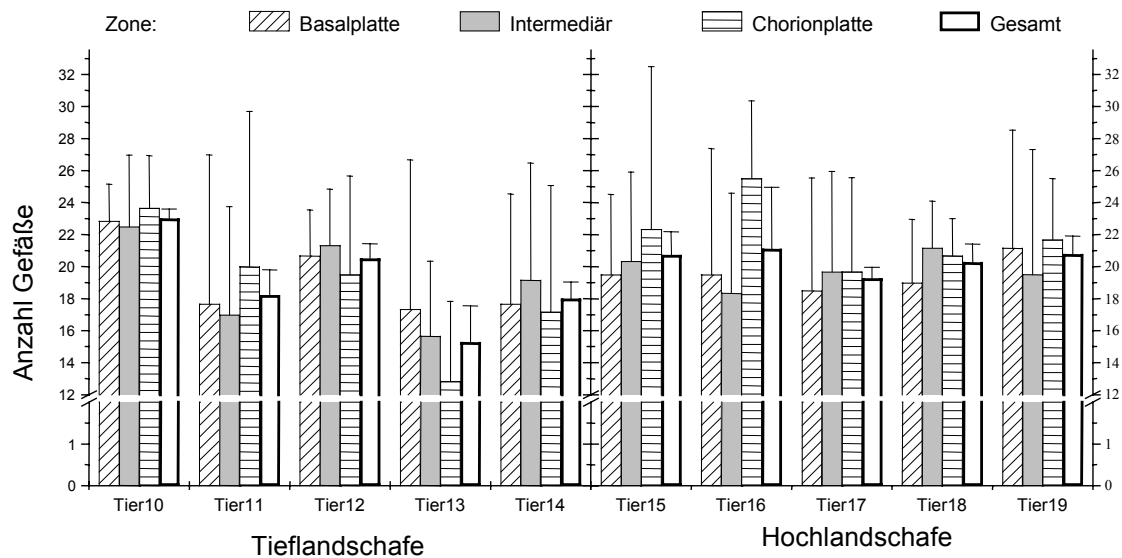


Abbildung 12: Anzahl fetaler Gefäße

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichung (I)

Tieflandschaf 13 zeigt über alle Zonen hinweg eine deutlich niedrigere Anzahl fetaler Gefäße als die entsprechenden Mittelwerte der Tieflandgruppe. Zudem zeigt Tier 10 eine deutlich höhere Anzahl fetaler Gefäße als die anderen Tieflandschafe. In Abbildung 12 wird ersichtlich, dass die Gefäßanzahl der Chorionplattenzone von Hochlandschaf 16 die der übrigen Hochlandtiere deutlich übersteigt.

6.1.2.3. Durchschnittliche Fläche je fetales Gefäß (Tab. 5; Abb. 13)

Auch die durchschnittliche Gefäßfläche je angeschnittenes Gefäß lässt keine signifikanten Unterschiede je nach Herkunft erkennen ($p = 0,551$). Die durchschnittliche Gefäßfläche je angeschnittenes Gefäß beträgt bei den Tieflandtieren $45,64 \mu\text{m}^2$, während die Hochlandtiere einen um $5,99 \mu\text{m}^2$ höheren Wert von $51,63 \mu\text{m}^2$ erzielen. Der Messwert liegt damit im Durchschnitt um 13,12 Prozent höher (SD $2,99 \mu\text{m}^2$, Standardfehler $19,62 \mu\text{m}^2$, $p = 0,551$). Daraus kann man eine Tendenz zur Zunahme der Einzelgefäßfläche bei den Hochlandtieren erkennen. Innerhalb der Gruppen und Zonen werden relativ deutliche Abweichungen vom jeweiligen Mittelwert gemessen (Tab. 5). Die Werte der Basalplattenzone weichen deutlich nach unten ab, während in der Intermediärzone deutlich größere Gefäße gemessen werden.

Tabelle 5: Durchschnittliche Gefäßfläche je fetales Gefäß in μm^2 mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	45,65 (2,99)	51,63 (2,99)
BASALPLATTENZONE	40,62 (29,0)	46,22 (27,4)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-11,00	-10,47
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		13,80
INTERMEDIÄRZONE	48,56 (50,09)	60,91 (37,29)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	6,39	17,97
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		25,43
CHORIONPLATTENZONE	47,75 (37,14)	47,75 (24,09)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	4,61	-7,50
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		0,01

Die durchschnittlichen Einzelgefäßflächen zeigen sowohl zwischen den Einzeltieren als auch in den Zonen stark differierende Werte. Während bei Tieflandschaf 10 sehr niedrige Einzelgefäßflächenwerte gemessen werden, zeigt Tieflandschaf 11 im Vergleich dazu weit höhere Werte an Einzelgefäßflächen. Diese Differenzen spiegeln sich auch im Signifikanzniveau dieses Parameters wider.

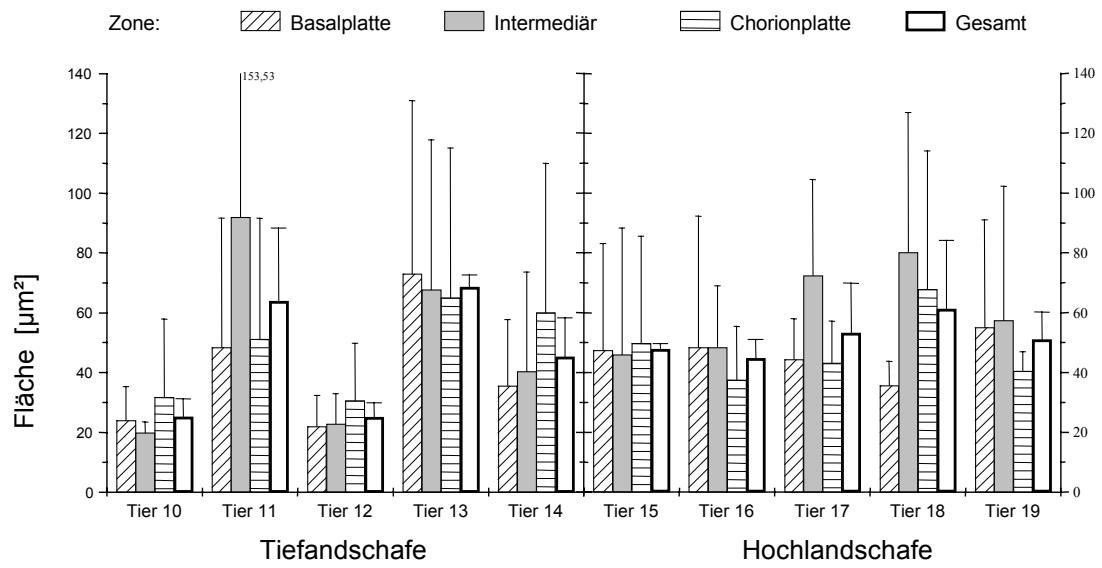


Abbildung 13: Durchschnittliche Gefäßfläche je fetales Einzelgefäß
 Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichung (I)

6.1.2.4. Anteil fetaler Gefäßfläche an fetalem Gewebe (Tab. 6; Abb. 14)

Der Anteil fetaler Gefäßfläche an fetalem Gewebe weist signifikante Unterschiede je nach Herkunft auf ($p = 0,0016$). In der Tieflandgruppe wird ein Mittelwert von 5,36 % erzielt. In der Gruppe der Hochlandschafe ein um 3,24 % höherer Mittelwert von 8,6 %. Dies entspricht einer Erhöhung von 60,44 %. Der Gefäßanteil, bezogen auf das Gewebe, ist bei den Hochlandschafen signifikant höher als bei den Tieflandschafen (SD 0,76 %, Standardfehler 0,78 %, $p = 0,0016$).

Tabelle 6: Anteil fetaler Gefäßfläche an fetalem Gewebe in μm^2 mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	5,36 (0,76)	8,60 (0,76)
BASALPLATTENZONE	5,29 (2,39)	8,31 (3,31)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-1,31	-3,37
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		57,09
INTERMEDIÄRZONE	4,95 (1,82)	8,58 (2,70)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-7,65	-0,23
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		73,33
CHORIONPLATTENZONE	5,83 (2,46)	8,93 (3,00)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	8,77	3,84
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		53,17

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Gesamtgefäßflächen (Tab. 3) und der Anzahl an Gefäßen (Tab. 4) zeigt die Chorionplattenzone den absolut höchsten Gefäßanteil am Gewebe.

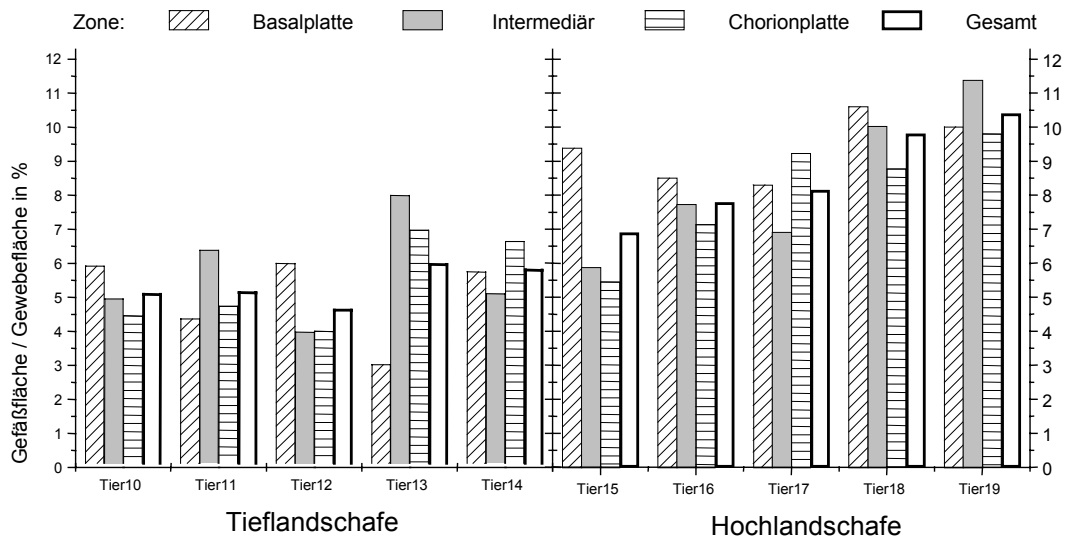


Abbildung 14: Anteil fetaler Gefäßflächen an fetalen Gewebeflächen
Zonenmittelwert und Gesamtmittelwert je Einzeltier

Die Hochlandschafe zeigen über alle Zonen signifikant höhere Gefäß/Gewebequotienten als die Tieflandschafe. Die Zonenmittelwerte streuen gleichmäßig um die Gesamtmittelwerte.

