



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ»

Μεταπτυχιακή εργασία

ΒΑΚΟΥΛΗ ΜΕΤΑΞΙΑ



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ»

Μεταπτυχιακή εργασία

ΒΑΚΟΥΛΗ ΜΕΤΑΞΙΑ

Αφιέρωση.....

Στα πλαίσια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας, είχα τη χαρά να συνεργαστώ με εξαιρετους καθηγητές και να έρθω σε επαφή με αξιόλογα άτομα, που νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και πρώτο από όλους τον tutor μου και ακαδημαϊκό υπότροφο κύριο Παπαϊωάννου Γεώργιο με τον οποίο είχαμε μια άψογη συνεργασία, καθώς η πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του ήταν καίρια για τη διεκπεραίωση της διπλωματικής μου εργασίας. Οι πλούσιες γνώσεις του, οι ιδέες και η συμβουλές του βασιζόμενες στο επιστημονικό του υπόβαθρο με βοήθησαν ώστε να έχω ένα άρτιο επιστημονικά τεκμηριωμένο αποτέλεσμα.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων και καθηγητή κύριο Κασσάνο για τις πλούσιες γνώσεις, ιδέες και συμβουλές του που σχετίζονται τόσο με την έρευνα όσο και με το ήθος και την προσωπικότητα που οφείλει να έχει ένας επιστήμονας. Οι γνώσεις του, οι οργανωτικές του ικανότητες και ο ζήλος για την έρευνα αποτελούν πρότυπο για κάθε νέο επιστήμονα και κίνητρο για βελτίωση.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Σαλακο που ήταν πάντοτε πρόθυμος να βοηθήσει και να εστιάσει στην ουσία, τόσο στις διαλέξεις του όσο και στην πορεία της διπλωματικής μου εργασίας.

Θερμά ευχαριστώ και στον Επίκουρο Καθηγητή, κ. Βραχνή Νικόλαο για το ενδιαφέρον του για την πορεία της διπλωματικής εργασίας, τις επισημάνσεις του όπου ήταν απαραίτητο, για την πρόθεση να συνεισφέρει καθώς και το γεγονός ότι ήταν πάντα διαθέσιμος, όταν τον χρειαζόμουν.

Ευχαριστώ επίσης όλους του καθηγητές που δίδαξαν στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα "Παθολογία της Κύησης" έχοντας οργανωμένες διαλέξεις, ικανότητα μετάδοσης γνώσεων και ειδικά την διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, καθηγήτρια κα. Σοφία Καλανταρίδου για την υποστήριξη και τη καθοδήγηση της καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω τη γραμματέα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για την προθυμία και την ευγένειά της να βοηθήσει σε οποιοδήποτε διοικητικό ή άλλο θέμα προέκυψε.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου που είναι πάντα δίπλα μου, κυρίως με τη ψυχολογική υποστήριξη τους. Έτσι συνέβαλαν κι εκείνοι στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Πίνακας Περιεχομένων

Εισαγωγή	13
Κεφάλαιο 1 ^ο	16
1. Εισαγωγή	16
1.1 Δημιουργία και δομή του πλακούντα	16
1.1.1 Προκενοτοπιώδες στάδιο (Prelacunar stage) (ημέρες 1 – 8)	16
1.1.2 Κενοτοπιώδες στάδιο (Prelacunar stage) (ημέρες 8 – 13)	20
1.1.3 Στάδιο μετά τη σύλληψη (ημέρες 13 – 28)	20
1.2 Η κυκλοφορία του αίματος στον πλακούντα	22
1.2.1 Μητρική - πλακουντιαία κυκλοφορία αίματος	23
1.2.2 Κυκλοφορία αίματος εμβρύου πλακούντα	27
1.3 Η φυσιολογία του πλακούντα	30
1.4 Λειτουργία του πλακούντα	32
1.5 Μηχανισμοί ανταλλαγής	33
1.6 Θρεπτικές και εκκριτικές λειτουργίες	35
1.7 Πλακούντας ως ανοσολογικός φραγμός	37
1.8 Αντιγονικές ιδιότητες του εμβρύου και του πλακούντα.	38
Κεφάλαιο 2 ^ο	48
2.1 Από τη σύλληψη μέχρι την εμφύτευση	48
2.2 Εμφύτευση	36
2.3 Διαταραχές εμφύτευσης	38
2.4 Εμφυτεύσεις έκτοπης κήσης	38
Κεφάλαιο 3 ^ο	53
3.1 Η παθοφυσιολογία	53
3.2 Ανωμαλίες του πλακούντα	54
3.2.1 Ανωμαλίες θέσεως εμφύτευσης του πλακούντα (επιχειλίου, παραχειλίου, επιπωματικός)	54
3.2.2 Ανωμαλίες του σχήματος του πλακούντα	54
3.2.3 Δίλοβος πλακούντας – Παραπλακούντας	55
3.2.4 Περιχαρακωμένος πλακούντας και κρασπεδωτός πλακούντας	56
3.2.5 Ανωμαλίες του Συμφυτικού - Στιφρού - Διεισδυτικού πλακούντα	56
3.2.6 Προδρομικός πλακούντας	57
3.2.7 Προδρομικά αγγεία	57
3.3 Όγκοι πλακούντα	58
3.4 Αποκόλληση πλακούντα	59

3.4.1 Κάπνισμα	61
3.4.2 Υπερτασικές διαταραχές	61
3.4.3 Υπερομοκυστεϊναιμία και θρομβοφιλία	62
3.4.4 Πρόωρη ρήξη μεμβρανών και χοριοαμνιονίτιδα	63
3.4.5 Τραύμα	64
3.4.6 Άλλοι παράγοντες κινδύνου	64
3.5 Η ανεπάρκεια του πλακούντα	66
3.5.1 Παθολογία του πλακούντα κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας του πλακούντα	67
3.5.2 Καρδιαγγειακές συνέπειες της ανεπάρκειας του πλακούντα	68
3.5.3 Μεταβολικές συνέπειες της ανεπάρκειας του πλακούντα	69
3.5.4 Νευροανάπτυξη	70
3.5.5 Ρύθμιση έκφρασης γονιδίων και πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της υποξαιμικής-ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης	72
3.5.6 Άλλες επιδράσεις της ανεπάρκειας του πλακούντα	72
3.6 Προεκλαμψία	73
3.6.1 Μη φυσιολογική εμφύτευση και αγγειακή αναδιαμόρφωση	73
3.6.2 Μορφολογικές μεταβολές στον πλακούντα με προεκλαμψία	75
3.6.3 Ποσοτική εκτίμηση της μορφολογίας του πλακούντα	77
3.6.4 Παθοφυσιολογικοί δείκτες της δυσλειτουργίας του πλακούντα	77
3.6.5 Είναι η προεκλαμψία ένα φαινόμενο μοναδικό;	78
3.6.6 Πρώιμη και Όψιμη Προεκλαμψία	79
3.6.7 Η μελέτη ASPRE	80
Κεφάλαιο 4°	82
4. Συμπεράσματα	82
4.1 Προβλέψεις	82
4.2 Πρώιμη ανίχνευση της παθολογίας του πλακούντα	84
4.3 Δοκιμές In Vitro για τη μελέτη αναπτυξιακών επιπτώσεων στην έκθεση σε παθολογικές καταστάσεις του πλακούντα	84
4.4 Τι είναι κανονικό – φυσιολογικό;	85
4.5 Περίληψη	86
Βιβλιογραφία	87

Πίνακας Σχημάτων

Σχήμα 1. Απλοποιημένα σχέδια των σταδίων της πρόιμης ανάπτυξης του πλακούντα. (a & b) Προκενοτοπιώδες στάδιο, (c) Κενοτοπιώδες στάδιο, (d) Μετάβαση από το κενοτοπιώδες στο πρωτεύον στρώμα, e) Δευτεροβάθμιο στάδιο, (f) Τριτοβάθμιο στάδιο. Όλοι οι μητρικοί ιστοί είναι κόκκινοι και όλοι οι ιστοί του εμβρύου είναι μπλε.

Σχήμα 2. Τμήμα εμβρύου και πλακούντα της τέταρτης εβδομάδας μετά τη σύλληψη. Κάτω από το έμβρυο (E), μπορεί να αναγνωριστεί ο συνδετικός μίσχος (C) ως πρόδρομος του ομφάλιου λώρου. Η χοριακή κοιλότητα περιβάλλεται από την χοριακή πλάκα.

Σχήμα 3. Απεικόνιση της ανθρώπινης εγκυμοσύνης και των κατευθύνσεων της ροής αίματος του πλακούντα. Δεξιά φαίνεται η σχέση της μήτρας, του πλακούντα και του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αριστερά φαίνονται οι κατευθύνσεις της ροής αίματος από τη μητέρα στον πλακούντα και η ροή αίματος του εμβρύου από τον πλακούντα στο έμβρυο. Ο πλακούντας παρέχει στο έμβρυο οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά και απομακρύνει απόβλητα όπως το διοξείδιο του άνθρακα μέσω του ομφάλιου λώρου.

Σχήμα 4. Σχηματική αναπαράσταση ενός τμήματος ενός πλακούντα. Στη πάνω εικόνα φαίνεται το μητρικό αίμα που ρέει στους ενδιάμεσους χώρους του πλακούντα και οι ανταλλαγές που συμβαίνουν με το αίμα του εμβρύου καθώς το μητρικό αίμα ρέει γύρω από τις λάχνες και η μητρική ροή αίματος. Το εισερχόμενο αρτηριακό αίμα ωθεί το φλεβικό αίμα στις ενδοθηλιακές φλέβες. Στη κάτω εικόνα φαίνονται τμήματα του πλακούντα του εμβρύου και της μητέρας. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ροής αίματος.

Σχήμα 5. Η διαδικασία της επαναμορφοποίησης της σπειροειδούς αρτηρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σχήμα 6. Μητρική και εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα.

Σχήμα 7. Έγχρωμη απεικόνιση με υπερήχους των αρτηριών και των φλεβών του ομφάλιου λώρου. Κόκκινο: φλέβα του ομφάλιου λώρου και μπλε: αρτηρίες του ομφάλιου λώρου.

Σχήμα 7. Έγχρωμη απεικόνιση με υπερήχους των αρτηριών και των φλεβών του ομφάλιου λώρου. Κόκκινο: φλέβα του ομφάλιου λώρου και μπλε: αρτηρίες του ομφάλιου λώρου.

Σχήμα 8. Μεμβράνες του πλακούντα. Όπως ένα μεσαιωνικό τείχος της πόλης, το εμβρυϊκό περιβάλλον προστατεύεται από τους παθογόνους παράγοντες από τις εσωτερικές άμυνες του τροφοβλάστη. Τα παθογόνα πρέπει να διέλθουν από τη μεμβρανώδη χοριακή στιβάδα των τροφοβλαστών, τον συνδετικό ιστό του χορίου, τον συνδετικό ιστό του αμνίου και το επιθήλιο του αμνίου (βέλος) πριν φθάσουν το αμνιακό υγρό.

Σχήμα 9. Σχηματική αναπαράσταση μορίων της οικογένειας VEGF, αλληλεπιδράσεις και σηματοδότηση των υποδοχέων αυτών. Ο VEGF-A δεσμεύεται τόσο με VEGFR-1 όσο και με VEGFR-2. VEGF-B, PlGF-1 και -2 δεσμεύονται με VEGFR-1. Ο VEGF-C και ο VEGF-D

δεσμεύονται με VEGFR3. Τα PlGF-1 και -2 συνδέονται επίσης με νευροπυλίνη 1 και 2 (NRP-1 και NRP-2). Η ενεργοποίηση των VEGFR-1, VEGFR-2 και VEGFR-3 οδηγεί σε αυτοφωσφορυλίωση και σύζευξη με τον ενδοκυτταρικό μορφοτροπέα σήματος και διεγείρει της αγγειογένεση και τη λεμφαγγειογένεση αντίστοιχα.

Σχήμα 10. Σχηματική αναπαράσταση της σηματοδότησης FGF-FGFR. Ο εξωκυτταρικός τομέας του FGFR αποτελείται από τρεις ανοσολογικώς παρόμοιες (Ig) περιοχές, που χαρακτηρίζονται ως D1, D2 και D3. Στην κανονική σηματοδότηση FGF, ο FGF συνδέεται με τη D3.

Σχήμα 11. Σχηματική αναπαράσταση σηματοδότησης μέσω της αγγειοποιητίνης-1 (Ang-1) και -2 (Ang-2) και υποδοχέα Tie-1 και Tie-2. A: Υπό βασικές συνθήκες, ο Tie-2 βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη είτε ως μονομερές είτε ως ετεροδιμερές με Tie-1. B: Η σύνδεση του Ang-1 ή Ang-2 με τον Tie-2 επάγει τον διμερισμό και τη φωσφορυλίωση του Tie-2 και στη συνέχεια ενεργοποιεί τις οδούς σηματοδότησης για την έναρξη της αγγειογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας του αγγείου. Ωστόσο, η σύνδεση του Ang-2 με το ετεροδιμερές Tie-1 / Tie-2 δεν μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα.

Περίληψη

Ο πλακούντας είναι ένας από τους πιο παρεξηγημένους και παραμελημένους ιστούς στην ανατομική παθολογία. Πρόκειται για ένα όχι μόνιμο αλλά παροδικό όργανο που η ζωή του διαρκεί μόνο όσο η διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, έχει τεράστια αξία για τους γιατρούς για να κατανοήσουν αν μια εγκυμοσύνη θα προχωρήσει ή όχι. Είναι επίσης ένα μοναδικό όργανο στο ότι είναι σύνθετο με δύο γονιδιωματικές συνεισφορές και κύτταρα που προέρχονται από τον μητρικό ιστό που εισβάλλουν στο πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα τελευταία 50 χρόνια, ο ανθρώπινος πλακούντας έχει γίνει σταδιακά περισσότερο κατανοητός όσον αφορά τη λειτουργία του και, ταυτόχρονα, τα παθολογικά χαρακτηριστικά του έχουν περιγραφεί με μεγαλύτερη σαφήνεια. Ορισμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι χαρακτηριστικά για ορισμένες μητρικές ασθένειες, ενώ άλλα προσδιορίζουν τις συνθήκες του εμβρύου. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ο πλακούντας λειτουργεί τόσο ως μοναδικός παράγοντας της ανθρώπινης συμβίωσης όσο και ως εμβρυϊκό νεφρικό, αναπνευστικό, ηπατικό, γαστρεντερικό, ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα.

Ο πλακούντας είναι ένα όργανο με πολλά μυστήρια. Υπάρχουν τόσα πολλά ενδιαφέροντα και κλινικά σημαντικά ερωτήματα που επηρεάζουν την υγεία όλων μας που μένουν αναπάντητα και που η απάντησή τους θα ρίξει άπλετο φως σε πολλαπλά επίπεδα για την υγεία και την εξέλιξη.

Summary

The placenta is one of the most misunderstood and neglected tissues in anatomical pathology. It is a non permanent but transient organ that lasts only as long as the pregnancy. However, it is of tremendous value for doctors to understand whether or not a pregnancy will go ahead. It is also a unique organ in that it is composed of two genomic contributions and cells derived from the maternal tissue that invade the placenta during pregnancy. Over the last 50 years, the human placenta has gradually become more understood in terms of its function and, at the same time, its pathological features have been more clearly described. Some features are characteristic of some maternal diseases, while others determine fetal conditions. During embryonic development, the placenta functions both as a sole agent of human coexistence and as an embryonic kidney, respiratory, hepatic, gastrointestinal, endocrine and immune system.

The placenta is an instrument with many mysteries. There are so many interesting and clinically important questions that affect the health of all of us that remain unanswered and that their answer will shed lots of light on health and evolution.

Εισαγωγή

Οι άνθρωποι είχαν από καιρό υποψιαστεί τη σημασία της εμβρυϊκής σύνδεσης της μητέρας-πλακούντα (Crofton Long, 1963, Jones and Kay, 2003). Ο πλακούντας αντιμετωπίζεται με διάφορους τρόπους από διάφορους λαούς. Στον σύγχρονο δυτικό πολιτισμό η οπτική από την οποία εξετάζεται είναι κυρίως ιατρική. Είναι πιθανόν να εξεταστεί η μετά τον τοκετό, όπου αποστέλλεται για παθολογική εξέταση, ειδικά εάν υπήρξε κάποια επιπλοκή με τη γέννηση ή ένα άσχημο αποτέλεσμα για το νεογνό. Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, απορρίπτεται, ενδεχομένως αποτεφρώνεται, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην έρευνα ή ακόμα και να πωληθεί σε κάποια φαρμακευτική εταιρεία.

Σε άλλους πολιτισμούς καταστροφή του πλακούντα έχει τελετουργική σημασία. Μπορεί να ταφεί ή να καεί σύμφωνα με κάποια μορφή κηδείας. Σε μερικούς πολιτισμούς, ο πλακούντας θεωρείται αδελφός ή το alter ego του νεογνού (De Witt, 1959). Θεωρώντας ότι ο πλακούντας προέρχεται από εμβρυϊκό ιστό και είναι γενετικά ταυτόσημος με το νεογνό, η ιδέα αυτή έχει κάποια βιολογική ισχύ. Σίγουρα σε πολλούς πολιτισμούς ο πλακούντας θεωρείται απλώς ένα πρόβλημα αν δεν εκδιωχθεί από το σώμα της μητέρας, αλλά διαφορετικά κάτι που απλά πρέπει να απορριφθεί.

Ο ανθρώπινος πλακούντας είναι υψίστης σημασίας για τα σημαντικά γεγονότα που επηρεάζουν όχι μόνο την ανάπτυξη και την εξέλιξη του εμβρύου αλλά και για κινδύνους ανάπτυξης πολλαπλών ασθενειών ενηλίκων τόσο στη μητέρα όσο και στους απογόνους. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταξύ άλλων, ξεκινάνε από τη μήτρα, όπου ο πλακούντας διαδραματίζει κεντρικό ρόλο. Είναι το εμβρυϊκό όργανο που δρα στις ανταλλαγές αερίων και θρεπτικών ουσιών μεταξύ μητέρας και εβρύου, την απομάκρυνση των εμβρυϊκών αποβλήτων, την ανοσολογική και ενδοκρινική του λειτουργία, υποστηρίζοντας την εγκυμοσύνη. Αναπτύσσεται μετά τη σύλληψη, τη στιγμή της σύλληψης στη μήτρα και γενικά αποβάλλεται από τη μήτρα μετά τη γέννηση του βρέφους.

Ο πλακούντας έχει τεράστια αξία για τους γιατρούς για να κατανοήσουν αν μια εγκυμοσύνη θα προχωρήσει ή όχι. Είναι επίσης ένα μοναδικό όργανο στο ότι

είναι σύνθετο με δύο γονιδιωματικές συνεισφορές και κύτταρα που προέρχονται από τον μητρικό ιστό που εισβάλλουν στο πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επομένως, είναι ενδιαφέρον για τους επιστήμονες που μελετούν την ανοσολογία και τη βιολογία του καρκίνου.

Τα τελευταία 50 χρόνια, ο ανθρώπινος πλακούντας έχει γίνει σταδιακά περισσότερο κατανοητός όσον αφορά τη λειτουργία του και, ταυτόχρονα, τα παθολογικά χαρακτηριστικά του έχουν περιγραφεί με μεγαλύτερη σαφήνεια. Ορισμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι χαρακτηριστικά για ορισμένες μητρικές ασθένειες, ενώ άλλα προσδιορίζουν τις συνθήκες του εμβρύου. Αλλά για ορισμένα άλλα χαρακτηριστικά, ενώ είναι επαρκώς μελετημένα και οι συνέπειές τους είναι καλά χαρακτηρισμένες, η αιτιολογία τους έχει παραμείνει ένα μυστήριο. Οι πτυχές της παθολογικής εξέλιξης του πλακούντα που οδηγούν σε κατανόηση των περιγεννητικών προβλημάτων έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ευρέως στις ιατρικές διαμάχες τα τελευταία χρόνια.

Όταν μελετήθηκαν επαρκώς, αυτά τα παθολογικά ευρήματα ήταν συχνά χρήσιμα για τη διευκρίνιση πολλών δύσκολων περιπτώσεων περιγεννητικής θνησιμότητας και νεογνικών ασθενειών, όπως η αιτία της εγκεφαλικής παράλυσης. Όλα αυτά έχουν οδηγήσει σε συχνότερη απαίτηση για εξέταση του πλακούντα, ακόμη και σε «συνήθεις» τοκετούς, αλλά σίγουρα σε όλες εκείνες τις περιπτώσεις που οδηγούν σε πρόωρη γέννηση και σε νεογνά που αντιμετωπίζουν περιγεννητικά προβλήματα.

Καθώς η περιγεννητική θνησιμότητα έχει μειωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως λόγω της καλύτερης προγεννητικής φροντίδας, των σύγχρονων μελετών με τα υπερηχογραφήματα και της εξάλειψης του κοινού συνδρόμου υαλώδους μεμβράνης των πρόωρων βρεφών, η προσοχή επικεντρώνεται τώρα στην κατανόηση της προεκλαμψίας και των αιτιών της προωρότητας. Ωστόσο, καθώς ορισμένες ασθένειες ανήκουν πλέον στο παρελθόν, δημιουργούνται νέες προκλήσεις, εν μέρει με την έλευση της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproductive technology, ART) και της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Οι πολλαπλές κτήσεις που δημιουργούνται

από την τεχνολογία αυτή έχουν εισάγει νέες προκλήσεις στην κατανόηση του πλακούντα. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά συνεχίζουν να καθιστούν υποχρεωτική τη συνέχιση της λεπτομερούς μελέτης του πλακούντα μετά το τοκετό.

Κεφάλαιο 1^ο

1. Εισαγωγή

Ο πλακούντας είναι το λιγότερο κατανοητό ανθρώπινο όργανο και αναμφισβήτητα ένα από τα πιο σημαντικά, όχι μόνο για την υγεία της γυναίκας και του εμβρύου της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και για τη δια βίου υγεία και των δύο. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ο πλακούντας λειτουργεί τόσο ως μοναδικός παράγοντας της ανθρώπινης συμβίωσης όσο και ως εμβρυϊκό νεφρικό, αναπνευστικό, ηπατικό, γαστρεντερικό, ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα. Ωστόσο, η κατανόηση του ανθρώπινου πλακούντα είναι εξαιρετικά περιορισμένη.

1.1 Δημιουργία και δομή του πλακούντα

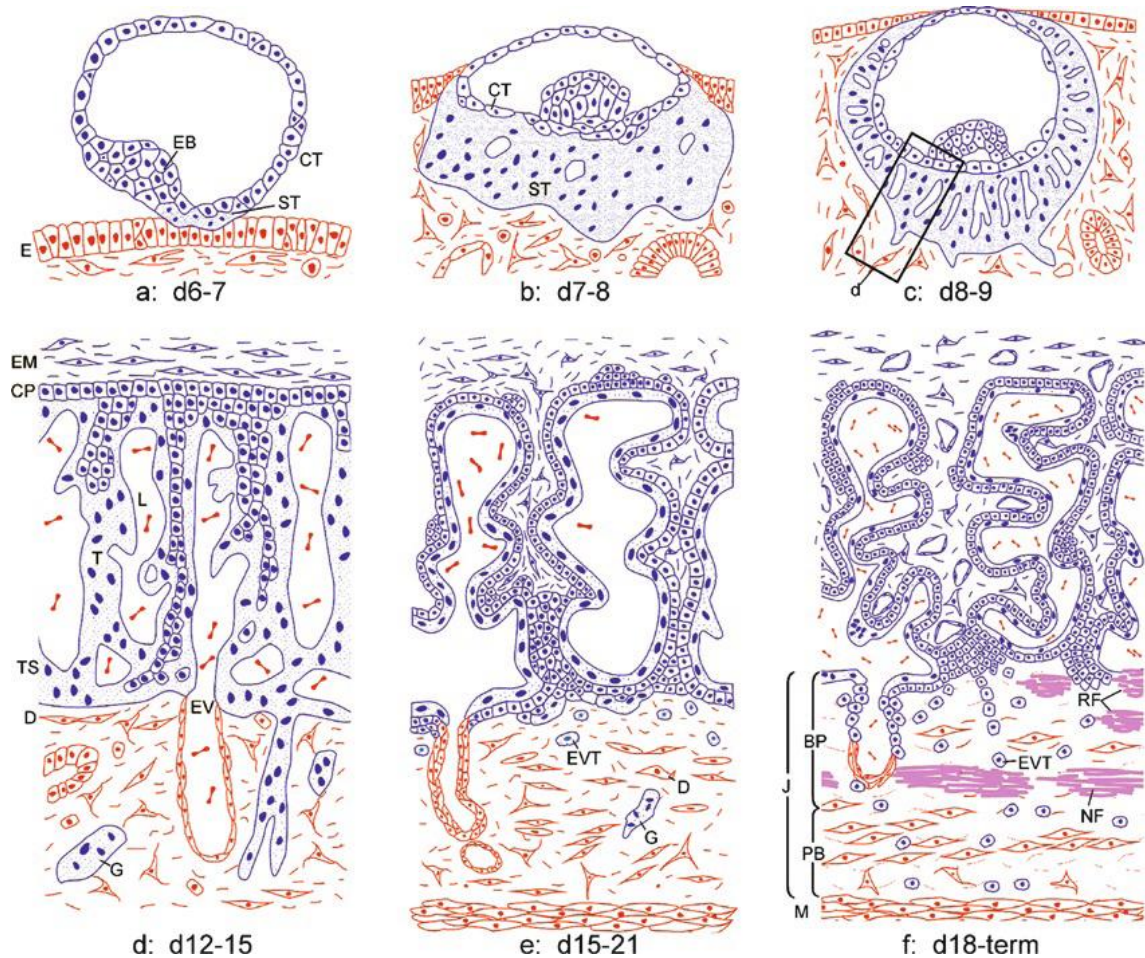
Για πολλά χρόνια, θεωρήθηκε ότι η κατανόηση της παθολογικής εξέλιξης του πλακούντα απαιτούσε περιορισμένη γνώση της εμφύτευσης και της πρώιμης ανάπτυξης του πλακούντα, καθώς οι διαταραχές αυτών των πρώτων σταδίων ανάπτυξης του φαινόταν να προκαλούν διακοπή της κύησης αντί να επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία του πλακούντα. Η αυξανόμενη εμπειρία σχετικά με την τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) καθώς και η κλινικοπαθολογική συσχέτιση της παθολογικής εξέλιξης του πλακούντα με την ευημερία του εμβρύου έχει διδάξει ότι οι ακατάλληλες συνθήκες κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης μπορεί να μειώσουν την πρόωρη ανάπτυξη και να οδηγήσουν σε ακατάλληλη λειτουργία της μονάδας εμβρυοπλακουντιακής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό, η βασική κατανόηση της ανάπτυξης του πλακούντα αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία.

