

# Kapitel 3 Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen

M. Vogel

## Inhaltsverzeichnis

|   |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| Weiterführende Literatur  | 370 | Blasenmole   | 402 |
| <b>Plazenta</b>   | 371 | Invasive Blasenmole                                  |     |
| Entwicklung   | 371 | (Chorioadenoma destruens)                            | 402 |
| Wachstum und Reifung der Plazenta                                       | 372 | Chorionkarzinom                                      | 403 |
| Anatomie der Plazenta bei der Geburt                                    | 372 | „Placental site trophoblastic tumor“                 | 403 |
| Funktion der Plazenta   | 374 | Unklassifizierte Trophoblastenerkrankung:            | 404 |
| Literatur   | 375 | Chorangiom/Fibrom                                    | 404 |
| <b>Pathologie des Aborts</b>  | 375 | Teratom  | 404 |
| Frühstabort   | 377 | Tumorabsiedlungen in der Plazenta                    | 404 |
| Embryonaler Abort   | 377 | Morphologisch faßbare Plazentainsuffizienz           | 406 |
| Zusammenhänge zwischen Ätiologie und Morphologie beim embryonalen Abort | 379 | Literatur  | 408 |
| Habituellder Abort  | 382 | <b>Plazenta bei Mehrlingsschwangerschaft</b>         | 409 |
| Endometriumveränderungen nach Abort                                     | 383 | Fetus papyraceus                                     | 410 |
| Fetaler Abort   | 383 | Feto-fetales Transfusions-Syndrom                    | 411 |
| Literatur   | 384 | Akardius   | 412 |
| <b>Pathologie der Plazenta</b>  | 384 | Literatur  | 413 |
| Wachstumsstörungen und Formveränderungen der Plazenta                   | 384 | <b>Pathologie der Nabelschnur</b>                    | 413 |
| Variationen im Nabelschnuransatz  | 385 | Hämatome der Nabelschnur                             | 414 |
| Veränderungen der chorionalen Deckplatte                                | 386 | Echte Knoten   | 414 |
| Implantationsschäden im engeren Sinne                                   | 386 | Tumoren  | 414 |
| Plazenta mit überstarker Implantationstiefe                             | 387 | Nabelschnurumschlingung                              | 414 |
| Entwicklungsstörungen der Allantoisgefäße                               | 387 | Letale Nabelschnurkomplikationen                     | 414 |
| Solitäre Nabelschnurarterie   | 387 | Literatur  | 414 |
| Vas aberrans  | 387 | <b>Pathologie der Eihaut</b>                         | 415 |
| Fetale Aneurysmata und Varizen  | 387 | <b>Pathologie der Fruchtwassermenge</b>              | 415 |
| Zottenreifungsstörungen   | 388 | <b>Pathologie der feto-plazentaren Einheit</b>       | 415 |
| Durchblutungsstörungen  | 392 | Unzeitgemäße Geburt                                  | 415 |
| Materno-plazentare Durchblutungsstörungen                               | 392 | Plazenta bei Frühgeburt                              | 416 |
| Morphologische Zeichen der vorzeitigen Plazentalösung                   | 393 | Plazenta bei Spätgeburt (Übertragung)                | 416 |
| Feto-plazentare Durchblutungsstörungen                                  | 394 | Fetale Hypotrophie                                   | 416 |
| Fetale Gefäßerkrankungen  | 395 | Pathologie des Feten                                 |     |
| Plazentazysten  | 396 | bei intrauteriner Wachstumsretardierung              | 417 |
| Entzündung der Plazenta   | 396 | Fetale Hypertrophie                                  | 417 |
| Spezielle Beispiele bei intrauteriner fetaler Allgemeininfektion        | 400 | Fetale Dystrophie                                    | 417 |
| Listeriose  | 400 | Fetale Anämie  | 418 |
| Toxoplasmose  | 400 | Hydrops congenitus                                   | 418 |
| Lues connata  | 400 | Spezielle Krankheitsbilder der Plazenta-Kind-Einheit | 419 |
| Röteln  | 400 | Morbus haemolyticus neonatorum                       | 419 |
| Zytomegalie   | 401 | Fetopathia haemolytica                               | 420 |
| Herpes-simplex-Infektion  | 401 | $\alpha$ -Thalassämie                                | 420 |
| Ringelröteln  | 401 | Plazentabeteiligung bei fetaler Speicherkrankheit    | 420 |
| Tumoren der Plazenta  | 401 | Kyematopathia diabetica                              | 420 |
| Trophoblastenerkrankung/Trophoblastentumor                              | 401 | Placentopathia diabetica                             | 421 |
| Partialmole   | 401 | Embryopathia diabetica                               | 421 |
|   |     | Fetopathia diabetica                                 | 421 |
|   |     | Hypertensive Erkrankungen                            |     |
|   |     | in der Schwangerschaft                               | 423 |
|   |     | HELLP-Syndrom  | 424 |
|   |     | Literatur  | 424 |

|   |     |   |     |
|---|-----|---|-----|
| <b>Extrauterin gravidität</b> . . . . .                       | 425 | <b>Pathologie der Niere des Neugeborenen</b> . . . . .  | 450 |
| Literatur . . . . .   | 427 | Reifestand der fetalen und neonatalen Niere . . . . .   | 450 |
| <b>Pathologie des Totgeborenen</b> . . . . .                  | 427 | Pathologie der akuten Niereninsuffizienz  |     |
| Perinatale Sterblichkeit . . . . .                            | 430 | des Neugeborenen . . . . .  | 451 |
| <b>Spezielle Pathologie der Neugeborenenperiode</b> . . . . . | 431 | Kristalline Ablagerungen in der Neugeborenniere . . . . .   | 451 |
| <b>Pathologie der Neugeborenenlunge</b> . . . . .             | 431 | Nierenvenenthrombose . . . . .  | 451 |
| Lungenwachstum und -reifung . . . . .                         | 433 | Kongenitales nephrotisches Syndrom . . . . .  | 451 |
| Primäre Lungenentfaltungsstörungen                            |     | Kongenitale Nierentumoren . . . . .   | 452 |
| bei Lungenunreife . . . . .                                   | 433 | Literatur . . . . .   | 452 |
| Bilaterale Lungenhypoplasie . . . . .                         | 434 | <b>Pathologie geburtstraumatischer Schäden</b> . . . . .  | 452 |
| Hyaline Membrankrankheit . . . . .                            | 435 | Geburtstraumatische Schäden am Schädelinhalt . . . . .  | 452 |
| Massive Lungenblutungen . . . . .                             | 437 | Kephalhämatom . . . . .   | 452 |
| Mekoniumaspirations-Syndrom . . . . .                         | 438 | Literatur . . . . .   | 452 |
| Perinatalpneumonie . . . . .                                  | 439 | <b>Weiterführende Literatur</b>   |     |
| Pneumonie bei B-Streptokokkeninfektion . . . . .              | 439 | 1. Assali NS (ed) (1972) Pathophysiology of gestation, vol II: Fetal-placental disorders, vol III: Fetal and neonatal disorders. Academic Press, New York London                                      |     |
| Komplikationen bei Beatmung                                   |     | 2. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (1994) Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn, 4th edn. Lippincott, Philadelphia   |     |
| des Neugeborenen . . . . .                                    | 440 | 3. Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) (1981) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York  |     |
| Intubationsschäden an den großen Luftwegen . . . . .          | 440 | 4. Benirschke K, Driscoll SG (1967) The pathology of the human placenta. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd VII/5. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 98–571 |     |
| Nekrotisierende Tracheobronchitis . . . . .                   | 440 | 5. Benirschke K, Kaufmann P (1990) Pathology of the human placenta, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo   |     |
| Extralaevolare Gasansammlung . . . . .                        | 440 | 6. de Sa DJ (1995) Pathology of neonatal intensive care. Chapman & Hall Medical, London Glasgow   |     |
| Interstitielles Lungenemphysem . . . . .                      | 440 | 7. Dimmick JE, Kalousek DK (eds) (1992) Developmental pathology of the embryo and fetus. Lippincott, Philadelphia New York London Hagerstown  |     |
| Bronchopulmonale Dysplasie . . . . .                          | 441 | 8. Keeling JD (ed) (1987) Fetal and neonatal pathology. Springer, London Berlin Heidelberg New York   |     |
| Gefäßveränderungen der Neugeborenenlungen . . . . .           | 442 | 9. Larroche J-C (1977) Developmental pathology of the neonate. Excerpta Medica, Amsterdam   |     |
| Persistierende pulmonale Hypertonie                           |     | 10. Perrin EVDK (ed) (1984) Pathology of the placenta. Churchill, Livingstone New York  |     |
| des Neugeborenen (PPHN) . . . . .                             | 442 | 11. Philippe E (1986) Pathologie foeto-placentaire. Masson, Paris   |     |
| Lungenarterienembolie . . . . .                               | 443 | 12. Polin RA, Fox WW (1992) Fetal and neonatal physiology, vols 1 and 2. Saunders, Philadelphia London Toronto Montreal   |     |
| Morphologie nach Surfactantsubstitution . . . . .             | 443 | 13. Reed GB, Claireaux AE, Bain AD (1989) Diseases of the fetus and newborn. Chapman&Hall, London   |     |
| Folgeveränderungen bei Nabelgefäßkatheterismus . . . . .      | 443 | 14. Stocker J Th, Dehner LP (1992) Pediatric pathology, vol 1 and 2. Lippincott, Philadelphia   |     |
| Literatur . . . . .   | 443 | 15. Vogel M (1996) Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo  |     |
| <b>Pathologie des Herzens</b> . . . . .                       | 445 | 16. Wigglesworth JS, Singer DB (eds) (1991) Textbook of fetal and perinatal pathology, vols 1 and 2. Blackwell, Oxford London Edinburgh   |     |
| Erkrankungen des Myokards . . . . .                           | 445 |   |     |
| Myokarditis . . . . .   | 445 |   |     |
| Kardiomyopathien . . . . .                                    | 445 |   |     |
| Primäre Kardiomyopathie . . . . .                             | 445 |   |     |
| Myokardinfarkt des Neugeborenen . . . . .                     | 445 |   |     |
| Konnataler Atrioventrikularblock . . . . .                    | 446 |   |     |
| Kongenitale Herztumoren . . . . .                             | 446 |   |     |
| Literatur . . . . .   | 446 |   |     |
| <b>Pathologie der Abdominalorgane</b> . . . . .               | 446 |   |     |
| Neonatale nekrotisierende Enterokolitis . . . . .             | 446 |   |     |
| Hämorrhagische Erosionen und Ulzera des Magens . . . . .      | 447 |   |     |
| Neonatale Appendizitis . . . . .                              | 448 |   |     |
| Mekoniumileus . . . . .                                       | 448 |   |     |
| Dünndarmtumoren . . . . .                                     | 448 |   |     |
| <b>Pathologie der Leber des Neugeborenen</b> . . . . .        | 449 |   |     |
| Histologischer Reifestand . . . . .                           | 449 |   |     |
| Lebernekrosen in der Perinatalperiode . . . . .               | 449 |   |     |
| Leberkapselhämatom . . . . .                                  | 449 |   |     |
| Fehlbildungen . . . . .                                       | 449 |   |     |
| Cholestase beim Neugeborenen . . . . .                        | 449 |   |     |
| Hepatitis . . . . .   | 449 |   |     |
| Leberveränderungen bei parenteraler Ernährung . . . . .       | 449 |   |     |
| Kongenitale Leberzirrhose . . . . .                           | 450 |   |     |
| Kongenitale Lebertumoren . . . . .                            | 450 |   |     |
| Literatur . . . . .   | 450 |   |     |

## Plazenta

### Entwicklung

Die formale Frühentwicklung der Plazenta des Menschen kann in 3 *Stadien* gegliedert werden:

- *Präimplantation*, bis 6. Tag p.c.,
- *Implantation*, ab etwa 7. bis 12. Tag p.c.,
- *Zottenbildung*, etwa ab 13. Tag bis 4. Wochen p.c.

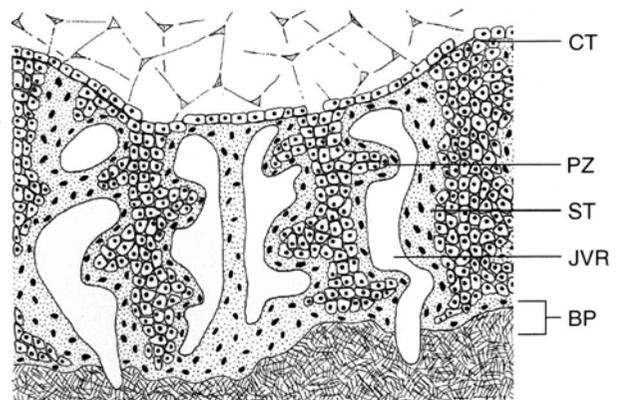
*Präimplantation*: 4 Tage nach Bildung der Zygote entsteht über ein Mehrzellenstadium eine frei in der Tubenlichtung befindliche *Blastozyste*. Sie besitzt einen äußeren Trophoblasten und eine innere Zellmasse. Aus dem Trophoblasten entwickelt sich der *Zyto-* und *Synzytiotrophoblast* der Plazenta. Die innere Zellmasse besteht aus *Epi-* und *Hypoblast*. Aus dem *Epiblasten* gehen das extraembryonale Mesoderm, der Embryo und das Amnion hervor, aus dem *Hypoblasten* das extraembryonale Entoderm und der Dottersack<sup>20</sup>.

Die *Implantation der Blastozyste* in das Endometrium erfolgt am etwa 7. Tag p.c. gerichtet, das heißt mit vorangehendem Embryoblasten. Am Implantationspol erfährt der Synzytiotrophoblast ein rasches *Dickenwachstum*. Er breitet sich im Interstitium des Endometriums aus und dringt in mütterliche Gefäße ein. Im Inneren seines Zellverbandes entsteht ein System kommunizierender *Lakunen*. Sie enthalten mütterliches Blut und werden von dem trabekulär formierten *Synzytiotrophoblasten* begrenzt<sup>19</sup>. Ab 12.–13. Tag p.c. wachsen *Zytotrophoblastzellen* aus der präsumptiven Chorionplatte in die Achse der Trabekel ein. Gleichzeitig wandern aus der Chorionplattenanlage primitive Bindegewebszellen als *extraembryonales Mesenchym* in die Fruchthöhle ein.

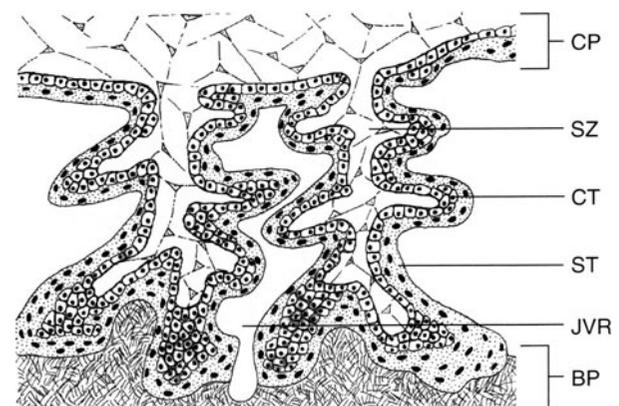
Die *Zottenbildung* beginnt mit der Formierung von Primärzotten zwischen dem 13. und 15. Entwicklungstag.

- Die *Primärzotten* sprossen seitlich aus den Trophoblasttrabekeln in die mütterlichen Lakunen. Sie enthalten *außen Synzytium* und *innen Zytotrophoblastzellen* (Abb. 3.1).
- *Sekundärzotten* entstehen etwa ab dem 15. bis 16. Tag p.c. durch *zentrifugales Wachstum* des extraembryonalen Mesenchyms in die zentralen Abschnitte der Primärzotten, deren Zellen auf diese Weise allmählich durch Stroma ersetzt werden. Durch ständige Neubildung von Primär- und Sekundärzotten wird aus dem Lakunensystem ein *intervillöser Raum*. An der Spitze der Sekundärzotten sind *Trophoblastsäulen* ausgebildet, die an der Basis als Haftzotten mit einer *Trophoblastschale* verbunden sind.

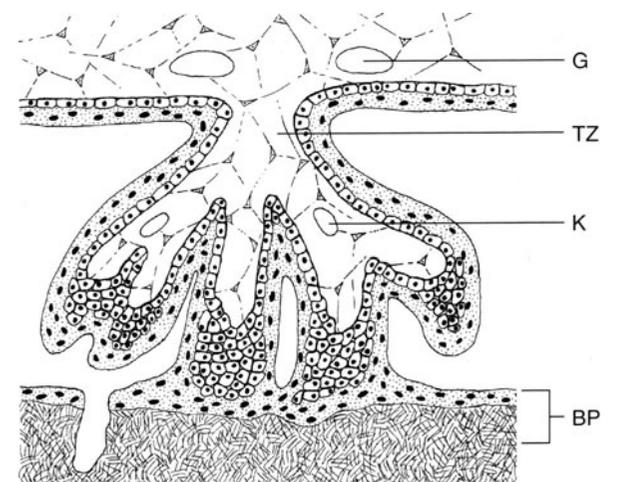
Zum Zeitpunkt der Sekundärzottenentwicklung wird aus dem embryonalen Mesoderm der *Haftstiel* gebildet, dessen Gefäße am 17.–18. Tag p.c. die Chorionplatte erreichen.



a



b



c

**Abb. 3.1 a–c.** Schema der Zottenbildung in der Frühentwicklung der Plazenta. **a** 13.–15. Tag p.c.: Primärzottenstadium. **b** 15. bis etwa 21. Tag p.c.: Sekundärzottenstadium. **c** Etwa ab 18. Tag p.c.: Tertiärzotten mit Gefäßausstattung.

CT Zytotrophoblast; ST Synzytiotrophoblast; PZ Primärzotten; JVR Intervillöser Raum; BP Vorläufige Basalplatte; CP Chorionplatte; SZ Sekundärzotte; G Allantoisgefäße der Chorionplatte; TZ Tertiärzotte; K Zottenkapillaren

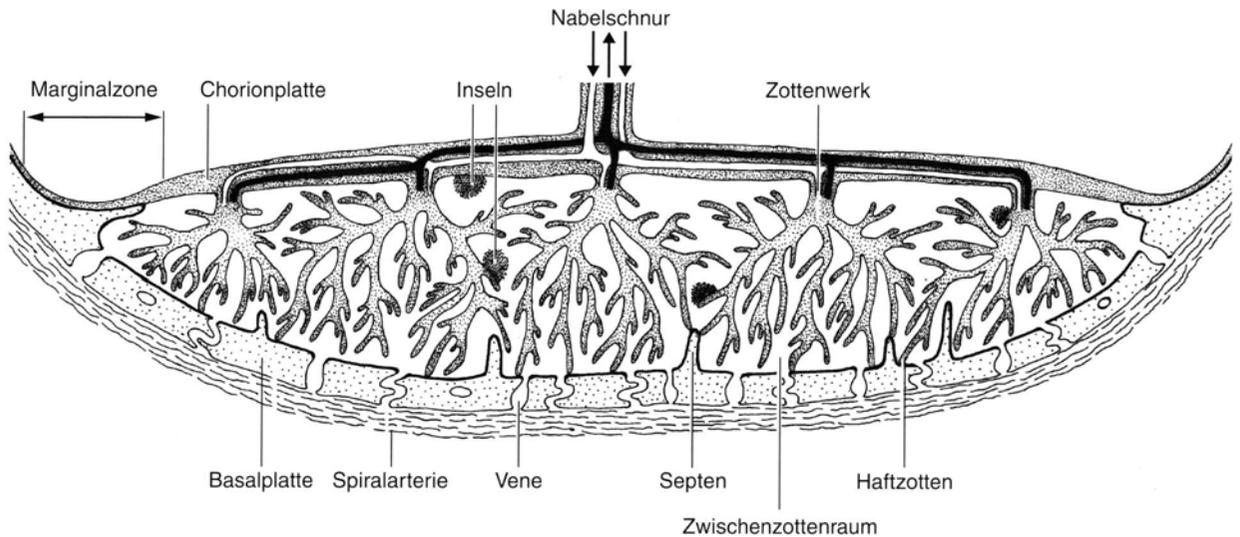


Abb. 3.2. Schematische Darstellung des prinzipiellen Aufbaus der menschlichen Plazenta<sup>2</sup>

- Das *Tertiärzottenstadium* beginnt mit dem Auftreten *autochthoner Kapillaren* innerhalb der Zotten zwischen dem 18. und 21. Tag p.c. Die Kapillaren entstammen den Mesenchymzellen der Sekundärzotten<sup>19</sup>. Der Zeitpunkt der Vereinigung der Kapillaren mit den Allantoisgefäßästen aus der Chorionplatte ist nicht eindeutig bekannt. Er wird etwa Mitte bis Ende der 4. Entwicklungswoche angenommen.

## Wachstum und Reifung der Plazenta

Sie folgen einer ökonomisch zweckmäßigen Organisation der Zotten und Gestaltung des Zwischenzottenraumes:

- **Organwachstum** mit Vermehrung von funktionstüchtiger Trophoblastmasse, mit Vergrößerung der Zottenoberfläche und Zunahme des Volumens des Zwischenzottenraumes<sup>11, 15, 26, 27, 28</sup>.
- **Zottenreifung** mit Vergrößerung der fetomaternalen Austauschfläche und der Verkürzung der Diffusionsstrecke zwischen mütterlichem und fetalem Blut.
- **Wachstum und Reifung** sind Voraussetzung für eine territoriale Gliederung des Plazentaparenchyms in *feto-maternale Strombahneinheiten*<sup>17, 23, 27, 38</sup>.

## Anatomie der Plazenta bei der Geburt

Die Plazenta ist nach Abgrenzung des *Chorion laeve* vom *Chorion frondosum* (etwa 13.–14. SSW) ein scheibenförmiges Organ. Sie besitzt am Termin ein *Reingewicht*, d.h. ohne Eihaut und ohne Nabelschnur, von ca. 500 g, eine Basalfläche von etwa 200 cm<sup>2</sup> und eine Höhe von etwa 20–25 mm<sup>5, 15</sup>.

Die Grenzfläche der Plazenta zur Fruchthöhle bildet die *fetale Chorionplatte* (Abb. 3.2). Die Grenze

zum Uterus stellt die Basalplatte dar. Beide treffen in der Marginalzone zusammen. Zwischen ihnen befindet sich das *Plazentaparenchym*, welches sich aus *Zottenwerk* (58%) und *Intervillosum* (42%) zusammensetzt.

**Chorionplatte.** Sie besteht aus mehreren, in der Spätschwangerschaft häufig nicht mehr abgrenzbaren *Bindegewebsschichten*. Sie wird fruchthöhlenwärts von *Amnionepithel* bedeckt. Auf ihrer Oberfläche inseriert die *Nabelschnur* und verzweigen sich deren Segment- und Subsegmentäste. Basal besitzt die Chorionplatte an ihrer Grenzfläche zum Zwischenzottenraum eine durchgehende Fibrinoidschicht: *Langhans-Fibrinoid*.

**Basalplatte.** Sie ist *makroskopisch* durch unregelmäßig ausgebildete Furchen in sog. *Plazentalappen* unterteilt. Sie besteht überwiegend aus mütterlicher *Dezidua*, enthält aber auch fetale Trophoblastzellen. Sie besitzt einen zwischenzottenraumnahen (*Rohr-Fibrinoid*) und einen tiefer gelegenen Fibrinoidstreifen (*Nitabuch-Fibrinoid*). Vor allem in den basalen Abschnitten des Rohr-Fibrinoids sind besonders große basophile Zytotrophoblastzellen nachzuweisen. In der Basalplatte verlaufen die Endäste der Spiralarterien, wobei eine Arterie mehrere Mündungen aufweisen kann.

*Septen* ragen von der Basalplatte in den Zwischenzottenraum. Wie die Basalplatte enthalten sie Trophoblast- und Deziduazellen. *Inseln* sind überwiegend trophoblastär aufgebaut, enthalten aber auch in wechselnder Menge Deziduazellen. Sowohl Septen als auch Inseln sind unterschiedlich reich von Fibrinoid durchsetzt. Nicht selten entstehen in ihrem Zentrum durch Zelldegeneration *Pseudozysten*, die teilweise bereits makroskopisch erkennbar sind.

**Extravillöser Trophoblast.** Hierunter werden zusammengefaßt: Die Trophoblastzellen der Haftzottensäulen, der Basalplatte, der Chorionplatte, der Septen und Inseln, des Chorion laeve sowie der intravasale Trophoblast der Spiralarterien.

*Villöser und extravillöser Trophoblast* besitzen eine *gemeinsame Stammzelle*: die *Langhans-Zelle*, die regelmäßig Kontakt mit einer Basalmembran hat. Bei Kontakt der Langhans-Zelle zum Intervillousum differenzieren die Tochterzellen zu *Synzytiotrophoblastzellen* aus. Die Zellen des extravillösen Trophoblasten verlieren ihr Wachstumspotential umso mehr, je weiter sie von der Basalmembran entfernt sind, und differenzieren zu Zellen mit invasiven Eigenschaften.

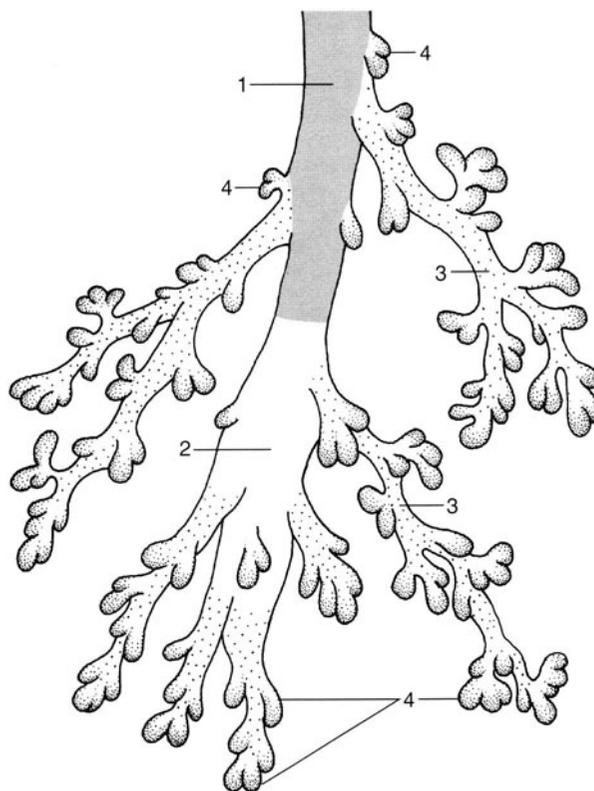
**Intermediärtrophoblast.** In dieser Form werden jene Zellen bezeichnet, welche sowohl Merkmale des Zyto- als auch des Synzytiotrophoblasten aufweisen. *Immunhistochemisch* ist der *Zytotrophoblast* sowohl für HCG als auch für HPL regelmäßig negativ, der *Synzytiotrophoblast* im ersten Schwangerschaftstrimester für HCG stark, für HPL schwach positiv und am Ende der Schwangerschaft für HCG schwach und für HPL stark positiv. Der *Intermediärtrophoblast* reagiert schwächer mit HCG sowohl in der Früh- als auch in der Spätschwangerschaft und stärker mit HPL, dies gilt vor allem für die Zellen im zweiten Schwangerschaftstrimester.

Der Nachweis von extravillösen Trophoblastzellen in Form des Intermediärtrophoblasten (alte Nomenklatur: *X-Zellen*) und/oder des intravasalen Trophoblasten im Abrasionsmaterial weisen auf einen Zustand nach intrauteriner Schwangerschaft hin. („Placental site cell reaction“ ▷ S. 404.)

**Zottenwerk.** Es besteht aus ca. 2,0 cm im Durchmesser großen Zottenbüscheln (*fetaler Kotyledo* oder *fetales Läppchen*). Es werden pro Plazenta 40–60 Kotyledone und bis zu 300 kleinere *Subkotyledone* beschrieben<sup>23,46</sup>. Jeder Zottenbüschel besteht aus einem Zottenstamm und seinen Verzweigungen. Einige von ihnen sind als Haftzotten mit der Basalplatte verbunden.

Die anderen werden nach ihrem feingeweblichen Aufbau und ihrer funktionellen Bedeutung gegliedert<sup>28,39</sup> (Abb. 3.3):

- *Stammzotten* besitzen mediahaltige *Allantoisgefäße*, umgeben von einer paravasalen Zell- und Kollagenfasermanschette. Mit fortschreitender Schwangerschaft sind in zunehmender Zahl Vimentin-, Desmin- und sm-Aktin-positive *Myofibroblasten* nachzuweisen. Diese Zellen werden als *paravasales kontraktiles System* zusammengefaßt. Möglicherweise regulieren sie den Gewebetonus der Stammzotten und den Blutfluß innerhalb der Gefäße. Außerdem dienen die Stammzotten mit ihrem Kollagenfaserreichtum der mechanischen Stabilität des Zottenbaums.
- *Zwischenzotten mit unreifem Stroma* sind in der Plazenta am Termin nur vereinzelt anzutreffen. Sie



**Abb. 3.3.** Gliederung des peripheren Zottenbaums. 1 Stammzotte, 2 Zwischenzotten des unreifen (zentralen) Typs, 3 Zwischenzotte des reifen (peripheren) Typs, 4 Endzotte. (Mod. nach Kaufmann<sup>28</sup>)

dienen möglicherweise dem Verzweigungs- und Längenwachstum der Zotten.

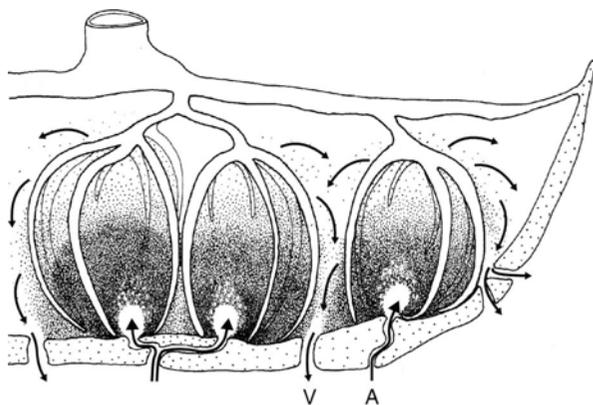
Die ersten Zwischenzotten des *unreifen Typs* sind etwa ab der 7.–8. SSW zu sehen. Sie werden durch Einsprossen mediahaltiger Allantoisgefäße und durch Ausbildung des extravasalen kontraktiven Fasersystems zu Stammzotten transformiert. Zentrifugalwärts entstehen *Zottensproß* und *mesenchymale Zotte* mit einem durchgehend zweischichtigen Chorionepithel, zahlreichen MiB-Ki67-positiven Zellen im Epithel und auch im Stroma. Die *Stromazellen* exprimieren ausschließlich Vimentin. Der Zottensproß enthält keine Gefäße, die mesenchymale Zotte einzelne Kapillaren. Durch Größenzunahme der mesenchymalen Zotten entstehen die Zwischenzotten des *zentralen (unreifen) Typs* und letztendlich auch die Zwischenzotten des *peripheren (reifen) Typs*<sup>5,15</sup>.

- Sog. *reife Zwischenzotten* enthalten Kapillaren und venöse Sinusoide. Ein Teil von ihnen hat Kontakt zur Epitheloberfläche und ist an der Bildung synzytiokapillärer Membranen beteiligt. Der *Synzytiotrophoblast* besitzt kernarme und kernreiche Abschnitte, ebenso Kernknospen. Sie dienen der *endokrinen* und *metabolischen Aktivität* sowie der Regulation der *intravillösen Mikrozirkulation*. Ihr Anteil an der *Gesamtzottenzahl* beträgt am Termin ca. 1/3.

- Die Mehrzahl der *Endzotten* entspringt aus den peripheren reifen *Zwischenzotten*, sie können aber auch direkt aus *Stammzotten* und aus *Zwischenzotten* des unreifen zentralen Typs hervorgehen. Jedes *Endzottengefäß* hat Kontakt zum *Oberflächenepithel* und bildet unter *lichtoptischer Verschmelzung* mit dem *epithelialen Zytoplasmasaum kernfreie Epithelplatten*: *synzytiokapilläre Membranen*. Knapp 60% der reifen *Plazenta* sind *Endzotten*. Sie sind die *Hauptlokalisation* des *feto-maternen Gasaustausches* und *gemeinsam* mit den *peripheren reifen Zwischenzotten* der Ort von *Stoffwechselaktivität* und *Hormoninkretion*.
- *Elektronenmikroskopische Trophoblastgliederung der Zotten am Termin*<sup>3,5</sup>: Das *Synzytium* der *Endzotten* ist *arealweise unterschiedlich differenziert*: *kernfreie Epithelplatten* über *Kapillaren* und *Sinusoiden* mit *extrem kurzer materno-fetaler Diffusionsstrecke* von etwa 3  $\mu$ , *kernfreie Synzytiumabschnitte* mit *rauhem endoplasmatischem Retikulum* (aktive *Transportvorgänge*), *kernhaltiges Synzytium* mit *rauhem e.R.* (*Syntheseleistungen*), *Synzytium* mit *vorwiegend glattem e.R.* (*Steroidsynthese*) und *Kernanhäufungsgebiete* in Form von *Epithelproliferationsknospen*, *synzytialen Epithelbrücken* und *regressiv veränderten Kernknoten*. Der *Synzytiotrophoblast* der *Zwischenzotten* besitzt hingegen ein *eher gleichmäßig verteiltes kernhaltiges Synzytium* mit *rauhem e.R.*

#### Feto-maternale Strombahneinheit (Abb. 3.4).

Fetaler und mütterlicher Kreislauf sind in der *Plazenta* zu *Funktionseinheiten* zusammengefaßt (*Plazenton*<sup>38</sup>). Einem fetalen *Kotyledon* ist das *Versorgungsgebiet* einer *Spiralarterie* zugeordnet<sup>21,44</sup>. Das *Zentrum* einer *feto-maternalen Strombahneinheit* weist eine *geringere Zottendichte* auf als seine *Peripherie*, so daß der *Blutinstrom* in die *zentrale Zone*<sup>36</sup> mit *lockerem Zotten-*



**Abb. 3.4.** Feto-maternale Strombahneinheit mit zentralem Einstrom des mütterlichen Blutes über die *Spiralarterien* (A). *Regulation* der *Durchblutung* durch *Abnahme* der *Zottendichte* von *basal nach chorial* und von *zentral nach peripher*. *Abstrom* des *Blutes* am *Rand* der *Strombahneinheiten* in die *Venen* der *Basalplatte* (V). Nach *Moll*<sup>34</sup>

gefüge<sup>34</sup> erfolgen kann. Das *mütterliche Blut* fließt an der *Peripherie* der *Funktionseinheit* über die in der *Basalplatte* gelegenen *Deziduavenen* ab.

Die *treibende Kraft* der *Durchblutung* der *Zottenbüschel* ist einmal der *fetale Blutdruck*, und zum anderen wird die *Mikrozirkulation* innerhalb der *Zotten*, wahrscheinlich *hormonal*, *gesteuert*<sup>35,45</sup>. Zwischen den *benachbarten feto-maternen Strombahneinheiten* besteht auf *fetaler Seite* keine *Gefäßverbindung*, während die *mütterlichen Strombahngebiete* anatomisch nicht *voneinander getrennt* sind. Die *Durchblutung* der *Strombahneinheiten* erfolgt weder im *Zwischenzottenraum* noch im *Bereich* der *Zottenbüschel* gleichmäßig, sondern *intermittierend*, so daß nicht alle *Strombahneinheiten* einer *Plazenta* gleichzeitig *durchblutet* sind.

### Funktion der Plazenta

Drei wichtige Funktionsbereiche sind bekannt:

#### Atmung, Ernährung und Entschlackung des Fetus<sup>31</sup>.

Der *Gasaustausch* erfolgt durch *einfache Diffusion*, unterstützt durch *erhöhte Sauerstoffaffinität* und *Kapazität* des *fetalen Blutes*.

Der *Stoffaustausch* erfolgt entweder durch *einfache* oder durch *erleichterte Diffusion* unter *Mithilfe* sog. *Carrier* (beispielsweise *Glukose*, *Milchsäure*, *Elektrolyte*), mit *Hilfe enzymatisch gesteuerter Prozesse*, oder mit *Hilfe* von *Pinozytose* (beispielsweise *Eisen*, *Kalzium*, *Aminosäuren* und *Lipide*).

#### Hormonsynthese und Inkretion<sup>12,22</sup>.

Es werden *Proteo-* und *Steroidhormone* im *Trophoblasten* gebildet. Es bestehen enge *Wechselbeziehungen* zwischen *Mutter – Plazenta – und Fetus*. Der *plazentaren Hormonleistung* kommen *vielfältige Funktionen* im Hinblick auf *Frühentwicklung* und *Erhaltung* der *Schwangerschaft* sowie auf die *spätere Entwicklung* des *Fetus* zu.

*Proteohormone* der *Plazenta* sind: *Choriongonadotropin (HCG)*, *plazentares Laktogen (HPL)*, *Chorionthyreotropin*, *Choriokortikotropin* und *uterotrophes Plazentahormon*.

Als *Steroidhormone* kommen vor: *Östron* u. *Östradiol* (aus *Dehydroepiandrosteron*) und *Östriol* (aus *Androstendion* synthetisiert) sowie *Progesteron*, gebildet aus *Cholesterin* über *Pregnenolon*.

#### Immunbarriere zwischen Mutter und Kind<sup>13,18,29,31</sup>

Der *Trophoblast* besitzt einen *direkten Kontakt* zum *mütterlichen Gewebe* und *beeinflusst* das *mütterliche Immunsystem* durch *Produktion* einer *Reihe* von *Substanzen*: durch die im *Synzytiotrophoblast* gebildeten *Hormone Progesteron* und *HCG*, durch *Prostaglandine* und *Peptidhormone*. Der *Synzytiotrophoblast* exprimiert außerdem *Glykoproteine* an seiner *Oberfläche*, darunter *Receptoren* für *Wachstumsfaktoren* und

Lymphokine, wie Transferrinrezeptor, Epidermal-Growth-Factor-Receptor, Colony-Stimulating-Factor-Receptor und wahrscheinlich auch Interleukin 1- und 2-Rezeptoren<sup>43</sup>.

Der *Trophoblast* funktioniert als *immunologische Barriere* zwischen dem mütterlichen Immunsystem und den Antigenen des Fetus. Synzytio- und Zytotrophoblast der Zotten besitzen *keine* Klasse I- und II-Histokompatibilitätsantigene, so daß mütterliche zytotoxische T-Zellen *nicht* gegen Trophoblastantigen reagieren können<sup>37,41</sup>. Der extravillöse Trophoblast exprimiert lediglich einen monomorphen Subtyp des Antigens der Klasse I<sup>37</sup>. Darüber hinaus wurden weitere Trophoblastantigene nachgewiesen, beispielsweise das *TLX-Antigensystem* (Trophoblast-Lymphocyte-Crossreactive-Antigen), welchem sehr wahrscheinlich eine Bedeutung bei der Immunregulation zukommt<sup>33</sup>. Außerdem kontrolliert der Zottentrophoblast den *Zell- und Substanzübergang in die embryonale bzw. fetale Zirkulation*. So gelangen nur wenige embryonale und fetale Zellen in die mütterliche Zirkulation und der Trophoblast kann die von der Mutter gebildeten antipaternalen Antikörper binden und abbauen.

Eine weitere Vorbedingung der mütterlichen Toleranz der Schwangerschaft wird in der *Maskierung der Fremdartigene* durch mütterliche blockierende Antikörper vermutet<sup>25</sup>. Ein Mangel an blockierenden Antikörpern gegen vom Vater stammende Antigene soll zum Schwangerschaftsverlust führen.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. Becker V (1969) Die Plazenta bei der Geburt. Fortschr Med 87:132–134
18. Beer AE (1975) Immunogenetic determinants of the size of the fetoplacental unit and their operandi. Europ J Obstet Reprod Biol 5:135–146
19. Boyd JD, Hamilton WJ (1970) The human placenta. Heffer & Sons, Cambridge
20. Crane JP, Cheung SW (1988) Prenatal diagnosis 8:119–129
21. Freese UE (1968) The uteroplacental vascular relationship in the human. Am J Obstet Gynec 101:8–16
22. Gröschel-Stewart U (1981) Plazenta als endokrines Organ. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, S 217–233
23. Gruenwald P (1975) Lobular architecture of primate placentas. In: Gruenwald P (ed) The placenta and its maternal supply line. Medical and Technical Publ, Lancaster, pp 35–55
24. Hertig AT, Rock J, Adams EC (1956) A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Am J Anat 98:435–494
25. Hinney B, Günther E, Kuhn W (1988) Der Nachweis schützender Antikörper in der Schwangerschaft. Ber Gynäk Geburtshilfe 125:73
26. Hörmann G (1948) Die Reifung der menschlichen Chorionzotte im Lichte ökonomischer Zweckmäßigkeit. Zbl Gynäk 70:625–631
27. Hörmann G (1958) Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. Arch Gynäk 191:297–344
28. Kaufmann P (1990) Architecture of normal villous tree. In: Benirschke K, Kaufmann P (eds) Pathology of the human placenta, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
29. Krieg H, Bohn H (1981) Immunologie der Plazenta. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, S 234–249
30. Krohn M (1990) Die Wertigkeit laborchemischer Parameter bei der Beurteilung der gestörten Frühgravidität. In: Trams G (Hrsg) Die gestörte Frühschwangerschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 45–61
31. Lanman JT (1975) Immunological functions of the placenta. In: Gruenwald P (ed) The placenta and its maternal supply line. Medical and Technical Publ, Lancaster, pp 145–157
32. Longo LD, Bartels H (eds) (1972) Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta. DHEW Publication No (NIH) 73-361. Bethesda, Maryland
33. Mac Intyre IA, Faulk WP, Verhulst SJ, Colliver I (1983) Human trophoblast lymphocyte crossreactive (TLX) antigens define a new alloantigen system. Science 222:1135–1137
34. Moll W (1981) Physiologie der Plazenta. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, S 129–198
35. Parisi VM, Walsk SW (1989) Fetoplacental vascular response to prostacyclin after thromboxane induced vasoconstriction. Am J Obstet Gynecol 160:502–507
36. Ramsey EM, Donner MW (1980) Placental vasculature and circulation. Thieme, Stuttgart New York
37. Sargent J, Ellis S, McMichael A, Redman CWG (1986) A novel HLA antigen on human extravillous trophoblast. J Reprod Immunol, Suppl 33
38. Schuhmann R (1976) Die funktionelle Morphologie der Plazentone reifer menschlicher Placenten. Organisation Gestosis-Press, Basel
39. Schweikhart (1984) Klinische Bedeutung der morphologischen Beurteilung von Plazentazotten. Ber Gynäk Geburtsh 120:517–518
40. Strauss F (1967) Die normale Anatomie der menschlichen Placenta. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd VII. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 1–96
41. Sunderland CA, Naiem M, Mason DY et al. (1981) The expression of major histocompatibility antigens by human chorionic villi. J Reprod Immunol 3:323–331
42. Tuchmann-Duplessis H, Haegel P (1972) Illustrated human embryology, vol I. Springer, New York
43. Wild AE (1983) Trophoblast cell surface receptors. In: Loke YW, Whyte A (eds) Biology of trophoblast. Elsevier, Oxford, pp 472–512
44. Wilkin P (1965) Pathologie du Placenta. Masin & Cie, Paris
45. Wilkes BM, Mento PF (1988) Bradykinin-induced vasoconstriction and thromboxane release in perfused human placenta. Am Physiol 254:681–686
46. Wynn RM (1975) Morphology of the Placenta. In: Assali NS (ed) Biology of gestation, vol I. Academic Press, New York London, pp 93–184

## Pathologie des Aborts

**Definition.** Vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch Ausstoßen einer nicht entwicklungs-fähigen Fruchtanlage oder einer intrauterin abgestorbenen Frucht mit einem Gewicht von weniger als 500 g.

**Klassifikation.** Einteilung nach dem Zeitpunkt der Fehlgeburt

- **Frühstabort:** Abgang des Schwangerschaftsprodukts *vor, während* oder *kurze Zeit nach der Implantationsphase*, klinisch in Form einer verzögerten und/oder verstärkten Blutung.
- **Embryonaler Abort:** Ausstoßen einer Leibesfrucht in der *Embryonalperiode*, d.h. bis zum Ende der Organogenese am 84. *Entwicklungstag* (14. SSW). Die kritische Entwicklungsphase des Embryos ist allerdings bereits mit der 8. Entwicklungswoche (10. SSW) abgeschlossen. Daher wird international unterschieden zwischen
  - *Frühabort bis zur 8. Woche p.c. (10. SSW)* und
  - *Spätabort nach der 10. SSW.*
- **Fetaler Abort:** Fehlgeburt *ab der 15. Schwangerschaftswoche*, *Gewicht* des intrauterin abgestorbenen Fetus *weniger als 500 g*<sup>25,29</sup> (Tabelle 3.1 a–c).

Einteilung nach dem Abortmodus

- **Spontanabort:** vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft aus *natürlicher* Ursache.
- **Therapeutischer Abort (Abruptio oder Interruptio):** *künstliche vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft* aus medizinischer, eugenischer, kriminologischer Indikation und aus Notlagenindikation.
- **Krimineller Abort:** *strafbare* Beendigung der Schwangerschaft, *ohne Indikation* nach gültigem Strafrecht (STGB § 218).

**Ätiologie.** Grundsätzlich können *genetische, nichtgenetische* und *multifaktorielle Ursachen* eines *Spontanaborts* unterschieden werden<sup>30</sup>. Als wesentliche Ursachen gelten:

- **Genetische Ursachen:** Bei den frühen Aborten ohne erkennbare Fehlbildungen kommen in Frage: *Homozygotie* für autosomal-rezessive Stoffwechseldefekte, *letale Homozygotie* X-chromosomal-dominanter Defekte oder autosomal-dominanter Neumutationen. Die *Verdachtsdiagnose* kann sich meist nur aus der Anamnese ergeben, beispielsweise bei *Konsanguinität* der Partner, bei Vorliegen eines *autosomal-rezessiven Letalfaktors*<sup>24</sup>. *Polygen wirksame Faktoren* sind wahrscheinlich wirksam bei der *immunologisch bedingten Sterilität* und bei *Störungen der mütterlichen Immuntoleranz* mit frühzeitiger Abstoßung des embryonalen Fremdantigens<sup>20</sup>.
- **Chromosomenaberrationen:** Etwa 50–60% der embryonalen Spontanaborte sind *chromosomal* bedingt<sup>17,22</sup>. Die wichtigsten Formen chromosomaler Aberrationen sind: *autosomale Trisomie*, über 50%; *XO-Monosomie* ca. 15%; *Triploidie* ca. 20%; *Tetraploidie* 5–10%; *Chromosomenmosaik* unter 5%; *Strukturanomalien* unter 5%<sup>11,18,22,23</sup>. Dabei handelt es sich in der Regel um *sporadische* Ereignisse, ohne erhöhtes Wiederholungsrisiko<sup>28</sup>.
- **Nichtgenetische Ursachen:** Bei den nicht anlagebedingten Aborten ist eine Klärung der Zusammen-

**Tabelle 3.1 a–c.** Maßzahlen zur Einschätzung des Entwicklungsalters bei embryonalem und fetalem Abort

**a** Größter Durchmesser des aufgeschnittenen Fruchtsacks (P<sub>10</sub>–P<sub>90</sub>) bei kompletter Fruchtanlage, ohne äußere Fehlbildung des Embryos (n=238)

| Schwangerschaftswoche | Durchmesser des Fruchtsacks [mm] |
|-----------------------|----------------------------------|
| 6                     | 13–23                            |
| 7                     | 14–29                            |
| 8                     | 20–40                            |
| 9                     | 24–47                            |
| 10                    | 31–55                            |
| 11                    | 39–68                            |
| 12                    | 54–83                            |
| 13                    | 63–90                            |
| 14                    | 69–108                           |

**b** Scheitel-Steiß-Länge von Embryonen ohne äußere Fehlbildung der 6.–14. SSW

| Schwangerschaftswoche | SSL [mm] |
|-----------------------|----------|
| 6                     | 3–6      |
| 7                     | 5–12     |
| 8                     | 12–22    |
| 9                     | 19–29    |
| 10                    | 26–32    |
| 11                    | 28–41    |
| 12                    | 38–55    |
| 13                    | 55–67    |
| 14                    | 69–82    |

**c** Gewicht und Länge des Fetus<sup>a)</sup> in der 15 bis 27. SSW (n=820)

| Schwangerschaftswoche | Perzentilen |     |     | Scheitel-Fuß-Länge (cm) |                 |                 |
|-----------------------|-------------|-----|-----|-------------------------|-----------------|-----------------|
|                       | Gewicht (g) |     |     | P <sub>10</sub>         | P <sub>50</sub> | P <sub>90</sub> |
| 15                    | 50          | 60  | 100 | 13,0                    | 14,5            | 16,0            |
| 16                    | 65          | 95  | 120 | 14,0                    | 16,0            | 18,5            |
| 17                    | 95          | 120 | 160 | 16,0                    | 18,0            | 22,0            |
| 18                    | 135         | 165 | 205 | 18,0                    | 20,5            | 23,5            |
| 19                    | 175         | 210 | 250 | 19,5                    | 21,5            | 24,0            |
| 20                    | 200         | 260 | 325 | 21,5                    | 23,5            | 26,0            |
| 21                    | 250         | 325 | 400 | 22,5                    | 26,0            | 28,0            |
| 22                    | 320         | 405 | 490 | 24,0                    | 27,5            | 30,5            |
| 23                    | 355         | 505 | 580 | 26,0                    | 29,0            | 31,0            |
| 24                    | 400         | 550 | 670 | 27,5                    | 30,5            | 33,0            |
| 25                    | 500         | 625 | 780 | 28,5                    | 31,5            | 34,0            |
| 26                    | 605         | 720 | 875 | 30,5                    | 33,0            | 35,0            |
| 27                    | 650         | 810 | 985 | 32,0                    | 34,5            | 36,5            |

<sup>a</sup> Nicht berücksichtigt: Feten mit Fehlbildung, mit Mazeration Grad 2/3; bei Nabelschnurstrikturen, bei chronischer Durchblutungsstörung (Grad 3) der Plazenta

hangsfrage zwischen angeschuldigter peristatischer Ursache und Abortauslösung häufig sehr schwierig, oder nicht möglich. In Frage kommen: *maternale*

*funktionell-morphologische Störungen* wie hormonelle Dysregulation und lokal bedingte Eibettschäden, beispielsweise Lageanomalien des Uterus, Narben, Fehlbildungen und Tumoren, sowie in der späteren Schwangerschaft Verschlusinsuffizienz der Cervix uteri. Darüber hinaus werden eine ganze Reihe *unterschiedlicher exogener Schädigungsfaktoren* verantwortlich gemacht, beispielsweise *Viruserkrankungen*, unspezifische und spezifische *bakterielle Infektionen*, *physikalische Agentien* wie Strahlen, Hyperthermie der Mutter; *chemische Faktoren* wie organische Quecksilberverbindungen, Herbizide, Pestizide, organische Lösungsmittel, Blei und Cadmium sowie *Medikamente* wie Zytostatika, Antiepileptika, Sexualsteroiden und *Genußmittel*, beispielsweise Alkohol, Nikotin, Kokain; *maternal-metabolische Ursachen* wie Mangel- und Fehlernährung sowie Stoffwechselerkrankung der Mutter, beispielsweise *Diabetes mellitus*, *maternale Phenylketonurie*. Schließlich kommen *psychische Ursachen* und *sozio-ökonomische Faktoren* der Mutter in Betracht.

*Störungen der mütterlichen Immuntoleranz* mit frühzeitiger Abstoßung des embryonalen Gewebes sind verursacht entweder durch *Aktivierung des mütterlichen Immunsystems*, durch eine *fehlentwickelte embryo-plazentare Einheit* oder durch ein *Versagen des mütterlichen Immunsystems* zur Aufrechterhaltung der Immuntoleranz bei einer normal entwickelten Fruchtanlage<sup>21</sup>.

## Frühstabort

Etwa 20% der befruchteten Eier gehen bereits *vor*, ca. 10% *während* und weitere 20% in den *ersten 2 Wochen nach der Implantation* zugrunde.

Morphologisch gibt es für den Frühstabort *keine besonders charakteristische Veränderung*. Gelegentlich kann intraziduell ein mikroskopisch kleiner Fruchtsack gesehen werden oder nur einige trophoblastäre Zellverbände, häufig jedoch nur Endometrium mit dezidualer Stromaumwandlung, so daß *differentialdiagnostisch eine Extrauterin gravidität* ausgeschlossen werden muß. In jedem Fall muß das *Material vollständig eingebettet* und sehr sorgfältig *nach Trophoblastabkömmlingen durchmustert* werden. In Zweifelsfällen kann zur Identifizierung von Trophoblastzellen ein *immunhistologischer Zytokeratin- und HPL-Nachweis* hilfreich sein.

## Embryonaler Abort

Von den implantierten Leibesfrüchten werden etwa 15% als Spontanabort ausgestoßen, davon etwa *4/5 bis zur 14. Schwangerschaftswoche*.

**Makroskopie.** Der Fruchtsack kann intakt sein, er ist häufig rupturiert oder in Fragmenten vorhanden (Ta-

**Tabelle 3.2.** Embryonaler Spontanabort der 5.–14. SSW

| Einteilung nach der Materialzusammensetzung | [%] | n=1000 |
|---|-----|--------|
| Geschlossener Fruchtsack                    |     | 146    |
| – ohne Embryo/Nabelschnur                   | 45  |        |
| – mit Embryo/Nabelschnur                    | 55  |        |
| Eröffneter Fruchtsack                       |     | 353    |
| – ohne Embryo/Nabelschnur                   | 64  |        |
| – mit Embryo/Nabelschnur                    | 36  |        |
| Mehrteiliger Fruchtsack                     |     | 276    |
| – ohne Embryoanteile/NS-Rest                | 82  |        |
| – mit Embryoanteilen/NS-Rest                | 18  |        |
| Makroskopisch kein Fruchtsack               |     | 225    |

belle 3.2). In nur etwa 25% aller Spontanaborte sind ein Embryo, embryonale Fragmente oder ein Nabelschnuranteil nachzuweisen.

Embryone können mit Hilfe der *GD-Einteilung* („*embryo-growth-desorganization*“) von Poland et al.<sup>27</sup> näher charakterisiert werden:

- *GD 1*: kein Embryo entwickelt.
- *GD 2*: nodulärer Embryo; bis 4 mm SSL, kein Retinapigment.
- *GD 3*: zylindrischer Embryo; bis 10 mm SSL, Retinapigment z.T. nachweisbar, Unterscheidung von kaudalem und kranialem Pol.
- *GD 4*: Embryo über 10 mm SSL mit tiefgreifender Gestaltstörung. Grobe äußere Strukturen wie Kopf, Rumpf und/oder Extremitätenknospen sind zu erkennen (sog. Kümmerling).

Außerdem sind *abzugrenzen*:

- *Embryo mit lokalisierter Fehlbildung*;
- *autolytischer Embryo*, bei welchem die Merkmale der obigen Einteilung nicht anwendbar sind;
- *Nabelschnurstumpf*: der *Embryo fehlt*, beispielsweise infolge kompletter Resorption.

**Mikroskopie.** In der Mehrzahl der embryonalen Spontanaborte ist nur eine histologische Beurteilung des Choriongewebes möglich. Hierfür muß das *Fruchtsackgewebe derart eingebettet* werden, daß die *Chorionplatte eine der Begrenzungen des Präparates* darstellt, so daß sowohl eine Beurteilung der Chorionplatte als auch des Zottenwerkes möglich ist.

An den *peripheren Zotten* betreffen wichtige Merkmale das Chorionepithel (Abb. 3.5) und das Stroma (Abb. 3.6). Es sind zu unterscheiden:

- *Plazentabildungsstörung*,
- *Zottenreifungsstörung*,
- *Durchblutungsstörung*,
- *Implantationsschaden*,
- *Entzündung*,
- *Retentionszeichen*.

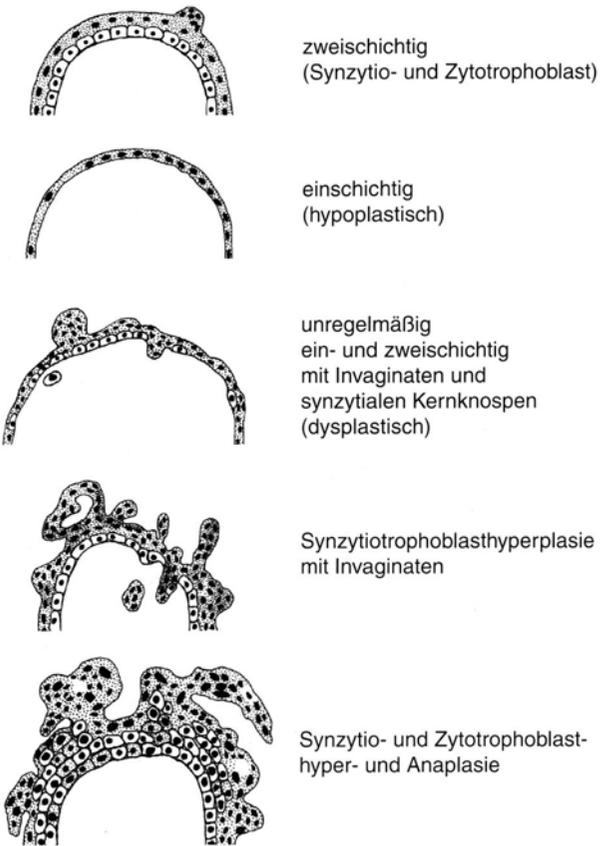


Abb. 3.5. Differenzierungsformen des Zottenepithels beim embryonalen Abort

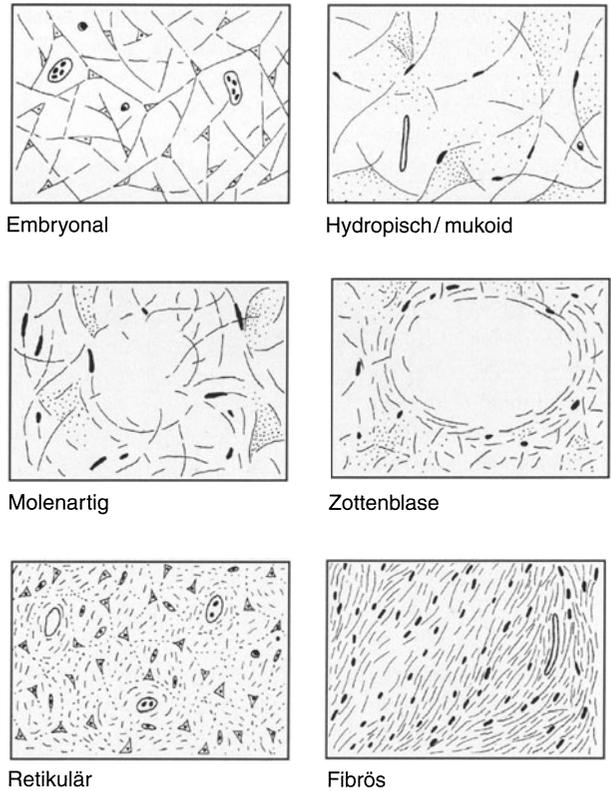


Abb. 3.6. Häufig vorkommende Stromatypen der Chorionzotten

**Plazentabildungsstörung.** Es handelt sich um Abnormalitäten der Chorionentwicklung im Rahmen einer primären Entwicklungsstörung der Fruchtanlage. Bei diffuser Ausbildung der Entwicklungsstörung sind die betreffenden Schwangerschaftsprodukte nicht entwicklungsfähig. Plazentabildungsstörungen sind in knapp 50% der Spontanaborte und in etwa 4% der Schwangerschaftsabbrüche nachzuweisen (Tabellen 3.3 a, b). Häufig fehlt ein Embryo oder er zeigt eine globale Entwicklungsstörung. Dementsprechend fehlen in der Chorionplatte Allantoisgefäße oder sie sind rudimentär ausgebildet. Wir unterscheiden 4 Formen:

- *Windmole*, ohne Embryonalanlage (Tabelle 3.4);
- *Embryonalmole* mit Embryo der Gruppe GD2–GD4, mit Nabelschnurstumpf, oder histologisch mit abortiven Allantoisgefäßästen in der Chorionplatte;
- *Partialmole*, regelmäßig mit Embryo/Fetus;
- *komplette Blasenmole*, ohne Embryo (Tabelle 3.5, > S. 380).

**Zottenreifungsstörung.** Jede Form einer Zottenreifungsstörung setzt im Gegensatz zur Bildungsstörung voraus, daß die Plazenta primär normal angelegt ist. Die Ausstattung der Chorionplatte und der Stammzotten mit Allantoisgefäßen hat stattgefunden und Tertiärzotten sind ausgebildet. Der Embryo kann umschriebe-

Tabelle 3.3 a, b. Pathologisch-anatomische Befunde.

a) bei embryonalem Spontanabort der 5.–14. SSW und b) bei Schwangerschaftsabbrüchen

| a Pathologisch-anatomische Befunde | n=1000 |
|------------------------------------|--------|
| Plazentabildungsstörung            | 484    |
| Zottenreifungsstörung              | 115    |
| Durchblutungsstörung               | 104    |
| Implantationsschaden               | 48     |
| Entzündung des Choriongewebes      | 12     |
| Fortgeschrittene Retentionszeichen | 108    |
| Orthologer Entwicklungsstand       | 96     |
| b Pathologisch-anatomische Befunde | n=1000 |
| Orthologer Entwicklungsstand       | 793    |
| Zottenreifungsstörung              | 64     |
| Plazentabildungsstörung            | 36     |
| Durchblutungsstörung               | 16     |
| Entzündung des Choriongewebes      | 5      |
| Nicht klassifizierbar              | 86     |

ne Fehlbildungen unterschiedlicher Schweregrade aufweisen, autolytisch oder regelrecht entwickelt sein.

Im ersten Schwangerschaftstrimester sind zwei Formen zu unterscheiden:

- *Zottenreifungsarretierung* (Tabelle 3.4).
- *Chorangiose*, welche durch eine exzessive Gefäßausbildung in einzelnen oder in zahlreichen Zotten ausgezeichnet ist. Sie kommt in der Embryonalperiode extrem selten vor.

**Tabelle 3.4.** Differentialdiagnose von Windmole, Embryonalmole und Zottenreifungsarretierung bei embryonalem Abort

|                           | Windmole  | Embryonalmole   | Zottenreifungsarretierung            |
|---------------------------|---|---|--------------------------------------|
| Embryo                    | Fehlt (GD 1)  | Globale Entwicklungsstörung (GD 2–GD 4)   | Normaler Embryo/lokalisierte Defekte |
| Chorionplatte             |   |   |                                      |
| – Allantoisgefäße         | Fehlen  | Hypoplastisch, primitivwandig   | Vorhanden                            |
| – Suprachorial Kapillaren | Fehlen/einzelne   | Wechselnde Zahl   | Wechselnde Zahl                      |
| Stammzotten               |   |   |                                      |
| – Axiale Gefäße           | Fehlen  | Fehlen/abortiv, rudimentär  | Vorhanden, teils dünnwandig          |
| – Axiale Fasermanschette  |   | Sehr spärlich, unregelmäßig   | Schmal, lockere Faserzüge            |
| Zottendurchmesser         | Überwiegend plump   | Ungleich groß   | In Gruppen: mittelbreit bis plump    |
| Zottenoberfläche          | Glatt   | Unregelmäßig gebuchtet  | Glatt                                |
| Villöses Chorionepithel   | Flach, regellos, ein- zweiseichtig/teils, kernfrei (>Trophoblasthypoplasie) | Ein- zweiseichtig/teils endovillöse Invaginate/-Trophoblastzellen (>Trophoblastdysplasie) | Überwiegend zweiseichtig, abgeflacht |
| Kernknospen               | Wenige  | Häufig, mehrere-viele   | Einige                               |
| Trophoblastinseln         | Wenige  | Häufig/teils fibrinoid degeneriert  | Einige                               |
| Zottenstroma              | Grobmaschig-hydropisch/mukoid, teils molig, meist zellarm, selten fibrös    | Sehr wechselnd, embryonal, hydropisch/molig, zellreich/retikulär/fibrös                   | Gleichmäßig; embryonal-grobmaschig   |
| Zottenkapillaren          | Sehr selten   | Einzelne  | Wenige                               |

### Durchblutungsstörung

- *Akute intervillöse Blutungen* und *Thromben* sind bei Interruptiones und Prostaglandin-induzierten Aborten häufig. Sie sind in der Regel mit gleichhaltigen intraziduellen Blutungen vergesellschaftet. Von der Blutung *eingeschlossene Zotten* oder solche in der Nachbarschaft können ödematös vergrößert sein (wahrscheinlich Prostaglandineffekt). Ihr Epithel ist abgeflacht aber zweiseichtig, die Kapillarausstattung ist regelrecht, die Gefäßlichtungen jedoch häufig kollabiert.
- Gitterartige und *massive Fibrinabscheidungen* im Zwischenzottenraum mit Ummauerung unterschiedlich großer Zottenareale kommen besonders häufig bei Spontanaborten vor. Die eingeschlossenen Zotten zeigen stärkere regressive Veränderungen bis hin zur vollständigen Zottennekrose.

*Chronische Durchblutungsstörungen* in befundbestimmender Ausdehnung sahen wir in gut 10% der Spontanaborte und in weniger als 2% der Abbrüche.