6.2. Placenta materna

6.2.1. Maternales Gewebe pro mikroskopisches Gesichtsfeld

6.2.1.1. Gesamtfläche maternalen Gewebes (Tab. 7; Abb. 15)

Bezüglich der Gesamtfläche an maternalem Gewebe kann kein signifikanter Unterschied je nach Herkunft beobachtet werden ($p = 0,276$). Die Gesamtfläche maternalen Gewebes liegt bei den Hochlandschafen im Mittel bei $8487 \mu\text{m}^2$ je ausgewertetem Gesichtsfeld. Die maternale Gewebefläche ist somit im Mittel $512,78 \mu\text{m}^2$ größer als bei den Tieflandschafen, deren mittlerer Gesamtflächenwert $7974,83 \mu\text{m}^2$ beträgt. Dies lässt in der Tendenz eine Erhöhung der maternalen Gewebefläche bei Hochlandtieren (hier um 6,42 Prozent) erkennen (SD $382,58 \mu\text{m}^2$, Standardfehler $579,19 \mu\text{m}^2$, $p = 0,276$).

Tabelle 7: Maternale Gewebefläche in μm^2 mit Standardabweichung ()
Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	7975 (383)	8488 (383)
BASALPLATTENZONE	7938 (1586)	8755 (1878)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-0,46	3,16
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		10,30
INTERMEDIÄRZONE	8077 (1715)	8320 (1390)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	1,28	-1,97
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		3,01
CHORIONPLATTENZONE	7909 (1868)	8387 (1633)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-0,82	-1,18
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		6,04

Die Werte der Basalplattenzone liegen deutlich über dem Mittelwert der Hochlandgruppe, während Intermediärzone und Chorionplattenzone geringfügig niedrigere Werte zeigen. Bei den Tieflandschafen konnten in der Intermediärzone die größten maternalen Gewebeflächen gemessen werden. Basalplatten- und Chorionplattenzone zeigen Werte unmittelbar unterhalb des Mittelwertes.

Abbildung 15 zeigt die Zoneneinzelergebnisse und den Gesamtmittelwert der Einzeltiere. Auch hier wird sichtbar, dass die Hochlandschafe geringfügig größere Werte an maternalen Gewebefläche aufweisen als die Tieflandschafe. Die Einzelabweichungen vom Mittelwert sind jedoch innerhalb der Gruppen beträchtlich.

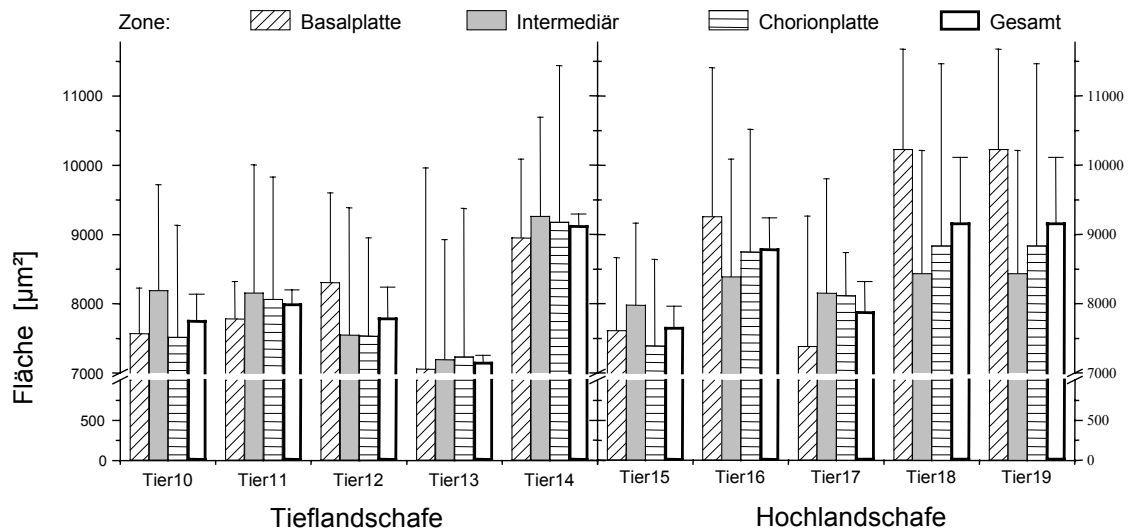


Abbildung 15: Maternale Gewebefläche

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichung (I)

6.2.2. Maternale Gefäße pro mikroskopisches Gesichtsfeld

6.2.2.1. Gesamtfläche maternaler Gefäße (Tab. 8; Abb. 16)

Die Gesamtfläche maternaler Gefäße erreicht, bezogen auf die Herkunft, keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,172$). In der Gruppe der Tiere aus dem Tiefland wird ein Mittelwert von $2142,63 \mu\text{m}^2$ gemessen. Die Gruppe aus dem Hochland erzielt mit $2559,11 \mu\text{m}^2$ einen um $416 \mu\text{m}^2$ größeren Wert. Aus dem um 19,43 Prozent höheren Wert der Hochlandtiere lässt sich eine Tendenz zur Zunahme der maternalen Gefäßfläche unter Höhenbedingungen erkennen (SD $394,05 \mu\text{m}^2$, Standardfehler $193,15 \mu\text{m}^2$, $p = 0,172$).

Tabelle 8: Maternale Gesamtgefäßfläche in μm^2 mit Standardabweichung ()
Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	2143 (394)	2559 (394)
BASALPLATTENZONE	1919 (708)	2432 (945)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-10,42	-4,95
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		26,74
INTERMEDIÄRZONE	2277 (658)	2696 (907)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	6,29	5,34
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		18,37
CHORIONPLATTENZONE	2231 (968)	2549 (709)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	4,13	-0,39
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		14,25

Während in der Intermediärzone beider Gruppen die gemessenen Werte oberhalb des Gesamtmittelwertes liegen, liefert die Basalplattenzone beider Gruppen Mittelwerte unterhalb der Gesamtmittelwerte.

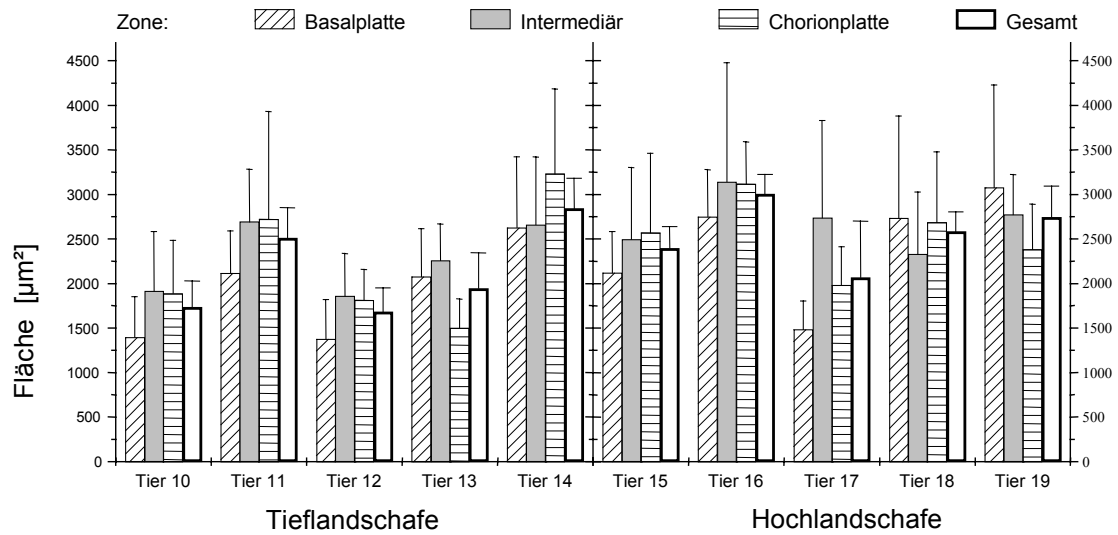


Abbildung 16: Maternale Gesamtgefäßfläche

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichungen (I)

Aus der Darstellung der Einzeltierergebnisse wird nicht direkt ersichtlich, dass der maternale Gefäßflächenanteil bei den Hochlandschafen im Mittel um 19,43 Prozent ansteigt.

6.2.2.2. Anzahl maternaler Gefäße (Tab. 9; Abb. 17)

Die Abweichungen in der Anzahl maternaler Gefäße sind bezüglich der Herkunft nicht signifikant ($p = 0,189$). Die Zunahme der Gefäßfläche bei Hochlandschafen geht mit einer Abnahme der Anzahl der Gefäße einher. Während die Tieflandtiere einen Mittelwert von 5,65 Gefäßen pro Gesichtsfeld erreichen, geht dieser Wert bei den Hochlandtieren um 10,44 Prozent auf 5,06 Gefäße pro Gesichtsfeld zurück (SD 0,294, Standardfehler 0,67, $p = 0,189$).

Tabelle 9: Anzahl maternaler Gefäße mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	5,65 (0,294)	5,06 (0,294)
BASALPLATTENZONE	5,66 (2,15)	4,93 (1,87)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	0,20	-2,63
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-12,94
INTERMEDIÄRZONE	5,36 (1,60)	4,86 (1,48)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-5,11	-3,95
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-9,32
CHORIONPLATTENZONE	5,93 (2,21)	5,4 (1,84)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	4,91	6,58
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-8,99

Einheitlich wurden in den Zonen der Hochlandschafe weniger maternale Gefäße gemessen als in den Zonen der Tieflandschafe. Die Chorionplattenzone liefert Werte, die über den Gesamtmittelwerten liegen, während die Intermediärzone Werte aufweist, die unter den Gesamtmittelwerten liegen. In der Basalplattenzone ergibt sich bei den Tieflandschafen ein Wert der minimal über dem Gesamtmittelwert liegt und bei den Hochlandschafen ein Wert, der geringfügig unter dem Gesamtmittelwert liegt.

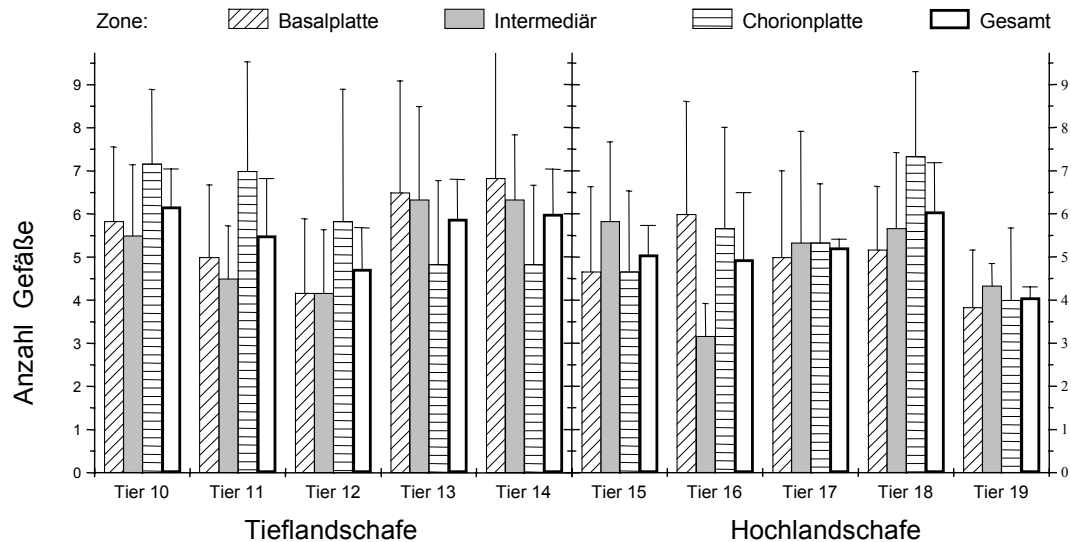


Abbildung 17: Anzahl maternaler Gefäße

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichungen (I)

Auch bei den Einzeltierergebnissen ist erkennbar, dass die Anzahl der Gefäße tendenziell bei den Hochlandtieren abnimmt. Die Werte streuen gleichmäßig um den Gesamtmittelwert des Einzeltieres. Die Gefäßzahlen in der Chorionplattenzone der Tieflandtiere 10, 11 und 12 liegen deutlich oberhalb der Einzeltiermittelwerte.

