

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ- ΕΜΒΡΥΟ- ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ- ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ

(συνεργασία: Δρ Νικόλαος Βλαχάδης)

Κεφάλαιο 31

ΓΕΝΙΚΑ

Γονιμοποίηση είναι η συνένωση ενός ώριμου ωαρίου με ένα σπερματοζωάριο.

Πολλές από τις γνώσεις μας όσον αφορά τη γονιμοποίηση (και την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου) αποκτήθηκαν μέσα από τη διαδικασία και την πρόοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Από εργασίες σε πειραματόζωα, φάνηκε ότι η συνένωση του σπερματοζωαρίου με το ωάριο εξαρτάται από την παρουσία ορισμένων πρωτεϊνών και άλλων ουσιών ενώ αναστέλλεται από άλλες (Kumakiri et al 2003). Το ρυθμιστικό γονίδιο του Y χρωμοσώματος που καθορίζει το φύλο (Sex determining Region of Y [SRY]) είναι το (μόνο) γονίδιο που απαιτείται από το Y χρωμόσωμα για τη διαφοροποίηση σε όρχι (Bunkheila 2004, https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Genital_System_Development [2018]).

Το πρώτο στάδιο της γονιμοποίησης είναι η διέλευση του σπερματοζωαρίου

διά μέσου του ακτινωτού στεφάνου (corona radiata), που αποτελεί τον πρώτο φραγμό προστασίας του ωοκυττάρου και μόνο τα ενεργοποιημένα σπερματοζωάρια κατορθώνουν να τον διαπεράσουν.

Η διέλευση των σπερματοζωαρίων διά μέσου των κυττάρων του ακτινωτού στεφάνου οφείλεται στη συνδυασμένη δράση των ενζύμων, που απελευθερώνονται κατά την ακροσωμακή αντίδραση του σπερματοζωαρίου και εκείνων που προέρχονται από τον βλεννογόνο της σάλπιγγας.

Το δεύτερο στάδιο της γονιμοποίησης είναι η διέλευση του σπερματοζωαρίου διαμέσου της διαφανούς ζώνης (zona pellucida), που αποτελεί τον δεύτερο φραγμό προστασίας του ωοκυττάρου.

Ένα από τα σπερματοζωάρια, με το ακροσώμιό του, αναγνωρίζει τη διαφανή ζώνη και ενώνεται με αυτή μέσω των υποδοχέων της, που ευαισθητοποιούνται και είναι εξειδικευμένοι σε κάθε ζωικό είδος. Η αναγνώριση της διαφανούς ζώνης από το σπερματοζωάριο γίνεται από ειδικές πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης των

σπερματοζωαρίων, που είναι υπεύθυνες για την αναγνώριση και την προσκόλλησή τους στη διαφανή ζώνη του ωοκυττάρου.

Η διάτρηση της διαφανούς ζώνης γίνεται από το ακροσώμιο του σπερματοζωαρίου και αφού έχει ενεργοποιηθεί η ακροσωμακή αντίδραση, δηλαδή η απελευθέρωση εξειδικευμένων ενζύμων του ακροσώματος (ακροσίνης, υαλουρονιδάσης, πρωτεασών), τα οποία καταστρέφουν τη διαφανή ζώνη.

Η λύση της διαφανούς ζώνης και η υπερκινητικότητα που αποκτά το σπερματοζωάριο κατά την ακροσωμακή αντίδραση αποτελούν τις δύο προϋποθέσεις για τη διέλευση του σπερματοζωαρίου διαμέσου της διαφανούς ζώνης.

Μετά τη διέλευση της διαφανούς ζώνης από αυτό το ένα σπερματοζωάριο, επέρχεται απώλεια της ευαισθησίας των υποδοχέων της και αλλαγή της δομής της με αποτέλεσμα η διαφανής ζώνη να αρχίσει να γίνεται αδιαπέραστη από άλλα σπερματοζωάρια.

Το τρίτο στάδιο της γονιμοποίησης είναι η συνένωση των κυτταρικών μεμβρανών του σπερματοζωαρίου και του ωοκυττάρου που πραγματοποιείται σε καθορισμένες θέσεις του σπερματοζωαρίου με τη βοήθεια ουσιών, όπως η φιμπρονεκτίνη.

Το τέταρτο στάδιο της γονιμοποίησης είναι η είσοδος ολόκληρου του σπερματοζωαρίου μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωοκυττάρου, αφού το σπερματοζωάριο εγκαταλείψει την κυτταρική του μεμβράνη στην επιφάνεια του ωοκυττάρου.

Η συνένωση των δύο γαμετών αποτελεί την αρχή μιας αλληλουχίας φαινομένων που είναι:

1) Η αντίδραση του φλοιού του ωοκυττάρου: Η συνένωση των γαμετών προκαλεί απελευθέρωση Ca^{++} , που συνεπάγεται απελευθέρωση λυσοσωματικών ενζύμων από κοκκία του φλοιού του ωοκυττάρου με τελικό αποτέλεσμα την τροποποίηση της μοριακής δομής της διαφανούς ζώνης, που γίνεται πλήρως αδιαπέραστη στα υπεράριθμα σπερματοζωάρια.

2) Η ολοκλήρωση της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης του ωοκυττάρου: Λίγο μετά την είσοδο της κεφαλής του σπερματοζωαρίου ολοκληρώνεται στο ωοκύτταρο η δεύτερη μειωτική διαίρεση που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δύο θυγατρικών κυττάρων διαφορετικού μεγέθους, από τα οποία το ένα διατηρεί σχεδόν το σύνολο του κυτταροπλάσματος του ωοκυττάρου και υλικό του πυρήνα και είναι το ώριμο ώριο, ενώ το δεύτερο θυγατρικό κύτταρο λαμβάνει ελάχιστο κυτταρόπλασμα και το υλικό του πυρήνα και είναι το δεύτερο πολικό σωματίο.

Ο "τεράστιος" όγκος του γονιμοποιημένου ωαρίου οφείλεται στην καταστολή της διαίρεσης στη διάρκεια της ανάπτυξης του ωοκυττάρου και στις άνισες διαιρέσεις στη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης (Gitlin et al 2003).

3) Ο σχηματισμός των προπυρήνων: Ο σχηματισμός των προπυρήνων αρχίζει να εμφανίζεται με τη διάλυση της πυρηνικής μεμβράνης του σπερματοζωαρίου και του ωαρίου.

Ο άρρηγ προπυρήνας (με απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων) έρχεται σε επαφή με τον θήλυ προπυρήνα (με επίσης απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων) και η ουρά του σπερματοζωαρίου αποκόπτεται και εκφυλίζεται.

Παράλληλα με τον σχηματισμό των δύο προπυρήνων, γίνεται ο διπλασιασμός της ποσότητας του DNA.

Ο πυρήνας που προέρχεται από τη συνένωση των δύο προπυρήνων περιέχει διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων δηλαδή 46, από τα οποία τα μισά προέρχονται από το ωάριο και τα άλλα μισά από το σπερματοζωάριο.

Επομένως, η γονιμοποίηση καταλήγει στην ένωση του αρσενικού και του θηλυκού προπυρήνα, γεγονός που συνεπάγεται την αποκατάσταση του διπλοειδούς αριθμού των χρωμοσωμάτων και τον καθορισμό του χρωμοσωματικού φύλου του νέου ατόμου, ανάλογα με το φυλετικό χρωμόσωμα του σπερματοζωαρίου.

Η ένωση του ωαρίου με ένα σπερματοζωάριο που φέρει X-φυλετικό χρωμόσωμα θα δώσει θήλυ (XX) έμβρυο, ενώ με ένα σπερματοζωάριο που φέρει Y-φυλετικό χρωμόσωμα, θα δώσει άρρεν (XY) έμβρυο. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η γονιμοποίηση γίνεται στη λήκυθο της σάλπιγγας.

Αμέσως μετά τη συνένωση των δύο προπυρήνων, τα 23 πατρικά και τα 23 μητρικά χρωμοσώματα τοποθετούνται στην άτρακτο και στη συνέχεια διαχωρίζονται κατά τον επιμήκη άξονά τους και αρχίζουν να κι-

νούνται προς τους αντίθετους πόλους του κοκυττάρου.

Στο σημείο αυτό εμφανίζεται μια βαθιά αύλακα στο κυτταρόπλασμα, που προοδευτικά το διαχωρίζει σε δύο μέρη, που είναι τα δύο πρώτα κύτταρα (ονομάζονται βλαστομερίδια) του εμβρύου, που καθένα περιέχει τον κανονικό διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και την κανονική ποσότητα DNA (Εικόνα 31.1).

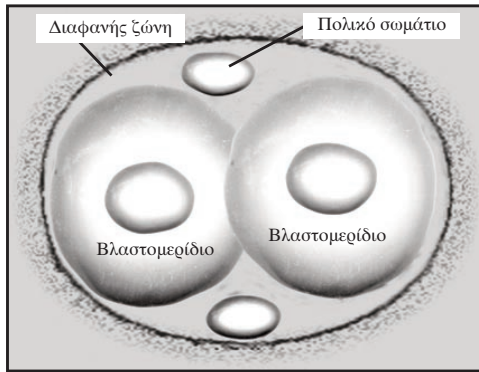
Έτσι, 30 ώρες μετά τη γονιμοποίηση αρχίζει η ανάπτυξη του εμβρύου, και οι κυτταρικές διαιρέσεις που ακολουθούν (Εικόνα 31.2) μαζί με διαδοχικές διαφοροποιήσεις, αποτελούν τη βάση της εξέλιξης του νέου οργανισμού, που τις επόμενες ημέρες θα προσπαθήσει να εμφυτευθεί στο ενδομήτριο.

Η νεαρή ηλικία συντελεί στην αύξηση των ποσοστών της πετυχημένης εμφύτευσης (Posada et al 2003).

Αντίθετα, η αύξηση του αριθμού των ανευπλοειδιών, που παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας και ο επηρεασμός των φυσιολογικών παραμέτρων του σπέρματος συντελούν στην ελάττωση της πιθανότητας πετυχημένης εμφύτευσης (Burrello et al 2003, Kuliev & Verlinsky 2003).

**1. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ
ΒΛΑΣΤΟΚΥΣΤΗΣ**

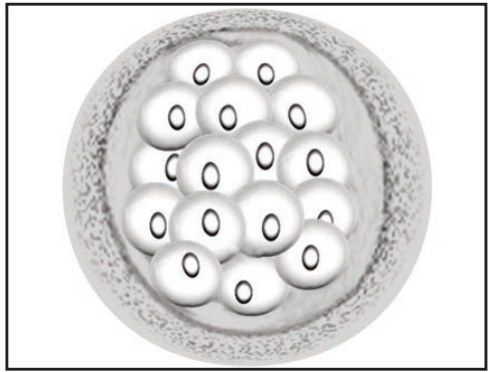
Ο ζυγώτης (το ωοκύτταρο από τη γονιμοποίηση μέχρι και τη σύντηξη των δύο απλοειδών πυρήνων) παρουσιάζει έντονη παρουσία αμινοξέων και ενζύμων μέσα στο κυτταρόπλασμα του και εμφανίζει έντονη μιτωτική δραστηριότητα. Τα κύτταρα που προέρχονται από αυτή τη μιτωτική δραστηριότητα (βλαστομερίδια) μετά από κάθε διαίρεση, λόγω του περιορισμένου κυρίως χώρου, γίνονται μικρότερα σε όγκο, ενώ διατηρείται η διαφανής ζώνη. Μέσα στη λήκυθο, το γονιμο-



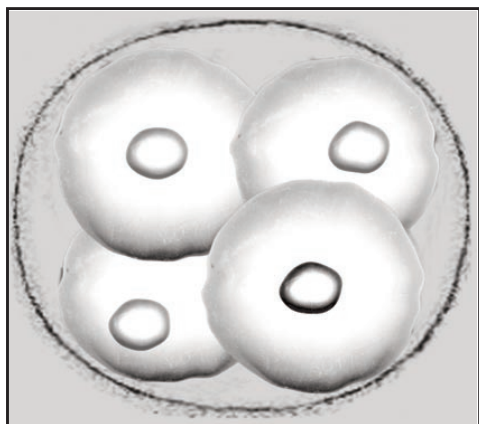
Εικόνα 31.1 Σχηματική απεικόνιση εμβρύου στο στάδιο των 2 κυττάρων.

ποιημένο ωάριο παραμένει περίπου 72 ώρες και στη συνέχεια διασχίζει τον ισθμό (χρειάζεται περίπου 8 ώρες για την πορεία του στην περιοχή αυτή) για να εισέλθει στην ενδομητρική κοιλότητα (επομένως περίπου 80 ώρες μετά την ωοθυλακιορρηξία). Στη συνολική πορεία του μέσα στη σάλπιγγα διευκολύνεται κυρίως από την κίνηση των κροσσωτών κυττάρων και τις περισταλτικές κινήσεις της σάλπιγγας.

Τρεις ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, ο ζυγώτης έχει φθάσει στο στάδιο του μοριδίου/morula (έχει τη μορφολογία μούρου) και είναι έτοιμος για να εισέλθει στην ενδομητρική



Εικόνα 30.3 Σχηματική απεικόνιση εμβρύου στο στάδιο του μοριδίου.

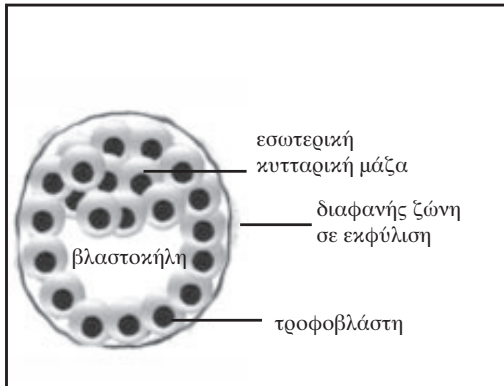


Εικόνα 30.2 Σχηματική απεικόνιση εμβρύου στο στάδιο των 4 κυττάρων.

κοιλότητα. Αν πρόκειται για ζυγωτική διαίρεση μονοζυγωτικής δίδυμης κύησης, τότε αν αυτή συμβεί πριν την τέταρτη μέρα μετά τη γονιμοποίηση, θα προκύψουν διχοριακά-διαμνιακά έμβρυα, αν συμβεί μεταξύ της τέταρτης και έβδομης ημέρας, θα προκύψουν μονοχοριακά-διαμνιακά έμβρυα και αν συμβεί μετά την όγδοη ημέρα, θα προκύψουν μονοχοριακά-μονοαμνιακά έμβρυα (Derom et al 2002).

Το μορίδιο μεταναστεύει από τη σάλπιγγα στην ενδομητρική κοιλότητα την 4η ημέρα από τη γονιμοποίηση και αποτελείται από 16 κύτταρα (βλαστομερίδια), που συνιστούν μια συμπαγή κυτταρική μάζα (Εικόνα 31.3), τα οποία στη συνέχεια τοποθετούνται (1) σε μια κεντρική και (2) μια περιφερική στιβάδα:

- 1) την εξωτερική κυτταρική μάζα, που



Εικόνα 31.4 Σχηματική απεικόνιση βλαστοκύστης.

ονομάζεται **τροφοβλάστη** και από την οποία θα σχηματιστούν αργότερα ο πλακούντας και οι υμένες του εμβρύου και

2) την εσωτερική κυτταρική μάζα, που ονομάζεται **εμβρυοβλάστη** (που διαχωρίζεται σε δύο στιβάδες, το **πρωτογενές εξώδερμα** ή εξωδερματική πλάκα και το **πρωτογενές ενδόδερμα** ή ενδοδερματική πλάκα) και από την οποία θα σχηματιστεί αργότερα το έμβρυο.

Έτσι, από την 5η περίπου ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, ο ζυγώτης αποτελείται από 58 κύτταρα που διαφοροποιούνται σε 5 εμβρυοπαραγωγά κύτταρα, την εσωτερική κυτταρική μάζα και 53 κύτταρα που προορίζονται να σχηματίσουν την τροφοβλάστη (Cunningham et al 2010). Αρχικά, διεισδύει υγρό στους μεσοκυτταρικούς χώρους της εσωτερικής κυτταρικής μάζας μέσω της διαφανούς ζώνης και προοδευτικά οι χώροι που είναι γεμάτοι με υγρό ενώνονται και σχηματίζεται μια κοιλότητα, η οποία ονομάζεται βλαστοκίλη. Οι αλλαγές αυτές μεταβάλλουν το μορίδιο σε ένα σχηματισμό που ονομάζεται βλαστοκύστη. Η εμβρυοβλάστη προβάλλει μέσα στη βλαστοκίλη και εντοπίζεται στον ένα πόλο της βλαστοκύστης (εμβρυϊκός πόλος) (βλέπε Εικόνα 31.4).

Παράλληλα, η τροφοβλάστη αποπλατώνεται, αποτελώντας το τοίχωμα της βλαστοκύστης. Βλαστοκύστη δηλαδή είναι το σύνολο της εμβρυοβλάστης, της τροφοβλάστης και

της βλαστοκίλης. Ωστόσο, ακόμα και όταν η βλαστοκύστη είναι >100 κύτταρα δεν είναι μεγαλύτερη από εκείνη των αρχόμενων σταδίων της διαίρεσης (παρά το συσσωρευμένο υγρό) και η διάμετρος της λίγο διαφέρει από εκείνη του αρχικού ζυγώτη μετά τη γονιμοποίηση.

