

Plakopathia diabetica

Entwicklungsstörungen der Placenta bei Diabetes mellitus der Mutter

MARTIN VOGEL

Pathologisches Institut des Städt. Krankenhauses Berlin-Moabit
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. med. K. Kloos)

Eingegangen am 6. Juni 1967

Plakopathia diabetica

Abnormalities of the Placenta by Maternal Diabetes mellitus

Summary. Characteristic abnormalities of the placenta are brought about by the diabetic state („Plakopathia diabetica“).

We have found 4 main forms of placental abnormalities:

1. disseminated persistence of embryonal villi,
2. discordant maturity of villous structures,
3. disorders of ramification,
4. chorangiomatosis placentae.

“Plakopathia diabetica” included especially the persistence of embryonal villi and the arrest of ramification. These are examples of embryonal or rather early fetal restriction of differentiation of the villous mesenchym with subsequent absence of vascularisation.

“Plakopathia diabetica” leads to chronically progressive insufficiency of the placenta. It can be regarded as a secondary reason for the alterations of development and differentiation often seen in children of women with diabetes mellitus.

Zusammenfassung. Die diabetogene Dyshormonose der Mutter bedingt charakteristische Veränderungen in der Placenta, die unter dem Begriff der „diabetogenen Plakopathie“ zusammengefaßt werden:

1. disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen,
2. diskordant retardierte Zottenstrukturen,
3. Ramifikationsstörungen,
4. Chorangiomatosis placentae.

Die für die diabetogene Plakopathie besonders charakteristische Persistenz embryonaler Zottenstrukturen und der Ramifikationsarrest werden als embryonale, bzw. frühfetale Differenzierungshemmung des Zottenmesenchyms aufgefaßt.

Die diabetogene Plakopathie führt zu einer chronisch progredienten Placentainsuffizienz und kann als Mitursache für die bei Kindern diabetischer Mütter häufig auftretenden Entwicklungs- und Differenzierungsschäden angesehen werden.

Histologische Untersuchungen der Placenten von Frauen mit Diabetes mellitus bzw. Prädiabetes haben häufig uneinheitliche Befunde ergeben. Zwei extreme Formen von Reifungsstörungen, nämlich einerseits die sog. Maturitas retardata (BECKER, 1963) und andererseits die sog. Maturitas praecox (BECKER, 1963) wurden zusammen mit einer außerordentlichen Vielfalt der Zottenstrukturen mit Verwürfelung normaler, embryonaler, hypertrophischer und hydropisch degenerierter Zotten beschrieben.

Material und Methode

Wir haben 107 Placenten von Frauen mit manifestem Diabetes histologisch untersucht¹.

In 11 Fällen (10,3 %) war der Diabetes während der jetzigen Schwangerschaft entdeckt worden, bei 41 (38,3 %) war er seit 1—5 Jahren, bei 29 (27,1 %) 6—10 Jahre und bei 26 (24,3 %) Müttern 11—25 Jahre manifest. Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes zwischen 15 und 42 Jahre alt. Die Mehrzahl der Frauen stand unter ständiger Stoffwechselkontrolle, bei 80 % war der Diabetes insulinbedürftig. Die Geburt des Kindes erfolgte bei etwa 69 % der Fälle 3—4 Wochen ante terminum und bei etwa 14 % zum errechneten Termin. Drei Kinder waren schon im 8. Schwangerschaftsmonat entbunden worden, vier weitere waren übertragen. In 14 % der Fälle hatten wir keine sicheren Angaben über den Zeitpunkt der letzten Regel bei diesen Frauen zur Verfügung.

Die histologischen Präparate wurden in typischer Weise gewonnen und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Einzelne Schnitte wurden als repräsentativ für das ganze Organ angenommen (DÖRING und KLOOS, 1964), wobei nur solche aus zentral oder intermediär gelegenen Kotyledonen berücksichtigt wurden.

Bei der Beurteilung der Zottenstruktur wurden folgende Kriterien (BECKER, 1963; ESSBACH, 1966; THOMSEN, 1955) berücksichtigt:

1. Die Größe der Zottendurchmesser,
2. die Differenzierung des Zottenstromas,
3. die Ausbildung der Allantoisgefäße sowie die Ausbildung des autochthonen Capillarsystems,
4. das Verhalten des Zottenepithels,
5. die Ausbildung sog. Stoffwechselmembranen (HÖRMANN, 1953),
6. die Gestalt des intervillösen „Capillarspaltes“ (HÖRMANN, 1953).

Ergebnisse

Wir fanden vier Hauptformen placentarer Entwicklungs- und Reifungsstörungen (Tabelle).

Gruppe I. Sie umfaßte 49 Placenten, von denen die Hälfte ein Gewicht von über 650 g hatten. Der Nachgeburt-Kind-Gewichtsindex betrug in dieser Gruppe im Mittel 0,186. Die feingewebliche Untersuchung der Plakode ließ große Areale plumper Zotten erkennen, deren Durchmesser das Vielfache der Endzotten reifer Placenten betrug. Das Stroma besaß alle Charakteristica eines undifferenzierten, embryonalen Zottengewebes mit Fehlen der orthologischen Stroma-verdichtung, mit mangelhafter fibrillärer Differenzierung des Stromas sowie mit zahlreichen Hofbauerzellen (Abb. 1 und 7). Zusätzlich bestand abschnittsweise eine besonders grobmaschige Struktur des primitiven Stromas als Ausdruck eines gesteigerten Wasserreichtums. Zentrovillös lagen wenige fetale Gefäßsprossen, das normalerweise subchorial entwickelte autochthone Capillarsystem mit Ausbildung von Sinusoiden fehlte. Der Trophoblast war meist einschichtig, abschnittsweise kernfrei, die Persistenz von Langhansepithel wurde nur selten beobachtet. Die Kerndurchmesser des Syncytiums waren stellenweise deutlich vermindert. In der Mehrzahl der Fälle fanden wir nur wenige Kernknospen und spärlich Zottenbrücken, so daß zwischen den großvolumigen Zotten häufig stark erweiterte und blutgefüllte intervillöse Räume bestanden („intervillöses Aneurysma“; HÖRMANN, 1958). Auffällig waren kurze und schmale, fingerförmige Zottenästchen, die sich regellos aus dem embryonalen Stroma ausstülpten und stark

¹ Für die freundliche Überlassung des Materials danken wir herzlich Herrn Chefarzt Dr. med. BAUMGARTEN, Karlsburg, jetzt Berlin.

