

# Präimplantation, Implantation und Plazentation: Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf

H. Schneider, L. Raio und M. Knöfler

## **1.1 Physiologie der Frühschwangerschaft – 4**

1.1.1 Oogenese, Ovulation, Fertilisation – 4

1.1.2 Präimplantation – Implantation – 5

## **1.2 Frühe Entwicklung der Plazenta – 7**

1.2.1 Physiologie der Differenzierung des Trophoblasten – 8

1.2.2 Pathologie der Trophoblasteninvasion – 10

1.2.3 Entwicklung des uteroplazentaren Kreislaufs – 11

1.2.4 Entwicklung des umbilikoplazentaren Kreislaufs – 13

1.2.5 Regulation des Zottenwachstums der Plazenta – 14

1.2.6 Anpassung des Zottenwachstums an physiologische und pathologische Veränderungen – 15

Literatur – 17

## Kurz-Überblick

Die Oogenese läuft bis zur Prophase der ersten meiotischen Zellteilung mit Bildung von Primordialfollikeln bereits während der intrauterinen Lebensphase ab. Die weitere Reifung der Eizelle setzt mit Beginn der Geschlechtsreife ein und erreicht mit der ersten und zweiten Reifeteilung ihren Abschluß erst unmittelbar vor dem Eisprung. Dabei durchläuft in der Regel ein Primordialfollikel pro Zyklus die Weiterentwicklung zu einem Sekundär- sowie Tertiärfollikel. Nach der Ovulation wird die Oozyte von dem Fimbrientrichter aufgenommen und die Befruchtung findet in der Ampulle der Tube statt. Die Zygote, die mit der Zellteilung bereits während der Passage durch die Tube beginnt, gelangt 4–5 Tage nach der Ovulation in den Uterus. Bis zum 8-Zellstadium sind die Blastomeren totipotent und können sich in embryonales sowie extraembryonales Gewebe differenzieren.

Der deziduale Umbau der epithelialen und stromalen Zellen des Endometriums findet während des Implantationsfensters zwischen dem 20. und 24. Tag des Menstruationszyklus statt und ist Grundlage für die Adhäsion und Implantation der Blastozyste. Am Anfang der Plazentation steht die Verschmelzung des Trophoblastepithels zu einem Synzytium. Bei Kontaktaufnahme mit der Dezidua beginnt eine starke Proliferation des Zytotrophoblasten mit Bildung von Primärzotten, die sich über Sekundär- in stroma- und gefäßhaltige Tertiärzotten entwickeln. Die frühe Phase der Plazentaentwicklung mit Vordringen des extravillösen Trophoblasten, zunächst in Form von Zellsäulen und dann als einzeln migrierende Zellen in die Dezidua, ist für die Umwandlung der Endarterien des uterinen Kreislaufes, der Spiralarterien, in weite Gefäßschläuche von entscheidender Bedeutung. Mit der Weitstellung der Gefäße nimmt der Strömungswiderstand ab und es resultiert eine starke Zunahme des uteroplazentaren Blutstromes. Die Regulation des Vordringens des Trophoblasten hängt wesentlich von der lokalen Sauerstoffkonzentration im mütterlichen Gewebe ab. In den ersten Wochen findet die Entwicklung der Plazenta und des Embryos in einer hypoxischen Umgebung statt. Mit zehn Wochen steigt die Sauerstoffkonzentration zeitgleich mit dem dopplersonographisch nachweisbaren Beginn der Zirkulation von mütterlichem Blut im intervillösen

Raum deutlich an. Störungen der Trophoblastinvasion und der Umwandlung der Spiralarterien können zu einer Reihe von Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburt, Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung oder Placenta accreta führen.