**Implantationsschaden.** Aborte als Folge einer gestörten oder mangelhaften Implantation treten *frühzeitig*, häufig vor der 7. SSW auf. Sie äußern sich morphologisch in Form einer

- *Fruchtsackhypoplasie.* Der Fruchtsack mißt in der Regel weniger als 10 mm im Durchmesser, er ist allseits schalenförmig von Dezidua und/oder mütterlichem Blut umgeben. Ein Embryo fehlt meist.
- Bei einer *Placenta membranacea* mit extrem flachem Fruchtsack erfolgt der Abort häufig erst später, nach der 10. SSW. *Histologisch* sind sehr kurze und nur wenig verzweigte Zotten nachzuweisen. Trophoblastsäulen sind selten und die Trophoblast-

schale ist lückenhaft oder fehlt ganz.

Implantationsschäden treten als *Folge von Eibettstörungen* auf<sup>19</sup>.

**Entzündung.** Die Zahl morphologisch nachweisbarer *Infektionen* als Ursache eines embryonalen Abortes ist gering. Sehr selten sahen wir Entzündungen im Bereich der Chorionplatte, möglicherweise als Folge einer *aszendierenden Infektion* bereits in der 12. SSW.

**Retentionszeichen.** Das morphologische Bild des Spontanabortes kann infolge von unterschiedlich langer Fruchtretenion sekundär verändert sein (Tabelle 3.6).

### Zusammenhang zwischen Ätiologie und Morphologie beim embryonalen Abort

#### Embryonale Aborte mit Chromosomenaberration

Es gibt einige charakteristische morphologische „Leitbilder“, jedoch keinen pathognomonischen Phänotyp<sup>11, 15, 17, 18, 22, 28</sup> (Abb. 3.7 a–d). Die wichtigsten histologischen Merkmale zur Erkennung aneuploider Aborte betreffen sowohl die *Chorionplatte* als auch das *Zottenwerk*. Dabei ist nicht der Einzelbefund, sondern die Kombination der Veränderungen wegweisend (Tabelle 3.7).  
Einschränkend zu betonen ist, daß *nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose* möglich ist. Auch bei optimaler Berücksichtigung der feingeweblichen Veränderungen sind *nur etwa 75% der aneuploiden Aborte richtig zu erkennen*.

**Tabelle 3.5.** Morphologische Differentialdiagnose von Plazentabildungsstörungen mit Chorionepithelhyperplasie

|                   | Partialmole  | Blasenmole  |
|-------------------|--|---|
| Zottendurchmesser | Sehr ungleich, z. T. großkalibrig/Oberfläche stark gezähnt   | Ganz überwiegend großkalibrig                                 |
| Chorionepithel    | Herdförmige Hyperplasie des Synzytiotrophoblasten/Epithelinvaginate/ein- und zweischichtiges Epithel | Hyperplasie des Synzytio- und des Zytotrophoblasten/Anaplasie |
| Zottenstroma      | Retikulär/zellreich, hydropisch/blasig   | Grobblasige Hohlräume/schmale subepitheliale Bindegewebesäume |
| Gefäße            | Allantoisgefäßausläufer in Deckplatte und Stammzotten/wenige Kapillaren in peripheren Zotten         | Ganz vereinzelt Kapillaren im Zottenstroma                    |
| Embryo/Fetus      | Rudimentärer Embryo, Fehlbildung, fetale Wachstumsretardierung                                       | Fehlt (Ausnahme: herdförmige Blasenmole)                      |
| Karyotyp          | 69, XXY/XXX, selten XYY  | 46, XX/selten XY  |

**Tabelle 3.6.** Retentionszeichen bei embryonalem Abort

| Retentionsstadium | I (<1 Woche)  | II (Einzelne Wochen)  | III (Mehrere Wochen, „missed abortion“)   |
|-------------------|---|---|---|
| Chorionepithel    | Eosinophilie des Synzytiums<br>Vermehrt Kernknospen | Reichlich Kernpyknose und Karyorhexis im Synzytium und in den Kernknoten<br>Schwund des Zytotrophoblasten<br>Pervillöses Fibrin(-oid) | Weitgehender Epithelverlust<br>Reichlich perivillöses Fibrin/-oid<br>Fibrinöse Obturation des Zwischenzottenraums |
| Zottenstroma      | Geringe Kondensation der Grundsubstanz              | Kollagenfaserquellung<br>Faservermehrung<br>Hydropische/mukoide Degeneration  | Mukoide oder hyaline Umwandlung<br>Fibrose  |
| Bindegewebszellen | Kernpyknose   | Zellvermehrung<br>Reichlich Kernpyknose   | Zellverlust   |
| Gefäße            | Kollaps der Lichtungen                              | Endothelabschilferung<br>Starke Einengung bis Verlust der Lichtung<br>Wandfibrose der Stammzottengefäße                               | Endothelverlust<br>Verschluß der Lichtung der Kapillaren und der Allantoisgefäße                                  |

Dabei hängt die Präzision der histologischen Aussage auch von der zugrundeliegenden Chromosomenaberration ab<sup>15</sup>. *Am häufigsten können Aborte mit Triploidie richtig eingestuft werden (>90%).* Aber auch bei ihnen erfordert die sichere Diagnose eine *zytogenetische Untersuchung*. In Verdachtsfällen ist der Nachweis am paraffineingebetteten Gewebe mittels *In-situ-Hybridisierung* möglich. Auch für die Mehrzahl der Einzelchromosomen stehen *DNA-Sonden* zur Verfügung, so daß diese bei gezieltem Verdacht beispielsweise auf Trisomie 18, 21 oder auf X-Monosomie eingesetzt werden können.

- *Abort bei Tetraploidie:* Es handelt sich sowohl um *Wind-* als auch um *Embryonalmolen* mit nodulärem oder zylindrischem Embryo. Seltener kommen *Partialmolen* zu Gesicht. Bei Vorliegen eines Mosaiks kann der Embryo bzw. Fetus regelrecht entwickelt sein.

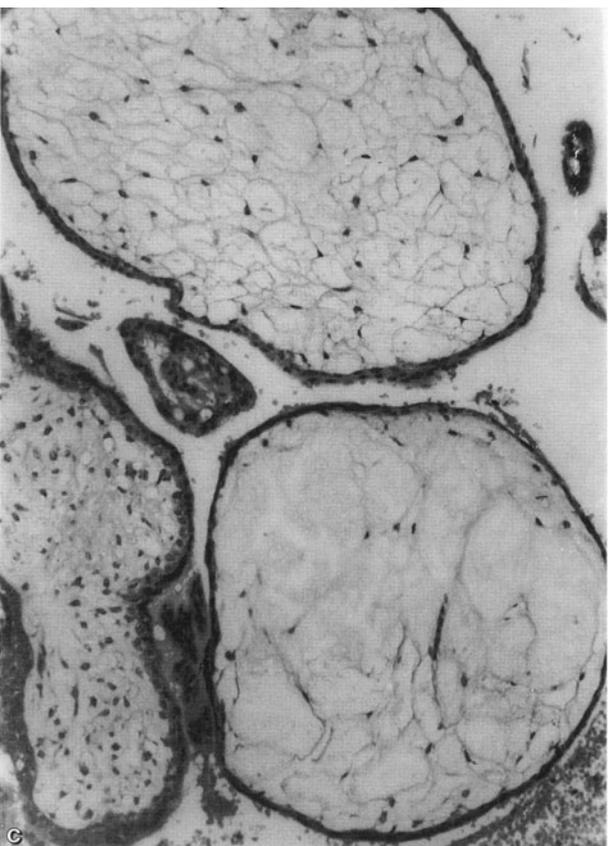
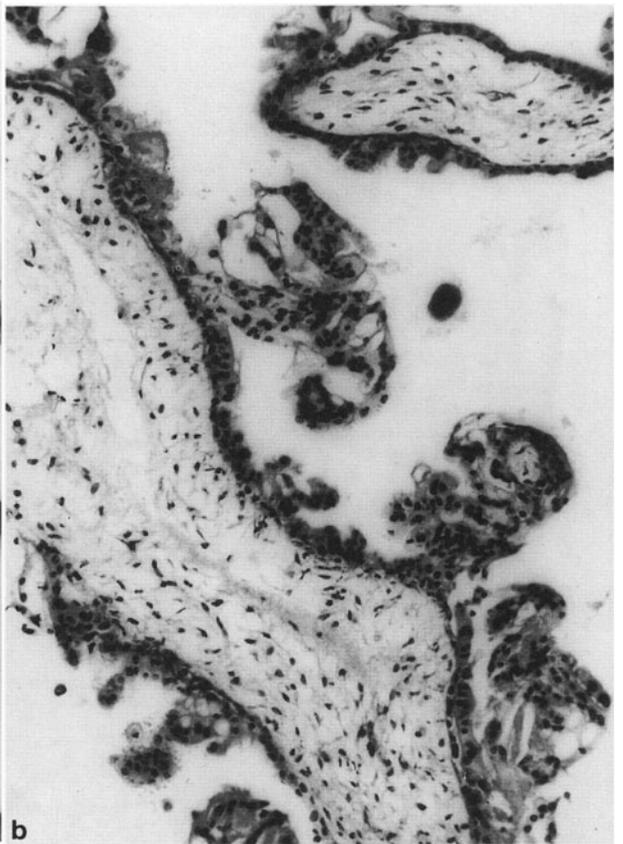
*Histologisch:* Gruppen *sehr plumper Zotten*, häufig fehlen Stammzotten; die *Zottenoberflächen* sind flach, das Epithel wiederholt einschichtig, einzelne

wandernde Trophoblastzellen in einem hydropisch bis molig degenerierten Zottenstroma, selten Zottenblasen.

- *Triploidie:* Sehr häufig *Partialmole*, daneben auch *nichtmolare Formen*.

*Histologisch:* Allantoisgefäße in Chorionplatte und Stammzotten; *großkalibrige Zotten* neben sehr *schmalen*; in etwa 60% Zottenblasen; buchtenrei-

**Abb. 3.7a–d.** Beispiele von Chorionzottenveränderungen bei aneuploidem Abort. **a** *Abort bei Tetraploidie*, Gruppen großer Zotten, hypoplastisches Chorionepithel, wandernde Trophoblastzellen, hydropisch degeneriertes Stroma, keine Kapillaren (HE, 140:1). **b** *Abort bei Triploidie*, großkalibrige Zotte, kollabierte Zottenblase, Hyperplasie des Synzytiotrophoblasten (HE, 140:1). **c** *Abort Trisomie 16*, buntes Stromabild mit embryonalem, hydropischem und retikulärem Stroma. Einzelne Endothelschläuche. Unregelmäßiges ein- und zweischichtiges Epithelkleid (HE, 140:1). **d** *Abort XO-Monosomie*, großkalibrige Zotten mit ödemreichem Stroma und schlanke, fibrosierte Zotten. Wenige Kapillaren. Unregelmäßig breites, überwiegend zweischichtiges Chorionepithel (HE, 140:1)



**Tabelle 3.7.** Histologische Merkmale zur Erkennung von Aborten mit chromosomaler Aberration (5.–14. SSW)

| Merkmal  | Signifikanz <sup>a</sup><br>gegenüber Aborten mit<br>normalem Karyotyp |
|--|--|
| <i>Chorionplatte</i>   |  |
| Hypoplasie der Allantoisgefäße<br>(nur kapillär ausgebildet) | +  |
| <i>Stammzotten</i>   |  |
| Fehlende Gefäßentwicklung                                    | +  |
| Fehlende Ausbildung  | ++   |
| <i>Periphere Zotten</i>                                      |  |
| Unregelmäßige und verminderte<br>Verzweigung                 | +  |
| großkalibrige Durchmesser                                    | ++   |
| Buntes Stromabild  | +  |
| >hydropisch und molig  | ++   |
| >hydropisch und fibrös                                       | ++   |
| Mangel an Kapillaren   | +  |
| <i>Zottenepithel</i>   |  |
| Unregelmäßig ein- und<br>zweischichtig                       | +  |
| mit wandernden Trophoblast-<br>zellen                        | ++   |
| Hyperplasie des Synzytiotropho-<br>blasten                   | ++   |
| Epithelinvaginate/endovillöse<br>Mikrozysten                 | ++   |

<sup>a</sup> Chi<sup>2</sup>-Test nach Yates; +=p<0,05, ++=p<0,01

che, gezähnelte Zottenoberflächen mit *Hyperplasie des Synzytiotrophoblasten*. Epithelinvaginate, Trophoblastzellverbände und Mikrozysten im Zottenstroma.

- **Autosomale Trisomie:** Bei der häufigsten *Trisomieform 16* sahen Kline u. Stein<sup>26</sup> in 50% einen leeren Fruchtsack, in 35% einen globalentwicklungsge störten Embryo, in 10% nur Nabelschnuranteile und in 5% einen Embryo mit lokalisierendem Defekt. Darüber hinaus sind *Windmolen* relativ häufiger bei *Trisomie 2, 3, 4* und *5* sowie *20* anzutreffen, während *Embryonalmolen* bei *Trisomie 13–15, 18* und *21* überwiegen.

*Histologisch: fehlende/hypoplastische Allantoisgefäße der Chorionplatte; unregelmäßige und mangelhafte Zottenverzweigung; Fehlen von Stammzotten oder Stammzotten mit abortiv ausgebildeten Gefäßen in der Zottenachse; glatte Zottenoberflächen, unregelmäßig ein- und zweischichtiges Epithel; wenige endovillöse Invaginate und wandernde Trophoblastzellen; buntes Stromabild.*

- **XO-Monosomie:** In der Mehrzahl *Embryonalmolen* mit Nabelschnurrest oder Embryo mit globaler Entwicklungsstörung, seltener *Windmolen* mit leerem Fruchtsack. Außerdem Fruchtsäcke mit fortgeschrittenerer Plazentaentwicklung; Reifungsstörungen, zusätzlich Durchblutungsstörungen und Retentionszeichen sowie *Embryone* mit lokalisierter

Fehlbildung, mit Autolyse oder mit Entwicklungsrückstand von mehreren Wochen. Dagegen kommen *zystische Nackenhygrome erst bei Embryonen und Feten von mehr als 30 mm SSL* vor.

*Histologisch: Hypoplastische Allantoisgefäße der Chorionplatte; Nebeneinander von mittelgroßen Zotten mit hydropischen und sehr schmalen Zotten mit fibrosiertem Stroma; Stammzotten mit hypoplastischen Gefäßen, Hypovaskularität der peripheren Zotten; ein- und – überwiegend – zweischichtiges Chorionepithel; extravillöse Trophoblastinseln; vermehrt inter- und perivillöses Mikrofibrin.*

### Abort ohne Chromosomenaberration

Das morphologische Bild des *euploiden* Abortes unterscheidet sich nicht grundsätzlich von dem einer Fehlgeburt mit *Chromosomenaberration*. Die Unterschiede in beiden Gruppen bestehen in der relativen Häufigkeit von Einzelveränderungen und Befundkombinationen, und vor allem im Schweregrad der Entwicklungsstörung. *Bei nichtchromosomal bedingten Aborten sind reifere Zottenstrukturen zu erwarten.* Andererseits konnten wir bei 25% der euploiden Aborte einen histologischen Phänotyp wie bei Aneuploidie nachweisen<sup>32</sup>. Wir fanden außerdem:

- *orthologe Entwicklungsstadien der Zotten* in 33%,
- meist *herdförmig* ausgebildete *Zottenreifungsstörungen* in 15%. Häufig bestanden zusätzlich inter- und perivillöse Mikrofibrinabscheidungen, Gruppen nekrotischer Zotten sowie Blutungen im Zwischenzottenraum und intradeziduale Hämatome.
- *Großherdige Durchblutungsstörungen*, die gut die Hälfte und mehr des Fruchtsackes einnahmen, sahen wir in knapp 10% der euploiden Aborte. Die Strukturen der nicht von der Durchblutungsstörung betroffenen Zotten waren häufig gut erhalten, ortholog entwickelt oder waren vorzeitig reich verzweigt.
- eine „*missed abortion*“ mit so weit fortgeschrittenen Retentionszeichen, daß die zugrundeliegende Störung nicht mehr erkannt werden konnte, in 20%.

### Habitueeller Abort

Es handelt sich um *drei oder mehr aufeinanderfolgende spontane Fehlgeburten*. *Morphologisch gibt es keine den habituellen Abort besonders kennzeichnenden Veränderungen.* Die Ursache bleibt in vielen Fällen unklar.

Neben *mütterlichen Erkrankungen*, lokalen Ursachen im Uterus (z.B. Ut. bicornis, subseptus) werden bei etwa 40–50% der habituellen Aborte *immunologische Prozesse* als Ursache angenommen<sup>23</sup>.

## Endometriumveränderungen nach Abort

Die Abstoßung der mütterlichen Schleimhaut erfolgt in der oberen bis mittleren Deziduaschicht unter Ausbildung von Thromben, Blutungen, fibrin- und granulozytenreichen Nekrosen. Letztere sind besonders bei abortauslösenden Infektionen und bei abortnachfolgenden Entzündungen (*Endometritis post abortum*) ausgeprägt. Regressiv veränderte Einzelzotten oder kleine Zottengruppen oder Trophoblastzellverbände deuten auf die vorangegangene intrauterine Schwangerschaft hin.

- **Arias-Stella-Phänomen:** bei primärem Tod des Embryos, aber noch vital erhaltenem *Chorionepithel mit Gonadotropinbildung* entstehen übergroße, sehr chromatinreiche Kerne innerhalb von hellzelligen Drüsenepithelien.
- **Verzögerte Endometriumabstoßung** bei komplettem Fruchttod mit rasch nachlassender Hormonaktivität des Chorionepithels.
- **Deziduaknötchen** nach längerer Zeit zurückliegender Fruchtausstoßung mit regressiv veränderter Dezidua und homogenem Gerinnselmateriale. Außerdem vermehrt geschlängelte und wandveränderte Spiralarterien. Choriongewebsreste können als sog. *Plazentapolymp* vorhanden sein.
- Bei einer sog. *Umstellungshyperplasie* des Endometriums bestehen nebeneinander proliferierende Endometriumdrüsen und regressiv veränderte hyalinisierte Deziduareste.

## Fetaler Abort

Der fetale Abort betrifft ca. 5% aller Schwangerschaften, das sind etwa 20–30% der Spontanaborte<sup>30</sup>.

### Pathogenese, Morphologie

- **Infektionen:** Sie stellen die häufigste Ursache eines fetalen Aborts dar (Tabelle 3.8). Es handelt sich in erster Linie um eine bakteriell verursachte *aszendierende Entzündung* vom Amniontyp, die *Chorioamnionitis*, die gehäuft bei Zervixinsuffizienz auftritt<sup>7,10</sup>. Seltener kommt eine *hämatogene* Übertragung mütterlicher Erkrankungen mit Ausbildung von Entzündungsherden im Plazentaparenchym (*Intervillitis, Villitis*) in Frage. *Differentialdiagnostisch* sind von den primären Entzündungen *sekundäre entzündungszellige Reaktionen* abzugrenzen. Vor allem an der basalen Plazenta sind solche bei einer kompletten *Kyematonekrose* zu erwarten. Eine derartige „*morphallaktische Demarkation*“ kann als Abstoßungsreaktion angesehen werden<sup>3</sup>. Diese wird entsprechend bei fetalen Spontanaborten mit Fruchtretention beobachtet und außerdem bei einer Mehrlingsschwangerschaft mit Tod des einen Zwillings und Überleben des anderen.

**Tabelle 3.8.** Fetaler Spontanabort ( $\leq 15$ . SSW;  $< 500$  g,  $n=356$ ), (1993–1994)

|   | n           | [%]  |
|---|-------------|------|
| Amnioninfektion<br>(davon mit vorz. Lösung) | 172<br>(51) | 48,3 |
| Allgemeininfektion                          | 6           | 1,7  |
| Zwillingsschwangerschaft                    | 26          | 7,3  |
| – FFTS                                      | (10)        |      |
| – Konkordanter Zwillingstod (oFFTS)         | (12)        |      |
| – Diskordanter Zwillingstod (oFFTS)         | (4)         |      |
| Letale Fehlbildung/Syndrom                  | 30          | 8,5  |
| Hydrops universalis                         | 14          | 3,9  |
| Nabelschnurkomplikation                     | 32          | 9,0  |
| Akute DBS (vorz. Lösung, Infarkt über 20%)  | 25          | 7,0  |
| Endangiopathie/Zottenfibrose 3°             | 23          | 6,5  |
| Chron. Infarktplazenta                      | 8           | 2,2  |
| Implantationsschaden mit akuter DBS         | 9           | 2,5  |
| Ungeklärt                                   | 11          | 3,1  |

- **Akute Durchblutungsstörungen** in Form von *Infarkten* und *intervillösen Thromben* sind in 4/5 der Fälle Folge einer *vorzeitigen Plazentalösung*. *Randhämatome* bzw. *-blutungen* treten nicht selten infolge einer *aszendierenden Amnionentzündung* auf<sup>5</sup>. Schließlich werden akute Durchblutungsstörungen häufiger bei *Placenta membranacea* und *Placenta extrachorialis circumvallata* gesehen.
- Eine *Endangiopathia obliterans* mit Zottenstromafibrose in großherdiger Ausdehnung, sehr häufig mit bereits mangelentwickeltem Fetus, bleibt *ätiologisch* in der Mehrzahl der Fälle *unklar*. *Pathogenetisch* spielt möglicherweise eine gestörte Perfusion der fetalen Gefäße mit hypoxidotischer Endothelschädigung und nachfolgender Fibromyozytenproliferation für die Septierung und den Verschluss der Chorionplatten- und Stammzottengefäßlichtungen eine Rolle. Parietalthromben sind seltener anzutreffen. Eine *Endangiitis obliterans* mit Gefäßwandnekrose und/oder zellulärem Exsudat beobachteten wir *nur bei knapp 2% der Spontanaborte*.
- **Nabelschnurkomplikationen** betreffen 1. *Umschlingungen* um Extremitäten, Hals und/oder Rumpf des Fetus mit Strangulationszeichen, 2. *Nabelschnurstrangulation* als Folge von *Amnionsträngen* sowie 3. *Nabelschnurstrikturen*. Letztere sind gehäuft vor der Nabelpforte oder vor dem Nabelschnuransatz auf der Chorionplatte zu finden. Im Bereich der Strikturen ist die Wharton-Sulze nur minimal ausgebildet oder fehlt vollständig; segmentale Form eines Thin-cord-Komplexes.
- **Implantationsschaden:** Zu berücksichtigen sind in erster Linie *Placenta membranacea* und *Placenta extrachorialis circumvallata*, letztere in Kombination mit vorzeitiger Plazentapartiallösung und Randblutung.

- *Zottenreifungsstörungen*, die in der Abortplazenta *sehr häufig* nachzuweisen sind, und zwar in Form einer *Zottenreifungsarretierung* oder *Zottenfrühreife*, die auch nebeneinander innerhalb eines Organs vorliegen können. Ihre *funktionelle Bedeutung* für die Plazenta der mittleren Fetalperiode ist nicht geklärt. Zu Vorkommen bei bestimmten mütterlichen und fetalen Erkrankungen ▷ S. 388.
- *Syndromale Erkrankungen und letale Fehlbildungen* betreffen etwa 9% der fetalen Spontanaborte. Die Inzidenz der Fehlbildungen in der Gruppe der Spontanaborte wird jedoch regional wesentlich von dem Ausmaß der Pränataldiagnostik und damit der Zahl der eugenisch induzierten Schwangerschaftsabbrüche beeinflusst. Die *Häufigkeit von Chromosomenaberrationen* ist mit etwa 5% deutlich niedriger als bei embryonalen Aborten. Es handelt sich vor allem um Beispiele von *autosomaler Trisomie*, *gonosomaler Monosomie* und *Triploidie*.

Da die Mehrzahl der Chromosomenaberration in der Gruppe der Feten mit *dysmorphen Stigmata* bzw. *Fehlbildungen* beobachtet wird, sollte *bei jedem fetalen Abort mit Fehlbildungen eine Chromosomenanalyse* durchgeführt werden. Dies ist *auch bei retinierten Feten* aus Zellen der *Achillessehne*, aus *Chondrozyten* oder aus *Chorionzotten* häufig *noch möglich*.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. Boué A (ed) (1976) Prenatal diagnosis/diagnostic prenatal. Les Colloques de l'Institute National des la Santé et de la Recherche Médicale. Inserm Paris
18. Carr DH (1967) Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 97:283–293
19. Dallenbach-Hellweg G (1988) Endometrial factors in pregnancy failure. XVII Internal Congr, Internal AC Pathol, Dublin, Abstract No 197
20. Diekamp M (1990) Praktisches Vorgehen bei der immunologischen Behandlung von Patientinnen mit habituellem Abort. In: Trams G (Hrsg) *Die gestörte Frühschwangerschaft*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 83–94
21. Donat H, Fritzsche CH, Morenz J (1989) Auftreten und Bedeutung humoraler Antikörper bei Frauen mit wiederholten Spontanaborten. *Zentralbl Gynäkol* 11:811–815
22. Geisler M, Kleinebrecht J (1978) Cytogenetic and histologic analysis of spontaneous abortions. *Human Genet* 45:239–251
23. Grosse-Wilde H, Kuhn U (1988) Immundiagnostik und -therapie des habituellen Abortes. *Gynäkologe* 21:149–261
24. Held KR (1990) Genetische Aspekte des habituellen Abortes. In: Trams G (Hrsg) *Die gestörte Frühschwangerschaft*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 63–75
25. Kalousek DK, Neave C (1992) Pathology of abortion, the embryo and the previable fetus. In: Wigglesworth IS, Singer DB (eds) *Textbook of fetal and perinatal pathology*, vol 1. Blackwell, Boston Melbourne Paris Berlin Wien, pp 123–160
26. Kline I, Stein Z (1987) Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: Prevalence, manifestation and determinants. In: Bennet MI, Edmonds DK (eds) *Spontaneous and recurrent abortion*. Blackwell, Oxford London Edinburgh Melbourne, pp 29–50
27. Poland BI, Miller IR, Harris M et al. (1981) Spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 102:5–32
28. Rehder H, Coerdts W, Eggers R, Klink F, Schwinger E (1989) Is there a correlation between morphological and cytogenetic findings in placental tissue from early missed abortions? *Hum Genet* 82:337–385
29. Rushton DI (1984) The classification and mechanisms of spontaneous abortion. *Perspect Pediatr Pathol* 8:269–287
30. Shapiro S, Bross D (1980) Risk factors for fetal death in studies of vital statistics data: Inference and limitations. In: Porter JA, Hook EB (eds) *Human embryonic and fetal death*. Academic Press, New York London Toronto, pp 89–105
31. Trams G (Hrsg) *Die gestörte Frühschwangerschaft*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
32. Vogel M (1993) Kommentar zu Horn L-C: Genetisch bedingte Frühaborte. *Gynäkol Prax* 17:21–32

## Pathologie der Plazenta

Krankhafte Veränderungen der Plazenta und ihrer Anhängen können als *Plazentopathien* bezeichnet werden. Wir unterscheiden:

- *Wachstumsstörungen* und *Formabweichungen*,
- *Entwicklungsstörungen der Allantoisgefäße*,
- *Zottenreifungsstörungen*,
- *Durchblutungsstörungen*,
- *Entzündungen*,
- *Tumoren*,
- *Doppel- und Mehrfachbildungen* der Plazenta.

## Wachstumsstörungen und Formveränderungen der Plazenta

Wachstumsstörungen sind an *Organgewicht* und *-größe* ablesbar (Tabelle 3.9). Bei gleichgewichtigen Plazenten kommt der Basalflächenausdehnung eine pathogenetische Bedeutung zu<sup>24</sup>. Die mehr großflächige Plazenta erfaßt mehr Spiralarterienmündungen und soll für die Versorgung des Fetus günstiger als die kleinflächige sein. Der *Plazentaquotient* drückt das *Verhältnis von Plazentagewicht zu Kindsgewicht* aus. Abweichungen unterhalb der 10. Perzentile bzw. oberhalb der 90. Perzentile sind Hinweis auf unzeitgemäße Geburt und/oder auf eine Entwicklungsstörung im Kyema.

## Formabweichungen der Plazenta

In der Regel besitzt die Plazenta eine *runde bis leicht ovale Form*, Abweichungen sind vielgestaltig, jedoch bedeuten nur wenige von ihnen ein erhöhtes fetales Risiko.

**Tabelle 3.9.** Plazentagewicht, Basalfläche und Plazentaquotient bei eutrophen Feten und Neugeborenen der 15.–42. SSW

| Schwangerschafts-<br>woche SSW | Gewicht<br>Perzentile [g] |                 |                 | SSW       | Basalfläche<br>Perzentile [cm <sup>2</sup> ] |                 |                 | SSW   | PQ<br>Perzentile |                 |                 |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------|--|-----------------|-----------------|-------|------------------|-----------------|-----------------|
|                                | P <sub>10</sub>           | P <sub>50</sub> | P <sub>90</sub> |           | P <sub>10</sub>                              | P <sub>50</sub> | P <sub>90</sub> |       | P <sub>10</sub>  | P <sub>50</sub> | P <sub>90</sub> |
| 15 und 16                      | 45                        | 70              | 115             | 15 und 16 | 25   | 45              | 70              | 15–16 | 0,90             | 1,16            | 1,57            |
| 17                             | 50                        | 100             | 125             | 17        | 32   | 50              | 85              | 17    | 0,61             | 0,78            | 0,95            |
| 18                             | 65                        | 105             | 155             | 18        | 38   | 55              | 94              | 18    | 0,53             | 0,63            | 0,76            |
| 19                             | 90                        | 125             | 160             | 19        | 54   | 67              | 102             | 19    | 0,46             | 0,55            | 0,64            |
| 20                             | 105                       | 140             | 165             | 20        | 54   | 84              | 103             | 20    | 0,43             | 0,48            | 0,57            |
| 21                             | 110                       | 145             | 215             | 21        | 54   | 101             | 138             | 21    | 0,38             | 0,44            | 0,52            |
| 22                             | 115                       | 165             | 230             | 22        | 71   | 103             | 143             | 22    | 0,35             | 0,40            | 0,47            |
| 23                             | 120                       | 180             | 240             | 23        | 76   | 104             | 146             | 23    | 0,32             | 0,37            | 0,43            |
| 24                             | 120                       | 205             | 250             | 24        | 82   | 105             | 152             | 24    | 0,30             | 0,35            | 0,38            |
| 25                             | 145                       | 210             | 300             | 25        | 75   | 121             | 142             | 25    | 0,26             | 0,33            | 0,36            |
| 26                             | 155                       | 230             | 300             | 26        | 90   | 135             | 155             | 26    | 0,25             | 0,30            | 0,34            |
| 27                             | 165                       | 220             | 305             | 27        | 103  | 142             | 165             | 27    | 0,23             | 0,25            | 0,29            |
| 28                             | 170                       | 255             | 345             | 28        | 103  | 150             | 188             | 28    | 0,20             | 0,22            | 0,27            |
| 29                             | 185                       | 295             | 350             | 29        | 115  | 158             | 211             | 29    | 0,18             | 0,21            | 0,25            |
| 30                             | 225                       | 285             | 375             | 30        | 122  | 164             | 211             | 30    | 0,16             | 0,19            | 0,23            |
| 31                             | 230                       | 335             | 420             | 31        | 125  | 176             | 223             | 31    | 0,15             | 0,18            | 0,21            |
| 32                             | 265                       | 320             | 400             | 32        | 133  | 178             | 216             | 32    | 0,14             | 0,18            | 0,22            |
| 33                             | 295                       | 370             | 465             | 33        | 146  | 187             | 253             | 33    | 0,13             | 0,17            | 0,21            |
| 34                             | 285                       | 365             | 490             | 34        | 141  | 197             | 240             | 34    | 0,13             | 0,16            | 0,19            |
| 35                             | 300                       | 390             | 495             | 35        | 153  | 211             | 266             | 35    | 0,13             | 0,15            | 0,19            |
| 36                             | 340                       | 435             | 555             | 36        | 169  | 226             | 283             | 36    | 0,12             | 0,14            | 0,18            |
| 37                             | 345                       | 470             | 550             | 37        | 173  | 226             | 293             | 37    | 0,12             | 0,14            | 0,16            |
| 38                             | 375                       | 460             | 605             | 38        | 186  | 235             | 296             | 38    | 0,11             | 0,13            | 0,15            |
| 39                             | 395                       | 490             | 620             | 39        | 200  | 251             | 310             | 39    | 0,11             | 0,13            | 0,15            |
| 40                             | 405                       | 500             | 625             | 40        | 200  | 253             | 314             | 40    | 0,11             | 0,12            | 0,14            |
| 41                             | 415                       | 515             | 650             | 41        | 200  | 266             | 314             | 41–42 | 0,12             | 0,13            | 0,15            |
| 42                             | 410                       | 495             | 625             | 42        | 221  | 266             | 314             |       |                  |                 |                 |

**Formabweichungen ohne erhöhtes fetales Risiko.**

- *Nieren-, Herz- und Semmelform,*
- *Placenta bi- und multilobata* (Abb. 3.8).

**Formabweichungen mit erhöhtem fetalen Risiko.**

- *Placenta bi-, tripartita mit velamentösem Nabelschnuransatz* (Abb. 3.8), mit der Gefahr temporär auftretender *Zirkulationsstörungen* infolge von Druck-, Zugbelastung oder Abknickung der in der Eihaut frei verlaufenden Gefäße sowie der Gefahr einer *Gefäßruptur*.
- *Nebenplazenta*, mit Trennung von der Hauptplazenta durch einen *Eihautsteg*. In diesem verlaufen die zugehörigen Gefäße (Abb. 3.8).  
Es bestehen *zwei Gefahren*: akute fetoplazentare Zirkulationsstörung und Retention der Nebenplazenta als sog. Plazentapolypp.
- *Placenta extrachorialis circumvallata*, charakterisiert durch ein Mißverhältnis zwischen äußerem Plazentadurchmesser und geringerer Fläche der chorionalen Deckplatte sowie durch den Ansatz der Eihaut auf der Plazentaoberfläche, am Abschlußring der Chorionplatte<sup>41</sup>. Bei ihr besteht eine *dreifach erhöhte Frühgeborenenrate* und es kommt gehäuft zu Randblutungen.
- *Placenta membranacea*: Fläche, *fast hautartige Plazenta* mit weniger als 5 mm Höhenentwicklung.

Sie ist selten und nahezu regelmäßig mit einer Placenta praevia kombiniert. Sie ist gehäuft *assoziiert mit Abort und intrauteriner Wachstumsretardierung* des Fetus sowie mit Plazentarettention bei gleichzeitig bestehender Placenta accreta sive increta.

- *Placenta fenestrata* und *Placenta coronaria* als seltene Beispiele einer Formabweichung. Erstere ist häufiger bei frühfetalen Aborten als in der Spätschwangerschaft anzutreffen, bei letzterer ist der Fetus wiederholt wachstumsretardiert.

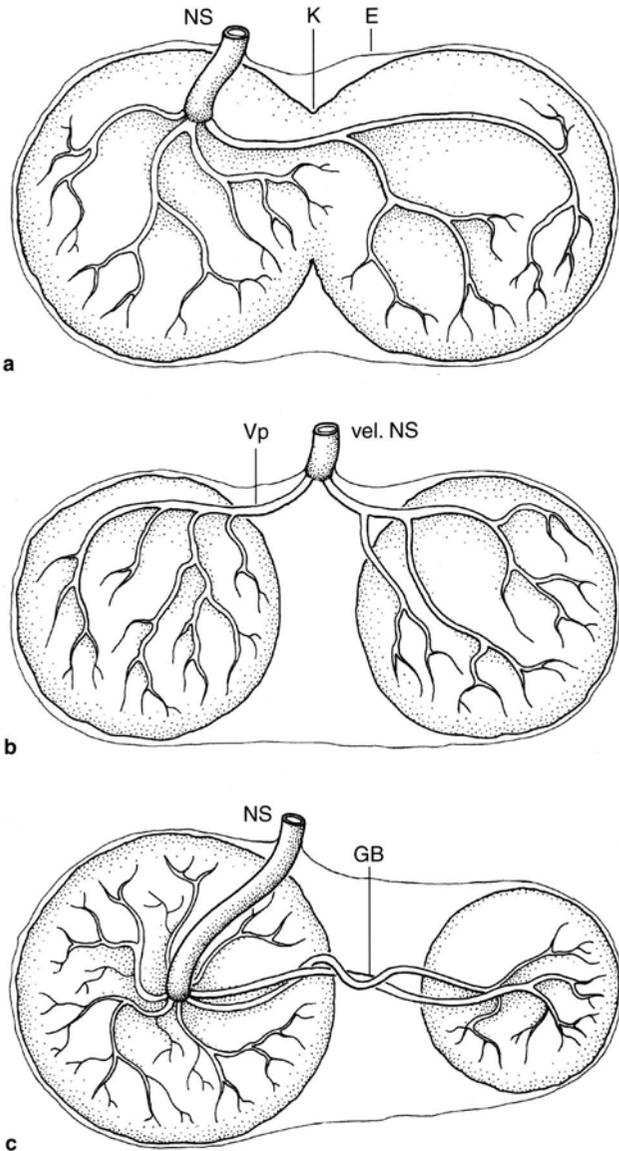
**Variationen im Nabelschnuransatz**

**Definition.** Es wird zwischen

- *orthologen*, zentralen oder etwas exzentrischen und
- *pathologischen* Formen des Nabelschnuransatzes unterschieden<sup>45</sup>.

Über die Häufigkeit der einzelnen Nabelschnuransatzformen ▷ Tabelle 3.10.

**Pathogenese.** Die Variation im Verhalten des Nabelschnuransatzes und die Formabweichung der Plazenta sind Ausdruck eines an ungünstige Bedingungen im Implantationsbett angepaßten Plazentawachstums<sup>3,4</sup>; sog. *Implantationsschäden*<sup>45</sup>. Sie haben jedoch *weder kausal noch konditional teratogene Bedeutung*.



**Abb. 3.8.** Schematische Darstellung einer Nebenplazenta (a), Placenta bilobata (b) und Placenta bipartita (c), 1. Nabelschnuransatz auf der Chorionplatte. 2. Velamentöser Nabelschnuransatz

**Bedeutung für den Fetus**

- Bei *marginalem Nabelschnuransatz* kann es subpartial zu Störungen der feto-plazentaren Zirkulation durch Abknickung der Gefäße am Plazentrand kommen, erkennbar an temporären CTG-Veränderungen<sup>69</sup>.
- Ein deutlich höheres Risiko für den Fetus besteht bei *velamentösem Nabelschnuransatz* mit *Vasa praevia sive aberrantia* in Form akut auftretender Zirkulationsstörungen vor oder unter der Geburt sowie infolge von *Gefäßruptur* mit Verblutung des Fetus. Diese Gefahr ist besonders groß bei vorzeitigem Blasensprung oder bei Blasensprengung<sup>36</sup>.

**Tabelle 3.10.** Häufigkeit pathologischer Formen des Nabelschnuransatzortes und von Entwicklungsstörungen der Allantoisgefäße

| Nabelschnuransatzort        | Risikofälle <sup>a</sup><br>n=1828<br>[%] | Ohne Risiko <sup>b</sup><br>n=1022<br>[%] |
|-----------------------------|---|---|
| Stark exzentrisch           | 29,5                                      | 33,8                                      |
| Extrem exzentrisch          | 15,9                                      | 8,5                                       |
| Marginal                    | 4,9                                       | 2,8                                       |
| Velamentös                  | 2,2                                       | 1,3                                       |
| Insertio furcata            | 0,1                                       | <0,1                                      |
| Vasa aberrantia             | 3,3                                       | 2,1                                       |
| Solitäre Nabelschnurarterie | 1,7                                       | 1,2                                       |

<sup>a</sup> Fortlaufende Plazentasammlung von Geburten mit Risikofaktoren in Schwangerschaft und/oder Geburt

<sup>b</sup> Plazenten von Geburten und Schwangerschaften ohne bekannte Risikofaktoren

**Veränderungen der chorialen Deckplatte**

Es handelt sich um *unterschiedliche Verlaufsformen der Allantoisgefäße* auf der Chorionplatte, um *Aneurysmata* und *Varizen*, um *Zysten* und *Hämatome* sowie durchschimmernde *subchorial gelegene Fibrinplaques*<sup>3</sup>.

- Bei den *Zysten der Chorionplatte* handelt es sich entweder um Pseudozysten infolge einer Hohlrumbildung in der amnio-chorialen Verschiebeschicht der Deckplatte, oder aber es handelt sich um *echte, epithelial ausgekleidete Zysten* infolge Abhebung und kompletter Abschnürung der Eihaut.
- *Hämatome* entstehen mechanisch unter der Geburt durch Scherwirkung auf die Deckplatte, beispielsweise nach äußerer Wendung bei Beckenendlage. Nur ausnahmsweise kommt ihnen, bei extremer Größe, eine kausale Bedeutung für fetale Anämie und hämorrhagischen Schock des Fetus zu<sup>37</sup>.
- *Tumorbildungen* im Bereich der Deckplatte sind *extrem selten*. Einzelberichte betreffen *Teratome*, die im Gegensatz zu einem Fetus amorphus keine eigene Nabelschnur besitzen. *Chorangiome* liegen unterhalb der Deckplatte, können diese aber deutlich vorwölben.

**Implantationsschäden im engeren Sinne**

**Plazentasitz am falschen Ort**

- Die *tief sitzende Plazenta* reicht in das untere Uterinsegment, der innere Muttermund ist frei.
- Die *Placenta praevia marginalis* erreicht den Rand des inneren Muttermundes.
- Die *Placenta praevia partialis* bedeckt den inneren Muttermund teilweise.

- Die *Placenta praevia totalis* verlegt den inneren Muttermund vollständig. Die verschiedenen Formen der *Placenta praevia* werden bei 1:500 Geburten beobachtet. Am häufigsten ist der tiefe Sitz (50%), gefolgt von der *Prævia partialis* (30%) und der *Prævia totalis* (20%).
- *Zervixplazenta*: Eine Zervixplazenta muß gegenüber der extrem seltenen Zervixgravidität abgegrenzt werden (▷ S. 426). Typische *Komplikationen* sind: *Blutungen* am Ende des I. und zu Beginn des II. Schwangerschaftstrimenons, *Blutungen* am Ende der Schwangerschaft mit der Gefahr eines *hämorrhagischen Schocks der Mutter*, sowie *subpartueller fetaler Blutverlust* durch Verletzung der Plazenta (klinisch: *Nachweis von fetalem Hämoglobin (HbF) im Blutabgang aus der Vagina*).

## Plazenta mit überstarker Implantationstiefe

**Definition.** Plazenten mit *überstarker Implantationstiefe* des Chorion frondosum bei teilweisem oder vollkommenem *Fehlen der Decidua basalis*. Man kennt folgende Formen:<sup>41</sup>

- *Placenta accreta*: Die basalen Zotten liegen unmittelbar dem Myometrium an, entweder herdförmig oder total.
- *Placenta increta*: Zotten und Trophoblastinseln liegen innerhalb des Myometriums.
- *Placenta percreta*, bei welcher die Zotten das Myometrium bis zur Serosa kontinuierlich durchsetzen.

Zur definitiven Diagnose der einzelnen Formen gehört die *positive Nachkürettage* oder das *Operationspräparat des Uterus*.

**Epidemiologie.** Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 1:1667 bis zu 1:70000 Schwangerschaften<sup>4</sup>.

**Pathogenese.** Fehlen oder ungenügende Entwicklung der Dezidua. *Disponierende Faktoren* sind fortgeschrittenes Gebäralter und hohe Parietalität, vorausgegangene Entzündung und Narbenbildung im Corpus uteri, außerdem Plazentasitz am falschen Ort.

**Komplikationen.** Totale oder partielle *Plazentaretention*, *Uterusruptur*, insbesondere bei *Placenta percreta*.

## Entwicklungsstörungen der Allantoisgefäße

### Solitäre Nabelschnurarterie

**Epidemiologie.** Leung u. Robson<sup>51</sup> fanden retrospektiv unter 56919 Kindern in 0,28% das Fehlen einer Nabelschnurarterie. Wir sahen bei Plazentauntersuchung das Fehlen einer Arterie

- bei *unselektiver Geburtenreihe* in 0,5%,
- bei *Risikokindern* in 1,7%,
- bei *Mehrlingen* in 2,4%,
- bei *perinatalen Todesfällen* in 3,1%.

**Pathogenese.** Die *Ursache* einer solitären Nabelschnurarterie ist *unbekannt*. Diskutiert werden sowohl eine *primäre Agenesie* als auch eine *sekundäre Atrophie* eines primär angelegten Gefäßes im Rahmen eines embryonalen Infektes<sup>11,65</sup>.

### Bedeutung für den Fetus

- *Kombination mit Fehlbildungen* in 7 bis über 30% der Kinder! Dabei sind Fehlbildungen bei überlebenden Kindern deutlich seltener als bei perinatalen Todesfällen nachzuweisen.
- *Erhöhte perinatale Mortalität*: Diese dürfte jedoch nicht Folge des Fehlens einer Nabelschnurarterie, sondern Folge der assoziierten letalen Fehlbildungen sein.
- *Intrauterine Wachstumsretardierung* des Fetus<sup>27</sup>.

### Vas aberrans

Es handelt sich um in *Ein- und Mehrzahl* vorkommende, unabhängig vom Ort des Nabelschnuransatzes *frei in der Eihaut* verlaufende *Äste der Allantoisgefäße*. *Vasa aberrantia* werden in etwa 2,5% der *Plazenten* beobachtet.

Es besteht ein *erhöhtes Risiko für den Fetus* infolge des freien intraamnialen Verlaufes der Gefäße durch Zug- und Druckwirkung während des Geburtsverlaufes und infolge von Gefäßruptur. *Morphologisch-diagnostische Hinweise* auf eine entsprechende Blutung sind *Hämatome an der Eihautoberfläche* und *Siderose in Eihaut* und/oder *Chorionplatte*.

### Fetale Aneurysmata und Varizen

- *Aneurysmata der Nabelschnur- und Deckplattenarterien* können *solitär* und *multipel* vorkommen<sup>36,45</sup>. Ihre Größe schwankt von wenigen Millimetern bis zu ca. 2,0 cm Durchmesser. Bei routinemäßiger Plazentauntersuchung sahen wir Aneurysmen in 0,4%, Lemtis<sup>50</sup> bei konsequenter Auffüllung der Deckenplattengefäße in 2,5% *aller Plazenten*. *Histologisch* liegt eine *Hypoplasie der Media* auf der annialen, sackförmig ausgebuchteten Seite vor. Eine *erhöhte Gefährdung für den Fetus* besteht in aller Regel *nicht*.
- *Varizen*: Sie können beachtliche Größe erreichen und sind *häufig*. *Einzelfälle* von *rupturierten Varixknoten* der Nabelschnur und der Chorionplatte sind bekannt.

**Zottenreifungsstörungen**<sup>3,15,41,45</sup>

Synonyme: Plazentationsstörungen;  
Plazentareifungsstörungen

**Definition.** Herdförmig oder diffus ausgeprägte Störung der Verzweigung und des feingeweblichen Baus der Zotten mit qualitativer, quantitativer und/oder zeitlicher Abweichung von der orthologen Zottenentwicklung.

Zottenreifungsstörungen manifestieren sich vor allem an zwei Orten des Zottenbaumes:

- im Bereich der *Zwischenzotten des zentralen unreifen Typs*
- und am *Übergang von Zwischenzotten zu Endzotten*.

**Epidemiologie.** In etwa 25% der Plazenten eutropher Reifgeborener ohne bekannte Risikofaktoren sind Zottenreifungsstörungen nachzuweisen, in aller Regel kleinherdig oder mittelgradig ausgedehnt<sup>15</sup> (Tabelle 3.11). Sie kommen *ungleich häufiger bei Risikokindern* vor: in *nahezu 90% bei Frühgeborenen*, in *etwa 65% bei intrauteriner fetaler Wachstumsretardierung*.

**Morphologie.** Es gibt keine einheitliche Nomenklatur (Tabelle 3.12). Wir unterscheiden folgende *Formen* von Zottenreifungsstörungen (Tabelle 3.13; Abb. 3.9). Dabei ist die Veränderung der Zottenstruktur umso tiefgreifender, je früher der Manifestationszeitpunkt der Störung liegt. Reifungsstörungen, die erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte frühestmöglich auftreten, äußern sich u.U. nur durch eine unzeitgemäße Verzögerung oder Beschleunigung des Reifungsprozesses: *Maturitas retardata* und *Maturitas praecox*<sup>3</sup>.

**Tabelle 3.11.** Häufigkeit (in %) von Zottenreifungsstörungen in der Plazenta von eutrophen Reifgeborenen ohne bekannte Risikofaktoren (n=1022)

|   |      |
|---|------|
| Zottenreifungsarretierung                           | 2,1  |
| Zottenreifungsretardierung                          | 6,2  |
| Chorangiose Typ I                                   | 1,3  |
| Chorangiose Typ II                                  | 2,9  |
| Dissoziierte Reifungsstörung, Prävalenz der Unreife | 8,1  |
| Zwischenzottenmangel                                | 4,3  |
| Dissoziierte Reifungsstörung, Prävalenz der Reife   | 32,4 |

**Zottenreifungsarretierung** (Abb. 3.10d). Gruppen *mangelhaft verzweigter und übergroßer Zwischenzotten mit Persistenz embryonaler Stromastrukturen*; unvollständige Transformation in Stammzotten. Sehr lockere bis fehlende paravasale Zell- und Faserzüge. *Flaches, häufig einschichtiges Chorionepithel* mit kernfreien Epithelplatten, jedoch nur *wenigen Kapillaren* und synzytiokapillären Membranen.

Daneben existiert ein *seltener Subtyp* mit *retikulärem* oder *fibroblastenreichem Stroma*, bei dem das Epithel eher großkernig und durchgehend kernbestückt ist.

**Vorkommen, Ätiologie:** *Früh- und Spätschwangerschaft*. Eine *spezielle Ursache* ist in *vielen Fällen nicht bekannt*. Besonders häufiges Vorkommen: bei latentem und insulinpflichtigem *Diabetes mellitus* der Mutter mit schlechter Stoffwechselregulation; schweren Erkrankungsformen der *Blutgruppenunverträglichkeit*, *α-Thalassämie*; *nicht hämolytischem Hydrops fe-*

**Tabelle 3.12.** Zur Terminologie der Zottenreifungsstörungen

| Becker (1981) <sup>3</sup> | Kaufmann (1990) <sup>5</sup> | Vogel (1984) <sup>15</sup>                              | Englische Nomenklatur  |
|----------------------------|------------------------------|---|--|
| Maturitas iusta            | Reif, synchron               | Reif, tragezeitentsprechend                             | Normal villous maturity<br>Synchronous villous immaturity                                |
| Maturitas tarda            |                              | Dissoziierte Zottenreifungsstörung, Prävalenz reif      | Appropriate maturity   |
| Maturitas retardata        | Endzottenmangel              | Dissoziierte Zottenreifungsstörung, Prävalenz unreif    | Relatively immature villi<br>Retarded villous maturity<br>Terminal villous deficiency    |
| (Maturitätsarrest)         | Persistierende Unreife       | Zottenreifungsretardierung<br>Zottenreifungsarretierung | Arrest of villous ramification<br>Persisting villous immaturity<br>(Focal villous edema) |
| Maturitas praecox          | Reif, asynchron              | Zottenfrühreife   | Prematurity<br>Accelerated maturity  |
|                            | Überreife                    | Zwischenzottenmangel                                    | Villous hypermaturity<br>Intermediate villous deficiency                                 |
| Chorioangiose              |                              | Chorangiose Typ I                                       | Chorangiosis   |
| Pseudochorioangiose        |                              | Chorangiose Typ II                                      |  |
| Chorioangiomatose          |                              |   |  |

**Tabelle 3.13.** Histologische Merkmale zur Charakterisierung von Zottenreifungsstörungen

| Zottenreifungsstörung              | Zottendurchmesser  | Zottengefäße                        | Synzytiokapilläre Membranen         | Frühester nachgewiesener Manifestationszeitpunkt der Störung (Trimenon) |
|------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Zottenreifungsarretierung          | Sehr plump         | Stark vermindert                    | Stark vermindert                    | I.  |
| Zottenreifungsretardierung         | Plump              | Vermindert                          | Vermindert                          | II.   |
| Chorangiose Typ I                  | Plump              | Stark vermehrt                      | Vermindert                          | I.  |
| Chorangiose Typ II                 | Etwas plump        | Stark vermehrt                      | Stark vermehrt                      | III.  |
| Dissoziierte Zottenreifungsstörung | Nahezu regelrecht  | Arealweise wechselnd                | Arealweise wechselnd                | II.–III.  |
| Zottenfrühreife                    | Schlank            | Im Vergleich zur Tragezeit vermehrt | Im Vergleich zur Tragezeit vermehrt | II.–III.  |
| Zwischenzottenmangel               | Plump/sehr schlank | Wechselnd viele                     | Wechselnd viele                     | II.–III.  |

*tal*; *syndromaler Erkrankung*; *Chromosomenaberration*, *Skelettdysplasie*; *intrauteriner Infektion*, *kongenitalem nephrotischem Syndrom*: bei *ungünstigen Eibettverhältnissen* aus lokaler oder hormonaler Ursache.

**Zottenreifungsretardierung** (Abb. 3.10c). *Mangelhafte Verzweigung der Zwischenzotten und konkordante Unreife von Zottenstroma und Chorionepithel*. Retikuläres Stroma mit unterschiedlichem Zellgehalt, unregelmäßige, insgesamt *verminderte Kapillarausstattung*, überwiegend kernbestücktes *einschichtiges Chorionepithel*, verminderte Zahl synzytiokapillärer Membranen.

*Vorkommen, Ätiologie*: Selten im 2., vor allem im 3. Schwangerschaftsdrittel. Die *Ätiologie* ist *unbekannt*, jedoch Vorkommen bei: mittelschwerer Erkrankung einer *Blutgruppenunverträglichkeit*; bei *intrauteriner Infektion* – nicht selten in Kombination mit einer *Endangiopathia obliterans*; bei *intrauterinem Fruchttod* und *intrauteriner Hypoxie* in der Spätschwangerschaft ohne andere erkennbare Ursache; bei *Übertragung*; bei *Diabetes mellitus*.

**Chorangiose Typ I.** Zottenreifungsstörung mit *überschießender Kapillarausstattung* und *mangelhafter Differenzierung von synzytiokapillären Membranen*. *Große und mittelgroße Zottendurchmesser*, *sehr zahlreiche, dicht beieinanderliegende Kapillaren* (mehr als 10 pro Zottenquerschnitt), *kernreiches Chorionepithel* mit nur wenigen synzytiokapillären Membranen.

*Vorkommen* bei *Blutgruppenunverträglichkeit*; nicht-immunologischer *hämolytischer Anämie* und *Hydrops*; insulinpflichtigem *Diabetes mellitus* mit Vaskulopathie; *Vitium cordis*; häufig *kein Hinweis auf mögliche Ursachen*.

**Chorangiose Typ II.** Mittlere bis relativ schmale Zottendurchmesser, *zahlreiche Kapillaren* (über 10 pro

Zottenquerschnitt), aber *zahlreiche synzytiokapilläre Membranen* im Chorionepithel.

Es handelt sich um eine *kompensatorische Reaktion auf intervillöse Minderdurchblutung und Hypoxämie*.

Vorkommen in Nachbarschaft von chronischer Durchblutungsstörung, Zottenstromafibrose, chronisch-proliferativer Perivillitis/Villitis; in Assoziation mit Zottenunreife; bei zeitlicher Übertragung, bei *Vitium cordis*.

**Dissoziierte Zottenreifungsstörung.** Gleichmäßig fortgeschrittene Verzweigung der Zotten mit Ausbildung *schmaler Zottendurchmesser*. *Persistenz von retikulärem Stroma* in Stamm- und Zwischenzotten, *disparat fortgeschrittene Kapillarentwicklung* in der Zottenperipherie.

– Es gibt *zwei Subtypen*: *Dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz reifer Endzotten*: im Gegensatz zu den bindegewebshaltigen Stamm- und Zwischenzotten voll ausgereifte Endzotten.

– *Prävalenz unreifer Endzotten* (Abb. 3.10b): *Mangelnde Kapillarausstattung* und überwiegend kernbestücktes Chorionepithel auch in der Zottenperipherie.

Bei der ersten Form gibt es fließende Übergänge zur vorzeitig gereiften Plazenta: *Zottenfrühreife* (Synonym: *maturitas praecox placentae*<sup>23</sup>) bei *Frühgeborenen*.

Bei der zweiten Form existieren Übergangsbilder zur Zottenreifungsretardierung, insbesondere in der Plazenta der letzten Schwangerschaftswochen.

**Zwischenzottenmangel.** Numerischer Mangel an Zwischenzotten, so daß Stammzotten und sehr schmale Endzotten dicht nebeneinander liegen. *Vorkommen* bei *Plazentaminderwuchs*; bei *Frühgeborenen* als Extremform einer Zottenfrühreife; bei *hypertensiver Schwangerschaftserkrankung* und *HELLP-Syndrom*.

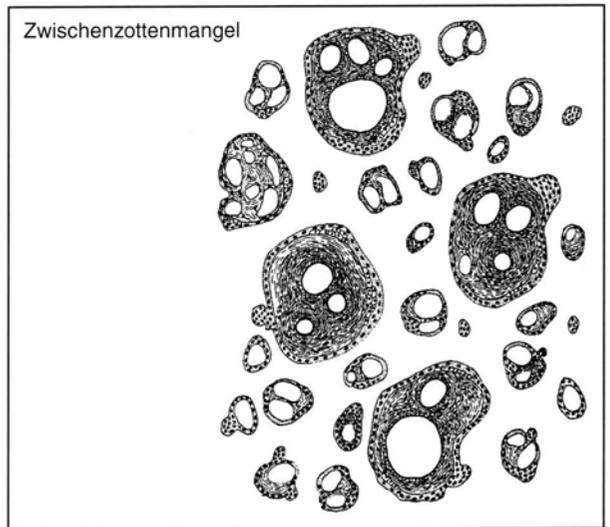
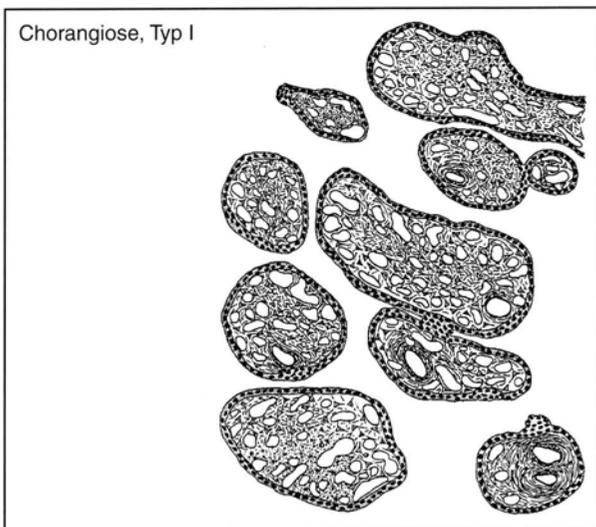
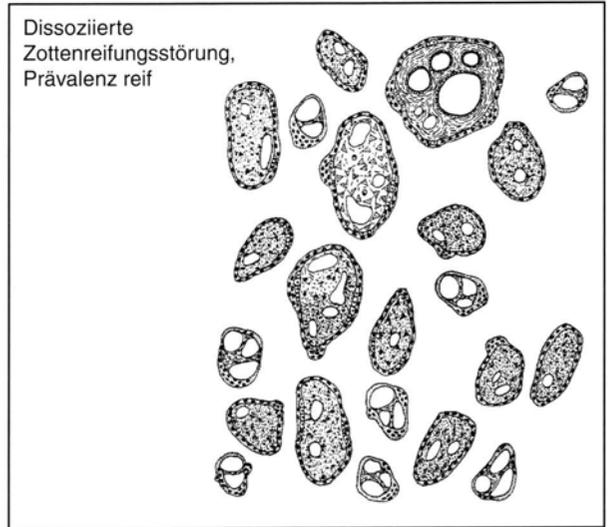
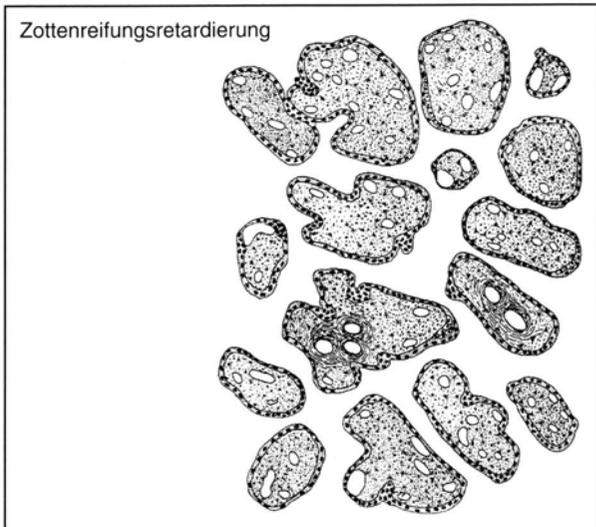
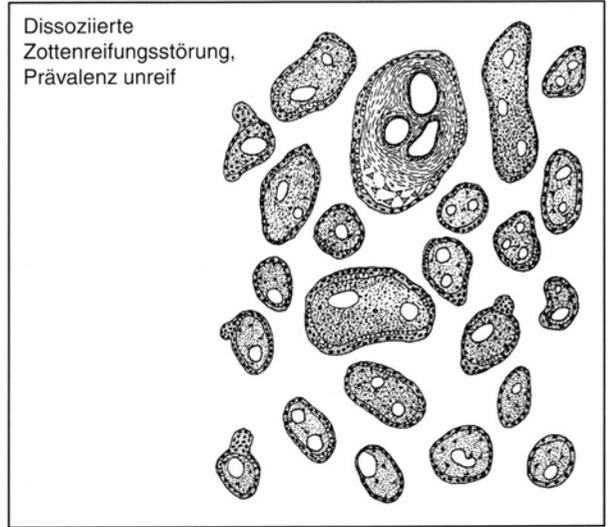
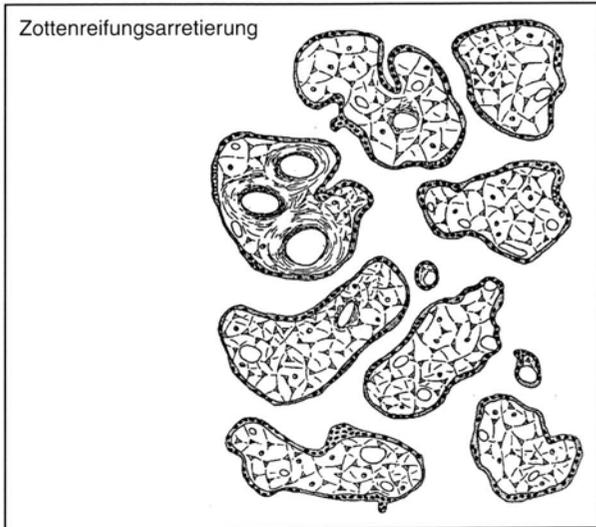
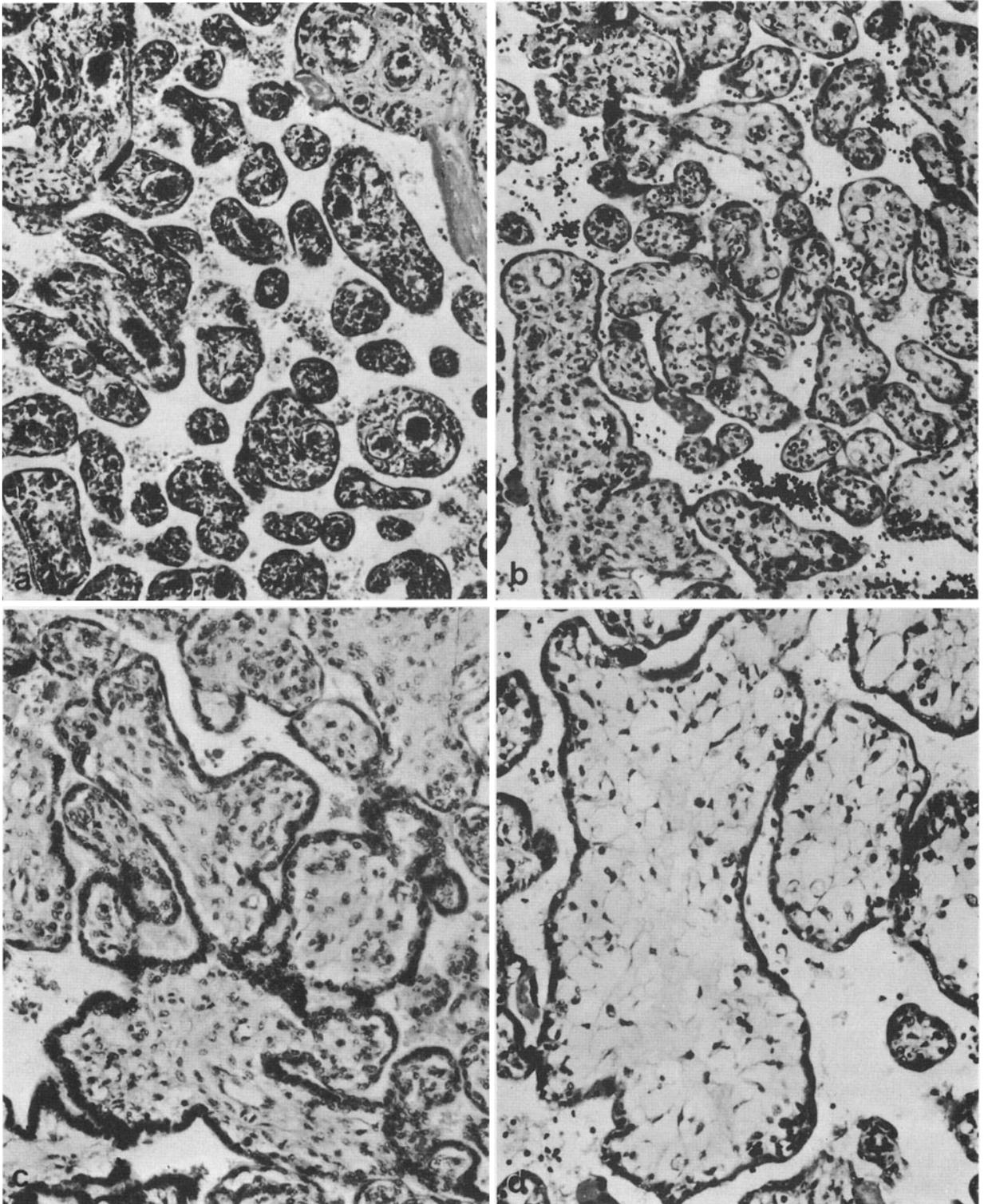


Abb. 3.9. Schemata des histologischen Bilds verschiedener Formen von Zottenreifungsstörungen



**Abb. 3.10 a–d.** Zottenreife und -reifungsstörungen. **a** Reife Zotten, Plazenta 40. SSW (MG, 160:1). **b** Dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife, 41. SSW (MG, 160:1).