Tabelle. Placentaveränderungen bei Diabetes mellitus der Mutter (107 Fälle)

Art der placentaren Entwicklungsstörung	I. Embryonale Zottenstrukturen	II. Diskordant retardierte Zottenstrukturen	III. Ramifikationsstörungen	IV. Chorangiomatose	V. Kombinier- te Verände- rungen
Zahl der Fälle	Total: 107	49	24	13	4
Nachgeburt-Kind- gewichts-Index (Mittelwert \pm Standardabweichung)		0,186 (\pm 0,042)	0,173 (\pm 0,029)	0,157 (\pm 0,026)	0,167 (\pm 0,008)
Implantationsschaden davon schwere Formen	51 (23)	28 (10)	6 (4)	6 (3)	2 (1)
Stammzottengefäß- veränderungen	60	27	14	8	0
Intervillöse Aneurysmen	78	37	17	9	2
					13

vascularisiert waren, in ihrem Zentrum allerdings häufig noch lockeres jugendliches Stroma aufwiesen (Abb. 1). Darüber hinaus fanden wir verstreut zwischen den gefäßarmen Verbänden auch stark hyperämisierte Zotten, deren Stoffwechselmembranen zum großen Teil eine unvollständige Differenzierung aufwiesen. Der normalerweise lichtoptisch kaum nachweisbare Spalt zwischen dem cytoplastischen Saum des Syncytiums und dem Endothel der Capillaren (KEMNITZ, 1966; WISLOCKI u. BENNETT, 1943) war erheblich verbreitert (LISTER, 1965) (Abb. 2).

Gruppe II. Eine weitere Form der Zottenreifungshemmung mit diskordant entwickelten Zottenstrukturen fanden wir bei 24 Placenten. Zwei Drittel dieser Plakoden hatten ein Gewicht unter 650 g, der Nachgeburt-Kind-Gewichtsindex betrug bei ihnen im Mittel 0,173. Im histologischen Bild fielen außerordentlich mesenchym- und zellreiche Zottenkomplexe mit unterschiedlicher Reduzierung der Zottendurchmesser auf. Im Stroma dieser Zotten fanden wir neben einzelnen Capillarsprossen zahlreiche fibroblastische Elemente, daneben, abschnittsweise, eine stark ausgeprägte Ödemsklerose der Zwischensubstanzen. Der Trophoblast war etwas häufiger als in den Placenten der Gruppe I zweischichtig, besaß große, helle Kerne und bildete teils verklumpte Kernknospen (Abb. 3).

Entsprechend den stark vascularisierten Zottenarealen in Placenten mit embryonalen Strukturen sahen wir auch hier neben den gefäßarmen Zotten mit kompaktem Stroma, solche mit Verdrängung des villösen Mesenchyms und reichlicher Ausbildung autochthoner Capillaren. Diese Bilder entsprachen weitgehend denen bei einer Reifungsdissoziation Typ I (KLOOS, 1965), die auch in Frühgeborenenplacenten und in den Plakoden bei Übertragung beobachtet werden können (Abb. 4).

Gruppe III. In 13 Placenten beobachteten wir eine stark diskontinuierliche Entwicklungs- und Reifungsabartigkeit des Zottenapparates in Form sog.

Ramifikationsstörungen. Die regelrechte Verzweigung des Zottenbaumes in Trunci, Rami und Endzotten war gestört. Wir fanden 2 Untertypen:

1. Beim „intercalaren Ramifikationsdefekt“ bestand neben fetalisierten Trunci und einigen wenigen Rami I ein relatives Überwiegen der Endzotten gegenüber der verminderten Zahl von Rami II und III (Reifungsdissoziation Typ II, Kloos). Wir sprechen in diesen Fällen von einem „Hiatus villorum“ (Abb. 5a).

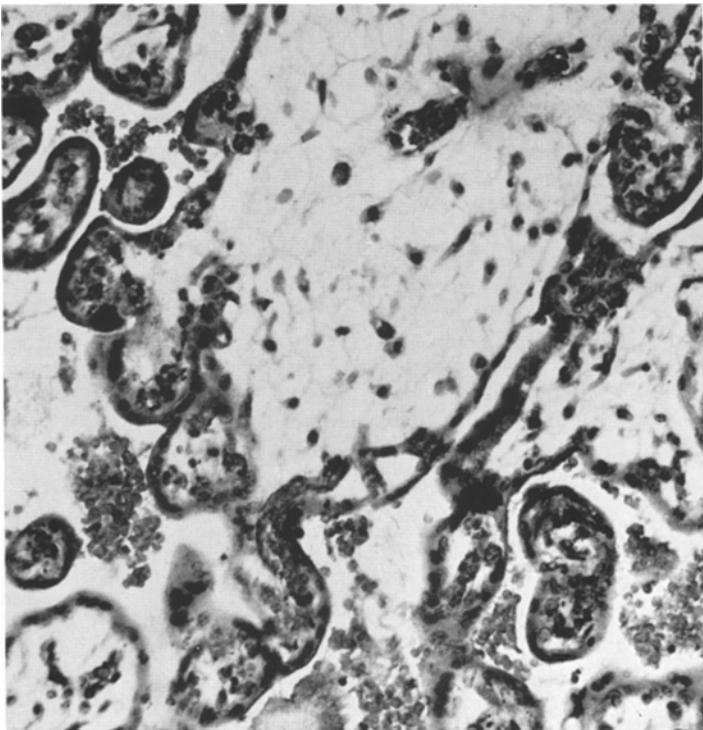


Abb. 1. Disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen mit angiomatöser „Polypose“ (kompensatorische Blutraumgewinnung). 1:200

2. Umgekehrt lagen die Verhältnisse beim „Ramifikationsarrest“. Neben weit auseinander liegenden Rami mit reticulärem, zellreichem Stroma und geringer Vascularisation fanden sich nur wenige Resorptionszotten (Abb. 5b).

