JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

DESOYE G

Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften

Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Österreich), 26-33
Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Schweiz), 24-28

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften

G. Desoye

Am Beginn der Schwangerschaft läuft eine Vielzahl von komplexen Vorgängen ab, mit denen die Plazenta sich durch Invasion der Trophoblasten in der mütterlichen Dezidua verankert und die Spiralarterien weit stellt. Diese Prozesse sind essentiell für eine normal verlaufende Schwangerschaft. Ihre Dysregulation führt zu den häufigsten Schwangerschaftspathologien wie intrauterine Wachstumsrestriktion und Präeklampsie, aber auch ein Teil der Spontanaborte kann darauf zurückgeführt werden. Auch bei Diabetes können Invasionsdefekte auftreten, was die erhöhte Inzidenz von Spontanaborten, Wachstumsrestriktion und Präeklampsie erklärt. Die öfters beobachtete Wachstumsretardierung der Feten diabetischer Schwangerer im ersten Trimenon ist auf eine reduzierte Trophoblastproliferation zurückzuführen. Im weiteren Verlauf der Plazentaentwicklung versucht diese, durch Adapationen die Dysfunktionen zu kompensieren. Im Falle der diabetischen Schwangerschaft geht dies mit einer Vergrößerung der Austauschoberfläche mit dem Ziel, primär die fetale Sauerstoffversorgung sicher zu stellen, einher. Die Frage, ob die Plazenta den Feten in einer diabetischen Schwangerschaft vor dem mütterlichen Milieu schützt oder zum überschießenden Wachstum des Feten beiträgt, ist noch nicht endgültig klar. Die Mehrzahl vorhandener Daten untermauert jedoch die protektive Rolle.

A number of complex processes at the beginning of pregnancy lead to the invasion of the maternal decidua and spiral arteries by the trophoblast. This is a pre-requisite for anchoring the placenta in the uterus, for opening the spiral arteries and for their remodelling into low resistance vessels. Dysregulation of these processes will result in inadequate invasion with subsequent hypoperfusion of the placental bed. If the placental adaptive responses are insufficient pregnancy pathologies such as spontaneous abortions, intrauterine growth restriction or preeclampsia may then ensue. The incidence of these pathologies is higher in diabetic vs non-diabetic pregnancies suggesting an invasion-inhibiting effect of the diabetic environment. The growth retardation observed in the first trimester of diabetic pregnancies will be followed by rapid catch-up growth made possible by placental adaptive responses with the prime goal of ensuring adequate oxygen supply to the fetus. Whether the placenta in a diabetic pregnancy protects the fetus from the adverse maternal milieu, or whether the placenta contributes to the development of fetal macrosomia is not yet fully resolved. The vast majority of available evidence favors a protective role. ***J Fertil Reprod 2003; 13 (4): 26–33***.

Die Plazenta entwickelt sich innerhalb weniger Wochen aus dem Trophektoderm der Blastozyste zu einem hochspezialisierten Organ, welches eine Vielzahl an Funktionen übernimmt (Tabelle 1). Um diese Aufgaben optimal erfüllen zu können, hat sich die Plazenta dem Evolutionsdruck derart angepaßt, daß sie die größten Spezies-spezifischen Unterschiede aufweist. Während z. B. Leber oder Niere anderer Spezies denjenigen des Menschen ziemlich ähnlich sind, ist wegen des hohen Spezialisierungsgrades der vielfältigen Funktionen vor allem der Aufbau der Plazenta zwischen verschiedenen Säugetierspezies außerordentlich verschieden.