1.1.1 Προκενοτοπιώδες στάδιο (Prelacunar stage) (ημέρες 1 – 8)

Το προκενοτοπιώδες στάδιο ορίζεται ως η περίοδος από την σύλληψη μέχρι την 8η ημέρα. Μετά τη γονιμοποίηση, ο ζυγώτης αναπτύσσεται σε μια βλαστοκύστη, ένα πεπλατυσμένο κυστίδιο που αποτελείται από 107 έως 256 κύτταρα.

Τα κύτταρα του εξωτερικού τοιχώματος είναι η τροφοβλάστη, η οποία περιβάλλει τη βλαστοκυτταρική κοιλότητα (σχήμα 1a). Η εσωτερική κυτταρική μάζα είναι μια μικρή ομάδα μεγαλύτερων κυττάρων στην εσωτερική επιφάνεια. Ο

τροφοβλάστης είναι ο πρόδρομος του πλακούντα, ενώ η εσωτερική κυτταρική μάζα σχηματίζει τον εμβρυοβλάστη, από τον οποίο προέρχονται το έμβρυο, ο ομφάλιος λώρος και το αμνιακό υγρό.



Σχήμα 1. Απλοποιημένα σχέδια των σταδίων της πρώιμης ανάπτυξης του πλακούντα. (a & b) Προκενοτοπιώδες στάδιο, (c) Κενοτοπιώδες στάδιο, (d) Μετάβαση από το κενοτοπιώδες στο πρωτεύον στρώμα, e) Δευτεροβάθμιο στάδιο, (f) Τριτοβάθμιο στάδιο. Όλοι οι μητρικοί ιστοί είναι κόκκινοι και όλοι οι ιστοί του εμβρύου είναι μπλε (Kaufmann & Scheffen 1992).

Το πρώτο βήμα στην εμφύτευση της βλαστοκύστης περίπου την ημέρα 6^η – 7^η ημέρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η βλαστοκύστη προσανατολίζεται έτσι ώστε ο εμβρυϊκός πόλος να συνδέεται με το ενδομήτριο, σχηματίζοντας έτσι τον πόλο εμφύτευσης. Εάν, κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης, η βλαστοκύστη περιστρέφεται έτσι ώστε ο εμβρυϊκός πόλος και ο πόλος εμφύτευσης να μην είναι πανομοιότυποι, θα εμφανισθούν μη φυσιολογικές συνδέσεις. Το παράθυρο εμφύτευσης είναι μια

σύντομη, ειδική φάση κατά την οποία λαμβάνει χώρα η προσκόλληση της βλαστοκύστης. Η εύρεση ή η δημιουργία αυτού του παραθύρου είναι η πιο σημαντική προϋπόθεση για την επιτυχή εμφύτευση σε γονιμοποίηση *in vitro* και σε άλλες μορφές τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Τις επόμενες ημέρες, τα τροφοβλαστικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται για να σχηματίσουν ένα διπλό στρώμα καθώς εισβάλλουν σταδιακά στο επιθήλιο του ενδομητρίου. Το εσωτερικό στρώμα, το οποίο δεν έρχεται αρχικά σε επαφή με τους μητρικούς ιστούς, αποτελείται από κυτταροτροφοβλάστη. Το εξωτερικό στρώμα, που έρχεται σε επαφή με τον μητρικό ιστό, μετατρέπεται σε συνκυτταροτροφοβλάστη (*syncytiotrophoblast*) με σύντηξη γειτονικών κυτταροτροφοβλαστών (σχήμα 1b). Η συνκυτταροτροφοβλάστη είναι ένα συνεχές σύστημα που δεν διακόπτεται από διακυτταρικούς χώρους και επομένως δεν αποτελείται από μεμονωμένα κύτταρα ή μονάδες. Στον πόλο εμφύτευσης, η μάζα σχηματίζει διακλαδώσεις, δακτυλοειδείς επεκτάσεις που εισβάλλουν βαθιά και αλληλεπιδρούν με το ενδομήτριο. Αυτό είναι το τροφοβλαστικό κέλυφος.

1.1.2 Κενοτοπιώδες στάδιο (Prelacunar stage) (ημέρες 8 – 13)

Την 8η ημέρα, εμφανίζονται μικρά κενοτόπια στη συγκυτιοτροφοβλαστική μάζα. Τα κενοτόπια αυτά αναπτύσσονται, σχηματίζοντας ένα σύστημα πλακουντιακών λιμνών (σχήμα 1b, c). Τα κενοτόπια διαχωρίζονται το ένα από το άλλο από ζώνες συγκυτιοτροφοβλαστών, που ονομάζονται δοκίδες. Η συγκυτιοτροφοβλαστική μάζα και το σύστημα πλακουντιακών λιμνών επεκτείνονται περιφερειακά σε όλη την επιφάνεια της βλαστοκύστης. Την ημέρα 12 του σταδίου αυτού, η βλαστοκύστη εμφυτεύεται βαθιά και το επιθήλιο της μήτρας κλείνει πάνω από τη θέση εμφύτευσης. Τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα εκτείνονται εντός των δοκίδων και, από την ημέρα 13 του σταδίου, φθάνουν στο τροφοβλαστικό κέλυφος και τελικά έρχονται σε επαφή με το ενδομήτριο (σχήμα 1 d-f).

Ο πολλαπλασιασμός των τροφοβλαστών και η συγκυτιακή σύντηξη αρχίζουν στον πόλο εμφύτευσης, κάνοντας το τροφοβλάστη παχύτερο σε εκείνο το σημείο. Αυτή η περιοχή προτιμησιακής ανάπτυξης αργότερα μετασχηματίζεται στον δίσκο του πλακούντα. Η αντίθετη λεπτότερη τροφοβλαστική περιφέρεια τελικά ατροφεί και

γίνεται το ομαλό χοριοειδές ή το χόριον. Σε αυτό το σημείο, η τροφοβλαστική κάλυψη της βλαστοκύστης χωρίζεται σε τρία στρώματα (σχήμα 1 c, d):

- Η κύρια χοριακή πλάκα, που βλέπει την βλαστοκυτταρική κοιλότητα
- Το κενό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων των δοκίδων
- Το τροφοβλαστικό κέλυφος, βλέποντας το ενδομήτριο

Πρωτογενής χοριακή πλάκα

Η κύρια χοριακή πλάκα αποτελείται από κυτταροφθοβλάστη που καλύπτεται από συνκυτιροφθοβλάστη στην πλευρά της μητέρας (σχήμα 1 d). Τη 14^η ημέρα του κενотоπιώδους σταδίου, το εμβρυϊκό μεσεγχύμα εξαπλώνεται γύρω από την εσωτερική επιφάνεια της κοιλότητας των βλαστοκυττάρων και του στρώματος του κυτταροφθοβλάστη. Αυτό σχηματίζει μια χοριακή πλάκα τριπλής στοιβάδας αποτελούμενη από μεσεγχύμα, κυτταροτροφοβλάστη και συνκυτιροφθοβλάστη. Ταυτόχρονα, σχηματίζονται οι πρώτες δομές από τις δοκίδες (σχήμα 1 d, e). Το σύστημα των πλακουντιακών λιμνών μετασχηματίζεται στον ενδιάμεσο χώρο. Η χοριακή πλάκα δημιουργεί ένα "καπάκι" πάνω από τον ενδιάμεσο χώρο και χρησιμεύει ως βάση από την οποία αιωρούνται οι λάχνες.

Σύστημα Δοκίδων

Κάτω από την κύρια χοριακή πλάκα βρίσκεται το σύστημα των δοκίδων (σχήμα 1 c). Περίπου την 12 ημέρα του σταδίου αυτού, οι δοκίδες διαπερνιούνται από κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα (σχήμα 1 d) από την πρωτογενή χοριακή πλάκα. Στη μητρική επιφάνεια, οι δοκίδες συνδέονται μαζί για να σχηματίσουν τη τροφοβλαστική στιβάδα.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της εμφύτευσης, η διάβρωση των μητρικών ιστών πραγματοποιείται υπό την λυτική επίδραση της συνκυτιακής τροφοβλάστης. Στη συνέχεια, υπάρχει πολλαπλασιασμός και μετανάστευση της τροφοβλάστης, με αποτέλεσμα τη βαθιά εισβολή του ενδομητρίου και του επιφανειακού μυομητρίου. Αυτό επιτυγχάνεται με πολυπύρηννα και μονοπύρηννα τροφοβλαστικά στοιχεία που έχουν απομακρυνθεί πολύ από τη τροφοβλαστική

στιβάδα. Η εξωτερική τροφοβλάστη εμπλέκεται στενά στην ανάπτυξη του χώρου εμφύτευσης, συμπεριλαμβανομένης της εισβολής και της αναδιαμόρφωσης των σκεπασμένων αγγείων. Εν τω μεταξύ, τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου μετασχηματίζονται σε κύτταρα των δοκίδων. Την ημέρα 12 ημέρα, η εισβολή της τροφοβλάστης προκαλεί διάσπαση των τοιχωμάτων του ενδομητρίου και η διογκούμενη εξωβιλώδης τροφοβλάστης αντικαθιστά τα τριχοειδή τοιχώματα σταδιακά, από την αρχή μέχρι το τέλος.

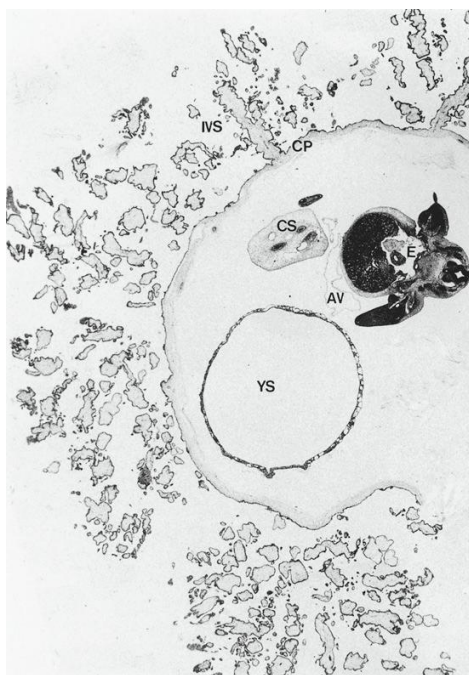
Τροφοβλαστική στιβάδα

Περίπου την 12^η ημέρα του σταδίου, καθώς η τροφοβλάστη επεκτείνεται στις δοκίδες, τα άνω άκρα των δοκίδων ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν το εξωτερικό στρώμα του τροφοβλάστη, το τροφοβλαστικό κέλυφος. Αρχικά, αυτή είναι μια δομή που αναφέρεται ως συνκυτιακός τροφοβλάστης, αλλά όταν ο κυτταροφθοβλάστης φτάσει στο κέλυφος περίπου την 15^η ημέρα του σταδίου, το κέλυφος γίνεται πιο ετερογενές (σχήμα 1 ε). Ο συνκυτιακός τροφοβλάστης έρχεται σε επαφή με το κενοτοπιώδες στρώμα, ακολουθούμενος από κυτταροφθοβλάστες και στη συνέχεια από ένα ασυνεχές στρώμα στοιχείων συνκυτιακών τροφοβλαστών που έρχονται σε επαφή με τον ενδομητρικό συνδετικό ιστό. Από την 22^η ημέρα και έπειτα, ο όρος τροφοβλαστικό κέλυφος αντικαθίσταται συνήθως από τον όρο βασική πλάκα, έναν όρο που περιλαμβάνει τη βάση του ενδιάμεσου χώρου μαζί με όλους τους ιστούς του πλακούντα και της μητέρας που προσκολλώνται σε αυτό μετά τον τοκετό.

1.1.3 Στάδιο μετά τη σύλληψη (ημέρες 13 – 28)

Στο στάδιο αυτό, ο κυτταροφθοβλάστης εισβάλλει στις δοκίδες, και τα τροφοβλαστικά στοιχεία αναπτύσσονται στα κενά για να σχηματίσουν τις πρωτογενείς λάχνες (σχήμα 1 d, e). Οι πρωτογενείς λάχνες αποτελούνται μόνο από ένα εξωτερικό στρώμα συνκυτιακής τροφοβλάστης και έναν πυρήνα κυτταροτροφοβλαστών. Στη συνέχεια υφίσταται περαιτέρω πολλαπλασιασμός και η επακόλουθη διακλάδωση τους. Τα δευτερεύοντα στρώματα αποτελούνται από ένα εξωτερικό στρώμα συνκυτιακών τροφοβλαστών, ένα εσωτερικό στρώμα κυτταροφθοβλάστης και έναν πυρήνα συνδετικού ιστού. Μέσα σε λίγες μέρες, το μεσεγγύμα επεκτείνεται περιμετρικά. Ωστόσο, το διαστελλόμενο μεσεγγύμα δεν

φθάνει πλήρως στο τροφοβλαστικό κέλυφος. Συστοιχίες κυτταροτροφοβλαστών που περιβάλλονται από ένα ατελές στρώμα συνκυτιακών τροφοβλαστών παραμένουν ως στήλες κυττάρων (σχήμα 1 e, f). Τα πρώτα εμβρυικά τριχοειδή αγγεία εμφανίζονται στις πρωτογενείς λάχνες τις ημέρες 18-20 του σταδίου. Προέρχονται από αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται τοπικά από το μεσεγχύμα. Η εμφάνιση των τριχοειδών αγγείων στο στρώμα των λαχνών συμβαίνει στις αρχές της πέμπτης εβδομάδας.



Σχήμα 2. Τμήμα εμβρύου και πλακούντα της τέταρτης εβδομάδας μετά τη σύλληψη. Κάτω από το έμβryo (E), μπορεί να αναγνωριστεί ο συνδετικός μίσχος (C) ως πρόδρομος του ομφάλιου λώρου. Η χοριακή κοιλότητα περιβάλλεται από την χοριακή πλάκα (Kaufmann 1990).

Στις επιφάνειες των μεγαλύτερων λαχνών, τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και η επακόλουθη σύντηξη παράγει συνκυτιακούς τροφοβλάστες. Αυτοί οι τροφοβλάστες είναι συγκρίσιμοι με τα πρώιμα πρωταρχικά σώματα, καθώς αποτελούνται μόνο από κυτταροτροφοβλάστες και συνκυτιακούς τροφοβλάστες. Οι περισσότεροι από αυτούς είναι εκφυλισμένοι. Τα εμβρυϊκά αγγεία στη συνέχεια σχηματίζονται εντός του στρώματος. Το εμβρυϊκό και το μητρικό αίμα έρχονται σε στενή επαφή το ένα με το άλλο μόλις δημιουργηθεί η εμβρυοπλακουντιακή κυκλοφορία. Τα δύο αιματικές κυκλοφορίες διαχωρίζονται πάντοτε από τον φραγμό

του πλακούντα. Στο τελευταίο τρίμηνο, ο κυτταροφθοβλάστης είναι ασυνεχής και το ενδοθήλιο του εμβρύου περιβάλλεται από ενδοθηλιακό βασικό στρώμα.

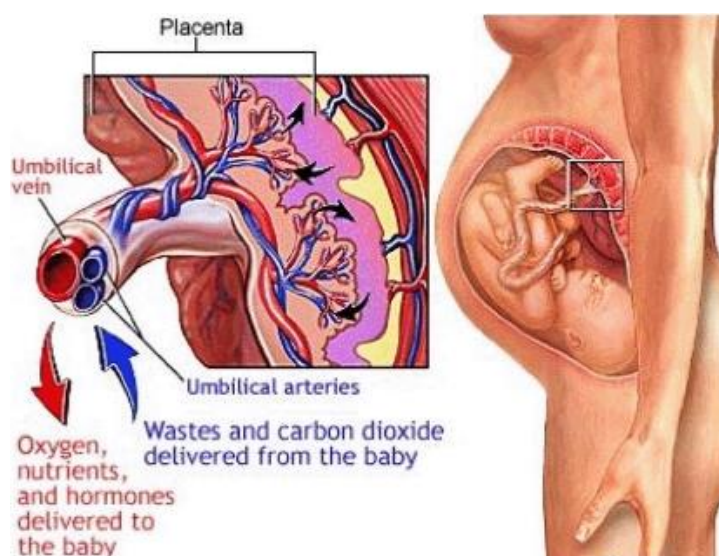
Δεύτερος μήνας και έπειτα

Ξεκινώντας από τον δεύτερο μήνα στο κενοτοπιώδες στάδιο (σχήμα 2), το στρώμα συνδετικού ιστού της χοριακής πλάκας γίνεται πυκνότερα ινώδες και ο ινώδης ιστός εκτείνεται μέσα στις λάχνες. Ακολούθως, υφίστανται μία πολύπλοκη διαδικασία διαφοροποίησης που έχει ως αποτέλεσμα διάφορους τύπους λαχνών, οι οποίοι διαφέρουν από δομική και λειτουργική άποψη. Με την ωρίμανση, ο συνκυτιακός τροφοβλάστης μειώνεται σε πάχος και ο κυτταροφθοβλάστης γίνεται πιο αραιός. Η μέση διάμετρος της κοιλότητας μειώνεται και τα τριχοειδή αγγεία είναι πολυάριθμα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση του πάχους του φραγμού του πλακούντα και έτσι μείωση της μέσης απόστασης διάχυσης μητέρας εμβρύου.

1.2 Η κυκλοφορία του αίματος στον πλακούντα

Ο πλακούντας είναι ένα μοναδικό όργανο που λαμβάνει αίμα τόσο από το μητρικό όσο και από το εμβρυϊκό σύστημα και έτσι έχει δύο ξεχωριστά κυκλοφοριακά συστήματα για το αίμα:

- Τη κυκλοφορία αίματος μητέρας-πλακούντα (uteroplacental) και
- Τη κυκλοφορία αίματος εμβρύου - πλακούντα (εμβρυοπλακουντιακή)



Σχήμα 3. Απεικόνιση της ανθρώπινης εγκυμοσύνης και των κατευθύνσεων της ροής αίματος του πλακούντα. Δεξιά φαίνεται η σχέση της μήτρας, του πλακούντα και του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αριστερά φαίνονται οι κατευθύνσεις της ροής αίματος από τη μητέρα στον πλακούντα και η ροή αίματος του εμβρύου από τον πλακούντα στο έμβρυο. Ο πλακούντας παρέχει στο έμβρυο οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά και απομακρύνει απόβλητα όπως το διοξείδιο του άνθρακα μέσω του ομφάλιου λώρου (American Accreditation HealthCare Commission, www.urac.org).

Η κυκλοφορία αίματος μεταξύ μητέρας-πλακούντα πραγματοποιείται μέσω των σπειροειδών αρτηριών. Ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών λαμβάνει χώρα καθώς ρέει το μητρικό αίμα. Το ρέον μητρικό αρτηριακό αίμα ωθεί το αποξυγονωμένο αίμα στο ενδομήτριο και στη συνέχεια μέσω της φλέβας της μήτρας πίσω στη μητρική κυκλοφορία. Η εμβρυϊκή-πλακουντιακή κυκλοφορία επιτρέπει στις ομφάλιες αρτηρίες να μεταφέρουν το εμβρυϊκό αίμα χωρίς οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία έξω από το έμβρυο. Μετά την ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών στοιχείων, η ομφαλική φλέβα μεταφέρει φρέσκο οξυγονωμένο και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά αίμα που κυκλοφορεί πίσω στην εμβρυϊκή συστηματική κυκλοφορία. Κατά μέσο όρο, η μητρική ροή αίματος στον πλακούντα είναι περίπου 600-700 mL/λεπτό. Εκτιμάται ότι η επιφάνεια των συνκυτιακών τροφοβλαστών είναι περίπου 12m² και το μήκος των εμβρυϊκών τριχοειδών αγγείων ενός πλήρως ανεπτυγμένου πλακούντα είναι περίπου 320 χιλιόμετρα. Δεν υπάρχει ανάμειξη του μητρικού και εμβρυϊκού αίματος στον πλακούντα. Το σχήμα 3 απεικονίζει :

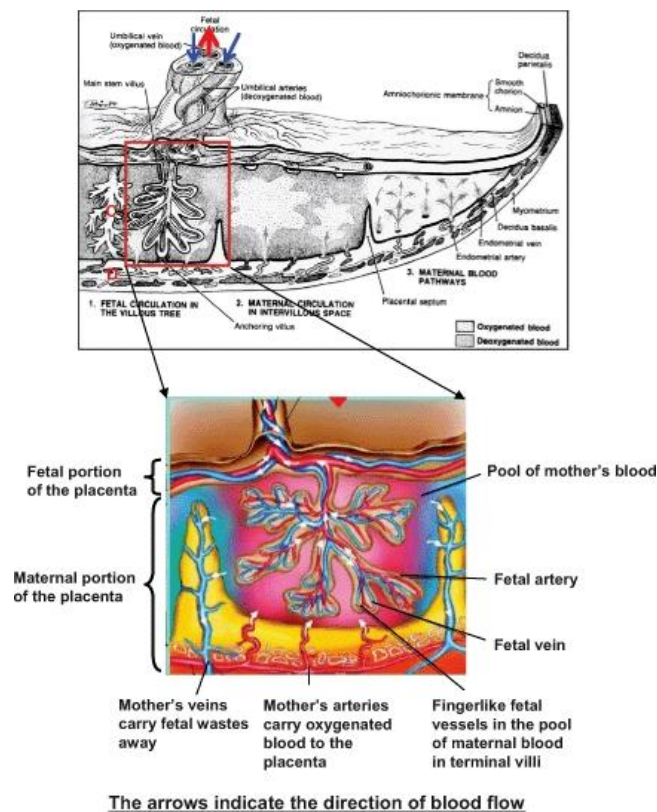
- Τη σχέση της μήτρας, του πλακούντα και του εμβρύου και
- Τις κατευθύνσεις της ροής αίματος από τη μητέρα στον πλακούντα, καθώς και τη ροή αίματος του εμβρύου από τον πλακούντα στο έμβρυο,

1.2.1 Μητρική - πλακουντιαία κυκλοφορία αίματος

Η κυκλοφορία αίματος μεταξύ μητέρας – πλακούντα δεν έχει πλήρως ολοκληρωθεί μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου. Αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο δημιουργείται αυτή κυκλοφορία δεν είναι πλήρως κατανοητός, έχουν προταθεί δύο θεωρίες. Η πρώτη θεωρία είναι ότι στο πρώτο τρίμηνο, οι ενδοαγγειακές τροφοβλάστες μεταναστεύουν κατά μήκος των σποραδικών αρτηριών, εισβάλλουν στα τοιχώματα των αγγείων και δημιουργούν ένα μονοπάτι για το αίμα

της μητέρας για να διαπεράσει τον ενδιάμεσο χώρο του πλακούντα. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από την παρουσία ενδοαγγειακών τροφοβλαστών στις δεκάδες σπειροειδείς αρτηρίες του πλακούντα του πρώτου τριμήνου.

Η δεύτερη θεωρία προτείνει ότι οι τροφοβλάστες να εισβάλλουν σε απομονωμένες σπειροειδείς αρτηρίες και να σχηματίζουν τροφοβλαστικά βύσματα. Αυτά τα τροφοβλαστικά βύσματα εμποδίζουν τη ροή αίματος της μητέρας μέσα στον ενδιάμεσο χώρο και εμποδίζουν τη ροή μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (10-12 εβδομάδες). Τα βύσματα στη συνέχεια χαλαρώνουν και επιτρέπουν τη συνεχή ροή μητρικού αίματος στον ενδιάμεσο χώρο. Αυτή η θεωρία βασίζεται στις παρατηρήσεις της ex vivo ιστολογικής ανάλυσης δειγμάτων υστερεκτομής πλακούντων του πρώτου τριμήνου, στα οποία βρέθηκαν βύσματα τροφοβλάστων είτε μερικώς είτε πλήρως φραγμένα ή να έχουν κατακλείσει τον αυλό αγγείων σπειροειδών αρτηριών. Παρόλο που οι δύο θεωρίες αποκλίνουν ως προς το εάν εισβάλλουν ή όχι οι φραγμένοι τροφοβλάστες τις αρτηρίες για να εμποδίσουν τη ροή του αίματος στον ενδιάμεσο χώρο, είναι σαφές ότι η γένεση της ροής του αίματος από τη μητέρα στο πλακούντα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι δυναμική και προοδευτική διαδικασία.