Die Entwicklung der Zirkulation von fetalem Blut im Zottenkreislauf der Plazenta lässt sich mit Hilfe der Dopplersonographie in der Nabelschnurarterie verfolgen. Als Ausdruck der starken Verzweigung des Zottensystems und der darin verlaufenden Gefäße nimmt der Strömungswiderstand mit zunehmender Schwangerschaftsdauer deutlich ab. In der ersten Schwangerschaftshälfte stehen das Verzweigungswachstum der Plazentazotten und die Angiogenese durch Verzweigung der Gefäße im Vordergrund, während die weitere Entwicklung der Plazenta in der zweiten Schwangerschaftshälfte durch Längenwachstum von Zotten und Gefäßen charakterisiert ist. Auch das Wachstum der Zotten und Gefäße wird wesentlich von der umgebenden Sauerstoffkonzentration gesteuert. Eine Abnahme der Sauerstoffkonzentration innerhalb der Plazenta führt zu einer kompensatorischen Hypervaskularisierung des Zottensystems. Im Gegensatz dazu wirkt eine zu hohe Sauerstoffkonzentration innerhalb der Plazenta hemmend auf die Verzweigung der Zotten und die Entwicklung des Gefäßsystems. Als Folge einer frühzeitigen Störung der Zottenentwicklung kommt es zur Ausbildung einer schweren Wachstumsbeeinträchtigung des Feten mit einem stark erhöhten Widerstand der Blutströmung in der Nabelschnurarterie. Die Regulation der Sauerstoffkonzentration innerhalb der Plazenta hängt von verschiedenen Faktoren, wie dem Zustrom von Sauerstoff über den mütterlichen Kreislauf, dem Verbrauch von Sauerstoff durch das Plazentagewebe sowie dem Abtransport von Sauerstoff zum Feten, ab. Verschiedene Störungen im mütterlichen Organismus, d. h. präplazentar, in der Plazenta selbst (intraplazentar) sowie auf der fetalen Seite (postplazentar) können zu Veränderungen der Sauerstoffkonzentration innerhalb der Plazenta und damit zu Störungen der Entwicklung des Zottengefäßsystems führen. Die gestörte Transportfunktion in der Plazenta schlägt sich in einer Beeinträchtigung des Wachstums des Feten nieder.

## 1.1 Physiologie der Frühschwangerschaft

### 1.1.1 Oogenese, Ovulation und Fertilisation

Teile der Eibildung, der **Oogenese**, finden bereits im fetalen Ovar etwa ab dem 3. Monat der Schwangerschaft statt. Nach mitotischer Zellteilung der Oogonien wird die Prophase der ersten meiotischen Zellteilung und damit die Bildung der primären Oozyte vollzogen. Durch Einschluss der Oozyten in Follikelzellen entstehen die Primordialfollikel, die ab dem 5. Monat prominent auftreten. Während die Zahl der Eizellen unter dem Einfluss plazentarer Hormone im 6. Monat ihren Höhepunkt erreicht (6–7 Millionen), geht die Zahl der Primordialfollikel bis zur Geburt des weiblichen Kindes auf 1–2 Millionen zurück (Baker 1963). Bei Beginn der Pubertät existieren nur noch 200.000 Oozyten pro Ovar.

Die weitere Reifung der Oozyten erfolgt erst mit Eintreten der Geschlechtsreife. Einzelne Eizellen vollenden hierbei nach-

einander über Jahrzehnte verteilt die Oogenese. Dabei tritt der Primordialfollikel in eine Wachstumsphase ein mit der Ausbildung von Primär-, Sekundär- und Tertiärfollikeln. Der Prozess der Eibildung wird mit der ersten und zweiten meiotischen Reifeteilung abgeschlossen, die unmittelbar vor bzw. während der Ovulation einsetzen.

- Während der **ersten meiotischen Teilung** bilden sich die sekundären Follikel aus, die von der Zona pellucida, einem Follikelepithel und der Theca interna umgeben sind. Während das Chromatin dabei gleichmäßig auf beide Tochterzellen verteilt wird, kommt es zu einer ungleichen Verteilung des Zytoplasmas: Neben der Bildung der sekundären Oozyten entwickelt sich das erste Polkörperchen, das jedoch rasch zugrunde geht.
- Während der Ovulation beginnt der Zellkern der sekundären Oozyte mit der **zweiten Reifeteilung**, die allerdings in der Metaphase stecken bleibt. Im neu gebildeten tertiären (Antrum folliculi) und schließlich im reifen Follikel wird die

Eizelle von der Zona, der Follikelflüssigkeit, den Granulosazellen und der Theka umgeben. Erst mit der Befruchtung wird die zweite Reifeteilung beendet, wobei sich das zweite Polkörperchen abspaltet.