6.2.2.3. Durchschnittliche Fläche maternaler Gefäße (Tab. 10; Abb. 18)

Die Durchschnittswerte der Fläche maternaler Gefäße weisen, abhängig von der Herkunft der Tiere, signifikante Abweichungen auf ($p = 0,032$). Bei den Tieflandtieren kann ein Flächenwert von $434,6 \mu\text{m}^2$ gemessen werden. Die Hochlandtiere erreichen mit $646,18 \mu\text{m}^2$ einen um $211,58 \mu\text{m}^2$ höheren Wert. Dies entspricht einer signifikanten durchschnittlichen Vergrößerung je Gefäß von 48,68 Prozent (SD $105,79 \mu\text{m}^2$, Standardfehler $143,85 \mu\text{m}^2$, $p = 0,032$).

Tabelle 10: Durchschnittliche maternale Einzelgefäßfläche in μm^2 mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	435 (106)	646 (106)
BASALPLATTENZONE	413 (269)	629 (453)
Differenz zu Gesamtmittelwert in %	-4,96	-2,69
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		52,23
INTERMEDIÄRZONE	464 (166)	741 (551)
Differenz zu Gesamtmittelwert in %	6,65	14,71
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		59,92
CHORIONPLATTENZONE	427 (156)	569 (295)
Differenz zu Gesamtmittelwert in %	-1,69	-12,01
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		33,07

Die Werte der Einzelgefäßflächen der Basalplattenzone und der Chorionplattenzone liegen durchschnittlich in beiden Gruppen unterhalb des Gesamtmittelwertes. In der Intermediärzone werden Werte oberhalb des Gesamtmittelwertes gemessen. Es fällt auf, dass in der Basalplattenzone und in der Intermediärzone die Differenz zwischen den Werten der Tieflandgruppe und der Hochlandgruppe deutlich höher ausfällt, als dies in der Chorionplattenzone der Fall ist. Insgesamt zeigen die Standardabweichungen, dass die Werte innerhalb der Zonen bei weitem nicht homogen sind.

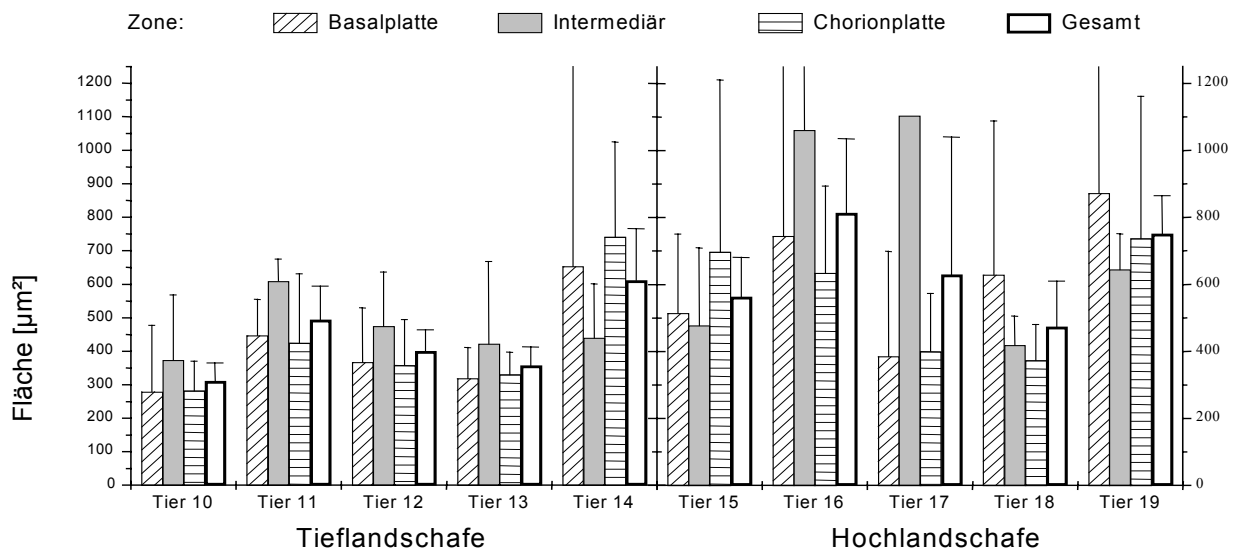


Abbildung 18: Durchschnittliche Fläche maternaler Einzelgefäße

Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichungen (I)

In der Einzeltierdarstellung ist auffallend, dass die Standardabweichungen innerhalb der Zonen teilweise sehr groß ausfallen. Die Hochlandtiere 16 und 17 zeigen darüber hinaus große Unterschiede zwischen den Werten der Zonen. Die obige Abbildung verdeutlicht jedoch das höhere Flächenniveau der maternalen Einzelgefäße der Hochlandtiere.

6.2.2.4. Anteil maternalen Gefäße an maternalem Gewebe (Tab. 11; Abb. 19)

Der Anteil der maternalen Gefäße am septalen Bindegewebe erreicht bezogen auf die Herkunft keine signifikanten Differenzen ($p = 0,289$). Bei den Tieflandtieren wird ein Wert von 27,18 Prozent gemessen. Der prozentuale Anteil bei den Hochlandtieren steigt um 2,87 Prozent auf 30,06 Prozent. Dies lässt tendenziell eine Verschiebung innerhalb des maternalen Kompartimentes dieser Gruppe zugunsten der Gefäße erkennen (SD 3,23 %, Standardfehler 2,36 %, $p = 0,289$).

Tabelle 11: Anteil maternaler Gefäßfläche an maternalem Gewebe mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	27,18 (3,23)	30,06 (3,23)
BASALPLATTENZONE	24,94 (10,19)	27,45 (7,35)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-8,24	-8,68
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		10,06
INTERMEDIÄRZONE	28,55 (7,46)	32,01 (7,37)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	5,04	6,49
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		12,12
CHORIONPLATTENZONE	28,06 (9,25)	30,71 (8,06)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	3,24	2,16
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		9,44

Der Gesamtmittelwert wird in der Basalplattenzone von beiden Gruppen unterschritten.

Intermediärzone und Chorionplattenzone liefern Werte oberhalb des Gesamtmittelwertes.

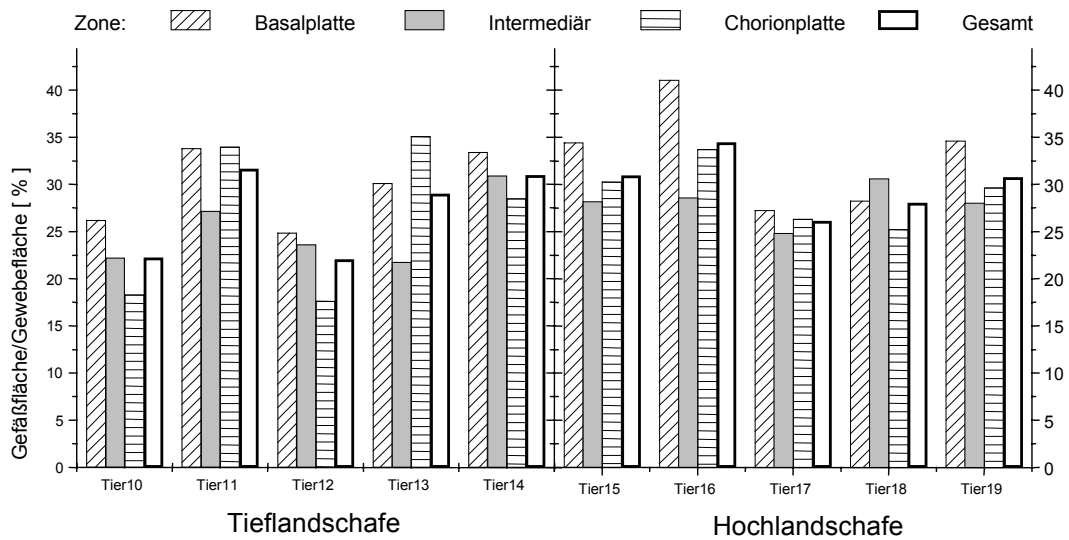


Abbildung 19: Anteil maternaler Gefäßfläche an maternalem Gewebe
Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren

Der tendenzielle Anstieg des Quotienten Gefäßfläche/Gewebebläche bei den Hochlandschafen wird sichtbar. Die Gesamtmittelwerte der Tieflandschafe zeigen größere Differenzen als die der Hochlandschafe.

6.3. Die Diffusionsstrecke

6.3.1. Die Diffusionsstrecke der Plazentarschranke (Tab. 12; Abb. 20)

Bei den Messwerten der minimalen Diffusionsstrecke der Plazentarschranke zwischen fetalen und maternalen Kapillaren offenbaren sich signifikante Unterschiede ($p = 0,026$) im Hinblick auf die Herkunft der Tiere. Im Mittel wird in der Gruppe der Tieflandschafe ein Abstand von 12,11 μm gemessen. Bei den Hochlandschafen verkürzt sich die Diffusionsstrecke im Mittel signifikant auf 10,34 μm . Dies entspricht einer Verminderung der Distanz zwischen den Gefäßen um 14,61 Prozent.

Tabelle 12: Diffusionsstrecke zwischen maternalen und fetalen Gefäßen in μm mit Standardabweichung ()

Gesamtwert sowie Einfluss der Zonenmittelwerte innerhalb und zwischen den Gruppen

Zone/Gruppe	Tieflandschafe	Hochlandschafe
Gesamtmittelwert	12,11 (0,88)	10,34 (0,88)
BASALPLATTENZONE	12,20 (2,81)	10,13 (1,90)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	0,74	-2,07
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-16,99
INTERMEDIÄRZONE	12,29 (2,71)	10,69 (2,83)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	1,50	3,36
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-13,06
CHORIONPLATTENZONE	11,86 (2,77)	10,21 (1,86)
Differenz zum Gesamtmittelwert in %	-2,11	-1,28
Hochlandschafe - Tieflandschafe in %		-13,88

Auch die Mittelwerte in den Zonen liegen bei beiden Gruppen auf fast gleichem Niveau. Die Ergebnisse der Intermediärzone liegen leicht über den Gesamtmittelwerten, die der Chorionplattenzone leicht darunter. In allen Zonen der Hochlandgruppe verringern sich die Diffusionsabstände gegenüber denen der Tieflandgruppe.

