

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Das Epithel der Plazentazotten: Veränderungen des Trophoblasten bei Präeklampsie

Huppertz B

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (2), 84-89

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, DIR, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Das Epithel der Plazentazotten: Veränderungen des Trophoblasten bei Präeklampsie

B. Huppertz

Eine Mehrzahl pathologischer Schwangerschaften zeigt eine Degeneration des villösen Trophoblasten oft in Verbindung mit einer Fehlfunktion des maternalen Endothels – Kennzeichen der Präeklampsie. Die Notwendigkeit der Plazenta für die Pathogenese der Präeklampsie ist inzwischen eindeutig geklärt, allerdings zeigt sich immer deutlicher, daß auch andere Faktoren neben der trophoblastären Pathologie eine Rolle spielen. Dabei sind vor allem die maternalen Reaktionen auf die Freisetzung fetaler Moleküle aus der Plazenta zu nennen, die kritisch für die Entwicklung einer Präeklampsie zu sein scheinen. In der Präeklampsie-Forschung liegt bis heute der Schwerpunkt auf der Seite der Plazenta bzw. auf den Molekülen, die bei Präeklampsie in veränderten Konzentrationen im maternalen Blut nachweisbar sind. Daher wird sich dieser Artikel auf den villösen Trophoblasten, seine Differenzierung und die Formen der Freisetzung trophoblastären Materials konzentrieren. Hierbei werden auch die Rollen von Sauerstoff und Magnesium bei der Regulation der trophoblastären Differenzierung beleuchtet. Präeklampsie wird ausgelöst, wenn die durch eine Trophoblast-Degeneration freigesetzten Moleküle die Kapazitäten der maternalen Schutzmechanismen überschreiten. Die weitere Forschung muß zeigen, warum plazentare Faktoren bei einer Mutter zu einer Dysfunktion des Endothels führen, während eine andere Mutter davon unbeeindruckt bleibt.

Schlüsselwörter: Trophoblast, Plazenta, Präeklampsie, IUGR

The Epithelium of Placental Villi: Alterations of the Trophoblast in Preeclampsia. A variety of pregnancy pathologies displays degeneration of villous trophoblast, often in combination with a malfunction of the maternal endothelium – characteristics of preeclampsia. The necessity of the placenta in the pathogenesis of preeclampsia has clearly been demonstrated. But it becomes evident that beside trophoblast pathology there are other factors playing important roles, such as the maternal reactions on the release of fetal molecules from the placenta into maternal blood. So far research on preeclampsia has focussed on the placenta and the molecules that are found to be changed in their concentrations in maternal blood during the syndrome. Hence this review will focus on villous trophoblast, its differentiation and the modes of release of trophoblastic material. The roles of magnesium and oxygen in the regulation of trophoblast differentiation will be depicted. Preeclampsia is caused when the amount of released molecules by trophoblast degeneration exceeds the capacity of the maternal scavenger systems. Further research needs to show why placental factors cause endothelial dysfunction and preeclampsia in one pregnant woman while the next is not affected at all. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2 (2): 84–9.**

Key words: trophoblast, placenta, preeclampsia, IUGR

Der villöse Trophoblast und seine Differenzierung

Der villöse Trophoblast stellt den epithelialen Überzug des Zottenbaums der menschlichen Plazenta dar. Dieser Trophoblast ist die fetale Oberfläche der Plazenta mit direktem Kontakt zum maternalen Blut, damit trennt er das fetale Kompartiment mit den fetalen Geweben der Plazenta vom maternalen Kompartiment. Er besteht aus einer Lage proliferierender Stammzellen mit direktem Kontakt zu einer Basalmembran, dem Zytotrophoblasten, und einer zweiten Lage, dem multinukleären Synzytiotrophoblasten (Abb. 1). Diese multinukleäre Schicht besitzt keine lateralen Zellgrenzen und liegt als eine einzige riesige Lage mit tausenden von Zellkernen über dem gesamten Zottenbaum einer Plazenta. Diese Lage erreicht am Termin eine Ausdehnung von 12–15 m² [2].

Der Synzytiotrophoblast entsteht durch die synzytiale Fusion von Zytotrophoblast-Zellen während der Implantation. Sein Wachstum wird allein durch die Fusion weiterer Zytotrophoblast-Zellen ermöglicht, die dadurch integraler Bestandteil des Synzytiotrophoblasten werden. Auch die Aufrechterhaltung des Synzytiotrophoblasten über die gesamte Dauer der Schwangerschaft hinweg geschieht allein durch die kontinuierliche Fusion mit Zytotrophoblast-Zellen, da der Synzytiotrophoblast aufgrund seines hohen Grades der Differenzierung die Fähigkeit zur Teilung und Regeneration verloren hat [2, 3].

Bei der Homöostase des Synzytiotrophoblasten muß der permanente Einstrom von neuem Zellmaterial ausgeglichen werden, indem gealtertes Material nach außen abgegeben wird (Abb. 1). Damit verhält sich der villöse Trophoblast wie jedes klassische Epithel, das basal eine Proliferationsschicht hat und das apikal gealtertes Material abgibt. Da es sich beim Synzytiotrophoblasten, der am weitesten apikal liegenden Schicht des villösen Trophoblasten, nicht um eine Lage von vielen Einzelzellen handelt, müssen hier andere Mechanismen greifen, um gealtertes Material abzugeben. Hier kommt es in eng umgrenzten Bereichen innerhalb des Synzytiotrophoblasten zu Endstadien der Apoptose und nachfolgend zum Einpacken des end-apoptotischen Materials in Ausstülpungen der apikalen Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten. Diese sogenannten Synzytialknoten schnüren sich von der apikalen Membran ab und werden nach außen abgegeben (Abb. 1). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die apikale Membran des Synzytiotrophoblasten in direktem Kontakt zum maternalen Blut steht. Damit werden die Synzytialknoten zwar für die Plazenta nach außen abgegeben, geraten dadurch aber in die maternale Zirkulation und müssen von der Mutter entsorgt werden [4, 5].

