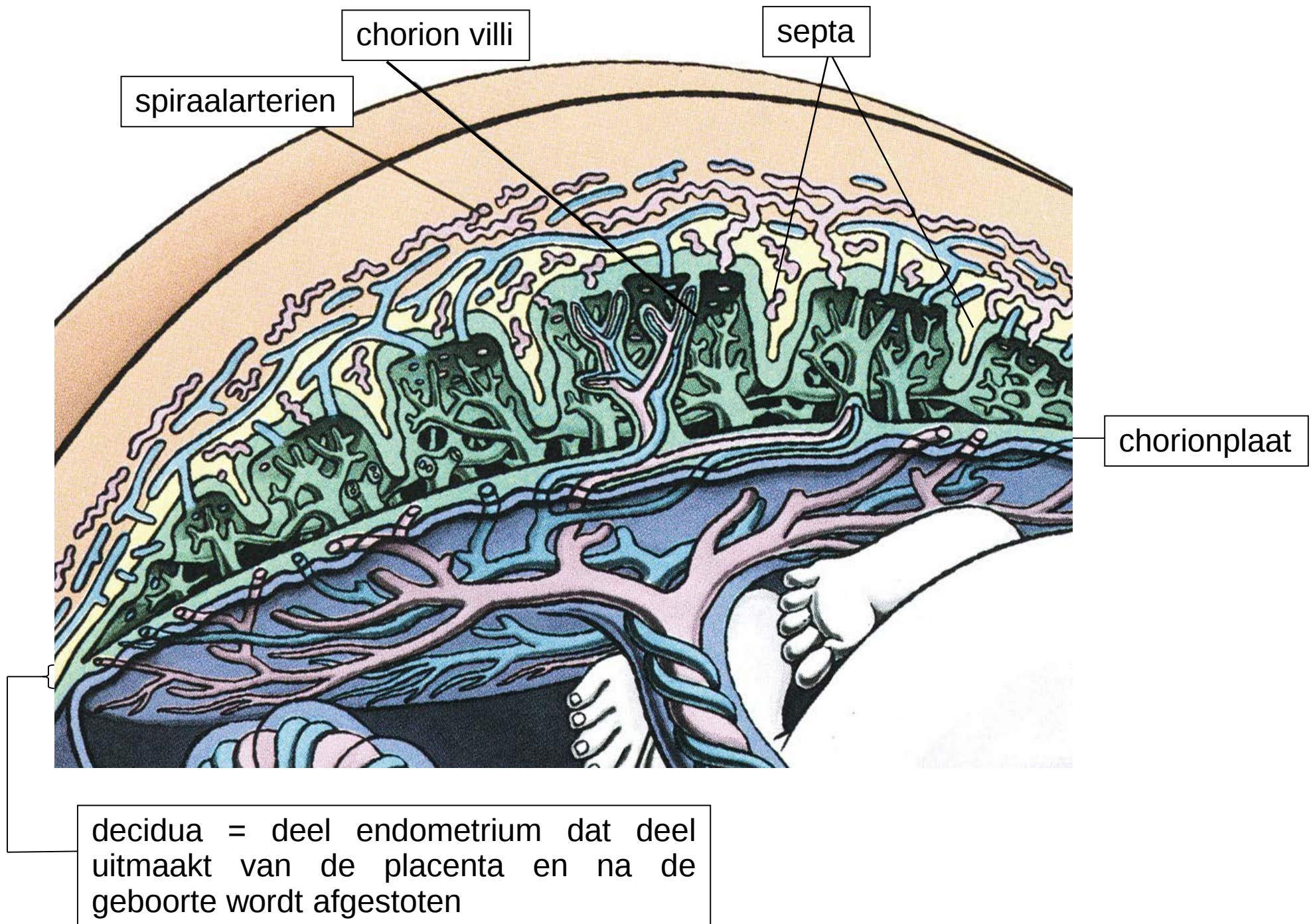
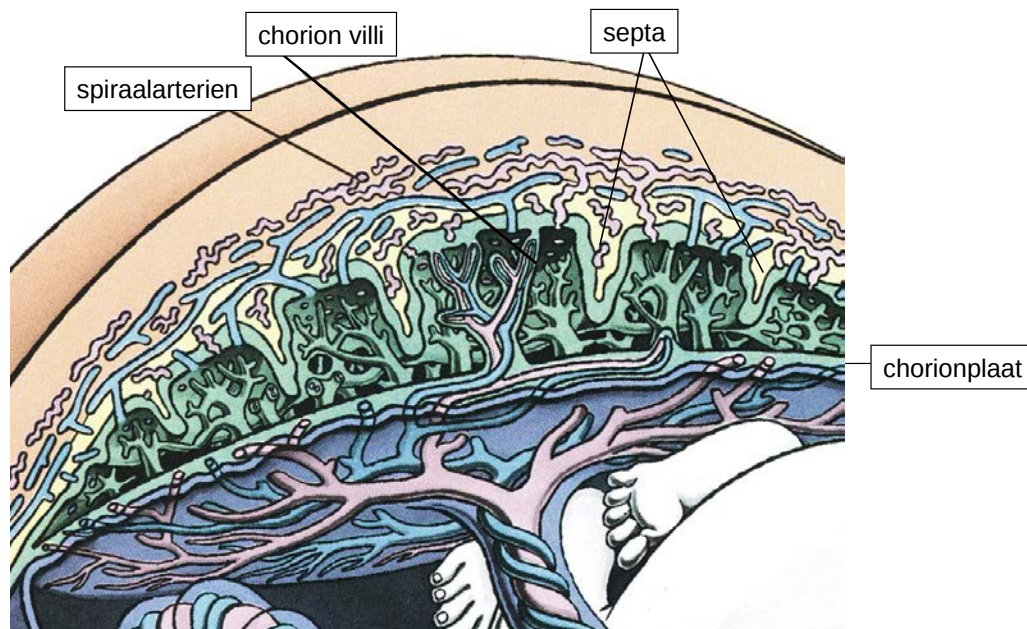
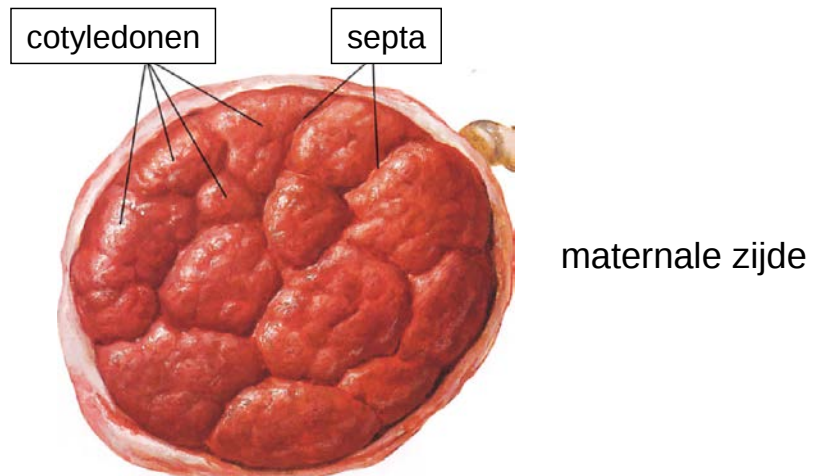


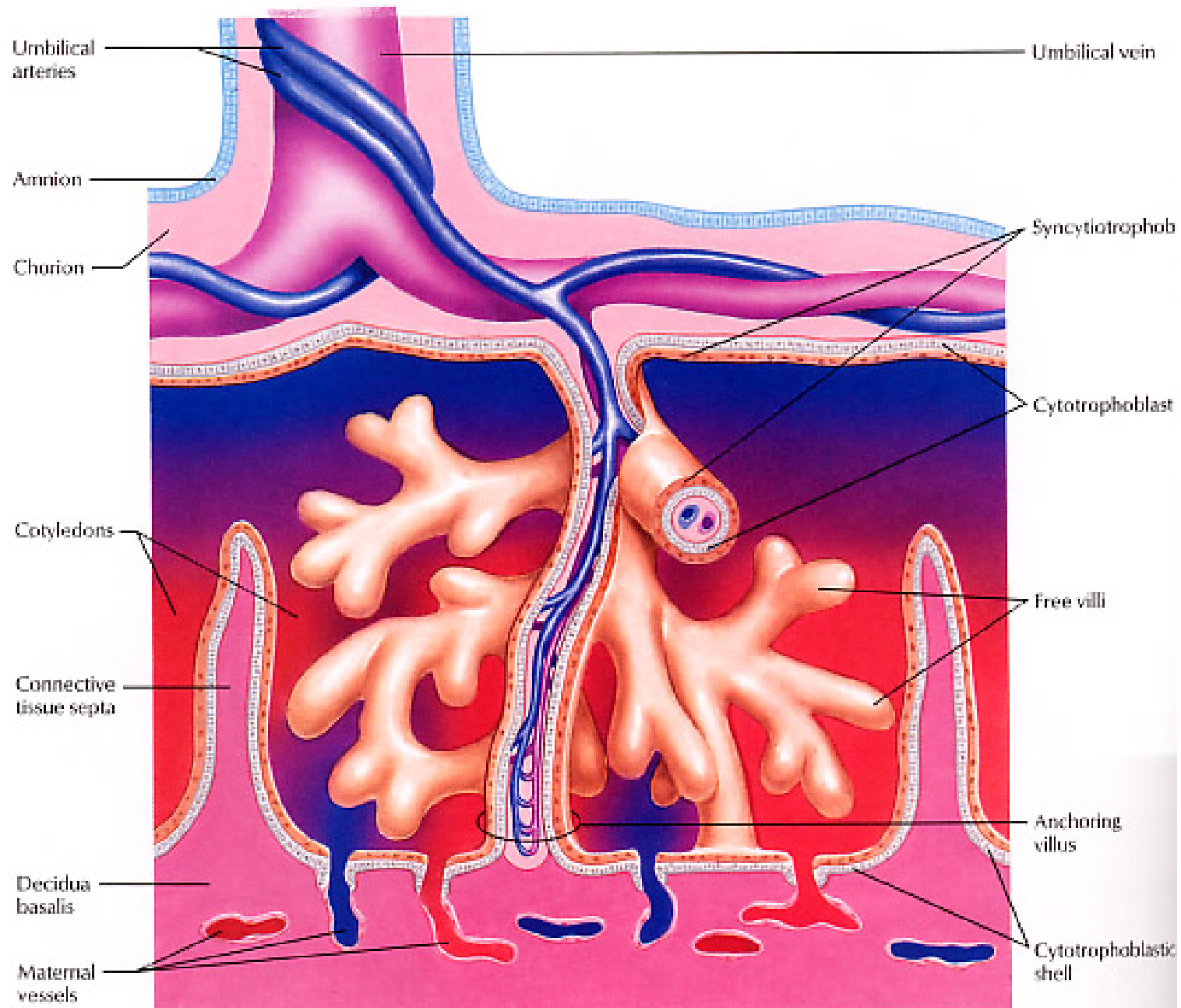
deel 1: macroscopische en microscopische anatomie placenta (vragen 1 tot 10)



1 Geef in afbeelding 1 en 2 de volgende structuren aan: septa, de cotyledonen, de intervillieuze ruimte met moederlijk bloed, de chorionplaat en chorionvilli.



