

Microscopische bouw van de vrouwelijke genitaliën

.....
Docenten Dr. P.C. Ewing - Graham en dr.ir. J.A. Visser

1 Toelichting

1.1 Achtergrondinformatie

Tijdens dit vaardigheidsonderwijs bestudeer je gedigitaliseerde microscopische preparaten van de inwendige genitaliën van de vrouw. Aan de hand hiervan verwerf je kennis en inzicht in de gedetailleerde bouw van de ovaria, de eileiders en de uterus in relatie tot hun functie. Er wordt bijzondere aandacht besteed aan de rijping van de eicellen en de follikels en de veranderingen die het endometrium (baarmoeder-slijmvlies) ondergaat tijdens de menstruele cyclus.

1.2 Literatuur

- Mescher AL. Junqueira's *Basic Histology*. 13th ed. New York: Lange Medical Books Mc Graw-Hill; 2013. Chapter 22, p. 449 - 478.

1.3 Overige informatie

Studiebelasting

Dit vaardigheidsonderwijs neemt twee uur in beslag (exclusief voorbereidingstijd).

Vorbereiding

Ter voorbereiding op dit vaardigheidsonderwijs dien je de betreffende hoofdstukken uit het studieboek te lezen. Kennis van de collegestof is noodzakelijk en bestudering van het e-ZO-programma *Microscopische Anatomie: Vrouwelijk Genitaal* (zie het e-ZO menu in de computerzaal) wordt sterk aanbevolen.

2 Handleiding

Dit vaardigheidsonderwijs wordt gegeven voor een groep van 60 studenten (5 x 12) met 5 assistenten. De assistent geeft een korte inleiding en is tijdens de duur van het vaardigheidsonderwijs permanent aanwezig om te helpen bij het bestuderen van de stof en om eventuele vragen te beantwoorden. Tussendoor wordt aanvullende informatie verstrekt middels PowerPoint presentaties.

2.1 Microscopische anatomie

Er zijn een zevental preparaten:

- 1 [1a: Ovarium, aap, HE,](#)
[1b: Ovarium, vrouw, HE](#)
- 2 [Corpus luteum, HE](#)
- 3 [Tuba, HE \(fallopian tube\)](#)
- 4 [4a: Uterus, proliferatiefase, HE,](#)
[4b: Uterus, secretiefase, HE](#)
- 5 [5a: Cervix, HE](#)
[5b: Cervix, PAS](#)

Preparaat 1a: Ovarium, 1b: Ovarium, HE

(1a aap, fixatie Bouin, kleuring: HE, 1b vrouw, fixatie formaline, kleuring: HE)

Doel

- Bestudering van de bouw van het ovarium met de daarin aanwezige follikels.
- Herkenning van de verschillende stadia van rijping van de oöcyten en de follikels.
- Kennis verwerving omtrent de verschillende celtypen in relatie tot hun functie.

Globale bouw van het ovarium met aangrenzende structuren

Bekijk de preparaat 1a en oriënteer je omtrent de bouw van het ovarium en de aangrenzende structuren. In het buitenste deel van de schors liggen de primordiale en primaire follikels, meestal dieper in de schors vind je secondaire en atretische follikels. De hilus ovarii is de plek waar de bloedvaten het ovarium binnenkomen.

- *Oppervlakte-bekleding:* De buitenkant van het ovarium is bekleed met één cellaag dik mesotheel. (In de literatuur wordt deze laag volkomen ten onrechte "kiemepitheel" genoemd). Mesotheel vind je ook als bekleding van de andere inwendige organen, zoals de darm, de lever, het buikvlies etc.
- *Tunica albuginea:* Laag bindweefsel direct onder het mesotheel, met een relatief grote hoeveelheid vezels en parallel aan het oppervlak van het ovarium gerangschikte cellen (fibroblasten).

Rijpingsstadia van de oöcyten en de follicels

Bij de rijping van de oöcyt en de follicel worden een aantal stadia c.q. structuren onderscheiden (De definities zijn te vinden in Mescher, A.L. (2010). *Junqueira's Basic Histology*. (12th ed.). New York: Mc Graw – Hill ; afb. 22-2 en 22-3).

- primordiale follicel
- primaire follicel
- secundaire/antrale follicel
- Graafse follicel
- atretische follicel
- corpus luteum
- corpus albicans

Bestudeer preparaat 1a en identificeer aan de hand van onderstaande beschrijving follicels in verschillende rijpingsstadia.

- *Primordiale follicel*: de kleine primaire oöcyt is omgeven door één laag platte follicel cellen. Bij rijping van de follicel worden deze cellen ronder en differentiëren uit tot granulosa cellen.
- *Primaire follicel*: de primaire oöcyt is omgeven door één of meerdere lagen van kubische granulosa cellen. (meerdere lagen granulosa cellen ontstaan door proliferatie)
- *Secundaire follicel*: vochtcollecties vormen zich tussen de granulosa cellen, uiteindelijk vormt er een ruimte met vocht: het antrum.