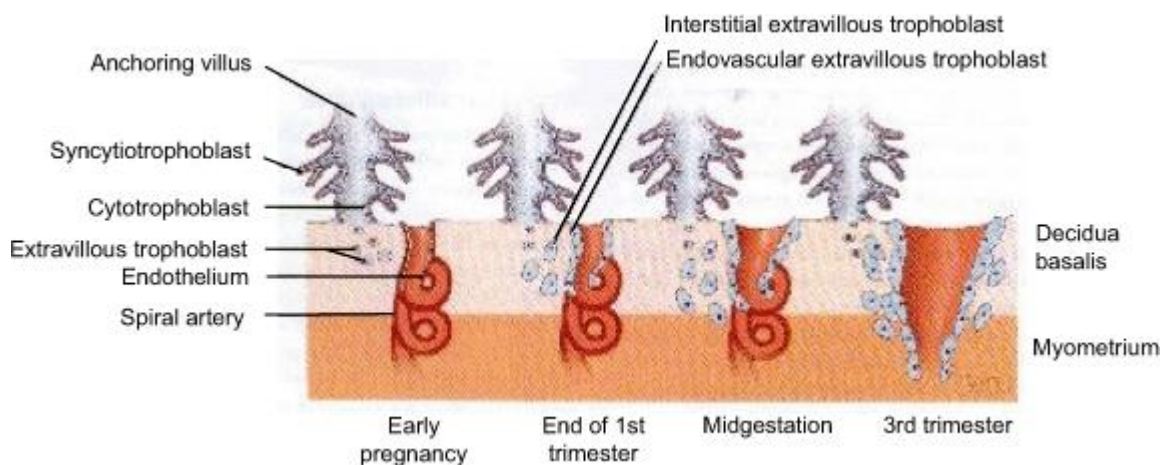


Σχήμα 4. Σχηματική αναπαράσταση ενός τμήματος ενός πλακούντα. Στη πάνω εικόνα φαίνεται το μητρικό αίμα που ρέει στους ενδιάμεσους χώρους του πλακούντα και οι ανταλλαγές που συμβαίνουν με το αίμα του εμβρύου καθώς το μητρικό αίμα ρέει γύρω από τις λάχνες και η μητρική ροή αίματος. Το εισερχόμενο αρτηριακό αίμα ωθεί το φλεβικό αίμα στις ενδοθηλιακές φλέβες. Στη κάτω εικόνα φαίνονται τμήματα του πλακούντα του εμβρύου και της μητέρας. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της ροής αίματος (22^η έκδοση του Williams Obstetrics).

Φυσιολογικά η πρόωρη ανάπτυξη του πλακούντα έχει ως αποτέλεσμα τον μετασχηματισμό των σπειροειδών αρτηριών που εκτείνονται από το στρώμα του ιστού που επενδύει την μήτρα στο στρώμα των μυών. Τα περισσότερα βιβλία παρέχουν την κλασική περιγραφή της κυκλοφορίας του πλακούντα βάσει μελετών πλακούντων δεύτερου ή τρίτου τριμήνου. Όπως φαίνεται στο σχήμα 4, το μητρικό αίμα εισέρχεται στον πλακούντα μέσω των ενδομητρικών αρτηριών της βασικής πλάκας (σπειροειδείς αρτηρίες), διεισδύει σε διάφορους χώρους και ρέει γύρω από τα πεδία όπου συμβαίνει ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών με το εμβρυϊκό αίμα. Έχει εκτιμηθεί ότι υπάρχουν περίπου 120 σπειροειδείς αρτηριακές εισοδοί στον ενδιάμεσο χώρο. Το μητρικό αίμα διασχίζει τον διάκενο του πλακούντα και αποστραγγίζεται μέσω των φλεβικών οπών στη βασική πλάκα και κατόπιν επιστρέφει τη μητρική συστηματική κυκλοφορία μέσω των φλεβών της μήτρας. Η ροή αίματος μεταξύ μητέρας-πλακούντα προωθείται από την αρτηριακή πίεση της μητέρας λόγω της μοναδικής φύσης των μητροπλακουντιακών αγγείων χαμηλής αντίστασης, τα οποίες διευκολύνουν τη μαζική αύξηση της αιμάτωσης της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο όγκος του μητρικού αίματος αυξάνεται σταδιακά από την 6η – 8η εβδομάδα κύησης και φτάνει το μέγιστο περίπου στις 32-34 εβδομάδες και στη συνέχεια διατηρείται σχετικά σταθερός μέχρι τη λήξη της εγκυμοσύνης. Γενικά, ο όγκος αίματος της μητέρας (πλάσματος) αυξάνεται έως και 40-50% σε σύγκριση με μια μη εγκυμονούσα γυναίκα. Οι Gowland et al. μελέτησαν τη διάχυση του αίματος της μητέρας στον ανθρώπινο πλακούντα από την 20η εβδομάδα της κύησης έως τη λήξη της με τη χρήση υπέρηχων (EPI). Διαπίστωσαν ότι σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες ο μέσος ρυθμός διάχυσης ήταν περίπου $176 \pm 24 \text{ ml} / 100 \text{ γραμμάρια} / \text{λεπτό}$.

Αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας

Η αναδιαμόρφωση των αρτηριών της μήτρας είναι ένα βασικό συμβάν στην αρχή της εγκυμοσύνης που αρχίζει μετά τη σύλληψη. Η τροφοβλάστη διαφοροποιείται σε δύο κατηγορίες, Villous trophoblasts και Extravillous trophoblasts. Αυτές οι τροφοβλάστες έχουν ξεχωριστές λειτουργίες όταν έρχονται σε επαφή με τους μητρικούς ιστούς. Οι Villous trophoblasts δημιουργούν τα χορικά σώματα, τη μείζονα δομή του κοτυληδόνου του πλακούντα. Τα χορικά είδη μεταφέρουν κυρίως οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας. Οι εξωαγγειακοί τροφοβλάστες μεταναστεύουν στο μυομήτριο και διεισδύουν στο μητρικό αγγειακό σύστημα. Αυτοί μπορούν να ταξινομηθούν ως διάμεσες τροφοβλάστες και ενδοαγγειακές τροφοβλάστες, που διεισδύουν στις σπειροειδείς αρτηρίες. Στις σπειροειδείς αρτηρίες της μήτρας, οι ενδοαγγειακές τροφοβλάστες αλληλεπιδρούν μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, αντικαθιστώντας την ενδοθηλιακή επένδυση και το μεγαλύτερο μέρος του μυελοελαστικού ιστού στα τοιχώματα του αγγείου, δημιουργώντας έτσι μια κυκλοφορία πλακούντα υψηλής ροής και χαμηλής αντίστασης. Υψηλή ροή και χαμηλή αντίσταση είναι η περιγραφή που δίδεται συνήθως για το φυσιολογικό μητροπλακουντιακό αγγειακό σύστημα, ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών. Το σχήμα 5 απεικονίζει τη διαδικασία επαναμορφοποίησης της σπειροειδούς αρτηρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.



Σχήμα 5. Η διαδικασία της επαναμορφοποίησης της σπειροειδούς αρτηρίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Williams Obstetrics 23th ed).

Η ροή αίματος του πλακούντα αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο όγκος της ροής του αίματος του πλακούντα είναι περίπου 600-700 ml / λεπτό (80% της αιμάτωσης της μήτρας). Οι απότομες πτώσεις της πίεσης εμφανίζονται κατά τη μετάβαση από τις μητρικές αρτηρίες στους ενδιάμεσους χώρους. Η πίεση είναι περίπου 80-100 mmHg στις αρτηρίες της μήτρας, 70 mmHg στις σπειροειδείς αρτηρίες και μόνο 10 mmHg εντός του διακένου χώρου. Η χαμηλή αντίσταση των μητροπλακουντιακών αγγείων και η πτώση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των αρτηριών της μήτρας και του πλακούντα επιτρέπουν στο μητρικό αίμα να διαχέεται αποτελεσματικά και αποδοτικά στον ενδιάμεσο χώρο. Συνεπώς, το αίμα στον ενδιάμεσο χώρο αντικαθίσταται εντελώς δύο έως τρεις φορές ανά λεπτό. Γενικά, οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι κάθετες στο τοίχωμα της μήτρας, ενώ οι φλέβες είναι παράλληλες προς το τοίχωμα της μήτρας. Αυτή η διάταξη διευκολύνει το κλείσιμο των φλεβών κατά τη διάρκεια των συστολών της μήτρας και εμποδίζει τη συμπίεση του μητρικού αίματος από τον ενδιάμεσο χώρο.

1.2.2 Κυκλοφορία αίματος εμβρύου πλακούντα

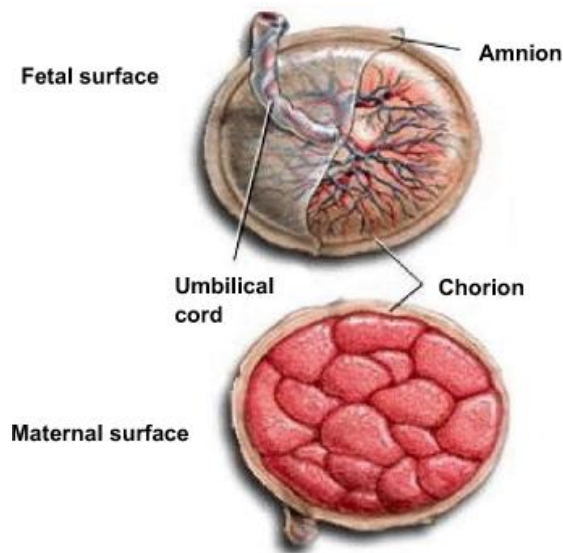
Ο ομφάλιος λώρος

Ο ομφάλιος λώρος είναι η γραμμή ζωής που συνδέει τον πλακούντα με το έμβρυο. Κατά τη διάρκεια της προγεννητικής ανάπτυξης, ο ομφάλιος λώρος προέρχεται από το ίδιο κύτταρο με το έμβρυο. Ο ομφάλιος λώρος σε ένα πλήρες ανθρώπινο νεογνό έχει μήκος περίπου 50-70 εκατοστά και περίπου 2 εκατοστά μέση διάμετρο. Αυτός εκτείνεται από το εμβρυϊκό ομφαλό στην επιφάνεια του πλακούντα του πλακούντα ή χοριακών πλακών. Το καλώδιο δεν συνδέεται άμεσα με το κυκλοφορικό σύστημα της μητέρας. Αντ' αυτού συνδέει τον πλακούντα, ο οποίος μεταφέρει υλικά από και προς το αίμα της μητέρας χωρίς να επιτρέπει άμεση ανάμειξη. Ο ομφάλιος λώρος περιέχει μία φλέβα (την ομφαλική φλέβα) και δύο αρτηρίες (τις ομφάλιες αρτηρίες) - μέσα στη γέλη Wharton. Η ομφαλική φλέβα μεταφέρει οξυγονωμένο, πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά αίμα από τον πλακούντα στο έμβρυο και οι ομφαλικές αρτηρίες φέρουν αποξυγονωμένο, χωρίς θρεπτικά συστατικά αίμα από το έμβρυο στον πλακούντα. Οποιαδήποτε βλάβη στη ροή αίματος μέσα στον ομφάλιο λώρο μπορεί να είναι ένα καταστροφικό συμβάν για το έμβρυο.

Τα ομφάλια αγγεία είναι ευαίσθητα σε διάφορους αγγειοενεργοποιητές ενώσεις, όπως η σεροτονίνη, η αγγειοτασίνη II και η ωκυτοκίνη. Η συσταλτικότητα των λείων μυών στα τοιχώματα των αγγείων επηρεάζεται επίσης από ουσίες που παράγονται από τα γειτονικά ενδοθηλιακά κύτταρα με παρακρινή τρόπο [9]. Τα αγγεία από τον ομφάλιο λώρο παράγουν πολλά ισχυρά αγγειοδιασταλτικά. Για παράδειγμα, μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι το ενδοθήλιο στην ομφαλική φλέβα (umbilical vein, HUVECs) παράγει πολύ περισσότερες προσταγλανδίνες από το ενδοθήλιο στις ομφάλιες αρτηρίες (umbilical arteries, HUAECs). Είναι ενδιαφέρον ότι η σύνθεση και η παραγωγή προστακυκλίνης (PGI₂) και PGE₂ είναι σημαντικά μικρότερη από το ενδοθήλιο στην ομφαλική φλέβα σε έγκυες γυναίκες που καπνίζουν ή πάσχουν από διαβήτη από ό, τι σε φυσιολογικές έγκυες γυναίκες. Τόσο το PGI₂ όσο και το PGE₂ είναι ισχυροί αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και αναστολείς της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων. Το οξείδιο του αζώτου (NO) και το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, ANP) υπάρχουν επίσης στα ομφάλια αγγεία. Οι Giles et al., μελέτησαν τη συσχέτιση της δραστηριότητας της συνθετάσης του NO (nitric oxide synthase, NOS) σε πλακούντα με υπέρηχους Doppler. Διαπίστωσαν ότι οι πλακούντες από γυναίκες με μη φυσιολογικές ταχύτητες ροής ομφάλιας αρτηρίας έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη μέση NOS δραστηριότητα από ό, τι οι πλακούντες από γυναίκες με φυσιολογικές ταχύτητες ροής ομφαλικής αρτηρίας.

Τριχοειδή αγγεία πλακούντα

Στο σημείο σύζευξης του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα, ο κλάδος των ομφαλικών αρτηριών σχηματίζει χοριακές αρτηρίες και διασχίζει την εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα στην χοριακή πλάκα και διακλαδίζεται περαιτέρω προτού εισέλθουν στις λάχνες. Οι χοριακές αρτηρίες αναγνωρίζονται εύκολα επειδή πάντοτε διασχίζουν τις χοριακές φλέβες. Αυτά τα αγγεία ανταποκρίνονται σε αγγειοδραστικές ουσίες όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Περίπου τα δύο τρίτα των χοριακών αρτηριών σχηματίζουν δίκτυα που τροφοδοτούν το κοτυληδόνο σε ένα μοτίβο τύπου διασποράς. Το σχήμα 6 δείχνει τη μητρική και εμβρυϊκή επιφάνεια ενός πλακούντα.



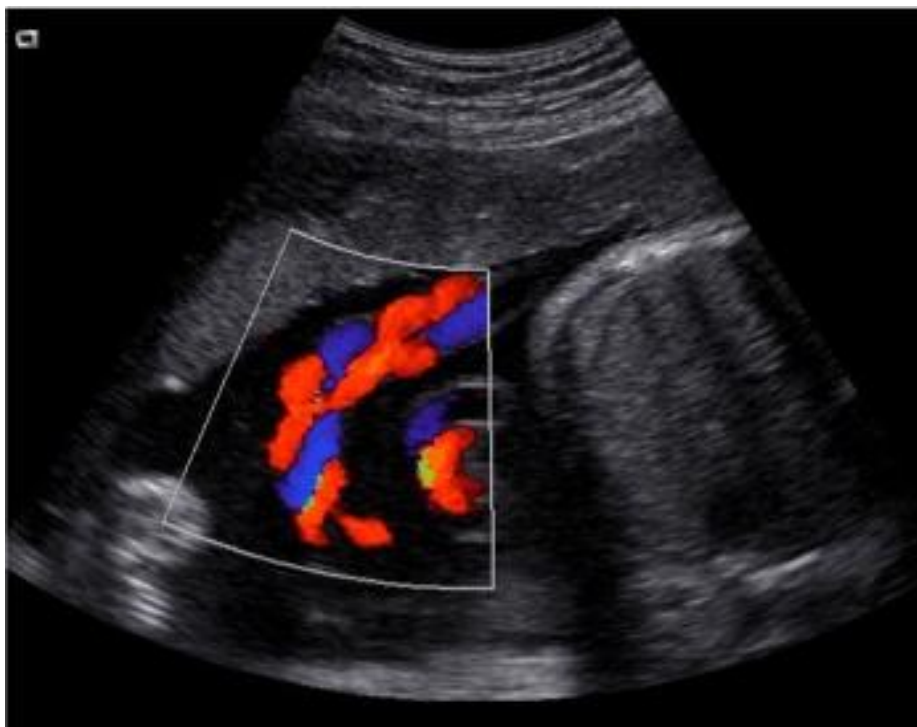
Σχήμα 6. Μητρική και εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα (<http://www.walgreens.com/marketing/library/graphics//images/el/17010.jpg>).

Κάθε αρτηρία του ομφάλιου λώρου παρέχει γενικά οκτώ ή περισσότερες τερματικές αρτηρίες χοριακής πλάκας. Οι κλάδοι της πρώτης τάξης έχουν μέσο μήκος 5-10 mm, η αρτηρία είναι κατά μέσο όρο διαμέτρου 1,5 mm με την συνοδευτική φλέβα να είναι περίπου 2 mm. Αυτά τα αγγεία διαιρούνται σε τέσσερα έως οκτώ οριζόντια κοτυλήδωνα αγγεία δεύτερης τάξης, με μέση διάμετρο 1 m. Υπάρχουν περίπου 30 έως 60 κλάδοι σε κάθε κοτυληδόνιο, με διαστάσεις 0,1-0,6 mm και μήκη 15-25 mm.

Τα τριχοειδή αγγεία των λαχνών είναι κλάδοι των ομφάλιων αγγείων και τα τριχοειδή δίκτυα αποτελούν τη λειτουργική μονάδα της ανταλλαγής μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Η πίεση του αίματος στις ομφάλιες αρτηρίες είναι κατά μέσο όρο περίπου 50 mmHg και το αίμα ρέει μέσω μικρότερων αγγείων που διεισδύουν στην χοριακή πλάκα στα τριχοειδή αγγεία των λαχνών όπου η αρτηριακή πίεση του αίματος πέφτει στα 30 mmHg. Στην ομφαλική φλέβα η πίεση είναι 20 mmHg. Η πίεση στα εμβρυϊκά αγγεία και τις διακλαδώσεις τους είναι πάντα μεγαλύτερη από εκείνη που υπάρχει μέσα στον ενδιάμεσο χώρο. Αυτό προστατεύει τα εμβρυϊκά αγγεία από την κατάρρευση.

Αξιολόγηση της ροής αίματος εμβρύου

Οι μετρήσεις ροής με τη χρήση υπερήχων και του φαινομένου Doppler παρέχουν μέσα για την απεικόνιση του ομφάλιου λώρου και για την αξιολόγηση της ροής αίματος του εμβρύου. Το σχήμα 7 δείχνει ένα παράδειγμα μιας έγχρωμης εικόνας υπερήχων των αρτηριών και των φλεβών του ομφάλιου λώρου. Μετρώντας την ποσότητα της ροής αίματος προς τα εμπρός μέσω της ομφάλιας αρτηρίας κατά τη διάρκεια τόσο της εμβρυϊκής συστολής όσο και της διαστολής, μπορεί να επιτευχθεί μια συνολική εικόνα της υγείας του εμβρύου. Γενικά, όσο μεγαλύτερη είναι η ροή του αίματος από το έμβρυο στον πλακούντα μέσω της ομφαλικής αρτηρίας, τόσο πιο υγιές είναι το έμβρυο. Επομένως, η αξιολόγηση της ροής αίματος του εμβρύου μέσω του ομφάλιου λώρου με Doppler έχει αποδειχθεί πολύτιμη μη επεμβατική διαδικασία για την αξιολόγηση της ευημερίας του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.



Σχήμα 7. Έγχρωμη απεικόνιση με υπερήχους των αρτηριών και των φλεβών του ομφάλιου λώρου. Κόκκινο: φλέβα του ομφάλιου λώρου και μπλε: αρτηρίες του ομφάλιου λώρου (<http://www.medical.siemens.com>).

1.3 Η φυσιολογία του πλακούντα

Ο πλακούντας είναι το μέσο μέσω του οποίου υλικό περνά από την μητρική κυκλοφορία στην κυκλοφορία του εμβρύου με παθητική διάχυση ή ενεργή μεταφορά

(Cross, 2006). Μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπέρμα, η διαίρεση των τεσσάρων κυττάρων οδηγεί σε 16 κύτταρα. Περίπου την τέταρτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, τα κύτταρα αυτά εισχέρονται στη μήτρα ως βλαστοκύστη. Η βλαστοκύστη διαχωρίζεται σε τροφοβλάστες και εμβρυοβλάστες. Περίπου 6 έως 7 ημέρες αργότερα, τα διαφοροποιούνται εμφυτεύματα βλαστοκύστης στο φθαρτό της μήτρας. Στη συνέχεια, ο τροφοβλάστης διαιρείται περαιτέρω στη συνκυτιροβοβλάστη και στην κυτταροτροφοβλάστη. Μαζί, αυτά συνθέτουν το εμβρυϊκό συστατικό του πλακούντα.

Καθώς η εγκυμοσύνη εξελίσσεται, η κυτταροφοβοβλάστης εξαφανίζεται σιγά σιγά από τις χοριακές λάχνες. Επιπλέον, η δομή των λαχνών αναπτύσσεται για να μειώσει την απόσταση μεταξύ του μητρικού αίματος και των εμβρυϊκών αγγείων - αυτή η αλλαγή ωφελεί την ανταλλαγή μητέρων-εμβρύων. Μέχρι το τέλος μιας εγκυμοσύνης, πέντε τύποι λαχνών υφίστανται στον πλακούντα: μεσεγγυματικές λάχνες, ανώριμες ενδιάμεσες λάχνες, βλαστικές λάχνες, ώριμες ενδιάμεσες λάχνες και τελικές λάχνες.

Από τις μεσεγγυματικές και ανώριμες ενδιάμεσες, περίπου τρεις έως πέντε ώριμες ενδιάμεσες λάχνες αναπτύσσονται από τις βλαστικές λάχνες και δέκα έως δώδεκα κλάδοι των τελικών λαχνών αναπτύσσονται από τις ώριμες ενδιάμεσες λάχνες. Αυτές οι λάχνες βοηθούν στην επικοινωνία μεταξύ της χοριακής πλάκας και του φθαρτού. Τα περισσότερα από τα νάρθηκα επιπλέον ελεύθερα στον ενδιάμεσο χώρο, ενώ άλλα έλη προσκολλώνται στο φθαρτό ως δομική σταθερότητα για τον πλακούντα. Οι μεσεγγυματικές λάχνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις αρχές του πρώτου τριμήνου ως το πιο πρωτόγονο είδος λαχνών. Οι λάχνες είναι κυρίως γεμάτες με μεσεγγυματικά κύτταρα και με ελάχιστα ανεπτυγμένες λάχνες. Τα μεσεγγυματικά κύτταρα αργότερα διαφοροποιούνται σε μια ποικιλία άλλων κυττάρων που περιλαμβάνουν τα εξής: ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα αίματος, μακροφάγα, μυοϊνοβλάστες, κύτταρα λείων μυών και ινοβλάστες.

Οι ανώριμες ενδιάμεσες λάχνες επικρατούν στο μισό του πρώτου τριμήνου. Αυτές οι δικτυωτές δομές περιέχουν υγρό καθώς και μακροφάγα που ονομάζονται κύτταρα Hofbauer. Μεταξύ του στρώματος, αρχίζουν να αναπτύσσονται μικρά

αρτηρίδια και φλεβίδια. Οι βλαστικές λάχνες εμφανίζονται συμπυκνωμένες με ίνες κολλαγόνου κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Επιπλέον, στις λάχνες υπάρχουν λίγοι ινοβλάστες και μακροφάγα, καθώς και μυϊκές αρτηρίες και φλέβες. Οι ώριμες ενδιάμεσες λάχνες, στα μέσα της κύησης, είναι δέσμες συνδετικού ιστού με πολυάριθμα περιφερικά τριχοειδή αγγεία καθώς και μερικά μικρά τελικά αρτηρίδια και συλλογή φλεβών. Οι τελικές λάχνες λειτουργούν κατά κύριο λόγο στο τέλος του δεύτερου τριμήνου και στις αρχές του τρίτου. Αυτές οι λάχνες δεν έχουν στρώμα και κυρίως περιέχουν τριχοειδή αγγεία (Soares et al., 2017; McConkey et al., 2016; Huppertz, 2008; Kuhlmann et al., 2006).