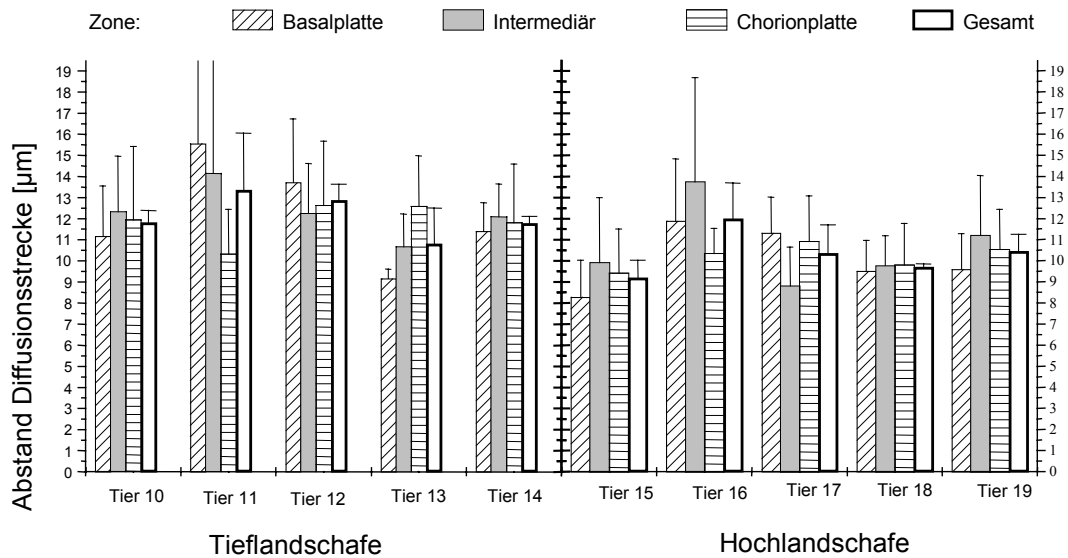


Abbildung 20: Minimale Diffusionsstrecke zwischen maternalen und fetalen Gefäßen
Zonenmittelwerte und Gesamtmittelwerte nach Einzeltieren mit Standardabweichungen (I)

In der Einzeltierdarstellung ist deutlich zu erkennen, wie dicht die Einzelwerte der Zonen am Gesamtmittelwert des Tieres liegen. Veranschaulicht wird ebenfalls, dass die Diffusionsstrecke der Hochlandschaft gegenüber jener der Tieflandschaft abnimmt.

7. Besprechung der Ergebnisse

7.1. Messungen und deren Interpretation bezüglich der hypoxischen Gefäßflächenanpassung

Langzeithypoxie stimuliert das Kapillarwachstum der PlazentagefäÙe bekanntlich beim Schaf (Krebs et al. 1997, Penninga und Longo 1998), beim Menschen (Kaufmann et al. 1985, 1988, Jackson et al. 1987 a, b, Reynolds et al. 1992, Kingdom und Kaufmann 1997, 1999) und beim Meerschweinchen (Bacon et al. 1984, Geisen et al. 1990, Scheffen et al. 1990). Im Vergleich zur normoxischen Situation können bei Hypoxie an den Kapillaren Veränderungen mittels Morphometrie an histologischen Schnitten, an Korrosionspräparaten und wahrscheinlich auch, durch die Auswirkung dieser Kapillaren, an der makroskopischen Erscheinung der Plazenta festgestellt werden.

7.1.1. Mikroskopische Beobachtungen zur Ausdehnung des fetalen Gefäßbaumes bei Hochlandschafen

Die hier vorgelegten *histomorphometrischen* Messungen zeigen pro Gesichtsfeld (40 mm Objektiv) bei Hochlandschafen mit 770 μm^2 im Vergleich zu den Tieflandschafen mit 510 μm^2 eine hoch signifikante Ausdehnung des fetalen Gefäßbaumes ($p = 0,0005$). Dabei scheinen sich die EinzelgefäÙe in Fläche (51, 63 μm^2 versus 45,64 μm^2 ; $p = 0,551$) und Anzahl (20,43 versus 19,00; $p = 0,315$) tendenziell zu vergrößern. Aufgrund der limitierten Tierzahl lieÙen sich hier keine signifikanten Werte messen. Der Anstieg der EinzelgefäÙflächen bei Hochlandschafen (77,9 versus 59,4 μm^2 ; $p = 0,004$) konnte auch von Krebs et al. (1997) gemessen werden mit der Einschränkung, dass eine geringere Anzahl von GefäÙquerschnitten ermittelt wurde (21,6 versus 27,7; $p = 0,22$).

Ähnlich wie beim Schaf, wird ebenso beim Menschen ein Anstieg der fetalen GefäÙfläche bei Frauen, die in großer Höhe leben, beschrieben. Zudem spielt hier auch das verstärkte Auftreten von Kapillarsinusoiden eine Rolle (Reshetnikova et al. 1994, Burton et al. 1996).

Darauf, dass sich die Plazentagefäße unter dem Einfluss großer Höhe, beziehungsweise Hypoxie, ausdehnen können, ist von Tominaga und Page schon 1966 in In-Vitro-Studien hingewiesen worden. Auch bei Komplikationsschwangerschaften, die verschiedene Formen hypoxischer Störungen repräsentieren, wie etwa Anämie und Prä-Eklampsie, wird ein gesteigertes fetales Gefäßwachstum im fetalen Gefäßbaum beobachtet und bei Spätgestosen kann auch ein größerer Gefäßdurchmesser der Einzelgefäße gemessen werden (Burton et al. 1996, Reshetnikova et al. 1997, Kadyrov et al. 1998). In Plazenten, in denen der Sauerstoffmangel erst am Ende der Schwangerschaft auftritt, und es dadurch zu mindergewichtigen Neugeborenen kommt, kann eine bis zu 30 Prozent stärkere Vaskularisation des fetalen Zottenbaumes gemessen werden (Burton und Jauniaux, 1995). Im Kontrast dazu berichten andere Autoren beim Menschen über eine Reduktion des gesamten Zottenvolumens und somit auch der Gesamtgefäßfläche der Plazenta (Jackson et al. 1987 a, b, 1988, Mayhew et al. 1990, Mayhew 1991). Hier steigt aber der Kapillar-Zottenquotient innerhalb der Zotten an (s.a. Seite 37). Die Diskrepanz dieser Ergebnisse scheint dadurch entstanden zu sein, dass die Plazenten nicht perfusionsfixiert waren und der fetale Zottenbaum während der Geburt kollabierte (Krebs et al. 1997).

In Meerschweinchenplazenten, die einem geringen Sauerstoffangebot ausgesetzt waren, fanden Bacon et al. (1984) eine gesteigerte Anzahl von fetalen Gefäßquerschnitten mit einem reduzierten Gefäßdurchmesser. Dies ließ auch den Schluss zu, dass fetale Kapillaren unter hypoxischen Bedingungen mehr in die Länge wachsen können. Der Gefäßausguss der Hochlandschafe zeigt nach Krebs et al. (1997) deutlich *vaskulär-architektonische Unterschiede* im Vergleich zu Tieflandschafen. Während bei Tieflandschafen die Stammarterien und Venen sehr gerade verlaufen, verzweigen sie bei den Hochlandtieren in einer häufigeren und unregelmäßigeren Art und Weise, das heißt mit einer stärkeren Aufdrehung und Verzweigung. Der Grad der fetalen Gefäßverzweigung von den Stammgefäßen in den Kapillarkomplex steigt von vier bis sechs Zottenästen bei

Tieflandschafen auf sechs bis acht Zottenäste bei Hochlandschafplazenten. In den Hochlandplazenten geht die Parallelität der arteriellen und venösen Gefäße durch eine Vielzahl von Anastomosen, Verzweigungen und Windungen verloren. Daraus resultiert ein sehr dichtes Kapillarbett (Krebs et al. 1997).

Beim Meerschweinchen konnten Scheffen et al. (1990) an Gefäßausgüssen eine stärkere Spiralisierung und Verzweigung der Gefäße feststellen. Sie folgerten daraus, dass die gesteigerte Anzahl von getroffenen Gefäßquerschnitten direkt mit diesem Phänomen zusammenhängt.

Fetale Gefäße passen sich also an Hypoxie durch stärkere Verzweigung des Gefäßbaumes und Vergrößerung der Einzelgefäße an. Dadurch wird eine Erhöhung der zur Verfügung stehenden Austauschfläche erreicht.

7.1.2. Mikroskopische Beobachtungen zur Ausdehnung des maternalen Gefäßsystems bei Hochlandschafen

Auch die maternalen Gefäßflächen dehnen sich tendenziell nach den hier vorgelegten *histomorphometrischen* Messungen im Vergleich zu denen der Tieflandtiere aus ($2559 \mu\text{m}^2$ versus $2142 \mu\text{m}^2$; $p = 0,17$). Die Einzelgefäßfläche nimmt dabei signifikant zu ($646 \mu\text{m}^2$ versus $434 \mu\text{m}^2$; $p = 0,03$), während die Anzahl der Gefäße tendenziell abnimmt ($5,65$ versus $5,06$; $p = 0,189$). Übereinstimmend mit diesen Messungen beschreiben auch Krebs et al. (1997), allerdings rasterelektronenmikroskopisch an Gefäßen gemessen, einen signifikanten Anstieg der maternalen Einzelgefäßflächen ($1108 \pm 122 \mu\text{m}^2$ versus $844 \pm 77 \mu\text{m}^2$; $p < 0.001$), wobei auch die Anzahl der gemessenen Gefäßquerschnitte tendenziell steigt (6.5 ± 0.7 versus 6.0 ± 0.5 ; $p = 0,219$).

Vom Anstieg der maternalen Gefäßfläche wird auch in Humanplazentastudien berichtet. So messen Mayhew et al. (1983) einen deutlichen Anstieg des maternalen Blutraumes ($240 \pm 16 \text{ cm}^3$ versus $176 \pm 20 \text{ cm}^3$). Ähnliche Vergrößerungen des maternalen Gefäßsystems beschreiben Jackson et al. (1987), was von Mayhew et al. (1990) als Reaktion auf das

ärmliche fetale Zottenwachstum interpretiert wird. Da der maternale plazentäre Blutraum des Menschen wenig Kapillarendothel (Kaufmann et al. 1993) enthält, sind Aussagen über Veränderungen in diesem Gefäßsystem schwierig. Dies betrifft auch methodische Probleme (Kaufmann et al. 1992) bei der Volumenbestimmung dieses Raumes.

Dagegen lässt chronischer Sauerstoffmangel in der Meerschweinchenplazenta sowohl die Oberfläche der maternalen Blutlakunen als auch deren Volumen geringfügig schwinden (Bacon et al. 1984).

