

SAMENVATTING

Na een korte inleiding in Hoofdstuk 1 wordt in Hoofdstuk 2 een overzicht gegeven van de literatuur. Achtereenvolgens komen aan de orde de spiraalarterie buiten de zwangerschap, tijdens de ongestoorde zwangerschap en bij toxicose en onderontwikkeling. Bij de uiteenzetting, die aanvangt met de bespreking van de uteriene bloedvoorziening, wordt aangegeven wat onder de spiraalarterie in dit proefschrift wordt verstaan:

het distale gedeelte van de radiaalarterie gerekend vanaf het binnenste één derde gedeelte van het myometrium en eindigend in de subepitheliale plexus (c.q. in de intervulleuze ruimte). Er blijken geen wezenlijke histologische verschillen tussen de spiraalarterie en de basaalarterie te bestaan, afgezien van bepaalde intimaverdikkingen, die alleen in de spiraalarterie voorkomen.

In het begin van de zwangerschap treedt een decidualisatie op van het endometrium in de buurt van de conceptus en rond de spiraalarteriën. In de wand van de arteriën verdwijnen de elastinemembranen, daarnaast treedt er hypertrofie en proliferatie op van cellen waarvan de oorsprong niet zeker is: endotheel of geïnva-deerde trofoblast? De gebeurtenissen in de contactzone tussen conceptus en maternaal weefsel worden beschreven, waarbij de nadruk valt op de migratie van trofoblastcellen. Er is een intraluminale migratie van trofoblastcellen, die in het distale segment van de spiraalarteriën de endotheelcellen tijdelijk vervangen. Simultaan met de intraluminale invasie vindt er een stromale migratie van trofoblast plaats: deels als syncytiale "streamers", deels als solitaire "zwerfcellen", waarbij het reuscellig karakter van deze cellen soms zeer opvallend is. Ook via de stromale migratie komen waarschijnlijk trofoblastcellen in de wand van de spiraalarterie terecht ("stellate cells"). De structuur van de vaatwand verandert uiteindelijk zodanig dat een wijde buis ontstaat, bestaande uit fibrinoïde substantie waarin trofoblastcellen zijn ingebed ("PAS-positieve quirlende" genoemd). Dit is een proces dat tijdens de ongecompliceerde zwangerschap voortschrijdt vanaf het distale deel van de arterie zodat aan het eind

van de zwangerschap zelfs een deel van de arteria radialis deze "degeneratieve" verschijnselen kan vertonen. Al deze veranderingen, samen met eveneens optredende hypertrofie en despiralisering, moeten volgens Brosens c.s. (1967) gezien worden als een fysiologische aanpassing van de spiraalarterie aan de circulatoire eisen die door de zwangerschap gesteld worden. Twee belangrijke aspecten van deze fysiologische vaatveranderingen, de "stellate cells" en de fibrinoïde degeneratie van de wand, worden in 2.2.4.4. en 2.2.4.5. diepgaand besproken.

Twee groepen van onderzoekers hebben zich tot nu toe vooral beziggehouden met de spiraalarterie bij zwangerschapstoxicose en foetale onderontwikkeling, nl. die van Brosens c.s. (1972, 1977) en die van Bonnar c.s. (1975) en Sheppard en Bonnar (1976). De eersten komen tot de conclusie, dat bij toxicose de bovenbeschreven vaatwandveranderingen in het algemeen achterwege blijven, waardoor de fysiologische dilatatie van de spiraalarterie uitblijft met nadelige gevolgen voor de uteroplacentaire circulatie. Daarbij komt nog het optreden van een ander fenomeen, dat specifiek is voor toxicose en voor spiraalarteriën die niet "fysiologisch veranderd" zijn: de acute atherose. Op basis hiervan kan gemakkelijk trombusvorming optreden waardoor volledige afsluiting van het vat en infarcering van de placenta. Bij foetale onderontwikkeling zonder toxicose blijken de fysiologische vaatveranderingen in ongeveer de helft van de gevallen te ontbreken. Bonnar c.s. vonden bij onderontwikkeling atheromateuze plaques in die spiraalarteriën die correspondeerden met infarcten in de placenta. Het belangrijkste verschil in de opvattingen van de beide onderzoeksgroepen betreft het begrip "acute atherose".

In Hoofdstuk 3 en 4 komt het eigen onderzoek aan de orde.