Die Placenten mit Ramifikationsstörungen waren kleiner als jene der beiden ersten Gruppen. Über 50% der Plakoden hatten ein Gewicht unter 500 g, der Nachgeburt-Kind-Gewichtsindex betrug bei ihnen im Mittel nur 0,157.

Gruppe IV. Im Gegensatz zur Vascularisationshemmung der ersten drei Gruppen fanden wir selten, nämlich in vier Fällen, Plakoden, bei denen der Zottenapparat überwiegend hämangiartig vascularisiert war. Das Mesenchym war weitgehend aufgebraucht, nur einzelne Zotten besaßen noch kompaktes Stroma, teilweise von wenigen englumigen Capillarsprossen durchzogen. Der epitheliale Zottenüberzug war einförmig, durchgehend einschichtig, syncytiocapilläre Membranen fanden wir demgemäß nur selten. Infolge der disparaten Stoffwechsel-

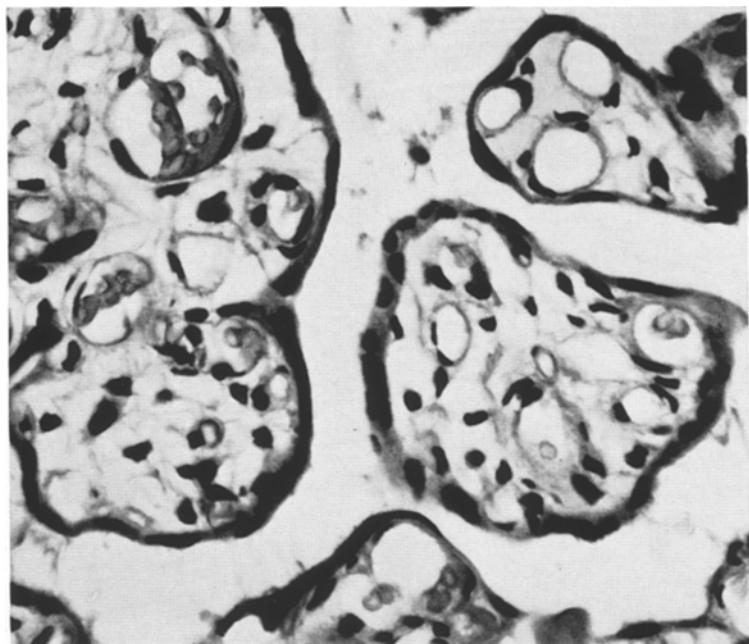


Abb. 2. Verbreiterung der Diffusionsstrecke an Stoffwechselmembranen. 1:500

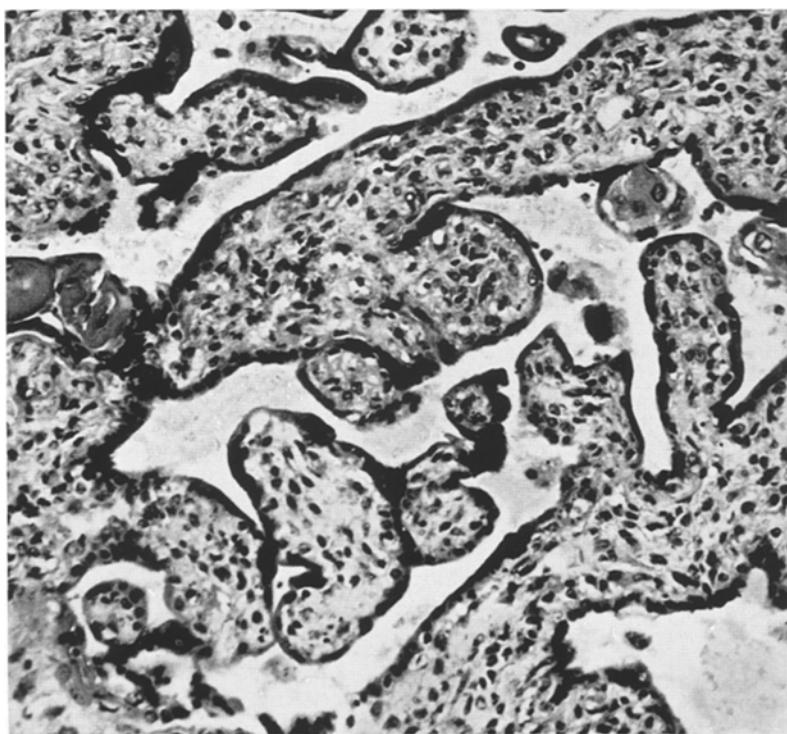


Abb. 3. Diskordante Reifungsretardierung mit fibroblastischer Stromametaplasie der Rami.
1:200

membranenentwicklung haben wir diese Fälle als Chorangiomatosis placentae (HÖRMANN, 1958) angesehen (Abb. 6).