**c** Zottenreifungsretardierung, 39. SSW (HE, 160:1). **d** Zottenreifungsarretierung, 40. SSW (HE, 160:1)

**Verlauf, Prognose.** Abhängig von Art und Ausdehnung der Zottenreifungsstörung.

- *Großflächig ausgebildete Zottenunreife und Chorangiome Typ I* (>50% der Blickfelder/mittlere Vergrößerung) bedingen sowohl bei Früh- als auch bei Reifgeborenen eine mit fortdauernder Schwangerschaft zunehmende *Einschränkung der Diffusionskapazität der Plazenta*<sup>3,15,24</sup> (▷ S. 406).
- *Kleinherdige Zottenunreife* bedingt *keine Funktionseinschränkung*.
- *Dissoziierte Zottenreifungsstörung* mit Prävalenz der Reife ist bei *Reifgeborenen funktionell bedeutungslos*, die *Zottenfrühreife* bei *Frühgeborenen* kann zur *Geburtsnotwendigkeit* der Frucht führen<sup>3,23</sup>. Sie ist ebenso wie *Zwischenzottenmangel* gehäuft assoziiert mit pathologischem Blutflussmuster im Bereich der Nabelarterien<sup>20</sup>.
- *Herdförmig umschriebene Zottenfrühreife und Chorangiome Typ II* sind Ausdruck einer *kompensatorischen Zottengefäßentwicklung*. Sie erhöhen in den Zotten den Kapillarquerschnitt und den Anteil an synzytiokapillären Membranen an der Zottenoberfläche und ermöglichen eine Steigerung des feto-maternalen Gasaustausches.

## Durchblutungsstörung

**Definition.** Akute oder chronische Störung des arteriellen Blutzustroms bzw. des venösen Abflusses im mütterlichen und/oder im fetalen Kreislauf der Plazenta.

**Klassifikation.** Es gibt *keine einheitliche Einteilung* der Durchblutungsstörungen<sup>3,5,10,22,35,42,58,70</sup>.

Wir unterscheiden *materno-plazentare* und *feto-plazentare Durchblutungsstörungen*, je nachdem, ob die Ursache der Kreislaufstörung primär in den *mütterlichen Utero-Plazentargefäßen*, im *Zwischenzottenraum* oder in den *fetalen Gefäßästen* der Chorionplatte bzw. der Zottenbüschel liegt.

- *Materno-plazentare Durchblutungsstörung: Plazentainfarkt* (massiver und Kotyledoninfarkt), *Gitterinfarkt*, *Pseudoinfarkt* (subchorialer und basaler), *intervillöser Thrombus*, *Plazentahämatom*.
- *Feto-plazentare Durchblutungsstörung: Zottenstromablutung*, *Zottenstromafibrose*, *fetaler Thrombus*. *Zottenstromafibrose* und *fetale Thrombose* stehen häufig in einem pathogenetischen Zusammenhang mit
- *fetalen Gefäßerkrankungen: Endangiopathia obliterans*, *Endangiitis obliterans* und *hämorrhagische Endovaskulopathie* (▷ S. 395).

**Epidemiologie.** Durchblutungsstörungen sind *makroskopisch häufig* nachzuweisen: in *mehr als 2/3 der Plazenten von Risikofällen* und in *weniger als der*

**Tabelle 3.14.** Häufigkeit materno-plazentarer Durchblutungsstörungen

| Durchblutungsstörung               | Risikofälle<br>n = 1828<br>[%] | Ohne Risiko<br>n = 1022<br>[%] |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Alle Formen                        | 68,3                           | 47,8                           |
| Massiver Infarkt                   | 15,3                           | 8,1                            |
| Kotyledoninfarkt                   | 17,4                           | 9,8                            |
| Gitterinfarkt                      | 32,5                           | 19,8                           |
| Subchorialer/basaler Pseudoinfarkt | 12,1                           | 7,3                            |
| Intervillöser Thrombus             | 29,6                           | 23,5                           |

Hälfte in Plazenten aus risikofreier Schwangerschaft und Geburt (Tabelle 3.14). Die *Ausdehnung* der Herde variiert erheblich. *Großherdige akute* Durchblutungsstörungen werden häufiger bei Neugeborenen mit intrauteriner Hypoxie beobachtet, *großherdige chronische* Durchblutungsstörungen bei intrauteriner Wachstumsretardierung. Feto-plazentare Durchblutungsstörungen sind in der Regel *nur histologisch zu erkennen*. Kleine Areale mit *Zottenstromafibrose* werden als Zufallsbefund in jeder 10. bis 5. Plazenta beobachtet und kommen bei *Schwangerschaftshypertonie* und *Nikotinabusus* 2- bis 3mal häufiger vor.

*Zottenstromablationen* entstehen vor allem in Plazenten eines fetalen Abortes und in Plazenten mit Zottenreifungsarretierung. Die *Endangiopathia obliterans* betrifft etwa 5% der Risikofälle und kommt gelegentlich kleinherdig auch in Plazenten aus risikofreier Schwangerschaft und Geburt vor.

## Materno-plazentare Durchblutungsstörungen

### Ätiologie, Pathogenese

- *Massiver Infarkt:* Er entsteht infolge einer *plötzlichen Unterbrechung der arteriellen mütterlichen Blutzufuhr zur Plazenta*. Dieser akute Durchblutungsstopp im Bereich der Spiralarterie bedingt Ischämie im zugehörigen intervillösen Versorgungsgebiet, *hämorrhagische Anschoppung* und *Nekrose* im zugehörigen fetalen Zottenbüschel (▷ *akuter hämorrhagischer Infarkt*<sup>70</sup>). Die Infarktausdehnung hängt von der Zahl der betroffenen Spiralarterien und der Größe ihres Versorgungsgebietes ab:
  - *massiver Infarkt:* mehrere benachbart liegende feto-maternale Strombahneinheiten sind betroffen;
  - *Kotyledoninfarkt:* Begrenzung der Nekrose auf nur eine Strombahneinheit.

*Ursächlich* kommen in Frage: *vorzeitige Lösung der Plazenta*, *Atherosklerose* und *Parietalthrombose* sowie *Aneurysmen der Spiral- und Basilararterien*<sup>26</sup>, *funktionelle Einengung der Utero-Plazentargefäße* bei erhöhtem arteriellem Intrinsic-Widerstand<sup>48</sup>. Dementsprechend wurde eine gute Kor-

relation zwischen dopplersonographisch nachgewiesener Flowminderung in den Utero-Plazentargefäßen und Infarktausbildung in der Plazenta beobachtet<sup>20,44</sup>.

Der *akute Infarkt* kann durch *Alterungsprozesse* in einen *subakuten braunen* und dieser in einen *chronischen weißen Infarkt* umgewandelt werden<sup>58,70</sup>.

- **Gitterinfarkt:** Minderdurchblutung im Zwischenzottenraum, hypoxidotische Schädigung des Chorionepithels, *lokale Hyperkoagulabilität* und *Fibrinabscheidung*<sup>52</sup>, ein gleichartiger Gerinnungsprozess infolge toxischer oder infektiös-toxischer Epithelschädigung. Vergrößerung der zunächst mikroskopisch kleinen Herde durch fortschreitende Fibrinapposition, zunehmende Ummauerung benachbarter Zotten bis hin zur Entstehung makroskopisch erkennbarer Gitterinfarkte.
- **Intervillöser Thrombus:** *Stagnations-* oder häufiger *Intermediärthrombus* – als Folge eines *retroplazentaren Hämatoms* mit Durchbruch in den Zwischenzottenraum, als Folge *venöser Abflußstörung* aus der feto-maternalen Strombahneinheit mit Stase; als Folge *unregelmäßiger Gestaltung des Zwischenzottenraumes* bei Zottenreifungsstörung sowie als Folge von *Ruptur der Zottengefäße und -oberfläche* nach Zottenverletzung etwa bei stumpfem Bauchtrauma in der Spätschwangerschaft oder Zottennekrose bei vorzeitiger Plazentalösung. Intervillöse Blutungen oder Thromben können auch als Folge von *Stichverletzungen* der Plazenta bei *invasiver Pränataldiagnostik* entstehen.
- **Retroplazentares Hämatom:** Die Pathogenese bleibt in vielen Fällen unklar<sup>5,36</sup>. Es ist häufig *Hinweis auf eine vorzeitige Plazentalösung* (▷ unten). Mögliche Ursachen sind: 1. *Wandschädigung und Ruptur der Spiralarterien*, besonders bei *Schwangerschaftshypertonie*; 2. *plötzliche Volumenminderung im Uterus*,

beispielsweise bei Abgang eines Polyhydramnions, bei Geburt des kindlichen Rumpfes in Beckenendlage, bei Geburt des I. Zwillings; 3. *venöse Abflußbehinderung* bei *Vena-cava-Kompressions-Syndrom*; 4. *stumpfe Bauchverletzungen* vor allem in der 2. Schwangerschaftshälfte; 5. *zu kurze Nabelschnur* bei Tiefertreten des Kindes.

**Morphologie. Makroskopie:** Die makroskopischen Merkmale von Infarkt, Gitterinfarkt und intervillösem Thrombus sind in Tabelle 3.15 und ihre Differentialdiagnose zu den Pseudoinfarkten und Plazentahämatomen in Abb. 3.11 zusammengefaßt.

**Morphologische Zeichen der vorzeitigen Plazentalösung**

- **Retroplazentares Hämatom** mit muldenförmiger Impression der Basalplatte oder/und mit Basalplattenruptur oder mit korrespondierendem gleichaltrigem Infarkt. Bei *akuter vorzeitiger Plazentalösung* sind die Hämatome weich, dunkelrot und haften der Basalplatte mäßig fest an. Bei *älterer Lösung* zeigen die Hämatome eine mehr braune bis schmutzig gelbe Farbe und sind von fester Konsistenz. *Histologisch* fällt die Berlinerblau-Reaktion in ihrer Umgebung positiv aus. Ein retroplazentares Hämatom kann auch als Ausdruck einer *Lösungsblutung bei Abortinduktion mittels Prostaglandin* auftreten. *Differentialdiagnose:* *Basalplattenhämatom*, ohne Veränderungen an der Basalplatte. Es entsteht bei *rechtzeitiger Plazentalösung* und hat keine pathogenetische Bedeutung.
- **Randhämatom:** Es liegt im Winkel zwischen Margo internus et externus. Das Blut stammt aus den *dünnwandigen mütterlichen Venen* der Randzone.

**Tabelle 3.15.** Makroskopische Merkmale materno-plazentarer Durchblutungsstörungen

| Art der Durchblutungsstörung  | Farbe               | Form         | Größe           | Randbeschaffenheit | Lokalisation  |
|-------------------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------------|---|
| <i>Massiver Infarkt</i>       |                     |              |                 |                    |   |
| Hämorrh. akut                 | Düster-rot          | Wechselnd    | Wechselnd       | Mäßig scharf       | Basale 2/3, randständig (große Teile der Plazenta einnehmend) |
| Hämorrh. subakut              | Braun-rot           |              |                 | Scharf             |   |
| Anäm./chronisch               | (Gelb-)weiß         |              |                 | Scharf             |   |
| <i>Kotyledoninfarkt</i>       |                     |              |                 |                    |   |
| Akut                          | Rot                 | Oval         | Erbs-           | Unscharf           | Basal, randständig  |
| Subakut                       | Braun-rot           | bis          | bis             | Mäßig scharf       |   |
| Chronisch                     | (Gelb-)weiß         | rund         | pflaumengroß    | Scharf             |   |
| <i>Gitterinfarkt</i>          | Grau-(rötlich)-weiß | Unregelmäßig | Stark wechselnd | Scharf             | Ubiquitär   |
| <i>Intervillöser Thrombus</i> |                     |              |                 |                    |   |
| Akut                          | Lackrot             | Rund-eckig   | Erbs-           | Scharf             | Ubiquitär; Sonderform: subchorial                             |
| Subakut                       | Gelb-Braun          |              | bis             |                    |   |
| Chronisch                     | Weiß                |              | kirschgroß      |                    |   |

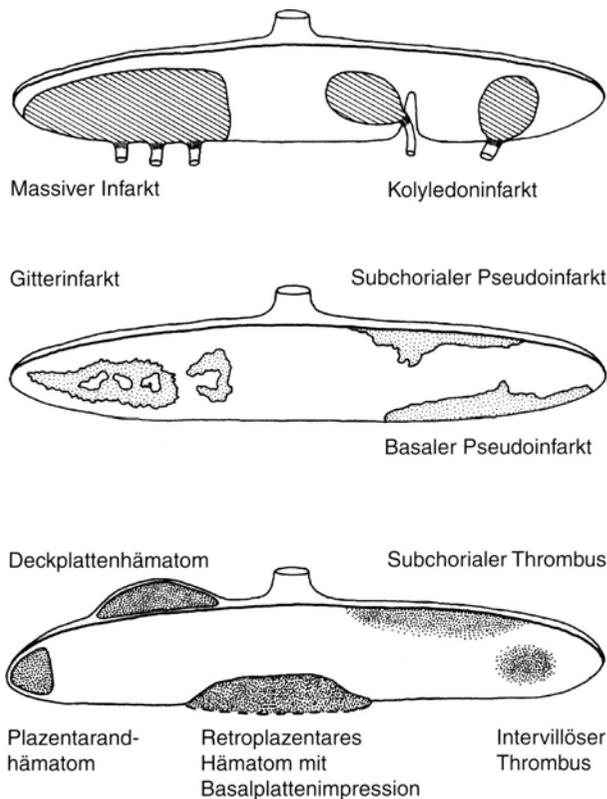


Abb. 3.11. Schematische Darstellung zur Differentialdiagnose makroskopisch nachweisbarer Durchblutungsstörungen

Kleine Hämatome sind häufig und harmlos. *Ursächlich* kommen die gleichen Faktoren wie beim retroplazentaren Hämatom in Betracht. Außerdem wird das Randhämatom häufiger gesehen bei *tiefsitzender Plazenta*, bei *Placenta extrachorialis circumvallata* sowie in der mittleren Fetalperiode im Rahmen einer *Amnionentzündung*, wenn diese auf Plazentarand und/oder -basis übergegriffen hat.

### Mikroskopie

- **Plazentainfarkt:** Der *akute* Infarkt ist gekennzeichnet durch Stase mit hämorrhagischer Zottennekrose, Einrissen des Chorionepithels, Nebeneinander von Blutungen und Blutleere im Zwischenzottenraum. Der akute Infarkt geht infolge Alterung in einen *subakuten* und *chronischen weißen Infarkt* mit *Ghost-Villi* über (Abb. 3.12). Ein weißer Infarkt kann primär entstehen, wenn gleichzeitig eine Unterbrechung der intervillösen Blutzufuhr und ein Verschluss der zugehörigen fetalen Strombahn eintritt<sup>4,45</sup>.
- **Gitterinfarkt:** Zottenverbände von homogenen Fibrinmassen eingeschlossen. An den Zotten alle Übergänge von regressiven Veränderungen an Epithel, Zottengefäßen und -stroma bis hin zur kompletten Nekrose.

- **Intervillöser Thrombus:** Weiter Zwischenzottenraum, im Bereich des Gerinnsels keine Zotten. Typischer Aufbau eines Gerinnungs- und/oder Intermediärthrombus. Der Thrombus ist in der Regel durch inter- und perivillöse Mikrofibrinablagerungen begrenzt.

### Feto-plazentare Durchblutungsstörungen

#### Ätiologie, Pathogenese

- **Zottenstromablutung:** Hypoxisch bedingte Dipadeseblutung, Prostaglandineffekt, Rhexisblutung nach transplazentarer Punktion oder nach stumpfem Bauchtrauma.
- **Zottenstromafibrose:** 1. als Folge einer chronisch-relativen Zottenischämie bei *Stenose* oder *Verschluss vorgeschalteter Stammzottenarterienlichtungen* oder 2. als Folge *chronischer hypoxidotischer Zottengewebschädigung* bei intervillöser Mangel-durchblutung<sup>36</sup>.
- **Fetaler Thrombus:** Venöse Thromben sind meist *Stagnationsthromben*, beispielsweise als Folge einer Nabelschnurkomplikation. *Arterielle* Thromben sind in der Regel *Parietalthromben* im Bereich von Endothel- und Gefäßwandnekrosen unterschiedlicher Ursache, welche in der Mehrzahl der Thromben unklar bleibt. Demgegenüber sind *disseminierte Mikrothromben* Ausdruck einer *Mikrozirkulationsstörung*, z. B. im Rahmen eines intrauterinen Schockgeschehens<sup>3</sup>.

**Morphologie.** Es handelt sich in der Regel um *mikroskopisch kleine Herde*.

- **Zottenstromablutung:** Frische Blutung in das Stroma einzelner Zotten oder kleiner Zottengruppen außerhalb von Infarkten. Bei mehrzeitiger Blutung: Zottenstromasiderose.
- **Zottenstromafibrose:** Kollagenfaservermehrung in Zwischen- und Endzotten. Zunächst sind innerhalb der Kollagenfaservermehrung noch Bindegewebszellen und Kapillaren erkennbar, mit zunehmender Intensität der Fibrose schwinden die Gefäße, später auch die Zellen. Die Lichtungen der vorgeschalteten Stammzottengefäße sind in der Regel bindegewebig obliteriert (*Endangiopathia obliterans*).
- **Fetaler Thrombus:** Es kann sich sowohl um Stagnations- als auch um Abscheidungsthromben handeln. Der Alterungsprozeß entspricht dem von Thromben anderer Strombahngelände. Wegen des Fehlens einer durchgehenden Elastica in der Wand der Allantoisgefäßäste kommt es frühzeitig zur Organisation und Rekanalisation der Thromben<sup>3,24</sup> (*thrombotische Endangiopathie*).
- **Disseminierte Fibrinthromben** sind vorzugsweise in den Gefäßen des Mikrozirkulationssystems der Zotten, aber auch in peripheren Stammzottengefäßen nachzuweisen.

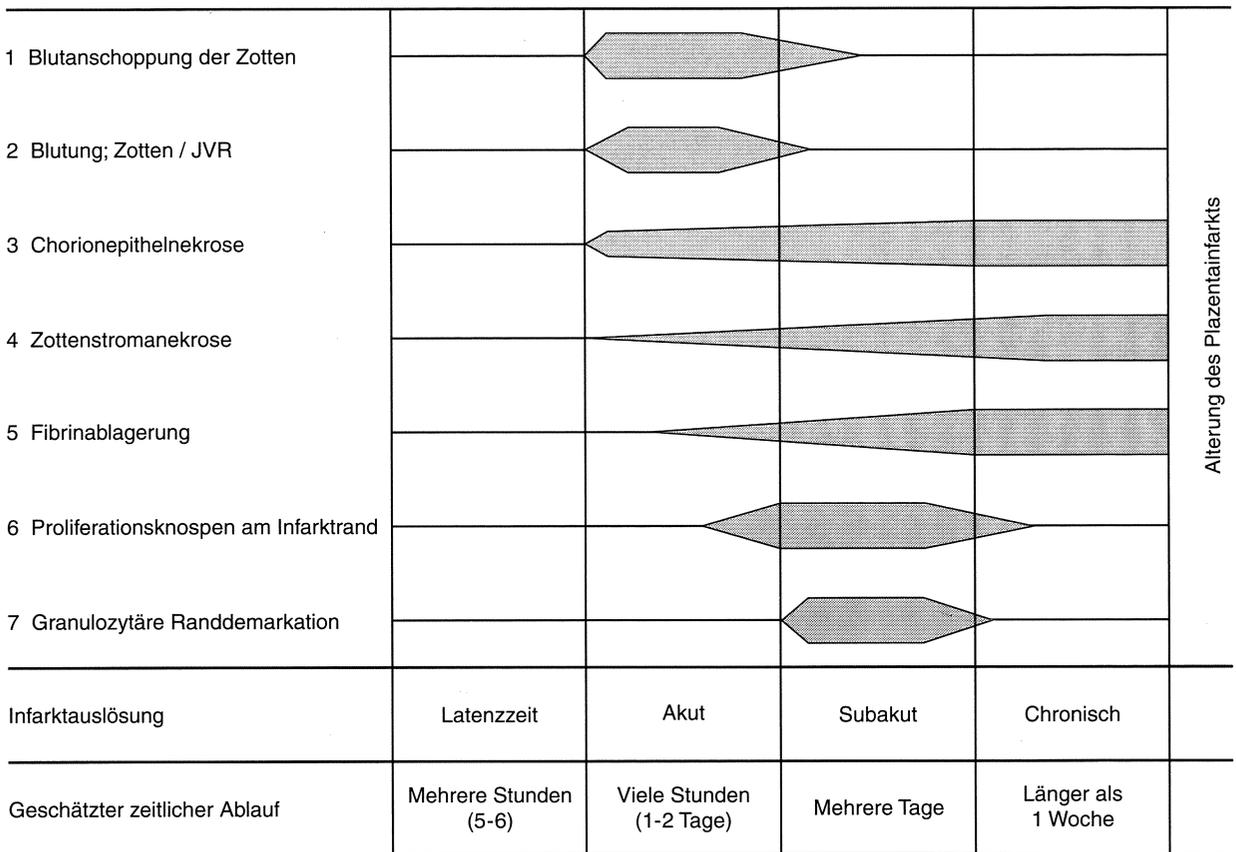


Abb. 3.12. Schematische Darstellung der Plazentainfarktalterung; Analogieschluß aufgrund von Untersuchungen der menschlichen Plazenta. (Nach Wallenburg<sup>70</sup>)

**Prognose plazentarer Durchblutungsstörungen.** Die *Gefährdung des Fetus* ergibt sich weniger durch die Art der Durchblutungsstörung in der Plazenta als vielmehr durch den *zeitlichen Ablauf* ihrer Entstehung sowie durch die *Größe ihrer Ausdehnung* (> S. 392 ff.).

Bei fetalen Gefäß- und Zottenrupturen besteht die Gefahr einer *feto-maternen Mikro- oder Makrotransfusion*. Bei der Ruptur großer Gefäße droht eine *intrauterine Verblutung* des Kindes. Als *Blutungsquellen* kommen in Frage: Nabelschnurgefäße, Allantoisgefäßäste der Chorionplatte, Vasa praevia bei velamentösem Nabelschnuransatz sowie Vasa aberrantia. Weitere Ursachen sind *Zottenrupturen*.

### Fetale Gefäßerkrankungen

**Definition.** Es handelt sich um *Erkrankungen der großen Gefäße in Chorionplatte und Stammzotten* mit dem Hauptmerkmal eines teilweisen oder vollständigen *bindegewebigen Verschlusses* der Lichtung.

Formen:

- *Endangiopathia obliterans*: Die Lichtungen der Gefäße sind *plombenartig* durch ein unterschiedlich dichtes Bindegewebe mehr oder minder vollständig ausgefüllt. Die Grenze zwischen Intima und Media ist aufgehoben. Der ursprüngliche Gefäßumfang ist erhalten. Neben vollständig verschlossenen Gefäßen zeigen andere eine „*Septierung*“ mit unterschiedlich vielen und wechselnd weiten Spalträumen. Gemeinsam mit einer Endangiopathia obliterans oder isoliert kann auch auftreten:
- eine *hämorrhagische Endovaskulitis (-opathie)*<sup>62</sup>: Erythrozytendiapedese und intramurale Blutungen, Endothelzell- und Myozytennekrosen, in älteren Herden auch Bindegewebsproliferation und Siderokalzifikate.
- eine *Endangiitis obliterans*: Einengung oder Verschuß der Lichtung durch Bindegewebsproliferation und Nachweis von Exsudat bzw. von Immunkomplexablagerungen in der Gefäßwand.

**Epidemiologie.** Eine *Endangiopathia obliterans* sahen wir in *4,5% der Plazenten von Risikoschwanger-schaften und -kindern* und in *30% der Plazenten von Totgeborenen*, davon in gut 10% der Fälle in mehr als

50% der Blickfelder bei mittlerer Vergrößerung. In 10% der Plazenten mit Endangiopathie besteht gleichzeitig eine *hämorrhagische Endovaskulopathie*. In einer unselektierten Untersuchungsreihe fanden Shen-Schwarz et al.<sup>64</sup> in 0,67% diese Gefäßveränderung. Selten, nur in 1–2% der perinatalen Todesfälle konnten wir eine Endangiitis obliterans nachweisen.

**Ätiologie, Pathogenese.** Die Endangiopathia obliterans ist die Folge einer *reaktiven Proliferation der Gefäßwandzellen (Myofibrozyten)* als Antwort auf eine intrauterin einwirkende Schädigung. Eine Ursache ist allerdings nur in Einzelfällen festzustellen. Die Endangiopathie tritt gehäuft auf bei *intrauteriner Infektion* (Röteln, Lues connata), bei *Diabetes mellitus*, bei *Rh-Inkompatibilität* und bei *Kollagenosen der Mutter*.

Eine Endangiopathie im Bereich der *kleinen Arterien* und Arteriolen kommt bei *Präeklampsie* und *chronischer Hypertonie* vor. Entstehung und Ursache der hämorrhagischen Endovaskulopathie sind unklar. Sie tritt gehäuft in Kombination mit der Endangiopathia obliterans auf.

Das Bild der *Endangiitis* kann bei *Rötelninfektion* und bei *konnataler Lues* nachgewiesen werden. In einigen Fällen findet sich anamnestisch auch der Hinweis auf einen „grippalen“ *Infekt der Mutter* im mittleren Schwangerschaftsdrittel.

*Differentialdiagnostisch* ist von der Endangiopathia obliterans die *Kollapssklerose* der Gefäße abzugrenzen (Tabelle 3.16).

## Plazentazysten

Nach der Lokalisation sind zu unterscheiden:

- *Zysten der Chorionplatte* (▷ S. 386).
- *Zysten im Plazentaparenchym* betreffen *Zysten in Septen und Inseln*, zum anderen *Zottenzysten (-blasen)*. Bei ersteren handelt es sich um *Pseudozysten*

**Tabelle 3.16.** Differentialdiagnose von Endangiopathia obliterans und Kollapssklerose der Chorionplatten- und großen Stammzottengefäße

| Endangiopathie                                  | Kollapssklerose  |
|---|--|
| Herdförmig                                      | Häufig diffus  |
| Ehemalige Gefäßlichtung weit, Bindegewebsplombe | Konzentrisch verschlossene Lichtung                      |
| Überwiegend bei Lebendgeborenen                 | Überwiegend bei Totgeborenen                             |
| Zu kurze Dauer der Fruchtretention              | Dauer der Fruchtretention 1–2 Wochen und länger          |
| Häufig Zottenreifungsstörung/Zottenfibrose      | Zottenverzweigung entspricht dem Eintritt des Fruchttods |
| Primär erhaltene Gefäßdurchströmung             | Verlust der Gefäßdurchströmung                           |

mit flüssigkeitsgefülltem Hohlraum innerhalb von Inseln oder Septen als Folge *degenerativer Veränderungen* und möglicherweise auch sekretorischer Aktivität extravillöser Trophoblastzellen. *Stammzottenzysten* oder *-blasen* kommen in Einzelfällen vor, sie können im Extremfall eine Plazenta subtotal durchsetzen. Die Stammzotten sind vergrößert, das Zentrum ist blasig aufgetrieben, im subepithelialen Stroma verlaufen mediahaltige Allantoisgefäße und der Trophoblast ist regelrecht ausgebildet. Diese Zysten sind von einer herdförmigen Blasenmole abzugrenzen. Die *Ursache* der Veränderung ist *unklar*. Einzelberichte betreffen u.a. das *Beckwith-Wiedemann-Syndrom*, andererseits sind diese Zysten auch in *Plazenten gesunder Neugeborener* gesehen worden<sup>29</sup>.

## Entzündung der Plazenta

**Definition, Klassifikation.** Veränderungen in Plazenta, Eihaut und/oder Nabelschnur als Folge von *Infektion* oder *chemischen Reizen*.

Nach Lokalisation und Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen sind zu unterscheiden:

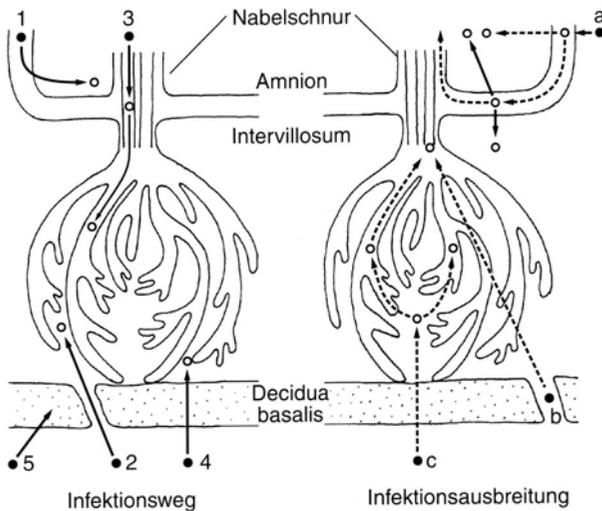
- *Intraplazentar*: Choriale Placentitis, Intervillitis (intervillöse Thromboangiitis), Perivillitis, Villitis, basale Placentitis.
- *Extraplazentar*: Chorioamnionitis, Omphalovaskulitis und Funikulitis.

**Epidemiologie.** Entzündungen in der Plazenta und ihrer Anhänge sind *in etwa 20% unselektierter Untersuchungsreihen* nachzuweisen<sup>43</sup>. Davon betreffen *4/5 entzündliche Veränderungen in Eihaut, Nabelschnur und/oder Deckplatte, lediglich 1/5 das Plazentaparenchym* bzw. die *Basalplatte*.

**Ätiologie, Pathogenese.** Entzündliche Veränderungen in der Plazenta und ihrer Anhänge können *zu allen Zeitpunkten der Schwangerschaft* auftreten. Dabei sind die Reaktionsmöglichkeiten begrenzt und vom Alter der Schwangerschaft abhängig<sup>3</sup>. Die *Reaktionsmöglichkeiten* betreffen Zell- und Gewebsnekrose, Exsudation und Bindegewebsproliferation. Nekrose und Proliferation sind Äquivalente der Entzündung in der Embryonal- und Fetalperiode, während eine exsudative Reaktion etwa ab 15. SSW zunehmend in Erscheinung tritt<sup>5</sup>.

Die *Lokalisation* der Veränderungen ist abhängig von *Infektionsweg* und der *Infektionsausbreitung* (Abb. 3.13).

- *Infektion infolge von Keimaszension* aus Vagina oder Zervix: Entzündung in Amnion, Chorionplatte und Nabelschnur (▷ unten). *Aszendierende Infektionen* sind in der Regel *bakterieller Genese*. Häufige Erreger sind *grampositive*



**Abb. 3.13.** Infektionsweg und Ausbreitung in der Plazenta und ihren Anhängen (Ausgangsherd, Streuherd).

1 Aszension, 2 Mütterlich-hämato-gen, 3 Fetal-hämato-gen, 4 Per continuitatem, 5 Deszension. a Intra- und transmembranös, b Diaplazentar ohne primäre Plazentabeteiligung, c Transplazentar mit morphologischer Erstmanifestation in der Plazenta

**Bakterien:** Streptokokken, Staphylokokken, anaerobe Kokken und Lactobazillen; **gramnegative:** Stäbchenbakterien, wie *Colibakterien*, *Haemophilus* und *Aerobacter*. Seltener kommen *Clostridien*, *Pseudomonas*, *Listerien* sowie *Candida* als Erreger in Betracht, außerdem Erreger der **bakteriellen Vaginose:** *Gardnerellen*, *Mykoplasmen*, *Ureaplasmen* und *Chlamydien*. Selten sind *Herpes-Viren* in Betracht zu ziehen<sup>5,10</sup>.

Häufigster **prädisponierender Faktor** ist die **offene Fruchtblase** infolge eines vorzeitigen Blasensprunges, einer instrumentellen Blaseneröffnung oder einer langen Geburtsdauer. Dabei ist die Manifestation der Entzündung mit der Dauer der offenen Blase positiv korreliert.

Wichtiger disponierender Faktor bei stehender Blase ist die **Zervixinsuffizienz**. Das Zeitintervall zwischen Erregereintritt am inneren Muttermund bis zur Ausbildung eines kompletten Bildes einer Amnionentzündung mit Befall von Eihaut, Chorionplatte und Nabelschnur soll etwa 24 h betragen<sup>55</sup>.

- **Infektion auf dem Blutweg**, entweder bei mütterlicher oder bei fetaler Parasitämie: Entzündungen im Plazentaparenchym (Intervillitis, Perivillitis und Villitis ▷ unten).

Bei **hämato-gener Infektion** der Plazenta infolge **mütterlicher** Erregeraussaat können Herde im Zwischenzottenraum entstehen (*Intervillitis*), die zum Teil sekundär auf Zotten und auf Chorionplatte übergreifen können. Die von der Mutter auf die Plazenta übergeleiteten Infektionen sind häufig **unspezifischer bakterieller** Natur. Zum anderen spielen **spezifische Erreger** eine Rolle: *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonel-*

*len*, *Vibrio fetus*, *Malariaplasmodien*.

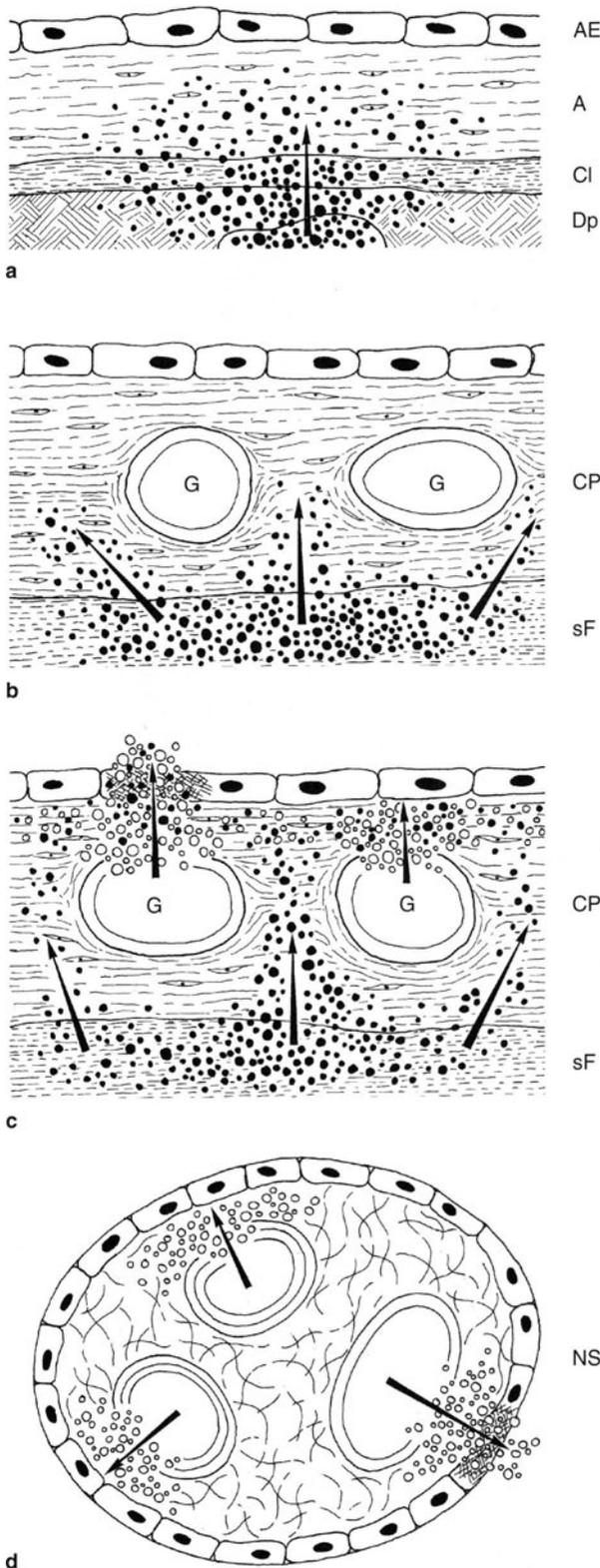
Eine **hämato-gene Infektion** der Plazenta bei **fetaler** Erregerstreuung führt zur **Villitis**<sup>17,18</sup>. Die Erreger kommen entweder **diaplazentar** – d. h. ohne morphologische Primärmanifestation in der Plazenta – oder **transplazentar** – mit primären Veränderungen – in die fetale Blutbahn. Im Rahmen einer **generalisierten Streuung** des Fetus gelangen sie zurück in die Zotten. Beispiele sind die **Villitis** bei *Zytomegalie*, *Varizellen*, *Röteln*, *Toxoplasmose* und *Lues*<sup>11</sup>.

- **Infektion per continuitatem**, ausgehend von einer Endometritis: Entzündungen im Bereich der Basalplatte, Plazentarrand und -parenchym (Intervillitis, Perivillitis).
- **Infektion infolge von Keimdeszension** via Eileiter (sehr selten).
- **Iatrogene Infektion**<sup>5,10,36,63</sup> bei Amniozentese, intrauteriner Transfusion oder intraamniotischer Gabe von abortinduzierenden Substanzen (Eihöhle, Plazentaparenchym).

### Morphologie

- **Amnionentzündung:** **Makroskopisch** charakteristisch ist eine **schmutzig-graue Trübung** von Chorionplatte und Eihaut. In einigen Fällen können zusätzlich **miliare Herde** auf der Nabelschnuroberfläche oder der Eihaut gesehen werden, beispielsweise bei Pilz-, Listerien- und Staphylokokkeninfektion. **Mikroskopisch** faßbare Folgen einer Keimbesiedlung der Nachgeburt sind: überwiegend **granulozytäre Infiltrate** in Amnion, Deckplatte und Nabelschnur. Aus der Lokalisation des Exsudates ist ein **stadienhafter Ablauf der Amnioninfektion** abzuleiten<sup>25</sup> (Abb. 3.14). Die Keimbesiedlung kann bereits im Frühstadium eine Alteration des Amnionepithels zur Folge haben. Auf den leukotaktischen Reiz reagieren mütterliche Granulozyten. **Extraplazentar** wandern sie aus den Gefäßen der Decidua parietalis in Richtung Amnionoberfläche, **intraplazentar** sind sie im subchorialen Fibrin nachzuweisen und greifen auf die Chorionplatte über. Bis zu diesem Zeitpunkt sind die entzündlichen Reaktionen rein mütterlicher Natur (Abb. 3.14 a, b). Die **Mitreaktion des Fetus** äußert sich im Auswandern fetaler Granzulozyten aus den Gefäßen der Chorionplatte in Richtung Fruchthöhle (Deckplatten-vaskulitis). **Zuletzt** wird die **Nabelschnur** granulozytär infiltriert, in der Regel zuerst die Vene, dann die Arterien und die Wharton-Sulze (**Omphalovaskulitis**, **Funikulitis**) (Abb. 3.14 c, d).

Die Amnionentzündung kann sich **sekundär** von der Chorionplatte und Eihaut auf das **Plazentaparenchym** ausbreiten (▷eitrig subchoriale **Thrombangiitis** und **Intervillitis** sowie **akute granulozytäre Villitis**). Beim fetalen Abort kommt es wiederholt zu einem Übergreifen der Entzündung auf die Randzone und Basalplatte der Plazenta mit konsekutiver Randlösung.



**Abb.3.14a–d.** Amnionentzündung. **a** Amnionitis, **b** Choriale Plazentitis, **c** Choriale Plazentitis mit Vaskulitis, **d** Omphalovasculitis/Funikulitis. AE Amnionepithel, A Bindegewebe der freien Eihaut, CL Chorion laeve, Dp Decidua parietalis, CP Chorionplatte, G Fetales Gefäß, sF subchoriales Fibrin, Ns Nabelschnur

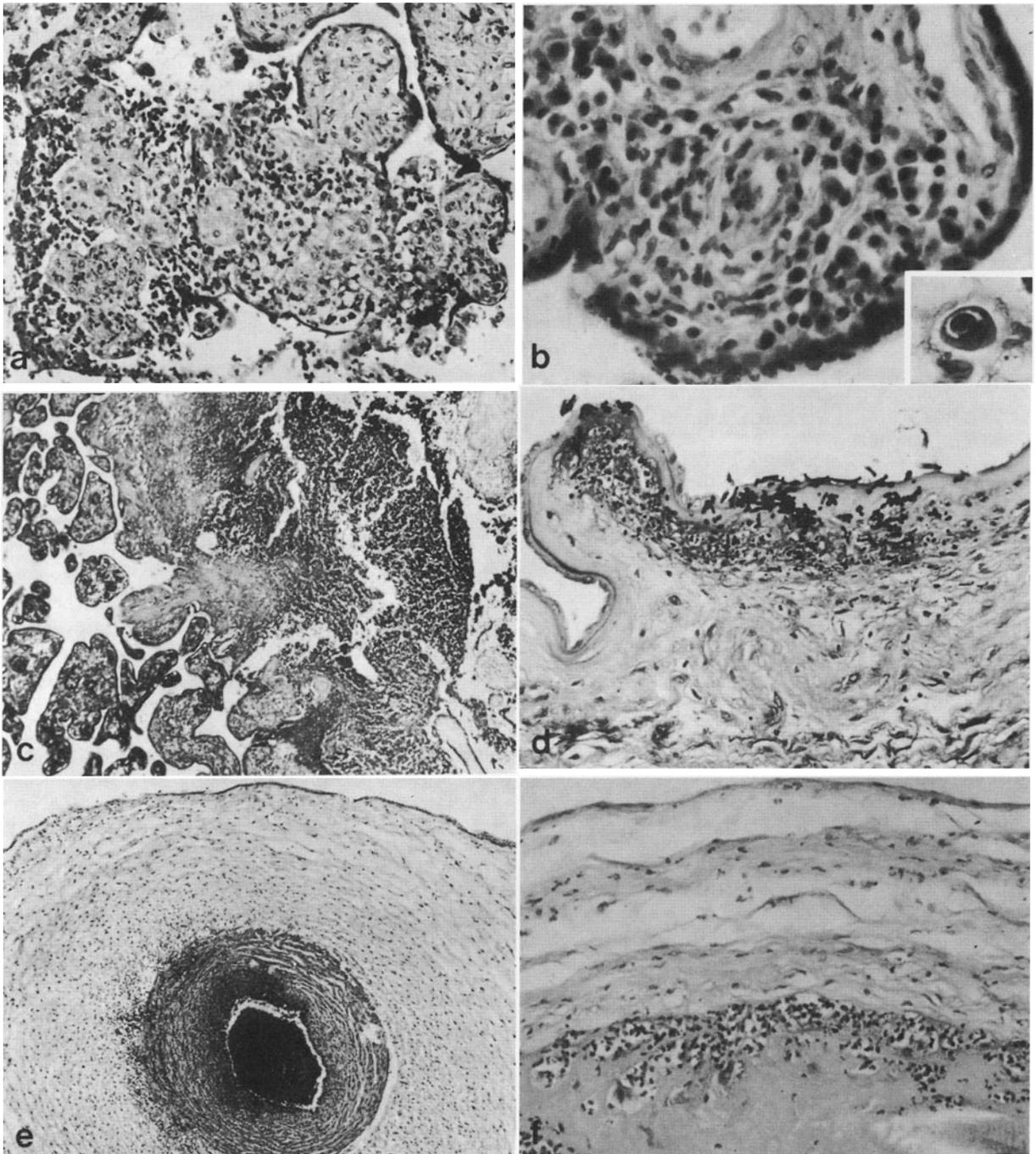
Sehr selten ist eine *chronische Amnionentzündung* mit überwiegend lympho-histiozytärem Infiltrat und Kollagenfaservermehrung. Diese Entzündungsform wird vornehmlich, aber nicht ausschließlich, *nach länger zurückliegendem Blasensprung* gesehen. Gleichzeitig kann eine *Villitis* ausgebildet sein<sup>39</sup>.

Differentialdiagnostisch wurden granulozytäre Infiltrate nichtinfektiöser Genese bei *fetaler Hypoxie/Azidose*, *nach Mekoniumabgang* sowie *Blutstromverlangsamung* im subchorialen Raum sowie als Folge von *Zirkulationsstörungen in den Nabelschnurgefäßen* beschrieben. Diese Infiltrate weisen im Gegensatz zu den infektionsbedingten *keinen Amniotropismus* auf und sind in aller Regel auf *eine Region* begrenzt.

- *Intervillitis (Thrombangiitis intervillosa)* (Abb. 3.15c): Granulozytenreiche Thromben im Zwischenzottenraum: *Pyämischer Thrombus*. Das Epithel der umliegenden Zotten ist zerstört. Ein Übergreifen der Entzündung mit Einschmelzung von Zotten ist möglich: *Plazentaabszeß*. Die Herde sind durchweg akut, da der Entzündungsprozeß frühzeitig zur Fruchtausstoßung bzw. Geburt führt.
- *Perivillitis* (Abb. 3.15a): Zottenkonglomerate mit *inter- und perivillösen Mikrofibrinabscheidungen*. Das Zottenepithel ist nekrotisch, im Fibrin liegen reichlich mütterliche Monozyten und Granulozyten. Der Prozeß greift frühzeitig auf das *Zottenstroma* über. Ältere Herde zeigen eine stärkere Proliferation ortsständiger Bindegewebszellen in den Zotten, das Endstadium imponiert als *Mikroinfarkt* mit vollständiger Obliteration des Zwischenzottenraums und Einschluß homogen fibrös *verödeter Zotten*. Innerhalb einer Plazenta können Herde unterschiedlichen Alters nebeneinander beobachtet werden.
- *Villitis* (Abb. 3.15b): Zelluläres Exsudat innerhalb der Zotten, z. T. mit Gefäßbeteiligung sowie mit Stromazellproliferation. Demnach werden unterschieden: *Akute granulozytäre Villitis*, *lymphozytoplasmozytäre V.*, *lymphozyto-monozytäre V.*, *nekrotisierende V.*, *granulomatöse V.* und *chronisch proliferative Villitis*. Die einzelnen Villitisformen kommen bei intrauteriner Infektion mit bekannten Erregern gehäuft vor, jedoch ist keine von ihnen für eine bestimmte Infektion pathognomonisch. Von der infektionsbedingten Villitis wurde die *Villitis aus unbekannter Ursache* abgegrenzt<sup>18</sup>. Dabei handelt es sich in der Regel um eine Kombination von Perivillitis und Villitis. Bisher konnten weder bei der Mutter noch beim Kind Erreger oder Infektionsparameter nachgewiesen werden.

**Korrelation zur Klinik**

- *Amnionentzündung*: Zwischen dem morphologischen Vollbild der Amnionentzündung mit mütterlicher und fetaler Zellreaktion in allen drei Regionen der Fruchthöhle und dem klinischen Bild eines



**Abb. 3.15 a–f.** Entzündungen in Plazenta und Nachgeburst. **a** Perivillitis: Epithelnekrose, Fibrinabscheidungen und mütterliche Entzündungszellen (HE, 160:1). **b** Plasmazelluläre Villitis bei Zytomegalie (HE, 400:1); im Ausschnitt: Eulenzellen. **c** Eitrige Intervillitis bei Listeriose, Plazentaabszeß (HE, 40:1).

**d** Akute Amnionitis bei Candidiasis (PAS, 160:1). **e** Akute sektorförmige Omphaloarteriitis und Funikulitis bei Amnioninfektionssyndrom (HE, 40:1). **f** Subchoriale Granulozyteninfiltrate bei schwerer intrauteriner Hypoxie (HE, 160:1)

*Amnioninfektions-Syndroms*, mit *mütterlichem Fieber sub partu*, *fetaler Tachykardie* über 160/min und *Anstieg des C-reaktiven Proteins*, besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Eine positive Korrelation ist auch zwischen Amnionentzündung und *fötidem Fruchtwasser* nachzuweisen, dagegen nicht zu grünem Fruchtwasser und zu fetaler Azidose<sup>15</sup>.

Der Nachweis einer Amnionentzündung in der Plazenta darf jedoch *nicht mit einer Erkrankung des Neugeborenen gleichgesetzt* werden. Infektionszeichen und Erkrankung sind bei Frühgeborenen häufiger zu erwarten als bei Reifgeborenen<sup>15,16,54</sup>. Umgekehrt kann eine Infektion des Neugeborenen vorliegen *ohne* Nachweis einer Amnionentzündung, und zwar bei B-Streptokokken-Infektion mit Ausbildung einer „*early-onset-sepsis*“ des Neugeborenen sowie in jenen Fällen, in denen sich das Kind erst während des Durchtritts durch den Geburtskanal infiziert hat.

*Intrauterin kann der Fetus auf 3 Wegen infiziert werden*: Durch *Aspiration* von infiziertem Fruchtwasser in die Lungen und in den Magen-Darm-Trakt, *fetal-hämatogen* über die Nabelschnurgefäße und *transplazentar-hämatogen*, wenn der Entzündungsprozeß auf den Zwischenzottenraum und die Zotten übergegriffen hat. Typische *Folgeerkrankungen* sind: konnatale Aspirationspneumonie und Gastroenterokolitis, konnatale Meningitis sowie die intrauterin erworbene Sepsis neonatorum.

Eine Amnionentzündung kann zur *vorzeitigen Geburt* führen. Viele der verantwortlichen Erreger sind reich an *Phospholipase A2*. Dieses Enzym setzt aus Phospholipiden Arachidonsäure-Ester frei, die zu *Prostaglandin E2 (Zervixdilatation)* und *Prostaglandin F2a (Induktion von Uteruskontraktionen)* umgewandelt werden.

Abgesehen von Prostaglandinen kommen weitere Faktoren für die Auslösung einer vorzeitigen Geburt in Frage: Die *Aktivierung intrazidualer Makrophagen*, der Anstieg von *Leukotrienen* im Amnion und *Interleukinen* in der Dezidua<sup>57,61</sup>. *Zytokine* aktivieren Granulozyten, stimulieren die Freisetzung leukozytärer Kollagenasen und sind wesentlich am zervikalen Reifungsprozeß beteiligt<sup>21</sup>. Darüber hinaus stimulieren sie die plazentare Prostaglandinsynthese und fördern die Auslösung der Wehentätigkeit. Die *höchsten Zytokinkonzentrationen* in der Amnionflüssigkeit werden bei Bestehen eines *Amnioninfektions-Syndroms* beobachtet.

- *Perivillitis*: Mögliche Komplikationen sind eine *intrauterine Wachstumsretardierung* des Fetus, und, fraglich, eine *erhöhte Morbidität*. Vor allem bei Reifgeborenen ist der *Krankheitswert* der Perivillitis *umstritten*, da trotz Plazentabefall Kinder lebensfrisch und gesund geboren werden.

- *Villitis*: Hinweis auf generalisierte fetale Infektion bei Früh- und Reifgeborenen mit Mitbeteiligung der Plazenta. *Mentale Retardierung. Isolierte Organerkrankungen*. Sonderform ohne bekannte Ursache.

### Spezielle Beispiele intrauteriner fetaler Allgemeininfektion (▷ Kap. 4)

#### Listeriose

*Makroskopisch* kennzeichnend sind unregelmäßig verteilt liegende, ca. glasstecknadelkopfgroße *Mikroabszesse* innerhalb der Plazenta, seltener an der Oberfläche von Nabelschnur und Eihaut.

*Histologisch* charakteristisch sind abszedierende *Intervillitis*, intravillöse *Listeriome* mit Listeriennachweis, akute *Villitis* mit perivaskulär und subepithelial gelegenen *Nekrosen* und dichten granulozytären und/oder monozytären Infiltraten. Bei ascendierender Infektion findet sich eine eitrig, herdförmig einschmelzende und phlegmonöse *Chorioamnionitis*<sup>60</sup>.

#### Toxoplasmose

Plazentaveränderungen werden bei *mehr als 80% der Neugeborenen* im Stadium der Generalisation bzw. im Stadium der floriden Encephalitis beobachtet. Häufig nur diskret ist eine *Villitis* mit lymphozyto-monozytärem Infiltrat ausgebildet, außerdem *Zottenstromafibrose* und *Mikrokalzifikate*. Es kann eine *Zottenreifungsarretierung* vorliegen.

*Diagnostisch entscheidend ist der Nachweis von Trophozoiten und/oder von Terminalkolonien mittels HE- und Giemsa-Färbung bzw. auch immunhistologisch am Paraffinschnitt von Eihaut, Chorionplatte, Zotten.*

#### Lues connata

*Übergroße, teils ödemreiche Plazenta. Histologisch Zottenreifungsarretierung und -retardierung*, häufig mit zellreichem Stroma. *Endangiitis obliterans* und eine überwiegend lymphozytäre und plasmozytäre *Villitis*, mit fokalen *Stroma- und Chorionepithelnekrosen*.

#### Röteln

Die ersten Veränderungen am Choriongewebe sind *etwa 2 Wochen nach Ausbruch des Exanthems* zu erwarten<sup>4,30</sup> und die Plazenta kann bereits in der späten Embryonal- bzw. frühen Fetalperiode betroffen sein<sup>31,56</sup>.

- Im *akuten Stadium* findet man *Einzelzellnekrosen* im Chorionepithel, Endothelzellschwellung und

-nekrose der Zottengefäße sowie *kleinherdige Nekrosen* im Zottenstroma. In Epithel- und Endothelzellen sind *eosinophile Einschlusskörperchen* nachzuweisen.

- Das *subakute* und *chronische Stadium* ist durch eine *proliferative Endangiitis* im Bereich der Stammzottengefäße mit bindegewebigem Verschluss derselben und durch eine fortgeschrittene Zottenfibrose gekennzeichnet.

Die *Plazenta* ist bei Röteln *nicht regelmäßig betroffen*, so daß auch bei gesicherter Röteln-Infektion der Mutter die Plazenta frei von Veränderungen sein kann.

### Zytomegalie

Die Plazenta wird im Rahmen einer *fetalen Virämie* befallen, charakteristisch ist eine *herdförmige Villitis* mit perivaskulär betonten lymphozyto-plasmozytären Infiltraten, intranukleären und intrazytoplasmatischen Einschlusskörper („*Eulenaugen-Zellen*“) vor allem in Stroma- und Endothelzellen. Außerdem finden sich häufig kleinherdige *Zottenstromanekrosen*, umschriebene *Fibrose*, *Mikrokalzifikate* und *Siderophagen*. Nicht selten besteht gleichzeitig eine *Zottenreifungsarretierung*.

### Herpes-simplex-Infektion

Bei ihr findet sich eine *Chorioamnionitis* mit *Stromanekrosen* und einem relativ zellarmen, aber makrophagenreichen *Zellinfiltrat*. In einigen Makrophagen sind intranukleäre *Einschlusskörper* nachzuweisen. Die Sicherung einer durch Herpes-Virus verursachten Chorioamnionitis ist *immunhistologisch* sowohl am *Gefrier-* als auch am *Paraffinschnitt* möglich. Die Mehrzahl der Kinder infiziert sich jedoch erst während der Geburt, und die Plazenta ist frei von Veränderungen.

### Ringelröteln

Seit 1984 ist bekannt, daß eine *Parvovirus-B19-Infektion* in der Schwangerschaft zu einem Hydrops fetalis und intrauterinem Fruchttod führen kann<sup>46</sup>. Die *Plazenta* ist *übergroß*, es finden sich eine *Zottenreifungsarretierung* vom zellreichen Typ und abschnittsweise eine *chorangiöse Gefäßhyperplasie*. In den Gefäßen sind zahlreiche Erythroblasten nachzuweisen und in diesen intranukleäre Einschlusskörperchen: „*Lampion-Zellen*“.

### Tumoren der Plazenta

Es sind zu unterscheiden: Trophoblasterkrankung, Chorangiom/Fibrom, Teratom und metastatische Tumorsiedlungen.

## Trophoblasterkrankung/Trophoblasttumor<sup>49,67</sup>

**Definition.** Schwangerschaftsbedingte Trophoblasterkrankungen umfassen eine heterogene Gruppe von Veränderungen, deren gemeinsames Merkmal die überstarke Proliferation von Trophoblastzellen darstellt. Sie unterscheiden sich in Morphologie und biologischem Verhalten: *Partialmole*, *Blasenmole*, *invasive Mole*, *Chorionkarzinom*, *Plazentabett-Trophoblast-Proliferation* und *Plazentabett-Trophoblast-Tumor* sowie *unklassifizierte Trophoblasterkrankungen*, die keiner der genannten Unterformen zuzuordnen sind.

Als *Trophoblasttumor im engeren Sinne* gelten nur die *invasiven bzw. metastasierenden Wucherungen des Choriongewebes*. Damit stellen die *unkomplizierte Blasenmole* und die *Partialmole* keine Plazentatumoren, sondern *Plazentabildungsstörungen* dar.

### Partialmole (ICD-O M-9103/0)

**Definition.** Charakteristisch ist ein *Nebeneinander*

- von sehr plumpen Zotten, z. T. mit Blasenbildung, an der Oberfläche mit fokaler synzytialer *Chorionepithelhyperplasie* und *Zotten mit schmalem Durchmesser*.
- Regelmäßig ist ein *Embryo/Fetus vorhanden* (▷ Tabelle 3.5).

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist die Plazenta in der frühen Fetalperiode im Verhältnis zum Embryo/Fetus *übergroß*. Sie enthält wechselnd viele und große *Blasen*.

*Histologisch* ist das *Epithel* der plumpen Zotten *fokal hyperplastisch*. Der Synzytiotrophoblast bildet Zungen und Girlanden an der Zottenoberfläche. Häufig sind unmittelbar daneben *Epithelinvaginate* und auch *Trophoblastzelleinschlüsse* innerhalb des Zottenstromas zu sehen (*Zähnelung des Epithels*). Unterhalb des Synzytiotrophoblasten findet sich *regelmäßig* ein *Zytotrophoblast*. Er besteht im Gegensatz zum *verbreiterten Synzytium* in der Mehrzahl der Fälle aus einer oder nur sehr wenigen Zellreihen. *Mitosen* sind extrem selten zu finden, *immunhistochemisch* ist die Wachstumsfraktion niedrig.

**Pathogenese.** Bei der Partialmole findet sich gewöhnlich eine *Triploidie*, am häufigsten *69 XXY*, außerdem *69 XXX*, während der Karyotyp *69 XYY* sehr selten ist. Der *zusätzliche haploide Chromosomensatz* kann *väterlichen* Ursprungs sein: *Dispermie*, wenn eine haploide Eizelle von zwei Spermien befruchtet wird; *Diandrie*, wenn die Befruchtung einer haploiden Eizelle durch ein diploides Spermium erfolgt. *Mütterlichen* Ursprungs ist der zusätzliche haploide

Satz bei einer *Digynie*: eine diploide Eizelle wird von einem haploiden Spermium befruchtet. In Zweifelsfällen ist eine Karyotypisierung mit Hilfe einer *Fluoreszenz-Immun-in-situ-Hybridisierung* möglich (FISH).

**Prognose.** Es handelt sich um *Spontanaborte* mit einem Häufigkeitsgipfel in der 14.–15. SSW. Partialmolen können aber auch bis in die *zweite Schwangerschaftshälfte* unentdeckt bleiben. Klinisch und sonographisch findet sich das Bild einer „*missed abortion*“.

Das *Risiko* einer persistierenden oder invasiven Trophoblasterkrankung, einer metastasierenden Mole oder eines Chorionkarzinoms ist bei Partialmole eindeutig niedriger als nach einer Blasenmole. Über *Chorionkarzinome nach Partialmole* wurde nur in *Einzelfällen* berichtet. In Zweifelsfällen sollte daher die Patientin nach Ausstoßung einer Partialmole weiter überwacht werden.

### Blasenmole (ICD-O M-9100/0)

**Definition.** Bei der kompletten Blasenmole findet sich

- eine *Synzytio- und Zytotrophoblasthyperplasie und -anaplasie*, mit Ausbildung von *Zottenblasen*.
- Ein *Embryo/Fetus fehlt immer* (▷ Tabelle 3.5).

**Epidemiologie.** In Europa und in den USA wird sie etwa 1:2000–3000 *Schwangerschaften* angetroffen, in den asiatischen Ländern ist sie häufiger.

**Pathogenese.** Es handelt sich um die *Folge einer Befruchtungsstörung*:

- Eine *leere Oozyte* wird von einer *Spermatozyte* mit einem *haploiden Satz* 43 X befruchtet. Es folgt eine Verdopplung des väterlichen Chromosomensatzes: 46 XX. Dieses Genom ist *homozygot* und ausschließlich väterlichen Ursprungs.
- Eine *leere Oozyte* kann in seltenen Fällen auch von *zwei Spermatozyten* befruchtet werden. Die Folge ist eine *Heterozygotie*. Es kann ein männlicher XY-Chromosomensatz resultieren. Eine Befruchtung mit 23 Y ist entwicklungsunfähig.

**Morphologie.** *Makroskopisch* ist die Plazenta *größer* als für das Tragezeitalter zu erwarten. Sie ist von zahlreichen *Zottenblasen* durchsetzt. *Histologisch* besitzen die Zottenblasen nur einen *schmalen Bindegewebssaum unterhalb des Chorionepithels*. Dieser kann einzelne Kapillaren enthalten. Es findet sich eine unpolare, die gesamte Zirkumferenz der Zotten einnehmende *Synzytio- und Zytotrophoblasthyperplasie* mit

Mitosen, Zell- und Kernatypien, die sowohl von Fall zu Fall als auch innerhalb der gleichen Plazenta in wechselnder Ausdehnung und Intensität vorliegen kann.

**Prognose.** *Häufigkeitsgipfel* zwischen 16. und 18. *Schwangerschaftswoche*. Bei 2/3 der Frauen findet sich eine *überstarke Vergrößerung des Uterus*. Bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte kann eine *Präeklampsie* auftreten.

- Es besteht ein *erhöhtes Risiko* der Entwicklung einer *persistierenden oder metastasierenden Trophoblasterkrankung*: in ca. 15% Übergang in *invasive Mole*, in ca. 2,5% der Fälle nachfolgende Entwicklung eines *Chorionkarzinoms*.
- Es besteht ein *10fach erhöhtes Wiederholungsrisiko* einer Molenerkrankung in folgenden Schwangerschaften.

Bei einer *herdförmigen Blasenmole* handelt es sich um eine *seltene Sonderform* der Blasenmole mit allen ihren histologischen Merkmalen, die aber nur Anteile einer Plazenta betreffen. Dabei kann es sich *möglicherweise um die Folge einer Zwillingsschwangerschaft* handeln, bei welcher der Plazentaanteil mit Blasenmole in den anderen mit regelrechter Chorionentwicklung integriert wurde. Die herdförmige Blasenmole ist ebenfalls *androgenen Ursprungs* und besitzt deshalb die *gleiche potentielle Malignität wie die komplette Blasenmole*.

### Invasive Blasenmole (Chorioadenoma destruens) (ICD-O M-9100/1)

**Definition.** Sie ist gekennzeichnet durch ein *invasives Wachstum molig veränderter Zotten* in das Myometrium und/oder in Blutgefäße. Der Ort der Invasion ist gewöhnlich die *Implantationsstelle*.

Es werden 4 Grade der *Invasionstiefe* unterschieden:

- *Oberflächliche Invasion* bis zur Grenze zwischen Dezidua und Myometrium;
- *Durchsetzung des Myometriums*, aber intakte Serosa;
- *Invasion der Serosa*, ggf. mit Einbruch in die Nachbarschaft;
- *Tumorzellembolien* treten bei etwa 1/3 der Patientinnen auf. Eindeutige Hauptlokalisation ist die *Lunge*. Bei anderer Lokalisation der Herde, in Scheide, Retroperitoneum oder Gehirn besteht der dringende Verdacht auf Vorliegen eines Choriokarzinoms.

**Prognose.** Die invasive Mole stellt einen *Trophoblastentumor mit niedrigem Risiko* und guter Prognose dar. Die *Letalität* wird mit etwa 5–10% angegeben. Der Tod wird vor allem durch Komplikationen des örtlich destruierenden Wachstums verursacht.

### Chorionkarzinom (ICD-O M-9100/3)

**Definition.** Das Chorionkarzinom ist ein *bösartiger Tumor des Chorionepithels*. Seine *Häufigkeit* in den USA und Europa beträgt etwa 1:20000 bis 1:40000. Er entsteht in etwa der Hälfte der Fälle im Zusammenhang mit einer *Molenschwangerschaft*, weiterhin nach *Spontanabort* und selten nach *normaler Schwangerschaft*<sup>5,38</sup>. In Einzelfällen wurde ein Chorionkarzinom in einer sonst *unauffälligen Plazenta* beobachtet<sup>53</sup>.

Etwa 1/3 dieser Tumoren soll über ein *In-situ-Chorionkarzinom* entstehen<sup>40</sup>. Ein In-situ-Chorionkarzinom der Plazenta in der 2. Schwangerschaftshälfte ist nach eigenen Beobachtungen eine *extreme Seltenheit*. In ca. 2–3% entwickelt sich das Chorionkarzinom aus einer *Extrauterin gravidität*. Das Intervall zwischen Manifestation des Chorionkarzinoms und vorausgegangener Schwangerschaft beträgt meist weniger als 2 Jahre. Es sind aber auch deutlich längere Intervalle bis zu 10 Jahren bekannt geworden, außerdem *Chorionkarzinome* mehrere Jahre nach einer *Hysterektomie* oder in der *Menopause*. Über primär nicht schwangerschaftsabhängige *Chorionkarzinome* ▷ S. 117.