Die Synzytialknoten repräsentieren das morphologische Korrelat zu den „apoptotic bodies“ der Apoptose in einer mononukleären Einzelzelle. Im multinukleären System des Synzytiotrophoblasten ist die Ausbildung der Synzytialknoten ein offensichtliches morphologisches Merkmal der finalen Stadien der Apoptose-Kaskade in diesem System [6–8]. Die von der apikalen Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten abgegebenen Synzytialknoten sind im Blut der uterinen Venen [9] sowie im Kapillarnet der Lunge von schwangeren Frauen [4] nachweisbar.

Eingegangen: 14.04.2005; akzeptiert nach Revision: 28.04.2005

Aus dem Institut für Anatomie II, Universitätsklinikum RWTH Aachen
Korrespondenzadresse: PD Dr. rer. nat. Berthold Huppertz, Institut für Anatomie II, Universitätsklinikum RWTH Aachen, D-52057 Aachen, Wendlingweg 2; E-Mail: bhuppertz@ukaachen.de

Quantifizierung des Umsatzes des villösen Trophoblasten

Der Umsatz des villösen Trophoblasten startet mit der Proliferation der zytotrophoblastären Stammzellen. Die Tochterzellen, die den Zellzyklus verlassen haben, differenzieren und fangen an, große Mengen an Proteinen und RNA zu speichern. Schließlich, als letzter Schritt der Differenzierung dieser mononukleären Einzelzellen, fusionieren die ausdifferenzierten Tochterzellen mit dem darüber liegenden Synzytiotrophoblasten [10, 11]. Damit wird das gesamte Material, das diese Zellen angesammelt haben, als frisches Material in den Synzytiotrophoblasten eingebracht und dient zu dessen Aufrechterhaltung. Dies ist deshalb wichtig, da gezeigt worden ist, daß die synzytialen Kerne kaum noch Transkriptions-Aktivität aufweisen und damit der Großteil der benötigten Proteine und RNA-Moleküle durch die synzytiale Fusion in das Synzytium eingebracht werden muß [12].

Innerhalb des Synzytiotrophoblasten kommt es zu einer weiteren Differenzierung und zur Ausbildung der Plazentaschranke. Hier werden nun alle benötigten Transportproteine und Hormone exprimiert und somit der hohe Grad der Differenzierung aufrechterhalten. Letztendlich altern bestimmte Anteile des Synzytiotrophoblasten und werden über die o. g. Synzytialknoten aus dem Epithel entfernt, ohne daß es zur Unterbrechung oder zur Lückenbildung innerhalb des Synzytiotrophoblasten kommt.

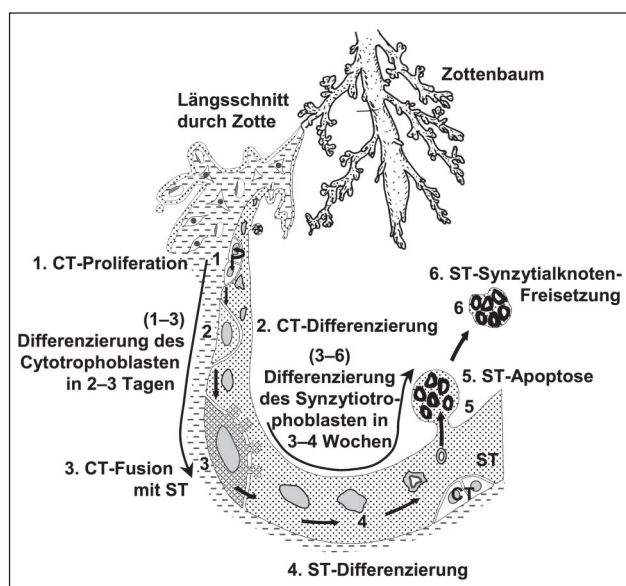


Abbildung 1: Verlauf der Differenzierung des villösen Trophoblasten. Der Zottenbaum oben in der Abbildung repräsentiert einen Teil des gesamten Zottengewebes der Plazenta. Ausgehend davon findet sich von links nach unten ziehend ein Längsschnitt durch eine Zotte, bei der im unteren Bildteil vor allem das Zottenepithel, der villöse Trophoblast, hervorgehoben ist. In dieses Epithel sind die einzelnen Schritte der Differenzierung und des Umsatzes durch die Zahlen 1–6 symbolisiert und durch die schwarzen Pfeile der Verlauf gekennzeichnet. **1:** Die Stammzellen im Verband des Zytotrophoblasten (CT) proliferieren und generieren Tochterzellen. **2:** Diese mononukleären Tochterzellen verlassen den Zellzyklus und differenzieren, bis sie schließlich als letzten Schritt ihrer Differenzierung (**3**) mit dem Synzytiotrophoblasten (ST) fusionieren. **4:** Innerhalb des Synzytiotrophoblasten kommt es zu weiteren Differenzierungsvorgängen, um den hohen Funktionsstatus dieses Gewebes aufrecht zu erhalten. **5:** Letztendlich altern die Kerne des Synzytiotrophoblasten und werden in Synzytialknoten gesammelt. **6:** Diese Synzytialknoten werden vom Synzytiotrophoblasten abgeschneuert und in die maternale Zirkulation abgegeben. Dort werden sie überwiegend in der Lunge der Mutter phagozytiert. Mod. nach [1].

