

Zoetjesaan zuurstof

Rond de twaalfde week van de zwangerschap verandert de stofwisseling van een ongeboren kind bijna net zo ingrijpend als rond de geboorte. Graham Burton leverde een belangrijke bijdrage aan de kennis van de vroege zwangerschap.

Mariël Croon

DE BRITSE ARTS en hoogleraar voortplantingsbiologie Graham Burton aan Cambridge University heeft de mens weer wat minder bijzonder gemaakt. Burton bestrijdt de theorie dat een menselijk embryo kort na het begin van de zwangerschap al rijk is voorzien van zuurstof uit het bloed van de moeder. Daarin onderscheidt, volgens de geaccepteerde maar door Burton verworpen theorie, de mens zich van andere zoogdieren. De rijke zuurstofvoorziening van het embryo is nodig, zeggen de leerboeken nog, om de enorme hersenen aan te leggen waarmee een mensenkind ter wereld komt.

Integendeel, zegt Burton, die vorige week vrijdag in het Leids Universitair Medisch Centrum de prestigieuze Federaprijs kreeg uitgereikt. Het menselijk embryo leeft de eerste twaalf weken van zijn bestaan onder een lage zuurstofdruk, maar kan daar uitstekend mee uit de voeten dankzij stofwisselingsprocessen die vroeg in de evolutie belangrijk waren. En de bloedcirculatie in de placenta komt pas na de twaalfde week van de zwangerschap op gang. Burton ziet in de toekomst belangrijke consequenties voor de behandeling van pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging) en ooit, wellicht, voor herhaalde miskramen.

Burton richtte zijn onderzoek vooral op de trofoblast. Dat is de buitenste laag van het jonge vruchtje, de laag die zich invreet in het slijmvlies van de baarmoeder. Dat laagje groeit in de vroege zwangerschap uit tot de placenta.

In het slijmvlies van de baarmoeder liggen de spiraalarteriën: kleine, spiraalvormige bloedvaatjes van de moeder die zuurstofrijk bloed aanvoeren. De uitlopers van de trofoblast tasten deze spiraalarteriën aan, waardoor het bloed in de holten van de trofoblast kan stromen. De oude theorie zegt dat dat al vroeg in de zwangerschap gebeurt. Maar volgens Burton zijn de spiraalarteriën tot de twaalfde zwangerschapsweek afgesloten door pluggen die het bloed de doorgang belemmeren. Pas wanneer de pluggen verdwenen zijn, stroomt het bloed vrijelijk de placenta in.

Hoe bent u erachter gekomen dat de heersende theorie niet klopt?

“Andere wetenschappers hadden al vermoedens. De Belgen Hustin en Schaaps schreven al in 1987 dat ze met speciale echo-apparatuur geen enkele bloedcirculatie zagen in de jonge placenta. Maar ze werden niet geloofd.