**Morphologie.** *Makroskopisch* finden sich mäßig scharf begrenzte, *dunkelrote, blutreiche Tumorknoten* mit unregelmäßiger Oberfläche und unscharfen Grenzen innerhalb der Gebärmutter. Die *metastastischen Absiedlungen* sind rund, scharf begrenzt und ebenfalls von Nekrosen und Blutungen durchsetzt.

*Mikroskopisch* handelt es sich um unterschiedlich breite Verbände aus *Zyto- und Intermediärtrophoblasten* mit häufig randständig wucherndem *Synzytiotrophoblasten*. Es können *lakunenartige Spalträume* zwischen den Zellverbänden bestehen. Der Tumor zeigt eine ausgesprochene *Kernpolymorphie* und ist *mitose-reich*. Grundsätzlich *fehlen villöse Strukturen*. Der Tumor wächst *aggressiv*, so daß multiple Gefäßeinbrüche, Tumorthromben, Nekrosen und Blutungen das Bild vervollständigen.

*Differentialdiagnostisch* sind in der Frühschwangerschaft *Blasenmole* und/oder *Partialmole* sowie *reaktive Trophoblastzellhyperplasie* in Spontanaborten zu berücksichtigen. Bei *Anwesenheit von Zottengewebe* im Präparat sollte die *Diagnose eines Chorionkarzinoms primär nicht gestellt* werden.

**Differentialdiagnose.** Fehlen Zottenanteile, kommen *extravillöse Trophoblastzellverbände einer normalen Frühschwangerschaft* in Betracht. Sie wachsen *polarisiert* und zeigen eine zunehmende *Differenzierung* von basophilen Zytotrophoblasten über Intermediär- zum Synzytiotrophoblasten. *Es fehlen Zell- und Kernatypien sowie Zellnekrosen*. Bei geringen Mengen *atypischer Trophoblastzellverbände ohne Zotten* ist ebenfalls ein *Chorionkarzinom nicht eindeutig zu sichern*<sup>49</sup>. In Zweifelsfällen müssen *Verlaufsbestimmungen der  $\beta$ -HCG-Titer* im Serum der Frau durchgeführt werden.

**Ausbreitung.** *Metastasen* betreffen nicht selten den *Gebärmutterhals* und die *Scheide*, *Fernmetastasen* kommen vor allem in den *Lungen* und in abnehmender Häufigkeit in *Gehirn, Leber, Nieren, Dünndarm* und *Milz* vor.

**Verlauf, Prognose.** Für die *Primärdiagnose* und den *Verlauf* sind *klinisch wichtige Untersuchungsmethoden*: Ultraschall des Uterus, CT und MRT des Beckens, außerdem Thoraxröntgen und  $\beta$ -HCG-Bestimmungen im Serum. Zu unterscheiden sind Patienten mit *guter* und *schlechter Prognose* (*WHO-Score*: bis 4 = „low risk“, über 8 = „high risk“).

*Prognostisch ungünstige Symptome* sind: *Serum- $\beta$ -HCG-Titer von mehr als 40000 IU/ml*, eine bereits *seit mehr als 4 Monaten bestehende Symptomatik* vor Beginn der Chemotherapie, *Leber- oder Hirnmetastasen*. Die *Remissionsrate* nach Chemotherapie liegt *nahe bei 100% bei niedrigem Risiko* und *unter 80%* in der Gruppe mit *hohem Risiko*<sup>28</sup>.

### „Placental site trophoblastic tumor“ (ICD-O M-9104/1)

**Definition.** Es handelt sich um einen *Tumor*, der *überwiegend aus Intermediärtrophoblast* besteht. Dieser Tumor ist *sehr selten*.

Er tritt wie das Chorionkarzinom *nach einer Schwangerschaft* auf. Das *Zeitintervall* zwischen der letzten bekannten Schwangerschaft und der Tumormanifestation ist *sehr lang*, so daß der Tumor in einem *Alter von mehr als 50 Jahren auftreten kann*<sup>32</sup>. Er verhält sich im allgemeinen *gutartig*, aber es kommen auch *hochmaligne Verläufe* vor<sup>53</sup>.

*Histologisch* überwiegen *breite Verbände einkerniger Trophoblastzellen*, die *streifenförmig* das Myometrium durchsetzen. Daneben kommen auch *mehrkernige Trophoblastzellen* vor. Die *Tumorzellen umgeben Gefäßwände*, die sie von außen nach innen vollständig durchsetzen. Charakteristisch ist die Ablagerung von *reichlich Fibrinoid*. *Immunhistochemisch* sind die Zellen stark positiv für *HPL*, außerdem für *PLAP* und herdförmig und in geringer Intensität für *HCG*. Die

*MiB1/Ki-67-Fraktion* ist in der Mehrzahl der Fälle ebenso wie die Mitosezahl gering, erlaubt aber *keine prognostische Aussage* zum Tumorverlauf<sup>49</sup>.

### Differentialdiagnose

Abzugrenzen ist

- die „*placental site cell reaction*“, bei welcher Intermediärtrophoblast innerhalb der Dezidua und auch in dem benachbarten Myometrium zu finden ist. Die Zellen liegen *einzel* oder in *kleinen Gruppen*. Dieser Befund ist nach Spontanaborten, besonders nach Molenschwangerschaft relativ häufig.
- „*Exaggerated placental site cell reaction*“, die regelmäßig *nach einer Molenschwangerschaft* auftritt, aber auch *nach Spontanabort* und selten *nach Abruptionen* gesehen werden kann. Man erkennt in Verbindung mit dem Implantationsbett reichlich Trophoblastzellen des Intermediärtyps und synzytiale Riesenzellen, welche das Endometrium und angrenzendes Myometrium in Form von *Einzelzellen* oder *kleinen Zellgruppen* durchsetzen. Die Zellen weisen *Anisonukleose* und *Hyperchromasie* auf. *Es fehlen Mitosen und Nekrosen*. Drüsen und Spiralarterien können vollständig von Trophoblastzellen umgeben sein, Fibrinoidablagerungen sind nicht auffällig vermehrt.
- „*Placental site nodule*“. Dabei handelt es sich um *kleinherdig umschriebene Reste des Implantationsbettes* mit Zellen des Intermediärtrophoblasten innerhalb einer hyalinen Grundsubstanz.

### Unklassifizierte Trophoblasterkrankung

Es handelt sich um *schwangerschaftsbedingte Trophoblasterkrankungen*, die *nicht eindeutig eingeordnet* werden können.

### Chorangiom/Fibrom (ICD-O M-9120/0)

**Definition.** Gefäßtumor der Plazenta i.S. eines *Hamartoms*. Der Tumor wird *erst ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel* beobachtet<sup>47,71</sup>.

**Epidemiologie.** In *unselektierten* Untersuchungsreihen von Plazenten des *letzten Schwangerschaftsdrittels* 1:250. Etwa 4/5 der Tumoren sind mikroskopische *Zufallsbefunde*.

**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich um *solitär* und *multipel* auftretende, scharf begrenzte, gelegentlich *gestielte* Geschwülste bis zu 500 g Gewicht. Häufig *läppchenartige bunte Schnittflächen*, je nach Anteil von Gefäßen und Bindegewebe sowie in Abhängigkeit von *Sekundärveränderungen*: Thromben, Blutung, Hämosiderinablagerung und Verkalkung (Abb. 3.16 a–d).

*Mikroskopisch* können innerhalb eines Tumors *gefäßreiche* mit *gefäßarmen* sowie *zell-* und *faserreiche* Partien abwechseln. Becker<sup>3</sup> unterscheidet 5 *Subtypen*: Endotheliomatöses, kapilläres, kavernöses, fibroisiertes Chorangiom und das Fibrom.

### Differentialdiagnose

- *Chorangiosis diffusa*: Plazentabildungsstörung i.S. einer *Hamartie* mit *exzessiver Gefäßausstattung plumper Zotten* in der *ersten Schwangerschaftshälfte*. Sie ist *sehr selten* und führt in der Regel zum Spontanabort. In der Kombination mit exzessiver Plazentomegalie sind auch Einzelfälle in der *Spätschwangerschaft*, mit wachstumsretardiertem Kind beschrieben worden.
- *Chorangiosis (circumscripta) Typ I* und *Typ II* (▷ S. 389).

**Verlauf, Prognose.** *Komplikationen* sind *selten*, im Einzelfall jedoch *schwerwiegend*.

- *Blutungen*: sowohl intratumorös als auch aus dem Tumorstiel
- *Hämolytische Anämie* infolge mechanischer Zerstörung von Erythrozyten innerhalb der Tumorgefäße. Disseminierte Mikrothromben (*Kasabach-Merritt-Syndrom*)
- *Vorzeitige Plazentalösung*
- *Chronische Plazentainsuffizienz* durch Reduktion des Plazentaparenchyms
- *Polyhydramnion*
- *Hydrops fetus*.
- *Kardiomegalie* als Folge arterio-venöser Shunt-Bildung.
- *Assoziation mit Hautangiomen des Kindes*. Kein Übergang in maligne Verlaufsform.

### Teratom (ICD-O M-9080/1)

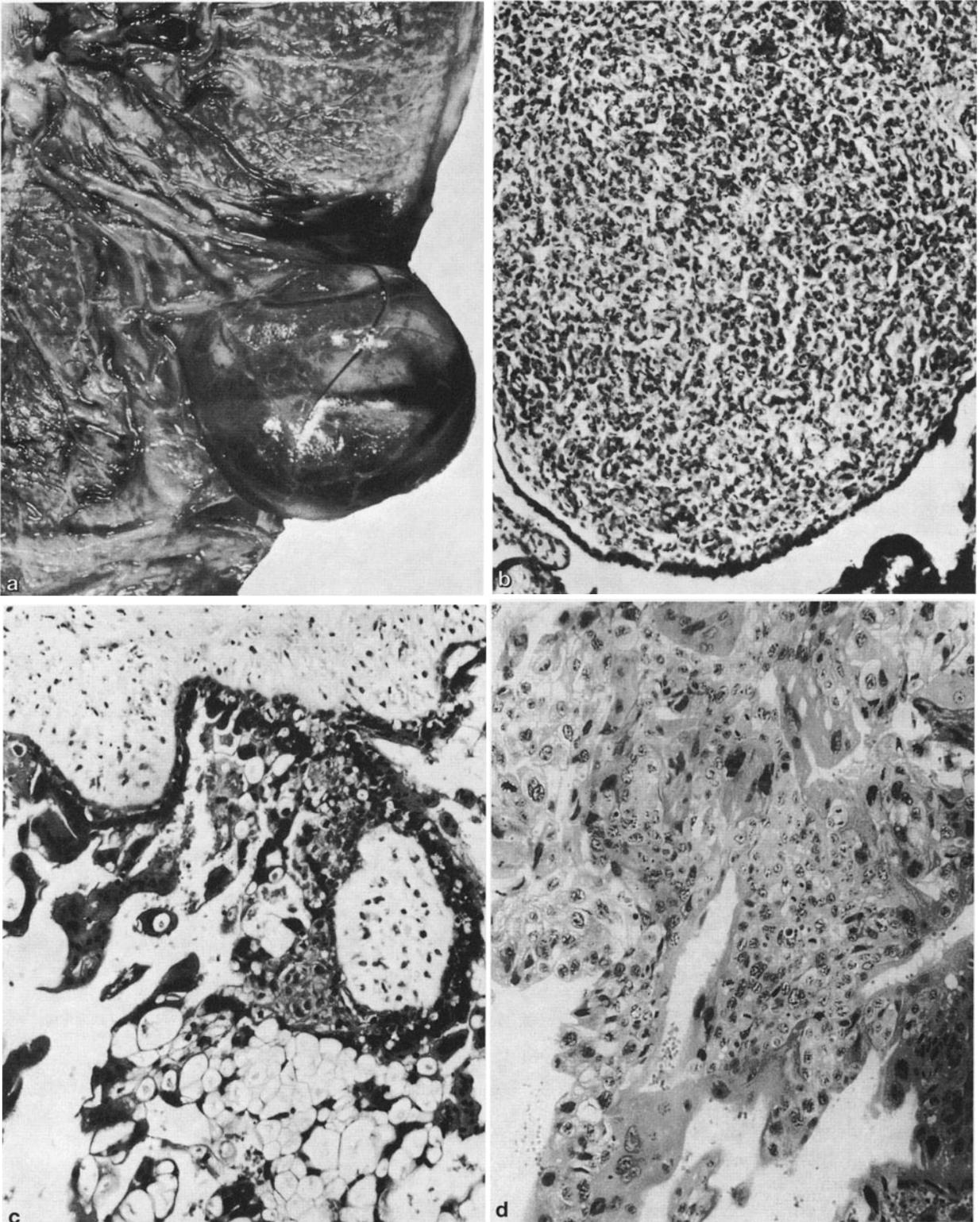
Teratome finden sich in der *Chorionplatte* und in der *Nabelschnur*. Extrem selten und als histologischer Zufallsbefund kann *fetales Nebennierenrindengewebe* in Stamm- und Zwischenzotten nachgewiesen werden. Es dürfte sich dabei um eine frühontogenetische Verlagerung in die Chorionzotten handeln (*Choristie*).

### Tumorabsiedlungen in der Plazenta

(ICD-O M-8000/6)

Absiedlungen maligner Geschwülste in die Plazenta sind sowohl bei *mütterlichen* als auch bei *fetalen Malignomen* beschrieben worden:

- *bei mütterlichem Primärtumor*: Tumorzellembolien in den *Zwischenzottenraum*: bei verschiedenen *Karzinomen*, beispielsweise des *Ovars*, der *Mamma*, des *Magens* und der *Lungen*, ferner bei *lymphatischer Leukämie*, bei *Ewing-Sarkom* und bei *angioplastischem Sarkom der Scheide*. Echte Metastasen mit In-



**Abb. 3.16.** Tumoren der Plazenta: **a** randständig gelegenes Chorangiom mit zu- und abführenden Gefäßen; **b** teils endotheliomatöses, teils kapilläres Chorangiom; **c** Blasenmole mit unipolarer Proliferation von Zyto- und Synzytiotrophoblast mit deut-

lich ausgeprägten Atypien und vielen Mitosen (HCG dreifach positiv, HPL einfach positiv) **d** Chorionkarziomverbände: Zell- und Kernatypien, Mitosen

filtration des *Zottenstromas* wurden bei *malignem Melanom* beobachtet, in Einzelfällen auch eine transplazentare Ausbreitung auf den Fetus;<sup>68</sup>

- bei *fetalem Primärtumor*: Zahlreiche Tumorkolonien in den Zottenkapillaren wurden vor allem beim *Neuroblastom* nachgewiesen<sup>19</sup>, aber auch beim *Hepatoblastom*<sup>59</sup>. Bei *kongenitalem pigmentreichem Nävuszell-Nävus des Neugeborenen* wurden Melanozyten und Nävuszellgruppen nicht nur in Gefäßlichtungen, sondern auch im *Zottenstroma* gesehen<sup>66</sup>. Schließlich kann bei *kongenitalen Leukosen* die Plazenta mitbeteiligt sein. Leukämiezellen können in großer Zahl in den Zottenkapillaren betroffener Feten und Totgeborener gefunden werden. Die *Differentialdiagnose* zur fetalen Erythroblastose ist anhand von Blutzellausstrichen sowie immunhistologisch mit spezifischer Darstellung der Tumorzellen möglich.

## Morphologisch faßbare Plazentainsuffizienz

**Definition.** Plazentainsuffizienz kann als morphologisch nachweisbares *Mißverhältnis zwischen Anforderung und Angebot an intraplazentaren Austauschmöglichkeiten* verstanden werden<sup>3,15</sup>.

**Klinik.** Klinisch wird unter einer Plazentainsuffizienz *jede Beeinträchtigung des Stoffaustausches zwischen Mutter und Kind* verstanden, wobei die *Ursache* für identische intrauterine Störungsbilder, wie intrauterine Hypoxie oder Wachstumsretardierung des Fetus *prä-, intra- oder postplazentar* liegen kann.

- Die *akute Form* läuft in Minuten bis Stunden ab, es treten Hypoxie und Azidose beim Fetus auf,
- die *chronische Form* besteht über Wochen und Monate und führt zur Mangelentwicklung des Fetus.

Der Geburtshelfer diagnostiziert die Folgen der Plazentafunktionsstörung mit Hilfe von Ultraschall-, Dopplerflowuntersuchungen, Kardiotokographie, Amnioskopie und Fetalblutanalyse<sup>48</sup>.

**Klassifikation.** Zeitliche, quantitative und qualitative Unterschiede der Veränderungen in der Plazenta machen eine *Gruppeneinteilung* der Plazentafunktionsdiagnose möglich (Tabelle 3.17). Die für die Funktion der Plazenta mitverantwortlichen *Strukturveränderungen* betreffen das *Wachstum*, die *Reifung* und die *Durchblutung*. Ihre dem jeweiligen Schwangerschaftszeitpunkt angepaßte Größe und Ausprägung sind wichtige Voraussetzungen für ein ungestörtes Wachstum und Gedeihen des Fetus. Dementsprechend muß die morphologische Diagnose einer Plazentainsuffizienz von Normwerten pro Schwangerschaftswoche für die Plazentagröße ausgehen und die Quantität funk-

**Tabelle 3.17.** Gruppeneinteilung für eine morphologische Plazentafunktionsdiagnostik

|   |
|---|
| Veränderungen ohne Funktionseinschränkung                 |
| – Normbefund  |
| – Minimalveränderung                                      |
| Merkmale einer latent-eingeschränkten Plazentafunktion    |
| – Veränderungen mit Einschränkung der Diffusionskapazität |
| – Veränderungen mit Einschränkung der Perfusionskapazität |
| Merkmale einer manifesten Plazentainsuffizienz            |
| – Chronische Form   |
| – Akute Form  |

**Tabelle 3.18.** Plazentaveränderungen, die zu einer Funktionseinschränkung führen können

|                           |
|---------------------------|
| Wachstumsstörung          |
| – Untergewicht            |
| – kleine Basalfläche      |
| Zottenreifungsstörung     |
| – Frühreife               |
| – Unreife                 |
| – Chorangiome, Typ I      |
| Durchblutungsstörung      |
| – Akute und chronische,   |
| – Mikrofibrinablagerung   |
| Endangiopathia obliterans |
| Zottenfibrose             |
| Perivillitis/Villitis     |
| Chorangiom                |

tionseinschränkender Veränderungen berücksichtigen (Tabelle 3.18).

Die genannten Veränderungen bedingen in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Einzelbefundes und von *Befundkombinationen*:

- *Verringerung der Austauschfläche,*
- *Verlängerung der intravillösen Diffusionsstrecke,*
- *Einengung bzw. Verschluß intervillöser Blutbahnen und/oder fetaler Gefäße.*

**Epidemiologie.** In einer unselektierten Untersuchungsreihe von mehr als 5000 Plazenten eines Perinatalzentrums des Level 3 fanden wir morphologische Veränderungen mit *latent* eingeschränkter Plazentafunktion in *ca. 15%* und morphologische Merkmale einer *manifesten* Plazentainsuffizienz in *ca. 10%*.

**Ätiologie, Pathogenese.** Die Plazentainsuffizienz ist *polyätiologisch* bedingt<sup>5,34,48</sup>.

- Eine *latent eingeschränkte Plazentafunktion* betrifft zum einen eine Limitierung der Diffusionskapazität des Organs und zum anderen eine eingeschränkte Perfusionskapazität. Eine *Einschränkung der Diffusionskapazität* ist Folge einer *großflächigen Zottenunreife*. Die intravillöse Diffusionsstrecke ist gegenüber der einer reifen Plazenta um ein Vielfaches verlängert (20–50 µm)<sup>15</sup>. Eine *eingeschränkte Perfusi-*

onkapazität findet sich bei einer *Minderung des mütterlichen und/oder des fetalen Blutraumes* infolge von Organminderwuchs, chronischer Durchblutungsstörung und/oder Zottenfibrose.

- Die *manifeste akute Plazentainsuffizienz* entsteht
  - durch eine *plötzliche Störung oder Unterbrechung des feto-maternen Gasaustausches*, beispielsweise bei vorzeitiger Plazentalösung, bei akutem massivem Infarkt in einer Ausdehnung von mehr als 20% oder bei Behinderung des venösen Blutrückflusses (*Vena-cava-Syndrom*);
  - bei *struktureller Vorschädigung des Organs* (durch Zottenunreife, Fibrose, chronische intervillöse Durchblutungsstörung) durch zusätzliche, auch kleinherdige akute Zirkulationsstörung.

Dagegen gehört die *intrauterine Hypoxie* des Fetus bei *akuter Nabelschnurkomplikation* sowie bei *Blutungsanämie morphologisch nicht* in die Gruppe der akuten Plazentainsuffizienz.

- Eine *chronische Plazentainsuffizienz* liegt bei *kritischer Minderung der Zottenoberfläche* pro Schwangerschaftsalter und *chronischer Minderung der Plazentadurchströmung* vor<sup>15</sup>. Beide Faktoren gemeinsam führen zu einem chronischen *Mißverhältnis* zwischen dem *Substratbedarf* des Fetus und dem *Substratangebot* seitens der Mutter. Es sind 3 *Gruppen* von Plazentaveränderungen mit unterschiedlichem pathogenetischem Prinzip nachzuweisen:
  - *Plazenten mit ausgedehnter chronischer Durchblutungsstörung*, fakultativ mit Mindergröße und Zottenunreife. Ursächlich ist eine *utero-plazentare Durchblutungsinsuffizienz* mitverantwortlich. In diese Gruppe gehört die Plazentabeteiligung bei *mütterlicher Erkrankung* wie schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, chronische Hypertonie, Kollagenosen sowie bei Nikotin- und Drogenabusus.
  - *Plazenten mit Minderwuchs und Zottenunreife*. Häufig handelt es sich um eine gemeinsame Krankheitsmanifestation in Plazenta und Fetus (*Kyematopathie*), beispielsweise: *genetisch und chromosomal bedingte syndromale Erkrankung*, spätembryonale und frühfetale *Infektion*, aber auch bei *mütterlicher Mangel- und Fehlernährung* sowie *frühmanifestierter Alkoholkrankung*.
  - *Plazenten mit Endangiitis oder Endangiopathia obliterans und Zottenfibrose* sowie solche mit *chronisch-proliferativer Villitis* als Folge *intrauteriner Infektion*, vor allem im mittleren Schwangerschaftsdrittel.

*Differentialdiagnostisch* abzugrenzen ist die Wachstums-minderung des Fetus bei *Mehrlingsschwangerschaft*, bei welcher ein *Mißverhältnis* zwischen fetalem Bedarf und Angebot trotz intakter mütterlicher, uteroplazentarer und fetaler Funktionen auftreten kann<sup>48</sup>.

**Tabelle 3.19.** Morphologische Merkmale zur Beurteilung der Plazentafunktion im letzten Schwangerschaftsdrittel

1. *Befundkombinationen ohne Funktionseinschränkung* („*Normbefund*“)
  - Norm-, Übergewicht und Zottenreife
  - Norm-, Übergewicht und kleinherdig/oder mittelgradig ausgeprägte Zottenunreife
  - Norm-, Übergewicht und multiple Mikrofibrinablagerungen bei Zottenreife
  - Untergewicht und Zottenreife/oder kleinherdig ausgeprägte Zottenunreife
  - Zusätzlich bei den genannten Befundkombinationen: Kleinherdige akute und chronische Durchblutungsstörungen (unter 10 Vol%)
    - Formanomalie
    - Variation der Nabelschnurinsertion
    - Vaskularisationsanomalie der Deckplattengefäße
    - Plazentazysten
2. *Merkmale der latent eingeschränkten Leistungskapazität*
  - Norm-, Übergewicht und großflächige Zottenunreife/oder Stromafibrose
  - Norm-, Übergewicht und mittelgradig ausgeprägte Zottenunreife/oder -Stromafibrose und perivillöse Mikrofibrinablagerungen/oder mit Endangiopathia obliterans mittlerer Ausdehnung
  - Untergewicht und mittelgradig ausgeprägte Zottenunreife/oder Stromafibrose (ohne Mikrofibrin, ohne Endangiopathie)
3. *Merkmale der chronischen Plazentainsuffizienz*
  - Chronische Infarktplazenta und großflächige/oder mittelgradig ausgeprägte Zottenunreife (unabhängig vom Organgewicht)
    - Generalisierte perivillöse Mikrofibrinabscheidungen/und großflächige Zottenunreife/oder -stromafibrose (häufig mit Endangiopathie obliterans)/oder parenchymatöse Plazentitis (unabhängig vom Organgewicht)
    - Untergewicht und großflächige Zottenunreife/oder Zottenstromafibrose (teils mit Endangiopathia obliterans)
    - Untergewicht und großflächige Zottenunreife/oder Zottenstromafibrose (teils mit Endangiopathia obliterans)
    - Untergewicht und multiple chronische Verödungsherde (über 15 Vol%)/oder generalisierte Mikrofibrinabscheidungen
4. *Merkmale der akuten Plazentainsuffizienz*
  - Großherdige akute Durchblutungsstörung, vorzeitige Plazentalösung (über 20 Vol%)
  - Kleinherdige akute Durchblutungsstörung, vorzeitige Plazentalösung (5–10 Vol%) und großflächige Zottenunreife oder Stromafibrose (unabhängig vom Organgewicht)
  - Kleinherdige akute Durchblutungsstörung, vorzeitige Plazentalösung (5–15 Vol%) und mittelgradig ausgeprägte Zottenunreife und Untergewicht/oder chronische Durchblutungsstörung und Untergewicht
5. *Variable Kombinationen von Merkmalen chronischer und akuter Plazentainsuffizienz*

**Morphologie.** Die morphologischen Kriterien zur Beurteilung der Plazentafunktion im letzten Schwangerschaftsdrittel ▷ Tabelle 3.19.

### Prognose

- Bei *eingeschränkter Diffusionskapazität der Plazenta* kann eine *chronische fetale Hypoxie* während der letzten Schwangerschaftswochen entstehen. Andererseits kann unter den besonderen hämodynami-

schen Bedingungen kurz vor oder während der Geburt eine *akute Hypoxie* oder *Anoxie des Fetus* eintreten. Die *intrauterine Sterblichkeit* in dieser Gruppe betrug 6,15% gegenüber 1,07‰ bei Normalbefund und 1,37‰ bei Minimalbefund<sup>15</sup>.

- Bei *eingeschränkter Perfusionskapazität* betrug die *Totgeborenenrate* 1,7%, und mehr als die Hälfte der Kinder war *wachstumsretardiert*.
- Bei *akuter Plazentainsuffizienz* betrug die *intrauterine Sterblichkeit* 37%. Bei den Lebendgeborenen waren regelmäßig Symptome intrauteriner Hypoxie und/oder Azidose unterschiedlicher Schweregrade zu beobachten.

Eine *akute vorzeitige Lösung* und/oder ein *akuter massiver Infarkt* in einer Ausdehnung von *mehr als 40%* ist nach u.E. *nicht mit dem Überleben des Kindes vereinbar*.

- Bei morphologisch definierter *chronischer Plazentainsuffizienz* lag in mehr als 95% eine *intrauterine Wachstumsretardierung* des Fetus vor, die *Totgeborenenrate* betrug etwa 20%<sup>15</sup>. Treten bei primär chronischer Insuffizienz zusätzlich akute Durchblutungsstörungen auf, so resultiert eine *Globalinsuffizienz der Plazenta*<sup>45</sup>, mit besonders *hoher intrauteriner Sterblichkeit* der *mangelentwickelten Kinder*.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (> S. 370)
17. Altshuler G (1977) Placentitis, with new light on an old torch. *Acta Gynecol* 2:197–221
18. Altshuler G (1984) Placental infection and inflammation. In: Perrin E (ed) *Pathology of the placenta*. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Melbourne, pp 141–163
19. Anders D, Kindermann G, Pfeiffer U (1973) Metastasing fetal neuroblastoma with involvement of the placenta simulating fetal erythroblastosis. *J Pediatr* 82:50–53
20. Arabin B, Jimenez E, Vogel M, Weitzel HK (1992) Relationship of utero- and fetoplacental blood flow velocity wave forms with pathomorphological placental findings. *Fetal Diagn Ther* 7:173–179
21. Baergen R, Benirschke K, Ulich TR (1994) Cytokine expression in the placenta: the role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist expression in chorioamnionitis and parturition. *Arch Pathol Lab Med* 118:52–55
22. Bartholomew RA, Colvin ED, Grimes WH Jr et al. (1961) Criteria by which toxemia of pregnancy may be diagnosed from unlabeled formalin-fixed placentas. *Am J Obstet Gynecol* 82:277–290
23. Becker V (1971) Die Chronopathologie der Plazenta. *Dtsch Med Wochenschr* 96:1845–1849
24. Becker V (1977) Pathologie der Plazenta. Spezielle pathologische und diagnostische Probleme. In: Födisch HJ (Hrsg) *Neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta*. Enke, Stuttgart, S 26–44
25. Blanc W (1981) Pathology of the placenta, membranes and umbilical cord in bacterial, fungal and viral infections in man. In: Naeye RL (ed) *Perinatal diseases*. Williams & Williams, Baltimore London
26. Brosens J, Renaer M (1972) On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia. *J Obstet Gynecol Br Cwth* 79:794–799
27. Bryan EM, Kohler HG (1974) The missing umbilical artery. *Arch Dis Childh* 49:844–852
28. Burghardt E (Hrsg) (1985) *Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer, Wien New York, S 137–157
29. Deaton IL, Hoffmann JS, Howard S, Allred C, Koulos IP (1989) Molar pregnancy coexisting with a normal fetus: a case report. *Gynecol Oncol* 32:394–397
30. Driscoll SG (1975) Placental manifestations of malformation and infect. In: Gruenwald G (ed) *The placenta and its maternal supply line*. Medical and Technical Publ, Lancaster, pp 244–259
31. Driscoll SG, Redline RW (1989) The placenta and adnexa. In: Reed GB, Chaireaux AE, Bain AD (eds) *Diseases of the fetus and newborn*. Chapman & Hall, London, pp 41–58
32. Eckstein RP, Paradinas FI, Bagshawe KD (1982) Placental site trophoblastic tumor (trophoblastic pseudotumor). *Histopathology* 6:211–216
33. Elston CW (1976) The histopathology of trophoblastic tumours. *J Clin Pathol* 29 [1]: Suppl 10:111–113, 128
34. Emmrich P (1976) Morphologische Probleme der chronischen Plazentainsuffizienz. *Zentralbl Gynäk* 98:641–646
35. Emmrich P (1991) Pathologie der Plazenta. V. Zirkulationsstörungen der Plazenta. *Fetales Gefäßsystem*. *Zentralbl Pathol* 137:97–104
36. Fox H (1978) *Pathology of the placenta*. Saunders, London Philadelphia Toronto
37. Friedmann W, Vogel M (1987) Postpartuale Beurteilung makroskopischer Plazentaveränderungen. In: Martius G (Hrsg) *Differentialdiagnose in Geburtshilfe und Gynäkologie*, Bd I. Thieme, Stuttgart, S 253–266
38. Genton CY, Bronz L, Möhr E, Spycher MA (1989) Placental site trophoblastic tumor. *Pathologe* 10:359–363
39. Gersell DJ, Phillips NJ, Beckerman K (1990) Chronic chorioamnionitis. A clinicopathologic study of 17 cases. *Int J Gynecol Pathol* 10:217–229
40. Heifetz SA, Czaja J (1992) In situ choriocarcinoma arising in partial hydatiform mole: implications for the risk of persistent trophoblastic disease. *Pediatr Pathol* 12:601–611
41. Hörmann G, Lemtis H (1967) Die menschliche Plazenta. In: Schwahn H, Döderlein G (Hrsg) *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Bd III. Urban & Schwarzenberg, München, S 425–636
42. Huber CP, Carter JE, Vellios F (1961) Lesions of the circulatory system of the placenta. A study of 234 placentas with special reference to the development of infarcts. *Am J Obstet Gynecol* 81:560–573
43. Jimenez E, Vogel M (1981) Zum histologischen Ausbreitungsmuster entzündlicher Veränderungen in den Sekundinae. In: Schmidt E, Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) *Perinatale Medizin*, Bd VIII. Thieme, Stuttgart New York, S 314–315
44. Jimenez E, Vogel M, Arabin B, Wagner G, Mirsalim P (1988) Correlation of ultrasonographic measurement of the uteroplacental and fetal blood flow with the morphological diagnosis of placental function. *Trophoblast Research* 3:325–334
45. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart
46. Knott PD, Welply GAC, Anderson MJ (1984) Serologically proved intrauterine infection with parvovirus. *Br J Med* 289:1660
47. Kohler HG, Iqbal N, Jenkins DM (1976) Chorionic haemangiomas and abruptio placentae. *Br J Obstet Gynaecol* 83:667–670
48. Kubli F, Wernicke K (1981) Klinik der Plazenta. Plazentainsuffizienz. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg)

Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, S 395–477

49. Kurman RJ (ed) Pathology of the female genital tract, 4th edn. Springer, New York Berlin Heidelberg, pp 1049–1093
50. Lemis H (1968) Über Aneurysmen im fetalen Gefäßapparat der menschlichen Plazenta. Arch Gynäk 206:330–347
51. Leung AKC, Robson WLM (1989) Single umbilical artery. A report of 159 cases. AJDC 143:108–111
52. Ludwig KS (1969) Pathologische Fibrinierung bei der Spätgestose. In: Rippmann ET (Hrsg) Die Spätgestose. Karger, Basel, S 69–94
53. Mazur MT, Kurman RJ (1987) Choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor. In: Szulman AE, Buchsbaum HJ (eds) Gestational trophoblastic disease. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 45–68
54. Naeye RL, Tafari N, Judge D, Gilmour D, Marboe C (1977) Amniotic infections in an African city. J Pediatr 90:965–970
55. Naeye RL, Ross SM (1982) Amniotic fluid infection syndrome. Clin Obstet Gynecol 9:593–607
56. Ornoy A, Segal S, Nishmi M, Simcha A, Polishuk WZ (1973) Fetal and placental pathology in gestational rubella. Am J Obstet Gynecol 116:949–956
57. Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer J, Thomsen P, Wiqvist N (1993) Endotoxin and interleukin-1a in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 169:1161–1166
58. Reichwein D, Vogel M (1972) Formen und Häufigkeit maternoplazentarer Durchblutungsstörungen bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichts- und Reifeklassen. Z Geburtsh Perinat 176:364–378
59. Robinson HB, Bolande RP (1985) Fetal hepatoblastoma with placental metastasis. Pediatr Pathol 4:163–167
60. Röse I, Albrecht G (1969) Die Listeriose im Kindersektionsgut. Zentralbl Allg Pathol 112:540–552
61. Romero R, Brody DT, Oyarzun E et al. (1989) Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. Am J Obstet Gynecol 159:1117–1123
62. Sander CH (1980) Hemorrhagic endovasculitis and hemorrhagic villitis of the placenta. Arch Pathol Lab Med 104:371–373
63. Scott JM, Henderson A (1972) Acute villous inflammation in the placenta following intrauterine transfusion. J Clin Pathol 25:872–875
64. Shen-Schwarz S, Macpherson TA, Müller-Heubach E (1985) Hemorrhagic endovasculitis of the placenta: incidence and clinical features in an unselected population. Zit. bei Redline W, Driscoll SG (1989)
65. Soma H (1979) Single umbilical artery with congenital malformations. In: Grundmann E (ed) Current topics in pathology, vol 66. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 159–173
66. Sotelo-Avila C, Graham M, Hanby DE, Rudolph AJ (1988) Nevus cell aggregates in the placenta. J Clin Pathol 89:395–400
67. Szulman AE, Buchsbaum HJ (eds) (1987) Gestational trophoblastic disease. Springer, New York Berlin Heidelberg Tokyo
68. Verhagen A (1974) Tumor und Gravidität. Springer, Berlin Heidelberg New York
69. Vogel M, Ahting M, Hartung M, Saling E (1974) CTG Befunde und ihre Beziehung zur Plazentamorphologie. Perinatale Medizin, Bd V. Thieme, Stuttgart, S 144–146
70. Wallenburg HCS (1971) On the morphology and pathogenesis of placental infarcts. van Denderen, Groningen
71. Wallenburg HCS (1971) Chorioangioma of the placenta. Obstet Gynecol Surv 26:411–425

## Plazenta bei Mehrlingsschwangerschaft

**Definition.** Schwangerschaft, bei der sich zwei oder mehrere Leibesfrüchte gleichzeitig entwickeln: Zwillinge-, Drillings- usw. Mehrlingsschwangerschaft, die je nach Abstammung von einer oder mehreren Zygoten als mono-, dizygot etc. bezeichnet werden.

### Klassifikation

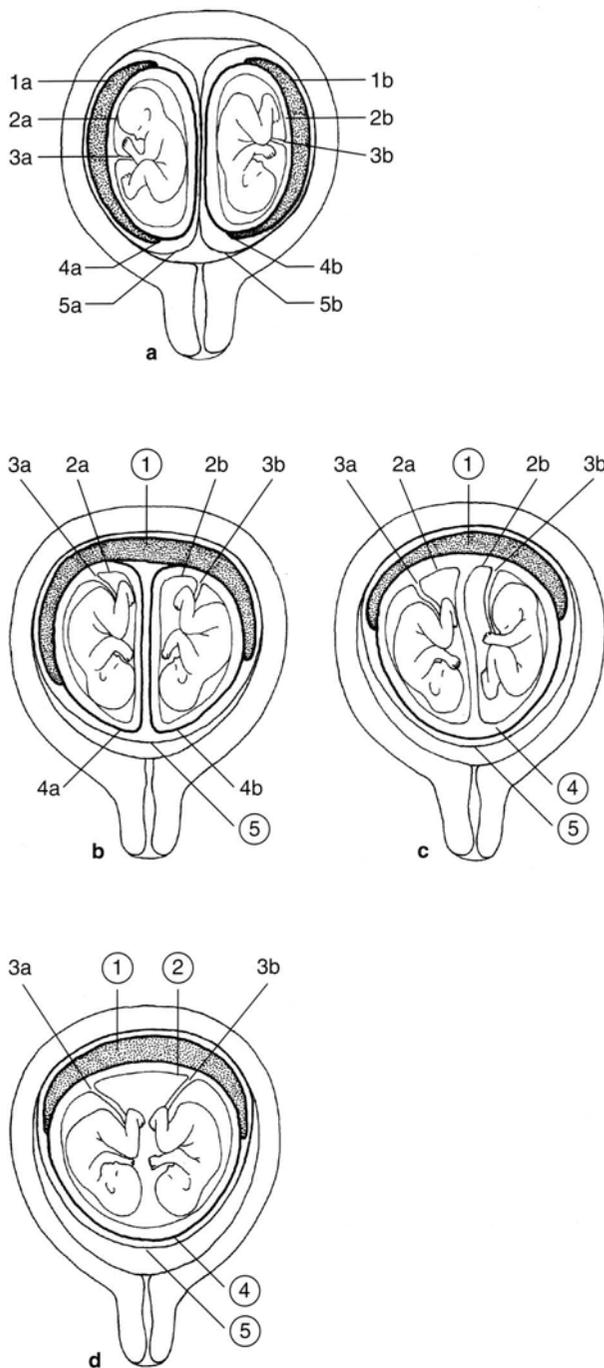
- *Getrennte Plazenten*, sie besitzen je eine eigene Fruchthöhle (Abb. 3.17a). Es handelt sich um *dichoriotisch-diamniotische* Plazenten.
- *Fusionierte Plazenta mit zwei Fruchthöhlen*, diese sind durch eine über die Chorionplatte verlaufende Wand voneinander getrennt. In jeder Fruchthöhle befindet sich eine Nabelschnur. Es sind Unterformen zu unterscheiden:
  - *Dichoriotische Plazenta*: Die Trennwand enthält Chorion und Amnion von beiden Plazenten (Abb. 3.17b).
  - *Monochoriotische Plazenta*: Die Trennwand enthält nur die beiden Amnien (Abb. 3.17c).
- *Fusionierte Plazenta mit einer Fruchthöhle*. Eine Plazenta, eine Fruchthöhle, aber zwei voneinander getrennt inserierende Nabelschnüre (Abb. 3.17d) oder – im Sonderfall der Duplikates – eine Nabelschnurfusion mit nur einem Nabelschnuransatz.

**Epidemiologie.** Die *Häufigkeit von Mehrlingsgeburten* in Europa wird bis heute nach der Berechnung von Hellin angegeben: Zwillinge: 1:85 Geburten, Drillinge: 1:85<sup>2</sup>, Vierlinge: 1:85<sup>3</sup> usw. Infolge *moderner Sterilitätstherapie* ist allerdings eine *größere Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften* zu beobachten<sup>18</sup>. Außerdem geht etwa bei 60–70% der in der Frühschwangerschaft sonographisch diagnostizierten Zwillinge ein Kind spontan verloren. Der Verlust eines Embryos/Fetus innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen nach sonographisch diagnostizierter Mehrlingsschwangerschaft wird als „*vanishing fetus*“ bezeichnet<sup>5</sup>.

**Pathogenese.** Die Formalgenese der Mehrlingsplazenta ist am Beispiel von ein- und zweieiigen Zwillingen in Tabelle 3.20 dargestellt.

**Plazentationsform, Zygotie.** Bei etwa 80% der Zwillinge ist es möglich, die Zygotie kurz nach der Geburt zu bestimmen<sup>24</sup>. Entscheidungskriterien sind:

- das *Geschlecht der Kinder*,
- der *morphologische Plazentabefund* (Tabelle 3.20),
- *Blutgruppenbestimmung* der Kinder,
- *molekularbiologische, gewebetypisierende Untersuchungen* an tiefgefrorenen, z. T. auch an formalinfizierten Gewebestücken aus Plazenta oder Nabelschnur.



**Abb. 3.17 a–d.** Plazentationsformen bei Zwillingsschwangerschaft; **a** getrennt, dichoriotisch-diamniotisch; **b** fusioniert, dichoriotisch-diamniotisch; **c** fusioniert, monochoriotisch-diamniotisch; **d** fusioniert, monochoriotisch-monoamniotisch. 1 Plazenta, 2 Amnion, 3 Nabelschnur, 4 Chorion laeve, 5 Decidua capsularis, a Zwillling I, b Zwillling II

Eine *getrennte Zwillingssplazenta* betrifft in 24% *monozygote* Zwillinge, eine *fusionierte, dichoriotisch-diamniotische Plazenta* in 28%. Bei einer *mono-choriotischen Plazenta* handelt es sich in nahezu 100% um *monozygote Zwillinge*<sup>5,20</sup>. Ausnahmen sind als Folge einer sekundären Chorionresorption nur vereinzelt beschrieben worden<sup>22,26</sup>. Eine *monochoriotisch-monoamniotische Plazenta* ist *ausschließlich bei Monozygotie* zu finden.

**Todesursachen bei Zwillingstotgeborenen.** Die *Abortrate* und *perinatale Mortalität* sind bei Zwillingsschwangerschaft *erhöht*. Es besteht ein *3- bis 10fach erhöhtes Risiko*, daß beide Kinder oder ein Fetus intrauterin sterben. Das Risiko des intrauterinen Fruchttodes ist für den zweiten Zwillling 1,6fach höher als für den ersten<sup>18</sup>. Wir sahen den *Tod beider Zwillingstoten in 50%*, *Tod nur des ersten Zwillingstoten in 18%* und den *Tod des zweiten Zwillingstoten in 32%* der Fälle.

- Häufigste Ursache für ein *konkordantes Sterben beider Zwillinge* ist das *chronische*, seltener das *akute fetofetale Transfusions-Syndrom*.
- Beim *Tod nur eines Zwillingstoten* kommen, abgesehen von *FFTS*, folgende Ursachen in Betracht:
  - *akute Plazentainsuffizienz*, beispielsweise infolge vorzeitiger Lösung der Plazenta des verstorbenen Zwillingstoten;
  - *Blutungen* bei tiefem Sitz der Plazenta, bei *Placenta praevia*, bei *Ruptur von Vasa aberrantia*;
  - morphologisches Substrat einer *ingeschränkten Perfusionskapazität* oder *chronischen Plazentainsuffizienz* mit *diskordanter Wachstumsretardierung* des toten Zwillingstoten;
  - *Nabelschnurkomplikationen* mit *Todesfolge*;
  - *aszendierende Amnionentzündung* in der Fruchthöhle des ersten Zwillingstoten vorzugsweise;
  - *letale Fehlbildungen* des intrauterin abgestorbenen Fetus als seltenes Ereignis.

### Fetus papyraceus

Es handelt sich um einen *im mittleren Drittel der Schwangerschaft abgestorbenen Fetus*, der neben dem überlebenden Zwillingstotenpartner *in utero verbleibt*. Die Folgen sind *Wachstumsstillstand*, *Retentionszeichen* und u.U. *Kompression* des abgestorbenen Fetus durch den Zwillingstotenpartner.

Ein *Fetus papyraceus* wird bei etwa *2–3% der Zwillingsschwangerschaften* beobachtet.

### Pathogenese

- *Frühform eines chronischen fetofetalen Transfusions-Syndroms* mit Absterben des einen Fetus, beispielsweise bei *thrombotischem Verschuß* der Gefäßanastomosen im Bereich der *Deckplatte* oder *bindegewebigem Verschuß* der *Lichtungen* von *Stammzottengefäßen*.

**Tabelle 3.20.** Plazentationsform, Zygote und Zeitpunkt der Zygotentrennung bei Zwillingschwangerschaft

| Plazentabefund      |                             |                         | Geschlecht      | Zygote   | Zeitpunkt der Trennung                                     |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|----------|--|
| Plazenta            | Trennwand                   | Gefäßanastomosen        |                 |          |  |
| Getrennt            | Dichorisch-diamniotisch     | Keine                   | Getrennt/gleich | Zweieiig | Befruchtung  |
| Getrennt            | Dichorisch-diamniotisch     | Keine                   | Gleich          | Eineiig  | Morulastadium (erste 3 Tage p. c.)                         |
| Sekundär fusioniert | Dichorisch-diamniotisch     | Keine                   | Getrennt/gleich | Zweieiig | Befruchtung  |
| Sekundär fusioniert | Dichorisch-diamniotisch     | Selten (nur tiefe)      | Gleich          | Eineiig  | Morulastadium (erste 3 Tage p. c.)                         |
| Primär fusioniert   | Monochorisch-diamniotisch   | Häufig                  | Gleich          | Eineiig  | Blastozystenstadium vor Amnionbildung (3.–8. Tage p. c.)   |
| Primär fusioniert   | Monochorisch-monoamniotisch | Regelmäßig              | Gleich          | Eineiig  | Blastozystenstadium nach Amnionbildung (8.–13. Tage p. c.) |
| Primär fusioniert   | Monochorisch-monoamniotisch | Fusionierte Nabelschnur | Gleich          | Eineiig  | 13. Tag p. c. oder einzelne Tage später                    |

- *Vorzeitiger Tod eines Zwillings aus unterschiedlichen Ursachen:* Nabelschnurkomplikation, materne plazentare Durchblutungsstörung, iatrogen bedingter Fetozid. Im Einzelfall ist häufig die Ursache des Fetus papyraceus nicht mehr zu erkennen. Ein Fetus papyraceus beeinträchtigt in der Regel die Entwicklung des überlebenden Kindes nicht. Einzelberichte betreffen aber *Aplasia cutis* und/oder *Darmatresie* beim überlebenden Kind.

## Feto-fetales Transfusions-Syndrom

**Definition.** Blutübertritt von einem Fetus zum anderen über plazentare Gefäßanastomosen. Je nach Beginn und Dauer der Transfusion können ein *chronisches* und ein *akutes fetto-fetales Transfusions-Syndrom* unterschieden werden.

**Epidemiologie.** Genaue Häufigkeitsangaben sind selten. Grischke u. a.<sup>21</sup> fanden ein fetto-fetales Transfusions-Syndrom in 11% von 286 Zwillingschwangerschaften. Wir beobachteten es bei 14% der monochoriotischen Zwillingsplazenten, dies entsprach knapp 6% von 561 Zwillingschwangerschaften der 15. bis 42. SSW unseres Einsendegutes. Das Syndrom betraf in 56% Lebendgeborene, in 17% Totgeborene und in 27% fetale Aborte.

**Morphologie.** Voraussetzung für die Ausbildung eines fetto-fetalen Transfusions-Syndroms sind *Gefäßanastomosen* zwischen beiden Plazentaanteilen<sup>17–19</sup> (Abb. 3.17).

Zu unterscheiden sind *oberflächliche Anastomosen*, d. h. direkte Verbindungen zwischen den Segment- und Subsegmentgefäßen der beiden Blutgefäßsysteme auf der Deckplatte, und *parenchymatöse Anastomosen* innerhalb der Kotyledone (Abb. 3.18 a).

Beim *chronischen FFTS* handelt es sich in der Mehrzahl um *arterio-venöse Verbindungen*, die zusätzlich mit *arterio-arteriellen* und seltener mit *veno-venösen Anastomosen* kombiniert vorliegen (Abb. 3.18 b). Beim *akuten FFTS* handelt es sich dagegen vor allem um *direkte arterio-arterielle* bzw. *veno-venöse Anastomosen*.

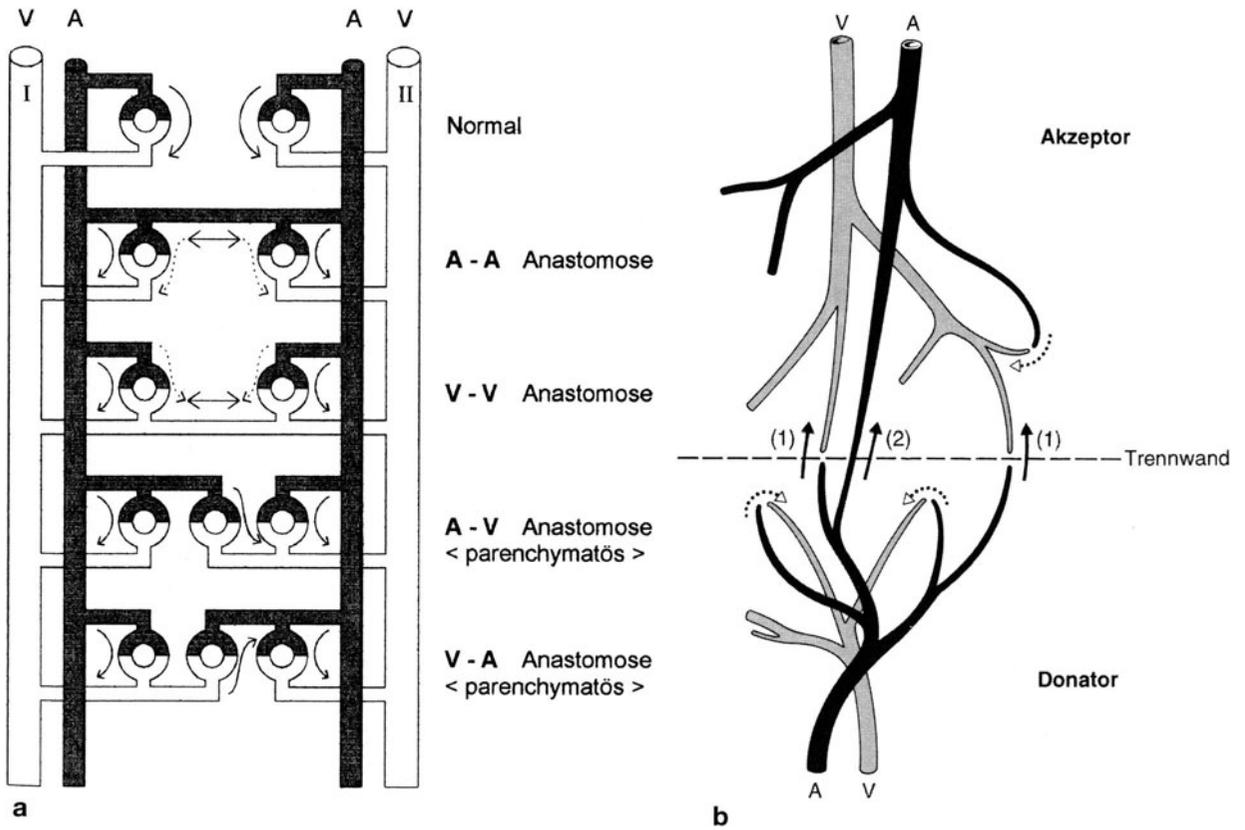
- Ein *chronisches FFTS* ist gekennzeichnet durch: *monochoriotische Zwillingsplazenta*, mehrere *Anastomosen der Deckplatte* und *innerhalb des Plazentaparenchyms*, *Gewichtsdiskordanz* der Zwillinge (mehr als 15% Unterschied), *Polyhydramnion des Akzeptors*, *Oligohydramnion des Donators*, eindeutige *Unterschiede im Hämoglobingehalt* der beiden Kinder (mehr als 5 g/l) und im *Hämatokritwert*.

Die wichtigsten *morphologischen Merkmale* beim chronischen FFTS ▷ Tabelle 3.21.

- Das *akute FFTS* tritt in der *Pränatalperiode* auf und ist durch einen *akuten Blutverlust des einen Zwillings in den Kreislauf des anderen* gekennzeichnet. Es ist *selten* und betrifft *weniger als 5% der Transfusions-Syndrome*. Als *Auslöser* des einseitigen Blutübertritts werden diskutiert: eine *akute intrauterine Hypoxie* oder *intrauteriner Schock* bei nur einem der Zwillinge, sowie der *akute Blutübertritt* aus dem *noch ungeborenen Zwillings* in das *bereits geborene Kind*.

**Morphologie.** Arterio-arterielle oder veno-venöse *Anastomosen der Deckplatte*, *dunkelrote Akzeptorplazenta*, *Blässe der Donatorplazenta*. Annähernd *gleichgewichtige Kinder*, Hämoglobin- und Hämatokritgehalt im Nabelschnutblut gleichgroß. Die *Unterschiede* treten *erst bei den überlebenden Zwillingen* auf.

Abzugrenzen ist die *akute Transfusion bei chronischem Transfusions-Syndrom*:



**Abb. 3.18.** a Gefäßanastomosen bei monochoriotischer Zwillingsplazenta. (Nach Baldwin<sup>18</sup>). b Gefäßanastomosen bei ei-

nem chronischen FFTS. A Arterie, V Vene, 1 arterio-venöse, 2 arterio-arterielle Anastomosen

**Tabelle 3.21.** Morphologische Merkmale des feto-fetalen Transfusions-Syndroms an der Plazenta (a) und beim Fetus (b)

| a Akzeptor                                    | Donator  |
|---|--|
| Dickere Nabelschnur                           | Dünnere Nabelschnur  |
| Grau-rote Schnittfläche                       | Blaß-rotgraue Schnittfläche  |
| Dissoziierte Zottenreifungsstörung            | Reifungsarretierung und -retardierung  |
| Prävalenz reif Chorangiome I                  | Zottenstromafibrose<br>Vermehrt Kernpyknose und Kernknoten des Zottenepithels<br>Mikrofibrinablagerungen |
| Polyhydramnion                                | Oligohydramnion<br>Amnion nodosum  |
| b Akzeptor                                    | Donator  |
| Plethora                                      | Anämie   |
| Kardiomegalie                                 | Kompensatorisch gesteigerte extramedulläre Blutbildung   |
| Herzinsuffizienz                              | Retikulozytose   |
| Hepatomegalie                                 | Fetale Hypotrophie   |
| Hyperbilirubinämie                            | Organuntergewichte   |
| Nebennieren mit akuter vorzeitiger Involution | Fortgeschrittene Involution der Nebennieren  |

- **Reverser Blutfluß.** Er kann *erstens spontan* auftreten, wenn genügend große Gefäßverbindungen einen Blutfluß vom überlebenden Zwillings in den bereits gestorbenen Zwillings erlauben. Diese Möglichkeit besteht *zweitens* auch bei einem zunächst balancierten oder fehlenden Shunt, aber *diskordantem Zwillingswachstum*. Es kann akut zur Öffnung von Anastomosen und zum *Blutübertritt in den Kreislauf des kleineren Zwillinges* kommen. *Drittens* kann ein *wechselnder Shunt* während der Schwangerschaft mit arterio-venöser oder veno-arterieller Blutflußrichtung und entsprechend *wechselnden hämodynamischen Auswirkungen auf die Zwillinge* vorliegen.

**Akardius**

**Definition.** Ein Akardius ist gekennzeichnet durch das *vollständige Fehlen des Herzens* oder es besteht eine *nur rudimentäre Herzanlage*, in Verbindung mit *zahlreichen weiteren, teils schwerstgradigen Hemmungsfehlbildungen anderer Organe*. Der Akardius wird ausschließlich bei monozygoter Mehrlingsschwangerschaft beobachtet.

*Makroskopisch* ist das Nebeneinander großer arterioarterieller und veno-venöser Anastomosen von Nabelschnur zu Nabelschnur charakteristisch. Der Akardius besitzt eine eigene, aber sehr dünne und meist auch kürzere Nabelschnur als der häufig normwüchsige Partner.

Therapeutisch wird in Einzelfällen versucht, den Blutfluß durch fetoskopische Ligatur der Nabelschnur des Akardius zu unterbinden<sup>25</sup>.

**Gewichtsdiskordanz der Zwillinge ohne FFTS.** Bei *intrauteriner Wachstumsretardierung* nur eines Fetus, *ohne FFTS*, ist ursächlich eine *chronische Plazentainsuffizienz* bei dem wachstumsretardierten Zwilling anzunehmen und durch entsprechende morphologische Untersuchung der Plazenta zu sichern.

**Höhere Grade von Mehrlingsschwangerschaften.** Es sind die bei Zwillingen prinzipiell beschriebenen Möglichkeiten der Entstehung aus 1, 2 oder mehreren Zygoten und damit eine große *morphologische Vielfalt an Plazentationsformen* gegeben<sup>19,22</sup>. Sie müssen nach dem formalgenetischen Schema der Zwillingsplazenta für jeden Einzelfall gesondert analysiert werden<sup>15</sup>.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. Anger H, Ring A (1972) Die fetofetale Transfusion bei Zwillingen. *Z Geburtsh Perinat* 176:164–167
18. Baldwin VJ (1993) Pathology of multiple pregnancy. Springer, New York Berlin Heidelberg Tokyo
19. Bender HG, Brandt G (1974) Morphologie und Morphometrie der Fünflingsplazenta. *Arch Gynäk* 216:61–72
20. Fox H (1978) Pathology of the placenta. Saunders, London, pp 73–94
21. Grischke EM, Boos R, Schmidt W, Bastert G (1990) Zwillingsschwangerschaften mit fetofetalem Transfusionsyndrom. *Z Geburtsh Perinat* 194:17–21
22. Nylander PPS (1975) Frequency of multiple births. In: Mac Gilliray J, Nylander PPS, Corney G (eds) Human multiple reproduction. Saunders, Philadelphia, pp 87 ff
23. Potter EL, Craig JM (1976) Pathology of the fetus and the infant, 3rd edn. Lloyd-Luke, London, pp 207–237
24. Potter EL (1963) Twin zygosity and placental form in relation to the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 87:566–577
25. Quintero RA, Reich H, Puder KS et al. (1994) Brief report: umbilical cord ligation of an acardiac twin by fetoscopy at 19 weeks of gestation. *N Engl J Med* 330:469–471
26. Strong SJ, Corney G (1967) The placenta in twin pregnancy. Pergamon, Oxford
27. Vogel M (1984) Mehrlingsplazenta. In: Martius G (Hrsg) Differentialdiagnose in der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart New York

## Pathologie der Nabelschnur

Die Nabelschnur ist am Ende der Schwangerschaft ca. 50,0–70,0 cm lang und etwa 1,0–1,5 cm dick. Eine Normverteilung der Nabelschnurlängen in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter gaben Mills et al.<sup>21</sup> an. Das Längenwachstum wird wahrscheinlich durch eine Dehnung bei fetaler Bewegung stimuliert. Entsprechend ist eine *kurze Nabelschnur* häufig mit fetalem *Bewegungsmangel in der ersten Schwangerschaftshälfte* assoziiert<sup>6</sup>.

- **Überlange Nabelschnur (über 90,0 cm).** Sie wird in etwa 0,2–1,0% der Plazenten angetroffen<sup>4,10</sup>. Sie erhöht die Gefahr von *Nabelschnurumschlingung* und *-vorfall* sowie die Ausbildung von *echten Nabelschnurknoten*.
- **Zu kurze Nabelschnur (unter 40,0 cm).** Sie wird in weniger als 0,3–0,9% der Plazenten beschrieben<sup>4,11,16</sup>. Die Gefahren sind *gehäuftes Auftreten von Beckenendlagen*, *vorzeitige Plazentalösung* bei Tiefertreten des Kindes, *Gefäßspasmen* in der Nabelschnur durch überstarken Zug während der Geburt.
- **Sonderform: Kurzer Nabelschnurkomplex** bzw. *Achordie mit vollständigem Fehlen der Nabelschnur*. Hierbei setzt die Plazenta direkt an der Bauchdecke des Fetus an, die Blutversorgung erfolgt über *aberrierende Gefäße*. Regelmäßig sind *multiple Fehlbildungen* nachzuweisen.
- **Thin-cord-Komplex.** Er ist gekennzeichnet durch einen *selteneren diffusen* oder einen *relativ häufigeren segmentförmigen Mangel an Wharton-Sulze*. Die Veränderung ist am Ende der Schwangerschaft sehr selten. Bei fetalem Abort und bei intrauterinen Fruchttodesfällen kann sie Anlaß zur *Nabelschnur-torsion* und *-striktur* sein. Darüber hinaus führt der Mangel bzw. das Fehlen an Wharton-Sulze zu einer leichten Alterierbarkeit der Gefäße mit Störung der Nabelschnur-zirkulation und zur Ruptur mit Blutung in die Fruchthöhle.
- **Solitäre Nabelschnurarterie.** Komplettes Fehlen einer Arterie innerhalb der Nabelschnur sahen wir in *unselektierter Geburtenreihe* in 0,5%, bei *Risiko-kindern* in 1,7%, bei *Mehrlingen* in 2,4% und bei *perinatalen Todesfällen* in 3,1%. Eine besondere relative Häufigkeit findet sich bei einigen *Chromosomopathien*, z.B. autosomaler Trisomie 13–15 und 18.  
Eine *Kombination mit Fehlbildungen* wird in 7 bis über 20% der Kinder angegeben. Dabei sind assoziierte Fehlbildungen bei überlebenden Kindern deutlich seltener als bei perinatalen Todesfällen anzutreffen. Funktionsstörungen der Plazenta sind in der Regel nicht zu erwarten, da ausreichend Anastomosen (nach Art von Hyrtl-Anastomosen) auf der Deckplatte häufig bestehen.
- **Ödem und Zysten.** Aus unbekannter Ursache wechselt der Flüssigkeitsgehalt der Nabelschnur stark. Häufig sind flüssigkeitsgefüllte, nicht von Epithel

ausgekleidete *Pseudozysten* nachzuweisen. Seltener sind *echte Zysten* der Nabelschnur als Reste des Allantoisganges, des Ductus omphaloentericus oder Oberflächenepitheleinschlusszysten. Weder den Pseudozysten noch den echten Zysten kommt eine klinische Relevanz zu.

- *Verkalkungen*. Sie betreffen vornehmlich die *Wand der Nabelschnurgefäße*. Ursächlich sind *Gefäßwandnekrosen infolge von Infektion oder Hypoxie* oder *Zustand nach Torsion oder Nabelschnurstrangulation* mit sekundärer Verkalkung möglich. Ring- und schalenförmige Kalkablagerungen in der Wharton-Sulze können Residuen einer *nekrotisierenden Funikulitis* sein<sup>5</sup>.

## Hämatome der Nabelschnur

Es handelt sich um *Blutextravasate in die Wharton-Sulze*. Zu unterscheiden sind:

- *Hämatome ohne Gefäßkompression*,
- *Hämatome mit Gefäßkompression*.

Erstere sind häufig und kleinherdig, sie entstehen als belanglose Folge mechanischer Gefäßalteration in der Nachgeburtsperiode. Einzelfälle betreffen prä- oder intrapartal entstandene Hämatome infolge von Blutungen aus Nabelschnurgefäßen, Hämangiomen oder persistierenden omphalomesenterialen Gefäßen.

Große Hämatome bedingen eine deutliche *schwarz-rote Auftreibung der Nabelschnur*, wobei die *Nabelschnurgefäße komprimiert* werden können und damit eine „*Abnabelung in utero*“ verursachen<sup>2</sup>. Bei Ruptur der Nabelschnuroberfläche erfolgt eine *Blutung in die Fruchthöhle*, ggf. mit *Verblutung* des Fetus.

## Echte Knoten

Sie werden in etwa *0,04–1,0% aller Geburten* gesehen<sup>5,18</sup>. Nur bei sehr fester Knotenbildung resultiert *Blutstau, Ödem* und *Hämorrhagie* in die Wharton-Sulze vor und hinter dem Knoten. Allgemein besteht eine *erhöhte hypoxische Gefährdung des Fetus* durch Zug an zunächst locker geflochtenen Knoten (CTG-Veränderung, vorzeitige Mekoniumausstoßung). Die *perinatale Mortalität* ist erhöht und beträgt etwa 10%<sup>18,25</sup>.

Abzugrenzen sind die viel häufigeren *falschen Nabelschnurknoten* infolge von *varikös erweiterten Gefäßschlingen* oder einem umschriebenen *Überschuss an Wharton'scher Sulze* mit pseudozystischer Degeneration derselben.