1.4 Λειτουργία του πλακούντα

Ο πλακούντας διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη φυσιολογία της μητέρας-εμβρύου. Ο πλακούντας εκτελεί πληθώρα λειτουργιών :

- Εμφύτευση. Ο συγκυτιωροφωβλάστης, ο οποίος αργότερα αναπτύσσεται ως μέρος του πλακούντα, διευκολύνει την εμφύτευση διαμέσου εισβολής του τοιχώματος του ενδομητρίου στη μήτρα (Cross, 2006).
- Μητρική αναγνώριση της εγκυμοσύνης. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) συντίθεται και απελευθερώνεται από τον συγκυτιωροφωβλάστη για να διεγείρει την παραγωγή ωχρινικής προγεστερόνης για να διατηρήσει την εγκυμοσύνη. Χωρίς παραγωγή χοριακής γοναδοτροπίνης, η απουσία προγεστερόνης θα προκαλούσε εμμηνόρροια και επομένως τη διακοπή της εγκυμοσύνης (Theofanakis et al., 2016).
- Ανταλλαγή θρεπτικών ουσιών και αερίων. Οι τελικές λάχνες είναι η λειτουργική μονάδα στην οποία συμβαίνουν ανταλλαγές θρεπτικών ουσιών και αερίων μεταξύ των μητέρας και εμβρύου. Το αίμα της μητέρας παρέχει οξυγόνο, νερό με ηλεκτρολύτες, ορμόνες και άλλα θρεπτικά συστατικά. Σε αντάλλαγμα, το έμβryo εκκρίνει διοξείδιο του άνθρακα, νερό, ουρία, ορμόνες και άλλα απόβλητα προϊόντα. Η μητρική και η εμβρυϊκή κυκλοφορία δεν αναμιγνύονται. Αντίθετα, η ροή του αίματος μετριάζει την παθητική ή ενεργή μεταφορά θρεπτικών συστατικών και αερίων μεταξύ των αγγείων (Sengupta et al., 1997; Schmiedl et al., 1998).

- Εμβρυϊκή προστασία από οποιαδήποτε ανοσολογική επίθεση. Ο πλακούντας έχει την ικανότητα να μεταβολίζει πολλές ουσίες και να προστατεύει από τη μικροβιακή μόλυνση. Τα μακροφάγα στο στρώμα των χοριακών λαχνών και των συγκυτιωροφωβλαστών διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην προστασία του εμβρύου. Επιπρόσθετα, πολλά λευκοκύτταρα βρίσκονται στο φθαρτό του ενδομητρίου για να υποστηρίξουν μια επιτυχή εγκυμοσύνη (Gude et al., 2004, Robbins & Bakardjiev, 2011).
- Προετοιμασία του περιβάλλοντος. Πολλές ορμόνες απελευθερώνονται από τον πλακούντα για να υποστηρίξουν μια εγκυμοσύνη. Ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας απελευθερώνεται από τον πλακούντα για να προετοιμάσει το σώμα της μητέρας για την εγκυμοσύνη όσον αφορά την καρδιαγγειακή προσαρμογή. Επιπλέον, ο αυξητικός παράγοντας προωθεί την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την ωρίμανσή του. Η ανθρώπινη χοριακή σωματομαμμοτροπίνη (Human chorionic somatomammotropin, HCS), επίσης γνωστή ως ανθρώπινο πλακουντιακό λακτογόνο (human placental lactogen, HPL) προωθεί την ανάπτυξη του μαστού και μεταβάλλει το μεταβολισμό της μητέρας. Μειώνει τη μητρική ευαισθησία στην ινσουλίνη έτσι ώστε να είναι διαθέσιμη περισσότερη γλυκόζη για το έμβryo (Aasa et al., 2015). Οι ανωμαλίες στη λειτουργία του πλακούντα μπορούν να οδηγήσουν επιπλοκές της εγκυμοσύνης.

1.5 Μηχανισμοί ανταλλαγής

Οι διαδικασίες ανταλλαγής εμβryo-μητρικών ανταλλαγών μέσω του πλακούντα πραγματοποιούνται μέσω κλασσικών μηχανισμών μεμβρανών μεταφοράς (Baergen, 2011) :

- **Παθητική μεταφορά** (χωρίς κατανάλωση ενέργειας)
- **Απλή διάχυση**. Τα μη πολικά μόρια και οι ουσίες που διαλύονται στο λίπος ακολουθούν βαθμίδες συγκέντρωσης. Διαχέονται από την πλευρά με την υψηλότερη συγκέντρωση στην πλευρά με τη χαμηλότερη συγκέντρωση, μέχρις ότου επιτευχθεί μια ισορροπημένη κατάσταση, όπου δεν καταναλώνεται ενέργεια σε αυτή τη διαδικασία (π.χ. διάχυση οξυγόνου,

διοξειδίου του άνθρακα, λιπών και αλκοόλ). Το νερό εισέρχεται στον πλακούντα μέσω εξειδικευμένων πόρων (όσμωση).

- **Όσμωση:** διάχυση διαλυτών ουσιών μέσω μεμβράνης με εκλεκτική διαπερατότητα (π.χ. κυτταρική μεμβράνη). Το νερό, ένα έντονα πολωμένο μόριο, δεν μπορεί να διεισδύσει μέσω αυτού του διπλού λιπιδικού στρώματος της κυτταρικής μεμβράνης. Αλλά διασχίζει τον πλακούντα μέσω εξειδικευμένων πόρων, των διαύλων ύδατος - ακουαπουρινών, των πρωτεϊνών που εντοπίζονται στη κυτταροπλασματική μεμβράνη.
- **Απλοποιημένη μεταφορά:** μετάβαση από την πλευρά με υψηλότερη συγκέντρωση σε εκείνη με χαμηλότερη συγκέντρωση με τη βοήθεια μορίων μεταφοράς (π.χ. γλυκόζη).
- **Ενεργή μεταφορά:** Μεταφορά μέσω της κυτταρικής μεμβράνης έναντι κλίσης συγκέντρωσης με χρήση ενέργειας (Na^+ / K^+ ή Ca^{+2})
- **Ενδοκύτωση/Εξοκύτωση:** Τα μακρομοριακά μόρια δεσμεύονται από κυτταρικές δομές και απορροφούνται στα κύτταρα ή απορρίπτονται.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η επιφάνεια ανταλλαγής πλακούντα διευρύνεται από 5m^2 σε 28 εβδομάδες σε περίπου 12m^2 λίγο πριν το τοκετό.

1.10 Αναπνευστική λειτουργία

Ο πλακούντας, ο οποίος παίζει τον ρόλο των «εμβρυϊκών πνευμόνων», είναι 15 φορές λιγότερο αποτελεσματικός (με ισοδύναμο βάρος ιστού) από τους πραγματικούς πνεύμονες. Η αναπνευστική λειτουργία του πλακούντα καθιστά δυνατή την παροχή οξυγόνου στο έμβρυο και την απομάκρυνση του εμβρυϊκού διοξειδίου του άνθρακα. Η ανταλλαγή γίνεται μεταξύ μητρικού (πλούσιου σε οξυγόνο) αίματος και αίματος της ομφαλικής αρτηρίας (Baergen, 2011). Το οξυγόνο περνά μέσω διάχυσης από τη μητέρα στο σύστημα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας (PO_2 μητέρα > PO_2 εμβρύου). Το διοξείδιο του άνθρακα, η μερική πίεση του οποίου είναι αυξημένο στο αίμα του εμβρύου, ακολουθεί αντίστροφη κλίση. Το εμβρυϊκό, κορεσμένο με οξυγόνο αίμα, επιστρέφει στο έμβρυο μέσω της ομφαλικής φλέβας, ενώ το μητρικό, φτωχό σε οξυγόνο αίμα, ρέει πίσω στις φλέβες της μήτρας.

Η παροχή του εμβρύου με οξυγόνο διευκολύνεται από τρεις παράγοντες (Baergen, 2011):

- Τη διαφορά συγκέντρωσης οξυγόνου και μερικής πίεσης εντός του συστήματος κυκλοφορίας μητέρας-εμβρύου
- Την υψηλότερη συγγένεια της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) για το οξυγόνο και
- Το αποτέλεσμα Bohr

Η μεγάλη συγγένεια για το οξυγόνο της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με την ενήλικη αιμοσφαιρίνη διευκολύνει τη μεταφορά οξυγόνου από τη μητέρα στο έμβryo. Η αιμοσφαιρίνη δεσμεύει το οξυγόνο για να σχηματίσει οξυαιμοσφαιρίνη. Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο εξαρτάται από τη θερμοκρασία, το pH, το pCO_2 και τη συγκέντρωση του 2,3- διφωσφογλυκερικού (2,3-DPG) στα ερυθροκύτταρα. Η αύξηση της θερμοκρασίας, της PCO_2 (μερική πίεση του CO_2) ή της συγκέντρωσης του 2,3-DPG του αίματος ή η μείωση του pH (οξέωση), μειώνει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο και ευνοεί την απελευθέρωσή του στο αίμα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως το φαινόμενο Bohr (Baergen, 2011).

Γενικά, ο εμπλουτισμός με οξυγόνο του εμβρυϊκού αίματος προωθείται από διαφορές συγκεντρώσεων και διαφορές μερικής πίεσης στην κυκλοφορία της μητέρας, από τη μεγαλύτερη συγγένεια για οξυγόνο της εμβρυϊκής HbF αιμοσφαιρίνης και το φαινόμενο Bohr.

1.6 Θρεπτικές και εκκριτικές λειτουργίες

Η παροχή θρεπτικών ουσιών στο έμβryo, η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του και τη κατανάλωση ενέργειας, εξασφαλίζεται από τον μητρικό οργανισμό. Το νερό διαχέεται στον πλακούντα κατά μήκος μιας οσμωτικής κλίσης. Η ανταλλαγή νερού αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέχρι την 35^η εβδομάδα (3,5 λίτρα/ημέρα). Οι ηλεκτρολύτες ακολουθούν το νερό, όπου ο σίδηρος και το ασβέστιο μετακινούνται μόνο από τη μητέρα προς το έμβryo. Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας του εμβρύου και περνάει τον πλακούντα μέσω απλοποιημένης μεταφοράς. Η συγκέντρωση του σακχάρου στο αίμα είναι 2/3 της μητέρας και εξαρτάται από αυτή. Στο επίπεδο της τροφοβλάστης ο πλακούντας μπορεί να συνθέσει και να αποθηκεύσει γλυκογόνο προκειμένου να ικανοποιήσει τις τοπικές απαιτήσεις γλυκόζης μέσω της γλυκογονόλυσης (Baergen, 2011).

Σημαντικές τροποποιήσεις στον μεταβολισμό των υδατανθράκων εμφανίζονται στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι ανάγκες του εμβρύου και να προετοιμαστεί για τη γαλουχία. Για τη μητέρα η εγκυμοσύνη είναι *διαβατογενής* λόγω της εξασθενημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη των ιστών της, η οποία μπορεί να μειωθεί έως και 80%. Αυτή η επίδραση μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αύξηση των ειδικών ανταγωνιστών της ινσουλίνης, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η ανθρώπινη χοριακή σωματοτροπική ορμόνη του πλακούντα (Baergen, 2011).

Οι πρωτεΐνες είναι πολύ μεγάλες για να περάσουν από τον φραγμό του πλακούντα. Τα πεπτίδια και τα αμινοξέα, όμως, περνούν μέσω του φραγμού του πλακούντα μέσω ενεργού μεταφοράς και έτσι ασφαλίζουν τη σύνθεση πρωτεΐνης του εμβρύου. Τα αμινοξέα, πρόδρομα σύνθεσης των εμβρυϊκών πρωτεϊνών, προέρχονται από το μεταβολισμό των μητρικών πρωτεϊνών. Η μεταφορά του πλακούντα διευκολύνεται από την επίδραση ορμονών, π.χ. GH (αυξητική ορμόνη) και TSH (ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς) έναντι κλίσης της συγκέντρωσης (2-3 φορές υψηλότερη στο έμβρυο από ότι στη μητέρα). Τα λιπίδια και τα τριγλυκερίδια αποσυντίθενται στον πλακούντα, όπου συντίθενται νέα μόρια λιπιδίων. Η χοληστερόλη διέρχεται εύκολα μέσω της μεμβράνης του πλακούντα, όπως και τα παράγωγά της, π.χ., στεροειδείς ορμόνες. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες περνούν εύκολα μέσω της μεμβράνης του πλακούντα. Η ποσότητα των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E και K) στην εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι, από την άλλη πλευρά, αρκετά χαμηλή. Η βιταμίνη K παίζει σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος και χρησιμοποιείται από το παιδί αμέσως μετά τη γέννηση, προκειμένου να αποφευχθεί η αιμορραγία (Baergen, 2011).

Οι διεργασίες ανταλλαγής του πλακούντα περιλαμβάνουν επίσης την απομάκρυνση αποβλήτων από τον εμβρυϊκό μεταβολισμό. Διασχίζουν το αίμα της μητέρας ώστε να εκκρίνονται από τη μητέρα (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ) (Baergen, 2011).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο πλακούντας αλλάζει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μητρικές πρωτεΐνες δεν διασχίζουν τον φραγμό του πλακούντα, με

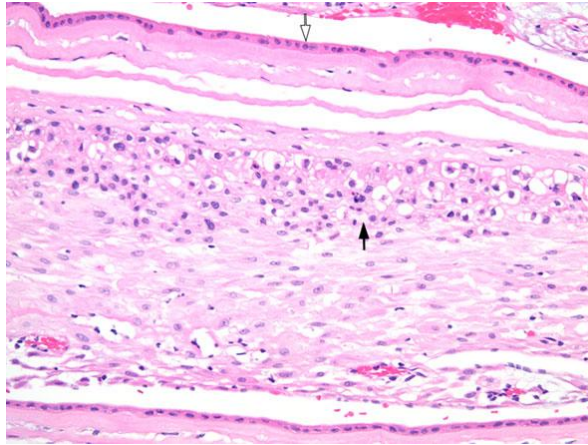
την εξαίρεση τις ανοσοσφαιρίνες (IgG), οι οποίες περνούν από τη μητέρα στο έμβρυο. Μέσω ενδοκύττωσης η μητέρα μεταφέρει στο έμβρυο διάφορες IgG που έχει συνθέσει κατά τη διάρκεια της ζωής της. Αυτή η μεταφορά συμβαίνει κυρίως προς το τέλος της εγκυμοσύνης. Έτσι, το έμβρυο αποκτά παθητική ανοσία που το προστατεύει από διάφορες μολυσματικές ασθένειες τους πρώτους έξι μήνες της ζωής του. Οι άλλες ανοσοσφαιρίνες, κυρίως πρωτεΐνες IgM, δεν διέρχονται από τον φραγμό του πλακούντα.

Η τρανσφερίνη είναι μια άλλη σημαντική μητρική πρωτεΐνη που, όπως υποδεικνύει το όνομα, μεταφέρει σίδηρο. Στην επιφάνεια του πλακούντα υπάρχουν συγκεκριμένοι υποδοχείς για αυτή την πρωτεΐνη, η οποία, μέσω ενεργού μεταφοράς, εισέρχεται στον εμβρυϊκό ιστό. Η πρωτεΐνη μπορεί επίσης να μεταφερθεί από το έμβρυο στη μητέρα. Η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (η συγκέντρωση της οποίας είναι αυξημένη σε αρκετές εμβρυϊκές ανωμαλίες) μπορεί να ανιχνευθεί στο μητρικό σύστημα κυκλοφορίας. Οι μητρικές ή πλακουντικές πολυπεπτιδικές ορμόνες δεν εισέρχονται στο σύστημα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας

1.7 Πλακούντας ως ανοσολογικός φραγμός

Με μια πολύ αυστηρή προσέγγιση ο πλακούντας αποτελεί ένα «προστατευτικό φράγμα» έναντι των μολυσματικών παραγόντων. Είναι ένας εξειδικευμένος ιστός και χρησιμεύει στη προστασία και την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Χρησιμεύει ως φραγμός μητέρας-εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και διευκολύνει την ανταλλαγή αερίων, θρεπτικών ουσιών, αποβλήτων και ορμονών μεταξύ των μητρικών και εμβρυϊκών κυκλοφοριών (Benirschke, 2006).

Στο πλακούντα των θηλαστικών υπάρχει μια στενή βιολογική σχέση και σύνδεση μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου. Η έκταση της σύνδεσης ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του πλακούντα, αλλά ο ιστός του πλακούντα, ο οποίος είναι εμβρυϊκής προέλευσης, βρίσκεται σε στενή επαφή με τον μητρικό ιστό. Επειδή το έμβρυο διατηρείται μέσα στη μητέρα, πρέπει να προστατεύεται με κάποιο τρόπο από τη φυσιολογική μητρική αντίδραση ανοσίας σε ξενοβιοτικά.



Σχήμα 8. Μεμβράνες του πλακούντα. Όπως ένα μεσαιωνικό τείχος της πόλης, το εμβρυϊκό περιβάλλον προστατεύεται από τους παθογόνους παράγοντες από τις εσωτερικές άμυνες του τροφοβλάστη. Τα παθογόνα πρέπει να διέλθουν από τη μεμβρανώδη χοριακή στιβάδα των τροφοβλαστών, τον συνδετικό ιστό του χορίου, τον συνδετικό ιστό του αμνίου και το επιθήλιο του αμνίου (βέλος) πριν φθάσουν το αμνιακό υγρό (Baergen, 2011).

Η μητρική ανοσοαπόκριση πρέπει να προστατεύει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο από σοβαρές λοιμώξεις. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα του ανθρώπινου πλακούντα, που προέρχονται από την εξωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης, βρίσκονται στο επίκεντρο αυτής της ισορροπίας μεταξύ της αντίδρασης στη μόλυνση και της ανοχής της σύλληψης. Η έρευνα κατά την τελευταία δεκαετία έχει ρίξει φως στους πολύπλοκους μηχανισμούς της υπεράσπισης του πλακούντα από τα δυνητικά παθογόνα.

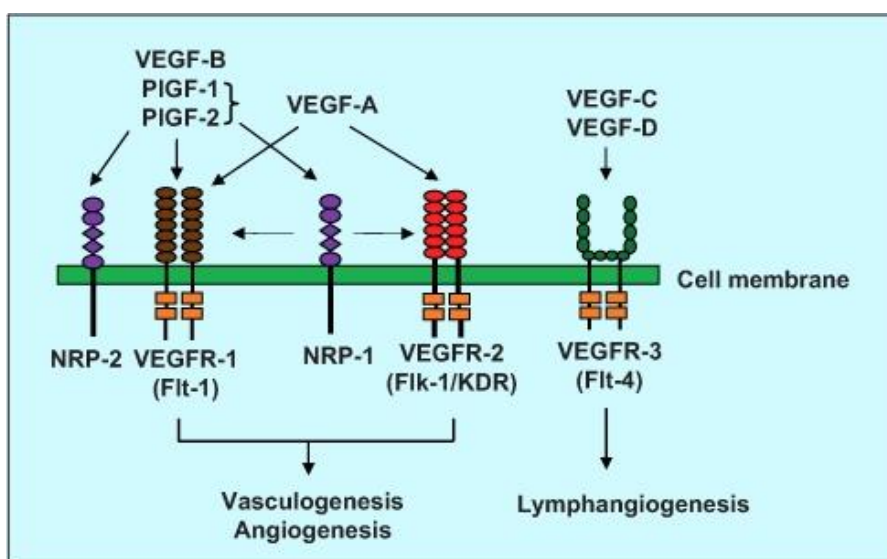
1.8 Αντιγονικές ιδιότητες του εμβρύου και του πλακούντα

Αγγειογενετικοί παράγοντες

Ένα ευρύ φάσμα τοπικά παραγόμενων αγγειογενετικών παραγόντων έχει ταυτοποιηθεί στον ανθρώπινο πλακούντα. Οι πιο ισχυροί από αυτούς τους παράγοντες για την προαγωγή της αγγειογένεσης στον πλακούντα περιλαμβάνουν μόρια της οικογενείας VEGF, μόρια της οικογενείας FGF, το σύστημα angiotensin / Tie και πολλά άλλα (Rafael, 2010).

Μόρια οικογένειας της VEGF και υποδοχείς VEGF

Τα μόρια της οικογένειας VEGF περιλαμβάνουν τα VEGF-A, VEGF-B (Olofsson et al., 1996), VEGF-C, VEGF-D και πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (placental growth factor, PlGF). Η οικογένεια υποδοχέων VEGF αποτελείται από τρεις κινάσες της τυροσίνης, τον VEGF υποδοχέα-1 (VEGFR-1, Flt-1), τον VEGF υποδοχέα-2 (VEGFR-2, Flk-1 / KDR), VEGFR-3, και δύο μη πρωτεϊνικούς συν-υποδοχείς κινάσης: νευροπυλιν-1 και νευροπυλιν-2, αντιστοίχως. Οι VEGFs και οι υποδοχείς τους είναι κρίσιμα μόρια που συμμετέχουν στη αγγειογένεση κατά την ανάπτυξη του πλακούντα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του VEGFR-1 και του VEGFR-2 ή του VEGFR-2 και του VEGFR-3 μεταβάλλει τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης του υποδοχέα. Το σχήμα 9 απεικονίζει τα μόρια οικογένειας VEGF και τις αλληλεπιδράσεις των υποδοχέων τους. Όλοι αυτά τα μόρια VEGF και οι υποδοχείς τους υπάρχουν στον ανθρώπινο πλακούντα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι κύριος στόχος για τον VEGF. Ο VEGF δρα ως παράγοντας επιβίωσης για νεοσχηματισμένα τριχοειδή αγγεία και έχει αντιαποπτωτική επίδραση στην αγγειακή ενδοθηλιακή ακεραιότητα (Zhou et al., 2003).



Σχήμα 9. Σχηματική αναπαράσταση μορίων της οικογένειας VEGF, αλληλεπιδράσεις και σηματοδότηση των υποδοχέων αυτών. Ο VEGF-A δεσμεύεται τόσο με VEGFR-1 όσο και με VEGFR-2. VEGF-B, PlGF-1 και -2 δεσμεύονται με VEGFR-1. Ο VEGF-C και ο VEGF-D δεσμεύονται με VEGFR3. Τα PlGF-1 και -2 συνδέονται επίσης με νευροπυλίνη 1 και 2 (NRP-1 και NRP-2). Η ενεργοποίηση των VEGFR-1, VEGFR-2 και VEGFR-3 οδηγεί σε αυτοφωσφορυλίωση και σύζευξη με τον ενδοκυτταρικό μορφοτροπέα σήματος και διεγείρει της αγγειογένεση και τη λεμφαγγειογένεση αντίστοιχα (Hicklin DJ και Ellis LM, J Clin Oncol 2005, 23: 1011-1027.)

Το VEGF-A είναι πιθανώς ένα από τα πλέον μελετημένα μόρια στην οικογένεια VEGF. Το γονίδιο VEGF-A παράγει πέντε ισομορφές VEGF, στους ανθρώπους, είναι VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 και VEGF206, αντίστοιχα. Η λειτουργία αυτών των VEGF-As εξαρτάται από την αλληλεπίδρασή τους με την σύνδεση της ηπαρίνης με την εξωκυτταρική μήτρα και τους υποδοχείς τους, Flt-1, Flk-1 / KDR, νευροπυλινίνη-1 και -2. Η διαφορετική διαλυτότητα κάθε ισομορφής εξαρτάται επίσης από την παρουσία ή την απουσία περιοχών σύνδεσης ηπαρίνης. Ο VEGF-A εκφράζεται έντονα στους τροφοβλάστες του πλακούντα και στο ενδοθήλιο του εμβρυϊκού πυρήνα του εμβρύου. Ο VEGF εκφράζεται έντονα σε κυτταροφωσφορικά κύτταρα και στη συνέχεια σε κύτταρα Hofbauer, ενώ οι υποδοχείς Flt-1 και Flk-1 / KDR βρίσκονται σε αγγειακά και αγγειογόνα πρόδρομα κύτταρα (Demir et al., 2004). Η διαδοχική έκφραση αυξητικών παραγόντων σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους δείχνει το γεγονός ότι η αγγειογένεση του πλακούντα και η αγγειογένεση είναι σαφώς διακριτά γεγονότα (Demir et al., 2004). Επίσης οι τροφοβλάστες εκφράζουν και παράγουν διαλυτές ισομορφές VEGF, πράγμα που υποδηλώνει ότι η αναπτυξιακή έκφραση και έκκριση του VEGF περιλαμβάνει στρατολόγηση, συντήρηση και σχηματισμό παλαιότερων αγγειογενετικών κυττάρων και αγγείων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του VEGF και του Flk-1 / KDR και του Flt-1 ρυθμίζουν την αγγειογένεση του πλακούντα και την αγγειογένεση σε παρακρινές και / ή αυτοκρινείς τρόπους. Πολλές μελέτες έχουν βρει θετική έκφραση VEGF-B στον ανθρώπινο πλακούντα (Zhou et al., 2003; Vuorela et al., 1997; Grimmond et al., 1996). Ωστόσο, η λειτουργία του στην ανάπτυξη του πλακούντα δεν έχει καθοριστεί.

Ο VEGF-C μεσολαβεί σε πολλές λειτουργίες εκτός από την αγγειογένεση στον πλακούντα (Kalkunte et al., 2009). Μια *in vitro* μελέτη κυτταροφθοβλάστη έδειξε ότι η απομάκρυνση του VEGF-C, του PlGF και / ή της αγγειοπιετίνης-2 (Ang2) από το μέσο καλλιέργειας προκάλεσε σημαντική αύξηση στην απόπτωση κυτταροφθοβλαστών (Zhou et al., 2003). Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει επίσης ότι ο VEGF-C θα μπορούσε να διευκολύνει την ανοσολογική ανοχή των ανθρώπινων NK κυττάρων της μήτρας στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου (Kalkunte et al., 2009). Τα προστατευτικά αποτελέσματα των κυττάρων του VEGF-C αποδίδονται από την επαγωγή της έκφρασης του μεταφορέα πεπτιδίου αντιγόνου 1 (TAP-1) και της

συναρμολόγησης MHC τάξης I σε κύτταρα-στόχους (Kalkunte et al., 2009). Η υποξία είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της έκφρασης και παραγωγής του VEGF-C στον πλακούντα (Li et al., 2005; Munaut et al., 2008).