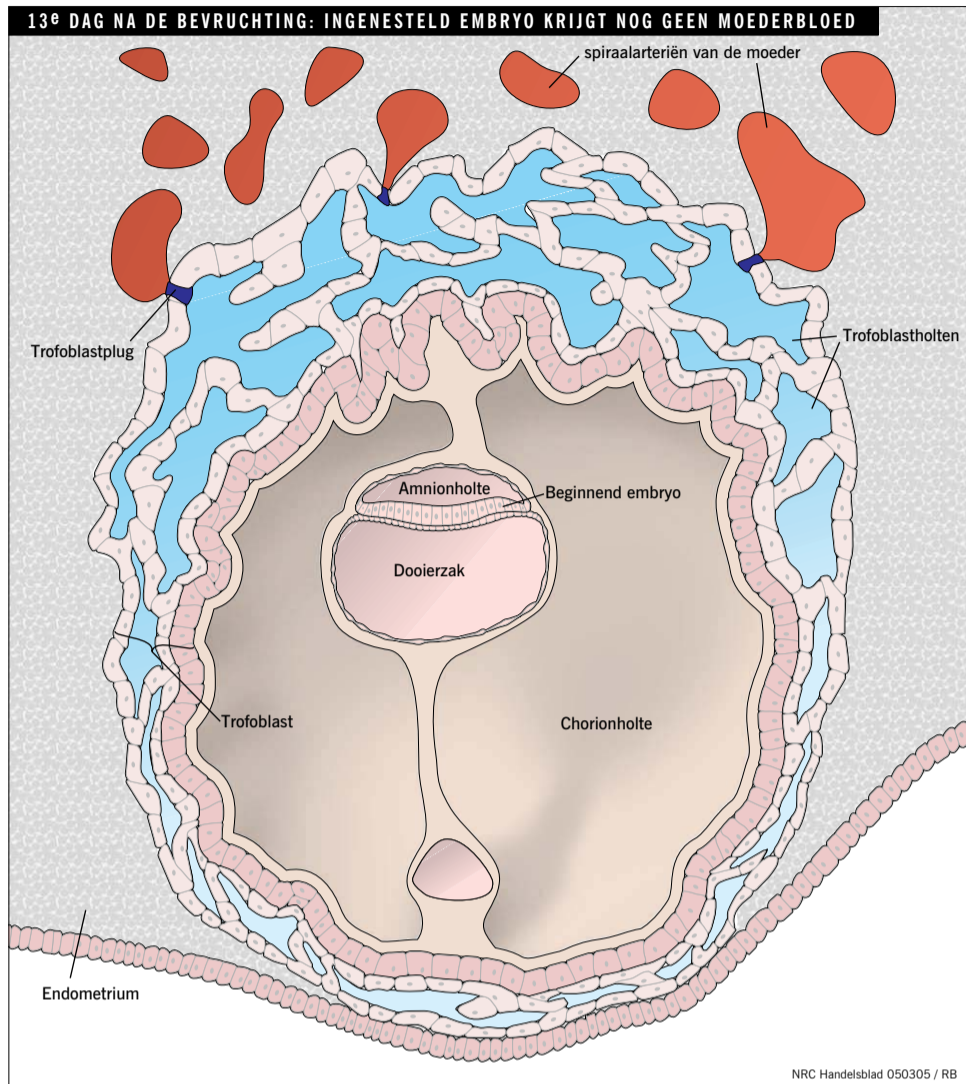
“Mijn Belgische collega Eric Jauniaux en ik zijn erop doorgeslagen. We hebben onder de microscoop gezien dat de moederlijke spiraalarteriën in de eerste twaalf weken van de zwangerschap zijn afgesloten door trofoblastpluggen. Bovendien hebben we voorafgaand aan abortussen teststaafjes in de placentalholten gestoken en er de zuurstofdruk gemeten. Daaruit bleek dat de zuurstofdruk maar 20 mm kwikdruk was. Na de twaalfde week is de zuurstofdruk drie keer zo hoog. Het omslagpunt, waarbij de circulatie tot stand komt, vindt pas plaats tussen de tiende en de twaalfde week van de zwangerschap, gerekend vanaf de laatste menstruatie. Dan verdwijnen de pluggen, en is er met de dopplerecho-opnamen ook circulatie zichtbaar.”

In alle leerboeken zijn de holten in de trofoblast rood gekleurd om aan te geven dat ze met zuurstofrijk, moederlijk bloed zijn gevuld. Als dat niet klopt, wat zit er dan in?

“De holten in de trofoblast zijn gevuld met helder vocht uit de baarmoederklieren. Deze kliertjes bekleeden de gehele binnenwand van de baarmoeder. We kennen deze kliertjes van de tweede helft van de menstruatiecyclus. Dan zorgen ze dat het baarmoederslijmvlies dik en sponsachtig wordt en rijk is aan voedingsstoffen. Zo wordt de baarmoeder geschikt gemaakt voor een eventuele innesteling.