17 von 107 Placenten konnten wir in keine dieser vier Gruppen einordnen. Bei ihnen fanden wir zwar abschnittsweise die oben dargestellten Entwicklungs- und Reifungsstörungen, jedoch überwog keine von ihnen. Am häufigsten waren Kombinationen von zellreichen Zotten mit stark vascularisierten Abschnitten und kleinen Komplexen embryonaler Zotten, welche häufig als kompensatorische

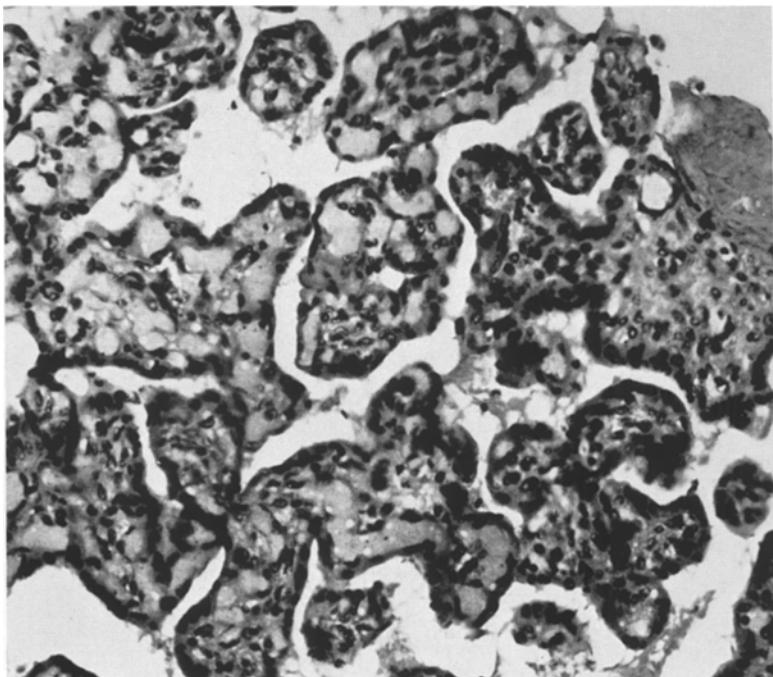
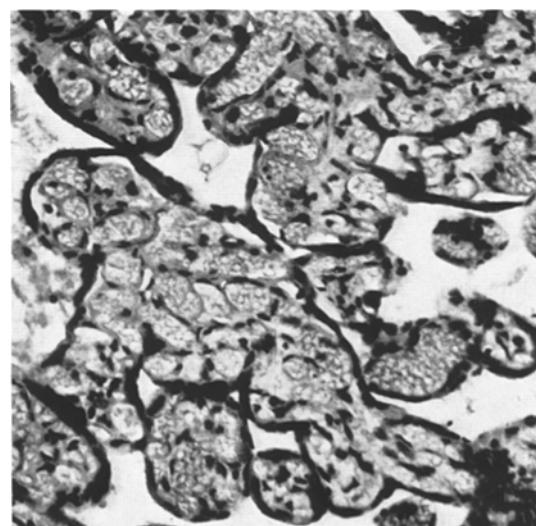
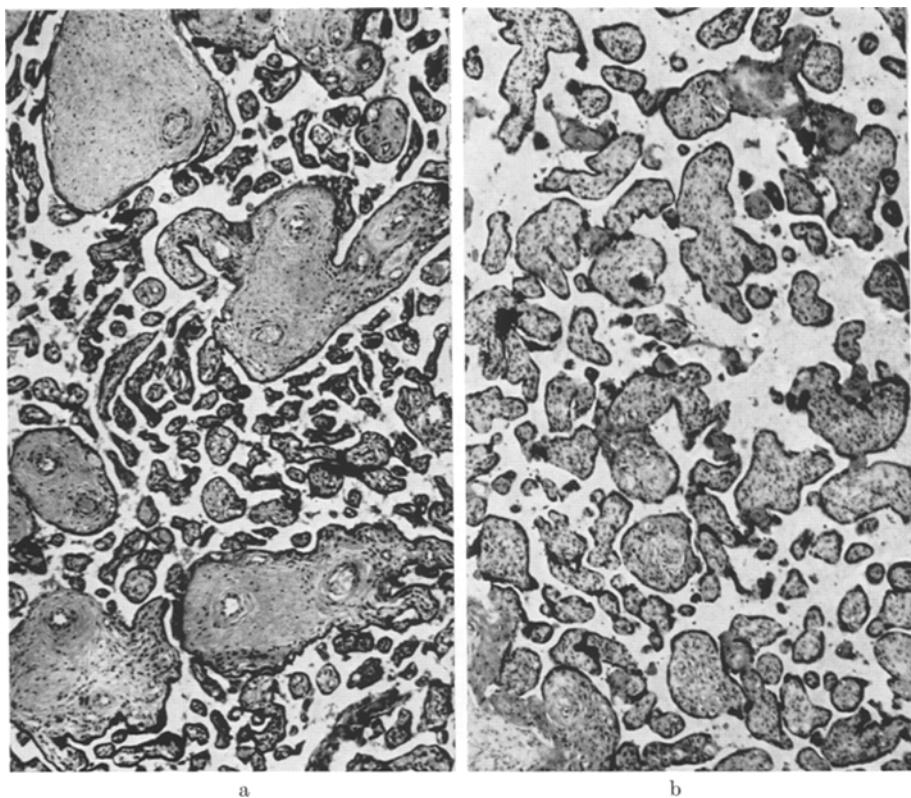


Abb. 4. Kompensatorische angiomatöse Hyperplasie bei diskordanter Reifungsretardierung der Placenta. (Reifungsdissoziation I). 1:200

Regenerate aufgefaßt werden (BLEYL u. STEFEK, 1965; ESSBACH, 1966; HÖRMANN, 1950; HORKY, 1965; KLOOS, 1958 u. 1965; THOMSEN u. LIESCHKE, 1958).