## Tumoren

Sie sind *selten* beschrieben.

- *Mikrohämangiome* werden als Zufallsbefund vor allem im kindsnahen Drittel der Nabelschnur beobachtet.
- *Nabelschnurteratome* betreffen nur Einzelberichte. Sie liegen *stets intrafunikulär* und sind dadurch auch bei plazentanahem Sitz von einem Akardius bzw. Amorphus bei monochorischer Zwillingsschwangerschaft abzugrenzen<sup>5,17,20</sup>.

## Nabelschnurumschlingung

Die Nabelschnurumschlingung wird *klinisch relativ häufig* gesehen, sie bleibt in der Regel ohne morphologisches Substrat an der Nabelschnur. Bei Nabelschnurvorfällen können im prolabierte Segment sektorförmig Granulozytenaustritte aus den Gefäßen gesehen werden. Sie sind *differentialdiagnostisch* von einer *Omphalovaskulitis* bei *Amnioninfektion* abzugrenzen. *Klinisch* treten bei Drosselung der fetalen Blutzirkulation *charakteristische Befunde im CTG* auf<sup>12</sup>. Im Extremfall ist eine Unterbrechung der fetoplazentaren Zirkulation mit *Fruchttod in utero* möglich.

## Letale Nabelschnurkomplikation

Wir beobachteten eine Totgeburt infolge einer Nabelschnurkomplikation elfmal unter 18244 konsekutiven Geburten, bei einer intrauterinen Sterblichkeit von 3,9/1000 Geburten<sup>26</sup>. Dabei handelt es sich um *echte Nabelschnurknoten*, *Nabelschnurumschlingung*, *Nabelschnurstriktur* bei *Thin-cord-Komplex*, *Verblutung bei Insertio velamentosa* und *Nabelschnurvorfälle*.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (> S. 370)
17. Büttner HH, Göcke H (1975) Kavernoöses Hämangiom der Nabelschnur. Zentralbl Gynäk 97:439–442
18. Chasnoff J, Fletcher MA (1977) True knot of the umbilical cord. Am J Obstet Gynecol 117:425–427
19. Dudenhausen JW (1989) Praktische Geburtshilfe, 16. Aufl. de Gruyter, Berlin New York
20. Heckmann U, Cornelius HV, Freudenberg V (1972) Das Teratom der Nabelschnur. Ein kasuistischer Beitrag zu den echten Tumoren der Nabelschnur. Geburtsh Frauenheilk 32:605–607
21. Mills JL, Harley EE, Moessinger AC (1983) Standards for measuring umbilical cord length. Placenta 4:423–426
22. Moessinger CA, Blanc WA, Merone PA, Polson DC (1982) Umbilical cord length as an index of fetal activity: experimental study and clinical implications. Pediatr Res 16:109–112
23. Rehder H, Weitzel H (1987) Intrauterine amputations after amniocentesis. Lancet 1:382
24. Reles A, Friedmann W, Vogel M, Dudenhausen JW (1991) Intrauteriner Fruchttod nach Strangulation der Nabelschnur durch Amnionbänder. Geburtsh Frauenheilk 51:1006–1008

25. Scheffel T, Langanke D (1970) Die Nabelschnurkomplikationen an der Universitäts-Frauenklinik Leipzig von 1955–1967. *Zentralbl Gynäk* 92:429–434
26. Wessel J, Gerhold W, Unger M, Lichtenegger W, Vogel M (1992) Nabelschnurkomplikationen als Ursache des intrauterinen Fruchttodes. *Z Geburtshilfe Perinatol* 196:173–175

## Pathologie der Eihaut

Die Eihaut ist schichtweise aufgebaut und enthält *Amnion*, *Chorion laeve* und mütterliche *Dezidua*. Amnion und Chorion laeve bilden gemeinsam die „*Paraplazenta*“, welche für die Ernährung der Leibesfrucht, den Transfer von Pharmaka und für den Fruchtwasserhaushalt Bedeutung hat.

Krankhafte Veränderungen der Eihaut sind:

**Platteneithelmetaplasie.** Kleinherdige Umwandlung des Amnionepithels in Plattenepithel. Sie wird *in gut der Hälfte der Plazenten* des letzten Schwangerschaftsdrittels gesehen, und zwar in abnehmender Häufigkeit an der Oberfläche von Nabelschnur, Chorionplatte und freier Eihaut. Seltener ist eine *Becherzellularmetaplasie* des Amnionepithels.

**Amnion nodosum.** Es handelt sich um *knötchenförmige Ablagerungen von korpuskulären Fruchtwasserbestandteilen* auf der Oberfläche von Chorionplatte und/oder Eihaut sowie auf der Nabelschnur. Es wird in etwa *1:1500 Plazenten* ab der 28. SSW gefunden<sup>5,10</sup>. Die Knötchen sind glasstecknadelkopf- bis hirsekorn groß, grau-gelb. Sie gelten als indikative Veränderung eines *Oligohydramnions*. Selten – bei sehr reichlichem Gehalt des Fruchtwassers an Epidermisschuppen und Vernix caseosa – können Amnionknötchen auch *ohne Fruchtwassermangel*, beispielsweise bei *Übertragung* und *fetaler Dystrophie*, entstehen.

**Amnionband und Amnionruptursequenz = ADAM Komplex („Amniotic deformities, adhesions, mutilations“)**<sup>6</sup>

Es handelt sich um *Bindegewebsstränge* und *-falten*, die frei in die Fruchthöhle hineinragen oder untereinander, mit der Fruchthöhlenwand und/oder mit dem Fetus verwachsen sind. Wichtigste Folge am Fetus sind *Fehlbildungen* unterschiedlicher Schweregrade infolge von Umschlingung, Abschnürung und Verwachsung der Amnionbänder mit dem Fetus: Die *Folgen* sind ringförmige tiefe *Schnürfurchen der Weichgewebe*; *Amputationen* von Phalangen oder ganzer Extremitäten; *An- und Exenzephalie* sowie schräg und unregelmäßig verlaufende *Gesichtsspalten*. Amnionbänder können aber auch nur die Nabelschnur ringförmig umgeben, die Gefäße strangulieren und den *Tod des Fetus* verursachen.

Sowohl die terminationskritische Phase als auch die Entstehung der Amnionbänder sind nicht eindeutig geklärt. *Schwerwiegende Fehlbildungen* sollen nach frühzeitiger Amnionruptur (*vor der 7. Embryonalwoche*) zu sehen sein, *geringergradige Deformitäten* sowie die isolierte Nabelschnurstrangulation bei Amnionruptur *nach der 7. Embryonalwoche*. In diesem Zusammenhang wird die Möglichkeit einer Amnionruptur nach *Amniozentese* anhand von Einzelfällen diskutiert<sup>22–24</sup>.

## Pathologie der Fruchtwassermenge

Das Fruchtwasservolumen steigt von etwa 5 bis 10 ml in der 9. SSW bis auf *1000 ml in der 36. Woche* an und fällt auf etwa *800 ml in der 40. Woche* ab. Am *Entbindungstermin* wird der Normalbereich *zwischen 300 und 1500 ml* angegeben<sup>19</sup>.

**Polyhydramnion.** Hierunter versteht man eine *krankhafte Vermehrung der Fruchtwassermenge über 2 l am Termin*. Man unterscheidet ein *akutes* Polyhydramnion mit Zunahme der Fruchtwassermenge innerhalb weniger Tage und ein *chronisches* Polyhydramnion.

Ursache und Entstehung sind nicht einheitlich und in ihren Einzelheiten nicht geklärt.

- *Mütterliche Ursachen* betreffen Diabetes mellitus, Nephropathie und intrauterine Infektionen.
- *Kindliche Ursachen* betreffen Fehlbildungen, die zu Schluckstörungen führen.
- *Plazentare Ursachen* sind das Chorangiom und das fetofetale Transfusions-Syndrom mit Polyhydramnion beim Akzeptor.

**Oligo- und Anhydramnie.** Verminderung der Fruchtwassermenge unter 100 ml. *Ursachen* sind

- *Fehlbildungen der Niere und der harnableitenden Wege*, chronischer Fruchtwasserverlust bei *vorzeitigem Blasensprung*,
- *chronischer Fruchtwassermangel*
  - bei schwerer chronischer Plazentainsuffizienz und intrauteriner Wachstumsretardierung des Fetus,
  - beim *Donator des fetofetalen Transfusions-Syndroms* und
  - bei *intrauteriner Fruchttretention*.

## Pathologie der fetoplazentaren Einheit

### Unzeitgemäße Geburt

Die *Schwangerschaftsdauer* beträgt beim Menschen durchschnittlich *282,8 ± 10 Tage p.m.*<sup>23</sup>. Eine *Frühgeburt* bedeutet die Geburt vor der vollendeten 37.

SSW (262 Tage), eine *Spätgeburt* nach 42 Wochen (293 Tage).

### Plazenta bei Frühgeburt

Die Häufigkeit der Frühgeburt wird mit etwa 6 bis 8% angegeben. Es handelt sich um ein *plurifaktorielles Geschehen*<sup>32</sup>.

- Bekannte *sozio-ökonomische Risiken* betreffen das *mütterliche Alter* (unter 18, über 25 Jahre), *Multi-Parität*, *niedrige soziale Schicht*.
- *Risiken während der bestehenden Schwangerschaft* betreffen *Blutungen*, *hypertensive Schwangerschaftserkrankung*, *Harnwegs- und Scheideninfektion*, *Zervixinsuffizienz* sowie *Mehrlinge*.

### Pathogenetisch bedeutsame Plazentaveränderungen bei Frühgeborenen

- *Organminderwuchs*
- *Vorzeitige Zottenreife*
- *Azsendierende Amnionentzündung*.

Bei *Frühgeborenen mit primär zu kleiner Plazenta* wird in gut 90% eine *Zottenfrühreife* beobachtet, die ihrerseits möglicherweise ein weiteres Wachstum der Plazenta begrenzt. Die *vorzeitige Reifung* der Zotten könnte möglicher Auslöser der Frühgeburt sein. Eine *Zottenfrühreife* wird auch bei sekundär verkleinerter Plazenta, infolge chronischer Durchblutungsstörungen beobachtet.

Die *azsendierende Amnionentzündung* ist ein häufiger Befund in der Plazenta von *immaturen Frühgeborenen* mit einem Gewicht unter 1500 g. Sie tritt vor allem bei *Zervixinsuffizienz* sowie nach vorzeitigem Blasensprung auf<sup>5</sup>. Die lokale Entzündung spielt eine fördernde Rolle bei der Freisetzung der *Phospholipase A2* und damit bei der Bildung von *Prostaglandin* (▷ S. 400).

**Prognose.** Die *Sterblichkeit* beträgt heute bei *Frühgeborenen* mit einem Geburtsgewicht über 1500 g unter 5%. Demgegenüber ist die *Überlebenschance* sehr unreifer kleiner Frühgeborener mit einem Gewicht unter 1500 g (entsprechend etwa 30. SSW) deutlich geringer. Die *Sterblichkeit* liegt in der Gruppe 1000 bis 1500 g bei etwa 5%, 750 bis 1000 g: 10% und 500–750 g: >40%<sup>37</sup>. Unter optimalen Bedingungen liegt die *Grenze der Überlebensfähigkeit heute bei etwa 24 SSW*.

### Plazenta bei Spätgeburt (Übertragung)

Wiederholt nachweisbare Veränderungen betreffen<sup>2, 15, 26, 30</sup>

- inter- und perivillöse *Mikrofibrinabscheidungen*, *Gitterinfarkte* und *chronische intervillöse Thromben*;

- *regressive Chorionepithelveränderungen* in Form von *Kernknospen* und *Kernknoten* an den Zottenoberflächen;
- *dystrophe Kalkablagerungen*;
- *Zottenreifungsretardierung*, z. T. neben einer *Chorangiose Typ II*. Becker<sup>3</sup> sieht in der *Zottenreifungsverzögerung* den häufigsten Befund bei klinisch diagnostizierter Übertragung. Bei einer *Zottenunreife* soll die einer Plazenta innewohnende *Differenzierungspotenz* noch nicht ausgeschöpft sein und damit noch keine „Geburtsnotwendigkeit“ bestehen. Als *wichtigste Ursache* gilt die *mangelhafte Erregbarkeit der Uterusmuskulatur*.

**Prognose.** Je nach quantitativer Ausdehnung von *Mikrofibrinabscheidungen* und *chronischer Durchblutungsstörung* sowie *Zottenunreife* und *Chorangiose* kann es zu *akuter Hypoxie*, *chronischer fetaler Hypoxie* mit *Mangelversorgung* des Fetus kommen: *fetale Dystrophie* (sog. *Übertragungszeichen*) oder/und *fetale Hypotrophie*<sup>27, 29, 35</sup>.

### Fetale Hypotrophie

Synonyme: *Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)*; *fetale Mangelentwicklung*; *fetale Dystrophie*; „small for date-infants“

**Definition.** Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile/SSW.

**Klassifikation.** Man unterscheidet *zwei Typen*:

- *harmonischer, hypoplastischer, proportionierter Typ*: Gewicht und Länge unterhalb der P 10;
- *disharmonischer, disportionierter Typ*: Gewicht unter P 10 bei normalem Längenwachstum.

**Epidemiologie.** Ca. 7% der Lebendgeborenen und ca. 20% der Risikokinder<sup>30</sup>.

### Ätiologie, Pathogenese<sup>16, 41</sup>

#### Fetale Faktoren

- *Primär* eingeschränktes Wachstumspotential bei *syndromaler Erkrankung*. *Genetische Ursache*, *chromosomale Aberration*. *Mehrlingsschwangerschaft*.
- *Sekundäre* Beeinträchtigung des fetalen Wachstums infolge *exogener Ursache*, bei *viralem Infekt* in der *Frühschwangerschaft*, *Thalidomidembryopathie*, *Embryo-* und *Fetopathie* bei *Nikotinabusus*, *Alkoholismus*, *Heroinismus* u. a.

#### Mütterliche Faktoren

- *Verminderte utero-plazentare Durchblutung*.
- *Vermindert Substratangebot* infolge von *Substratmangel* im mütterlichen Blut.

### Plazentare Faktoren

- *Minderung der Zottenoberfläche,*
- Abnahme des aktiven Stoffwechseltransportes bei *hypoxischer* oder *toxischer Schädigung des Chorionepithels,*
- *Hypoperfusion des Zwischenzottenraumes,*
- *Hypoperfusion der Zottengefäße.*  
Dabei sind zu unterscheiden:
- Plazentaveränderungen *sui generis:* große Geschwülste, Partialmolen, Parabiose bei Mehrlingschwangerschaft.
- Plazentaveränderungen *aus unterschiedlicher Ursache,* die aber formalgenetisch für die fetale Mangelentwicklung mitentscheidend sind. Bei 60% morphologisches Substrat einer chronischen Plazentainsuffizienz, mit einer Minderung der absoluten Zottenoberfläche unter P<sub>10</sub> pro SSW<sup>15</sup>.

### Pathologie des Fetus bei intrauteriner Wachstumsretardierung

- *Kennzeichen des disharmonischen Typs* sind<sup>30</sup>: Erniedrigter Körpergewichts-Längenquotient, erhöhter Kopfumfang-Körpergewichtsquotient, erhöhter Gehirn-Lebergewichtsquotient (über 3) und erhöhter Nebennieren-Thymusquotient (über 1).
- *Knochenkernentwicklung:* Sie entspricht dem Tragezeitalter, nicht dem erniedrigten Körpergewicht.
- *Organgewichte:* Sie sind im Vergleich zum Schwangerschaftsalter zu klein, in Relation zum Körpergewicht bestehen Unterschiede<sup>9,34</sup>: Untergewichtig sind: Thymus und Nebenniere, Leber und Milz. Dagegen können Herz und Gehirn überdurchschnittlich hohe Relativgewichte aufweisen.

### Histologische Befunde<sup>14,16,30</sup>

- *Nebenniere:* Fortgeschrittene vorgeburtliche Involution der Innenzone, möglicherweise als Folge des Absinkens von Dehydroepiandrosteron-Sulfat und von Östriol.
- *Thymus:* Kleine Läppchen mit zahlreichen Hassall-Körperchen und vermehrte Abwanderung kleiner Lymphozyten.
- *Leber:* Verlust an Zellglykogen, im Vergleich zum Lebergewicht relative Armut an Blutbildungsherden.
- *Niere:* die Zahl der Glomerulungenerationen und der Reifestand der Nierenkörperchen entspricht dem Schwangerschaftsalter und nicht dem niedrigen Organgewicht.
- *Lunge:* Reifestand entsprechend dem Schwangerschaftsalter, oder vorzeitiger Reifestand der Azini.
- *Gehirn:* Bei frühem Beginn der intrauterinen Wachstumsretardierung und bei syndromaler Erkrankung Migrations- und Differenzierungshemmung der Ganglienzellen in Groß- und/oder Kleinhirn sowie Gyrusbildungsstörungen der Großhirnrinde.

### Fetale Hypertrophie (Makrosomie)

**Definition.** Neugeborene mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile/SSW.

**Epidemiologie.** Ca. 6–7% der Neugeborenen.

**Pathogenese.** Mütterlicher *Diabetes*, *Überernährung* und *Adipositas, konstitutionelle Faktoren*<sup>13,16,28</sup>.

Charakteristische Plazentaveränderungen fehlen häufig, ausgenommen bei mütterlicher Stoffwechselerkrankung (▷ *Diabetes mellitus*).

### Morphologie des Fetus

- *Überreiche Entwicklung des Panniculus adiposus,* der Fettdepots im Mediastinum, Mesenterium und im Bereich der Nierenlager.
- *Unregelmäßige Ausbildung der Epiphysenkerne* mit sowohl vorzeitiger als auch verzögerter Entwicklung – letztere vor allem bei Neugeborenen diabetischer Mütter.
- *Splanchnomegalie.*

### Histologische Befunde<sup>15,45</sup>

- *Pankreas:* Inselgewebshyperplasie (▷ *Fetopathia diabetica*, S. 421).
- *Hypophyse:* Vermehrung der Alphazellen (gesteigerte *STH*-Produktion?).
- *Nebennieren:* Hyperplasie mit Entfaltung der Außenzone (*Glukoneogenese*).
- *Schilddrüse:* Hyperplasie.
- *Ovarien/Hoden:* Follikel vermehrt und vergrößert, *Leydig-Zell-Vermehrung*.

### Fetale Dystrophie

*Synonyme:* Übertragungszeichen, Clifford-Syndrom, Überreife-Syndrom

**Definition.** Veränderungen an Haut und am Unterhaut-Fettgewebe infolge einer *Tage bis Wochen anhaltenden chronischen Hypoxie* (sog. *subakute Plazentainsuffizienz*<sup>27</sup>).

**Epidemiologie.** Die fetale Dystrophie betrifft *Reifgeborene*, vor allem bei Übertragung. Sie kommt aber auch bei *Frühgeborenen* vor (Reifgeborene: Frühgeborene 16,5:1).

**Klassifikation.** Man unterscheidet *drei Stadien*:

- **Stadium I:** Fehlen von Vernix caseosa, Waschfrauenhände und -füße, Flüssigkeitsverlust im Unterhaut-Fettgewebe.
- **Stadium II:** Zusätzlich Grünfärbung der Fingernägel, schmutzig-grüne Verfärbung von Nabelschnur und Chorionplatte der Plazenta.
- **Stadium III:** Gelb-Grünverfärbung der Haut und Nägel, fortgeschrittener Flüssigkeitsverlust der Haut und Unterhaut mit gering- bis mäßiggradigem Gewichtsverlust des Kindes.

**Plazentaveränderungen.** Die Plazenta weist in über 50% der Kinder mit Dystrophie eine *nicht vollständige Ausreifung ihrer Strukturen* und zusätzlich *subakute* und *chronische Durchblutungsstörungen* auf. Die quantitative Ausprägung der Veränderungen ist in der Mehrzahl der Fälle gering- bis mittelgradig. Andererseits besteht von seiten des Fetus bei Terminüberschreitung ein gesteigerter Bedarf an Sauerstoff, welcher von der verzögert gereiften und zusätzlich durchblutungsgestörten Plazenta nicht voll befriedigt werden kann<sup>3</sup>, so daß auch ohne eindeutiges morphologisches Substrat eine „*plazentare Dysfunktion*“ (*Clifford-Syndrom*) angenommen werden kann.

### Fetale Anämie

Eine intrauterin oder unter der Geburt auftretende Anämie kann Folge von *fetalem Blutverlust*, *Hämolyse* oder einer *mangelnden Erythrozytenneubildung* sein.

**Blutverlust des Fetus.** Er kann *akut* und *massiv* einsetzen oder *chronisch* und *gering* erfolgen. Es resultieren *intrauteriner hämorrhagischer Schock* vor oder unter der Geburt und *chronische Anämie*.

### Blutungsquellen

- *Blutung aus großen Allantoisgefäßästen* wie Vasa praevia oder aberrantia, Gefäßbrücken bei Nebenplazenta sowie Nabelschnurgefäß- und Deckplattingefäßruptur. Die Blutung erfolgt akut in die Fruchthöhle oder direkt nach außen und bedeutet *Lebensgefahr* für den Fetus.
- *Feto-maternale Transfusion* (>25 ml fetales Blut): Akuter oder chronischer Übertritt von Blutzellen aus fetalen Gefäßen in den mütterlichen Zwischenzottenraum oder in ein retroplazentares Hämatom. Eine *Makrotransfusion* kann beispielsweise bei Placenta praevia, vorzeitiger Lösung, transplazentarer Sectio und bei Chorangiom erfolgen. Die *Blutungsquelle* in Form einer Zottenläsion ist in vielen Fällen nicht eindeutig zu sichern. *Mikrotransfusionen sind häufiger*: Vornehmlich im letzten Schwangerschaftsdrittel und unter der Geburt, aber auch bei Aborten. Im Einzelfall kann eine *chronische feto-maternale Transfusion* mit schwerer Anämie und kompensatorisch vermehrter

Blutbildung des Fetus bestehen, ohne daß eine Blutungsquelle nachgewiesen wird. Der *Nachweis des fetalen Blutes im mütterlichen Blut* erfolgt durch *Bestimmung des fetalen Hämoglobins* im mütterlichen Blut oder im retroplazentaren Hämatom<sup>33</sup>.

- *Feto-plazentare Transfusion*: Ein Versacken des fetalen Bluts in die periphere Strombahn der Plazenta im Rahmen eines akuten Versagens der Mikrozirkulation ist möglich: *Plazenta im intrauterinen Schock*.

*Weitere Ursachen*: Frühes Abnabeln, Lagerung des Neugeborenen oberhalb der Mutter.

**Weitere Anämieformen.** Sie betreffen die *fetale Hämolyse* (akut oder chronisch) bei Blutgruppeninkompatibilität,  *$\alpha$ -Thalassämie* und intrauterinen Infektionen und das *feto-fetale Transfusionssyndrom* (▷ S. 411).

### Hydrops congenitus

**Definition.** Massive Ödembildung in Haut und Unterhaut, im Interstitium der Muskulatur und der Organe und *seröser Erguß* in mindestens einer Körperhöhle.

Ein Hydrops kann sowohl in der *Früh-* als auch *Spät-fetalperiode* auftreten.

Er kann in *zwei große Gruppen* unterteilt werden:

- *immunologisch* bedingter Hydrops fetalis und
- *nicht immunologisch* bedingter Hydrops (NIHF).

**Pathogenese, Ätiologie.** Der Flüssigkeitsaustausch zwischen intravaskulärem und extravaskulärem Raum ist gestört. Die *Pathogenese* ist nicht in jedem Fall eindeutig zu erklären. Folgende Pathomechanismen kommen in Betracht:

- *gesteigerte Kapillarpermeabilität*, beispielsweise hypoxisch bedingt bei schwerer chronischer fetaler Anämie;
- *erhöhter hydrostatischer Druck*, z.B. bei Vitium cordis, intrauteriner Trikuspidalinsuffizienz, av-Shunt;
- *erniedrigter onkotischer Druck* infolge von Hypoproteinämie, beispielsweise bei kongenitalem nephrotischem Syndrom;
- *Störungen des Lymphabflusses*, z.B. bei Fehlbildungen im Bereich der Lymph-Blutgefäßverbindungen;
- *intrauterine Infektion*, bei welcher möglicherweise mehrere der genannten Faktoren wirksam werden.

**Immunologisch bedingter Hydrops fetalis.** Er tritt auf

- bei Rh-Inkompatibilität,
- bei AB0-Inkompatibilität,
- bei Inkompatibilität durch irreguläre Antikörper.

**Tabelle 3.22.** Ursache und pathogenetische Faktoren des Hydrops universalis. (Die mit \* gekennzeichneten Erkrankungen mit Zottenreifungsarretierung der Plazenta)

#### Schwere chronische Anämie

Immunhämolytische Anämie (z. B. Rh-Inkompatibilität)\*  
Hämoglobinopathie; beispielsweise homozygote  $\alpha$ -Thalassämie\*  
Chronisches fetofetales Transfusionssyndrom\*  
Chronische fetomaterne Transfusion  
DiG und mikroangiopathische hämolytische Anämie  
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel\*

#### Veränderungen der Plazenta

Großes Chorangiom/multiple Chorangiome  
Chorangiome Typ I (Grad 3)\*  
Chorionvenenthrombose  
Nabelschnurvenenthrombose

#### Fetale Hypoproteinämie

Kongenitales nephrotisches Syndrom, finnischer Typ\*  
Beidseitige Hydronephrose  
Nierenvenenthrombose  
Kongentiale Hepatitis/Zirrhose  
Hämangiom der Leber

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen des Fetus

Komplexe Herzfehlbildung  
Intrauteriner Schluß des Foramen ovale  
Große arteriovenöse Anastomosen  
Intrauterine Tachyarrhythmie  
Fetale Herzinsuffizienz  
Herztumor  
Kompletter AV-Block

#### Kardiopulmonale Fehlbildungen des Fetus

Kardiomegalie/Lungenhypoplasie mit bilateralem Hydrothorax  
Adenomatoidzystische Lungenfehlbildung\*  
Bilaterale pulmonale Lymphangiektasie

#### Chronische intrauterine Infektion

Zytomegalie\*  
Parvovirus-B19-Infektion\*  
Toxoplasmose\*  
Lues connata\*  
Leptospirose  
Chagas-Erkrankung

#### Verschiedene mütterliche und fetale Erkrankungen

Stoffwechsellengleiste Frühstadien des mütterlichen Diabetes mellitus\*  
Chronische mütterliche Nierenerkrankung  
Hypertensive Schwangerschaftserkrankung  
Chromosomenanomalie (z. B. Trisomie 13, 18, 21; XO-Monosomie; Triploidie)\*  
Fetales Neuroblastom\*, Nephroblastom  
Kongenitale myeloische Leukämie\*  
Sakrales Teratom, Epignathus\*  
Skelettdysplasie (z. B. Achondrogenese)\*  
Speicherkrankheit (z. B. Morbus Gaucher)\*

- *Nicht chromosomal bedingter NIHF* ist am relativ häufigsten bei *intrauteriner Herzinsuffizienz*, bei *Tachyarrhythmie*, absoluter oder relativer *Trikuspidalinsuffizienz*, bei *Parvo-Virus-Infektion B19* und anderen intrauterinen Infektionen zu sehen. Die Vielfalt an Ursachen  $\triangleright$  Tabelle 3.22<sup>6,12,16</sup>.

**Idiopathischer nicht immunologischer Hydrops fetalis.** In etwa 10–20% der Hydropsfälle ist *weder eine Ursache noch eine charakteristische Begleiterkrankung* nachzuweisen. Dabei wird eine *immunologische Genese* dieses idiopathischen Hydrops *diskutiert*<sup>31</sup>.

Der Hydrops wird häufig *pränatal diagnostiziert*, so daß bereits in utero eine weitere diagnostische Abklärung und gezieltes therapeutisches Eingreifen möglich ist<sup>42</sup>.

**Plazentaveränderungen.** Die Plazenta ist *sehr groß* und wiegt häufig mehr als 1000 g, die Schnittflächen sind blaß.

*Histologisch* findet sich eine *Zottenreifungsarretierung* mit sehr grobmaschigem, ödemreichem Stroma und einem abgeflachten, häufig kernarmen Synzytiotrophoblasten. Die *Kapillarausstattung* der Zotten ist gering. Bei *hämolytischen Hydropsformen* kommen aber auch Areale mit *chorangiöser Gefäßhyperplasie* und reichlich *intravasalen Erythroblasten* vor.

## Spezielle Krankheitsbilder der Plazenta-Kind-Einheit

### Morbus haemolyticus neonatorum

**Definition.** *Immunologisch bedingte Hämolyseerkrankung des Feten oder des Neugeborenen infolge eines transplazentaren Übertritts mütterlicher Blutgruppenantikörper bei Heterospezifität im Rh-System oder – selten – im ABO-System.*

**Epidemiologie.** Heterospezifität im *Rh-System* bei ca. 15% und im *ABO-System* bei 25% der Schwangeren. Vor Einführung einer Anti-D-Immunprophylaxe betrug die Häufigkeit eines Rh-bedingten Morbus haemolyticus etwa 4 bis 5:1000 Lebendgeborene, nach Einführung der Rh-Immunprophylaxe etwa 0,5 bis 1:1000. Die *Rh-bedingte Letalität* beträgt etwa 0,05 bis 0,1:1000 Lebendgeborene und ist damit um den Faktor 10 gegenüber den Verhältnissen vor Einführung der Immunprophylaxe gesunken.

**Pathogenese.** Sensibilisierung der Mutter infolge *feto-maternaler Mikro-* oder (selten) *Makrotransfusion* während Abort oder ausgetragener Schwangerschaft<sup>5,18</sup>. Folge ist die *Antikörperbildung bei der Mutter*; *Antikörperübertritt durch die Plazenta* zum Fetus und *Antikörperwirkung als Opsonine* und *Hä-*

### Nicht immunologisch bedingter Hydrops fetalis

- *Chromosomal bedingter* nicht immunologischer Hydrops fetalis betrifft *mehr als 1/3 der Fälle*, am häufigsten kommt er bei *XO-Monosomie* vor, ferner bei *Trisomie 21*, deutlich seltener bei anderen Formen autosomaler Trisomie und bei Triploidie.

*molyse*, kompensatorisch *gesteigerte intra- und extramedulläre Blutbildung* und *vorzeitige Ausschwemmung der Erythroblasten* in die Blutbahn des Fetus.

Die *Sensibilisierung im Rhesus-System* lässt sich heute durch eine *postpartale Injektion von Anti-D-Immunglobulin* an die Rhesus-negative Mutter *vermeiden*, die ein Rhesus-positives Kind geboren hat.

- **ABO-Erythroblastose:** IgG-Anti-A- (bzw. -Anti-B-) Titer von über 1:128 → mögliche, von über 1:1000 → deutliche Erkrankung.

**Morphologie.** Plazentaveränderungen. Charakteristische Veränderungen sind nur in schweren Fällen nachweisbar, nämlich *Plazentomegalie* mit erheblichem *Übergewicht*, *blassen Schnittflächen* sowie *Hydrops*<sup>3,10,21</sup>.

*Histologisch* ist eine Kombination von *Zottenreifungsarretierung* und *-retardierung* mit *Chorangiose* sowie zahlreichen *Erythroblasten* in den fetalen Kapillaren typisch. Bei leichten Erkrankungsformen fehlen diese Veränderungen häufig.

Die *Schwere einer Rh-Inkompatibilität* lässt sich bereits *pränatal diagnostizieren* und *klassifizieren*. Durch *Amniozentese* wird zu verschiedenen Schwangerschaftszeitpunkten Fruchtwasser entnommen und eine durch Bilirubin verursachte Abweichung der optischen Dichte des Fruchtwassers bestimmt.

**Fetopathia haemolytica.** *Hauptsymptome* sind *Anämie* (in ca. 10% isoliert), *Icterus gravis* (85%) und *Hydrops congenitus* (5%)<sup>2,8,9,13</sup>.

Der *Hydrops* tritt bei schweren Erkrankungsformen auf, bei leichter Erkrankung bestehen u.U. lediglich eine *Anämie* und eine *gesteigerte Erythropoese*. Die Veränderungen sind bei Reifgeborenen in der Regel stärker ausgeprägt als bei Frühgeborenen. Beim Abort der mittleren Fetalperiode fehlen sie noch. Für die endgültige Diagnose müssen Blutgruppenkonstellation und serologischer Befund vorliegen.

**Typische Organbefunde.** In allen Organen und Geweben findet sich eine vorwiegend perivaskulär lokalisierte *extramedulläre Blutbildung*.

- *Hepatosplenomegalie*, in schweren Fällen mit Druckatrophie des Leberparenchyms, *Fibrose* und *Zirrhose*, außerdem Sternzellen- und Milzpulpasiderose, intrahepatische *Cholestase*.
- *Niere:* Unterschiedliche Grade einer *bilirubinurischen Tubulopathie*.
- Besonders bei Frühgeborenen als Folge einer zytotoxischen Bilirubinwirkung einerseits und hypoxiegestörter Hirngewebsschrankenfunktion andererseits ein *Kernikterus (Bilirubinenzephalopathie)*.
- *Nebennieren:* Übergewichtig mit breiter Zona fetalis und reichem Lipidgehalt.
- *Pankreas:* Makro- und Polynesie mit Überwiegen der B-Zellen.

## **$\alpha$ -Thalassämie**

**Definition.** Autosomal vererbte *Hämoglobinopathie* als Folge fehlender oder verminderter Bildung der  *$\alpha$ -Globin-Ketten* des Hämoglobins, meist als Folge einer  *$\alpha$ -Gen-Deletion*.

Man findet eine schwere *intrauterine Anämie*, *Hydrops congenitus* mit *intrauterinem Fruchttod*, erhöhte *neonatale Frühsterblichkeit*.

## **Morphologie der Plazenta**

- *Übergewicht*,
- *Zottenreifungsarretierung neben Chorangiose Typ I*,
- *reichlich intravasal gelegene Erythroblasten*,
- *Zottenstromaödem, Hydrops placentae*.

Eine *antenatale Diagnostik* ist mittels *Amniozentese* oder *Chorionbiopsie* durch *DNA-Analyse* möglich.

## **Plazentabeteiligung bei fetaler Speicherkrankheit**

*Speicherzellen im Chorionepithel*, in *Stromazellen* und *Gefäßendothelien der Chorionzotten* werden in der Plazenta *selten* beobachtet. Sie kommen unter *zwei Bedingungen* vor:

- bei *fetaler Manifestation lysosomaler Speicherkrankheit*,
- *nach Hydroxyäthylstärke-Infusion der Mutter*.

Bei folgenden *Speicherkrankheiten* wurde über eine Plazentabeteiligung berichtet: generalisierte Form der GM1-Gangliosidose, GM2-Gangliosidose Typ I und Typ II, Kongenitale Sialidose, Fetale Galaktosialidose, Mukopolidose Typ II und Typ IV, Mukopolysaccharidose Typ I, Typ IV und Typ VI, Fetaler Morbus Gaucher, Sphingomyelinose Niemann Pick, Glykogenose vom Typ Pompe.

Hydroxyäthylstärke-Infusionen bei der Mutter sollen der Verbesserung des utero-plazentaren Blutflusses bei intrauteriner Wachstumsretardierung des Fetus (Hämodilution) dienen. Die makromolekulären Substanzen werden in Trophoblast und Stromazellen, selten in Endothelzellen der Chorionzotten gespeichert. Eine *Plazentafunktionsstörung* entsteht nicht<sup>47</sup>.

## **Kyematopathia diabetica**

**Definition.** *Erkrankung des Fetus/Neugeborenen* und Veränderungen in der *Plazenta* bei *manifestem* oder bei *latentem Diabetes mellitus* der Mutter.

*Pathologisch-anatomische Veränderungen* betreffen sowohl die Plazenta als auch das Kind: *Plakopathie*, *Embryopathie* und *Fetopathie*<sup>30</sup>.

## Placentopathia diabetica

Plazenten diabetischer Mütter bieten makroskopisch und mikroskopisch ein *uneinheitliches Bild*, in Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes und von der Stoffwechselführung<sup>15,25,48</sup>, insbesondere von der Glykämie in der Schwangerschaft<sup>19,43,45</sup>, außerdem bedingt durch Komplikationen der Grundkrankheit<sup>21,42,45</sup>.

- Die regelrechte Ausreifung der Plazenta ist ein wichtiges Indiz für eine optimale Stoffwechselführung mit Normoglykämie während der Schwangerschaft.
- Bei unkontrolliertem Diabetes mellitus liegt das Plazentagewicht im oberen Normbereich oder darüber. Histologisch sind eine Zottenreifungsarretierung oder eine dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Persistenz embryonaler Stromastrukturen charakteristisch (Tabelle 3.23). Gleichartige Veränderungen, meist in geringerer Ausdehnung, können auch bei latentem bzw. subklinischem Diabetes mellitus beobachtet werden.
- Bei vaskulär kompliziertem Diabetes mellitus und bei hypertensiver Erkrankung treten vermehrt Mikrofibrinabscheidungen und regressive Chorionepithelveränderungen auf. Es besteht zusätzlich eine stärkere Ausreifungstendenz der Zotten<sup>30</sup>.

Eine Zuordnung bestimmter Plazentaveränderungen zu den klinischen Stadien des Diabetes mellitus nach White ist nur bedingt möglich. Der Schweregrad der Zottenunreife nimmt in den White-Stadien A–C zu<sup>45,46</sup>. Ein fortgeschrittener Zottenreifegrad, Chorangiose und Mikrofibrinabscheidungen im Zwischenzottenraum sind häufiger bei den White-Stadien D, R und H nachzuweisen<sup>44</sup>.

**Tabelle 3.23.** Histologische Veränderungen in der Plazenta bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus der Mutter (n=136)

|   | n  | [%]  |
|---|----|------|
| <i>Zottenreifungsstörungen</i>  |    |      |
| Zottenreifungsarretierung, Grad 2 und 3   | 12 | 8,8  |
| Zottenreifungsarretierung, Grad 1 und dissemin. Persistenz embryonaler Stromastrukturen | 28 | 20,6 |
| Zottenreifungsretardierung, Grad 1–3  | 22 | 16,2 |
| Chorangiose Typ I, Grad 1–3   | 8  | 5,9  |
| <i>Dissoziierte Zottenreifungsstörung</i>   |    |      |
| – Prävalenz unreif  | 9  | 6,6  |
| – Prävalenz reif  | 14 | 10,3 |
| Zottenreife am Termin   | 43 | 31,6 |
| <i>Zusätzliche Veränderungen</i>  |    |      |
| Mikrofibrinablagerung, Grad 2 und 3   | 42 | 30,9 |
| Kernknospen und Kernknoten  | 47 | 34,8 |
| Zottenstromafibrose, Grad 1–3   | 13 | 9,6  |
| Zottenstromafibrose mit Endoangiopathia obliterans                                      | 7  | 5,1  |
| Perivillitis  | 5  | 3,7  |

## Embryopathia diabetica

**Definition.** Störung der Embryonalentwicklung, die entweder zum Abort oder zur Entstehung von Fehlbildungen führt<sup>6,13,14,16</sup>.

Die Fehlgeburtenfrequenz ist nur noch geringfügig höher als bei Stoffwechsel-gesunden Frauen (16%:12%). Dagegen kommen bei 6–8% der Kinder diabetischer Mütter Fehlbildungen vor (3- bis 4faches Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung). Sie stellen heute die Hauptursache der Sterblichkeit dieser Kinder dar.

## Fetopathia diabetica

**Definition.** Sie ist gekennzeichnet durch

- Stoffwechselstörung mit Kohlehydratmast des Fetus, gesteigerter Proteinsynthese, erhöhtem Fettgewebsansatz und vermehrter Glykogendepotbildung in Geweben und Organen,
- krankhafte regulative Anpassungsvorgänge des fetalen Endokriniums,
- erhöhte perinatale Mortalität<sup>50</sup> (▷ S. 422).

**Epidemiologie.** Häufigkeit und Schwere der neonatalen Erkrankung sind abhängig von der Schwere des mütterlichen Diabetes (*White-Klassifikation*) sowie von der Qualität der diätetischen und medikamentösen Einstellung während der Schwangerschaft:

- Typ A (*Gestationsdiabetes*): 1–3% der Schwangerschaften, Kinder zu 80% symptomfrei.
- Typ B/C (*adulte/juveniler Diabetes*, insulinpflichtig): 1‰ der Schwangerschaften. Neugeborene zu 40% makrosom und zu 50% hypoglykämisch.
- Typ D–F (*juveniler Diabetes mit Vaskulopathie*) sehr selten. Neugeborene häufig hypotroph und meist hypoglykämisch.

**Pathogenese**<sup>2,7,16,17</sup>. *Hyperplasie des endokrinen Pankreas* infolge vermehrter Glukosezufuhr von der Mutter. Fetaler Hyperinsulinismus, herabgesetzte Glukagon- und Adrenalinreaktion auf eine spontane Hypoglykämie und verminderte basale STH-Spiegel stören die Glukosehomöostase. Hierbei ist die hepatische Glukoseproduktion durch Glykogenolyse und Glykoneogenese eingeschränkt<sup>22</sup>. *Insulin* wirkt als fetales Wachstumshormon, *Hypoparathyreoidismus* verursacht eine Neigung zu Hypokalzämie. Ein verzögerter Übergang von fetalem  $\gamma$ -Globin zu  $\beta$ -Globin<sup>38</sup> und erhöhtes *Erythropoetin* führen zur *HbF-Vermehrung* und bei 10% der Kinder zu *Polyzythämie* und *Hyperviskosität*<sup>37</sup>.

## Morphologie

- *Makrosomie*: Übergewicht und z.T. Überlänge (Riesenkinder über 4500 g), *cushingoider Habitus*

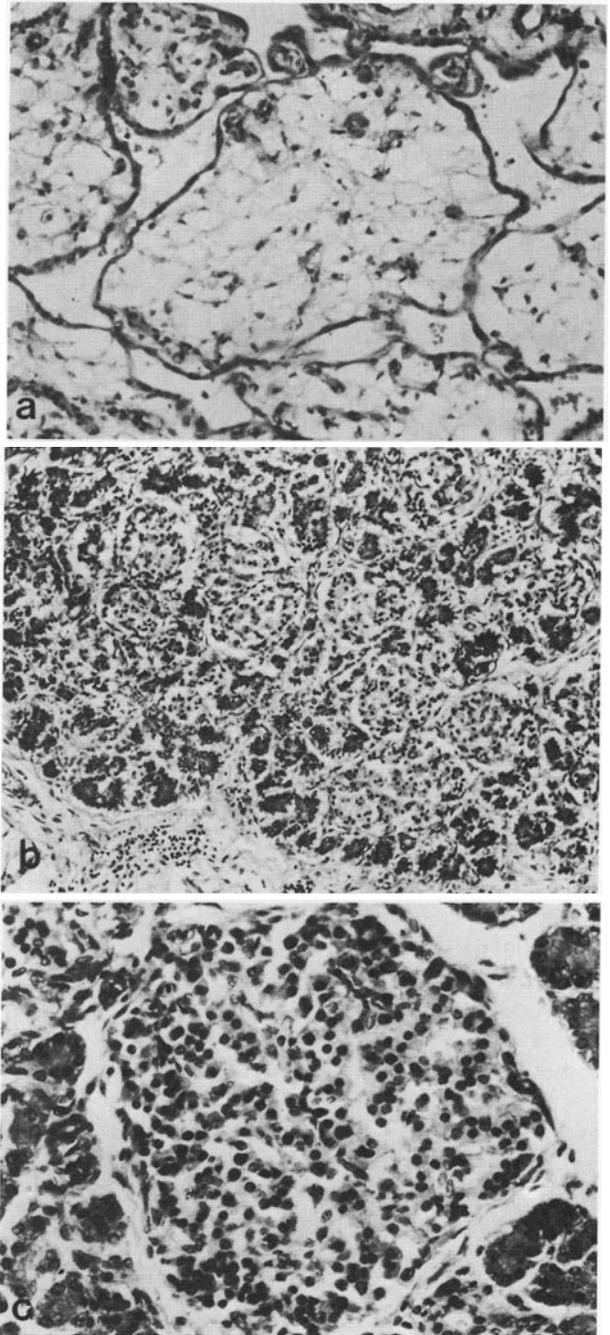
und *Splanchnomegalie* mit Vergrößerung, vor allem von Leber und Herz, außerdem von Nebennieren, Schilddrüse und Milz.

- **Hyperplasie des endokrinen Pankreas**<sup>17,20,30</sup>. Der endokrine Gewebeanteil beträgt das Zwei- bis Dreifache der Norm (12,9% : 5,1%) (Abb. 3.19 a–c). Die Inseln sind übergroß = *Makronesie* (Inseldurchmesser über 105 µm), zu zahlreich: *Polynesie* (mehr als 27 Inselanschnitte pro 3 Gesichtsfelder bei 80facher Vergrößerung). Es besteht eine *Hyperplasie der Inselzellen*, wobei der B-Zellenanteil überdurchschnittlich hoch liegt: über 55%. Die B-Zellen können eine Pleomorphie der Kerne aufweisen.
- **Eosinophile (Peri-)Insulitis**: Im Bereich übergroßer Inseln sind im Interstitium eosinophile Granulozyten neben Lymphozyten und Histiocyten nachzuweisen<sup>8,16</sup>. *Differentialdiagnostisch* bedeutsam ist, daß eine eosinophile Insulitis bei anderen Erkrankungen mit Inselhyperplasie fehlt (vgl. Tabelle 3.24). Dies führte zur Annahme einer *lokalen Immunreaktion* von mütterlichen Insulin-Antikörpern gegen fetales Insulin oder Inselgewebe<sup>17</sup>. Die eosinophilen Infiltrate schwinden wenige Tage nach der Geburt. Bei älteren Neugeborenen können bis zu 20% der *Inseln fibrosiert* sein. Diese Veränderung kann bereits bei Kindern gesehen werden, bei deren Müttern der Diabetes erst viele Jahre später manifest wird<sup>36</sup>.
- Weitere charakteristische Befunde sind an *Nebennieren* und *Hypophyse* zu erheben (▷ fetale Hypertrophie).

**Perinatale Mortalität.** Sie ist bei Kindern diabetischer Mütter *erhöht*. Es besteht eine Abhängigkeit von der Stoffwechselführung des mütterlichen Grundleidens<sup>26,43</sup>. Die *perinatale Sterblichkeit* sank auf deutlich unter 4%. Sie betrug bei Schwangerschaftsdiabetes (White-Klasse A) 1,6% und in der Klasse D mit mütterlicher Gefäßerkrankung 10% bzw. 3,3%<sup>13,37</sup>.

#### Todesursachen

- **Intrauteriner Fruchttod**: Akute intrauterine Anoxie infolge eingeschränkter Diffusionskapazität der Plazenta bei schwerer diabetischer Zottenreifungsstörung, chronische Plazentainsuffizienz bei vaskulär kompliziertem Diabetes, Fehlbildungen und geburtshilfliche Komplikationen.
- **Neonataler Tod**: Letale Fehlbildungen, Pulmonal-Hyalin-Krankheit bei retardierter Lungenreifung, bronchopulmonale Dysplasie, Infektionen.



**Abb. 3.19 a–c.** Plazenta und Pankreas bei Fetopathia diabetica (38. SSW). **a** Zottenreifungsarretierung mit Persistenz embryonaler Stromastrukturen (HE, 160:1). **b** Polynesie mit zahlreichen dicht beieinanderliegenden Inseln (HE, 160:1). **c** Makronesie, Inselgröße über 100 µm (HE, 400:1)

**Tabelle 3.24.** Todesursachen bei intrauterinem Fruchttod (1988–1990) n=149\*

|  | n          | [%]            |
|--|------------|----------------|
| Akute Plazentainsuffizienz<br>(davon: vorzeitige Lösung)                                       | 37<br>(27) | 24,8<br>(18,1) |
| Chronische Plazentainsuffizienz  | 28         | 18,8           |
| Eingeschränkte Leistungskapazität<br>der Plazenta  | 23         | 15,4           |
| Infektion  | 8          | 5,4            |
| Nabelschnurkomplikation<br>(davon: obturierende Nabelschnur-<br>Chorionplatten-Venenthrombose) | 15<br>(2)  | 10,1<br>(1,3)  |
| Lebenswidrige Fehlbildung  | 15         | 8,7            |
| Hämorrhagischer Schock/<br>letale Organveränderung   | 7          | 4,7            |
| Fetofetales Transfusionsyndrom   | 3          | 2,0            |
| Hydrops universalis (hämolytische<br>und nichthämolytische Form)                               | 7          | 4,7            |
| Ohne erkennbare Ursache  | 8          | 5,4            |

\* davon mit Plazentauntersuchung: 145 (97,3%)

### Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

Synonyme: E-P-H-Gestose,  
früher auch Schwangerschaftstoxikose

**Definition.** Schwangerschaftsspezifische Erkrankungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte mit arterieller Hypertonie, Proteinurie und Ödemen.

- **Gestationshypertonie:** Diastolischer Blutdruck über 90 mmHg, systolischer Blutdruck über 140 mmHg bei *leichter Erkrankung*, über 110 mmHg diastolisch und über 160 mmHg bei *schwerer Erkrankung*.
- **Gestationsproteinurie:** Eiweißausscheidung über 0,5 g/l in 24-h-Urin bzw. über 5 g/l bei schwerer Erkrankung.
- **Präeklampsie** = proteinurische Gestationshypertonie.
- **Eklampsie.**
- Abzugrenzen *chronische Hypertonie*, Hochdruckkrankheit vor der 20. SSW, ohne Proteinurie, bei Pfropfpräeklampsie mit Proteinurie; *chronische Nierenerkrankung*, die bereits vor der Schwangerschaft bekannt ist.

**Epidemiologie.** Unterschiedliche Angaben je nach Definition der Gestose<sup>39</sup>. Nach Dudenhausen<sup>24</sup> ist mit einer *pathologischen Blutdruckerhöhung* über 135/85 mmHg bei etwa 4–5% aller Schwangeren zu rechnen und mit einer *Proteinurie* über 0,5 g/l 24-h-Urin bei 2% der Schwangeren. Die *Eklampsiehäufigkeit* wird mit 1‰ der Geburten angegeben. Der Anteil sog. Pfropfgestosen beträgt etwa 30–40% im Gesamtkollektiv und ist höher in der Gruppe der über 30jährigen Mehrgebären-

den. Das *Wiederholungsrisiko* in folgenden Schwangerschaften wird mit ca. 70% angegeben<sup>32</sup>.

**Ätiologie, Pathogenese.** Die Ursache ist weiterhin *ungeklärt*<sup>5,16,39</sup>. Von den zahlreichen Theorien steht heute die *Vasokonstriktion* im Mittelpunkt der Diskussion.

Wesentliche Voraussetzung für die Entstehung von Atherosklerose und hyperplastischer Vaskulopathie im präplazentaren Gefäßbett stellt das *Ausbleiben eines physiologischen Wandumbaus im präplazentaren Arterienbett* dar. Normalerweise werden zwischen der 14. und 20. SSW die muskulär-elastischen Wandelemente der Basalis- und Spiralarterien abgebaut. Bleibt dieser Gefäßwandumbau aus, enthalten die Gefäße auch nach der 20. Woche Muskelfasern, elastische Elemente und adrenale Rezeptoren.

Der *Bluthochdruck* soll *Folge einer gestörten Anpassungsreaktion* im mütterlichen und utero-plazentaren Kreislauf sein. Als zentraler Vermittler dieser *Adaptationsstörung* wird ein *gestörtes Gleichgewicht zwischen Prostazyklin und Thromboxan zugunsten des Thromboxans* angenommen. Infolge der gefäßverengenden und blutplättchenaggregationsfördernden Wirkung von Thromboxan kommt es zur *Vasokonstriktion* und *Thrombozytenaggregation* in der Gefäßperipherie. Betroffen sind auch die intradezidualen Spiralarterien infolge ihres mangelnden Wandstrukturumbaus. Die Folge ist eine *Minderung der Blutzufuhr zum Zwischenzottenraum* und damit der *intervillösen Durchblutung*.

**Morphologie.** Kennzeichnend sind *generalisiert auftretende Gefäß- und Organveränderungen* bei der Mutter, mit bevorzugter Lokalisation in den *präplazentaren Gefäßen*, ferner in *Nieren, Nebennieren, Leber* und *Gehirn*. Zusätzlich kann es zu *Folgeveränderungen des Fetus* kommen.

**Veränderungen im präplazentaren Gefäßbett.** Im Bereich der Basal- und Spiralarterien des Plazentabettes können *zwei charakteristische Veränderungen* beobachtet werden: *akute Atherosklerose* und *hyperplastische Arterio-/Arteriopathie*<sup>40</sup>. Von der Veränderung betroffen sind die Gefäße am endomyometralen Übergang, die Basalarteriolen unterhalb des Plazentabettes und intradeziduale Spiralarterien am Plazentand und außerhalb des Plazentabettes. Die akute Atherosklerose wird hauptsächlich bei Schwangerschaftshypertonie und Präeklampsie, die hyperplastische Vaskulopathie häufiger bei chronischer Hypertonie und Pfropfpräeklampsie der Mutter beobachtet.

**Veränderungen der Plazenta.** Es gibt keine für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen spezifische Veränderungen in der Plazenta. Es sind Befundkombinationen, die charakteristisch aber nicht diagnostisch beweisend sind.

- **Durchblutungsstörung.** Wir sahen sie in etwa 4/5 der Plazenten von Müttern mit hypertensiver Erkrankung und nur in 1/3 bei alleiniger Schwangerschaftsproteinurie. Chronische und akute Herde gemeinsam kamen in 1/3 der Plazenten vor, Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung in 11% bei Präeklampsie.

*Histologisch* sind *Mikrofibrinabscheidungen* Folge einer *herdförmigen Hyperkoagulabilität* bei hypoxidotischer Schädigung des Chorionepithels. Der Mikrofibrinanteil ist bei hypertensiver Erkrankung um ein Mehrfaches gegenüber der normotensiven Gruppe erhöht<sup>15</sup>. Appositionelles Wachstum des Mikrofibrins führt letztendlich zu makroskopisch erkennbaren *Gitterinfarkten*.

- **Fibrinoide Zotten degeneration.** Diese betrifft primär das Zottenstroma. Sie beginnt unterhalb des Chorionepithels. Bei ihrer Entstehung dürfte eine Schädigung der Blutschrankenfunktion des Chorionepithels eine Rolle spielen, mit erhöhtem Einstrom mütterlicher Blutplasmabestandteile insbesondere mütterlicher Makromoleküle in den Zotteninnenraum.
- **Perivillitis.**
- **Endangiopathia obliterans/Zottenstromafibrose:** Sie ist in Plazenten bei Präeklampsie siebenmal häufiger anzutreffen als in Plazenten von Müttern ohne arterielle Hypertonie. Die Endangiopathie betrifft häufiger die *Arterien der peripheren Stammzotten* als die der großen Stammzotten unterhalb der Chorionplatte. Der Verschluss der *kleinen Arterien* und *Arteriolen* ist als wesentlicher Faktor für eine Widerstandserhöhung im Gefäßbett der Zotten und für pathologische Blutflußmuster bei dopplersonographischer Untersuchung der Nabelschnurarterien anzusehen.
- **Zottenfrühreife:** Sie ist der häufigste Befund an der Plazenta von Frühgeborenen bei Präeklampsie und Pflropfgestose und ist gehäuft mit *Plazentaminderwuchs* und/oder *chronischer Durchblutungsstörung* und *Mikrofibrinabscheidungen* assoziiert.

### Extraplazentare Veränderungen der Mutter

- **Niere:** *Endothelzellschwellung* mit Einengung bis Obliteration der Kapillarlichtungen der Glomerula, bandförmige *Fibrinablagerungen* zwischen Basalmembran und Endothelzelle. Rückbildung der akuten Veränderungen post partum. Fortbestehen von Veränderungen bei präexistierender Erkrankung mit Gefäßsklerose. *Hypoxidotische Tubulusnekrosen* bei *Eklampsie* mit Nierenversagen.
- **Leber:** *Parenchymnekrosen*, *Gefäßwandnekrosen* und *Thromben* sind vor allem bei Eklampsie-Todesfällen nachzuweisen. *Makroskopisch* ist die Leber groß und bunt, mit einem Wechsel von Blässe und hämorrhagischen Nekrosen. *Mikroskopisch:* Parenchymuntergang, Blutungen mit Neigung zur Konfluenz sowie Bildung subkapsulärer Hämatome.

- **Nebennieren:** Petechiale Blutungen und Rindennekrosen ausschließlich bei manifester Eklampsie.
- **Gehirn:** Bei Eklampsie werden Gefäßwandnekrosen, Fibrinthromben und petechiale Blutungen gesehen, außerdem Rindennekrosen und Marklagererweichungen. Einzelberichte betreffen Hirnmassenblutung bei HELLP-Syndrom (▷ unten).

### Folgeveränderungen beim Kind. Hierhin gehören

- *Frühgeburt*,
- *chronische fetale Hypoxie*,
- *intrauterine Wachstumsretardierung*,
- *erhöhte perinatale Mortalität*<sup>27</sup>.

### HELLP-Syndrom

**Definition.** Von Weinstein<sup>49</sup> beschriebene Verlaufsform einer *Präeklampsie* mit folgender Trias:

H = *Hämolyse*;

EL = *erhöhte Leberenzymwerte*;

LP = *erniedrigte Thrombozytenzahl*.

*Plazentaveränderungen* betreffen Minderwuchs, chronische intervillöse Durchblutungsstörung und Zottenfrühreife bei Frühgeborenen. Zusätzlich können *akute Durchblutungsstörungen* in Form von intervillösen Thromben, Randhämatomen und Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung vorliegen. Trotz schwerer Erkrankung der Mutter fehlen u.U. in der Plazenta entsprechende Veränderungen.

### Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. van Assche F, Hoet J, Jack P (1984) Endocrine pancreas of the pregnant mother, fetus and newborn. In: Beard R, Nathaniel IZ (eds) *Fetal physiology and medicine*, 2nd edn. Decker, New York, pp 127–152
18. Bethke K, Nierhaus K (1968) Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und der Geburt. *Münch Med Wochenschr* 110:509–516
19. Björk O, Persson B (1982) Placental changes in relation to the degree of metabolic control in diabetes mellitus. *Placenta* 3:367–378
20. Borchard F, Müntefering H (1969) Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhans'schen Inseln bei Früh- und Neugeborenen. *Virchows Arch Pathol Anat* 346:178–198
21. Busch W, Vogel M (1972) Die Placenta beim „Morbus haemolyticus neonatorum“. *Z Geburtsh Perinat* 176:17–28
22. Cowett RM, Schwartz R (1982) The infant of diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 29:1213–1215
23. Döring GK (1967) Normale Tragezeit. Verkürzte und verlängerte Tragezeit. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Bd II. Thieme, Stuttgart, S 522–533, 534–548
24. Dudenhausen JW (1989) *Praktische Geburtshilfe*, 16. Aufl. de Gruyter, Berlin New York

25. Emmrich P, Gödel E (1972) Morphologie der Plazenta bei mütterlichem Diabetes mellitus. Zentralbl Allg Pathol 116:56–63
26. Emmrich P, Mälzer G (1968) Zur Morphologie der Plazenta bei Übertragung. Pathol Microbiol 32:285–302
27. Gruenwald P (1975) Fetal deprivation and placental pathology: Concept and relationships. In: Rosenberg HS, Bolande RP (eds) Perspective in pediatric pathology. Year Book Medical Publ, Chicago, pp 101–149
28. Heisig N (1975) Diabetes und Schwangerschaft. Thieme, Stuttgart New York
29. Hitschold T, Weiss E, Berle P, Müntefering H (1989) Histologische Plazentabefunde bei Terminüberschreitung: Korrelation zwischen placentarer Reifungsretardierung, fetal-outcome und dopplersonographischen Befunden der Nabelarterie. Z Geburtsh Perinat 193:42–46
30. Kloos K, Vogel M (1974) Pathologie der Perinatalperiode. Thieme, Stuttgart
31. Mallmann P, Gembruch U, Mallmann R, Hausmann M (1989) Untersuchungen in einer möglichen „immunologischen“ Genese des idiopathischen nichtimmun-hämolytischen Hydrops fetalis (NIHF) und erste Ergebnisse einer prophylaktischen Immuntherapie nachfolgender Schwangerschaften. Z Geburtsh Perinat 193:161–166
32. Martius G (1972) Geburtshilfe in Stichworten. de Gruyter, Berlin New York, S 91–234
33. Martius J, Martius G (1987) Blutungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte. In: Martius G, Schmidt-Gollwitzer M (Hrsg) Differentialdiagnose in Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd I. Thieme, Stuttgart, S 70–86
34. Naeye RL (1965) Malnutrition. Arch Pathol 79:284–291
35. Naeye RL (1967) Infants of prolonged gestation. A necropsy study. Arch Pathol 84:37–41
36. Nelson L, Türkel S, Skulman J, Gabbe S (1977) Pancreatic islet fibrosis in young infants of diabetic mothers. Lancet ii:362–363
37. Obladen M (1995) Neugeborenenintensivpflege, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 511–524
38. Perrine SP, Greene MF, Faller DV (1985) Delay in the fetal globin switch in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 321:334–335
39. Rippmann ET, Rippert C (1972) EPH-Gestosis. Diagnose und Resultate. de Gruyter, Berlin
40. Robertson WB, Brosens JA, Dixon G (1975) Uteroplacental vascular pathology. In: Brosens JA, Dixon G, Robertson WB (eds) Human placentation. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 3–21
41. Rosso P, Winick M (1974) Intrauterine growth retardation. J Perinat Med 2:147–160
42. Schmid G, Fahnenstich H, Redel DA et al. (1988) Nicht-immunologischer Hydrops fetalis – eine neue Übersicht über 31 Fälle. Klin Pädiatr 200:287–293
43. Semmler K, Emmrich P (1989) Morphologie der Plazenta in Relation zur Qualität der metabolischen Kontrolle während der Schwangerschaft beim insulinpflichtigen und Gestationsdiabetes. Zentralbl Gynäkol 104:1494–1502
44. Steldinger R, Weber B, Jimenez E, Vogel M (1991) Morphologische Untersuchungen von Placenten bei Typ I Diabetes mellitus. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) Perinatale Medizin, Bd XIII. Thieme, Stuttgart New York
45. Teasdale F (1983) Histomorphometry of the human placenta in class B diabetes mellitus. Placenta 4:1–12
46. Teasdale F (1985) Histomorphometry of the human placenta in class C diabetes mellitus. Placenta 6:69–82
47. Unger M, Jimenez E, Vogel M (1991) Morphologische Plazentaveränderungen nach Hydroxyäthylstärke-Infusion. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) Perinatale Medizin, Bd XIII. Thieme, Stuttgart, S 233–234
48. Vogel M (1967) Plakopathia diabetica. Entwicklungsstörungen der Placenta bei Diabetes mellitus der Mutter. Virchows Arch Pathol Anat 343:51–63
49. Weinstein L (1982) Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 155:501–509
50. Weiss PAM, Hofman H (1985) Diabetes mellitus und Schwangerschaft. In: Burghardt E (Hrsg) Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Wien New York, S 337–427

## Extrauterin gravidität

**Definition.** Implantation der Blastozyste außerhalb des Corpus uteri.

Eine *Sonderform*, die sowohl zu intrauteriner als auch extrauteriner Gravidität gezählt werden kann, stellt die äußerst seltene Nidation in einem *rudimentären Nebenhorn* bei *Uterus bicornis* mit oder ohne Verbindung zum Cavum uteri dar.

**Klassifikation.** Nach dem Nidationsort werden unterschieden:

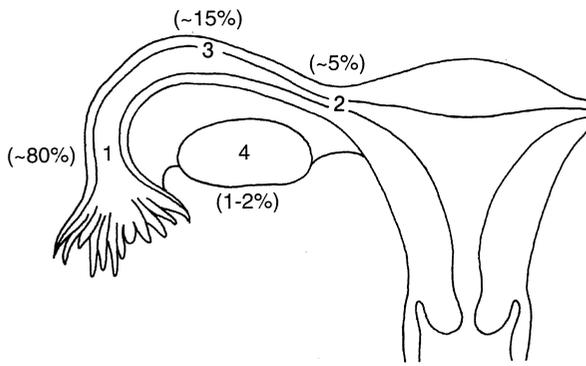
- *Tubargravidität*,
- *Ovarialgravidität*,
- *Abdominal- bzw. Peritonealgravidität*,
- *Extraperitoneale Gravidität*,
- *Zervikalgravidität*, auch als „tiefe Implantation“ bezeichnet.

**Epidemiologie.** Etwa 1:1000 Geburten. Die weit-aus häufigste Form stellt die *Tubargravidität* dar<sup>11,17</sup>. Sie *betrifft ca. 95% der ektopen Schwangerschaften*. Die Eieinnistung erfolgt nach der Häufigkeit geordnet *ampullär, isthmisch oder interstitiell* (Abb. 3.20). Deutlich seltener wird eine *Ovarial- und Abdominalgravidität* angegeben (0,4–2,7%)<sup>10,21</sup>.

Das *Wiederholungsrisiko* einer Tubargravidität ist hoch: 10–15%.

**Pathogenese**<sup>4,11,26</sup>

- *Behinderung der Blastozystenwanderung* infolge intratubarer Zottensynechien, peritubarer Verwachsungen mit Verziehung, Abknickung oder Behinderung der Motilität des Eileiters sowie Taschenbildungen nach Tubenwandabszessen.
- *Anomalien der Tuben* in Form von Divertikeln, Nebentuben, Tubenhypoplasie.
- *Geschwülste*, beispielsweise Myome im Tubenwinkel.
- *Endometriose* und eine überstark ausgeprägte *dezi-duale Tubenschleimhautreaktion* sollen eine ektopre Eiimplantation begünstigen.
- *Vorzeitige Implantationsreife der Blastozyste* mit zu frühzeitiger Einidation.