Η βλαστοκύστη, που περιβάλλεται ακόμα από τη διαφανή ζώνη (που προοδευτικά εκφυλίζεται), έχει διάμετρο $>150 \mu$ ($>0,150 \text{ mm}$) (Cunningham et al 2010), συνεχίζει να παρουσιάζει έντονη μιτωτική δραστηριότητα και παραμένει ελεύθερη μέσα στην κοιλότητα της μήτρας για μερικές ημέρες, “ψάχνοντας” ίσως το καταλληλότερο σημείο εμφύτευσης.

Επομένως, την πρώτη εβδομάδα της ανάπτυξης, το γονιμοποιημένο ωάριο, που ονομάζεται ζυγώτης, μετά από μια σειρά κυτταρικών διαιρέσεων, περνώντας από το στάδιο του μοριδίου (με εμφάνιση μούρου) καταλήγει στο σχηματισμό της βλαστοκύστης.

Μέχρι αυτό το στάδιο, το έμβρυο επιβιώνει ανεξάρτητο, ενώ στη συνέχεια, **η επιβίωση του εξαρτάται από την εμφύτευσή του στο ενδομήτριο**, η υποδεκτικότητα του οποίου παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επιτυχή εμφύτευση (Dukic & Hogan 2002).

Την 6η-7η ημέρα από τη γονιμοποίηση γίνεται “αποβολή” της διαφανούς ζώνης (ως αποτέλεσμα της έκκρισης ειδικών πρωτεασών από τους ενδομητρικούς αδένες της εκκριτικής φάσης) και αρχίζει η εμφύτευση της βλαστοκύστης, που ευνοείται από την παρουσία πρωτεολυτικών παραγόντων.

Το ενδομήτριο (που τώρα ονομάζεται φθαρτός) την περίοδο αυτή έχει αναπτύξει ολοκληρωμένη εκκριτική δραστηριότητα, που έχει ξεκινήσει από την ωοθυλακιορρηξία, και γενικά έχει προετοιμαστεί κατάλληλα (Ιατροάκης 2009).

2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΗΣ

2.1. Επίδραση των στεροειδών

της ωοθήκης στο ενδομήτριο - Μορφολογικές αλλαγές του φθαρτού

Φυσιολογικά, ο βλεννογόνος της μήτρας, υφίσταται ορμονικές επιδράσεις και στις τρεις φάσεις του κύκλου (ωοθυλακική φάση, ωοθυλακιορρηξία, πρώτες ημέρες της ωχρινικής φάσης) οπότε, όταν αρχίσει η διαδικασία της εμφύτευσης, είναι προετοιμασμένος για να υποδεχθεί το κύημα.

Στην ωοθυλακική φάση ενός φυσιολογικού κύκλου, υπό την επίδραση κυρίως της FSH, τα ωοθυλάκια, που βρίσκονται σε ανάπτυξη συνθέτουν και εκκρίνουν οιστρογόνα, που προκαλούν **πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου**. Δεκατέσσερις ημέρες πριν την επόμενη εμμηνορροσία, η εκκριτική αιχμή της LH προκαλεί τη ρήξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου και την ωχρινοποίηση των κοκκώδων κυττάρων.

Η περιοχή όπου υπήρχε προηγουμένως το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, **ονομάζεται τώρα ωχρό σωματίο** στο σχηματισμό του οποίου συντελούν τα ωχρινοποιημένα κοκκώδη κύτταρα, μαζί με τα κύτταρα της θήκης.

Στην ωχρινική λοιπόν φάση, το ωχρό σωματίο κάτω από την επίδραση της LH εξακολουθεί να εκκρίνει οιστρογόνα αλλά κυρίως προγεστερόνη και συνεχίζει να συνθέτει πρωτεϊνικές ορμόνες, όπως την ανασταλτίνη (ινχιμπίνη), που δρα ανασταλτικά στην έκκριση της FSH.

Σε αυτή τη φάση, η προγεστερόνη κυρίως, και λιγότερο τα οιστρογόνα, **μετατρέπουν προοδευτικά το ενδομήτριο σε εκκριτικό**, δηλαδή σε ένα ιστό που παράγει και εκκρίνει ουσίες απαραίτητες για την εμφύτευση.

Οι αδένες του ενδομητρίου παράγουν βλενώδεις ουσίες και γλυκογόνο που, μαζί με την ενεργοποίηση ενζύμων, αποσκοπούν στη διευκόλυνση της προσκόλλησης της βλαστοκύστης.

Η προγεστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου για την εμφύτευση της βλαστοκύστης (Bagchi et al 2003).

Η τιμή της προγεστερόνης στην ωχρινική

φάση είναι υψηλότερη στις γυναίκες με επιτυχημένη εμφύτευση, σε σχέση με αυτές με μη γόνιμο κύκλο. Αυτό οφείλεται ίσως στο ότι το έμβρυο, πριν από την εμφύτευση, απελευθερώνει έναν παράγοντα, που επιδρά στην αυξημένη παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο ή ότι το έμβρυο για να εμφυτευθεί πρέπει να βρίσκεται **σε ευνοϊκό περιβάλλον που εξασφαλίζουν** τα υψηλά επίπεδα προγεστερόνης.

Επομένως, κατά την εμφύτευση, το ενδομήτριο βρίσκεται σε εκκριτική φάση. Κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης, **οι αδένες του ενδομητρίου και οι αρτηρίες γίνονται ελικοειδείς, ενώ ο ιστός γίνεται οιδηματώδης** υπό την επίδραση της προγεστερόνης που προκαλεί υπερπλασία (πολλαπλασιασμό) και υπερτροφία (αύξηση του μεγέθους) των κυττάρων του στρώματος. Τα κύτταρα αυτά μεγαλώνουν, γίνονται ωοειδή ή ανώμαλα πολυεδρικά και γεμίζουν με γλυκογόνο.

Το ενδομήτριο, επομένως, αντιδρά στην εμφύτευση της βλαστοκύστης με εκτεταμένη ιστική μετατροπή, που ονομάζεται φθαρτοποίηση, και αυτή η μετατροπή περιλαμβάνει τη διαφοροποίηση επιθηλιακών και στρωματικών κυττάρων (Akcali et al 2003).

Το ενδομήτριο στη διάρκεια της κύησης ονομάζεται φθαρτός και σε αυτόν διακρίνονται τρεις επιμέρους στοιβάδες: **η επιφανειακή συμπαγής, η ενδιάμεση σπογγώδης και η βασική**. Από τη 16η εβδομάδα της κύησης, ο φθαρτός αρχίζει να λεπταίνει και μετατρέπεται σε ατροφικό λεπτό υμένα εκτός από το τμήμα στο οποίο έχει γίνει η εμφύτευση, που ονομάζεται βασικός φθαρτός. Ο υπόλοιπος φθαρτός χωρίζεται σε δύο μοίρες, εκείνη που απλώνεται μεταξύ της ελεύθερης επιφάνειας του εμβρυϊκού σάκου και της μητρικής κοιλότητας και ονομάζεται θυλακοειδής φθαρτός και εκείνη που σκεπάζει όλη την υπόλοιπη μητρική κοιλότητα και ονομάζεται γνήσιος φθαρτός.

2.2. Υποδεκτικότητα και εκκρίσεις του ενδομητρίου

Το ενδομήτριο αποτελείται από κυλινδρικό

επιθήλιο και χόριο πλούσιο σε αγγεία και αδένες. Κατά τα πρώτα στάδια της κύησης, το ενδομήτριο, μαζί με τη φθαρτοποιήση, υφίσταται μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές, που βρίσκονται σε απόλυτο συγχρονισμό με το υπό ανάπτυξη έμβρυο. Χωρίς αυτόν τον συγχρονισμό δεν μπορεί να γίνει εμφύτευση ενώ από τον συγχρονισμό θα προκύψει το λεγόμενο "παράθυρο" της εμφύτευσης. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι ο βλεννογόνος της μήτρας, κάτω από την επίδραση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, είναι υποδεκτικός για το έμβρυο, για μια μικρή μόνο χρονική περίοδο, 2 περίπου ημερών, που βρίσκεται μεταξύ της 5ης και της 7ης ημέρας μετά την ωοθυλακιορρηξία.

Παρά το γεγονός ότι η εμφύτευση του εμβρύου μπορεί να γίνει ακόμα και μετά την 7η ημέρα και για μια χρονική περίοδο 4 ακόμα ημερών, οι κύησεις αυτές συνήθως δεν εξελίσσονται. Η εμφύτευση, λοιπόν, είναι μια διαδικασία πολύπλοκη που γίνεται σε μια καθορισμένη και περιορισμένη μέσα στο χρόνο ορμονική φάση, που αντιστοιχεί στην περίοδο της μέγιστης υποδεκτικότητας του ενδομητρίου.

Επομένως, ο συγχρονισμός και η αλληλεπίδραση μεταξύ του ενδομητρίου και του εμβρύου αποτελεί προϋπόθεση για την ολοκλήρωση του φαινομένου της εμφύτευσης. Επιτυχής εμφύτευση και πλακουντοποίηση γίνεται μόνο στο 30% των περιπτώσεων (Beier 2002).

Οι προηγούμενες γνώσεις αποκτήθηκαν κυρίως με την πρόοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Βέβαια, υπάρχουν πολλά ακόμα να μάθουμε σχετικά με την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και υποστηρίχθηκε ότι ένα από τα μεγαλύτερα εμπόδια στην αναπαραγωγική επιτυχία είναι η **αδυναμία μας να διαγνώσουμε ή να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά το μη δεκτικό ενδομήτριο** (Shar-key & Smith 2003).

Μεγάλος αριθμός ουσιών, με συχνά άγνωστη δομή, συντίθενται και εκκρίνονται από το ενδομήτριο κατά την ωχρινική φάση και πολλές από αυτές φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση, την προστασία

και τη διατροφή του εμβρύου, ασκώντας ταυτόχρονα ανοσοκατασταλτική δράση. Χαρακτηριστικά παραδείγματα πρωτεϊνών που εκκρίνονται από τα κύτταρα του ενδομητρίου στην ωχρινική φάση και/ή από τα κύτταρα του φθαρτού και έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες με προστατευτική δράση στο έμβρυο είναι: α) η πρωτεΐνη του πλάσματος Α της κύησης (**Pregnancy Associated Plasma Protein-A/PAPP-A**) που εκκρίνεται στη μητρική κυκλοφορία μετά την εμφύτευση και έχει ανασταλτική δράση σε πρωτεολυτικά ένζυμα των μητρικών λεμφοκυττάρων, β) η ενδομητρική πρωτεΐνη 15 (**Endometrial Protein 15-EP 15**) που παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων) και γ) η EP 14 που αυξάνει πολύ αργότερα κατά τη διάρκεια της κύησης.

Άλλες ουσίες είναι η φιμπρονεκτίνη που βρίσκεται στο στρώμα του ενδομητρίου και συμμετέχει στην προσκόλληση της βλαστοκύστης, ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας-I (**Insulin-like Growth Factor-I/IGF-I**) και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (**Epidermal Growth Factor/EGF**) (Tamada et al 2002) που βρίσκονται στο επιθήλιο του ενδομητρίου και συντελούν στον πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση των κυττάρων του ενδομητρίου.

Οι κυτοκίνες, που προέρχονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και κύτταρα του ενδομητρίου, επιδρούν επίσης στην προσκόλληση και εμφύτευση της τροφωβλάστης εξασκώντας κυρίως προστατευτικό ρόλο, με χαρακτηριστικά παραδείγματα την **M-CSF** (**Macrophage-Colony Stimulating Factor**), την **GM-CSF** (**Granulocyte Macrophage-CSF**) και τη **LIF** (**Leukemia Inhibiting Factor**). Επομένως, τα κύτταρα του φθαρτού εκκρίνουν διάφορες ουσίες, όπως αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της αρχόμενης κύησης. Παράλληλα, ο φθαρτός παρουσιάζει και ειδική ενδοκρινική λειτουργία, όπως έκκριση προλακτίνης (Bigazzi 1983).

Η λειτουργική και ανατομική κατάσταση του ενδομητρίου παίζουν καταλυτικό ρόλο στην πετυχημένη εμφύτευση του εμβρύου

και είναι γνωστή η διαπίστωση ότι ο τοπικός τραυματισμός του ενδομητρίου αυξάνει την πιθανότητα πετυχημένης κύησης κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση (Barash et al 2003).

2.3. Εκκρίσεις του εμβρύου

Κατά την προετοιμασία της εμφύτευσης συμβαίνουν διάφορες δομικές και λειτουργικές αλλαγές στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του γονιμοποιημένου ωαρίου (Kitamura et al 2003).

Το έμβρυο, όπως και το ενδομήτριο, συνθέτει και απελευθερώνει, πολύ πρώιμα, ουσίες, οι οποίες επδρούν στην εμφύτευση και στη διατήρησή του. Η χοριακή γοναδοτροπίνη αποτελεί το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα (human Chorionic Gonadotropin-hCG), με κύρια δράση της την "ειδοποίηση" του ωχρού σωματίου για να συνεχίσει τη στεροειδογένεση και με αυτό τον τρόπο να συνεχιστεί η ορμονική υποστήριξη του ενδομητρίου. Η παρουσία της αναστέλλει, επίσης, την έκκριση της LH.

Άλλη ουσία, που παράγεται από το έμβρυο, είναι ο ενεργοποιός παράγοντας των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor-PAF) που ασκεί τοπική αγγειοδιασταλτική δράση, διευκολύνοντας τη διαδικασία της εμφύτευσης και τη διατήρησή της.

Μετά από εμβρυομεταφορά, διαπιστώθηκαν αυξημένες πιθανότητες επιτυχούς εμφύτευσης του εμβρύου, όταν αυτή γίνεται στο στάδιο της βλαστοκύστης (Gardner & Lane 2003) και φαίνεται ότι η "επικοινωνία" εμβρύου και ενδομητρίου είναι ιδανική σε αυτό το στάδιο (αλλά υπάρχουν και διαφορετικές απόψεις).

2.4. Ανοσολογικά φαινόμενα

Ο ζυγώτης φέρει γενετικό υλικό που κατά το ήμισυ προέρχεται από τον πατέρα και επομένως δρα ως ξένο μόσχευμα, που θα μπορούσε να προκαλέσει ανοσολογική αν-

τίδραση απόρριψης.

Πράγματι, τα αντιγόνα επιφάνειας της τροφοβλάστης προκαλούν την κινητοποίηση των ειδικών κυττάρων (λεμφοκύτταρα T, λεμφοκύτταρα B και μακροφάγα) του ανοσολογικού συστήματος της μητέρας.

Προοδευτικά, όμως, παρατηρείται χαρακτηριστική τοπική μείωση του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων στα πλαίσια της μείωσης των ανοσολογικών μηχανισμών. Τελικά, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν συμβαίνει απόρριψη του εμβρύου επειδή η αντίδραση απόρριψης εκδηλώνεται

ατελώς. Παράλληλα, αναπτύσσονται πολύπλοκοι "ανοσοκατασταλτικοί" μηχανισμοί προστασίας του εμβρύου. Για παράδειγμα, η κυτταροτοξική δράση των ειδικών λεμφοκυττάρων T εξασκείται στα ξένα μόσχευματα/κύτταρα-στόχους, μόνον όταν τα αντιγόνα ενώνονται με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex-MHC).

Όμως, η τροφοβλάστη δεν διαθέτει αντιγόνα-MHC, και επομένως ουσιαστικά είναι αντιγονικά ουδέτερη, με αποτέλεσμα τα αντισώματα που φέρονται με τα λεμφοκύτταρα T να μην μπορούν να την προσβάλλουν.

Η τροφοβλάστη εκκρίνει παράλληλα γλυκοπρωτεϊνικούς και λιποπρωτεϊνικούς παράγοντες, οι οποίοι εξουδετερώνουν τη δράση των φυσικών φονέων κυττάρων (Natural Killers-NK) κυττάρων, η δράση των οποίων δεν εξαρτάται από το MHC. Εξάλλου τα κύτταρα του φθαρτού φυσικοί φονείς (decidual Natural Killer cells [dNK]) συναθροίζονται μέσα στον φθαρτό στη διάρκεια του πρώτου μισού της κύησης και βρίσκονται σε άμεση επαφή με την τροφοβλάστη χωρίς να εκφράζουν κυτταροτοξικές λειτουργίες.

Έτσι, δεν γίνεται αναγνώριση και καταστροφή των εμβρυϊκών κυττάρων ως "ξένων". Αντίθετα, οι dNK "βοηθούν" τη διήθηση της τροφοβλάστης μέσα στον φθαρτό και ενισχύουν την αγγειακή ανάπτυξη.

Επομένως, οι dNK διαφέρουν σαφώς από τα κύτταρα φονείς που υπάρχουν στην κυκλοφορία και από τα κύτταρα φονείς που υπάρχουν στο ενδομήτριο (endometrial NK

[eNK]) πριν από την κύηση. Υποστηρίχθηκε ότι τα eNK κύτταρα είναι αδρανή κύτταρα που υπάρχουν μέσα στο ενδομήτριο πριν από τη σύλληψη, "περιμένοντας" την κύηση (Manaster et al 2008).