Weite, blutgefüllte intervillöse Räume fanden wir in 78 Plakoden (73 %), meist umgeben von auffallend plumpen Zotten (Abb. 7). Der Zusammenhang derartiger intervillöser „Aneurysmen“ (HÖRMANN, 1958) mit den hier beobachteten starken Entwicklungsstörungen der Placenta erklärt ihre Häufigkeit in unserem Untersuchungsmaterial. Infolge der mangelnden Reduzierung der Zottendurchmesser muß zwangsläufig auch die Ausbildung eines intervillösen capillären Spaltsystems (BECKER, 1963; HÖRMANN, 1953) ausbleiben. Eine besondere Häufung placentarer Durchblutungsstörungen bei den mit Gestose komplizierten Fällen konnten wir im Gegensatz zu THOMSEN und LIESCHKE (1958) nicht finden. Nur knapp 20 % der Frauen hatten zusätzlich eine Schwangerschaftstoxikose.

An den Stammzottengefäßen werden Endothelschwellung, -proliferation mit Verschluß des Gefäßlumens vielerorts als charakteristisch bei Diabetes mellitus



beschrieben (BURSTEIN u. Mitarb. 1957; HORKY, 1965; RATH u. THALHAMMER, 1965; HOLZNER u. THALHAMMER, 1965 u. a.). Wir sahen in über der Hälfte unserer Fälle Schwellung und meist geringe Proliferation der Endothelien sowie Ödem-sklerose der übrigen Gefäßwandschichten, in einigen Fällen mit Verschluß des Lumens. Die Veränderungen waren bei allen Entwicklungsstörungen, mit Ausnahme der Chorangiomatose, gleich häufig.

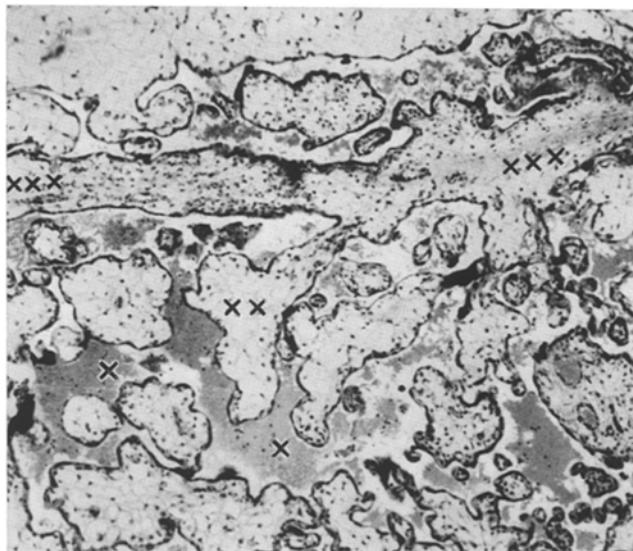


Abb. 7. „Intervillöse Aneurysmen“ mit embryonalen Zottenstrukturen in Trunci und Rami. 1:50. \times Herdförmige Erweiterung des intervillösen Raumes [„intervillöse Aneurysmen“, HÖRMANN (1958)]; $\times \times$ plumpe, embryonale Zotten; $\times \times \times$ embryonales Truncusstroma

Auf das gehäufte Vorkommen von Implantationsschäden der Plakode bei Risikokindern haben wir jüngst hingewiesen. In fast 60% der 49 Placenten der Gruppe I mit embryonalen Strukturen fanden wir sog. Implantationsschäden (KLOOS, LUCKSCHUS u. VOGEL, 1967), weniger häufig waren sie bei Placenten mit Ramifikationsstörungen (6 von 13) vertreten. Bei Plakoden mit Reifungs-retardierung hingegen fanden wir Implantationsschäden nur selten, nämlich in 25%.

Besprechung der Ergebnisse

Entsprechend den Angaben in der Weltliteratur sind auch unsere Befunde in der Diabetikerplacenta vielgestaltig. Die Abgrenzung von vier verschiedenen Formen placentarer Entwicklungsstörungen bei manifestem Diabetes an einem dafür besonders geeigneten Material ergab jedoch zugleich Hinweise auf die formale Pathogenese dieser Veränderungen.

Die wesentlichen morphologischen Kriterien in den Placenten der Gruppe I wiesen auf eine früh einsetzende mesenchymale Differenzierungshemmung hin. Im Stroma dieser Zotten wurden nur einzelne Endothelzellen und wenige klein-kalibrige Capillarschläuche gefunden, so daß der Entwicklungsstand des peripheren Gefäßsystems dem zu Beginn des 2. Gestationsmonates entsprach. Die

Entwicklungsstörung beeinträchtigt außer der angioblastischen auch die fibroblastische Potenz des Zottenstromas. Es fehlte sowohl die Ausbildung von Fibroblasten als auch die fibrilläre Stromadifferenzierung. Die in diesen Zotten vorhandenen zahlreichen Hofbauerzellen können als eine auch normalerweise früh auftretende histiozytäre Differenzierungsform embryonaler Mesenchymzellen angesehen werden.

Diese Entwicklungshemmung betrifft unterschiedlich große Areale. Die von der Ausreifungshemmung nicht oder nur weniger stark betroffenen Bezirke reifen entsprechend der prospektiven Bedeutung mehr oder minder aus. Da ein Schwangerschaftserfolg von der Relation der placentaren Austauschfläche zur Stoffwechselgröße des Kindes abhängt, stellt die klinische Auswirkung der unterschiedlichen Differenzierungs- und Reifungshemmung des Zottenapparates demnach ein quantitatives Problem dar. Inwieweit hier auch lokale Ursachen, die das Implantationsbett betreffen, mit einer Rolle spielen, muß offen bleiben. Wir möchten jedoch in diesem Zusammenhang an die in dieser Gruppe besonders häufig zu beobachtenden Implantationsschäden erinnern.