Die Bildung des Follikels beim Ungeborenen ist unabhängig von hormonellen Einflüssen, dagegen werden das Wachstum und die Reifung bei der erwachsenen Frau durch die Gonadotropine **FSH** und **LH** des Hypophysenvorderlappens gesteuert. Während FSH die Follikelbildung initiiert, wird die spätere Ausreifung durch LH vollzogen. Die Produktion von Östrogen, das zur Entwicklung und Funktion der Geschlechtsorgane benötigt wird, wird in erster Linie von den Granulosazellen übernommen, während die Theca interna Androgene synthetisiert.

- Unter dem Einfluss von FSH und Östrogen kommt es zu Beginn des Zyklus (5.–7. Tag) zur Zunahme der Follikelflüssigkeit und zur Transformation des sekundären Follikels in das Antrum folliculi (Edwards 1980). Derjenige Follikel, der den höchsten Quotienten aus Östrogen und Androgenkonzentration sowie die meisten FSH-Rezeptoren auf den Granulosazellen besitzt, entwickelt sich zum dominanten Follikel. In der Folge supprimieren die steigenden Östrogenspiegel die FSH-Ausschüttung der Hypophyse und die LH-Sekretion wird verstärkt. Der dominante Follikel ist in der Lage, die sinkenden FSH-Spiegel über eine entsprechend große Zahl an FSH-Rezeptoren an den Granulosazellen auszugleichen, während die weniger entwickelten Follikel durch follikuläre Androgene im Wachstum gebremst werden.
- Etwa am 14. Tag des Zyklus setzt die Ovulation ein, die durch einen östrogeninitiierten Puls an LH ausgelöst wird. An der Ruptur des Follikels und Lösung des Cumulus oophorus, der die Oozyte beinhaltet, sind Prostaglandine und Progesteron, das über LH-Stimulation von Granulosazellen ausgeschüttet wird, beteiligt. Der LH-Anstieg bewirkt auch, dass die erste meiotische Reifeteilung beendet und die zweite meiotische Teilung bis zur Metaphase II vollzogen wird.
- Nach der Ovulation wird der Follikel unter dem Einfluss von LH in das progesteronsezernierende Corpus luteum transformiert. Das Hormon bewirkt den Übergang der Uterusschleimhaut in die sekretorische Phase, die das Endometrium auf die Implantation vorbereitet. Im Falle der Befruchtung wird der Gelbkörper in das Corpus luteum gravidatis umgewandelt, das die Progesteronproduktion solange fortführt, bis die Plazenta diese Funktion übernimmt.

- Das Corpus luteum ist bis zur 20. SSW funktionsfähig und wird durch das vom Trophoblasten sezernierte humane Choriongonadotropin (HCG) aufrechterhalten. Ohne Befruchtung degeneriert das Corpus luteum 10–12 Tage nach Ovulation und wandelt sich in das Corpus albicans um.

Nach der Ovulation wird die Oozyte von den Fimbrien der Tube in das Infundibulum transportiert und gelangt durch weitere Flimmerbewegungen der Zilien des Tubenepithels sowie durch Kontraktion der Tubenmuskulatur in die Ampulla tubae, wo die Befruchtung stattfindet. Die **Fertilisation**, die ungefähr 24 h dauert, wird in mehreren Teilschritten vollzogen.

- Nach der Ablösung restlicher Follikelzellen durchdringt das erfolgreiche Spermium mit Hilfe von Enzymen des Akrosoms die Zona pellucida und macht anschließend mittels Zonareaktion die Schicht für weitere Spermien impermeabel.

- Durch Anlagerung des Spermakopfes und Verschmelzung wird die zweite Reifeteilung der Oozyte beendet.
- Nach Degeneration des Spermiumschwanzes erfolgt das Zusammentreffen der beiden haploiden Zellkerne, und in der neu gebildeten Zygote durchmischen sich während der Metaphase der ersten Zellteilung die Chromosomen.