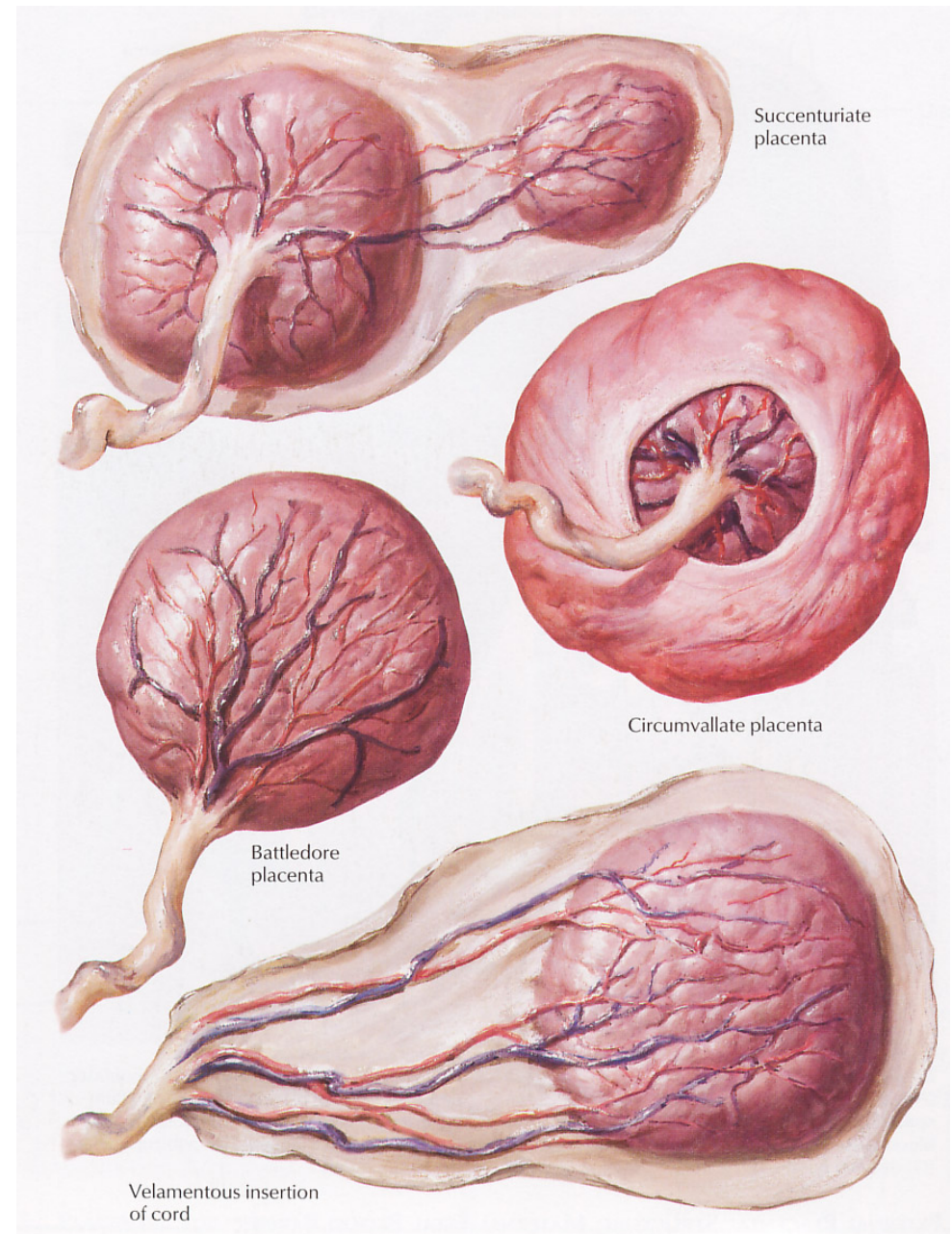
Detail placenta met bloedsomloop



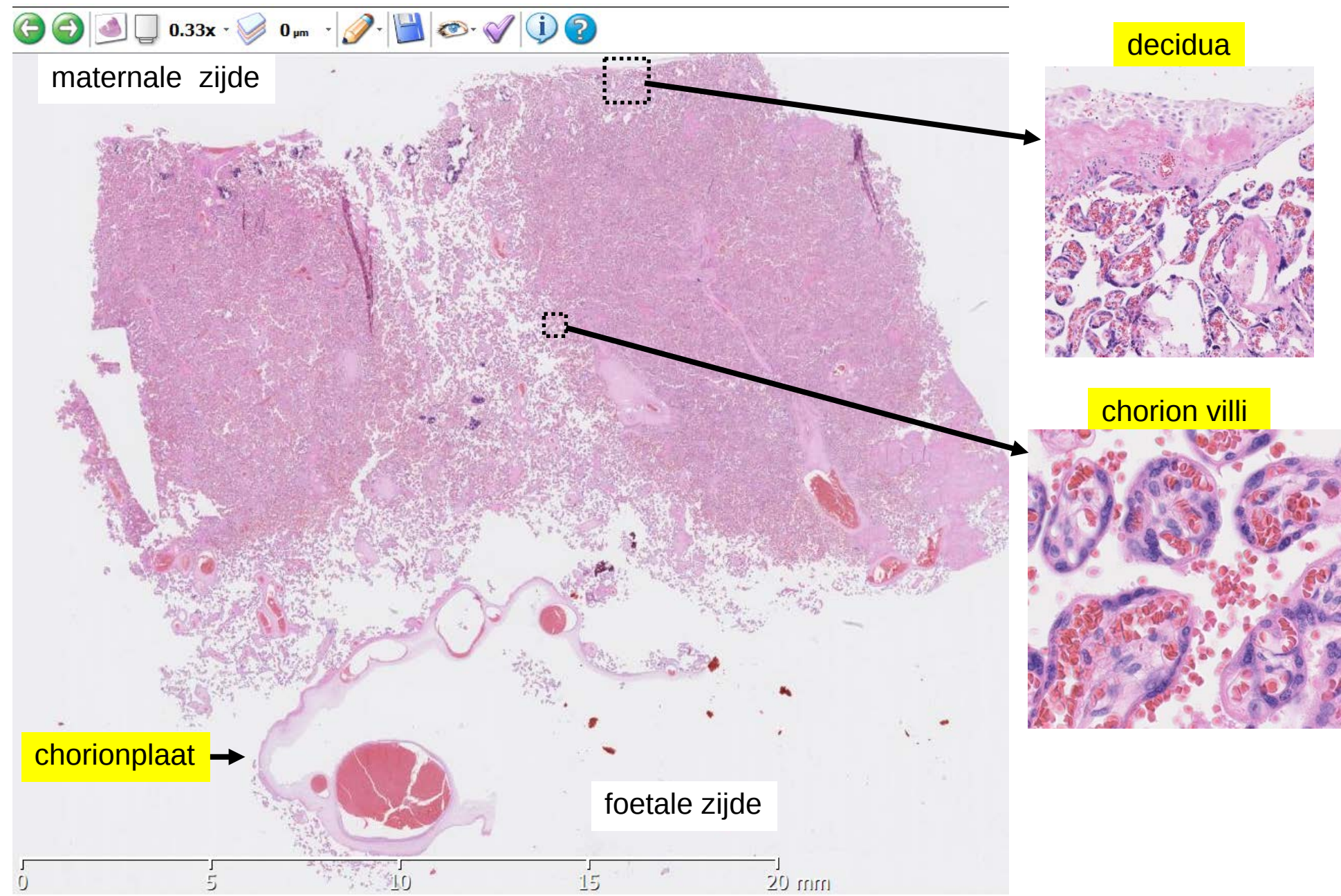
2 Het foetale oppervlak van een placenta is na de geboorte glad. Welk vlies bedekt de placenta aan foetale zijde? **Amnionvlies**

3 Bekijk ook de geplastineerde preparaten van abnormale placenta's en bepaal met behulp van pp. 146 - 148 van Carlson de afwijking van deze preparaten.

- **Abnormale plaats van innesteling: placenta previa**
- **Abnormale vorm: marginale en velamenteuze insertie van navelstreng, en bijplacenta's (zie Figuur en Carlson)**

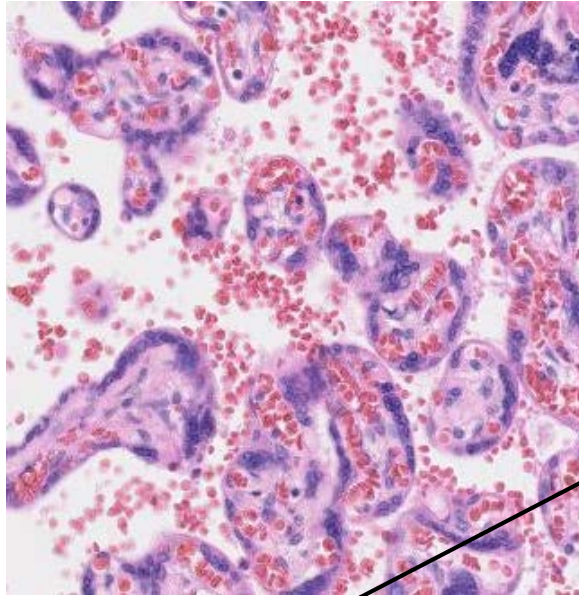


4. Open het preparaat Placenta 40w HE, en bepaal waar de chorionplaat, chorion villi en intervillieuze ruimte zich in het preparaat bevinden. **Zie plaatje**
Wat valt op aan de chorionplaat? **grote vaten**
5. In het preparaat zit ook een klein beetje deciduaweefsel. **zie plaatje**

