

ZUURSTOF IS WETENSCHAP GEVAARLIJK VOOR HET JONGE EMBRYO

Waar wetenschappers tot dusverre meenden dat het embryo veel zuurstof nodig had voor zijn ontwikkeling, blijkt nu dat veel zuurstof juist giftig is. De eerste drie maanden leeft het embryo zoals schimmels en gisten dat vroeg in de evolutie al deden.

Mariël Croon

De Britse arts en hoogleraar reproductieve biologie Graham Burton van de Cambridge University, zette de embryologie op zijn kop. Met zijn collega's maakte hij aannemelijk dat het jonge embryo niet, zoals tot voor kort werd gedacht, in een zuurstofrijke omgeving groeit. Sterker nog: veel zuurstof is schadelijk voor het embryo. Het kan celschade veroorzaken doordat vrije, reactieve zuurstofradicalen zich binden aan allerlei moleculen in de cel. Die kunnen zo eiwitten, vetten en enzymen aantasten, maar ook genen. Genen kunnen aandoen wel uitgeschakeld worden of veranderen van structuur.

Leerboeken verloskunde moeten worden aangepast

In alle verloskundige leerboeken zijn de trofoblastholten rood gekleurd. Dit om aan te geven dat ze zijn gevuld met matернаal, zuurstofrijk bloed. In dezelfde boeken staat dat de foetoplacentaire circulatie al rond de elfde dag na de conceptie functioneert. Dat er dan al uitwisseling is tussen kinderlijk en moederlijk bloed.

Wetenschappers meenden dat de menselijke placentatie sterk afweek van die van andere zoogdieren. Paarden bijvoorbeeld, worden in hun embryonale fase gevoed door zogeheten baarmoedermelk: klier-vocht in de baarmoeder waarmee het embryo zich voedt door middel van diffusie. De vroege nidatie van

het menselijke embryo en de vermeende hoge zuurstofspanning in de trofoblast, zouden evolutionair voordeel opleveren voor de menselijke soort, zo meende men. We zouden als mensen dáaraan de enorme herseninhoud te danken hebben waarmee we ter wereld komen.

In de komende edities moeten de verloskundige leerboeken worden aangepast. Het rood in de trofoblastholten moet blauw worden, om aan te geven dat ze gevuld zijn met zuurstofarme vloeistof. En tussen de spiraalarteriën en de trofoblastholten moeten plugjes getekend worden. De spiraalarteriën zijn namelijk afgesloten door pluggen, die het maternale bloed beletten in de trofoblast te stromen.

Toch zijn er in de trofoblastholten - later de intervulleuze ruimten - erythrocyten aangetoond. Waar komen die dan vandaan? Niet uit de arteriën, zegt Burton, die recentelijk voor zijn ontdekking de prestigieuze Federaprijs ontving in het Leids Universitair Medisch Centrum. Het zijn verdwaalde ery's uit de venen. Die staan wél in verbinding met de trofoblastholten. De arteriën niet.

In de trofoblastholten zit dus geen bloed. Wat dan wel? En als het embryo niet wordt gevoed door matернаal bloed, waardoor dan wel?

Minder verschil tussen mens en dier

Volgens Burton bevatten de holten klier-vocht, afkomstig van endome-

triumkliertjes. Het zijn de kliertjes die na de ovulatie, in de secretoire fase van de menstruatiecyclus, onder invloed van progesteron zorgen dat het endometrium succulent wordt. Ze produceren klier-vocht met glyco-geen, lipiden en groeifactoren om een eventuele nidatie mogelijk te maken.

Dezelfde kliertjes voorzien dus het embryo de eerste acht tot tien weken na de conceptie van voeding en zuurstof. Het klier-vocht is te vergelijken met wat bij zoogdieren baarmoedermelk wordt genoemd. De mens wijkt dus toch niet zo sterk af van andere zoogdieren als altijd werd gedacht.

Het klier-vocht sijpelt in de trofoblastholten. Van daaruit diffunderen voedingsstoffen en zuurstof naar de chorionholte, waar het embryo ze via de dooierzak opneemt. De uitwisseling vindt niet alleen plaats door diffusie, maar ook door actief transport en fagocytose. Omdat het klier-vocht een veel lagere zuurstofdruk kent dan bloed, is ook de zuurstofspanning in het embryo laag.