In achtereenvolgende stadia van rijping vinden de volgende veranderingen plaats:

- De oöcyt wordt steeds groter. Vergelijk in het preparaat de diameter van eicellen in primaire, secundaire en Graafse follicels;
 - Er wordt een zona pellucida gevormd op de grens van oöcyt en granulosa cellen;
 - De granulosa cellen prolifereren verder en vormen meer lagen;
 - Tussen de granulosa cellen vindt vloeistofophoping plaats (er ontstaan ruimten: antra), eerst in verspreid liggende gebiedjes (secundaire of antrale follicel);
 - De antra raken met elkaar verbonden en vrijwel de gehele holte van de follicel wordt met vocht gevuld. De eicel blijft door granulosa cellen omgeven, maar komt aan een kant van de nu grote holte te liggen. De follicel is nu uitgerijpt tot Graafse follicel.
- *Graafse follicel*: (rijpe of tertiaire follicel): De eicel, omgeven door granulosa cellen, ligt op een heuveltje (cumulus oophorus) in het antrum.
 - De follicel ligt perifeer en drukt op het oppervlak van het ovarium
 - Rondom de follicel (buiten de laag granulosa cellen) heeft het stroma (bindweefsel) zich rondom de follicel in twee lagen gerangschikt. De binnenste laag wordt **theca interna** genoemd, de buitenste **theca externa**.

Na de ovulatie (waarbij de eicel tezamen met enkele granulosa cellen -**corona radiata**- door het oppervlak van het ovarium uit de follikel wordt gestoten) blijft de follikel over als **corpus luteum**. In dit preparaat van het ovarium is geen corpus luteum te zien. Als de uitgestoten eicel niet bevrucht wordt dan degenerereert het corpus luteum na ongeveer 10 dagen, waarbij verbindweefseling optreedt en een **corpus albicans** ontstaat. Follikels die niet volledig uitrijpen worden **atretisch**. Atresie gebeurt door apoptose van cellen.

- *Atretische follikel*: Per definitie geldt de term atresie alleen voor degeneratie van zich nog ontwikkelende follikels. De volgende verschijnselen wijzen op atresie:
 - Loslaten van de laag granulosa cellen van de theca interna;
 - Pyknotische kernen in de laag granulosa cellen;
 - Pyknotische granulosa cellen in het antrum;
 - Aanwezigheid van fibroblasten te midden van de granulosa cellen;
 - En tot slot bindweefsel vorming op de plaats waar de atretische follikel zich bevond.

Bestudeer preparaat 1b, ovarium van een vrouw van ongeveer 40 jaar. Wegens haar leeftijd zijn er veel minder follikels aanwezig.

- 1 Welk hormoon werkt in op de theca interna cellen?
- 2 Welk hormoon wordt door de theca cellen geproduceerd?
- 3 Door welke hormonen worden de granulosa cellen aangestuurd?
- 4 Welke hormonen worden door de granulosa cellen geproduceerd?

Preparaat 2: Corpus Luteum

(mens, formolfixatie, kleuring: HE)

Doel

- Bestudering van de structuur van het corpus luteum.
- Waarnemen van de morfologische veranderingen die de theca en granulosa cellen ondergaan nadat ovulatie heeft plaatsgevonden.
- Leren welke functionele veranderingen optreden na de ovulatie.

Het corpus luteum is groot in verhouding tot de afmeting van het ovarium (ongeveer 1 cm doorsnede).

Bekijk het preparaat bij lage vergroting en bedenk hoe het corpus luteum uit het Graafse follikel ontstaat. Let bij hogere vergrotingen op de volgende kenmerken:

- De wand van de oorspronkelijk Graafse follikel is als het ware naar binnen gevouwen, daardoor vertoont het corpus luteum sterke plooingen waarin **geluteïniseerde granulosa** en **geluteïniseerde theca interna** cellen te vinden zijn.
Het oorspronkelijke centrum van de follikel bevindt zich tussen de plooingen en is gevuld met vocht en bloed.
- De geluteïniseerde granulosa cellen zijn groot ten opzichte van de oorspronkelijke afmeting (in het Graafse follikel) en veel groter dan de geluteïniseerde theca cellen. De theca cellen zijn ronder dan ze (in het Graafse follikel) waren.

- 5 Welk hormoon wordt door de theca luteinecellen geproduceerd?
- 6 Welk hormoon wordt door de granulosa luteine cellen geproduceerd?

Preparaat 3: Tuba

(mens, formolfixatie, kleuring: HE)

Doel

Bestudering van de morfologie van de tuba in relatie tot de functie.

