

AWMF Register Nummer	035-005	Klasse	S2k
Titel	Pathomorphologische Untersuchung der Plazenta		

S2k-Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.

und

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V.

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V.

Deutscher Hebammenverband e.V.

Fachgesellschaft für Kinderpathologie e.V.

Version: 1.0

Die Mitglieder der Leitliniengruppe widmen diese Leitlinie ihrer Kollegin Dr. Sengül Boral und ihrem Engagement für die Plazentadiagnostik. Die Entwicklung der Leitlinie lag ihr zu ihren Lebzeiten sehr am Herzen. Trotz schwerer Krankheit arbeitete sie kontinuierlich bis wenige Tage vor ihrem Tod daran mit. Die Finalisierung der Leitlinie konnte sie leider nicht mehr miterleben.

INHALTSVERZEICHNIS. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE 7

HERAUSGEBENDE FEDERFÜHRENDE FACHGESELLSCHAFT 7

LEITLINIENKOORDINATION 7

ZWECK UND ANWENDUNGSBEREICH DER LEITLINIE 7

ZIELORIENTIERUNG 9

VERSORGUNGSBEREICH 9

ANWENDERZIELGRUPPE/ ADRESSATINNEN 9

ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE: BETEILIGUNG VON
 FACHGESELLSCHAFTEN UND INTERESSENVERTRETUNGEN 9

REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE: 10

BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND INTERESSENVERTRETUNGEN 10

METHODISCHE BEGLEITUNG 11

1. EMPFEHLUNGEN ZUR PATHOMORPHOLOGIE 12

1.1 MAKROSKOPISCHE BEURTEILUNG UND ZUSCHNITT DER PLAZENTA 12

NABELSCHNUR 12

EIHÄUTE 18

PLAZENTA 19

MEHRLINGSPLAZENTEN 27

1.2 MIKROSKOPISCHE PLAZENTAMORPHOLOGIE 31

MATERNALE VASKULÄRE MALPERFUSION 31

FETALE VASKULÄRE MALPERFUSION 35

ZOTTENREIFUNGSSTÖRUNGEN 37

ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN DER FETALEN GEFÄßE UND DES ZOTTENSTROMAS 39

ENTZÜNDUNGEN IN DER PLAZENTA, DEN EIHÄUTEN UND IN DER NABELSCHNUR 41

DER HISTOPATHOLOGISCHE BEFUND 53

2. INDIKATIONEN ZUR EINSENDUNG DER PLAZENTA 55

2.1 MATERNALE INDIKATIONEN	57
RELEVANTE PRÄEXISTENTE MÜTTERLICHE ERKRANKUNGEN.....	57
RELEVANTE SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTE MÜTTERLICHE ERKRANKUNGEN	59
INFEKTIONEN IN DER SCHWANGERSCHAFT	61
FRÜHGEBURT	62
FEHLGEBURT	67
VORZEITIGE PLAZENTALÖSUNG.....	69
PERIPARTALER TOD DER MUTTER	71
2.2 FETALE INDIKATIONEN	72
MEKONIUMHALTIGES FRUCHTWASSER	72
PLAZENTAINSUFFIZIENZ	73
ASPHYXIE.....	75
KARDIOPULMONALE REANIMATION	77
PERINATALER TOD.....	77
HYDROPS FETALIS.....	79
MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN.....	80
FETALE ANÄMIE.....	81
INFEKTIONSZEICHEN (SEPSIS) NACH PÄDIATRISCHER INDIKATION	82
NEUGEBORENE-MAKROSOMIE	84
2.3 PLAZENTARE INDIKATIONEN.....	85
PLAZENTALÖSUNGSSTÖRUNGEN	85
 3. GEWEBELOGISTIK	 88
 3.1 KENNZEICHNUNG VON GEWEBEN	 88
3.2 LAGERUNG UND FIXATION VON GEWEBEN.....	88
3.3 INFORMATIONEN BEI EINSENDUNG DES GESTATIONSGEWEBES	90
3.4 TRANSPORT DES GEWEBES IN DIE PATHOLOGIE.....	91
 4. WISSENSCHAFTLICHE INDIKATIONEN IM RAHMEN KLINISCHER STUDIEN.....	 92
 5. AUFLÄRUNG UND BERATUNG	 92
 5.1 ZUSTIMMUNG DER GEBÄRENDEN	 93

5.2 VERSTÄNDLICHE KOMMUNIKATION DES BEHANDLUNGSTEAMS MIT DER GEBÄRENDEN	93
5.3 AUFKLÄRUNG ÜBER DIE PLAZENTAEINSENDUNG.....	94
5.4 DER ENTLASSUNGSBRIEF	94
<u>II. METHODISCHES VORGEHEN.....</u>	<u>96</u>
II.1 GRUNDLAGEN DER METHODIK	96
LITERATURRECHERCHE	96
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTSTELLUNG	96
II.2 LITERATURAUSWAHL.....	97
II.3 STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG	97
II.4 ZEITPLAN	97
<u>III. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG.....</u>	<u>98</u>
III.1 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT UND FINANZIERUNG DER LEITLINIE	98
III.2 DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN.....	98
III.3 VERABSCHIEDUNG	99
<u>IV. VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG.....</u>	<u>99</u>
IV.1 KONZEPT ZUR VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	99
IV.2 ZITIERWEISE	100
IV.3 LEITLINIENDOKUMENTE	100
IV.4 COPYRIGHT UND VERWERTUNGSRECHTE VON LEITLINIEN	100
IV.5 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN.....	100
<u>V. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>101</u>
<u>VI. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>102</u>
<u>VII. TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>103</u>
<u>VIII. ANLAGEN</u>	<u>104</u>

VIII.1 HINWEISE ZUR PLAZENTASCHAU FÜR DIE ENTSCHEIDUNG ZUR EINSENDUNG	104
VIII.2 INFORMATIONEN BEI EINSENDUNG.....	106
VIII.3 MUSTER EINSENDESCHIN.....	107
VIII.4 NORMWERTE DER PLAZENTA	111
VIII.5 ZUSAMMENFASSUNG - KLINISCH-PATHOLOGISCHE KORRELATION VON PLAZENTAVERÄNDERUNGEN	112
VIII.6 INTERESSENERKLÄRUNGEN ALLER BETEILIGTEN	116
<u>IX. LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>126</u>

I. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

HERAUSGEBENDE FEDERFÜHRENDE FACHGESELLSCHAFT

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

LEITLINIENKOORDINATION

Die hier genannte Koordinatorin hat maßgeblich zur Planung, Organisation, Anmeldung, Entwicklung, redaktionellen Durchsicht und Publikation dieser Leitlinie beigetragen. Fachliche Anfragen zu den darin abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatorin zu richten.

Prof. Dr. Annette M. Müller

Praxis für Pathologie/Zentrum für Kinderpathologie

an der Uniklinik Köln

Kerpener Str. 62

D - 50937 Köln

Telefon: +49 221 478 85509

annette.mueller@uk-koeln.de

Journalistische Anfragen sind an die Herausgebenden oder die Leitlinienkommission der DGP dieser Leitlinie zu richten.

ZWECK UND ANWENDUNGSBEREICH DER LEITLINIE

Die Plazenta ist ein nur in der Schwangerschaft vorhandenes lebenswichtiges und komplexes Organ, das während der 40 Wochen ihrer Existenz eine erhebliche Transformation erfährt. Ihre gesunde und physiologische Entwicklung ist Voraussetzung für eine physiologische Schwangerschaft und Geburt. Während der Schwangerschaft orchestriert sie die möglichst ideale Entwicklung des fetalen Organismus durch die Schaffung eines geeigneten Milieus. Sich aus pathologischen Veränderungen ergebende Dysfunktionen können Ursache verschiedener Schwangerschaftskomplikationen sein und die Entwicklung des ungeborenen Kindes negativ beeinflussen. Der Fetus erhält darüber hinaus von der Plazenta wichtige Signale, die ihn nicht nur als Neugeborenen, sondern bis in das Erwachsenenalter hinein beeinflussen können. Insofern liefert die Plazentauntersuchung Informationen zu Schwangerschaftskomplikationen, wie einer nicht zeitgerechten Entwicklung des Kindes, zum Gesundheitszustand des Neugeborenen und der Mutter direkt nach der Geburt und auch in bestimmten Fällen prognostische Hinweise für zukünftige Schwangerschaften.

Die Plazenta entspricht somit einem Logbuch, das es auszulesen gilt. Voraussetzung für die korrekte Auswertung dieses Logbuches ist neben der Einsendung der Plazenta zur Untersuchung ihre standardisierte Aufarbeitung mit notwendiger Entnahme der die möglichen pathologischen Veränderungen dokumentierenden Proben sowie die Verwendung einer einheitlichen Nomenklatur. Ziel dieser Leitlinie ist die Implementierung einer standardisierten pathomorphologischen Plazentadiagnostik im Fachgebiet Pathologie und die Nennung von Indikationen zur Einsendung der Plazenta zur pathologischen Begutachtung für die Beteiligten aus der Geburtshilfe, Entbindungspflege und Neonatologie. Sie basiert auf wissenschaftlichen Studien, bestehenden Leitlinien und Meinungen der mandatierten Expertinnen und Experten. In den jeweiligen Arbeitsgruppen wurde darauf geachtet, die Leitlinie möglichst praxisorientiert zu gestalten. Auf einige Aspekte, die aus Sicht der Leitliniengruppe besondere Praxisrelevanz haben, soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

- Kapitel 1. Empfehlungen zur Pathomorphologie: Zur Erleichterung der Interpretation eines Plazentabefundes durch das Personal der Klinik ist eine standardisierte Aufarbeitung der Plazenta und die Verwendung von einheitlichen Diagnosekriterien und Bezeichnungen durch die Pathologinnen und Pathologen unerlässlich. In diesem Kapitel wird auf die makroskopische Aufarbeitung und die histopathologische Diagnostik sowie Befundung Bezug genommen.
- Kapitel 2. Indikationen zur Einsendung der Plazenta: Zur pathomorphologischen Untersuchung ist die Plazenta einzusenden bei mütterlichen oder fetalen Auffälligkeiten im Verlauf der Schwangerschaft oder bei der Geburt sowie bei morphologischen Veränderungen der Plazenta. Die Indikationen werden in dieser Leitlinie einzeln aufgeführt und im Hinblick auf ihren Nutzen für die Familie bewertet.
- Kapitel 3. Gewebelogistik: Die Kennzeichnung, Aufbewahrung und Lagerung sowie der Transport von Geweben wird in diesem Kapitel durch entsprechende Empfehlungen beschrieben.
- Kapitel 4. Wissenschaftliche Indikationen im Rahmen klinischer Studien: In diesem Abschnitt wird ein Überblick über Indikationen und Fragestellungen gegeben, bei denen weitere Forschung sinnvoll erscheint.
- Kapitel 5. Aufklärung und Beratung: Zur Sicherung ihrer Souveränität müssen Gebärende kulturell angemessen und respektvoll in die Entscheidungen über die Verwendung der Plazenta einbezogen werden. Ihre Zustimmung ist in jedem Fall einzuholen.

Die Untersuchung der Plazenten und die Abstimmung zum Informationsbedarf und Nutzen erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologie, Entbindungspflege, Pädiatrie bzw. Neonatologie und Pathologie. Genaue klinische Angaben sowie Fragestellungen sollten daher auf dem

Einsendeschrein mitgeteilt werden. Etwaige Unklarheiten erfordern die direkte Kommunikation zwischen den beteiligten Berufsgruppen.

Diese Leitlinie formuliert zum ersten Mal deutschlandweite Standards für die histopathologische Beurteilung und die systematische Befundung der Plazenta. Eine solche Befundung ist Voraussetzung dafür, dass das Behandlungsteam Mutter und Kind, ggf. auch die ganze Familie, adäquat weiter betreuen kann. Die Leitlinie soll dabei helfen, vereinheitlichte grundlegende Informationen dazu zur Verfügung zu stellen.

ZIELORIENTIERUNG

Die Leitlinie soll einen Handlungskorridor für die Entscheidungen zur Plazentaeinsendung zur histopathologischen Untersuchung liefern. Sie beinhaltet daher eine Indikationsliste für Geburtshilfe und Entbindungspflege sowie Neonatologie bzw. Pädiatrie für die Einsendung der Plazenta zur histopathologischen Untersuchung. Gleichzeitig soll mithilfe dieser Leitlinie eine standardisierte histopathologische Plazentadiagnostik in der Pathologie implementiert werden. Die so generierten Plazentadiagnosen können helfen, den Anteil der unzureichend beratenen Mütter und Familien zu reduzieren. Darüber hinaus ist die standardisierte Beurteilung der Plazenta die notwendige Voraussetzung zur Durchführung von Multizenterstudien mit dem Ziel des Nachweises eines Nutzens für die Gesundheit von Mutter und Kind.

VERSORGUNGSBEREICH

Stationär und ambulant; Kinderkliniken/-praxen, Geburtskliniken, Geburtshäuser und Hausgeburten, Humangenetik; Diagnostik, aktuelle Therapie und Prävention.

ANWENDERZIELGRUPPE/ADRESSATINNEN

Die Leitlinie richtet sich an Einrichtungen der Gynäkologie und Geburtshilfe, Entbindungspflege, Pädiatrie bzw. Neonatologie und Pathologie sowie an Betroffene und Angehörige.

ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE:

BETEILIGUNG VON FACHGESELLSCHAFTEN UND INTERESSENVERTRETUNGEN

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) erstellt, die als Koordinatorin Frau Prof. Dr. Annette Müller (Köln) beauftragte. Herr Prof. Dr. Christian Wittekind (DGP,

Leipzig) und Herr Prof. Dr. Thomas Rüdiger (DGP, Karlsruhe) begutachteten im Auftrag des Vorstands die Konsultationsfassungen.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift *Die Pathologie* (herausgegeben durch Springer Nature) und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/Vertretungen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Interessenvertretungen wurden angeschrieben und um die Mandatierung geeigneter Personen für die Mitarbeit an dieser Leitlinie gebeten.

REPRÄSENTATIVITÄT DER LEITLINIENGRUPPE:

BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND INTERESSENVERTRETUNGEN

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. A. Müller (Köln)	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Dr. med. E. Gradhand (Frankfurt am Main)	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Dr. med. C. Falkeis-Veits (Bayreuth)	Fachgesellschaft für Kinderpathologie e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Dr. med. S. Boral (Berlin)	Fachgesellschaft für Kinderpathologie e.V.	01.12.2021- 07.11.2022 [†]
Prof. Dr. med. T. Groten (Köln)	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Prof. Dr. med. H. Schneider (Erlangen)	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) e.V.	16.05.2021 – 10.12.2025
Prof. Dr. med. T. Braun (Berlin)	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Prof. Dr. med. C. Fusch (Nürnberg)	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GPNI) e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Dr. med. C. Binder (Wien)	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GPNI) e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025

M. Peters (Köln)	Deutsche Gesellschaft Für Hebammenwissenschaft (DGHWi) e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025
A. Wiemer (Storkow)	Deutscher Hebammenverband (DHV) e.V.	01.12.2021 – 10.12.2025
Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
O. Wendlandt (Mintraching)	Dein Sternenkind Stiftung	19.09.2022 – 10.12.2025
S. Mader (München)	European Foundation for the Care of the Newborn Infants (EFCNI)	19.09.2022 – 10.12.2025
S. Föhl-Kuse (Issum)	AG Gestose-Betroffene e.V.	19.09.2022 – 10.12.2025
K. Schumacher (Harburg)	Mother Hood e.V.	19.09.2022 – 10.12.2025
	Netzwerk der Geburtshäuser	<i>Aus personellen Gründen war eine Teilnahme nicht möglich.</i>

METHODISCHE BEGLEITUNG

Frau Dr. Susanne Blödt, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und Frau Dr. Katrin Bankov moderierte als neutrale Teilnehmerin die Leitlinienentwicklung und die Konsensuskonferenz sowie die redaktionelle Bearbeitung der Leitlinie. Im Rahmen der Finalisierung der Leitlinie übernahm Frau Dr. Nothacker (AWMF) die Vermittlung bei der Abstimmung von Sondervoten.

1. EMPFEHLUNGEN ZUR PATHOMORPHOLOGIE

Der Text umfasst keine tumorösen Plazentaveränderungen im Sinne von trophoblastären Tumoren. Dazu wird auf die bestehende AWMF-Leitlinie zu trophoblastären Erkrankungen (AWMF Registernummer 032-049) verwiesen.

Die Plazenta ist vergleichbar mit einer Makromembran zwischen mütterlichem und fetalem Kreislauf. Sie bildet damit die Schnittstelle zwischen diesen beiden Organismen. Fehlfunktionen der Plazenta können daher zu fetalen und ggf. auch mütterlichen Komplikationen, im Extremfall bis hin zum Tod von Mutter und/oder Kind führen. Voraussetzung für das Ablesen von Befunden aus der Plazenta – die für die klinischen Kolleginnen und Kollegen verwertbar sind – ist eine sorgfältige makro- und mikroskopische Aufarbeitung unter Berücksichtigung der klinischen Gegebenheiten. Wie die meisten anderen Organe reagiert die Plazenta auf die Vielzahl von schädlichen Einflüssen mit einer begrenzten Zahl an Reaktionsmustern.

Diese pathomorphologischen Veränderungen gilt es im Rahmen der pathomorphologischen Plazentauntersuchung strukturiert makroskopisch zu dokumentieren und histologisch zu bewerten.

1.1 MAKROSKOPISCHE BEURTEILUNG UND ZUSCHNITT DER PLAZENTA

Die makroskopische Beurteilung der Plazenta beinhaltet die Beurteilung folgender Einheiten:

- Nabelschnur,
- Eihäute,
- chorale Deckplatte,
- Plazentaparenchym und
- Basalplatte.

Die Formalinfixierung bedingt eine Änderung in der Konsistenz des Plazentaparenchyms und der Eihäute. Farbliche Veränderungen, die in der nativen Plazenta sichtbar sind, bleiben auch in der fixierten Plazenta sichtbar, wenn auch mit geringen Farbveränderungen.

NABELSCHNUR

Die Nabelschnur enthält normalerweise zwei Nabelarterien und eine Nabelvene in einer lockeren, mesenchymalen, gallertig imponierenden Substanz, der Wharton'schen Sulze. Makroskopisch erscheint die regelrechte Nabelschnur glatt, weißlich und glänzend.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E1

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei allen Nabelschnüren sollen im Rahmen der makroskopischen Begutachtung folgende Maße erhoben werden: Länge, Durchmesser, Gefäßanzahl, Spiralisierung. Echte und falsche Knoten sollen dokumentiert werden.

Literatur: ¹⁻⁵

Nabelschnurlänge

Die Nabelschnurlänge nimmt mit fortschreitendem Gestationsalter zu und beträgt in der 40. Schwangerschaftswoche ca. 55 cm (Range: 35 bis 70 cm). Eine sogenannte lange Nabelschnur liegt vor, wenn die Länge **insgesamt** mindestens 70 cm beträgt.⁶ Bei der Längenmessung ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Nabelschnur (meist zwischen 4 und 6 cm) am Kind verbleibt. Von einer sogenannten langen Nabelschnur ist somit in der Regel ab einer Restlänge von über 66 cm auszugehen. Da die Nabelschnurlänge mit perinataler Morbidität oder Mortalität assoziiert sein kann, soll sie immer ermittelt werden.

Einflussfaktoren für die Nabelschnurlänge sind Gestationsalter, genetische Faktoren sowie die Spannung, die der sich bewegende Fetus auf die Schnur ausübt. Dementsprechend ist eine kurze Nabelschnur ein Hinweis für eine fetale Inaktivität, z.B. infolge fetaler Fehlbildungen, Myopathie, Neuropathie, Skelettdysplasie, Trisomie 21 und Oligohydramnion. Eine extrem kurze oder ganz fehlende Nabelschnur findet man im Rahmen des Gliedmaßen-Körperwand Komplexes (limb body wall complex). Lange Nabelschnüre scheinen zum einen genetisch determiniert und können bei weiteren Geburten erneut auftreten, finden sich aber auch vermehrt bei hyperaktivem Fetus. Sie sind gehäuft mit Nabelschnurumschlingungen, echten Nabelschnurknoten, gesteigerter Spiralisierung und Nabelschnurprolaps assoziiert, aber auch mit Plazentabefunden einer intrauterinen Hypoxie. Aufgrund der längeren Strecke, die das Blut zum und vom fetalen Herzen zurücklegen muss, kann eine lange Nabelschnur Ursache einer fetalen Stresssituation, einer intrauterinen Wachstumsretardierung und Thrombenbildung („fetale vaskuläre Malperfusion“, s.u.) sein.

Nabelschnurdurchmesser

Die Nabelschnur hat normalerweise einen Durchmesser von 1 bis 1,5 cm.⁷ Bei Werten darüber spricht man von einer dicken Nabelschnur.⁷ Diese ist assoziiert mit maternalem Diabetes/fetaler Makrosomie, Hydrops fetalis und Polyhydramnion.

Eine dünne Nabelschnur (Durchmesser < 0,8 cm, sogenannter Dünne-Nabelschnur-Komplex bzw. thin cord complex) birgt ein erhöhtes Risiko für einen späten fetalen Abort, eine Ruptur der Nabelschnurgefäße und eine weitere Beeinträchtigung des Blutflusses z.B. durch Kompression oder Striktur. Außerdem wird sie mit einer fetalen Wachstumsretardierung assoziiert.

Nabelschnurgefäße

Die Nabelschnur führt eine Vene und üblicherweise zwei Arterien. Die Bestimmung der Gefäßzahl sollte immer außerhalb falscher Knoten und perivaskulärer Hämatome bestimmt werden sowie mindestens 5 cm oberhalb der Insertionszone (cave: Hyrtl-Anastomose).

Das Vorliegen von nur zwei Gefäßen ist zu dokumentieren und histologisch zu bestätigen. Bei ekstatischen Gefäßen ist nach Nabelschnurthromben zu suchen. Diese können verursacht sein durch:

- Gefäßkompression durch einen engen echten Nabelschnurknoten,
- Nabelschnurvorfall,
- Nabelschnurkompression durch den kindlichen Kopf unter der Geburt,
- marginale oder velamentöse Nabelschnurinsertion,
- fetale Hyperkoagulabilität (z.B. Sepsis, Thrombophilie),
- maternalen Diabetes mellitus.

Spiralisierung der Nabelschnur

Die Nabelschnur zeigt eine charakteristische Windung um die eigene Achse, die zu einer Spiralisierung (= Coiling) führt. Diese schützt die Nabelschnurgefäße vor Kompression, Abknickung, Dehnung und Torsion und dadurch den Fetus vor einer Einschränkung oder Unterbrechung der Blutzufuhr.

Die Spiralisierung zeigt im Durchschnitt pro 10 cm zwei bis drei komplette Umdrehungen, entsprechend einem *Windungsindex* von 0,2 (Anzahl der Umdrehungen geteilt durch die Länge der Nabelschnur). Liegen mehr Umdrehungen vor, spricht man von **Hypercoiling**, liegt die Umdrehungszahl darunter, spricht man von **Hypocoiling**.

Bei einem Hypercoiling kann es zu einer Gefäßkompression, degenerativen Veränderungen der Nabelschnurgefäße und Thromben in den Nabelschnur- und/oder Deckplattengefäßen kommen. Eine exzessive Spiralisierung kann zu Strikturen führen, die dann mit einem intrauterinen Fruchttod (IUFT) assoziiert sein können. Meist findet sich ein solcher Befund in Nähe zum Fetus, wahrscheinlich, weil dort die Wharton'sche Sulze reduziert ist. Postmortal kann eine Hyperspiralisierung bei länger

bestehendem intrauterinem Fruchttod (IUFT) dann entstehen, wenn der Fetus sehr viel Platz im Uterus hat.¹

Die Richtung der Windungen (links/rechts) ist ohne weitere Bedeutung. Die Genese der Spiralisierung ist unklar, offenbar besteht ein Zusammenhang mit der fetalen Aktivität. So scheint eine fehlende Spiralisierung eine fetale Inaktivität zu reflektieren. Dazu passend zeigen Feten mit eingeschränkter Beweglichkeit z.B. infolge einer kleinen Fruchthöhle durch Uterusanomalien, Amnionbänder oder Skelettdysplasie eine reduzierte Nabelschnurspiralisierung. Die Spiralisierung kann auch segmental variieren.

Sowohl Hyper- als auch Hypocoiling sind mit einer erhöhten perinatalen Mortalität, intrauteriner Wachstumsrestriktion und Zeichen des fetalen Stresses assoziiert. Ein moderates Hypercoiling kann zu einer chronischen Einschränkung des Blutflusses zum Kind und darüber hinaus zu einer Wachstumsretardierung führen.²

Nabelschnurknoten

Hier ist zwischen falschen und echten Knoten zu unterscheiden. **Falsche Knoten** bestehen aus gewundenen Nabelschnurgefäßen, die sich über die Oberfläche vorwölben. Sie haben keine pathologische Bedeutung. Bei **echten Knoten** (ca. 1% der Geburten) ist zwischen einfachen und lockeren sowie fest zugezogenen und ggf. mehrfach auftretenden Knoten zu unterscheiden. Das Auftreten von Thromben ist ebenfalls zu dokumentieren. Feste Knoten treten gehäuft auf bei langer Nabelschnur und bei Feten mit viel Bewegungsfreiheit im Uterus. Sie können einen intrauterinen Fruchttod verursachen.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E2	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Pathologische Veränderungen der Nabelschnur sollen dokumentiert werden. Dazu zählen Verfärbungen, Ödeme, Hämatome, Strikturen, Zysten und Tumore.	
Literatur: ⁵	

Bei **Verfärbungen** ist an Folgendes zu denken:

- gelbliche Färbung: Entzündung,
- gelbgrüne Färbung: pränatale Mekoniumimprägnation,

- düster-braun-rote Färbung: Autolyse bei bereits einige Zeit (> 12 Stunden) zurückliegendem intrauterinem Fruchttod (Ursache: Lyse der Erythrozyten und Freisetzung von Hämatoïdin),
- lehmgraue Färbung: lange zurückliegender intrauteriner Fruchttod,
- weißliche Knötchen auf der Nabelschnur: Candida-Infektion.

Nabelschnurödem

Die Nabelschnur kann auf ganzer Länge oder segmental ödematös verdickt sein. Leichte Ödeme sind relativ häufig und ohne klinische Bedeutung. Ausgeprägtere Ödeme (= segmentaler oder längerstreckiger Nabelschnurdurchmesser > 3 cm) können Zeichen einer Strömungsbehinderung in den Nabelschnurgefäßen, z.B. durch akute Alteration der fetalen Herzfrequenz oder Nabelschnurtumore (z.B. Angiomyxom) sein. Bei längerstreckigem Ödem kann die Ursache ein offener Urachus sein.

Nabelschnurhämatome

Hämatome aufgrund von Trauma bzw. Zug an der Nabelschnur bei der Geburt werden häufig in der Nähe der Nabelschnurklemme und an der Nabelschnurinsertion beobachtet. Echte spontane Hämatome der Nabelschnur kommen zwar vor, sind aber selten und unter Umständen tödlich. Sie stellen sich als große Nabelschnurtumore dar. Durch Kompression der Nabelvene können sie zum Tod des Fetus führen. Weitere Hämatomursachen sind Nabelschnurrupturen durch entzündliche, toxische (Mekonium) oder drucknekrotische Gefäßwandschädigungen.

Nabelschnurstrikturen

Sie können Folge eines erheblichen Hypercoilings (s.o.) aber auch eines Amnionbandes sein und einen intrauterinen Fruchttod bzw. eine perinatale Anpassungsstörung erklären.⁸ Sie sollten gezielt gesucht, beschrieben und fotodokumentiert werden.

Nabelschnurzysten

Es ist zwischen echten Epithelzysten (= embryonale Überreste des Ductus omphaloentericus und des Urachus) und Pseudozysten (= ausgeprägtes Ödem der Wharton'schen Sulze) zu unterscheiden.⁷ Beide Zystentypen können entlang der ganzen Nabelschnurlänge auftreten. Während im Ultraschall bereits im ersten Trimester nachweisbare Zysten sich oft zurückbilden, sind persistierende Nabelschnurzysten assoziiert mit fetalen Anomalien wie einem offenen Urachus und Omphalozenen. Daher ist bei einer mit einem Nabelschnurödem einhergehenden Zyste oder Pseudozyste ein offener Urachus zu diskutieren.

Nabelschnurtumore

Echte Nabelschnurtumore sind sehr selten. Dazu zählen Hämangiome, als häufigste Nabelschnurtumoren, Teratome, Zysten (s.o.) und Angiomyxome. Sie sind makroskopisch zu dokumentieren und histologisch ausreichend aufzuarbeiten. Sie sind unter Umständen mit einem intrauterinem Fruchttod assoziiert.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E3	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Es sollen sowohl normale Nabelschnurquerschnitte als auch alle Nabelschnurabschnitte mit pathologischen Veränderungen für die histopathologische Begutachtung eingebettet werden.	
Literatur: ⁵	

Zuschnitt der Nabelschnur

Nach makroskopischer Beschreibung (Länge, Durchmesser, Gefäße, Strikturen, Farbe, Windungsindex) wird die Nabelschnur abgesetzt und Querschnitte (distaler, mittlerer und proximaler Abschnitt) sowie alle Auffälligkeiten für die histologische Untersuchung eingebettet. Bei auffälliger Farbe, insbesondere durch Mekonium, sollten mehrere Querschnitte eingelegt werden. Bei Nabelschnurknoten sind mehrere Abschnitte (vor, aus, nach dem Knoten) zur Frage nach Entzündungen und Gefäßwandnekrosen zu untersuchen.

Bei Strikturen sind Proben auf beiden Seiten der Striktur sowie die Strikturzone für die histologischen Untersuchungen einzubetten.

Bei velamentöser Insertion sind die membranös verlaufenden Gefäße histologisch bezüglich Thromben und anderer Gefäßpathologien zu untersuchen.

EIHÄUTE

Die Eihäute bestehen aus dem zum Fetus bzw. zur Fruchthöhle gelegenen Amnion und dem nach außen gelegenen Chorion laeve.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E4	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei der makroskopischen Begutachtung sollen Farbe, Textur und Insertion der Eihäute beschrieben werden.	
Literatur: ⁵	

Unfixiert sind die Eihäute im Normalfall durchscheinend, leicht blaugrau, glänzend und spiegelnd glatt, nach Fixierung grau und glänzend. Folgende Verfärbungen bzw. Veränderungen können auftreten:

- gelb-grüne Färbung: Mekonium,
- braun-grüne Färbung: Hämosiderin,
- Trübung: Infektion,
- kleine, flache, perlweiße Läsionen des Amnions in der Nähe der Nabelschnurinsertion: Plattenepithelmetaplasie (gutartiger Befund),
- Knötchen auf der Oberfläche des Amnions: Abszesse, Pilze, Amnion nodosum,
- subchoriale Knötchen mit wachsartigen weißen, braunen oder grauen Fibrinablagerungen: keine Bedeutung.

Eihautinsertion

Im Normalfall setzen die Eihäute glatt bündig am Plazentarand an. Bei sehr tiefem Ansatz bzw. bei einer extrachorialen Insertion (= Ansatz auf dem Plazenta-Oberrand) besteht ein erhöhtes Risiko für eine fetale Morbidität. Zu unterscheiden ist die Plazenta circummarginata (ca. 25% aller Plazenten; Insertion liegt innerhalb des Plazentarandes) von der Plazenta circumvallata (ca. 1 - 6% aller Plazenten; Eihautansatz auf der Oberseite der Deckplatte). Die komplette Plazenta circumvallata zeigt in einem variablen Abstand von der Nabelschnurinsertion einen zirkumferenziell erhabenen, weißen Ring auf der Deckplatte, histologisch aus einer Doppelschicht aus Amnion und Chorion sowie nekrotischen Zotten und Fibrin bestehend. Die fetalen Gefäße ziehen über diesen Ring nicht nach außen. Zur Peripherie zeigt sich auf der fetalen Seite freiliegendes Plazentagewebe. Der Anteil dieses

extrachorialis Plazentagewebes ist in der Regel relativ klein. Es beeinträchtigt nicht den fetomaternalen Austausch.

Pathogenetisch wird für beide Insertionsformen eine Randblutung diskutiert, die die Eihäute unterminiert und anhebt. Nach einer weiteren Theorie ist ein zu niedriger Fruchtwasserdruck ursächlich, der zu einer Unterbrechung des linearen Wachstums von Fetus, Plazenta und Amnionhöhle führt.⁶

Konsensbasierte Empfehlung 1.E5	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLLTE
Es sollten mindestens zwei Streifen der Eihäute aus verschiedenen Bereichen für die histopathologische Untersuchung eingebettet werden. Dabei sollten die Rupturzone und ggf. in den Eihäuten verlaufende Gefäße erfasst werden.	
Literatur: ⁹	

Zuschnitt der Eihäute

Nach der Inspektion der Eihäute und Abtrennung unter Berücksichtigung der Abtrennlinie wird die Eihaut um eine Pinzette gewickelt und aufgerollt. Es sollten folgende Querschnitte angefertigt werden:

- der Bereich des kürzesten Abstandes zwischen Rupturzone und Ansatz zur Deckplatte,
- ein weiterer Bereich, z.B. von dem am weitesten von der Deckplatte entfernten Rupturbereich.

Darin sollten auch alle in den Eihäuten verlaufenden Gefäße repräsentiert sein.

PLAZENTA

Die regelrecht entwickelte Plazenta sollte in der 40. Gestationswoche eine Dicke von 2 bis 4 cm haben sowie – bei im Idealfall kreisrunder Plazenta – einen Durchmesser von ca. 20 cm.

Des Weiteren sind Befunde von

- Deckplatte (= fetale Plazentaseite),
- Basalplatte (= maternale Plazentaseite) und
- Parenchym

zu dokumentieren.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E6

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Formvarianten der Plazenta sollen makroskopisch beschrieben werden.

Literatur: ⁵

Formvarianten der Plazenta

Plazenten sind meist von ovaler oder runder Form. Unregelmäßige Begrenzungen werden durch die Lokalisation (z.B. über Tubenwinkel, Leiomyom), eine Atrophie bzw. die Art der primären Implantation bedingt. Formvarianten können verursacht werden durch Uterusanomalien oder eine abnormale feto-maternale Interaktion.

Zu unterscheiden sind

- Plazenta succenturiata: Dieses bezeichnet eine Plazenta mit mehreren Lappen, die voneinander jeweils durch eine echte Eihautbrücke getrennt sind und bei der die Nabelschnur auf einem Plazentalappen inseriert. Dieser Teil wird als Hauptplazenta bezeichnet, die weiteren Herde werden als akzessorische Lappen bzw. Nebenplazenten bezeichnet. Diese stehen über velamentös in den Eihäuten verlaufenden Gefäßbrücken mit der Hauptplazenta in Verbindung.
- Plazenta bi- oder multipartita: Hierbei handelt es sich um eine Plazenta mit zwei oder mehr Lappen, jeweils getrennt durch einen Eihautsteg, auf dem die Nabelschnur velamentös inseriert.