Dat kreeg Burton bevestigd door, voorafgaand aan geplande abortussen, teststaafjes in de placenta te steken om de zuurstofdruk te meten. Die bedroeg vóór tien weken amenorroe 20 millimeter kwik. Na de twaalfde week was de zuurstofdruk drie keer zo hoog. Het omslagpunt, waarbij in de placenta circulatie de circulatie tot stand komt, ligt dus tussen de tiende en de twaalfde week. De pluggen verdwijnen dan uit de spiraalarteriën, die zich verwijderen en hun spierlaag verliezen

Mariël Croon is verloskundige en journalist

WETENSCHAP

zodat ze niet langer kunnen contracteren. Zo kan het bloed onbelemmerd de placenta in stromen. Met dopplermetingen is zichtbaar dat er na de twaalfde week circulatie is in de placenta. Voordien niet.

Geleidelijke blootstelling aan hogere zuurstofdruk

De transformatie van de placenta begint rond de tiende week in de periferie, waar de trofoblast zich niet zo diep heeft ingegraven en de arteriële pluggen minder dik zijn. Het laatst stroomt het zuurstofrijke bloed door het centrale deel van de placenta. Op deze manier wordt de foetus geleidelijk aan de hogere zuurstofdruk blootgesteld. Die geleidelijkheid is belangrijk, denkt Burton. Want de foetus is niet zozeer gevoelig voor de absolute zuurstofdruk, als wel voor schommelingen daarin. Hypoxie gevolgd door reoxygenatie, dat is volgens de hoogleraar het grootste probleem. Juist daarbij ontstaan veel extreem reactieve vrije radicalen. Als die niet worden weggevangen door anti-oxidanten – in de vorm van enzymen of vitaminen – kunnen ze allerlei vormen van celschade aanrichten. Zuurstof, zegt Burton, is dan ook een van de belangrijkste vervuilers op aarde en heel giftig. Paradoxaal genoeg treedt de zogenoemde oxidatieve stress op bij zowel te veel als te weinig zuurstof. Te vroeg geboren baby's kregen vroeger in de couveuse honderd procent zuurstof. Daar werden ze blind van - door vrije radicaalvorming. Bij een te hoge zuurstofspanning, maar ook bij een te hoge glucoseconcentratie, wordt het metabolisme zo sterk opgejaagd dat er elektronen weglekken uit de mitochondriën. Zo ontstaan er vrije radicalen.

Datzelfde gebeurt bij hypoxie. Daarbij zijn er in de mitochondriën te weinig anti-oxidanten aanwezig

om de vrije radicalen weg te vangen. Het teveel aan elektronen creëert ook dan vrije radicalen.

Die vrije radicalen, zegt Burton, kunnen congenitale afwijkingen veroorzaken. Hoewel dat nog niet onomstotelijk is aangetoond – humane trials hiermee zijn immers niet mogelijk – is dat bij proefdieren wel gebleken. Rattenembryo's die worden gekweekt onder twintig procent zuurstof ontwikkelen congenitale afwijkingen. Onder de vijf procent zuurstof doen ze dat niet. Het is een logische aanname dat zoiets bij menselijke embryo's ook geldt, en dat om die reden de trofoblast tijdens de organogenese ontoegankelijk is voor zuurstofrijk bloed.

Efficiënte anaërobe verbranding

Toch klopt het embryonale hart al bij vijf weken amenorroe met een frequentie van 105 per minuut. Hoe doet het embryo dat met zo weinig zuurstof? Het embryo, zegt Burton, is onder geen beding hypoxisch. Het kent namelijk een bijzondere vorm van anaërobe verbranding. Niet de inefficiënte vorm die volwassenen kennen bij hypoxie of glucosegebrek, de vorm waarbij melkzuur ontstaat. Bij embryo's gaat het om een anaërobe verbranding die vroeg in de evolutie voorkwam, in de tijd dat alleen schimmels en gisten de aarde bevolkten. Zuurstof was er nauwelijks. De schimmels en gisten kenden een zuurstofarme verbranding die leek op fermentatie en waarbij polyolen vrijkwamen: suiker-alcoholen zoals mannitol en sorbitol. Burton toonde deze polyolen aan in de vroege trofoblast. Het embryo, zegt hij, kan met deze vorm van verbranding prima uit de voeten tot een week of twaalf. Dan begint het embryo – vanuit dat moment foetus genoemd – hard te groeien en heeft het meer zuurstof nodig. Het begin van de placentaire