Υποστηρίχθηκε ότι η ανοσολογική απόρριψη του εμβρύου που οφείλεται στην αναγνώριση των πατρικών αντιγόνων από το ανοσολογικό σύστημα της μητέρας (που καταλήγει στην παραγωγή και κινητοποίηση κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και κυτοκινών) είναι μια από τις αιτίες των ανεξήγητων αποβολών (Laird et al 2003).

Σε άλλες περιπτώσεις, η παρουσία αυτοαντισωμάτων στην κύηση μπορεί να καταλήξει σε επαναλαμβανόμενες εμβρυϊκές απώλειες με χαρακτηριστικό παράδειγμα, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Heilmann et al 2003).

2.5. Εμφύτευση της βλαστοκύστης - Λεκιθικός ασκός - Αμνιακή κοιλότητα

Η ομαλή εμφύτευση του εμβρύου και η φυσιολογική περαιτέρω εξέλιξη της κύησης εξαρτώνται κυρίως από την ορμονική προετοιμασία της μήτρας, την εκκριτική δραστηριότητα του ενδομητρίου και του εμβρύου και την τοπική μείωση της ανοσολογικής αντίδρασης απόρριψης του εμβρύου. Είναι ενόητο ότι κάποιες δυσμενείς τοπικές συνθήκες, όπως η ύπαρξη ινομυμάτων, μπορεί να ελαττώσουν την πιθανότητα επιτυχούς εμφύτευσης (Surrey 2003).

Κατά την προετοιμασία της εμφύτευσης, συμβαίνουν διάφορες δομικές και λειτουργικές αλλαγές στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του γονιμοποιημένου ωαρίου (Kitamura et al 2003).

Το στάδιο κατά το οποίο η βλαστοκύστη εμφυτεύεται στο ενδομήτριο ποικίλλει από το ένα είδος στο άλλο.

Η βλαστοκύστη, αρχικά, μπορεί να μετακινηθεί εύκολα μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα, αφού δεν υπάρχει καμιά κυτταρική επαφή μεταξύ της τροφοβλάστης και του

επιθηλίου του ενδομητρίου. Προοδευτικά, η βλαστοκύστη απογυμνώνεται από τη διαφανή ζώνη, λόγω ενζυματικής λύσης της διαφανούς ζώνης από μητρικές και εμβρυϊκές πρωτεάσες και, στη συνέχεια, η βλαστοκύστη προσανατολίζεται και παίρνει συγκεκριμένη θέση μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα.

Ο προσανατολισμός αυτός επηρεάζεται από την αυξημένη αγγειογένεση και αιμάτωση στην περιοχή της εμφύτευσης.

Αρχικά, η βλαστοκύστη εφάπτεται στο επιθήλιο της μήτρας και ακολουθεί χαλαρή πρόσφυση μεταξύ των μεμβρανών των κυττάρων της τροφοβλάστης και των κυττάρων του ενδομητρίου, που γίνεται ολοένα και πιο στερεά. Αυτό επιτυγχάνεται με αλληλοδιείσδυση μεταξύ των κυτταρικών μεμβρανών της τροφοβλάστης και των "μικρολαχνών" του ενδομητρίου, εξασφαλίζοντας έτσι την οριστική εγκατάσταση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο.

Η εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο (που γίνεται με τον εμβρυϊκό πόλο) φαίνεται ότι εξασφαλίζεται από ορισμένες κυτταρολυτικές ουσίες και ένζυμα, που εκκρίνονται από τα κύτταρα της τροφοβλάστης. Για να γίνει αιμοχοριακή πλακουντιακή ανάπτυξη (βλέπε παρακάτω) απαιτείται η διήθηση του ενδομητρίου και των σπειροειδών αρτηριών.

Μια από τις σημαντικότερες εκδηλώσεις της ανάπτυξης του ανθρώπινου πλακούντα είναι η εκτεταμένη μετατροπή της μητρικής κυκλοφορίας από τις τροφοβλάστες. Αυτή η (φυσιολογική) διαδικασία που συμβαίνει στα πρώτα στάδια της κύησης, φαίνεται να αποτελεί επίσης αναπόσπαστο τμήμα διάφορων παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η **καθυστέρωση της εμβρυϊκής ανάπτυξης** και η **προεκλαμψία**.

Οι μεταβολές των σπειροειδών αρτηριών γίνονται από δύο τροφοβλαστικούς κυτταρικούς πληθυσμούς-τη διάμεση τροφοβλάστη, που περιβάλλει τις αρτηρίες, και την ενδαγγειακή τροφοβλάστη, που διαπερνά (διηθεί) τον αυλό των σπειροειδών αρτηριών (όχι των φλεβών του φθαρτού) και εισέρχεται στον αυλό τους. Τα κύτταρα της διάμεσης

τροφοβλάστης αθροίζονται γύρω από τις σπειροειδείς αρτηρίες και οι λειτουργίες τους μπορεί να περιλαμβάνουν την αγγειακή προετοιμασία για την ενδαγγειακή διήθηση της τροφοβλάστης.

Η ενδαγγειακή τροφοβλάστη καταστρέφει τελικά το αγγειακό ενδοθήλιο με μηχανισμό απόπτωσης και διηθεί και μεταβάλλει το αγγειακό σύστημα. Έτσι, ενώδες υλικό αντικαθιστά τις λείες μυϊκές ίνες και τον συνδετικό ιστό του αγγειακού τοιχώματος. Αργότερα, γίνεται αναγέννηση του ενδοθηλίου των σπειροειδών αρτηριών. Οι παραπάνω μεταβολές των αγγείων δεν παρατηρούνται στον τοιχωματικό φθαρτό.

Φαίνεται ότι η ανάπτυξη αυτών των αγγειακών μεταβολών γίνεται σε δύο στάδια.

Το πρώτο στάδιο συμβαίνει πριν από τις δώδεκα εβδομάδες (μετά τη γονιμοποίηση) και περιλαμβάνει τη διήθηση των σπειροειδών αρτηριών μέχρι το όριο που βρίσκεται μεταξύ του φθαρτού και του μυομητρίου.

Το δεύτερο στάδιο γίνεται μεταξύ της δωδέκατης και δεκάτης έκτης εβδομάδας και περιλαμβάνει τη διήθηση των ενδομυομητρικών τμημάτων των σπειροειδών αρτηριών. Αυτή η διήθηση δύο φάσεων μετατρέπει τις με στενό-αυλό και μυϊκό τοίχωμα σπειροειδείς αρτηρίες σε διατεταμένα, χαμηλής αντίστασης, μητροπλακουντιακά αγγεία.

Ενδεχομένως, διαταραχές των μηχανισμών που παρεμβαίνουν σε αυτές τις πολύ σημαντικές διαδικασίες σχετίζονται με την παθολογία της **καθυστερήσης της εμβρυϊκής** και της **προεκλαμψίας** (Cunningham et al 2010).

Η διηθητική ικανότητα της τροφοβλάστης προέρχεται από την ικανότητά της να εκκρίνει πολυάριθμα πρωτεολυτικά ένζυμα που είναι ικανά να πέπτουν το εξωκυττάριο υλικό, όπως επίσης και να ενεργοποιούν πρωτεϊνάσες που ήδη υπάρχουν μέσα στο ενδομήτριο.

Η τροφοβλάστη παράγει τον διεγέρτη του πλασμινογόνου, που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε μια πρωτεάση ευρείας δράσης, την πλασμίνη.

Αυτή με τη σειρά της, στον μεσοκυττάριο χώρο, αποδομεί τις πρωτεΐνες και ενεργοποιεί τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metallopro-

teinases [MMPs]) που είναι μια οικογένεια δομικά παρόμοιων ενζύμων. Ένα μέλος της οικογένειας, η MMP-9, φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντική για τη διήθηση της ανθρώπινης τροφοβλάστης. Η παραγωγή της MMP-9 αυξάνεται από παράγοντες της τροφοβλάστης όπως είναι η IL-1 και η hCG (Cunningham 2010).

Το φθαρτικό κύτταρο περιβάλλεται πλήρως από μια περικυτταρική μεμβράνη εξωκυττάριου υλικού. Αυτό το "τοιχώμα" γύρω από το φθαρτικό κύτταρο προσφέρει το υπόστρωμα για την πρόσφυση των κυτταροτροφοβλαστών των λαχνών και οι κυτταροτροφοβλάστες δημιουργούν (αρχικά) επλεγμένες πρωτεϊνάσες για την αποδόμηση του εξωκυττάριου υλικού του φθαρτού.

Κάποιοι μηχανισμοί που οδηγούν στη διήθηση του ενδομητρίου από την τροφοβλάστη είναι παρόμοιοι με τα χαρακτηριστικά της μετάστασης των κακοήθων κυτθάρων.

Η σχετική ικανότητα της τροφοβλάστης να διηθεί τους μητρικούς ιστούς σε αρχόμενη κύηση συγκριτικά με την περιορισμένη διηθητικότητα σε προχωρημένη κύηση ελέγχεται τόσο από τροφοβλαστικούς όσο και από ενδομητρικούς παράγοντες, με αυτοκρινείς διαδικασίες.

Έτσι, η τροφοβλάστη εκκρίνει τον παρόμοιο με την ινσουλίνη αυξητικό παράγοντα II (insulin-like growth factor II), που διεγείρει τη διήθηση του ενδομητρίου. Από την άλλη, τα φθαρτικά κύτταρα εκκρίνουν δεσμευτική πρωτεΐνη τύπου 4 για τον προηγούμενο αυξητικό παράγοντα.

Έτσι, ο βαθμός της τροφοβλαστικής διήθησης είναι "ελεγχόμενος". Επίσης, οι τροφοβλάστες σταθεροποιούνται περαιτέρω (στην πρόσφυσή τους στον φθαρτό) με την επίδραση της εμβρυϊκής ειδικής φιβρονεκτίνης (fetal-specific fibronectin [fFN]) που είναι ένα μοναδικό γλυκοπεπτίδιο το μορίου της φιβρονεκτίνης.

Ονομάζεται "κόλλα της τροφοβλάστης" για να περιγράψει τον πολύ σημαντικό ρόλο της στη συγκόλληση των τροφοβλαστών στον φθαρτό.

Εδώ και αρκετά χρόνια, η παρουσία fFN στο τραχηλικό και κολπικό υγρό χρησιμοποιείται ως προγνωστικός παράγοντας για πρόωρο τοκετό (Ιατράκης 2009α) και φάνηκε ότι ο προσδιορισμός της έχει κάποια αξία και στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού των πολύδυμων κύησεων (Conde-Agudelo & Romero 2010).

Τη δέκατη ημέρα, η βλαστοκύστη έχει πλήρως εμφυτευθεί στο ενδομήτριο. Στο στάδιο αυτό, η διατροφή του κηήματος, γίνεται με διαπίδυση χρήσιμων ουσιών και, κυρίως, γλυκογόνου που προσλαμβάνουν τα κύτταρα αυτά από το ενδομήτριο.

Η αρχική κοιλότητα του κηήματος ονομάζεται **λεκιθικός ασκός** (Εικόνα 31.5) και αφορίζεται από το **πρωτογενές μεσόδεσμα** προς τα κάτω και το **πρωτογενές ενδόδεσμα** προς τα πάνω, που αποτελεί την "οροφή" του λεκιθικού ασκού.

Η τροφοβλάστη, που είναι προικισμένη με μεγάλη διεισδυτική ικανότητα, διαβρώνει τελικά το ενδομήτριο μέχρι το τοίχωμα των αγγείων και το επιθήλιο της μήτρας σχηματίζεται εκ νέου επιφανειακά, σκεπάζοντας τη βλαστοκύστη. Στη συνέχεια, γίνονται αλλαγές του αγγειακού συστήματος της μήτρας, με αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών και η τροφοβλάστη διεισδύει στο αρτηριακό σύστημα. Έτσι, εξασφαλίζεται η διατροφή της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας.

Η επαρκής διείσδυση της τροφοβλάστης φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντική για την τροφοδότηση του πλακούντα με επαρκή ποσότητα μητρικού αίματος και για τη φυσιολογική εξέλιξη της κύησης (Naicker et al 2003). Η περαιτέρω διείσδυση της τροφοβλάστης περιορίζεται από την παρουσία αντιπροτεολυτικών ενζύμων, που βρίσκονται μέσα στα κύτταρα του φθαρθού.

Η τροφοβλάστη, αρχικά, αναπτύσσεται σε όλη την επιφάνεια του κηήματος, έτσι ώστε να μοιάζει με μικρή μαλλιαρή μπάλα.

Ολόκληρο το κηήμα περιβάλλεται από ένα περίβλημα που αποτελείται από (κυτταρο)τροφοβλάστη και (εμβρυϊκό) πρωτογενές μεσόδεσμα και ονομάζεται **χόριο**. Επομένως, αρχικά, οι λάχνες βρίσκονται πάνω σε ολό-

κληρη την επιφάνεια της βλαστοκύστης. Η μεγαλύτερη ανάπτυξη γίνεται στις λάχνες, εκεί που έχει γίνει η εμφύτευση του κηήματος. Οι λάχνες αυτές συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν το **λαχνωτό χόριο (εμβρυϊκό τμήμα του πλακούντα)**. Οι λάχνες, αντίθετα, που καλύπτουν το ελεύθερο τμήμα του κηήματος, ατροφούν και σχηματίζουν το **άλαχνο ή λείο χόριο** (αυτό οφείλεται στην ελάττωση της αιμάτωσης του χορίου που βλέπει προς την ενδομητρική κοιλότητα).

Το άλαχνο χόριο αποτελεί τον ανάγγειο εμβρυϊκό υμένα που γειτνιάζει με τον τοιχωματικό φθαρθό και το πάχος του συνήθως δεν ξεπερνά το 1 mm.

Από τον διαχωρισμό του **εμβρυϊκού κόμβου** (εμβρυοβλάστης-εμβρυοβλάστης-εμβρυονικού δίσκου) από την (κυτταρο)τροφοβλάστη (βλέπε παρακάτω) σχηματίζεται μια μικρή κοιλότητα, η **αμνιακή κοιλότητα**.

Έτσι, μερικά μικρά κύτταρα φαίνονται μεταξύ του **εμβρυονικού δίσκου** και της τροφοβλάστης και περιβάλλουν τον χώρο που θα γίνει η **αμνιακή κοιλότητα**.

Το άλαχνο χόριο αποτελεί την εξωτερική επιφάνεια των εμβρυϊκών υμένων και απλώνεται στην κοιλότητα της μήτρας μαζί με την εσωτερική επιφάνεια των εμβρυϊκών υμένων, την αμνιακή στιβάδα ή άμνιο, που είναι προσεκβολή του πρωτογενούς μεσοδέματος. Μέχρι σχεδόν το τέλος του τρίτου μήνα, το άλαχνο χόριο διαχωρίζεται από το άμνιο με την εξωσπλαγχνική κοιλότητα. **Η συγχώνευση του άλαχνου χορίου και της αμνιακής στιβάδας γίνεται τη 12η εβδομάδα της κύησης με την κατάληψη ολόκληρης της κοιλότητας της μήτρας από το έμβρυο.**

Έκτοτε, υπάρχει στενή επαφή μεταξύ τους ώστε σχηματίζεται το ανάγγειο "αμνιο-χόριο" που αποτελεί σημαντική θέση μεταφοράς μορίων.

Με τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, το άλαχνο χόριο συνενώνεται με το σύνολο του τοιχωματικού φθαρθού και η ενδομητρική κοιλότητα αποφράσσεται. Επίσης, καθώς μεγαλώνει το έμβρυο, ο θυλακοειδής φθαρθός ενώνεται με τον τοιχωμα-

τικό.

Στη συνέχεια, ο **θυλακοειδής φθαρότος εξαφανίζεται**, κατά το μεγαλύτερο μέρος του, λόγω της συμπίεσης και της παράλληλης απώλειας της αιμάτωσής του (Cunningham et al 2010).

3. ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ

3.1. Δημιουργία και ανατομία του πλακούντα

Ο πλακούντας αποτελεί ένα απαραίτητο "όργανο" της κύησης, όπου λαμβάνουν χώρα επιλεκτικές ανταλλαγές ανάμεσα στο έμβρυο και τη μητέρα, εξασφαλίζοντας ζωτικές λειτουργίες για τη συνέχιση της κύησης, όπως η αναπνοή και η διατροφή του εμβρύου και η ενδοκρινική ισορροπία. Υποστηρίχθηκε ότι ο ανθρώπινος πλακούντας είναι δυνητικά ένα **σημαντικό αιμοποιητικό όργανο** (Barcena et al 2009).

Από την πρώτη εβδομάδα της ανάπτυξης, τα κύτταρα του μοριδίου διαφοροποιούνται σε εκείνα που θα διαπλάσουν το έμβρυο, που συνιστούν την εμβρυοβλάστη, και σε εκείνα που βρίσκονται στην περιφέρεια και θα διαπλάσουν τον πλακούντα και τους υμένες, που συνιστούν την τροφοβλάστη.

Επομένως, μετά τη γονιμοποίηση, το επόμενο μεγάλο βήμα για την ανθρώπινη αναπαραγωγή είναι η διαφοροποίηση της τροφοβλάστης (απαραίτητη για την εμφύτευση), που ακολουθείται από τη γρήγορη συγκέντρωση αυτών των εμβρυϊκών κυττάρων σε ένα λειτουργικό πλακούντα (Zhou et al 2003).