Sowohl bei der Plazenta succenturiata als auch der Plazenta bi- bzw. multipartita tragen die Hauptplazenta und die Nebenplazenten zur Versorgung des Fetus bei. Komplikationen treten auf, wenn sie eine Plazenta praevia bedingen oder zu Vasa praevia führen. Bleiben ein oder mehrere Plazentalappen nach Plazentageburt zurück, kann dieses Tage oder Wochen postpartal zu Blutungen oder Infektionen führen.

- Plazenta bilobata oder multilobata: Hierbei wird die Plazenta durch große Kerben in zwei oder mehrere Teile gegliedert. Die Kerben werden durch einen Eihautsteg überspannt, in dem Gefäße velamentös verlaufen können. Auch hier können alle oben für velamentöse Gefäße genannten Komplikationen auftreten.

- Plazenta membranacea: Bei ihr ist ein Teil oder der gesamte Fruchtsack (Eihäute) von sehr dünnem, tief implantiertem Plazentagewebe bedeckt. Freie Eihäute fehlen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten im 2. Trimenon, für Frühgeburtlichkeit und prä- oder postnatale Blutungen.
- Plazenta fenestrata: Bei dieser extrem seltenen Plazentavariante findet sich eine fensterartige Aussparung innerhalb des Parenchyms, die durch Eihaut bedeckt ist. Man findet sie häufiger bei frühen fetalen Aborten.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E7

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Das Plazentagewicht soll als Reingewicht nach Abtrennung von Eihäuten und Nabelschnur dokumentiert werden. Es soll mit dem Gewicht des Fetus verglichen werden. Die Plazenta soll in drei Dimensionen gemessen werden.

Literatur: ⁵

Plazentagewicht

Zur Gewichtsermittlung wird die Plazenta mit anhängenden Eihäuten und Nabelschnur gewogen. Anschließend wird das Reingewicht nach Abtrennung der Eihäute und der Nabelschnur ermittelt. Das Reingewicht sollte im Normalfall mit dem Geburtsgewicht korrelieren.

Abweichende Werte finden sich bei folgenden Ursachen:¹⁰

Hohes Plazentagewicht (> 90. Perzentile; makrosome Plazenta):

- maternaler Diabetes mellitus (insbesondere Schwangerschaftsdiabetes oder schlecht eingestellter Typ-2-Diabetes),
- fetale oder maternale Anämie,
- fetaler Hydrops,
- plazentare mesenchymale Dysplasie,
- chronische intrauterine Infektionen wie konnatale Syphilis, CMV, Toxoplasmose).

Cave: Als makrosome Plazenta gilt auch eine Plazenta, deren Basalfläche (s.u.) über der 90. Perzentile liegt.

Niedriges Plazentagewicht (< 10. Perzentile):

- Präeklampsie,
- fetale Wachstumsretardierung,
- einige Aneuploidien (nicht Trisomie 21),
- chronische Nierenerkrankungen,
- Kollagenosen,
- chronische intrauterine Infektionen (viral) mit Vaskulitis.

Cave: Zu berücksichtigen ist, dass eine formalinfixierte Plazenta ca. 10 % mehr wiegt, als eine unfixierte Plazenta. Das Reingewicht liegt jedoch üblicherweise unterhalb des frisch gewogenen Gewichtes. Dies erklärt eventuell Diskrepanzen zu klinischen Angaben.

Plazentagröße

Anzugebende Maße sind: Länge, Breite und Dicke. Die Dicke soll nach Lamellierung gemessen werden. Folgende Werte sind aus den erhobenen Maßen und Gewichten zu berechnen:

$$\text{Basalplattenfläche [cm}^2\text{]} = a \frac{1}{2} * b \frac{1}{2} * \pi.$$

$$\text{Plazenta-Quotient} = \text{Plazentareingewicht} / \text{Gewicht des Fetus}.$$

Der Plazenta-Quotient liefert relativ verlässliche Hinweise für eine Wachstumsstörung der Plazenta, die in der Regel auch mit einer Zottenreifungsstörung korreliert. Der Quotient liefert somit erste Hinweise für eine etwaige Zottenreifungsabweichung. Allerdings schließt ein normaler Plazenta-Quotient Wachstums- oder Reifungsstörungen nicht automatisch aus.

Der Quotient reduziert sich physiologisch mit zunehmender Gestationswoche. In den letzten sieben Schwangerschaftswochen nimmt sein Durchschnittswert linear von 0,18 auf 0,13 in der 40. Gestationswoche ab.

Cave: Bei **erhöhtem Quotienten** soll gedacht werden an:

- erhöhtes Plazentagewicht infolge Zottenunreife,
- Chorangiose,
- placentaren Hydrops,
- Chorangiomatose,
- feto-plazentare Transfusion,

- wachstumsretardierten Fetus mit normalem Plazentawachstum,
- nephrotisches Syndrom des Fetus,
- makrosomes Plazentawachstum (z.B. bei Triploidie).

Bei **erniedrigtem Quotienten** ist zu denken an:

- reduziertes Plazentawachstum in Kombination mit akzellerierter Zottenreifung oder Endzottenhypoplasie mit normalem Gewicht des Fetus,
- makrosomen Fetus mit normalem Plazentagewicht,
- Hydrops fetalis ohne Hydrops placentae,
- fetale Tumore.

$$\text{Fet-Plazenta-Quotient} = \text{Gewicht des Fetus} / \text{Plazentareingewicht.}$$

Dieser Wert gilt mit als Indikator für eine adäquate Plazentareservekapazität bei fetaler Wachstumsrestriktion und hilft somit bei der Beurteilung von Plazenten von wachstumsretardierten Kindern. In der 27. Gestationswoche beträgt das Gewichtsverhältnis von Fetus zu Plazenta ca. 1:4 und fällt bis zur Gestationswoche 40+0 auf ca. 1:7 ab.⁵

Deckplatte

Konsensbasierte Empfehlung 1.E8	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Veränderungen der Deckplatte und ihrer Gefäße sollen bei der makroskopischen Begutachtung dokumentiert werden.	
Literatur: ⁵	

Die Deckplatte erscheint nach Formalinfixierung von glänzend graublauer Farbe und imponiert durchscheinend. Auf ihr verlaufen die Deckplattengefäße, wobei mehrheitlich die Arterien über die Venen verlaufen. Der Gefäßverlauf selbst hängt von der Nabelschnurinsertion ab. Der Verlauf ist bei zentraler Nabelschnurinsertion radiär nach außen gerichtet. Bei lateraler Insertion ziehen die Deckplattengefäße vom Rand fächerförmig in Richtung der seitlichen und gegenüberliegenden Ränder.

Die Deckplatte ist zu untersuchen bezüglich:

- Gefäßaneurysmata und Thromben in Deckplattengefäßen,

- Zysten (subchoriale Zysten: aus Ansammlung extravillöser degenerierter und dann verflüssigter Trophoblastzellen entstehend)
- subamniotische Hämatoome (Blutung zwischen Amnion und Chorion; meist durch Zug an der Nabelschnur während der Plazentageburt),
- subchoriotische Hämatoome (klinisch irrelevante, meist ältere Blutablagerungen unter der Deckplatte infolge eines reduzierten Blutdrucks direkt unter der Deckplatte).

Basalplatte

Konsensbasierte Empfehlung 1.E9	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Die Basalplatte soll auf Vollständigkeit, Unregelmäßigkeiten und Blutkoagel überprüft werden.	
Literatur: ⁵	

Die Basalplatte zeigt unfixiert eine rötliche, nach Fixierung braune Färbung und ist in Lobuli (= Kotyledone) gegliedert.

Zu dokumentieren sind:

- Aufbrüche/herausgebrochene Anteile: sie können auf das Plazenta-Accreta-Spektrum (pathologische Adhärenz der Plazenta am Myometrium; Plazenta accreta, - increta, - percreta) hindeuten. Dazu ist die Umgebung ausgiebig zu histologisieren.
- Anhaftende Blutkoagel (frisch oder organisiert): sie können, insbesondere, wenn sie die Basalplatte eindrücken und verformen, Zeichen einer vorzeitigen Plazentalösung sein. Sie sollen mit eingeschickt werden und sind zu dokumentieren.
- Inkomplette Basalplatte: sie kann auf retiniertes Plazentagewebe hinweisen. Diese Areale sind histologisch aufzuarbeiten.

Plazentaparenchym

Konsensbasierte Empfehlung 1.E10	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Das Plazentaparenchym soll nach Lamellierung vollständig begutachtet werden. Pathologische Befunde sollen in Ausmaß, Größe und Lage dokumentiert werden.	

Das Plazentaparenchym besteht aus den die Zotten bedeckenden Trophoblasten, Zotten mit einem mesodermalen Stroma aus Fibroblasten und Makrophagen (= Hofbauer-Zellen), fetalen Gefäßen mit darin zirkulierendem fetalem Blut und mütterlichem Gewebe (Dezidua und mütterliches Blut im Intervillousum).

Für die Beurteilung (nach vollständiger Fixierung) wird das Parenchym von der Basalplatte aus durchlamelliert: Dazu wird es in ca. 0,5 cm breite Scheiben aufgeschnitten. Ein Zusammenhalt der Scheiben durch einen an einer Seite belassenen schmalen Parenchymsteg ist für spätere Nachpräparationen hilfreich.

Die Lamellen werden sowohl palpiert als auch visuell begutachtet. Regelhaft entwickeltes Parenchym ist schwammig, weich und rot-kastanienbraun. Fleckige Farbabweichungen und indurierte Areale sind zu messen und zu dokumentieren. Insbesondere sind folgende Befunde zu dokumentieren:

- Verfestigtes Parenchym (z.B. Fibrinablagerung, chronische Villitis, fetale Gefäßmalperfusion).
- Herde (Infarkte, intervillöse Thromben, Zysten, Tumore, Abszesse):
 - Infarkte sind relativ häufige Befunde in der Plazentaperipherie (= schlechter durchblutete Parenchymareale) und typischerweise fest und kiesig. Neuere Infarkte sind von roter Farbe, ältere Infarkte und Fibrinablagerungen imponieren blass-grau. Differenzialdiagnosen sind Fibrinablagerungen, die fest und glatt/wachsartig sind. Bei einer normal großen Plazenta sind peripher lokalisierte Infarkte oder Fibrin in einem Umfang von weniger als 5% der Plazentamasse klinisch ohne Bedeutung. Größere und/oder zentrale Läsionen sind mit fetaler Wachstumsretardierung, Totgeburt und neurologischen Folgeerscheinungen assoziiert. In Abhängigkeit von der Zottenreifung gelten Infarkte von 10-15 % der Plazenta als kritisch.¹²
 - Ein intervillöser Thrombus entspricht kleinen fetomaternalen Blutungen infolge Trophoblastdefekten. Als deren Ursache werden Apoptose, Ischämie und Scherkräfte mit Verlust der fetalen Gefäßintegrität diskutiert. Der Intervillöse Thrombus zeigt eine unregelmäßige Kontur und ist im frischeren Zustand von weicher, geleeartiger Konsistenz und roter Farbe. Eine rosa-braune Farbe findet sich bei einem älteren Thrombus mit klassischerweise lamellenartiger Schichtung. Er ist ein relativ häufiger Befund und in der Regel ohne klinische Relevanz für Mutter und Kind. Eine Histologie zur Diagnosesicherung ist notwendig.

- Gelbliche bandartige Fibrinablagerungen entlang der Basalplatte erlauben den makroskopischen Verdacht auf einen Maternal-Floor-Infarkt, wenn mehr als 25 % der Basalplatte betroffen sind und auf wenigstens einem Schnitt basale Zotten für mehr als 3 mm über die gesamte Basalplattenfläche von Fibrin ummantelt sind.¹³ Die Ursache hierfür ist noch unklar. Eine autoimmunologisch bedingte Genese mit erheblichem Morbiditäts- und Rezidivrisiko in der Folgeschwangerschaft wird diskutiert.
- Blasses Parenchym deutet auf eine fetale Anämie hin, z.B. infolge einer feto-maternalen Blutung oder einer Alloimmunisierung.
- Verkalkungen (= Kalksprenkel in der Basalplatte, seltener im Parenchym, dann in Fibrinplaques bzw. Infarkten) können fokal oder generalisiert auftreten. Sie imponieren als winzige weißliche Einlagerungen. Sie sind ein häufiger Befund im 3. Trimenon, treten insbesondere bei Raucherinnen gehäuft auf und finden sich häufiger bei Totgeburten. Bei Lebendgeburten sind sie etwas vermehrt in Plazenten mit Zeichen einer chronischen mütterlichen Malperfusion, Zottenstromafibrose und Endangiopathia obliterans nachweisbar. Verkalkungen gelten nicht als Zeichen einer spezifischen Plazentadysfunktion, denn sie beeinträchtigen normalerweise nicht die fetale Versorgung.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E11

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Es sollen Proben aus mindestens vier Lokalisationen der Plazenta entnommen werden. Zusätzlich sollen Herdbefunde repräsentativ eingebettet werden.

Literatur: ^{14,15}

Proben aus makroskopisch unauffälligem Parenchym sollen aus vier Lokalisationen entnommen werden:

jeweils eine aus einer Plazentahälfte, eine Probe genau mittig zwischen Rand und Nabelschnur-Ansatz und eine Probe im Bereich des Nabelschnuransatzes.¹⁵ Die Proben sollen jeweils alle Plazentastrukturen enthalten (Deckplatte, Parenchym, Basalplatte). Wenn die Parenchymdicke größer als die Kassette ist wird die einzubettende Parenchymprobe halbiert und auf zwei Kassetten verteilt (siehe Abbildung 1). Alternativ kann die Parenchymprobe so zugeschnitten werden, dass in eine einzige Kassette sowohl das obere als auch das untere Probendrittel eingebettet wird. Dadurch ist gesichert,

dass sowohl die Deckplatte als auch die Basalplatte für die histologische Begutachtung zur Verfügung stehen. Zusätzlich sind alle Herdbefunde repräsentativ einzubetten (unter Angabe ihres Anteils am Gesamtparenchym).

Bei einer Probenzahl von mindestens 3 Paraffinblöcken aus unauffälligem Parenchym werden mindestens 62 % der nur mikroskopisch ersichtlichen multifokalen Befunde (z.B. Villitiden) detektiert. Bei 4 Blöcken liegt die Detektionswahrscheinlichkeit bei knapp 70 %, bei 5 Blöcken bei 77 %, bei 6 Blöcken bei 85 % und bei 7 Blöcken bei 95 %.¹⁵

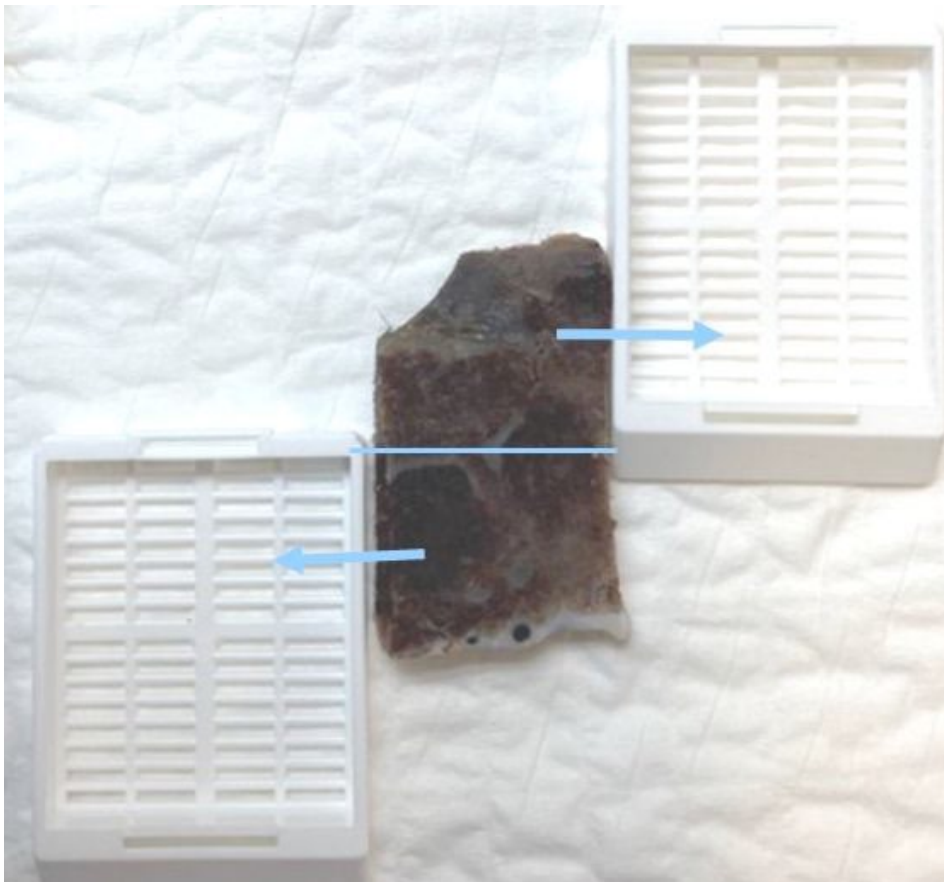


Abbildung 1: Beispielhafte Einbettung des Parenchymblocks, der zu groß für eine Kassette ist: Der Parenchymblock sollte geteilt und in zwei Kapseln eingebettet werden, so dass sowohl Deck- als auch Basalplatte repräsentiert sind.

MEHRLINGSPLAZENTEN

Konsensbasierte Empfehlung 1.E12	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Mehrlingsplazenten sollen die Nabelschnüre jeweils bei der Entbindung eindeutig markiert und dies dokumentiert werden.	

Die Nabelschnüre müssen klinischerseits markiert werden, um eine Zuordnung der Plazenten bzw. Plazentaabschnitte zu den Kindern zu ermöglichen (z.B. durch verschiedenfarbige Klemmen oder Setzen einer zusätzlichen Nabelschnurklemme für Zwillings 2). Dies ist besonders wichtig bei Wachstumsdiskordanz und bei fetalen Komplikationen. Die Markierung soll - wenn nicht durch eine Standardverfahrensanweisung (SOP) bereits definiert - auf dem Einsendeschein vermerkt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E13	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Mehrlingsplazenten soll zusätzlich die Chorionizität überprüft und dokumentiert werden.	
Literatur: ⁵	

Bei monochorialen Schwangerschaften treten eine Reihe zusätzlicher pathologischer Veränderungen auf, die bei Einlings- oder dichorialen Zwillingsplazenten nicht auftreten (z.B. fetto-fetales Transfusionssyndrom (FFTS)). Die Sicherung der Chorionizität ist wichtig zur Beurteilung von Erkrankungen bzw. Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf und perinatal.

Das erste Ziel der Untersuchung ist die Bestimmung der Chorionizität, indem der Eihautsteg, der die beiden Fruchthöhlen trennt, untersucht wird. Eine an der Plazentaoberfläche haftende Teilungsmembran/Eihautsteg deutet auf eine dichoriale Plazenta hin, während eine bewegliche Teilungsmembran charakteristisch für eine monochoriale Plazenta ist. Daneben ist zu dokumentieren, ob die Plazentascheiben getrennt oder verbunden sind.¹⁶

Konsensbasierte Empfehlung 1.E14	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Dichoriale Zwillingsplazenten sollen wie zwei Einlingsplazenten behandelt werden.	
Literatur: ¹⁶	

Dichoriale Zwillingsplazenten werden wie zwei Einlingsplazenten behandelt. Zum Ende der Schwangerschaft können sie so stark fusioniert sein, dass sie nicht auf Anhieb von einer monochorialen Zwillingsplazenta zu unterscheiden sind. Diese fusionierten dichorialen Zwillingsplazenten sollten nach der makroskopischen Untersuchung im Bereich des Eihautsteges in der Mitte der Plazenta vorsichtig

auseinandergezupft werden. Sollte dies nicht möglich sein, soll die Chorionizität nochmals überprüft werden.¹⁷

Konsensbasierte Empfehlung 1.E15

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Teilungsmembranen bei Mehrlingsplazenten sollen beschrieben und jeweils für die histopathologische Untersuchung eingebettet werden.

Zur histologischen Bestätigung der Chorionizität soll eine Rolle des Eihautstegs oder ein Block aus der T-Zone, d.h. aus dem Bereich der Teilungsmembran/Eihautsteg mit dem Übergang in die Plazentaoberfläche eingebettet werden. Ansonsten ist der Zuschnitt der Plazenta derselbe wie bei zwei Einlingsplazenten.¹⁷

Konsensbasierte Empfehlung 1.E16

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei monochorialen Mehrlingsplazenten sollen sichtbare Gefäßanastomosen beschrieben werden. Durch Lasertherapie behandelte Areale sollen dokumentiert und für die histopathologische Untersuchung eingebettet werden.

Die Plazenta monochorialer Zwillinge ist als eine Einheit zu betrachten. Jedoch ist das Parenchym beider Territorien miteinander zu vergleichen (z.B. blutgestautes vs. blasses Parenchym) und die Nabelschnüre separat zu beschreiben (Insertion, Abstand, Länge, usw.). Eine Fotodokumentation der Deckplatte ist vor allem bei klinisch mitgeteilter Wachstumsdiskordanz oder fetto-fetalem Transfusionssyndrom (FFTS) hilfreich.

Die fetale Oberfläche ist bezüglich möglicher Anastomosen der oberflächlichen fetalen Gefäße und der relativen Anteile der Plazentaterritorien (anhand der Deckplattengefäßverläufe) zu inspizieren. Die etwaige Anzahl und Größe der Anastomosen sollten angegeben werden.¹⁷ Falls vorhanden, sollten gelaserte Gefäßanastomosen und die Vollständigkeit ihrer Unterbrechung makroskopisch beschrieben und histologisch aufgearbeitet werden. Das fetto-fetale Transfusionssyndrom ist vor allem eine klinische Diagnose, deren histologische Veränderungen lediglich in Korrelation mit den klinischen Angaben beurteilt werden können.¹⁶ Daher sind diesbezügliche klinische Informationen und Korrelationen notwendig.

Eine Farbinjektion monochorialer Zwillingsplazenten braucht nicht standardmäßig durchgeführt werden, da die Korrelation zu sonographisch beschriebenen Gefäßen und zum Schwangerschaftsverlauf nicht gegeben ist.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E17

Konsensusstärke: +++

Empfehlungsstärke: SOLL

Für die histopathologische Untersuchung sollen bei Mehrlingsplazenten mindestens vier Proben aus jedem Mehrlingsareal entnommen werden.

Literatur: ^{14,15}

Die Probenentnahme für die Histologie bei den Mehrlingsplazenten gleicht der bei Einlingsplazenten (siehe Empfehlung 1.E14). Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass jeweils vier Proben aus jedem der den einzelnen Mehrlingen zugeordneten Bereiche entnommen werden.

Zusätzlich wird ein Block aus der T-Zone, d.h. aus dem Übergangsbereich der einzelnen Zwillingsareale unterhalb der ggf. vorliegenden Teilungsmembran eingebettet.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E18

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Plazentarestes und mazerierte Feten bei Vanishing-Twin-Syndrom sollten beschrieben und ggf. für die histopathologische Begutachtung entnommen werden.

Eine weitere Besonderheit bei Zwillingsplazenten (dichorial und monochorial) ist der „vanishing twin“ oder auch „Fetus papyraceus“. Dies bedeutet, dass einer der beiden Zwillinge in der Frühschwangerschaft verstorben und eine aseptische Autolyse eingetreten ist, unter Erhalt der Schwangerschaft des anderen Fetus. Der verstorbene Fetus liegt zusammen mit seiner Plazenta i.d.R. komprimiert und mazeriert in der Peripherie der erhaltenen, gesunden Plazenta oder in den Eihäuten. Er kann ggf. nur schwer makroskopisch abgrenzbar sein. Der Fetus sollte äußerlich untersucht, vermessen und mit etwaigen klinischen Angaben zu einem möglichen Todeszeitpunkt korreliert werden. Schwere, offensichtliche äußerliche Fehlbildungen sollten ebenfalls dokumentiert werden.¹⁷

1.2 MIKROSKOPISCHE PLAZENTAMORPHOLOGIE

MATERNALE VASKULÄRE MALPERFUSION

Eine ausreichende Durchblutung der Dezidua und des Intervillosum durch die Spiralarterien ist sowohl für die Plazentation (Frühschwangerschaft), als auch für die Plazentafunktion (weiterer Schwangerschaftsverlauf) wichtig. Eine gestörte Durchblutung infolge eines fehlenden Umbaus der Spiralarterien ist Ursache der Plazentaveränderungen bei mütterlicher Hypertonie und Präeklampsie.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E19	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Alle Plazentainfarkte sollen in Ausdehnung, Lokalisation und ungefährem Alter beschrieben werden. Die Verteilung und Ausdehnung von Fibrinablagerungen soll dokumentiert werden.	
Literatur: 5,7,14	

Infarkte

In Plazenten vor dem errechneten Geburtstermin gelten grundsätzlich alle zentral lokalisierten Infarkte als potentiell relevant für den Befund. In Plazenten zum Ende des 3. Trimenons ist neben der Lokalisation vor allem das Gesamtvolumen der Infarktareale von Bedeutung.

Die Infarktareale und auffällige Blutansammlungen sollen repräsentativ eingebettet werden und histologisch als frische oder bereits länger bestehende, ältere Läsionen wie folgt klassifiziert werden:

- FrISChe Infarkte sind gekennzeichnet durch zusammengeschobene, gestaute, ggf. hämorrhagische Zotten mit Verlust der Kerne im Zottenstroma. Eine Migration von neutrophilen Granulozyten in das obliterierte Intervillosum kann auftreten.
- Ältere Infarkte sind durch eine Kernpyknose oder Karyorrhexis der Trophoblastkerne bis zur Ausbildung von nur noch schattenhaft erkennbaren Zotten, sogenannten „Geisterzotten“, gekennzeichnet.

Weiterhin können Infarkte als Infarkthämatome im Randbereich von Hämatomen auftreten. Von den klassischen Infarkten sind dabei abzugrenzen:

- Mikrofibrinablagerungen: Sie können intervillös oder perivillös vorkommen. Eine Obstruktion des intervillösen Raumes durch vermehrte Mikrofibrinabscheidungen kann zu Mikroinfarkten führen.

- Gitterinfarkte (= massive perivillöse Fibrin-Ablagerungen) sind definiert als inter- und perivillös gelagerte gitterartige Fibrinablagerungen, die 25-50 % des Parenchyms in einem einzelnen Schnittpräparat ausmachen.¹⁸ Die im Fibrin eingeschlossenen Zotten können verschiedene Stadien der Infarzierung, von beginnend regressiven Epithelveränderungen bis zu sogenannten „Geisterzotten“ zeigen. Gitterinfarkte kommen bei materno-plazentaren Durchblutungsstörungen und maternaler Thrombophilie vor. In Plazenten mit assoziierter fetaler Wachstumsstörung wurden vermehrte, disseminierte Gitterinfarkte in 33 % bis 50 % der Fälle nachgewiesen. Mikrofibrinablagerungen und Gitterinfarkte in der ersten Schwangerschaft haben ein hohes Wiederholungsrisiko in den Folgeschwangerschaften.
- Maternal-Floor-Infarction (MFI) sind Obliterationen des intervillösen Raumes durch Fibrin in mindestens 25 % der Oberfläche und mit Einschluss von Villi über mindestens 3 mm Breite in mindestens einem Objektträger.
- Kotyledoneninfarkte sind auf ein Kotyledon begrenzte Parenchymnekrosen.^{5,7}

Konsensbasierte Empfehlung 1.E20

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Die Größe und Lokalisation von Hämatomen soll beschrieben werden. Histopathologisch sollen auch das Alter und angrenzende Infarktareale dokumentiert werden. Intervillöse Hämatome sollen von intervillösen Thromben abgegrenzt werden.

Literatur: ^{5,7}

Hämatome

Hämatome sind Folge des Verlustes der mütterlichen Gefäßintegrität. Zu unterscheiden ist zwischen retroplazentaren, marginalen und intervillösen Hämatomen. Retroplazentare und marginale Hämatome können das Korrelat einer vorzeitigen Plazentalösung (Abruptio placentae) sein.

- Das akute retroplazentare Hämatom entsteht bei der Ablösung der Plazenta von der Uteruswand durch in der Regel eine arterielle Blutung zwischen der Dezidua und der Plazenta (z.B. infolge eines Traumas, Hypertonie, raschem Druckverlust durch einen Blasensprung, einer akuten Deziduitis nach der 20. Schwangerschaftswoche bzw. vor der Geburt des Kindes). Dabei bildet sich hier eine Blutansammlung mit nachfolgender Dissektion der Dezidua und Kompression des darüber liegenden intervillösen Raumes. Bei einem mindestens über einige

Stunden alten retroplazentaren Hämatom bildet sich darüber ein Infarkt mit zusammengeschobenen, gestauten Zotten und im Verlauf eine Koagulationsnekrose des Synzytiotrophoblasten mit Einblutungen in das Intervillousum. Bei akuten Plazentalösungen, bei denen die Plazenta sofort geboren wird, kann auf Grund der kurzen Zeitspanne zwischen Ruptur und Austritt der Plazenta aus dem Uterus eine makroskopisch belegbare Hämatombildung fehlen. In diesen Fällen lässt sich eine vorzeitige Plazentalösung pathomorphologisch nicht sichern.

- Das akute marginale Hämatom entsteht bei einer marginalen Plazentalösung, definiert als venöse Blutung am Plazentarand infolge von Einrissen maternaler venöser Gefäße. Hier bildet sich retromembranös und subchorial ein marginales Hämatom, manchmal mit randlicher Impression des Parenchyms, das im Anschnitt auf der Schnittfläche oft dreieckig imponiert. Tritt die randliche Ablösung früh in der Schwangerschaft auf, kann sie chronifizieren und zu einer Plazenta circumvallata bzw. circummarginata führen. Diese Blutungen können auch zu einer diffusen chorioamnialen Hämosiderose mit bräunlicher Verfärbung der Plazenta und der Eihäute führen. Histologisch zeigen sich die venösen Randblutungen als intervillöse und chorale Blutungen, häufig durchsetzt mit reichlich Fibrin und einem akuten Entzündungszellinfiltrat. Ein sich aus Randblutungen ergebendes Risiko besteht in einer durch Ablösung der Plazenta bedingten Frühgeburt. Im Fall einer ausgedehnten Randlösung ist die klinische Prognose ähnlich der des retroplazentaren Hämatoms.
- Das subakute retroplazentare Hämatom bildet sich im Rahmen einer nicht-akuten Plazentalösung, die in der Regel kleiner und umschriebener als die akute Lösung ist und ebenfalls auf eine arterielle Blutung zurückgeführt wird. Im Gegensatz zur akuten Lösung haftet das Hämatom fest an der Plazenta. Histologisch findet sich ein Hämatom, das sich gegen das Parenchym vorwölbt, eine Zottennekrose und eine Infarzierung, die kappenartig dem Hämatom aufliegt. Im Gegensatz zum chronischen Hämatom finden sich nur selten Eisenablagerungen.
- Das chronische retroplazentare Hämatom ist auf eine venöse, meist am Plazentarand lokalisierte Blutung zurückzuführen. Die Ätiologie ist noch weitgehend unklar, dementsprechend auch die Risikofaktoren. Histologisch findet sich eine diffuse chorioamniale Hämosiderose (DCH) durch Blutungen bis in die Fruchthöhle. Die eisenbeladenen Makrophagen sind vor allem in der Basalplatte und - meistens weniger - in den freien Eihäuten nachweisbar. Sie sind differentialdiagnostisch von mekoniumbeladenen Makrophagen anhand einer Eisenfärbung abzugrenzen. Die DCH ist assoziiert mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität sowie mit neurologischen Schäden bis hin zu einer Zerebralparese.

- Das intervillöse Hämatom zeigt das Bild eines geschichteten Thrombus, allerdings ohne die umgebende Zottenkompression. Intervillöse Hämatoome in einer ansonsten unauffälligen Plazenta und einem nicht anämischen, unauffälligen, zeitgerecht entwickelten Kind haben keinen Krankheitswert. Bei einer blassen Plazenta, einem sehr blassen anämischen Kind sowie ggf. mit einem positiven Kleihauer-Bethke Test hingegen passen intervillöse Hämatoome zu einer feto-maternalen Hämorrhagie. Von intervillösen Hämatomen sind intervillöse Thromben abzugrenzen.

Intervillöser Thrombus mit umgebendem Zotteninfarkt (Infarkthämatom)

Diese im Intervillosum gelegene Thrombusform ist definiert als ein kugelförmiges, zentral organisiertes Hämatom, das von infarzierten Plazentazotten (mindestens fünf Zotten im Durchmesser erfassend) umgeben ist. Da oft mehrere dieser Läsionen mit einem histologisch gleichen Alter auftreten und sich offenbar gleichzeitig manifestieren, werden als Ursache sich wieder auflösende Spiralarterienthrombosen nach dem Prinzip einer Ischämie und Reperfusion diskutiert. Gemäß einer weiteren Hypothese sind diese Thromben dagegen auf eine Ruptur vaskulopathisch veränderter mütterlicher Deziduagefäße zurückzuführen. Dies bewirkt einen lokalisierten hohen Blutdruck in einem umschriebenen Plazentaareal mit schneller fokaler Aufdehnung des Intervillosums und Ausbildung eines kugelförmigen Hämatoms. Die Kompression der umgebenden Zotten begrenzt einerseits das Hämatom, führt aber gleichzeitig auch zu einer sekundären ischämischen Infarzierung der angrenzenden Zotten. Die infarzierte Zone erscheint makroskopisch weißlich. Sie kann rund, aber auch landkartenartig imponieren. Durch den resorptiven Prozess im Hämatom können zentral kleine Zysten entstehen. Histologisch zeigt sich bei frischen Blutungen eine Blutaggregation, im Verlauf bildet sich eine Schichtung des Blutes. Durch die Kompression des umgebenden Parenchyms kommt es dort zu einem üblicherweise hämodynamisch nicht relevanten Verlust des intervillösen Raumes.

Deziduale Arteriopathie

Konsensbasierte Empfehlung 1.E21	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei der dezidualen Arteriopathie sollen Ausdehnung, Art und Lokalisation der Veränderungen im Befund dokumentiert werden.	
Literatur: ^{5,7,14}	

Die deziduale Arteriopathie ist definiert als eine pathologische Veränderung der mütterlichen Arteriolen in der basalen Dezidua bzw. Dezidua capsularis. Morphologische Korrelate der Diagnose sind die muskuläre Hypertrophie, endotheliale/vaskuläre Degeneration der glatten Muskelzellen, fibrinoide Nekrose, Infiltration der Gefäßwand durch lipidbeladene Makrophagen (Schaumzellen) und ein perivaskuläres chronisches Entzündungszellinfiltrat. Ein weiteres histologisches Kriterium ist der fehlende Umbau der Spiralarterien mit Residuen der muskulären Wand oder mit Persistenz des intramuralen endovaskulären Trophoblasten im 3. Trimenon. Diese morphologischen Veränderungen schränken den Blutfluss durch die Spiralarterien und damit die Blutzirkulation im Intervillousum (feto-maternale Einheit) ein.