Der Zeitverlauf des trophoblastären Umsatzes muß zweigeteilt betrachtet werden (Abb. 1). Die Differenzierung einer mononukleären Tochterzelle dauert nur wenige Tage, so daß zwischen dem Verlassen des Zellzyklus und der synzytialen Fusion nur wenig Zeit vergeht. Folgt man allerdings dem Kern einer frisch fusionierten Zelle innerhalb des Synzytiotrophoblasten, so ist berechnet worden, daß es drei bis vier Wochen dauert, bis dieser Kern in einen Synzytialknoten gepackt und nach außen abgegeben wird [2, 5, 7].

Bei der Berechnung der Mengenverhältnisse des abgegebenen Materials sind die Volumina der Zellen sowie die Raten von Proliferation und Apoptose berücksichtigt worden. Mit diesen Daten wurde grob berechnet, wie viel Material apoptotisch vom Synzytiotrophoblasten in die maternale Zirkulation abgegeben wird [7]. Weitergehende Berechnungen ergaben, daß am Ende der Schwangerschaft einige Gramm trophoblastären Materials pro Tag in das maternale Blut abgegeben werden [2, 5].

Dabei ist es sehr bedeutsam für die Gesundheit der Mutter, daß das freigesetzte Material von einer dichten Membran umgeben ist, die keine intrazellulären Bestandteile freisetzt. Diese apoptotischen Synzytialknoten verhindern dadurch die Auslösung einer maternalen Entzündungsreaktion. Im Kapillarnetz der maternalen Lunge wird dieses apoptotische Material dann von Lungen-Makrophagen phagozytiert [4, 13]. Dies führt dazu, daß die Zahl der größeren apoptotisch abgegebenen Anteile des Trophoblasten im peripheren Blut der Mutter extrem gering ist. Allerdings finden sich dort kleinere subzelluläre Bestandteile und auch zellfreie Moleküle, die bei Schädigung des Trophoblasten abgegeben werden. Dieses nicht-apoptotische Material ist höchstwahrscheinlich der Grund für die Auslösung einer Entzündungsreaktion und für die Schädigung des Endothels der Mutter bei Präeklampsie [14].

Formen des Zelltodes

Der Tod einer Zelle wird klassischerweise in Unfalltod (Nekrose) oder aktiven Selbstmord (Apoptose) unterschieden (Apoptose; [15]). Inzwischen wird immer deutlicher, daß es Zwischen- und andere Formen gibt, die mit den klassischen Vorgaben nicht erklärbar sind. Hier sollen aber nur die Formen des Zelltodes vorgestellt werden, die (im Augenblick) für den Trophoblasten wichtig erscheinen.

Nekrose

Zellen werden irreparabel geschädigt, z. B. durch mechanischen Streß oder hohe Dosen toxischer Chemikalien. Dabei zeigt die geschädigte Zelle eine charakteristische Serie morphologischer Veränderungen. Sowohl die gesamte Zelle als auch ihre Organellen wie Mitochondrien oder der Zellkern schwellen an, da die Plasmamembran nicht länger in der Lage ist, die Passage von Ionen und Wasser zu kontrollieren. Beim weiteren Verlust der Integrität der Plasmamembran kommt es zur Freisetzung intrazellulärer Bestandteile und nachfolgend einer Lyse der Zelle. Dies führt im Anschluß zu einer Entzündungsreaktion im umgebenden Gewebe, um die potentiell gefährlichen Moleküle und Zellbestandteile zu entfernen [16].

Apoptose

Auch die Zellen, die durch ein extrinsisches Signal die Durchführung der Apoptose-Kaskade einleiten, zeigen

eine charakteristische Serie morphologischer Veränderungen [15]. Diese Zellen schrumpfen, das Membranpotential der Mitochondrien bricht zusammen und DNA wird abgebaut. Auf der Zelloberfläche bilden sich kleine Bläschen und letztendlich zerfällt die Zelle in kleinere Fragmente, die aber weiterhin von einer intakten Plasmamembran umgeben sind. Diese Fragmente, apoptotische Körperchen („apoptotic bodies“) bezeichnet, setzen keine intrazellulären Bestandteile frei, sondern werden nachfolgend von umgebenden Zellen oder Makrophagen phagozytiert. Es unterbleibt die Auslösung einer Entzündungsreaktion, da erstens keine zellfreien Bestandteile in den Extrazellularraum gelangen und zudem die phagozytierenden Zellen Zytokine freisetzen, die eine Entzündung verhindern.

Aponekrose

Es wird immer deutlicher, daß neben den beiden Extremformen des Zelltodes (Apoptose und Nekrose) weitere Intermediärformen existieren. Formigli et al. [17] haben bei Studien mit Fibroblasten-Kulturen gezeigt, daß ein Toxin abhängig von seiner Konzentration zu unterschiedlichen Formen des Zelltodes führen kann. Bei hohen Dosen des Toxins sterben die Zellen einen nekrotischen Zelltod, während bei sehr niedrigen Dosen des Toxins

eine Apoptose in den Zellen eingeleitet wird. Bei moderaten Dosen des Toxins leiten die Zellen die Apoptose-Kaskade ein, schaffen es aber nicht, diese Kaskade bis zum Ende durchzuführen. Die Zellen zeigen also eine abgebrochene Form der Apoptose mit einer Verlagerung hin zur Nekrose. In diesen Fällen beschrieben Formigli et al. [17], daß sie Charakteristika von Apoptose und Nekrose in ein und derselben Zelle finden konnten und nannten diese Zwischenform des Zelltodes daher Aponekrose.