7.1.3. Gründe für das plazentäre Gefäßwachstum bei Hypoxie

Die Ergebnisse und Erklärungen bezüglich der Plazentagefäßanpassung unter Höhenbedingungen in verschiedenen Spezies müssen kritisch betrachtet werden. Sie können nicht ohne weiteres gleichgesetzt werden, weil die morphologischen Voraussetzungen tierartlich doch sehr unterschiedlich sind (Leiser und Kaufmann, 1994). So handelt es sich beim Schaf um den epitheliochorialen Plazentatyp mit je einem geschlossenen, fetalen und maternalen Blutgefäßsystem. Das heißt, die beiden Systeme liegen mit ihren relativ engen Gefäßen, welche durch die Enge den Blutfluss strikt ausrichten, in ineinandergreifenden fetalen Zotten und maternalen Septen.

Das Meerschweinchen hat auch, wie das Schaf, in beiden Systemen innerhalb eines Labyrinthes von Plazentaläppchen einen eingeengten und geregelten Blutfluss. Es ist aber zum ebenfalls haemochorialen (ohne maternale Gefäßwand) Menschen mit seiner „Topfplazenta“ ganz verschieden, weist dieser doch ein weiträumiges Lakunensystem mit verwirbeltem Blutfluss auf (Leiser et al. 1997, Krebs et al. 1997). Inwieweit die unterschiedlichen Blutflüsse und die vorhandene Gefäßwand der Placenta materna beim Schaf auf die Gefäßentwicklung eine Rolle spielen, ist nicht festzustellen. Die Hypoxie stellt aber offenbar einen sehr starken Stimulus für Kapillarwachstum dar, der auch auf Grundlage

morphologisch sehr unterschiedlicher Plazentatypen die optimale Anpassung an veränderte Höhenbedingungen ohne physiologische Verluste bewerkstelligen kann.

Es gibt wichtige Argumente für den Sinn der Ausdehnung sowohl des fetalen als auch des maternalen Blutgefäßsystems unter Hypoxiebedingungen. Der abnehmende fetoplazentare Blutfluss (Kamitomo et al., 1993; Block et al., 1989) wird in Übereinstimmung mit dem Gesetz von Hagen-Poiseuille unter anderem durch die steigende Gefäßfläche mit abnehmenden Gefäßwiderständen kompensiert, wodurch mehr Zeit für den Stofftransfer zur Verfügung steht. Unterstützt wird dies zum Beispiel physiologisch durch ein höheres Blutvolumen und einen höheren Hämatokrit (Prystowsky et al. 1969, Jacobs et al. 1988, Kitanaka et al. 1989 a) sowie morphologisch durch eine höhere Anzahl an Terminalgefäßen und Kapillarsinusoiden, denn zirka 25 Prozent des fetoplazentaren Blutvolumens befindet sich dort (Castellucci et al. 1990). Die Vergrößerung des Gefäßdurchmessers verringert den Gefäßwiderstand (Kingdom und Kaufmann 1997, Leiser et al. 1997), wodurch nun längere Gefäßstrecken durchblutet werden können. Die gesteigerte Sauerstoffextraktion durch den Feten und ein höherer uteroplazentarer Blutfluss sind nur zwei Faktoren, die eine Anpassung von Mutter und Fötus an die Hypoxie begünstigen (Barron et al. 1964, Übersicht bei Carter 1989, Kitanaka et al. 1989).

Aktuelle Studien zeigen (Kingdom und Kaufmann 1997, 1999), dass entweder die steigende Gefäßverzweigung oder das gesteigerte Längenwachstum der Gefäße abhängig von Wachstumsfaktoren (VEGF/PlGF) sind, welche wiederum abhängig vom Sauerstoffstatus in der Plazenta unterschiedlich exprimiert werden. Im allgemeinen überwiegt in der ersten Hälfte der Schwangerschaft der Gefäßendothelwachstumsfaktor (VEGF), der im hypoxischen Milieu verstärkt aktiviert wird, während in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft durch das zunehmende Sauerstoffangebot im jetzt entwickelten Gefäßsystem der Plazenta der Placentalike growth factor (PlGF) zu einem mehr unverzweigten Gefäßwachstum führt (Kingdom und

Kaufmann, 1999). Da die Tiere über die gesamte Trächtigkeit der Höhe ausgesetzt waren, erscheint diese Erklärung für die vorgefundenen Gefäßveränderungen plausibel.

7.1.4. Äußert sich hypoxiebedingtes Gefäßwachstum an der Plazenta auch makroskopisch?

Es ist zu vermuten, dass die mikroskopisch erfassbaren morphologischen Veränderungen der Plazentavaskularisation auch makroskopisch sichtbare Auswirkungen haben. Beim Menschen beobachten Chabes et al. (1968) abweichend von runden oder ovalen Humanplazenten andere Plazentaformen bei Hochlandschwangerschaften. Die runden Plazenten erscheinen in der Höhe dicker als die anderen Formen. Ebenso berichten Reshetnikova et al. (1994) von abnormen Plazentaformen bei Hochlandschwangerschaften in Russland. Beim Schaf teilen Penninga und Longo (1998) die Plazentome nach einer modifizierten Typklassifikation nach Vatnick et al. (1991) ein: Typ A repräsentiert die für das Schaf typische inverse Form (Abb. 2). Das maternale Gewebe umschließt hier vollständig das fetale Gewebe. Bei Typ B überwuchert das fetale Gewebe Teile des umschließenden maternalen Gewebes. Typ C-Plazentome sind flach und platt, wobei fetales Gewebe die Oberseite des Plazentoms, maternales Gewebe dessen Unterseite bedeckt. Typ D-Plazentome zeigen maternales Gewebe, das vollständig von fetalem Gewebe umgeben ist, was auch typisch für die Morphologie des Rinderplazentoms ist (Leiser und Kaufmann 1994, Leiser et al. 1997). Bei Tieflandschafplazenten fanden sich nun Plazentome nach der folgenden Verteilung: A (76 ± 4), B (22 ± 3), C (1 ± 2), D (1 ± 1). Hochlandschafplazenten zeigten dagegen eine geringere Anzahl an Plazentomen von Typ A (33 ± 4) sowie mehr von Typ B (50 ± 3), C (10 ± 7) und D (7 ± 1).

Die genannten Autoren bringen die Formveränderungen bei Plazenten der Hochlandtiere mit mehr Effizienz dieser Organe in Verbindung. Bekanntlich hängt die Effizienz der Plazenta auch ab von der architektonischen Struktur ihrer Gefäße, das heißt es besteht eine

Leistungssteigerung des plazentären Stoffaustausches vom Gleichstrom- über das Querstrom- zum Gegenstromprinzip, begründet auf der Anordnung der fetalen und maternalen Blutflussrichtungen zueinander (Faber und Thornburg, 1983, Leiser und Kaufmann, 1994). Ob nun sogar durch das durch Hypoxie stimulierte Kapillarwachstum eine Verschiebung des Blutflußprinzipes vom Tieflandschaf mit einer Mischung von „crosscurrent“/ „countercurrent“ zu mehr „countercurrent“ beim Hochlandschaf besteht und daher eine zusätzliche Leistungssteigerung der Plazenta verbunden ist, konnten Krebs et al. (1997) wegen der starken Verzweigungen und Windungen der Gefäße nicht mit Sicherheit morphologisch eruieren.

7.2. Interpretation der Kapillar-, Zotten- oder Septenquotienten

Bei Hochlandschafen steigt der Anteil der maternalen Gefäße am septalen Bindegewebe tendenziell an (30,06 % versus 27,18 %; $p = 0,289$). Der Anteil der fetalen Gefäße am Zottengewebe steigt signifikant an (8,6 % versus 5,36 %; $p = 0,0016$). Krebs et al. (1997) beobachteten Ähnliches, wobei die Messungen der maternalen und fetalen Gefäße den Gefäßanteil im Verhältnis zum Gesamtgewebe, das heißt sowohl an maternalen wie fetalen Geweben, berücksichtigen. Die Hochlandschafe zeigen bei diesen Autoren beidseits einen höheren Kapillarierungsgrad im Vergleich zu den Tieflandschafen (maternal: 20,9 % versus 17,5 %; $P < 0,001$, fetal: 5,7 % versus 5,3 %; $p = 0,09$). Dieses Ergebnis konnte aufgrund der Veränderungen im jeweiligen Korrosionspräparat des Gefäßbaumes erwartet werden.

Die maternale Gewebefläche dehnt sich bei Hochlandschafen tendenziell aus (8487 μm^2 versus 7974 μm^2 ; $p = 0,276$), während die fetale Gewebefläche im Vergleich zu den Tieflandschafen tendenziell abnimmt (9131 μm^2 versus 9738 μm^2 ; $p = 0,225$). Die Werte erreichen zwar keine Signifikanz, aber es ist dennoch erwähnenswert, dass sich das maternale Gewebe etwa äquivalent seiner Gefäßflächenausdehnung erweitert, während der fetale

Gewebeanteil, entgegen der Ausdehnung seiner Gefäße, in der Gesamtfläche kleinere Flächenwerte erzielt.

Die Erhöhung des Kapillarierungsgrades der fetalen Zotte sowie der Flächenverlust an Gesamtfläche konnte bei Mensch (Jackson et al. 1987a, Mayhew et al. 1990; Mayhew 1991) und Meerschweinchen (Bacon et al. 1984, Scheffen et al. 1990) beobachtet werden. Die Ergebnisse der Humanstudien werden von anderen Autoren aufgrund der fehlenden Perfusionsfixation bezweifelt (Kaufmann et al. 1993, Luckhardt et al. 1996, Krebs et al. 1997). Wie dem auch sei, die gleichen Ergebnisse finden wir nun an perfusionsfixierten Schafplazenten. Man stellte sich die Frage, ob Hypoxie degenerative Prozesse der Zellorganellen auslösen könne, die für die Schrumpfung des fetalen Zottenbaumes beim Schaf verantwortlich sein könnten (Ong und Burton, 1991). Die Theorie der postplazentaren Hypoxie (Kingdom und Kaufmann 1997) liefert ein Erklärungsmodell für die Entstehung eines unterentwickelten fetalen Gefäßbaumes. Strenge Hypoxie im ersten Trimester der Schwangerschaft soll zu einer beschleunigten Trophoblastalterung führen. Synzytiotrophoblastzellen stören invasive Zytotrophoblastzellen, was schließlich die Ausbildung der tertiären Zotten behindert. Aufgrund der gestörten Kapillarisierung ist dieses Modell nicht mit den hier vorgelegten Gefäßmessungen in Einklang zu bringen.

7.3. Interpretation der verkürzten Diffusionsstrecke zwischen fetalen und maternalen Gefäßen

Die minimale Diffusionsstrecke zwischen maternalen und fetalen Gefäßen oder der Plazentarschranke sinkt signifikant von den Tiefland- zu den Hochlandschafplazenten (10,34 μm versus 12,11 μm ; $p = 0,026$).