In der Gruppe II fanden wir ein fibroblastenreiches Zottenstroma und darin einzelne Capillaren. Die mesenchymale Differenzierung läßt somit die Arretierung auf einer „Mittelstufe“ erkennen. Regelrecht entwickelte Gefäße und Sinusoide waren selten zu sehen, andererseits unterblieb auch die endgültige Ausreifung der zu Fibroblasten umgewandelten Mesenchymzellen zu Fibrocyten. Der ständig wirksam werdende Wachstumsimpuls kann dabei zur Proliferation dieser relativ unreifen Zellen Anlaß geben, der Regel zufolge, daß Differenzierung und Ausreifung in umgekehrter Relation zur Proliferationstendenz stehen.

Als Folge der bei beiden bisher besprochenen Formen der Entwicklungsstörung etablierten mangelhaften Mesenchymdifferenzierung mit abortiver Capillarisierung der Zotten fanden wir einerseits eine Durchsaftungsstörung mit zusätzlicher ödematöser Aufquellung der embryonalen Zotten, bzw. mit Ödemsklerose der kompakten, fibroblastenreichen Villi, andererseits ein abwegiges Zustandsbild des Trophoblasten; bei persistierenden embryonalen Zottenstrukturen (Gruppe I) bestand ein regelloser Wechsel zwischen großkernigem, einreihigem und kernfreiem Syncytium, in den Plakoden der Gruppe II mit diskordanter Reifungsretardierung wurden hauptsächlich Ein- und Mehrreihigkeit sowie regressive Veränderungen des Plasmodiums gefunden. Inwieweit derartige Zustandsbilder des Trophoblasten mit der Hormonaktivität der Placenta, insbesondere mit der bei Diabetikern gesteigerten Choriongonadotropinproduktion in Beziehung zu setzen sind, kann mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln nicht entschieden werden.

Eine Sonderstellung im Rahmen der placentaren Reifungsstörungen nahmen die Ramifikationsstörungen und die Chorangiomatose ein.

Ramifikationsstörungen sind Ausdruck von Entwicklungsstörungen der Placenta, die in den bereits angelaufenen Fetalisationsprozeß eingreifen. Es entstehen Fetalisationsdefekte, die auf einen unvollständigen Zusammenschluß der Allantoisgefäßprossen mit dem autochthonen Capillarsystem zurückzuführen sind. Beim „intercalaren Ramifikationsdefekt“ manifestiert sich die Entwicklungsstörung in Form eines quantitativen Mangels an Rami II und III infolge einer kompensatorisch überstürzten „Peripherisierung“ des Zottenbaumes. In

den im Durchmesser erheblich verkleinerten Endzotten war die periphere Strombahn meist sinusoidal ausgebildet. Beim „Ramifikationsarrest“ wurde hingegen diese überstürzte und erweiterte Vascularisation vermißt, man beobachtete vielmehr vorwiegend Rami, die relativ wenige und englumige Gefäße im retikulären Stroma besaßen. Nur die hier auffallend spärlichen, weit verstreut liegenden Endzotten hatten ebenfalls sinusoidal ausgereifte autochthone Capillaren.

Bei unseren vier Fällen mit Chorangiomatose handelte es sich um eine arealweise auftretende hyperplastische Vascularisation mit disparater Stoffwechselmembranenentwicklung. Diese Bilder erinnerten stark an die Chorangiosis (ESSBACH, 1961; HÖRMANN, 1958), die zu den Vascularisationsanomalien der Zottencapillaren zu rechnen ist (PLIESS, 1966). Die wenigen Fälle lassen keine schlüssige Aussage hinsichtlich ihrer histogenetischen und pathogenetischen Bedeutung zu. Am ehesten wäre an eine herdförmige Hyperplasie des Angioblastems, mit der eine Hemmung der sinusoidalen Differenzierung der peripheren Zottenstrombahn gekoppelt ist, zu denken.

Eine sich regelrecht entwickelnde Plakode besitzt bis zum Ende der Schwangerschaft die Möglichkeit zu einer endgültigen Ausdifferenzierung ihrer Einzelstrukturen. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die „Ausreifung der Placenta auf eine Höhe getrieben, die nicht überboten werden kann“ (BECKER, 1963). Zeichen für solche Reifungspotenz fanden wir auch in der differenzierungsgehemmten Diabetikerplacenta. Die von den großvolumigen, primitiven Zotten abrupt abzweigenden Zottenästchen mit starker Vascularisation sind ebenso wie die verstreut liegenden hyperämischen Zottenareale in Placenten mit kompaktem Stroma Ausdruck einer während der zweiten Schwangerschaftshälfte in der Zottenperipherie ablaufenden kompensatorischen „Blutraumgewinnung“, um eine jeweils entsprechende funktionelle Anpassung des Organs an die steigenden Bedürfnisse des fetalen Stoffwechsels zu erreichen. Diesem Ziel dient auch eine in der Diabetikerplacenta allerdings nicht regelmäßig nachzuweisende angiomartige Hyperplasie des paravasculären Gefäßsystems des häufig ebenfalls fehldifferenzierten Randmesenchyms der Stammzotten. Eine derartige hyperplastische Vascularisation des paravasculären Gefäßsystems wird häufig in Placenten Frühgeborener (KLOOS, 1965) und bei Gestose der Mutter (FRANK, 1967) gefunden.

Besonders in den letzten Schwangerschaftsmonaten kann die diabetogene Plakopathie, je nach der quantitativ unterschiedlichen Ausdehnung der Entwicklungshemmung, Ursache einer chronischen Placentainsuffizienz sein. Dies wird durch das weitgehende Ausbleiben „einer ständigen Vergrößerung der Austauschfläche“ (BECKER, 1963) in den reifungsgehemmten Zottenbezirken verständlich. BOTELLA-LLUSIA und CASANOVA (1963) haben planometrisch trotz der teilweise starken Vergrößerung dieser Plakoden — der Nachgeburt-Kind-Gewichtsindex liegt bei ihnen über dem Durchschnitt der bei synchron gereiften Placenten gefundenen Indices (DÖRING u. KLOOS, 1964) —, insgesamt eine Verringerung der Mutterkuchenoberfläche nachgewiesen.