**Abb. 3.20.** Prozentuale Häufigkeit der Nidationsorte bei Tubar- und Ovarialgravidität. 1 Ampullär, 2 isthmisch, 3 interstitiell, 4 ovariell

### Morphologie

- **Tubargravität:** Die verschiedenen Nidationsorte (Abb. 3.20) bestimmen die Art der Eieinnistung und den Schwangerschaftsverlauf. Bei *Eieinnistung in der Pars ampullaris* findet die Blastozyste anfangs genügend Raum für eine breitflächige Plazentaentwicklung. Jedoch reißt die dünne Membran der Decidua capsularis frühzeitig, es kommt zu *Sickerblutungen* mit nachfolgender *Hämatosalpinx* und intratubarem *Hämatom*. Die Frucht wird von der Unterlage abgehoben, ostiumwärts getrieben und ausgestoßen: *Tubarabort*.
- Bei *Eieinnistung im uterusnahen Tubenabschnitt* kommt es häufiger zur *Tubarruptur*. Die Trophoblastflächenausdehnung ist in diesem engen Abschnitt stark behindert, die *Chorionzotten durchsetzen* die *Tunica muscularis* bis zur *Serosa* (analog der *Placenta increta sive percreta*)<sup>17</sup>. Tubenabort und Tubenruptur erfolgen häufig in der mittleren bis späten Embryonal-, seltener in der Frühfetalperiode. Es gibt Berichte über chronische, symptomarme oder -lose Verläufe mit einem Wachstum der Leibesfrucht bis in die mittlere Schwangerschaft<sup>26</sup> und über intakt ausgetragene Tubargravitäten mit lebendem Kind.
- **Ovarialgravität:** Ihre morphologischen Kennzeichen sind:
  - Der Fruchtsack muß die *Stelle des Ovars* einnehmen,
  - er muß durch das *Ligamentum ovarii proprium mit dem Uterus in Verbindung* stehen,
  - und die zugehörige *Tube* muß *intakt* sein. *Histologisch* muß im *Fruchtsack Ovarialgewebe* vorhanden sein<sup>25</sup>.

Zu unterscheiden ist eine *superfizielle Implantation* in der Rinde und eine *intrafollikuläre Eieinnistung*. Die erstere Form wird durch ovarielle Endometrioseherde begünstigt, bei der zweiten wird die Eizelle nicht vom *Liquor folliculi* ausgeschwemmt und die Befruchtung und Nidation erfolgt im Follikel selbst. In den letzten Jahren wurde eine *Zunahme der Ovarialgravitäten* beschrieben, die möglicherweise in

Verbindung mit der *Zunahme der Intrauterinpressarträgerinnen* gebracht werden kann<sup>20</sup>.

- **Abdominalgravität:** Eieinnistung auf der Peritonealoberfläche bei unauffälliger Adnexe. Bekannte Lokalisationen sind das *parietale* oder *viszerale Peritoneum*, das *große Netz*, aber auch *Leber* und *Milz*. *Differentialdiagnostisch* abzugrenzen sind *sekundäre Abdominalgravitäten*, bei denen das Ei primär in der Tube implantiert war, nach Fruchtkapselaufbruch vital geblieben ist und sich neu im Bereich des Peritoneums implantiert hat<sup>27</sup>.
- **Zervikalgravität** mit primärer Fehlimplantation im zervikalen Anteil der Gebärmutter, *unterhalb des Isthmus uteri*. Sie endet oft als *Abort*, die Inzidenzangabe schwankt zwischen 1:1600 und 1:7040. Die Zervixplazenta kann sich *sekundär* auf den *Isthmus* und in das *Cavum uteri* ausdehnen.
- Eine *bilaterale Extrauteringravität* kann sowohl die *Tuben* als auch die *Ovarien* betreffen. Sie ist *extrem selten*. Die Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 1:447 bis 1:1580 ektopter Schwangerschaften.
- *Ektope Zwillings- bzw. Mehrlingsgravität* in Tube, Ovar, intraabdominal und zervikal sind *extrem selten*<sup>22,24</sup>.
- *Simultane extra- und intrauterine Gravität* besteht in einer Inzidenz von etwa 1:130 der ektopter Schwangerschaften. Es soll sich immer um *zweieilige Zwillinge* handeln<sup>23</sup>.

### Folgeveränderungen der Fruchtanlage

- Der Prozentsatz an *Plazentabildungsstörungen* i.S. von *Wind-* oder *Embryonalmolen* ist hoch. Seltene Folge ist die Ausbildung einer *invasiven Blasenmole* oder eines *Chorionkarzinoms*<sup>5,11</sup>. Angaben zur Häufigkeit von Chromosomenaberrationen sind uneinheitlich.
- Globale *Entwicklungsstörungen des Embryos* oder lokalisierte Fehlbildungen werden bei etwa 20–35% der nicht mazerierten Embryone und Feten beobachtet.

### Sekundärveränderungen bei Absterben der Frucht.

Bei *Kyemnekrose* mit starker Degeneration des Trophoblasten kann der Schwangerschaftstest frühzeitig negativ ausfallen, auch eine *vollständige Fruchtresorption ist möglich*<sup>26</sup>. Andererseits kann bei Fruchttretention eine *Mumifikation*, *Verkalkung* und *Skelettierung* von Embryo oder Fetus vorkommen (= *Lithopädion*).

### Endometrium bei extrauteriner Gravität

- Bei *vitaler Fruchtanlage* ist als Folge der Schwangerschaftshormonwirkung *Dezidua* und eine sekretorische Aktivität des endometrialen Drüsenepithels zu finden<sup>4,18</sup>. Beide Vorgänge können in ihrer Ausprägung den Verhältnissen bei intrauteriner Gravität voll entsprechen, so daß lediglich das Fehlen von Choriongewebe auf die ektope Schwangerschaft hinweisen kann.

- Bei *abgestorbener Frucht* bleiben in der EU Trophoblastderivate über längere Zeit erhalten. Demzufolge kommt es nicht zu einer akuten, sondern zu einer *verzögert ablaufenden Abstoßung der uterinen Schleimhaut*<sup>3</sup>. *Histologisch* besteht das typische Bild der *verzögerten Abstoßung*. Bei sehr langsam verlaufendem Regressionsprozeß kann der *deziduale Charakter der Schleimhaut vollständig verlorengelassen*. Die Zellen des Drüsenepithels bleiben aber über lange Zeit auffallend hell und zeigen ein *positives Arias-Stella-Phänomen*, welches u.U. als einziger Hinweis auf die durchgemachte EU vorliegen kann. Jedoch wird das Arias-Stella-Phänomen *nur in etwa 1/2–2/3 der ektopen Graviditäten* beobachtet.

Damit gibt es am Endometrium zwar *Hinweise*, aber *keinen Beweis* für das Vorliegen einer EU. Umgekehrt kann *trotz des Nachweises von Choriongewebe im Abradat* eine EU vorliegen: *simultane extra- und intrauterine Gravidität*.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (> S. 370)
17. Blaustein A (1977) Pathology of the female tract. Springer, New York Heidelberg Berlin, pp 647–654
18. Dallenbach-Hellweg G (1981) Endometrium. Pathologische Histologie in Diagnostik und Forschung, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 279–282
19. Gummeris M, Saari-Kemppainen A (1986) Die ektopische Schwangerschaft. Zentralbl Gynäkol 108:112–117
20. Hallat J (1982) Primary ovarian pregnancy: a report of twentyfive cases. Am Obstet Gynecol 143:55–60
21. Hlavin G, Ladocsi L, Breen J (1978) Ectopic pregnancy. An analysis of 153 patients. Int J Gynaecol Obstet 6:42–47
22. Karkut G, Jaluoka V (1980) Zervikale Zwillingsschwangerschaft. Geburtsh Frauenheilk 40:358–361
23. Kattner W, Hofmann R (1980) Die simultane extra- und intrauterine Zwillingsschwangerschaft. Med Welt 31:1351–1352
24. Koh A, Banks T (1988) Unilateral tubal quadruplet pregnancy. A case report. J Reprod Med 33:414–416
25. Pape C (1985) Extrauterin gravidität. In: Krebs D (Hrsg) Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd 3. Urban & Schwarzenberg, München, S 221–249
26. Pauerstein CJ (1974) The fallopian tube: a reappraisal. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 92–105
27. Sommer J, Marzotko F, Wagner F, Hecker J (1985) Besondere Formen ektopischer Schwangerschaften. Zentralbl Gynäkol 107:393–402

## Pathologie des Totgeborenen

**Definition.** In der *Bundesrepublik Deutschland*: eine *intrauterin abgestorbene Frucht* mit einem *Geburtsgewicht von mindestens 500 g*.

**Epidemiologie.** Zuverlässige Zahlen nach Änderung des Personenstandsgesetzes in der Bundesrepublik mit der Herabsetzung des Gewichtes auf 500 g fehlen. 1985 betrug die *Totgeborenenrate* 4,1‰ bei einer perinatalen Gesamtsterblichkeit von 7,9‰. Relativ hoher Anteil an *Reiftotgeborenen* (20%). Mehr als 1/4 der *Frühtotgeborenen* betrifft Feten mit einem Schwangerschaftsalter von weniger als 32 Wochen<sup>23</sup>.

### Einteilung der Totgeborenen nach Zeichen der Mazeration

- *Totgeborene ohne Mazeration*: Fruchttod unmittelbar vor der Geburt oder intrapartaler Fruchttod.
- *Totgeborene mit Mazerationszeichen*:
  - *Mazeration Grad I*: Hauptveränderungen *wenige Stunden nach Eintreten des Fruchttodes*: Aufweichen und grau-weiße Verfärbung der Haut, Abhebung der Epidermis von der Dermis. Die ersten Veränderungen können *bereits 6 h nach dem Tod* gesehen werden und bestehen regelmäßig bei Fruchtretention von 12 h und länger.
  - *Mazeration Grad II*: Auftreten *1 Tag bis wenige Tage nach Fruchttod*: schmutzig farbene Haut. Großflächige Abhebung der Epidermis, vor allem an exponierten Stellen. Hämolytische Veränderungen der Subkutis. Geringe Lockerung der Knochenverbindungen.
  - *Mazeration Grad III*: Auftreten nach *ca. 3 bis 5 Tagen und mehr*: schmutzig grau-rote Verfärbung der Haut, diffuse rötliche Verfärbung der Subkutis, sanguinolente Flüssigkeit in den Körperhöhlen, Dislokation der Schädelknochen, flüssige Autolyse des Gehirns, Autolyse der inneren Organe, Gewichtsverlust.
- *Mumifizierter Fetus papyraceus*: Sonderform bei intrauterinem Fruchttod in der *ersten Hälfte einer Zwillingsschwangerschaft* mit Wachstumsstillstand und stark fortgeschrittenen Retentionszeichen (bei etwa 2–3% der Zwillingsschwangerschaften).

### Todesursachen

- Die Ursache eines intrauterinen Fruchttodes ist in der Hälfte der Fälle nur durch Mituntersuchung der Plazenta zu klären (Tabelle 3.24). Die *Obduktion allein des Fetus* ergibt lediglich den *Hinweis* auf das Bestehen einer Fehlbildung, einer intrauterinen Wachstumsretardierung, einer intrauterinen Infektion oder Anoxie.

- *Fehlbildungen (letal und nichtletal Art)* sind in der Gruppe der Totgeborenen als Folge einer häufigeren und intensiveren Pränataldiagnostik mit nachfolgendem Schwangerschaftsabbruch immer seltener anzutreffen.
- *Infektion*: Es handelt sich in der Mehrzahl der Fälle um ein *Amnioninfektions-Syndrom*, häufiger mit dem

Nachweis einer *intrauterinen Aspirationspneumonie*, außerdem um Beispiele *spezifischer Allgemeininfektion* wie Toxoplasmose, Listeriose, Ringelröteln und Lues connata.

- *Letale Organveränderungen des Fetus* betreffen in erster Linie den *intrauterinen Schock*, *massive Hirnventrikelblutung* und *subtotale hämorrhagische Hirnerweichung*.
- Eine *intrauterine Anoxie ohne erkennbare Ursache an Plazenta oder Nabelschnur* zwingt zur Überprüfung der *Qualität der geburtshilflichen Überwachung und Dokumentation* (Störung im Geburtsablauf, medikamentöse Therapie, geburtshilfliche Eingriffe).
- *Stoffwechselstörungen* betreffen in erster Linie den Diabetes mellitus.

### Plazentaveränderung bei intrauterinem Fruchttod.

An der Plazenta sind grundsätzlich *zwei Gruppen* von Veränderungen mit unterschiedlicher biologischer Wertigkeit zu unterscheiden:

- *Veränderungen, welche den Fruchttod verursacht haben* oder wesentlich für seine Entstehung *mitverantwortlich* waren: Bei 3/4 der Totgeborenen ergab bei gleichzeitiger Wertung der Veränderungen an Fetus, Plazenta und geburtshilflicher Daten das Ergebnis der Plazentauntersuchung den entscheidenden Hinweis auf die zum Tode führende Veränderung: *manifeste Plazentainsuffizienz, latente Funktionseinschränkung, intrauterine Infektion* oder *letale Nabelschnurkomplikation* (Tabelle 3.24).

Bei *akuter Plazentainsuffizienz* wiesen gut 50% der Kinder Mazerationszeichen, meist geringen Grades, auf. Bei *chronischer Insuffizienz* waren fast 80% der Totgeborenen z.T. stark mazeriert. In etwas mehr als 10% bestanden Zeichen einer *eingeschränkten Diffusions- oder Perfusionskapazität* der Plazenta, die für sich allein nicht für den Tod des Kindes verantwortlich zu machen sind. Es genügen aber bereits minimale oder möglicherweise normale Belastungsfaktoren in Form von Wehentätigkeit, Uteruskontraktionen, Schwankungen der utero-plazentaren Durchblutung um u. U. eine letale intrauterine Anoxie auszulösen. In dieser Gruppe lag der Anteil intrapartueller Fruchttodesfälle besonders hoch (17%).

*Nabelschnurkomplikationen* sollten nur bei Nachweis entsprechender Kompressions- bzw. Strangulationsmerkmale als Todesursache angesehen werden: *Nabelschnurumschlingung* mit Gefäßstrangulation in 45% dieser Gruppe; *Vorfall der Nabelschnur* mit Gefäßkompression: 20%, *echte Nabelschnurknoten* mit Zirkulationsstörung: 14%, *obturierende venöse Thrombose* 21%.

- *Sekundärveränderungen infolge von Fruchttretention*: Es handelt sich um Demarkations- und Retentionszeichen<sup>3,20</sup>.
  - *Demarkationszeichen*: Subchorial gelegene, streifenförmige Ansammlung mütterlicher Granulozy-

ten. Sie sollen eine mütterliche Abstoßungsreaktion darstellen, ausgelöst durch eine Gewebsazidose innerhalb der nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgten Chorionplatte<sup>3</sup>. Solche Infiltrate werden bei etwa 2/3 der Totgeborenen mit *Mazeration Grad II und III* beobachtet.

*Retentionszeichen*: Als Folge des Versiegens der fetalen Blutströmung in der Plazenta können Sekundärveränderungen an den Zottengefäßen, am Stroma sowie am Chorionepithel entstehen. Voraussetzung ist eine genügend lange Dauer der Fruchttretention. Wird der Fetus bereits am ersten oder zweiten Tag nach dem Fruchttod geboren, so ist die Zeitspanne für die Entstehung von Retentionszeichen mit bindegewebigem Verschluss von Stammzottengefäßen (Kollapssklerose) sowie Stromafibrose zu kurz.

Andererseits können die Zotten im „Nährmedium“ mütterliches Blut über viele Tage und Wochen erhalten bleiben, wobei regressive Veränderungen zuerst und am stärksten in der Zottenachse nachzuweisen sind.

Im einzelnen handelt es sich um *Lichtungskollaps und Kollapssklerose* mit konzentrischer bindegewebiger Einengung und Verschluss der Stammzottengefäße, um Basalmembranverbreiterung und Verlust der Lichtungen im Bereich der Gefäßperipherie, um eine zunächst zellreiche, später zellarme *Zottenstromafibrose*, um Anhäufung von Kernknospen und Kernknoten im Zottenepithel und herdförmigem Epithelverlust sowie um *sekundäre Fibrinabscheidungen* an der Zottenoberfläche. Durch sie wird der direkte Kontakt der Zotten zum mütterlichen Blut unterbrochen und es folgt eine Totalnekrose der Zotten: *Ghost-Villi*.

**Zeichen der intrauterinen Hypoxie.** Die *Ursachen einer intrauterinen Hypoxie*, im weiteren Sinn einer *perinatalen „Asphyxie“* (= Hypoxämie, Hyperkapnie und metabolische Azidose) können in Gruppen zusammengefasst werden:

- *Plazentaveränderungen* (▷ S. 384 ff.), insbesondere vorzeitige Lösung, akute Durchblutungsstörungen, Zottenunreife.
- *Nabelschnurkomplikationen* (▷ S. 414).
- *Geburtskomplikationen*, wie überlange Geburt oder Geburtsstillstand, mit oder ohne Lageanomalie.
- *Mütterliche Erkrankungen* (ohne nachweisbare Veränderungen in der Plazenta), wie dies u. a. bei Präeklampsie und bei mütterlichem Schock vorkommen kann.

Ausprägung und Ausdehnung der Veränderungen variieren je nach Schwere und Dauer der Sauerstoffmangelsituation. *Bei sehr plötzlichem Tod und bei sehr langdauernder Fruchttretention können Hypoxiezeichen fehlen.*

Es gibt *keinen für die Hypoxie pathognomonischen Einzelbefund am Feten*. Charakteristisch ist das *Nebeneinander mehrerer Veränderungen*<sup>8,9,16,19,20</sup>: Tar-

dieu-Blutungen, vorzeitige Mekoniumausstoßung, korpuskuläre Fruchtwasser aspiration, anoxiebedingte Organschäden, weit offener Ductus arteriosus Botalli.

- **Tardieu-Blutungen.** Flohstichartige Blutungen von *Pleura* und *Perikard*, seltener des *Peritoneums*, als Folge einer rechtsbetonten kongestiven Herzinsuffizienz gemeinsam mit hypoxiebedingter Permeabilitätssteigerung der Kapillaren, mit Ödem und Vollblutdiapedese.  
Bei intrauterinem Fruchttod als Folge einer akuten intrauterinen Anoxie, z. B. infolge einer vorzeitigen Plazentalösung, ist ein besonders stark ausgeprägter *Blutstau der inneren Organe* nachzuweisen. Betroffen sind in erster Linie *Leber*, *Milz* und *Nieren*. In der *Lunge* können sehr ausgedehnte interstitielle, septale und auch alveoläre Blutungen auftreten.
- **Vorzeitige Mekoniumausstoßung:** Folge gesteigerter Darmperistaltik bei gleichzeitiger Sphinktererschließung infolge von Hypoxie und Hyperkapnie mit Grünverfärbung von Fruchtwasser, Plazenta und Fetus.
- **Korpuskuläre Fruchtwasser aspiration:** Die fetale Lunge ist mit 40 ml/kg einer surfactant- und fruchtwasserhaltigen Flüssigkeit gefüllt, welche bei den intrauterinen Atemexkursionen bewegt wird. Enthält diese Atemflüssigkeit korpuskuläre Anteile vom Amnion, von der Haut des Fetus und wird durch intrauterine Hypoxie die Atemtätigkeit stimuliert, so werden die korpuskulären Anteile in die peripheren prospektiven Atemwege verschleppt.

Damit zeigt der Nachweis einer tiefen korpuskulären Fruchtwasser aspiration eine intrauterine Hypoxie an. Ein eigener Krankheitswert kommt ihr bei Totgeborenen nicht zu. Bei Neugeborenen kann eine massive Mekoniumaspiration zu schwerwiegenden Komplikationen führen<sup>22</sup> (▷ S. 438).

Die *Fruchtwasserlunge des Totgeborenen* ist blaßrot bis blau-livide. Sie besitzt eine schlaife Konsistenz. Die Schnittflächen sind glatt und feucht und es läßt sich reichlich Flüssigkeit austreichen. *Histologisch* sind die prospektiven Atemwege unterschiedlich entfaltet. Epithelschuppen, Keratinlamellen und granuläres Material sind sowohl in Bronchien und Bronchiolen als auch in den peripheren prospektiven Atemwegen nachzuweisen.

Enthält das Fruchtwasser zusätzlich reichlich Mekonium, so droht die Gefahr eines *Mekoniumaspirations-Syndroms* (▷ S. 438).

*Trotz Anoxie kann eine tiefe Fruchtwasser aspiration fehlen:* bei vorzeitigem Blasensprung, bei Oligohydramnie, bei Verlegung der kindlichen Mund- und Nasenwege durch mütterliche Weichteile<sup>5</sup>.

#### Anoxiebedingte Organschäden

- **Leber:** Vorzeitige Gewichtsinvolution der rechten Leberhälfte mit einem Lebergewichtindex

rechts:links unter 1,0, als Folge prä- und postpartum differenter Durchblutungsverhältnisse in der rechten und linken Leberhälfte<sup>20</sup>. Histologie ▷ S. 449.

- **Niere** (▷ S. 450): Blutungen im Bereich der kortiko-medullären Grenzzone, Kongestion der Markkegel, Tubulusepithelnekrosen (▷ auch Bd. 5, Kap. 2).
- **Nebenniere:** Stauung, Blutungen und Zeichen der vorzeitigen Nebenniereninvolution<sup>18</sup>.
- **Thymus:** Die Läppchen mit unscharfer Rinden-Mark-Grenze, Petechien in den Septen, frische Blutungen innerhalb der Läppchen, Verlust von Lymphozyten im Rindbereich. Als Folge dieser akuten Belastungsreaktion beträgt der *Nebennieren-Thymusgewichts-Quotient bei Tot- und Neugeborenen* mit akuter intrauteriner Hypoxie unter 1,0<sup>20</sup>.
- **Myokard:** Muskelnekrosen, ohne und auch mit Mikrokalzifikation im Bereich der Papillarmuskeln rechts und links. Kleinherdige Nekrosen können auch *extrakardial*, z. B. in der *quergestreiften Muskulatur des Zwerchfells* und der *Psoasmuskulatur*, nachgewiesen werden, außerdem in der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes. Als Vorstufen solcher Koagulationsnekrosen sind „*Kontraktionsbänder*“ anzusehen. Dies sind intensiv-eosinophil gefärbte, quer zur Längsrichtung der Muskelfasern verlaufende Streifen<sup>19</sup>.
- **Gehirnbefunde:** ▷ Bd. 6, Kap. 1.

#### Hypoxieanzeigende Veränderungen an der Plazenta

- **„Asphyxieinfiltrate“:** Isolierte Ansammlungen mütterlicher Granulozyten im subchorialen Fibrin. Im Gegensatz zu infektionsbedingten Infiltraten fehlt der Amnionotropismus der Granulozyten (▷ S. 397).
- **Mekoniumimbibition von Eihaut und Chorionplatte.** Sie ist Folge einer akuten, häufig weniger als 1 h zurückliegenden Mekoniumausstoßung in das Fruchtwasser.
- **Mekoniumphagozytose des Amnionepithel und der Stromazellen:** ausschließlich in Amnionzellen bereits 2–4 h nach Mekoniumausstoßung, – in den Stromazellen ab dem 1. Tag nach Mekoniumabgang. In den Makrophagen erfolgt ein lysosomaler Abbau des Mekoniumpigmentes zu Lipofuszin.
- **Lipofuszinablagerungen.** Es ist etwa ab 3. Tag in den Makrophagen der tiefen, Chorion laeve-nahen Bindegewebsschicht der Eihaut nachzuweisen<sup>5,10</sup>.

**Morphologische Schockäquivalente bei Totgeborenen**<sup>17,18</sup>. Das morphologische Bild variiert je nach Stärke und Dauer der Grunderkrankung und in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der morphologischen Untersuchung.

#### Ätiologie, Pathogenese

- **Hämorrhagischer Schock** bei fetalem Blutverlust, beispielsweise bei vorzeitiger Plazentalösung, bei feto-maternaler Makrotransfusion.

- *Infektiös-toxischer Schock*, besonders im Rahmen eines bakteriellen Amnioninfektions-Syndroms.
- *Asphyktischer Schock*: Die Ursache kann bekannt sein (▷ S. 428), oder er kann im Rahmen einer intrauterinen Anoxie mit nicht eindeutig gekläarter Pathogenese auftreten. Dabei kann eine primäre Schädigung der oxidativen Stoffwechselfvorgänge in den Gewebezellen mit verminderter O<sub>2</sub>-Extraktion eine Rolle spielen.

*Morphologische Schockäquivalente bei Totgeborenen* sind am häufigsten bei einer *vorzeitigen Plazentalösung* nachzuweisen, außerdem bei *hämorrhagischem und infektiös-toxischem Schock*. Andere Schockursachen betreffen Einzelfälle.

### Morphologie

- *Intravasale Fibringerinnsel* in den Gefäßen der Zotten und – seltener – der Nabelschnur. Sie sind häufiger bei Totgeborenen ohne Mazeration als bei solchen mit Mazeration nachzuweisen<sup>17</sup>. Disseminierte intravasale Gerinnsel sind vor allem in der rechten Leberhälfte, in Nebenniere, Lunge, Hypophyse und in der Milz nachzuweisen.
- *Schockorgane mit Parenchymnekrosen* sind bei Totgeborenen selten. Sie treten vor allem beim infektiös-toxischen Schock auf: ein- und beidseitige *hämorrhagische* Nebennierenrindeninfarzierung und -apoplexie, *hämorrhagische* Nierenrindennekrosen, *subtotale* *hämorrhagische* Infarzierung der rechten Leberhälfte, *Innenschichtnekrosen* des Myokards. *Ischämische* Nekrosen, vor allem im Gehirn, treten infolge eines *hämorrhagischen* Schocks auf.

### Perinatale Sterblichkeit

#### Mortalitätsdefinitionen

- *Perinatale Sterblichkeit*: Totgeborene und in den ersten 7 Tagen Gestorbene je 1000 Tot- und Lebendgeborene.
- *Neonatale Frühsterblichkeit*: In den ersten 7 Lebenstagen Gestorbene je 1000 Lebendgeborene.
- *Neonatale Spätsterblichkeit*: Zwischen dem 8. und 28. Lebenstag Gestorbene je 1000 Lebendgeborene.
- *Nachsterblichkeit*: Tod zwischen dem 29. und dem 365. Tag.
- *Säuglingssterblichkeit*: Im ersten Lebensjahr Gestorbene je 1000 (Neonatale/und Nachsterblichkeit) Lebendgeborene.
- *Feto-infantile Sterblichkeit*: Totgeborene und im ersten Lebensjahr Gestorbene je 1000 Tot- und Lebendgeborene.

*Die perinatale und die Säuglingssterblichkeit sind ein Maß für die Qualität der prä-, peri- und postnatalen Versorgung des Fetus und Neugeborenen.*

In der *Bundesrepublik Deutschland* betrug die perinatale Sterblichkeit 1980 noch 11,6 Todesfälle auf 1000 Geburten, 1990 dagegen 6,0‰, die Säuglingssterblichkeit betrug 12,6 bzw. 7,0‰. Im *internationalen Vergleich* wurde 1980 die niedrigste perinatale Sterblichkeit in *Finnland* (8,4‰) und die niedrigste Säuglingssterblichkeit in *Schweden* (6,9‰) registriert; 1990 eine perinatale Sterblichkeit in *Belgien* 5,1‰ und Säuglingssterblichkeit in *Finnland* und *Schweden* je 5,6‰<sup>22,23</sup>.

#### Todesursachen

- Todesursachen bei *Totgeborenen* ▷ S. 427.
- Bei den *frühneonatalen Todesfällen* standen *letale Fehlbildungen* und *pulmonale Erkrankungen* an der Spitze der mittelbaren Todesursachen, gefolgt von *letalen Infektionen*, die in erster Linie *konnatale Pneumonie* und *Sepsis* betrafen, dagegen in den ersten 7 Lebenstagen selten die nekrotisierende *Enterokolitis* (Tabelle 3.25).
- Das Todesursachenspektrum bei *spätneonatalen Todesfällen* betraf vor allem *erworbene Lungenerkrankungen*, wie die *bronchopulmonale Dysplasie*, *Infektionen*, in erster Linie *nekrotisierende Enterokolitis*, und *Fehlbildungen des Herzens*.
- In der *Nachsterblichkeit* prävalierte ebenfalls die *bronchopulmonale Dysplasie* mit ihren Komplikationen, an zweiter Stelle standen *Infektionen*. Sie betreffen *Sepsis* mit sehr unterschiedlichem Erregernachweis, ferner *Neugeborenenpneumonie* und *Virusinfektionen*. *Fehlbildungen* betreffen bei Säuglingen zu etwa gleichen Teilen *syndromale Erkrankungen* und *Fehlbildungen des Herzens*.

Bei *Aufgliederung der Todesursachen in Geburtsgewichtsklassen* (Tabelle 3.26) wird ein Hauptproblem der heutigen Neugeborenenmedizin deutlich, nämlich

- der *hohe Anteil an pulmonalen Erkrankungen bei Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 1500 g*.
- *Bei Frühgeborenen unter 1000 g* waren die häufigsten mittelbaren Todesursachen: *primäre Lungenentfaltungsstörung bei Strukturunreife* und *hyaline Membranen* mit zusammen 62%, gefolgt von der *BPD* in 34,5%. Bei diesen sehr unreifen Frühgeborenen machten *konnatale Pneumonie* und *Sepsis* 2/3 der *Infektionen* dieser Gewichtsklasse aus. Weitere 24% betrafen die *nekrotisierende Enterokolitis*. *Letale Hirnblutungen* waren doppelt so häufig wie in der Gewichtsklasse zwischen 1000 und 1499 g festzustellen, und um ein Vielfaches häufiger als bei Kindern mit einem Geburtsgewicht über 1500 g.
- *Todesursachen bei Frühgeborenen über 1500 g und Neugeborenen über 2500 g* unseres Untersuchungskontingentes ▷ Tabelle 3.26.

#### Schockäquivalente bei Neugeborenentodesfällen.

*DIG* sind in der Plazenta postnataler Sterbefälle nachweisbar, die bereits in den ersten 2 Tagen an einer Verbrauchskoagulopathie sterben. *DIG* in den Organen von Neugeborenen kommen vor allem bei *neonataler Sepsis*, *perinataler Asphyxie* und bei *Neugeborenenpneu-*

**Tabelle 3.25.** Haupttodesursachen aufgeteilt nach dem Sterbealter (n=587). (Mod. nach Grünberg\*)

| Sterbealter<br>Todesursache     | 1.–7. Lebenstag |      | 8.–28. Lebenstag |      | 29.–365. Lebenstag |      |
|---------------------------------|-----------------|------|------------------|------|--------------------|------|
|                                 | n               | [%]  | n                | [%]  | n                  | [%]  |
| <b>1 Malformationen</b>         |                 |      |                  |      |                    |      |
| Fehlbildung des Herzens         | 25              |      | 21               |      | 11                 |      |
| Fehlbildung des ZNS             | 15              |      | 1                |      | 2                  |      |
| Lungenhypoplasie                | 32              |      | 1                |      | 0                  |      |
| Syndrom/multiple Fehlbildungen  | 26              |      | 3                |      | 12                 |      |
| Sonstige                        | 7               |      | 0                |      | 4                  |      |
| <i>Summe</i>                    | 105             | 31,2 | 26               | 22,8 | 29                 | 21,5 |
| <b>2 Pulmonale Erkrankungen</b> |                 |      |                  |      |                    |      |
| Hyaline Membranen/Lungenunreife | 89              |      | 1                |      | 0                  |      |
| Bronchopulmonale Dysplasie      | 4               |      | 25               |      | 43                 |      |
| Sonstige                        | 5               |      | 7                |      | 6                  |      |
| <i>Summe</i>                    | 98              | 29,1 | 33               | 28,9 | 49                 | 36,3 |
| <b>3 Infektionen</b>            |                 |      |                  |      |                    |      |
| Sepsis u. konnatale Pneumonie   | 49              |      | 5                |      | 14                 |      |
| Nekrotisierende Enterokolitis   | 2               |      | 15               |      | 4                  |      |
| Schwere Infektion, sonstige     | 4               |      | 6                |      | 6                  |      |
| Postnatale Pneumonie            | 0               |      | 2                |      | 7                  |      |
| <i>Summe</i>                    | 55              | 16,3 | 28               | 24,6 | 31                 | 23,0 |
| <b>4 Geburtsasphyxie/Schock</b> |                 |      |                  |      |                    |      |
| Perinatale Asphyxie             | 22              |      | 2                |      | 0                  |      |
| Schock                          | 13              |      | 8                |      | 7                  |      |
| <i>Summe</i>                    | 35              | 10,4 | 10               | 8,8  | 7                  | 5,2  |
| <b>5 Hirnblutung</b>            |                 |      |                  |      |                    |      |
|                                 | 30              | 8,9  | 13               | 11,4 | 3                  | 2,2  |
| <b>6 Hydrops fetalis</b>        |                 |      |                  |      |                    |      |
|                                 | 8               | 2,4  | 1                | 0,9  | 1                  | 0,7  |
| <b>7 Stoffwechselerkrankung</b> |                 |      |                  |      |                    |      |
|                                 | 7               | 2,1  | 3                | 2,6  | 6                  | 4,4  |
| <b>8 „Sudden infant death“</b>  |                 |      |                  |      |                    |      |
|                                 | 0               | 0,0  | 0                | 0,0  | 9                  | 6,7  |
| <i>Summe 1.–8.</i>              | 338             | 100  | 114              | 100  | 135                | 100  |

\* Inaug Dis FU Berlin, 1995

monie vor. Häufige Lokalisationsorte sind die *Leber* (75%), *Lungen* (40%), *Hypophyse* (25%), *Nebennieren* und *Milz* (je 10%), außerdem *Nieren* und *Darm*<sup>8,16</sup>.

- Zu den *Schockfolgen bei den Lebendgeborenen* sind zu rechnen: Pulmonale hyaline Membranen, Verbrauchskoagulopathie mit *allgemeiner Blutungsneigung*, außerdem *besondere Organmanifestationen* wie massive intraalveoläre *Lungenblutungen*, *Schockniere*, *-leber* und *-nebenniere* mit teils ausgedehnten Blutungen und Parenchymnekrosen.
- *Schwangerschaftsspezifische Schockformen der Mutter* betreffen die *vorzeitige Plazentalösung* mit retroplazentarem Hämatom, intravasaler Gerinnung und sekundärer Verbrauchskoagulopathie, außerdem *Eklampsie*, *Dead-Fetus-Syndrome*, *infektiös-toxischer Schock* und *Fruchtwasserembolie*<sup>21</sup>.

## Spezielle Pathologie der Neugeborenenperiode

### Pathologie der Neugeborenenlunge

Bei knapp 10% der *Lebendgeborenen* treten post partum Atemstörungen unterschiedlicher Schweregrade auf<sup>2,13</sup>.

Bei annähernd 2/3 der *Kinder* handelt es sich lediglich um eine in den ersten Lebensstunden auftretende vorübergehende Störung als Ausdruck pulmonaler und hämodynamischer *Anpassungsvorgänge* beim Übergang vom intra- zum extraterinen Leben.

**Tabelle 3.26.** Haupttodesursachen eingeteilt in Geburtsgewichtsgruppen (n=585). (Mod. nach Grünberg\*)

| Geburtsgewicht<br>Todesursache  | <1000 g |      | 1000–1499 g |      | 1500–2499 g |      | 2500–3999 g |      | ≥4000 g |      |
|---------------------------------|---------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|---------|------|
|                                 | n       | [%]  | n           | [%]  | n           | [%]  | n           | [%]  | n       | [%]  |
| <b>1 Malformationen</b>         |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
| Fehlbildung des Herzens         | 1       |      | 5           |      | 12          |      | 34          |      | 4       |      |
| Fehlbildung des ZNS             | 3       |      | 1           |      | 9           |      | 5           |      | 0       |      |
| Lungenhypoplasie                | 9       |      | 8           |      | 6           |      | 10          |      | 0       |      |
| Syndrom/multiple Fehlbildungen  | 5       |      | 9           |      | 14          |      | 12          |      | 0       |      |
| Sonstige                        | 2       |      | 2           |      | 4           |      | 2           |      | 1       |      |
| <i>Summe</i>                    | 20      | 8,5  | 25          | 23,4 | 45          | 44,1 | 63          | 48,1 | 5       | 50,0 |
| <b>2 Pulmonale Erkrankungen</b> |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
| Hyaline Membranen/Lungenunreife | 68      |      | 19          |      | 3           |      | 0           |      | 0       |      |
| Bronchopulmonale Dysplasie      | 38      |      | 25          |      | 7           |      | 2           |      | 0       |      |
| Sonstige                        | 4       |      | 6           |      | 6           |      | 2           |      | 0       |      |
| <i>Summe</i>                    | 110     | 46,8 | 50          | 46,7 | 16          | 15,7 | 4           | 3,1  | 0       | 0,0  |
| <b>3 Infektionen</b>            |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
| Sepsis u. konnatale Pneumonie   | 34      |      | 8           |      | 9           |      | 16          |      | 1       |      |
| Nekrotisierende Enterokolitis   | 13      |      | 6           |      | 2           |      | 0           |      | 0       |      |
| Schwere Infektion, sonstige     | 6       |      | 3           |      | 3           |      | 4           |      | 0       |      |
| Postnatale Pneumonie            | 2       |      | 0           |      | 2           |      | 5           |      | 0       |      |
| <i>Summe</i>                    | 55      | 23,4 | 17          | 15,9 | 16          | 15,7 | 25          | 19,1 | 1       | 10,0 |
| <b>4 Geburtsasphyxie/Schock</b> |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
| Perinatale Asphyxie             | 8       |      | 4           |      | 4           |      | 6           |      | 2       |      |
| Schock                          | 7       |      | 2           |      | 8           |      | 10          |      | 1       |      |
| <i>Summe</i>                    | 15      | 6,4  | 6           | 5,6  | 12          | 11,8 | 16          | 12,2 | 3       | 30,0 |
| <b>5 Hirnblutung</b>            |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
|                                 | 34      | 14,5 | 7           | 6,5  | 2           | 2,0  | 3           | 2,3  | 0       | 0,0  |
| <b>6 Hydrops fetalis</b>        |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
|                                 | 1       | 0,4  | 2           | 1,9  | 4           | 3,9  | 3           | 2,3  | 0       | 0,0  |
| <b>7 Stoffwechselerkrankung</b> |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
|                                 | 0       | 0,0  | 0           | 0,0  | 3           | 2,9  | 13          | 9,9  | 0       | 0,0  |
| <b>8 „Sudden infant death“</b>  |         |      |             |      |             |      |             |      |         |      |
|                                 | 0       | 0,0  | 0           | 0,0  | 4           | 3,9  | 4           | 3,1  | 1       | 10,0 |
| <i>Summe 1.–8.</i>              | 235     | 100  | 107         | 100  | 102         | 100  | 131         | 100  | 10      | 100  |

\* Inaug Dis FU Berlin 1995

Von einem Atemnot-Syndrom mit Surfactant-Mangel sind etwa 1% der Neugeborenen, bis zu 10% der Frühgeborenen und bis zu 50% der Frühgeborenen vor der 30. SSW betroffen<sup>37</sup>.

**Klassifikation.** *Klinisch* werden die wichtigsten akuten Lungenerkrankungen des Neugeborenen eingeteilt in:

- *Postasphyxie-Syndrom* („mild respiratory disturbance“).
- *Transitorische Tachypnoe* („pulmonary maladaptation“).
- *Immature Lunge* („pulmonary insufficiency of prematurity“).
- *Atemnot-Syndrom* („respiratory distress syndrome“).
- *Mekoniumaspirations-Syndrom* („meconium aspiration syndrome“).

- *Persistierende pulmonale Hypertension* („persistent pulmonary hypertension“).
- *Konnatale Pneumonie* („pulmonary infection“)<sup>2,37,51</sup>.

*Pathologisch-anatomisch* sind grundsätzlich zu unterscheiden:

- *Lungenfehlbildung* (▷ Kap. Lunge, Bd. 3).
- *Erworbene Lungenerkrankung*
  - *perinatal* erworbene (a),
  - *postnatal* erworbene (b).

Im einzelnen sind zu unterscheiden:

- (a) *Primäre Lungenentfaltungsstörung*,
  - bei Lungenunreife,
  - bei *bilateraler Lungenhypoplasie* (ohne Begleitfehlbildung),
- *Hyaline-Membran-Krankheit*,
- *Mekoniumaspirations-Syndrom*,
- *konnatale Aspirationspneumonie*.

- (b) Postnatal erworbene *Neugeborenenpneumonie*,
- *massive Lungenblutung*,
- *bronchopulmonale Dysplasie*,
- *interstitielles Lungenemphysem*, *Pneumothorax*.

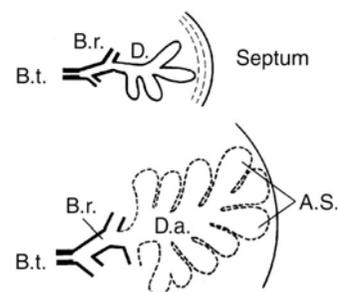
## Lungenwachstum und -reifung

Die *Ontogenese der Lunge* lässt sich in vier *Hauptphasen* gliedern (Tabelle 3.27). Die Azinusbildung beginnt mit der *kanalikulären Phase* ab 17.–18. SSW. Ein *Azinus* stellt die Verzweigungseinheit eines terminalen Bronchiolus dar. In der frühen kanalikulären Phase besteht diese Einheit aus der Verzweigung des *terminalen Bronchiolus* in zwei, später in *vier respiratorische Bronchioli* und den *postbronchiolären Ductus* (Abb. 3.21).

- **Wachstum:** Der Azinus wächst, indem Zahl und Größe der postbronchiolären prospektiven Atemwege zunehmen. Während des Wachstumsprozesses entstehen ab der etwa 24.–25. SSW *Sacculi* durch fortwährende Neubildung von Septen. *Sacculi* beherrschen das histologische Bild der Lunge des Reifgeborenen. Sie sind Vorläufer der Alveolen, welche in größerer Zahl erst nach der Geburt auftreten<sup>14,16</sup>. Das Azinuswachstum kann mit Hilfe der von Emery u. Mithal<sup>27</sup> inaugurierten Methode bestimmt werden (Abb. 3.22). Die Zahl der *postbronchiolären Atemwege* steigt von durchschnittlich 1,3 in der 18. SSW auf 5 bis 6 in der 40. SSW an<sup>66</sup>. *Stimulatoren des Azinuswachstums* sind intrauterine Atembewegungen des Feten und eine kontinuierliche Dehnung der prospektiven Atemwege durch einen ausreichend großen intrasakkulären Flüssigkeitsgehalt.
- Der *strukturelle Reifestand* der Azini kann in 6 *Stadien* gegliedert werden; und zwar nach dem Gehalt an kubischen Epithelien innerhalb der postbronchiolären Lungenwege, nach der Breite der Septen und ihrer Kapillarausstattung sowie nach der Beziehung zwischen Kapillaren und respiratorischem Epithel bzw. der Lichtung der peripheren Atemwege (Abb. 3.23). Zwischen Azinuswachstum und Lungenreifestand einerseits und Schwangerschaftsalter andererseits besteht eine enge Korrelation<sup>63</sup>.
- Die *biochemische Reifung* kann dem strukturellen Reifungsprozeß vorauslaufen, insbesondere nach exogener Lungenreifeförderung<sup>2,12</sup>. Die Bildung des *oberflächlichen aktiven Antiatelektasefaktors (Surfactant)* erfolgt in den *Pneumozyten Typ II*. Sie ist strukturell mit der *Bildung und Reifung der Lamellarkörperchen* assoziiert. Frühe Stadien der Lamellarkörperchen können bereits innerhalb des zylindrischen Epithels der embryonalen und pseudoglandulären Phase beobachtet werden. In der späten sakkulären Phase liegen die Lamellarkörperchen im apikalen Pol der Pneuozyten Typ II angereichert. Nach

**Tabelle 3.27.** Chronologie der intrauterinen Lungenentwicklung

|   |             |
|---|-------------|
| <i>Embryonale Phase</i>   | bis 10. SSW |
| Laryngotrachealrinne  |             |
| Bronchopulmonalknospen  |             |
| Stamm- Subsegmentbronchien  |             |
| Broncho-arterielle Einheiten  |             |
| <i>Pseudoglanduläre Phase</i>   | 10–17. SSW  |
| Dichotome Verzweigung peripherer Bronchien (prospektive luftleitende Wege)  |             |
| <i>Kanalikuläre Phase</i>   | 17–28. SSW  |
| Azinusbildung   |             |
| Terminale und respiratorische Bronchioli mit nachfolgender Gefäßausstattung |             |
| Postbronchioläre Ductus (prospektive Atemwege)                              |             |
| <i>Sakkuläre Phase</i>  | >25. SSW    |
| Bildung und Wachstum von <i>Sacculi</i> und Alveolen                        |             |



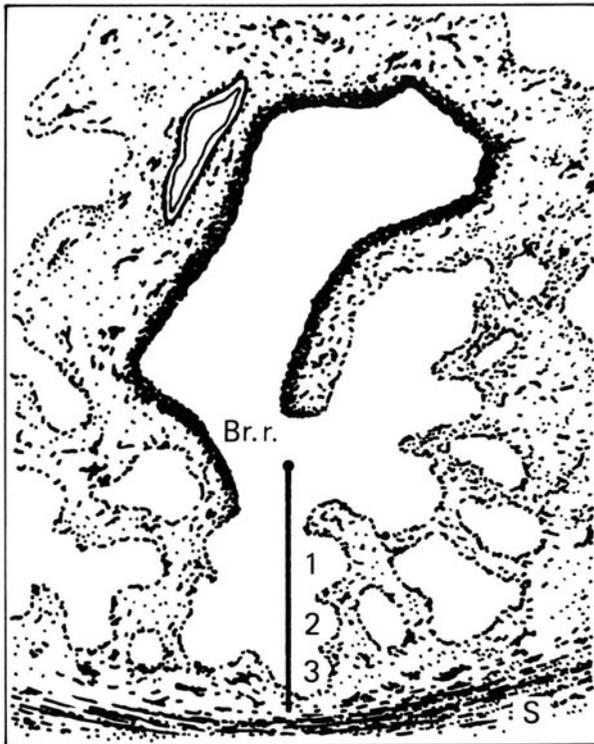
**Abb. 3.21.** Schematische Darstellung eines Azinus in der kanalikulären und in der sakkulären Phase der Lungenentwicklung. *B.t.* Bronchiolus terminalis. *B.r.* Bronchioli respiratorii (1 bis 4). *D.* Postbronchioläre prospektive Atemwege. *D.a.* Ductus alveolares. *A.S.* Sacculi (Alveolen)

unseren Beobachtungen liegen bei der Mehrzahl der Feten *ab der 24./25. SSW* die *geweblichen und zellulären Voraussetzungen für eine exogene Lungenreifeförderung* vor.

## Primäre Lungenentfaltungsstörung bei Lungenunreife

(„pulmonary insufficiency of prematurity“; PJP)

**Pathogenese.** Voraussetzung für eine regelrechte Lungenentfaltung und Atmung nach der Geburt ist ein *entsprechender Grad an struktureller Lungenreife* und eine *genügende Surfactantproduktion*<sup>2,12,36</sup>. Der pulmonale Surfactant senkt die Oberflächenspannung an der Luft-Wasser-Grenzschicht und wirkt dadurch dem expiratorischen Alveolenkollaps entgegen. Sein Fehlen bedeutet verminderte alveoläre Stabilität. Dementsprechend verursacht Lungenunreife eine *ungleichmäßige und inadäquate Entfaltung der respiratorischen Atemwege* bei sehr unreifen Frühgeborenen mit einem Schwangerschaftsalter von 28 Wochen und weniger. Die *Lebensdauer der Todesfälle* beträgt *nur Minuten bis wenige Stunden*.



**Abb. 3.22.** Schematische Darstellung der Aufzweigung eines Bronchiolus respiratorius zur Zählung der postbronchiolären Atemwege (R radial A alveolar C count (27) Br. r.: Bronchiolus respiratorius. S Septum bzw. Pleura

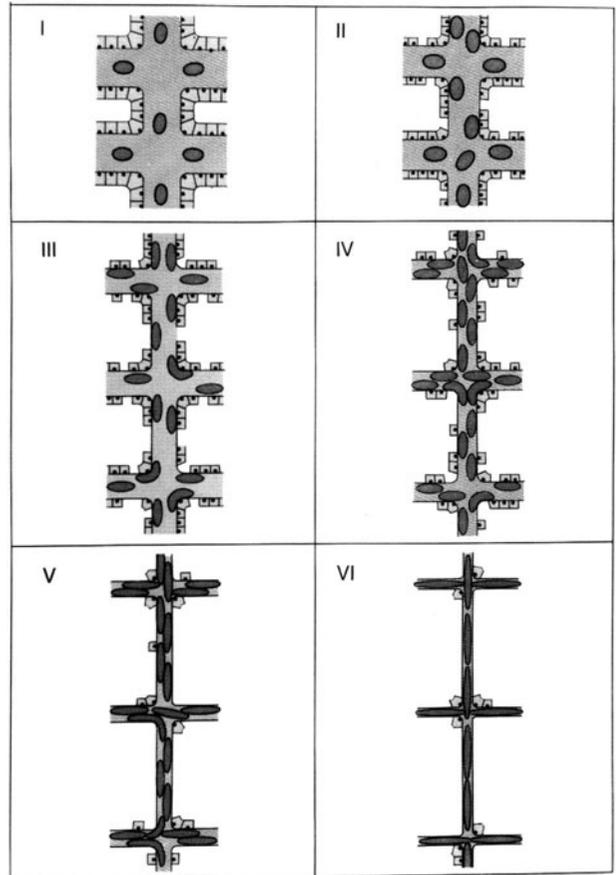
**Morphologie.** Histologisch sind die Azini nur sehr gering oder gar nicht entfaltet. Der Lungenreifegrad entspricht dem Stadium II bis III. Nach Beatmung des Neugeborenen sind vor allem die Bronchioli dilatiert, die postbronchiolären Atemwege dagegen atelektatisch. Abschnittsweise kann neben der überwiegenden Atelektase eine Überblähung kleinherdiger Areale der Lunge bestehen (Dystelektase). Hyaline Membranen und konnatale Pneumonie fehlen.

### Bilaterale Lungenhypoplasie

**Definition.** Minderwuchs der Lunge bei regelrechter Organanlage. Die diagnostischen Kriterien sind:

- Das absolute Lungengewicht unterhalb der 10. Perzentile pro SSW bzw. geringer als 40% des mittleren Erwartungsgewichts pro SSW.
- Lungengewichts-Körpergewichts-Quotient unterhalb der 10. Perzentile/SSW, oder – vereinfacht – unterhalb 0,017 bei Frühgeborenen bis zur vollendeten 28. Woche, unterhalb 0,013 bei älteren Früh- und bei Reifgeborenen<sup>64,70</sup>.
- Minderung der Zahl der postbronchiolären Atemwege pro SSW<sup>27,63</sup> bzw. des DNA-Gehaltes der Lunge<sup>69</sup>.

**Epidemiologie.** Die bilaterale Lungenhypoplasie fanden wir in 9,5% von 768 perinatalen Todesfällen. Sie



**Abb. 3.23.** Schematische Darstellung zur Bestimmung des Lungenreifegrades: Stadium I: 18.–23. SSW, II: 22.–27. SSW, III: 26.–29. SSW, IV: 28.–33. SSW, V: 32.–38. SSW, VI: über 36. SSW

trat in 9/10 der Kinder als Sequenz oder Assoziation extrapulmonaler Fehlbildung auf und lag nur in 1/10 isoliert vor<sup>64</sup>.

**Pathogenese, Ätiologie.** Die weitaus häufigste Ursache einer bilateralen Lungenhypoplasie stellt die Oligo- bzw. Anhydramnie dar (Oligohydramnie-Sequenz).

Bei der Entstehung der Lungenhypoplasie bei Oligohydramnie werden drei Wirkungsmechanismen angenommen:

- Kompression des Brustkorbes,
- Hemmung der fetalen Atembewegungen,
- chronischer Flüssigkeitsverlust aus der Lunge.

Eine isolierte bilaterale Lungenhypoplasie (ohne extrapulmonale Fehlbildung) kann Folge eines chronischen Fruchtwassermangels bei prolongiertem vorzeitigem Blasensprung sein. Seltene Ursachen sind: feto-fetales Transfusions-Syndrom (Donator), schwere chronische Plazentainsuffizienz mit Fruchtwassermangel und Wachstumsretardierung des Fetus, möglicherweise als Folge verminderter Nierendurchblutung und Urinproduktion, und die chronische Gabe von Prostaglandin-Synthetase-Hemmern.

Die *Ausbildung der Lungenhypoplasie* ist dabei in erster Linie vom *Beginn der Oligohydramnie* abhängig, weniger von der *Dauer des Fruchtwassermangels*<sup>47</sup>. Als *terminationskritische Periode* für die Entstehung einer Lungenhypoplasie kann vorrangig die *frühe kanalikuläre Phase der Lungenentwicklung* zwischen der 17. und 23. SSW und außerdem die *späte kanalikuläre Phase* bis zur 25./26. SSW angenommen werden. So gilt der Zeitpunkt des prolongierten vorzeitigen Blasensprunges und damit der Beginn des Fruchtwassermangels vor der 23. SSW als prognostisch besonders ungünstiges Zeichen<sup>38,48</sup>.

**Morphologie.** *Untergewichtige Lungen mit Atelektase oder Dystelektase:* in 4/5 der Lungen mit Minderung der Zahl der postbronchiolären Atemwege (RAC-Wert) und zusätzlich in 2/3 der Fälle mit Lungenreifeverzögerung um mehrere Wochen; gesteigerte Medialisierung der kleinen intraaziniären Arterien.

Folge ist die Persistenz eines hohen Widerstandes im Lungenkreislauf mit *Rechts-Links-Shunt post partum (persistierende fetale Zirkulation)*. Dieser, in Verbindung mit dem Wachstums- und Reifungsrückstand der Lungen, erklärt die schlechte Prognose der betroffenen Neugeborenen. Nicht selten sind zusätzlich pulmonale hyaline Membranen nachzuweisen.

## Hyaline Membrankrankheit

**Synonyme:** Idiopathisches Atemnotsyndrom, „respiratory distress syndrome“ (RDS) des Frühgeborenen, „immature respiratory distress syndrome“ (IRDS); Hyalin-Membran-Syndrom (HMS)

**Definition.** Erkrankung der Lunge mit *Kongestion, Atelektase* und unterschiedlich reicher Ausbildung von *hyalinen Membranen*.

Der morphologische Nachweis von pulmonalen hyalinen Membranen bei Todesfällen der frühen Neonatalsterblichkeit zeigt eine weitgehende, aber nicht vollständige Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose Atemnotsyndrom. In etwa 25–30% der *Neugeborenen-todesfälle mit Atemnotsyndrom* können bei der Autopsie *keine pulmonalen hyalinen Membranen* nachgewiesen werden<sup>16</sup>.

**Epidemiologie.** Ca. 10% aller Frühgeborenen, etwa 50% der Frühgeborenen unterhalb der 28. Schwangerschaftswoche.

**Pathogenese, Ätiologie.** Wesentliche pathogenetische Faktoren sind:

- *Unreife der Lunge (primärer Surfactantmangel)*,
- *hypoxische/toxische Alveolarzellschädigung*. Es resultiert ein quantitativer und/oder qualitativer Mangel der Surfactantsynthese. Das natürliche humane Surfactant ist eine komplexe Mischung aus Phospholipiden (85%), neutralen Lipiden (10%) und Apoproteinen (5%).

Das Atemnot-Syndrom ist nicht nur durch eine quantitative *Verminderung der Surfactant-Hauptkomponente Lecithin*, sondern auch durch ein *vollständiges Fehlen der Nebenkomponten Phosphatidyl-Glycerol* und durch das Fehlen spezifischer *Apoproteine* charakterisiert. Surfactantmangel bedingt ungenügende Entfaltung und Kollaps der Alveolen beim Ausatmen, damit *Mikro- und Makroatelektase*<sup>12,14,16,39</sup>.

*Ursachen des Surfactantmangels* in der Neugeborenenperiode sind

- *primär unzureichender Gehalt bei mangelhafter Biosynthese* infolge Lungenunreife;
- *unreife Surfactantsekretionsleistung* der Pneumozysten, Typ II;
- *sekundär verminderte Biosynthese* infolge Hypoxie, Azidose und/oder Mangel an metabolischen Präkursoren;
- *Inaktivierung von vorhandenem Surfactant* durch Inhibitoren, beispielsweise durch Plasmaproteine.

Es gibt pränatale Faktoren, die das Entstehen der Krankheit begünstigen oder hemmen. *Die Lungenreife ist retardiert bei Neugeborenen diabetischer Mütter* und bei *schwerer Erythroblastose*. Sie ist *beschleunigt bei chronischem fetalen Streß* durch vorzeitigen Blasensprung, anderen Infektionen oder Tokolyse, wobei diese Faktoren möglicherweise nur bei weiblichen Feten die Lungenreife akzelerieren<sup>2</sup>.

Primärer Surfactantmangel ist jedoch nur ein Teilproblem der unreifen Lunge (Tabelle 3.28<sup>53</sup>). Bei einem Viertel der Neugeborenen mit Atemnotsyndrom bestehen Hinweise auf eine *zusätzliche Alveolarwand-schädigung*. Bei verstorbenen Frühgeborenen mit Hyalin-Membran-Krankheit konnten wir durch Untersuchung der zugehörigen Plazenten sogar in 2/3 der Todesfälle eine *zusätzliche intrauterine Schädigung der Kinder* durch *Hypoxie* bzw. *Amnioninfektion* nachweisen<sup>61</sup>. Das heißt:

- *Hyalin-Membran-Krankheit als Folge von Lungenunreife:* primärer Mangel an Surfactant, Atelektase; hyaline Membranen (IRDS).
- *Hyalin-Membran-Krankheit als Folge von intrauteriner Hypoxie, Infektion oder Schock:* Hypoperfusion der Lunge, interstitielles Lungenödem, Pneumozysten-schädigung, sekundärer Verlust an Surfactant, Hemmung von Surfactant durch Plasmaproteine des Ödems, Atelektase, hyaline Membranen (*A(adultes) RDS*).

**Tabelle 3.28.** Probleme der unreifen Lunge<sup>52</sup>

|  |
|--|
| Strukturelle Unreife                       |
| Breites Interstitium                       |
| Geringe Kapillarisation                    |
| Mangelhafte Surfactantbildung              |
| Hoher interstitieller Flüssigkeitsgehalt   |
| Hoher Lungengefäßwiderstand                |
| PDA mit wechselndem Shunt                  |
| Antioxydatorische Systeme unreif           |
| Hoher Atemwegswiderstand                   |
| Hohe Atemfrequenz                          |
| Hohe Atemarbeit                            |
| Unregelmäßige Atmung durch zentrale Apnoen |

Unter beiden Bedingungen unterhalten Atelektase und Zirkulationsstörung Hypoxämie und Azidose und führen zum Fortschreiten der Erkrankung (Abb. 3.24).

Bei einer Vielzahl der Frühgeborenen treten *beide pathogenetischen Hauptwege* kombiniert auf.

Dementsprechend tritt das Atemnot-Syndrom gehäuft auf

- nach verkürzter Schwangerschaftsdauer bei Frühgeborenen vor der 35. SSW<sup>2,12,13,32,68</sup>;
- nach Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen wie Mehrlingsgeburt, Sectio, Blutungen ex utero (Blutungen in der Frühschwangerschaft ca. 30%, Placenta praevia ca. 25%, vorzeitiger Plazentalö-

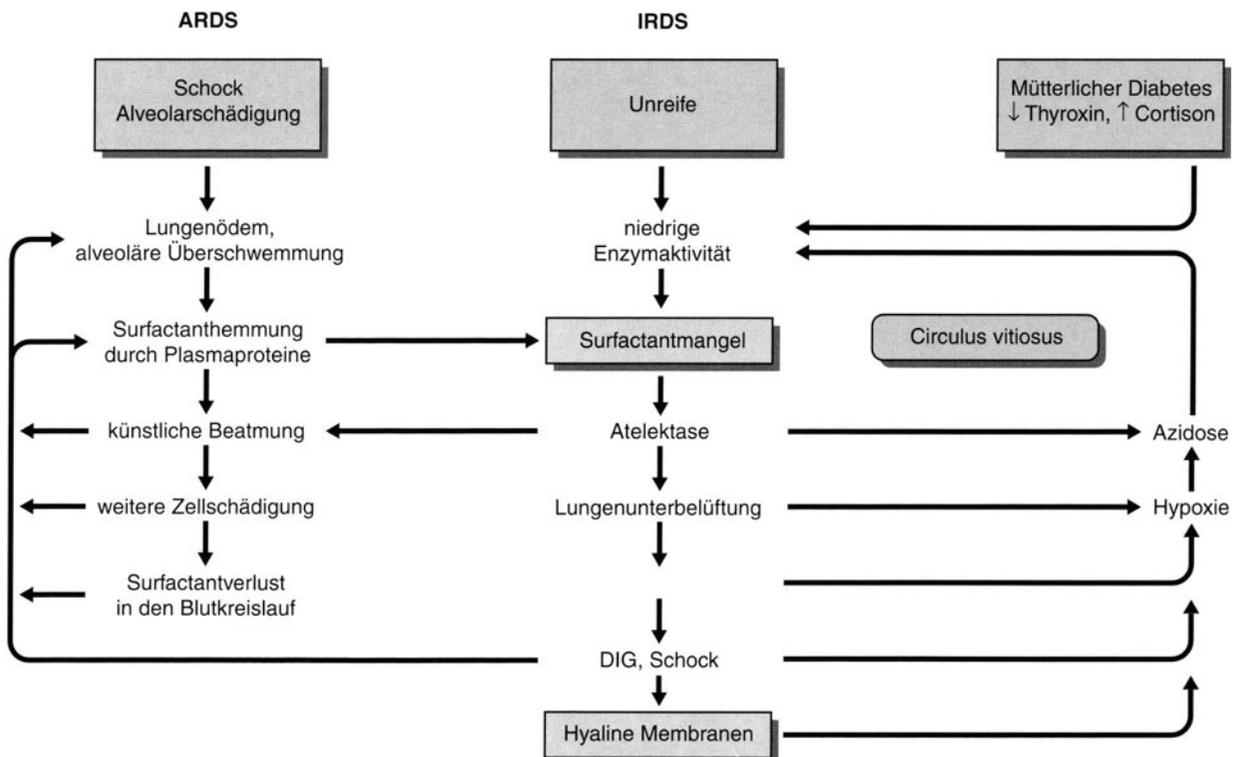
sung ca. 10%, unspezifischen Blutungen ca. 13%), Diabetes mellitus u. a.;

- nach *intrauteriner Vorschädigung* in Form von gestörter Plazentafunktion und Amnioninfektion bei sehr unreifen Frühgeborenen. Ein Atemnot-Syndrom wird zwar erst *nach der Geburt manifest*, aber es *beginnt zum Teil bereits intrauterin*. Darauf sind möglicherweise Unterschiede im Reaktionsverhalten bei exogener Surfactanttherapie Frühgeborener mit RDS zurückzuführen. Es kann vermutet werden, daß es sich bei den „Nonrespondern“ um ARDS-Fälle handelt<sup>52</sup>.

**Morphologie.** Makroskopisch im akuten Stadium; d. h. bei Neugeborenen, die innerhalb der ersten 3 Tage nach der Geburt verstorben sind: Norm- bis übergewichtige Lungen mit kongestiver kompakter Atelektase (*Splenisation*) oder – besonders nach maschineller Beatmung – Dystelektase mit dem Nebeneinander grau-roter Atelektasezonen und herdförmiger Überblähung. Nach *Beatmung* ist wiederholt ein meist feinblasiges *interstitielles Emphysem* zu finden.

Mikroskopisch findet sich eine charakteristische Trias:

- *Atelektase* mit Kollaps der peripheren Atemwege bei häufig dilatierten Bronchioli.
- *Kongestion* und *Ödem*: Engstellung der Arteriolen und extrem dilatierte Kapillaren und Venen. In den



**Abb. 3.24.** Pathophysiologie der Atemnot-Syndrome<sup>52</sup>

ersten Stunden interstitielles Ödem im Bereich der Azini und peribronchial sowie Lymphangiektasie der Septen und der Pleura.

- *Hyaline Membranen*; im frischen Stadium (etwa nach 1/2–2 h pp) tapetenförmig an der Wand der Bronchioli und postbronchiolären Atemwege, in späteren Stadien häufig abgelöst.
- Sehr frühzeitig können *Nekrosen im Bereich der Pneumozyten* auftreten. Sie können in gut erhaltenem Lungengewebe bereits vor Manifestation der *hyalinen Membranen* nachgewiesen werden.
- Fakultativ finden sich Zeichen der *disseminierten intravasalen Gerinnung* sowie *alveoläre Blutungen* in unterschiedlicher Ausdehnung.
- Sog. *gelbe hyaline Membranen* werden bei Frühgeborenen mit *Hyperbilirubinämie*, nach positiver *Druckbeatmung mit relativ hohem Sauerstoffanteil* beobachtet. Ihre Entstehung ist an diese *besondere Beatmungsform* gebunden. Sie dürfte Folge einer gesteigerten Permeabilität der intrapulmonalen Luft/Blutschranke für Bilirubin-Eiweiß-Komplexe sein.