Bekijk het preparaat in zijn totaliteit en stel vast van welk deel van de tuba dit preparaat afkomstig is (infundibulum, ampulla, isthmus of intramuraal deel?). Bestudeer vervolgens de bouw van de wand van de tuba die uit meerdere lagen bestaat:

- Een sterk geplooid slijmvlies (binnenste laag), bestaande uit éénlagig epitheel met eronder een lamina propria waarin veel kleine bloedvaten. Let op de afwisseling van trilhaar- en klierepitheelcellen;
- Twee niet duidelijk van elkaar gescheiden spierlagen

7 Welk functioneel nut heeft de combinatie van klieren en trilhaarcellen in de wand van de tuba?

Preparaat 4a: Uterus in proliferatiefase

(mens, formolfixatie, kleuring HE:)

Doel

Bestudering van de structuur van de uterus in relatie tot de menstruele cyclus.

Bestudeer het preparaat eerst bij lage vergroting en onderscheid (van buiten naar binnen):

- De dunne **serosa** om het myometrium, met de bekleedende laag mesotheel;
- Het myometrium .
- Het endometrium met cilindrisch epitheel en stroma, waarin zich tubulaire klieren bevinden; de grens van endometrium en myometrium is in de proliferatie fase niet scherp afgetekend. Identificeer delingsfiguren in de epitheelcellen.

Let op de kwantitatieve verhouding (dikte) tussen het endometrium en het myometrium en vergelijk deze met die in het volgende preparaat van de uterus (secretiefase).

Preparaat 4b: Uterus in secretiefase

(mens, formolfixatie, kleuring: HE)

Doel

Bestudering van de structuur van de uterus in relatie tot de menstruele cyclus.

Bestudeer het preparaat eerst bij lage vergroting en onderscheid (van buiten naar binnen):

- De serosa bestaat uit één laag bekleedende, platte, cellen i.e. het mesotheel. Het myometrium bestaat uit drie, niet-scherp van elkaar gescheiden lagen: een binnenste en een buitenste laag met voornamelijk longitudinaal en schuin verlopende gladde spiervezels en een veel bredere middelste laag met voornamelijk circulair verlopende spierbundels. Tussen de middelste en buitenste spierlaag bevinden zich doorsneden van middelgrote bloedvaten. Tussen de spierbundels bevinden zich bindweefselvezels en fibroblasten;

- De grens tussen myometrium en endometrium is in de secretie fase veel beter te zien dan in de proliferatie fase. Bij lage vergroting valt de grote celrijkdom van het stroma van het endometrium op. Bij sterkere vergroting lijkt het stroma op mesenchym met enigszins stervormige cellen waartussen weinig vezels. Verder zijn er veel arteriolen en kleine arteriën aanwezig.
- 8** De tubulaire klieren zijn nu niet recht, zoals in de proliferatie fase, maar hebben een sterk gekartelde wand. Ze worden ook wel zaagtandklieren genoemd. De klierbuizen zijn bekleed met éénlagig cilindrisch epitheel. In het lumen van deze klieren is weinig sereet aanwezig. Het oppervlakte-epitheel van de uteruswand is eveneens bekleed met éénlagig cilindrisch epitheel. Het naar het lumen gekeerde oppervlak van de epitheelcellen is heel onregelmatig. Beschrijf drie grote verschillen in morfologie in dit en het vorige preparaat?
- 9** Heeft de ovulatie al plaatsgehad?
- 10** Hoe groot is de kans een corpus luteum in één van de ovaria aan te treffen?
- 11** Welke hormonen worden op dit moment van de cyclus door het ovarium geproduceerd?

Preparaat 5a: Cervix

(mens, formolfixatie, kleuring: HE)

Doel

Bestudering van de overgang van endo naar ectocervix. (Dit is de locatie waar de meeste (pre) maligne laesies zich ontwikkelen.)

Bestudeer bij verschillende vergrotingen:

- Het endocervix met de daarin uitmondende vertakte tubuleuze klieren;
- Het endocervixslijmvlies: met een hoog cilindrisch epitheel;
- De overgang naar ectocervix, met meerlagig niet verhoornend plaveiselepitheel

Preparaat 5b: Cervix (PAS)

(aap, formolfixatie, kleuring: PAS)

Doel

De overgang van meerlagig niet verhoornend plaveiselepitheel naar éénlagig cilindrisch epitheel is bij deze kleuring duidelijk zichtbaar. Het cilindrisch epitheel van het cervixkanaal en de tubuleuze klieren is -onafhankelijk van de menstruele cyclus- altijd sterk PAS positief (sereet met een hoog gehalte aan glycoproteïne).

In dit preparaat is te zien dat de vaginawand is bedekt met meerlagig niet verhoornend plaveiselepitheel.