### 1.1.2 Präimplantation – Implantation

Bereits während der Wanderung durch die Tube beginnt die Zygote mit Zellteilungen, die zu Beginn ausschließlich von mütterlichen mRNA-Molekülen, die in der befruchteten Eizelle gespeichert sind, gesteuert werden (■ Tabelle 1.1). Zwischen dem LH-Peak als Auslöser der Ovulation und der Ankunft des befruchteten Eis im Uterus vergehen 4–5 Tage. Etwa ab dem 4- bis 8-Zellstadium setzt die Bildung embryonaler Produkte ein, die innerhalb von 3 Tagen die Entstehung der Morula (ungerichtete Anhäufung von 8–16 Zellen, die von der Zona pellucida umschlossen sind) sowie nach 4–5 Tagen die Entstehung der Blastozyste (Separierung in Embryoblast und umgebender Trophoblastschicht mit Zona pellucida) vorantreiben. Bis zum 8-Zellstadium sind die einzelnen Zellen der Zygote, die Blastomeren, totipotent, d.h. dass sie sowohl zu Vorläuferzellen des sich entwickelnden Embryos als auch der extraembryonalen Gewebe differenzieren können.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation ist die Ausbildung eines **Trophoblastepithels**, das die Adhäsion und Einnistung des Embryos in das rezeptive Endometrium am Tag 6–7 nach der Befruchtung gewährleistet. Dieses Epithel, das sog. extraembryonale Trophektoderm, bildet sich bereits am 4. Tag nach Konzeption und umschließt die innere Zellmasse des sich entwickelnden Embryos, der sich zu diesem Zeitpunkt im 32- bis 56-Zellstadium befindet.

- Das Auftreten der Trophoblastschicht sowie einer ausgedehnten Blastozystenhöhle sind Kennzeichen des späten Blastozystenstadiums.

Die im Trophektoderm befindlichen Stammzellen sind Vorläufer der differenzierten Trophoblastzelltypen des Chorions und der Plazenta, und es wird vermutet, dass Fehler in der Bildung und frühen Funktion des Epithels mit einer beträchtlichen Zahl von Spontanaborten assoziiert sind.

- Es wird geschätzt, dass etwa 50 % aller Spontanaborte auf chromosomale Alterationen des Feten zurückzuführen sind, während die anderen 50 % auf Defekte der Implantation und frühen Plazentation basieren (Carr u. Gedeon 1977).

Die Mechanismen der Trophektodermbildung beim Menschen sind jedoch ungeklärt und es können daher nur Analogien zur Entwicklung der Maus erstellt werden, bei der die molekularen Vorgänge der Prä-/Implantation mittels experimenteller Genetik studiert werden können. Eine Inaktivierung der regulatorischen Gene **Eomes** oder **Cdx-2** bei Mäusen führt zu einem Defekt der frühen Trophoblastenentwicklung und damit zu einer fehlgeleiteten Implantation und Plazentation (Russ et al. 2000; Chawengsaksophak et al. 1997). Die Bildung des frühen Embryoblasten wird hingegen durch **Oct-4** induziert: Ein Fehlen des Faktors bewirkt bei Mäusen die vollständige Umwandlung von totipotenten Blastomeren in trophektodermale Zellen (Nichols et al. 1998).

Tabelle 1.1. Präimplantationsstadien/Implantation

| Stadium                          | Tage (post conceptionem) | Entwicklungsvorgänge                                                                                                                                                                                                                       | Ort                                    |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Ovulation<br>Zygote              | 0<br>0–1                 | Follikelruptur<br>Befruchtung und erste Furchungsteilung                                                                                                                                                                                   | Ovar<br>Ampulle und Labyrinth der Tube |
| Morula (8–16 Zellen)             | 1,5–2,5<br>2–3,5         | Totipotenz bis zum 8-Zellstadium<br>Fortschreitende Zellteilungen, Kompaktierung, Differenzierung in innere und äußere Zellen                                                                                                              | Tube                                   |
| Freie Blastozyste (32–64 Zellen) | 4–4,5                    | Differenzierung zum Embryoblast (innere Zellmasse) und umgebendem Trophektoderm, Auflösung der Zona pellucida (»hatching«)                                                                                                                 | Uterushöhle                            |
| Angeheftete Blastozyste          | 5,5–6<br>7–8             | Adhäsion am Endometrium, Implantationsbeginn<br>Entstehung der Amnionhöhle, Invasion des trophoblastären Synzytiums, Bildung des primären Dottersacks, Proliferation des extraembryonalen Endoderms, Entwicklung des embryonalen Endoderms | Uterusepithel<br>Uterus                |