Ο VEGF-D διεγείρει την ανάπτυξη αγγειακών και λεμφικών ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά ο VEGF-D δε χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη του λεμφικού συστήματος (Gu et al., 2006). Αμφότερα τα VEGF-C και VEGF-D είναι ισχυρά μιτογόνα προς το ενδοθήλιο και προσδέματα (ligands) για τους υποδοχείς VEGFR-2 (KDR) και VEGFR-3 (Flt-4) (Achen et al., 1998). Ο ανθρώπινος πλακούντας εκφράζει VEGF-C, VEGF-D και VEGFR-3. Ο VEGF-C εκφράζεται κυρίως από το ενδοθήλιο εμβρυϊκού αγγειακού πυρήνα (Gu et al., 2006), ενώ τα VEGF-D και VEGFR-3 είναι παρόντα και στους συνκυτταροφωβλάστες και στο ενδοθήλιο του εμβρυϊκού αγγειακού συστήματος (Gu et al., 2006). Η διαφορική έκφραση μεταξύ του VEGF-C και του VEGF-D υποδεικνύει την δυνητική ανισότητα των δύο ισομορφών του VEGF για τη λειτουργία της τροφοβλάστης και την ανάπτυξη του εμβρυϊκού αγγειακού συστήματος. Αν και ο πλακούντας δεν έχει γνωστή λεμφική κυκλοφορία, η έκφραση των λεμφικών δεικτών στους τροφοβλάστες του πλακούντα, στο στρώμα του στρωματώδους ιστού και στο ενδοθηλιακό στρώμα υποδηλώνει ότι υπάρχει λεμφατική δομή στον πλακούντα.

Ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PIGF) είναι ένας αγγειογόνος παράγοντας της οικογένειας VEGF, ο οποίος ανακαλύφθηκε από τους Persico et al. το 1991. Απομόνωσαν πρωτεΐνη κωδικοποίησης ανθρώπινου cDNA σχετιζόμενη με τον παράγοντα αγγειακής διαπερατότητας (vascular permeability factor, VPF) από μια βιβλιοθήκη cDNA πλακούντα [61] και επομένως ονομάστηκε πρωτεϊνικός αυξητικός παράγοντας πλακούντα (PIGF). Ο PIGF είναι εξαιρετικά ομόλογος (53% ταυτότητα) στην περιοχή που μοιάζει με αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια του ανθρώπινου VEGF και έχει 42% ομολογία αμινοξέων με το VEGF-A (Maglione et al., 1991). Ο PIGF λειτουργεί για τον έλεγχο της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης των τροφοβλαστών (Maglione et al., 1993). Μελέτες έδειξαν ότι το PIGF εντοπίζεται σε τροφοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα των λαχνών (Vuorela et al., 1997). Σε ποντικούς, που κωδικοποιούν PIGF βρέθηκαν σε γιγαντιαία κύτταρα τροφοβλάστη που συσχετίζονται με τα πρώιμα στάδια εμβρυογένεσης (Achen et al.,

1997). Η έκκριση του PlGF από γιγαντιαία κύτταρα τροφοβλάστη μπορεί να είναι το σήμα που αρχίζει και συντονίζει την αγγείωση στον φθαρτό και τον πλακούντα κατά την πρώιμη εμβρυογένεση (Achen et al., 1997). Ο PlGF έχει προταθεί ότι διεγείρει την αγγειογένεση, αυξάνοντας το κλάσμα του VEGF που είναι διαθέσιμο για να ενεργοποιήσει το VEGFR-2. Εναλλακτικά, το PlGF μπορεί να διεγείρει αγγειογένεση με μετάδοση ενδοκυτταρικών σημάτων μέσω του VEGFR-1. Η συνεργία μεταξύ VEGF και PlGF συμβάλλει τόσο στις φυσιολογικές αγγειογόνες διαδικασίες όσο και στην παθολογική εξαγγείωση πλάσματος (Carmeliet et al., 2001). Η συνεργαστική δράση μεταξύ του PlGF και του VEGF είναι ειδική, καθώς η ανεπάρκεια του PlGF παρεμποδίζει την κυτταρική απόκριση στον VEGF. Το PlGF και το VEGF-A είναι επίσης γνωστό ότι σχηματίζουν ένα ετεροδιμερές PlGF / VEGF, το οποίο είναι ένα πολύ ισχυρό ενδοθηλιακό μιτογόνο (Carmeliet et al., 2001).

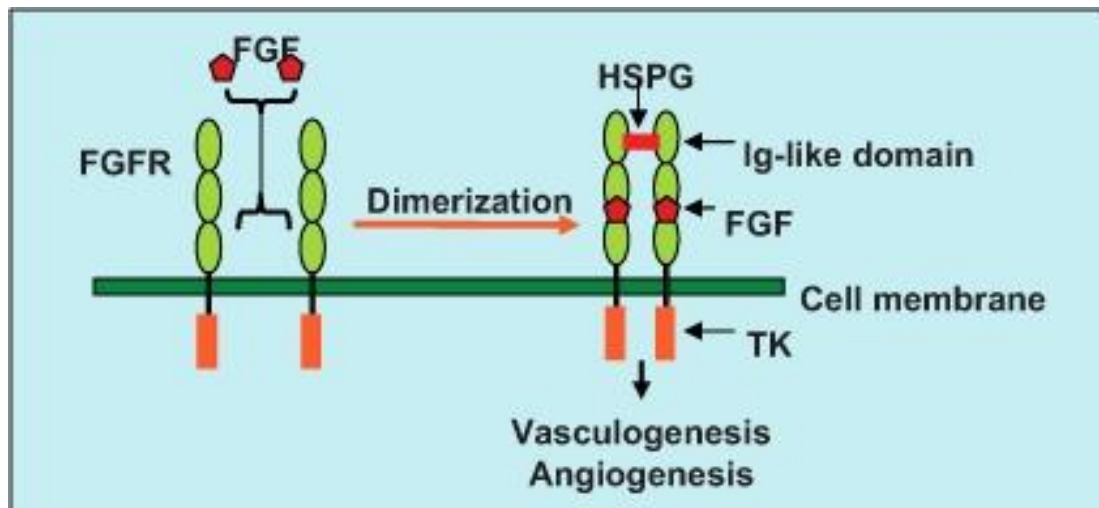
Η τροποποιημένη έκφραση και παραγωγή VEGF / PlGF / sFlt-1

Η φυσιολογική υποξία ή η χαμηλή τάση οξυγόνου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην πρόωρη ανάπτυξη του πλακούντα. Ωστόσο, το επίμονο υποξικό περιβάλλον ως αποτέλεσμα ακατάλληλης αναδιαμόρφωσης των φθαρτών σπειροειδών αρτηρίων θα οδηγήσει σε ανισορροπημένη αγγειογόνο διαδικασία, ειδικά κατά το δεύτερο μισό της κύησης κατά την εγκυμοσύνη του ανθρώπου. Η υποξία προάγει τον VEGF και τον VEGFR-1 (Flt-1), αλλά ρυθμίζει προς τα κάτω τον PlGF, την έκφραση και την παραγωγή του (Gu et al., 2008). Η αλλοιωμένη έκφραση του Flt-1 επηρεάζει όχι μόνο την ανάπτυξη βλαστοκυττάρων, αλλά έχει επίσης ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μιας περίσσειας ποσότητας της διαλυτής μορφής του (sFlt-1) στη μητρική κυκλοφορία. Η αυξημένη παραγωγή sFlt-1 από τους τροφοβλάστες πιστεύεται ότι είναι ένας από τους κρίσιμους παθογόνους παράγοντες στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας.

FGF και υποδοχείς FGF

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) βρέθηκε αρχικά στα εκχυλίσματα της υπόφυσης από τον Armelin το 1973 (Armelin et al., 1973), ο οποίος έδειξε ότι τα εκχυλίσματα της υπόφυσης διεγείρουν την ανάπτυξη κυττάρων 3T3, μια καθιερωμένη κυτταρική σειρά ινοβλαστών ποντικού (Armelin et al., 1973). Ο Gospodarowicz και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν επίσης ότι το εκχύλισμα

εγκεφάλου αγελάδας προκαλεί πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών (Gospodarowicz et al., 1984). Μέχρι σήμερα, 22 μέλη της οικογένειας FGF και 4 μέλη υποδοχέων FGF έχουν ταυτοποιηθεί σε ανθρώπους. Με βάση τις διαρθρωτικές, λειτουργικές και χαρακτηριστικές διαφορές τους, χωρίζονται σε 3 ομάδες. Ο FGF1-10 δεσμεύεται σε υποδοχείς FGF. Ο FGF1 είναι γνωστός ως "όξινη" μορφή και ο FGF2 είναι γνωστός ως "βασική" μορφή. Οι FGF11-14 είναι γνωστοί ως FGF ομόλογοι παράγοντες 1-4 (FHF1-4). Δεν δεσμεύονται με τους υποδοχείς FGF, αλλά μάλλον με υποδοχείς του εγκεφάλου και η λειτουργία τους εμπλέκεται στη ρύθμιση της ενδοκυτταρικής κίνησης (Olsen et al., 2003). Ο FGF16-23 δεν είναι ακόμη καλά χαρακτηρισμένοι. Οι άνθρωποι δεν έχουν FGF15. Μεταξύ αυτών των FGF, οι FGF1 και FGF2 είναι οι καλύτερα και περισσότερο μελετημένοι. Το σχήμα 10 δείχνει την κανονική πρόσδεση FGF-FGFR στην κυτταρική μεμβράνη. Μία από τις κύριες λειτουργίες του FGF1 και του FGF2 είναι η ισχυρή αγγειογενετική του δυνατότητα. Προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη αγγειογένεση. Μια μελέτη σε ζώα έδειξε ότι οι FGF-1 και FGF-2 (bFGF) είναι πιο ισχυροί παράγοντες αγγειογένεσης από τον VEGF-A ή τον αυξητικό παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF) (Cao et al., 2003).



Σχήμα 10. Σχηματική αναπαράσταση της σηματοδότησης FGF-FGFR. Ο εξωκυτταρικός τομέας του FGFR αποτελείται από τρεις ανοσολογικά παρόμοιες (Ig) περιοχές, που χαρακτηρίζονται ως D1, D2 και D3. Στην κανονική σηματοδότηση FGF, ο FGF συνδέεται με τη D3 (Rafael, 2010).

Οι FGF είναι πρωτεΐνες που δεσμεύουν την ηπαρίνη και αλληλεπιδρούν με πρωτεογλυκάνες απαραίτητες για την μεταγωγή σήματος FGF. Οι FGF είναι βασικοί συντελεστές στις διαδικασίες πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των ευρέως διαφορετικών κυττάρων και ιστών. Είναι πολυλειτουργικές πρωτεΐνες που διεγείρουν μια ευρεία ποικιλία βιολογικών αποτελεσμάτων περιλαμβανομένης και της αγγειογένεσης. Ο πλακούντας είναι πλούσια πηγή FGF (Gospodarowicz et al., 1985). Οι FGFs είναι απαραίτητες για τη λειτουργία των στελεχών των τροφοβλαστών, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι τα τροφοβλαστικά κύτταρα απαιτούν FGF4 για αυτοανανέωση. Οι Shams και Ahmed εξέτασαν την έκφραση του FGF στο πρώτο τρίμηνο και τον ανθρώπινο πλακούντα με την *in situ* υβριδοποίηση (Shams et al., 1994). Διαπίστωσαν ότι η έκφραση του bFGF παρατηρήθηκε σε συνκυτιοφοβλάστες που περιβάλλουν το πλακούντα και σε κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα πλακούντα του πρώτου τριμήνου. Η έκφραση του γονιδίου bFGF ανιχνεύεται σε συνκυτιοφοβλάστες και σε εμβρυϊκές μεμβράνες. Ισχυρή έκφραση του bFGF mRNA ανιχνεύεται επίσης στα κύτταρα των λείων μυών γύρω από τα μεσαία και μεγάλα μεγέθη αγγεία του πλακούντα (Shams et al., 1994).

Έχει παρατηρηθεί επίσης η συνένωση του όξινου FGF και του βασικού FGF (Ferriani et al., 1994). Οι Anteby et al. ανέλυσαν τις εκφράσεις του FGF-10 και του FGFR1-4 σε πλακούντες του πρώτου, του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου, καθώς και στο φθαρτό (Antebya et al., 2005). Διαπίστωσαν ότι ο FGF-10 εκφράστηκε σε φθαρτά κύτταρα και σε κυτταροτροφοβλάστες σε πλακούντες καθόλη τη διάρκεια της κύησης, ενώ ο FGFR1-4 εκφράζεται στο πλακούντα αλλά όχι στο φθαρτό (Antebya et al., 2005). Η έκφραση των FGFRs στο πλακούντα ρυθμίζεται χρονικά. Στον πλακούντα του πρώτου τριμήνου, οι FGFR 1-4 εκφράζονται από τα κύτταρα Hofbauer, ενώ οι FGFR-1 και FGFR-4 εκφράζονται σε κυτταροτροφοβλάστες και συνκυτιοφοβλάστες. Παρόμοια έκφραση παρατηρείται στους πλακούντες του δεύτερου τριμήνου με επιπλέον έκφραση του FGFR-1 στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Οι εκφράσεις των FGFR-1 και FGFR-4 στο τρίτο τρίμηνο είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο δεύτερο τρίμηνο. Η αφθονία της έκφρασης του FGFR στα κύτταρα Hofbauer υποδηλώνει ότι οι μεσεγχυματικές αλληλεπιδράσεις τροφοβλάστης είναι σημαντικές για τη ρύθμιση της ανάπτυξης των λαχνών (Antebya et al., 2005).

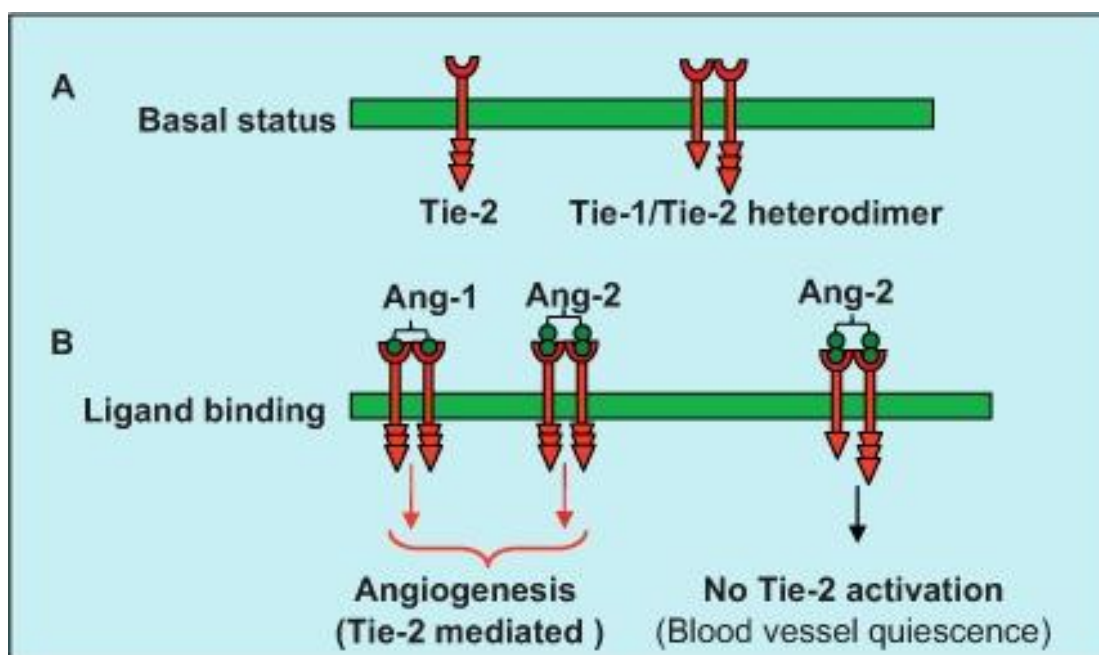
Αγγειοποιητίνη και σύστημα TIE

Το σύστημα σηματοδότησης της αγγειοποιητίνης περιλαμβάνει τέσσερα προσδέματα (αγγειοποιητίνη-1, αγγειοποιητίνη-2 και αγγειοποιητίνη-3/4) και δύο αντίστοιχους υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης, Tie-1 και Tie-2. Με μια τεχνική κλωνοποίησης έκφρασης οι Davis et al. αναγνώρισαν την αγγειοποιητίνη-1 (Ang-1) ως εκκρινόμενο πρόσδεμα για την Tie-2 (Davis et al., 1996). Το ανθρώπινο γονίδιο για το Ang-1 κωδικοποιεί ένα πολυπεπτίδιο 498 αμινοξέων (Davis et al., 1996). Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο είναι μια εκκρινόμενη γλυκοπρωτεΐνη που ενεργοποιεί τον υποδοχέα προκαλώντας τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης. Η αγγειοποιητίνη-2 (Ang-2) ταυτοποιήθηκε και αποδείχθηκε ότι είναι ένας φυσικός ανταγωνιστής του Ang-1 στον υποδοχέα Tie-2 (Maisonpierre et al., 1997). Η πρωτεΐνη Ang-2 είναι μήκους 496 αμινοξέων (Maisonpierre et al., 1997). Το Ang-2 ανθρώπου και ποντικού είναι 85% ομόλογο με την αλληλουχία αμινοξέων και περίπου 60% ταυτότητα με Ang1 (Maisonpierre et al., 1997). Το σύστημα αγγειοποιητίνης – TIE είναι ένα αγγειακό ειδικό σύστημα προσδέματος / υποδοχέα, το οποίο ελέγχει την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την αγγειακή ωρίμανση και παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του αίματος και των λεμφικών αγγείων. Το Ang-1 είναι χημειοτακτικός παράγοντας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγει την αγγειογένεση. Τόσο το Ang-1 όσο και το Ang-2 συνδέονται με τον Tie-2. Η διαδικασία δέσμευσης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διαμεσολάβηση αμοιβαίων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ενδοθηλίου και του περιβαλλόμενου πλέγματος και των μεσεγχυματικών ιστών. Η πρωτεΐνη συμβάλλει επίσης στην ωρίμανση των αιμοφόρων αγγείων και στη σταθερότητα. Ο ανθρώπινος πλακούντας εκφράζει τόσο τον Ang-1 όσο και τον Ang-2 (Maisonpierre et al., 1997)]. Το Ang-1 υπάρχει στους συνκυτιοτροφοβλάστες, ενώ το Ang-2 εκφράζεται τόσο σε κυτταροτροφοβλάστες όσο και σε συνκυτιοτροφοβλάστες (Seval et al., 2008).

Οι εκφράσεις των Tie-1 και Tie-2 βρίσκονται επίσης σε διαφορετικά διαμερίσματα στον πλακούντα. Το Tie-1 εκφράζεται κυρίως στους συνκυτιοτροφοβλάστες, ενώ τόσο οι κυτταροτροφοβλάστες όσο και οι συνκυτιοτροφοβλάστες εκφράζουν την Tie-2. Επιπροσθέτως, τα εμβρυϊκά αγγεία των λαχνών εκφράζουν τόσο τον Tie-1 όσο και τον Tie-2 (Seval et al., 2008). Οι Ang-1 και Ang-2 ενεργοποιούν την τροφοβλάστη Tie-2 για την προώθηση της ανάπτυξης

και της μετανάστευσης κατά την ανάπτυξη του πλακούντα. Μία *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η μετανάστευση τροφοβλάστης που διεγείρεται από τον Ang-1 και τον Ang-2 προκαλεί την απελευθέρωση NO (Dunk et al., 2000). Η εξαρτώμενη από Tie-2 ενεργοποίηση των RhoA και Rac1 συμμετέχει στη κινητικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων, μια διαδικασία που ενεργοποιείται από την αγγειοποιητίνη-1 (Cascone et al., 2003).

Το σύστημα αγγειοποιητίνης – TIE είναι σημαντικό για την ωρίμανση των αγγείων και παίζει ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης κυττάρων λείων μυϊκών αγγείων. Αυτό το σύστημα εμπλέκεται επίσης στη διατήρηση της ηρεμίας των αιμοφόρων αγγείων. Η λειτουργία των Ang-1 και Ang-2 εξαρτάται από τους τύπους των υποδοχέων. Η δέσμευση Ang-1 ή Ang-2 στο Tie-2 προκαλεί διμερισμό και φωσφορυλίωση του Tie-2, ακολούθως ενεργοποιεί μονοπάτια σηματοδότησης για την έναρξη αγγειογένεσης, ενώ η σύνδεση του Ang-2 προς το ετεροδιμερές Tie-1 / Tie-2 δεν μπορεί να επάγει της φωσφορυλίωση του υποδοχέα, οπότε δε θα υπάρξει και ενεργοποίηση του Tie-2 (Kim et al., 2006) (σχήμα 11).



Σχήμα 11. Σχηματική αναπαράσταση σηματοδότησης μέσω της αγγειοποιητίνης-1 (Ang-1) και -2 (Ang-2) και υποδοχέα Tie-1 και Tie-2. A: Υπό βασικές συνθήκες, ο Tie-2 βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη είτε ως μονομερές είτε ως ετεροδιμερές με Tie-1. B: Η σύνδεση του Ang-1 ή Ang-2 με τον Tie-2 επάγει τον διμερισμό και τη φωσφορυλίωση του Tie-2 και στη συνέχεια ενεργοποιεί τις οδούς σηματοδότησης για

την έναρξη της αγγειογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας του αγγείου. Ωστόσο, η σύνδεση του Ang-2 με το ετεροδιμερές Tie-1 / Tie-2 δεν μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα (Rafael, 2010).

Μελέτες έδειξαν επίσης ότι οι λειτουργικές συνέπειες του συστήματος αγγειοποιητίνης – TIE είναι αναπόσπαστα συνδεδεμένες με την ανταπόκριση του VEGF-A. Εάν υπάρχει ο VEGF-A, το Ang-2 θα επιτρέψει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και επομένως την αγγειογένεση. Εάν αναστέλλεται ο VEGF-A, το Ang-2 θα οδηγήσει σε θάνατο ενδοθηλιακού κυττάρου και παλινδρόμηση αγγείων (Gale et al., 2002, Augustin et al., 2009). Η χωροχρονική ρύθμιση των υποδοχέων και των προσδεμάτων, καθώς και η ολοκληρωμένη τους αλληλεπίδραση και ρύθμιση με συστήματα VEGF και FGF, παρέχουν έναν μοναδικό ρόλο του συστήματος αγγειοποιητίνης / Tie στην αγγειακή ανάπτυξη του πλακούντα. Έχουν προταθεί δύο μοριακοί μηχανισμοί για την αναδιαμόρφωση του αιμοφόρου αγγείου με μεσολαβούμενη από Ang-2, εξαρτώμενους από Tie-2 και ανεξάρτητους από Tie-2 μηχανισμούς. Στην εξαρτώμενη από Tie-2 οδό, το Ang-2 ανταγωνίζεται τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα Tie-2 (Suri et al., 1996) με τη μεσολάβηση Ang-1. Ο Ang-1 είναι υπεύθυνος για τη σταθεροποίηση και την ωρίμανση των αιμοφόρων αγγείων (Yancopoulos et al., 2000). Ο ανεξάρτητος από τον Tie-2 μηχανισμός προτείνεται με βάση τη ρύθμιση Ang-2 της ενδοθηλιακής πρόσφυσης. Διαπιστώθηκε ότι το Ang-2 συνδέεται με ιντεγκρίνες $\alpha V\beta 5$ και βιτρονεκτίνη, που μεσολαβεί στη μετανάστευση και στην εξάπλωση τόσο των ενδοθηλιακών όσο και των μη ενδοθηλιακών κυττάρων (Carlson et al., 2001).

Κεφάλαιο 2^ο

2.1 Από τη σύλληψη μέχρι την εμφύτευση

Η εμφύτευση ορίζεται ως η διαδικασία με την οποία το έμβρυο προσκολλάται στην ενδομητρική επιφάνεια της μήτρας και εισβάλλει στο επιθήλιο και μετά στη μητρική κυκλοφορία για να σχηματίσει τον πλακούντα. Πριν από την έναρξη της εμφύτευσης, ωστόσο, τόσο το έμβρυο όσο και το ενδομήτριο θα πρέπει να ξεκινήσουν μια σαφώς καθορισμένη διαδικασία σε ειδικό χρόνο και τοποθεσία. Η αλληλεπίδραση μεταξύ μίας δεκτικής μήτρας και μιας συμπαγούς βλαστοκύστης μπορεί να συμβεί μόνο για περιορισμένο χρονικό διάστημα, γνωστό ως *παράθυρο εμφύτευσης* (Psychoyos, 1986, Ma et al., 2003). Το παράθυρο περιορίζεται στις ημέρες 16-22 ενός 28 ήμερου φυσιολογικού εμμήνου κύκλου, 5 έως 10 ημέρες μετά την αύξηση της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) (Navot et al., 1991). Στη συνέχεια, η μήτρα συνεχίζει στην μη-δεκτική περίοδο για τον εναπομείναντα κύκλο, όπως η καθυστερημένη ωχρινική φάση μέχρι την εμμηνόρροια. Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης, η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της προ-εμφυτευτικής περιόδου πριν από την εγκυμοσύνη επιβεβαιώνεται κλινικά, είναι κοινή στους ανθρώπους (Norwitz et al., 2001). Ο κίνδυνος αυθόρμητης έκτρωσης αυξάνεται σημαντικά με εμφύτευση πέρα από αυτό το χρονικό παράθυρο (Wilcox et al., 1999). Ο συγχρονισμένος μοριακός διάλογος που προκαλείται από κυτοκίνες, μια ποικιλία παραγόντων ανάπτυξης, προσταγλανδίνες, ένζυμα αποικοδόμησης μήτρας και τους αναστολείς τους και μόρια προσκόλλησης, απαιτείται για μια επιτυχή εμφύτευση.