Gesteigerte Raten von trophoblastärer Proliferation und Apoptose bei Präeklampsie

In den letzten Jahren konnte eindeutig gezeigt werden, daß bei Präeklampsie die Apoptoserate in der Plazenta gesteigert ist [18, 19]. Diese beiden Gruppen haben Apoptose in allen Geweben der Plazenta zusammengefaßt und nicht die Raten einzelner Gewebe unterschieden. Neuere Studien der Apoptoserate des Synzytiotrophoblasten haben gezeigt, daß die erhöhten Raten der Apoptose bei Präeklampsie vor allem dem Synzytiotrophoblasten zuzuschreiben sind [20, 21].

Auf der anderen Seite des Umsatzes, also bei der Proliferation, liegen nur sehr wenige Daten vor. Im Jahr 1991 haben Arnholdt et al. gezeigt, daß die Proliferation des Trophoblasten bei Präeklampsie ebenfalls gesteigert ist [22]. Neuere Daten für IUGR mit und ohne Präeklampsie deuten darauf hin, daß in Fällen mit IUGR die Proliferationsraten im Normbereich liegen, während sie bei IUGR mit Präeklampsie teilweise erhöht sind [23, 24].

Hier zeigt sich also, daß nicht nur die Apoptose, sondern auch die Proliferation des villösen Trophoblasten bei Präeklampsie erhöht ist. Das deutet darauf hin, daß bei Präeklampsie der gesamte Umsatz des villösen Trophoblasten gesteigert ist – von der Proliferation über die synzytiale Fusion bis hin zur finalen Apoptose. Und dies könnte ein anderes Licht auf die Steigerung der synzytialen Apoptoserate werfen. Bisher wird davon ausgegangen, daß die gesteigerte Apoptose des Synzytiotrophoblasten für die Endothelschäden der Mutter und die Auslösung der maternalen Entzündungsreaktion verantwortlich sind. Hier eine andere Sichtweise: Mit einer gesteigerten Proliferations- und Fusionsrate wird mehr Material in den Synzytiotrophoblasten eingebracht. Diese gesteigerte Aufnahme von Material muß dadurch kompensiert werden, daß entsprechend mehr Material per Apoptose nach außen abgegeben wird. Dies würde bedeuten, daß die gesteigerte Apoptoserate bei Präeklampsie kein direktes Zeichen einer Pathologie ist, sondern eher als der adaptive Versuch gewertet werden sollte, die Homöostase des villösen Trophoblasten aufrecht zu erhalten [1, 25].

Ein solch hoch differenziertes System wie der Synzytiotrophoblast könnte unter diesen Bedingungen möglicherweise an die Grenzen seiner Kapazitäten stoßen. Wie oben bereits erwähnt, dauert der Differenzierungsprozeß innerhalb des Synzytiotrophoblasten drei bis vier Wochen. Bei einer zu sehr gesteigerten Fusionsrate könnte es passieren, daß zu viel neues Material in das Synzytium eingeschleust wird und somit die Menge an neuem Material nicht komplett in die Differenzierungsprozesse eingegliedert werden kann. Es käme dazu, daß zu viel Material in unterschiedlichen Stadien der Differenzierung und Apoptose im Synzytiotrophoblasten vorliegt. Wenn dieses Material nicht durch die gesamte Apoptose-Kaskade

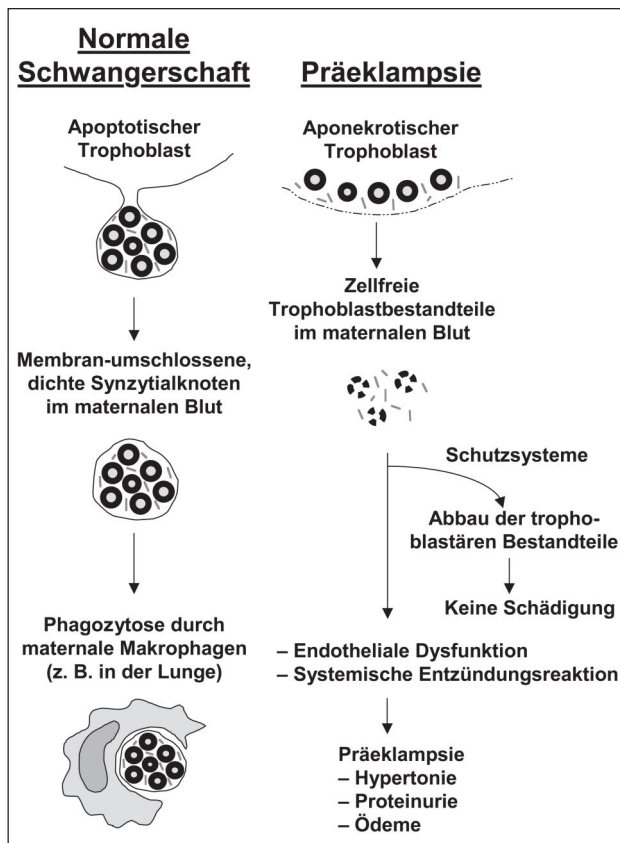


Abbildung 2: Die Qualität der Abgabe trophoblastären Materials. Links ist die normale apoptotische Abgabe gezeigt. Alte Kerne und anderes gealtertes Material werden in Synzytialknoten gesammelt und als Membran-umschlossene Gebilde nach außen in die maternale Zirkulation abgegeben. Ohne daß intrazelluläre Bestandteile nach außen gelangen, werden diese Strukturen von Makrophagen phagozytiert und somit aus der maternalen Blutbahn entfernt. Rechts ist die pathologische Freisetzung trophoblastären Materials bei Präeklampsie gezeigt. Hier wird apoptotisches Material nekrotisch freigesetzt (Aponekrose) und gelangt somit zellfrei in die maternale Blutbahn. Solange maternale Schutzsysteme dieses Material abfangen können, bleibt die Mutter ohne Schädigung. Bei einer Überschreitung der Kapazitäten der Schutzmechanismen der Mutter kommt es zu Schädigungen des Endothels mit nachfolgenden Symptomen bis hin zur Ausprägung der Präeklampsie. Mod. nach [1].