Während der rezeptiven Phase im Uterus (»Implantationsfenster« vom 20.–24. Tag des Menstruationszyklus) kommt es zum strukturellen und funktionellen Umbau der epithelialen und stromalen Zellen des Endometriums, der essentiell für das Anheften und Einnisten der Blastozyste ist. Der Prozess der Dezidualisierung, der während der Präimplantationsperiode abläuft und durch Wachstum und Matrixproduktion stromaler Zellen gekennzeichnet ist, wird im Wesentlichen durch die Steroidhormone Östrogen, Progesteron sowie durch von den Drüsen des Endometriums sezernierten Wachstumsfaktoren und Zytokinen bewerkstelligt:

- Epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), transformierende (TGF- $\alpha$  und - $\beta$ ) und insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF) stimulieren beispielsweise das Wachstum der uterinen stromalen Zellen.
- Das Trophoblastepithel der Blastozyste produziert vor der Implantation Faktoren wie humanes Choriongonadotropin (HCG) oder Early Pregnancy Factor (EPF), die die Steroidsynthese des Ovars erhöhen.
- Die Verdickung der Uteruswand sowie die Anreicherung NK-zellähnlicher Immunzellen sind ein Zeichen der Dezidualisierung.

Die Adhäsion/Implantation der Blastozyste an der Uteruswand, die auf den Prozess des »hatching« (Schlüpfen des Embryos aus der umgebenden Zona pellucida) folgt, wird durch komplexe Wechselwirkungen zwischen Trophoblastepithel und Dezidua bewerkstelligt (Kaufmann u. Kingdom 1999; ■ Abb. 1.1). Hierbei spielen Interaktionen zwischen Matrixproteinen und deren Rezeptoren (Integrine) sowie Änderungen der Zelladhäsivität, die durch die Abnahme bestimmter Glykoproteine hervorgerufen wird, eine Rolle.

Der eigentliche physische Prozess der Implantation besteht aus der Invasion des Trophoblasten sowie dem Einnisten und Verschließen der Blastozyste im rezeptiven Endometrium. Die Implantation wird durch eine Reihe von löslichen Proteinen

gesteuert, die vom Trophoblastepithel und den dezidualen Stroma- und Immunzellen produziert werden. Insbesondere wurde in Tierexperimenten festgestellt, dass die Produktion von Interleukin-11 (IL-11) und mütterlichem Leukaemia Inhibitory Factor (LIF) für die Implantation essentiell ist (Robb et al. 1998; Stewart et al. 1992).

Die durch den engen Kontakt von genotypisch unterschiedlichen Zellen, dem embryonalen Trophoblasten und der maternalen Dezidua ausgelöste Interaktion stellt biologisch ein einzigartiges Phänomen dar: Neben Faktoren, die das Trophoblastwachstum und die Adhäsion erhöhen, finden sich an der Implantationsstelle diverse von »T-helper cell 2« (Th2) produzierte immunsuppressorische Moleküle, die die immunologische Antwort der Mutter auf den genetisch fremden Embryo unterdrücken. Außerdem produziert der adhäsive/invadierende Trophoblast das ungewöhnliche Oberflächenmolekül HLA-G, das vor einer Lyse durch deziduale NK-Zellen schützen dürfte.