Λεπτομερέστερα, από τη δεύτερη εβδομάδα της ανάπτυξης, η τροφοβλάστη, καθώς έρχεται σε στενή επαφή με το ενδομήτριο, πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε δύο στρώματα, από τα οποία το εξωτερικό αποτελείται από μια πρωτοπλασματική μάζα με πολλούς πυρήνες, χωρίς σαφή όρια μεταξύ των κυττάρων και ονομάζεται **συγκυτιοτροφοβλάστη** ή συγκύτιο και το εσωτερικό αποτελείται από μεγάλα, στρογγυλά και ευδιάκριτα μεταξύ τους κύτταρα και ονομάζεται

κυτταροτροφοβλάστη. Η κυτταροτροφοβλάστη καλύπτεται εσωτερικά από το **πρωτογενές μεσόδεμα** (Εικόνα 31.6). Ουσιαστικά, το συγκύτιο δημιουργείται από τη συγχώνευση των υποκείμενων κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης, μια διαδικασία που συνεχίζεται κατά την ανάπτυξη του πλακούντα.

Η βλαστοκύστη διεισδύει τελικά μέσα στο ενδομήτριο με την τοπική καταστροφή που δημιουργεί η συγκυτιοτροφοβλάστη στα επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου.

Από την ένατη ημέρα της εμβρυϊκής ανάπτυξης εμφανίζονται κενοτόπια στη συγκυτιοτροφοβλάστη, η συνένωση των οποίων σχηματίζει μεγαλύτερες κοιλότητες.

Από την αρχή της τρίτης εβδομάδας, τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης πολλαπλασιάζονται και εισχωρούν στη συγκυτιοτροφοβλάστη, σχηματίζοντας σε όλη την έκταση του κηπίου ακτινοειδείς προσεκβολές, τις **λάχνες**. Επομένως, **κάθε λάχνη, εσωτερικά περιέχει διακριτά κύτταρα (κύτταρα του Langhans) και εξωτερικά περιβάλλεται από συγκύτιο, όπου δεν υπάρχουν κυτταρικές μεμβράνες**.

Αρχικά οι λάχνες αποτελούνται μόνο από τροφοβλαστικό ιστό και ονομάζονται πρωτογενείς λάχνες. Οι (λαβυρινθοειδείς) **κοιλότητες της συγκυτιοτροφοβλάστης**, που ενώνονται και σχηματίζουν δίκτυο κοιλοτήτων, ονομάζονται πρωτογενείς **μεσολάχνοι χώροι (που επενδύονται από τροφοβλάστη)**.

Με την περαιτέρω διείσδυση των συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων μέσα στον (βασικό) φθαρότο, μέχρι τη βασική του στιβάδα, διαβρώνεται, τελικά, η ενδοθηλιακή επένδυση των μητρικών τριχοειδών, τα οποία εμφανίζονται διατεταμένα και συμφορημένα και ονομάζονται **κολποειδή**.

Έτσι, επιτυγχάνεται τελικά επικοινωνία των **κοιλοτήτων της συγκυτιοτροφοβλάστης** με τα **κολποειδή**, με αποτέλεσμα την είσοδο μητρικού αίματος στο δίκτυο των **κοιλοτήτων της συγκυτιοτροφοβλάστης** και την εγκατάσταση μιας αρχικής μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας. Θεωρητικά, καταστάσεις που εμποδίζουν την πετυχημένη εμφύτευση του

εμβρύου μπορεί να είναι εκείνες που επηρεάζουν δυσμενώς τη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία (Martinelli et al 2003).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, με την πρόοδο της κύησης, οι λάχνες αποκτούν στο κέντρο τους μεσεγγυματικό υπόστρωμα από τη διείσδυση **μεσοδερμικών κυττάρων** και ονομάζονται δευτερογενείς λάχνες.

Ο πλακούντας αφορίζεται από την εμβρυϊκή πλευρά με το **χοριακό πέταλο** και από τη μητρική πλευρά με το φθαρτικό πέταλο μεταξύ των οποίων αναπτύσσονται οι **μεσολάχινοι χώροι, που γεμίζουν με μητρικό αίμα** και προέρχονται από τις **κοιλότητες που έχουν σχηματισθεί στη συγκυτιοτροφολάστη** κατά τη **δευτέρα εβδομάδα** της κύησης. Συγκεκριμένα, **οι μεσολάχινοι χώροι γεμίζουν με μητρικό αίμα** μετά τη διήθηση των τοιχωμάτων των επιφανειακών τριχοειδών.

Όταν οι λάχνες, **στο τέλος της τρίτης εβδομάδας**, αποκτήσουν τριχοειδή αγγείωση (Εικόνα 31.7), από τη διαφοροποίηση των **μεσοδερμικών κυττάρων**, ονομάζονται τριτογενείς. Στην εξέλιξη της αγγειογένεσης φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο διάφοροι αυξητικοί παράγοντες του αγγειακού ενδοθηλίου (Zhou et al 2003).

Οι τριτογενείς λάχνες προσδευτικά παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους μικρότερες

προσεκβολές προς τον μεσολάχινο χώρο, που ονομάζονται **μικρολάχνες**. Οι **μικρολάχνες** αυξάνουν την **επιφάνεια της τροφολάστης που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αίμα της μητέρας**.

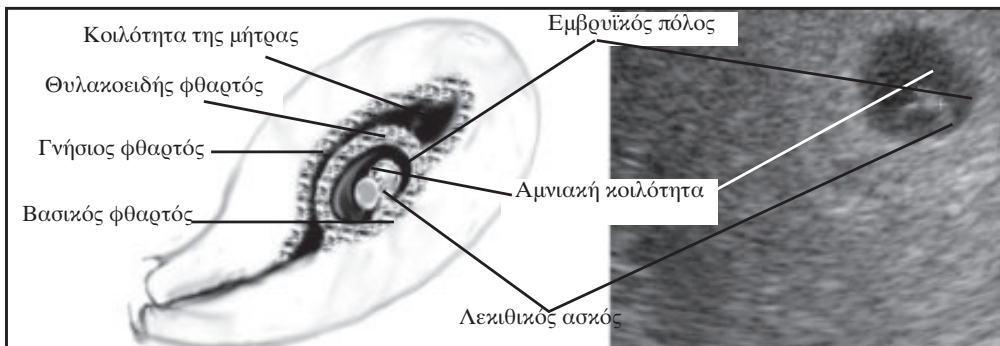
Αυτή η μικρολαχνωτή δομή της συγκυτιοτροφολάστης υφίσταται συνεχή απόπτωση και αναδόμηση στη διάρκεια της κύησης. Οι περισσότερες διακλαδίζονται ελεύθερες μέσα στον μεσολάχινο χώρο. Καθώς η κύηση προχωρά, οι αρχικά κοντές και παχιές λάχνες διακλαδίζονται σχηματίζοντας προσδευτικά λεπτότερες υποδιαίρεσεις και μεγαλύτερους αριθμούς προσδευτικά μικρότερων λαχνών.

Κάθε μια από τις κύριες λάχνες και τις διακλαδώσεις τους συνιστούν ένα πλακουντιακό λοβό ή κοτυληδόνα.

Κάθε λοβός αρδεύεται από ένα μοναδικό στελεχιαίο κλάδο της χοριοιονικής αρτηρίας και έχει μια μοναδική φλέβα. Έτσι, οι λοβοί αποτελούν λειτουργικές μονάδες της πλακουντιακής αρχιτεκτονικής.

Περίπου **τέσσερις εβδομάδες** μετά τη σύλληψη, το **αίμα της μητέρας** εισέρχεται στους **μεσολάχινους χώρους**, σαν πίδακας, από τις σπειροειδείς αρτηρίες. Το αίμα στροβιλίζεται έξω από τα αγγεία της μητέρας και εμβαπτίζει άμεσα την συγκυτιοτροφολάστη.

Η επαφή μεταξύ της τροφολαστικής



Εικόνα 31.5 Σχηματική και υπερηχογραφική απεικόνιση του εμβρυϊκού πόλου, του λεκιθικού ασκού και της αμνιακής κοιλότητας.

επιφάνειας και του μητρικού αίματος είναι το κύριο χαρακτηριστικό του "αιμοχοριακού πλακούντα". Η σύνθετη λέξη αιμοχοριακός χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ανατομική δομή αυτής της περιοχής στον άνθρωπο. Η λέξη "αίμο" αναφέρεται στο μητρικό αίμα, στο οποίο άμεσα εμβαπτίζεται η συγγκτυοτροφοβλάστη.

Ο παλαιότερος όρος "αιμοχοριοενδοθηλιακός" λαμβάνει υπόψη του τον διαχωρισμό του εμβρυϊκού αίματος δια του ενδοθηλιακού τοιχώματος των εμβρυϊκών τριχοειδών που διασχίζουν το σώμα της λάχνης.

Από την τέταρτη εβδομάδα της ανάπτυξης, με την έναρξη της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου, οι λάχνες είναι ικανές να τροφοδοτήσουν το έμβρυο με οξυγόνο και απαραίτητες ουσίες.

Προοδευτικά, τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης διεισδύουν στο υπερκείμενο συγκύτιο και φθάνουν τελικά στη βασική στοιβάδα του ενδομητρίου. Τις πρώτες εβδομάδες της εμβρυϊκής ανάπτυξης οι λάχνες καλύπτουν ολόκληρη την επιφάνεια του κήματος.

Προοδευτικά, στη θέση πρόσφυσης του κήματος οι λάχνες μεγαλώνουν και επεκτείνονται σχηματίζοντας το λαχνωτό χόριο, ενώ στην επιφάνεια που αντιστοιχεί στην ενδομητρική κοιλότητα εκφυλίζονται σχηματίζοντας το άλαχνο χόριο κατά τον τρίτο μήνα.

Με τις προοδευτικές αυτές μεταβολές αλλάζουν και οι σχέσεις του φθαρού, στον οποίο αναγνωρίζονται τρία τμήματα ανάλογα με τη θέση που έγινε η εμφύτευση:

1) Το τμήμα του φθαρού που είναι κάτω από το έμβρυο και πάνω από το λαχνωτό χόριο ονομάζεται **βασικός φθαρός** και αποτελείται από μια στιβάδα μεγάλων κυττάρων που περιέχουν λιπίδια και γλυκογόνο. Το τμήμα αυτό σχηματίζει το **μητρικό τμήμα του πλακούντα** και συμφύεται με το (λαχνωτό) χόριο.

2) Το τμήμα του φθαρού που καλύπτει τον αντίθετο πόλο του εμβρύου ονομάζεται **θυλακοειδής φθαρός**. Το τμήμα αυτό διατείνεται προοδευτικά και τελικά εκφυλίζεται

περίπου στις 20 εβδομάδες της κύησης.

3) Το υπόλοιπο τμήμα του φθαρού, που αποτελεί όλο το υπόλοιπο ενδομήτριο, ονομάζεται **γνήσιος** (ή **τοιχωματικός**) **φθαρός**.

Στην αρχή του τέταρτου μήνα, ο πλακούντας αποτελείται από ένα εμβρυϊκό τμήμα, που προέρχεται από το λαχνωτό χόριο και από ένα **μητρικό τμήμα που σχηματίζεται από τον βασικό φθαρό** ενώ τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης εξαφανίζονται, με αποτέλεσμα η συγγκτυοτροφοβλάστη και το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων να είναι οι μόνες στιβάδες που διαχωρίζουν τη μητρική από την εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Κατά τη διάρκεια του πέμπτου μήνα, εμφανίζονται τα φθαρικά διαφράγματα, που σχηματίζονται από τον φθαρό, τα οποία προβάλλουν στους μεσολάχνιους χώρους και αποτελούνται από ένα κεντρικό άξονα μητρικού ιστού που καλύπτεται από μια στιβάδα συγγκτυακών κυττάρων.

Τα φθαρικά διαφράγματα διαιρούν τον πλακούντα σε 15 έως 30 άνισες περιοχές που ονομάζονται κοτυληδόνες (κάθε μια περιλαμβάνει τις λάχνες που αγγειώνονται από μια σπειροειδή αρτηρία) που αντιστοιχούν στη μητρική του επιφάνεια. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα φθαρικά διαφράγματα δεν φθάνουν μέχρι το **χοριακό πέταλο** και, επομένως, δεν επηρεάζουν την επικοινωνία στον μεσολάχιο χώρο.

Η αύξηση του πλακούντα είναι παράλληλη με αυτή της μήτρας και η ωρίμανσή του ακολουθεί τη φυσιολογική πρόοδο της κύησης, στο τέλος της οποίας η λειτουργική ικανότητα του πλακούντα εμφανίζει κάποια σημεία κάμψης.

Από μελέτες του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών στα κύτταρα του πλακούντα, βγήκε παλαιότερα το συμπέρασμα ότι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του **σταματάει λίγο πριν την 37η εβδομάδα** (παύση της αύξησης του περιεχομένου DNA) ενώ μέχρι το τέλος της κύησης φαίνεται να συνεχίζεται η υπερτροφία των ήδη αναπτυγμένων κυττάρων του (συνέχιση της αύξησης του RNA και των πρωτεϊνών).

Τα προηγούμενα **αμφισβητήθηκαν** όταν

σε ιστολογικές εξετάσεις πλακούντων στο τέλος της κύησης βρέθηκαν μικρές εστίες με ανώριμες λάχνες που είχαν δομή που αντιστοιχούσε σε πολύ μικρότερη ηλικία κύησης.

Ο πλακούντας έχει σχήμα δισκοειδές και η διάμετρός του είναι <25 cm (μέση διάμετρος 22 cm), το πάχος του είναι $\leq 2,5$ cm (μεγαλύτερο στο κέντρο και μικρότερο στην περιφέρεια) και καλύπτει >25% της εσωτερικής επιφάνειας της μήτρας. Το βάρος του αυξάνει συνεχώς μέχρι τη συμπλήρωση της 40ής εβδομάδας της κύησης (ενώ παύει να αυξάνεται μετά από αυτήν) και τελικά, κατά τον τοκετό, είναι συνήθως <500 g.

Οι αντίστοιχες μετρήσεις παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές κατά περίπτωση και εξαρτώνται από τον χρόνο που έγινε η απολίνωση του ομφάλιου λώρου και τον χρόνο που μεσολάβησε μεταξύ του τοκετού και της εξέτασης.

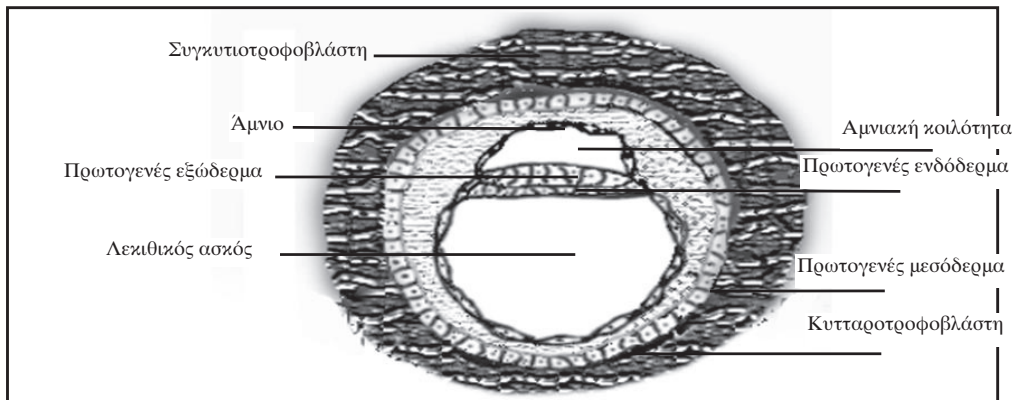
Ο φυσιολογικός όγκος του μεσολάχιου χώρου πριν τον τοκετό μπορεί να ξεπερνά τα 250 mL (Aherne & Dunhill 1966). Η σχέση των διαφόρων ανατομικών στοιχείων της ενδομητρικής κοιλότητας στη διάρκεια της κύησης φαίνονται στις Εικόνες 31.8 και 31.9.

Ο ομφάλιος λώρος ενώνει τον πλακούντα με το έμβρυο και η πρόσφυσή του στον πλακούντα είναι συνήθως έκκεντρη. Το μήκος του ομφάλιου λώρου είναι 50-100 cm και η διάμετρός του είναι 1 έως 2 cm. Ο ομφάλιος

λώρος περιέχει 1 φλέβα και 2 αρτηρίες (αφού προέρχονται από τις έσω λαγόνιες του εμβρύου) που περιβάλλονται και προστατεύονται από μια βλεννώδη ουσία (Εικόνα 31.10). Η ομφαλική φλέβα περιέχει αρτηριακό (οξυγονωμένο) αίμα, το οποίο μεταφέρει από τον πλακούντα στην πυλαία φλέβα και από εκεί στην κάτω κοίλη φλέβα του εμβρύου. Οι ομφαλικές αρτηρίες περιέχουν φλεβικό (αποξυγονωμένο) αίμα και εκφύονται από την έσω λαγόνιο αρτηρία του εμβρύου αιματώνοντας η κάθε μια το 50% του πλακούντα. Τα τοιχώματα των ομφαλικών αρτηριών περιέχουν πολλές ελαστικές ίνες που, μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου, προκαλούν γρήγορη σύσπαση των τοιχωμάτων τους.