geführt werden kann – z. B. aufgrund von Kapazitätsengpässen –, wird möglicherweise Material in nicht-apoptischer Form abgegeben (Abb. 2).

Durch Versuche mit einem *In-vitro*-Modell der Präeklampsie, bei dem wir kleine Gewebeproben der Plazentazotten (Zottenexplantate) unter verschiedenen Bedingungen kultiviert haben (wie von Black et al. 2004 beschrieben [26]), liegen erste unveröffentlichte Ergebnisse vor, die folgendes zeigen: Bei einem erhöhten Umsatz mit gesteigerter Proliferation und Apoptose des villösen Trophoblasten kommt es zwar zur gesteigerten Abgabe apoptotischer Materials, es wird aber zudem Material abgegeben, das zellfrei vorliegt (also nekrotisch abgegeben wurde), gleichzeitig aber Zeichen der Apoptose zeigt (DNA-Abbau, Caspase-abhängiger Proteinabbau). Dies deutet wieder auf die Zwischenform des Zelltodes, die Aponekrose, hin. Laufende Studien legen nahe, daß die Form der Freisetzung trophoblastären Materials bei Präeklampsie zu einem großen Teil durch Aponekrose geschieht. Dies bedeutet, daß apoptotisches Material nekrotisch freigesetzt wird und so zu Endothelschäden und auch zur systemischen Entzündungsreaktion bei der Mutter führen kann [1] (Abb. 2).

Trophoblastinvasion und die Pathogenese von IUGR und Präeklampsie

Lange Zeit war man der Meinung, daß eine zu geringe Invasionsdichte und Invasionstiefe der extravillösen Trophoblastzellen die Hauptursache für die Auslösung der Präeklampsie sei. Allerdings zeigt die neuere Literatur, daß diese Hypothese nicht länger aufrechterhalten werden kann. Nur etwa ein Drittel aller Präeklampsiefälle zeigt pathologische Veränderungen der uterinen Arterien, während fast alle Fälle mit Wachstumsretardierungen gestörte Flüsse der uterinen Gefäße aufweisen. Damit würde eher die IUGR eine Folge der Mangelinvasion sein und nicht die Präeklampsie. Zudem zeigen die Fälle, die bei gestörter Invasion eine IUGR ohne Präeklampsie entwickeln, keine Schädigungen des villösen Trophoblasten. Der Grund für die Auslösung einer Präeklampsie kann also nicht einfach mit der Mangelinvasion der maternalen Gefäße im Uterus erklärt werden.

Die alte Hypothese besagte weiter, daß es ausgehend von einer Mangelinvasion der uterinen Arterien zu einer Hypoxie oder sogar Ischämie der Plazenta bei Präeklampsie käme. Bisher gibt es keine Messungen des pO_2 im intervillösen Raum von Plazenten des zweiten oder dritten Trimenons, so daß diese Aussagen rein hypothetisch sind und bisher keine meßbare Grundlage besitzen. Zudem ist

das Modell der Plazenta-Hypoxie mit einigen Beobachtungen nicht in Einklang zu bringen:

1. Präeklampsie ist assoziiert mit einem erhöhten pO_2 in der uterinen Vene „hinter“ der Plazenta [24] als Maß für den pO_2 im intervillösen Raum der Plazenta.
2. Die Stadien der Präeklampsie vor dem Auftreten der klinischen Symptome sind gekennzeichnet durch eine hyperdynamische Plazentaperfusion [27].
3. Präeklampsie ist assoziiert mit einem gesteigerten maternalen und plazentaren oxidativen Streß, der nicht im Zusammenhang mit einer mütterlichen Hypoxie steht [28–33]. Behandlungen, die metabolische Prozesse verhindern, die mit Präeklampsie in Verbindung stehen, beinhalten Antioxidantien und Medikamente gegen Hypertension – und beide reduzieren hyperdynamische Perfusionen [34, 35].

Präeklampsie-Plazenten und Sauerstoff

Um der Frage nach der plazentaren Hypoxie bei IUGR-Frühgeburten mit oder ohne Präeklampsie nachzugehen, wurde in einem EU-finanzierten BIOMED-Projekt versucht, die Sauerstoff-Konzentration möglichst nahe an der Plazenta zu messen [24]. Dazu wurde bei Kaiserschnitten vor der Eröffnung des Uterus Blut von beiden Venae uterinae entnommen und direkt einer Gasanalyse unterzogen. Proben der entsprechenden Plazenten wurden fixiert und für die Quantifizierung von Apoptose und Proliferation weiter aufgearbeitet.

Sibley et al. [24] zeigen, daß die Gruppe mit IUGR eine signifikant höhere Sauerstoff-Konzentration in den uterinen Venen aufweist als die entsprechenden Kontrollen (IUGR: $63,05 \pm 20,94$ mmHg; $n = 17$; Kontrollen: $49,93 \pm 13,17$ mmHg; $n = 6$). Die Zahl der Kontrollen war deshalb so gering, weil versucht wurde, das Schwangerschaftsalter beider Gruppen gleich zu halten, bei beiden Gruppen lag der Bereich zwischen 24 und 36 Wochen.