Die vielfältigen Funktionen der Plazenta dienen der Etablierung und Aufrechterhaltung der Schwangerschaft sowie der Entwicklung des Feten. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, daß eine Dysregulation mancher Funktionen der Entstehung vieler und vor allem der wichtigsten Schwangerschaftspathologien kausal zugrunde liegt (Tabelle 2). Dabei erscheint gerade das erste Schwangerschaftstrimenon besonders kritisch für Fehlentwicklungen zu sein. Diese Phase ist charakterisiert durch Implantation und Plazentation, welche mit einer raschen Proliferation und Differenzierung der Trophoblasten verbunden sind. Im Zuge dieser Differenzierungsprozesse nimmt eine Subpopulation der Trophoblasten einen speziellen Phänotyp (extravillöser Zytotrophoblast) an, der es diesem ermöglicht, in die mütterliche Dezidua sowie in die Spiralarterien einzuwandern (Invasion). Dabei werden grundlegend zwei Invasionswege unterschieden:

1. Trophoblastzellen lösen sich aus den Zellsäulen an der Spitze der Haftzotten, die im Bereich der Basalplatte lokalisiert sind und das Reservoir an extravillösen Trophoblastzellen bilden. Nach Invasion der Dezidua und des inneren Drittels des Myometriums verankern diese Zellen die Plazenta im darunterliegenden Gewebe, dem Plazentabett, u. a. durch die Sekretion onkofetaler extrazellulärer Matrixproteine.

2. Etwas später sind Trophoblasten auch in den Spiralarterien zu finden, wo sie nicht nur das Endothel ersetzen, sondern auch die Funktion der Media zerstören. Dieser Prozeß des Aufweichens der mütterlichen Spiralarterien, auch Konversion genannt, bildet durch Weitstellen Gefäße mit geringem Gefäßwiderstand und hoher Kapazität, um einen adäquaten Blutfluß durch die Plazenta zu gewährleisten und derart eine ausreichende Versorgung des Feten mit Nährstoffen und Sauerstoff zu ermöglichen.

Die Konversion der Spiralarterien, die durch den Trophoblasten vermittelt ist, muß am Ende des ersten Trimenons abgeschlossen sein, um eine normale und gesunde Schwangerschaft zu ermöglichen. Defekte dieser Prozesse werden als Ursache für verschiedene Schwangerschaftserkrankungen angesehen (Tabelle 2). Diese sind das Ergebnis einer zu geringen Invasion. Dem gegenüber steht eine

Tabelle 1: Die Funktionen der Plazenta

- Selektiver materno-fetaler Transport von Nährstoffen und Gasen
- Rücktransport von metabolischen Abfallprodukten in die mütterliche Zirkulation
- Metabolismus zur Unterstützung plazentarer Aktivitäten
- Metabolische Modifikationen von mütterlichen Nährstoffen für den Feten
- Synthese verschiedenster Hormone und anderer Moleküle
- Aufrechterhaltung einer immunologischen Barriere
- Transport von Hitze
- Entgiftung von Xenobiotika der mütterlichen Zirkulation

Tabelle 2: Schwangerschaftspathologien mit Beteiligung der Plazenta

- Präeklampsie
- Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR)
- Spontanaborte
- Frühgeburtlichkeit
- Makrosomie bei Diabetes

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Gernot Desoye, Geburtshilflich-Gynäkologische Universitätsklinik, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14, E-mail: gernot.desoye@kfunigraz.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

exzessive Trophoblastinvasion, die zu Trophoblastneoplasien und Plazenta increta führt. Die kritische Bedeutung des Invasionsprozesses für eine normale Schwangerschaft ist offensichtlich. Daher haben sich viele Untersuchungen mit deren biochemischen und zellbiologischen Grundlagen beschäftigt.

Um eine normale Invasionstiefe des Trophoblasten zu erreichen, ist eine zeitliche und räumliche Kontrolle der Aktivität pro- und anti-invasiver Faktoren notwendig. Diese aktivieren bzw. inhibieren hauptsächlich Enzymsysteme, die für den Abbau von extrazellulärer Matrix verantwortlich sind, vor allem Matrix-Metalloproteasen (MMP) sowie das Urokinasesystem. Als Inhibitoren wurden „tissue inhibitors of matrix metalloproteases" (TIMPs) und der Plasminogeninhibitor identifiziert [1, 2]. Die Interaktion der Trophoblastzellen mit der extrazellulären Matrix der Dezidua wird über Integrine, membranständige Rezeptoren für extrazelluläre Matrix, vermittelt. In einer normalen Schwangerschaft ändert sich das Integrinrepertoir während der Trophoblastinvasion (Integrin-switch). Ein unvollständiger Integrin-switch ist mit inadäquater Invasion assoziiert.