Het deel van het onderzoek, dat in Hoofdstuk 3 beschreven wordt, handelt over de volgende vraagstelling:

- I Zijn de door Brosens als fysiologisch beschouwde veranderingen van de spiraalarterie, door ons aangegeven als (+)ZVF, een kenmerk van de ongestoorde zwangerschap?
- II Indien blijkt dat vraag I bevestigend kan worden beantwoord, is het achterwege blijven van het ZVF dan geassocieerd met een stoornis waarvan men dit op grond van de literatuurgegevens of

de aard van de stoornis kan verwachten?

1. Is de afwezigheid van het ZVF een kenmerk van zwangerschapstoxicose, zoals eveneens door Brosens vastgesteld?
2. Houdt de afwezigheid van het ZVF verband met a. foetale onderontwikkeling zonder toxicose; b. het feit of de onderontwikkeling al of niet een vermoedelijke oorzaak heeft; c. het feit of de onderontwikkeling al of niet ernstig is?
3. Is er een relatie tussen het afwezig zijn van het ZVF en infarcering, gewicht of functie van de placenta?

Bij 277 zwangeren werd weefsel uit het placentabed verkregen door biopteren van het placentabed bij sectio Caesarea, door curettage en biopteren van het placentabed direct post partum en in een klein aantal gevallen door gebruik te maken van hysterectomiepreparaten van zwangeren. Slechts 93 van de preparaten waren representatief en bruikbaar voor het onderzoek. Een aantal klinische gegevens werd vastgelegd. De histologische beoordeling geschiedde onafhankelijk van de klinische gegevens. Uiteindelijk bestond het onderzochte materiaal uit 23 biopsiën afkomstig van een ongestoorde zwangerschap, 15 biopsiën van zwangerschappen met complicaties die wellicht een effect op de foetale groei zouden kunnen hebben, 25 biopsiën van anderszins gestoorde zwangerschappen en 30 van zwangerschappen met genuine of gesuperponeerde toxicose.

De veranderingen, in de literatuur beschreven als "fysiologische vaatveranderingen" worden in dit proefschrift aangeduid als zwangerschapsvaatveranderingen (ZVV). Voor het vaststellen of deze veranderingen al dan niet *volloende* zijn opgetreden wordt gebruik gemaakt van de uitdrukking zwangerschapsvaatfenomeen (ZVF). Slechts bij één van de 23 zwangeren met een ongecompliceerde graviditeit ontbrak het ZVF. Dit bevestigt de opvatting dat het hier om een in wezen normaal fenomeen gaat. Daarentegen was het ZVF achterwege gebleven bij 29 van de 30 toxicosepatiënten, d.w.z. dat bij vrijwel alle onderzochte toxicosepatiënten de spiraalarterie zijn basisstructuur had behouden. In ongeveer de helft van de gevallen van foetale onderontwikkeling konden geen tekenen van een ZVF aangetroffen worden. Bij ernstige onderontwikkeling bleef het ZVF vaker achterwege dan bij minder ernstige vormen. Ook bij een verminderde placentacapaciteit blijkt

het ZVF vaker te ontbreken dan bij een adequate capaciteit. De combinatie van ontbreken van het ZVF en een desondanks normaal geboortegewicht kwam vooral voor bij patiënten met toxicose.

In de discussie wordt de betrouwbaarheid van de resultaten nagegaan en worden de begrippen toxicose en onderontwikkeling nader besproken. De resultaten van het onderzoek zijn goed vergelijkbaar met die van Brosens c.s. (1972, 1977) en die van Bonnar c.s. (1975) en Sheppard en Bonnar (1976). Verondersteld wordt dat placenta-infarcering door locale vaatobstructie vooral dan tot onderontwikkeling zal leiden, wanneer er tevens een diffuse belemmering van de aanvoerlijnen is, in de vorm van een diffuus ontbreken van het ZVF. Inderdaad blijkt bij placenta-infarcering het ZVF significant vaker achterwege te zijn gebleven wanneer tevens foetale onderontwikkeling aanwezig was, dan wanneer het kind voor de duur van de zwangerschap een adequaat geboortegewicht had. Anderzijds worden bij een ontbrekend ZVF ~~en toxicose~~ regelmatig kinderen met een normaal gewicht geboren. Dit leidt tot de opstelling van een hypothese, waarin de bloeddrukstijging bij zwangerschapstoxicose gezien wordt als een compensatiemechanisme voor de ontoereikende uteroplacentaire circulatie ontstaan door het ontbreken van het ZVF. Het achterwege blijven van deze vaatveranderingen wordt hierbij beschouwd als een pathologisch gebeuren van centrale betekenis bij het ontstaan van onderontwikkeling en toxicose. De daarbij optredende bloeddrukstijging wordt dan alleen als ongunstig gezien, wanneer deze als compensatiemechanisme over zijn doel heen schiet en tot secundaire vaatveranderingen leidt, waarvoor de onvervanderde spiraalarteriën extra vulneerabel zouden zijn. Ook bij ontbreken van een bloeddrukstijging zou er meer kans op onderontwikkeling zijn. Deze constructie is schematisch weergegeven in Fig. 14 en 15. Tenslotte wordt aandacht geschonken aan de plaats die het effect van roken in deze veronderstelling zou kunnen innemen. De in de literatuur gesignaleerde "beschermende" werking van het roken van sigaretten voor toxicose, zou kunnen berusten op het bloeddrukverlagende effect van in de rook voorkomend thiocyanat. In het kader van de opgestelde hypothese zou het algemeen erkende samengaan van roken en onderontwikkeling kunnen worden verklaard