Στον πλακούντα διακρίνονται δυο επιφάνειες, η μητρική, στην οποία υπάρχουν οι κοτυληδόνες, που καλύπτονται με μια λεπτή στοιβάδα του βασικού φθαρτού και η εμβρυϊκή, που καλύπτεται από το χοριακό πέταλο και στην οποία συγκλίνουν προς τον ομφάλιο λώρο μεγάλες αρτηρίες και φλέβες, τα χοριακά αγγεία.

Οι επιφάνειες αυτές του πλακούντα φαίνονται χαρακτηριστικά μετά τη γέννηση κατά την επισκόπηση του πλακούντα. Η εμβρυϊκή επιφάνεια έχει στιλπνή εμφάνιση λόγω της άθικτης επιθηλιακής επιφάνειας του αμνίου.



Εικόνα 31.6 Τροφοβλάστη, εμβρυοβλάστη, αμνιακή κοιλότητα και λεκιθικός ασκός (βλέπε κείμενο).

Κατά τη μικροσκοπική εξέταση μετά τον τοκετό, η μητρική επιφάνεια φαίνεται να αποτελείται από ένα ετερογενές μίγμα κυττάρων της τροφοβλάστης και του (βασικού) φθαρτού μέσα σε άφθονη ποσότητα εξωκυττάρων υπολειμμάτων και θρόμβων αίματος (Πατράκης 2009).

3.2. Πλακουντιακή κυκλοφορία

Οι σημαντικότερες λειτουργίες του πλακούντα είναι η ανταλλαγή αερίων και ουσιών μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας. Το αίμα δηλαδή του εμβρύου παίρνει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά από το αίμα της μητέρας, ενώ διοξείδιο και μονοξείδιο του άνθρακα και άλλα προϊόντα μεταβολισμού του εμβρύου φέρονται στον πλακούντα και από εκεί στο αίμα της μητέρας. Παράλληλα ο πλακούντας αναλαμβάνει την παραγωγή ορμονών.

Η ανταλλαγή αερίων και ουσιών μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας γίνεται δια μέσου της πλακουντιακής μεμβράνης, που χωρίζει τις δύο κυκλοφορίες μεταξύ τους και μέχρι τον **τέταρτο** μήνα της κύησης αποτελείται από τις εξής στιβάδες: **ενδοθηλιακή επένδυση των εμβρυϊκών τριχοειδών**, συνδετικός ιστός στο κέντρο της λάχνης, **κυτταροτροφοβλάστη** και **συγκυτιοτροφοβλάστη** (Εικόνα 31.11).

Λόγω αυτής της δομής, παλαιότερα χρησιμοποιήθηκε ο όρος “αιμοχοριοενδοθηλιακός” (πλακούντας) λαμβάνοντας υπόψη τον διαχωρισμό του εμβρυϊκού αίματος δια του ενδοθηλιακού τοιχώματος των εμβρυϊκών τριχοειδών που **διασχίζουν το σώμα της λάχνης. Σήμερα χρησιμοποιείται ο όρος αιμοχοριακός πλακούντας.**

Με βάση τα παραπάνω, ο (ανθρώπινος) αιμοχοριακός πλακούντας μπορεί να υποδιαιρεθεί σε αιμοδιχοριακό και αιμομονοχοριακό. Ο διχοριακός τύπος είναι πιο εμφανής στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (μέχρι τον τέταρτο μήνα) και στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί να φανεί η “μεγαλύτερη απόσταση” της εμβρυϊκής από

τη μητρική κυκλοφορία. Επίσης, στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούν φανούν τα πολυάριθμα (και μικρότερα) μιτοχόνδρια της συγκυτιοτροφοβλάστης και τα μεγάλα μιτοχόνδρια της κυτταροτροφοβλάστης.

Αργότερα στην κύηση, η εσωτερική στιβάδα των κυτταροτροφοβλαστών δεν είναι πια συνεχής και προς το τέλος της κύησης υπάρχουν μόνο διάσπαρτα κύτταρα.

Έτσι, μετά τον **τέταρτο μήνα**, η **ενδοθηλιακή επένδυση των τριχοειδών** έρχεται σε επαφή με τη συγκυτιοτροφοβλάστη (Εικόνα 31.12) και, επομένως, επειδή η πλακουντιακή μεμβράνη γίνεται εξαιρετικά λεπτή (2-4 μm) αυξάνεται ο ρυθμός της ανταλλαγής.

Δημιουργείται, λοιπόν, ένας λεπτότερος αιμομονοχοριακός φραγμός που βοηθά στην αποτελεσματικότερη μεταφορά θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου προς το έμβryo. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο γίνεται εμφανές ότι τα εμβρυϊκά ερυθρά αιμοσφαίρια (των τριχοειδών της λάχνης) βρίσκονται σε πολύ κοντινή απόσταση με τις μικρολάχνες που προβάλλουν στον μεσολάχινο χώρο.

Το μητρικό αίμα φθάνει στο μεσολάχινο χώρο με τις ελικοειδείς (σπειροειδείς) αρτηρίες (κλάδοι των μητριαίων αρτηριών) που τροφοδοτούν το μιομήτριο, τον φθαρτό και τον πλακούντα (Εικόνα 31.13).

Σε τελειόμηνη κύηση, μπορούν να ανιχνευτούν περίπου 120 διεισδύσεις των σπειροειδών αρτηριών στο μεσολάχινο χώρο του ανθρώπινου πλακούντα (Brosens & Dixon 1963), που «εκτοξεύουν» αίμα μετατοπίζοντας τις λάχνες (Borell et al 1958).

Οι ελικοειδείς αρτηρίες εισέρχονται τελικά στους μεσολάχινους χώρους και επειδή έχουν στενό αυλό, εμφανίζουν αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Η αυξημένη αυτή πίεση, περίπου 80 mm Hg, ωθεί το αίμα στους μεσολάχινους χώρους και τροφοδοτεί με οξυγονωμένο αίμα τις πολυάριθμες μικρές λάχνες. Η ώθηση του αίματος στον μεσολάχινο χώρο διευκολύνεται και από την κάθετη διάταξη των αρτηριδίων προς το τοίχωμα της μήτρας, που αυξάνει την ταχύτητα ροής προς τον μεσολάχινο χώρο.



Εικόνα 31.7 Σχηματική αναπαράσταση τριχοειδικού δικτύου λάχνης.

Αντίθετα, η παράλληλη διάταξη των μητρικών φλεβών προς το τοίχωμα της μήτρας ελαττώνει την ταχύτητα παροχέτευσης από τον μεσολάχνιο χώρο προς τη φλεβική μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, όπου η μέση πίεση είναι 8 mm Hg.

Με τον τρόπο αυτό δίνεται ο κατάλληλος "χρόνος" για την αναπνευστική (ανταλλαγή οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα, μονοξειδίου του άνθρακα με διάχυση) και τροφική (ανταλλαγή αμινοξέων, υδατανθράκων, ελεύθερων λιπαρών οξέων, ηλεκτρολυτών, βιταμινών) λειτουργία των χοριακών λάχνων, ενώ το μητρικό αίμα, στο επίπεδο του πλακούντα, βρίσκεται προσωρινά εκτός κάθε αγγειακού δικτύου.

Στον πλακούντα προχωρημένης κύησης, ο συνολικός μεσολάχνιος χώρος περιέχει >150 cm³ αίματος, που ανανεώνεται 3 φορές το λεπτό, και παρέχει στο έμβρυο 30 cm³ οξυγόνου το λεπτό. Η μερική τάση O₂ (PO₂) του αίματος που εισέρχεται στο έμβρυο είναι 30 mm Hg, ενώ όταν επιστρέφει στον πλακούντα είναι 20 mm Hg.

Παρά τη σχετικά χαμηλή PO₂, το έμβρυο φυσιολογικά δεν υποφέρει από έλλειψη οξυγόνου.

Το αίμα φτάνει από τις λάχνες στο έμβρυο με τα φλεβικά τριχοειδή (καταλήγουν στην ομφαλική φλέβα) που περιέχουν αίμα πλούσιο σε οξυγόνο και επιστρέφει στον πλακούντα με τα αρτηριακά τριχοειδή (κλάδοι των ομφαλικών αρτηριών) που περιέχουν αίμα πτωχό σε οξυγόνο (Εικόνα 31.14).

Το μήκος του δικτύου των τριχοειδών

υπολογίζεται στα 50 km!

Είναι ευνόητο ότι υποξία του εμβρύου μπορεί να προκληθεί από καταστάσεις που προκαλούν διαταραχή της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας.

Συνοπτικά, όπως σε κάθε αγγειακό σύστημα, το αίμα κυκλοφορεί στον πλακούντα από την περιοχή της υψηλής πίεσης στην περιοχή της χαμηλής πίεσης και η ανταλλαγή των αερίων, των θρεπτικών ουσιών και των ηλεκτρολυτών πραγματοποιείται διαμέσου του τοιχώματος των λάχνων, χωρίς την ύπαρξη απευθείας επικοινωνίας μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας.

Η δυναμική μελέτη της ροής του αίματος στα μητριάια και ομφαλικά αγγεία με την τεχνική Doppler (καθορισμός των δεικτών αντίστασης-RI και παλμικότητας-PI) παρέχει, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη δυνατότητα καλύτερης εκτίμησης της εξέλιξης της κύησης.

Τέλος, η συγγυτιοτροφοβλάστη προσλαμβάνει με φαγοκυττάρωση μητρικά αντισώματα τύπου IgG που μεταφέρονται στο έμβρυο **και του εξασφαλίζουν παθητική ανοσία** έναντι διαφόρων λοιμωδών νοσημάτων, σε μια περίοδο που το ανοσοποιητικό του σύστημα δεν είναι ώριμο.

4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ - ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ), ΕΜΒΡΥΟ - ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

Το έμβρυο εξαρτάται απόλυτα από τον πλακούντα για τις διάφορες λειτουργίες του (αναπνοή, διατροφή, αποβολή προϊόντων του μεταβολισμού) και την ανάπτυξη του και μαζί με αυτόν αποτελούν μια πολυλειτουργική ενότητα που ονομάζεται εμβρυοπλακουντιακή μονάδα.

Μετά τη γονιμοποίηση, προοδευτικά, γίνεται διαίρεση του ζυγώτη, εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο και εμφάνιση των απαρχών των εμβρυϊκών οργάνων (στάδιο οργανογένεσης).

Την 3η εβδομάδα από τη γονιμοποίηση (conceptional age) ή την 5η εβδομάδα της

κύησης (gestational age), το έμβρυο έχει μήκος περίπου 3 mm και δίνει την εντύπωση ενός μικρού δίσκου που αποτελείται από τρία στρώματα, που είναι από έξω προς τα μέσα το εξώδερμα, το μεσόδερμα και το ενδόδερμα.

Από το εξώδερμα θα δημιουργηθούν ο νευρικός σωλήνας, που αργότερα θα δώσει το νευρικό σύστημα (εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό), το δέρμα και οι τρίχες.

Στον εγκέφαλο του εμβρύου πρωτοεμφανίζεται η καταβολή του κέντρου του λόγου. Από το μεσόδερμα θα δημιουργηθεί η καρδιά, το κυκλοφορικό σύστημα, τα οστά, οι μύες, τα νεφρά και τα αναπαραγωγικά όργανα.

Σε αυτή την εβδομάδα, δημιουργείται η καρδιά και ένα πρόγονο κυκλοφορικό σύστημα. Με δεδομένη τη σημασία της καρδιάς-κυκλοφορικού συστήματος για την άρδευση όλων των οργάνων και συστημάτων του εμβρύου, αυτό είναι το πρώτο όργανο-σύστημα που λειτουργεί στο έμβρυο. Από το ενδόδερμα θα δημιουργηθεί το έντερο, το ήπαρ, το πάγκρεας και η ουροδόχος κύστη. Μετά το τέλος των δύο πρώτων μηνών, το έμβρυο παίρνει ανθρώπινη μορφή (με μήκος 3 cm) ενώ στους επόμενους μήνες υφίσταται μόνο φαινόμενα ωρίμανσης (στάδιο ιστογένεσης) (Πίνακας 31.1).

Με αφετηρία την τελευταία εμμηνορροσία, η εμβρυϊκή ανάπτυξη μπορεί να χωριστεί σε **τρεις περιόδους**:

1) Τις ημέρες 0 έως 30, που θεωρούνται ως η περίοδος "του όλου ή του μηδενός" διότι κάποιος βλαπτικός παράγοντας μπορεί να συνεπάγεται απώλεια (ή διατήρηση) του εμβρύου. Αρχικά, όλα τα κύτταρα της εμβρυοβλάστης είναι ισοδύναμα.

2) Τις ημέρες 31-71, κατά τις οποίες συμβαίνει η οργανογένεση. Τα κύτταρα της εμβρυοβλάστης μετά από τον μορφογενετικό προσδιορισμό τους, "ταξινομούνται" σε ομάδες κυττάρων, κάθε μια από τις οποίες προορίζεται αποκλειστικά για τη διάπλαση ενός οργάνου.

3) Τις ημέρες μετά την 72η μέχρι τον τοκετό, που είναι η "αναπτυξιακή" περίοδος του εμβρύου (Chisholm 2002).

Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος "εμβρυονικός" (embryonic στην αγγλική ορολογία) για να υποδηλώσει την "προεμβρυϊκή" περίοδο, η οποία καλύπτει τις πρώτες 9 εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου.

Ο πλακούντας είναι ένα "προσωρινό" όργανο πρωταρχικής σημασίας για την επιβίωση και εξέλιξη του εμβρύου που εμφανίζει πλήρη λειτουργικότητα από τη 12η εβδομάδα (μετά από την οποία εγκαθίσταται η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία).

Ο πλακούντας αναπτύσσεται διαρκώς μέχρι το τέλος της κύησης με κυτταρικές διαιρέσεις (κυρίως) **μέχρι την 34η εβδομάδα** και με κυτταρική υπερτροφία (κυρίως) στη συνέχεια.

Η χοριακή λάχνη αποτελεί τη λειτουργική μονάδα του πλακούντα. Η συνολική έκταση των χοριακών λαχνών στο τέλος της κύησης ξεπερνά τα 12 m². Οι λάχνες με τις πολλαπλές διακλαδώσεις τους έρχονται σε επαφή με τη μητρική κυκλοφορία και αποτελούν την επιφάνεια ανταλλαγής αερίων και ουσιών μεταξύ του μητρικού και του εμβρυϊκού οργανισμού, που εξασφαλίζει την αναπνοή και τη διατροφή του εμβρύου.

Η μητρική και εμβρυϊκή κυκλοφορία χωρίζονται από την πλακουντιακή μεμβράνη και η ανταλλαγή αερίων και ουσιών γίνεται δια μέσου της πλακουντιακής μεμβράνης, που λειτουργεί **επιλεκτικά επιτρέποντας ή εμποδίζοντας τη διέλευση ουσιών**.

Στη διάρκεια των συστολών, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη διαθέσιμη ποσότητα αίματος για ανταλλαγή (Bleker et al 1975).

Γενικά, ο πλακούντας συμπεριφέρεται σαν ημδιαπερατή μεμβράνη μεταξύ της εμβρυϊκής και της μητρικής κυκλοφορίας επιτρέποντας τη δίοδο θρεπτικών κυρίως ουσιών με απλή διάχυση, ενεργητική μεταφορά ή φαγοκυττάρωση. Ο πλακούντας, ενώ αποτελεί **φραγμό** για πολλές ουσίες και παθογόνα βακτηρίδια, μπορεί να είναι **διαπερατός** από άλλες, λιποδιαλυτές κυρίως, ουσίες (π.χ. οινόπνευμα, νικοτίνη, οπιούχα) και διάφορους μικροοργανισμούς (π.χ. τους ιούς: ερυθράς-έρπητα-HIV, το τοξόπλασμα, την ωχρά σπειροχαίτη κ.λπ.) που περνούν από τη μητρική

στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

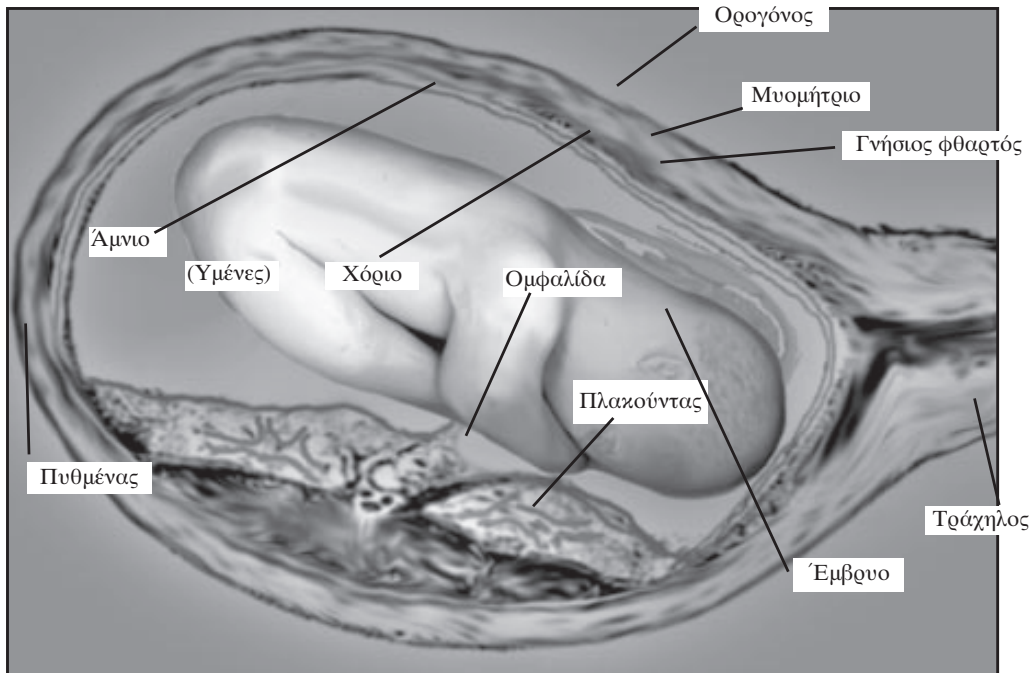
Ο πλακούντας χρησιμοποιεί, για τον δικό του μεταβολισμό, το 50% περίπου των θρεπτικών στοιχείων που προσφέρονται από τη μητρική κυκλοφορία (δεσμεύοντας π.χ. περισσότερο από το 50% της μητρικής γλυκόζης).