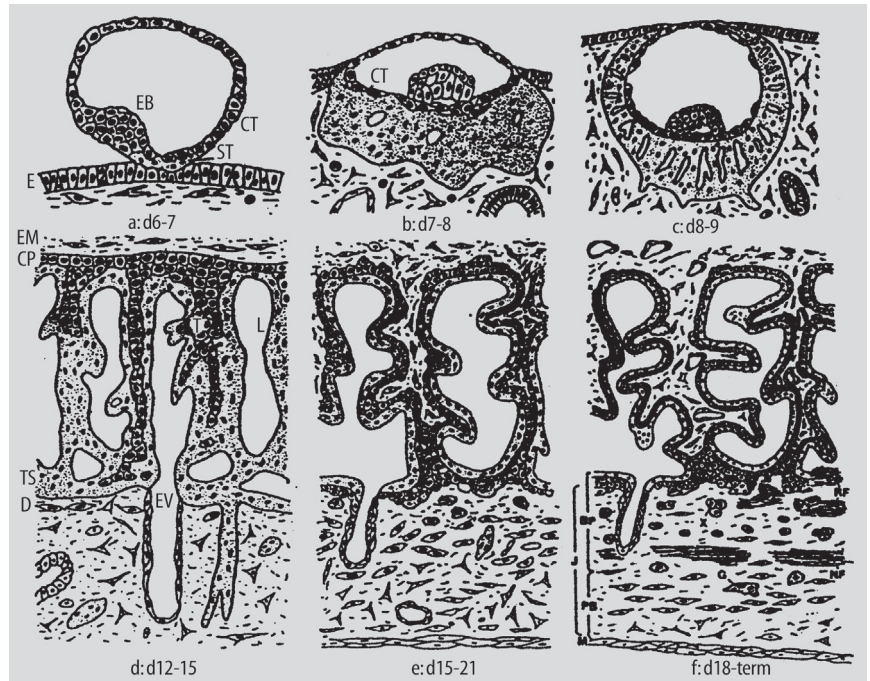
#### Studienbox

Beim habituellen Abort konnte im Gegensatz zur normalen Schwangerschaft die Umstellung der zellulär-vermittelten (Th1) auf eine humorale (Th2) Immunantwort nicht festgestellt werden (Raghupathy 2001).

Die Bildung eines mehrkernigen **Synzytiums** an der Anheftungsstelle, das durch Zellfusion einkerniger Zellen des Trophoblastepithels entsteht, kann als initialer Prozess für die Plazentaentwicklung angesehen werden (■ s. Abb. 1.1). Gleichzeitig mit der Bildung des primitiven Synzytiums erfolgt bereits die Entwicklung des Embryoblasten in das primitive Entoderm. Etwa ab Tag 8–9 der Schwangerschaft werden die Amnionhöhle, der primitive Dottersack sowie das zwischen der embryonalen Keimscheibe und dem Trophoblastepithel liegende extraembryonale Mesoderm gebildet.

### Abb. 1.1. Implantation und frühe Entwicklung der Plazenta

(s. Text; (Kaufmann u. Kingdom 1999))



Zusammenfassend kann die Implantation als Invasion der mütterlichen Dezidua durch allogenetische Zellen, in erster Linie in Form von extravillösen Trophoblasten, bezeichnet werden. Diverse Regulationsmechanismen steuern das Proliferations- bzw. Migrationspotential des Trophoblasten, so dass die Invasion des mütterlichen Gewebes zu einem kontrollierten Vorgang wird. Die funktionelle Bedeutung der Implantation zeigt die folgenden Übersicht.

#### Physiologische Bedeutung der Implantation

- Verankerung des Schwangerschaftsproduktes im mütterlichen Organismus
- Induktion der mütterlichen Immuntoleranz
- Ruhigstellung des Myometriums (mechanische Toleranz)
- Remodellierung der uterinen Gefäße als Grundlage für den uteroplazentaren Kreislauf
- Endokrine Adaptation des mütterlichen Organismus

als endokrine Signale tiefgreifende Veränderungen und Anpassungen in den verschiedenen Organsystemen der Mutter bewirken.

- In der zweiten Schwangerschaftshälfte rückt dann zunehmend die Versorgungsfunktion in den Vordergrund und aus der schützenden Barriere entwickelt sich das hochgradig effiziente Transport- und Versorgungsorgan für den Feten. Entsprechend dieser unterschiedlichen Aufgaben verändert sich die Morphologie der Plazenta im Verlauf der Schwangerschaft.

Die Grundlagen für das Wachstum und die Differenzierung der Plazenta werden in der Frühschwangerschaft gelegt, und die biologischen Vorgänge im Zusammenhang mit der Implantation und der Plazentation waren in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Durch die Verknüpfung der Ergeb-

## 1.2 Frühe Entwicklung der Plazenta

Die Plazenta erfüllt eine Vielzahl von Funktionen, die in Abhängigkeit vom Gestationsalter variieren.