Ausschließlich in den Eihäuten lokalisierte, nicht umgebaute Spiralarterien ohne fibrinoide Nekrosen oder Schaumzellen haben keinen Krankheitswert. In der basalen Dezidua dagegen sind bereits nicht transformierte Spiralarterien als pathologisch zu werten. Die Lokalisation (basal und/oder membranös) und das Ausmaß der Veränderungen ist histologisch zu beschreiben.

FETALE VASKULÄRE MALPERFUSION

Hierunter werden Veränderungen zusammengefasst, die Ursache oder Zeichen einer nicht-akuten Einschränkung des fetalen Blutflusses innerhalb des Plazenta-Nabelschnur-Fetus-Kreislaufs sind. Zu den fetalen Gefäßen gehören die Nabelschnurgefäße, die Deckplatten- und Plazentazottengefäße. Sie sind vom maternalen Kreislauf separiert, der in der Plazenta lediglich den Zwischenzottenraum und die dezidualen Gefäße erfasst.

Alle Veränderungen, die eine fetale vaskuläre Malperfusion bedingen, können sowohl in Plazenten von lebend geborenen als auch von tot geborenen Feten beobachtet werden. Die Differenzierung zwischen kausalen Veränderungen und degenerativen Veränderungen nach fetalem Tod kann diagnostisch herausfordernd sein. Zeichen einer fetalen vaskulären Malperfusion können entweder segmental (in einzelnen Zottengebieten) oder global (diffus in der Plazenta verteilt) auftreten. Histologisch sollte der Begriff „hochgradig“ für Zeichen einer fetalen vaskulären Malperfusion in mehr als einem Fokus reserviert bleiben (z.B. drei Foci mit mehr als 15 avaskulären Zotten, mehr als zwei Thromben in Chorionplattengefäßen oder Stammzotten oder mehrere nicht okkludierende Thromben).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E22

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Veränderungen in den fetalen Plazentagefäßen sollen nach Art, Lokalisation und Ausdehnung beschrieben werden. Im Fall eines IUFT sollte - soweit möglich - zwischen ursächlichen und postmortalen Veränderungen unterschieden werden.

Literatur: ^{5,7,14}

Veränderungen in den Zotten- und / oder Stammzottengefäßen umfassen:

- Gefäßektasien: Sie sind zu berichten, wenn sie mindestens den vierfachen Lumendurchmesser korrespondierender Gefäße erreichen. Ihre Bedeutung ist nicht immer klar. Sie können mit Störungen des umbilikalen Blutflusses zusammenhängen.
- Thrombosen (frisch oder älter): Sie können auf einen Verlust der Gefäßendothel-Integrität hinweisen, ebenso die Extravasation von Erythrozyten in die innere Gefäßwand, Lokalisation (Deckplatte, Stammzotten, etc.) sowie Stammzottengefäßverschlüsse (fibromuskuläre Sklerose, Stammzottenendovaskulopathie). Das ungefähre Alter (frisch, beginnend oder fibrös organisiert, kalzifiziert) der Thromben sollte angegeben werden.
- Intravaskuläre Fibrinablagerungen: Sie imponieren als Fibrinablagerungen innerhalb der Gefäßwand (intimale Fibrinkissen). Sie sind bedingt durch einen Endothelschaden und Reparation innerhalb der muskulären fetalen Plazentagefäße. Gegebenenfalls können sie mit intramuralen dystrophischen Verkalkungen einhergehen. Sie können subendothelial oder intramuskulär liegen. Zu unterscheiden ist zwischen frischen und älteren (z.B. verkalkten) Läsionen. Intravaskuläre Fibrinablagerungen sind nicht okkludierend und üblicherweise als globale Läsionen zu finden. Die Bedeutung isolierter Läsionen ist bisher noch nicht klar.

Veränderungen in distalen Zotten sind:

- Avaskuläre Zotten mit vollständigem Fehlen von Kapillaren und hyaliner Sklerose des Stromas. Sie werden als avaskuläre Zotten definiert. Diese Zotten sind vom Stoffaustausch und einer weiteren Ausreifung ausgeschlossen. Das Ausmaß dieser Zottenveränderung sollte semiquantitativ abgeschätzt und dokumentiert werden:
 - kleine Foci: mehr als drei Areale mit 2-4 avaskulären Endzotten. Sie sind für die Versorgung des Fetus irrelevant,
 - mittelgroße Foci: mindestens ein Areal mit 5-10 avaskulären Endzotten,
 - große Foci: mindestens ein Areal mit mehr als 10 avaskulären Endzotten.

Differentialdiagnostisch ist dieser Befund abzugrenzen von avaskulären Zotten bei einem intrauterinen Fruchttod.

- Hämorrhagische Endangiopathie: Sie ist definiert als das Auftreten einer ausgeprägten intramuralen Blutung, Endothelzell- und Medianekrose und Mikrothrombenbildung. Bei älteren Läsionen zeigen sich eine Bindegewebsproliferation und Siderokalzifikate. Ursächlich können infektiöse, toxische und/oder immunologische Gefäßwandschädigungen sein.
- Endangiopathia obliterans: Sie ist definiert als Verschluss der Lichtung durch unterschiedlich dichtes Bindegewebe. Dabei kommt es zum Verlust der Lamina elastica mit Verlust der Grenze zwischen Tunica intima und media und pannusartiger Bindegewebsproliferation in das Gefäßlumen.⁵ Durch die Hypo- bzw. Avaskularität kommt es in den nachgeschalteten Zotten zu Gefäßkonstriktion oder Verschluss der Stammzottenarterien. Tritt der Verschluss in der ersten Schwangerschaftshälfte auf, erscheinen die Zotten fokale unreif mit reduzierter Verzweigung und reduzierter Zahl an autochthonen Kapillaren. Tritt die Endangiopathia obliterans in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf, imponiert das Stroma der reifen Zotten fibrös und mit erhöhter Zellularität, vermehrtem Kollagenfasergehalt und Verschluss der fetalen Gefäße. Ursächlich wird eine reaktive Bindegewebsveränderung auf einen Gefäßwandschaden angesehen. Der Befund kann sowohl in Deckplatten als auch Stammzottengefäßen beobachtet werden. Er ist assoziiert mit maternalem Diabetes mellitus, Rhesusinkompatibilität, Präeklampsie, chronischer Hypertension, intrauterinen Infektionen, mütterlichen Kollagenosen sowie Nikotinabusus und kommt zusammen mit einer Zottenreifungsretardierung, villöser Stromafibrose und fetaler Hypotrophie vor.

Bei nicht komplett bindegewebig umgebauten Gefäßen kann es zu einer Rekanalisierung kommen.

Differentialdiagnostisch sind diese abzugrenzen von einer rekanalisierten fetalen thrombotischen Vaskulopathie infolge einer fetalen Hyperkoagulabilität sowie von vaskulären Veränderungen im Rahmen eines intrauterinen Fruchttodes. Bei diesem kann es ab ca. 48 Stunden post mortal zu einer Septierung vor allem der Stammzottengefäßlichtungen kommen.⁶

ZOTTENREIFUNGSSTÖRUNGEN

Zottenreifungsstörungen stellen eine Abweichung der Zottenverzweigung und/oder -vaskularisierung von der aufgrund des Schwangerschaftsalter erwartbaren Entwicklung dar. Ausgedehnte Zottenreifungsstörungen können die Versorgung des Fetus gefährden.

Konsensusstärke: ++**Empfehlungsstärke: SOLL**

Die Ausreifung der Zotten soll immer unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsalters überprüft werden. Dabei ist besonders auf eine regelrechte Verzweigung, die Gefäßverteilung in den Endzotten sowie die Ausbildung von synzytiokapillären Membranen zu achten. Das Ausmaß und die Art von Zottenreifungsstörungen soll im Befund dokumentiert werden.

Literatur: ^{5,7,14}

Zwischenzottenmangel (distale Zottenhypoplasie)

Die distale Zottenhypoplasie ist eine Zottenentwicklungsstörung, definiert als Mangel an Zwischenzotten im Verhältnis zu Stammzotten.⁵ Dadurch imponieren die Stammzotten histologisch als näher beieinanderliegend und das Intervillousum „leerer“. Die Zotten erscheinen dünn und elongiert. Die Endzotten zeigen vermehrte Synzytiotrophoblastknoten/-knospen. Das Zottenstroma ist oft sklerosiert.

Die Diagnose sollte in geringer Vergrößerung dann gestellt werden, wenn die beschriebenen Merkmale in den basalen Zweidrittel der Plazenta in mindestens einem Schnittpräparat sowie in mindestens 30 % der Fläche (fokale Läsion) oder in mehreren Herden in mindestens zwei Schnittpräparaten (diffuse Läsion) zu sehen sind. Da die Zottenentwicklung innerhalb der Plazenta stark variieren kann, ist die Beurteilung von mehreren Parenchymblöcken unbedingt erforderlich.

Eine distale Zottenhypoplasie geht mit einer reduzierten Verzweigung der fetalen Gefäße einher, was folglich zu einer reduzierten Perfusionskapazität des Plazentaparenchyms führt. Diese ist assoziiert mit fetaler Wachstumsretardierung, Frühgeburtslichkeit, fetaler Hypoxie bis hin zu einem intrauterinen Fruchttod.

Zottenreifungsretardierung

Zottenreifungsretardierung ist eine Reifungsstörung mit mangelhafter Verzweigung der Zwischenzotten und konkordanter Unreife des Zottenstromas sowie des Chorionepithels.¹⁹ Morphologisch ist es gekennzeichnet durch ein Vorherrschen mittelgroßer Zottendurchmesser mit einer mangelnden Gliederung in Zwischenzotten und reife Endzotten, eine insgesamt unregelmäßige, verminderte Kapillarausstattung und einen Mangel an synzytiokapillären Stoffwechselmembranen. Der Anteil der synzytiokapillären Membranen an der Endzottenoberfläche sollte normalerweise 40 % betragen. Das Zottenstroma weist hierbei ein ungleichmäßiges Kernbild auf, mit überwiegend dicht beieinanderliegenden Kernen. Da Zotten innerhalb der Kotyledonen (durch Plazentasepten in

Parenchymeinheiten zusammengefasste Stammzotten und von ihnen ausgehende Zwischen- und Endzotten) ungleichmäßig ausreifen, sollte diese Diagnose nicht vor der 34. SSW gestellt werden. Die Präsenz unreifer Zotten nach der 34. SSW (mehr als 10 Zotten mit zentral liegenden Gefäßen und für die Schwangerschaftswoche zu niedriger Zahl an synzytiokapillären Membranen und erhaltener Zytotrophoblastschicht) kann fokal (in einem Schnitt) oder diffus (in mehreren Schnitten) vorkommen. Sie tritt auf bei maternalem Diabetes mellitus, chromosomalen Aberrationen, intrauterinen Infektionen und geht unter Umständen mit einer Plazentomegalie einher (Plazentagewicht über 97. Perzentile).

Dissoziierte Zottenreifungsstörungen

Bei der dissoziierten Zottenreifungsstörung liegen verschiedene Zottenreifungsstörungen nebeneinander vor. Es werden zwei Subtypen unterschieden, abhängig davon, ob die aufgrund der vorliegenden Gestationswoche zu erwartende Zottenreife überwiegend erreicht wird („Prävalenz der Reife“) oder nicht („Prävalenz der Unreife). Zur orientierenden Einordnung der orthologen Reifegrade des Plazentaparenchyms nach Gestationsalter wird auf die einschlägige Literatur mit entsprechenden Einteilungen verwiesen.⁵

Die betroffenen Schwangeren haben ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln sowie ein erhöhtes Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft.

Zottenreifungsarretierung

Die Zottenreifungsarretierung ist charakterisiert durch eine Verzweigungsstörung von vergrößerten unreifen Zwischenzotten, ein (persistierendes) embryonales, lockeres Zottenstroma und eine inkomplette Transformation der Stammzotten. Die Gefäßkaliber sind klein und zeigen nur inkomplett entwickelte perivaskuläre kontraktile Gefäßmanschetten. Die Zottenreifungsarretierung tritt in der Regel fokal auf. Sie findet sich z.B. bei diabetogener Stoffwechsellage der Mutter, Blutgruppenunverträglichkeit, Alpha-Thalassämie, Zervixinsuffizienz, intrauterinen Infektionen wie Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose, Lues, bei einem Implantationsschaden als Hinweis auf einen Eibettsschaden, Anenezephalie, syndromalen Erkrankungen bzw. bei chromosomalen Aberrationen.⁵

ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN DER FETALEN GEFÄßE UND DES ZOTTENSTROMAS

Konsensbasierte Empfehlung 1.E24

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei der Chorangiose soll neben der Ausdehnung auch der Gehalt an synzytiokapillären Membranen bestimmt werden (Typ I bzw. Typ II). Bei Chorangiomen und Chorangiomasen soll die Ausdehnung und Lokalisation dokumentiert werden.

Literatur: ^{5,20–29}

Chorangiose

Die Chorangiose bezeichnet eine Kapillarhyperplasie der Zotten aufgrund von chronischer Plazentahypoperfusion oder Sauerstoffminderversorgung des Plazentagewebes.^{5,20} Altshuler definiert die Chorangiose als mindestens 10 Areale mit 10 oder mehr Zotten mit je 10 oder mehr Kapillaren pro Zotte in mindestens drei verschiedenen Plazentaabschnitten, nachgewiesen in mittlerer Vergrößerung (10er Objektiv).²¹

Es wird zwischen einer Chorangiose Typ I und Typ II unterschieden:

Chorangiose Typ I: Sie ist definiert als eine Reifungsstörung infolge einer reduzierten Zottenverzweigung mit mehr als 10 Kapillaren/Zotte⁵ und gleichzeitigem Mangel an synzytiokapillären Membranen. Diagnostische Kriterien sind das Auftreten von großen und mittleren Zotten mit vielen irregulären Kapillaren von unterschiedlicher Größe und Reife. Eine immunhistochemische Färbung mit CD34 hilft bei der Quantifizierung.

Die Chorangiose Typ I führt zu einer plazentaren Wachstumsrestriktion.

Sie findet sich vor allem gemeinsam mit einer Zottenreifungsretardierung bei Rhesus-Inkompatibilität, Zottenreifungsarretierung bei nicht-immunologischer hämolytischer Anämie und Hydrops fetalis, Alpha-Thalassämie, Vaskulopathie bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus oder mütterlichen kardialen Erkrankungen.

Dieser Chorangiose-Typ, der als primäre angiogenetische Antwort auf Hypoxie gesehen wird (wobei eine genetische Komponente nicht auszuschließen ist), kann in jedem Gestationsalter diagnostiziert werden, d.h. auch im 1. Trimenon. Man geht heute davon aus, dass die vermehrte Kapillarbildung durch vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und Zytokinexpression des Trophoblasten ausgelöst wird.³⁰

Dementsprechend tritt die Chorangiose Typ I z.B. vermehrt bei Frauen auf, die in großen Höhenlagen (z.B. Anden) leben, bei mütterlicher Anämie und bei Raucherinnen.^{22–24}

Chorangiose Typ II: Sie ist definiert durch Zotten mit zahlreichen reifen Kapillaren und zahlreichen synzytiokapillären Membranen, die jeweils eng benachbart liegen.⁵ Die Chorangiose Typ II tritt in der späten Fetalperiode auf.

Diagnostische Kriterien sind die Altshuler-Kriterien für die Chorangiome und zahlreiche synzytiokapilläre Membranen.²¹

Die erhöhte Angiogenese und fortgeschrittene Verzweigung der Zotten wird als eine Reaktion auf eine uteroplazentare Hypoxämie und eine intervillöse Zirkulationsstörung in der späten Fetalperiode angesehen.²⁵ Der erhöhte Kapillargehalt und die Vermehrung synzytiokapillärer Membranen in jeder Zotte ist als reaktive Adaptation bezüglich des mütterlichen Gas- und Nährstofftransportes zu werten. Folglich ist die Chorangiome Typ II assoziiert mit Herden einer chronischen mütterlichen Zirkulationsstörung, Herden mit Zottenfibrose und chronisch proliferativer Villitis.

Differentialdiagnostisch sind beide Chorangiometypen abzugrenzen von gestauten Zottengefäßen (Gefäße erscheinen prominent, sind aber im Zottenquerschnitt in ihrer Anzahl normal), der multifokalen bzw. diffusen Chorangiomatose und Chorangiomen.

Auch hier hilft bei der Abschätzung der Gefäßzahl eine CD34-Färbung.

Chorangiome

Ein Chorangiome ist eine ggf. schon makroskopisch gut abgrenzbare Läsion, die ausschließlich aus kapillären Gefäßkanälen aufgebaut und von Trophoblasten überkleidet ist. Große (> 50 mm) oder multiple Chorangiome können hämodynamisch für das Kind relevant sein. Ggf. sind sie mit kindlichen Syndromen (z.B. Kasabach-Merritt-Syndrom) vergesellschaftet. Deshalb sollte ein Kind mit Chorangiomen klinisch auch auf Hämangiome in parenchymatösen (inneren) Organen untersucht werden.^{26,27}

Chorangiomatose

Hierunter versteht man Areale mit einer ausgeprägten Vaskularisierung in Form eines Netzes aus kleinen, anastomosierenden Gefäßen am Stromarand von Stammzotten und/oder unreifen Zwischenzotten.⁷

ENTZÜNDUNGEN IN DER PLAZENTA, DEN EIHÄUTEN UND IN DER NABELSCHNUR

Entzündungen können in den Eihäuten, in der Nabelschnur und in den verschiedenen Plazentakompartimenten einzeln oder in Kombination auftreten. Sie können sowohl durch Erreger als auch durch immunologische oder (bisher) unklare Ursachen bedingt sein.

Konsensusstärke: ++**Empfehlungsstärke: SOLL**

Entzündliche Veränderungen in der Plazenta sollen nach Art (akut, chronisch, histiozytär) und der Lokalisation beschrieben werden.

Dabei soll zwischen maternalen und fetalen Entzündungsreaktionen unterschieden werden. Die Entzündungsreaktion soll unter Verwendung von national/international anerkannten Kriterien graduiert werden. Falls vorhanden, sollten Hinweise auf spezielle Erreger dokumentiert und ggf. mittels Spezialuntersuchungen (Immunhistochemie, PCR) weiter abgeklärt werden.

Literatur: 5,14,19,21,31–35

Verweis: Tabelle 2: Subtypen der Villitis und damit assoziierte Erreger

Akute Chorioamnionitis

Eine akute Chorioamnionitis (ACA) wurde bisher sowohl klinisch als auch histologisch definiert. Inzwischen wurde international für die klinische Diagnose einer ACA ein neuer Terminus, Triple I (intrauterine infection, inflammation or both) eingeführt.

Die Diagnose des Triple I folgt festgelegten klinischen Leitlinien und schließt die intrauterine Entzündung, Infektion oder beides ein (Leitlinienprogramm der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018). Damit wird betont, dass eine intrauterine Entzündung auch ohne eine intrauterine Infektion vorliegen kann.

Die Prävalenz der ACA ist in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft am höchsten.

Die Ursachen für eine akute (Infekt-assoziierte) Chorioamnionitis sind in erster Linie aufsteigende zervikovaginale oder gastrointestinale aerobe und anaerobe Bakterien, gefolgt von Pilzinfektionen und Infektionen durch Mykoplasmen. Die intrauterine Keimbeseidlung kann bei Ruptur der Eihäute, transmembranär oder auch hämatogen bei maternalen Infektionen aus anderen mütterlichen Organsystemen erfolgen.

Die histologische Diagnose einer manifesten ACA wird nach standardisierten Kriterien klassifiziert (siehe Tabelle 1) und umfasst zunächst die entzündliche Infiltration folgender Kompartimente (einzeln oder in Kombination):

- Eihaut (Amnionitis),
- Chorionplatte (choriale Plazentitis).

- Sie kann einhergehen mit oder ohne eine entzündliche Mitbeteiligung der fetalen Gefäße in der Chorionplatte (Choriovaskulitis), der Nabelschnurgefäße, ggf. auch der Wharton'schen Sulze der Nabelschnur (Funisitis/Funikulitis).

Maternale und fetale inflammatorische Reaktion (MIR und FIR)

Weiterhin sollte bei einer ACA eine histologische Unterscheidung zwischen einer mütterlichen (maternal inflammatory response, MIR) und einer fetalen Mitbeteiligung mit kindlicher Entzündungsreaktion (fetal inflammatory response, FIR) erfolgen. Die mütterliche Reaktion geht hierbei zeitlich der fetalen Reaktion voraus.

Histologische Zeichen einer mütterlichen Entzündungsreaktion (MIR): Histologisches Charakteristikum der ACA als Folge einer mütterlichen Entzündungsreaktion ist ein amniotropes Entzündungszellinfiltrat aus polymorphkernigen Leukozyten in der Eihaut sowie im mesenchymalen Gewebe der chorialen Deckplatte. Die frühesten morphologischen intraplazentaren Hinweise auf eine mögliche beginnende mütterliche Reaktion sind die diffuse Anschoppung mütterlicher neutrophiler Granulozyten aus dem Intervillousum im subchorialen Fibrin der Deckplatte (akute Subchorionitis). Im Verlauf erfolgt sukzessive ein Übergriff der Entzündung auf die Chorionplatte mit granulozytärer Infiltration bis zur Amnionoberfläche. Extraplazentar wandern die Entzündungszellen aus den dezidualen Venolen im Bereich der choriodezidualen Grenze der Dezidua capsularis (akute Chorionitis) und infiltrieren schließlich das Chorion laeve bis zur Amnionoberfläche. Bereits früh kann man im Amnionepithel auch Zeichen der entzündlichen Alteration mit kondensiertem Zytoplasma, Kernpyknose sowie mit Desquamation erkennen. Schließlich kommt es bei fortgeschrittenem Entzündungsprozess zum Zerfall der Granulozyten bis hin zu Nekrosen. Eingestreut finden sich im resorptiven Prozess ggf. Ansammlungen von Makrophagen. Neben dem typischen morphologischen Entzündungsbild sind bestimmte Entzündungsausprägungen und Muster bei speziellen Keimen besonders häufig zu sehen, (siehe Tabelle 2).

Histologische Zeichen einer fetalen Entzündungsreaktion (FIR) sind die entzündliche Infiltration fetaler chorialer (akute Choriovaskulitis) und umbilikaler (akute Omphalovaskulitis) Gefäße und der Wharton'schen Sulze der Nabelschnur (akute Funisitis/Funikulitis) durch neutrophile Granulozyten. Gelegentlich lassen sich auch eosinophile Granulozyten in fetalen chorialen Gefäßen erkennen. Dabei wandern die Entzündungszellen aus dem fetalen Blut zunächst in die Gefäßwandung der fetalen Gefäße aus und greifen auf die Wharton'sche Sulze der Nabelschnur über bzw. infiltrieren gemeinsam mit mütterlichen Entzündungszellen das Bindegewebe der Chorionplatte.

Graduierung und Stadieneinteilung

Analog zum internationalen Konsensus wird im Amsterdam Konsensus eine durch die Society for Pediatric Pathology ausgearbeitete standardisierte histologische Stadieneinteilung (topographische Ausdehnung der Entzündung) und Graduierung (Ausprägung der Infiltratdichte) der maternalen und fetalen Entzündungszellreaktion empfohlen (adaptiert nach ^{14,29}, siehe Tabelle 2). Für jeden Grad 1 und 2 können die Stadien 1 bis 3 vorliegen.

Tabelle 1: Staging und Grading der Chorioamnionitis (modifiziert nach ¹⁴).

Maternale Entzündungsreaktion	
Grad 1: Kriterien von Grad 2 nicht erreicht	Stadium 1: akute Subchorionitis oder Chorionitis Stadium 2: akute Chorioamnionitis Stadium 3: nekrotisierende Chorioamnionitis, neutrophiler Kernstaub, nekrotisierende Amnionitis, eosinophile Basalmembran des Amnions
Grad 2: konfluierende neutrophile Granulozyten oder subchoriale Abszesse	
Fetale Entzündungsreaktion	
Grad 1: Kriterien von Grad 2 nicht erreicht	Stadium 1: Vaskulitis im Chorion oder umbilicale Phlebitis Stadium 2: Vaskulitis der Nabelvene und mindestens einer Nabelarterie Stadium 3: nekrotisierende Funisitis
Grad 2: nahezu konfluierende intramurale neutrophile Granulozyten mit Verdrängung der Gefäßmuskulatur	

Inzwischen wird auch von einigen Autorinnen und Autoren vorgeschlagen, ein viertes Stadium, das Stadium 0 für die akute Subchorionitis (aktuell: Stadium 1) mit in die histologische Stadieneinteilung aufzunehmen, um stärker hervorzuheben, dass eine akute Subchorionitis per se (noch) keine ACA, sondern möglicherweise eine prä-ACA darstellt.³⁶

Im deutschsprachigen Raum findet auch die gängige Einteilung nach Lokalisation und Dichte der Entzündungszellinfiltrate nach Vogel Anwendung.¹⁹

Von einem Minimalbild spricht man, wenn Zellinfiltrate in Eihaut ohne Chorionplatte (basal) zu finden sind. Ein Teilbild liegt vor, wenn Zellinfiltrate in zwei Regionen (Eihaut und/oder Chorionplatte (subamnial) bzw. und/oder Nabelschnur) nachweisbar sind. Ein Vollbild ist definiert als Zellinfiltrate in drei Regionen (Eihaut, Chorionplatte und Nabelschnur). Die Gradeinteilung richtet sich nach der Infiltratdichte. Eine geringgradige Entzündung ist definiert als einzelne Granulozyten (< 5) in einzelnen getrennten Blickfeldern (HPF: high power field), eine mittelgradige Entzündung bei Nachweis von mehreren Granulozyten in mehreren benachbarten Blickfeldern und eine starke Entzündung bei zahlreichen Granulozyten in vielen Blickfeldern.

Differentialdiagnosen

Zu betonen ist, dass eine ACA nur dann diagnostiziert werden sollte, wenn ein diffuses und signifikantes akutes Entzündungszellinfiltrat vorliegt. Der Nachweis von lediglich einzelnen wenigen neutrophilen Granulozyten in der Chorionplatte, Amnion und Nabelschnur impliziert nicht die Diagnose einer ACA und sollte mit Zurückhaltung eingeordnet werden.

Gleichzeitig sind subchoriale Granulozytenansammlungen im Rahmen einer fetalen Hypoxie und Azidose und Verlangsamung des Blutstromes zu bedenken. Hier findet man im subchorialen Gewebe und lediglich marginal im Grenzbereich zum chorialen Bindegewebe der Deckplatte Anschoppungen neutrophiler Granulozyten, jedoch keine wesentliche entzündliche Infiltration des subamnialen chorialen Bindegewebes.

Daneben sind Nekrosen mit fokaler granulozytärer Demarkation von einer ACA abzugrenzen. Diese sind meist umschrieben lokalisiert und mit einer maternalen und/oder fetalen Zirkulationsstörungen assoziiert. Bei einer seltenen FIR ohne eine MIR sollte auch eine akute Entzündungsreaktion bei länger bestehender intrauteriner Mekoniumexposition ausgeschlossen werden. Hier finden sich meist assoziierte Myonekrosen der fetalen Gefäße sowie Mekonium-Pigment in den Eihäuten und in der Deckplatte.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E26

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Bei histopathologischen Hinweisen auf spezifische Infektionen sollten weitere immunhistochemische oder molekularpathologische Untersuchung durchgeführt werden.

Ein negativer Keimnachweis in der Plazenta schließt eine Infektion allerdings nicht aus.

Literatur: ^{37,38}

Spezielle aufsteigende oder auch septisch-hämatogene Infektionen

Bestimmte Infektionen können typische histopathologische Muster verursachen. Diese sollten berichtet werden und geben Hinweise für weitere Untersuchungen. So gehen Infektionen mit Listerien, Campylobacter und eine maternale Staphylokokken- oder E. coli Sepsis typischerweise mit einer akuten granulozytären Villitis und dichten abszedierenden Infiltraten mit Nekrosen der Chorionplatte einher. Durch Gefäßrupturen bei entzündlicher Mitbeteiligung der Dezidua parietalis bzw. der Basalplatte können subamniotische, Rand- und retroplazentare Hämatome entstehen, wobei letztere bei entsprechender Ausdehnung zu einer vorzeitigen Plazentalösung führen können. Ebenfalls ausgeprägte granulozytäre Infiltrate sieht man bei einer Candidainfektion, hier sind üblicherweise die Pilzhyphen gut sichtbar. Die Candidainfektion geht häufig mit einer konzentrischen perivaskulären, nekrotisierenden Entzündung der Nabelschnurgefäße einher.

Herpes-Infektionen verursachen Nekrosen der Amnionmembran, Chlamydien und Mykoplasmen Nekrosen im Amnionstroma und im Amnionepithel. Bei der CMV-Infektion können die typischen „Eulenaugenzellen“, Verkalkungen im Zottenstroma und eine plasmazelluläre Villitis zu sehen sein. Bei Toxoplasmose können die sogenannten Tachyzoiten vor allem in den Eihäuten und in der Deckplatte nachgewiesen werden.

Das Entzündungsmuster und die morphologischen Veränderungen sind nicht mit einer Keimtypisierung gleichzusetzen. Zur Diagnosesicherung empfiehlt es sich, bei entsprechendem Verdacht auf eine spezifische Infektion stets eine entsprechende immunhistochemische und/oder molekularpathologische Untersuchung (PCR) durchzuführen.

Ein direkter molekularpathologischer oder mikrobiologischer Keimnachweis an der Plazenta gelingt auch bei klinisch belegter Infektion in vielen Fällen nicht. Ein negativer Keimnachweis kann daher eine infektiöse Genese bei einer Amnionentzündung nicht sicher ausschließen. Als eine mögliche Erklärung für einen fehlenden Keimnachweis ist hier u.a. die lokale maternale Immunantwort zu erwähnen, bei der durch eine suffiziente Infektabwehr mit einer erfolgreichen Elimination keine Keimbestandteile mehr nachweisbar sein können.

Parenchymatöse Plazentitis

Die parenchymatöse Plazentitis, die in 4 -10 % aller Plazenten nachweisbar ist, ist eine Entzündung im Plazentaparenchym.^{19,32,39} Unterschieden werden drei Typen, die oft in Kombination auftreten und die voneinander unterschieden werden sollten:

- Intervillitis (= Intervillositis) / intervillöse Thrombangiitis,
- Perivillitis,

- Villitis.

In einem unselektionierten Plazentagut findet sich die Plazentitis in 4,9 % aller Plazenten zwischen der 28. und 42. Schwangerschaftswoche und in 32,4 % aller Fehlgeburten.⁴⁰ Es empfiehlt sich eine immunhistochemische Untersuchung mit den entsprechenden Antikörpern (z.B. CD8, CD138, CD163), zum einen zur Charakterisierung, zum anderen zur Quantifizierung und Abschätzung der Infiltratdichte der jeweiligen Immunzellen und ihrer Relationen zueinander, um dadurch eine weitere Einordnung der Entzündung und Zuordnung zu entsprechenden unten aufgeführten Entitäten durchzuführen.

Intervillöse Thrombangiitis und Intervillositis

Eine Thrombangiitis findet sich bei mütterlichen Erkrankungen und Parasitämie, im Rahmen einer Amnioninfektion, bei fetalen Aborten, Frühgeburten und fetaler und perinataler Sepsis.

Es wird zwischen einer akuten und chronischen Intervillitis unterschieden.

- Akute Form (= Thrombangiitis intervillosa): Es finden sich frische perivillöse Fibrinablagerungen im Intervillosum mit mütterlichen Granulozyteninfiltraten und zellulärem und nukleärem Untergang des Trophoblastepithels der benachbarten Zotten. Die intervillöse Thrombangiitis, die sich beim fetalen Abort findet, imponiert mit frischen, granulozytenreichen Thromben im Intervillosum, verursacht durch mütterliche Pathogene. Einige Autoren schließen die subchoriale Thrombangiitis (Subchorionitis) hier mit ein.⁵ Während bei den pyogenen Thromben das Intervillosum fokal erweitert ist und mit frischen Fibrinthromben ausgefüllt ist, die durch Granulozyten und Zelldetritus durchsetzt sind, zeigt sich beim Plazentaabszess eine Destruktion des umgebenden Zottenepithels und ein Übergreifen der Entzündung auf das Zottenstroma, ebenfalls mit Destruktion des Zottengewebes. Diese Herde können überall in der Plazenta gefunden werden, doch sind sie eher in basalen, randlichen und subchorialen Anteilen der Plazenta lokalisiert.
- Chronische Form (= histiozytäre Villitis/Intervillositis): Hier finden sich fokal mononukleäre Zellen, meist Monozyten und wenige Lymphozyten im Intervillosum (s.u.). Ursächlich sind mütterliche hämatogene Infektionen durch Pathogene im Intervillosum bei extraplazentarer Infektion (z.B. Tonsillitis, Pyelonephritis, florider Endometritis).³⁵ So führt eine Listerien-Infektion typischerweise zu einer intervillösen Thrombangiitis mit Mikroabszessen. Mikroabszesse, die im subchorialen Raum akzentuiert sind, sprechen für eine Campylobacter-Infektion. Eine weitere Ursache können aus der Basalplatte in das Intervillosum fortgeleitete Entzündungen sein, die dann meist in Form einer eitrigen Deziduitis auftreten.