Για να πραγματοποιηθεί μια επιτυχής εμφύτευση, η μήτρα πρέπει υποστεί μια δομική και λειτουργική αναδιαμόρφωση. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη είναι οι κύριες ορμόνες που μεσολαβούν σε αυτές τις αλλαγές. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη δεσμεύονται στους αντίστοιχους πυρηνικούς υποδοχείς τους. Η προγεστερόνη διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εμφύτευση που επιτρέπει στη μήτρα να υποστηρίξει την ανάπτυξη του εμβρύου. Η εμφάνιση προηγμένων τεχνολογιών *omics* παρέχει μοναδική εικόνα της εμφύτευσης εμβρύου με τη χρήση στοχοθετημένων πρωτεϊνωμάτων, προσδιορίζοντας τις ενδοθηλιακές κυτταρικές και

εκκριτικές μεταβολές πρωτεϊνών του ενδοθηλίου σε απόκριση των στεροειδών ορμονών των ωοθηκών (Greening et al., 2016).

Η πολλαπλασιαστική (θυλακοειδής) φάση είναι υπό την επίδραση των αυξανόμενων επιπέδων οιστρογόνων λόγω των αυξανόμενων ωοθυλακίων, οδηγώντας στον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου, του στρώματος και του αγγειακού ενδοθηλίου για να προκαλέσει αναγέννηση του ενδομητρίου (Cha et al., 2012). Τα αυξανόμενα επίπεδα οιστρογόνων παρατηρούνται στα πρώτα στάδια (Thomas et al., 1973). Αν και τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν δεκτικότητα της μήτρας, το παράθυρο εμφύτευσης παραμένει ανοικτό για παρατεταμένο χρονικό διάστημα σε χαμηλότερα επίπεδα οιστρογόνου, αλλά κλείνει ταχέως σε υψηλότερα επίπεδα σε πειραματόζωα (Ma et al., 2003). Η δεκτικότητα της μήτρας βελτιώνεται όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται κατά τη διάρκεια της περιόδου προ-εμφύτευσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τεχνητή γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά (Simón et al., 1998b).

Η προγεστερόνη επάγει τον σχηματισμό πινοπόδιων, επιθηλιακών κυττάρων (Martel κ.ά., 1987, Thie κ.ά., 1995). Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των πινοπόδιων είναι η απουσία της γλυκοπρωτεΐνης βλεννίνης 1 της κυτταρικής επιφάνειας (MUC1), η οποία αναστέλλει την προσκόλληση μεταξύ των κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης (Surveyor et al., 1995, Gipson et al., 2008).

Το πρώιμο έμβρυο εισέρχεται στην κοιλότητα της μήτρας ως μορίδιο (morula) (έμβρυο φτάνει τα 16-32 κύτταρα) και γίνεται βλαστοκύστη 32 έως 256-κυττάρων πριν από την εμφύτευση. Η εμφύτευση ξεκινά με την απώλεια διαφανούς ζώνης, γνωστή ως εκκόλαψη, περίπου 1-3 ημέρες μετά την είσοδο του μοριδίου στη μήτρα κατά την προετοιμασία για τη προσκόλληση. Η ενεργός βλαστοκύστη υφίσταται μεταβολές της δομής έτσι ώστε να παρατηρείται μια πιο ακανόνιστη επιφάνεια με περισσότερες μικρολάχνες με συσσώρευση κοκκίων γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα (Naeslund et al., 1980). Συμπερασματικά, το παράθυρο για επιτυχημένη εμφύτευση θα μπορούσε να οριστεί ως μια περιορισμένη χρονική περίοδος όταν το ενεργοποιημένο στάδιο της βλαστοκύστης είναι πάνω στην κατάσταση της δεκτικής της μήτρας (Paria κ.ά., 1993a).

2.2 Εμφύτευση

Η εμφύτευση αποτελείται από τρία στάδια:

1. η βλαστοκύστη έρχεται σε επαφή με τη θέση εμφύτευσης του ενδομητρίου (προσβολή),
2. τα τροφοβλαστικά κύτταρα της βλαστοκύστης συνδέονται με το δεκτικό ενδομήτριο επιθήλιο (προσκόλληση) και
3. τα εισβάλλοντα κύτταρα του τροφοβλάστη διασχίζουν την ενδομητρίαία επιθηλιακή βασική μεμβράνη και εισβάλλουν στο ενδομητρικό στρώμα (invasion) (Bischof & Campana, 1997).

2.3 Διαταραχές εμφύτευσης

Η κανονική εμφύτευση είναι ένας περιοριστικός παράγοντας στην ανθρώπινη αναπαραγωγή και κρίσιμος για μια επιτυχή εγκυμοσύνη. Αν και η γνώση σχετικά με τους μοριακούς μηχανισμούς στο δεκτικό ενδομήτριο και τη διαδικασία εμφύτευσης έχει αυξηθεί σημαντικά, η μετάφραση αυτής της βασικής έρευνας στην καθημερινή κλινική ρουτίνα είναι μάλλον περιορισμένη. Οι ανωμαλίες εμφύτευσης οδηγούν σε μια ομάδα διαταραχών που συμπεριλαμβάνουν διάφορες οντότητες: ανωμαλίες στο σχήμα του πλακούντα, εισαγωγή στο νεύρο του νωτιαίου μυελού, μηριαία αγγειακή κακή διάσπαση της μητέρας λόγω ελαττωματικής αναδιαμόρφωσης των μητρικών σπειροειδών αρτηριών, μη φυσιολογικά εντοπισμένο πλακούντα και νοσηρά προσκολλημένο πλακούντα (Norwitz, 2006, Vahanian 2016).

Η ανωμαλία της φθαρτοποίησης είτε από τραύμα είτε από έλλοιωμα του φθαρτού, όπως και στις περιπτώσεις εμφύτευσης του πλακούντα πριν από την εμφύτευση στο κάτω τμήμα της μήτρας ή κατά την καισαρική τομή, είναι ο κοινός παράγοντας στην αιτιολογία ανωμαλιών του πλακούντα. Η παθογένεση φαίνεται να συνεπάγεται μια ανώμαλη αλληλεπίδραση μεταξύ του φθαρτού και του τροφοβλάστη, οδηγώντας σε μια αποτυχία των μητρικών ιστών να συγκρατήσουν την εισβολή του τροφοβλάστη (Winship et al., 2015, Takahashi et al., 2017, Matsumoto et al, 2016, Imakawa et al., 2017). Πολλές υποθέσεις έχουν τεθεί για να εξηγήσουν αυτή την ανωμαλία. Ένα από αυτά είναι ότι οι παράγοντες που αντισταθμίζουν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας ή ενεργοποιούν τον αναστολέα ιστών των μεταλλοπρωτεϊνάσων που εκκρίνονται από το φθαρτό, είναι ανεπαρκείς σε περιοχές

με μειωμένη φθαρτοποίηση (Sharma et al., 2016). Μια άλλη πιθανότητα είναι η έλλειψη ισορροπίας στην παρακρινή / αυτοκρινή ρύθμιση μεταξύ της ελαττωματικής φθαρτοποίησης του ενδομητρίου και των διηθητικών τροφοβλαστών (Goh & Zalud, 2016).

Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν όλους τους παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη και τραυματισμό του ενδομητρίου. Ο προγενέστερος τοκετός με καισαρική τομή ή μια χειρουργική επέμβαση στη μήτρα, η αυθόρμητη ή επαγόμενη αποβολή και το ιστορικό προηγούμενης εγκυμοσύνης με ανώμαλο πλακούντα είναι τα πιο σημαντικά (Su et al., 2017, Pekar et al., 2017, Cheng & Lee, 2015, Shamshirsaz et al., 2017). Η ενδομητρίωση και η υποβοηθούμενη σύλληψη έχουν συσχετιστεί με μη φυσιολογικό πλακούντα (Azurah et al., 2014, Rombauts et al., 2014). Ένας αυξημένος αριθμός προγενέστερων τοκετών με καισαρική τομή είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου λόγω των πολλαπλών βλαβών της μήτρας (Heller et al., 2013).

2.4 Εμφυτεύσεις έκτοπης κύησης

Οι εξωμήτριες εγκυμοσύνες αποτελούν σημαντική αιτία μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες, εκτιμάται ότι το 1-2% όλων των εγκυμοσύνων είναι έκτοπες (Saraiya et al., 1999, CDC, 1995, Varma & Gupta, 2009), αντιπροσωπεύοντας το 3-5% των θανάτων που συνδέονται με την εγκυμοσύνη (Berg et al., 2010, Khan et al., 2006). Στις λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές, τα δεδομένα σχετικά με τις έκτοπες εγκυμοσύνες είναι σποραδικά. Ωστόσο, η θνησιμότητα των περιπτώσεων είναι σημαντικά υψηλότερη (Ali et al., 2011, Leke et al., 2004, Goyaux et al., 2003). Οι παράγοντες κινδύνου για μια έκτοπη εγκυμοσύνη περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται στην ηλικία, το ιστορικό πυελικής φλεγμονώδους νόσου, το κάπνισμα, τη στειρότητα, τη τεχνητή γονιμοποίηση in vitro και προηγούμενες έκτοπες εγκυμοσύνες (Varma & Gupta, 2009, Farquhar, 2005, Tay et al., 2000). Οι εκτιμώμενες μισές εξωμήτριες εγκυμοσύνες εμφανίζονται να οφείλονται σε καθυστέρηση στη μεταφορά γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα λόγω της βλάβης των σαλίγγων που προκαλείται από λοίμωξη ή χειρουργική επέμβαση (Paltieli et al., 2000). Έχει επίσης υποτεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα προγεστίνης που παρατηρούνται

με μερικές μεθόδους αντισύλληψης μόνο με προγεστίνη, ενώ παραλείπουν να εμποδίσουν την ωοθυλακιορρηξία, μπορεί να επηρεάσουν την σαλπινγική κινητικότητα και να αυξήσουν τον κίνδυνο έκτομης εγκυμοσύνης (McCann & Potter, 1994).

Κεφάλαιο 3^ο

3. Η παθοφυσιολογία του πλακούντα

3.1 Η παθοφυσιολογία

Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου (Intrauterine growth restriction, IUGR) καθορίζεται ως βάρος γέννησης χαμηλότερο από τη 10^η εκατοστιαία θέση για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης. Αναφέρεται σε έμβρυα που δεν μπόρεσαν να εκπληρώσουν το γενετικά προκαθορισμένο δυναμικό τους λόγω της δράσης γενετικών ή περιβαλλοντικών μηχανισμών. Μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό αναφέρεται σε έμβρυα με βάρος γέννησης χαμηλότερο από την 10^η εκατοστιαία θέση, χωρίς ύπαρξη παθολογικού αίτιου.

Η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο περιορισμός της ανάπτυξης μπορεί να οφείλεται στη μητέρα, στο έμβρυο και στο πλακούντα. Τα περισσότερα έμβρυα αναπτύσσουν ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης δευτερογενώς από αιτίες όπως η προεκλαμψία, η κακή διατροφή, η τοξικομανία, η χρήση οινόπνευματος και η χρήση καπνού. Η καθυστέρηση συμβαίνει συμμετρικά σε όλα τα όργανα με εμβρυϊκές αιτίες όπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συγγενείς δυσπλασίες και συγγενείς λοιμώξεις. Επιπρόσθετα, η αποκόλληση πλακούντα, η πλακουντική έμφραξη και η παρουσία μιας ομφαλικής αρτηρίας (αντί για δύο) προκαλούν ασύμμετρη καθυστέρηση της ανάπτυξης, η οποία είναι επίσης γνωστή ως «*head sparing*». Ο κοινός παράγοντας μεταξύ αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι ότι η ροή του αίματος στο έμβρυο τίθεται σε κίνδυνο είτε μέσω αγγειοσυστολής ή απώλειας αίματος.

Οι διαγνώσεις ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης είναι δύσκολες στη μήτρα. Επομένως, η ανίχνευση εξαιρετικά συσχετιζόμενων καταστάσεων όπως το ανεξήγητο ολιγοϋδράμνιο (περίπου 85% των νηπίων IUGR έχουν επίσης ολιγοϋδράμνιο) θα πρέπει να δικαιολογήσουν περαιτέρω αξιολόγηση. Η αξιολόγηση για το IUGR περιλαμβάνει την υπερηχογραφία Doppler καθώς και ανάλυση του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους, του όγκου του αμνιακού υγρού και της κατάστασης της αρτηριακής πίεσης της μητέρας (Sharma et al., 2016, Baschat et al., 2004).

Το χοριοκαρκίνωμα είναι κακοήθης όγκος βλαστικών κυττάρων των κυτταροτροφοβλαστών και των συγκυτιωροφωβλαστικών κυττάρων. Τα κύτταρα όγκου μιμούνται τον ιστό του πλακούντα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αγγεία που να ανταλλάσσουν θρεπτικά συστατικά. Το χοριοκαρκίνωμα μπορεί να εξελιχθεί σε ένα μικρό αιμορραγικό όγκο και μπορεί εύκολα να εισβάλει στα μητρικά αιμοφόρα αγγεία που οδηγούν σε πρόωμη αιματογενή εξάπλωση σε όλη την κυκλοφορία. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως μια μήτρα μεγαλύτερη από την αναμενόμενη για την ηλικία κύησης. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει υπερηχογράφημα. Οι εξετάσεις αίματος τυπικά δείχνουν αυξημένη β-hCG. Τα υψηλά επίπεδα hCG μπορούν να οδηγήσουν σε κύστες στις ωοθήκες. Αυτός ο όγκος γεννητικών κυττάρων συνήθως αποκρίνεται ανεπαρκώς στη χημειοθεραπεία. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές περιπτώσεις όπου η χημειοθεραπεία μετά την εκτομή μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχή έκβαση (Smith et al., 2005, Wreczycka-Cegielnny et al., 2018).

Η προεκλαμψία, που συνήθως εμφανίζεται στο τρίτο τρίμηνο, είναι υπέρταση που προκαλείται από εγκυμοσύνη με αυξημένη ολική περιφερική αντίσταση, αλλά η παθογένεση δεν είναι καλά κατανοητή. Η βιβλιογραφία παρέχει στοιχεία για ανισορροπία των αγγειογόνων και αντι-αντιγονικών παραγόντων καθώς και ελαττωματική διαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας, η οποία τελικά οδηγεί στην προηγούμενη υπόθεση. Αυτή η δυσαναλογία ευνοεί τους αντι-αγγειογόνους παράγοντες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα όργανα της μητέρας. Όσον αφορά τη διάγνωση της προεκλαμψίας, η υπέρταση συνοδεύεται με ένα από τα ακόλουθα: αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία ή πνευμονικό ή εγκεφαλικό οίδημα.

3.2 Ανωμαλίες του πλακούντα

Ο πλακούντας είναι ένα κρίσιμο όργανο της μητέρας με εμβρυϊκά (chorion frondosum) και μητρικά (decidua basalis) συστατικά. Η ανάπτυξη του πλακούντα αρχίζει με την εμφύτευση της βλαστοκύστης στη μήτρα της μητέρας και εξελίσσεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στο τέλος του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η μητρική παροχή αίματος στον πλακούντα είναι πλήρης. Ο πλακούντας έχει πολυάριθμες και σύνθετες, αναπτυξιακά βασικές λειτουργίες όπως η διατροφή, η απέκκριση και η ανοσολογική και ενδοκρινική λειτουργία. Ο

φυσιολογικός πλακούντας είναι ένα στρογγυλό ή ωοειδές όργανο που προσκολλάται στο τοίχωμα της μήτρας και έχει διάμετρο περίπου 22 cm. Το πάχος του πλακούντα είναι περίπου 2-2,5 cm και ζυγίζει περίπου το ένα έκτο του βάρους του εμβρύου (Drăgușin et al., 2005). Έτσι, μια φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα είναι σημαντική για μια χωρίς προβλήματα εμβρυϊκή ανάπτυξη. Συνεπώς, οι ανωμαλίες του πλακούντα μπορεί να κυμαίνονται από δομικές ανωμαλίες έως διαταραχές της λειτουργίας του (Drăgușin et al., 2005).

3.2.1 Ανωμαλίες θέσεως εμφύτευσης του πλακούντα (επιχείλιος, παραχείλιος, επιπωματικός)

Ανάλογα με τη θέση εμφύτευσης του πλακούντα, διακρίνονται τρεις μη φυσιολογικές καταστάσεις. Στο φυσιολογικό πλακούντα, το όριο του είναι μεγαλύτερο κατά 2 εκατοστόμετρα από το τραχηλικό στόμιο. Στις μη φυσιολογικές περιπτώσεις :

- Τον παραχείλιο πλακούντα. Στη περίπτωση αυτή το όριο του πλακούντα φτάνει ακριβώς το τραχηλικό στόμιο.
- Τον επιχείλιο πλακούντα. Στη περίπτωση αυτή το όριο του πλακούντα, καλύπτει το τραχηλικό στόμιο και
- Τον επιπωματικό πλακούντα. Στη περίπτωση αυτή όλος ο πλακούντας ή το μεγαλύτερο μέρος αυτού καλύπτει το τραχηλικό στόμιο.

3.2.2 Ανωμαλίες του σχήματος του πλακούντα

Η πλειονότητα από τους πλακούντες στο ανθρώπινο είδος έχει σχήμα κυκλικό ή οβάλ. Παρόλα αυτά υπάρχουν και συναντώνται και άλλα σχήματα. Στη περίπτωση που ο πλακούντας είναι παράτυπος, η μορφή και το σχήμα του καθορίζονται από τη θέση, την αιμάτωση, τη πιθανή ατροφία, και την αρχική εμφύτευση. Οι ανωμαλίες αυτές του σχήματος μπορεί να προκύπτουν είτε από παθολογικά γονίδια του εμβρύου που εκφράζονται από τον πλακούντα, είτε από ένα μη φυσιολογικό μητρικό περιβάλλον, είτε από μια ανώμαλη αλληλεπίδραση εμβρύου-μητέρας.

3.2.3 Δίλοβος πλακούντας - Παραπλακούντας

Ο δίλοβος πλακούντας είναι μια από τις εντυπωσιακότερες ανωμαλίες του πλακούντα. Στη περίπτωση αυτή οι σχεδόν ισομεγέθης λοβοί του πλακούντα

διαχωρίζονται από ένα τμήμα των μεμβρανών. Παρατηρείται στο 1% έως 3% των κήσεων. Στη περίπτωση ασυμμετρίας μεγέθους των λοβών, με τον ένα λοβό να είναι πολύ μικρότερος από τον άλλο, τότε λέμε ότι ο μεγαλύτερος – κύριος – πλακούντας διαθέτει παραπλακούντα.

3.2.4 Περιχαρακωμένος πλακούντας και κρασπεδωτός πλακούντας

Στις περιπτώσεις των κρασπεδωτών και περιχαρακωμένων πλακούντων, οι μεμβράνες του χορίου δεν εισερχονται στο άκρο του πλακούντα αλλά μάλλον σε κάποια απόσταση προς τα μέσα από το περιθώριο, προς τον ομφάλιο λώρο. Στο περιθώριο, βρίσκει κανείς συνήθως μεταβλητές ποσότητες ινώδους, πρόσφατους θρόμβους, και παλιό αίμα. Σε ολοκληρωτική κρασπέδωση, υπάρχει πλήρες περιφερειακό δαχτυλίδι που περιορίζει τη συνολική επιφάνεια του χορίου. Στην περιφέρεια, προεξέχει "γυμνός" πλακούντιακός ιστός. Το ινώδες που υπάρχει στην εισαγωγή των μεμβρανών προκαλεί πτύχωση των μεμβρανών, η οποία είναι χαρακτηριστική των κρασπεδωτών πλακούντων. Το άμνιο μπορεί να ακολουθήσει το χόριο σε πτύχωση, ή συνηθέστερα, καλύπτει την πτύχωση χωρίς περίπτυξη. Όταν δεν παρατηρείται πτύχωση των μεμβρανών, αυτό ονομάζεται περιχαρακωση πλακούντα. Αυτές οι δύο μορφές δεν μπορούν να διακριθούν σε αρκετές περιπτώσεις και υπάρχει μείγμα κοινών χαρακτηριστικών. Υπάρχει σοβαρή ευπάθεια, και μπορεί να υπάρξει αιμορραγία στο περιθώριο του πλακούντα.

3.2.5 Ανωμαλίες του Συμφυτικού - Στιφρού - Διεισδυτικού (Accreta - Increta – Percreta) πλακούντα

Η μη φυσιολογική εμφύτευση του πλακούντα (accreta, increta, percreta) περιγράφεται χρησιμοποιώντας ένα γενικό κλινικό όρο νοσηρά προσκολλημένο πλακούντα (morbidly adherent placenta, MAP) (Hill, 2018). Εάν δεν διαγνωστεί πριν από τον τοκετό, ο νοσηρά προσκολλημένος πλακούντας μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφική αιμορραγία μετά τον τοκετό, με επιλοκές που απειλούν τη ζωή της μητέρας. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την αυξημένη ηλικία της μητέρας, προηγούμενο τοκετό με καισαρική τομή ή μυομεκτομή, πολλαπλές κήσεις (Sharma et al., 2017). Οι αναφερόμενες συχνότητες εμφάνισης είναι από 1:2500 έως 1:7000 εγκυμοσύνες το 2007 (Son et al., 2007) έως 1:533 τοκετούς το 2017 (Sharma et al., 2017).

Όταν οι λάχνες του πλακούντα προσκολλούνται στο μυομήτριο και όχι στο φθαρτό, ονομάζεται ανωμαλία συμφυτικού πλακούντα, όταν ο τροφοβλάστης διεισδύει στο μυομήτριο, ονομάζεται ανωμαλία στιφρού πλακούντα, ενώ όταν ο πλακούντας διήθεται πέραν του μυομητρίου ή τα γειτονικά όργανα ονομάζεται ανωμαλία διεισδυτικού πλακούντα. Η ανωμαλία συμφυτικού πλακούντα και η ανωμαλία στιφρού πλακούντα είναι σπάνιες διαταραχές, που αντιπροσωπεύουν <20% των περιπτώσεων του (Wong et al., 2008). Αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε πιο σοβαρές επιπλοκές (60% μητρική νοσηρότητα (Sumigama et al., 2007), 7-10% μητρική θνησιμότητα (Chandrahara et al., 2012)). Το πιο σημαντικό μέτρο για τη μείωση αυτών των δυνητικά θανατηφόρων επιπλοκών είναι η διάγνωση του προγεννητικού υπερηχογραφήματος.

3.2.6 Προδρομικός πλακούντας

Αυτός ο τύπος παθολογίας περιγράφηκε αρχικά περιγράφηκε το 1685 από τον Paul Portal, Γάλλο ιατρό (Dunn, 2006), ως κύρια αιτία αιμορραγίας, με δυνητική απειλή ζωής για τη μητέρα και το έμβryo. Ορίστηκε ως ο πλακούντας που καλύπτει πλήρως ή εν μέρει το εσωτερικό του τράχηλου της μήτρας. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της πάθησης είναι 1 στις 200-250 εγκυμοσύνες (Rathbun & Hildebrand, 2017). Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου συγκαταλλέγονται ο προγενέστερος τοκετός με καισαρική τομή, προηγούμενη άμβλωση, προηγούμενη ενδομήτρια χειρουργική επέμβαση, το κάπνισμα, πολλαπλή κύηση και η αυξημένη ηλικία της μητέρας. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση προδρομικού πλακούντα είναι 12 φορές υψηλότερος σε γυναίκες με ιστορικό προδρομικό πλακούντα σε προηγούμενη κύηση. Μερικές μελέτες κατέδειξαν αυξημένο ποσοστό επιπλοκών του πλακούντα σε γυναίκες με προδρομικό πλακούντα (Baumfeld et al., 2015). Ωστόσο, σε μια αναδρομική μελέτη γυναικών με πλήρη ή μερικό προδρομικό πλακούντα, δεν καταγράφηκε περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου (Harper et al., 2010).

3.2.7 Προδρομικά αγγεία

Τα προδρομικά αγγεία είναι μια σπάνια κατάσταση, κατά την οποία τα εμβρυϊκά αιμοφόρα αγγεία διασχίζουν το κατώτερο τμήμα της μήτρας, χωρίς υποστήριξη από τον ομφάλιο λώρο ή τον ιστό του πλακούντα. Αυτή η παθολογική δομή μπορεί να προκαλέσει απώλεια αίματος στο έμβryo, με σημαντική νεογνική

νοσηρότητα ή θάνατο σε περίπτωση αυθόρμητης ρήξης μεμβρανών ή αμνιοτομής. Επίσης, μπορεί να προκύψουν επιβραδύνσεις της καρδιάς του εμβρύου και βραδυκαρδία, εάν εμφανιστεί συμπίεση αυτών των αγγείων (Ruiter et al., 2016). Η κατάσταση αυτή παρατηρείται σε 1:2500-5000 εγκυμοσύνες (Oyelese & Smulian, 2006). Η προγεννητική διάγνωση γίνεται με υψηλή ακρίβεια με υπερηχογράφημα, με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 99-99,8%, εάν χρησιμοποιείται διαστρωματική έγχρωμη εξέταση Doppler (Ruiter et al., 2016). Αν δεν αναγνωριστεί πριν από την έναρξη του τοκετού, το ποσοστό θνησιμότητας του εμβρύου κυμαίνεται μεταξύ 22,5 και 100% (Lijoi et al., 2003).