Hier in Aachen wurden diese Untersuchungen fortgeführt und die Sauerstoff-Konzentrationen der uterinen Venen mit den Proliferations- und Apoptoseraten des villösen Trophoblasten der entsprechenden Plazenten korreliert. Dabei war es notwendig, die IUGR-Gruppe einer weitergehenden Differenzierung zu unterziehen. Die entscheidende Untergruppierung war die Einteilung der IUGR-Fälle in solche ohne und solche mit Präeklampsie. Hier zeigte sich, daß die Fälle ohne Präeklampsie keine Abhängigkeit der beiden Raten von der Sauerstoff-Konzentration zeigen, das gleiche Bild wie bei den Kontrollen auch (Tab. 1).

Tabelle 1: Vergleich von Normalplazenten ($n = 6$; Schwangerschaftsalter: Median 32 Wochen, Bereich 24–36 Wochen) mit solchen von wachstumsretardierten Kindern ($n = 17$; Schwangerschaftsalter: Median 31 Wochen, Bereich 24–36 Wochen) mit und ohne Präeklampsie der Mutter (IUGR mit/ohne Präeklampsie).

	pO_2 in der uterinen Vene*	Abhängigkeit der Proliferation vom Sauerstoff	O_2 -Gehalt der Umbilikalvene*	O_2 -Extraktion in der Plazenta
Kontrollen	$49,93 \pm 13,17$ mmHg	Keine	$3,95 \pm 1,84$ mmol/l	Gut
IUGR				
– ohne Präeklampsie		Keine		
– mit Präeklampsie	$63,05 \pm 20,94$ mmHg	Je höher der pO_2 , desto geringer die Proliferation	$3,46 \pm 2,06$ mmol/l	Reduziert

* Werte aus Sibley et al. 2002 [24]

Bei der Gruppe der IUGR-Fälle mit Präeklampsie änderte sich das Bild. Die Apoptose-Rate des villösen Trophoblasten zeigte keine Abhängigkeit von der Sauerstoffkonzentration, die Proliferationsrate jedoch schon. In diesen Fällen zeigte sich sehr deutlich, daß mit sinkenden Sauerstoffkonzentrationen die Proliferationsrate des Trophoblasten anstieg (Tab. 1). Da die Sauerstoffkonzentrationen bei diesen Fällen gleich oder höher als bei den Kontrollen liegen, bedeutet das, daß bei gleicher Sauerstoffkonzentration in den Fällen mit Präeklampsie eine deutliche Steigerung der trophoblastären Proliferationsrate erkennbar ist [24, 36]. Präeklampsie-Fälle mit relativ normalen Sauerstoffkonzentrationen zeigen damit eine deutlich gesteigerte Proliferationsrate, während nur die Präeklampsie-Fälle mit sehr hohen Sauerstoffkonzentrationen eine weitgehend normale Proliferationsrate zeigen.

1. Was sind die Konsequenzen für den villösen Trophoblasten?

Bei den Präeklampsie-Fällen mit normalen Sauerstoffkonzentrationen und erhöhter Proliferationsrate ist folgendes Szenario möglich: Durch die gesteigerte Proliferationsrate werden mehr mononukleäre Zytotrophoblast-Zellen differenzieren und mit dem Synzytiotrophoblasten fusionieren. Danach käme es wieder zu den negativen Effekten wie bereits beschrieben: Zu viel neues Material führt zu einer Überlastung des langsamen Differenzierungsmechanismus im Synzytium. Dies wiederum hätte die Konsequenz, daß trophoblastäres Material nicht-apoptotisch abgegeben wird. Es kommt zur gesteigerten Aponekrose mit seinen negativen Effekten auf das maternale Endothel.

2. Was sind die Konsequenzen für die gesamte Plazenta?

Bei den Präeklampsie-Fällen könnte die Abhängigkeit der Proliferationsrate von der Sauerstoffkonzentration die unterschiedlichen Wachstumsmuster erklären, die in diesen Fällen zu finden sind. Bei normaler Sauerstoffkonzentration und damit deutlich gesteigerter Proliferationsrate zeigte sich das typische Muster einer präeklampsischen Plazenta mit einer deutlich gesteigerten Verzweigung des Zottenbaums (Fälle mit PEDF – preserved end-diastolic flow – in den Umbilikalarterien [37, 38]; andererseits finden sich die Fälle mit reduziertem oder nicht mehr vorhandenem enddiastolischem Fluß in den Umbilikalarterien – ARED). Diese Gruppe beinhaltet die Fälle mit den höchsten Sauerstoffkonzentrationen und damit den geringsten Proliferationsraten. Hier zeigt sich morphologisch das typische Bild dieser Fälle mit kaum verzweigten Zotten und einem weiten intervillösen Raum [37, 39]).