Die klinische Bedeutung der quantitativ unterschiedlichen Ausdehnung der Placentaveränderungen wird einerseits durch die erhöhte perinatale Sterblichkeit der Kinder diabetischer Mütter (KADE u. DIETEL, 1952; KATSCH, 1957; PEDERSEN, 1959; RUST, 1965; WORM, 1959), andererseits durch die bei diesen Kindern häufigen Entwicklungs- und Differenzierungsstörungen evident. Etwa 50% der

Austauschfläche, die einer synchron gereiften Placenta zur Verfügung steht, soll für das Überleben der Frucht noch ausreichen (RUST, 1965). Mit Hilfe der anaeroben Energiegewinnung kann der Foet zwar längere hypoxämische Perioden überbrücken, insbesondere dann, wenn, wie beim mütterlichen Diabetes infolge einer „Zuckermaß“ des Kindes größere fetale Glykogenvorräte vorhanden sind, jedoch kann eine chronische Hypoxie tiefgreifende Schädigungen zur Folge haben (J. B. MAYER, 1965).

Die perinatale Sterblichkeit betrug in unserem Material 10,2%. Von sieben Totgeburten wies die Placenta dreimal diskordant retardierte Strukturen und viermal disseminierte embryonale Zotten auf. Letztere beobachteten wir auch bei den vier postpartal verstorbenen Kindern. Bei der Obduktion dieser Neugeborenen wurden zweimal pulmonale hyaline Membranen, einmal intrakranielle Blutungen und einmal eine Mekoniumperitonitis nach Operation einer Rectumatresie gefunden².

Noch bei vier weiteren Kindern bestanden leichte Formen von Mißbildungen, die zweimal das Genitalsystem, einmal den Darmtrakt und einmal die Extremitäten betrafen. In den zugehörigen Placenten fanden wir ausnahmslos Persistenz embryonaler Zottenstrukturen.

Die dargestellten Placentaveränderungen werden in der Literatur häufig als für Diabetes der Mutter unspezifisch und wenig charakteristisch angesehen (HORKY, 1965; KNOPP, 1955; THOMSEN und LIESCHKE, 1958). HÖRMANN (1957) sieht in ihnen, ebenso wie in den Veränderungen der Placenten bei Rh-inkompatibilität Beispiele einer exogen bedingten Fehlentwicklung des placentaren Gefäßsystems. Wir haben in vergleichenden Untersuchungen von Placenten bei anderen Erkrankungen der Mutter (Blutgruppenunverträglichkeit, spezifische Infektionen, Toxikose) ebenfalls ähnliche Befunde erhoben. Dies gilt insbesondere für die Zottenstrukturen mit zellreichem, fibroblastischem Mesenchym, für die hyperplastische Vascularisation sowie für den intercalaren Ramifikationsdefekt. Charakteristisch für die diabetogene Plakopathie, d.h. gehäuft und besonders ausgeprägt sind dagegen Reifungsstörungen in Form der Persistenz embryonaler Zottenstrukturen und des Ramifikationsarrestes. Beide Entwicklungsstörungen sind Beispiele einer embryonalen bzw. frühfetalen und besonders stark ausgeprägten Hemmung der Mesenchymdifferenzierung des Zottenstromas mit nachfolgender Vascularisationshemmung und sekundärer Fehldifferenzierung des gesamten Zottenapparates. Grundsätzlich kann diese Entwicklungs hemmung unterschiedlich große Placentaareale betreffen, worauf einerseits die in der Literatur uneinheitliche Darstellung der Befunde zurückzuführen ist, andererseits die Schwierigkeit, aus dem an sich charakteristischen Placentabild die Diagnose der mütterlichen Kohlenhydratstoffwechselstörung zu stellen.

Als Ursache der Fehldifferenzierung des Zottenapparates muß eine quantitativ unterschiedliche funktionelle bzw. morphologisch faßbare Minderwertigkeit des Endometriums verantwortlich gemacht werden (FISCHER, 1957; KRONE, 1967). Störungen der Ovarialfunktion sowie Schädigungen des Implantationsbettes sind im Rahmen einer pluriglandulär-hormonalen Funktionsstörung — und als solche

² Die Obduktion der Kinder wurde im Pathologischen Institut Greifswald durchgeführt. Eine eingehende Analyse der kindlichen Organveränderungen, insbesondere der Veränderungen am „Inkretorium“, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

muß der bei unseren Frauen aufgetretene Diabetes aufgefaßt werden (NAPP, 1956), bekannt. In diesem Zusammenhang erscheinen uns auch tierexperimentelle Befunde von COURIER und GROS (zit. bei PLIESS, 1966) interessant, denen es gelang, durch Ovaralexstirpation am 15.—17. Tag der Schwangerschaft bei Kaninchen eine entscheidende Hemmung der villösen Gefäßentwicklung zu erreichen. Inwieweit das Zusammentreffen großflächiger Areale embryonaler Zotten mit einem Implantationsschaden der betreffenden Plakode auf anamnestisch faßbare Stoffwechseldekompensation oder auf eine minderwertige Eierstocks-funktion zurückzuführen ist, muß einer weiteren klinischen Analyse dieses Materials vorbehalten bleiben.