“We hebben onder de microscoop zichtbaar gemaakt dat er vanuit die klieren een open verbinding bestaat met de holten in de trofoblast, die zich zo vullen met kiervocht. Dat vocht is te vergelijken met de zogenaamde baarmoedermelk die ook bij andere zoogdieren het jonge embryo voedt. De mens wijkt dus veel minder af van andere zoogdieren dan we dachten.

“Vanuit de trofoblastholten met kliervocht sijpelen zuurstof en voedingsstoffen naar de chorionholte, waarin zich het embryo bevindt. Het embryo neemt de voedingsstoffen vervolgens via de dooierzak op uit het chorionvocht. De dooierzak, een orgaan dat later weer verdwijnt, is essentieel voor de voedselvoorziening van het embryo. Het transport van voedingsstoffen vindt plaats door diffusie, maar ook door actief transport en door fagocytose, waarbij een voedingspartikelje wordt opgenomen en ‘verzwolgen’, zoals ook bepaalde witte bloedlichaampjes bacteriën kunnen verzwellen.”



Graham Burton:

Helft miskramen ontstaat mogelijk door mislukte innesteling

U zegt dat het vroege embryo onder een heel lage zuurstofdruk groeit. Maar al in de derde week na de bevruchting begint het nog primitieve hart te kloppen met een frequentie van 105 per minuut. Daar is toch veel energie en dus zuurstof voor nodig?

“Het embryo komt absoluut géén zuurstof te kort. Het heeft embryonaal hemoglobine. Dat is in staat is om zuurstof te binden bij een nog lagere zuurstofspanning dan het latere, foetale hemoglobine. Bovendien heeft het jonge embryo een anaërobe stofwisseling – een verbranding zonder zuurstof. Wanneer volwassenen overgaan op een anaërobe verbranding, bijvoorbeeld bij zwaar trainen, is dat een bijzonder inefficiënte manier om energie vrij te maken. Daarbij raakt het bloed verzuurd doordat er melkzuur vrijkomt.

“Embryo’s kennen een andere, evolutionair gezien veel oudere vorm van anaërobe verbranding, vergelijkbaar met fermentatie. In het begin van de evolutie was er nauwelijks zuurstof op aarde. Gisten en schimmels hadden een anaërobe stofwisseling waarbij polyolen vrijkwamen: suiker-alcoholen zoals mannitol en sorbitol. We hebben deze polyolen in de vroege trofoblast aangehouden. Met deze anaërobe stofwisseling kan het embryo tot een maand of drie prima voorzien in zijn energiebehoefte. Daarna gaat hij hard groeien en heeft hij meer zuurstof nodig.”

Wat gebeurt er precies rond de tiende, twaalfde week van de zwangerschap?

“Dan pas komt de circulatie tot stand in de placenta. De arteriële pluggen verdwijnen. We weten nog niet precies hoe. In elk geval stroomt er moederlijk bloed in de placenta, eerst aan de randen, waar minder pluggen in de arteriën zitten. Van daaruit breidt de circulatie zich langzaam uit naar het centrum van de placenta.

“De spiraalarteriën van de moeder worden daarbij omgevormd. Ze worden wijder en de spierlaag verdwijnt, zodat de vaatjes zich niet meer kunnen samentrekken. De omgevormde arteriën dragen ertoe bij dat het bloed onbelemmerd de placenta in kan stromen.

“Het placentaweefsel moet zich gaan aanpassen aan de hoge zuurstofdruk. De



FOTO: LEO VAN VEIJLEN

foetus wordt niet onmiddellijk aan die hoge zuurstofspanning blootgesteld. De circulatie is pas rond de twintigste week volledig. De overgang naar een zuurstofrijke omgeving verloopt dus geleidelijk. Die geleidelijkheid is belangrijk, want de placenta en de foetus zijn slecht bestand tegen plotselinge veranderingen in de zuurstofdruk. Juist schommelingen zijn problematisch. Die kunnen ontstaan doordat de moeder ziek is of rookt, of doordat de placenta slecht functioneert. Zuurstofgebrek gevolgd door reoxygenatie, dát is het grootste probleem. Dat is dé manier om vrije radicalen aan te maken en oxidatieve stress te veroorzaken.”