Chronische histiozytäre Intervillositis (CHI)

Bei der CHI handelt es sich um eine seltene idiopathische chronische Entzündungsentität mit hohem Wiederholungsrisiko.⁴¹ Ihre Diagnostik ist bis jetzt ausschließlich histopathologisch möglich.⁴² Histologisches Charakteristikum ist ein diffuses, weitgehend monomorphes maternales rundzelliges Entzündungszellinfiltrat, dominierend bestehend aus CD68-positiven Histiozyten (mind. 80 % der Entzündungszellen) im intervillösen Raum, mit darin eingestreuten T-Lymphozyten (ca. 20 %, mit einer etwa gleichen CD4/CD8-Ratio). Ein Übergriff auf das Plazentaparenchym mit einem signifikanten chronischen villösen Entzündungszellinfiltrat gehört dabei nicht zum morphologischen Bild. Ferner sind Fibrinablagerungen unterschiedlichen Ausmaßes im Intervillousum ein typisches Begleitphänomen. Villöse Trophoblastzellnekrosen können vorkommen. Serologische, klinische und anamnestische Befunde (wiederholte Aborte, Autoimmunerkrankungen, Thrombophilie) können, wenn bekannt, richtungsweisend für die Diagnose sein. Ätiologisch angenommen wird eine Immunantwort der Mutter auf fetale (ggf. väterliche) Antigene auf der Trophoblastoberfläche. Die CHI ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für rezidivierende Aborte (häufig Frühaborte) und intrauteriner Wachstumsrestriktion vergesellschaftet. Sie wird am häufigsten im 1. Trimenon der Schwangerschaft diagnostiziert. Differentialdiagnostisch findet sich das Bild einer CHI auch bei der sogenannten COVID-Plazentitis im Rahmen einer SARS-CoV-2 Infektion, dann öfter in Kombination mit ausgedehnten Fibrinablagerungen und Gitterinfarkten. Hier spielt der Nachweis von Spike-Proteinen mittels PCR-Untersuchung oder Immunhistochemie eine Rolle.⁴³

Villitis und Perivillitis

Pathogenetisch bzw. ätiologisch unterscheidet man verschiedene Ursachen der Perivillitis und/oder Villitis:

- Infektionen (mütterlich-hämatogene Pathogen-Absiedlung auf der Zottenoberfläche, analog zur intervillösen Thrombangiitis, transdezidual infolge einer Endometritis),
- Amnioninfektion mit Mitbeteiligung des Plazentarandes und/oder der Basalplatte,
- Hypoxie/toxische Ursache,
- unbekannte Ursache.

Villitis

Der histologische Begriff der Villitis ist charakterisiert durch ein primär fetales zelluläres Exsudat in den plazentaren Chorionzotten mit nachfolgender Stroma- und Zellproliferation und Fibrose, oft mit einem

Übergang von Perivillitis zu Villitis. Wie bei allen anderen Entzündungen sollte die Lokalisation dokumentiert werden. Abhängig vom Charakter des Entzündungszellinfiltrates wird eine akute von einer chronischen Form unterschieden.

- Die akute Villitis ist eher selten und gilt als infektassoziiert. Sie ist definiert als eine prädominant granulozytäre Infiltration der Zotten über das maternale Blut im Intervillosum. Dies führt zur Schädigung des Trophoblastepithels, perivillösen Fibrinablagerungen mit maternalen Entzündungszellen und Verlust des Trophoblastepithels der benachbarten Villi. Histologisch finden sich Neutrophileninfiltrate im Zottenstroma, oft assoziiert mit einer akuten Chorioamnionitis oder Intervillositis. Hier sollten ggf. Spezialfärbungen wie eine Silber- oder Gramfärbung Anwendung finden, um Hinweise auf die Erreger zu erhalten.
- Die chronische Villitis ist häufiger. Dagegen lässt sich innerhalb des Spektrums der chronischen Villitiden lediglich ein geringer Anteil auf eine infektiöse Genese zurückführen, häufiger sind Fälle, bei denen eine Ursache nicht eindeutig belegt werden kann. Histologisch ist sie definiert als eine Zotteninfiltration durch Lymphozyten, ggf. Histiozyten, Plasmazellen und/oder histiozytäre Riesenzellen. Begleitend kann eine (chronische) Intervillositis auftreten. Dabei kommt es neben der entzündlichen Infiltration der Zotten durch die Infektion zu einer Verletzung des Synzytiotrophoblasten als einer wichtigen Grenzlamelle oder einer direkten Infektion des Trophoblasten und nachfolgender Infektion von Stroma, Gefäßen und potenziell auch des fetalen Blutes. Ursächlich für eine Infekt-assoziierte chronische Villitis können Virusinfektionen (z.B. CMV, HSV) aber auch eine Toxoplasmose sein. Dabei sollten histomorphologische Veränderungen, wie eine diffuse oder multifokale Villitis im 2. oder 3. Trimenon, der Nachweis von Plasmazellen im Entzündungszellinfiltrat, Hämosiderinablagerungen sowie ein gesteigerter Gehalt an intravasalen Erythroblasten stets an eine infektiöse Genese denken lassen. Zum sicheren Virusnachweis sollten ergänzende immunhistochemische und/oder PCR-Untersuchungen durchgeführt werden.

Anhand der Entzündungszellkomponente und der Stromareaktion werden sechs Villitis-Subtypen unterschieden.⁵ Sie können mit verschiedenen bakteriellen oder viralen Infektionen assoziiert sein und zeigen meist typische sich wiederholende morphologische Veränderungen.

Tabelle 2: Subtypen der Villitis und damit assoziierte Erreger.

Villitis Subtyp	Assoziierte Erreger
Akut granulozytär abszedierende Villitis	Listeria monocytogenes, Staphylokokken
Lymphozytär-plasmozytäre Villitis und proliferative Vaskulitis	CMV, Treponema pallidum
Nekrotisierende Villitis, assoziierte Endangiitis	CMV, Varizella-Zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, ECHO-Virus, Chagas-Virus, Rötelnvirus
Granulomatöse Villitis	Varizella-Zoster-Virus, Mycoplasma tuberculosis, Toxoplasmen
Chronisch-proliferative Villitis	Toxoplasmen, unbekannte Erreger

Die verschiedenen histomorphologischen Varianten können entweder getrennt oder in Kombination vorkommen. Dabei ist keiner dieser Subtypen spezifisch für eine einzelne Ursache.

Die histomorphologische Diagnose hängt von der aktiven Keimreplikation ab. Da eine fehlende charakteristische Morphologie und eine negative immunhistochemische Detektion eine Infektion nicht ausschließt, sollte bei entsprechendem Verdacht eine PCR-Untersuchung angeschlossen werden.

Weitere, mit einer Villitis einhergehende morphologische Veränderungen sind oft eine Zottenreifungsretardierung und/oder Zottenreifungsarretierung. Eine Chorangiose Typ I kann um Areale einer chronischen proliferativen Villitis gefunden werden. Zottenstromafibrosen mit fokaler Hämosiderose und/oder Mikroverkalkungen treten meist im Endstadium einer primär nekrotisierenden und/oder proliferativen Villitis auf.

Perivillitis

Die Perivillitis ist charakterisiert durch mütterliche entzündliche Veränderungen auf der Zottenoberfläche wie Epithelnekrosen, Fibrinablagerungen und Entzündungszellen.

Bei der Perivillitis sind die Zotten durch perivillöse und intervillöse, entzündungszellhaltige Fibrinablagerungen auf der Zottenoberfläche zusammengeklumpt. Das Zottenepithel erscheint subtotal nekrotisch und von Fibrin umgeben. Mütterliche Monozyten und Granulozyten infiltrieren von der Zottenoberfläche in das Zottenstroma. Histologisch lässt sich eine akute Phase (Epithelnekrosen, frische Fibrinablagerungen, reichlich Entzündungszellen), eine chronische Phase (Proliferation von Bindegewebszellen, erhöhte Kollagenfasersynthese in den Zotten und Obliteration

kleiner Stammzottengefäße) und die Endphase (mikroinfarktartige kleine Herde mit kompletter Obliteration des Intervillosums und diffuser Fibrose der Zotten) unterscheiden. Zu beachten ist auch, dass eine Perivillitis bei einer fetalen Infektion durch fetal-hämatogene Verteilung des pathogenen Agens fehlt.

Eine Entzündungszellreaktion und eine villöse Bindegewebsproliferation kann auch die Folge einer gut funktionierenden mütterlichen Antigen-Antikörper-Reaktion sein.²¹

Das Wiederholungsrisiko für ein bekanntes Agens hängt von der Agens- bzw. Virusaktivität und der mütterlichen Exposition und Immunitätslage ab.

Bei der Perivillitis infolge Hypoxie oder toxischer Stimuli (Rauchen während der Schwangerschaft, systemischer Lupus erythematoses) zeigen sich Trophoblastverletzungen, eine lokale Hyperkoagulabilität und sekundäre Fibrinablagerungen auf der Zottenoberfläche.³³ Epitheliale und villöse Nekrosen verursachen eine akute granulozytäre Reaktion durch chemotaktische Stimulation. Das nekrotische Material und die Fibrinablagerungen werden von Monozyten abgeräumt. Der fokale Verlust der feto-maternalen immunologischen Barriere kann eine lokalisierte Entzündungsreaktion auslösen.

Eine solche Perivillitis findet sich auch bei 12,5 % der Plazenten bei Hypertonie/Präeklampsie. Differenzialdiagnostisch ist hier die Perivillitis und Villitis unbekannter Ätiologie (VUE) in Betracht zu ziehen. Im Gegensatz zur VUE (mit charakteristischem lympho-histiozytärem Entzündungszellinfiltrat) finden sich bei einer infektiösen Villitis in der Regel Plasmazellen.

Auch die Hofbauer-Zellhyperplasie, wie man sie typischerweise bei der Zika-Virusinfektion beobachtet, kann durch ein zellreiches villöses Stroma (infolge vermehrten Gehaltes an Hofbauer-Zellen) eine Villitis vortäuschen. Hier ist die immunhistochemische Detektion dieser fetalen makrophagozytären Zellen (CD68, CD163) sowie die hier fehlende maternale T-Zellinfiltration (CD3, CD4, CD8, CD20) bei der Unterscheidung hilfreich. Auch bei der CMV-assoziierten Villitis findet man gelegentlich einen vermehrten Gehalt an Hofbauer-Zellen. Dies wird jedoch stets durch ein diffuses maternales Rundzellinfiltrat begleitet.

Konsensbasierte Empfehlung 1.E27

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Die Villitis unklarer Ätiologie soll in low grade und high grade unterschieden werden. Low grade-Läsionen können sowohl fokal als auch multifokal vorkommen, high grade-Läsionen können fleckig oder diffus auftreten. Diese jeweilige Ausbreitung soll im Befund dokumentiert werden.

Villitis unbekannter Ätiologie (VUE)

Die VUE ist eine eigene Entität, die per definitionem keine Hinweise auf die pathogenetische Ursache zeigt und aktuell als eine mütterliche Graft-versus-host-Reaktion interpretiert wird.³⁴ Sie weist ein Wiederholungsrisiko von 25 % mit steigender Tendenz in Folgeschwangerschaften auf und ist insbesondere bei stärkerer Ausprägung assoziiert mit intrauterinem Fruchttod und fetaler Wachstumsstörung.

Histologisch finden sich Zottengruppen mit Epithelnekrosen, perivillösen Mikrofibrinablagerungen, lympho-histiozytären, sowie weniger plasmazellulären Infiltraten im Zottenstroma und Intervillousum, Proliferation der lokalen Bindegewebszellen und Fibrose. Die Dichte und Zahl der betroffenen Foci variiert. Auch können die Foci im Parenchym unregelmäßig verteilt sein. Altemani et al. konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit ihrer Detektion bei Zuschnitt von drei Parenchymlöcken in 62 % und bei Zuschnitt von sechs bis sieben Parenchymlöcken in bis 85 % möglich ist.¹⁵

Für eine verbesserte Korrelation mit den klinischen Symptomen soll eine Einteilung in zwei Stadien durchgeführt werden²⁹:

- Low grade (etablierter Fachterminus): einzelne (fokale) Foci mit weniger als 10 zusammenhängenden betroffenen Zotten; es sollte zwischen fokal (nur ein Schnitt mit VUE) und multifokal unterschieden werden.
- High grade (etablierter Fachterminus): mehrere Foci auf mehreren Schnitten mit mindestens in einem Fokus mehr als 10 zusammenhängenden betroffenen Zotten; es sollte zwischen „fleckig“ und „diffus“ unterschieden werden, wobei bei der diffusen Variante mehr als 30 % aller distalen Villi betroffen sein müssen.

Die VUE wird vermehrt bei Schwangerschaften mit assistierter Reproduktion berichtet, vor allem bei Eizellspenden.⁴⁴

Fetale Folgen der Perivillitis und Villitis unbekannter Ursache (VUE) sind eine intrauterine Wachstumsretardierung, vor allem bei Termingeburten, intrauteriner Fruchttod und eine unspezifisch erhöhte fetale Morbidität. Die Folgen bei einem bekannten infektiösen Agens sind hingegen eine generalisierte fetale Infektion bei Früh- und Termingeburten mit nachfolgender intellektueller Einschränkung und Organerkrankungen.

DER HISTOPATHOLOGISCHE BEFUND

Die Kommunikation zwischen Klinik und Pathologie sollte möglichst frei von Missverständnissen sein. Dazu ist es nötig eine gewisse Standardisierung der Befunde zu erreichen. In allen Pathologiebefunden sollen deshalb standardisiert dieselben Informationen enthalten sein, damit klar ist, dass alle wichtigen Plazentastrukturen begutachtet wurden. Welche Informationen unbedingt zu berichten sind und auch klinisch relevant sind, wurde in den vorhergehenden Kapiteln bereits dargestellt (siehe auch VIII.5 Zusammenfassung - Klinisch-pathologische Korrelation von Plazentaveränderungen).

Konsensbasierte Empfehlung 1.E28	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Der Plazentabefund soll eine klinisch-pathologische Korrelation enthalten.	

Aus den Empfehlungen der vorhergehenden Kapitel ergibt sich zusammenfassend folgende Checkliste für den Befundtext:

- Makroskopische Beschreibung der Plazenta mit Angabe von:
 - Reingewicht der fixierten Plazenta,
 - Basalplattenmaße,
 - etwaigen Formvarianten,
 - (Rest-)Länge, Gefäßzahl, Spiralisierung und Insertion der Nabelschnur,
 - Beschreibung der Eihäute inklusive ggf. ungewöhnlicher Insertion,
 - Beschreibung der Basalplatte, z.B. Aufbrüche,
 - Beschreibung des Plazentaparenchyms inklusive aller pathologischen Veränderungen mit Ausdehnung und Anzahl.
- Korrelation des Plazentagewichtes und der Basalplattenfläche mit dem Schwangerschaftsalter (siehe VIII.4 Normwerte der Plazenta),
- Vergleich des Plazentagewichtes mit dem Geburtsgewicht des Kindes,
- Histologische Beurteilung:
 - aller Herdbefunde, insbesondere der Infarkte, Fibrinablagerungen, von Hämatomen und Thromben, möglichst mit Altersbestimmung,
 - einer etwaigen dezidualen Arteriopathie inklusive Art, Lokalisation und Ausdehnung,
 - pathologische Veränderungen in fetalen Gefäßen,

- der Zottenreifung in Bezug auf das Schwangerschaftsalter bzw. einer etwaigen Zottenreifungsstörung,
- Art und Ausdehnung von Chorangiosen, Chorangiomasen und Chorangiomen,
- Ausdehnung und Art von Entzündungsinfiltraten mit Graduierung,
- etwaiger Hinweise auf spezifische Infektionen (weiterführende Untersuchungen).

Beurteilung (Zusammenfassung der relevanten makro- und mikroskopischen Befunde) sowie Korrelationen der Befunde mit den klinischen Angaben (siehe VIII.5 Zusammenfassung - Klinisch-pathologische Korrelation von Plazentaveränderungen).

- Eine sinnvolle Korrelation der histopathologisch erhobenen Befunde kann nur erfolgen, wenn der Pathologie die entsprechenden klinischen Informationen zur Verfügung gestellt wurden. So ist z.B. eine Beurteilung einer Zottenreifungsstörung nicht möglich, wenn keine SSW angegeben wurde. Eine enge Kooperation zwischen den verschiedenen Disziplinen ist für eine gute Plazentabefundung unerlässlich.

Bei fehlenden adäquaten klinischen Informationen ist ein Hinweis z.B. folgender Art sinnvoll: *„Bei fehlenden klinischen Informationen können die Befunde nicht klinisch-pathologisch eingeordnet werden. Sollte eine weiterführende klinisch-pathologische Korrelation erwünscht sein, bitten wir um eine Rückmeldung aus der Klinik“*.

2. INDIKATIONEN ZUR EINSENDUNG DER PLAZENTA

Präambel der DGP, des DHV, der DGHWi, der FG Kinderpathologie und der GNPI:

Die vorliegende Leitlinie basiert in den Abschnitten zur Indikation der Plazentaeinsendung primär auf internationalen Leitlinien und Handlungsempfehlungen (u.a. USA, Kanada, Australien, Royal College/GB).

Dabei werden die bereits nachgewiesenen und in den einzelnen Kapiteln zitierten Assoziationen zwischen Plazentabefunden und dem klinischen Outcome für die Abgabe einer Empfehlung berücksichtigt, auch vor dem Hintergrund, dass prospektive, randomisierte Studiendesigns in diesem Zusammenhang als sehr unwahrscheinlich gelten.

Diese Assoziationen beziehen sich einerseits auf die Betreuung der Kinder und auch der Mütter postpartal, andererseits auf die prognostische Aussagekraft von Plazentaveränderungen.

Insbesondere bezüglich erhöhter Risiken für ggf. erst später auftretende Erkrankungen bei Mutter oder Kind (z.B. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, Risiko für metabolisches Syndrom),^{56,63,66} Wiederholungsrisiken von unerwünschten Schwangerschaftsausgängen⁴⁵ sowie zur neuromotorischen Entwicklung im Kleinkindes- und Schulalter^{46–51} gibt es bereits fundierte Studien.

Der Nachweis dieser Korrelationen ermöglicht die Sensibilisierung der Mutter und Kind weiterbetreuenden Ärzte für die kurz-, mittel- und langfristigen negativen gesundheitlichen Folgen bei Mutter und Kind.

Bei einigen Indikationen trägt auch der Dokumentationsaspekt einer Plazentauntersuchung zum Empfehlungsgrad bei. Die im Rahmen der Plazentauntersuchung erhobenen Plazentabefunde können Befunde sichern, die den klinischen Verlauf erklären und damit auch in medikolegalen Zusammenhängen von Relevanz sein können. In vielen Fällen kann die konsequente Aufarbeitung der Plazenta im Rahmen eines perinatalen Todesfalles eine Erklärung für den Kindstod liefern, diese Möglichkeit sollte den Eltern, auch unter dem Aspekt der Trauerarbeit, nicht vorenthalten werden.

Präambel der DGGG und der DGPM:

Für die Indikationsstellung zur Einsendung der Plazenta zur histomorphologischen Beurteilung gibt es in der Literatur bisher keine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen für die betroffenen Mütter und Kinder und daher keine ausreichende Evidenz für ein starkes Votum im Sinne einer „soll“-Empfehlung. Aus Sicht der hier beteiligten gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgesellschaften können sich Empfehlungen mit „soll die Plazenta zur histomorphologischen Untersuchung eingesendet werden“ bisher nicht ausreichend durch die vorhandene Literatur gestützt werden. Für keine

geburtshilfliche Situation ist bisher erwiesen, dass sich für die Mutter oder das Kind klinische Konsequenzen aus der histomorphologischen Befundung der Plazenta ergeben, die nachgewiesener Weise zu einer Verbesserung eines Outcomes führt. Aus geburtshilflicher Sicht stellt die hier erarbeitete Leitlinie vielmehr einen wichtigen und notwendigen Schritt zur Standardisierung der Befundung mit einheitlicher Nomenklatur der histologischen Plazentabefunde dar. Diese Leitlinie schafft die Voraussetzung für dringend notwendige prospektive vergleichende klinische Studien bzw. Validierungsstudien zur Evaluierung der histomorphologischer Befundung im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte für nachfolgende Schwangerschaften und die lebenslange Gesundheit von Mutter und Kind.

Voraussetzung für eine erkenntnisbringende histopathologische Beurteilung der Plazenta ist die strukturierte, einheitliche und verständliche Befundung einerseits und die Erforschung der klinischen Relevanz der erhobenen Befunde andererseits.

Redline formulierte dazu 2015, dass der klinische Nutzen der Plazentauntersuchung sowohl über- als auch unterschätzt wird und dass die Gesamtqualität der Plazenta-pathologischen Befunde selbst in großen medizinischen Zentren sehr unterschiedlich ist.⁴⁹ Zu den eindeutigen Vorteilen der Plazenta-Untersuchung gehören:

- die sofortige Diagnose behandelbarer Erkrankungen sowohl bei der Mutter als auch beim Kind,
- die Klärung der Ursachen ungünstiger Schwangerschaftsausgänge,
- die Abschätzung des Wiederholungsrisikos und daraus resultierende Hinweise für das Management künftiger Schwangerschaften,
- Aussagen über Langzeitrissen für die Mutter.

Um diese Vorteile nutzen zu können, ist es für Fachkreise der Klinik entscheidend, das Spektrum und die Bedeutung von Plazentaläsionen zu verstehen.⁴⁹

Die Indikation zur histopathologischen Befundung der Plazenta kann sich grundsätzlich aus verschiedenen Fragestellungen und Motivationen ergeben:⁵²

- fehlbildungsbedingte Aborte,
- Infektionen,
- Frühgeburtlichkeit,
- intrauterine Wachstumsrestriktion,
- Aborte oder Totgeburten aus anderen Ursachen.

Dort wo Evidenz im Sinne von klinischen Studien mit Assoziationsnachweis zwischen Plazentahistologie und Langzeit-Outcome vorliegen (wie z.B. für die fetale Wachstumsrestriktion und das AIS) wurde eine „sollte“-Empfehlung formuliert. Dies erscheint vor allem vor dem Hintergrund wichtig, die Plazentahistologie als klinische Disziplin in den histologischen Instituten zu stärken und zu erhalten.

Für die Gebärende und das Neugeborene ergibt sich eine Notwendigkeit der pathomorphologischen Plazentabeurteilung aktuell bereits bei folgenden zwei Indikationen: bei unerwartetem Schwangerschaftsausgang und beim Wunsch nach prospektiven Aussagen zu einem späteren Krankheitsrisiko oder den in Folgeschwangerschaften zu erwartenden Komplikationen. Beispiele sind das Wiederholungsrisiko für Präeklampsie (PE),⁵¹ Wachstumsrestriktion (FGR),^{53–56} Frühgeburtlichkeit,⁵⁷ aber auch bei Aborten. In diesen Fällen sollte die Plazenta zur histomorphologischen Untersuchung eingesendet werden. Dabei ist der Empfehlungsgrad aus Sicht der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgesellschaften durch die nicht flächendeckende Möglichkeit der Einsendung einer Plazenta begründet.

Diese Leitlinie legt zum ersten Mal deutschlandweite Standards für die histopathologische Beurteilung und systematische Befundung der Plazenta vor. Eine solche Befundung schafft die Voraussetzung für eine adäquate Beratung der Patientinnen auf Grundlage histopathologischer Ergebnisse. Daneben soll die Leitlinie auch dazu dienen, dem gesamten Behandlungsteam das für die Beratung pathomorphologisch erforderliche Wissen und die Kriterien der Plazentabegutachtung zur Verfügung zu stellen.

2.1 MATERNALE INDIKATIONEN

RELEVANTE PRÄEXISTENTE MÜTTERLICHE ERKRANKUNGEN

Zu den relevanten mütterlichen Vorerkrankungen, die eine histopathologische Untersuchung der Plazenta nach der Geburt sinnvoll erscheinen lassen, gehören die chronischen Infektionen der Mutter, der vorbestehende Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündliche Erkrankungen und eine Karzinomerkrankung.

Bisher liegen keine Daten vor, die aus der histologischen Untersuchung der Plazenta bei chronischen Infektionen der Mutter einen Nutzen für die weitere Behandlung der Mütter oder Kinder zeigen. Jedoch können diese Erkrankungen zu Plazentaveränderungen führen, die bestimmte Schwangerschafts- bzw. Geburtskomplikationen erklären. Der Nachweis infektionsspezifischer Veränderungen der Plazenta in Abhängigkeit von der Infektion und der Krankheitsschwere kann die zukünftige Beratung von Betroffenen erleichtern. Entsprechend ist dies in der vorhandenen Referenzliteratur zur histopathologischen Einsendung von Plazenten zu finden.^{58–61}

Verschiedene chronische maternale Erkrankungen wie z.B. Schilddrüsenerkrankungen oder Kollagenosen sind mit einer erhöhten Inzidenz an Plazentainfarkten assoziiert. Ein Schwangerschafts-induzierter Hypertonus führt zu einem reduzierten Plazentagewicht und reduzierter Plazentagröße, vermehrt Trophoblastzellknoten, fibrinoiden Nekrosen und einer hypertrophen dezidualen Vaskulopathie. Ein hieraus resultierender reduzierter utero-plazentarer Blutfluss kann eine Plazentainsuffizienz bedingen, die u.a. einen negativen Einfluss auf die Fetusgröße haben kann.⁶²

Gemäß aktuellen Studien zeigen Plazenten von Patientinnen mit einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie signifikant häufiger placentare Befunde einer maternalen vaskulären Malperfusion.⁶³ Insofern liefern diese pathomorphologischen Plazentabefunde Hinweise auf die Auswirkung der mütterlichen Hypertonie auf die Plazentafunktion.

Darüber hinaus liefert die Plazenta sowohl bei vorbestehendem als auch bei Schwangerschafts-assoziiertem Hypertonus Hinweise für die Einschätzung des mütterlichen kardiovaskulären Langzeitriskos.⁶⁴ Bei maternalen Autoimmunerkrankungen, die auch Gefäße betreffen, finden sich in der Plazenta ebenfalls Befunde, die auf das Ausmaß der Erkrankung rückschließen lassen. Sie können eine Abschätzung erlauben, inwieweit der Fetus durch diese placentaren Befunde in seiner Entwicklung beeinträchtigt wurde.

Außerdem bedingen diese chronischen Erkrankungen auch eine fetale Programmierung bezüglich einer koronaren Herzerkrankung, einer Hypertonie oder eines metabolischen Syndroms im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter. Auf der Basis der Pathologiebefunde sollten diese Aspekte verstärkt in die Beratung der Eltern einfließen. Die bisher bestehenden Empfehlungen in der internationalen Literatur formulieren dies entsprechend.^{59–61,65}

Während bei Alkoholabusus bisher eindeutige Plazentabefunde fehlen, ist die toxische Wirkung auf den Fetus gut dokumentiert. Bei Drogen finden sich z.B. bei Kokain vor allem die Folgen einer hypertensiven und vasokonstriktiven Wirkung mit einer gesteigerten Rate an vorzeitigen Plazentalösungen, Präeklampsie, fetaler Wachstumsretardierung, transienter Hypertonie und

hochgradiger plazentarer Gefäßkonstriktion. Aber auch bei Medikamenten, insbesondere bei einer off-label-use-Medikation kann die histopathologische Untersuchung der Plazenta Aufschlüsse über einen möglichen Einfluss der Substanzen auf die Plazentamorphologie geben. Bestehende Empfehlungen sind daher bisher entsprechend formuliert.^{59,60,65}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Konsensusstärke: +++

Empfehlungsstärke: KANN

Bei mütterlichen Infektionen kann die histopathologische Untersuchung der Plazenta beauftragt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2

Konsensusstärke: +++

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Bei chronischen maternalen Erkrankungen mit Auswirkung auf die Schwangerschaft/den fetalen Zustand sollte die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.

Literatur: ^{58–61}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E3

Konsensusstärke: +++

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Bei Drogen- und Alkoholmissbrauch, Dauermedikation mit in der Schwangerschaft kritisch bewerteten Medikamenten sollte die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.

Literatur: ^{59,60,65}

RELEVANTE SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTE MÜTTERLICHE ERKRANKUNGEN

Die histopathologische Untersuchung bei Vorliegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung kann wertvolle Hinweise auf die Schwere der Erkrankung, die Pathogenese, und das Wiederholungsrisiko einer placentaren maternalen vaskulären Malperfusion bezüglich des Langzeitriskos der Mutter im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen liefern. Die

Plazentauntersuchung ist daher anzustreben. Im internationalen Vergleich ist die histopathologische Untersuchung der Plazenta bei Hypertension deshalb selbstverständlich.^{58,59,61,65 66}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E4	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Liegt bei der Gebärenden eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung vor (HELLP, SIH, Präeklampsie), soll die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E4	
	Empfehlungsstärke: SOLLTE
Liegt bei der Gebärenden eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung vor (HELLP, SIH, Präeklampsie), sollte die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.	

Begründung: Gemäß Weiner et al. sind plazentare maternale und fetale vaskuläre Malperfusionsläsionen unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten einer PE verbunden. Ein auf klinischen und pathomorphologischen Faktoren basierendes Vorhersagemodell für das Wiederauftreten einer PE ist einem Vorhersagemodell, das lediglich auf klinischen Faktoren beruht, überlegen.⁶⁷ Gemäß Holzmann et al. (2021) und Benton et al. (2022) korrelieren zudem histopathologische Plazentaveränderungen, insbesondere eine ausgeprägte maternale vaskuläre Malperfusion mit dem späteren Risiko der Mütter an einer Hypertonie zu erkranken.^{68,69} Studien, die gezeigt haben, dass eine Beratung der Mütter auf Grundlage dieser Erkenntnisse das Outcome nachfolgender Schwangerschaften verändert haben, liegen bisher nicht vor.

Auch bei Vorliegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta wertvolle Hinweise für das Wiederholungsrisiko und wahrscheinlich auch auf das Langzeit-Outcome der Mutter liefern. Die Plazentauntersuchung ist daher anzustreben. Studien, die gezeigt haben, dass sich auf Grundlage dieser Erkenntnisse das Outcome der Mütter oder von Nachfolgeschwangerschaften beeinflussen lassen, liegen jedoch bisher nicht vor. In dem Bestreben eine klinische Datengrundlage für zukünftige prospektive Daten zu schaffen, die einen solchen Nutzen nachweisen, betrachtet die gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgruppe bei diesen Indikationen die Beurteilung der Plazenta als wünschenswert und anzustrebend. Wegen der in

retrospektiven Analysen zeigten Assoziation von Plazentabefunden und Wiederholungsrisiko bei gleichzeitig aber fehlender klinischer Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe die abgeschwächte Empfehlung „sollte eingesendet werden“.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E5	
Konsensusstärke: +++	Empfehlungsstärke: KANN
Bei alleinigem Vorliegen eines Gestationsdiabetes ohne weitere klinische Auffälligkeiten kann die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.	
Literatur: 58,59,61,65	

INFEKTIONEN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Der Nachweis von spezifischen virusassoziierten Veränderungen bestätigt die Beteiligung der Plazenta bei einer mütterlichen Infektion. Beispielsweise können bei einer CMV-Infektion Einschlusskörperchen auf eine aktive Infektion der Plazenta hinweisen. ^{45,70–75}

In internationalen Leitlinien bzw. Richtlinien wird eine Einsendung der Plazenta bei Infektionen oder Verdacht auf eine Infektion deshalb empfohlen. ^{66,76–78}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E6	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Infektionen während der Schwangerschaft (z.B. CMV, HIV, Herpes, Toxoplasmose) soll die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E6	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei Infektionen während der Schwangerschaft (z.B. CMV, HIV, Herpes, Toxoplasmose) kann die histopathologische Untersuchung beauftragt werden.	

Begründung: Die Untersuchung der Plazenta kann retrospektiv klinisch gestellte Diagnosen bestätigen und das Ausmaß der mütterlichen Infektion bestätigen helfen. Zudem erlaubt die pathomorphologische Untersuchung der Plazenta Erkenntnisse zur Durchdringung der Plazenta durch verschiedene Virustypen.⁷⁹ Eine klinische Konsequenz, die aus diesen Untersuchungen abgeleitet wird ist bisher nicht beschrieben. In dem Bestreben eine klinische Datengrundlage für zukünftige prospektive Daten zu schaffen, die einen solchen Nutzen nachweisen, erachten die geburtshilflichen Fachgesellschaften bei diesen Indikationen die Beurteilung der Plazenta als grundsätzlich wünschenswert. Wegen der fehlenden klinischen Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe die offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

FRÜHGEBURT

Eine Geburt vor Vollendung von 37+0 Schwangerschaftswochen (SSW) *post menstruationem* (p.m.) ist als Frühgeburt definiert. Als Geburt wird hierbei die Entbindung eines lebenden Kindes ohne Berücksichtigung des Geburtsgewichtes oder Schwangerschaftsalters oder eines toten Kindes mit einem Geburtsgewicht > 500 g definiert.⁸⁰

Tabelle 3: Einordnung von Frühgeburten nach dem Zeitpunkt der Entbindung (gemäß ⁸¹).