Ο πλακούντας μπορεί να συνθέσει ελεύθερα **λιπαρά οξέα**, τα οποία επαρκούν για το έμβρυο τουλάχιστον μέχρι και το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Στο τρίτο τρίμηνο, φαίνεται ότι το έμβρυο αναλαμβάνει τη σύνθεση των **λιπαρών οξέων** διότι αυξάνουν οι απαιτήσεις για τη σύνθεση του υποδόριου λίπους του.

Ο πλακούντας είναι, επίσης, ένα είδος "ενδοκρινή αδένα" που παράγει στεροειδείς (οιστραδιόλη, οιστρόνη, οιστριόλη, προγεστερόνη κ.λπ.) ορμόνες, όμοιες με αυτές της ωθήκης ή των επινεφριδίων, και πρωτεϊνικές ορμόνες (β-χοριακή γοναδοτροπίνη/β-hCG, ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο/hPL

κ.ά.) από τη συγκυτιακή τροφοβλάστη, ενώ η κυτταροτροφοβλάστη (σαν είδος "υποθαλάμου-υπόφυσης") είναι υπεύθυνη για την έκκριση των εκλυτικών παραγόντων των ορμονών αυτών. Η β-hCG εκκρίνεται ήδη από την 8η ημέρα μετά τη σύλληψη και φτάνουν στο μέγιστο την 8η εβδομάδα της κύησης. Τη ~13η εβδομάδα, τα επίπεδα της β-hCG πέφτουν κατά πολύ (και παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα έκτοτε). Τότε, ο πλακούντας παράγει αρκετή προγεστερόνη για να υποστηρίξει την κύηση. Το hPL είναι μια πεπτιδική ορμόνη μονής αλυσίδας που συντίθεται από την τροφοβλάστη και απελευθερώνεται στη μητρική κυκλοφορία. Η κύρια δράση του hPL είναι να μετατρέπει την έκκριση της ινσουλίνης από τη μητέρα και έτσι να αυξάνει την παροχή γλυκόζης στο έμβρυο, ελαττώνοντας τις μητρικές αποθήκες λιπαρών οξέων (Roberts & Myatt 2016).

Ο πλακούντας προμηθεύεται τις πρόδρομες ουσίες για τη σύνθεση των (περισσότερων)



Εικόνα 31.8 Σχηματική αναπαράσταση εμβρύου, πλακούντα, υμένων.

ορμονών του από το έμβρυο και τη μητέρα ενώ δεν διαθέτει όλα τα απαραίτητα ένζυμα για τα πρώτα στάδια της στεροειδογένεσης.

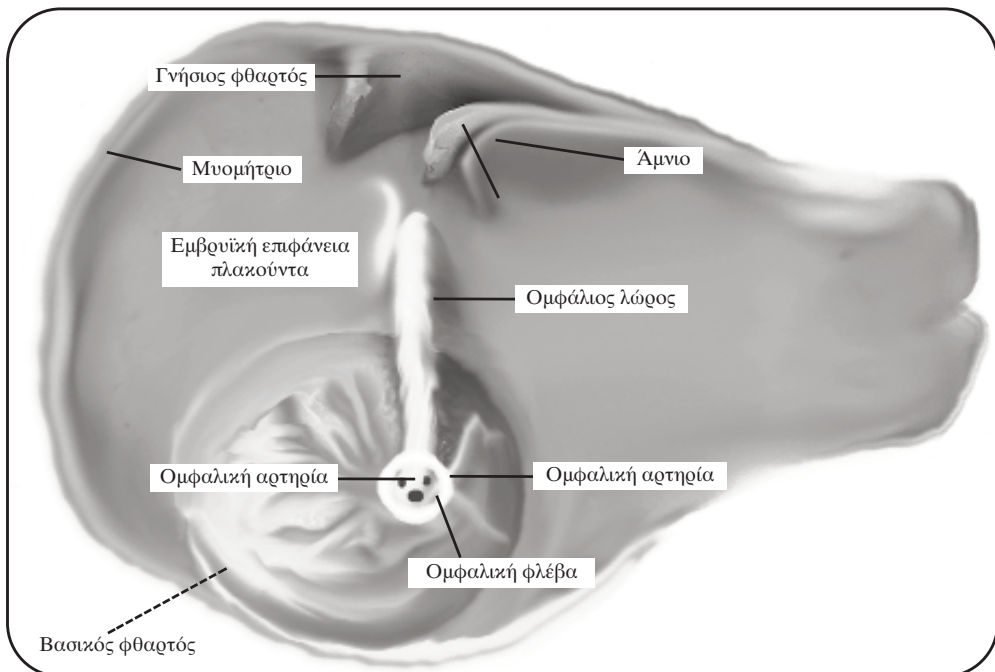
Η αλληλοεξάρτηση μεταξύ εμβρύου και πλακούντα **συνθέτει την έννοια της "εμβρυοπλακουντιακής" μονάδας**. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι ο πλακούντας έχει ανάγκη τη συμμετοχή του εμβρύου για τη σύνθεση των οιστρογόνων. Αρχικά, τα οιστρογόνα (όπως και η προγεστερόνη) παράγονται από το ωχρό σώματιο (μέχρι την 8η εβδομάδα της κύησης) και παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της εμφύτευσης, προκαλώντας αύξηση της τοπικής αιμάτωσης. Σε πειραματόζωα, φάνηκε ότι η αυξημένη σύνθεση λιπιδίων είναι μια από τις πρώτες και πιο δραματικές αντιδράσεις της μήτρας στα οιστρογόνα (Aizawa & Mueller 1961). Αργότερα, τη σύνθεση των οιστρογόνων αναλαμβάνει η εμβρυοπλακουντιακή μονάδα, με κύρια μεταβολική οδό εκείνη των C19 στεροειδών. Από τη θεϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (**DeHydroEpiAndrosterone-Sulfate/DHEA-S**), που παράγεται

από τα επινεφρίδια του εμβρύου και της μητέρας, προέρχεται η **Δ4-ανδροστενδιόνη** και η τεστοστερόνη που μετατρέπονται σε οιστρόνη και οιστραδιόλη αντίστοιχα υπό την επίδραση αρωματασών.

Μετά τη 12η εβδομάδα της κύησης, παρατηρείται μεγάλη αύξηση της οιστριόλης (που αποτελεί το 90% των οιστρογόνων στην κύηση) που οφείλεται στη συμμετοχή της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας.

Αρχικά, στο ήπαρ του εμβρύου γίνεται **16-υδροξυλίωση** της **DHEA-S** και παράγεται η **16α-OH-DEHA-S** (που προέρχεται κατά 90% από το έμβρυο). Η **16α-OH-DEHA-S**, όταν φτάσει με την εμβρυϊκή κυκλοφορία στον πλακούντα, μετατρέπεται σε **16α-OH-DEHA** (μετά από απόσχιση της θεϊκής ρίζας υπό την επίδραση της στεροειδικής σουλφατάσης-**STeroid Sulphatase/STS**) και μετά από αρωματοποίηση σε οιστριόλη (Newby et al 2000).

Από τα πιο πάνω προκύπτει ότι η μέτρηση της οιστριόλης στον ορό της μητέρας **αντιπροσωπεύει έμμεσα στην κατάσταση του**



Εικόνα 31.9 Σχηματική αναπαράσταση φθαρτού και υμένων σε διατομή.



Εικόνα 31.10 Περιεχόμενο αίμα στα ομφαλικά αγγεία.

εμβρύου. Όμως οι χαμηλές τιμές της οιστριόλης, εκτός από την κακή "λειτουργική" κατάσταση του εμβρύου, μπορεί να οφείλονται σε άλλους παθολογικούς παράγοντες, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα ανεγκέφαλα έμβρυα. Σε αυτά, η απουσία του εγκεφάλου συνεπάγεται την ατροφία των **εμβρυϊκών επινεφριδίων** με αποτέλεσμα τη σχεδόν μηδενική σύνθεση εμβρυϊκής προέλευσης οιστριόλης από τον πλακούντα. Στην περίπτωση αυτή, η μέτρηση της οιστριόλης στο μητρικό αίμα αντιπροσωπεύει το ποσοστό συμμετοχής της μητέρας στη σύνθεση της οιστριόλης, που είναι περίπου 10%. Επίσης, στις κύσεις με σύνδρομο Down, υπάρχουν χαμηλά επίπεδα ελεύθερης οιστριόλης, αν και η δραστηριότητα της **STS** στον πλακουντιακό ιστό δεν είναι ελαττωμένη. Ωστόσο, σ' αυτές τις κύσεις, τα επίπεδα της **DHEA-S** είναι ελαττωμένα στον ορό της μητέρας, στο εμβρυϊκό ήπαρ και στον πλακουντιακό ιστό. Επομένως, σε κύσεις με σύνδρομο Down, συμπεραίνεται ότι η **ελαττωμένη παροχή της εμβρυϊκής DHEA-S** μπορεί να είναι η αιτία της ελαττωμένης πλακουντιακής παραγωγής ελεύθερης οιστριόλης στο δεύτερο τρίμηνο (Newby et al 2000).

Είναι ευνόητο ότι και η εξωγενής χορή-

γηση κορτικοστεροειδών μπορεί να επηρεάσει τις τιμές της οιστριόλης.

Η προγεστερόνη, που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση και ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης (η ανάπτυξη του φθαρού και η εμφύτευση της βλαστοκύστης προϋποθέτουν τη δράση της προγεστερόνης στο ενδομήτριο), παράγεται τις πρώτες 8 εβδομάδες της κύησης από το ωχρό σωματίο.

Στη συνέχεια, η προγεστερόνη σχηματίζεται στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ουσία τη χοληστερίνη του πλάσματος της μητέρας (όπως γίνεται και εκτός κύησης) και στη συνέχεια περνά στο μητρικό αίμα, όπου μεταβολίζεται σε προεγναν-διόλη πριν την αποβολή της από τα κύρα της μητέρας ως εστέρας.

Η παραγωγή της προγεστερόνης από τον πλακούντα σκοπεύει στη διατήρηση της ηρεμίας του μωμητρίου και αυξάνεται σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο πλακούντας επιδρά, επίσης, στον υποθάλαμο-υποφυσιακό-θυρεοειδικό άξονα του εμβρύου με μεταφορά ουσιών που ρυθμίζουν τη θυρεοειδική του λειτουργία (Βιτωράτος & Ιατροάκης 2003).

4.1. Εμβρυϊκή κυκλοφορία - Καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου

Οι θρεπτικές ανάγκες του εμβρύου μπορούν να ικανοποιηθούν με τη διάχυση μέχρι την τρίτη εβδομάδα, οπότε αρχίζει να εμφανίζεται η εμβρυϊκή κυκλοφορία, που είναι αναγκαία για την ικανοποίηση των θρεπτικών αναγκών του εμβρύου τις επόμενες εβδομάδες και είναι εκείνη που θα εξασφαλίσει την επιβίωση του εμβρύου μετά τον τοκετό μετά από μια σειρά αλλαγών.

Συγκεκριμένα, περίπου τη δέκατη έβδομη ημέρα, τα εμβρυϊκά αιμοφόρα αγγεία είναι λειτουργικά και η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία συμπληρώνεται όταν τα εμβρυϊκά αιμοφόρα αγγεία συνδεθούν με τα αγγεία του χορίου.

Ωστόσο, σε μερικές λάχνες, η αγγειογένεση μπορεί να μην εξελιχθεί, ακόμα και σε φυσιολογικές συνθήκες, αν και αυτό το φαινό-

μενο διαπιστώνεται εντονότερα στην υδατιδώδη μύλη. Την 4η εβδομάδα από τη σύλληψη (6η εβδομάδα κύησης), με μήκος εμβρύου περίπου 4 mm, ολοκληρώνεται η δημιουργία της καρδιάς.

Το 20% του μεταφερόμενου οξυγόνου με το αίμα της μητέρας χρησιμοποιείται από τον πλακούντα και επομένως, μετά την κατανάλωση ενός μέρους του οξυγόνου για τον μεταβολισμό του πλακούντα, οξυγονωμένο αίμα (κεκορεσμένο με οξυγόνο κατά 80%) μαζί με θρεπτικές ουσίες μεταφέρεται από τον πλακούντα στο έμβρυο διά μέσου της ομφαλικής φλέβας.

Το αίμα αυτό, μετά την κυκλοφορία του στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου, επιστρέφει στον πλακούντα με τις δύο ομφαλικές αρτηρίες, που μετά την είσοδό τους σε αυτόν διακλαδίζονται σε προοδευτικά μικρότερους κλάδους μέχρι τα τριχοειδή των λαχνών.

Το μεγαλύτερο μέρος του όγκου του αίματος από την ομφαλική φλέβα περνά από τον φλεβώδη πόρο κατευθείαν στην κάτω κοίλη φλέβα (παρακάμπτοντας το ήπαρ), ενώ ένα μικρότερο μέρος εισέρχεται στην πυλαία φλέβα του ήπατος και στη συνέχεια πάλι στην κάτω κοίλη φλέβα.

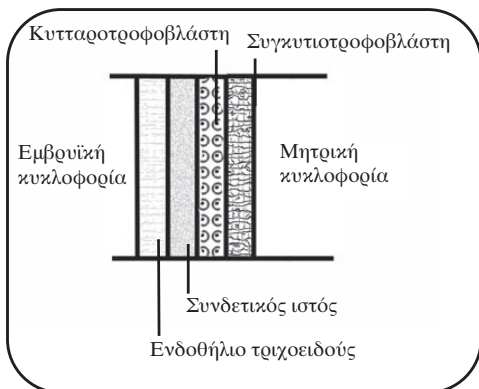
Η κάτω κοίλη φλέβα δέχεται αίμα μη οξυγονωμένο που επιστρέφει από τα κάτω άκρα

και την περιτοναϊκή κοιλότητα με αποτέλεσμα να ελαττώνεται ελαφρά η οξυγόνωση του (κεκορεσμένο με οξυγόνο κατά 70%) και στη συνέχεια εισέρχεται στο δεξιό κόλπο, όπου αναμειγνύεται με μη οξυγονωμένο αίμα που φτάνει με την άνω κοίλη φλέβα (που δέχεται αίμα από τα άνω άκρα και την κεφαλή).

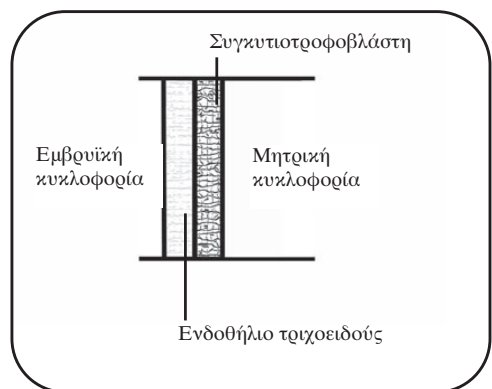
Από τον δεξιό κόλπο, το μικρότερο μέρος του αίματος περνά διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας στη δεξιά κοιλία και από εκεί στην πνευμονική αρτηρία ενώ το μεγαλύτερο μέρος του αίματος κατευθύνεται προς τον αριστερό κόλπο δια μέσου του ωοειδούς τρήματος.

Ο αριστερός κόλπος δέχεται οξυγονωμένο αίμα που επιστρέφει από τους πνεύμονες με τις πνευμονικές φλέβες και στη συνέχεια το διοχετεύει στην αριστερή κοιλία δια μέσου της μιτροειδούς βαλβίδας (διγλώχιν) απ' όπου καταλήγει στην ανιούσα αορτή. Η ανιούσα αορτή δίνει ως κλάδους τις καρωτίδες, που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο, και τις στεφανιαίες αρτηρίες, που τροφοδοτούν το μυοκάρδιο με οξυγονωμένο αίμα.