Messungen an menschlichen Plazenten unterstützen diese Messungen und zeigen unter gleichen Bedingungen ebenfalls reduzierte Diffusionsabstände zwischen den Gefäßen (Jackson et al. 1988, Reshetnikova et al. 1994).

Zu den reduzierten Diffusionsabständen kommt es histologisch gut sichtbar durch Verdünnung des Trophoblasten und Peripherilisation der fetalen Gefäße in den Spitzen der Zotten. Ein ansteigender Kapillardurchmesser, Blutvolumenzunahme und ein gesteigerter Blutdruck können die Verdünnung der Zottenmembran unterstützen (Kitanaka et al. 1989 a, b, Burton und Feneley 1992, Karimu und Burton 1994, Burton et al. 1996). Der Ansicht von Mayhew et al. (1990), dass die Dickenreduktion der Interhaemalmembran die reduzierte Zottenoberfläche kompensieren könne, widersprechen viele physiologische Studien (Faber und Thornburg 1983, Longo 1987, Leiser und Kaufmann 1994). Beim Schaf ist speziell der transplazentare Sauerstofftransport nicht abhängig von der Dicke der Plazentabarriere, vielmehr ist der Blutfluss für diesen entscheidend (Longo et al. 1967, 1972, Longo und Ching 1977, Wilkening und Meschia 1992, Bell et al. 1999). Einschränkung zu den hier vorgelegten Ergebnissen zeigen die Messungen von Krebs et al. (1997) steigende Diffusionsstrecken bei Hochlandschafen ($9,0 \pm 1,0 \mu\text{m}$ versus $8,2 \pm 1,0 \mu\text{m}$; $p = 0,1$). Aufgrund des geringeren Probenumfangs jener Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass die hier vorgelegten Messungen diesen Parameter statistisch mit größerer Sicherheit erfasst haben, und sich so das differierende Ergebnis erklären lässt.

8. Zusammenfassung

Anhand ausgewählter Parameter wurden erstmals bei einem epitheliochorialen Plazentatyp morphologische Unterschiede in den geburtsreifen Plazenten zweier Schafpopulationen (Tieflandtiere/Hochlandtiere) mit Hilfe von computergestützter Bildanalyse lichtmikroskopisch untersucht. Die Messungen wurden interaktiv und automatisch unter Zuhilfenahme eines bildanalytischen Computersystems erfasst und ausgewertet.

Hochlandschafe zeigen im Vergleich zu Tieflandtieren ein signifikant ausgeweitetes, fetales Gefäßbett und lassen einen Trend zu einem erweiterten maternalen Gefäßbett erkennen. Die Anzahl der getroffenen Gefäßquerschnitte steigt tendenziell im Höhenvergleich bei den fetalen Gefäßen, während eine tendenziell geringere Anzahl maternaler Gefäßquerschnitte gemessen wird. Der Durchmesser der Gefäße steigt bei fetalen Gefäßen signifikant, bei maternalen kann ein Trend zu größeren Gefäßen nachgewiesen werden. Das Verhältnis zwischen Gefäßen und Gewebe im Kotyledonenanteil der Schafplazenta ändert sich signifikant zugunsten der Gefäße. Im Karunkelanteil der Schafplazenta kann eine Tendenz hierzu bestätigt werden. Während sich die maternalen Septen tendenziell etwa äquivalent zur gewonnenen Gefäßfläche ausdehnen, tendiert die fetale Zottenfläche trotz des massiv gesteigerten Gefäßvolumens zu geringeren Flächenwerten.

Die minimale Distanz zwischen maternalem und fetalem Blutraum oder der Plazentarschranke verringert sich signifikant von den Tiefland- zu den Hochlandschafen.

Im Vergleich zum Menschen kann beim Schaf der maternale Blutraum aufgrund seines geschlossenen Blutgefäßsystems exakter quantifiziert werden. Abgesehen davon sind die hier vorgelegten Ergebnisse aber ähnlich denen, die bei der hämochorialen Plazenta des Menschen anzutreffen sind.

Auch das Meerschweinchen zeigt ein ähnliches fetales Kapillarwachstum wie Mensch und Schaf. Dieses ist aufgrund der Unterschiede zwischen dem hämochorialen Lakunensystem

des Meerschweinchens und dem villösen Plazentatyp, den Mensch und Schaf gemeinsam haben, allerdings nur eingeschränkt übertragbar.

Die morphologischen Übereinstimmungen von Schaf und Mensch, insbesondere die bei beiden innerhalb von Zotten gelegene fetale Vaskularisation, prädestinieren die Schafplazenta als Studienobjekt für den Menschen in ausgewählten Fragestellungen.

9. Summary

On the basis of selected parameters, morphological differences in the near-term placentae of two sheep populations (sea level / high altitude animals) of the epitheliochorial placenta type were examined by light microscopy using computer-aided image analysis.

The measurements were recorded and evaluated interactively and automatically, using an image analysis computer system.

Compared with sea level animals, high altitude ewes show a significantly expanded fetal vascular bed as well as a tendency to an expanded maternal vascular bed. When comparing altitudes, the number of the vascular cross sections taken tends to increase in fetal vessels, whereas an insignificantly lower number of maternal vascular cross sections is measured. There is a significant increase in the vascular diameter in fetal vessels, whereas in maternal vessels a tendency to enlarged diameters is evident. The proportion of vessels and tissue in the cotyledonary portion of the ovine placenta changes significantly in favour of the vessels, whereas in the caruncular portion a tendency to this is evident. Whereas the maternal septa spread roughly equivalently to the vascular area gained, the fetal villous area appears to decrease despite the considerably increased vascular volume.

The interhaemal membrane or the placental barrier is decreased significantly from the sea level to the high altitude ewes. In comparison with the human, the maternal blood space in the sheep can be quantified more accurately due to its closed blood vascular system. Apart from this, the results presented here are similar to those found in the haemochorial human placenta. Likewise, the guinea pig shows a fetal capillary growth similar to that in human and sheep. This, however, is only transferable with restriction due to the differences between the haemochorial lacunar system of the guinea pig and the villous placenta type shared by human and sheep.

The morphological correspondence between sheep and human, specifically the intravillous fetal vascularization shared by them, make the ovine placenta a valuable object of study with selected questions.

10. Literaturverzeichnis

ANDRESEN, A.: Die Plazentome der Wiederkäuer. *Morph. Jahrb.*, 1927 (**57**): 410-485.

ASSHETON, R.: The morphology of the ungulate placenta, particularly the development of that organ in the sheep, and notes upon the placenta of the elephant and hyrax. *Philosoph. Transact. Roy. Soc. Series*, 1906 B (**198**): 143-244.

BACON, B.J., GILBERT, R.D., KAUFMANN, P., SMITH, A.D., TREVINO, F.T., LONGO, L.D.: Placental anatomy and diffusing capacity in guinea pigs following long-term maternal hypoxia. *Placenta*, 1984 (**5**): 475-488.

BARCROFT, J., BARRON, D.H.: Observations upon the form and relations of the maternal and fetal vessels in the placenta of the sheep. *Anat. Rec.*, 1946 (**94**): 569-595.

BARRON, D.H., METCALFE, J., MESCHIA, G., HUCKABEE, W., HELLEGERS, A., PRYSTOWSKY, H.: Adaptations of pregnant ewes and their fetuses to high altitude. In: *The physiological Effects of High Altitude* / Ed.: Weihe, W.H. - New York: Macmillan, 1964: 115-125.

BELL, A.W., HAY, W.W.JR., EHRHARDT, R.A.: Placental transport of nutrients and its implications for fetal growth. *J. Reprod. Fertil.*, 1999 (**54** (Suppl.)): 401-410.

BENIRSCHKE, K., KAUFMANN, P.: Pathology of the human placenta. - 3rd Edition - New York, Berlin, Heidelberg: Springer, 1995.

BENIRSCHKE, K.: Recent trends in chorangiomas, especially those of multiple and recurrent chorangiomas. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 1999 (**3**): 264-269.

BJÖRKMAN, N.: Fine structure of the ovine placentome. *J. Anat.*, 1965 (**99**): 283-297.

BJÖRKMANN, N.: Fine structure of the fetal-maternal area of exchange in the epitheliochorial and endotheliochorial types of placentation. *Acta Anat.*, 1973 (**86** (Suppl.1)): 1-22.

BLOCK, B.S., SCHLAFER, D.H., WENTWORTH, R.A., KREITZER, L.A., NATHANIELSZ, P.W.: Intrauterine growth retardation and the circulatory responses to acute hypoxemia in fetal sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989 (**161**): 1576-1579.

BURTON, G.J., SAMUEL, C.A., STEVEN, D.H.: Ultrastructural studies of the placenta of the ewe: phagocytosis of erythrocytes by the chorionic epithelium at the central depression of the cotyledon. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.*, 1976 (**61**): 275-286.

BURTON, G.J., FENELEY, M.R.: Capillary volume fraction is the principal determinant of villous membrane thickness in the normal human placenta at term. *J. Dev. Physiol.*, 1992 (**17**): 39-45.

BURTON, G.J., JAUNIAUX, E.: Sonographic, stereological and Doppler flow velocimetric assessments of placental maturity. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1995 (**10**): 818-825.

BURTON, G.J., RESHETNIKOVA, O.S., MILOVANOV, A.P., TELESHOVA, O.V.: Stereological evaluation of vascular adaptations of human placental villi to differing forms of hypoxic stress. *Placenta*, 1996 (**17**): 49-55.

CARTER, A.M.: Factors affecting gas transfer across the placenta and the oxygen supply to the fetus. *J. Dev. Physiol.*, 1989 (**12**): 305-322.

CASTELLUCCI, M., SCHEPER, M., SCHEFFEN, I., CELONA, A., KAUFMANN, P.: The development of the human placental villous tree. *Anat. Embryol.*, 1990 (**181**): 117-128.

CHABES, A., PEREDA, J., BARRIENTOS, N., PERES, J., CAMPOS, L., MONROE, A., MAYORGA, A., HYAMS, L.: Comparative morphometry of the human placenta at high altitude and at sea level. 1. The shape of the placenta. *Obstet. Gynecol.*, 1968 (**31**): 178-185.

DANTZER, V., LEISER, R., KAUFMANN, P., LUCKHARDT, M.: Comparative morphological aspects of placental vascularization. *Troph. Res.*, 1988 (**3**): 235-260.

DAVIS, J., WIMSATT, W.A.: Observations on the fine structure of the sheep placenta. *Acta Anat.*, 1966 (**65**): 182-223.

EBERT, B.: Die Mikrovaskularisation des Rinderplazentoms. Eine rasterelektronenmikroskopische Studie an Gefäßausgüssen im histologischen Vergleich. Dissertation, Med. Vet.-Fachbereich Giessen, 1993.

EIBENSTEIN, M.: Charakterisierung fetaler Plazentaarterien von Rind und Schaf als Fraktale. Dissertation, Med. Vet.-Fachbereich Giessen, 1995.