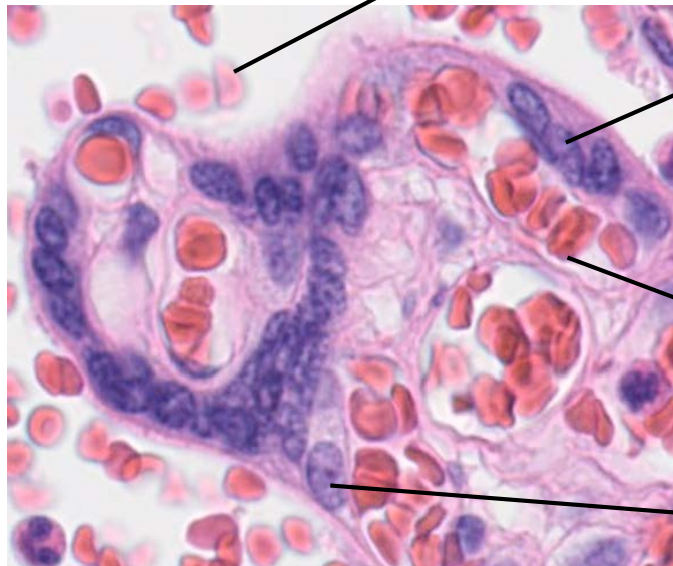


6 De villi bestaan uit bloedvaten, bindweefsel en zijn aan de buitenkant bekleed met syncytiotrofoblast, te herkennen aan de vele paarse kernen. Bekijk ter vergelijking ook het preparaat Placenta 40w hCG. **zie plaatje**

Hematoxylin-eosin (HE)



intervilleuze ruimte

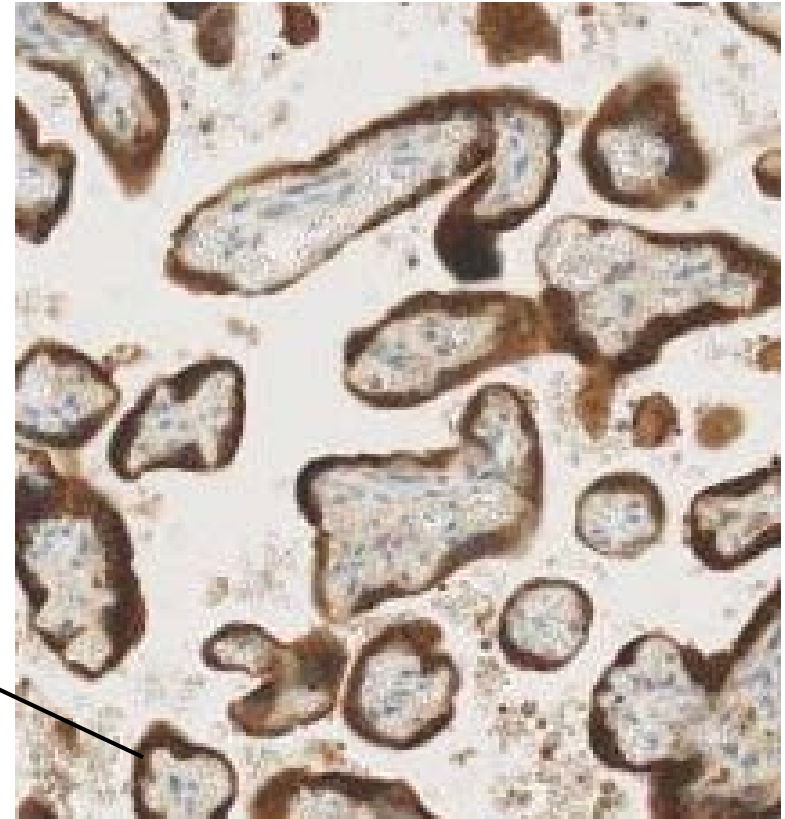


syncytiotrofoblast

foetaal
bloedvat

cytotrofoblast

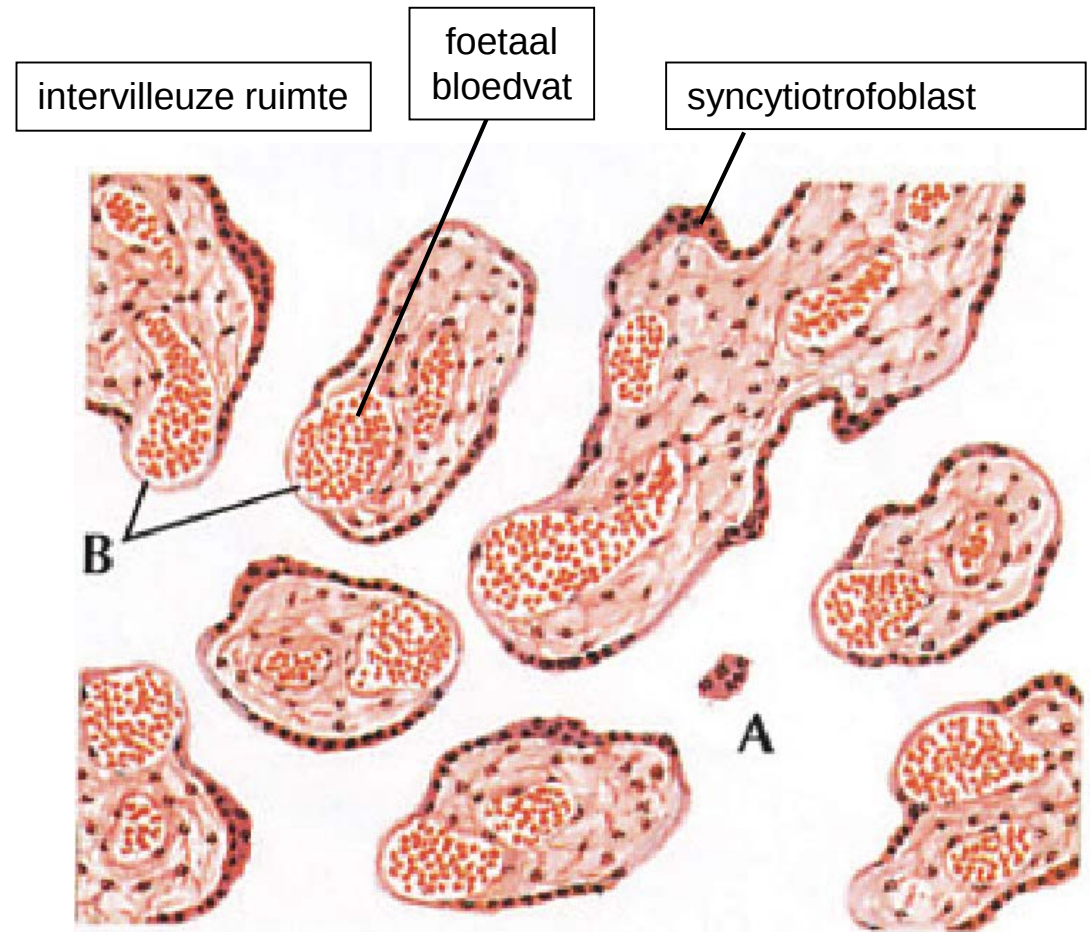
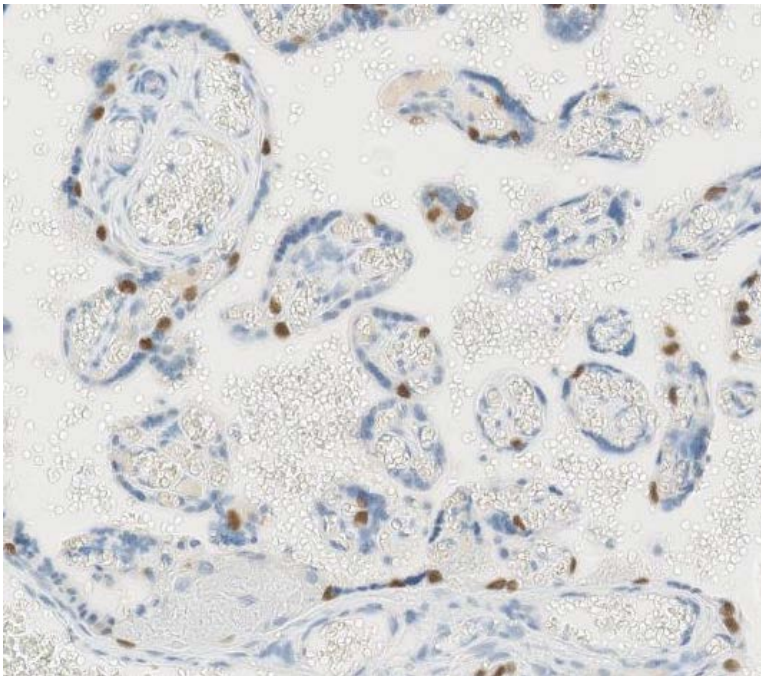
human chorion gonadotrophin
(syncytiotrofoblast)



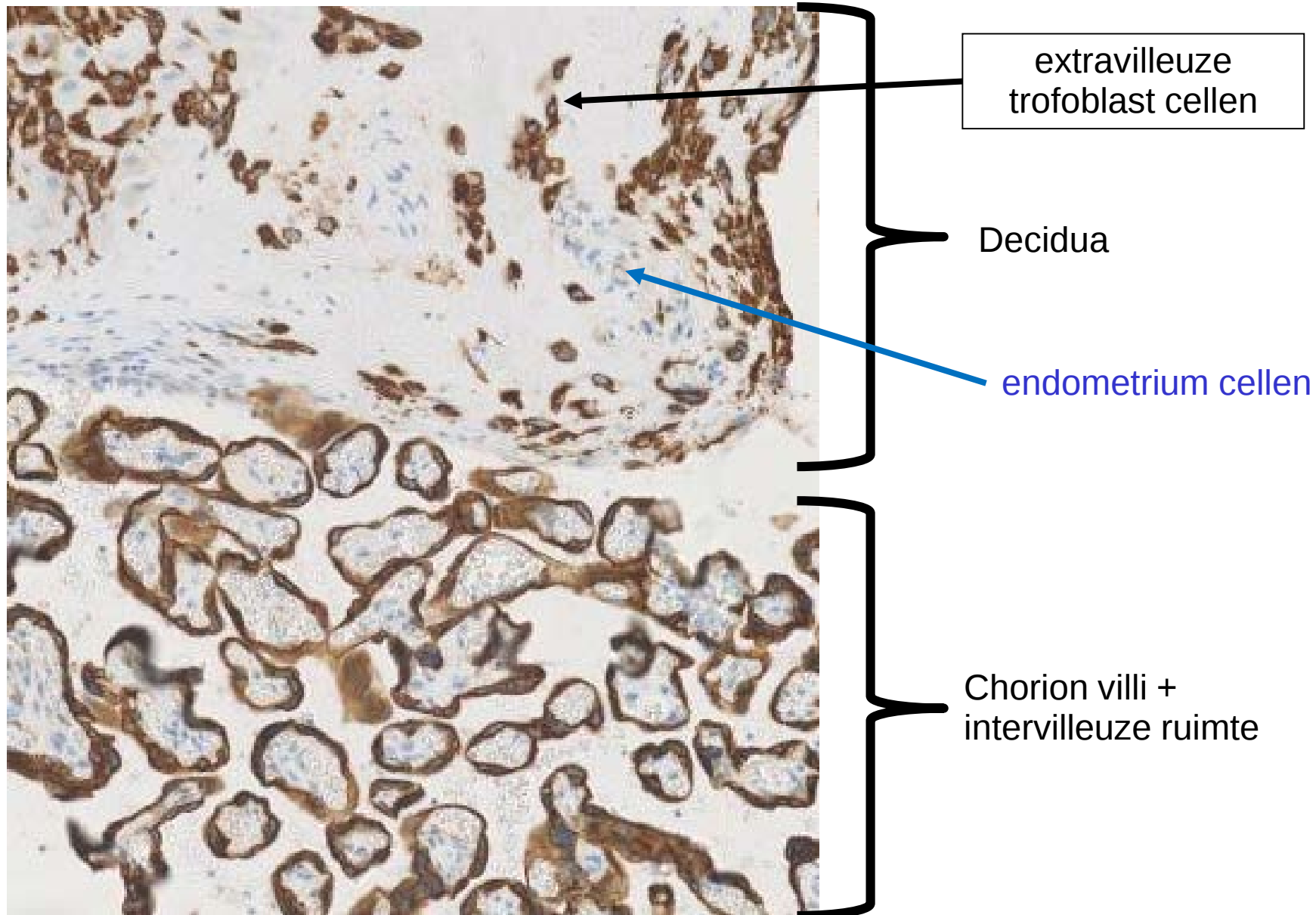
7 Zoek cytotrofoblast cellen op in het prepraat Placenta 40w P63, en probeer ze vervolgens te vinden in het HE preparaat. Maak tenslotte een schematische tekening van dwarsdoorsneden van een paar villi, met daarin aangegeven de cytotrofoblast, syncytiotrofoblast en foetale bloedvaten **zie plaatje**