door het gedeeltelijk wegvallen van het compensatiemechanisme van de toxicose.

Hoofdstuk 4 geeft de resultaten weer van het onderzoek naar de differentiatie van de trofoblast in het placentabed. Naast morfologische werden enzymhistochemische kenmerken onderzocht. Er wordt een antwoord gezocht op de volgende vragen:

- I Laten de verschillende trofoblastcellen in het placentabed zich in het verloop van de zwangerschap in enzymhistochemisch opzicht van elkaar en van de placentatrofoblast onderscheiden en kan worden aangetoond dat de in de wand van de spiraalarterie gelegen "stellate cells" inderdaad van trofoblastaire origine zijn zoals op grond van morfologische kenmerken (E.M.) wordt aangenomen?
 - II Zijn er bij vergelijking tussen het placentabed *met* en dat *zonder* het ZVF verschillen aan te tonen in:
 - a. het karakter van de trofoblast (morfologisch en enzymhistochemisch)?
 - b. de mate waarin de trofoblast het placentabed invadeert?
 - III Toont de typische PAS-positieve substantie in de arteriewand waarin de "stellate cells" zijn ingebed (2.2.4.5.) kenmerken die wijzen op insudatie van uit de bloedbaan afkomstige bestanddelen, zoals b.v. de aanwezigheid van fibrine?
- Het onderzochte materiaal is hetzelfde als dat gebruikt bij het in Hoofdstuk 3 beschreven onderzoek, aangevuld met enkele hysterectomiepreparaten. De volgende enzymhistochemische reacties werden uitgevoerd:
- alkalische fosfatase (AF)
 - adenosine trifosfatase (ATP-ase)
 - adenosine monofosfatase (AMP-ase)
 - nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase (NADH-red.)
 - 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -OH-St.D.)

Op grond van de met deze methoden gevonden resultaten mag, althans voor een deel van de "stellate cells", worden aangenomen dat zij een trofoblastaire herkomst hebben en dat de aard van deze cellen niet verschilt bij aan- of afwezigheid van het ZVF. Er zijn meer trofoblastaire reuscellen in de de spiraalarteriën

omgevende trofoblast bij toxicosepatiënten, bij wie het ZVF achterwege gebleven is, dan bij zwangeren met ZVF. Door toepassing van een indirecte immunofluorescentietechniek kon worden aangetoond dat serumeiwitten niet aanwezig waren in de door de PAS-positieve guirlande (onderdeel van de ZVV) gekenmerkte gebieden van de vaatwand.

In de discussie wordt gespeculeerd dat de invasie van met name de via het stroma migrerende trofoblast, die als een essentiële voorwaarde wordt gezien voor een goede bloedvoorziening van de placenta, bepaald wordt door een zuurstofgradient. Een stoornis in deze chemotaxis, door b.v. afwijkingen in de wand van de spiraalarterie of een primaire afwijking van de trofoblast zelf, kan vervolgens aanleiding zijn tot het achterwege blijven van de fysiologische veranderingen van de spiraalarterie. Het grotere aantal reuscellen dat hierbij gevonden wordt, zou eveneens uiting kunnen zijn van deze migratiestoornis van de trofoblast, waarbij de cel zich in een andere richting heeft gedifferentieerd.