circulatie is cruciaal in het leven van het embryo. Als de omslag te vroeg optreedt, treedt er oxidatieve stress op. Dit lijkt te gebeuren als de trofoblast zich onvoldoende ingraaft in het endometrium. Bij zeventig procent van de spontane abortussen – die optraden nadat de zwangerschapstest positief was – bleek er sprake te zijn van een oppervlakkige trofoblastinvasie. En bij missed abortions waarbij het zwangerschapsproduct nog in situ was, constateerde Burton een massale bloedstroom in de trofoblast. Daarbij kwam de placentalcirculatie, en dus ook de oxygenatie, te vroeg op gang. Dat betekent niet dat de oppervlakkige trofoblastinvasie ook de oorzaak van de miskraam is. Van alle miskramen is ruim de helft chromosomaal abnormaal. Het resterende deel betreft miskramen die in principe ongewenst zijn omdat het chromosomaal normale vruchtjes betreft. De oppervlakkige trofoblastinvasie kwam evenveel voor bij chromosomaal afwijkende als bij normale vruchtjes. Ook bij vrouwen die later in de zwangerschap pre-eclampsie ontwikkelen, is de trofoblast te oppervlakkig ingenesteld. Daardoor zijn er geen goede arteriële pluggen ontstaan, en stroomt er te vroeg zuurstofrijk bloed in de trofoblast of placenta, met oxidatieve stress tot gevolg. Bovendien treedt de omvorming van de spiraalarteriën onvolledig op. De spierlaag lijkt niet helemaal te verdwijnen. Daardoor kunnen de bloedvaatjes nog contracteren, wat een onbelemmerde placentalcirculatie in de weg kan staan. Dat maakt de placenta, vooral later in de zwangerschap, hypoxisch en slecht functionerend. Uiteindelijk wordt daardoor ook de baby hypoxisch. Vanuit deze gedachte ziet Burton een spontane abortus, een intra-uteriene groei-vertraging en milde en ernstige

pre-eclampsie als verschillende gradaties van één aandoening. Waardoor de trofoblastinvasie al dan niet oppervlakkig blijft, is niet duidelijk. Er zijn theorieën waarin de vaderlijke genen een rol spelen. Die gedachte wordt gesteund door de bevinding dat vrouwen met een nieuwe partner een verhoogde kans hebben op pre-eclampsie, zeker als ze hun partner nog maar kort kennen. Wellicht is het immuunsysteem van de moeder dan nog onvoldoende tolerant tegenover de antigenen van de vader, en gaat het immuunsysteem van de moeder de trofoblastinvasie tegen. Maar daarover, zegt Burton, is nog geen zekerheid. Sinds de sectio caesarea zijn er in de verloskunde de afgelopen eeuw weinig ontwikkelingen geweest. Ernstige aandoeningen als pre-eclampsie, vroeggeboorte en intra-uteriene groeivertraging zijn weliswaar beter op te sporen, maar nog steeds niet te voorkomen. Heeft Burton zicht op een klinische toepassing van zijn ontdekkingen? Waar het de spontane abortus betreft, zegt Burton, is de klinische toepassing nog mijlenver weg. Maar voor de behandeling van pre-eclampsie en aanverwante

stoornissen heeft hij goede hoop. In Engeland loopt op dit moment een trial waarbij vrouwen in het tweede trimester van de zwangerschap anti-oxidanten krijgen voorgeschreven – vitamine C en E. Hoewel de termijn rijkelijk laat is in het licht van Burtons ontdekkingen, hoopt hij toch dat daar uitkomt dat anti-oxidanten de kans op pre-eclampsie verminderen. Ze zouden theoretisch oxidatieve stress kunnen voorkomen als er iets misgaat bij de placentatransformatie rond de twaalfde week. Om diezelfde reden benadrukt Burton het belang van gezonde voeding, zelfs preconceptioneel. Gezonde voeding is, als het goed is, immers een belangrijke bron van anti-oxidanten. Burton is, zegt hij, nog lang niet klaar met zijn werk. Hij wil nog graag ontdekken hoe de placenta en de endometriumklieren worden gereguleerd. En hij wil meer weten over de dooierzak. Met de behaalde prijs, zegt Burton, is hij vereerd. Maar gewoonlijk wordt die prijs uitgekeerd voor een levenswerk. Daar is Burton nog lang niet mee klaar. Hij wil, zegt hij, nog een hoop bereiken. □

Verwijzingen

1. *Hempstock J, Cindrova-Dares T, Jauniaux E, Burton G. Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: A morphological and immunohistochemical story. Repr. Biol. and Endocrin 2004; 2:58.*
2. *Burton G, Jauniaux E. Placental oxidative stress: From miscarriage to pre-eclampsia. J. Soc. Gynaecol. Investig. 2004; 11: 342-52*