FABER, J.J., THORNBURG, K.L.: Placental Physiology. Structure and Function of Feto-maternal Exchange. - New York: Raven Press, 1983. 33-54.

GEISEN, C., MOTTAGHY, K., SCHEFFEN, I., KAUFMANN, P.: Effect of long term hypoxia on oxygen transport properties of blood in pregnant guinea pigs. In: Oxygen transport to tissue XII. - New York: Plenum Press, 1990.

GRAHN, D., KRATCHMAN, J.: Variation in neonatal death rate and birth weight in the United States and possible relations to environmental radiation, geology and altitude. *Am. J. Hum. Genet.*, 1963 (15): 329-352.

GROSSER, O.: Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta mit besonderer Berücksichtigung des Menschen. - Wien, Leipzig: Braumüller, 1909.

GROSSER, O.: Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. In: Deutsche Frauenheilkunde, Geburtshilfe, Gynäkologie und Nachbargebiete in Einzeldarstellungen. - München: Bergmann, 1927.

HRADECKY, P., MOSSMAN, H.W., STOTT, G.G.: Comparative development of ruminant placentomes. *Theriogenology*, 1988 (29): 715-729.

JACKSON, M.R., MAYHEW, T.M., AND HAAS, J.D.: The volumetric composition of human term placentae: altitudinal, ethnic and sex differences in Bolivia. *J. Anat.*, 1987 (152): 173-187.

JACKSON, M.R., MAYHEW, T.M., HAAS, J.D.: On the factors which contribute to thinning of the villous membrane in human placentae at high altitude. I. Thinning and regional variation in thickness of trophoblast. *Placenta*, 1988 (9): 1-8.

JACOBS, R., ROBINSON, J.S., OWENS, J.A., FALCONER, J., WEBSTER, M.E.: The effect of prolonged hypobaric hypoxia on growth of fetal sheep. *J. Dev. Physiol.*, 1988 (10): 97-112.

JONES, C.J.P., KOOB, B., STODDART, R.W., HOFFMANN, B., LEISER, R.: Lectin-histochemical analysis of glycans in ovine and bovine near-term placental binucleate cells. *Cell Tissue Res.*, 1994 (278): 601-610.

KADYROV, M., KOSANKE, G., KINGDOM, J., KAUFMANN, P.: Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women. *Lancet*, 1998 (352): 1747-1749.

KAMITOMO, M., ALONSO, J.G., LONGO, L.D.: Effects of long term, high-altitude hypoxemia on ovine fetal cardiac output and blood flow. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993 (169): 701-707.

KAUFMANN, P., BRUNS, U., LEISER, R., LUCKHARDT, M., WINTERHAGER, E.: The fetal vascularisation of term human placental villi. II. Intermediate and terminal villi. *Anat. Embryol.*, 1985 (173): 203-214.

KAUFMANN, P., LUCKHARDT, M., LEISER, R.: Three-dimensional representation of the fetal vessel system in the human placenta. *Troph. Res.*, 1988 (3): 113-137.

KAUFMANN, P., KOSANKE, G., LEISER, R., SCHEFFEN, I., SCHWEIKHART, G.: Morphologische und morphometrische Grundlagen der Gefäßversorgung der menschlichen Plazenta. *Pränatale Dopplerdiagnostik*, 1992: 1-11.

KAUFMANN, P., KOHNEN, G., KOSANKE, G.: Wechselwirkungen zwischen Plazentamorphologie und fetaler Sauerstoffversorgung. Versuch einer zellbiologischen Interpretation pathohistologischer und experimenteller Befunde. *Gynäkologe*, 1993 (26): 16-23.

KINGDOM, J.C., KAUFMANN, P.: Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta*, 1997 (18): 613-621.

KINGDOM, J.C., KAUFMANN, P.: Oxygen and placental vascular development. *Adv. Exp. Med.*, 1999 (474): 259-275.

KITANAKA, T., ALONSO, J., GILBERT, R.D., LONGO, L., SIU, B., CLEMONS, G.: Fetal responses to long term hypoxemia in sheep. *Am. J. Physiol.*, 1989a (256): R1348-R1354.

KITANAKA, T., GILBERT, R., LONGO, L.: Maternal responses to long hypoxemia in sheep. *Am. J. Physiol.*, 1989b (256): R1340-R1347.

KREBS C., LONGO, L.D., LEISER, R.: Term ovine placental vasculature: Comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and histomorphometry. *Placenta*, 1997 (18): 43-51.

KRUGER, H. ARIAS-STELLA, J.: The placenta and the newborn infant at high altitudes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970 (106): 586-591.

LAWN, A.M., CHIQUOINE, A.D., AMOROSO, E.C.: The development of the placenta in the sheep and goat: an electron microscope study. *J. Anat.*, 1969 (105): 557-578.

LEISER, R.: Mikrovaskularisation der Ziegenplazenta, dargestellt mit rasterelektronisch untersuchten Gefäßausgüssen. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, 1987 (129): 59-74.

LEISER, R., KAUFMANN P.: Placental structure: In a comparative aspect. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1994 (102): 122-134.

LEISER, R., KREBS, C., EBERT, B., DANTZER, V.: Placental vascular corrosion cast studies: a comparison between ruminants and humans. *Microsc. Res. Tech.*, 1997 (38): 76-87.

LICHTY, J.A., TING, R.Y., BRUNS, P.D., DYAR, E.: Studies of babies born at high altitudes. *Am. Med. Assoc. J. Dis. Child.*, 1957 (93): 666-670.

LONGO, L.D., POWER, G.G., FORSTER, R.E.: Respiratory function of placenta as determined with carbon monoxide in sheep and dogs. *J. Clin. Invest.*, 1967 (46): 812-828.

LONGO, L.D., HILL, E.P., POWER, G.G.: Theoretical analysis of factors affecting placental O₂ transfer. *Am. J. Physiol.*, 1972 (222): 730-739.

LONGO, L.D., CHING, K.S.: Placental diffusing capacity for carbon monoxide and oxygen in unanesthetized sheep. *J. Appl. Physiol.*, 1977 (43): 885-893.

LONGO, L.D.: The Respiratory System, Vol. IV, Gas Exchange. In: Handbook of Physiology, Section 3/Ed.: Fishman, A.P. et. al. - Bethesda: American Physiological Society, 1987. 351-401.

LUCKHARDT, M., LEISER, R., KINGDOM, J., MALEK, A., SAGER, R., KAISIG, C., SCHNEIDER, H.: Effect of physiologic perfusion-fixation on the morphometrically evaluated dimensions of the term placental cotyledon. *Soc. Gynecol. Invest.*, 1996 (3): 166-171.

LUDWIG, K.S.: Zur Feinstruktur der materno-fetalen Verbindung im Plazentom des Schafes (*Ovis aries* L.). *Experientia*, 1962 (18): 212-213.

MAKOWSKI, E.L.: Maternal and fetal vascular nets in placentas of sheep and goats. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968 (100): 283-288.

MAYHEW, T.M., JOY, C.F., HAAS, J.D.: Preliminary study of morphometric diffusing capacities in human placentas delivered at different altitudes. *J. Anat.*, 1983 (137): 787-826.

MAYHEW, T.M., JACKSON, M.R., HAAS, J.D.: Oxygen diffusive conductances of human placentae from term pregnancies at low and high altitudes. *Placenta*, 1990 (11): 493-503.

MAYHEW, T.M.: Scaling placental oxygen diffusion to birth weight: studies on placentae from low- and high-altitude pregnancies. *J. Anat.*, 1991 (175): 187-194.

MAZESS, R.B.: Neonatal mortality and altitude in Peru. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1965 (23): 209-214.

MCCULLOUGH, R.E., REEVES, J.T., LILJEGREN, R.L.: Fetal growth retardation and increases infant mortality at high altitude. *Arch. Environ. Health*, 1977 (32): 36-39.

MOORE, L.G., ROUNDS, S.S., JAHNIGEN, D., GROVER, R.F., REEVES, J.T.: Infant birth weight is related to maternal arterial oxygenation at high altitude. *J. App. Physiol.*, 1982 (52): 695-699.

MOSSMAN, H.W.: Vertebrate Fetal Membranes. Rutgers University Press. - New Brunswick (New Jersey), 1987.

ONG, P.J.L. AND BURTON, G.J.: Thinning of the placental villous membrane during maintenance in hypoxic organ culture: structural adaptation or syncytial degeneration? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1991 (39): 103-110.

PENNINGA, L., LONGO, L.D.: Ovine placentome morphology: Effect of high altitude long-term hypoxia. *Placenta*, 1998 (19): 187-193.

RESHETNIKOVA, O.S., BURTON G.J., MILANOV, A.P.: Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit; the morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994 (171): 1560-1565.

REYNOLDS, L.P., KILLILEA, S.D., REDMER, D.A.: Angiogenesis in the female reproductive system. *FASEB J.*, 1992 (6): 886-892.

ROMEIS, R.: Mikroskopische Technik. - München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1989.

RÜSSE, I., SINOWATZ, F.: Lehrbuch der Embryologie der Haustiere. - Berlin, Hamburg: Parey, 1991. 159-212.

SCHEFFEN, I., KAUFMANN, P., PHILIPPENS, L., LEISER, R., GEISEN, C., MOTTAGHY, K.: Alterations of the fetal capillary bed in the guinea pig placenta following long-term hypoxia. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1990 (277): 779-790.

SOMA, H., WATANABE, Y., HATA, T.: Chorangiomas and chorangioma in three cohorts of placentas from Nepal, Tibet and Japan. *Reprod. Fertil. Dev.*, 1995 (7): 1533-1538.

STEVEN, D.H.: Anatomy of the placental barrier. In: Comparative placentation: Essays in Structure and Function/Ed. Steven, D.H. - London: Academic Press, 1975. 25-56.

STEVEN, D.H., BURTON, G.J., SAMUEL, C.A.: Histology and electron microscopy of sheep placental membranes. *Placenta*, 1981 (Suppl. 2): 11-34.

STRAHL, H.: Die Embryonalhüllen der Säugetiere und die Placenta. In: Hertwigs Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. - Jena: Fischer, 1906.

TOMINAGA, T., PAGE, E.W.: Accommodation of the human placenta to hypoxia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966 (**94**): 679-691.

VATNICK, I., SCHOKNECHT, P.A., DARRIGRAND, R., BELL, A.W.: Growth and metabolism of the placenta after unilateral fetectomy in twin pregnant ewes. *J. Dev. Physiol.*, 1991 (**15**): 351-356.

WILKENING, R.B. MESCHIA, G.: Comparative physiology of placental oxygen transport. *Placenta*, 1992 (**13**): 1-15.

WIMSATT, W.A.: New histological observations on the placenta of the sheep. *Am. J. Anat.*, 1950 (**87**): 391-458.

WIMSATT, W.A.: Some aspects of the comparative anatomy of the mammalian placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962 (**84**): 1569-1593.

WOODING, F.B.P.: Current topic: the synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta*, 1992 (**13**): 101-113.