Schwangerschaftswoche (SSW)	Bezeichnung
< 28+0	extreme Frühgeburt (<i>extreme preterm</i>)
28+0 – 31+6	sehr frühe Frühgeburt (<i>very early preterm birth</i>)
32+0 – 36+6	moderate Frühgeburt (<i>moderately preterm birth</i>)

Die Ursachen von Frühgeburten sind vielfältig.⁸² Zu den pathophysiologischen Faktoren zählen z.B. histopathologisch nachweisbare Faktoren wie eine bakterielle Inflammation, deziduale Blutungen und vaskuläre Erkrankungen so wie laborchemisch bzw. klinisch nachweisbare gestörte materno-fetale Immuntoleranz, funktioneller Progesteronentzug, Überdehnung der Uteruswand oder auch genetische Ursachen.⁸³ Hier sind sowohl maternale, fetale als auch plazentare Aspekte involviert. Die Rate an Frühgeburten bis zur Vollendung von 31+6 SSW liegt in Deutschland bei 1,42 %.⁸⁴

Zur Klärung der Ursachen perinataler Morbidität und Mortalität soll bei einer spontanen Frühgeburt vor Vollendung von 32+0 SSW eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Plazentare Ursachen wie eine vorzeitige Plazentalösung, der Nachweis einer Inflammation oder Infektion der Plazenta, der Eihäute oder der Nabelschnur (Funisitis), deziduale Gefäßschäden in der Plazenta etc. lassen sich bei Frühgeburt vermehrt nachweisen und geben mögliche Hinweise auf die Ätiologie.⁸⁵ Ein Zusammenhang zwischen (subklinischen) infektiösen Veränderungen der Plazenta und der Wiederholungsrate von Frühgeburten sowie der neurologischen Entwicklung konnte in Studien festgestellt werden.^{66,86–88} Auch maternale und fetale vaskuläre Malformationen (MVM, FVM) konnten mit schlechterem neurologischem Outcome bei sehr kleinen Kindern in Verbindung gebracht werden.⁴⁷ Diese Befunde können ggf. helfen, potentielle Vermeidungsstrategien bei zukünftigen Schwangerschaften zu entwickeln.⁸⁹ Darüber hinaus liefert das Ausmaß der pathologischen Plazentaveränderungen wichtige prognostische Hinweise für die kognitive und psychomotorische Entwicklung der Kinder im späteren Vorschul- und Kindesalter.⁹⁰ Daher wird in zahlreichen internationalen Leitlinien die Einsendung der Plazenta bei Frühgeburten empfohlen,^{77,78,91} in manchen sogar mit der Angabe <36 SSW⁷⁶ und <36+6 SSW.⁹²

Konsensbasierte Empfehlung 2.E7

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei einer Frühgeburt vor Vollendung von 32+0 SSW soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Literatur: ⁸⁰

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E7

Empfehlungsstärke: KANN

Bei einer Frühgeburt vor Vollendung von 32+0 SSW kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Begründung: Mögliche Ursachen der Frühgeburtlichkeit, wie der Nachweis einer Inflammation oder Infektion der Plazenta, der Eihäute oder der Nabelschnur (Funisitis), deziduale Gefäßschäden in der Plazenta, die sich bei Frühgeburt vermehrt nachweisen lassen, können Hinweise auf die Ätiologie der Frühgeburtlichkeit geben.⁸⁵ Diese Befunde können ggf. helfen, potentielle Vermeidungsstrategien bei zukünftigen Schwangerschaften zu entwickeln.⁸⁹ Gemäß Mizrachi et al. besteht ein Zusammenhang

zwischen einer histologisch gesicherten isoliert auftretenden akuten maternalen oder fetalen inflammatorischen Reaktion in der Plazenta und wiederholter Frühgeburtlichkeit.⁵⁷ Die chronische Villitis, die 5-15 % der Plazenta betrifft, ist mit plazentassozierten Schwangerschaftskomplikationen assoziiert. Gemäß Freedman et al. haben Frauen ein doppelt so hohes Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft.⁹³ Prospektive Studien, die eine Veränderung im Outcome von Folgeschwangerschaften nach Beratung der Betroffenen auf Grundlage der Plazentahistologie gezeigt haben, liegen jedoch bisher nicht vor. In dem Bestreben eine klinische Datengrundlage für zukünftige prospektive Daten zu schaffen, die einen solchen Nutzen nachweisen, erachten die geburtshilflichen Fachgesellschaften daher bei Frühgeburtlichkeit die Beurteilung der Plazenta als grundsätzlich wünschenswert. Wegen der fehlenden klinischen Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe die offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E8	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: KANN
Bei einer Frühgeburt nach Vollendung von 32+0 SSW kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ⁸⁹	

Die Rate an Frühgeburten nach Vollendung von 32+0 SSW liegt in Deutschland bei 6,57 %.⁸⁴ Ihre Ursachen sind ähnlich denen einer sehr frühen Frühgeburt (vor Vollendung von 32 SSW). Die histopathologische Untersuchung der Plazenta kann wichtige Aufschlüsse über Kausalfaktoren liefern. Somit ist es sinnvoll, bei einer Frühgeburt ab der 33. SSW eine histopathologische Untersuchung der Plazenta zu veranlassen (< 36+6).⁶¹

Konsensbasierte Empfehlung 2.E9	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: KANN
Bei vorzeitigem Blasensprung ohne sonstige klinische Befunde kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ⁶¹	

Die Einsendung der Plazenta nach vorzeitigem Blasensprung ohne Vorliegen eines weiteren Kriteriums wie Frühgeburt oder Amnioninfektionssyndrom kann von wissenschaftlichem Interesse sein und im Rahmen einer klinischen Studie ausgewertet werden. Bei Zeichen von (oder auch nur Verdacht auf) intrauterinen Infektionen, insbesondere auch intrapartalen Infektionen empfehlen internationale Leitlinien die Einsendung der Plazenta zur histopathologischen Untersuchung.^{76–78,92}

Triple I (früher: Amnioninfektionssyndrom)

Seit 2015 wird statt des noch immer geläufigen Begriffes Amnioninfektionssyndrom (AIS) die Verwendung des Begriffs "Triple I" empfohlen, der die Heterogenität dieser Erkrankung besser beschreibt.⁹⁴ Der Begriff Triple I wird durch exakte diagnostische Kriterien definiert und umfasst die intrauterine Infektion der Fruchthöhle mit Beteiligung von Plazenta, Amnion und eventuell des Fetus während der Schwangerschaft oder unter der Geburt.⁸⁰ Als mögliche Erreger lassen sich gramnegative Stäbchen, vor allem *E. coli*, grampositive Bakterien (*S. faecalis*, β -hämolisierende Streptokokken und Staphylokokken) sowie weitere Bakterien wie *L. monocytogenes*, Klebsiellen, *P. aeruginosa*, Mykoplasmen, Chlamydien und Gonokokken nachweisen. Klinisch findet man einen maternalen Temperaturanstieg $\geq 38.0^\circ\text{C}$, Unwohlsein, Uteruskantenschmerz, eine fetale Tachykardie, bei Blasensprung übelriechende Abgänge und fötid riechendes Fruchtwasser. Laborchemisch zeigt sich eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie eine Leukozytose. Für den Fetus bedeutet die Exposition gegenüber dieser Infektion ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für ein negatives Outcome, unabhängig von der Infektionsdauer.⁹⁵ Dabei wird ein negatives fetales oder neonatales Outcome definiert als perinataler Tod, Asphyxie, eine neonatale Sepsis, septischer Schock, Pneumonie, Meningitis, Ventrikeleinbruchblutung, eine Leukomalazie, und Langzeitschäden wie z.B. eine Zerebralparese, aber auch eine erhöhte Morbidität infolge einer Frühgeburt.

Die perinatale Mortalität verdoppelt sich, so dass eine sofortige Geburtseinleitung und Schwangerschaftsbeendigung anzustreben ist.^{96,97} Desweiteren ist ein enger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Plazentainfektion und dem perinatalen Outcome inkl. bleibender neurologischer Schäden und auch einer chronischen Lungenerkrankung heute als Tatsache akzeptiert.⁹⁰

Bei Verdacht auf Triple I soll daher nicht nur zur Dokumentation, sondern auch aufgrund der prognostischen Aussagekraft für die medizinische Versorgung des Kindes eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.^{65 76–78}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E10

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E10

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Bei Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) **sollte** eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Begründung: Bei einem Amnioninfektionssyndrom (AIS) oder "Triple I" liegt eine Trias aus intrauteriner Infektion, Inflammation und Infektion vor. Dabei ist für die Bestätigung der Diagnose der Nachweis der Infektion notwendig (Tabelle 4).

Tabelle 4: Begriffsdefinitionen zu Triple I.

Terminologie	Definition
Maternales Fieber	Temperatur: Einmalig > 39,0 °C (validiert) Wiederholt (30 min Abstand) 38,0–38,9 °C
V. a. Triple I	Unklares maternales Fieber und eines der folgenden Merkmale: Fetale Tachykardie (> 160 Schläge pro min, > 10 min) Maternale Leukozytose > 15.000/μl ohne Gabe von Steroiden Purulenter Fluor e cervicis
Bestätigtes Triple I	V. a. Triple I und ein objektiver Befund einer Infektion: Amniozentese, positive Gram-Färbung, erniedrigte Glukosekonzentration (< 14 mg/dl), erhöhte Leukozytenzahl (> 30 Zellen/mm ³), positive mikrobiologische Kultur Postpartale Histopathologie der Plazenta: Inflammation und/oder Infektion der Plazenta, Eihäute oder Nabelschnur (Funisitis)

Daher ist bei klinischem Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom die histopathologische Untersuchung der Plazenta zur Diagnosesicherung notwendig und kann zur Ursachenklärung beitragen.⁶⁵ Ein Einfluss auf das klinische Outcome der gegenwärtigen Schwangerschaft oder von Folgeschwangerschaften der Patientin ist bisher jedoch nicht gezeigt worden. In der überwiegenden Mehrzahl der Kliniken wird sich

die Therapie des Kindes an der Klinik des Kindes und dem Ergebnis der mikrobiellen Untersuchungen von Mutter, Plazenta und Kind orientieren. In Einrichtungen, die eine Infrastruktur vorhalten, in der die Plazenta unmittelbar nach der Geburt histologisch untersucht werden kann, kann die Diagnosesicherung in Einzelfällen für die Behandlung des geborenen Kindes unterstützende Hinweise liefern. In dem Bestreben eine klinische Datengrundlage für zukünftige prospektive Studien zu schaffen, die einen unmittelbaren Nutzen nachweisen, lassen bei vorliegendem Triple I kann die Beurteilung der Plazenta als grundsätzlich wünschenswert erscheinen. Wegen der in den allermeisten Kliniken fehlenden Infrastruktur für die unmittelbare pathologische Beurteilung der Plazenta ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe die abgeschwächte Empfehlung „sollte eingesendet werden“.

FEHLGEBURT

Unter einer Fehlgeburt versteht man den intrauterinen Tod des Fetus im Zeitraum von der Konzeption bis zum Erreichen der 24. SSW und/oder einem Geburtsgewicht des toten Fetus von < 500 g ([§31 Abs. 2 Personenstandsverordnung](#)).^{65,98}

Lebt der Fetus (Nachweis von Herzschlag bzw. Pulsation der Nabelschnur und/oder natürlicher Lungenatmung), rechnet man ihn zu den Frühgeborenen. Entsprechend der AWMF-Leitlinie 015-050 „S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ soll nach drei konsekutiven Aborten nach Risikofaktoren gesucht werden. Hat die aktuelle Schwangerschaft zu einer Fehlgeburt geführt und sind anamnestisch bereits zwei oder mehr Fehlgeburten bekannt, soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden. Eine routinemäßige Untersuchung liefert jedoch nur in einer Minderheit der Fälle wichtige klinische Informationen.⁹⁹ So findet sich z.B. als Pathomechanismus bei einer Thrombophilie als Abortursache eine plazentare Thrombosierung.¹⁰⁰ In Plazenten von Frauen mit einem Antiphospholipidsyndrom konnten mehr Nekrosen, Entzündungen und Gefäßthrombosen nachgewiesen werden. Bei Fehlgeburten wurden im Vergleich zu den Kontrollen mehr Zotteninfarkte, Fibrinablagerungen, Synzytialknoten und eine reduzierte endovaskuläre Trophoblasteninvasion festgestellt.^{101,102}

Zwar kann die morphologische Plazentabeurteilung allein nicht zuverlässig zwischen wiederkehrenden und sporadischen Fehlgeburten unterscheiden,⁹⁹ jedoch kann sie Hinweise zur Bestimmung der zugrunde liegenden Ätiologie liefern. Immunhistochemische Studien deuten darauf hin, dass die Plazenten in einigen Fällen von rezidivierenden Fehlgeburten eine abnormale Infiltration von dezidualen Lymphozyten/natürlichen Killerzellen (NK) aufweisen können, die mit oder ohne

Veränderungen der Humanen Leukozytenantigene G (HLA-G)-Expression oder der Ablagerung von Immunglobulinen (Ig) einhergehen können.¹⁰³ Hierzu gibt es zwischenzeitlich klinisch verwendete cut-off-Werte.¹⁰⁴

Eine histopathologische Untersuchung kann daher dabei helfen, die Ursachen für die Fehlgeburt und damit den Tod eines Kindes aufzuarbeiten. Die Einsendung der Plazenta wird daher in den international gültigen Leitlinien ohne Einschränkung empfohlen. Diesen Empfehlungen schließt sich die Leitliniengruppe grundsätzlich an.^{66,76–78,92,105} Gemäß Literatur lassen sich Fehlgeburten in der Mehrheit der Fälle durch Plazentaveränderungen erklären.¹⁰⁶ Aus diesem Grund soll auch gemäß der S2k-Leitlinie „Früher Schwangerschaftsverlust im 1. Trimenon“ (AWMF-Leitlinie 015-076) das Plazentagewebe bei Fehlgeburt im 1. Trimenon zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E11	
Konsensusstärke: +++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei einer Fehlgeburt soll eine histopathologische Untersuchung des Gestationsgewebes bzw. der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{65,98}	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E11	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei einer Fehlgeburt kann eine histopathologische Untersuchung des Gestationsgewebes bzw. der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Unter einer Fehlgeburt versteht man den spontanen intrauterinen Tod des Fetus im Zeitraum von der Konzeption bis zur Vollendung von 23 SSW und/oder bei einem Geburtsgewicht des toten Fetus von < 500g (§31 Abs. 2 Personenstandsverordnung).^{75,92} Hat die aktuelle Schwangerschaft zu einer Fehlgeburt geführt und sind anamnestisch bereits zwei oder mehr Fehlgeburten bekannt, kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta in Einzelfällen zur Ursachenfindung hilfreich sein. Eine routinemäßige Untersuchung liefert nur in einer Minderheit der Fälle wichtige klinische Informationen.⁷⁶ So findet sich z.B. als Pathomechanismus bei einer Thrombophilie als Abortursache

eine plazentare Thrombosierung.⁷⁷ Die morphologische Plazentabeurteilung allein kann nicht zuverlässig zwischen wiederkehrenden und sporadischen Fehlgeburten unterscheiden.⁷⁶ Wegen der fehlenden klinischen Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe die offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E12	
Konsensusstärke: +++	Empfehlungsstärke: KANN
Bei regelrechter Geburt und anamnestisch zwei oder mehr Fehlgeburten kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: 59,60,65,98	

VORZEITIGE PLAZENTALÖSUNG

In 0,4-1 % aller Schwangerschaften tritt eine vorzeitige Plazentalösung auf. Sie ist definiert als teilweise oder vollständige Ablösung der Plazenta ab der zweiten Schwangerschaftshälfte oder unter der Geburt mit maternaler Blutung aus Gefäßen der Haftfläche und retroplazentarem Hämatom. Sie ist mit einer hohen maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität assoziiert.¹⁰⁷ Zusammen mit der Plazenta praevia und der Plazentaretention stellt die vorzeitige Plazentalösung eine der wichtigsten geburtshilflichen Risikofaktoren für eine peripartale Blutung dar.¹⁰⁸ Die Diagnose wird vor allem klinisch gestellt und mittels transabdominaler/transvaginaler Sonografie verifiziert. Die Ätiologie ist häufig unklar, häufigste Ursachen stellen eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Traumata, übermäßige Uteruskontraktionen nach Blasensprung oder die rasche Verkleinerung der Plazentahaftfläche nach Geburt des ersten Zwillings dar.⁸⁰

Eine vorzeitigen Plazentalösung kann mit einem vermehrten maternalen Blutverlust, der Notwendigkeit von Bluttransfusionen, einer Notfallhysterektomie, einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie und Nierenversagen assoziiert sein. Mütterliche Todesfälle sind selten, betragen aber das Siebenfache der allgemeinen Müttersterblichkeitsrate. Zu den perinatalen Folgen gehören niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Asphyxie, Totgeburt und perinataler Tod.¹⁰⁷ Die Risikofaktoren sind vielfältig, die Pathophysiologie multifaktoriell und erst zum Teil verstanden.¹⁰⁷ Beachtlich ist das Wiederholungsrisiko nach zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften mit

vorzeitiger Plazentalösung mit 25 %.⁸⁰ Tritt dies bei der ersten Schwangerschaft auf, ist das Risiko für eine vorzeitige Lösung in einer Folgeschwangerschaft sogar auf das 92-fache erhöht.¹⁰⁹

Desweiteren haben Patientinnen mit einem Zustand nach Abruptio placentae ein um 82 % höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.¹¹⁰

Durch die Plazentauntersuchung kann die klinische Verdachtsdiagnose belegt werden. Bei klinischem Verdacht einer vorzeitigen Plazentalösung ist daher gemäß der international gültigen Empfehlungen eine histopathologische Untersuchung der Plazenta sinnvoll.^{59–61,65 120, 122} Damit alle Patientinnen mit dieser Diagnose von einer histopathologischen Bestätigung profitieren können, soll eine Untersuchung der Plazenta durchgeführt werden, auch wenn die Übereinstimmung zwischen klinischen und pathologischen Kriterien bei einer perakuten Abruptio placentae oft niedrig ist.¹¹¹

Konsensbasierte Empfehlung 2.E13

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei einer vorzeitigen Plazentalösung soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E13

Empfehlungsstärke: KANN

Bei einer vorzeitigen Plazentalösung kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Begründung: In 0,4-1 % aller Schwangerschaften tritt eine vorzeitige Plazentalösung auf. Sie ist mit einer hohen maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität assoziiert.¹¹² Nach zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung besteht ein Wiederholungsrisiko von 25 %.¹¹³ Die Übereinstimmung zwischen klinischen und pathologischen Kriterien ist jedoch oft niedrig.¹¹⁴ Bisher liegen keine Studien vor, in denen die Wiederholungswahrscheinlichkeit anhand der histomorphologischen Befunde bestimmt wurde. Es ist zudem klinisch völlig unklar, was sinnvolle Maßnahmen zur Vermeidung des Wiederauftretens wären. In der Konsequenz kann es hier zu einer Verunsicherung von Betroffenen und Klinikpersonal kommen mit der Folge von hohen Raten stationärer Überwachungen von Schwangeren. Die gynäkologisch-

geburtshilfliche Fachgruppe spricht sich daher hier für eine offene und damit deutlich abgeschwächte Empfehlung „kann eingesendet werden“ aus.

PERIPARTALER TOD DER MUTTER

Bei unerwarteten Komplikationen im Zusammenhang mit einer Lebendgeburt ist die Untersuchung der Plazenta von entscheidender Bedeutung. Bei maternalem Tod soll in jedem Fall eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.^{58,65} Dies ist ggf. in Absprache mit einem Staatsanwalt und in Zusammenarbeit mit der Rechtsmedizin durchzuführen. Eine rechtzeitige Auswertung und - hoffentlich - ein Treffen mit der Familie, der behandelnden Neonatologie, Geburtshilfe und anderen an der Versorgung Beteiligten kann dazu beitragen, dass keine rechtlichen Schritte eingeleitet werden müssen.^{89,115}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E14

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Im Falle des peripartalen Todes der Mutter soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Peripartale Unfälle

Nach peripartalen Unfällen wie z.B. Trauma, häuslicher Gewalt mit einem erhöhten Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung (siehe Empfehlung 2.E27) soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden, um ggf. zur Diagnosesicherung beizutragen.⁶⁰

Konsensbasierte Empfehlung 2.E15

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei peripartalen Unfällen wie z.B. Trauma, häuslicher Gewalt soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Literatur: ^{89,115}

2.2 FETALE INDIKATIONEN

MEKONIUMHALTIGES FRUCHTWASSER

Mekonium kann von Feten nach der 20. Gestationswoche abgesetzt werden. Während ein Mekoniumabgang am Termin oder bei Übertragung eher als physiologisch einzustufen ist, wird der Mekoniumabgang bei Frühgeborenen als Stress-assoziiert eingestuft. Eine Exposition insbesondere der Nabelschnur gegenüber Mekonium für mehr als 12 Stunden kann zu einer Schädigung der Glattmuskelzellen in der Nabelschnur führen und ist signifikant mit einer Störung der neurologischen Entwicklung des Kindes assoziiert.^{116,117} Mekoniumhaltiges Fruchtwasser mit klinischer Relevanz bedeutet daher, dass eine Episode umbiliko-plazentarer Minderversorgung, die zum vorzeitigen intrauterinen Stuhlabgang in das Fruchtwasser führte, die Funktion eines oder mehrerer Organsysteme beeinträchtigt haben kann. Das Vollbild stellt das Mekoniumaspirationssyndrom dar. Es geht in der Regel mit einem totalen oder partiellen pulmonalen, renalen, metabolischen und/oder zerebralen Funktionsverlust einher. Der Grad der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie ist im wesentlichen prognosebestimmend und mündet nicht selten im weiteren Verlauf in eine Zerebralparese. Für die klinische Beurteilung bzw. Ursachenfindung ist es wichtig, zu klären, ob die Ursache hierfür eine primäre umbiliko-plazentare Minderversorgung durch (mechanische) Einwirkung von außen z.B. durch Druck (Nabelschnurkompression), Ablösung der Plazenta oder Gefäßeinrisse (Insertio velamentosa) ist, in deren Folge es durch Hypoxie sekundär zum Mekoniumabgang (meist erst kurz vor der Geburt) kam, oder ob ein länger vorbestehender Mekoniumabgang z.B. eine Nekrose der glatten Muskulatur der Nabelschnur hervorgerufen hat, die über eine Vasokonstriktion zu einer Minderperfusion des Fetus führt und auch in Thrombosen enden kann. Dieser Mechanismus kann auch eine chronische fetale Wachstumsrestriktion bewirken.^{118–121} Bei Kindern mit mekoniumgefärbter Plazenta und späterer Entwicklungsverzögerung oder -behinderung findet sich häufig auch eine fetale Chorioamnionitis als pathogener Faktor.^{118–121} Die Untersuchung der Plazenta liefert somit nicht nur Hinweise für die Ursache des Mekoniumabganges sondern liefert durch die Dokumentation auch prognostische Aussagen bzgl. der postnatalen und frühkindlichen Entwicklung des Kindes.⁶⁶

Konsensbasierte Empfehlung 2.E16

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser mit Funktionsbeeinträchtigung eines oder mehrerer Organsysteme des Kindes soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E16	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser mit Funktionsbeeinträchtigung eines oder mehrerer Organsysteme des Kindes kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Mekoniumhaltiges Fruchtwasser gilt als Zeichen von intrauterinem Stress des Fetus. Der vorzeitige intrauterinen Stuhlabgang in das Fruchtwasser kann die Funktion eines oder mehrerer Organsysteme beeinträchtigen. Das Vollbild stellt das Mekoniumaspirationssyndrom dar, bei dem Stuhl in die Lunge gelangt. Die histomorphologische Untersuchung der Plazenta kann dabei helfen, die wahrscheinliche Ursache für den intrauterinen Stress des Fetus und möglicherweise auch den Zeitpunkt des Stresses (länger zurückliegend oder erst während der Geburt) zu bestimmen.^{46,47,89,90} Die Behandlung und die Prognose des Kindes sind davon jedoch nicht beeinflusst, weshalb DGGG und DGPM nur eine offene Empfehlung „kann eingesendet werden“ aussprechen.

PLAZENTAINSUFFIZIENZ

Eine Plazentainsuffizienz, definiert als Einschränkung der Perfusions- und Diffusionskapazität der Plazenta, wird durch verschiedenste pathologische Plazentabefunde verursacht. Eine Vielzahl pathologischer Befunde, die für sich nicht unbedingt spezifisch für eine Plazenta bei FGR (fetal growth restriction) sind, wurden in Plazenten von Feten mit FGR beschrieben.

Dazu gehören neben einem für das Gestationsalter zu niedrigem Plazentagewicht z.B. nicht zeitgerecht entwickelte Chorionzotten, die zu einer reduzierten Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Fetus führen, aber auch Zeichen einer mangelhaften Plazentaimplantation.¹²² Bei letzterer wird gehäuft ein fehlerhaftes „Remodelling“ der Spiralarterien diskutiert. Dies zeigt sich histopathologisch in einer fibrinoiden Nekrose oder akuten Atherose. Explantate aus Zotten normaler Plazenten, die in vitro einer Hypoxie ausgesetzt wurden, zeigen im Vergleich zu Explantaten aus Kontrollplazenten einen übermäßigen Zelltod im Synzytiotrophoblasten als Reaktion auf die Hypoxie.^{123,124} Computergestützte

Modellierungen haben gezeigt, dass die Effizienz des Sauerstoffaustauschs von den Parametern der Zottenbaumgeometrie, einschließlich der Länge und des Volumens der Verzweigungen, abhängt. Diese Parameter sind bei FGR reduziert und korrelieren mit einem verminderten Sauerstoffaustausch. Die Empfindlichkeit des Sauerstoffaustauschs gegenüber der Kapillarstruktur und der Diffusionsdistanz ist ebenfalls nachgewiesen worden.¹²⁵ Eine hypoxische Umgebung kann sich negativ auf die Entwicklung des Plazentagefäßsystems auswirken. Die Korrelation der Expression angiogener Wachstumsfaktoren mit der Entwicklung der Plazentagefäße deutet darauf hin, dass die endgültige Struktur der Zottengefäße teilweise durch das Gleichgewicht der wichtigsten angiogenen Wachstumsfaktoren wie dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), dem placentaren Wachstumsfaktor (PIGF) und ihren Rezeptoren bestimmt wird.¹²⁶

Die histopathologische Untersuchung der Plazenta kann daher dazu beitragen, bei Neugeborenen mit unerwartet niedrigem Geburtsgewicht und nicht erfolgten oder nicht bekannten Ultraschallmessungen zwischen FGR und SGA (Fet/Neonat ist genetisch oder epigenetisch zu klein) zu unterscheiden.¹²⁷ Darüber hinaus erlaubt die Plazentauntersuchung auch, die Ursache des FGR weiter abzuklären und damit das Wiederholungsrisiko einzuschätzen.⁶⁶ Gemäß FIGO ermöglicht die histopathologische Plazentauntersuchung des Weiteren zum einen die Beratung der Eltern bzgl. der wahrscheinlichsten Ursache der FGR, insbesondere bei uneindeutigen klinischen und Doppler-Befunden. Zum anderen liefert die Plazenta wichtige Informationen zum Wiederholungsrisiko, da bestimmte Plazentabefunde mit einem hohen Wiederholungsrisiko behaftet sind (z.B. chronische Villitis/VUE, Maternal-Floor-Infarkt, chronische histiozytäre Intervillositis).¹²⁸ Aus diesem Grund spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E17

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei FGR (< 10. Perzentile)/Plazentainsuffizienz (pathologischer Doppler) soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Literatur: ¹²⁹

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E17

Bei FGR (< 10. Perzentile)/Plazentainsuffizienz (pathologischer Doppler) sollte eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Begründung: Nach Rotshenker-Olshinka et al. weisen Plazenten von Frauen mit rezidivierender FGR histopathologische Merkmale einer mütterlichen und fetalen vaskulären Malperfusion auf, die prognostisch spezifisch für ein Wiederholungsrisiko der fetalen Wachstumsrestriktion (FGR) sind.⁵⁶ Levy et al. sehen in histologisch nachgewiesenen plazentaren vaskulären Malformationen und einem erhöhten Ratio von Kinds- zu Plazentagewicht in der Indexschwangerschaft als Hinweis auf ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für eine FGR.⁵⁴ Studien, die zeigen, dass sich das Outcome von Folgeschwangerschaften nach Beratung der Schwangeren oder der Mütter auf Grundlage des histomorphologischen Befundes der Plazenta beeinflussen lässt, liegen aktuell nicht vor, sollten jedoch unbedingt initiiert werden. In dem Bestreben eine klinische Datengrundlage für zukünftige prospektive Daten zu schaffen, die einen solchen Nutzen nachweisen, erachten die gynäkologisch-geburtshilflichen Fachvertretenden bei fetaler Wachstumsretardierung die Indikationen zur Beurteilung der Plazenta als wünschenswert und anzustrebend. Wegen der fehlenden klinischen Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich trotz der gezeigten Assoziation zwischen Plazentabefunden und Wiederholungsrisiko nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe hier die abgeschwächte Empfehlung „sollte eingesendet werden“.

ASPHYXIE

Gemäß der Literatur kann eine Asphyxie in Kombination mit genetischen Varianten und pathologischen Plazentaveränderungen das neurologische Outcome von Kindern in einem komplexen Zusammenspiel beeinflussen. Der Zusammenhang zwischen Plazentabefunden und einer perinatalen Asphyxie ist in verschiedenen Studien belegt.^{130–132} Diese Plazentaveränderungen können die Ursache der perinatalen Hypoxie oder Asphyxie (und damit der neurologischen Schädigung) erklären. Die histopathologische Plazentauntersuchung dokumentiert somit pathophysiologische Prozesse, die zu einer (direkten) Schädigung des kindlichen ZNS geführt haben. Zu den akuten Ereignissen (d.h. solche, die weniger als vier bis sechs Stunden vor der Geburt auftreten) und mit fetaler Hypoxie und anschließender neonataler Enzephalopathie assoziiert sind, gehören: Plazentaablösung, Nabelschnurgefäßthrombose und fetale Blutungen. Letztere sind bedingt durch die Ruptur plazentarer Gefäße. Am häufigsten geschieht dies durch Zerreißen mechanisch nicht geschützter umbilikaler oder plazentarer Gefäße, z.B. Ruptur von Vasa praevia, Ruptur velamentöser Gefäße). Subakute

Veränderungen, die zu einer verzögerten Hypoxie führen können, sind Infektionen (Chorioamnionitis) und Mekonium-assoziierte Nekrosen der fetalen Gefäße, intermittierende Einschränkung der Nabelschnurgefäßdurchblutung (z.B. sehr lange Nabelschnur > 70 cm, starkes Hypercoiling mit mehr als 3 Umdrehungen/10 cm, membranöse oder velamentöse Nabelschnurinsertion, subakute oder chronische Plazentablösung, und chronische feto-maternale Blutungen, die sich in vermehrten Erythroblasten in fetalen Plazentagefäßen und großen bzw. zahlreichen intervillösen Thromben darstellt).¹³³ Befunde, die zu einer chronischen Hypoxie führen können, sind z.B. eine stärkergradige Villitis (Villitis unbekannter Ursache (VUE)), verringerte Perfusion der mütterlichen Gefäße, maternaler Plazenta-Floor-Infarkt.¹³⁴

Neugeborene mit solchen chronischen Plazentabefunden haben häufig ein größeres Basendefizit als solche mit akuter Pathologie. Die Untersuchung der Plazenta ist zum Verständnis und zur Abgrenzung von Ereignissen sinnvoll, die durch Kompression der Nabelschnur von außen zu einer fetalen Unterversorgung geführt haben.^{130–132} Die Dokumentation der Plazentabefunde, die der perinatalen Asphyxie Vorschub geleistet haben, wird, auch aufgrund der vorgenannten Studien, international empfohlen.⁶⁶ Diesen Empfehlungen schließt sich die Leitliniengruppe an.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E18	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Asphyxie soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E18	
	Empfehlungsstärke: SOLLTE
Bei Asphyxie sollte eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Aus medikolegalen Gründen kann die Kenntnis des histomorphologischen Befundes der Plazenta hilfreich sein, um die Ursache für das kindliche Outcome besser einordnen zu können. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den placentaren Befunden und dem konkreten kindlichen Outcome lässt sich jedoch nicht nachweisen. Die DGGG und die DGPM sprechen sich daher hier für eine abgeschwächte Empfehlung „sollte eingeschendet werden“ aus.

KARDIOPULMONALE REANIMATION

Verschiedene pathologische Plazentabefunde können zu einer perinatalen Hypoxie führen, die eine kardiopulmonale Reanimation post partum erforderlich macht. Dazu zählen z.B. eine vorzeitige Plazentalösung, mehr als 10 % des Plazentavolumens ausmachende Infarkte aber auch eine virale oder bakterielle Infektion oder eine schwergradige Zottenreifungsretardierung. Die Beurteilung dieser placentaren Befunde erlaubt eine genauere Einschätzung der kindlichen perinatalen Prozesse, welche die kardiopulmonale Reanimation notwendig gemacht haben und liefert Erklärungen für die Notwendigkeit der Reanimation. Daher soll gemäß internationaler Empfehlungen bei einer kardiopulmonalen Reanimation von mehr als 10 min. Dauer sowie bei einer postpartalen Atemunterstützung die Plazenta zur histopathologischen Untersuchung eingesendet werden.⁶⁶ Diesen Empfehlungen schließt sich die Leitliniengruppe an.

Dies kann auch bei späteren medikolegalen Auseinandersetzung sinnvoll sein.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E19	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation des Kindes soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{60,135}	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E19	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation des Kindes kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: siehe Empfehlung 2.E18.

PERINATALER TOD

Ein wichtiger Punkt bei der Aufarbeitung eines perinatalen Todes ist immer die Frage nach der Ursache. Während ca. 30 % der perinatalen Todesfälle sich nicht erklären lassen, können in ca. 70 % der Todesfälle die Ursachen unter anderem durch eine Untersuchung der Plazenta geklärt werden. Neben

der Analyse der mütterlichen Anamnese, des Schwangerschaftsverlaufes und des Geburtsverlaufes spielt die Untersuchung der Plazenta daher eine wichtige Rolle. Sie kann relevante Hinweise auf die Todesursache liefern (z.B. Infektion? Maternale/fetale vaskuläre Durchblutungsstörungen?)^{136,137 60,138} Nicht nur im Rahmen von medikolegalen Fragestellungen, die sich im Zusammenhang mit einem perinatalen Kindstod jederzeit und oft auch zeitversetzt ergeben können, liefern die Plazentabefunde somit wichtige Informationen. Auch für die Ursachenforschung der Geburtshelfer und für die psychologische Aufarbeitung der Eltern erlauben sie es allen Beteiligten das Geschehene besser zu verstehen und zu verarbeiten. Darüber hinaus kann eine Plazentauntersuchung auch wichtige Informationen über den Gesundheitszustand der Mutter liefern (z.B. nicht bekannter Gestationsdiabetes) und bei Erkrankungen mit Wiederholungsrisiko eine gezielte Betreuung der Mutter in der Folgeschwangerschaft ermöglichen. Damit kann unter Umständen der Ausgang von Folgeschwangerschaften verbessert werden.^{60,138} Daher gilt gemäß internationaler Empfehlungen die Einsendung der Plazenta als für die Bestimmung der Todesursache essenziell.^{66,139} Diesen Empfehlungen schließt sich die Leitliniengruppe an.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E20	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei jedem perinatalen Tod soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{60,138}	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E20	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei jedem perinatalen Tod kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Perinatale Todesfälle sind definitionsgemäß alle Todesfälle von Feten und Neugeborenen während der Schwangerschaft, der Geburt oder in den ersten sieben Tagen nach der Geburt. Verstirbt das Kind innerhalb der Lebenswoche, ist die Plazenta möglicherweise nicht mehr verfügbar und kann nicht mehr eingesendet werden. Davon abgesehen kann die histomorphologische Beurteilung

Rückschlüsse auf eine plazentar bedingte Unterversorgung zeigen, jedoch nicht die Todesursache klären.⁹⁵ Aus diesem Grund formulieren DGGG und DGPM hier eine offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

HYDROPS FETALIS

Ein fetaler Hydrops spiegelt sich in der Regel in einem Hydrops der Plazenta wider. Die Untersuchung der Plazenta hilft, die Ursache eines Hydrops fetalis aufzuklären. Insbesondere bei V.a. einen nicht-immunologischen Hydrops fetalis ist die Ätiologie sehr heterogen und umfasst fetale, plazentare und mütterliche Erkrankungen, die sich alle in der Plazenta widerspiegeln können. Ursachen können z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen (z.B. Alpha-Thalassämie), Chromosomenaberrationen, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, plazentare Gefäßanomalien wie (multiple) Chorangiome oder feto-fetale Transfusionen bei Mehrlingsschwangerschaft sein.^{140–144} Der histopathologische Nachweis eines Hydrops placentae erlaubt aber auch insbesondere bei Frühgeborenen langfristige prognostische Aussagen über das spätere neurokognitive Outcome des Kindes, z.B. in Form niedrigerer neurosozialer Scores im Schulalter.^{47,145}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E21	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Hydrops fetalis soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{7,60}	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E21	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei Hydrops fetalis kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Die Untersuchung der Plazenta kann helfen, Ursachen des Hydrops fetalis nachzuweisen und einzugrenzen. Dies kann zu besseren Vorbeugungsmaßnahmen oder Behandlungen in Folgeschwangerschaften führen. Ein Hydrops fetalis kann auch genetisch bedingt sein. Für weiterführende genetische Untersuchungen sollte, wenn dies von den vorher aufgeklärten Eltern gewünscht wird, frisches Plazentabgewebe asserviert werden.^{146,147} Ein prognostischer Nutzen für die

betroffenen Kinder oder zukünftigen Schwangerschaften konnte bisher nicht nachgewiesen werden. In dem Bestreben eine klinische Datengrundlage für zukünftige prospektive Daten zu schaffen, die einen solchen Nutzen nachweisen sowie die Pathophysiologie weiter aufklären, betrachtet die gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgruppe bei Hydrops fetalis die Indikationen zur Beurteilung der Plazenta als wünschenswert. Wegen der fehlenden klinischen Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgruppe die offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN

Die histologische Untersuchung der Plazenta kann nicht nur die Bestimmung der Chorionizität sowie Amnionizität ergänzen. Neben den pathologischen Befunden, die sich bei Einlingsschwangerschaften finden, weisen Mehrlingsschwangerschaften eine erhöhte Komplikationsrate auf, sei es Frühgeburtlichkeit, velamentöse Nabelschnurinsertionen oder Komplikationen, die sich durch Gefäßverbindungen zwischen den Mehrlingsplazenten ergeben bis hin zu daraus resultierendem intrauterinem Fruchttod eines oder mehrerer Feten. Gerade in letzterem Fall sollte eine Plazentauntersuchung immer durchgeführt werden. Bei monochorialen Zwillingen soll daher die Ausbildung gemeinsamer Blutgefäße untersucht und quantifiziert werden. Erfolgte während der Schwangerschaft eine Laserkoagulation solcher Gefäßverbindungen, ist die Plazenta histologisch sowie bezüglich der Anastomosen zu beurteilen. Eine histologische Untersuchung der Plazenta bei Mehrlingsschwangerschaften – vor allem bei FETS und diskordantem Wachstum – hilft dabei, Anomalien, Ursachen und Prognosen sowie intrauterine Behandlungen besser beurteilen und einschätzen zu können.^{59,148 149–152}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E22	
Konsensusstärke: +++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei Mehrlingsschwangerschaften, vor allem bei fetu-fetalem Transfusionssyndrom (FETS) und diskordantem Wachstum der Feten, soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{59,148}	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E22

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Bei Mehrlingsschwangerschaften, vor allem bei feto-fetalem Transfusionssyndrom (FFTS) und diskordantem Wachstum der Feten, sollte eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Begründung: Wenn die Chorionizität und Amnionizität nicht durch die makroskopische Untersuchung durch den Geburtshelfenden im Kreissaal beurteilt werden kann, kann die histologische Untersuchung der Plazenta zur Bestimmung der Chorionizität und der Amnionizität hilfreich sein und sollte durchgeführt werden.