8 Welke cellaag binnen de placenta grenst aan het maternale bloed? **de syncytiotrofoblast**

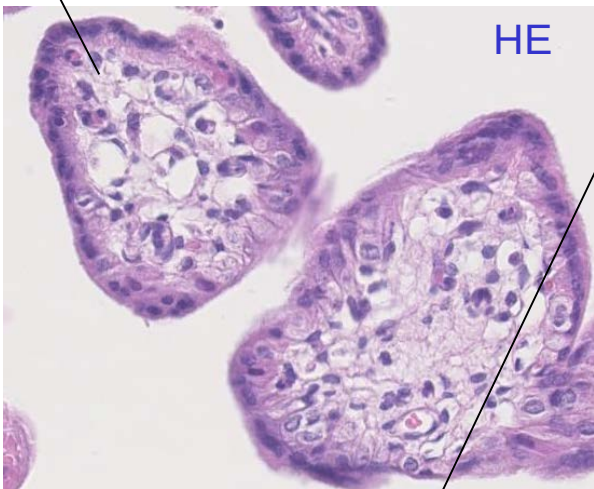
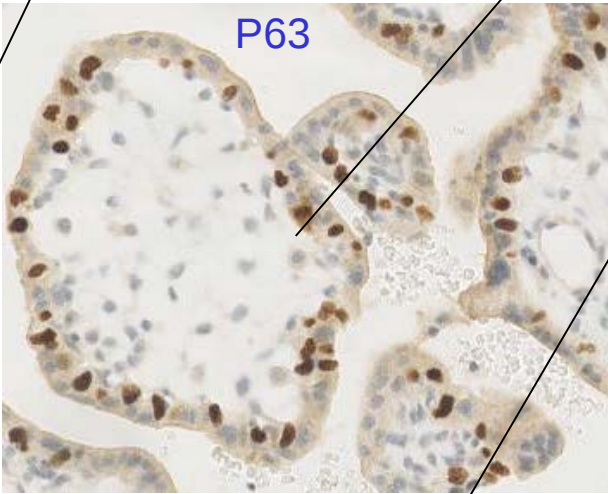
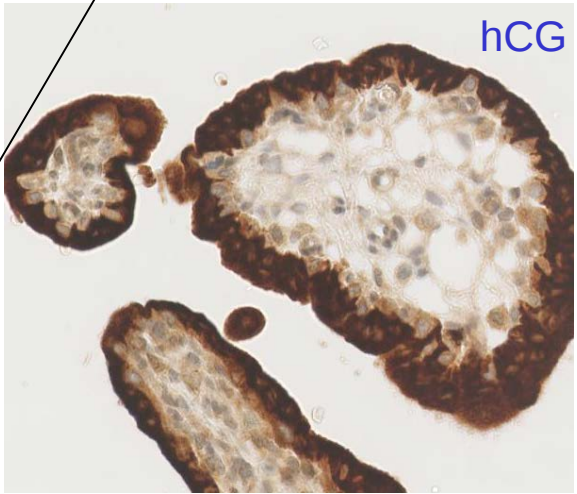
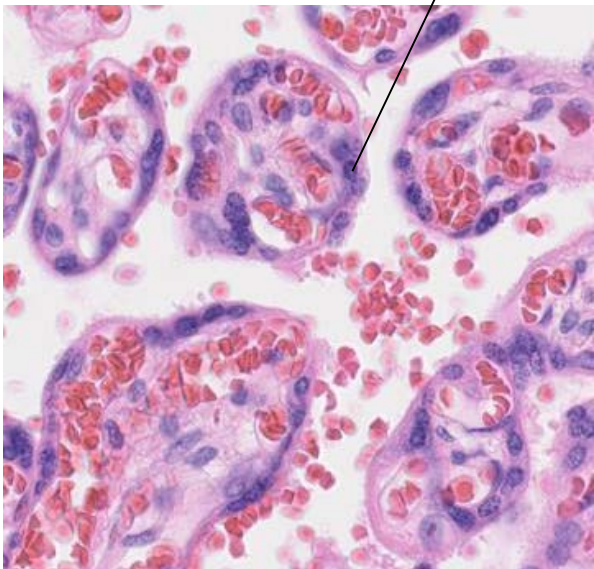
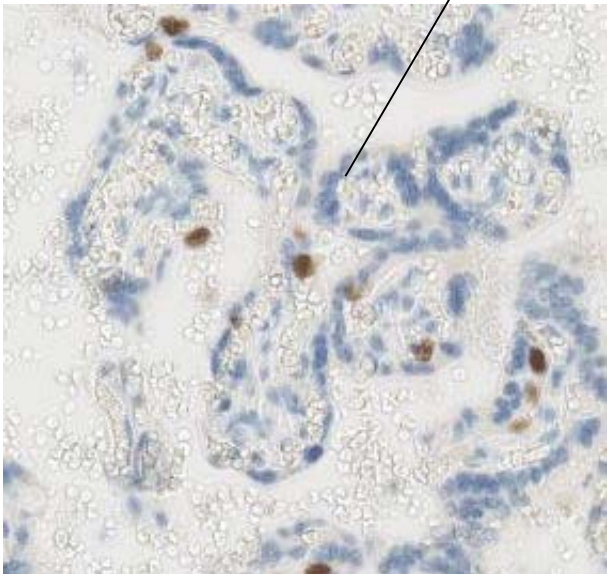
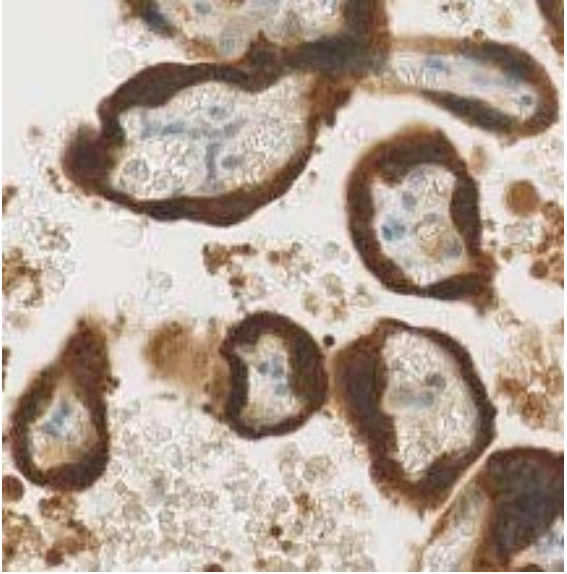
P63
(intravilleuze cytotrofoblast)



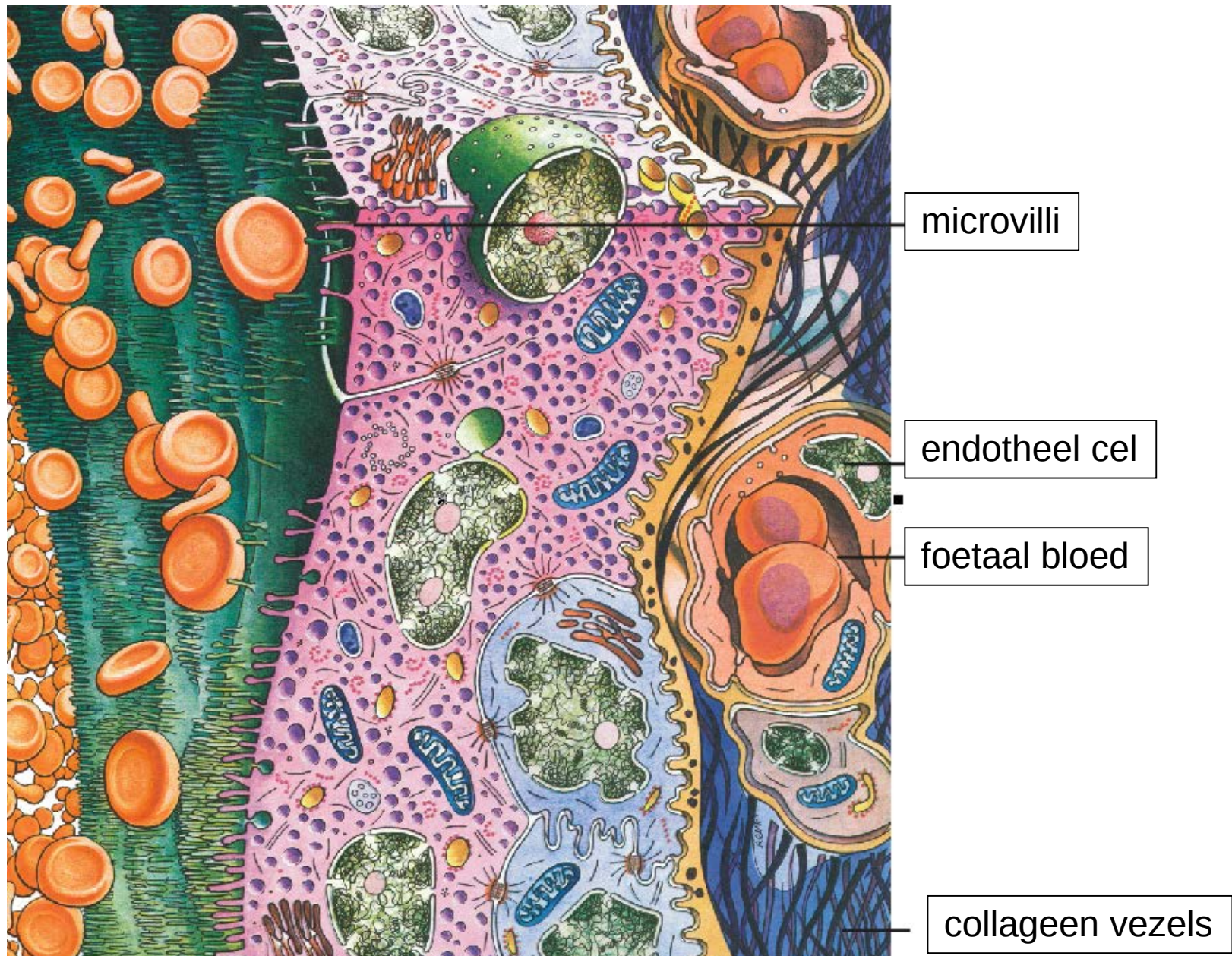
9. Bekijk vervolgens ook het deciduaweefsel in dit prepraat. Merk op dat er Ker8-gekleurde cellen in de decidua zitten. **Zie plaatje**