Trophoblastinvasion und Abbau der extrazellulären Matrix werden durch ein intrinsisches Trophoblastprogramm sowie durch Interaktionen mit den mütterlichen Zellen der Invasionsstelle kontrolliert. Invasionsdefekte sind nicht nur auf Dysfunktion fetaler Trophoblasten zurückzuführen, sondern auch auf deren gestörte Wechselwirkungen mit mütterlichen Zellen. Da der Trophoblast semiallogen ist, müssen Mechanismen existieren, die es dem Trophoblasten ermöglichen, in die immunologisch unterschiedlichen mütterlichen Gewebe zu invadieren, ohne vom mütterlichen Immunsystem erkannt zu werden. Die Entdeckung von HLA-G, einem gewebsspezifischen Antigen mit geringem Polymorphismus, sowie das Fehlen klassischer HLA-A- oder -B-Antigene an extravillösen Trophoblasten führte zu Spekulationen, daß HLA-G den Trophoblasten vor der mütterlich-fetalen Immunintoleranz schützen könnte und damit diesen Zellen ermöglichen würde, den Uterus zu invadieren [3].

Wie oben beschrieben, ist die Umwandlung der Spiralarterien in Gefäße mit geringem Gefäßwiderstand ein kritischer Prozeß im Laufe der Entwicklung der Plazenta. Da Trophoblasten, die die Spiralarterien invadiert haben und die Endothelzellen zum Teil ersetzt haben, einen endothelialen Phänotyp annehmen, können auch Defekte in der Expression von Molekülen, die in Angiogenese (Gefäßwachstum) bzw. in Umwandlung der Gefäßstruktur involviert sind, bei der Entstehung von Schwangerschaftspathologien trotz adäquater Invasion in die Dezidua eine Rolle spielen. Zu diesen Molekülen gehören drei Klassen von Rezeptoren und Liganden: VEGF und seine Rezeptoren, Tie1- und Tie2-Rezeptoren, und die Angiopoietin-Liganden sowie Mitglieder der Ephrin-Familie an Rezeptoren und Liganden. Derzeitige Untersuchungen sollen die genaue Rolle dieser Faktoren in der Trophoblastinvasion und Umformung der Spiralarterien charakterisieren [1].

Unabhängig von der Ursache der defekten Invasion bzw. Konversion der Spiralarterien folgt daraus eine reduzierte Vaskularisierung und damit eine relative Hypoperfusion der Plazentationsstelle, die ein Charakteristikum mancher Pathologien ist. Je nach Ausprägung der Hypoperfusion, d. h. also abhängig von der Zahl der Spiralarterien, die von der mangelnden Weitstellung betroffen sind, kann die Plazenta durch intensive Adaptionsprozesse im Verlauf ihrer Entwicklung oftmals das Auftreten von Einschränkungen des fetalen Wachstums kompensieren, andernfalls entstehen Pathologien wie IUGR oder Präeklampsie (Abbildung 1).

Während man die Ätiologie der Pathologien mittlerweile recht gut versteht, sind die molekularen Ursachen gestörter Invasion noch vielfach im Dunklen. In vitro-Experimente haben eine Reihe von Faktoren identifiziert, die zu einer Reduktion der Invasion führen (Abbildung 1). Zusätzlich können extrinsische oder intrinsische Defekte im Differenzierungsprogramm des Trophoblasten zu einer zu geringen invasiven Trophoblastpopulation führen.

Präeklampsie

Präeklampsie, charakterisiert durch Hypertonie, Proteinurie und Ödeme, ist eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung, die die Mortalität und Morbidität von Mutter und Neugeborenen erhöht. Diese Erkrankung erfordert die Anwesenheit von Trophoblastgewebe, aber nicht eines Fetus. Sie ist sogar häufiger in Schwangerschaften ohne Fetus (Hydatidiformolen). Präeklampsie kann auch bei abdominalen ektopischen Schwangerschaften auftreten. Daher scheint die Plazenta diejenige embryonale Komponente zu sein, die zu dieser Erkrankung führt. Aber nur 5 % der schwangeren Frauen mit Plazenta entwickeln Präeklampsie.