Bei monochorialen Zwillingen kann zudem die Ausbildung gemeinsamer Blutgefäße untersucht und quantifiziert werden. Erfolgte während der Schwangerschaft eine Laserkoagulation solcher Gefäßverbindungen, kann die histologische Untersuchung zudem zur Therapiekontrolle und -verbesserung hilfreich sein.⁹⁶ Wegen der fehlenden klinischen Evidenz eines prognostischen Nutzens für die Betroffenen ergibt sich nach Auffassung der gynäkologisch-geburtshilflichen Fachgruppe die abgeschwächte Empfehlung „sollte eingesendet werden“.

FETALE ANÄMIE

Eine schwere fetale Anämie zeigt sich in der Plazenta durch eine Parenchymläsie oder einen Hydrops placentae. Ursächlich können feto-maternale Blutungen oder eine Alloimmunisierung mit Ausbildung mütterlicher Antikörper gegen den Fetus sein, der ein Semiallograft darstellt. Die Untersuchung der Plazenta hilft dabei, Ursachen der fetalen Anämie, die z.B. zu einem Hydrops fetalis geführt haben, einzugrenzen.^{65,115} Sie ist somit ein wesentlicher Bestandteil der Ursachenforschung, aus der sich in Folgeschwangerschaften bessere Vorbeugungsmaßnahmen bzw. Behandlungen ableiten lassen. Gemäß internationalen Empfehlungen gilt daher eine schwere fetale Anämie als neonatale Indikation für eine Plazentauntersuchung.⁶⁶ Die Leitliniengruppe schließt sich diesen Empfehlungen an.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E23

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei klinisch relevanter fetaler Anämie mit Beeinträchtigung mindestens eines Organsystems soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E23	
	Empfehlungsstärke: KANN
Bei klinisch relevanter fetaler Anämie mit Beeinträchtigung mindestens eines Organsystems kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Die Untersuchung der Plazenta hilft dabei, Ursachen der fetalen Anämie, die z.B. zu einem Hydrops fetalis führen kann, einzugrenzen.^{64,84} Sie ist somit ein wesentlicher Bestandteil der Ursachenforschung und kann zu besseren Vorbeugungsmaßnahmen oder Behandlungen in Folgeschwangerschaften führen. Bisher liegen jedoch keine Studien vor, die einen Einfluss der Kenntnis des Plazentabefundes auf die Folgeschwangerschaften nachweisen. Aus diesem Grund formulieren DGGG und DGPM hier eine offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

INFEKTIONSZEICHEN (SEPSIS) NACH PÄDIATRISCHER INDIKATION

Infektionen der Plazenta und des Fetus können durch hämatogene Ausbreitung einer mütterlichen Infektion, aufsteigende Infektion aus dem unteren Genitaltrakt, direkte Übertragung von Infektionen auf die Plazenta aus dem Uterus, dem Becken oder Ruptur der Plazenta, z. B. durch ein Trauma entstehen. Die histologischen Plazentaveränderungen korrelieren mehrheitlich mit dem Infektionsmodus, auch wenn sich Überlappungen zeigen. Aufsteigende Infektionen aus dem Zervikovaginalkanal bedingen durch Infektion der Eihäute und des Fruchtwassers eine akute Chorioamnionitis. Bei hämatogener Infektion erreichen die Erreger über den mütterlichen Kreislauf das Intervillousum, durchbrechen die Plazentaschranken, infizieren die Chorionzotten und können so auch in den fetalen Kreislauf gelangen. Histologisch zeigt sich dies in einer akuten oder chronischen Villitis.¹⁵³

Bei perinatalen Anpassungsstörungen ist immer auch an eine konnatale Infektion zu denken. Die Plazenta soll auf Zeichen einer Chorioamnionitis untersucht werden, um frühzeitig die Ursachen der Infektion eingrenzen und pathogene Mikroorganismen identifizieren zu können. Die Diagnose einer Chorioamnionitis erlaubt in einem gewissen Rahmen nicht nur prognostische Aussagen bzgl. etwaiger damit assoziierter neurologischer Komplikationen und bzgl. der langfristigen psychomotorischen Entwicklung des Kindes⁴⁷ sondern auch direkte Aussagen darüber, inwieweit das Kind im Rahmen einer

FIR (fetal inflammatory response) durch die Infektion mit betroffen ist. Eine schnelle und damit frühzeitige Infektionsdiagnostik mit klinischen Abstrichen (vor Einsendung der Plazenta) und histologischen Untersuchungen ermöglicht eine zielgerichtete antibiotische Therapie.^{65,154} Gleichzeitig verhindert ein Negativbefund eine unnötige Antibiotikagabe. Aus all diesen Gründen wird international eine Plazentauntersuchung bei Verdacht auf eine neonatale Sepsis empfohlen.⁶⁶ Die Leitliniengruppe schließt sich diesen Empfehlungen an.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E24	
Konsensusstärke: +++	Empfehlungsstärke: SOLL
Zeigt sich direkt nach der Geburt beim Kind eine Sepsis mit entsprechenden Infektionszeichen, soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{65,154}	

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E24	
	Empfehlungsstärke: KANN
Zeigt sich direkt nach der Geburt beim Kind eine Sepsis mit entsprechenden Infektionszeichen, kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	

Begründung: Eine kindliche Sepsis unmittelbar nach der Geburt kann durch ein Amnioninfektionssyndrom bedingt sein. Eine histopathologische Untersuchung der Plazenta kann zur Ursachenklärung beitragen.⁹² Ein Einfluss auf das klinische Outcome der gegenwärtigen Schwangerschaft oder von Folgeschwangerschaften der Patientin ist bisher jedoch nicht gezeigt worden. In Einrichtungen, die eine Infrastruktur vorhalten, in der die Plazenta unmittelbar nach der Geburt histologisch untersucht werden kann, könnte der Befund möglicherweise zu Therapieentscheidungen für das geborene Kind beitragen. In der überwiegenden Mehrzahl der Kliniken wird sich die Therapie des Kindes jedoch an der Klinik des Kindes und den Ergebnissen der mikrobiellen Untersuchungen von Mutter, Plazenta und Kind orientieren. Aus diesem Grund formulieren DGGG und DGPM hier nur eine deutlich abgeschwächte, offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

NEUGEBORENEN-MAKROSOMIE

Die Hauptursache der kindlichen Makrosomie ist neben einer genetischen Disposition sowie genetischen Ursachen (z.B. Beckwith-Wiedemann-Syndrom), einer maternalen oder paternalen Adipositas, ein Diabetes mellitus der Mutter.^{155,156} Aus diesem Grund sollte die Plazenta insbesondere bei bis dahin fehlenden Hinweisen auf eine maternale diabetische Stoffwechsellage während der Schwangerschaft auch auf Zeichen einer Placentopathia diabetica untersucht werden, ebenso wie auf weitere Plazenta- und Nabelschnurbefunde, um ggf. die Ursache der Makrosomie (z.B. eine mesenchymale Dysplasie als Hinweis auf ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom) identifizieren zu können. Die genaue Plazentadiagnostik ist daher nicht nur für das Neugeborene und seine weitere Entwicklung (z.B. bzgl. des Risikos für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im späteren Kindes- bzw. frühen Jugendalter infolge einer hyperglykämischen Stoffwechsellage während der Schwangerschaft) sondern auch für die Betreuung der Mutter in Folgeschwangerschaften von großer prognostischer Bedeutung.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E25	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLLTE
Bei Makrosomie des Kindes (> 90. Perzentile) sollte eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{65,157}	

Die Hauptursache der kindlichen Makrosomie ist ein Diabetes mellitus der Mutter. Aus diesem Grund sollte die Plazenta primär auf Zeichen einer Placentopathia diabetica untersucht werden. Dabei sollten auch weitere Krankheitszeichen an Plazenta und Nabelschnur Berücksichtigung finden, um Ursachen der Makrosomie identifizieren zu können. Eine genaue Diagnostik ist für das Neugeborene sowie für Folgeschwangerschaften von großer Bedeutung.

2.3 PLAZENTARE INDIKATIONEN

Abnormalitäten der Plazenta, Eihäute und Nabelschnur oder weitere Auffälligkeiten führen zur folgenden Empfehlung. Auf die makroskopische Beschaffenheit wird im Kapitel 1.1 "Makroskopische Beurteilung und Zuschnitt der Plazenta" eingegangen.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E26	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLLTE
Bei Abnormalitäten an Plazenta und Nabelschnur sollte eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.	
Literatur: ^{59–61,65}	
Verweis: Kapitel 1.1 "Makroskopische Beurteilung und Zuschnitt der Plazenta" sowie VIII.1 „Hinweise zur Plazentaschau für die Entscheidung zur Einsendung“.	

PLAZENTALÖSUNGSSTÖRUNGEN

Plazentalösungsstörungen nach der Geburt stellen eine der wichtigsten Ursachen für eine schwere postpartale Hämorrhagie dar (Blutvolumen (BV) > 1000 ml, OR 11,7-16,0).¹⁰⁸ Diese ist mit einer hohen maternalen Morbidität und Mortalität assoziiert. Das Plazenta-accreta-Spektrum (PAS) beschreibt die abnormale Trophoblastinvasion in das Myometrium, u.U. bis zur Serosa oder über diese hinaus. Dieses führt klinisch zu einem Krankheitsspektrum bei dem sich die Plazenta nach der Geburt nicht spontan löst bzw. nicht vollständig entfernt werden kann, ohne dass abnormale und potenziell lebensbedrohliche Blutungen auftreten.^{158,159} Bzgl. der Ätiologie der PAS gilt z.Z. als am meisten akzeptierte Hypothese, dass es sich dabei um Defekte an der Endometrium-Myometrium-Übergangszone infolge Uterusnarben handelt, die zu einer fehlerhaften Decidualisierung und einer abnorm tiefen Verankerung der Plazentazotten führen. Es werden auch Abnormalitäten im Invasionspotential des extravillösen Trophoblast diskutiert, bei der es zu einer Prädominanz des endovaskulären Trophoblast bei der Plazenta accreta; bzw. dem interstitiellen extravillösen Trophoblast benachbart zum geschädigten Muskelgewebe bei der Plazenta increta kommt.¹⁶⁰

Histopathologisch unterscheidet man in Abhängigkeit von der Ausdehnung und Invasionstiefe des Trophoblasten zwischen Placenta accreta mit Invasion bis an das Myometrium, der Placenta increta

mit Invasion in das Myometrium hinein und der Placenta percreta mit Invasion bis zur Uterusserosa oder über diese hinaus, ggf. mit Invasion von Nachbarorganen wie Harnblase, Darm oder Parametrien.¹⁶¹ Die Inzidenz des PAS hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen.^{162–164} Seine Ursachen sind weiterhin ungeklärt.¹⁶⁵ Den wichtigsten Risikofaktor stellt die Anzahl der vorangegangenen Kaiserschnittentbindungen dar.¹⁶⁶ In Kombination mit einer Plazenta previa beträgt das Risiko nach einem einzigen Kaiserschnitt ein PAS zu entwickeln 4 %, nach vier Kaiserschnitten steigt es auf 61 %.¹⁶⁴ Insgesamt ist das PAS mit 0,79–3,11 auf 1000 Geburten nach Kaiserschnitt dennoch ein seltenes Ereignis.^{163,164} Derzeit sind nach Vereinheitlichung der Terminologie und internationaler Akzeptanz des Begriffes PAS durch die großen geburtsmedizinischen Gesellschaften weitere unterschiedliche klinische Grading-Systeme in Entwicklung. Derzeit favorisiert und in klinischer Evaluation ist das von der *International Society for Placenta accreta Spectrum* (IS-PAS) entwickelte klinische Grading 1–3 a,b,c.¹⁶² Bei klinischem Verdacht auf ein PAS, soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.^{67,159,160} Gerade im Hinblick auf die Evaluation von Diagnostik und Therapie des PAS stellt die histopathologische Einordnung einen essenziellen Beitrag dar.^{59,61} Gemäß internationaler Empfehlungen gilt inzwischen bereits die Anamnese einer Abruptio placentae in einer früheren Schwangerschaft als gynäkologische Indikation für eine Plazentauntersuchung, insbesondere aber der V.a. eine akut stattgehabte Abruptio placentae als intrapartum-Indikation für eine Plazentauntersuchung.^{86,113,169}

Konsensbasierte Empfehlung 2.E27

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLL

Bei klinischem Verdacht auf eine Plazentalösungsstörung soll eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Sondervotum der DGGG und DGPM:

Konsensbasierte Empfehlung 2.E27

Empfehlungsstärke: KANN

Bei klinischem Verdacht auf eine Plazentalösungsstörung kann eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst werden.

Begründung: Das Plazenta-accreta-Spektrum (PAS) beschreibt die abnormale Trophoblastinvasion in das Myometrium, u.U. bis zur Serosa oder über diese hinaus. Dies führt klinisch zu einem

Krankheitsspektrum, bei dem sich die Plazenta nach der Geburt nicht spontan löst bzw. nicht vollständig entfernt werden kann. Den wichtigsten Risikofaktor stellt die Anzahl der vorangegangenen Kaiserschnittentbindungen dar. Derzeit sind nach Vereinheitlichung der Terminologie und internationaler Akzeptanz des Begriffes PAS durch die großen geburtsmedizinischen Gesellschaften im Weiteren verschiedene klinische Grading-Systeme in Entwicklung. Wird bei klinischem Verdacht auf ein PAS eine histopathologische Untersuchung der Plazenta veranlasst, sollte diese nach einheitlichen Kriterien erfolgen.^{107,108} Im Hinblick auf die Evaluation der Ursache und zur Überprüfung der präpartalen Diagnostik des PAS kann die histopathologische Einordnung einen wichtigen Beitrag leisten.^{58,60} Klinische Konsequenzen für nachfolgende Schwangerschaften und deren Management ergeben sich aus den Befunden bisher nicht. Aus diesem Grund formulieren DGOG und DGPM hier eine deutlich abgeschwächte, offene Empfehlung „kann eingesendet werden“.

3. GEWEBELOGISTIK

3.1 KENNZEICHNUNG VON GEWEBEN

Alle Gestationsgewebe müssen im Rahmen der Sorgfaltspflicht unverwechselbar gekennzeichnet werden. Dies gilt insbesondere für Gewebe, die zu einer Untersuchung weitergeleitet werden sollen. Nicht eindeutig identifizierbare Proben dürfen in Laboren nicht bearbeitet werden, da Fehlzusordnungen weitreichende Konsequenzen haben können. Dies gilt insbesondere für zertifizierte und akkreditierte Labore.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E1	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Das Gestationsgewebe soll sofort nach der Geburt, vor der Lagerung, eindeutig und permanent gekennzeichnet werden.	
Verweis: VIII.2 „Informationen bei Einsendung“ und VIII.3 „Muster Einsendeschein“.	

Eine eindeutige Kennzeichnung der Plazenta soll unbedingt am Ort der Entbindung und gleich nach der Geburt stattfinden, da eine spätere Zuordnung einer Plazenta zur Gebärenden nur in Ausnahmefällen möglich ist. Eine Verwechslung kann unter Umständen zu schwerwiegenden Konsequenzen führen. Dieser Grundsatz gilt insbesondere auch für Gestationsgewebe, da neben einer histopathologischen Untersuchung auch eine weitere Verwendung der Plazenta durch die Gebärende möglich ist (siehe 5.3 Aufklärung über die Plazentaeinsendung). Da bei Geburt nicht immer sicher ist, wie mit der Plazenta weiter verfahren wird, gilt dies grundsätzlich für alle Plazenten.

3.2 LAGERUNG UND FIXATION VON GEWEBEN

Vor einer Einlagerung bzw. vor einer Fixierung der Plazenta für eine histopathologische Untersuchung sind Nabelschnurblut und Abstriche bzw. Proben für mikrobiologische und/oder humangenetische Untersuchung so kurz nach Geburt und so kontaminationsfrei wie möglich abzunehmen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E2	
Konsensusstärke: +++	Empfehlungsstärke: SOLLTE

Gestationsgewebe und Plazenten, die zur Untersuchung in die Pathologie geschickt werden, sollten nicht länger als 48 Stunden gekühlt ohne Formalin aufbewahrt werden.

Literatur: ¹⁷⁰

Wenn kein Formalin zur Verfügung steht, sollte eine gekühlte Lagerung bei 4-10 °C 48 Stunden nicht überschreiten. Nach diesem Zeitpunkt treten Artefakte auf, die die Untersuchungsergebnisse verfälschen können.¹⁷⁰

Eine native Einsendung ist deshalb nur dann sinnvoll, wenn eine Fixierung und Bearbeitung in der Pathologie innerhalb dieses Zeitfensters garantiert ist. Dies setzt einen raschen Transport bzw. bei Transport innerhalb einer Institution eine logistisch gut definierte Schnittstelle zwischen Kreißsaal und Pathologie voraus.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E3

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Liegt direkt nach der Geburt keine Indikation für eine Plazentaeinsendung in die Pathologie vor, sollte die Plazenta dennoch nicht sofort entsorgt, sondern für 48 Stunden gekühlt aufbewahrt werden. Damit wird sichergestellt, dass sie bei erst später auftretenden Befunden bei Mutter und/oder Kind noch in die Pathologie übersandt werden kann.

Sollte eine gekühlte Lagerung (4 – 10 °C) nicht möglich sein, ist eine sofortige Formalinfixierung der Plazenta nach Entnahme der nötigen Proben z.B. für die Mikrobiologie als Alternative möglich.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E4

Konsensusstärke: ++

Empfehlungsstärke: SOLLTE

Die Fixierung erfolgt in gepuffertem 4 %igem Formalin in einem ausreichend großen, bruch sicheren Gefäß mit auslaufsicherem Verschluss. Die Gefäßöffnung sollte mindestens der des Plazentadurchmessers entsprechen und das Gefäß sollte ausreichend Formalin fassen.

Literatur: ^{171–173}

Beim Umgang mit Frischgewebe sind die Schutzmaßnahmen der *TRBA 100* für die jeweilige Schutzstufe bzw. beim Umgang mit Formalin der in der *TRGS 900* festgeschriebene Grenzwert für Formaldehyd und entsprechende Schutzmaßnahmen zu berücksichtigen. Die vollständige Fixierung von Geweben ist eine Voraussetzung für die Erhaltung der biologischen Strukturen für die histopathologische Untersuchung ohne Artefakte. Dazu ist ausreichend Formalin nötig. Die Plazenta sollte zumindest vollständig von Formalin umgeben sein und das Gefäß groß genug sein, dass die Plazenta „frei schwimmen“ kann.

Dabei ist auf ein bruchsicheres und auslaufsicheres Gefäß zu achten, damit die Plazenta während des gesamten Transportes optimal fixiert. Die Gefäßöffnung soll groß genug sein, damit die durch die Fixierung fester gewordene Plazenta auch wieder ganz entnommen werden kann. Um ideale Fixationsergebnisse für spätere immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen zu erhalten wird eine möglichst rasche Fixierung für 24 Stunden in 4 %igem, gepuffertem Formalin empfohlen.^{171–173}

3.3 INFORMATIONEN BEI EINSENDUNG DES GESTATIONSGEWEBES

Die Angaben der Hebammen bzw. Geburtshilfe auf dem Einsendeschein zu Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Kind und Mutter beeinflussen die pathologische Aufarbeitung und liefern wichtige Informationen für die Plazentabefundung.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E5	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Der Einsendeschein oder ein beiliegender Fragebogen soll folgende Daten enthalten: Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR des Kindes und Einsendegrund/Fragestellung.	
Verweis: VIII.2 „Informationen bei Einsendung“.	

Die Informationen zu Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Kind und Mutter beeinflussen die pathologische Aufarbeitung dahingehend, dass bei bestimmten Fragestellungen verschiedene Teile der Plazenta intensiver aufgearbeitet werden müssen (z.B. Parenchym bei viralen Infektionen). Ohne die Angaben von Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR (von Virginia Apgar etablierte Kriterien zur Ermittlung des klinischen Zustandes des Neugeborenen in den ersten 10 Minuten nach der Geburt) des Kindes und Einsendegrund/Fragestellung auf dem Einsendeschein kann die Pathologie das Gewebe nicht im korrekten Kontext bewerten. So kann z.B. eine Zottenreifungsstörung nur in Kenntnis der

Gestationswoche beurteilt werden (siehe Empfehlung 1.E23 und VIII.2 „Informationen bei Einsendung“). Zusätzlich können weitere Angaben gemacht werden (z.B. der arterielle und venöse Nabelschnur-pH-Wert, NA-pH und NV-pH).

3.4 TRANSPORT DES GEWEBES IN DIE PATHOLOGIE

Der Transport von biologischem Material unterliegt generell in Abhängigkeit vom Probenmaterial und Transportweg verschiedenen Regulationen, die einzuhalten sind (<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA.html>).

Beim Transport innerhalb einer Institution durch geschultes Personal sind die Kriterien der *TRBA 100* entsprechend der jeweiligen Schutzstufe zu berücksichtigen (z.B. Hepatitis B und C entsprechen der *Risikogruppe 3*).

Soll die unfixierte Plazenta mit der Post oder per Kurier versandt werden, gilt sie als potenziell infektiös. Dann sind die Gefahrgutvorschriften für unfixierte möglicherweise ansteckungsgefährliche Erreger enthaltende Gewebe (*UN3373, Verpackungsvorschrift P650*) anzuwenden.

Formalinfixierte Gewebe und damit auch Plazenten gelten als eine sogenannte „freigestellte medizinische Probe“. Für sie gelten die Regeln nach *Absatz 2.2.62.1.5.6 ADR* (Verpackungsvorschrift *P650 light*).

Sollte der Verdacht auf Erreger der *Risikogruppe 4* der Biostoffverordnung (§3 *BioStoffV*Biostoffe) vorliegen, muss der Transport entsprechend der *UN2814* mittels Verpackungen gemäß Verpackungsvorschrift *P620* erfolgen. Dieser Fall ist im Bereich der Plazentadiagnostik wohl als sehr selten einzustufen.

4. WISSENSCHAFTLICHE INDIKATIONEN IM RAHMEN KLINISCHER STUDIEN

Konsensbasierte Empfehlung 4.E1	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Bei jeder Untersuchung von Plazentagewebe für wissenschaftliche Zwecke soll sichergestellt werden, dass die Schwangere über die Aufbewahrung von ihr gewonnener Biomaterialien und deren Verwendung für die medizinische Forschung adäquat aufgeklärt wird.	
Literatur: Deklaration von Helsinki	

Transplazentar disseminierte Infektionen, Metastasierung oder andere prä- bzw. perinatale pathogenetische Prozesse, an denen die Plazenta beteiligt ist oder die sich auch in der Plazenta manifestieren, können Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien haben. Das gilt zum Beispiel für Impfstudien unter Beteiligung schwangerer Frauen, insbesondere für Studien mit neuartigen Impfstoffen. Bei jeder Untersuchung von Plazentagewebe für wissenschaftliche Zwecke ist sicherzustellen, dass die Schwangere über die Aufbewahrung von ihr gewonnener Biomaterialien und deren Verwendung für die medizinische Forschung und die Fragestellung adäquat aufgeklärt wird. Im Falle eines Ausscheidens aus der Studie muss die Plazenta bzw. die Plazentaprobe vernichtet oder bei der Studienteilnehmerin angefragt werden, ob sie mit der Nutzung pseudonymisierten Materials für Forschungszwecke einverstanden ist.¹⁷⁴

5. AUFKLÄRUNG UND BERATUNG

Auf der Grundlage der Souveränität der Gebärenden ist eine klare und für die Gebärende selbst und ihre Familie verständliche Kommunikation wesentlich, bei der die Entscheidung für eine histopathologische Untersuchung der Plazenta gemeinsam getroffen wird. Dabei sind auch emotionale, kulturelle, spirituelle oder religiöse Bedürfnisse und Bräuche zu berücksichtigen.

Das weitere Vorgehen sollte für mitbehandelnde Fachpersonen (Niedergelassene der Gynäkologie, Pädiatrie und Hebammen) und die Gebärende und ihre Familie transparent gestaltet werden. Insbesondere Informationen dazu,

- dass die Plazenta histopathologisch untersucht wird,
- wann mit Ergebnissen zu rechnen ist,

- mit welchen Ergebnissen zu rechnen ist und
- an wen und wie diese Ergebnisse übermittelt werden,

stellen grundlegende Informationen im Aufklärungsgespräch dar.

In der Aufklärungsdokumentation vor der Geburt sollte ein weiterer Absatz zur pathomorphologischen Plazentauntersuchung eingefügt werden.

5.1 ZUSTIMMUNG DER GEBÄRENDEN

Konsensbasierte Empfehlung 5.E1	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Die Zustimmung der Gebärenden zur histopathologischen Untersuchung der Plazenta soll eingeholt werden.	
Literatur: ¹⁷⁵	

Im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung sollen Frauen und Familien darin bestärkt werden, angebotene Maßnahmen selbstbestimmt und informiert zu bewerten und Entscheidungen zu treffen. Dazu gehört es, die Zustimmung der Gebärenden einzuholen (Untersuchung der Plazenta vs. keine Untersuchung der Plazenta) und zu dokumentieren.¹⁷⁵ Im Aufklärungsgespräch soll auch darüber informiert werden, was eine nicht-durchgeführte Untersuchung der Plazenta bedeuten kann.

5.2 VERSTÄNDLICHE KOMMUNIKATION DES BEHANDLUNGSTEAMS MIT DER GEBÄRENDEN

Konsensbasierte Empfehlung 5.E2	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Die Kommunikation soll in einer für die Gebärende und ihre Familie verständlichen Form erfolgen.	

Nur verständliche Informationen können verarbeitet werden. Dazu gehört eine Sprache, die für die Gebärende und ihre Familie verständlich ist und deren Bedürfnisse berücksichtigt. Insbesondere im Hinblick auf ethnische Minderheiten, Kultur, Religion, Muttersprache/Sprachkompetenz, Lernschwierigkeiten oder Behinderungen ist eine grundlegende verständliche Aufklärung notwendig. Die Kommunikation sollte zudem eine vertrauliche und respektvolle Diskussion ermöglichen.¹⁷⁵

5.3 AUFKLÄRUNG ÜBER DIE PLAZENTAEINSENDUNG

Konsensbasierte Empfehlung 5.E3	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL
Die Gebärende soll über die diagnostische Bedeutung der Plazentaeinsendung bis hin zum eingehenden Befund aufgeklärt werden. Sie wird dabei informiert, dass sie die Plazenta anschauen kann. Wenn die Gebärende die Plazenta oder Teile der Plazenta behalten möchte, soll ihr das ermöglicht werden.	
Literatur: ^{65,175}	

Die Plazenta ist während der Schwangerschaft ein vor allem für das Kind lebenswichtiges Organ. Mit ihr sind häufig emotionale, kulturelle, spirituelle oder religiöse Bedürfnisse und Bräuche verbunden. Es kann den Wunsch geben, die Plazenta zu betrachten. Einige Gebärende und ihre Familie möchten die Plazenta mitnehmen, um Ritualhandlungen durchzuführen oder um aus Teilen von ihr Plazenta-Nosoden herzustellen. Das dafür entnommene Plazentagewebe kann eine Größe bis zu 3 x 3 x 3 cm haben. Da kleine Anteile der Plazenta problemlos entnommen werden können, ohne die histopathologische Untersuchung zu behindern, sollte diese Möglichkeit angeboten werden. Bei Entnahme von größeren Anteilen (z.B. zur Herstellung von sogenannter Plazenta-Kapseln) ist zu berücksichtigen, dass dann keine repräsentative Plazentabeurteilung mehr möglich ist. Sollte die für die Herstellung von alternativen Medikamenten benötigte Plazentamenge eine repräsentative Beurteilung der Plazenta nicht erlauben, soll vorab mit der Patientin das Für und Wider einer Plazentauntersuchung besprochen werden (siehe Kapitel 5.1 „Zustimmung der Gebärenden“).

Bei der Entscheidung zum Umgang mit der Plazenta sind soziale, emotionale, psychosoziale, spirituelle und kulturelle Bedürfnisse zu berücksichtigen.¹⁷⁵

Eine gewünschte Entnahme von Nabelschnurblut zur Gewinnung und Einlagerung von Stammzellen kann vor Einsendung zur pathomorphologischen Untersuchung erfolgen.

5.4 DER ENTLASSUNGSBRIEF

Konsensbasierte Empfehlung 5.E4	
Konsensusstärke: ++	Empfehlungsstärke: SOLL

In der Entlassungsdokumentation (Entlassungsbrief oder Mutterpass) soll die Einsendung der Plazenta zur histopathologischen Untersuchung dokumentiert werden.

Eine transparente Kommunikation mit allen an der weiteren Versorgung der Mutter oder des Kindes beteiligten Fachpersonen und den Eltern vermeidet Informationsverluste und verbessert damit die Betreuung. Befunde und Erkenntnisse aus der Plazentauntersuchung enthalten in bestimmten Fällen wichtige Hinweise für folgende Schwangerschaften.

II. METHODISCHES VORGEHEN

II.1 GRUNDLAGEN DER METHODIK

LITERATURRECHERCHE

Auf Grundlage der recherchierten Literatur wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte durch die Arbeitsgruppen erarbeitet und zunächst im E-Mail-Umlaufverfahren vorläufig abgestimmt. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte über die Formulierung soll, sollte, kann. (siehe Tabelle 5).

Anschließend wurden alle Empfehlungen in einem Delphi-Verfahren von allen Leitlinienmitarbeitenden mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, Enthaltung, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit „ja“ abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden.

Die im Folgenden formulierten Empfehlungen und Statements sind im Konsens der Leitlinienkommission verfasst. Zugrunde liegt den Entscheidungen dabei die langjährige Erfahrung der Beteiligten sowie die aktuelle Literatur, auch wenn keine standardisierte an PICO-Fragen (Akronym für engl.: population-intervention-comparison-outcome; Hilfsschema der Evidenzbasierten Medizin zur Formulierung einer recherchierbaren Fragestellung im Gesundheitswesen) orientierte Literatursuche durchgeführt wurde.^{176–178}

EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTSTELLUNG

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5, die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 6 festgelegt.

Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Beschreibung der Empfehlungsstärke:	Ausdruck
Starke Empfehlung	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung	Kann / Kann nicht

Tabelle 5: Einteilung der Konsensstärke.

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95 % der Teilnehmenden
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75 % der Teilnehmenden
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51 % der Teilnehmenden

II.2 LITERATURAUSWAHL

Auf einem ersten Treffen (Kick-off-Treffen) der Koordinatorin und der Mandatierten im Dezember 2021 wurden die Inhalte und das methodische Vorgehen festgelegt. Anschließend wurde jeweils in gesonderten Arbeitsgruppen die Indikation der einzelnen Empfehlungen überprüft und entsprechend neue Literatur recherchiert.

II.3 STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG

Konsensuskonferenz im NIH-Typ (Die Empfehlungen wurden unter neutraler Moderation wie folgt abgestimmt):

Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen und der Evidenzgrundlage sowie der Rationale durch die vorbereitende Kleingruppe (AG-Leitung) im Plenum, Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge. Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Nach der Abstimmung in der Leitliniengruppe wurde das Dokument zu den beteiligten Fachgesellschaften versandt. Hier bestand für einige Empfehlungen kein Konsens, diese wurden im Text als Sondervoten der entsprechenden Fachgesellschaften dargestellt.

II.4 ZEITPLAN

Tabelle 6: Zeitplan der Leitlinienentwicklung.

Zeitraum	Meilenstein
11.07.2017 – 04.11.2022	Anmeldung bei der AWMF

Zeitraum	Meilenstein
	Beauftragung der Koordination
	Einladung der zu beteiligenden Fachgesellschaften
02.12.2022	Kick-Off Treffen
15.02.2022 – 25.04.2022	Literaturrecherche und Eruiere der Empfehlungen und Indikation inkl. vorläufiger Abstimmung
25.04.2022 – 24.11.2022	Bearbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte
19.09.2022	Einladung der Interessenvertretung
6.10.2022 – 25.10.2022	1. Abstimmung
25.10.2022 – 04.11.2022	1. Überarbeitung
7.11.2022 – 14.11.2022	2. Abstimmung
14.11.2022 – 24.11.2022	2. Überarbeitung
01.12.2021 – 01.12.2022	Erstellung Gesamtmanuskript Version 1.0
01.01.2023 – 23.12.2025	Gesamtverabschiedung und Freigabeverfahren

III. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG

III.1 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT UND FINANZIERUNG DER LEITLINIE

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Konferenzen erfolgten ausschließlich in virtuellen Räumen. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatierte und Moderatorin arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

III.2 DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN

Interessenkonflikte der Beteiligten sind in der Übersicht im Anhang veröffentlicht.