10 Maak een tekening van doorsnedes van chorionvilli van placenta van 17 weken, en de benoem de verschillen in de syncytiotrofoblast, de cytotrofoblast laag en de intravilleuze bloedvaten tussen de 17 weken en de à terme placenta. Wat zijn de consequenties van deze verschillen voor de uitwisseling tussen maternaal en foetaal bloed? **Toename van het totale villi oppervlak (tabel 7.1 Carlson), meer bloedvaten in de villi, kernen syncytiotrofoblast clusteren, cytotrofoblastlaag verdwijnt .**

	weinig vaten	kernen syncytiotrofoblast clusteren	cytotrofoblastlaag	geen cytotrofoblastlaag
placenta 17 weken				
placenta 40 weken				

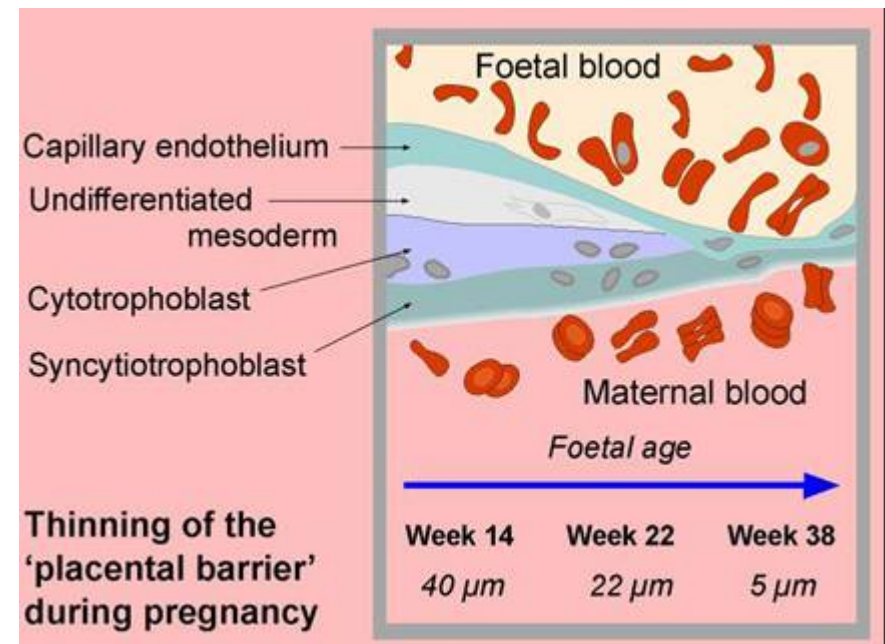
deel 2: fysiologie placenta (vragen 8 -19)



11 Hoe voedt het embryo zich na de implantatie?

De embryonale ontwikkeling in de eerste 8 weken na conceptie verloopt bij lage zuurstofconcentraties. Voedingsstoffen bereiken het embryo via diffusie vanuit het endometrium naar de chorionholte, ook wel het extra-embryonale coeloom genoemd, en de intervillieuze ruimte. De dooierzak heeft een rol in transport van de voedingsstoffen vanuit de chorionholte naar het embryo.

12a Welke cellagen moeten maternale voedingsstoffen passeren alvorens deze het embryonale bloed bereiken? **De cellagen die doorkruist moet worden door zuurstof en nutriënten hangt af van de mate van rijping van de placenta. De diffusieafstand van het moederlijke bloed naar het embryonale bloed wordt steeds korter (zie tabel 7.1 in Carlson). Bij aanleg zitten er tussen het moederlijke en embryonale bloed vier cellagen: de syncytiotrofoblast, de cytotrofoblastcellen, bindweefsel en de endotheelcellen van het embryonale bloedvat (zie vraag 6. Vanaf 4 maanden begint de cytotrofoblast laag te verdwijnen, en is vanaf 5 maanden op veel plaatsen verdwenen. De vaten gaan steeds dichtert tegen de syncytiotrofoblast aanliggen. Uiteindelijk blijven er 2 cellagen over die de placenta-bloedbarrière vormen: de syncytiotrofoblast en de endotheelcellaag. De basale lamina van deze cellagen kunnen bovendien ook nog fuseren (Carlson, Fig. 7.11). Zo blijft er in een rijpe placenta nog slecht een geringe afstand ($< 5 \mu\text{m}$) over die doorkruist moet worden.**



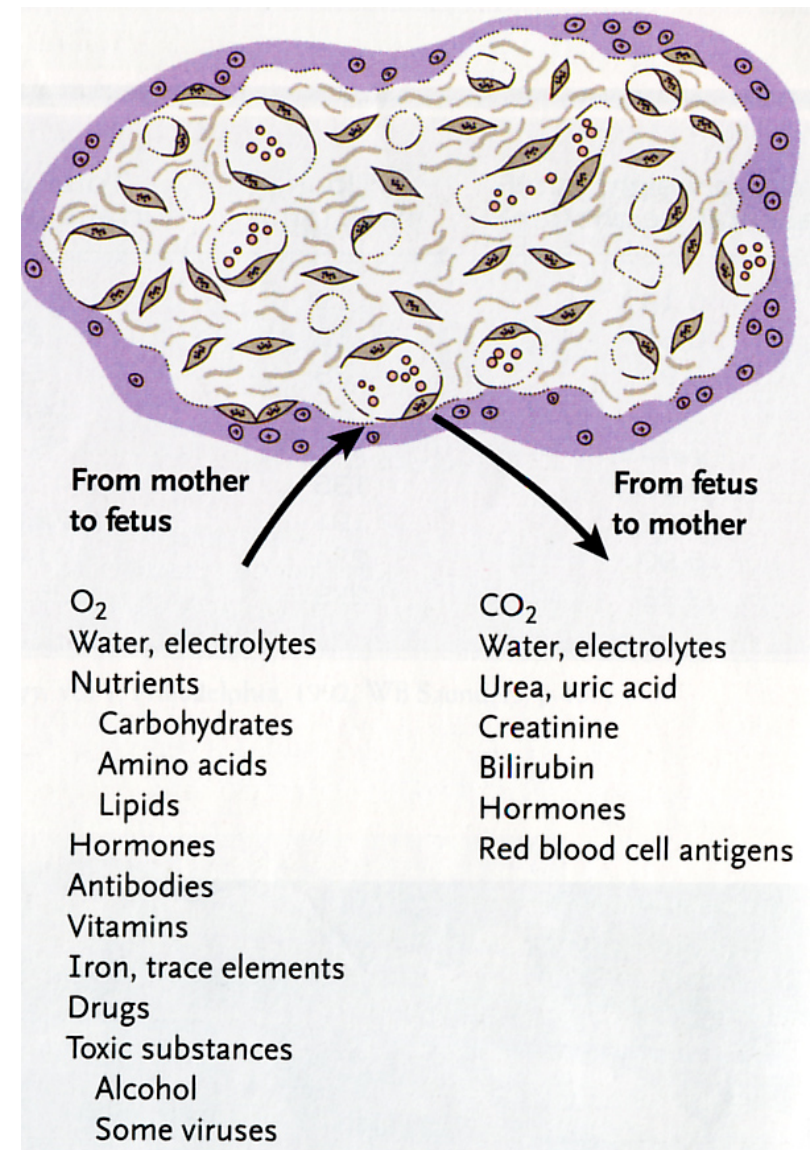
12b Welke verbindingen en organismen kunnen deze bloed-placenta barrière bereiken.

Alle verbindingen en organismen in het moederlijke bloed kunnen via de spiraalarteriën de intervillieuze ruimte bereiken. De syncytiotrofoblast vormt een barrière voor de meeste micro-organismen en macromoleculen (zie Carlson p. 128).

Wat er wel of niet door de bloed-placenta barrière kan wordt onder andere bepaald door transportsystemen in de syncytiotrofoblast.

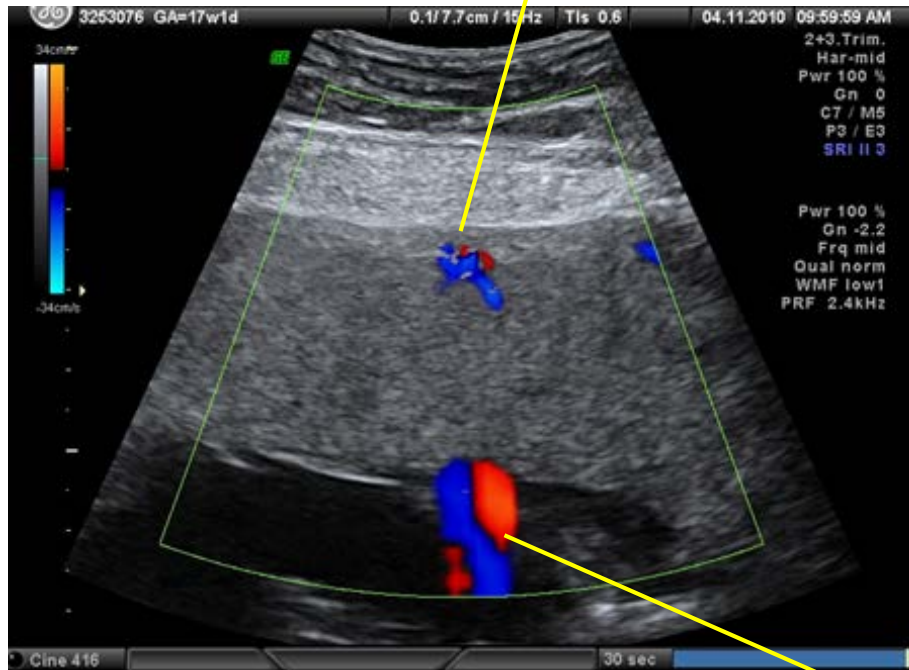
13 Hoeveel moederlijk bloed stroomt er aan het eind van de zwangerschap gemiddeld per minuut vanuit de baarmoeder naar de placenta?