Wat bedoelt u precies met oxidatieve stress?

“Zuurstof wordt wel het schadelijkste element op aarde genoemd. Heel giftig. Bij de verbranding in de cel neemt zuurstof elektronen op. Daarbij ontstaan als tussenproduct bijzonder reactieve vrije zuurstofradicalen. Als die niet in de hand worden gehouden, kunnen ze allerlei reacties aangaan met biologische moleculen. Dat is oxidatieve stress. Vrije radicalen kunnen enzymen inactiveren en genen beschadigen. Het embryo is hier extra gevoelig voor.

“Oxidatieve stress treedt op bij te veel en bij te weinig zuurstof. Te vroeg geboren baby’s kregen vroeger in de couveuse

honderd procent zuurstof. Ze werden blind door vrije radicalen. Bij een te hoge zuurstofspanning, maar ook bij een te hoge glucoseconcentratie wordt de stofwisseling zo sterk opgejaagd dat er elektronen wegglekken uit de mitochondriën, de energiefabriekjes in de cel. Daar kunnen vrije radicalen door ontstaan.

“Paradoxaal genoeg gebeurt dat ook bij een tekort aan zuurstof. In die situatie zijn er in de mitochondriën onvoldoende moleculen voorhanden om de elektronen weg te vangen. Het overschot aan elektronen creëert dan in de cel vrije radicalen. Die kunnen aangeboren afwijkingen veroorzaken.”

In uw theorie draait alles om de vrije radicalen. Maar dat deel van uw verhaal, dat het embryo onder een lage zuurstofspanning groeit louter ter bescherming tegen vrije radicalen, is toch nog hypothetisch?

“Waar het mensen betreft wel ja. We weten dat vrije radicalen aangeboren afwijkingen kunnen veroorzaken bij dieren. Rattenembryo’s die worden gekweekt onder 20 procent zuurstof ontwikkelen aangeboren afwijkingen, onder 5 procent zuurstof doen ze dat niet. Maar we zullen natuurlijk nooit goed onderzoek met vrije radicalen kunnen doen op menselijke embryo’s. We kunnen het ul-

tieme bewijs dus nooit leveren.”

Zuurstof is niet alleen schadelijk maar natuurlijk ook noodzakelijk voor embryo’s en andere menselijke wezens. Kun je dat ook stellen voor vrije zuurstofradicalen?

“Ja, vrije zuurstofradicalen zijn niet alleen schadelijk, maar hebben ook een functie. Ze fungeren als signaalmoleculen om aan te geven wat de zuurstofconcentratie is buiten de cel, en helpen zo om de stofwisseling aan te sturen. Van alle zuurstof die je consumeert, blijft een tot twee procent in de cel achter in de vorm van vrije radicalen. Die zijn potentieel schadelijk. Daarom maakt het lichaam anti-oxidanten aan: enzymen die de vrije radicalen weg moeten vangen om schade te voorkomen. Vitamine E en C helpen daar bij. We hebben dus afweermechanismen tegen oxidatieve stress. Maar in extreme situaties schieten die te kort.”

Wat zegt uw theorie over het ontstaan van pre-eclampsie, vroeger zwangerschapsvergiftiging genoemd?

“Normaal gesproken verdwijnen de trofoblastpluggen rond de twaalfde week. Dan pas stroomt er zuurstofrijk bloed in de placenta. Bij vrouwen die later in de zwangerschap pre-eclampsie ontwikkelen, zien we dat de trofoblast te oppervlakkig is ingenesteld. Daardoor zijn er geen goede arteriële pluggen ontstaan en stroomt er al eerder zuurstofrijk bloed in de placenta.