3.3 Όγκοι πλακούντα

Οι όγκοι του πλακούντα κατανέμονται σε τροφοβλαστικούς και μη τροφοβλαστικούς όγκους. Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν χοριοαγγειώματα, τερατώματα, αιμαγγειώματα και αιματώματα. Τα χοριοαγγειώματα του πλακούντα είναι καλοήθεις αγγειακοί όγκοι και είναι οι πιο συνηθισμένοι όγκοι του πλακούντα με επιπολασμό 1% (Amer & Heller, 2010). Τα μεγάλα χοριοαγγειώματα του πλακούντα είναι σπάνια και μπορεί να οδηγήσουν σε επιπλοκές της εγκυμοσύνης και φτωχά περιγεννητικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής αναιμίας, εμβρυϊκό ύδρωπα, περιορισμό ανάπτυξης, πολυϋδράμνιο και πρόωρο τοκετό (Amer & Heller, 2010).

Όπως προαναφέρθηκε το χοριοαγγειώμα είναι ο πιο συνηθισμένος μη τροφοβλαστικός αγγειακός όγκος του πλακούντα, αν και η ακριβής αιτιολογία του δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως, θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα ενός μη φυσιολογικού πολλαπλασιασμού αγγείων σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης του ινώδους στρώματος που προκύπτει από τον χοριακό ιστό (Lim et al., 2015; Sepulveda et al., 2009). Η προγεννητική διάγνωση του χοριοαγγειώματος του πλακούντα βασίζεται στην απεικόνιση μιας καλώς περιγεγραμμένης μάζας στο πλακούντα, ομοιογενούς ή ετερογενούς δομής που βρίσκεται στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της καρδιομεγαλίας, του πολυϋδραμνίου, της αυξημένης ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) και του εμβρυϊκού ύδρωπα μπορούν να συνυπάρχουν με τον όγκο (Amer & Heller, 2010; Sepulveda et al., 2003;

Liu et al., 2013). Το μέγεθος της μάζας, η παρουσία εμβρυϊκού ύδρωπα και η ηλικία κύησης κατά την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί ως οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της περιγεννητικής έκβασης σε εγκυμοσύνες που περιπλέκονται από το χοριοαγγείωμα (Wallenburg, 1971; Iacovella et al., 2014).

Τα περισσότερα χοριοαγγειώματα είναι μικρές ασυμπτωματικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται μόνο μετά τον τοκετό μετά από προσεκτικό έλεγχο του πλακούντα (Wallenburg, 1971). Αντίθετα, μεγάλοι όγκοι έχουν συσχετιστεί με ένα πλήθος δυσμενών περιγεννητικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένου του περιορισμού της ανάπτυξης, της πρόωρης γέννησης, του ενδομήτριου θανάτου και την ανώμαλη νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη του εμβρύου (Iacovella et al., 2014). Η βιβλιογραφία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ του χοριοαγγειώματος του πλακούντα και των δυσμενών περιγεννητικών αποτελεσμάτων είναι πιθανό να είναι προκατειλημμένη λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος δημοσιευμένων μελετών, της συμπερίληψης περιπτώσεων που επηρεάζονται κυρίως από τον εμβρυϊκό ύδρωπα και συνεπώς υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, την ετερογένεια στην ηλικία κύησης κατά τη διάγνωση, το μέγεθος του όγκου και τα παρατηρούμενα αποτελέσματα (Amer & Heller, 2010; Sepulveda et al., 2003, Iacovella et al., 2014, Wou et al., 2011; Zanardini et al., 2010).

3.4 Αποκόλληση πλακούντα

Η αποκόλληση πλακούντα, ορίζεται ως ο πλήρης ή μερικός διαχωρισμός ενός φυσιολογικού πλακούντα πριν από το τοκετό και συμβαίνει στο 0,4-1% των κύσεων (Baumann et al., 2000). Οι επίπτωσεις ποικίλλουν ελαφρά στους διάφορους πληθυσμούς (Ananth & Cnattingius, 2007) και έχει αυξηθεί σε μερικές μελέτες (Ananth et al., 2005) αλλά όχι όλες (Ananth et al., 2005). Έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 50 διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου ή δείκτες κινδύνου για την αποκόλληση πλακούντα με το κάπνισμα, τη προεκλαμψία και το ιστορικό προηγούμενης αποκόλλησης του πλακούντα να είναι το ισχυρότερο. Παρόλο που είναι γνωστοί πολλοί παράγοντες κινδύνου ή δείκτες κινδύνου, η αιτία αποκόλλησης πλακούντα συχνά παραμένει ανεξήγητη.

Η αποκόλληση πλακούντα είναι μία από τις πιο σημαντικές αιτίες της μητρικής νοσηρότητας και της περιγεννητικής θνησιμότητας (Bodelon et al., 2009). Τόσο οι μητρικοί όσο και οι περιγεννητικοί κίνδυνοι που συνδέονται με την αποκόλληση πλακούντα εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της αποκόλλησης. Οι μητρικοί περιγεννητικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν την αιμορραγία, την ανάγκη για μετάγγιση αίματος, την επείγουσα υστερεκτομή, τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulopathy, DIC), νη εφρική ανεπάρκεια και ακόμη και το μητρικό θάνατο (Tikkanen et al., 2009). Οι κίνδυνοι του εμβρύου σχετίζονται με την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, το πρόωρο τοκετό, την ασφυξία (Ananth et al., 1999). Η επιβίωση του εμβρύου εξαρτάται όχι μόνο από τη σοβαρότητα της αποκόλλησης αλλά και από την περίοδο της κύησης (Ananth et al., 2001).

Ο συνολικός επιπολασμός της αποκόλλησης του πλακούντα κυμαίνεται από 0,4 έως 1,0% (Baumann et al., 2000). Η συχνότητα αποκόλλησης πλακούντα φαίνεται να είναι χαμηλότερη στις σκανδιναβικές χώρες από ό,τι στις ΗΠΑ (Ananth & Cnattingius, 2007). Είναι υψηλότερος στις εβδομάδες 24-26 της κύησης και μειώνεται με την πρόοδο της κύησης (Rasmussen et al., 1996). Πάνω από το 50% των περιπτώσεων εμφανίζονται πριν από την 37^η εβδομάδα της κύησης (Ananth et al., 1999). Ορισμένες (Saftlas et al., 1991) αλλά όχι όλες οι μελέτες (Ananth et al., 2005) αναφέρουν αύξηση των συνολικών ποσοστών.

Η ηλικία και οι προηγούμενες κυήσεις έχουν συνδεθεί με την αποκόλληση πλακούντα (Baumann et al., 2000, Lindqvist & Hapbach, 2006). Παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 35 ετών), αλλά συνήθως η αύξηση αυτή οφείλεται σε προηγούμενες κυήσεις (τρεις ή περισσότερες κυήσεις) ανεξάρτητα από την ηλικία (Baumann et al., 2000). Σε μία μελέτη, ούτε οι προηγούμενες κυήσεις ούτε η μητρική ηλικία αύξησαν τον κίνδυνο (Krohn et al., 1987). Σε άλλη μελέτη, η ηλικία μητέρας > 35 ετών αύξησε τις πιθανότητες αποκόλλησης πλακούντα μεταξύ των γυναικών που γίνονται πρώτη φορά μητέρες, αλλά όχι των γυναικών με πολλαπλές κυήσεις (Baumann et al., 2000). Σε πολλές άλλες μελέτες, η προχωρημένη μητρική ηλικία υπήρξε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (Rasmussen et al., 1996). Επίσης, σε μερικές μελέτες, οι μητέρες κάτω των 20 ετών ήταν ομάδα κινδύνου

(Karegard & Gennser, 2986). Εντούτοις, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι οι λόγοι πιθανότητας ηλικίας και προηγούμενων κυήσεων είναι χαμηλοί και η κλινική σημασία μπορεί να είναι περιορισμένη. Έγχρωμες γυναίκες, άγαμες και γυναίκες από ασθενέστερες οικονομικοκοινωνικές ομάδες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αποκόλλησης (Krohn et al., 1987).

3.4.1 Κάπνισμα

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος αποκόλλησης πλακούντα που σχετίζεται με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνεται από 1,5 έως 2,5 (Mortensen et al., 2001). Η εξάρτηση από τη δόση ήταν ισχυρή στις περισσότερες από τις μελέτες (Ananth et al., 2005), αλλά όχι σε όλες (Høgborg et al., 2007). Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει κατώτατο όριο περίπου στα 10 τσιγάρα την ημέρα, μετά το οποίο ο κίνδυνος παραμένει σχετικά σταθερός (Ananth et al., 1999). Μεταξύ των γυναικών με προηγούμενη αποκόλληση, ο κίνδυνος αποκόλλησης αυξάνεται ανεξάρτητα από τις συνήθειες καπνίσματος (Ananth et al., 2005). Η διακοπή του καπνίσματος πριν από την εγκυμοσύνη ή τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο στα επίπεδα των μη καπνιστών (Ananth et al., 2005). Το κάπνισμα από το πατέρα αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για αποκόλληση πλακούντα και διπλασιάζει τον κίνδυνο (Tikkanen et al., 2006). Ωστόσο, αν και οι δύο γονείς καπνίζουν ο κίνδυνος είναι πρόσθετος και σχεδόν πενταπλάσιος (Tikkanen et al., 2006).

3.4.2 Υπερτασικές διαταραχές

Η χρόνια υπέρταση περιπλέκει το 0,3-0,8% των εγκυμοσύνων και η αύξηση της ηλικίας της μητέρας, προηγούμενες κυήσεις, το κάπνισμα και γυναίκες της μαύρης φυλής αυξάνουν τον κίνδυνο (30). Σε ορισμένες (Ananth et al., 2007), αλλά όχι σε όλες τις μελέτες (Ananth et al., 1997), η χρόνια υπέρταση υπήρξε παράγοντας κινδύνου για την αποκόλληση του πλακούντα. Σε μία μελέτη, το ποσοστό αποκόλλησης μεταξύ των γυναικών με ή χωρίς χρόνια υπέρταση ήταν 1,56 και 0,6% αντίστοιχα (Ananth et al., 1997). Μετά την προσαρμογή για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση είχαν 2,4 φορές αυξημένο κίνδυνο αποβολής (Ananth et al., 1997). Σε άλλη μελέτη, οι γυναίκες με χρόνια υπέρταση δεν εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο αποκόλλησης (Ananth et al., 1997). Η χρόνια υπέρταση παρουσία προεκλαμψίας αύξησε τον κίνδυνο αποκόλλησης πλακούντα 2,8 έως 7,7

φορές (Ananth et al., 1997). Παρόλο που η σοβαρή προεκλαμψία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την αποκόλληση του πλακούντα (Ananth et al., 1997), η παροδική υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη και η ήπια προεκλαμψία έχουν επίσης συνδεθεί με την αποκόλληση του πλακούντα σε μερικές (Høgberg et al., 2007), αλλά όχι όλες οι μελέτες (Ananth et al., 1997). Ο κίνδυνος αποκόλλησης αυξάνεται περαιτέρω στις γυναίκες με υπερτασικές διαταραχές που καπνίζουν (Høgberg et al., 2007).

3.4.3 Υπερομοκυστεϊναιμία και θρομβοφιλία

Υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της υπερομοκυστεϊναιμίας και της αποκόλλησης του πλακούντα (Ray & Laskin, 1999). Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι ένας ισχυρός δείκτης ανεπάρκειας φυλλικού οξέος και ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ (Ray & Laskin, 1999). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί επίσης να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για αποκόλληση πλακούντα (Ray & Laskin, 1999). Σε άλλη μελέτη, το υψηλό φυλλικό οξύ των ερυθροκυττάρων μείωσε τον κίνδυνο αποκόλλησης του πλακούντα (Steegers-Theunissen et al., 2004). Σε μερικές μελέτες, η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ υπήρξε παράγοντας κινδύνου για αποκόλληση του πλακούντα (Steegers-Theunissen et al., 2004). Οι κληρονομικές και επίκτητες θρομβοφιλίες αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και δυσμενών αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης (Robertson et al., 2006). Μία από τις πρώτες μελέτες διαπίστωσε ότι το 65% των γυναικών με προεκλαμψία, με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, η ανεξήγητη θνησιγενεία ή η αποκόλληση πλακούντα είχε κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία (Kupferminc et al., 1997). Ο κίνδυνος που παρατηρείται σε μεμονωμένες μελέτες έχει μεταβληθεί λόγω του διαφορετικού σχεδιασμού των μελετών (Robertson et al., 2006). Η ομόζυγη μετάλλαξη του σημείου C677T της αναγωγάσης του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού έχει συνδεθεί με την αποκόλληση του πλακούντα σε αρκετές (Nurk et al., 2004), αλλά όχι όλες οι μελέτες (Kupferminc et al., 1997). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ της αποκόλλησης του πλακούντα και της μετάλλαξης του ετεροζυγωτικού παράγοντα V Leiden (Kupferminc et al., 1997).

Ωστόσο, σε μια μελέτη στη Φιλανδία, ο πολυμορφισμός M385T στο γονίδιο του παράγοντα V, αλλά όχι η μετάλλαξη Leiden, συσχετίστηκε με την αποκόλληση

του πλακούντα (Jaaskelainen et al., 2004). Μια σουηδική μελέτη 102 γυναικών με αποκόλληση απέτυχε επίσης να δείξει διαφορά στον συντελεστή V Leiden του φορέα μεταξύ περιπτώσεων και ατόμων ελέγχου (Prochazka et al., 2003). Ο επιπολασμός της ετερόζυγης γονιδιακής μετάλλαξης της προθρομβίνης αυξάνεται οκτώ έως εννιά φορές μεταξύ των γυναικών με αποκόλληση του πλακούντα (Kupferminc et al., 2005). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία άλλων θρομβοφιλιών και αποκόλλησης του πλακούντα (Robertson et al., 2006). Ο συνδυασμός της υπερομοκυστεϊναιμίας και της θρομβοφιλίας αυξάνει τον κίνδυνο αποκόλλησης του πλακούντα τρεις έως επτά φορές (Eskes, 2001).

3.4.4 Πρόωρη ρήξη μεμβρανών και χοριοαμνιονίτιδα

Περίπου το 4-12% των ασθενών με πρόωρη ρήξη μεμβρανών (preterm premature rupture of the membranes, PPRM) πριν από την 37^η εβδομάδα κύησης εμφανίζουν αποκόλληση πλακούντα (Mercer, 2003). Ο κίνδυνος αυξάνεται με τη μείωση της ηλικίας κύησης κατά τη ρήξη των μεμβρανών (Mercer, 2003).

Σε ορισμένες γυναίκες με πρόωρη ρήξη μεμβρανών, η ξαφνική μείωση του όγκου της μήτρας μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση του πλακούντα (Ananth et al., 1996). Αντίθετα, οι γυναίκες που εκτίθενται σε παρατεταμένη πρόωρη ρήξη μεμβρανών, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αποκόλλησης του πλακούντα εάν ο χρόνος από τη ρήξη των μεμβρανών έως το τοκετό υπερβαίνει τις 24 ώρες (Ananth et al., 2004).

Η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών συχνά συσχετίζεται με ανερχόμενη ενδομήτρια μόλυνση. Σε μία μελέτη, τα ποσοστά αποκόλλησης μεταξύ των γυναικών με ή χωρίς ενδομήτρια λοίμωξη ήταν 4,8 και 0,8% αντίστοιχα (Ananth et al., 2004). Η αναλογία των ενδομήτριων μολύνσεων σε όλες τις αποκολλήσεις ήταν 6.7% (Ananth et al., 2004). Σε άλλη μελέτη, ο ρυθμός της ιστολογικά επιβεβαιωμένης χοριοαμνιονίτιδας ήταν 30% στις γυναίκες με αποκόλληση του πλακούντα (Nath et al., 2007). Η σοβαρή χοριοαμνιονίτιδα συσχετίστηκε έντονα με την αποκόλληση του πλακούντα και στις κανονικές και πρόωρες εγκυμοσύνες (Nath et al., 2007).

3.4.5 Τραύμα

Περίπου 6% όλων των περιπτώσεων τραυματισμού (Pearlman et al., 1990) και 20-25% των μεγάλων περιπτώσεων τραυματισμού (Vaizey et al., 1994) σχετίζονται με αποκόλληση του πλακούντα, αλλά η αποκόλληση του πλακούντα είναι δύσκολο να προβλεφθεί με βάση τη σοβαρότητα του τραύματος (Pearlman et al., 1990). Η αποκόλληση του πλακούντα συνήθως εκδηλώνεται μέσα σε 6-48 ώρες μετά το τραυματισμό, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί έως και 5 ημέρες αργότερα (Pearlman et al., 1990).

3.4.6 Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την αποκοπή του πλακούντα περιλαμβάνουν την προηγούμενη καισαρική τομή και κάποια ανωμαλία της μήτρας (Hemminki et al., 1996). Επιπλέον, ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα αυξάνεται στην επόμενη εγκυμοσύνη μετά από δυσμενή αποτελέσματα εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης πρόωρης γέννησης, της παροδικής υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη, της προεκλαμψίας ή της θησιγένειας (Rasmussen et al., 1999). Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ένα σύνθετο παράγοντα για αυτές τις καταστάσεις (Rasmussen et al., 1999). Τα μικρά και μεγάλα διαστήματα μεταξύ των εγκυμοσυνών έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αποκόλλησης του πλακούντα (Rasmussen et al., 1999). Σύμφωνα με μερικές μελέτες, ο πρώτος τοκετός με καισαρική τομή αυξάνει τον κίνδυνο αποκόλλησης του πλακούντα κατά 30-40% στην επόμενη εγκυμοσύνη σε σύγκριση με τις γυναίκες που έχουν πρώτο φυσιολογικό τοκετό (Rasmussen et al., 1999). Σύμφωνα με μια φινλανδική μελέτη, ο κίνδυνος αυτός ήταν 2,4 φορές μεγαλύτερος μεταξύ γυναικών στη πρώτη εγκυμοσύνη και 3,9 φορές μεγαλύτερος μεταξύ των γυναικών με πολλαπλές κυήσεις με την καισαρική τομή (Hemminki et al., 1996). Εάν το διάστημα μεταξύ των κυήσεων είναι μικρότερο από 1 χρόνο, ο κίνδυνος αποκόλλησης αυξάνεται κατά 52% στις γυναίκες με πρώτο φυσιολογικό τοκετό και κατά 111% σε γυναίκες με πρώτο τοκετό με καισαρική τομή (Getahun et al., 2006). Μπορεί επίσης να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αποκόλλησης του πλακούντα και συγγενών δυσπλασιών της μήτρας (Tikkanen et al., 2006).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη για την αποκόλληση του πλακούντα είναι ο προδρομικός πλακούντας, η αιμορραγία κατά τη

διάρκεια της εγκυμοσύνης, η πολλαπλές εγκυμοσύνες και η χρήση οινόπνευματος και κοκαΐνης (Salihu et al., 2005). Η αιμορραγία στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο αποκόλλησης σε μεταγενέστερες κύηση (Ananth et al., 2006). Η ανίχνευση ενός υποχοριονικού ή οπισθοκέντρου αιματώματος κατά το πρώτο τρίμηνο με υπερηχογράφημα αυξάνει τον κίνδυνο για επακόλουθη αποκόλληση του πλακούντα 6 έως 11 φορές (Ball et al., 1996, Nagy et al., 2003).

Σε μία μελέτη, η αιμορραγία μετά την 28^η εβδομάδα κύησης και προδρομικό πλακούντα ήταν οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες αποκόλλησης του πλακούντα (Baumann et al., 2006). Μεταξύ των γυναικών με προδρομικό πλακούντα, ο κίνδυνος ήταν τρεις έως τέσσερις φορές μεγαλύτερος, και μεταξύ των γυναικών με αιμορραγία της μήτρας μετά την 28^η εβδομάδα κύησης ο κίνδυνος ήταν 12 έως 19 φορές μεγαλύτερος (Baumann et al., 2006). Εάν η αιμορραγία της μήτρας εμφανιστεί πριν την 28^η εβδομάδα κύησης, ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα ήταν διπλάσιος (Baumann et al., 2006).

Ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος σε δίδυμες εγκυμοσύνες (Baumann et al., 2006), παρόλο που δεν το έδειξαν όλες οι μελέτες (Kramer et al., 1997). Η ασύμφωνη ανάπτυξη των δίδυμων είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την αποκόλληση του πλακούντα (Ananth et al., 2003). Ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα αυξάνεται λόγω της κατανάλωσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ορισμένες (Marbury et al., 1983), αλλά όχι σε όλες τις μελέτες (Kramer et al., 1997). Σε μία μελέτη, ο κίνδυνος θνησιγένειας ήταν υψηλότερος μεταξύ των χρηστών αλκοόλ, κυρίως λόγω της αποκόλλησης του πλακούντα (Kaminski et al., 1976). Στις ΗΠΑ, η χρήση κοκαΐνης κατά την εγκυμοσύνη είναι περίπου 10% σε επιλεγμένους πληθυσμούς (Baumann et al., 2006, Miller et al., 1995). Ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα στους χρήστες κοκαΐνης αυξάνεται κατά 3,9 έως 8,6 φορές (Miller et al., 1995).

Συμπερασματικά, η αποκόλληση του πλακούντα είναι μια σύνθετη ασθένεια. Παρόλο που είναι γνωστοί διάφοροι παράγοντες κινδύνου, η αιτιοπαθογένεση δεν είναι πλήρως κατανοητή. Αν και η αποκόλληση του πλακούντα είναι σχετικά σπάνια, οι συνέπειες μπορεί να είναι σοβαρές για τη μητέρα και για το έμβρυο. Παρά την

έρευνα, η αποκόλληση του πλακούντα εξακολουθεί να είναι ένας «μεγάλος άγνωστος».

3.5 Η ανεπάρκεια του πλακούντα

Η ανεπάρκεια του πλακούντα είναι μια διαδικασία που οδηγεί σε προοδευτική χειροτέρευση της λειτουργίας του πλακούντα και μείωση της διαπλακουντιακής μεταφοράς οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο. Η προκύπτουσα υποξαιμία του εμβρύου είναι το κύριο ερέθισμα που εμπλέκεται στη μείωση της εμβρυϊκής ανάπτυξης ως προσπάθεια να μειωθούν οι μεταβολικές απαιτήσεις από το αναπτυσσόμενο έμβryo (Lackman et al., 2001a). Ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου (Fetal growth restriction, FGR) είναι η δεύτερη αιτία του περιγεννητικού θανάτου μετά τα πρόωρα νεογνά και μπορεί να περιπλέξει έως και το 4-6% όλων των κύσεων (Ghidini et al., 1996). Σε σύγκριση με τα φυσιολογικά αναπτυσσόμενα έμβρυα, τα έμβρυα με FGR εμφανίζουν πέντε έως έξι φορές υψηλότερο κίνδυνο περιγεννητικού θανάτου και τριπλάσιο κίνδυνο αυθόρμητου πρόωρου τοκετού (Lackman et al., 2001b). Επί του παρόντος, τουλάχιστον το 50% των εμβρύων με περιορισμένη ανάπτυξη παραμένει μη ανιχνεύσιμο μέχρι το τοκετό (de Jong et al., 1999), ή εμφανίζεται ενδομήτριος θάνατος (Lin & Santolaya-Forgas, 1999; Ott, 1997; Waugh & Kilby, 2001).

Η ανεπάρκεια του πλακούντα είναι ένα από τα πιο κοινά κλινικά προβλήματα στην μαιευτική. Γίνεται ολοφάνερο ότι η εμφάνισή του έχει σημαντικές επιπτώσεις στο έμβryo και στον πλακούντα με συνέπειες στην καρδιαγγειακή, μεταβολική και νευρολογική ανάπτυξη έως την ενηλικίωση. Σταδιακά αποκαλύπτονται μερικοί από τους βασικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτή την πολύπλοκη προσαρμογή που μπορεί να οδηγήσει σε επαναπρογραμματισμό των εμβρυϊκών οργάνων, κυρίως στην καρδιά, το πάγκρεας, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο. Απαιτείται μελλοντική έρευνα για την ανάπτυξη στρατηγικών για τη βελτίωση της προγεννητικής ανίχνευσης των FGR βρεφών, πέραν της μείωσης του κινδύνου μη φυσιολογικής νευρικής ανάπτυξης και εμφάνισης ασθενειών στην ενηλικίωση σε εγκυμοσύνες που σχετίζονται και περιπλέκονται με την ανεπάρκεια του πλακούντα.