Magnesium – ein zweischneidiges Schwert in der Präeklampsie

Die Magpie-Studie [40] hat verdeutlicht, daß Magnesium dazu geeignet ist, eine Eklampsie zu verhindern. Allerdings hat diese Studie auch klar gezeigt, daß Magnesium keinen positiven Effekt bei einer Präeklampsie hat. Zudem wird der Gebrauch von Magnesium während der Schwangerschaft kontrovers diskutiert, da es in der Literatur Angaben darüber gibt, daß Magnesium die Risiken für Chorioamnionitis, fetale Herzprobleme und zerebrale Lähmungen steigert, sowie für den Tod von stark wachstumsretardierten Kindern verantwortlich sein könnte [41–44]. Zudem ist beschrieben worden, daß Präeklampsie und ein schlechtes neonatales Ergebnis verbunden sind mit erhöhten Magnesiumkonzentrationen im mater-

nen Blut und mit oxidativem Streß in der Plazenta [44, 45]. Da eine kurzfristige Gabe von Magnesium einen positiven Effekt bei der Verhinderung der Eklampsie hat, eine längerfristige Gabe jedoch deutliche negative Effekte auf die Plazenta (*in vitro*; s. Kapitel „*In-vitro*-Studien zum Effekt von Magnesium auf die Aponekrose des Trophoblasten“) hat, kann Magnesium als zweischneidiges Schwert bei der Behandlung der Eklampsie/Präeklampsie bezeichnet werden.

In-vitro-Studien zum Effekt von Magnesium auf die Aponekrose des Trophoblasten

Präeklampsie, nicht aber Wachstumsretardierung (IUGR) ohne Präeklampsie, ist verbunden mit einer gesteigerten Freisetzung von trophoblastären Fragmenten und zellfreien Molekülen, wie z. B. DNA [46], sowie einem gesteigerten Übertreten von fetalen Blutzellen in die maternale Zirkulation [47]. Bisher ist immer noch nicht geklärt, welche Mechanismen für die erhöhten Blutwerte dieser Strukturen im maternalen Blut verantwortlich sind. Der generelle Mechanismus zur Freisetzung von zellfreien Strukturen ist die Nekrose [48]. Wie oben bereits beschrieben, wird inzwischen davon ausgegangen, daß es eine Kombination aus Apoptose und Nekrose ist: die Aponekrose, die hauptverantwortlich ist für die zellfreie Abgabe trophoblastärer Moleküle [1].

Black et al. [49] haben in einem Explantat-Kulturmodell den Effekt von Magnesium auf Plazentazotten untersucht. Eine Steigerung der extrazellulären Magnesiumkonzentration innerhalb des physiologischen Bereichs von 0,8 mM auf 1,2 mM führte dazu, daß die Zottenexplantate eine signifikant gesteigerte Rate an Apoptose zeigten. Dies wurde sowohl auf DNA- als auch auf Proteinebene verifiziert. Hier in Aachen laufende Folgestudien deuten darauf hin, daß dabei auch die Freisetzung von zellfreien Molekülen in das Kulturmedium deutlich gesteigert wird. Dazu gehören auch DNA-Fragmente, die – obwohl sie zellfrei, also nekrotisch, freigesetzt wurden – deutliche Anzeichen einer Apoptose zeigen (DNA-Abbau). Dies soll als ein Beispiel dienen, um zu zeigen, daß es *in vitro* durch Magnesium zu einer erhöhten Aponekrose des villösen Trophoblasten kommt [Huppertz, unpublizierte Ergebnisse]. Natürlich muß dies weitergehend untersucht werden, um die Effekte des Magnesiums klar zu erarbeiten. Allerdings stellen diese ersten Ergebnisse die sorgenfreie Anwendung von Magnesium bei Präeklampsie sehr in Frage.

Ausblick für die Praxis

Apoptose ist ein normaler Bestandteil der Differenzierung und des Umsatzes des villösen Trophoblasten. Obwohl große Mengen apoptotischen Materials in die maternale Zirkulation abgegeben werden (am Termin etwa 3 g/Tag) [2, 5], führt dies nicht zu einer Entzündungsreaktion der Mutter. Während die Differenzierung der mononukleären Zytotrophoblast-Zellen nur wenige Tage dauert, braucht der zweite Differenzierungsschritt nach der synzytialen Fusion im Synzytiotrophoblasten mehrere Wochen. Schließlich werden Synzytialknoten mit end-apoptotischen Kernen in die maternale Zirkulation abgegeben und beenden den Umsatz des villösen Trophoblasten.

Während einer Präeklampsie könnte das veränderte Verhältnis zwischen Proliferationsrate und Apoptose zu einer un-

geordneten Freisetzung von trophoblastärem Material führen. Die weiterhin im Synzytiotrophoblasten ablaufende Apoptose könnte von nekrotischen Vorgängen überlagert werden, was zu einer Freisetzung von nicht-apoptotischem Material führen könnte. Diese Kombination aus gestarteter Apoptose und Freisetzung per Nekrose, die Aponekrose, könnte eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der maternalen Symptome bei der Präeklampsie spielen.

Physiologische Faktoren wie Magnesium und Sauerstoff greifen in die Regulation der Differenzierung des villösen Trophoblasten ein. Es scheint daher notwendig zu sein, im Lichte der aktuellen Literatur die Hypothesen der Entstehung der Präeklampsie neu zu überdenken und auch die bestehenden Therapien kritisch zu betrachten.