Carlson p. 128: In de intervillieuze ruimte zit ongeveer 150 ml, dat 3-4 maal per minuut wordt verversd. Dit betekent dat ongeveer 500 ml moederlijk bloed/min door de placenta stroomt.



14 Bepaal de ligging van de navelvaten de spiraalarteriën en de intervillieuze ruimte in deze opnames (N.B. de kleuren blauw en rood hebben betrekking op de stroomrichting van het bloed ten opzichte van de transducer en zeggen niets over zuurstofgehalte)

spiraalarteriën



intervillieuze ruimte



navelstreng

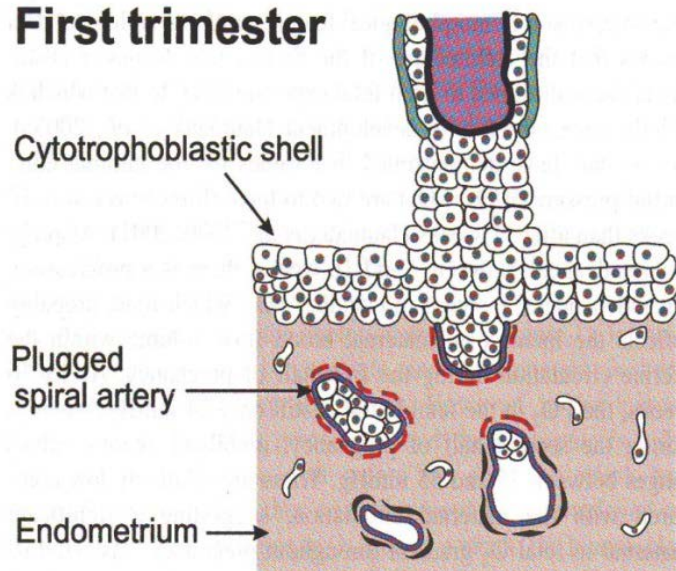
15 Wanneer komt de uteroplacentaire circulatie op gang?

In Carlson (e.g. Fig. 7.5) wordt de indruk gewekt dat 5 weken na de conceptie al bloed uit de spiraalarteriën in de placenta wordt gepompt. De uteroplacentaire circulatie komt echter pas later op gang: na de 9-11^{de} zwangerschapsweek. Tot die tijd worden de spiraalarteriën afgesloten door cytotrofoblast propfen (zie linker en midden plaatje).

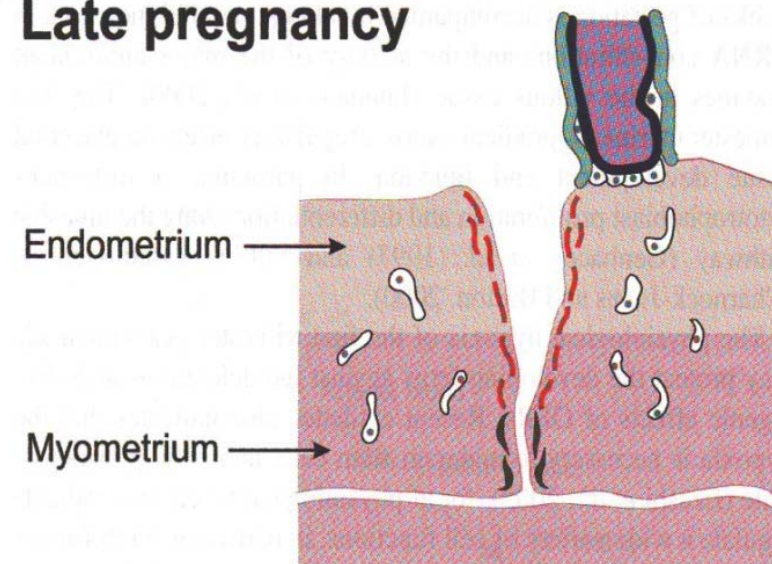
Cytotrofoblast cellen spelen een belangrijke rol in het aanpassen van de spiraalarteriën aan hun functie tijdens de zwangerschap: afbraak van het gladde spiercellen, vervangen endotheel door cytotrofoblast cellen, aanleg extracellulaire matrix met fibronectine (zie rechter plaatje) Deze mechanismen zorgen voor noodzakelijke vaatverwijding. Als deze modulatie van de spiraalarteriën niet goed verloopt is er kans op het ontstaan van pre-eclampsie later in de zwangerschap.

Cytotrofoblast zijn ook belangrijk voor de verankering van de chorionvilli aan de decidua (zie Wikipedia: cytotrophoblastic shell)

First trimester



Late pregnancy

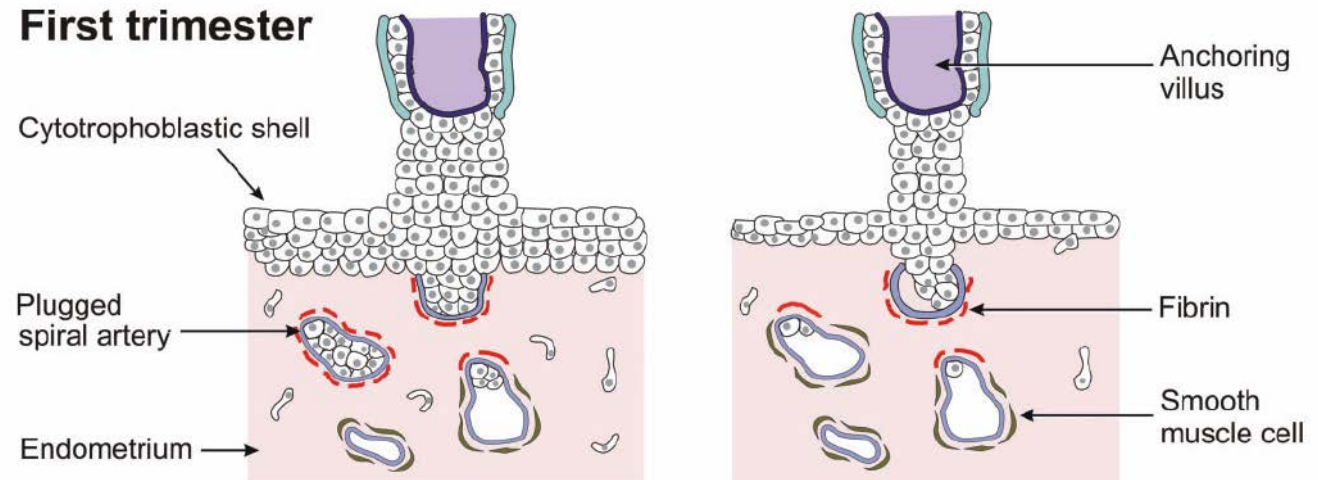


16 Wat gebeurt er als de spiraalarteriën te vroeg open gaan?

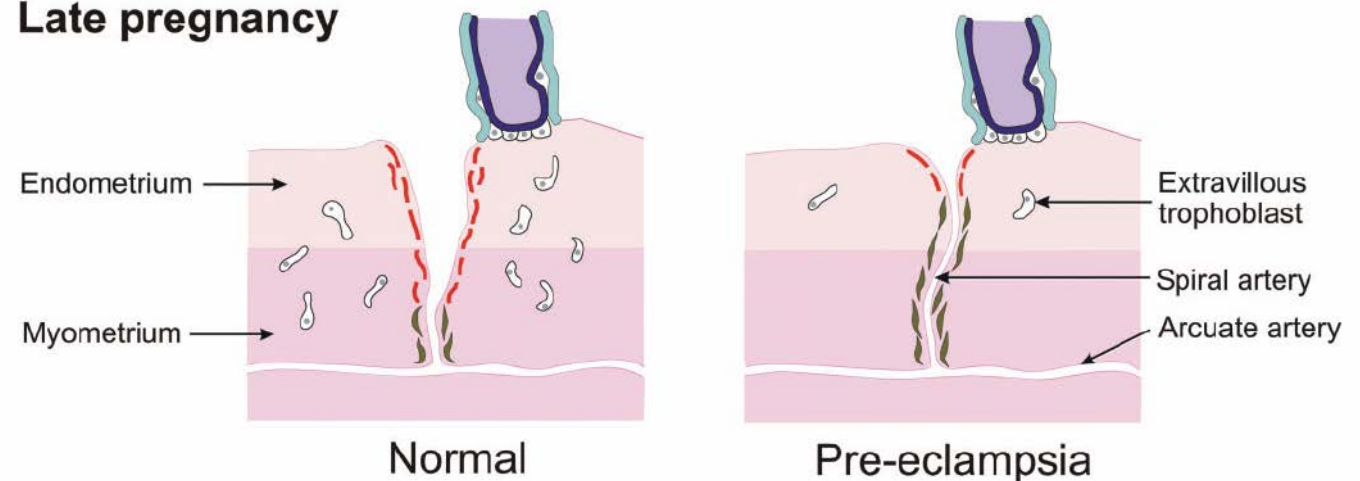
Als de afsluiting van de spiraalarteriën door de trofoblastpluggen niet goed verloopt kunnen de vaten te vroeg open gaan en komt het moederlijke bloed te vroeg in de intervillieuze ruimte, Er treedt dan ter plaatse zuurstofschade aan de trofoblast op. De zwangere vrouw kan dit te vroeg open gaan staan van deze vaten bemerken in de vorm van vaginaal bloedverlies. Als dat gebeurt bij een normaal aangelegde zwangerschap dan is er, afhankelijk van de mate waarin dit optreedt, meer kans op vroeggeboorte en groeivertraging later in de zwangerschap. Bij aanlegstoornissen (denk aan chromosomale afwijkingen) verloopt de afsluiting van de spiraalarteriën minder optimaal en is het te vroeg openen van deze vaten een begin van het proces dat leidt tot een miskraam.