**Spontane Resorption hyaliner Membranen.** Etwa 24–36 h nach dem Beginn des RDS beginnt ein *zellulärer Abbau* der Membranen<sup>6</sup>. In der Lichtung der Atemwege kommt es zur *Ansammlung von Makrophagen*, die in die Membranen einwandern. *Granulozyten* sind in geringerer Zahl nachzuweisen. Im Interstitium findet sich kein Zellinfiltrat. Infolge des Abbaus kann sich Membranmaterial ablösen und Lichtungen vorgeschalteter Bronchioli und peripherer Bronchien verlegen. Festhaftende Membranen nach dem 2. Lebenstag sprechen dagegen für eine Fortdauer der Schädigung, z.B. durch Beatmung. *Differentialdiagnostisch* ist die resorptive Zellreaktion gegenüber einer *konnatalen Pneumonie* abzugrenzen. Gegen eine Pneumonie sprechen: geringer Granulozytengehalt in den Lichtungen, kein interstitielles Zellinfiltrat, keine Amnionentzündung, keine Erreger (Cave: vorausgegangene Antibiose bei der Mutter und/oder Kind).

**Komplikationen der Hyalin-Membran-Krankheit.** Sie sind *häufig iatrogen* und stehen zum Teil in Beziehung zu für das Überleben notwendigen Behandlungsmaßnahmen: persistierender Ductus arteriosus Botalli, interstitielles Lungenemphysem, bronchopulmonale Dysplasie (▷ S. 441).

#### Extrapulmonale Befunde bei hyaliner Membrankrankheit

- *Persistierender Ductus arteriosus (PDA)*. Je unreifer das Frühgeborene ist, umso unreifer ist auch die Muskulatur des Ductus arteriosus. Sie reagiert schwächer auf die postnatalen Kontraktionsreize. *Bei jedem Frühgeborenen vor der 32. SSW muß an die Möglichkeit der Entwicklung eines symptomatischen Ductus arteriosus gedacht werden*<sup>20</sup>.
- *Generalisiertes Ödem*.

- *Hypoxidotische Tubulopathie* und interstitielles Ödem der Nieren.
- Akuter *Blutstau der inneren Organe*, interstitielle Blutungen.
- *Verbrauchskoagulopathie*: DIG sind in unterschiedlicher Häufigkeit nachzuweisen. Hauptlokalisationsorte sind die Leber, die Nebennieren, die Lungen und die Milz, außerdem können gelegentlich bereits DIG in der Plazenta gefunden werden. *Folge der Verbrauchskoagulopathie* ist neben der Ausbildung massiver Lungenblutungen eine *allgemeine Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese)*.

#### Todesursachen

- *Kardiorespiratorische Insuffizienz*.
- *Intrazerebrale Blutung* mit Tamponade der Hirnventrikel und der basalen Zisternen.
- *Hämorrhagische Diathese* bei Verbrauchskoagulopathie.
- *Iatrogene Folgen der Beatmung*.
- *Infektion*<sup>61</sup>.

#### Massive Lungenblutungen

**Definition.** Massive Blutungen in mindestens 2 Lappen bzw. wenn mehr als 1/3 des Lungengewebes betroffen ist<sup>28</sup>.

**Epidemiologie.** *Kleinherdige intraalveoläre oder auch interstitielle Blutungen* sind in der Lunge perinataler Todesfälle ein häufiger Befund. Demgegenüber treten *massive Lungenblutungen* deutlich seltener auf. Betroffen sind ältere Früh- und Reifgeborene, der Anteil männlicher hypotropher Neugeborener ist erhöht. *Klinisch* erfolgt gewöhnlich in der ersten Lebenswoche eine plötzliche Verschlechterung im Zustand des Kindes mit Nachweis von Blut oder bluthaltiger Flüssigkeit in Trachea und Bronchien.

**Ätiologie, Pathogenese.** Massive Lungenblutungen können sowohl in *isolierter Form* für das klinische Bild eines RDS verantwortlich sein als auch *in Verbindung mit Hyalin-Membran-Krankheit*, Pneumonie, bronchopulmonaler Dysplasie, DIG mit Verbrauchskoagulopathie, Koagulopathie aus anderer Ursache, konnatalen Herzfehlern und kongenitaler Hyperammonämie vorkommen<sup>14,16,21,25,41</sup>.

**Morphologie.** *Makroskopisch* findet sich ein buntes Bild mit dem Nebeneinander dunkelroter Bezirke und überblähter heller Partien.

*Histologisch* handelt es sich um *alveoläre Blutungen* mit gleichzeitiger extremer Blutfülle der peripheren Lungenstrombahn. Daneben kommen auch *interstitielle und septale Blutungen* vor allem bei früh postnatal verstorbenen Neugeborenen vor.

*Differentialdiagnostisch* ist eine

- *Aspiration von Blut* in die kindliche Lunge abzugrenzen: bei Blutungen aus Vasa praevia sive aberrantia oder Nabelschnurgefäßen, vorzeitiger Plazentalösung, Plazentarandblutung oder bei mütterlicher Blutung unter der Geburt aus anderer Ursache. Ferner bei Blutungen des Neugeborenen aus dem Mund und den oberen Luftwegen, z.B. als Intubationsfolge.
- In Betracht kommt auch das *Frühstadium eines hämorrhagischen Infarktes* bei entsprechender Ausdehnung innerhalb eines oder mehrerer Lobuli und Thrombus/Embolus in peripheren Arterienästen.

## Mekoniumaspirations-Syndrom

Vorzeitige Mekoniumausstoßung in das Fruchtwasser wird bei 9% aller Geburten beobachtet<sup>45,47</sup>.

**Epidemiologie.** Ein Mekoniumaspirations-Syndrom kommt in etwa 1–2% der Neugeborenen vor, betroffen sind vor allem *hypotrophe Reifgeborene und übertragene Kinder*.

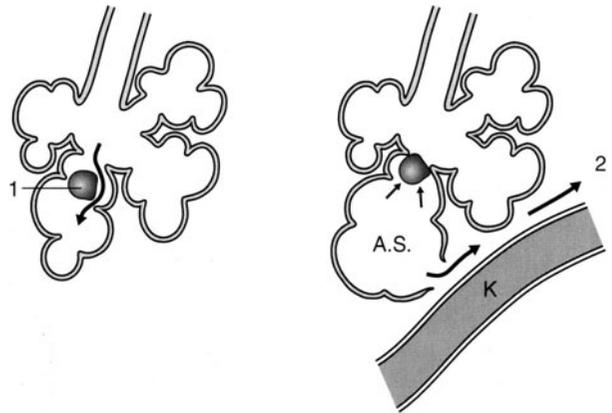
Als *Todesursache* beobachteten wir das Mekoniumaspirations-Syndrom in 2,6% der obduzierten Neugeborenenfrühtodesfälle.

**Pathogenese.** Zur Entstehung eines Mekoniumsyndroms sind 2 Voraussetzungen erforderlich:

- *reichlich Mekonium in der Amnionflüssigkeit* und
- *gesteigerte Atembewegungen des Feten in utero*.

Die *intrauterine Hypoxie* ist gemeinsame Ursache für Beides. Eine Hypoxie, genügender Schweregrad und Dauer vorausgesetzt, führt zur *mesenterialen Vasokonstriktion* und *Darmischämie*. Die Folge ist eine *vorübergehend gesteigerte Peristaltik* bei gleichzeitiger *Erschlaffung des Analsphinkters*, so daß Mekonium in das Fruchtwasser abgesetzt wird<sup>12,13</sup>. Zu gleicher Zeit verursacht die Hypoxie eine *gesteigerte Atemaktivität* mit besonders kräftigen Atembewegungen, so daß *Mekonium* bis in die Bronchioli und prospektiven Atemwege „*aspiriert*“ werden kann. Andererseits kann das Mekonium auch erst unter der Geburt mit den ersten Atemzügen in die Lungen gelangen. Es entstehen: *Atektase*, Areale mit *post-bronchiolärer Überblähung der Sacculi* sowie eine *chemische Alveolitis*. Diese Veränderungen haben einen vermehrten intrapulmonalen Shunt, eine reduzierte Diffusionskapazität und herabgesetzte Lungencompliance zur Folge.

**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich um Lungen mit fein- und grobherdigen *Atektasen* und *Überblähung*. Die Schnittflächen sind wie die abpreßbare Flüssigkeit grün verfärbt. *Histologisch* findet



**Abb. 3.25.** Schematische Darstellung ventilartiger Verschlüsse in der Atemwegsperipherie bei Mekoniumaspirations-Syndrom. A. S. Sacculi/Alveolen. K Kapillare. 1 Mekoniumpfropf, 2 Interstitielles Lungenemphysem

man in unregelmäßiger Verteilung *Mekoniumpfropfe* sowie amorphe und zelluläre Bestandteile des Fruchtwassers in peripheren Bronchien, Bronchiolen, seltener in den Sacculi.

## Folgeveränderungen

- *Interstitielles Lungenemphysem, Pneumothorax:* Die Mekoniumpfropfe bewirken *ventilartige Verschlüsse der Bronchioli*, indem die Luft in die peripheren Atemwege eingeatmet, aber nicht wieder ausgeatmet werden kann (Abb. 3.25). Die Folge ist *Überblähung* und *Dehnung* der Sacculi bzw. Alveolen, *Wanddefekte* oder *Wandrapture* mit *Übertritt* von Luft in das Bindegewebe: *interstitielles Lungenemphysem*. Ausbreitung zur Pleura, zum Hilus entlang der großen Gefäße und Bronchien, in das Mediastinum entlang der Lungengefäße (*Pneumothorax, Mediastinalempysem, Pneumoperikard*).
- *Persistierende fetale Zirkulation (PFC-Syndrom):* Postpartum sinkt normalerweise der pulmonale Gefäßwiderstand rasch ab. Die fetalen Kreislaufkurzschlüsse schließen sich, zumindest funktionell. Bleibt ein solcher *kardiopulmonaler Adaptationsprozeß* aus, so bleiben Pulmonalarteriendruck und -widerstand hoch. Über das Foramen ovale, den Ductus arteriosus und über ausgedehnte intrapulmonale Kurzschlüsse mischt sich venöses Blut dem arteriellen bei.
- *Alveolitis:* Akute Schädigung und Nekrose des Epithels von Bronchiolen und Alveolen mit Ausbildung eines intraalveolären und interstitiellen Ödems. Bei Neugeborenen, welche die Aspiration mehrere Stunden überlebt haben, kann auch ein *granulozytäres Exsudat* innerhalb des Aspirates und der Mekoniumpfropfe beobachtet werden. Ein *Erregernachweis* gelingt aber nur in einem Teil dieser Kinder<sup>23,45</sup>.

## Perinatalpneumonie

**Definition.** In der Regel bronchogen entstandene, seltener hämatogene Pneumonie in der Perinatalperiode: Konnatale Pneumonie und postnatal erworbene Neugeborenenpneumonie.

**Epidemiologie.** Eine Perinatalpneumonie wird bei Neugeborenenobduktionen häufig beobachtet. Wir fanden diese unter den *Neugeborenentodesfällen* des 1.–7. Lebensstages in ca. 15%, in Übereinstimmung mit den Angaben des US Collaborative Perinatal Project<sup>49</sup>.

**Klassifikation.** Es sind 2 Hauptformen zu unterscheiden:

- *Konnatale* (intrauterine Aspirations-)pneumonie,
- *postnatal erworbene Neugeborenenpneumonie*.

Nach dem *Infektionsmodus* ist eine weitere *Untergliederung* der Pneumonieformen möglich<sup>16</sup>:

- *Konnatale Pneumonie:*
  - bei *transplazentarem Infektionsweg*. Sie tritt im Rahmen einer *generalisierten Infektion* auf (Viren, Bakterien, Protozoen) (vgl. Kap. 4);
  - als *Aspirationspneumonie* im Rahmen eines *Amnioninfektions-Syndroms* bei Feten, Totgeborenen und/oder Lebendgeborenen, die in den ersten Tagen postnatal sterben.
- *Intrapartal erworbene Pneumonie:* Bei Erregerbesiedlung der Geburtswege und Infektion während der Geburt.
- *Postnatale Neugeborenenpneumonie.* Die Erreger stammen aus dem Umfeld des Neugeborenen (horizontale Infektion).

**Erregernachweis.** Der Erregernachweis kann erfolgen durch:

- *Abstriche* aus der Verschiebeschicht zwischen Amnion und Chorion *der plazentaren Deckplatte*, um Kontaminationskeime möglichst zu vermeiden;
- beim Kind durch *Abstriche von Haut* und *äußeren Körperöffnungen* sowie Kulturen von Lunge, Magen und Darm, Leber und Milz und venösem Herzblut.

Bei der konnatalen Aspirationspneumonie kommen die Erreger des Amnioninfektions-Syndroms sowie Erreger der bakteriellen Vaginose in Betracht (▷ Kap. 4).

Bei Neugeborenen, vor allem bei sehr unreifen Frühgeborenen, sind *nosokomiale Infektionen* besonders häufig. Dabei gelten als nosokomial solche Infektionen, die während stationärer Behandlung ab 72 h nach der Geburt auftreten („*late onset*“)<sup>60</sup>. Bei nosokomialen Infektionen handelt es sich am häufigsten um *Pneumonie* und *Sepsis*, es kommen aber auch *nekrotisierende Enterokolitis*, *Meningitis* und *Harnwegsinfektionen* in Betracht.

**Morphologie.** *Makroskopisch* herrschen Atelektase oder *Dystelektase* vor, die *Schnittfläche* ist häufig *körnig* und zum Teil ist *Exsudat* auszupressen.

*Mikroskopisch* findet sich bei der

- *konnatalen Aspirationspneumonie* ein granulozytenreiches Exsudat in den Lichtungen der peripheren Atemwege und Bronchioli, unterschiedlich reich vermengt mit Fruchtwasserbestandteilen und auch mit Mekonium.
- Bei sehr *unreifen Frühgeborenen* vor der 26. SSW und *bei Feten* fanden wir als Hinweis auf eine Infektion neben der Aspiration von granulozytenhaltigem Fruchtwasser eine *vermehrte Lymphfollikelbildung peribronchial* und ein zum Teil nur geringgradiges interstitielles Zellinfiltrat (*fetale Aspirationspneumonie*).
- *postnatalen Neugeborenenpneumonie:* neben Granulozyten häufig ein fibrinreiches Exsudat in peripheren Bronchien und Alveoli, außerdem Zellnekrosen und Gruppen von Alveolarmakrophagen.

Bei beiden Pneumonieformen bestehen *Begleitveränderungen* in Form von interstitiellem, septalem oder alveolärem *Ödem* und *Blutungen*. Außerdem können gleichzeitig *hyaline Membranen* ausgebildet sein (▷ Streptokokken Gruppe B-Infektion).

### Differentialdiagnose

- Für die *konnatale Aspirationspneumonie* sprechen: Amnioninfektion, Klinik und Plazentamorphologie, *Totgeborene* oder *Neugeborenentodesfälle der ersten zwei Tage*, granulozytäres Exsudat und Fruchtwasseraspirat in den Atemwegen, wenig Fibrin im Exsudat;
- für eine *postnatale Entstehung* der Pneumonie sprechen: *postnataler Beginn* nach pneumoniefreiem Intervall (*Todesfälle nach dem 3. Lebensstag*), maschinelle Beatmung, eitriges und fibrinreiches Exsudat, Bronchiolar- und Alveolarzellnekrosen.

### Pneumonie bei B-Streptokokkeninfektion

Eine foudroyant verlaufende intrauterin oder intrapartal erworbene Pneumonie tritt bei B-Streptokokkeninfektion auf, besonders nach *vorzeitigem Blasensprung* und bei *Frühgeborenen*, aber auch bei Reifgeborenen. Dabei spielt nicht die häufige vaginale Besiedlung der Mutter mit B-Streptokokken eine entscheidende Rolle, sondern die bei ca. 10% der B-Streptokokken-Trägerinnen bestehende *Unfähigkeit, IgG-Antikörper gegen diesen Erreger zu bilden* und *an den Fetus weiterzugeben*<sup>51</sup>.

*Morphologisch* findet sich nicht das Bild der konnatalen Pneumonie, sondern das der Hyalin-Membran-Krankheit. Die Gram-positiven Kokken sind innerhalb der Membranen nachzuweisen. Bei einigen Kindern ist der Lungenbefund bereits Teilaspekt einer Septikämie: *Early-onset-Sepsis*.

Eine Early-onset-Pneumonie, die dem Verlauf der B-Streptokokken-Erkrankung sehr ähnlich ist, kann auch bei *Hämophilusinfektion* auftreten<sup>16</sup>.

## Komplikationen bei Beatmung des Neugeborenen

### Intubationsschäden an den großen Luftwegen

Intubationsschäden entstehen durch den *Intubationsvorgang selbst* und durch den *ständigen Wandkontakt des liegenden Tubus*<sup>6,30</sup>.

Es werden *verschiedene Grade* der Intensität unterschieden, die sowohl vom *Zeitfaktor* als auch von der besonderen *Vulnerabilität* der Schleimhaut der Frühgeborenen abhängig sind.

- *Grad I*: Polsterförmiges *Ödem* und *Blutfülle* der Schleimhaut an folgenden Prädisloktionsorten: Epiglottis, innere Stimmritzenkommissur, Ary- und Ringknorpel, ventrale Knorpelspannen der Trachea sowie Pars membranacea.
- *Grad II*: Häufig symmetrisch ausgebildete *Schleimhautnekrosen* im Bereich knorpeliger Widerlager.
- *Grad III*: Tiefe *Schleimhautulzeration* und *Wanddefekte* mit Freilegung des Knorpels. Es besteht die Gefahr von Perforation, Blutung, fortgeleiteter Infektion, Chondromalazie und sekundärer narbiger Stenose.

### Nekrotisierende Tracheobronchitis

*Sehr seltene*, aber *schwere Schädigung* der Trachea und großen Bronchien, welche vor allem *nach Hochfrequenz-Jet-Beatmung* auftritt<sup>22</sup>, möglicherweise auch nach Trachealverletzungen durch *Endoskopie* oder anderen Eingriffen entstehen kann<sup>46</sup>.

### Morphologie

- Herdförmig umschriebene, tiefreichende *Epithel- und Wandnekrosen* in Trachea und/oder großen Bronchien.
- Die Lichtung *stenosierende Pseudomembranen* aus Schleim, Fibrin und desquamierten Epithelien, vermischt mit Granulozyten.
- Einengung der Lichtung durch Ausbildung von *Granulationsgewebe* in der Wand und Hyperplasie der mukösen Drüsen, Übergang in *zirkuläre narbige Strikturen mit Lichtungsstenosen*. Im abhängigen Lungengewebe sind zahlreiche Atemwege durch Schleim unregelmäßig stark aufgeweitet. *Differentialdiagnostisch* abzugrenzen ist die *kongenitale Bronchomalazie*. Sie ist Teil eines *X-gebundenen rezessiven Syndroms* mit Brustkorbdeformität, Dolichocephalie, Muskeldystrophie und Hodenatrophie<sup>14</sup>. Bei diesen Kindern findet sich eine abnorme Entwicklung der Bronchialknorpel mit Kollaps der Lichtung und sekundärer Pneumonie.

### Extraalveoläre Gasansammlung

Sie tritt spontan in etwa 1–3% der Fälle mit *Atemnot-Syndrom* auf. Sie ist bei *maschineller Beatmung* 10mal häufiger.

*Häufige Formen*: Interstitielles Emphysem, Pneumothorax und Mediastinalemphysem, seltener sind Pneumoperikard und Pneumoperitoneum.

### Interstitielles Lungenemphysem

Ein *akutes ILE* kann *spontan* auftreten, ist aber gewöhnlich eine *Komplikation* bei Neugeborenen mit Lungenhypoplasie und Lungenunreife, Hyalin-Membran-Krankheit, bronchopulmonaler Dysplasie oder Mekoniumaspirationssyndrom.

*Disponierende Faktoren* sind:

- Mangelnde Entfaltbarkeit der Lunge bei *geweblicher Unreife*,
- Schädigung von Bronchiolar- und Alveolarwand durch *Hypoxie* und *Infektion*,
- Ventilverschlüsse der Bronchien und Bronchiolen bei *Mekoniumaspiration* und die
- Alveolarwandschädigung durch Sauerstoff- und Barotrauma bei *maschineller Beatmung*.

**Morphologie.** Epitheluntergang und Ruptur in der Wand dilatierter Azini mit bläschenartiger Luftansammlung in benachbartem Interstitium. Ausbreitung des Emphysems vor allem entlang von Bronchien und Gefäßen hiluswärts und geringgradiger auch in Richtung Pleura. In schweren Fällen grobbläsige Zerreibungen des Lungparenchyms. Kompression des umliegenden Lungengewebes, häufig interstitielle Blutungen.

*Folgeveränderungen* betreffen das Fortschreiten der interstitiellen Luftansammlung außerhalb der Lunge mit Entwicklung eines *Mediastinal-, Perikard- und Retroperitonealemphysems* sowie mit *Pneumothorax*.

- *Chronisch-persistierendes interstitielles Lungenemphysem*. Es findet sich gewöhnlich bei *Frühgeborenen nach Beatmung*. Es kann *lokalisiert* und *diffus* ausgebildet sein. Es ist in der Regel *multizystisch*, raumverdrängend und bevorzugt den linken oberen Lungenlappen. Bei mehreren Wochen alten Säuglingen ist u.U. eine chirurgische Entfernung notwendig.

*Histologisch* finden sich unregelmäßig große *Zysten mit fibröser Wand*, in welcher sich *Siderophagen* und wiederholt auch *Riesenzellen* vom Fremdkörpertyp nachweisen lassen. Das benachbarte Lungengewebe ist *atelektatisch* und zeigt häufiger Grade einer *bronchopulmonalen Dysplasie* auf<sup>57,58</sup>.

## Bronchopulmonale Dysplasie

Synonym: Beatmungslunge des Neugeborenen

**Definition.** *Postnatal erworbene, stadienhaft verlaufende, chronische Lungenerkrankung mit wabigem bis kleinzystischem Parenchymbau, die vor allem bei Frühgeborenen und in der Regel nach Beatmung auftritt*<sup>14</sup>.

*Klinisch* handelt es sich um eine *iatrogene Atemwegs-erkrankung* mit *typischen Röntgenzeichen* und mit *Abhängigkeit von Sauerstoff und/oder künstlicher Beatmung* über den 28. Lebenstag hinaus. *Morphologische Merkmale* einer bronchopulmonalen Dysplasie sind aber bereits *ab 3.–5. Lebenstag* beatmeter Kinder zu sehen<sup>14</sup>.

**Epidemiologie.** 15% der Kinder mit Atemnot-Syndrom, die länger als 3 Tage künstlich beatmet werden. Die *Häufigkeit variiert mit dem Geburtsgewicht der Kinder*. Eine Respiratorabhängigkeit über 28 Tage besteht bei 68% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 500–750 g, bei 29% von 751–1000 g und bei 4% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1001–1500 g<sup>34</sup>.

**Pathogenese.** Die BPD entsteht durch Zusammenwirken von *funktioneller und struktureller Unreife der Lunge, Barotrauma* und *Sauerstofftoxizität*. Eine erhöhte Sauerstoffempfindlichkeit des Frühgeborenen erklärt sich möglicherweise durch die *Verminderung der Superoxiddismutase*.

*Prädisponierende Faktoren* sind<sup>14,16</sup>:

- Gestationsalter *unter 28 Wochen*,
- Beatmung mit *hohem Inspirationsdruck*,
- *Barotrauma*,
- *persistierender Ductus arteriosus Botalli*,
- Infektion mit *Ureaplasma urealyticum*,
- *genetische Risiken*: Kinder mit BPD sind *HLA-A2-positiv*<sup>26</sup>.

**Morphologie.** Die morphologischen Veränderungen einer BPD können in *verschiedene Phasen* gegliedert werden (Tabelle 3.29)<sup>14,57</sup>.

*Frühveränderungen* können bereits *innerhalb der ersten Lebenswoche* auftreten, in Abhängigkeit vom primären Lungenreifestand, von der Art der Beatmung, der Sauerstoffkonzentration und des Beatmungsdruckes.

*Makroskopisch* sind die Lungen *im Frühstadium* vergrößert, sie sind zunächst atelektatisch und graurot gefärbt. Belüftete Areale oder Emphysemblasen sind kleinherdig. Im *reparativen Stadium* ist in der übergroßen Lunge ein Nebeneinander von indurierter Atelektase und Emphysem mit einem kopfsteinpflasterartigen Umbau der pleuralen Oberfläche charakteristisch.

**Tabelle 3.29.** Histomorphologische Stadieneinteilung der bronchopulmonalen Dysplasie

| Stadium                       | Histologische Merkmale  |
|-------------------------------|---|
| I. Akut, nekrotisch-exsudativ | Hyaline Membranen, teils pfpfartig<br>„Nekrotisierende“ Bronchiolitis obliterans<br><br>Interstitielles Ödem: Intra-, -interazinär, interlobulär, perivaskulär<br>Interstitiell geringe Bindegewebszellvermehrung und Entzündungszellen<br>Nebeneinander Atelektase und akute Überblähung von Azini. ILE            |
| II a) Subakut-reparativ       | Bronchitis obliterans, Reste hyaliner Membranen in Organisation<br>Pneumozyten Typ II –Hyperregeneration, mit Dysplasie<br>Interstitielles Ödem und Bindegewebsproliferation mit Übergang in Fibrose<br>Muskuläre Wandhyperplasie von Bronchien und Bronchioli<br>Plattenepithelmetaplasie im Bereich der Bronchien |
| II b) Chronisch-reparativ     | Veränderungen wie Stadium II a), jedoch Vorherrschen von Fibrose und Narbenfeldern sowie Emphysem (Kopfsteinpflasterlunge)<br>Hyperplasie der Media und Ödem der Adventitia der peripheren Pulmonalarterien<br>Residuelle, teils organisierte Bronchiolitis obliterans  |
| III – LSHBPD (Stocker)        | Nebeneinander unterschiedliche Grade von Fibrose und regelrecht aufgebaute Parenchym<br>Herdförmig chronisches Emphysem<br>Fibrose der Interlobularsepten<br>Hyperplasie der Media und Fibrose der Adventitia der peripheren Pulmonalarterien   |

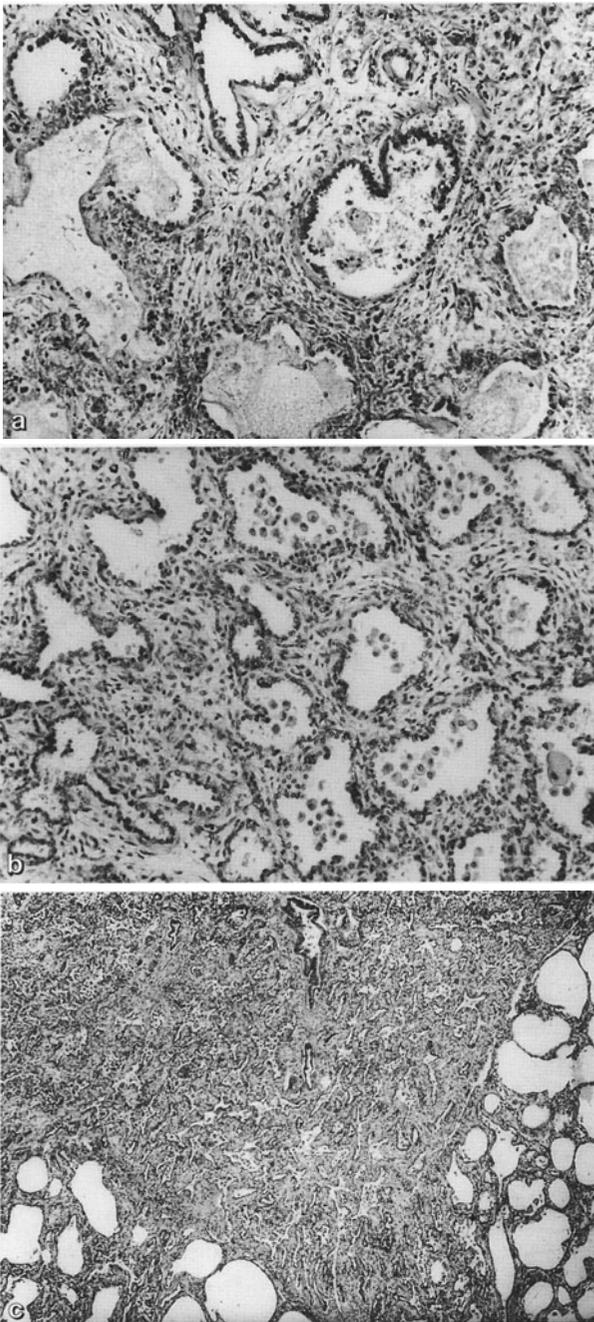
*Mikroskopische Kennzeichen* sind ein Nebeneinander von *Gewebschädigung, fehlgeleiteter Epithelregeneration* und *reparativer Ersatzgewebsbildung* (Abb. 3.26 a–c).

Aufgrund des histologischen Bildes sind zu unterscheiden:

- *akut-nekrotisches Stadium (I)*,
- *subakut-reparatives Stadium (IIa)*,
- *chronisch-reparatives Stadium (IIb)* und das *Endstadium*,
- *Longstanding „healed“ BPD*<sup>56</sup> (III).

**Komplikationen.** Eine Reihe der Komplikationen bei BPD sind *therapiebedingt*<sup>6</sup>. Sie stehen nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit den Lungenveränderungen<sup>53</sup>:

- *Narben und Stenose der Trachea* können als Folge der Intubation auftreten.



**Abb. 3.26 a–c.** Bronchopulmonale Dysplasie. **a** Interstitielles Ödem, Wandnekrosen; wenige interstitielle Zellinfiltrate (HE, 125:1). **b** Pneumozytenregeneration, respiratorische Makrophagen, interstitielle Bindegewebszellvermehrung (HE, 125:1). **c** Nebeneinander von Atelektase mit interstitieller Fibrose und Emphysem. (HE, 40:1)

- Schwierigkeiten bei der Ernährung sowie Wachstumsverzögerung sind häufig.
- Fettembolien sind als Folge einer intravenösen Hyperalimentation beschrieben worden<sup>42</sup>.
- Pulmonalgefäßveränderungen: Mediahypertrophie der peripheren Arterien und Arteriolen, abnorme

Muskularisation der peripheren Gefäße und Reduktion des Gesamtquerschnittes der Gefäße im Stadium IIb als Hinweis auf PPHN ( $\triangleright$  unten)<sup>33</sup> und konsekutives Cor pulmonale.

- *Langzeitkomplikationen* betreffen häufig wiederkehrende *respiratorische Probleme* und ein *erhöhtes Risiko gegenüber Virusinfektion und Bronchopneumonie*.

Untersuchungen an 5- bzw. 10-Jahresüberlebenden ergaben, daß diese Kinder häufiger zur Entstehung *chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen* neigen<sup>18</sup>.

**Todesursachen.** Die *Sterblichkeit der BPD* wird mit 10–25% angegeben. Die Mehrzahl der Todesfälle erfolgt jenseits der Neonatalperiode und die Kinder sind vermehrt von *plötzlichem Kindstod* bedroht<sup>69</sup>.

- *Bakterielle und virale Pneumonie.* Pneumonische Infiltrate sind in der Lunge mit BPD häufig nachzuweisen. Sie entstehen möglicherweise im Zusammenhang mit einer *mukoziliären Insuffizienz* der Bronchialschleimhaut bei Plattenepithelmetaplasie und einem *erworbenen Immundefekt* bei fortgeschrittener *Thymusinversion und -atrophie*, welche bei der Autopsie von Kindern mit BPD häufig vorliegt;
- *dekompensiertes Cor pulmonale* als Folge der PPHN der Spätstadien;
- *posthämorrhagischer Hydrozephalus*;
- *massive Lungenblutungen*.

### Gefäßveränderungen der Neugeborenenlungen

Zu unterscheiden sind:

- *Persistierende pulmonale Hypertonie* des Neugeborenen;
- *Lungenarterienembolie*.

### Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

Synonyme: Persistierende fetale Zirkulation, PFC-Syndrom

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen beim Neugeborenen, die zu einem *erhöhten Gefäßwiderstand in der Lunge* nach der Geburt führen können<sup>16</sup> (Tabelle 3.30). Der Pulmonalarteriendruck bleibt hoch und über das Foramen ovale und Ductus arteriosus mischt sich venöses Blut dem arteriellen bei (*Rechts-Links-Shunt*). Der Begriff der PPHN wird häufig nur für die *idiopathische Form* verwendet<sup>54,55</sup>. Bei der *sekundären Form* sind *verschiedene Auslösefaktoren* bekannt: fetale Hypoxie, Mekoniumaspiration, Lungenhypoplasie, Zwerchfellhernie, Hydrops fetalis, Hypoglykämie und Polyzythämie sowie Frühform der Streptokokken-B-Sepsis<sup>35</sup>. Sie ist eine *gefürchtete Komplikation in den Spätstadien der BPD*.

**Tabelle 3.30.** Pathogenetische und ätiologische Faktoren der persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (16, 31)

|     |  |
|-----|--|
| I   | Ausbleiben der postnatalen Erniedrigung des Lungenarterienwiderstandes bei orthologer Strukturentwicklung<br>– Übergroßer Ventrikelseptumdefekt<br>– Erhöhte Viskosität des Blutes   |
| II  | Vorzeitige, intrauterine Mediaentwicklung in den peripheren Lungenarterien<br>– Mekoniumaspirationssyndrom<br>– Chronische intrauterine Hypoxie (?)<br>– Idiopathisch<br>– Isolierte bilaterale Lungenhypoplasie<br>– Kongenitale Herzfehler |
| III | Entwicklungsbedingte Minderung der peripheren Lungenarterien/Querschnitt<br>– Zwerchfellhernie<br>– Bilaterale Lungenhypoplasie<br>– Alveolare Kapillardysplasie   |

Mikroskopisch findet sich eine von der Norm abweichende Verteilung mediahaltiger peripherer Lungenarterien. Normalerweise enthalten die peripheren, intraaziniären Lungenarterien distal des terminalen Bronchiolus beim Neugeborenen nur teilweise oder überhaupt keine Media. Bei Kindern mit PPHN ist dagegen bereits eine Media in den intraaziniären Lungenarterienästen und zusätzlich eine Mediaverbreiterung in den vorgeschalteten kleinen Lungenarterien nachzuweisen, außerdem eine Verbreiterung der Adventitia dieser Gefäße<sup>31</sup>. Die großen Lungenarterien zeigen häufig eine Persistenz des fetalen Musters elastischer Fasern. Selten kommen auch periphere, wahrscheinlich embolische Lungenarterienverschlüsse mit Organisation bzw. Rekanalisation des thrombotischen Materials vor<sup>6</sup>. Es resultiert eine chronische Rechtsherzhypertrophie, und es können im Krankheitsverlauf zusätzlich Begleitveränderungen, wie Thromben und nichtinfektiöse Endokarditis auftreten.

### Lungenarterienembolie

Es handelt sich in der Regel um mikroskopisch kleine, meist multiple Embolien. Nicht selten finden sich Fremdkörper, wie Katheterfragmente oder andere Materialien innerhalb des thrombotischen Materials. Auch venöse Thrombembolien nach Katheterisierung sowie nach thrombotischer Endokarditis kommen in Betracht. Als Folge von Lungenarterienverschlüssen sind periphere Postinfarktysten der Lunge beschrieben worden<sup>59</sup>.

Differentialdiagnostisch ist die Lungenvenenverschlusserkrankung abzugrenzen. Sie ist bei Neugeborenen sehr selten. Bei Säuglingen kann sie gelegentlich als Ursache des plötzlich unerwarteten Säuglingstodes gesehen werden<sup>24</sup>. Histologisch sind vor allem die Venen der Interlobularsepten fibrotisch obliteriert (EvG-Färbung!). Perivaskulär sind Blutungen und Siderophagen zu beachten<sup>67</sup>.

### Morphologie nach Surfactantsubstitution

Zum Einsatz kommen sowohl *bovine*, *porzine* als auch *synthetische Surfactantpräparate*. In der Regel wird das Präparat innerhalb weniger Minuten über einen Katheter in die Atemwege installiert.

Als Nebenwirkungen der Surfactanttherapie sind klinisch beschrieben: Obstruktion von Tubus oder Beatmungsschlauch, vorübergehender Blutdruckabfall, Schwankungen der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit und akute Lungenblutungen. Morphologisch sahen wir in einem direkten Vergleich von Lungen mit und ohne Surfactantsubstitution vermehrt Makro-, insbesondere Lipophagen intrasakkulär und interstitiell nach Surfactant-Therapie und häufiger meist kleinherdige alveoläre Lungenblutungen<sup>43,65</sup>.

### Folgeveränderungen bei Nabelgefäßkatheterismus

**Nabelvenenkatheterismus.** Zu unterscheiden sind Früh- und Spätkomplikationen<sup>30,44</sup>.

- Frühveränderungen betreffen: Thromben in der Vena umbilicalis, in extra- und intrahepatischen Ästen der Pfortader sowie im Ductus venosus. Fehlpositionen der Katheterspitze im Pfortadergebiet können umschriebene Lebernekrosen, solche im Bereich der Hohlvenen- oder Herzwand Verletzung und Blutungen zur Folge haben. Frühkomplikationen der Thromben sind Entzündung, u.U. mit nachfolgender Sepsis sowie Pfortader- oder Lungenarterienembolie.
- Die wichtigste Spätkomplikation ist die Entwicklung eines Pfortaderhochdruckes infolge von Thrombusorganisation mit Ausbildung eines prähepatischen Blockes.

**Nabelarterienkatheterismus.** Mögliche Komplikationen sind<sup>6</sup>: Thrombose im Katheterverlauf, arterielle Thrombembolie, sowie periphere Ischämie infolge Arteriospasmus (Darmgefäße), Fehlsondierung eines Astes der Aorta abdominalis, nekrotisierende Enterokolitis, umschriebene Gewebsnekrose bei Infusion gewebeirritierender Medikamente sowie hyperosmolarer Lösungen, renovaskuläre Hypertonie und gelegentlich Luftembolie.

**Punktion der Vena jugularis externa und der Vena subclavia.** Als mögliche Komplikationen kommen in Betracht: Infektionen, Luftembolie, Pneumo-, Hämato- und Hydrothorax sowie Katheterfehlposition im Mediastinum.

### Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (> S. 370)
17. Anderson WR, Engel RR (1993) Cardiopulmonary sequelae of reparative stages of bronchopulmonary dysplasia. Arch Pathol Lab Med 107:603–608

18. Askin F (1992) Respiratory tract disorders in the fetus and neonate. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) *Textbook of fetal and perinatal pathology*, vol 2. Blackwell Scientific Public, Oxford London Edinburgh Melbourne Paris Berlin Wien, pp 643–688
19. Bancalari E, Stocker JTH (eds) (1988) *Bronchopulmonary Dysplasia*. Hemisphere Publ, Washington
20. Bein G (1989) Kardiale Erkrankungen. In: Obladen M (Hrsg) *Neugeborenenintensivpflege*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 199–238
21. Bonsel F, Couchard M, Larroche J-CL, Magder L (1975) Diagnostic radiologique de l'hémorragie pulmonaire massive du nouveau-né. *Ann Radiol (Paris)* 18:419–430
22. Boros SJ, Mammel MC, Lewallen PK, et al (1986) Necrotizing tracheobronchitis: a complication of high-frequency ventilation. *J Pediatr* 109:95–100
23. Brown BL, Gleicher N (1981) Intrauterine meconium aspiration. *Obstet Gynecol* 57:26–29
24. Cagle P, Langston C (1984) Pulmonary veno-occlusive disease as a cause of sudden infant death. *Arch Pathol Lab Med* 108:338–340
25. Castile RG, Kleinberg F (1976) The pathogenesis and management of massive pulmonary hemorrhage in the neonate. *Mayo Clin Proc* 51:155–158
26. Clark DA (1982) HLA-A2 and chronic lung disease in neonates. *JAMA* 248:1868
27. Emery JL, Mithal A (1960) The number of alveoli in the terminal respiratory unit of men during late intrauterine life and childhood. *Arch Dis Childh* 35:544
28. Esterly JR, Oppenheimer EH (1966) Massive pulmonary hemorrhage in the newborn. I. Pathologic considerations. *J Pediatr* 69:3–11
29. Finer NN, Peter KL, Hayck Z, et al (1986) Prediction of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Perinatol* 6:148–156
30. Födisch HJ (1978) Langzeitfolgen der Intensivtherapie beim Neugeborenen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 62:432–436
31. Geggel RL, Reid LM (1984) The structural basis of PPHN. *Clin Perinatol* 11:525–549
32. Gluck L (ed) (1974) *Modern perinatal medicine*. Year Book Medical Publ, Chicago, pp 335–430
33. Gorenflo M, Vogel M, Obladen M (1991) Pulmonary vascular changes in bronchopulmonary dysplasia. A clinicopathologic correlation in short- and longterm survivors. *Pediatr Pathol* 11:851–866
34. Hack H, Horbar JD, Malloy MH, et al. (1991) Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and human development neonatal network. *Pediatrics* 87:587–597
35. Haworth SG (1983) Primary and secondary pulmonary hypertension in childhood. A clinico-pathological reappraisal. *Curr Top Pathol* 73:92–152
36. Hislop A, Reid L (1981) Growth and development of the respiratory system – anatomical development. In: Davis JA, Dobbing J (eds) *Scientific foundations of pediatrics*, 2nd edn. Heinemann, London, pp 390–432
37. Hjalmarson O (1981) Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand* 70:773–783
38. Huber S, Vogel M (1990) Isolierte bilaterale Lungenhypoplasie bei Oligohydramnion. *Z Klin Med* 45:1941–1944
39. Joshi VV (1991) *Common problems in pediatric pathology*. Igaku-Shoin, New York Tokyo, pp 84–113
40. King DT, Emmanouilides GC, Andrews JC, Hirose FM (1980) Morphological evidence of accelerated closure of the ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 65:872–880
41. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart
42. Levine MJ, Batish O, Wigglesworth JS et al (1984) A prospective study of intrapulmonary fat accumulation in the newborn lung following intralipid infusion. *Acta Paediatr Scand* 73:454–460
43. Long W, Thompson T, Sundell H et al (1991) Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700–1350 g infants with respiratory distress. *J Pediatr* 118:595–605
44. Mahnke PF (1979) Früh- und Spätkomplikationen des Nabelvenenkatheterismus. *Dtsch Gesundh Wesen* 34:985–988
45. Martin RJ, Klaus MH, Fanaroff AA (1986) Respiratory problems. In: Fanaroff AA (ed) *Care of the high risk neonate*. Saunders, Philadelphia London Toronto Sydney Tokyo Hongkong, pp 171–220
46. Mimouni F, Ballard JL, Ballard ET, Cotton RT (1986) Necrotizing tracheobronchitis: case report. *Pediatrics* 77:366–368
47. Moessinger AC, Collins MH, Blanc WA et al (1986) Oligohydramnios-induced lung hypoplasia: the influence of timing and duration in gestation. *Pediatr Res* 20:951–954
48. Moore TR, Longo J, Leopold GR et al (1989) The reliability and predictive value of an amniotic scoring system in severe second-trimester oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 73:739
49. Naeye RL, Tafari N (1983) Risk factors in pregnancy and diseases of the fetus and newborn. Williams & Wilkins, Baltimore
50. Nickerson BG (1984) Bronchopulmonary dysplasia – Chronic pulmonary disease following neonatal respiratory failure. *Chest* 87:528–535
51. Obladen M (1995) *Neugeborenenintensivpflege*, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 187 ff.
52. Obladen M (1992) Die Entwicklung der Surfactant-Substitutionstherapie. *Perinatal Medizin* 4 (Beilage):3–5
53. O'Brodivich HM, Mellins RB (1985) Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 132:694–709
54. Perkin RM, Anas NG (1984) Pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 105:511–522
55. Rudolph AM (1980) High pulmonary vascular resistance after birth. 1. Pathophysiologic considerations and etiologic classification. *Clin Pediatr* 19:585–590
56. Stocker JTh (1986) The pathology of longstanding “healed” bronchopulmonary dysplasia. A study of 28 infants 3–40 months of age. *Hum Pathol* 17:943–961
57. Stocker JTh (1989) Neonatal pulmonary pathology. In: Reed GB, Claireaux AE, Bain AD (eds) *Diseases of the fetus and newborn*. Chapman & Hall Medical, London, pp 247–273
58. Stocker JTh, Drake RM, Madewell JE (1978) Cystic and congenital lung diseases in the newborn. In: Rosenberg HS, Bolande RP (eds) *Perspective in pediatric pathology*, vol 4. Year Book Medical Publ, pp 93–154
59. Stocker JTh, McGill LC, Orsini EN (1985) Postinfarction peripheral cysts of the lung in pediatric patients: a possible cause of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Pediatr Pulmonol* 1:1–18
60. Stockhausen von HB (1990) Ursachen und Wandel bakterieller Infektionen bei Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Perinat* 195:131–136
61. Vocks M, Vogel M (1984) Todesursachen bei Neugeborenen mit Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom. In: Kowalewski S (Hrsg) *Pädiatr. Intensivmedizin VI*, INA Bd 47. Thieme, Stuttgart New York, S 223–225

62. Vogel M (1981) Mißbildungen und Anomalien der Lunge. In: Seifert G (Hrsg) Pathologie der Lunge, Bd 16/1 Springer, Berlin Heidelberg New York, S 126–178
63. Vogel M (1990) Histological determination of the degree of lung maturity. In: Grauel EL, Stern L, Syllm-Rapoport J (eds) Research in perinatal medicine 2. Gesundheit, Berlin, S 37–45
64. Vogel M (1990) Oligohydramnie und pulmonale Hyperplasie. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) Perinatale Medizin, Bd 13. Thieme, Stuttgart New York, S 82–86
65. Vogel M, Neudeck H (1994) Morphologisch faßbare Lungenveränderungen nach exogener Surfactant Therapie. In: Grauel EL, Wauer RR (eds) Research in perinatal medicine 3. Ullstein Mosby, Berlin, pp 123–131
66. Vogel M, Schnoy N, Dudenhausen JW (1984) Morphologische Entwicklung der Lungen: Koordination von Wachstum und Reifung peripherer Lungenstrukturen in der Fetalperiode. Verh Dtsch Ges Pathol 68:470–471
67. Waagenvoort CA, Waagenvoort N (1974) The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. Virchows Arch Pathol Anat Histol 364:69–79
68. Wauer RR, Schwerecke A, Schmalisch G (1991) Surfactant zur Prophylaxe und Therapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener. Med Aktuell 17:202–205
69. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Tausch HW (1982) Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 69:301–304
70. Wigglesworth JS (1987) Pathology of the lung in the fetus and neonate, with particular reference to problems of growth and maturation. Histopathology 11:671–678
71. Wigglesworth JS, Desai R (1981) Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. Arch Dis Childh 56:601–605

## Pathologie des Herzens

Die häufigsten Erkrankungen des Herzens von Fetus und Neugeborenen betreffen die *angeborenen Herzfehler* (▷ Bd. 1, Kap. 3).

### Erkrankungen des Myokards

*Primäre Myokarderkrankungen* sind in der Perinatalperiode *selten*.

### Myokarditis

Als häufigster Erreger wird bei Neugeborenen und Säuglingen *Coxsackie-B-Virus* gefunden. Andere Erreger sind beispielsweise *EBV*, *Echo-*, *Influenza-*, *Vari-*  
*zella-*, *Röteln* und *Zytomegalie-Viren*<sup>9,14,16,23</sup>.

Eine bakterielle herdförmige Myokarditis kann im Rahmen einer *fetalen Sepsis* und *neonatalen Septikopyämie* beobachtet werden. Eine Myokardbeteiligung ist auch bei *konnataler Listeriose* und bei *Candida-Sepsis* möglich. Schließlich sind herdförmige Myokarditiden bei *Toxoplasmose* und *Lues connata* bekannt.

## Kardiomyopathien

### Primäre Kardiomyopathie

Sie ist bei Neugeborenen *selten* anzutreffen. Die beiden relativ häufigsten Formen sind<sup>14,16</sup>:

- die *hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie* mit asymmetrischer Septumhypertrophie (subvalvuläre Aortenstenose) und
- die *obliterative Kardiomyopathie* in Form einer *Endokardfibroelastose*.

Noch seltener sind:

- die *dilatative kongestive Kardiomyopathie*: Stark ausgeprägte Myokardfibrose, häufig in Kombination mit Endokardfibrose im linken und/oder rechten Herzen infolge von intrauteriner Virusinfektion, toxischer oder metabolischer Schädigung und dilatativer Kardiomyopathie bei Stoffwechselerkrankungen;
- die *histiozytoide (xanthomatöse) Kardiomyopathie* ist histologisch durch die Ansammlung stark vergrößerter Zellen mit feingranuliertem hellem Zytoplasma gekennzeichnet<sup>22</sup>. *Ultrastrukturell* sind diese wie *Kardiomyozyten* aufgebaut, jedoch mit vermindertem Myofibrillengehalt und deutlich gesteigerter Mitochondrienzahl. *Klinisch* kommt es zu einer rasch progredienten, schließlich letalen Arrhythmie.

### Myokardinfarkt des Neugeborenen

Ischämische Nekrosen und Narben des Myokards sind bei Neugeborenen nach Intensivtherapie wiederholt zu beobachten.

*Großherdige Infarkte* sind selten, dagegen *disseminierte Myokardnekrosen häufig*<sup>16,17</sup>.

Es kann sowohl das Myokard des linken als auch – häufiger – des rechten Ventrikels betroffen sein.

*Prädilektionsorte* sind das *subendokardiale Myokard* und die *Papillarmuskeln*, bei letzteren wiederum die des rechten Ventrikels. Dabei kann es zum Bild einer *akuten Trikuspidalinsuffizienz* kommen. Bei transitorischer Myokardischämie entstehen Narben, die sekundär verkalken können.

*Ursächlich* kommt eine *akute relative Koronarinsuffizienz* bei intrauteriner und perinataler Hypoxie und Schock, ferner bei Kardiomegalie in Betracht. *Seltenere Ursachen sind*: Ursprungsanomalien der Koronararterien, Embolie und umschriebene Fibroelastose der Koronararterien, PPHN, Mekoniumaspirations-Syndrom, Diaphragmahernie, Linksherzhypoplasie-Komplex, Pulmonalarterienatresie, fetaler Hydrops, akute Volumenbelastung des Herzens, z. B. im Rahmen einer Infusion oder Transfusion, außerdem das akute fetoto-fetale Transfusions-Syndrom sowie eine fetoto-maternale Makrotransfusion.

## Konnataler Atrioventrikularblock

Der AV-Block 3. Grades kommt als idiopathische Rhythmusstörung bei Neugeborenen vor und hat eine *meist gute Prognose*. Tritt er aber – sowohl intrauterin als auch beim Neugeborenen – als *Begleiterscheinung eines Herzfehlers*, einer *Myokarditis*, einer *Hypoxie* (z. B. Nabelschnurkomplikation, chronische Plazentainsuffizienz) oder einer *Digitalismedikation* auf, so stellt er eine *vitale Bedrohung* dar<sup>19</sup>.

*Morphologisch* betreffen die Veränderungen im Reizleitungssystem Diskontinuität zwischen Vorhof, Myokard und AV-Knoten oder aber Unterbrechung der Überleitung vom AV-Knoten zum His-Bündel. Im Bereich des RLS werden *Gewebsnekrosen*, *Fibrose*, *Fettgewebsinseln* oder *Kalkablagerungen* nachgewiesen<sup>20</sup>.

## Kongenitale Herztumoren

Sie sind *sehr selten*<sup>18</sup>.

- *Rhabdomyome* werden bei Neugeborenen und Kindern sowie gelegentlich beim Fetus als *Ursache eines Hydrops universalis* beobachtet. Der Tumor besteht meist aus multiplen Knoten unterschiedlicher Größe. Er kommt sowohl im Vorhof als auch im Kammermyokard vor. Die Knötchen sind nicht gekapselt, gelegentlich findet sich eine diffuse Tumorzellinfiltration des Myokards.
- *Teratome* des Herzens sind überwiegend am *Perikard* zu finden und können durch ihre Größe oder durch Ergußbildung das Herz komprimieren. Von den echten Herztumoren sind die häufig vorkommenden
- *Endokardknötchen* abzugrenzen. Sie sind ca. 1 mm groß und werden vor allem auf der Segelklappe bei Tot- und Neugeborenen gefunden. Ihnen kommt kein Krankheitswert zu.

## Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (> S. 370)
17. Arey JB (1984) Cardiovascular pathology in infants and children. Saunders, Philadelphia, pp 320–350
18. Becker AE, Anderson RH (1981) Cardiac tumours or tumour-like lesions. In: Becker AE (ed) Pathology of congenital heart disease. Butterworth, London, pp 419–430
19. Bein G (1995) Kardiale Erkrankungen. In: Obladen M (Hrsg) Neugeborenenintensivpflege, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 223–264
20. Escher E, Scott JS (1979) Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. Br Med J 1:1235–1238
21. Franciosi RA, Blanc WA (1968) Myocardial infarcts in infants and children. J Pediatr 73:309
22. Ferrans VJ, McAllister HA Jr, Haese WH (1976) Infantile cardiomyopathy with histiocytoid change in cardiac muscle cells. Circulation 53:708–719

23. Kibrick S, Benirschke K (1956) Acute aspect of myocarditis and meningoencephalitis in the newborn child infected with coxsackie virus group B, type 3. N Engl J Med 255:883–889

## Pathologie der Abdominalorgane

Fehlbildungen ▷ Bd. 2.

### Neonatale nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

**Definition.** *Ischämische, hämorrhagisch nekrotisierende und ulzerierende Entzündung des Dün- und Dickdarms sowie der Appendix, seltener auch des Magens und des Rektums*<sup>20,22</sup>.

**Epidemiologie.** Man rechnet mit *2 Fällen auf 1000 Geburten*. Die Erkrankungshäufigkeit ist bei *sehr unreifen Frühgeborenen* größer als bei *reiferen Kindern*<sup>18</sup>. 80% der Frühgeborenen haben ein Geburtsgewicht unter 2000 g, 60% von unter 1000 g. In Obduktionsstatistiken von Neugeborenen-Früh-todesfällen ist sie in ca. 2% nachzuweisen, bei Spät-todesfällen häufiger. Wir sahen sie bei *3,7% der obduzierten Neugeborenen-todesfälle* (1.–28. Lebenstag). Die Mehrzahl der Kinder starb nach dem 8. Lebenstag.

**Ätiologie, Pathogenese.** Ursache und Entstehung der NEC sind nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Eine *multifaktorielle Entstehung* wird diskutiert<sup>6,20,22,29</sup>:

- *Ischämie der Darmwand*.
- *Postnatale intestinale Bakterienbesiedlung*, beispielsweise mit Klebsiellen Typ 26, Salmonellen, Clostridien, nicht-enteropathogenen Kolistämmen<sup>20,25</sup>.
- *Mangelnde Immunbarriere* bei Fehlen von IgA und Lymphozytenmangel.

Die NEC tritt gehäuft bei sehr unreifen Frühgeborenen mit Atemstörungen, Rechts-Links-Shunt und mit Herzfehlern auf. *Begünstigende Faktoren* sind Hyperosmolarität der Nahrung, erhöhte Viskosität des Blutes, intestinale Hypoperfusion, etwa durch Hypotonie, Hypovolämie, Hypothermie und auslösend ist möglicherweise eine bakterielle Infektion<sup>30</sup>.

**Krankheitsbild.** Häufigster *Krankheitsbeginn* ist der 5.–10. Lebenstag. 98% der Kinder wurden oral ernährt. Im *Krankheitsverlauf* werden verschiedene Schweregrade mit charakteristischen Symptomen und typischen Röntgenbefunden beschrieben:

- *Stadium I* = abdominelle Distension,
- *Stadium IIa* = Intoxikation,
- *Stadium IIb* = Störung der vitalen Funktionen,
- *Stadium III* = Komplikationen<sup>35</sup>.

**Röntgensymptome.** Intestinale Distention, Spiegelbildung, Pneumosis intestinalis sowie Gasansammlung im Portalvenensystem, ggf. Pneumoperitoneum.

**Morphologie** (Abb. 3.27 a,b). *Makroskopisch:* Segmentförmig oder diffus ausgebildetes Wandödem mit Blutungen und hämorrhagischen Nekrosen. Die betroffenen Darmsegmente sind erweitert und kongestioniert. Häufigste Lokalisationen sind das terminale Ileum, das Zökum und Colon ascendens et transversum. Folge der tiefreichenden Nekrosen sind Darmperforation und Peritonitis. Eine Pneumosis intestini ist bei der morphologischen Darmuntersuchung nicht regelmäßig nachzuweisen. Auf ihrem Boden kann bei Perforation ein Pneumoperitoneum entstehen.

*Mikroskopisch:* Infarktartige hämorrhagische Anschoppung der Schleimhaut mit Blutungen in der Lamina propria, Ödem der Submukosa und in späteren Stadien Befall der gesamten Darmwand. In einigen Fällen Nachweis von intravasalen Mikrothromben. Eine stärkere granulozytäre Entzündung ist im Bereich der Schleimhaut- und Wandnekrosen nachzuweisen, in geringerer Intensität auch in der weiteren Nachbarschaft. Gasbläschen finden sich vor allem in der Submukosa und werden u.U. von einer Riesenzellreaktion begleitet.

### Komplikationen

- Perforation, Peritonitis, Pneumoperitoneum.
- Sepsis mit Schock und Verbrauchskoagulopathie.
- Persistierende dilatierte Darmschlinge.
- Sekundäre Darmstenose und -Obliteration infolge muköser und submuköser Narben.
- Die Letalität ist hoch (ca. 25%).

### Differentialdiagnose

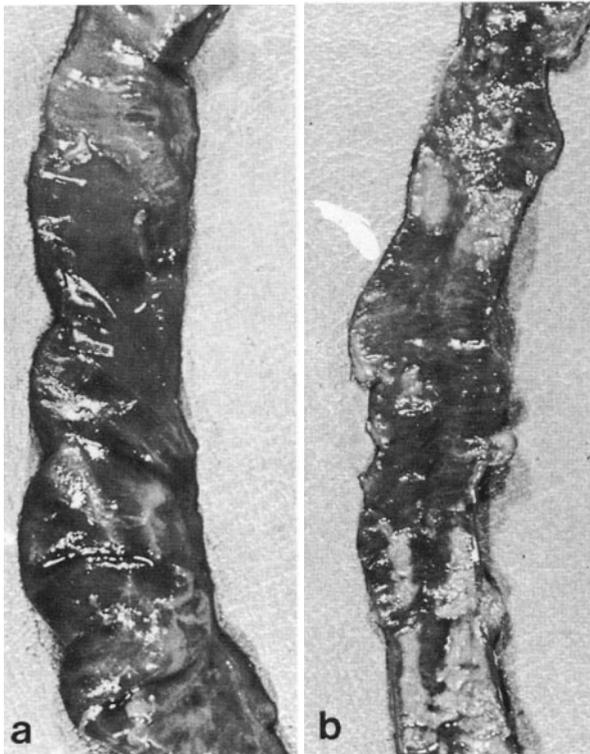
- Bakterielle Enteritis (Staphylokokken, Streptokokken, Pseudomonas) und bakterielle Kolitiden (Aerobias, Escherichia coli).
- Mesenterialinfarkt, Volvulus.
- Dickdarmperforation nach medikamentöser Therapie eines Ductus arteriosus Botalli mit Indomethacin<sup>6</sup>. Im Gegensatz zur NEC handelt es sich um eher unbeschriebene ischämische Nekrosen. Allerdings liegt insbesondere bei Frühgeborenen häufig ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen mit intensivtherapeutischen Maßnahmen vor, so daß eine Monokausalität des Indomethacins für die Darmperforation im Einzelfall nur schwer zu beweisen ist.
- Segmentförmige hämorrhagische Darminfarkte als Folge von Umbilikalvenenkatheterisierung mit Embolie über den Ductus arteriosus.

### Hämorrhagische Erosionen und Ulzera des Magens

Hämorrhagische Erosionen treten in Form scharf umschriebener, ca. 2–3 mm großer Veränderungen vor allem im distalen Korpus und im Antrumbereich des Neugeborenen auf<sup>33</sup>. Nicht selten ist der Ösophagus mitbetroffen. Erosionen betreffen auch das Duodenum und den oberen Dünndarm. In gut 3/4 der Fälle handelt es sich um Neugeborene mit perinataler Hypoxie. Auch bei NEC ist der Mitbefall des Magens und Perforation nach Indomethacin beschrieben worden.

*Histologisch* handelt es sich um Schleimhauterosionen, selten um bis in die Submukosa oder tiefer reichende Ulzera. Beide können massive Blutungen in die Magenlichtung und Perforation verursachen.

Eine Infarzierung der Magenwand wurde als Komplikation einer Nabelschnurarterienkatheterisierung mit hoher Lage des Katheters in der Aorta oberhalb des 12. BWK beobachtet<sup>34</sup>. Schleimhautulzera des Magens können auch im Rahmen von generalisierten Infektionen, wie Candida-Sepsis oder Zytomegalievirus-Infektion auftreten. Ulzera sind auch nach Tolazolingabe bei PPHN beobachtet worden<sup>6</sup>.



**Abb. 3.27 a–b.** Nekrotisierende Enterokolitis. **a** Serosa mit Durchwanderungsperitonitis. **b** Wechselnde Darmdurchmesser, hämorrhagische Schleimhautnekrosen und fibrinreiche Pseudomembranen

## Neonatale Appendizitis

Sie tritt isoliert extrem selten auf. Sie ist häufiger mitbefallen bei NEC und kann gelegentlich als Komplikation bei kongenitaler Leistenhernie gesehen werden (▷ auch Bd. 2, S. 502).

## Mekoniumileus

**Definition, Epidemiologie.** Verlegung der Darmlichtung durch eingedicktes zäh-schleimiges Mekonium. Die *Häufigkeit* beträgt 1:20 000; familiäres Vorkommen ist bekannt.

**Pathogenese.** Der *Mekoniumileus* ist fast immer Folge einer zystischen Pankreasfibrose<sup>23,31</sup>. Er wird bei gut 1/10 der Neugeborenen mit dieser rezessiv vererbaren Erkrankung gesehen. Nur *selten* tritt ein Mekoniumileus ohne zystische Pankreasfibrose auf, als sog. „Mekoniumkrankheit“.

**Krankheitsbild.** Die betroffenen Kinder sind gewöhnlich in den ersten 24 h unauffällig, danach beginnt die Symptomatik mit galligem Erbrechen, starker abdominaler Distension und Mekoniumfalten.

**Morphologie.** Als Folge des Ileus ist das *proximale Jejunum* und *Ileum* stark dilatiert und die Wand hypertrophiert, das Colon dagegen leer und schmal. Vor der Mekoniumobstruktion besteht des öfteren ein *Volvulus*, eine weitere Komplikation stellt die erworbene Dünndarmstenose dar<sup>8,9,13</sup>.

- **Pankreas:** Charakteristische Veränderungen sind in der Neugeborenenperiode nur in diskreter Form vorhanden: *erweiterte Ausführungsgänge*, die ein granuläres oder homogen eosinophiles Sekret enthalten, homogene Sekretpfropfe in den Azinuslichtungen. Frühzeitig besteht eine *Vermehrung des Bindegewebes*, das Inselgewebe ist stets unverändert.
- In der *Gallenblasenschleimhaut* sind schleimbildende Becherzellen innerhalb des Epithels nachgewiesen worden, und die *Lichtung der Gallenblase* kann mit *Schleim* angefüllt sein.

Früh können auch Veränderungen in der

- *Leber* auftreten, mit *intrahepatischer Cholestase*, Bindegewebsvermehrung im Bereich der Portalfelder und bereits eine *fokale oder diffuse biliäre Fibrose* oder *Zirrhose*<sup>31</sup>.
- *Bronchialschleimhautveränderungen* fehlen.

Demgegenüber sind in den kleinen

- *Speicheldrüsen* Sekretionsstörungen mit Schleimstau bei Neugeborenenentodesfällen mit zystischer Pankreasfibrose häufig.

**Folgen des Mekoniumileus.** Hierzu zählen *Darmperforation*, *Pneumoperitoneum* und *Mekoniumperitonitis*. Letztere kann bereits *intrauterin* entstehen, so daß

beim Neugeborenen bereits eine *chronisch-adhäsive Peritonitis* vorliegt, mit *ausgedehntem entzündlichem Darmkonglomerat* und intraperitonealen Pseudozysten<sup>28</sup>. *Histologisch* ist die Mekoniumperitonitis durch die Ablagerung von Schleim und Mekonium, durch chronisch-entzündliche Gewebereaktion mit Fremdkörperriesenzellbildung und durch zahlreiche Kalzifikate gekennzeichnet. Bei Knaben kann eine *mekonium- und verkalkungsassozierte Hydrozele* auftreten.

**Morphologische Differentialdiagnose von Mekoniumileus und Peritonitis im Neugeborenenalter.** Differentialdiagnose des Ileus:

- *Mekoniumpfropfsyndrom* im Bereich des Rektosigmoids oder des Rektums (Inzidenz >1:1000).
- *Milchpfropfobstruktion* bei Kindern am Ende der ersten Lebenswoche (Inzidenz 1:15 000).
- *Morbus Hirschsprung* mit intestinaler Obstruktion beim Neugeborenen (Inzidenz 1:3000), Manifestation bei über 2/3 der Kinder im 1. Lebensmonat, davon 50% am 1. Lebenstag, bei einem weiteren Drittel am 2. und 3. Lebenstag.
- *Atresie* und *Stenose im Dünn- oder Dickdarm, Rektum* oder *Anus*.
- Innere oder äußere *Darmobstruktion*, z. B. bei *Non-Rotation* oder *Mal-Rotation I* des Darmes, bei *Volvulus*, bei *Zwerchfellhernie* u. a.
- *Kurzdarm* und *Mikrokolon*.
- *Mesenterialzysten*.

**Peritonitis** (▷ auch Bd. 3)

**Definition.** Lokale oder generalisierte Entzündung des viszeralen und parietalen Blatts des Bauchfells. Ursächlich kommen Infektionen, chemische und physikalische Faktoren in Frage.