WOODING, F.B.P., FLINT, D.J.: Development of embryonic membranes in the various vertebrate taxa. In: Marshall's Physiology of Reproduction. - 4th Edition by G.E. Lamming.- London, Glasgow, New York...: Chapman & Hall, 1994. 233-460.

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Silber-Imprägnation nach Movat.....	22
Tabelle 2: Fetale Gewebefläche in μm^2 mit Standardabweichung ()	29
Tabelle 3: Fetale Gesamtgefäßfläche in μm^2 mit Standardabweichung ().....	31
Tabelle 4: Anzahl fetaler Gefäße mit Standardabweichung ().....	33
Tabelle 5: Durchschnittliche Gefäßfläche je fetales Gefäß in μm^2 mit Standardabweichung ().....	35
Tabelle 6: Anteil fetaler Gefäßfläche an fetalem Gewebe in μm^2 mit Standardabweichung ().....	37
Tabelle 7: Maternale Gewebefläche in μm^2 mit Standardabweichung ()	39
Tabelle 8: Maternale Gesamtgefäßfläche in μm^2 mit Standardabweichung ().....	41
Tabelle 9: Anzahl maternaler Gefäße mit Standardabweichung ()	43
Tabelle 10: Durchschnittliche maternale Einzelgefäßfläche in μm^2 mit Standardabweichung ().....	45
Tabelle 11: Anteil maternaler Gefäßfläche an maternalem Gewebe mit Standardabweichung ().....	47
Tabelle 12: Diffusionsstrecke zwischen maternalen und fetalen Gefäßen in μm mit Standardabweichung ().....	49

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Plazentation des Schafes. Schematische Darstellung der Fruchthüllen.....	9
Abbildung 2: Schematischer Schnitt durch ein Plazentom des Schafes.....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung der materno-fetalen Barriere nach der Grosser-Klassifikation.....	13
Abbildung 4: Übersicht über die Gefäßterminologie	14
Abbildung 5: Kapillarschlaufe eines fetalen Gefäßausgusses einer Schafplazenta	17
Abbildung 6: Vereinfachtes Schema über das materno-fetale, quer- bis gegenströmige Blutflussprinzip der Ziege.....	17
Abbildung 7: Beispiel für einen Gewebekeil aus der Schafplazenta.....	24
Abbildung 8: Schema der hierarchischen Varianzanalyse	26
Abbildung 9: Messungskriterien am Beispiel eines Gesichtsfeldes der Schafplazenta	19
Abbildung 10: Fetale Gesamtgewebefläche	30
Abbildung 11: Fetale Gesamtgefäßfläche	32
Abbildung 12: Anzahl fetaler Gefäße.....	34
Abbildung 13: Durchschnittliche Gefäßfläche je fetales Einzelgefäß.....	36
Abbildung 14: Anteil fetaler Gefäßflächen an fetalen Gewebeflächen	38
Abbildung 15: Maternale Gewebefläche.....	40
Abbildung 16: Maternale Gesamtgefäßfläche	42
Abbildung 17: Anzahl maternaler Gefäße.....	44
Abbildung 18: Durchschnittliche Fläche maternaler Einzelgefäße.....	46
Abbildung 19: Anteil maternaler Gefäßfläche an maternalem Gewebe.....	48
Abbildung 20: Minimale Diffusionsstrecke zwischen maternalen und fetalen Gefäßen.....	50

6. Anhang

Anpassung des Schaf-Fetus an hypobare Hypoxie			
Parameter	Tieflandtier	Hochlandtier	Autoren
Herzrate	173 auf 152 bpm	173 auf 152 bpm	Kitanaka et al. 1989
Herzminutenvolumen	483 ± 11.6 ml/min/kg	351.5 ± 55 ml/min/kg	Kamitomo et al. 1993
	564 ± 104 ml/min/kg	470 ± 106 ml/min/kg	Block et al. 1990
Blutvolumen	200 - 650 ml	332 - 775 ml	Prystowsky et al. 1960
	261 - 424 ml	320 - 680 ml	Kitanaka et al. 1989
Blutvolumen/kg Fetus	167 ± 11 ml/kg	245 ± 11 ml/kg	Kitanaka et al. 1989
	161 ml/kg	310 ml/kg	Prystowsky et al. 1960
Hämatokrit	36- 47 %	40 - 62 %	Prystowsky et al. 1960
	40.2 ± 1.7 %	57.5 ± 3.5 %	Jacobs et al. 1988
	32 %	44 %	Kitanaka et al. 1988a
Hämoglobingehalt	11.6 ± 1.0 g/dl	15.4 ± 1.8 g/dl	Jacobs et al. 1988
	10.0 ± 1.0 g/dl	14.0 ± 1.2 g/dl	Kitanaka et al. 1989a
	10.1 ± 0.7 g/dl	12.6 ± 0.6 g/dl	Kamitomo et al. 1993
Plazentablutfluss	171.6 ± 31.6 ml/min/kg	160.5 ± 25.6 ml/min/kg	Kamitomo et al. 1993
	175 ± 37 ml/min/kg	147 ml/min/kg	Block et al. 1990
	193 - 251 ml/min/kg		Carter 1989
Blutsauerstoffgehalt	7.59 ± 0.6 ml/dl	8.0 ± 0.83 ml/dl	Kamitomo et al. 1993
	8.5 ml/dl	8.0 ml/dl	Kitanaka et al. 1989
Oxyhämoglobingehalt	65 %	45 %	Kitanaka et al. 1989
Blutdruck	38.9 - 51.4 mmHg	38.9 - 53.3 mmHg	Kitanaka et al. 1989
P(O ₂)	29.7 ± 2.1 Torr	19.1 ± 2.1 Torr	Kitanaka et al. 1989
	22.1 ± 1.2 Torr	12.2 ± 0.4 Torr	Jacobs et al. 1988
	22.1 ± 0.5 Torr	18.5 ± 1.1 Torr	Kamitomo et al. 1993
	22.5 ± 2.2 Torr	17.0 ± 2.0 Torr	Block et al. 1990
P(CO ₂)	Ca. 53.0 Torr	49.4 - 45.3 ± 2.0 Torr	Kitanaka et al. 1989
Körpergewicht		2802 ± 182 g.	Kamitomo et al. 1993
	3728 ± 583 g.	2974 ± 235 g.	Block et al. 1990
	3170 ± 410 g.	3340 ± 300 g.	Kitanaka et al. 1989
	4230 ± 287 g	3353 ± 527 g.	Jacobs et al. 1988
	4147 ± 511 g	3462 ± 723 g.	Jacobs et al. 1988
	4.34 ± 150 g	4.45 ± 380 g	Penninga et al. 1998
Plazentagewicht	543.8 ± 175.6 g	416.9 ± 24.6 g	Jacobs et al. 1988
	385.8 ± 73.2 g	339.9 ± 58.3 g	Jacobs et al. 1988
	405 ± 137 g	283 ± 76 g	Block et al. 1990
		372.9 ± 27.9 g	Kamitomo et al. 1993
	336 ± 17 g	342 ± 62 g	Penninga et al. 1998
Plazenta/Körpergew.	12.8 ± 3.7 %	12.6 ± 1.6 %	Jacobs et al. 1988
	9.0 ± 2.0 %	10.0 ± 2.0 %	Jacobs et al. 1988
	9.8 ± 2.2 %	11.3 ± 3.5 %	Block et al. 1990
		14.1 ± 0.7 %	Kamitomo et al. 1993
	8.0 ± 1.0 %	8.0 ± 1.0 %	Penninga et al. 1998
Plazentomgewicht	7.31 ± 2.31 g	3.87 ± 0.96 g	Jacobs et al. 1988
	5.56 ± 1.41 g	4.37 ± 1.52 g	Jacobs et al. 1988
	4.5 ± 0.2 g	5.5 ± 0.7 g	Penninga et al. 1998

Anpassung des Schafes an hypobare Hypoxie			
Parameter	Tieflandtier	Hochlandtier	Autor
Herzrate	Ca 120 - 110 bpm	n.s. Änderung	Kitanaka 1989a
Herzminutenvolumen	7.15 ± 0.46 l/min	6.13 ± 0.46 l/min	Kitanaka et al. 1989a
Blutvolumen	Ca. 2800 ml	n.s. Änderung	Kitanaka 1989a
Hämatokrit	26.7 ± 1.5 %	31.5 ± 1.5 %	Kitanaka et al. 1989a
	39.1 ± 3.8 %	58.0 ± 4.2 %	Jacobs et al. 1988
Hämoglobingehalt	8.9 ± 0.5 g/dl	10.5 ± 0.5 g/dl	Kitanaka et al. 1989a
	12.9 ± 1.6 g/dl	16.8 ± 1.1 g/dl	Jacobs et al. 1988
Blutsauerstoffgehalt	11.4 ± 0.6 g/dl	9.3 ± 0.6 g/dl	Kitanaka et al. 1989a
Oxyhämoglobingehalt	93.2 ± 4.2 %	76.2 ± 4.2 %	Kitanaka et al. 1989a
Blutdruck	Leichter Rückgang	91.9 - 81.4 mmHG	Kitanaka et al. 1989a
P(O ₂)	101.5 ± 5.1 Torr	59.2 ± 5.1 Torr	Kitanaka et al. 1989a
	90.6 ± 9.6 Torr	49.4 ± 8.2 Torr	Jacobs et al. 1988
P(CO ₂)	38.3 ± 1.5 Torr	34.6 ± 1.5 Torr	Kitanaka et al. 1989a
Körpergewicht	Gleiche Entwicklung	in beiden Gruppen	Kitanaka et al. 1989a
Uteriner Blutfluss	1.180 ± 134 ml/min	1.360 ± 190 ml/min	Kitanaka et al. 1989a
	Ca. 370 ml/min/kg (fetus)	Ca. 410 ml/min/kg (fetus)	Kitanaka et al. 1989a
		± 35 %	Barron 1964
	200 - 464 ml/min/kg (fetus)		Carter 1989
Uteriner Gefäßwiderstand	Ca. 0.75 mmHG*min/ml	n.s. Änderung	Kitanaka et al. 1989a
Uteroplazentare Sauerstoffzufuhr	Ca. 130 ml/min	n.s. Änderung	Kitanaka et al. 1989a
Uterine Sauerstoffaufnahme	Ca. 30 ml/min	n.s. Änderung	Kitanaka et al. 1989a
Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz		n.s. Änderung	Kitanaka et al. 1989a

Dank sagen möchte ich an dieser Stelle allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die technische Unterstützung danke ich Frau S. Schubert-Porth und Frau A. Hax.

Für den sachkundigen Beistand danke ich Frau Dr. C. Pfarrer.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. R. Leiser für die Überlassung des Themas und die stets positive Begleitung der Arbeit.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die aufgebrauchte Geduld und Unterstützung.

Diese Arbeit wurde am 1.5.2001 anlässlich des 60. Geburtstages von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Leiser abgeschlossen. Für die Einladung zur Festvorlesung und der sich anschließenden festlichen Abendveranstaltung bedanke ich mich sehr. Das gelungene Fest wird mir in bleibender Erinnerung sein.