- In der Frühschwangerschaft stellt der Trophoblast eine schützende Barriere gegen den Kontakt des Embryos mit Sauerstoff im arteriellen mütterlichen Blut dar. Erst mit 10–12 Schwangerschaftswochen und nach der Entwicklung antioxidativer Enzyme kommt es zur Öffnung dieser Schranke und mütterliches Blut dringt aus den Spiralarterien in den intervillösen Raum vor.
- Der Trophoblast produziert eine Vielzahl von Proteinen, die an den mütterlichen Kreislauf abgegeben werden und

#### ■ Tabelle 1.2. Schwangerschaftspathologien als Folge einer gestörten Proliferation und Invasion des extravillösen Trophoblasten

| Ursache                                                | Folge                                                    |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Unzureichende Trophoblasteninvasion der Dezidua        | Vorzeitige Plazentalösung (Abruptio), Spontanabort       |
| Gestörter Umbau der Spiralarterien                     | Präeklampsie, intrauterine Wachstumsrestriktion (IUWR)   |
| Störung der dezidualen Regulation der Invasion         | Störung der Plazentalösung postpartal (Placenta accreta) |
| Tumoröse Entartung der Proliferation des Trophoblasten | Blasenmole, Chorionkarzinom                              |

nisse von morphologisch-anatomischen sowie molekularbiologischen Untersuchungen mit der In-vivo-Beurteilung der Entwicklung der Blutzirkulation in der Plazenta mit Hilfe moderner Dopplersonographie ergibt sich ein zunehmend vollständiges Bild der Physiologie und auch der Pathologie der frühen Plazentaentwicklung.

- Das Verständnis dieser Zusammenhänge ist von erheblicher klinischer Bedeutung, da in der Frühschwangerschaft die Weichen für den normalen Schwangerschaftsverlauf gestellt werden. Fehlentwicklungen in dieser Phase bilden die Grundlage für verschiedene Schwangerschaftspathologien (■ Tabelle 1.2).

#### ► Studienbox

Screening-Untersuchungen im ersten Trimenon werden sich in der Zukunft nicht alleine auf die Morphologie des Embryos zur Entdeckung von Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien beschränken. Mit Hilfe von biochemischen Tests in Verbindung mit Doppleruntersuchungen wird es möglich sein, die Merkmale einer normalen oder aber gestörten Plazentation frühzeitig zu erfassen und daraus Prognosen für den weiteren Schwangerschaftsverlauf sowie dessen Ausgang abzuleiten (Martin et al. 2001; Schluchter et al. 2001).

- Die Kontaktzone der Plazenta mit der Dezidua wird von einer kontinuierlichen Schicht von Trophoblasten, dem primitiven Synzytium gebildet, das aufgrund seiner invasiven Eigenschaften für die Implantation der Blastozyste in die Dezidua sorgt (■ s. Abb. 1.1 b).
- In der Folge kommt es zu einer massiven Proliferation der Zytotrophoblasten und durch Zellfusion zu einer weiteren Ausdehnung des Synzytiums, in dem Hohlräume, sog. Lakunen, entstehen (■ Abb. 1.1 c).
- Zwischen den Lakunen bilden sich durch vermehrtes Wachstum und die Migration von Zytotrophoblasten in das Synzytium die Primärzotten, die ausschließlich aus Trophoblast bestehen (■ Abb. 1.1 d).
- Einzelne der Plazentazotten haften im Bereich der Kontaktzone und stellen die Verankerung in der Uteruswand sicher (■ Abb. 1.1 d–f).
- Die Primärzotten wandeln sich im Verlauf der Schwangerschaft (4.–5. SSW) durch Einwanderung von mesenchymalen Zellen des extraembryonalen Mesoderms in Sekundärzotten mit bindegewebigem Stroma um (■ s. Abb. 1.1 e).
- Die Vaskulogenese mit der Neubildung von Blutgefäßen ab der 5.–6. SSW ist das wesentliche Merkmal der Weiterentwicklung von Sekundär- in Tertiärzotten (■ s. Abb. 1.1 f).
- Die Lakunen verschmelzen zum intervillösen Raum, der allerdings erst ab der 10.–11. Schwangerschaftswoche aus den zuführenden uterinen Spiralarterien mit mütterlichem Blut, das die freischwimmenden Zotten umspült, gefüllt wird.