Zu unterscheiden sind:

- *primäre*, hämatogene oder lymphogene Peritonitis, bakterielle und virale;
- *sekundäre* Peritonitis
  - *Durchwanderungsperitonitis* bei NEC, Volvulus, Divertikeln, segmentförmiger Muskelaplasie, Periarteriitis nodosa.
  - *Fortgeleitete Peritonitis*, z. B. bei Umbilizitis, Pleuritis.
- *Abakteriell-chemische Peritonitis* durch: Mekonium, Galle, Mageninhalt, Chylus, harnpflichtige Substanzen, oder Fremdkörper.

## Dünndarmtumoren

Sie betreffen Einzelfälle: *Hämangioperizyotom* des Duodenums<sup>27</sup>, *solitäre Fibromatose des Dünndarms*<sup>32</sup> und – relativ am häufigsten – *Hämangiome*.

## Pathologie der Leber des Neugeborenen

### Histologischer Reifestand

- Bei *Feten unterhalb der 20. SSW* sind die Portalfelder noch breit, besitzen ein lockeres Bindegewebe, reichlich Blutbildungsherde. Sie werden durch Reste der fetalen Duktalplatte begrenzt. Die radiäre Struktur der Leberplatten ist unscharf, die Sinusoide häufig weit, mit vielen unreifen, kernhaltigen Blutzellen in den Lichtungen sowie reichlich Blutbildungsherden.
- Bei *Reifgeborenen* sind portale Gallengänge und abgehende Duktuli nachzuweisen. Die Zahl der Blutbildungsherde ist sowohl intraportal als auch intraparenchymatös sehr gering. Die Leberzellplatten sind doppelzeilig, die Zellen häufig diploid, und periportal finden sich meist Glykogenkerne.

### Lebernekrosen in der Perinatalperiode

*Akute Blutungen und hämorrhagische Nekrosen* sind in der Leber perinataler Todesfälle häufig.

- Kleinherdig *disseminierte Gruppenzellnekrosen* sind vor allem bei perinatalen Todesfällen mit *Hypoxie* und *Azidose* zu beobachten. Sie kommen gemeinsam mit *Leberzellsiderose* und *-verfettung* sowie Erschöpfung des Leberzellglykogens bei intrauteriner Schädigung *früher und stärker in der rechten Leberhälfte* vor, mit Minderung des Gewichtes der rechten Leberhälfte. Dagegen sind sie bei *postpartal* anhaltender Schädigung *stärker in der linken Organhälfte* ausgeprägt.
- Besonders ausgiebige und *konfluierte Nekrosen* sind bei *perinatalem Schock* sowie bei Neugeborenen mit *Linksherzhypoplasie-Komplex* charakteristisch. *Großherdig* sind u.U. auch *iatrogene Nekrosen*, z.B. in der linken Leberhälfte als Folge einer Fehlposition des Nabelvenenkatheters und Infusion hyperosmolarer Lösungen<sup>9</sup>.
- *DIG* sind bei Neugeborenentodesfällen mit Hyalin-Membran-Krankheit sowie bakteriellen und viralen Infektionen zu beobachten.
- Unregelmäßig *große Narben* und *Fibrosefelder* bei Feten, Totgeborenen und Neugeborenenfrühtodesfällen können Hinweis auf *intrauterin* erworbene, hypoxidotisch bzw. hämodynamisch bedingte Nekrosen, seltener auch Folgen einer intrauterinen Infektion sein. Innerhalb des Bindegewebes liegen reaktionslos, z.T. ausgedehnte *Verkalkungen*.

### Leberkapselhämatom

Sie werden bei Feten und Totgeborenen häufiger als bei Neugeborenen angetroffen. French u. Waldstein<sup>26</sup> fanden bei *Neugeborenen* bis zum 28. Tag in 15%

Leberkapselhämatome unterschiedlicher Größe. Wir haben sie häufiger bei *Feten und Totgeborenen mit intrauteriner Anoxie* und bei *prostaglandininduziertem Abort* bzw. *Geburt* beobachtet. Sie sind auf der Vorderfläche der rechten und/oder linken Leberhälfte nachzuweisen. Sie entstehen möglicherweise während der Passage durch die Geburtswege. Dabei können *größere Hämatome rupturieren* und zu einem *Hämasekos* führen. Selten ist die Blutung so ausgedehnt, daß ein *hypovolämischer Schock* folgt.

### Fehlbildungen

der extra- und intra-hepatischen Gallenwege  
▷ Bd. 3, Kap. 2

### Cholestase beim Neugeborenen<sup>17,19,24</sup>

Diese Störung findet sich im Rahmen folgender Erkrankungen:

- *Primäre Hepatitis infolge vertikaler Infektion*: Hepatitis B/C, Hepatitis bei Zytomegalie, Röteln, Coxsackie, Herpes simplex, Toxoplasmose, Listeriose, Lues, Tuberkulose.
- *Postnatale bakterielle Infektion (Sepsis)*.
- *Idiopathische Riesenzellhepatitis*.
- *Gallenwegsobstruktion*: extrahepatische Gallengangsatresie/hypoplasie, Choledochuszyste, intrahepatische Gallengangsatresie/hypoplasie, Alagille-Syndrom (mit Schmetterlingswirbeln und peripherer Pulmonalstenose), Syndrom der eingedickten Galle (bei Hämolyse und/oder Schock).
- *Metabolische Erkrankung*
  - $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel (Phänotyp ZZ)
  - zystische Pankreasfibrose
  - familiäre maligne Cholestase
  - (Morbus Byler)
  - hereditäre Fructoseintoleranz
  - Speicherkrankheiten (▷ dort)
- *Chromosomenaberration*
  - XO-Monosomie
  - Trisomie<sup>18,21</sup>
- *Toxisch bedingt*
  - parenterale Ernährung
  - Erythromycin, Aspirin, Phenol.
- *Verschiedene Ursachen*
  - Erythroblastosis fetalis
  - intestinale Atresie
  - Lebertumoren.

**Hepatitis** (▷ Bd. 3, Kap. 1)

### Leberveränderungen bei parenteraler Ernährung

Besonders bei *Frühgeborenen* treten bei *alleiniger parenteraler Ernährung über mehr als 2 Wochen* eine

konjugierte Hyperbilirubinämie und Cholestase in der Leber auf<sup>6</sup>.

In der *Pathogenese* der Leberschädigung wird ein *Mangel an choleretischem Effekt der parenteralen Ernährung* in Kombination mit der *cholestatistischen Wirkung von Aminosäuren* in der Infusionsflüssigkeit diskutiert. Zusätzlich soll ein *Zink- und Kupfermangel* eine Rolle spielen. Bedeutsam ist möglicherweise auch der Umstand, daß bei einer Reihe dieser Kinder zugleich eine *schwere Lungenerkrankung* und *Rechts-herz-Insuffizienz* besteht.

Das *histologische Bild* ist gekennzeichnet durch: *läppchenzentral betonte intra- und extrazelluläre Cholestase*, wabige Schwellung der Hepatozyten, *Schwellung der Kupffer-Zellen*, z.T. mit PAS-positivem Material beladen, Verbreiterung mit *Ödem* und *Fibrose* der *Portalfelder*. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich eine *Atrophie der Leberzellplatten* mit Erweiterung der Sinusoide, eine ausgeprägte *Fibrose* und *Duktulusproliferation* mit Zerstörung der Lappchenarchitektur.

Nach parenteraler Ernährung sind auch *Veränderungen im Pankreas* beschrieben worden: vermehrte Sekretion im Bereich der Pankreasgänge, Mikrokalkzifate und Becherzellen- sowie Plattenepithelmetaplasie<sup>6</sup>. Im Bereich der *extrahepatischen Gallengänge* ist eine *Eindickung der Galle* sowohl in den großen Gängen als auch in der Gallenblase möglich, sowie die Ausbildung einer *Cholezystolithiasis*.

## Kongenitale Leberzirrhose

In der *Perinatal- und Neugeborenenperiode* kommen Leberzirrhosen *sehr selten* vor<sup>14,17</sup>. Bekannte *Ursachen* sind: Erythroblastosis fetalis, fetale Hämochromatose (idiopathische neonatale Eisenspeicherkrankheit),  $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel und schwere intrauterine Herzinsuffizienz.

## Kongenitale Lebertumoren (▷ Bd. 3, Kap. 1)

### Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. Alagille D, Odièvre M (1979) Liver and biliary tract diseases in children. Wiley, New York
18. Beischer NA, Mackay EV (1986) Obstetrics and the newborn, 2nd Br edn, vol V. Baillière Tindall, London Philadelphia Toronto Mexico City Rio de Janeiro Sydney, pp 598–617
19. Brough AJ, Bernstein J (1974) Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy, a reassessment of liver-biopsy. Hum Pathol 5:507–516
20. Brown EG, Sweet AY (eds) (1980) Neonatal necrotizing enterocolitis. Grune & Stratton, New York London Toronto Sydney

21. Dehner LP (1981) Neoplasms of the fetus and neonate. In: Naeye RL, Kissane JM, Kaufmann N (eds) Perinatal diseases. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 286–345
22. DeSa DJ (1992) The alimentary tract. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) Textbook of fetal and perinatal pathology. Blackwell, Oxford London Edinburgh Melbourne Paris Berlin Wien, pp 903–979
23. Di Sant Agnese PA, Farrell PM (1976) Neonatal and general aspects of cystic fibrosis. In: Young DS, Hicks JM (eds) The neonate. Wiley & Sons, New York Sydney Toronto, pp 199–217
24. Dimmick JE (1991) Liver disease in the perinatal period. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds), vol 2. Blackwell, Boston Oxford London, pp 981–1019
25. Frantz JD, Heureux P, Engel RR, Hunt CE (1975) Necrotizing enterocolitis. J Pediatr 86:259–263
26. French CE, Waldstein G (1982) Subcapsular hemorrhage of the liver in the newborn. Pediatrics 69:204–208
27. Hammoudi SM, Corkery IJ (1985) Congenital hemangiopericytoma of the duodenum. J Pediatr Surg 20:559–560
28. Henderson KC, Evan MT (1977) Differential diagnosis of abdominal masses in the neonate. Pediatr Clin North Am 24:557–578
29. Mahnovski V, Rosenthal Ph (1989) The gastrointestinal system. In: Reed GB, Clauereaux AE, Bain AD (†) (eds) Diseases of the fetus and newborn. Chapman&Hall Medical, London, pp 275–290
30. Obladen M (1986) Nekrotisierende Enterocolitis. Pathogenese und iatrogene Faktoren. Monatsschr Kinderheilkd 134:515–519
31. Oppenheimer EH, Esterly JR (1975) Pathology of cystic fibrosis. Review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. In: Rosenberg HS, Bolande RP (eds) Perspectives in pediatric pathology, vol 2. Year Book Med Publ, Chicago, pp 241–278
32. Srigley JR, Mancer K (1984) Solitary intestinal fibromatosis with perinatal bowel obstruction. Pediatr Pathol 2:249–258
33. Touloukian RJ, Posch J, Spencer R (1972) The pathogenesis of ischaemic gastroenterocolitis of the neonate, selective gut mucosal ischaemia in asphyxiated piglets. J Pediatr Surg 7:194–201
34. Tyson JE, DeSa DJ, Moore S (1976) Thrombatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period. Arch Dis Child 51:744–754
35. Waldschmidt J (1995) Fehlbildungen und Erkrankungen des Digestionstrakts. In: Obladen M (Hrsg) Neugeborenenintensivpflege, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 283–327

## Pathologie der Niere des Neugeborenen

### Reifestand der fetalen und neonatalen Niere

Während der Nierenentwicklung werden etwa 8 bis 12 Nephrongenerationen ausgebildet<sup>22</sup>. In der subkortikalen Rinde einer *Frühgeborenniere* sind noch *Reste des nephrogenen Blastems* nachzuweisen, außerdem finden sich unreife Tubuli und Glomeruli. Es findet sich eine Reifungszunahme von den subkapsulär gelegenen unreifen zu den in Richtung Mark gelegenen reifen Glomeruli.

Dabei erlaubt die Zahl der übereinanderliegenden Glomeruli einen ungefähren Rückschluß auf das Schwangerschaftsalter des Fetus: eine Generation pro Schwangerschaftsmonat, so daß 5 bei einem Fetus der etwa 20. SSW, 6 der 24. Woche usw., 10 nach der vollendeten 37. SSW und 12 bei Ausreifung der Nieren gezählt werden können.

Vergleichszahlen in Verbindung mit einem entsprechenden Entwicklungsstand der Arterien in der Nierenrinde hat Stallmach<sup>24</sup> angegeben.

## Pathologie der akuten Niereninsuffizienz des Neugeborenen

**Definition.** Akut einsetzende Einschränkung der Nierenfunktion mit *Oligurie* und *Anurie*, mit *Störung des Wasser-, Elektrolyt- und des Säurebasenhaushaltes* sowie mit *Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum*<sup>16,17,19,25</sup>.

**Pathogenese.** Eine Einschränkung der Nierenfunktion beim Neugeborenen ist in der Regel Folge eines komplexen Krankheitsgeschehens mit *multikausaler Störung der Nierenfunktion*, wobei die primäre Ursache *prärenal*, *renal* oder *postrenal* liegen kann.

- *Prärenale Ursachen der Niereninsuffizienz* sind am häufigsten<sup>13,14</sup>. Sie beeinträchtigen primär reinfunktionell die exkretorische Nierenleistung, infolge von Hypovolämie, Hypotension und Hypoxämie.
- *Renale* und *postrenale Ursachen* betreffen vor allem beidseitige Fehlbildungen der Nieren oder der harnableitenden Wege. Als *seltene Ursachen* gelten das kongenitale nephrotische Syndrom<sup>15</sup> sowie die Nierenbeteiligung bei Allgemeininfektionen (beispielsweise Toxoplasmose, konnatale Röteln-, Zytomegalieinfektion), sehr selten eine kongenitale membranöse Glomerulonephritis und noch seltener die Pyelonephritis des Neugeborenen.

**Morphologie der Nieren bei prärenalurischer Ursache.** Norm- bis übergewichtige Nieren mit *blasser, feuchter Rinde* und *roten Markkegeln*. An der Rinden-Mark-Grenze sind häufig Blutungen zu erkennen.

*Histologisch* handelt es sich um *disseminierte hämorrhagische* und *anämische Rindennekrosen*, mit und ohne *DIG*. Ausgedehntere *Rinden- und Markinfarkte* sind Regelfolge einer Nierenvenenthrombose, die sowohl die intrarenalen als auch hilären Venenäste und den Hauptstamm betreffen kann.

Nach schwerer *perinataler Hypoxie* bzw. *Schock* findet sich eine *Assoziation der Nierenrindennekrosen* mit entsprechenden *Nekrosen in Leber, Nebennieren, Myokard* und *Darm*.

## Kristalline Ablagerung in der Neugeborenniere

DeSa et al.<sup>6</sup> sahen häufiger *Oxalatkristalle* in den Tubuli der Rinde und im Mark bei Neugeborenen *nach parenteraler Ernährung und Furosemid-Therapie*. Die pathogenetische Bedeutung dieser Faktoren ist nicht eindeutig geklärt. Es wird ein *Tubulusepithelschaden* angenommen, da auch akute Zellschädigung und Narben in anderen Organen (aber ohne kristalline Ablagerung) gesehen wurden. Betroffen waren ausschließlich *Kinder mit einer längeren Überlebenszeit*.

## Nierenvenenthrombose

Thrombotischer Verschluß der Nierenvenen mit *hämorrhagischer Infarzierung* der Nieren. In 10% der Fälle liegt zusätzlich eine *Thrombose in der Vena cava inferior* vor. Betroffen sind vor allem *Neugeborene in der 2. Lebenswoche*.

Bei der Mehrzahl der Kinder liegen Dehydratation, perinataler Schock oder Infektionen vor. Besonders prädisponiert sind *Neugeborene diabetischer Mütter*. Die Thrombose kann bereits *pränatal* eintreten.

*Verlaufsformen:*

- *Sofortverschluß* mit akutem Abdomen,
- *allmählicher Verschluß* mit Entwicklung eines nephrotischen Syndroms.

## Kongenitales nephrotisches Syndrom

Es handelt sich um eine *heterogene Gruppe* angeborener Nierenkrankheiten, die sich wie folgt *untergliedern* lassen<sup>23</sup>:

- *Kongenitales nephrotisches Syndrom, finnischer Typ:* Es manifestiert sich bereits *intrauterin* durch einen sehr hohen Alpha-Feto-Proteingehalt im Fruchtwasser und eine übergroße, ödemreiche Plazenta im Ultraschall<sup>21</sup>. Die Kinder werden *4–6 Wochen vor dem errechneten Termin geboren*, sie sind *untergewichtig*, entsprechend ist der Plazentaquotient besonders hoch<sup>20</sup>. Die Nieren sind etwas vergrößert, feucht und blaß.

*Histologisch* sind die *proximalen Tubuli mikrozytisch* erweitert. Diese Veränderung kann beim Neugeborenen noch sehr gering ausgeprägt sein (Elektronenmikroskopie). Anfangs findet sich eine *geringe mesangiale Hyperzellularität*. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Zahl der *Tubulusdilatation* und der *mesangialen Proliferation der Glomeruli* zu.

Die Erkrankung wird *autosomal-rezessiv* vererbt. Sie findet sich am häufigsten in *Finnland* (1:2000 bis 1:3000/Lebendgeborene). Deutlich seltener kommt der finnische Typ jedoch auch in *Nordamerika* und in *Mitteleuropa* vor.

- *Diffuse mesangiale Sklerose.* Von Anfang an findet sich eine kräftige Sklerose der avaskulären und verödeten Glomeruli. Das Niereninterstitium ist fibrotisch und die Tubuli sind eher atrophisch<sup>23</sup>.
- *Kongenitale Nephrose bei perinatalen Infektionen.*
- *Kongenitales nephrotisches Syndrom im Rahmen syndromaler Erkrankungen,* beispielsweise beim DRASH-Syndrom mit Pseudohermaphroditismus masculinus, Nephroblastom und mesangialer Glomerulopathie.

## Kongenitale Nierentumoren (▷ Bd. 5, Kap. 2).

### Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. Ahand SK, Northray JS, Crussi FG (1978) Acute renal failure in newborn infants. *J Pediatr* 92:985
18. Bernstein J (1978) Renal cortical and medullary necrosis. In: Edelman CH Jr (ed) *Pediatric kidney disease*. Little Brown, Boston, pp 1105–1107
19. Drago JR, Rohner RJ, Sanford EJ, Maesels MJ (1977) Perinatal asphyxia and renal failure in neonatal patients. *J Urol* 118:80
20. Lobeck H, Jimenez E, Krause PH, Paust H, Lennert Th (1981) Kongenitales nephrotisches Syndrom. *Verh Dtsch Ges Pathol* 65:399
21. Norio R, Rapola J (1989) Congenital and infantile nephrotic syndromes. *Prog Clin Biol Res* 305:179–185
22. Potter EL (1972) Normal and abnormal development of the kidney. *Year Book Medical Publ, Chicago*
23. Rapola J (1991) The kidneys and urinary tract. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) *Textbook of fetal and perinatal pathology*, vol 2. Blackwell, Boston Oxford London Edinburgh, pp 1109–1143
24. Stallmach Th (1989) Der Entwicklungsstand der fetalen Niere als diagnostische Hilfe bei intrauteriner Dystrophie und primärer Wachstumsretardierung. *Verh Dtsch Ges Pathol* 73:601–602
25. Zollinger HU, Mihatsch MJ (1978) *Renal pathology in biopsy*. Springer, Berlin Heidelberg New York

## Pathologie geburtstraumatischer Schäden

Geburtstraumatische Verletzungen betreffen in erster Linie den *Schädel* und seinen *Inhalt*, ferner die *Wirbelsäule*, *periphere Nerven*, die *Eingeweide des Abdomens* und die *Extremitäten*<sup>14,16</sup>.

Die Anerkennung eines geburtsbedingten Traumas erfordert den Nachweis *morphologischer Veränderungen* mit eindeutig mechanischer und in ihrer Intensität adäquater Genese<sup>17</sup>.

**Epidemiologie.** Geburtstraumatische Läsionen betreffen in unseren Breiten lediglich noch *Einzelfälle*.

## Geburtstraumatische Schäden am Schädelinhalt<sup>17</sup>

- *Tentoriumriß*
- *Subdurales und epidurales Hämatom*
- *Contusio cerebri*
- *Lazeration des Kleinhirns* bei okzipitaler Osteodiasiose<sup>19,20</sup>.

## Kephalhämatom

Es handelt sich um ein umschriebenes *subperiostales Hämatom* eines oder mehrerer Schädelknochen, ohne Überschreitung der Knochengrenze.

Betroffen sind vor allem die *Scheitelbeine*. Als Ursache wird eine *tangentiale Abscherung des Periostes* angenommen. Bei gleichzeitiger Rißfraktur des Schädelknochens kann ein korrespondierendes *epidurales Hämatom* vorliegen.

Große doppelseitige Hämatome können zur *Blutungsanämie* und zum *Icterus prolongatus* des Neugeborenen führen.

- *Differentialdiagnostisch* abzugrenzen ist das häufige *Caput succedaneum*. Diese Geburtsgeschwulst entsteht *bei der Geburt am vorangehenden Teil des Kindes* durch Einpressen der kindlichen Weichteile in den Geburtskanal. Es kann sowohl im Bereich des Kopfes, des Gesichtes auftreten, bei Beckenendlage aber auch im Bereich des Gesäßes sowie bei Arm- und Beinvorfall an den Extremitäten. Es bildet sich *folgenlos* zurück.

### Literatur

- 1.–16. Weiterführende Literatur (▷ S. 370)
17. Becker V (1976) Fibrinthromben in Placentagefäßen bei intrauterinem Schock. *Virchows Arch A Pathol Anat* 369:259–267
18. Bleyl M, Büsing CM (1970) Kreislaufchock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod. *Klin Wochenschr* 48:13–24
19. Joshi VV (1994) *Common problems in pediatric pathology*. Igaku-Shoin, New York Tokyo, pp 84–113
20. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart, S 139–161
21. Kuhn W, Graeft H, Bleyl M (1977) *Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
22. Obladen M (1995) *Neugeborenenintensivpflege*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 511–513
23. Vogel M, Schuhmacher E (1986) Perinatal- und Neonatalsterblichkeit. Bedeutung pathologisch-anatomischer Untersuchungen. *Dtsch Ärztebl* 83:354–360

## Weiterführende Literatur

1. Assali NS (1972) (ed) *Pathophysiology of gestation*. Vol II: Fetal-Placental Disorders. Vol III: Fetal and Neonatal Disorders. Academic Press, New York London

2. Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG (1994) Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott, Philadelphia
3. Becker V, Schiebler TH, Kubli F (1981) (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York
4. Benirschke K, Driscoll SG (1967) The pathology of the human placenta. In: Hdb Spez Path Anat Hist, Bd VII/5. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 98–571
5. Benirschke K, Kaufmann P (1995) Pathology of the human placenta, 3rd ed. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
6. de Sa DJ (1995) Pathology of neonatal intensive care. Chapman and Hall Medical, London Glasgow
7. Dimmick JE, Kalousek DK (eds) (1992) Developmental pathology of the embryo and fetus. Lippincott, Philadelphia New York London Hagerstown
8. Keeling JW (ed) (1987) Fetal and neonatal pathology. Springer, London Berlin Heidelberg New York
9. Larroche J-C (1977) Developmental pathology of the neonate. Excerpta Medica, Amsterdam
10. Perrin EVDK (ed) (1984) Pathology of the placenta. Churchill Livingstone, New York
11. Philippe E (1986) Pathologie foeto-placentaire. Masson, Paris
12. Polin RA, Fox WW (1992) Fetal and neonatal physiology, vols 1 and 2. Saunders, Philadelphia London Toronto Montreal
13. Reed GB, Claireaux AE, Bain AD (1989) Diseases of the fetus and newborn. Chapman and Hall, London
14. Stocker J Th, Dehner LP (1992) Pediatric Pathology, Vols 1 and 2. Lippincott, Philadelphia
15. Vogel M (1996) Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
16. Wigglesworth JS, Singer DB (eds) (1991) Testbook of fetal and perinatal pathology, Vols 1 and 2. Blackwell Scientific Publ, Oxford London Edinburgh
27. Hörmann G (1958) Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. Arch Gynäk 191:297–344
28. Kaufmann P (1990) Architecture of normal villous tree. In: Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta, 2nd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
29. Krieg H, Bohn H (1981) Immunologie der Plazenta. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, pp 234–249
30. Krohn M (1990) Die Wertigkeit laborchemischer Parameter bei der Beurteilung der gestörten Frühgravidität. In: Trams G (Hrsg) Die gestörte Frühschwangerschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York London, S 45–61
31. Lanman JT (1975) Immunological functions of the placenta. In: Gruenwald P (ed) The Placenta and its Maternal Supply Line. Medical and Technical Publ, Lancaster, pp 145–157
32. Longo LD, Bartels H (eds) (1972) Respiratory Gas Exchange and Blood Flow in the Placenta. DHEW Publication No (NIH) 73–361. Bethesda, Maryland
33. Mac Intyre IA, Faulk WP, Verhulst SJ, Colliver I (1983) Human trophoblast lymphocyte crossreactive (TLX) antigens define a new alloantigen system. Science 222:1135–1137
34. Moll W (1981) Physiologie der Plazenta. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, pp 129–198
35. Parisi VM, Walsk SW (1989) Fetoplacental vascular response to prostacyclin after thromboxane induced vasoconstriction. Am J Obstet Gynecol 160:502–507
36. Ramsey EM, Donner MW (1980) Placental Vasculature and Circulation. Thieme, Stuttgart New York
37. Sargent J, Ellis S, McMichael A, Redman CWG (1986) A novel HLA antigen on human extravillous trophoblast. J Reprod Immunol, Suppl 33
38. Schuhmann R (1976) Die funktionelle Morphologie der Plazentone reifer menschlicher Plazenten. Organisation Gestosis-Press, Basel
39. Schweikhart (1984) Klinische Bedeutung der morphologischen Beurteilung von Plazentazotten. Ber Gynäk Geburtsh 120:517–518
40. Strauss F (1967) Die normale Anatomie der menschlichen Placenta. In: Handbuch der Spez Pathol Anat Hist Bd VII/ S. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 1–96
41. Sunderland CA, Naiem M, Mason DY et al (1981) The expression of major histocompatibility antigens by human chorionic villi. J Reprod Immunol 3:323–331
42. Tuchmann-Duplessis H, Haegel P (1972) Illustrated Human Embryology, Vol. I. Springer, New York
43. Wild AE (1983) Trophoblast cell surface receptors. In: Loke YW, Whyte A (eds) Biology of Trophoblast. Elsevier, Oxford, pp 472–512
44. Wilkin P (1965) Pathologie du Placenta. Mason et Cie, Paris
45. Wilkes BM, Mento PF (1988) Bradykinin-induced vasoconstriction and thromboxane release in perfused human placenta. Am Physiol Soc, pp 681–686
46. Wynn RM (1975) Morphology of the Placenta. In: Assali NS (ed) Biology of Gestation, Vol I. Academic Press, New York London, pp 93–184

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Becker V (1969) Die Plazenta bei der Geburt. Fortschr Med 87:132–134
18. Beer AE (1975) Immunogenetic determinants of the size of the fetoplacental unit and their operandi. Europ J Obstet Reprod Biol 5:135–146
19. Boyd JD, Hamilton WJ (1970) The Human Placenta. Hefner & Sons, Cambridge
20. Crane JP, Cheung SW (1988) Prenatal diagnosis. 8:119–129
21. Freese UE (1968) The uteroplacental vascular relationship in the human. Am J Obstet Gynec 101:8–16
22. Gröschel-Stewart U (1981) Plazenta als endokrines Organ. In: Becker V, Schiebler TH, Kubli F (Hrsg) Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart New York, pp 217–233
23. Gruenwald P (1975) Lobular architecture of primate placentas. In: Gruenwald P (ed) The Placenta and its Maternal Supply Line. Medical and Technical Publ, Lancaster, pp 35–55
24. Hertig AT, Rock J, Adams EC (1956) A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Am J Anat 98:435–494
25. Hinney B, Günther E, Kuhn W (1988) Der Nachweis schützender Antikörper in der Schwangerschaft. Ber Gynäk Geburtshilfe 125:73
26. Hörmann G (1948) Die Reifung der menschlichen Chorionzotte im Lichte ökonomischer Zweckmäßigkeit. Zbl Gynäk 70:625–631

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Boué A (ed) (1976) Prenatal Diagnosis/Diagnostic prenatal. Les Colloques de l'Institute National des la Santé et de la Recherche Médicale. Inserm, Paris
18. Carr DH (1967) Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynec 97:283–293

19. Dallenbach-Hellweg G (1988) Endometrial factors in pregnancy failure. XVII Internal Congr, Internal AC Pathol Dublin, Abstract Nro. 197
20. Diekamp M (1990) Praktisches Vorgehen bei der immunologischen Behandlung von Patientinnen mit habituellem Abort. In: Trams G (Hrsg) Die gestörte Frühschwangerschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 83–94
21. Donat H, Fritzsche CH, Morenz J (1989) Auftreten und Bedeutung humoraler Antikörper bei Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Zentralbl Gynäkol 11:811–815
22. Geisler M, Kleinebrecht J (1978) Cytogenetic and histologic analysis of spontaneous abortions. Human Genetics 45:239–251
23. Grosse-Wilde H, Kuhn U (1988) Immundiagnostik und -therapie des habituellen Abortes. Gynäkologe 21:149–261
24. Held KR (1990) Genetische Aspekte des habituellen Aborts. In: Trams G (Hrsg) Die gestörte Frühschwangerschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 63–75
25. Kalousek DK, Neave C (1992) Pathology of abortion, the embryo and the previable fetus. In: Wigglesworth IS, Singer DB (eds) Textbook of Fetal and Perinatal Pathology., Vol. 1. Blackwell Scientific Publs, Boston Melbourne Paris Berlin Wien, pp 123–160
26. Kline I, Stein Z (1987) Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: Prevalence, manifestation and determinants. In: Bennet MI, Edmonds DK (eds) Spontaneous and Recurrent Abortion. Blackwell, Oxford London Edinburgh Melbourne, pp 29–50
27. Poland BI, Miller IR, Harris M et al (1981) Spontaneous abortion. Acta Obstet Gynec Scand (Suppl) 102:5–32
28. Rehder H, Coerdts W, Eggers R, Klink F, Schwinger E (1989) Is there a correlation between morphological and cytogenetic findings in placental tissue from early missed abortions? Hum Genet 82:337–385
29. Rushton DI (1984) The classification and mechanisms of spontaneous abortion. Perspect Pediatr Pathol 8:269–287
30. Shapiro S, Bross D (1980) Risk factors for fetal death in studies of vital statistics data: Inference and limitations. In: Porter JA, Hook EB (eds) Human Embryonic and Fetal Death. Academic Press, New York London Toronto, pp 89–105
31. Trams G (Hrsg) (1990) Die gestörte Frühschwangerschaft. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
32. Vogel M (1993) Kommentar zu Horn L-C: Genetisch bedingte Frühaborte. Gynäkol Prax 17:21–32
22. Bartholomew RA, Colvin ED, Grimes WH jr, Fish JS, Lester WM, Galloway WH (1961) Criteria by which toxemia of pregnancy may be diagnosed from unlabeled formalin-fixed placentas. Am J Obstet Gynec 82:277–290
23. Becker V (1971) Die Chronopathologie der Plazenta. Dtsch Med Wschr 96:1845–1849
24. Becker V (1977) Pathologie der Plazenta. Spezielle pathologische und diagnostische Probleme. In: Födisch HJ (Hrsg) Neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta. Enke, Stuttgart, pp 26–44
25. Blanc W (1981) Pathology of the Placenta, Membranes and Umbilical Cord in Bacterial, Fungal and Viral Infections in Man. In: Naeye RL (ed) Perinatal Diseases. Williams and Williams, Baltimore London
26. Brosens J, Renaer M (1972) On the pathogenesis of placental infarcts in preeclampsia. J Obstet Gynec Br Cwth 79:794–799
27. Bryan EM, Kohler HG (1974) The missing umbilical artery. Arch Dis Childh 49:844–852
28. Burghardt E (1985) (Hrsg) Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Wien New York, pp 137–157
29. Deaton IL, Hoffmann JS, Howard S, Allred C, Koulos IP (1989) Molar pregnancy coexisting with a normal fetus: a case report. Gynecol Oncol 32:394–397
30. Driscoll SG (1975) Placental Manifestations of Malformation and Infect. In: Gruenwald G (ed) The Placenta and its Maternal Supply Line. Medical and Technical Publ Lancaster, pp 244–259
31. Driscoll SG, Redline RW (1989) The placenta and adnexa. In: Reed GB, Chaireaux AE, Bain AD (eds) Diseases of the fetus and newborn. Chapman and Hall, London, pp 41–58
32. Eckstein RP, Paradinas FI, Bagshawe KD (1982) Placental site trophoblastic tumor (trophoblastic pseudotumor). Histopathology 6:211–216
33. Elston CW (1976) The histopathology of trophoblastic tumours. J Clin Path 29, Suppl 10:111–13:128
34. Emmrich P (1976) Morphologische Probleme der chronischen Plazentainsuffizienz. Zbl Gynäk 98:641–646
35. Emmrich P (1991) Pathologie der Plazenta. V. Zirkulationsstörungen der Plazenta. Fetales Gefäßsystem. Zentralbl Pathol 137:97–104
36. Fox H (1978) Pathology of the Placenta. Saunders, London Philadelphia Toronto
37. Friedmann W, Vogel M (1987) Postpartuale Beurteilung makroskopischer Plazentaveränderungen. In: Martius G (Hrsg) Differentialdiagnose in Geburtshilfe und Gynäkologie, Bd I. Thieme, Stuttgart, S 253–266
38. Genton CY, Bronz L, Möhr E, Spycher MA (1989) Placental site trophoblastic tumor. Pathologie 10:359–363
39. Gersell DJ, Phillips NJ, Beckerman K (1990) Chronic chorioamnionitis. A clinicopathologic study of 17 cases. Int J Gynecol Pathol 10:217–229
40. Heifetz SA, Czaja J (1992) In situ choriocarcinoma arising in partial hydatiform mole: implications for the risk of persistent trophoblastic disease. Pediatr Pathol 12:601–611
41. Hörmann G, Lemtis H (1967) Die menschliche Plazenta. In: Schwahn H, Döderlein G (Hrsg) Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd III. Urban u Schwarzenberg, München, S 425–636
42. Huber CP, Carter JE, Vellios F (1961) Lesions of the circulatory system of the placenta. A study of 234 placentas with special reference to the development of infarcts. Am J Obstet Gynec 81:560–573
43. Jimenez E, Vogel M (1981) Zum histologischen Ausbreitungsmuster entzündlicher Veränderungen in den Sekundinae. In: Schmidt E, Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) Peri-

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Altshuler G (1977) Placentitis, with new light on an old torch. Acta Gynecol 2:197–221
18. Altshuler G (1984) Placental Infection and Inflammation. In: Perrin E (ed) Pathology of the Placenta. Churchill, Livingstone New York Edinburgh London Melbourne, pp 141–163
19. Anders D, Kindermann G, Pfeiffer U (1973) Metastasing fetal neuroblastoma with involvement of the placenta simulating fetal erythroblastosis. J Pediatr 82:50–53
20. Arabin B, Jimenez E, Vogel M, Weitzel HK (1992) Relationship of utero- and fetoplacental blood flow velocity wave forms with pathomorphological placental findings. Fetal Diagn Ther 7:173–179
21. Baergen R, Benirschke K, Ulich TR (1994) Cytokine expression in the placenta: the role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist expression in chorioamnionitis and parturition. Arch Pathol Lab Med 118:52–55

- natale Medizin, Bd VIII. Thieme, Stuttgart New York, pp 314–315
44. Jimenez E, Vogel M, Arabin B, Wagner G, Mirsalim P (1988) Correlation of ultrasonographic measurement of the uteroplacental and fetal blood flow with the morphological diagnosis of placental function. *Trophoblast Research* 3:325–334
  45. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart
  46. Knott PD, Welply GAC, Anderson MJ (1984) Serologically proved intrauterine infection with parvovirus. *Br J Med* 289:1660
  47. Kohler HG, Iqbal N, Jenkins DM (1976) Chorionic haemangiomas and abruptio placentae. *Br J Obstet Gynaec* 83:667–670
  48. Kubli F, Wernicke K (1981) Klinik der Plazenta. Plazenta-insuffizienz. In: Becker V, Schieber TH, Kubi F (Hrsg) *Die Plazenta des Menschen*. Thieme, Stuttgart New York, pp 395–477
  49. Kurman RJ (ed) *Pathology of the female genital tract*. 4th edn. Springer, New York Berlin Heidelberg, pp 1049–1093
  50. Lemtis H (1968) Über Aneurysmen im fetalen Gefäßapparat der menschlichen Plazenta. *Arch Gynäk* 206:330–347
  51. Leung AKC, Robson WLM (1989) Single umbilical artery. A report of 159 cases. *AJDC* 143:108–111
  52. Ludwig KS (1969) Pathologische Fibrinierung bei der Spätgestose. In: Rippmann ET (Hrsg) *Die Spätgestose*. Basel, S 69–94
  53. Mazur MT, Kurman RJ (1987) Choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor. In: Szulman AE, Buchsbaum HJ (eds) *Gestational trophoblastic disease*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 45–68
  54. Naeye RL, Tafari N, Judge D, Gilmour D, Marboe C (1977) Amniotic infections in an African city. *J Pediatr* 90:965–970
  55. Naeye RL, Ross SM (1982) Amniotic fluid infection syndrome. *Clinics in Obstet Gynec* 9:593–607
  56. Ornoy A, Segal S, Nishmi M, Simcha A, Polishuk WZ (1973) Fetal and placental pathology in gestational rubella. *Am J Obstet Gynecol* 116:949–956
  57. Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer J, Thomsen P, Wiqvist N (1993) Endotoxin and interleukin-1a in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 169:1161–1166
  58. Reichwein D, Vogel M (1972) Formen und Häufigkeit maternoplazentarer Durchblutungsstörungen bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichts- und Reifeklassen. *Z Geburtsh Perinat* 176:364–378
  59. Robinson HB, Bolande RP (1985) Fetal hepatoblastoma with placental metastasis. *Pediatr Pathol* 4:163–167
  60. Röse I, Albrecht G (1969) Die Listeriose im Kindersektionsgut. *Zbl all Path* 112:540–552
  61. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M et al (1989) Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 159:1117–1123
  62. Sander CH (1980) Hemorrhagic endovascularitis and hemorrhagic villitis of the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 104:371–373
  63. Scott JM, Henderson A (1972) Acute villous inflammation in the placenta following intrauterine transfusion. *J Clin Path* 25:872–875
  64. Shen-Schwarz S, Macpherson TA, Müller-Heubach E (1985) Hemorrhagic endovascularitis of the placenta: incidence and clinical features in an unselected population. *Zit. b. Redline W, Driscoll SG* (1989)
  65. Soma H (1979) Single umbilical artery with congenital malformations. In: Grundmann E (ed) *Current Topics in Pathology*, Vol 66. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 159–173
  66. Sotelo-Avila C, Graham M, Hanby DE, Rudolph AJ (1988) Nevus cell aggregates in the placenta. *J Clin Path* 89:395–400
  67. Szulman AE, Buchsbaum HJ (eds) (1987) *Gestational Trophoblastic Disease*. Springer, New York Berlin Heidelberg Tokyo
  68. Verhagen A (1974) *Tumor und Gravidität*. Springer, Berlin Heidelberg New York
  69. Vogel M, Ahting M, Hartung M, Saling E (1974) CTG Befunde und ihre Beziehung zur Plazentamorphologie. *Perinatale Medizin Bd V*. Thieme, Stuttgart, S 144–146
  70. Wallenburg HCS (1971) On the morphology and pathogenesis of placental infarcts. van Denderen, Groningen
  71. Wallenburg HCS (1971) Chorioangioma of the placenta. *Obstet Gynec Surv* 26:411–425

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Anger H, Ring A (1972) Die fetofetale Transfusion bei Zwillingen. *Z Geburtsh Perinat* 176:164–167
18. Baldwin VJ (1993) *Pathology of multiple pregnancy*. Springer, New York Berlin Heidelberg
19. Bender HG, Brandt G (1974) Morphologie und Morphometrie der Fünflingsplazenta. *Arch Gynäk* 216:61–72
20. Fox H (1978) *Pathology of the placenta*. Saunders, London, pp 73–94
21. Grischke EM, Boos R, Schmidt W, Bastert G (1990) Zwillingsschwangerschaften mit fetofetalem Transfusionsyndrom. *Z Geburtsh u Perinat* 194:17–21
22. Nylander PPS (1975) Frequency of multiple births. In: Mac Gilliray J, Nylander PPS, Corney G (eds) *Human Multiple Reproduction*. Saunders, Philadelphia, p 87ff
23. Potter EL, Craig JM (1976) *Pathology of the fetus and the infant*, Lloyd-Luke, London 3rd edn. pp 207–237
24. Potter EL (1963) Twin zygosity and placental form in relation to the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 87:566–577
25. Quintero RA, Reich H, Puder KS, Bardicef M et al (1994) Brief report: umbilical cord ligation of an acardiac twin by fetoscopy at 19 weeks of gestation. *New Engl J Med* 330:469–471
26. Strong SJ, Corney G (1967) *The Placenta in Twin Pregnancy*. Pergamon, Oxford
27. Vogel M (1984) Mehrlingsplazenta. In: Martius G (Hrsg) *Differentialdiagnose in der Geburtshilfe*. Thieme, Stuttgart New York

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Büttner HH, Göcke H (1975) Kavernoöses Hämangiom der Nabelschnur. *Zbl Gynäk* 97:439–442
18. Chasoff J, Fletcher MA (1977) True knot of the umbilical cord. *Am J Obstet Gynec* 117:425–427
19. Dudenhausen JW (1989) *Praktische Geburtshilfe*, 16. Aufl. de Gruyter, Berlin New York
20. Heckmann U, Cornelius HV, Freudenberg V (1972) Das Teratom der Nabelschnur. Ein kasuistischer Beitrag zu den echten Tumoren der Nabelschnur. *Geburtsh Frauenheilk* 32:605–607
21. Mills JL, Harley EE, Moessinger AC (1983) Standards for measuring umbilical cord length. *Placenta* 4:423–426
22. Moessinger CA, Blanc WA, Merone PA, Polsen DC (1982) Umbilical cord length as an index of fetal activity: experi-

- mental study and clinical implications. *Pediatr Res* 16:109–112
23. Rehder H, Weitzel H (1987) Intrauterine amputations after amniocentesis. *Lancet* 1:382
  24. Reles A, Friedmann W, Vogel M, Dudenhausen JW (1991) Intrauteriner Fruchttod nach Strangulation der Nabelschnur durch Amnionbänder. *Geburtsh u Frauenheilk* 51:1006–1008
  25. Scheffel T, Langanke D (1970) Die Nabelschnurkomplikationen an der Universitäts-Frauenklinik Leipzig von 1955–1967. *Zbl Gynäk* 92:429–434
  26. Wessel J, Gerhold W, Unger M, Lichtenegger W, Vogel M (1992) Nabelschnurkomplikationen als Ursache des intrauterinen Fruchttodes. *Z Geburtshilfe Perinatol* 196:173–175

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. van Assche F, Hoet J, Jack P (1984) Endocrine pancreas of the pregnant mother, fetus and newborn. In: Beard R, Nathaniel IZ (eds) *Fetal Physiology and Medicine*, 2nd edn. Decker, New York, pp 127–152
18. Bethke K, Nierhaus K (1968) Fetale Hämoglobin und fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und der Geburt. *Münch Med Wschr* 110:509–516
19. Björk O, Persson B (1982) Placental changes in relation to the degree of metabolic control in diabetes mellitus. *Placenta* 3:367–378
20. Borchard F, Müntefering H (1969) Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhans'schen Inseln bei Früh- und Neugeborenen. *Virchows Arch Path Anat* 346:178–198
21. Busch W, Vogel M (1972) Die Placenta beim „Morbus haemolyticus neonatorum“. *Z Geburtsh Perinat* 176:17–28
22. Cowett RM, Schwartz R (1982) The infant of diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 29:1213–1215
23. Döring GK (1967) Normale Tragezeit. Verkürzte und verlängerte Tragezeit. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Bd II. Thieme, Stuttgart, pp 522–533, 534–548
24. Dudenhausen JW (1989) *Praktische Geburtshilfe*, 16. Aufl. de Gruyter, Berlin New York
25. Emmrich P, Gödel E (1972) Morphologie der Plazenta bei mütterlichem Diabetes mellitus. *Zbl allg Path* 116:56–63
26. Emmrich P, Mälzer G (1968) Zur Morphologie der Plazenta bei Übertragung. *Path Microbiol* 32:285–302
27. Gruenwald P (1975) Fetal Deprivation and Placental Pathology: Concept and Relationships. In: Rosenberg HS, Bolande RP (eds) *Perspective in Pediatric Pathology*. Year Book Medical Publ, Chicago, pp 101–149
28. Heisig N (1975) *Diabetes und Schwangerschaft*. Thieme, Stuttgart New York
29. Hitschold T, Weiss E, Berle P, Müntefering H (1989) Histologische Plazentabefunde bei Terminüberschreitung: Korrelation zwischen placentarer Reifungsretardierung, fetal-outcome und dopplersonographischen Befunden der Nabelarterie. *Z Geburtsh u Perinat* 193:42–46
30. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart
31. Mallmann P, Gembruch U, Mallmann R, Hausmann M (1989) Untersuchungen in einer möglichen „immunologischen“ Genese des idiopathischen nichtimmun-hämolytischen Hydrops fetalis (NIHF) und erste Ergebnisse einer prophylaktischen Immuntherapie nachfolgender Schwangerschaften. *Z Geburtsh u Perinat* 193:161–166
32. Martius G (1972) *Geburtshilfe in Stichworten*. de Gruyter, Berlin New York, pp 91–234
33. Martius G, Loock W (1984) Blutungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte. In: Martius G, Schmidt-Gollwitzer M: *Differentialdiagnose in Geburtshilfe und Gynäkologie*. S. 283–289
34. Naeye RL (1965) Malnutrition. *Arch Path* 79:284–291
35. Naeye RL (1967) Infants of prolonged gestation. A necropsy study. *Arch Path* 84:37–41
36. Nelson L, Türkel S, Skulman J, Gabbe S (1977) Pancreatic islet fibrosis in young infants of diabetic mothers. *Lancet* ii:362–363
37. Obladen M (1995) *Neugeborenenintensivpflege*, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 511–524
38. Perrine SP, Greene MF, Faller DV (1985) Delay in the fetal globin switch in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 321:334–335
39. Rippmann ET, Rippert C (1972) *EPH-Gestosis*. Diagnose und Resultate. de Gruyter, Berlin
40. Robertson WB, Brosens JA, Dixon G (1975) Uteroplacental vascular pathology. In: Brosens JA, Dixon G, Robertson WB (eds) *Human Placentation*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 3–21
41. Rosso P, Winick M (1974) Intrauterine growth retardation. *J Perinat Med* 2:147–160
42. Schmid G, Fahnenstich H, Redel DA, Gembruch U, Niesen M, Kowalewski S (1988) Nicht-immunologischer Hydrops fetalis – eine neue Übersicht über 31 Fälle. *Klin Pädiatr* 200:287–293
43. Semmler K, Emmrich P (1989) Morphologie der Plazenta in Relation zur Qualität der metabolischen Kontrolle während der Schwangerschaft beim insulinpflichtigen und Gestationsdiabetes. *Zentrabl Gynäkol* 104:1494–1502
44. Steldinger R, Weber B, Jimenez E, Vogel M (1991) Morphologische Untersuchungen von Placenten bei Typ I Diabetes mellitus. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) *Perinatale Medizin XIII*. Thieme, Stuttgart New York
45. Teasdale F (1983) Histomorphometry of the Human Placenta in Class B Diabetes mellitus. *Placenta* 4:1–12
46. Teasdale F (1985) Histomorphometry of the Human Placenta in Class C Diabetes mellitus. *Placenta* 6:69–82
47. Unger M, Jimenez E, Vogel M (1991) Morphologische Plazentaveränderungen nach Hydroxyäthylstärke-Infusion. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) *Perinatale Medizin, Bd XIII*. Thieme, Stuttgart, S 233–234
48. Vogel M (1967) Plakopathia diabetica. Entwicklungsstörungen der Placenta bei Diabetes mellitus der Mutter. *Virchows Arch Path Anat* 343:51–63
49. Weinstein L (1982) Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155:501–509
50. Weiss PAM, Hofman H (1985) *Diabetes mellitus und Schwangerschaft*. In: Burghardt E (Hrsg) *Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer, Wien New York, S 337–427

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Blaustein A (1977) *Pathology of the Female Tract*. Springer, New York Heidelberg Berlin, pp 647–654
18. Dallenbach-Hellweg G (1981) *Endometrium*. Pathologische Histologie in Diagnostik und Forschung, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 279–282
19. Gummeris M, Saari-Kemppainen A (1986) Die ektoische Schwangerschaft. *Zbl Gynäkol* 108:112–117
20. Hallat J (1982) Primary ovarian pregnancy: a report of twentyfive cases. *Am J Obstet Gynecol* 143:55–60
21. Hlavín G, Ladocsi L, Breen J (1978) Ectopic pregnancy. An analysis of 153 patients. *Int J Gynaecol Obstet* 6:42–47
22. Karkut G, Jaluoka V (1980) Zervikale Zwillingschwangerschaft. *Geburtsh u Frauenheilk* 40:358–361

23. Kattner W, Hofmann R (1980) Die simultane extra- und intrauterine Zwillingsschwangerschaft. *Med Welt* 31:1351–1352
24. Koh A, Banks T (1988) Unilateral tubal quadruplet pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 33:414–416
25. Pape C (1985) Extrauterinegravidität. In: Krebs D (Hrsg) *Klinik der Frauenheilkunde u Geburtsh, Bd 3. Urban u Schwarzenberg, München, S 221–249*
26. Pauerstein CJ (1974) The Fallopian Tube: a Reappraisal. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 92–105
27. Sommer J, Marzotko F, Wagner F, Hecker J (1985) Besondere Formen ektopischer Schwangerschaften. *Zbl Gynäkol* 107:393–402
- stitute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 87:587–597
35. Haworth SG (1983) Primary and secondary pulmonary hypertension in childhood. A clinico-pathological reappraisal. *Curr Top Pathol* 73:92–152
36. Hislop A, Reid L (1981) Growth and development of the respiratory system – anatomical development. In: Davis JA, Dobbing J (eds) *Scientific Foundations of Pediatrics*, 2nd edn. Heinemann, London, pp 390–432
37. Hjalmarson O (1981) Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand* 70:773–783
38. Huber S, Vogel M (1990) Isolierte bilaterale Lungenhypoplasie bei Oligohydramnion. *Z klin Med* 45:1941–1944
39. Joshi VV (1991) *Common Problems in Pediatric Pathology*. Igaku-Shoin, New York Tokyo, pp 84–113
40. King DT, Emmanouilides GC, Andrews JC, Hirose FM (1980) Morphological evidence of accelerated closure of the ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 65:872–880

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Anderson WR, Engel RR (1993) Cardiopulmonary sequelae of reparative stages of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 107:603–608
18. Askin F (1992) Respiratory tract disorders in the fetus and neonate. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) *Textbook of fetal and perinatal pathology, Vol 2*. Blackwell Scientific Public, Oxford London Edinburgh Melbourne Paris Berlin Wien, pp 643–688
19. Bancalari E, Stocker JTH (eds) (1988) *Bronchopulmonary Dysplasia*. Hemisphere Publ, Washington
20. Bein G (1989) Kardiale Erkrankungen. In: Obladen M, Neugeborenenintensivpflege. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 199–238
21. Bomsel F, Couchard M, Larroche J-CL, Magder L (1975) Diagnostic radiologique de l'hémorragie pulmonaire massive du nouveau-né. *Ann Radiol (Paris)* 18:419–430
22. Boros SJ, Mammel MC, Lewallen PK, et al (1986) Necrotizing tracheobronchitis: a complication of high-frequency ventilation. *J Pediatr* 109:95–100
23. Brown BL, Gleicher N (1981) Intrauterine meconium aspiration. *Obstet Gynecol* 57:26–29
24. Cagle P, Langston C (1984) Pulmonary veno-occlusive disease as a cause of sudden infant death. *Arch Pathol Lab Med* 108:338–340
25. Castile RG, Kleinberg F (1976) The pathogenesis and management of massive pulmonary hemorrhage in the neonate. *Mayo Clin Proc* 51:155–158
26. Clark DA (1982) HLA-A2 and chronic lung disease in neonates. *JAMA* 248:1868
27. Emery JL, Mithal A (1960) The number of alveoli in the terminal respiratory unit of men during late intrauterine life and childhood. *Arch Dis Childh* 35:544
28. Esterly JR, Oppenheimer EH (1966) Massive pulmonary hemorrhage in the newborn. I. Pathologic considerations. *J Pediatr* 69:3–11
29. Finer NN, Peter KL, Hayck Z, et al (1986) Prediction of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Perinatol* 6:148–156
30. Födisch HJ (1978) Langzeitfolgen der Intensivtherapie beim Neugeborenen. *Verh Dtsch Ges Path* 62:432–436
31. Geggel RL, Reid LM (1984) The structural basis of PPHN. *Clin Perinatol* 11:525–549
32. Gluck L (ed) (1974) *Modern Perinatal Medicine*. Year Book Medical Publ, Chicago, pp 335–430
33. Gorenflo M, Vogel M, Obladen M (1991) Pulmonary vascular changes in bronchopulmonary dysplasia. A clinicopathologic correlation in short- and long-term survivors. *Pediatr Pathol* 11:851–866
34. Hack H, Horbar JD Malloy MH, Tyson JE, Wright E, Wright L (1991) Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 87:587–597
41. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart
42. Levine MJ, Batish O, Wigglesworth JS, et al (1984) A prospective study of intrapulmonary fat accumulation in the newborn lung following intralipid infusion. *Acta Paediatr Scand* 73:454–460
43. Long W, Thompson T, Sundell H, et al (1991) Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700–1350 g infants with respiratory distress. *J Pediatr* 118:595–605
44. Mahnke PF (1979) Früh- und Spätkomplikationen des Nabelvenenkatheterismus. *Dtsch Gesundh-Wesen* 34:985–988
45. Martin RJ, Klaus MH, Fanaroff AA (1986) Respiratory problems. In: *Care of the high risk neonate*. Saunders, Philadelphia London Toronto Sydney Tokyo Hongkong, pp 171–220
46. Mimouni F, Ballard JL, Ballard ET, Cotton RT (1986) Necrotizing tracheobronchitis: case report. *Pediatrics* 77:366–368
47. Moessinger AC, Collins MH, Blanc WA, et al (1986) Oligohydramnios-induced lung hypoplasia: the influence of timing and duration in gestation. *Pediatr Research* 20:951–954
48. Moore TR, Longo J, Leopold GR, et al (1989) The reliability and predictive value of an amniotic scoring system in severe second-trimester oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 73:739
49. Naeye RL, Tafari N (1983) Risk factors in pregnancy and diseases of the fetus and newborn. Williams and Wilkins, Baltimore
50. Nickerson BG (1984) Bronchopulmonary dysplasia – Chronic pulmonary disease following neonatal respiratory failure. *Chest* 87:528–535
51. Obladen M (1995) *Neugeborenenintensivpflege*. 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 187 ff
52. Obladen M (1992) Die Entwicklung der Surfactant-Substitutionstherapie. *Perinatal Medizin* 4 (Beilage), 3–5
53. O'brodovich HM, Mellins RB (1985) Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 132:694–709
54. Perkin RM, Anas NG (1984) Pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 105:511–522
55. Rudolph AM (1980) High pulmonary vascular resistance after birth. 1. Pathphysiologic considerations and etiologic classification. *Clin Pediatr* 19:585–590
56. Stocker JTh (1986) The pathology of longstanding "healed" bronchopulmonary dysplasia. A study of 28 infants 3–40 months of age. *Hum Pathol* 17:943–961

57. Stocker JTh (1989) Neonatal pulmonary pathology. In: Reed GB, Claireaux AE, Bain AD (eds) Diseases of the Fetus and Newborn. Chapman and Hall Medical, London, pp 247–273
58. Stocker JTh, Drake RM, Madewell JE (1978) Cystic and congenital lung diseases in the newborn. In: Rosenberg HS, Bolande RP (eds) Perspective in Pediatric Pathology, Vol 4. Year Book Medical Publ, pp 93–154
59. Stocker JTh, McGill LC, Orsini EN (1985) Postinfarction peripheral cysts of the lung in pediatric patients: a possible cause of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Pediatr Pulmonol* 1:1–18
60. Stockhausen von HB (1990) Ursachen und Wandel bakterieller Infektionen bei Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Perinat* 195:131–136
61. Vocks M, Vogel M (1984) Todesursachen bei Neugeborenen mit Pulmonal-Hyalin-Membran-Syndrom. In: Kowalewski S (Hrsg) Pädiatr Intensivmedizin VI INA Bd 47. Thieme, Stuttgart New York, S 223–225
62. Vogel M (1981) Mißbildungen und Anomalien der Lunge. In: Seifert G (Hrsg) Pathologie der Lunge. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 126–178
63. Vogel M (1990) Histological determination of the degree of lung maturity. In: Grauel EL, Stern L, Syllm-Rapoport J (eds) Research in Perinatal Medicine, 2. Gesundheit, Berlin, pp 37–45
64. Vogel M (1990) Oligohydramnie und pulmonale Hypoplasie. In: Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg) Perinatale Medizin, Bd 13. Thieme, Stuttgart New York, S. 82–86
65. Vogel M, Neudeck H (1994) Morphologisch faßbare Lungenveränderungen nach exogener Surfactant Therapie. In: Grauel EL, Wauer RR (Hrsg) Research in Perinatal Medicine 3. Ullstein Mosby, Berlin, pp 123–131
66. Vogel M, Schnoy N, Dudenhausen JW (1984) Morphologische Entwicklung der Lungen: Koordination von Wachstum und Reifung peripherer Lungenstrukturen in der Fetalperiode. *Verh Dtsch Ges Path* 68:470–471
67. Waagenvoort CA, Waagenvoort N (1974) The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 364:69–79
68. Wauer RR, Schwerecke A, Schmalisch G (1991) Surfactant zur Prophylaxe und Therapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener. *Med aktuell* 17:202–205
69. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Tausch HW (1982) Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 69:301–304
70. Wigglesworth JS (1987) Pathology of the lung in the fetus and neonate, with particular reference to problems of growth and maturation. *Histopathology* 11:671–678
71. Wigglesworth JS, Desai R (1981) Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch Dis Childh* 56:601–605
22. Ferrans VJ, McAllister HA jr, Haese WH (1976) Infantile cardiomyopathy with histiocytoid change in cardiac muscle cells. *Circulation* 53:708–719
23. Kibrick S, Benirschke K (1956) Acute aspect of myocarditis and meningoencephalitis in the newborn child infect with coxsackie virus group B, type 3. *New Engl J Med* 255:883–889

## 1.–16. Weiterführende Literatur

## 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Arey JB (1984) Cardiovascular Pathology in Infants and Children. Saunders, Philadelphia, pp 320–350
18. Becker AE, Anderson RH (1981) Cardiac tumours or tumour-like lesions. In: Pathology of Congenital Heart Disease. Butterworth, London, pp 419–430
19. Bein G (1995) Kardiale Erkrankungen. In: Obladen M, Neugeborenenintensivpflege, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg London Paris New York, S 223–264
20. Escher E, Scott JS (1979) Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1:1235–1238
21. Franciosi RA, Blanc WA (1968) Myocardial infarcts in infants and children. *J Pediatr* 73:309
17. Alagille D, Odièvre M (1979) Liver and biliary tract diseases in children. Wiley, New York
18. Beischer NA, Mackay EV (1986) Obstetrics and the Newborn, 2nd Br Ed V, Baillière Tindall, London Philadelphia Toronto Mexico City Rio de Janeiro Sydney, pp 598–617
19. Brough AJ, Bernstein J (1974) Conjugated Hyperbilirubinaemia in early infancy, a reassessment of liver-biopsy. *Hum Pathol* 5:507–516
20. Brown EG, Sweet AY (eds) (1980) Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Grune and Stratton, New York London Toronto Sydney
21. Dehner LP (1981) Neoplasms of the fetus and neonate. In: Naeye RL, Kissane JM, Kaufmann N (eds) Perinatal diseases. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 286–345
22. DeSa DJ (1992) The alimentary tract. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) Textbook of fetal and perinatal pathology. Blackwell Scientific Publ, Oxford London Edinburgh Melbourne Paris Berlin Wien, pp 903–979
23. Di Sant Agnese PA, Farrell PM (1976) Neonatal and General Aspects of Cystic Fibrosis. In: Young DS, Hicks JM (eds) The Neonate. J Wiley & Sons, New York London Sydney Toronto, pp 199–217
24. Dimmick JE (1991) Liver disease in the perinatal period. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) Vol 2. Blackwell Scientific Publ, Boston Oxford London, pp 981–1019
25. Frantz JD, Heureux P, Engel RR, Hunt CE (1975) Necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 86:259–263
26. French CE, Waldstein G (1982) Subcapsular hemorrhage of the liver in the newborn. *Pediatrics* 69:204–208
27. Hammoudi SM, Corkery IJ (1985) Congenital hemangiopericytoma of the duodenum. *J Pediatr Surg* 20:559–560
28. Henderson KC, Evan MT (1977) Differential diagnosis of abdominal masses in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 24:557–578
29. Mahnovski V, Rosenthal Ph (1989) The gastrointestinal system. In: Reed GB, Claireaux AE, Bain AD (eds) Diseases of the Fetus and Newborn. Chapman and Hall Medical, London, pp 275–290
30. Obladen M (1986) Nekrotisierende Enterocolitis. Pathogenese und iatrogene Faktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 134:515–519
31. Oppenheimer EH, Esterly JR (1975) Pathology of Cystic Fibrosis. Review of the Literature and Comparison with 146 Autopsied Cases. In: Rosenberg HS, Bolande RP (eds) Perspectives in Pediatric Pathology, Vol 2. Year Book Med Publ, Chicago, pp 241–278
32. Srigley JR, Mancer K (1984) Solitary intestinal fibromatosis with perinatal bowel obstruction. *Pediatr Pathol* 2:249–258
33. Touloukian RJ, Posch J, Spencer R (1972) The pathogenesis of ischaemic gastroenterocolitis of the neonate, selective gut mucosal ischaemia in asphyxiated piglets. *J Ped Surg* 7:194–201
34. Tyson JE, deSa DJ, Moore S (1976) Thrombatheromatous complications of umbilical arterial catheterization in the newborn period. *Arch Dis Childh* 51:744–754

35. Waldschmidt J (1995) Fehlbildungen und Erkrankungen des Digestionstrakts. In: Obladen M: Neugeborenenintensivpflege, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 283–327

### 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Ahand SK, Northray JS, Crussi FG (1978) Acute renal failure in newborn infants. *J Pediatr* 92:985
18. Bernstein J (1978) Renal cortical and medullary necrosis. In: Edelmann CH Jr (ed) *Pediatric kidney disease*. Little Brown, Boston, pp 1105–1107
19. Drago JR, Rohner RJ, Sanford EJ, Maesels MJ (1977) Perinatal asphyxia and renal failure in neonatal patients. *J Urol* 118:80
20. Lobeck H, Jimenez E, Krause PH, Paust H, Lennert Th (1981) Kongenitales nephrotisches Syndrom. *Verh Dtsch Ges Path* 65:399
21. Norio R, Rapola J (1989) Congenital and infantile nephrotic syndromes. *Prog Clin Biol Res* 305:179–185
22. Potter EL (1972) Normal and abnormal development of the kidney. *Year Book Medical Publ, Chicago*
23. Rapola J (1991) The kidneys and urinary tract. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds) *Textbook of fetal and perinatal pathology, Vol 2*. Blackwell, Boston Oxford London Edinburgh, pp 1109–1143
24. Stallmach Th (1989) Der Entwicklungsstand der fetalen Niere als diagnostische Hilfe bei intrauteriner Dystrophie und primärer Wachstumsretardierung. *Verh Dtsch Ges Path* 73:601–602
25. Zollinger HU, Mihatsch MJ (1978) *Renal Pathology in Biopsy*. Springer, Berlin Heidelberg New York

### 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart, S 268–273
18. Vogel M, Stoltenburg-Didinger G (1982) Kleinhirngewebe-embolie nach Geburt aus Beckenendlage. *Geburtsh Frauenheilk* 42:534
19. Wigglesworth JS (1977) Intracranial birth trauma in vaginal breech delivery: the continued importance of injury to the occipital bone. *Br J Obstet Gynaec* 84:684–691

### 1.–16. Weiterführende Literatur

17. Becker V (1976) Fibrinthromben in Placentagefäßen bei intrauterinem Schock. *Virchows Arch A Path Anat* 369:259–267
18. Bleyl M, Büsing CM (1970) Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod. *Klin Wschr* 48:13–24
19. Joshi VV (1994) *Common problems in pediatric pathology*. Igaku-Shoin, New York Tokyo pp 84–113
20. Kloos K, Vogel M (1974) *Pathologie der Perinatalperiode*. Thieme, Stuttgart, SS 139–161
21. Kuhn W, Graeft H, Bleyl M (1977) *Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe, 2. Aufl.* Thieme, Stuttgart
22. Obladen M (1995) *Neugeborenenintensivpflege*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 511–513
23. Vogel M, Schuhmacher E (1986) Perinatal- und Neonatalsterblichkeit. Bedeutung pathologisch-anatomischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 83:354–360