Erkrankungen wie Hypertonie oder mikrovaskuläre Erkrankungen, die zu einer reduzierten uterinen Perfusion führen, erhöhen die Inzidenz von Präeklampsie. Auch Zustände, die mit einer großen Plazenta assoziiert sind, wie Hydatidiformolen oder Mehrfachschwangerschaften, führen alle zu einer erhöhten Neigung, Präeklampsie zu entwickeln.

Die derzeit akzeptierte Hypothese nimmt eine zu geringe Trophoblastinvasion als zugrundeliegende Ursache der Präeklampsie an. Es ist evident, daß eine reduzierte Plazentaperfusion alleine nicht ausreicht, um Präeklampsie zu erklären. Pathologien wie IUGR und Frühgeburtlichkeit sind ebenfalls assoziiert mit denselben Implantationsabnormitäten und reduzierter Plazentaperfusion und trotz-

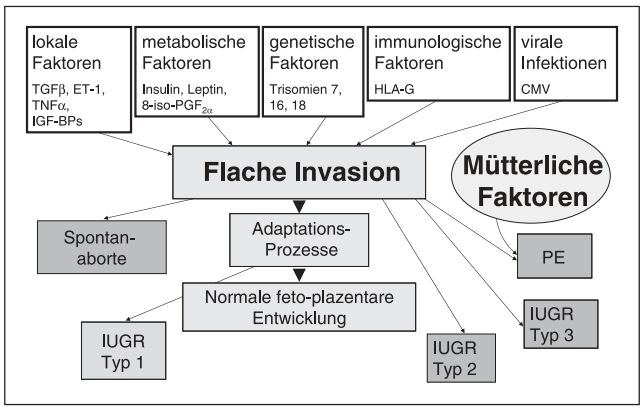

Abbildung 1: Multifaktorielle Ursachen für inadäquate Invasionstiefe und Konversion der Spiralarterien sowie deren mögliche Auswirkungen. Ist das Ausmaß der betroffenen Spiralarterien begrenzt und durch Adaptationen der Plazenta kompensierbar, wird sich die feto-plazentare Einheit normal entwickeln bzw. IUGR des geringsten Schweregrades entstehen [10]. Insuffiziente Adapation resultiert in Spontanaborten sowie IUGR mittleren und höchsten Schweregrades. Bei Vorliegen zusätzlicher prädisponierender mütterlicher Faktoren kann Präeklampsie (PE) enstehen [4].

dem manifestieren sie keine der mütterlichen Symptome. Daher muß es eine Interaktion zwischen der reduzierten Plazentaperfusion (Phase 1) mit mütterlichen Faktoren geben, die letztendlich zum Auftreten des mütterlichen Syndroms (Phase 2) führen.

Was verknüpft nun die reduzierte Plazentaperfusion mit dem mütterlichen Syndrom? Umfassende Evidenz der letzten Jahre zeigt, daß Präeklampsie auch mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert ist [4]. Auf der Basis der Ähnlichkeiten von Arteriosklerose und Präeklampsie wurde oxidativer Streß als die Verbindung der zwei Phasen der Präeklampsie angesehen [5]. Reduzierte Plazentaperfusion führt zur Bildung freier Radikale, die in einer entsprechenden mütterlichen Umgebung systemischen oxidativen Streß generieren, wie Indikatoren für oxidativen Streß in der Zirkulation und Gewebe von Frauen mit Präeklampsie zeigen. Pharmakologische Intervention mit Antioxidantien führte zu einer Reduktion der Präeklampsie-Inzidenz [6]. Obwohl dies eine starke Evidenz für die Rolle des oxidativen Streß in der Genese der Präeklampsie darstellt, tragen andere pathogenetische Faktoren ebenfalls bei. Dazu gehört sicher auch eine Aktivierung der Entzündungsantwort bei Präeklampsie, welches die erhöhte Sensitivität des Endothels während der Schwangerschaft und vor allem bei Präeklampsie erklären könnte. Zusätzlich spielen auch immunologische [3, 7] sowie genetische [8] Faktoren eine Rolle. Die deutlich gestiegene Inzidenz von Präeklampsie bei Blutsverwandten, jedoch nicht bei angeheirateten Verwandten, legt nahe, daß Präeklampsie durch mütterliche Gene verursacht wird. Das Fehlen von Konkordanz in monozygotischen Zwillingen läßt jedoch auch eine Beteiligung des fetalen Genotyps vermuten (s. u. genetische Konflikte).

Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR)

Als intrauterine Wachstumsrestriktion wird eine Pathologie in der Schwangerschaft bezeichnet, bei der der Fetus sein genetisch determiniertes Wachstumspotential zu einem vorgegebenen Schwangerschaftsalter nicht erreicht hat. Nach dieser Definition ist IUGR von Small for gestational age- (SGA-) Neugeborenen zu unterscheiden. Die häufigsten Risikofaktoren für IUGR sind chronische Gefäßerkrankungen der Mutter, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus sowie Präeklampsie. Die Hypoperfusion des Plazentabettes infolge inadäquater Trophoblastinvasion ist die derzeit akzeptierte Ursache für das weitere Entstehen der fetalen Wachstumsrestriktion im Verlaufe der Schwangerschaft. Diese kann geringfügig (symmetrische IUGR) oder massiv (asymmetrische IUGR) ausfallen. Ungefähr 20–30 % aller IUGR-Kinder sind symmetrisch, während 70–80 % die klinischen Charakteristika eines asymmetrischen Wachstums zeigen. Symmetrische IUGR ist charakterisiert durch eine Wachstumskurve, in der sowohl Kopf als auch Abdomen proportional geringfügiger wachsen, während asymmetrische IUGR-Kinder eine größere Abnahme im Umfang des Abdomens zeigen als am Kopf. Diese disproportionale Abnahme in der Organgröße des Feten bei asymmetrischen IUGR wird hervorgerufen durch die fetale Anpassung des Herzausstosses sowie durch Umverteilung des fetalen Blutflusses bevorzugt zu vitalen Organen [9, 10].

Die Rolle der Plazenta für das Auftreten von IUGR sekundär zur Hypoperfusion des Plazentabettes ist vielfach untersucht worden, ohne jedoch zu klaren Ergebnissen zu kommen. Eine selektive Einschränkung von materno-fetalen Transportprozessen einiger Aminosäuren ist wahrscheinlich. Auch der transplazentare Transfer von Glukose ist limitiert. Dies ist keinesfalls auf eine Reduktion von Glukosetransportern (GLUT1) in der Plazenta zurückzuführen, sondern die Folge eines abnormalen utero-plazentaren und feto-plazentaren Blutflusses.

Spannende neueste Erkenntnisse zeigen eine Bedeutung von „imprinted genes“, die in Säugetieren eine wichtige Rolle in der Kontrolle des fetalen Wachstums ausüben und von denen viele in der Plazenta exprimiert sind. Eines dieses imprinted genes, der Insulin-like-growth factor II (IGF-II), wurde in der Maus mit dem Ergebnis ausgeschaltet, daß zunächst das **plazentare** Wachstum eingeschränkt war, beginnend kurz nach der Mitte der Schwangerschaft, gefolgt durch eine Einschränkung des **fetalen** Wachstums am Ende der Schwangerschaft [11]. Der aktive Aminosäuretransport durch die Plazenta ist initial erhöht, vermutlich um eine reduzierte passive Diffusion zu kompensieren. Später in der Schwangerschaft versagt dieser kompensatorische Anstieg und Wachstumsrestriktion ist die Folge [12]. Diese Ergebnisse lassen sich dahingehend interpretieren, daß ein fetales Signal, vermutlich IGF-II, den transplazentaren Transport von Aminosäuren regulieren kann. Ob ähnliche Mechanismen im Menschen existieren, muß noch geprüft werden.