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die

Interessenkonflikte wurden von der Koordinatorin der Leitlinie und von Frau Blödt (AWMF) gesichtet und gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch kategorisiert.

Direkte Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie bestanden bei keinem der Teilnehmenden.

Nachfolgende primäre und sekundäre Interessenskonflikte wurden als gering indirekt eingestuft:

- Mitarbeit/Mitgliedschaft in einer die Leitlinie tangierenden Organisation (z.B. Fachgesellschaft, Interessenvertretung), die primär die Formulierung evidenz- und konsensbasierter Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungsqualität zur Konsequenz haben,
- der wissenschaftliche Schwerpunkt auf dem Gebiet der Leitlinie,
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board),
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung vonseiten eines Unternehmens,
- unbezahlte und bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit sowie Veröffentlichungen,
- Parteizugehörigkeiten.

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert. Die Interessenerklärungen aller Expertinnen und Experten sind im Leitlinienreport aufgeführt.

III.3 VERABSCHIEDUNG

Die Verabschiedung der Leitlinie erfolgte abschließend durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

IV. VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG

IV.1 KONZEPT ZUR VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift „Die Pathologie“ bei Springer Nature und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Weitere Veröffentlichungen sind unter Beachtung und Einhaltung des Copyrights und der Verwertungsrechte möglich und angedacht (siehe IV.4 Copyright und Verwertungsrechte von Leitlinien).

IV.2 ZITIERWEISE

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen in Fachzeitschriften zu beachten:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/035-005>

IV.3 LEITLINIENDOKUMENTE

Das gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang mit dem Leitlinieninhalt in speziellen Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder für nichtmedizinische Interessengruppen zu erleichtern, wurde in dieser Leitlinie die Erstellung einer Kurzversion angestrebt. Zusätzlich wird eine Handreichung publiziert, die Hinweise zur Entscheidungshilfe zusammenfassend darstellt und beispielsweise als Aushang in der Geburtshilfe verwendet werden kann. Darüber hinaus wird ein Muster für einen Einsendeschein zur Plazentauntersuchung publiziert auf dem alle relevanten Informationen und Fragestellungen dokumentiert werden können. Der Muster-Einsendeschein kann ebenfalls durch Pathologien verwendet werden. Eine Checkliste, die die Befundinhalte der Pathologie zusammenfasst, wird ebenfalls veröffentlicht. Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau ein ausführlicher Leitlinienreport eingefordert und dieser wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel IV.1 „Konzept zur Verbreitung und Implementierung“ mehr. Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel III.2 „Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten“.

IV.4 COPYRIGHT UND VERWERTUNGSRECHTE VON LEITLINIEN

Das Copyright an einer Leitlinie steht den Beteiligten der Leitliniengruppe gemeinschaftlich zu.¹⁷⁹

Die Leitliniengruppe, vertreten durch die federführende Fachgesellschaft, räumt der AWMF das Nutzungsrecht für die Publikation ein. Die Nutzungsrechte sind vertraglich geregelt.

IV.5 GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN

Der Stand der letzten inhaltlichen Überarbeitung ist der 24.12.2025. Die Gültigkeit beträgt 5 Jahre, längstens bis 23.12.2030. Die Überarbeitung wird durch Jörg Maas (Generalsekretär und Geschäftsführendes Vorstandsmitglied DGP e.V) beauftragt werden. Eine noch festzulegende Steuerungsgruppe der Leitlinie wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als

Ansprechpartnerin steht Ihnen Frau Prof. Dr. Annette Müller (Koordinatorin dieser Leitlinie) zur Verfügung (annette.mueller@uk-koeln.de).

V. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ACA	Akute Choramnitis
APGAR	von Virginia Apgar etablierte Kriterien zur Ermittlung des klinischen Zustandes des Neugeborenen in den ersten 10 Minuten nach der Geburt
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BV	Blutvolumen
CHI	Chronische histiozytäre Intervillositis (CHI)
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
DCH	Chorioamniotale Hämosiderose
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V.
DHV	Deutscher Hebammenverband (DHV) e.V.
DGHWi	Deutsche Gesellschaft Für Hebammenwissenschaft e.V.
GPNI	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V.
FFTS	Feto-fetales Transfusionssyndrom
FGR	Fetale Wachstumsrestriktion
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FIR	Fetale inflammatorische Reaktion (engl. Response)
HELLP	Schwerwiegende Komplikation der PE, Hämolyse, Erhöhung der Leberenzyme, Thrombozytopenie (TP)

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA-G	Humanes Leukozytenantigen G
Ig	Immunglobulin
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
ISUOG	Internationale Gesellschaft für Ultraschall in Geburtshilfe und Gynäkologie
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
MIR	Maternale inflammatorische Reaktion (engl. Response)
MVM	Maternale vaskuläre Malformation
NK	Natürliche Killerzellen, Immunantwort
OR	Gesamtansprechen von engl. overall response
p.m.	Post menstruationem
PAS	Plazenta accreta Spektrum
PE	Präeklampsie
PICO	von engl. population-intervention-comparison-outcome
PPH	Peripartale Hämorrhagie
SIH	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
TRBS	Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe
VUE	Perivillitis und Villitis unbekannter Ätiologie

VI. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Beispielhafte Einbettung des Parenchymblocks, der zu groß für eine Kassette ist: Der Parenchymblock sollte geteilt und in zwei Kapseln eingebettet werden, so dass sowohl Deck- als auch Basalplatte repräsentiert sind. 27

VII. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Staging und Grading der Chorioamnionitis (modifiziert nach ¹⁴).	44
Tabelle 2: Subtypen der Villitis und damit assoziierte Erreger	50
Tabelle 3: Einordnung von Frühgeburten nach dem Zeitpunkt der Entbindung (gemäß ⁷⁹)	62
Tabelle 4: Begriffsdefinitionen zu Triple I.....	7
Tabelle 5: Schema zur Graduierung von Empfehlungen.....	96
Tabelle 6: Einteilung der Konsensstärke.	97
Tabelle 7: Zeitplan der Leitlinienentwicklung	97
Tabelle 8: Parameter und Stammdaten der Plazenta (modifiziert nach ¹⁷¹).....	111
Tabelle 9: Klinisch-pathologische Korrelationen von Plazentaveränderungen (modifiziert nach ⁶⁰) ..	112
Tabelle 10: Interessenerklärungen aller Beteiligten	116

VIII. ANLAGEN

VIII.1 HINWEISE ZUR PLAZENTASCHAU FÜR DIE ENTSCHEIDUNG ZUR EINSENDUNG

Das folgende Dokument ist eine Vorlage im Bereich der Klinik und der Geburtseinrichtungen sowie Geburtshäuser. Das Dokument ist eine Zusammenfassung und kann als Entscheidungshilfe herangezogen werden. Bei einer massiv vorkommenden Abweichung oder mehreren auffälligen Abweichungen von den oben genannten Normwerten wird die Einsendung der Plazenta zur histopathologischen Untersuchung empfohlen, auch wenn keine maternale und/oder fetale Indikation gegeben ist. Die angegebene Werte entsprechen der 40. SSW. Tabellen mit allen Perzentilen für alle SSW sind im Verlauf gemäß publizierter Literatur zitiert (siehe VIII.4 „Normwerte der Plazenta“).

Plazenta	Betrachtung / Überprüfung auf
Plazenta gesamt, allgemeine Form und Aussehen <u>Regelhaft</u> Gewicht: Verhältnis Kind/Plazenta etwa 1:7 (z.B.: 3000g/430g, 3500g/500g, 4000g/570g) Größe: Durchmesser ca. 20 cm bei kreisrunder Form Dicke: 2-4 cm	• Konsistenz des Gewebes: brüchig, morsch, sehr weich oder auch sehr fest/hart • Verkalkungen oder Infarkte • geschlossene Basalplatte/Dezidua ohne Defekte • Vorhandensein stark anhaftender Koagel (diese sollen, wenn vorhanden nicht entfernt, sondern ebenfalls eingesendet werden, da sie ein Zeichen einer vorzeitigen Lösung sein können) • auffälliger Geruch (ggf. Kulturabstrich zur Einsendung durchführen) • Nabelschnurinsektion von mittig abweichend • Plazentaform von kreisrund abweichend
Eihäute <u>Regelhaft</u> 1 Amnion und 1 Chorion	• Vollständigkeit ja/nein • auffällige Verfärbungen ja/nein • Gefäße verlaufen durch die Eihäute
Nabelschnur	• Anzahl Gefäße

Plazenta	Betrachtung / Überprüfung auf
<u>Regelhaft</u> 2 Arterien und 1 Vene Dicke: zwischen 1,0 bis 1,5 cm Länge: zwischen 35 und 70 cm (davon ca. 4-6 cm am Kind) Coiling/Spiralisierung: auf 10 cm etwa 2-3 komplette Windungen oder Anwendung des Windungsindex von 0,2 = Anzahl der Umdrehungen geteilt durch die Länge der Nabelschnur	• Wharton'sche Sulze normal, minimiert, übermäßig • Länge – bei langer Nabelschnur über 70 cm, Umschlingungen am Kind bei Plazentaeinsendung mit angeben • echte und falsche Knoten – bei Einsendung angeben, wenn ein sehr fester echter Knoten vorlag, der gelöst wurde oder sich post partal gelockert hat • Verfärbungen • Tumore, Thromben, Strikturen, Zysten, Läsionen • Hypo- oder Hypercoiling

Die wichtigsten Indikationen zur Einsendung bei Abweichungen an der Plazenta, den Eihäuten oder der Nabelschnur sind hier zusammengefasst:

- **Pränatal festgestellte Anomalien** der Plazenta (z.B. Gefäßkanäle, Chorioangiom usw.)
- **pathologische Plazentation** (Plazenta praevia, Accreta-Spektrum)
- **(partielle) vorzeitige Plazentalösung**
- **Physische Anomalien** (z.B. Infarkte, retroplazentare Hämatome, Verfärbungen, Geruchsstörungen)
- **zu kleines oder zu großes Plazentagewicht**
- **Größe für das Gestationsalter** zu klein/zu groß
- **abnormes Aussehen oder abweichende Plazentaform** (z.B. Plazenta succenturiata)
- **abnormale Nabelschnur** (z.B. Thrombose, Torsion, echter Knoten, einzelne Arterie, Fehlen des Wharton'schen Sulze)
- **marginaler oder velamentöser Ansatz**
- **Abnormale Länge der Nabelschnur:** zu kurze Nabelschnur (< 35 Zentimeter bei der Geburt) oder zu lange Nabelschnur (> 70 Zentimeter)

VIII.2 INFORMATIONEN BEI EINSENDUNG

Die Angaben der Hebammen bzw. Beteiligten der Geburtshilfe auf dem Einsendeschein zu Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Kind und Mutter beeinflussen die Qualität der pathologischen Aufarbeitung und Plazentabefundung.

Der Einsendeschein oder ein beiliegender Fragebogen muss in jedem Fall folgende relevante Daten enthalten:

- Gestationsalter,
- Geburtsgewicht,
- APGAR des Kindes und
- Einsendegrund/Fragestellung anzugeben.

Zusätzlich sollen Informationen zu Erkrankungen der Mutter, schwangerschaftsassozierten Erkrankungen und Erkrankungen des Kindes mitgeteilt werden, Besonderheiten im Schwangerschaftsverlauf und Besonderheiten des Fruchtwassers. Wenn Nabelschnurstücke zurückgehalten werden, muss die ursprüngliche Länge der Nabelschnur angegeben werden. Bei Mehrlingsgeburten sind Angaben zur Markierung der Plazenten auf dem Einsendeschein zu dokumentieren. Neben der nachfolgenden Checkliste bietet diese Leitlinie in diesem Kapitel auch ein Muster eines Einsendescheins an (siehe VIII.2 „Informationen bei Einsendung“).

Checkliste Einsendeschein

- ☐ Stammdaten der Mutter: Name, Geburtsdatum, Adresse, ggf. Fallnummer, Versicherungsdaten
- ☐ SSW
- ☐ Besonderheiten bei Plazentageburt (z.B. manuelle Lösung, Fragmentierung)
- ☐ Angaben zum Fruchtwasser (z.B. Farbe, Menge)
- ☐ Angaben zum Schwangerschaftsverlauf (z.B. Infektionen (TORCH), Blutungen, (p)PROM)
- ☐ Angaben zum Kind (z.B. APGAR, arterieller und venöser Nabelschnur-pH-Wert, SGA, IUFT, Fehlbildungen, floppy infant)
- ☐ Erkrankungen der Mutter (z.B. Hypertonie, Gestationsdiabetes, HELLP)
- ☐ Mehrlinge: Menge, Art (z.B. MC/ DA), FETS, Markierung der Nabelschnüre

VIII.3 MUSTER EINSENDESCHEIN

Krankenkasse bzw. Kostenträger			Stempel Klinik/KreisSaal (Adresse)
Name, Vorname des Versicherten		Geb. am	
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status	
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum	

Einsendung der Plazenta

☐ eines Einlings ☐ von Mehrlingen¹ Anzahl der Kinder: _____

Angaben zur Mutter:

_____ grav. / _____ para dabei vorausgegangene Aborte _____ oder IUFT _____

SSW in Wo.+Tagen bei sicherem ET: _____ bei unklarem ET etwa: _____

vorausgegangene Schwangerschaften ☐ mit ☐ ohne Komplikationen? Wenn mit, welche

relevante präexistente mütterliche Erkrankungen² (ggf. nach ICD-10): ☐ nein ☐ ja, wenn ja welche

relevante schwangerschaftsassozierte mütterliche Erkrankungen³ (ggf. nach ICD-10): ☐ nein ☐ ja, wenn ja welche

¹ Bitte Zusatzbogen Mehrlinge ausfüllen (siehe Rückseite)

² z.B. chronische Infektionen, präexistenter Bluthochdruck, Diabetes mell., Autoimmunerkrankungen, Koagulopathien, schwere Anämie, Speichererkrankungen, Adipositas, Autoimmunerkrankungen, chronische entzündliche Erkrankungen, Thrombophilie, Gerinnungsstörung, Tumore

³ z.B. Hypertensive Erkrankungen (HELLP, SIH, Präeklampsie), GDM, Blutungen, eine aktuell vorliegende Fehlgeburt und anamnestisch zwei und mehr Fehlgeburten, (p)PROM, Frühgeburt vor der 32.SSW, vorzeitige Plazentalösung, im US diagn. Abnormalitäten der Plazenta und/oder Nabelschnur, Drogen- und Alkoholmissbrauch, Dauermedikation in der Schwangersch. mit kritisch bewerteten Medik., Infektionen (z.B. CMV, HIV, Herpes, Toxoplasmose, etc.), peripartaler Unfall z.B. Trauma/Sturz/häusliche Gewalt, Tod der Mutter, Poly-/Oligo-/Ahydramnion, AIS

relevante US-Befunde (in SSW, ggf. Kopie beilegen):

relevante Laborbefunde (in SSW und/oder sp, ggf. Kopie beilegen):

Angaben zum Geburtsverlauf (z.B. Komplikationen, FW-Menge/-Farbe, vorz. Plazentalösung., AIS, path. FHF, Notsectio):

Angaben zum Neugeborenen (bei Mehrlingen hier Kind 1):

geboren am: _____ um: _____ Uhr

APGAR (1'/5'/10') _____ / _____ / _____ NA-pH: _____ NV-pH: _____ BE: _____

Geburtsgewicht _____ g Länge _____ cm KU _____ cm

relevante kindl. Erkrankungen, perinatale Auffälligkeiten⁴ (ggf. nach ICD-10):

Angaben zur Plazenta:

Gewicht: _____ g Nabelschnurlänge gesamt (inkl. am Kind verbliebener Anteil): _____ cm

ggf. andere Besonderheiten an der Nabelschnur:

Hinweise an die Pathologie aus der postpartalen Plazenta-Begutachtung⁵:

Datum, Unterschrift, ggf. Telefonnummer / Stempel

⁴ z.B. mekoniumh. FW mit klinischer Relevanz, Asphyxie, Sepsis, FGR unter 10.Perz., Makrosomie über 90.Perz., Mehrlinge, Hydrops fetalis, perinataler Tod

⁵ Bitte nutzen Sie ggf. die Anleitung „Hinweise zur Plazentaschau für die Entscheidung zur Einsendung“ aus dem Appendix LL
 z.B. NS-Länge,-Spiralisierung, -Gefäße, -Knoten; Eihäute/Farbe/Festigkeit; Verkalkungen, Fetteinlagerungen, Deziduadefekte, Form, Plaz. accreta spectrum,

Mehrlinge Chorionizität: ☐ Di/Di ☐ Mo/ Di ☐ Mo/Mo ☐ andere: _____

Kind 2

geboren am: _____ um: _____ Uhr Markierung bei Mehrlingsplazenten mit: _____

Besonderheiten aus der Schwangerschaft und zur Geburt: _____

APGAR (1'/5'/10') _____ / _____ / _____ NA-pH: _____ NV-pH: _____ BE: _____

Geburtsgewicht _____ g Länge _____ cm KU _____ cm

Nabelschnurlänge **gesamt** (inkl. am Kind verbliebener Anteil): _____ cm

ggf. andere Besonderheiten an der NS und Plazenta: _____

relevante kindl. Erkrankungen, perinatale Auffälligkeiten, speziell FFTS oder Wachstumsdiskordanz (ggf. ICD-10): _____

Kind 3

geboren am: _____ um: _____ Uhr Markierung bei Mehrlingsplazenten mit: _____

Besonderheiten aus der Schwangerschaft und zur Geburt: _____

APGAR (1'/5'/10') _____ / _____ / _____ NA-pH: _____ NV-pH: _____ BE: _____

Geburtsgewicht _____ g Länge _____ cm KU _____ cm

Nabelschnurlänge **gesamt** (inkl. am Kind verbliebener Anteil): _____ cm

ggf. andere Besonderheiten an der NS und Plazenta: _____

relevante kindl. Erkrankungen, perinatale Auffälligkeiten, speziell FFTS oder Wachstumsdiskordanz (ggf. ICD-10): _____

Kind 4

geboren am: _____ um: _____ Uhr Markierung bei Mehrlingsplazenten mit: _____

Besonderheiten aus der Schwangerschaft und zur Geburt: _____

APGAR (1'/5'/10') _____ / _____ / _____ NA-pH: _____ NV-pH: _____ BE: _____

Geburtsgewicht _____ g Länge _____ cm KU _____ cm

Nabelschnurlänge gesamt (inkl. am Kind verbliebener Anteil): _____ cm

ggf. andere Besonderheiten an der NS und Plazenta: _____

relevante kindl. Erkrankungen, perinatale Auffälligkeiten, speziell FFTS oder Wachstumsdiskordanz (ggf. ICD-10):

Kind 5

geboren am: _____ **um:** _____ **Uhr** Markierung bei Mehrlingsplazenten mit: _____

Besonderheiten aus der Schwangerschaft und zur Geburt: _____

APGAR (1'/5'/10') _____ / _____ / _____ **NA-pH:** _____ **NV-pH:** _____ **BE:** _____

Geburtsgewicht _____ g **Länge** _____ cm **KU** _____ cm

Nabelschnurlänge gesamt (inkl. am Kind verbliebener Anteil): _____ cm

ggf. andere Besonderheiten an der NS und Plazenta: _____

relevante kindl. Erkrankungen, perinatale Auffälligkeiten, speziell FFTS oder Wachstumsdiskordanz (ggf. ICD-10):

Wenn mehr als 5 Kinder geboren wurden, bitte zusätzliche Seite hinzufügen.

VIII.4 NORMWERTE DER PLAZENTA

Normwerte der Plazenta für Ein- und Mehrlingsschwangerschaften bezogen auf Gewicht, Basalfläche, Plazentaquotient sowie Nabelschnurlänge pro Gestationswoche gemäß Untersuchungen von [Vogel et al.](#)¹⁹

Tabelle 7: Parameter und Stammdaten der Plazenta (modifiziert nach¹⁸⁰)

Parameter	Stammdaten
Ende des Strukturreifeprozesses	14. SSW
Ende des Dickenwachstums	5. Monat
Durchmesser 20. SSW	10 cm
Durchmesser Geburtstermin	20 cm
Plazentadicke	2 - 4 cm
Plazentagewicht zum Geburtstermin	500 g, korreliert mit Gewicht des Kindes
Plazentaquotient zum Geburtstermin	0,13

VIII.5 ZUSAMMENFASSUNG - KLINISCH-PATHOLOGISCHE KORRELATION VON PLAZENTAVERÄNDERUNGEN

Tabelle 8: Klinisch-pathologische Korrelationen von Plazentaveränderungen (modifiziert nach⁶¹).

Veränderung	Klinisch-pathologische Korrelation
Kurze Nabelschnur < 40 cm	Hohe fetale und neonatale Mortalität, vermehrt neurologische Auffälligkeiten
Lange Nabelschnur > 70 cm	Maternale Faktoren: systemische Erkrankungen, Geburtskomplikationen, höheres Alter
	Fetale Faktoren: nicht beruhigender fetaler Status, respiratorischer Stress, Schädellage, Nabelschnurumschlingung, männliche Feten, höheres Geburtsgewicht
	Plazentaveränderungen: höheres Plazentagewicht, hyperspiralisierte Nabelschnur, echte Knoten, Stauung, Nabelschnurprolaps
Marginale Nabelschnurinsertion	IUGR, Totgeburt, perinataler Tod, Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht
Velamentöse Insertion	Fetale Blutungen, fetaler Tod, geringes Geburtsgewicht, Frühgeburt, maternaler Nikotinabusus, höheres maternales Alter
Spiralisierungsvarianten	Fetaler Tod, fetale Wehenintoleranz, IUGR, Chorioamnionitis
Echte Knoten	Wenn fest, assoziiert mit erhöhter perinataler Mortalität 10 %, Nabelschnurthrombosen
Einzelne Nabelschnurarterie	Fetale Malformationen und chromosomale Aberrationen in 25-50 % der Fälle, IUGR, erhöhte perinatale Mortalität bei unauffälligen Kindern
Nabelschnurthrombosen	Ausbreitung der Thrombosen in plazentare oder fetale Gefäße, fetaler Tod, Cerebralparese, IUGR, auch bei unauffälligen Kindern nachgewiesen
Vaskulitis von Nabelschnurgefäßen, Funisitis	Nabelschnurthrombose, Frühgeburt, Amnioninfektion, Vasospasmen der Nabelschnurgefäße
Nekrotisierende Funisitis	pPROM, vorzeitige Wehen, IUGR, IUFT, Chorioamnionitis NOS, auch bei Candida, Streptokokken, Herpes, Syphilis
Akute Chorioamnionitis	pPROM, Frühgeburt, fetale Infektion, maternales Fieber und Tachycardie möglich, Risiko für biventrikuläre Leukomalazie und Cerebralparese
Chronische Chorioamnionitis	pPROM, Frühgeburt, verlängerter Blasensprung, assoziiert mit Herpes-Infektion

Veränderung	Klinisch-pathologische Korrelation
Vakuolisiertes Amnionepithel	Degeneration und Nekrose, häufig Artefakt, kleine lipidhaltige Vakuolen sind assoziiert mit Gastroschisis
Pigmentierte Makrophagen, Mekoniumimprägnation	Nicht zwingend mit schlechtem fetalem Outcome assoziiert, zeigt aber das Risiko einer Mekoniumaspiration an, Vasospasmus von Nabelschnur und Choriongefäßen
Deziduitis, akute Deziduitis, chronische deziduale Nekrosen	Akute Deziduitis der Dezidua capsularis oft bei aufsteigenden Infektionen in den Eihäuten, allein meist keine Bedeutung, schwere nekrotisierende Deziduitis bei retroplazentaren Hämatomen, chronische Deziduitis mit geringer lymphozytärer Infiltration als physiologische Reaktion
Geringes Plazentagewicht < 10. Perzentile	IUGR, Präeklampsie, vermehrtes intervillöses Fibrin, VUE, Trisomie
Hohes Plazentagewicht > 90. Perzentile	Maternaler Diabetes mellitus, maternale oder fetale Anämie, congenitale Syphilis, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, congenitales nephrotisches Syndrom
Dünne Plazenta < 2 cm im Durchschnitt, große membranöse Anteile	Maternale Blutungen, Plazenta praevia, Plazenta accreta, Frühgeburt, möglicherweise häufiger in IUGR
Retroplazentares Hämatom	Ausgedehnte Infarkte bei großen Hämatomen können zu fetaler Hypoxie oder IUFT führen, Abruption placenta mit potentiell letalem Ausgang, erhöhte AFP Konzentration bei älteren Hämatomen möglich
Subchoriales Hämatom	Meistens normal, bei fleckigen, fokalen oder diffusen Befunden. Große subchoriale Thrombosen sind assoziiert mit Aborten bzw. Frühgeburten
Plazenta praevia	Hohes Risiko für Blutungen im 3. Trimenon
Plazenta accreta Spektrum	Uterusrupturen, starke postpartale Blutungen
Synzytiotrophoblastknoten	Erhöht bei Präeklampsie, Hypertension, Diabetes mellitus
Infarkte	Keine klinische Relevanz, wenn vereinzelt, marginal und < 5 % der Schnittfläche
Ausgedehnte Plazentainfarkte	> 10 % der Schnittfläche: fetale Hypoxie, IUGR, Totgeburt, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Abruption placenta, neurologische Auffälligkeiten
Normoblasten	Erhöht bei chronischer Hypoxie, IUGR Totgeburt, akute fetale Blutung, maternaler Diabetes, Erythroblastosis fetalis
Verbreiterte villöse Basalmembran	Präeklampsie, essentielle Hypertonie, Diabetes mellitus
Abnormaler Gehalt an synzytiokapillären Membranen	Vermehrt: Schwangerschaften in großen Höhen, Präeklampsie, maternale Herzinsuffizienz, maternale Anämie

Veränderung	Klinisch-pathologische Korrelation
	Vermindert: Präeklampsie, Rhesusinkompatibilität, maternaler Diabetes, geringes Geburtsgewicht, Totgeburten
Zottenstromafibrose	Ausgedehnt bei distaler Zottenhypoplasie, IUGR, nach Stammzottenthrombose, bei CMV-Infektion
Zottenödem	Bei Hydrops fetalis, Infektionen (CMV, Syphilis, Toxoplasma), Blasenmolen; Korrelationen mit neurologischen Auffälligkeiten bis zur Cerebralparese; bei fokalem Auftreten normal
Zottenunreife	Fetale Hypoxie, IUGR, maternaler Diabetes mellitus, Rhesus-Inkompatibilität
Zottenfrühreife	Kommt bei Frühgeburten i.R. von Eklampsien vor, wird als ischämisch bedingt angenommen
Mesenchymale Dysplasie	Assoziiert mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom
Ausgeprägte perivillöse Fibrinablagerungen	Wenn mehr als 20 - 30 % involviert sind, assoziiert mit IUGR und IUFT, maternales AFP oft erhöht
Maternal floor Infarkt, Gitterinfarkt	IUGR, hohe perinatale Mortalität, Rezidivrisiko (18 %)
Akute Villitis	Maternale Infektionen, Frühgeburt, intrauterine Infektionen, IUFT
Chronische Villitis	CMV, Toxoplasmose, Syphilis, IUGR, IUFT
VUE	Frühgeburt, Wiederholungsrisiko
Histiozytäre Intervillositis/ Perivillitis	Erhöhtes AFP, rezidivierenden Aborte, Frühgeburten, IUGR, Malaria, SARS CoV-2 Infektion
Endangiopathia obliterans, fetale Gefäßthrombosen	Totgeburten, IUGR, maternale und fetale Koagulopathien, Cerebralparese bei fetalen Thromboembolien
Intravaskuläre Fibrinablagerungen	Neonatale Asphyxie, disseminierte Kapillarthromben des Fetus, das Ausmaß der Schäden hängt von begleitenden Läsionen ab, wie z.B. fetalen Thrombosen
Hämorrhagische Vaskulitis und Villitis	Assoziiert mit Mekoniumimprägnation und übertragenen Kindern, ist assoziiert mit Totgeburten, IUGR, neurologischen Auffälligkeiten, maternale Hypertension, perinatale Komplikationen. Kommt auch mit vaskulo-okklusiven Erkrankungen und fetalen Thrombosen vor
Chorangiose	Perinataler Tod, kongenitale Malformationen, Cerebralparese, geringgradige Hypoxie,
Deziduale Arteriopathie	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, essentieller maternaler Hypertonie, Präeklampsie, IUGR, SGA, IUFT. Assoziiert mit Antiphospholipid-Syndrom, SLE, Thrombophilie

Veränderung	Klinisch-pathologische Korrelation
Intervillöse Hämorrhagien und Thromben	Geht von maternalen Gefäßen aus, kann – abhängig vom Ausmaß des Verlustes von Plazentaparenchym bis zum fetalen Tod führen
Kleine Hämorrhagie	Intervillöse Hämorrhagien und Thromben als Resultat fetaler Blutungen in das Intervillousum
Chorangiome	Große Läsionen können zu Herzinsuffizienz, Hydrops und IUFT führen, transplazentare Blutungen, feto-maternale Hämorrhagien, auch assoziiert mit Präeklampsie, Mehrlingen, Frühgeburten, fetaler Thrombozytopenie und Kasabach-Merrit-Syndrom
Nabelschnurhämangiome	Fetale DIC, erhöhtes AFP, Hydrops, IUFT
Zwillingsplazenten	Feto-fetales Transfusionssyndrom

VIII.6 INTERESSENERKLÄRUNGEN ALLER BETEILIGTEN

Tabelle 9: Interessenerklärungen aller Beteiligten.

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/Schulungstätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Binder, Christoph	Nein	Nein	Prolacta Bioscience	Nein	European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA, Research Centre on Vascular Ageing and Stroke (VASCage), Astra Zeneca, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)	Nein	Mitglied: Mitglied der Ernährungssektion der GNPI (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin), Mitglied: Editor / Journal Nutrients, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ernährungsmedizin, Wachstum und Body Composition, Neurologische Entwicklung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter und Blockkoordinator an der Medizinischen Universität Wien	, keine direkten Interessenskonflikte, mandatiert als Experte
Dr. Boral, Sengül	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Mitglied: Fachgesellschaft für Kinderpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderpathologie, Nierenpathologie	keine direkten Interessenskonflikte, mandatiert als Expertin
Prof. Dr.	Privatgut-	Journal of	Gynäkologie	Thieme	DFG, Charité LOM	Nein	Mitglied: Board Mitglied in der	keine direkten

publiziert bei:



Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Publikation en	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Braun, Thorsten	achten	Perinatal Medicine	Symposium, GIB, Charité Repetitorium, WFM- Perinataalkurs,				International Society for Placenta accreta spectrum (IS- PAS), Mitglied: Board Mitglied in der Internationalen Gesellschaft: Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Wissenschaftliche Tätigkeit: Plazenta, Fetale Programmierung, Geburtsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Geburtshilfe und Gynäkologie, Pränatalmedizin, Forschung klinisch-experimentell, Grundlagenforschung	Interessenskonflikte , mandatiert als Experte
Dr. Falkeis- Veits, Christina		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Fachgesellschaft für Kinderpathologie e.V. Vor standsmitglied, Mitglied: Gastrofoundation e.V. Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: fetale Cochlea, Wissenschaftliche Tätigkeit: Plazentadiagnostik , Wissenschaftliche Tätigkeit: fetale Obduktionen, Wissenschaftliche Tätigkeit: gastrointestinale Pathologie	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Experte

publiziert bei:



Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/Schulungstätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Fusch, Christoph	Fa. Hipp, Pfaffenhofen	Fa. Medela, Nutricia	Nestle, Prolacta	Huebner, Jorch Herausgeber	Nutricia	Künstliche Plazenta Anti-CPAP belly catheter	Mitglied: Vorstandstätigkeit für GNPI, VLKKD, BVKJ, FMBI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Wachstum und Ernährung von Frühgeborenen Plazentafunktion, dual closed loop ex-vivo Perfusion Künstliche Plazenta, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neonatologische Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Neugeborenen-Notarzt Seminar der GNPI, Persönliche Beziehung: keine	keine direkten Interessenskonflikte, mandatiert als Experte
Föhl-Kuse, Sabine	Nein	Nein	Deutscher Hebammenverband e.V., Universitätsfrauenklinik Göttingen Hebammenschule, Hipp GmbH Co. KG 85276 Pfaffenhofen Online Hebammenfortbildungen, Hebammenschule Gießen an der Universitätsfr	Artikel im "Hebammenforum", Artikel in der Mitgliederzeitschrift "Salz und Schwangerschaft" Deutscher Salz- und Kaliverband e.V., Artikel in "Ernährung und Medizin 1/2019" f. Diätassistenten, Georg	Nein	Nein	Mitglied: Geschäftsführerin der Selbsthilfeorganisation Arbeitsgemeinschaft Gestose-Betroffene e.V. (vormals - bis 2017 - Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen e.V.) Von 2006 bis 2016 Mitglied der Leitlinienkommission "Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen". Wissenschaftliche Tätigkeit: 3 Fragebogenstudien zu diversen Unterthemen (Diagnostik, Therapie, Aufklärung und Vorbeugung in weiteren Schwangerschaften zu HES, Zufriedenheit mit der Betreuung, Psychosomatische	keine direkten Interessenskonflikte mandatiert als Interessenvertretung

publiziert bei:



Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/Schulungstätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			a uenkl Gießen, Hebammenve r band Niedersachse n e.V. Kreis Cuxhaven und Altes Land, Deutscher Hebammenve r band e.V. Kurs in Untermarchtal , Klinikum Bremerhaven Reinkenheide gCmbH Hebammensc h ule, Geburtshaus, Marburg e.V. Marburg	Thieme Verlag			Aspekte, Psychische Folgen wie PTBS, Stillen nach HES, Langzeitbetreuung von Frauen und Kindern nach HES, Genanalysen zum Einfluss von Bluthochdruckgenen und eNOS) mit einem Kollektiv von ca. 1200 Familien Betroffener unter der Federführung von Prof. Dr. Brigitte Leeners, damals Universitätsfrauenklinik Aachen, jetzt Zürich/CH und Prof. Dr. Werner Rath, damals Universitätsfrauenklinik Aachen, jetzt Kiel. Diverse Publikationen durch B. Leeners als Erstautorin u.a., Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen für Betroffene und Hebammen und weitere Auftraggeber gestalten inhaltlich komplett selbst., Persönliche Beziehung: keine	
Dr. Gradhand, Elise	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecherin der AG Kinderpathologie in der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitglied der Fachgesellschaft für Kinderpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Organisation der gemeinsamen	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Experte

publiziert bei:



Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Fortbildung der AG und FG Kinderpathologie: INTERDISZIPLINÄRES WORKUP HÄUFIGER UND SELTENER ERKRANKUNGEN IM KINDESALTER: SCHWERPUNKT PÄDIATRISCHE HERZERKRANKUNGEN	
Prof. Dr. med. Groten, Tanja	Nein	Novo- Nordisk	Novo-Nordisk	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sozialdemokratische Partei Deutschlands, Wissenschaftliche Tätigkeit: Studie zur Interventionellen Therapie bei Risiko für FGR. , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: n.a., Persönliche Beziehung: n.a.	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Expertin
Dr. Katrin, Bankov	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitäts- klinikum Frankfurt, Dr. Sencken- bergisches Institut für Pathologie	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenforschung, molekulare Pathologie maligner Erkrankungen, Biobanking maligner Gewebe	keine direkten Interessenskonflikte , Moderation und Redaktion, ehrenamtlich
Mader, Silke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: EFCNI - Membership of the NIDCAP Federation International, Mitglied: Member of self-help association "Preemies in Munich", Mitglied: EFCNI - Membership of Alliance of Childhood, A4C, Mitglied: EFCNI - Membership of SEND eV., Wissenschaftliche	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Interessenvertretung

Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/Schulungstätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00340-0 , https://doi.org/10.1186/s12982-021-00104-5 , https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2021.101056 , www.infantjournal.co.uk/journal_article.html?id=7217 , Wissenschaftliche Tätigkeit: Fügenschuh S et al. (2021). Maßnahmen und praktische Tipps zur Verbesserung der parenteralen Ernährung bei Früh- und kranken Neugeborenen. Kinderkrankenschwester; 8. www.kinderkrankenschwester.eu , Wissenschaftliche Tätigkeit: Hoffmann J et al. (2021). Parenterale Ernährung bei Früh- und kranken Neugeborenen – Ergebnisse einer Umfrage zu Barrieren in der klinischen Anwendung. Kinderkrankenschwester; 7:195-197. www.kinderkrankenschwester.eu , Wissenschaftliche Tätigkeit: Fügenschuh S et al. (2021). Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen. Frühgeborene; 2:41-44. www.fruehgeborene.de/der-verband/verbandsmagazin-	

Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Publikation en	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							fruehgeborene, Wissenschaftliche Tätigkeit: https://doi.org/10.1007/s00112-021-01219-4, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kostenzer J et al. (2021). Making human milk matter: the need for EU regulation. The Lancet; 5(3), 161-163., Wissenschaftliche Tätigkeit: Lindacher V, Altebaeumer P, Marlow N, Matthaeus V, Straszewski IN, Thiele N, Pfeil JM, Zimmermann LJI, Mader S (2020). European Standards of Care for Newborn Health—A project protocol. Acta Paediatrica, 1–6., Wissenschaftliche Tätigkeit: Zimmermann LJI, Kostenzer J, Mader S (2020). Tackling bronchopulmonary dysplasia (BPD) to improve preterm health – A call for family- centred care at World Prematurity Day 2020. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 319(5), L867-L870., Wissenschaftliche Tätigkeit: Koletzko B, et al. (2019), Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of	

Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Publikation en	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. The American Journal of Clinical Nutrition, 111(1), 10-16., Wissenschaftliche Tätigkeit: Oehmke F, Lauer T, Baecker J, Mader S, Soydan N, Born T, Brumhard M, Dettmeyer R, Staszewski S, Heinemann T, Kilian U, Sarikaya Y, Kress H, Tinneberg H-R, Bilgin Y, Zimmer K-P, Ehrhardt H (2019). Ethical, Legal, and Religious Aspects at the Border of Viability. Frontiers in Pediatrics, 7,	
Prof. Dr. Müller, Annette	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzende FG Kinderpathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Plazentaforchung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik mit Schwerpunkt: Paidopathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausrichtung der Jahrestagung der FG Kinderpathologie in Kooperation mit der AG Kinder- und Fetalpathologie der DGP 2019 in Köln Ausrichtung der Jahrestagung der FG Kinderpathologie in Kooperation mit der AG Kinder- und Fetalpathologie der DGP in	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Expertin, Kordinatorin dieser Leitlinie

publiziert bei:



Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/Schulungstätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							2020 und 2021 virtuell (Corona-bedingt)	
Nothacker, Monika	IQTIG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Qualitätsindikatoren für die Messung der Indikationsqualität	keine direkten Interessenskonflikte
Peters, Mirjam	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft; Mitglied: Deutscher Hebammenverband Deutsche Hebammenverband, Mitglied: Mother Hood , Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: umaversum reproduktive health GmbH	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Expertin
Prof.Dr. Schneider, Holm	Verschiedene Sozialgerichten	Pierre Fabre Medicament , Amryt Pharmaceuticals, (Data and Safety Monitoring Board einer klinischen Studie), SRE GmbH	Verschiedene akademische Bildungseinrichtungen	Nein	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Care-for-Rare Foundation, Zangger-Stiftung, Forberg-Stiftung, EspeRare Foundation und Hector Stiftung	Nein	Mitglied: Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), stellvertretender Vorsitzender des ärztlichen Beirates des Bundesverbandes zur Begleitung von Familien vorgeburtlich erkrankter Kinder (BFVEK) e.V., Mandatsträger der DGPM für diese Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: perinatalmedizinische Forschung, insbesondere zu vorgeburtlichen Therapien der	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Experte

publiziert bei:



Beteiligte	Tätigkeit in Beratung/ Begutachtung	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/Schulungstätigkeit	Bezahlte Publikationen	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Interessen zu Eigentum (Patent, Copyright, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie', Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							ektodermalen Dysplasie und anderer Fehlbildungssyndrome , Wissenschaftliche Tätigkeit: Tätigkeit als Perinatalmediziner/Neonataloge	
Schumacher, Kimberley	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mother Hood e.V., Mandatsträgerin für diese Leitlinie , Mitglied: studentisches Mitglied Marburger Bund, Mitglied: ehrenamtliche Tätigkeit Johanniter-Unfall-Hilfe e.V.	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Interessenvertretung
Wendland, Oliver	Nein	Nein	Vorträge in mehreren Kliniken, z.B. PINA Münster, Uniklinikum Augsburg, Messe Leben etc.	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dein Sternchenkind Stiftung Ehrenamtliche Fotografie von stillgeborenen Kindern. Dadurch Kontakt zu tausenden Elternpaaren, die von diesen Leitlinien tangiert werden, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dein Sternchenkind Stiftung Als flächendeckende Organisation sind unsere Fotografen in weit über 90% aller Entbindungsstationen in D und AT sowie der deutschsprachigen Schweiz und Südtirol tätig	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Interessenvertretung
Wiemer, Anke	Nein	Nein	Ev. Hochschule Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	keine direkten Interessenskonflikte , mandatiert als Expertin

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. Jessop FA, Lees CC, Pathak S, Hook CE, Sebire NJ. Umbilical cord coiling: clinical outcomes in an unselected population and systematic review. *Virchows Arch.* 2014;464(1):105-112. doi:10.1007/s00428-013-1513-2
2. Khong TY, Malcomson RDG, eds. *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-19207-9
3. Kalish RB, Hunter T, Sharma G, Baergen RN. Clinical significance of the umbilical cord twist. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):736-739. doi:10.1067/S0002-9378(03)00715-4
4. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. The umbilical cord twist: Origin direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(4):833-838. doi:10.1016/S0002-9378(87)80067-4
5. Vogel M, Turowski G, eds. *Clinical Pathology of the Placenta*. De Gruyter; 2019. doi:10.1515/9783110452600
6. Baergen RN. *Manual of Pathology of the Human Placenta*. Springer US; 2011. doi:10.1007/978-1-4419-7494-5
7. Redline R, ed. *Placental and Gestational Pathology*. Cambridge University Press; 2018.
8. Peng HQ, Smith-Levitin M, Rochelson B, Kahn E. Umbilical Cord Stricture and Overcoiling are Common Causes of Fetal Demise. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(1):14-19. doi:10.2350/05-05-0051.1
9. Schachter M, Tovbin Y, Arieli S, Friedler S, Ron-El R, Sherman D. In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa. *Fertil Steril.* 2002;78(3):642-643. doi:10.1016/S0015-0282(02)03253-3
10. McNamara H, Hutcheon JA, Platt RW, Benjamin A, Kramer MS. Risk Factors for High and Low Placental Weight: Risk factors for high and low placental weight. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(2):97-105. doi:10.1111/ppe.12104
11. Brown HL, Miller JM, Khawli O, Gabert HA. Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstet Gynecol.* 1988;71(6 Pt 1):914-917.
12. Fox H. The Significance of Placental Infarction in Perinatal Morbidity and Mortality. *Neonatology.* 1967;11(1-2):87-105. doi:10.1159/000240056
13. Katzman PJ, Genest DR. Maternal Floor Infarction and Massive Perivillous Fibrin Deposition: Histological Definitions, Association with Intrauterine Fetal Growth Restriction, and Risk of Recurrence. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5(2):159-164. doi:10.1007/s10024001-0195-y
14. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698-713. doi:10.5858/arpa.2015-0225-CC

15. Altemani A, Gonzatti A, Metze K. How many paraffin blocks are necessary to detect villitis? *Placenta*. 2003;24(1):116-117. doi:10.1053/plac.2002.0875
16. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):417-426. doi:10.1016/s0002-9378(00)70233-x
17. Khong TY, Malcomson RDG. *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. 5. ed. Springer; 2016.
18. Khong TY, Mooney EE, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ, eds. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-319-97214-5
19. Vogel M. *Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik*. 2. Aufl. Springer; 1996.
20. Kiran N, Mudassar S, Adeel B. Histopathological Study of Villous Hypervascularity and Chorangiomas at Different Maternal Hemoglobin Levels. *Int J Contemp Med Res IJCMR*. 2018;5(8). doi:10.21276/ijcmr.2018.5.8.19
21. Altshuler G. Chorangiomas. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(1):71-74.
22. Soma H, Watanabe Y, Hata T. Chorangiomas and chorangioma in three cohorts of placentas from Nepal, Tibet, and Japan. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(6):1533. doi:10.1071/RD9951533
23. Srinivasan AP, Omprakash BOP, Lavanya K, Subbulakshmi Murugesan P, Kandaswamy S. A Prospective Study of Villous Capillary Lesions in Complicated Pregnancies. *J Pregnancy*. 2014;2014:1-5. doi:10.1155/2014/193925
24. Akbulut M, Sorkun HC, Bir F, Eralp A, Duzcan E. Chorangiomas: The potential role of smoking and air pollution. *Pathol - Res Pract*. 2009;205(2):75-81. doi:10.1016/j.prp.2008.05.004
25. Baergen RN, Benirschke K, Kaufmann P. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. Springer; 2005.
26. Khong T, George K. Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Chorioangiomas. *Am J Perinatol*. 1994;11(03):245-248. doi:10.1055/s-2008-1040756
27. Khong TY. Chorangioma with trophoblastic proliferation. *Virchows Arch*. 2000;436(2):167-171. doi:10.1007/PL00008217
28. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS*. 2018;126(7):561-569. doi:10.1111/apm.12849
29. Redline RW, Patterson P. Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol*. 1993;143(2):473-479.
30. Kraus FT, ed. *Placental Pathology*. Armed Forces Institute of Pathology; 2004.

31. Brink LT, Roberts DJ, Wright CA, et al. Placental pathology in spontaneous and iatrogenic preterm birth: Different entities with unique pathologic features. *Placenta*. 2022;126:54-63. doi:10.1016/j.placenta.2022.06.004
32. Knox WF, Fox H. Villitis of unknown aetiology: Its incidence and significance in placentae from a British population. *Placenta*. 1984;5(5):395-402. doi:10.1016/S0143-4004(84)80019-3
33. Kentenich H, Schwerdtfeger R, Vogel M. Lupus-Anticoagulant in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1986;46(07):467-469. doi:10.1055/s-2008-1036238
34. Redline RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1439-1446. doi:10.1016/j.humpath.2007.05.025
35. Kloos K, Vogel M. *Pathologie der Perinatalperiode: Grundlage, Methodik und erste Ergebnisse einer Kyematopathologie; 54 Tabellen*. Thieme; 1974.
36. Roberts DJ, Polizzano C. *Atlas of Placental Pathology*. (American Registry of Pathology, ed.). American Registry of Pathology; 2021.
37. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis. *Virchows Arch*. 1998;432(2):159-162. doi:10.1007/s004280050150
38. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: Association with pathological findings. *J Med Virol*. 2008;80(10):1776-1782. doi:10.1002/jmv.21293
39. Altshuler G, Russell P. The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection. *Curr Top Pathol Ergeb Pathol*. 1975;60:64-112.
40. Vogel M, Turowski G, eds. 9. Inflammatory disorders. In: *Clinical Pathology of the Placenta*. De Gruyter; 2019:179-226. doi:10.1515/9783110452600-009
41. Lee AX, Tan BRY, Kho CL, Tan KT. Chronic histiocytic intervillitis (CHI): an under-recognised condition with potential serious sequelae in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e241637. doi:10.1136/bcr-2021-241637
42. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol*. 2022;13:825075. doi:10.3389/fimmu.2022.825075
43. Stenton S, McPartland J, Shukla R, et al. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: A multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. *eClinicalMedicine*. 2022;47:101389. doi:10.1016/j.eclim.2022.101389
44. Dancey S, Mery E, Esteves A, et al. Placenta pathology in recipient versus donor oocyte derivation for in vitro fertilization in a setting of hypertensive disorders of pregnancy and IUGR. *Placenta*. 2021;108:114-121. doi:10.1016/j.placenta.2021.03.012

45. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol.* 2022;13:825075. doi:10.3389/fimmu.2022.825075
46. Hodyl NA, Aboustate N, Bianco-Miotto T, Roberts CT, Clifton VL, Stark MJ. Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta.* 2017;57:79-86. doi:10.1016/j.placenta.2017.06.009
47. Redline RW, Minich N, Taylor HG, Hack M. Placental Lesions as Predictors of Cerebral Palsy and Abnormal Neurocognitive Function at School Age in Extremely Low Birth Weight Infants (<1 kg). *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(4):282-292. doi:10.2350/06-12-0203.1
48. Mir IN, Johnson-Welch SF, Nelson DB, Brown LS, Rosenfeld CR, Chalak LF. Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):849.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2015.09.072
49. Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. *Semin Perinatol.* 2015;39(1):2-8. doi:10.1053/j.semperi.2014.10.002
50. Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Arch.* 2003;1(1):1-1. doi:10.1007/s00428-004-1032-2
51. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! *APMIS.* 2018;126(7):589-601. doi:10.1111/apm.12796
52. Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Arch.* 2003;1(1):1-1. doi:10.1007/s00428-004-1032-2
53. Levy M, Alberti D, Kovo M, et al. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(6):1397-1404. doi:10.1007/s00404-020-05546-x
54. Levy M, Mizrahi Y, Leytes S, et al. Can Placental Histopathology Lesions Predict Recurrence of Small for Gestational Age Neonates? *Reprod Sci.* 2018;25(10):1485-1491. doi:10.1177/1933719117749757
55. Levy M, Kovo M, Schreiber L, et al. Pregnancy outcomes in correlation with placental histopathology in subsequent pregnancies complicated by preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:163-168. doi:10.1016/j.preghy.2019.09.021
56. Rotshenker-Olshinka K, Michaeli J, Srebnik N, et al. Recurrent intrauterine growth restriction: characteristic placental histopathological features and association with prenatal vascular Doppler. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(6):1583-1589. doi:10.1007/s00404-019-05339-x

57. Mizrachi Y, Barber E, Torem M, et al. Is there a role for placental histopathology in predicting the recurrence of preterm birth? *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):917-923. doi:10.1007/s00404-019-05266-x
58. RCPA. Placenta: single and multiple. The Royal college pathologists of Australasia, Guideline 2019. 2019. <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/Macroscopic-Cut-Up-Manual/Gynaecology-and-perinatal/Placenta>
59. Evans, Clair, Cox, Philip. Tissue pathway for histopathological examination of the placenta. Published online October 2018.
60. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(5):449-476.
61. Hargitai B. BEST PRACTICE NO 178: Examination of the human placenta. *J Clin Pathol.* 2004;57(8):785-792. doi:10.1136/jcp.2003.014217
62. Salmani D, Purushothaman S, Somashekara S, et al. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(2):352. doi:10.4103/0976-9668.136182
63. Bustamante Helfrich B, Chilukuri N, He H, et al. Maternal vascular malperfusion of the placental bed associated with hypertensive disorders in the Boston Birth Cohort. *Placenta.* 2017;52:106-113. doi:10.1016/j.placenta.2017.02.016
64. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules.* 2021;11(11):1625. doi:10.3390/biom11111625
65. South Australian Perinatal Practice Guideline. Histopathology Management of the Placenta, Version 2. Published online February 12, 2019. Accessed September 17, 2022. <https://www.sahealth.sa.gov.au>
66. Roberts DJ, Baergen RN, Boyd TK, et al. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5):497-508.e4. doi:10.1016/j.ajog.2022.12.017
67. Weiner E, Mizrachi Y, Grinstein E, et al. The role of placental histopathological lesions in predicting recurrence of preeclampsia: Placental histopathology and the prediction of preeclampsia recurrence. *Prenat Diagn.* 2016;36(10):953-960. doi:10.1002/pd.4918
68. Holzman CB, Senagore P, Xu J, et al. Maternal risk of hypertension 7-15 years after pregnancy: clues from the placenta. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(5):827-836. doi:10.1111/1471-0528.16498

69. Benton SJ, Mery EE, Grynspan D, Gaudet LM, Smith GN, Bainbridge SA. Placental Pathology as a Tool to Identify Women for Postpartum Cardiovascular Risk Screening following Preeclampsia: A Preliminary Investigation. *J Clin Med*. 2022;11(6):1576. doi:10.3390/jcm11061576
70. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis. *Virchows Arch*. 1998;432(2):159-162. doi:10.1007/s004280050150
71. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: Association with pathological findings. *J Med Virol*. 2008;80(10):1776-1782. doi:10.1002/jmv.21293
72. Altshuler G, Russell P. The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection. *Curr Top Pathol Ergeb Pathol*. 1975;60:64-112.
73. Vogel M, Turowski G, eds. 9. Inflammatory disorders. In: *Clinical Pathology of the Placenta*. De Gruyter; 2019:179-226. doi:10.1515/9783110452600-009
74. Lee AX, Tan BRY, Kho CL, Tan KT. Chronic histiocytic intervillitis (CHI): an under-recognised condition with potential serious sequelae in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e241637. doi:10.1136/bcr-2021-241637
75. Stenton S, McPartland J, Shukla R, et al. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: A multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. *eClinicalMedicine*. 2022;47:101389. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101389
76. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(5):449-476.
77. New South Wales Government HG. Maternity- Indications for placental histological examination. Published online May 2014.
78. Flenady V, King J, Charles A, et al. Clinical practice guideline for perinatal mortality for the Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Perinatal Mortality Group. Published online April 2009.
79. Zabel RR, Favaro RR, Groten T, Brownbill P, Jones S. Ex vivo perfusion of the human placenta to investigate pregnancy pathologies. *Placenta*. 2022;130:1-8. doi:10.1016/j.placenta.2022.10.006
80. Dudenhausen JW, Pschyrembel W, Obladen M, Grab D. *Praktische Geburtshilfe: Mit Geburtshilflichen Operationen*. 22., erweiterte und korrigierte Auflage. De Gruyter; 2019.
81. World Health Organization. Preterm birth. Fact sheet N° 363. Published online February 19, 2018. Accessed September 17, 2022. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
82. Rody A, Liedtke C, eds. *Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe für die Praxis*. Georg Thieme Verlag; 2016:b-004-129996. doi:10.1055/b-004-129996

83. Berger, Richard. AWMF S2k Leitlinie (Registernummer 015 - 025) Prävention und Therapie der Frühgeburt. Published online February 1, 2019. Accessed September 17, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>
84. IQTIG. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020, Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren. Published online October 1, 2022. Accessed September 17, 2022. https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEHBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf
85. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1261-1275. doi:10.1136/jcp.2008.055244
86. Catov JM, Muldoon MF, Gandley RE, et al. Maternal Vascular Lesions in the Placenta Predict Vascular Impairments a Decade After Delivery. *Hypertension*. 2022;79(2):424-434. doi:10.1161/hypertensionaha.121.18394
87. Mizrachi Y, Barber E, Torem M, et al. Is there a role for placental histopathology in predicting the recurrence of preterm birth? *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):917-923. doi:10.1007/s00404-019-05266-x
88. Hodyl NA, Aboustate N, Bianco-Miotto T, Roberts CT, Clifton VL, Stark MJ. Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta*. 2017;57:79-86. doi:10.1016/j.placenta.2017.06.009
89. Roberts DJ. Placental Pathology, a Survival Guide. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):641-651. doi:10.5858/2008-132-641-PPASG
90. Gardella B, Dominoni M, Scatigno AL, et al. What is known about neuroplacentology in fetal growth restriction and in preterm infants: A narrative review of literature. *Front Endocrinol*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.936171
91. Evans, Clair, Cox, Philip. Tissue pathway for histopathological examination of the placenta. Published online October 2018.
92. South Australian Perinatal Practice Guideline. Histopathology Management of the Placenta, Version 2. Published online February 12, 2019. Accessed September 17, 2022. <https://www.sahealth.sa.gov.au>
93. Freedman AA, Miller GE, Ernst LM. Chronic villitis: Refining the risk ratio of recurrence using a large placental pathology sample. *Placenta*. 2021;112:135-140. doi:10.1016/j.placenta.2021.07.298
94. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):426-436. doi:10.1097/AOG.0000000000001246

95. Venkatesh KK, Jackson W, Hughes BL, Laughon MM, Thorp JM, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol.* 2019;39(5):673-682. doi:10.1038/s41372-019-0322-0
96. Venkatesh KK, Jackson W, Hughes BL, Laughon MM, Thorp JM, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol.* 2019;39(5):673-682. doi:10.1038/s41372-019-0322-0
97. Lahra MM, Gordon A, Jeffery HE. Chorioamnionitis and fetal response in stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):229.e1-229.e4. doi:10.1016/j.ajog.2006.10.900
98. Toth, Bettina. AWMF S2k-Leitlinie (Registernummer 015 - 050) Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Published online May 1, 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-050>
99. Jindal P, Regan L, Fourkala EO, et al. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review. *Hum Reprod.* 2007;22(2):313-316. doi:10.1093/humrep/del128
100. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):25-32. doi:10.1016/j.jri.2009.12.006
101. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta.* 2004;25(7):642-648. doi:10.1016/j.placenta.2003.12.006
102. Sebire NJ. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1067-1071. doi:10.1093/humrep/17.4.1067
103. Zhang X, Wei H. Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 2021;12:728291. doi:10.3389/fimmu.2021.728291
104. Kuon RJ, Weber M, Heger J, et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(4):e12721. doi:10.1111/aji.12721
105. Evans, Clair, Cox, Philip. Tissue pathway for histopathological examination of the placenta. Published online October 2018.
106. Pinar H, Koch M, Hawkins H, et al. The Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN) Placental and Umbilical Cord Examination Protocol. *Am J Perinatol.* 2011;28(10):781-792. doi:10.1055/s-0031-1281509
107. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences: Placental abruption, epidemiology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(2):140-149. doi:10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x

108. Schlembach, Dietmar. AWMF S2k Leitlinie (Registernummer 015 - 063) Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie. Published online August 1, 2022. Accessed September 17, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-063.html>
109. Ruiter L, Ravelli ACJ, de Graaf IM, Mol BWJ, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):573.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.019
110. McNestry C, Killeen SL, Crowley RK, McAuliffe FM. Pregnancy complications and later life women's health. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(5):523-531. doi:10.1111/aogs.14523
111. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;148(2):125-130. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.10.005
112. Berger, Richard. AWMF S2k Leitlinie (Registernummer 015 - 025) Prävention und Therapie der Frühgeburt. Published online February 1, 2019. Accessed September 17, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>
113. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules*. 2021;11(11):1625. doi:10.3390/biom11111625
114. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1261-1275. doi:10.1136/jcp.2008.055244
115. Mittal N, Byard RW, Dahlstrom JE. A practical guide to placental examination for forensic pathologists. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020;16(2):295-312. doi:10.1007/s12024-019-00214-2
116. Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5 (Pt 1)):760-766.
117. Naeye R. Can meconium in the amniotic fluid injure the fetal brain? *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):720-724. doi:10.1016/0029-7844(95)00289-4
118. Chen S, Shenoy A. Placental Pathology and the Developing Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2022;42:100975. doi:10.1016/j.spen.2022.100975
119. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(12):1785-1791. doi:10.5858/2000-124-1785-PLAWCP
120. Sienko A, Altshuler G. Meconium-induced umbilical vascular necrosis in abortuses and fetuses: a histopathologic study for cytokines. *Obstet Gynecol*. 1999;94(3):415-420. doi:10.1016/s0029-7844(99)00307-5

121. Cimic A, Baergen RN. Meconium-Associated Umbilical Vascular Myonecrosis: Correlations with Adverse Outcome and Placental Pathology. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2016;19(4):315-319. doi:10.2350/15-06-1660-OA.1
122. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta.* 2020;96:10-18. doi:10.1016/j.placenta.2020.05.003
123. Heazell AEP, Moll SJ, Jones CJP, Baker PN, Crocker IP. Formation of Syncytial Knots is Increased by Hyperoxia, Hypoxia and Reactive Oxygen Species. *Placenta.* 2007;28:S33-S40. doi:10.1016/j.placenta.2006.10.007
124. Crocker IP, Tansinda DM, Baker PN. Altered cell kinetics in cultured placental villous explants in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Pathol.* 2004;204(1):11-18. doi:10.1002/path.1610
125. Lin M, Mauroy B, James JL, Tawhai MH, Clark AR. A multiscale model of placental oxygen exchange: The effect of villous tree structure on exchange efficiency. *J Theor Biol.* 2016;408:1-12. doi:10.1016/j.jtbi.2016.06.037
126. Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis.* 2020;23(2):105-117. doi:10.1007/s10456-019-09694-w
127. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-128. doi:10.1159/000359969
128. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57. doi:10.1002/ijgo.13522
129. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):435-456. doi:10.1002/uog.26020
130. Chalak L, Redline RW, Goodman AM, et al. Acute and Chronic Placental Abnormalities in a Multicenter Cohort of Newborn Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2021;237:190-196. doi:10.1016/j.jpeds.2021.06.023
131. Mir IN, Johnson-Welch SF, Nelson DB, Brown LS, Rosenfeld CR, Chalak LF. Placental pathology is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse developmental outcomes following hypothermia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):849.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2015.09.072

132. Bingham A, Gundogan F, Rand K, Laptook AR. Placental findings among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2019;39(4):563-570. doi:10.1038/s41372-019-0334-9
133. Chalak L, Redline RW, Goodman AM, et al. Acute and Chronic Placental Abnormalities in a Multicenter Cohort of Newborn Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2021;237:190-196. doi:10.1016/j.jpeds.2021.06.023
134. Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. III. The histopathology of villitis of unknown aetiology. *Placenta.* 1980;1(3):227-244. doi:10.1016/s0143-4004(80)80005-1
135. Roberts DJ, Oliva E. Clinical significance of placental examination in perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(5):255-264. doi:10.1080/14767050600676349
136. Hoyert DL, Gregory ECW. Cause-of-death Data From the Fetal Death File, 2015-2017. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2020;69(4):1-20.
137. Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(3):167-175. doi:10.1016/j.siny.2017.02.005
138. Heazell AEP, Martindale EA. Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth? *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(3):225-228. doi:10.1080/01443610802716042
139. Taweevisit M, Thorner PS. Placental Findings Contributing to Perinatal Death: A 15-Year Retrospective Review from a Teaching Hospital in Thailand. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(1):18-28. doi:10.1080/15513815.2020.1747121
140. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, et al. Human Cytomegalovirus Infection Is Detected Frequently in Stillbirths and Is Associated With Fetal Thrombotic Vasculopathy. *J Infect Dis.* 2011;203(11):1526-1533. doi:10.1093/infdis/jir121
141. Mostoufi-Zadeh M, Weiss LM, Driscoll SG. Nonimmune hydrops fetalis: A challenge in perinatal pathology. *Hum Pathol.* 1985;16(8):785-789. doi:10.1016/s0046-8177(85)80249-5
142. Merry-Sperry AD, Chaffin DG, Denning KL, Shamma B, Massey C, Werthammer J. Placental Chorioangioma with Nonimmune Hydrops Fetalis. *South Med J.* 2018;111(8):457-459. doi:10.14423/smj.0000000000000840
143. Horgan R, Critchlow E, Wodoslawsky S, Rice S, Hecht JL, Al-Kouatly HB. Placental phenotype in non-immune hydrops fetalis with negative standard workup. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(5):702-703. doi:10.1002/uog.24970
144. Bellini C, Fulcheri E, Rutigliani M, et al. Immunohistochemistry in non-immune hydrops fetalis: A single center experience in 79 fetuses. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1189-1196. doi:10.1002/ajmg.a.33191

145. Grafe MR. The Correlation of Prenatal Brain Damage with Placental Pathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53(4):407-415. doi:10.1097/00005072-199407000-00013
146. Redline R, ed. *Placental and Gestational Pathology*. Cambridge University Press; 2018.
147. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(5):449-476.
148. De Paepe ME, Burke S, Luks FI, Pinar H, Singer DB. Demonstration of Placental Vascular Anatomy in Monochorionic Twin Gestations. *Pediatr Dev Pathol*. 2002;5(1):37-44. doi:10.1007/s10024-001-0089-z
149. Fitzgerald B. Histopathological examination of the placenta in twin pregnancies. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2018;126(7):626-637. doi:10.1111/apm.12829
150. Benirschke K, Masliah E. The placenta in multiple pregnancy: outstanding issues. *Reprod Fertil Dev*. 2001;13(8):615. doi:10.1071/rd01037
151. Hubinont C, Lewi L, Bernard P, Marbaix E, Debève F, Jauniaux E. Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):S91-S102. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.054
152. Paepe MED. Examination of the twin placenta. *Semin Perinatol*. 2015;39(1):27-35. doi:10.1053/j.semperi.2014.10.005
153. Khullar P, Hon JD, Sethi S, Kim J, Iqbal M, Chavez MR. Placental Infections. *Clin Obstet Gynecol*. 2025;68(1):119-129. doi:10.1097/grf.0000000000000919
154. Strunk T, Doherty D, Jacques MBiostat A, et al. Histologic Chorioamnionitis Is Associated With Reduced Risk of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012;129(1):e134-e141. doi:10.1542/peds.2010-3493
155. Lin J, Gu W, Huang H. Effects of Paternal Obesity on Fetal Development and Pregnancy Complications: A Prospective Clinical Cohort Study. *Front Endocrinol*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.826665
156. Chen YH, Chen WY, Chang CY, et al. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births. *J Chin Med Assoc*. 2023;86(3):324-329. doi:10.1097/jcma.0000000000000871
157. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101-114. doi:10.1016/j.placenta.2014.11.021
158. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*. 2012;33(4):244-251. doi:10.1016/j.placenta.2011.11.010

159. Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):511-526. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.054
160. Cramer SF, Heller DS. Placenta Accreta and Placenta Increta: An Approach to Pathogenesis Based on the Trophoblastic Differentiation Pathway. *Pediatr Dev Pathol.* 2016;19(4):320-333. doi:10.2350/15-05-1641-oa.1
161. Henrich W, Braun T. Klinisches Management bei Placenta praevia und pathologischer Plazentainvasion. *Gynäkol.* 2013;46(11):808-816. doi:10.1007/s00129-013-3165-3
162. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J, for the FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology,. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;140(3):265-273. doi:10.1002/ijgo.12407
163. Jauniaux E, Grønbeck L, Bunce C, Langhoff-Roos J, Collins SL. Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(11):e031193. doi:10.1136/bmjopen-2019-031193
164. Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):208-218. doi:10.1016/j.ajog.2019.01.233
165. Schwickert A, Henrich W, Vogel M, et al. Placenta Percreta Presents with Neoangiogenesis of Arteries with Von Willebrand Factor-Negative Endothelium. *Reprod Sci.* 2022;29(4):1136-1144. doi:10.1007/s43032-021-00763-4
166. Braun T, Beekhuizen HJ, Morlando M, et al. Developing a database for multicenter evaluation of placenta accreta spectrum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(S1):7-11. doi:10.1111/aogs.14085
167. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. *Mod Pathol.* 2020;33(12):2382-2396. doi:10.1038/s41379-020-0569-1
168. Jauniaux E, Hussein AM, Elbarmelgy RM, Elbarmelgy RA, Burton GJ. Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):243.e1-243.e10. doi:10.1016/j.ajog.2021.08.026
169. Benton SJ, Mery EE, Grynspan D, Gaudet LM, Smith GN, Bainbridge SA. Placental Pathology as a Tool to Identify Women for Postpartum Cardiovascular Risk Screening following Preeclampsia: A Preliminary Investigation. *J Clin Med.* 2022;11(6):1576. doi:10.3390/jcm11061576

170. Garrod A, Batra G, Ptacek I, Heazell A. Duration and Method of Tissue Storage Alters Placental Morphology – Implications for Clinical and Research Practice. *Placenta*. 2013;34(9):A58. doi:10.1016/j.placenta.2013.06.173
171. Engel KB, Moore HM. Effects of Preanalytical Variables on the Detection of Proteins by Immunohistochemistry in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):537-543. doi:10.5858/2010-0702-RAIR.1
172. von Ahlfen S, Missel A, Bendrat K, Schlumpberger M. Determinants of RNA Quality from FFPE Samples. Fraser P, ed. *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1261. doi:10.1371/journal.pone.0001261
173. Buesa RJ, Peshkov MV. How much formalin is enough to fix tissues? *Ann Diagn Pathol*. 2012;16(3):202-209. doi:10.1016/j.anndiagpath.2011.12.003
174. Grady C, Eckstein L, Berkman B, et al. Broad Consent for Research With Biological Samples: Workshop Conclusions. *Am J Bioeth*. 2015;15(9):34-42. doi:10.1080/15265161.2015.1062162
175. Bundesministerium für Gesundheit. Nationales Gesundheitsziel Gesundheit rund um die Geburt. Published online August 8, 2019. Accessed September 17, 2022. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Nationales_Gesundheitsziel_Gesundheit_rund_um_die_Geburt.pdf
176. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp*. Published online 2006:359-363.
177. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007;7:16. doi:10.1186/1472-6947-7-16
178. Boudin F, Nie JY, Bartlett JC, Grad R, Pluye P, Dawes M. Combining classifiers for robust PICO element detection. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2010;10:29. doi:10.1186/1472-6947-10-29
179. Wienke A, Nölling T. Urheberrechte an medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien. *GMS Mitteilungen Aus AWMF 9Doc17 ISSN 1860-4269*. Published online 2012. doi:10.3205/AWMF000265
180. Weyerstahl T, Stauber M, eds. *Gynäkologie Und Geburtshilfe*. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2013:b-002-94109. doi:10.1055/b-002-94109

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	2025/12/23
Nächste Überprüfung geplant:	2030/12/24
Gültigkeit bis	2030/12/22

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online