Literatur

- BECKER, V.: Funktionelle Morphologie der Placenta. *Arch. Gynäk.* **198**, 3 (1963).
- BLEYL, U., u. E. STEFEK: Zur Morphologie und diagnostischen Bewertung der lockeren jugendlichen Zotten in reifen menschlichen Placenten. *Beitr. path. anat.* **131**, 162 (1965).
- BOTELLA-LLUSIA, J., u. L. P. CASANOVA: Zit. b. J. A. CLAVERO-NUNEZ u. J. BOTELLA-LLUSIA: Ergebnisse von Messungen der Gesamtoberfläche normaler und krankhafter Placenten. *Arch. Gynäk.* **198**, 56 (1963).
- BURSTEIN, R., S. D. SOULE, and H. T. BLUMENTHAL: Histogenesis of pathological processes in placentas of metabolic disease in pregnancy. II. The diabetic state. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **74**, 96 (1957).
- DÖRING, W., u. K. KLOOS: Morphologische Routinediagnostik der Placenta. *Münch. med. Wschr.* **106**, 1849 (1964).
- ESSBACH, H.: „Paidopathologie“, 27ff., Leipzig: VEB Georg Thieme 1961.
- Pathologische Morphologie der Sekundinae und ihre Beziehung zu Gedeihstörungen, zur verfrühten Geburt und zum Absterben der Leibesfrucht. In: H. ESSBACH u. I. RÖSE, *Placenta und Eihäute*, 97ff., Jena: VEB Gustav Fischer 1966.
- FISCHER, A.: Fetale Atrophie bei fehlerhafter Anlage der Nabelarterien und Kleinheit der Placenta. *Frankfurt. Z. Path.* **68**, 497 (1957).
- FRANK, G.: Histologische Befunde bei Gestoseplacenten. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**. Tg., 1967 (im Druck).
- HÖRMANN, G.: Schwangerschaft und Geburtsleitung bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **75**, 1941 (1950).
- Ein Beitrag zur funktionellen Morphologie der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäk.* **184**, 109 (1953).
- Neue Gesichtspunkte zur Ursache des intrauterinen Fruchttodes. *Arch. Gynäk.* **190**, 168 (1957).
- Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäk.* **191**, 297 (1958).
- HOLZNER, H. J., u. O. THALHAMMER: Zur Histologie und Histochemie der Placenta bei Diabetes mellitus und Schwangerschaftsglykosurie. *Wien. klin. Wschr.* **77**, 1024 (1965).
- HORKY, Z.: Die Reifungsstörungen der Placenta bei Diabetes mellitus. *Zbl. Gynäk.* **87**, 1555 (1965).
- KADE, H., u. H. DIETEL: Die Prognose der Schwangerschaft bei prädiabetischen und diabetischen Frauen. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 673 (1952).
- KATZSCH, G.: Diabetes und Schwangerschaft. *Münch. med. Wschr.* **99**, 1108 (1957).
- KEMNITZ, P.: Die Ultrastruktur der Placentarzotte. In: H. ESSBACH u. I. RÖSE, *Placenta und Eihäute*, 27ff., Jena: VEB Gustav Fischer 1966.
- KLOOS, K.: Pathologisch-anatomische Grundlagen der Embryopathia diabetica. *Klin. Wschr.* **29**, 537 (1951).
- Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter. *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 177 (1952).
- Fetale Dyshormonosen. *Dtsch. med. J.* **9**, 448 (1958).
- Kritische Bemerkungen zu Problemen der Placentopathologie. Vortr. 4. Karlsruher Sympos. über Diabetesfragen, 1965.
- B. LUCKSCHUS u. M. VOGEL: Placentaveränderungen bei perinatalem Tod. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **166**, 146 (1967).

- KNOPP, J.: Morphologie reifer Chorionzotten bei behandelter Lues und bei Diabetes mellitus. Verh. dtsch. Ges. Path. **39**, 158 (1955).
- KRONE, H. A.: Die Bedeutung der Placenta für die Entstehung von Mißbildungen. Wien. med. Wschr. **117**, 393 (1967).
- LISTER, U. M.: The ultrastructure of the placenta in abnormal pregnancy. I. Preliminary observations on the fine structure of the human placenta in cases of maternal diabetes. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth **72**, 203 (1965).
- MAYER, J. B.: Encephalopathien bei Kindern diabetischer Mütter. (Embryopathia diabetica) Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **21**, 126 (1965).
- NAPP, J.-H.: Diabetes und Schwangerschaft. Medizinische 8, 275 (1956).
- PEDERSEN, J.: Foetal mortality in diabetes in relation to management during latter part of pregnancy. Acta endocr. (Kbh.) **15**, 282 (1959).
- PLIESS, G.: Placenta und Mißbildungen. — In: H. ESSBACH u. I. RÖSE, Placenta und Eihäute, 135ff., Jena: VEB Gustav Fischer 1966.
- RATH, F., u. O. THALHAMMER: Erfahrungen mit postnataler Behandlung der diabetogenen Fetalkrankheit. Notwendigkeit ihrer Prophylaxe. Wien. klin. Wschr. **77**, 1022 (1965).
- RUST, T.: Diabetes und Schwangerschaft. Geburtshilfliche Aspekte. Gynaecologia (Basel) **159**, 215 (1965).
- THOMSEN, K.: Zur Fehlentwicklung junger Placentarzotten. Arch. Gynäk. **185**, 807 (1955).
- , u. G. LIESCHKE: Untersuchungen zur Placentamorphologie bei Diabetes mellitus. Acta endocr. (Kbh.) **29**, 602 (1958).
- WISLOCKI, G. B., and H. S. BENNETT: The histology and cytology of the human and monkey placenta, with special reference to the trophoblast. Amer. J. Anat. **73**, 335 (1943).
- WORM, M.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Berlin: Akademie-Verlag 1959.

Dr. med. MARTIN VOGEL
Patholog. Institut
Städt. Krankenhaus Moabit
1000 Berlin 21, Turmstr. 21