Genetische Konflikte

Evolutionsbiologisch wird die Schwangerschaft allgemein als eine kooperative Wechselwirkung zwischen Mutter und Fetus betrachtet. Die Effekte der natürlichen Selektion von Genen, die in Feten exprimiert werden, können jedoch im Gegensatz zu den Effekten der natürlichen Selektion von Genen stehen, die in der Mutter exprimiert werden. In diesem Sinne kann ein genetischer Konflikt zwischen mütterlichen und fetalen Genen postuliert werden: Fetale Gene werden selektiert, um den Transfer von Nährstoffen zum Feten zu erhöhen, während mütterliche Gene selektiert werden, um diesen Transfer zu limitieren und damit die mütterliche Versorgung zu optimieren. Daher kann man eine Serie von evolutionsbiologischen Eskalationen vorhersagen, in welcher fetale Aktionen den mütterlichen Gegenmaßnahmen entgegenstehen. Das Phänomen des genomischen Imprintings bedeutet, daß ein ähnlicher Konflikt innerhalb fetaler Zellen zwischen exprimierten Genen existiert, die vom mütterlichen und väterlichen Genpool abstammen. Die Trophoblast-Invasion hat drei Konsequenzen:

1. Der Fetus erhält direkten Zugang zum arteriellen Blut der Mutter.
2. Das Blutvolumen, welches die Plazenta erreicht, wird größtenteils unabhängig von der Kontrolle des lokalen mütterlichen Gefäßbettes.
3. Die Plazenta sezerniert Hormone und andere Substanzen direkt in die mütterliche Zirkulation.

Diese Hormone manipulieren die mütterliche Physiologie zum Wohle des Kindes. Plazentalaktogen (hPL) z. B. wirkt über mütterliche Prolaktinrezeptoren, um Insulinresistenz in der Mutter zu erzeugen. Ohne Gegenmaßnahme der Mutter würde dies bedeuten, daß der Effekt von hPL in einem postprandial lang anhaltenden höheren Blutzuckerspiegel resultieren würde. Diese Wirkung jedoch ist durch eine erhöhte mütterliche Insulinproduktion kompensiert.

Gestationsdiabetes entwickelt sich dann, wenn die Mutter keine adäquate Antwort auf diese fetalen Manipulationen entwickeln kann. In Analogie dazu werden fetale Gene den mütterlichen Blutfluß durch die Plazenta verstärken, in dem sie den mütterlichen Blutdruck erhöhen. **Präeklampsie** kann als Versuch eines schlecht ernährten Feten interpretiert werden, seine Nährstoffversorgung durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes in der Mutter zu verbessern [13].

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus in der Schwangerschaft ist durch eine höhere Inzidenz von Begleitpathologien wie Spontanaborten, IUGR und Präeklampsie charakterisiert. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Pathologien steigt mit zunehmenden HBA_{1c}-Werten im ersten Trimenon, d. h. ist direkt assoziiert mit der Qualität der mütterlichen Stoffwechselkontrolle. Hyperglykämie als kausaler Faktor scheint nach derzeitigem Stand des Wissens ausgeschlossen zu sein, Hyperinsulinämie, Hyperleptinämie bzw. die bei Diabetes-assoziiertem oxidativem Streß in erhöhter Konzentration vorkommenden Isoprostane könnten jedoch der reduzierten Trophoblastinvasion zugrunde liegen (Abbildung 1).

Ein weiteres, jedoch weniger bekanntes Charakteristikum mancher diabetischer Schwangerschaften ist die Wachstumsretardierung (nicht Restriktion!) des Feten im ersten Trimenon. In diabetischen Ratten geht dies mit einem geringeren Plazentawachstum einher. In vitro-Versuche an humanen Trophoblastzellen zeigen, daß Hyperglykämie das Wachstum dieser Zellen inhibiert. Da das Plazentawachstum am Beginn der Schwangerschaft durch das Wachstum der Trophoblastzellen – zu diesem Zeitpunkt die dominierende Zellpopulation der Plazenta – determiniert ist, kann man davon ausgehen, daß bei diabetischen Schwangerschaften mit fetaler Wachstumsretardierung auch das Plazentawachstum eingeschränkt ist. Ob die damit einhergehende Einschränkung der materno-fetalen Transportleistung der Plazenta Ursache für die fetale Wachstumsretardierung in diesem Schwangerschaftsstadium ist, bleibt noch zu untersuchen.