Die Versorgung des Trophoblasten und des Embryos mit Nahrungsstoffen erfolgt in der frühen Phase, also vor der Etablierung des mütterlichen Blutstroms im intervillösen Raum nach dem **histiotrophen Prinzip**, d.h. nahrungsstoffreiches Sekret

von Drüsen der Dezidua diffundiert durch das Gewebe in den intervillösen Raum und wird durch aktive Mechanismen, wie Phagozytose, vom villösen Trophoblasten aufgenommen.

- Der Embryo und der Trophoblast entwickeln sich in der Frühschwangerschaft in einem sauerstoffarmen Milieu und bleiben dadurch vom toxischen Einfluss der Sauerstoffradikalen verschont.

Erst mit Abschluss der Organogenese und mit der Ausreifung von Enzymen, die einen raschen Abbau von schädigenden Sauerstoffradikalen ermöglichen, erfolgt der Übergang von der **histiotrophen** zu einer **hämato trophen** Ernährung mit Eröffnung der Spiralarterien und Beginn der Zirkulation von mütterlichem Blut im intervillösen Raum (Pijnenborg 1990).

### 1.2.1 Physiologie der Differenzierung des Trophoblasten

In den Zotten der sich entwickelnden Plazenta befinden sich unreife, zytotrophoblastäre Stammzellen, die für die Ausbildung der beiden wichtigsten funktionellen Bestandteile der Plazenta verantwortlich sind, der villösen und der extravillösen Trophoblast (■ Abb. 1.2 a).

Der villöse Trophoblast bildet den zweischichtigen Zottenüberzug, bestehend aus Zytotrophoblastzellen und dem äußeren Synzytiotrophoblasten, der durch ständige Zellfusion der darunterliegenden einkernigen Zellen generiert wird (Morrish u. Dakour 1998). Das villöse Synzytium ist speziell für die Synthese von Hormonen, beispielsweise HCG (humanes Choriongonadotropin) oder HPL (humanes Plazentalaktogen), sowie auch für Transportvorgänge von Gasen und Nährstoffen aus dem mütterlichen Blut in die Kapillaren der Zotte mit Weitertransport über die Nabelschnur zum Kind ausgestattet. Während in den ersten Monaten der Schwangerschaft das zweireihige Trophoblastepithel bestimmend ist, besteht der Trophoblast der reifen plazentären Zotten, die gegen Ende der Schwangerschaft vorherrschen und einen hohen Verzweigungsgrad aufweisen, zu 90 % aus Synzytium, um dem gesteigerten Nährstoffbedarf des wachsenden Kindes gerecht zu werden.

An der Haftstelle der Zotten an der uterinen Basalmembran erfahren die Stammzellen des Trophoblasten im Bereich der Zottenspitzen einen starken proliferativen Reiz. Die sich rasch vermehrenden extravillösen Trophoblastzellen bilden Trophoblastzellsäulen, die tief in die Dezidua vordringen (■ s. Abb. 1.2 a). Gleichzeitig wandern villöse Trophoblastzellen in die Arterien und Venen der Dezidua ein und breiten sich durch Verdrängung des Endothels intravasal entlang der Innenwand der Gefäße aus (■ Abb. 1.2 b). Die Gefäße der Endstrecke der Arteria uterina erfahren dabei einen vollständigen Umbau ihrer Wandstruktur, bei dem die Endothelzellen durch Trophoblastzellen ersetzt und die muskulären Elemente sowie auch die Elastica interna aufgelöst werden (Pijnenborg et al. 1980, 1981, 1983; Brosens et al. 1967).

Durch den Verlust dieser für die Vasoregulation entscheidenden Strukturelemente entwickeln sich aus den englumigen Spiralarterien des nichtschwangeren Uterus weite Schläuche, die sowohl die dezidualen als auch die deziduanahen myometrialen Gefäßabschnitte umfassen.

Die Geburtshilfe

Schneider, H.; Husslein, P.W.; Schneider, K.-T.M. (Hrsg.)

2004, XVI, 1112 S. 109 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-540-30522-4