17 Wat zijn de gevolgen later in de zwangerschap als de modulatie van de spiraalarteriën door de trofoblastcellen niet goed verloopt? **Een verstoorde invasie van spiraalarteriën door cytotrofoblast cellen kan leiden tot pre-eclampsie. Dus te weinig cytotrofoblast cellen vroeg in de zwangerschap met daardoor een verminderde distentie van de spiraalarteriën, kan leiden tot onvoldoende doorbloeding (hypoperfusie) van de intervillieuze ruimte vanuit de spiraalarteriën (zie figuur). Dit leidt secundair tot beperktere ontwikkeling van de placenta/ infarcering, en als gevolg de symptomen van pre-eclampsie (zie casus 2)**

First trimester

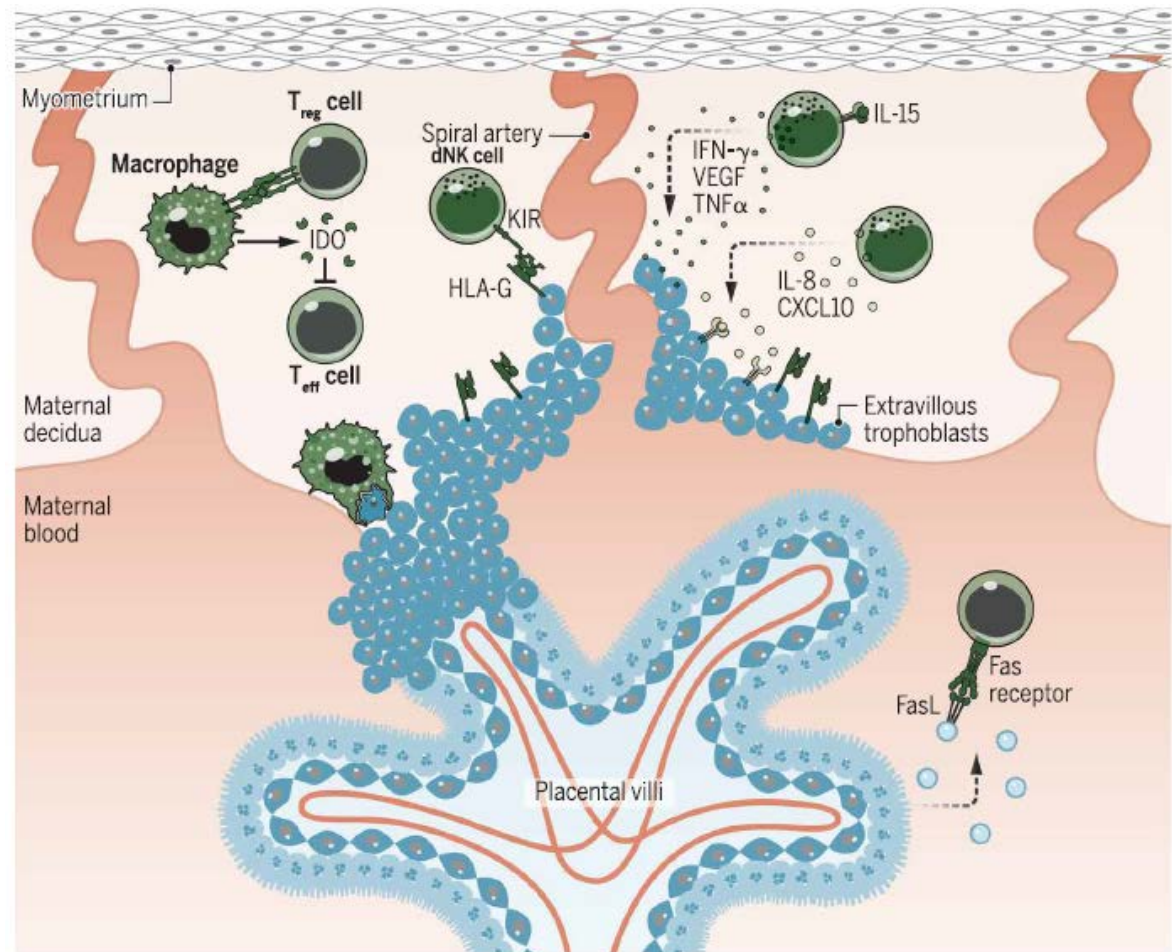


Late pregnancy

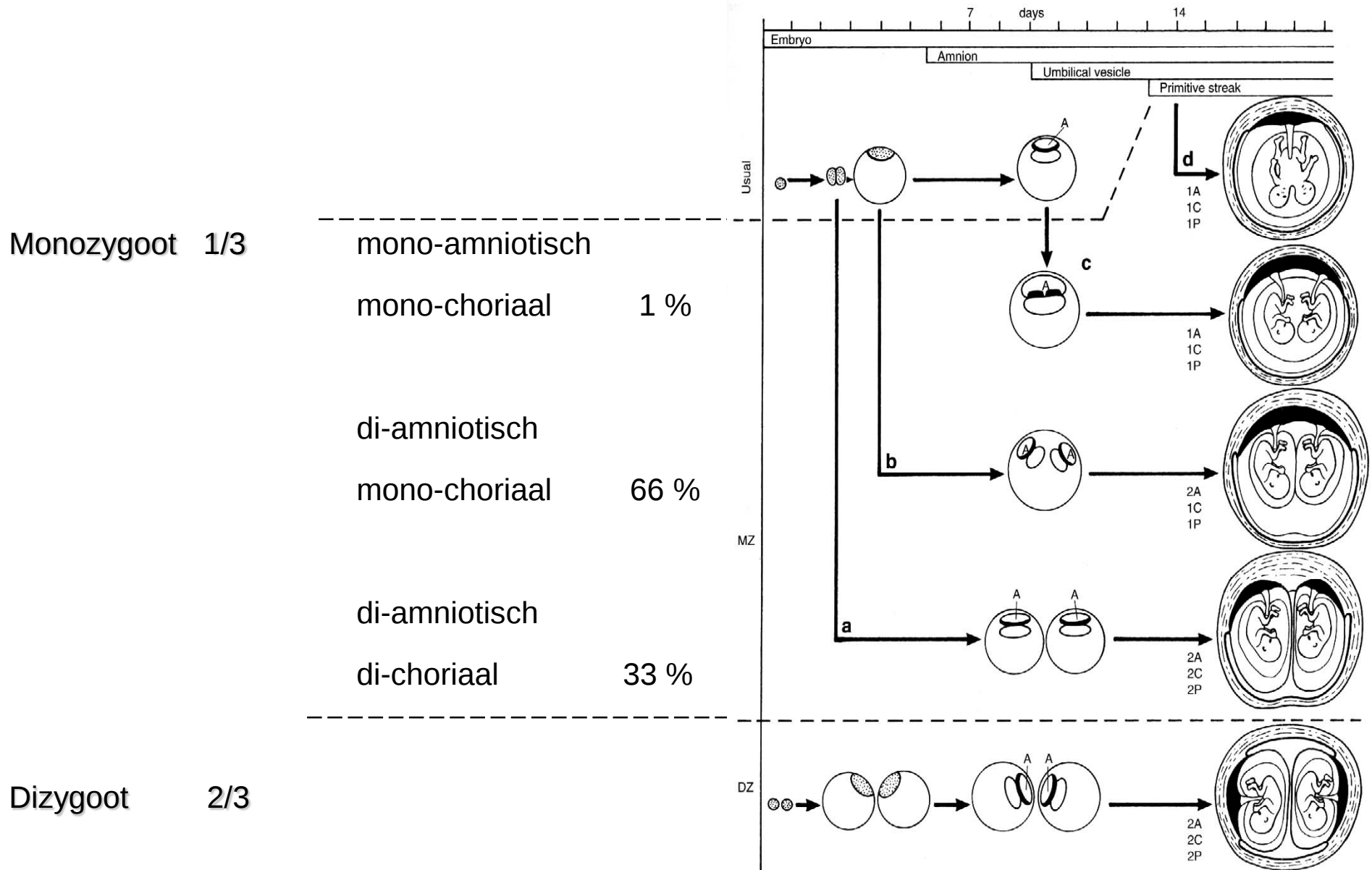


18 Hoe wordt immunoreactiviteit van moeder jegens kind voorkomen?

Dit is in intrigerende vraag gezien het feit dat het chorion een lichaamsvreemd weefsel is. Het antwoord is niet eenduidig. Er zijn meerdere afweer onderdrukkende factoren in kaart gebracht (Ander et al., 2019, *Science Immunol* 4, eaat6114). Gespecialiseerde extravillieuze cytotrofoblast cellen (EVTs) in de decidua lijken een belangrijke rol te spelen. Daarnaast zitten er in de decidua veel leukocyten, waaronder gespecialiseerde decidua NK (dNK) cellen (70%), macrofagen (20-25%), en T cellen (5-10%). Deze T cellen zijn vooral regulatoire T (Treg) cellen. EVT's brengen HLA antigenen tot expressie (HLA-C, HLA-E, HLA-G) die de afweer onderdrukken



19 Bekijk Afb. 7-17 in Carlson. Is de configuratie van de placenta verschillend bij één of twee-eiige tweelingen? **Bij dizygoten zijn er altijd twee chorions en twee amnions; bij eeneiige tweelingen zijn verschillende configuraties mogelijk afhankelijk van het tijdstip van splitsing.**



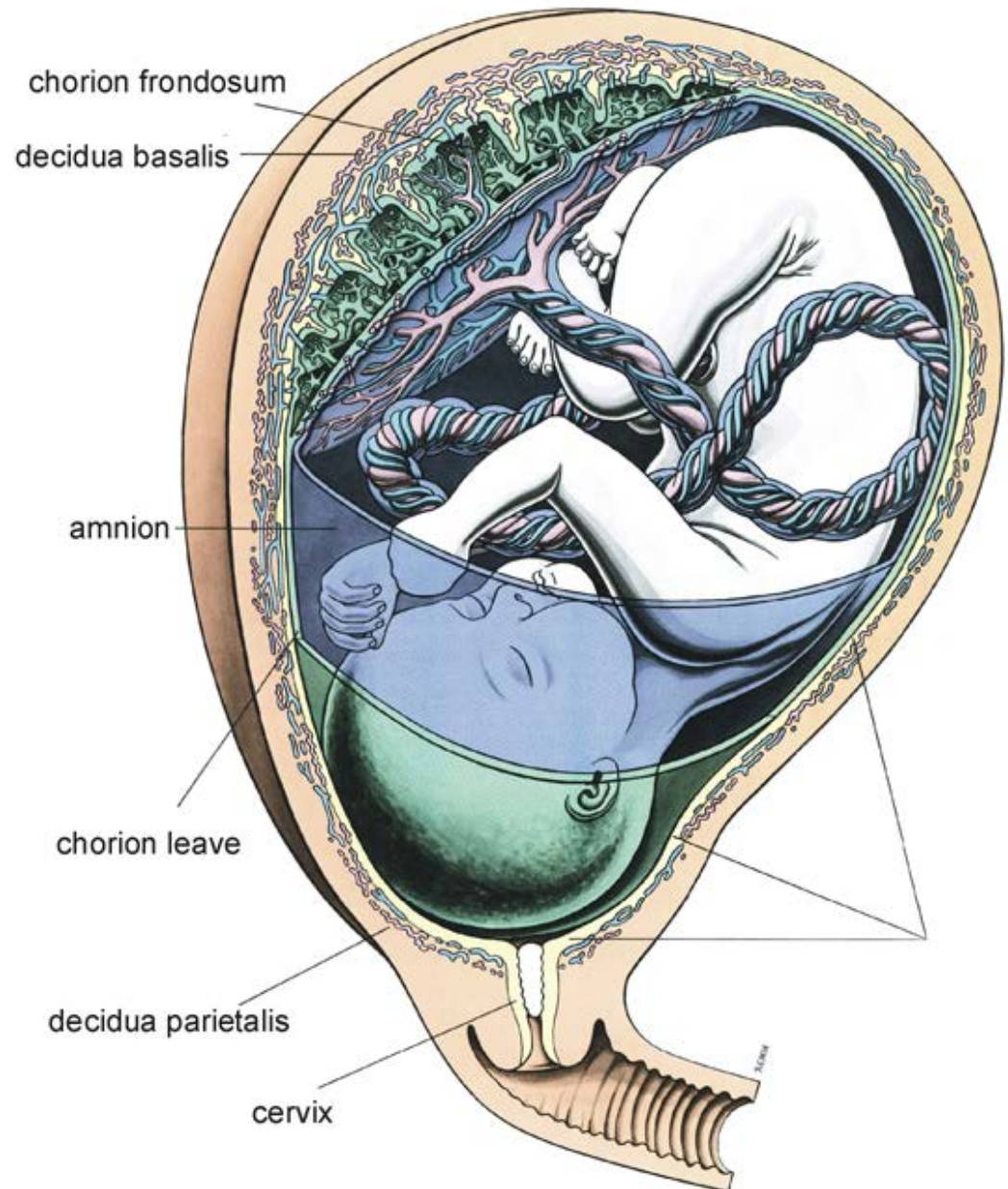
deel 3: Placenta pathologie (vragen 20 - 37)