Literatur:

- Huppertz B, Kingdom JC. Apoptosis in the trophoblast – role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 353–62.
- Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. Springer, New York, 2000.
- Geier G, Schuhmann R, Kraus H. Regional unterschiedliche Zellproliferation innerhalb der Plazentente reifer menschlicher Plazenten. Autoradiographische Untersuchungen. *Arch Gynaekol* 1975; 218: 31–7.
- Ikle FA. Trophoblastzellen im strömenden Blut. *Schweiz Med Wochenschr* 1964; 91: 934–45.
- Huppertz B, Kaufmann P, Kingdom J. Trophoblast turnover in health and disease. *Fetal Maternal Med Rev* 2002; 13: 103–18.
- Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited at discontinuities in the villous trophoblast. *Placenta* 1996; 17: 387–91.
- Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 495–508.
- Mayhew TM, Leach L, McGee R, Ismail WW, Myklebust R, Lammiman MJ. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13–41 weeks of gestation (including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes). *Placenta* 1999; 20: 407–22.
- Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy – its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999; 20: 531–9.
- Huppertz B, Tews DS, Kaufmann P. Apoptosis and syncytial fusion in human placental trophoblast and skeletal muscle. *Int Rev Cytol* 2001; 205: 215–53.
- Baczysk D, Satkunarathnam A, Lu Y, Nait-Oumesmar B, Huppertz B, Han R, Cross JC, Kingdom JCP. Complex patterns of GCM1 mRNA and protein in villous and extravillous trophoblast cells of the human placenta. *Placenta* 2004; 25: 553–9.
- Huppertz B, Frank HG, Reister F, Kingdom J, Korr H, Kaufmann P. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments in vitro. *Lab Invest* 1999; 79: 1687–702.
- Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, Kaufman RH. Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 999–1001.
- Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 632–40.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239–57.
- Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Annu* 1982; 17: 229–59.
- Formigli L, Papucci L, Tani A, Schiavone N, Tempestini A, Orlandini GE, Capaccioli S, Orlandini SZ. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a synthetic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 2000; 182: 41–9.
- Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 271–6.
- Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1249–50.
- Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158–66.
- Levy R, Smith SD, Yusuf K, Huettner PC, Kraus FT, Sadovsky Y, Nelson DM. Trophoblast apoptosis for pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1056–61.
- Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Lohrs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 60: 365–72.
- Lyall F, Myatt L. The role of the placenta in pre-eclampsia – a workshop report. *Placenta* 2002; 23 (Suppl A): S142–S145.
- Sibley CP, Pardi G, Cetin I, Todros T, Piccoli E, Kaufmann P, Huppertz B, Bulfamante G, Cribiu FM, Ayuk P, Glazier J, Radaelli T. Pathogenesis of intrauterine growth restriction (IUGR)-conclusions derived from a European Union Biomed 2 concerted action project “Importance of oxygen supply in intrauterine growth restricted pregnancies” – a workshop report. *Placenta* 2002; 23 (Suppl A): S75–S79.
- Huppertz B, Black S, Kaufmann P. Trophoblast aponecrosis and maternal endothelial dysfunction. In: Critchley H, MacLean A, Poston L, Walker J (eds). *Preeclampsia*. RCOG Press, London, 2003.
- Black S, Kadyrov M, Kaufmann P, Ugele B, Emans N, Huppertz B. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8. *Cell Death Differ* 2004; 11: 90–8.
- Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 725–33.
- Thorp JA, Neimark M, Poskin M. Maternal oxygen desaturation with intravenous magnesium therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 963–6.
- O’Shea TM, Kothadia JM, Roberts DD, Dillard RG. Perinatal events and the risk of intraparenchymal echodensity in very-low-birthweight neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12: 408–21.
- Connolly G, Razak AR, Hayanga A, Russell A, McKenna P, McNicholas WT. Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia: comparison with normal pregnant and nonpregnant women. *Eur Respir J* 2001; 18: 672–6.
- Sikkema JM, van Rijn BB, Franx A, Bruinse HW, de Roos R, Stroes ES, van Faassen EE. Placental superoxide is increased in pre-eclampsia. *Placenta* 2001; 22: 304–8.
- Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Davidge ST, Buekens P. Preeclampsia and cerebral palsy in low-birth-weight and preterm infants: implications for the current “ischemic model” of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 1–13.
- Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, Mallet A, Poston L. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 777–84.
- 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.
- Carr DB, McDonald GB, Brateng D, Desai M, Thach CT, Easterling TR. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1109–16.
- Huppertz B, Kadyrov M, Cetin I, Todros T, Kaufmann P. Villous trophoblast proliferation strongly depends on the pO₂ only in preeclampsia. *Placenta* 2001; 22: A58.
- Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18: 613–21.
- Todros T, Sciarone A, Piccoli E, Guiot C, Kaufmann P, Kingdom J. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 499–503.
- Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohonen G, Hair J, More IA, Lyall F, Greer IA. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta* 1996; 17: 37–48.
- Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–90.
- Shelton SD, Fouse BL, Holleman CM, Sedor FA, Herbert WN. Cardiac troponin T levels in umbilical cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1259–62.
- Scudiero R, Khoshnood B, Pryde PG, Lee KS, Wall S, Mittendorf R. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 178–82.
- Elimian A, Verma R, Ogburn P, Wiencek V, Spitzer A, Quirk JG. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 118–22.
- Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1111–8.
- Sanders R, Konijnenberg A, Huijgen HJ, Wolf H, Boer K, Sanders GT. Intracellular and extracellular, ionized and total magnesium in pre-eclampsia and uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 55–9.
- Leung TN, Zhang J, Lau TK, Chan LY, Lo YM. Increased maternal plasma fetal DNA concentrations in women who eventually develop preeclampsia. *Clin Chem* 2001; 47: 137–9.
- Hahn S, Holzgreve W. Fetal cells and cell-free fetal DNA in maternal blood: new insights into pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 501–8.
- Francois M, Le Cabec V, Dupont M, Sansonetti P, Maridonneau-Parini I. Induction of necrosis in human neutrophils by *Shigella flexneri* requires Type III secretion, IpaB and IpaC invasins, and actin polymerization. *Infect Immun* 2000; 68: 1289–96.
- Black S, Yu H, Lee J, Sachchithanathan M, Medcalf RL. Physiologic concentrations of magnesium and placental apoptosis: prevention by antioxidants. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 319–24.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)