“Bovendien treedt de omvorming van de spiraalarteriën niet volledig op. De spierlaag verdwijnt waarschijnlijk niet helemaal, waardoor de bloedvaatjes nog kunnen samentrekken en er te weinig bloed in de placenta stroomt. De placenta komt dan, later in de zwangerschap, zuurstof tekort. De baby uiteindelijk ook.

“Vanuit deze gedachte kun je een miskraam, een groeiachterstand van de baby, de milde en de ernstige vorm van pre-eclampsie zien als verschillende gradaties binnen een spectrum van aandoeningen. Er is dus geen sprake van een alles-of-niets-aandoening maar van graduele verschillen.”

Geldt dat ook voor de miskraam? Daarbij is toch vaak genetisch iets mis met het vruchtje?

“In ruim de helft van de gevallen blijkt het vruchtje bij een miskraam genetisch afwijkend te zijn. Bij de rest zou je kunnen zeggen dat de miskraam ongewenst is, en mogelijk te wijten aan een verstoorde innesteling.

“Bij zeventig procent van alle miskramen heeft de trofoblast zich te oppervlakkig ingenesteld. Bij een zogeheten *missed abortion*, een miskraam waarbij het vruchtje al dood is maar de miskraam nog niet op gang is gekomen, zien we een massale bloedstroom in de trofoblast. Daarbij is de placenta-circulatie, en dus ook de oxygenatie, veel te vroeg op gang gekomen.

“Overigens zegt dat niks over de oorzaak van de miskraam. Die zal in een deel van de gevallen genetisch zijn, of gelegen zijn in een infectie. De vroege circulatie is in zo’n geval het gevolg van een dieperliggende stoornis.”

Wat is de oorzaak van de oppervlakkige trofoblastinvasie?

“We weten nog niet waardoor de invasie van de trofoblast in sommige situaties belemmerd wordt. Er wordt wel gedacht dat vaderlijke genen meespeelen. Die gedachte wordt gesteund door de bevinding dat vrouwen met een nieuwe partner een verhoogde kans hebben op pre-eclampsie, zeker als ze die partner nog maar kort kennen. Het immuunsysteem van de moeder is dan wellicht nog niet tolerant genoeg tegenover de vreemde weefsels van de vader, waardoor de afweercellen van de moeder de trofoblastinvasie tegengaan. Maar daar hebben we nog geen zekerheid over.”

Sinds de keizersnede is er in de verloskunde weinig vooruitgang geboekt. Ernstige complicaties als een herhaalde miskraam, vroedgeborte en pre-eclampsie zijn nog steeds niet te voorkomen of te genezen. Uw bevindingen lijken daar niets aan te veranderen. Is dat geen slecht nieuws voor de vrouwen die hiermee te kampen hebben?

“Voor de herhaalde miskramen zijn we nog ver verwijderd van een mogelijke oplossing. Toch verwacht ik in de toekomst wel klinische toepassingen. Naar aanleiding van onze theorie, waarin vrije radicalen en anti-oxidanten een belangrijke rol spelen, is er een onderzoek gestart in Engeland. Vrouwen die tussen de twaalf en de twintig weken zwanger zijn, krijgen anti-oxidanten: vitamine C en E. Er wordt gekeken of dat invloed heeft op het ontstaan van pre-eclampsie. Anti-oxidanten zijn belangrijk, een gebalanceerd dieet, rijk aan micronutriënten, dus ook. Het dieet is voor de conceptie even belangrijk als tijdens de zwangerschap. Uit onderzoek blijkt dat selenium, koper en magnesium, waaruit belangrijke anti-oxidant-enzymen worden gevormd, belangrijk zijn om aangeboren afwijkingen te voorkomen. Daarin zie ik voor de toekomst wellicht een klinische toepassing.”