Im weiteren Verlauf der diabetischen Schwangerschaft wachsen Plazenta und Fetus schneller als bei nicht-diabetischen Schwangerschaften, was vor allem im dritten Trimenon zu einem überschießenden fetalen und plazentaren Wachstum führen kann, welches charakteristisch für viele diabetische Schwangerschaften ist.

Die Plazenta bei diabetischen Schwangerschaften ist häufig schwerer als bei nichtdiabetischen, bei einer bereits bestehenden Vaskulopathie der Mutter ist jedoch das Plazentawachstum reduziert. Das erhöhte Plazentagewicht ist auf einen erhöhten Anteil an Bindegewebsproteinen zurückzuführen, wie Kollagen IV und vermutlich auch andere [14]. Obwohl noch nicht direkt für die Plazenta gezeigt, kann man in Analogie zu anderen Organen annehmen, daß die erhöhte Produktion von Bindegewebsproteinen eine direkte Folge der Hyperglykämie ist. Weiters ist eine gesteigerte Angiogenese in Plazenten diabetischer Schwangerer zu beobachten, die das Ergebnis fetaler Hypoxie ist. Erhöhte fetale Erythropoietin- sowie Hämatokritwerte lassen auf eine Mangelversorgung des Feten mit Sauerstoff schließen. Diese ist das Resultat von einerseits gesteigertem fetalem Sauerstoffverbrauch wegen erhöhter Stoffwechselaktivität, sowie eingeschränktem materno-fetalem Sauerstofftransport wegen einer Verdickung der Basalmembran des Trophoblastkompartimentes.

Hypoxie führt zu einer erhöhten Produktion und Sekretion angiogenetisch wirksamer Faktoren wie VEGF und FGF_2. Als Folge der aktivierten Angiogenese wird das Kapillarwachstum auf der fetalen Seite der Plazenta gesteigert, was zu einer Vergrößerung der Austauschoberfläche führt [15]. Es mag paradox erscheinen, daß in einer Situation eines mütterlichen Überangebotes an Nährstoffen die Austauschoberfläche weiter erhöht wird, dies zeigt aber nur die übergeordnete Bedeutung einer adäquaten Sauerstoffvorsorgung für den Feten, selbst um den Preis einer weiteren Überversorgung mit Nährstoffen. Die in vitro beobachtete Verminderung von Glukosetransportern an der Oberfläche der Trophoblasten durch Hyperglykämie ließe eine wirksame Gegenregulation vermuten. Allerdings ist das materno-fetale Glukosetransportsystem kapazitativ so ausgelegt, daß es erst bei mütterlichen Glukosekonzentrationen über 20 mM Glukose gesättigt ist. Daher ist eine allfällige Reduktion von Glukosetransportmolekülen um 20–30 % nicht wirksam.

Zum Unterschied von anderen Organen ist bei Diabetes der Glykogengehalt in der Plazenta erhöht. Deren Lokalisation vor allem rund um die feto-plazentaren Gefäße in der Plazenta, die Expression von GLUT1 und GLUT3, dem hochaffinen Glukosetransporter, an den Endothelzellen sowie der erhöhte feto-plazentare Rücktransport von Glukose bei Diabetes legen eine Pufferfunktion der Plazenta für exzessive fetale Glukose nahe. Allerdings erscheint die Kapazität dieses Speichers zu gering, um den Feten über längere Zeit wirksam schützen zu können. Viel mehr dienen diese Speicher der lokalen Energieversorgung, vermutlich zur Kontrolle des Vasotonus [15].

Sowohl der utero-plazentare als auch der umbilico-plazentare Blutfluß ist bei diabetischen Schwangerschaften sehr oft reduziert. Dies ist das Ergebnis einer erhöhten Aufnahme von Arachidonsäure aus der mütterlichen Zirkulation und einer bevorzugten Konversion in Thromboxan gegenüber Prostazyklin [16].