Casus1

- Navelstreng met vliesrol
- Stukje placenta

Casus2

- Normale placenta
- Abnormale placenta



Casus 1

20 Wat betekenen de termen gravida en para? **Gravida betekent het aantal zwangerschappen; para betekent het aantal partus (vanaf 16 weken); nb. een tweelingzwangerschap (een bevalling) telt voor para 1.**

21 Waar wijst de combinatie van koorts en krampende buikpijn op? Geef een differentiaaldiagnose. **Koorts wijst op een infectie; deze kan gerelateerd zijn aan de zwangerschap of de vrouw kan een intercurrente ziekte hebben; de buikkrampen/buikpijn kunnen wijzen op weeënactiviteit of kunnen van de tractus digestivus dan wel tractus urogenitalis afkomstig zijn.**

22 Wat zijn de gevolgen van het feit dat de vliezen gebroken zijn? **Door het breken van de vliezen is er een verhoogde kans op een intra-uteriene infectie doordat de natuurlijke barrière doorbroken is. Omgekeerd kan een intra-uteriene infectie het vroegtijdig breken van de vliezen veroorzaken.**

De aanwezigheid van vruchtwater is van belang voor de ontwikkeling van de foetale longen en bewegingsapparaat. Het uiteindelijke effect op de foetus van het aan- of afwezig zijn van het vruchtwater hangt mede af van de zwangerschapsduur waarop de vliezen breken (dan wel de termijn waarop het vruchtwater verminderd is).

23 Wat is het risico van een intra-uteriene infectie voor moeder en foetus? **Sommige verwekkers van intra-uteriene infecties kunnen onvruchtbaarheid bij de moeder veroorzaken (zoals bijvoorbeeld chlamydia). Andere infecties (zoals HIV en hepatitis) geven een specifiek ziektebeeld. Andere infecties kunnen leiden tot aangeboren afwijkingen, bij de foetus maar zijn onschadelijk voor de moeder (varicella zoster virus, parvo B19). Door een vroeggeboorte zal de foetus overlijden als deze nog niet levensvatbaar is.**

Casus 1 (vervolg)

24 Op welke wijze komen intra-uteriene infecties tot stand? Geef voor elk van deze routes enkele micro-organismen, die langs deze weg tot infecties leiden.

Opstijgend vanuit de cervix bv. Chlamidia, Neisseria (gonorrhoe), Streptococ (beta-hemolytisch); hematogeen, bv. Listeria, Lues, HIV, Hepatitis.

25 Wat wordt er gedaan bij een diagnose van intra-uteriene infectie? Maakt het voor het behandelplan uit of de foetus bij vroeggeboorte niet levensvatbaar is (zwangerschapsduur < 24 weken)?.

Bij intra-uteriene infectie (zwangere patiënte met koorts, gestegen infectie parameters in het bloed, pussige vaginale afscheiding) moet de baby zo snel mogelijk geboren worden om te voorkomen dat de moeder ernstig ziek wordt. Ook is bij een snelle geboorte de prognose voor de neonaat veel beter. N.B. Ook indien de foetus nog niet levensvatbaar is (< 24 weken) moet de geboorte zo snel mogelijk plaats vinden. Er worden geen weeënremmers gegeven omdat de kans op een levensvatbare baby bij uitgestelde 'geboorte' zeer gering is. Dit betekent dat het overlijden van de foetus wordt geaccepteerd ter voorkoming van een ernstig ziektebeeld bij de moeder.

Als er geen sprake is van intra-uterine infectie, kan bij het voortijdig breken van de vliezen de bevalling worden uitgesteld. In geval van een zwangerschapsduur > 24 weken en < 34 weken wordt de baby voorbereid op een mogelijke vroeggeboorte. Dit betekent dat er medicatie wordt gegeven (corticosteroiden injecties) om de foetale longrijping te bevorderen. Vanaf het moment van toedienen (2 injecties met een interval van 24 uur) duurt het 48 uur voordat er een effect is bereikt op de foetale longrijping. Om in staat gesteld te worden deze medicatie te laten inwerken is het mogelijk om de bevalling uit te stellen met weeënremmers. Dit heet tocolyse. In het kader van tocolyse wordt met name gebruikt gemaakt van nifedipine (Adalat (R); een calcium antagonist) of een oxytocine-antagonist.

N.B. In het algemeen wordt bij gebroken vliezen (in afwezigheid van verschijnselen van intra-uterine infectie) getracht om de bevalling zolang mogelijk uit te stellen. Ook zonder voldoende vruchtwater ontwikkeld de foetus/ neonaat zich beter in de uterus dan er buiten.

Casus 1 vervolg

26 Bestudeer het preparaat navelstreng met vliesrol casus 1. Hoeveel vaten zijn er in de navelstreng, welk type vaten betreft het? **Drie vaten: 2 arteriën en een vene.**

27 Wat voor proces zie je in de navelstreng en hoe noemen we dit? **Actieve ontsteking; funiculitis (= ontstoken navelstreng).**

28 Uit welke lagen zijn de vliezen opgebouwd? **Amnion en chorion (daaronder ligt de decidua)**
Wat voor proces zie je in de vliezen en hoe noemen we dit? **Actieve ontsteking; chorio-amnionitis.**

29 Vergelijk het preparaat van de placenta van casus 1 (placenta casus 1) met de normale placenta's. Zijn er verschillen? **Afgezien van de aanwezigheid van ontstekingscellen zijn er geen wezenlijk verschillen.**

Casus 2

30 Wat betekenen (a) negatieve discongruentie en (b) een “reversed” eind-diastolische flow?

a) **Negatieve discongruentie betekent dat de 'hoogte' en omvang van baarmoeder van de vrouw te klein is voor de zwangerschapsduur (meestal is de foetus dan ook te klein).**

b) **Met behulp van echoscopisch onderzoek kun je doorbloeding van bloedvaten onderzoeken. Het is mogelijk om naar de richting van de bloedstroom te kijken.**

De snelheid en richting van de bloedstroom in de navelstrengarterien geven informatie over het functioneren van de placenta. In de normale situatie is er tijdens de gehele hartcyclus van de foetus een voorwaartse richting van de bloedstroom in de navelstrengarterien (dat wil zeggen van de foetus richting placenta; dit heet positieve eind-diastolische flow).

Bij verhoogde foetoplacentaire weerstand (als gevolg van infarcten in de placenta, vaatafwijkingen, te kleine placenta) kan er sprake zijn van trage bloedstroom dan wel van een stilstand van de bloedstroom in de navelstrengarterie (einddiastolische nul-flow). Bij een verdere verslechtering stroomt het bloed terug in richting van het foetale hart ('reversed' einddiastolische flow).

31 Hoe wordt het klinische beeld van hypertensie, proteïnurie en oedeem bij de zwangere genoemd? **Pre-eclampsie**

32 Wat zijn de belangrijkste oorzaken van intra-uteriene vruchtdood bij deze zwangerschapsduur? **Placentaire problematiek; asfyxie (tekort aan zuurstof).**

33 Bestudeer het preparaat placenta casus 2 en vergelijk deze met de normale controle placenta's. Is de uitrijping van de vlokken overeenkomend met de zwangerschapsduur?

De villi zijn relatief te klein; er zijn infarcten. De uitrijping van de vlokken is verder dan je zou verwachten.

34 Hoe noemen we de haardvormige afwijkingen? Wat is de betekenis hiervan voor de functie van de placenta?

Infarcten; dat hangt af van de omvang en van de zwangerschapsduur: in een (te) kleine placenta kan 1 infarct al een probleem zijn, in een volgroeide placenta mag best 10-20% (of meer) infarctering aanwezig zijn.

35 Bestudeer de erythrocyten in de bloedvaten in de villi (foetale bloedvaten). Er is een verschil met erythrocyten in een normale placenta? Hoe verklaar je dit verschil?

Kernhoudende erythroblasten zijn een teken van verhoogde bloedaanmaak; aangezien zij de zuurstof transporterende cellen zijn, moeten ze worden gezien als een compensatiemechanisme voor het zuurstoftekort ten gevolge van de slecht functionerende placenta.

36 Bij het klinische beeld treden doorgaans ook vaatafwijkingen op. In welke vaten treden de afwijkingen op en om welke afwijkingen gaat het?

Atherose ('dichtgroeien' van de arteriën) in spiraalarteriën in de wand van de uterus.

37 Kun je vaststellen wat de oorzaak van de intra-uteriene vruchtdood is.

De obductie betreft een ernstig groei-vertraagde foetus zonder dysmorphe kenmerken en congenitale afwijkingen. De oorzaak van de intra-uteriene vruchtdood is gelegen in utero-placentaire insufficiëntie, blijkend uit een te kleine placenta met diverse infarcten.

N.B. Zoals beschreven in het antwoord op vraag 17, wordt aangenomen dat pre-eclampsie primair wordt veroorzaakt door onvoldoende invasie van spiraalarteriën door cytotrofoblast cellen met als gevolg te nauwe spiraalarteriën, leidend tot onvoldoende doorbloeding van de intervillieuze ruimte en een zuurstof tekort in de placenta. Als gevolg hiervan komen diverse factoren vrij, die de functie van de van de endotheelcellen in de bloedvaten van de moeder verstoren. Twee van deze mogelijke factoren zijn sFlt-1 en endoglin (voor meer info zie ook N Engl J Med. 2006, 355:1056-1058; Nat Med. 2006, 12:642-649).