Λόγω των υψηλών αγγειακών αντιστάσεων στους πνεύμονες, το μεγαλύτερο μέρος του αίματος από την πνευμονική αρτηρία, μέσω του ανοικτού αρτηριακού (βοτάλλειου) πόρου, εισέρχεται στην κατιούσα αορτή. Μικρή ποσότητα του αίματος της κατιούσας

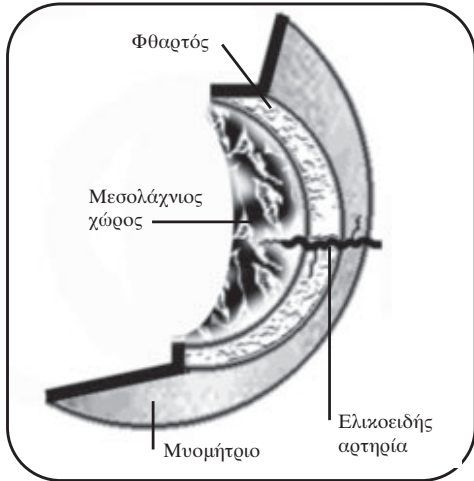


Εικόνα 31.11 Σχηματική αναπαράσταση πλακουντικής μεμβράνης μέχρι τον 4ο μήνα της κύησης.



Εικόνα 31.12 Σχηματική αναπαράσταση πλακουντικής μεμβράνης μετά τον 4ο μήνα της κύησης.

αορτής διοχετεύεται στο κάτω μέρος του σώματος και επαναφέρεται στην καρδιά του



Εικόνα 31.13 Σχηματική αναπαράσταση της πορείας των ελικοειδών αρτηριών.

εμβρύου με την κάτω κοίλη φλέβα. Από

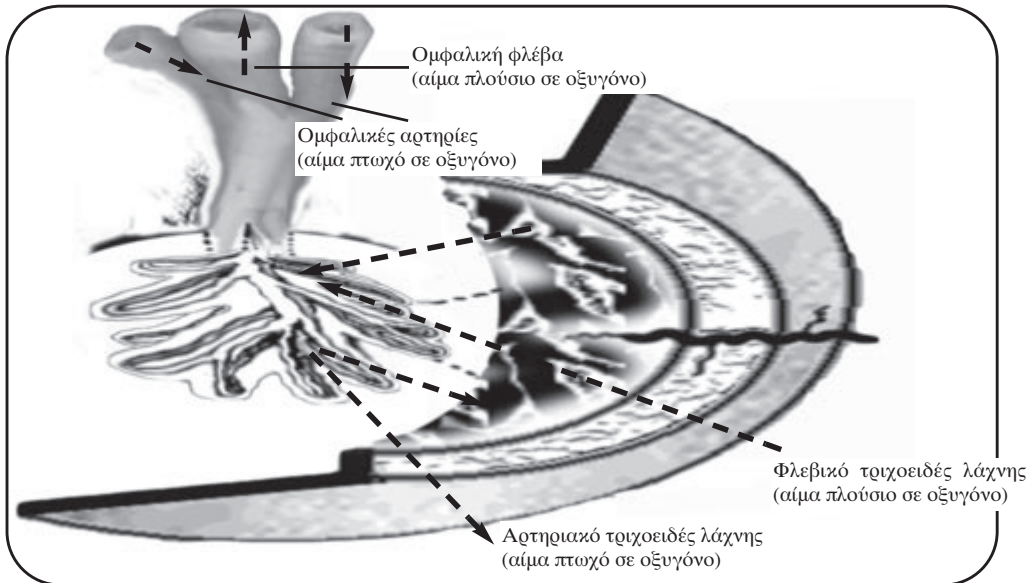
εκεί, το αίμα επιστρέφει στον πλακούντα με τις ομφαλικές αρτηρίες (που εκφύονται από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες) για την ανανέωση του οξυγόνου.

Ο κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο από 80% που ήταν στην ομφαλική φλέβα, πέφτει στο 70% στην κάτω κοίλη φλέβα και κάτω από 60% στις ομφαλικές αρτηρίες, που δείχνει την προοδευτική μείωση του οξυγόνου εξαιτίας της προοδευτικής ανάμειξης του με αποξυγονωμένο αίμα στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (Ιατράκης 2009).

4.1.1. Μεταβολές του καρδιαγγειακού συστήματος μετά τη γέννηση

Σημαντικές μεταβολές προκαλούνται στο καρδιαγγειακό σύστημα μετά τη γέννηση λόγω της διακοπής της ροής του αίματος δια μέσου του πλακούντα και λόγω της έναρξης της αναπνευστικής λειτουργίας των πνευμόνων.

Στοιχεία απαραίτητα για την εμβρυϊκή κυκλοφορία, όπως τα ομφαλικά αγγεία, ο



Εικόνα 31.14 Σχηματική αναπαράσταση της προσαγωγής του αίματος στον πλακούντα και της απαγωγής του αίματος από τον πλακούντα (τα βέλη δείχνουν τη φορά κυκλοφορίας του αίματος).

φλεβώδης πόρος (που διοχέτευε το αίμα της ομφαλικής φλέβας κατευθείαν στην κάτω κοίλη φλέβα), το ωσειδές τρήμα (με το οποίο επικοινωνούσε ο δεξιός με τον αριστερό κόλπο) και ο αρτηριακός πόρος (με τον οποίο επικοινωνούσε η πνευμονική αρτηρία με την κατιούσα αορτή), **δεν χρειάζονται πλέον.**

Η είσοδος του αέρα στους πνεύμονες προκαλεί πτώση στις αντιστάσεις των πνευμονικών αγγείων, με αποτέλεσμα τη ραγδαία αύξηση της ροής του αίματος στους πνεύμονες από την πνευμονική αρτηρία (που μέχρι τότε διοχέτευε το αίμα στην αορτή δια μέσου του αρτηριακού πόρου), ενώ ταυτόχρονα η μυϊκή σύσπαση του τοιχώματός του αρτηριακού πόρου **προκαλεί το φυσιολογικό, λειτουργικό αρχικά, κλείσιμό του.**

Η πλήρης απόφραξη (ανατομική πια) του αρτηριακού πόρου ολοκληρώνεται στο τέλος του τρίτου μήνα με τον πολλαπλασιασμό του ενδοθηλιακού και ινώδους ιστού της περιοχής και στον ενήλικα η περιοχή αυτή έχει συνδεσμική εμφάνιση (αρτηριακός σύνδεσμος).

Η αυξημένη ροή του αίματος στους πνεύμονες συνεπάγεται αυξημένη επιστροφή του με τις πνευμονικές φλέβες στον αριστερό κόλπο, του οποίου αυξάνει η πίεση λόγω και της διακοπής της πλακουντιακής κυκλοφορίας σε περιφερικότερο σημείο. Ενώ λοιπόν μέχρι τότε γινόταν δίοδος του αίματος από τον δεξιό προς τον αριστερό κόλπο (μέσω του ωσειδούς τρήματος), τώρα, η πίεση μέσα στον αριστερό κόλπο είναι μεγαλύτερη από εκείνη του δεξιού, που προκαλεί, λόγω ειδικής κατασκευής της περιοχής, λειτουργική απόφραξη του ωσειδούς τρήματος.

Στην περιοχή αυτή, υπάρχουν δύο διαφράγματα, **το πρωτογενές και το δευτερογενές**, και η πίεση του πρωτογενούς πάνω στο δευτερογενές διάφραγμα έχει ως αρχικό αποτέλεσμα τη λειτουργική απόφραξη του ωσειδούς τρήματος.

Η πλήρης, ανατομική, απόφραξη ολοκληρώνεται τον πρώτο χρόνο από τη συνεχή επαφή του πρωτογενούς με το δευτερογενές διάφραγμα, που καταλήγει στη **συνένωσή τους.**

Λίγα λεπτά μετά τη γέννηση γίνεται σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των ομφαλικών αρτηριών που συνεπάγεται απόφραξη του αυλού τους, αμέσως μετά την οποία αποφράσσεται η ομφαλική φλέβα (σχηματίζει τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος) και ο φλεβώδης πόρος (σχηματίζει τον φλεβώδη σύνδεσμο).

4.2. Αιμοποιητικό σύστημα

Κατά την ανάπτυξη του αιμοποιητικού συστήματος παρατηρούνται μεταβολές των θέσεων αιμοποίησης. Η αιμοποίηση γίνεται αρχικά σε αιμοποιητικές νησίδες του λεκιθικού ασκού. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή μεγάλων εμπύρηνων ερυθροβλαστών (McGrath & Palis 2009). Στη συνέχεια, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μεταναστεύουν δια μέσου του κυκλοφορικού συστήματος στο ήπαρ και στον σπλήνα που αναλαμβάνουν τον κύριο βάρος της αιμοποίησης μέχρι τον τοκετό και για λίγο χρόνο μετά. Η θέση αιμοποίησης μεταφέρεται τελικά στον μυελό των οστών (Ιατράκης 2009).

4.3. Αναπνευστικό σύστημα

Το αναπνευστικό σύστημα του εμβρύου δεν είναι απαραίτητο στην ενδομήτρια ζωή. Οι κυψελίδες αναπτύσσονται μετά τη 16η εβδομάδα αλλά μετά από πολλές εβδομάδες θα μπορούν να υποστηρίξουν τη ζωή εξωμητρίως.

Το έμβρυο από τις αρχές του 4ου μήνα **εκτελεί αναπνευστικές κινήσεις** με τις οποίες συνεχώς εισέρχεται και εξέρχεται από τους πνεύμονες του αμνιακό υγρό.

Πριν από την 24η εβδομάδα, από μια ομάδα των πνευμονοκυττάρων των κυψελίδων, παράγεται μια ουσία, η σουρφακτάνη (surfactant), που αποτελείται από γλυκεροφωσφορολιπίδια (90%) και γλυκοπρωτεΐνες (10%) και αυξάνεται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης.

Από τα γλυκεροφωσφολιπίδια, **η λεκιθίνη**

και η **φωσφατιδυλογλυκερόλη** αποτελούν τα κύρια “επιφανειοδραστικά” συστατικά της σουρφακτάνης, που μειώνει την επιφανειακή τάση των κυψελίδων και, επομένως, εμποδίζει τη σύμπτωσή τους στην εκπνοή.

4.4. Πεπτικό σύστημα

Το πεπτικό σύστημα αναπτύσσεται από ένα σωλήνα (πεπτικός σωλήνας) που εκτείνεται από το στόμα (ένα εκκόλπωμα του επιθηλίου αποτελεί την αρχέγονη στοματική κοιλότητα) έως τον πρωκτό. Ο σωλήνας αυτός προοδευτικά περιελίσσεται και ορισμένα τμήματά του διευρύνονται για να σχηματίσουν το στομάχι και το παχύ έντερο. Η λειτουργία του εντέρου αναπτύσσεται ουσιαστικά **μετά τον 4ο μήνα**.

4.5. Πάγκρεας και ήπαρ

Το πάγκρεας του εμβρύου έχει αρχίσει να παράγει ινσουλίνη λίγο πριν τη 10η εβδομάδα και αντιδρά στην υπεργλυκαιμία αυξάνοντας τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα. Το ήπαρ του εμβρύου έχει μειωμένη ικανότητα μετα-

τροπής της ελεύθερης χολερυθρίνης σε συζευγμένη χολερυθρίνη.

4.6. Ουροποιητικό σύστημα

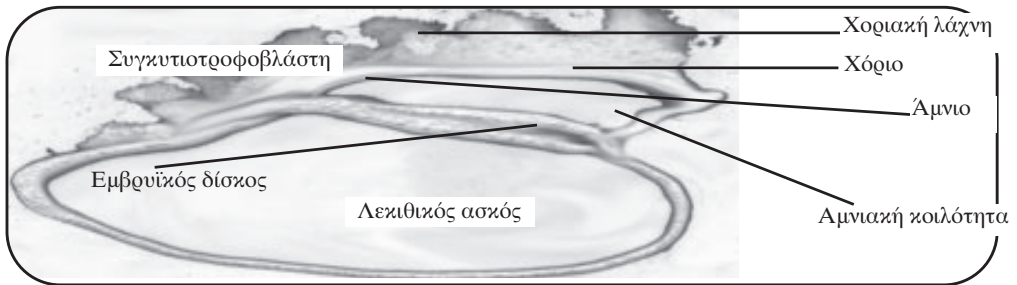
Η εξελικτική πορεία του ουροποιητικού συστήματος του εμβρύου έχει τρία στάδια: τον πρόνεφρο, τον μεσόνεφρο και τον μετάνεφρο (μόνιμος νεφρός). Ο μετάνεφρος αρχικά είναι ενδοπυελικό όργανο και σχηματίζεται στα αρχικά στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Γύρω στη 12η εβδομάδα της κύησης, καθώς τα νεφρά του εμβρύου αρχίζουν να λειτουργούν και να παράγουν ούρα αρχίζει να αυξάνεται το αμνιακό υγρό. Το έμβρυο, προς το τέλος της κύησης, απεκκρίνει 500-600 mL ούρα την ημέρα.

4.7. Γεννητικό σύστημα

Οι γονάδες προέρχονται από τους γεννητικούς κρημνούς, που βρίσκονται μέσα στο μεσόνεφρο. Οι ωσθήκες διαφοροποιούνται αργότερα από τους όρχεις, μεταξύ της 6ης και 7ης εβδομάδας. Οι σάλπιγγες και η μήτρα

Πίνακας 31.1 Μορφολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Μήκος=κεφαλουραίο).

Εβδομάδα	Μήκος	Βάρος (g)	Μακροσκοπική εμφάνιση	Εσωτερική ανάπτυξη
4	4 mm	0,4	Κεφάλι σε ορθία γωνία με σώμα	Αρχικό στάδιο οργανογένεσης
16	13 cm	100	Εμφάνιση τρίχωσης κεφαλιού γεννητικών οργάνων.	Αδρή διαφοροποίηση έξω Διάνοιξη κόλπου και ορθού. Οστεοποίηση ισχίου.
24	24 cm	600	Δέρμα ερυθρωπό & ρυτιδωμένο	Οστεοποίηση ηβικού οστού.
32	32 cm	1800	Το βάρος του εμβρύου έχει αυξηθεί αναλογικά περισσότερο από το μήκος	Αρχόμενη οστεοποίηση στις φάλαγγες
40	40 cm	~4000	Δέρμα λείο και ροδαλό. Μέτρια έως άφθονα στιλπνά μαλιά. Χνούδι στους ώμους και το πάνω μέρος της πλάτης. Τα νύχια εκτείνονται πέρα από τις κορυφές των δακτύλων.	Κεντρική οστεοποίηση της κνήμης



Εικόνα 31.15 Σχηματική αναπαράσταση των σχέσεων της αμνιακής κοιλότητας στα πρώτα στάδια της κύησης.

σχηματίζονται από τους πόρους του Müller.

4.7. Ενδοκρινείς αδένες

Ο **υποθάλαμος** και η **υπόφυση** του εμβρύου αναπτύσσονται στα πρώτα στάδια της ζωής του και ελέγχουν ένα σύνολο νευροενδοκρινικών οδών. Μέχρι την 8η εβδομάδα της κύησης, ο αδένας της υπόφυσης έχει αναπτυχθεί και μέχρι τη 12η εβδομάδα της κύησης έχουν αναπτυχθεί τα ειδικά ορμονοεκκριτικά κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης.

Ο **θυρεοειδής** αδένας του εμβρύου βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα του λαιμού από την 7η εβδομάδα της κύησης, η παραγωγή της θυροξίνης (T4) αρχίζει από το τέλος του πρώτου τριμήνου και οι τιμές της φτάνουν τα επίπεδα του ενήλικα στο τέλος της κύησης (συνολική T4 100-150 pmol/L). Η τριωδοθυρονίνη (T3) αυξάνει ιδιαίτερα μετά την 28η εβδομάδα, αλλά οι τιμές της παραμένουν κάτω από τα επίπεδα του ενήλικα (Robson 1999).

Μέχρι την πλήρη ανάπτυξη του θυρεοειδούς του εμβρύου, τη 12η-13η εβδομάδα, οι θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας είναι απαραίτητες για τη νευρολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Dandade et al 2003).

Το ιώδιο και τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα διασχίζουν τον πλακούντα, όπως και ο μακράς δράσης διεγέρτης του θυρεοειδούς (long-acting thyroid stimulator/ LATS). Επομένως, το έμβρυο μπορεί να επηρεαστεί από την πρόσληψη ιωδίου και από την παρουσία

αυτοάνοσης νόσου της μητέρας (Symonds & Symonds 2004).

Το μέγεθος των **επινεφριδίων** του εμβρύου είναι αναλογικά με το σώμα του πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με τον ενήλικα. Στις τελευταίες μάλιστα εβδομάδες της εγκυμοσύνης υπάρχει ταχεία αύξηση του μεγέθους των επινεφριδίων και το βάρος τους κατά τη γέννηση είναι σχεδόν ίδιο με εκείνο του ενήλικα. Η ανάπτυξη των επινεφριδίων ελέγχεται από την κορτικοτροπίνη αλλά και από άλλες ουσίες.

Τα επινεφρίδια συμμετέχουν στη βιοσύνθεση των οιστρογόνων από πρόδρομες ουσίες του πλακούντα, στην ωρίμανση των πνευμόνων και στην έναρξη του τοκετού.

5. ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ

Από τα πρώτα στάδια της εμφύτευσης της βλαστοκύστης, αναπτύσσεται ένας χώρος μεταξύ της εμβρυοβλάστης και της τροφοβλάστης, που διατηρείται και στα επόμενα στάδια της κύησης. Μικρά κύτταρα που επενδύουν την εσωτερική επιφάνεια της τροφοβλάστης (έχουν ονομαστεί αμνιογεννητικά κύτταρα) είναι οι πρόδρομοι του αμνιακού επιθηλίου.

Με την επέκταση της σχισμής που χωρίζει αυτά τα κύτταρα από το έμβρυο, αναπτύσσεται η αμνιακή κοιλότητα (Εικόνα 31.15) που προοδευτικά έρχεται να περιβάλλει το έμβρυο (Benirschke & Kaufman 1990). Το αμνιακό υγρό πρωτοεμφανίζεται μετά τη

σύγκλιση της αμνιακής κοιλότητας, την 4η εβδομάδα της κύησης, και υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των μεταβολών που παρατηρούνται στο αμνιακό υγρό στη διάρκεια της κύησης και στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Συνοπτικά, το αμνιακό υγρό, στα πρώτα στάδια της κύησης, σχηματίζεται **από την έκκριση και τη διύδρωση υγρού** δια μέσου του αμνίου και του εμβρυϊκού δέρματος και αργότερα από την **αποβολή των ούρων του εμβρύου** μέσα στην αμνιακή κοιλότητα.

Όμως, στο σύνολό της, η ακριβής προέλευση του αμνιακού υγρού είναι ακόμα αδιευκρίνιστη (Bali & Mukhopadhyay 2004).

Ενώ στην αρχή το αμνιακό υγρό είναι διαυγές, με την πρόοδο της ηλικίας της κύησης γίνεται θολερό, λόγω της παρουσίας σμήγματος και επιδερμικών κυττάρων, ενώ παρατηρούνται διάφορες βιοχημικές μεταβολές του με την πρόοδο της ωριμότητας του εμβρύου.

Από τα προηγούμενα συμπεραίνεται ότι η μελέτη του αμνιακού υγρού, μετά από αμνιοπαρακέντηση, **κυρίως μετά τη 16η εβδομάδα της κύησης, προσφέρει διαφόρων ειδών πληροφόρηση για το έμβryo**, όπως για τα χρωματοσωματικά του χαρακτηριστικά και την ωριμότητά του.

Το αμνιακό υγρό αποτελείται κατά 98-99% από νερό και κατά 1-2% από στερεά συστατικά, από τα οποία τα μισά είναι πρωτεΐνες και άλλα οργανικά στοιχεία και τα υπόλοιπα είναι ανόργανα στοιχεία.

Στις πρώτες 20 εβδομάδες της κύησης, υπάρχει πολύ **θετική συσχέτιση** μεταξύ του βάρους του εμβρύου και του όγκου του αμνιακού υγρού.

Σε αυτή την περίοδο της κύησης, το αμνιακό υγρό "μοιάζει" πολύ με το εξωκυττάριο υγρό του σώματος του εμβρύου διότι φαίνεται να χωρίζεται από εκείνο μόνο με το δέρμα του εμβρύου, που αρχικά είναι διαπερατό.

Το προηγούμενο υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι πυκνότητες διαφόρων ουσιών, που υπάρχουν στο αμνιακό υγρό, π.χ. ηλεκτρολυτών (όπως του χλωρίου και του νατρίου), πλησιάζουν περισσότερο στις αντίστοιχες πυκνότητες του ορού του αίματος

του εμβρύου παρά του μητρικού αίματος.

Είναι γνωστό, επίσης, ότι τις πρώτες κυρίως εβδομάδες της κύησης, οι πνεύμονες, ο ομφάλιος λώρος και το δέρμα του εμβρύου **συμβάλλουν στην παραγωγή του αμνιακού υγρού**.

Την 8η εβδομάδα, η συνολική ποσότητα του αμνιακού υγρού είναι περίπου 8 mL.

Την 11η εβδομάδα, η συνολική ποσότητα του αμνιακού υγρού είναι 25 mL και από την 11η μέχρι την 15η εβδομάδα, ο μέσος όρος της αύξησης του όγκου του αμνιακού υγρού είναι 25 mL κάθε εβδομάδα.

Στη συνέχεια, ο μέσος όρος της εβδομαδιαίας αύξησης του αμνιακού υγρού είναι >45 mL την εβδομάδα.

Καθώς προχωρά η κύηση, γίνεται κερατινοποίηση των επιφανειακών στιβάδων του εμβρυϊκού δέρματος που γίνεται αδιάβροχο, οπότε χάνεται η "συνέχεια" μεταξύ του αμνιακού υγρού και του εξωκυττάρου υγρού του σώματος του εμβρύου.

Η σύνθεση του αμνιακού υγρού στο δεύτερο μισό της κύησης φαίνεται να επηρεάζεται, κυρίως, από τα αποβαλλόμενα ούρα του εμβρύου (σε προχωρημένη κύηση μπορεί να υπερβαίνουν τα 500 mL την ημέρα).

Ο όγκος του αμνιακού υγρού είναι μια σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου (Nabhan & Abdelmoula 2008) και, κυρίως από το μέσο της κύησης και μετά, **παρέχει ενδείξεις** για τη νεφρική λειτουργία του εμβρύου.

Προς τέλος της κύησης, κυρίως, ο όγκος του αμνιακού υγρού βοηθά και στην εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του πλακούντα. Πράγματι, καθώς ο πλακούντας "γερνάει" και ενώ ακόμα εξασφαλίζεται απρόσκοπτα η αιμάτωση των πιο ζωτικών οργάνων (εγκέφαλος, καρδιά), η αιματική παροχή προς τον νεφρό του εμβρύου μπορεί να ελαττωθεί με συνέπεια μικρότερη ποσότητα παραγόμενων ούρων και μικρότερη ποσότητα αμνιακού υγρού.

Ο όγκος του αμνιακού υγρού στο μέσο της κύησης είναι κάτω από 500 mL, στις 38 εβδομάδες φθάνει περίπου στα 1.000 mL ενώ τις τελευταίες εβδομάδες παρουσιάζει **συνεχή**

μείωση και (μετά την 40η εβδομάδα) μπορεί να φθάσει κάτω από 500 mL.

Το pH του αμνιακού υγρού κυμαίνεται από 7,0 έως 7,5.

Οι συγκεντρώσεις του νατρίου, του χλωρίου και του ασβεστίου στο αμνιακό υγρό είναι **υψηλότερες** στο πρώτο μισό της κύησης και μειώνονται στη συνέχεια.

Οι φυσιολογικές τιμές του φωσφόρου, σε σχετικά προχωρημένη κύηση, συνηγορούν για την απουσία του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας και, επομένως, την καλή ωριμότητα του εμβρύου.

Η γλυκόζη από 50 mg/100 mL, που είναι στο πρώτο μισό της κύησης, **υποδιπλασιάζεται προς το τέλος**. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο μητρικό αίμα συνεπάγονται άνοδο της γλυκόζης και στο αμνιακό υγρό, κυρίως στο δεύτερο μισό της κύησης.

Η παραγωγή της κορτιζόλης συνδέεται με **πνευμονική ωρίμανση** του εμβρύου και αύξηση της κορτιζόλης παρατηρείται στις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Οι τιμές της κορτιζόλης αρχίζουν από 30 ng/mL στις 20 εβδομάδες και στις 40 εβδομάδες μπορεί να ξεπεράσουν τα 130 ng/mL.

Οι τιμές της χολερυθρίνης **μειώνονται με την πρόοδο της κύησης** και καταλήγουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα προς το τέλος της.

Ο έμμεσος προσδιορισμός της χολερυθρίνης στο αμνιακό υγρό σε Rh ευαίσθητοποιημένες έγκυες απετέλεσε για δεκαετίες κλασική δοκιμασία για τον έλεγχο της κατάστασης του εμβρύου.

Η ουρία, η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ βρίσκονται στο αμνιακό υγρό σε **συγκεντρώσεις ανώτερες από το πλάσμα της μητέρας**, που δείχνει ότι απεκκρίνονται από το έμβρυο και φυσιολογικά αυξάνονται με την

πρόοδο της κύησης. Η πολύ μεγάλη και η πολύ μικρή ποσότητα του αμνιακού υγρού για την ηλικία της κύησης ονομάζονται **υδρόμνιο (ή πολυάμνιο) και ολιγάμνιο** αντίστοιχα και παρατηρούνται συνήθως **σε παθολογικές καταστάσεις της κύησης**.

6. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Με αφετηρία την τελευταία εμμηνορρουσία, και σε κανονικούς κύκλους 28 ημερών, η κύηση διαρκεί 280 ημέρες ή 40 εβδομάδες.

Για να βρούμε την πιθανή ημερομηνία τοκετού, προσθέτουμε 7 ημέρες στην πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνορρουσίας (TEP) και αφαιρούμε τρεις μήνες από τον μήνα της TEP (κανόνας Naegele).

Πάνω σε αυτόν τον υπολογισμό στηρίζονται και τα ειδικά ημερολόγια της κύησης («κυκλάκια») που χρησιμοποιούνται ευρέως. Ο υπολογισμός αυτός μεταβάλλεται ανάλογα σε μικρότερους ή μεγαλύτερους κύκλους. Σε γυναίκες με μεγαλύτερη παραγωγική φάση, στην πρώτη ημέρα της TEP γίνεται πρόσθεση των 7 ημερών που αναφέρθηκαν, μαζί με τον αριθμό των ημερών που ο κύκλος είναι μεγαλύτερος από 28 ημέρες (Bovone & Pernoll 2003). Με δεδομένο ότι την πρώτη ημέρα της TEP δεν υπάρχει κύημα, αφού η κύηση συμβαίνει στην επόμενη ωοθυλακιορρηξία (δηλαδή, σε κανονικό κύκλο, περίπου δύο εβδομάδες μετά) η πραγματική διάρκεια της κύησης είναι δύο εβδομάδες μικρότερη από εκείνη που υπολογίζεται.

Στην ιδανική περίπτωση, ο ακριβής υπολογισμός της ηλικίας κύησης μπορεί να γίνει αν είναι γνωστό πότε έγινε ωοθυλακιορρηξία, **κάτι όχι εύκολο σε «συνήθειες» συνθήκες**.

Βιβλιογραφία

- Aherne W, Dunhill MS. Morphometry of the human placenta. *Br Med Bull* 1966, 22:1.
- Aizawa Y, Mueller GC. The effect in vivo and in vitro of estrogens on lipid synthesis in the rat uterus. *J Biol Chem* 1961, 236:381.
- Akali KC, Gibori G, Khan SA. The involvement of apoptotic regulators during in vitro decidualization. *Eur J Endocrinol* 2003, 149:69-75.
- Bagchi IC, Cheon YP, Li Q, Bagchi MK. Progesterone receptor-regulated gene networks in implantation. *Front Biosci* 2003, 8:S852-61.
- Bali A, Mukhopadhyay S. Oligohydramnios and polyhydramnios. In: *Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology*. Arulkumaran S, Symonds IM, Fowle A (eds). Oxford, Oxford University Press 2004.

- Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003, 79:1317-22.
- Barcena A, Muench MO, Kapidzic M, Fisher SJ. A new role for the human placenta as a hematopoietic site throughout gestation. *Reprod Sci* 2009, 16:178-87.
- Beier HM. The beginning of human development from the embryological viewpoint. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2002, 96:351-61.
- Benirschke K, Kaufman P. Pathology of the Human Placenta. New York, Springer Verlag 1990.
- Bigazzi M. Specific endocrine function of human decidua. *Semin Reprod Endocrinol* 1983, 1:343.
- Βιτωράτος ΝΑ, Ιατράκης ΓΜ. Πλακούντας: ένας ορμονοπαραγωγός αδένας. Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα 2003.
- Bleker OP, Kloosterman GJ, Mieras DJ, Oosting J, Salle HJA. Intervillous space during uterine contractions in human subjects: An ultrasonic study. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 123:697.
- Borell U, Fernstrom I, Westman A. An arteriographic study of the placental circulation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1958, 18:1.
- Bovone S, Pernoll ML. Normal Pregnancy & Prenatal Care. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.
- Brosens I, Dixon HG. The anatomy of the maternal side of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1963, 73:357.
- Bunkheila A. Basic concepts in sex differentiation. In: Arulkumaran S, Symonds IM, Fowlie A (eds). Oxford handbook of Obstetrics & Gynaecology. Oxford, Oxford University Press 2004.
- Burrello N, Vicari E, Shin P, Agarwal A, De Palma A, Grazioso C, D'Agata R, Calogero AE. Lower sperm aneuploidy frequency is associated with high pregnancy rates in ICSI programmes. *Hum Reprod* 2003, 18:1371-6.
- Chisholm CA. Perinatal viral infections. *Postgrad Obstet Gynecol* 2002, 22(16):1-5.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010, 23:1365-76.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Implantation, Embryogenesis, and Placental Development. In: Williams Obstetrics, New York, The McGraw-Hill Companies 2010.
- Dandade D, Hess W, Hess DB, Morrison JC. General medical disorders during pregnancy. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. DeCherney AH, Nathan L. New York, Lange Medical Books 2003.
- Derom C, Vlietinck R, Thiery E, Leroy F, Fryns JP, Derom R. The East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS). *Twin Res* 2002, 5:337-41.
- Dukic V, Hogan JW. A hierarchical Bayesian approach to modeling embryo implantation following in vitro fertilization. *Biostatistics* 2002, 3:361-77.
- Gardner DK, Lane M. Towards a single embryo transfer. *Reprod Biomed Online* 2003, 6:470-81.
- Gitlin SA, Gibbons WE, Gosden RG. Oocyte biology and genetics revelations from polar bodies. *Reprod Biomed Online* 2003, 6:403-9.
- Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollock K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003, 9:143-50.
- Ιατράκης Γ. Γονιμοποίηση-Εμβryo-Πλακούντας-Αμνιακό Υγρό. Βιβλίο Μαιευτικής. Αθήνα, Εκδόσεις "Δεσμός" 2009.
- Kitamura K, Suganuma N, Takata K, Matsuyama K, Goto J, Furuhashi M, Kanayama N. Changes in oligosaccharide expression on plasma membrane of the mouse oocyte during fertilisation and early cleavage. *Zygote* 2003, 11:183-9.
- Kuliev A, Verlinsky Y. The role of preimplantation genetic diagnosis in women of advanced reproductive age. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15:233-8.
- Kumakiri J, Oda S, Kinoshita K, Miyazaki S. Involvement of Rho family G protein in the cell signaling for sperm incorporation during fertilization of mouse eggs: inhibition by Clostridium difficile toxin B. *Dev Biol* 2003, 260:522-35.
- Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003, 9:163-74.
- Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, Sela HY, Stern-Ginossar N, Lankry D, Gruda R, Hurwitz A, Bdolah Y, Haimov-Kochman R, Yagel S, Mandelboim O. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol* 2008, 181:1869-76.
- Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, Lodigiani C, Mannucci PM. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica* 2003, 88:789-93.
- McGrath KE, Palis J. Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye. *Exp Hematol* 2005, 33:1021-8.
- Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 3:CD006593.
- Naicker T, Khedum SM, Moodley J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003, 82:722-9.
- Newby D, Aitken DA, Howatson AG, Connor JM. Placental synthesis of oestriol in Down's syndrome pregnancies. *Placenta* 2000, 21:263-7.
- Posada MN, Vlahos NP, Jurema MW, Bracero NJ, Wallach EE, Garcia JE. Clinical outcome of using ganirelix acetate versus a 4-day follicular phase leuprolide acetate protocol in unselected women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003, 80:103-10.
- Roberts V, Myatt L. Placental development and physiology. UpToDate 2016.
- Robson SC. Fetal endocrinology. In: High Risk Pregnancy. Management options. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). London, WB Saunders 1999.
- Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003, 17:289-307.
- Surrey ES. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15:239-42.
- Symonds EM, Symonds IM. Physiological changes in pregnancy. In: Essential Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh, Churchill Livingstone 2004.
- Tamada H, Tsubutani D, Kawate N, Inaba T, Matsuyama S, Imakawa K, Sakai S, Christenson RK, Sawada T. Detection of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor mRNA and immunohistochemical lo-

calization of their proteins in the ovine uterus during the early implantation period. *Histochem J* 2002, 34:383-90.

Zhou Y, Genbacev O, Fisher SJ. The human placenta remodels the uterus by using a combination of molecules that

govern vasculogenesis or leukocyte extravasation. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 995:73-83.

Σύνοψη κεφαλαίου 31

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ - ΕΜΒΡΥΟ - ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ - ΑΜΝΙΑΚΟ ΥΓΡΟ



- Γονιμοποίηση είναι η συνένωση ενός ώριμου ωαρίου με ένα σπερματοζώαριο που καταλήγει στη δημιουργία του ζυγώτη.
- Ο πλακούντας εξασφαλίζει ζωτικές λειτουργίες για τη συνέχιση της κύησης, όπως η αναπνοή και η διατροφή του εμβρύου και η ενδοκρινική ισορροπία.
- Η παραγωγή θυροξίνης από το έμβρυο αρχίζει από το τέλος του πρώτου τριμήνου και οι τιμές της φτάνουν τα επίπεδα του ενήλικα στο τέλος της κύησης.
- Ο υποθάλαμος και η υπόφυση του εμβρύου αναπτύσσονται στα πρώτα στάδια της ζωής του και ελέγχουν ένα σύνολο νευροενδοκρινικών οδών.