Das Übergewicht des Feten bei diabetischen Schwangerschaften ist das Ergebnis einer Zunahme des Fettgewebes, während die fettfreie Masse gegenüber Feten nichtdiabetischer Schwangerer unverändert ist. Ob der materno-fetale Transport von Lipiden bzw. Fettsäuren in der diabetischen Schwangerschaft erhöht ist, wurde bis auf Arachidonsaäure (s. o.) noch nicht untersucht. Der materno-fetale Aminosäuretransport scheint ebenso unverändert wie der Transport von Nukleosiden.

Die persistierende Hyperglykämie des diabetischen Milieus ist in der Plazenta ebenso wie in anderen Organen mit erhöhtem oxidativem Streß assoziiert, welcher vor allem an der fetalen Seite besonders ausgeprägt ist, wie die erhöhte Konzentration an Nitrotyrosin indirekt zeigt. Die Auswirkungen sind unklar, denn weder ein Anschwellen der Mitochondrien noch eine verstärkte Apoptose, wie sie in anderen Geweben bei Diabetes auftreten, wurden in der Plazenta beobachtet. Vermutlich ist dies auf eine Entkopplung der Mitochondrien vom oxidativen Stoffwechsel zurückzuführen, denn eine gegenregulatorisch wirkende Erhöhung von antioxidativen Faktoren, wie z. B. Superoxid-Dismutase, wurde in der diabetischen Plazenta nicht gefunden [14, 15].

Literatur:

1. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. Mol Cell Endocrinol 2002; 187: 233–8.
2. Chakraborty C, Gleeson LM, McKinnon T, Lala PK. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. Can J Physiol Pharmacol 2002; 80: 116–24.
3. Le Bouteiller P, Pizzato N, Barakonyi A, Solier C. HLA-G, pre-eclampsia, immunity and vascular events. J Reprod Immunol 2003; 59: 219–34.
4. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol 1998; 16: 5–15.
5. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. Endocrine 2002; 19: 103–12.
6. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. Lancet 1999; 354: 810–6.
7. van Beck E, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 233–9.
8. Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of pre-eclampsia. Hypertension Pregn 1993; 12: 1–23.
9. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. Obstet Gynecol 1998; 92: 1044–52.
10. Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozzetti P, Ferrazzi E, Buscaglia M, Battaglia FC. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. N Engl J Med 1993; 328: 692–6.
11. Constancia M, Hemberger M, Hughes J, Dean W, Ferguson-Smith A, Fundele R, Stewart F, Kelsey G, Fowden A, Sibley C, Reik W. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. Nature 2002; 417: 945–8.
12. Reik W, Constancia M, Fowden A, Anderson N, Dean W, Ferguson-Smith A, Tycko B, Sibley C. Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. J Physiol 2003; 547: 35–44.
13. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. Q Rev Biol 1993; 68: 495–532.
14. Desoye G, Shafrir E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes. Mol Aspects Med 1994; 15: 505–682.
15. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S, Shafrir E. The placenta in diabetic pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O (eds). Textbook of Diabetes and Pregnancy. Martin Dunitz, London, 2003; 126–47.
16. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. Diabet Rev 1996; 4: 70–89.

G. Desoye

Absolvierung des Chemiestudiums an der Karl-Franzens-Universität Graz; Promotion, post-doktorale Position Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie Göttingen. Seit 1982 Univ.-Assistent an der Geburtshilflich-gynäkologischen Univ. Klinik, Graz. Habilitation für Biochemie; Koordinator des Forschungsschwerpunktes: „Reproduktion und Schwangerschaft". Editorial Board-Mitglied: „Trophoblast Research"; Editor: „Placenta". Chairman der „Diabetic Pregnancy Study Group" (Europe), Member of the „Executive Board – Int. Federation of Placenta Association" (IFPA).

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement (mindestens 4 Ausgaben) zum Preis von € 36,– (Stand 1.1.2007) (im Ausland zzgl. Versandspesen)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BA CA Real Invest
Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.
☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.