Τα νεογνά με περιορισμένη ανάπτυξη που επιβιώνουν στην περιγεννητική περίοδο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γνωστικών ελλειμμάτων στη σχολική ηλικία (Scherjon et al., 2000; Scherjon et al., 1998; Scherjon et al., 1993). Οι μελέτες παρακολούθησης των βρεφών με ένδειξη πλακούντιας ανεπάρκειας με παθολογική ταχύτητα ροής της ομφάλιας αρτηρίας έδειξαν χαμηλότερο IQ σε ηλικία 5 ετών σε σύγκριση με εκείνα με φυσιολογική ταχύτητα ροής της ομφάλιας αρτηρίας. Δεδομένου ότι η ανεπάρκεια του πλακούντα είναι υπεύθυνη για περίπου το 60% των περιπτώσεων FGR σε κανονικά σχηματισμένα έμβρυα (Ghidini et al., 1996), είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την υγεία στην παιδική ηλικία ή την ενηλικίωση (<5,5 lbs) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας εξαιτίας της στεφανιαίας νόσου, καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη ενηλίκων και υπέρτασης (Barker, 1998, 1999; Roseboom, et al., 2000). Νεογνά με μικρό βάρος γέννησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας εξαιτίας της στεφανιαίας νόσου, καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη ενηλίκων και υπέρτασης (Barker, 1998, 1999; Roseboom, et al., 2000).

3.5.1 Παθολογία του πλακούντα κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας του πλακούντα

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην υποβάθμιση της λειτουργίας του πλακούντα είναι άγνωστοι. Αρκετοί μητρικοί παράγοντες κινδύνου είναι γνωστοί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για FGR, συμπεριλαμβανομένου του μητρικού καπνίσματος, των μητρικών υπερτασικών διαταραχών και του προηγούμενου FGR (Salafia et al., 1998). Η ανεπάρκεια του πλακούντα μπορεί να ανιχνευθεί έμμεσα με τη μέτρηση της ροής αίματος της ομφάλιας αρτηρίας (Trudinger et al., 1985). Οι μη φυσιολογικές ροές αίματος στις ομφάλιες αρτηρίες αντανακλούν την αύξηση της αγγειακής αντίστασης στη μητροπλακουντιακή με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του ομφάλιου αίματος (Trudinger & Giles, 1996; Gagnon, 1996) και βοηθούν στον εντοπισμό μιας ομάδας εμβρύων με υψηλότερο κίνδυνο περιγεννητικού θανάτου και μακροπρόθεσμα νευρολογικά επακόλουθα. Αυτή η μείωση της ομφαλικής ροής αίματος μπορεί να οφείλεται σε μείωση της ουδετεροπλακουντιακής ροής αίματος, στη μη φυσιολογική δομή των λαχνών στη διεπιφάνεια μεταξύ της κυκλοφορίας της μητέρας και του εμβρύου ή σε πρωτογενή ανωμαλία στην αιμάτωση ομφαλού-

πλακούντα (Salafia, 1997a,b). Αυτοί οι τρεις μηχανισμοί έχουν τεκμηριωθεί με λεπτομερή εξέταση των πλακούντων σε εγκυμοσύνες που έχει καταγραφεί FGR.

3.5.2 Καρδιαγγειακές συνέπειες της ανεπάρκειας του πλακούντα

Δεδομένου ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του FGR και του επακόλουθου κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων, η έννοια του ενδομήτριου προγραμματισμού που οδηγεί σε επακόλουθες ασθένειες των ενηλίκων έχει διατυπωθεί για να εξηγήσει αυτή την επιδημιολογική συσχέτιση. Ο ενδομήτριος προγραμματισμός ορίζεται ως μια μόνιμη ή μακροπρόθεσμη αλλαγή στη φυσιολογία, τη μορφολογία ή το μεταβολισμό ενός εμβρύου ή νεογνού σε απόκριση σε μια συγκεκριμένη προσβολή ή ερέθισμα σε μια κρίσιμη περίοδο στην ανάπτυξη του (Barker, 1998). Κάθε προγραμματισμός ενός οργανισμού ή ιστού μπορεί να θεωρηθεί ως συνέπεια μιας προσαρμογής που είναι απαραίτητη για να επιβιώσει σε μια προσβολή. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του FGR, το έμβρυο πρέπει να υποβληθεί σε μεταβολικές αλλαγές και να μειώσει τις μεταβολικές του απαιτήσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της ανάπτυξης για να επιτρέψουν την επιβίωση έως ότου διατίθενται επαρκή θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο μετά το τοκετό. Ο προγραμματισμός των ιστών μπορεί να συμβεί εάν η προσβολή που εμφανίζεται στην μήτρα εμποδίζει την υπερπλασία των ιστών, αλλάζει την ισορροπία των κυτταρικών τύπων ή προκαλεί γονιδιακή έκφραση σε ακατάλληλο χρόνο στην κύηση (Barker, 2001).

Σε απόκριση σε εμβρυϊκό εμβολισμό εμβρύου (EMB) 10 ημερών στο έμβρυο πρόωρου θηλασμού (ημέρα 124 και ημέρα 133) αναπτύσσεται η ήπια, μη σημαντική εμβρυϊκή υπέρταση (Gagnon, et al., 1996; Gagnon et al., 1994). Κατά τη διάρκεια της HMB 21 ημερών μεταξύ της ημέρας 109 και της ημέρας 130, τα έμβρυα καθίστανται χρόνια υποξαιμικά και υπερτασικά με προοδευτική αύξηση των δεικτών αγγειακής αντίστασης του πλακούντα που προέρχονται από την ομφαλική αρτηρία Doppler (Murotsuki et al., 1997). Υπάρχει επίσης μια ταυτόχρονη αύξηση της βασικής εμβρυϊκής νορεπινεφρίνης. Ως αποτέλεσμα αυτής της χρόνιας εμβρυϊκής υπέρτασης, υπάρχει μείωση στον βασικό εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό (FHR) (Murotsuki et al., 1997).

3.5.3 Μεταβολικές συνέπειες της ανεπάρκειας του πλακούντα

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης, η οποία υπερβαίνει την απορρόφηση από τη μήτρα και το περιεχόμενό της (Mehalek et al., 1989). Η κατανάλωση και από τα δύο διαμερίσματα εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα της μητέρας (Hay et al., 1983). Κατά την εγκυμοσύνη, η παροχή μητρικής γλυκόζης ενισχύεται από αυξημένη σύνθεση γλυκόζης και μειωμένη περιφερική κατανάλωση, εν μέρει λόγω της διαθεσιμότητας εναλλακτικών υποστρωμάτων, όπως τα λιπαρά οξέα. Η αυξημένη παροχή γλυκόζης από τη μητρική κυκλοφορία οδηγεί σε αυξημένη καθαρή πρόσληψη τόσο από τον πλακούντα όσο και από το έμβρυο. Το κλάσμα που λαμβάνεται από το έμβρυο είναι ελάχιστο σε χαμηλές δόσεις γλυκόζης, ενώ η πρόσληψη από τον πλακούντα διατηρείται (Beattie & Dorman, 1989). Ως αποτέλεσμα, σε περιόδους περιορισμού της παροχής γλυκόζης, η πρόσληψη γλυκόζης πλακούντα διατηρείται εις βάρος του εμβρύου.

Η γλυκόζη είναι το κύριο μεταβολικό καύσιμο για το έμβρυο. Στο έμβρυο του προβάτου, η πρόσληψη γλυκόζης είναι υψηλότερη στον εγκέφαλο και την καρδιά, αλλά και πάλι χαμηλότερη από αυτή του πλακούντα. Δεδομένου ότι το κλάσμα της οξειδωμένης γλυκόζης παραμένει ένα αρκετά σταθερό κλάσμα πρόσληψης σε ένα ευρύ φάσμα ποσοστών χρησιμοποίησης στο έμβρυο, ο μεταβολικός της ρυθμός γλυκόζης είναι σε μεγάλο βαθμό μια παθητική λειτουργία της παροχής γλυκόζης.

Σε κανονικές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα της μητέρας και του εμβρύου, ο πλακούντας αντιπροσωπεύει το 50-60% της συνολικής κατανάλωσης και αυτό μπορεί να αυξηθεί στο 80% εάν υπάρχει μητρική υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία του εμβρύου (Hay, 1991a,b). Επιπλέον, μεγάλο μέρος της γλυκόζης που λαμβάνεται από τον πλακούντα εξάγεται από την εμβρυϊκή και όχι τη μητρική κυκλοφορία (Pattinson et al., 1989). Οι μηχανισμοί που ελέγχουν αυτή την αλληλεπίδραση εμβρύου-πλακούντα είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Τα έμβρυα FGR με ανεπάρκεια πλακούντα έχουν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα από τα φυσιολογικά αναπτυσσόμενα έμβρυα τόσο σε πρόβατα όσο και σε ανθρώπους (Hay et al., 1984; Economides et al., 1989; Economides et al., 1990; Ogunyemi et al., 1992; Brar et al., 1989). Η FGR μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία λόγω:

- (1) μειωμένης αιμάτωσης του πλακούντα,
- (2) ανεπαρκή μεταφορά γλυκόζης στον πλακούντα,
- (3) μειωμένη γλυκονεογένεση ή
- (4) μεταβολή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη

Αν και κατά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης, η έκκριση ινσουλίνης εμβρύου διεγείρεται κυρίως από αμινοξέα, η γλυκόζη παράγει απελευθέρωση ινσουλίνης στο δεύτερο μισό (Hay, 1995; Helou et al., 1991; Dawes et al., 1982). Επομένως, η έγχυση γλυκόζης είναι ένα κατάλληλο ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης και για την αξιολόγηση της λειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων. Σε μια μικρή μελέτη τεσσάρων εμβρύων περιορισμένης ανάπτυξης κατά την κύηση 27 εβδομάδων, από εγκυμοσύνες με ανώμαλη ροή αίματος της ομφαλικής αρτηρίας, σε απόκριση οξείας εμβρυϊκής ενδοφλέβιας πρόκλησης γλυκόζης, έχει αναφερθεί μια αμβλυμένη απόκριση ινσουλίνης με βραδύτερη εξαφάνιση της γλυκόζης από ότι στις φυσιολογικά έμβρυα (Hille et al., 1981). Παρόλο που έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων γλυκογόνου σε ανθρώπινα έμβρυα FGR ως πιθανός αντισταθμιστικός μηχανισμός για την πρόληψη σοβαρής εμβρυϊκής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας του πλακούντα, δεν έχει αποδειχθεί εμβρυϊκή νεογλυκογένεση. Ωστόσο, η FGR στους αρουραίους προκαλεί αύξηση των μεταφορέων γλυκόζης στο ήπαρ 1 (Glut 1) και αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ηπατοκυτταρικής γλυκοκινάσης χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα Glut 2 και η χρόνια εμβρυϊκή υπογλυκαιμία που προκαλείται από χρόνια μητρική υπερινσουλιναιμία μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή γλυκονεογένεση. Η μορφομετρική ανάλυση των πρόωρων βρεφών FGR έχει δείξει χαμηλότερο ποσοστό ενδοκρινικού ιστού και κοκκωδών β-κυττάρων σε σύγκριση με τα κανονικά νεογνά. Ωστόσο, και οι δύο ομάδες βρεφών δείχνουν παρόμοια επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (FGR) έχει ως αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη αργότερα στη ζωή. Το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με το «*σύνδρομο ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη*», μια κοινή διαταραχή στην ενήλικη ζωή, στην οποία αναπτύσσεται η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (Detmer et al., 1991). Η επίδραση της μακροχρόνιας υπογλυκαιμίας και της

ανεπάρκειας του πλακούντα στη λειτουργική ωρίμανση των β-κυττάρων είναι άγνωστη.

3.5.4 Νευροανάπτυξη

Ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής αίματος κατά τη διάρκεια της χρόνιας υποξίας

Η πίεση διάχυσης στον εγκέφαλο είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της εγκεφαλικής ροής του αίματος (Harding et al., 2000). Ελλείψει αλλαγών στην πίεση διάχυσης, η υποξαιμία του εμβρύου και / ή η υπερκαπνία οδηγούν σε αύξηση της εγκεφαλικής ροής του αίματος ανάλογα με το βαθμό αλλαγής στις ανταλλαγές αερίων. Ως αποτέλεσμα, υπό κανονικές συνθήκες, η εγκεφαλική παροχή O₂ διατηρείται (Helou et al., 1991). Σε απόκριση σε οξεία εμβρυϊκή υποξαιμία που προκαλείται από τη μητέρα σε διάστημα 90 λεπτών σε εμβρυϊκά πρόβατα, υπάρχει ανακατανομή της καρδιακής παροχής προς το ζωτικό όργανο, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, του μυοκαρδίου και των επινεφριδίων (Hill & Volpe, 1981). Αμέσως μετά την υποξαιμική προσβολή, η αύξηση της εμβρυϊκής εγκεφαλικής ροής του αίματος διατηρείται για τουλάχιστον 1 ώρα μετά την ομαλοποίηση της εμβρυϊκής οξυγόνωσης με προτιμησιακή ανακατανομή προς τον εγκεφαλικό ιστό. Η αύξηση της εγκεφαλικής ροής αίματος σε απόκριση της υποξαιμίας έχει περιγραφεί ως «ερεθιστική επίδραση του εγκεφάλου» (Scherjon et al., 1993) και θεωρείται ότι είναι επαρκής για να διατηρήσει την παροχή O₂ στον εμβρυϊκό εγκέφαλο κατά τη διάρκεια χρόνιας ανεπάρκειας του πλακούντα. Στα έμβρυα ινδικών χοιριδίων περιορισμένης ανάπτυξης, αυτή η αντίστροφη σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας του εμβρυϊκού αρτηριακού O₂ και της ροής του εγκεφαλικού αίματος δεν διατηρείται υποδηλώνοντας ότι τα έμβρυα FGR δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν την παροχή O₂ στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια χρόνιας υποξαιμίας (Detmer et al., 1991).

Οι μη επεμβατικές μετρήσεις της εγκεφαλικής αγγειακής αντίστασης μέσω μετρήσεων της ροής του αίματος σε ανθρώπινα έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) (Wladimiroff, 1991) υποδηλώνουν μια χρόνια αύξηση της εγκεφαλικής ροής αίματος κατά τη διάρκεια χρόνιας ανεπάρκειας του πλακούντα.

3.5.5 Ρύθμιση έκφρασης γονιδίων και πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της υποξαιμικής-ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης

Η ρύθμιση της εμβρυϊκής εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια της υποξίας είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Παρόλο που η εμβρυϊκή οξυγόνωση και η εγκεφαλική ροή αίματος του εγκεφάλου καθορίζουν την εγκεφαλική παροχή O_2 , η σχέση μεταξύ της μείωσης της εγκεφαλικής χορήγησης O_2 και της έκτασης της νευρωνικής βλάβης είναι ασθενής σε πειραματόζωα κοντά στο τοκετό (McCraab & Harding, 1997). Επομένως, εκτός από την περιφερειακή κατανομή στην εγκεφαλική παροχή O_2 , άλλες μεταβλητές, π.χ. η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (για παράδειγμα, nNOS), η μορφή των υποδοχέων ή οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη υποξαιμικών εγκεφαλικών βλαβών. Το οξειδίο του αζώτου (NO) φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα.

3.5.6 Άλλες επιδράσεις της ανεπάρκειας του πλακούντα

Εκτός από τη χρόνια υποξαιμία του εμβρύου και την υπογλυκαιμία, με παρατεταμένη πλακώδη εμβολισμό στο πρόβατο, ο πλακούντας επηρεάζεται αρνητικά έτσι ώστε ο ρυθμός σύνθεσης του DNA στις τροφοβλάστες να είναι μειωμένος (Gagnon et al., 1991) ενώ η εγκάρσια τομή του πλακούντος μειώνεται (Duncan et al., 2000), υποδηλώνοντας μεταβολές στην ανάπτυξη του πλακούντα. Μετά από μόνο 4 ημέρες σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας, ανιχνεύονται σημαντικές μορφολογικές μεταβολές που περιλαμβάνουν (1) απουσία διακριτής ζώνης επαφής μητέρας-εμβρύου, (2) αποδιοργάνωση του στρώματος κυτταροτροφοβλαστών εμβρύου και (3) ακαθόριστη αλληλεπίδραση εμβρυϊκών και μητρικών επιθήλιο (Duncan et al., 2000). Μετά από μόλις 5 ημέρες εμβολισμού, το αμνιακό υγρό μειώνεται σημαντικά κατά περισσότερο από 60% (Gagnon et al., 2002). Ωστόσο, η παραγωγή εμβρυϊκών ούρων ήταν αναλλοίωτη. Οι μεταβολές της βιοχημικής σύνθεσης αμνιακού υγρού κατέδειξαν αύξηση της ενδομεμβρανικής επαναπρόσληψης νερού που προκαλεί ολιγοϋδραμνία κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας του πλακούντα. Η εμβρυϊκή ανάπτυξη ουσιαστικά σταμάτησε κατά τη διάρκεια σοβαρής ανεπάρκειας του πλακούντα εντός 24 – 48 ωρών (Gagnon et al., 2002).

3.6 Προεκλαμψία

Ο πλακούντας έχει αναγνωριστεί από καιρό ως το απαραίτητο συστατικό για τη γένεση της προεκλαμψίας (Lain & Roberts, 2002). Το μοναδικό χαρακτηριστικό του πλακούντα που προτάθηκε να οδηγήσει σε προεκλαμψία είναι η έκθεση του του πλακούντα σε μειωμένη αιμάτωση. Αυτό υποστηρίζεται από κλινικά, παθολογικά και πειραματικά ευρήματα (Roberts & Gammill, 2005). Η προεκλαμψία είναι πιο συχνή σε ασθένειες που παρουσιάζουν μικροαγγειακές παθήσεις (π.χ. υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη) και σε μαιευτικές διαταραχές με μεγάλους πλακούντες (Roberts, 2009).

Ένα κοινό παθολογικό χαρακτηριστικό της προεκλαμψίας είναι η αποτυχία των μητρικών αρτηριών που τροφοδοτούν τον πλακούντα να υποβληθούν στις φυσιολογικές προσαρμογές της φυσιολογικής εγκυμοσύνης που διευκολύνουν την ικανοποιητική αιμάτωση του πλακούντα (Brosens et al., 1979). Τέλος, αν και τα ζωικά μοντέλα προεκλαμψίας απέχουν πολύ από τα τέλεια, οι στρατηγικές για τη μείωση της αιμάτωσης του πλακούντα καταλήγουν σε σύνδρομο τύπου προεκλαμψίας σε πολλά είδη (Granger et al., 2001; Podjarny et al., 1999).

3.6.1 Μη φυσιολογική εμφύτευση και αγγειακή αναδιαμόρφωση

Αν και δεν είναι αυστηρά πλακούντια, οι αλλαγές στα αγγεία που τροφοδοτούν τον διαλαχνικό χώρο διαστήματος θεωρούνται το βασικό χαρακτηριστικό της γένεσης της προεκλαμψίας. Το έμβρυο αρχικά εμφυτεύεται σε φθαρτό και δεν τροφοδοτείται άμεσα από τυχόν τροποποιήσεις των μητρικών αγγείων. Μέχρι περίπου στις 10 εβδομάδες κύησης το έμβρυο υπάρχει σε περιβάλλον χαμηλού οξυγόνου με θρεπτικά συστατικά που παρέχονται από αδένες του ενδομητρίου. Σε περίπου 10 εβδομάδες, τα μητρικά αγγεία αρχίζουν να διαπερνούν τον εμβρυϊκό πλακούντα καθώς ο χώρος του αγγειακού ιστού αγγειώνεται (Burton et al., 2010). Ο κυτοτροφοβλάστης του πλακούντα ανταποκρίνεται στο αρχικό χαμηλό περιβάλλον οξυγόνου με τον πολλαπλασιασμό και στο επακόλουθο αυξημένο οξυγόνο με μειωμένο πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση σε έναν βλαστικό φαινότυπο (Zhou et al., 1998).

Τα μητρικά αγγεία εισβάλλονται από τον τροφοβλάστη και παρατηρείται δραματική τροποποίηση των αγγείων. Οι σπειροειδείς αρτηρίες, οι οποίες αρχικά είναι αρκετά συνηθισμένες μικρές μυϊκές αρτηρίες, διαστέλλονται εντυπωσιακά στο τελικό φθαρτό άκρο του αγγείου. Τα διασταλμένα τμήματα των αγγείων χάνουν το ενδοθήλιο, τους λείους μυς και τα εσωτερικά ελαστικά τοιχώματα. Η τροποποίηση αυτή επεκτείνεται στο εσωτερικό του μυομητρίου, με αποτέλεσμα το τερματικό τμήμα των σπειροειδών αρτηριών να τροποποιηθεί σε σωλήνες μεγάλης διαμέτρου, που δεν μπορούν να συστέλλονται ως ανταπόκριση σε χυμικά ή νευρικά σήματα (Pijnenborg et al., 2006).

Αυτές οι αλλαγές δεν συμβαίνουν κανονικά στην προεκλαμψία. Ορισμένα αγγεία υφίστανται μέτρια αναδιαμόρφωση σε κάποια τμήματα τους, αλλά αυτή η αλλαγή δεν επεκτείνεται ποτέ στο μυομήτριο και κάποια αγγεία δεν αναδιαμορφώνονται (Lyll, 2002; Khong et al., 1986; Robertson et al., 1973; Brosens et al., 1970; Robertson et al., 1967). Για πολλά χρόνια η αποτυχία αύξησης της διαμέτρου της τερματικής σπειροειδούς αρτηρίας έλαβε μεγάλη προσοχή. Η διάμετρος αυτού του τμήματος της σπειροειδούς αρτηρίας αυξάνεται πολλές φορές και έχει επισημανθεί η επίδραση αυτής της αλλαγής στη ροή. Ωστόσο, η πρόσφατη μοντελοποίηση αυτών των αλλαγών υποδηλώνει ότι η διόγκωση μόνο του τερματικού τμήματος του αγγείου όπως συμβαίνει με την αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών σε φυσιολογική εγκυμοσύνη θα έχει μικρή επίδραση στη ροή (Burton et al., 2009).

Ο Graham Burton πρότεινε ότι ίσως μια πιο σημαντική αλλαγή είναι το βάθος της αγγειακής τροποποίησης (Burton et al., 2009). Επισημαίνει ότι στις σπειροειδείς αρτηρίες που βρίσκονται περίπου στο εσωτερικό του μυομητρίου στις μη έγκυες γυναίκες υπάρχει μια συμπύκνωση του αγγειακού λείου μυός που προτείνεται ως σημαντική για να σταματήσει τη ροή του αίματος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Αυτός ο λείος μυς χάνεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, αλλά εξακολουθεί να υφίσταται στη προεκλαμψία. Το αποτέλεσμα, που θέτει, είναι οι σπειροειδείς αρτηρίες που παραμένουν συσπαστικές στην προεκλαμπτωτική αγγειακή επιφάνεια του πλακούντα με την πιθανότητα για ένα σενάριο διάχυσης / επανέγχυσης με την επακόλουθη δημιουργία οξειδωτικού στρες. Προτείνει ότι η κύρια συνέπεια της

τερματικής αγγειακής διαστολής είναι η μείωση του ρυθμού ροής που θα αυξηθεί σημαντικά με την εντοπωσιακή αύξηση της αιμάτωσης της μήτρας που συνοδεύει την κανονική εγκυμοσύνη. Αν και αυτό το μη φυσιολογικό εύρημα περιγράφεται στη περίπτωση της προεκλαμψίας, θεωρείται ότι υπάρχει ταυτόσημη αλλαγή στα FGR (Khong et al., 1986) χωρίς προεκλαμψία και σε περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων πρόωρης γέννησης (Arias et al., 1993).

Μια άλλη χαρακτηριστική αλλαγή στις μη μετασχηματισμένες σπειροειδείς αρτηρίες στην προεκλαμψία και στα FGR είναι η «οξεία αθηροσκλήρωση». Αυτή η αλλαγή έχει σαν αποτέλεσμα αγγεία που είναι αποφραγμένα από ινοειδές και περιβάλλονται από αφρώδη κύτταρα. Η οξεία αθηροσκλήρωση συγκρίθηκε με την αγγειακή βλάβη της αθηροσκλήρωσης (Meekins et al., 1994) και επίσης θεωρείται ότι είναι παρόμοια με τις αλλαγές στα αγγεία των ιστών που απορρίπτονται (Kitzmilller et al., 1981). Η αθηροσκλήρωση εντοπίζεται και σε άλλες διαταραχές από την προεκλαμψία και τα FGR και μπορεί να παρατηρηθεί σε μεμονωμένα αγγεία πέρα από τη θέση εμφύτευσης του πλακούντα (Zhang et al., 1986).

3.6.2 Μορφολογικές μεταβολές στον πλακούντα με προεκλαμψία

Οι παθολογικές αλλαγές είναι συχνότερες στη σοβαρή προεκλαμψία που εμφανίζεται πρόωρα (Roberts & Post, 2008). Οι χαρακτηριστικές αλλαγές του πλακούντα με προεκλαμψία προβλέπεται να είναι αυτές που σχετίζονται με την ισχαιμία του πλακούντα. Σύμφωνα με αυτή την πρόβλεψη, ο πλακούντας στην πρόωρη προεκλαμψία είναι μικρός. Οι χονδρικές αλλαγές στον πλακούντα με σοβαρή προεκλαμψία και FGR είναι αρκετά παρόμοιες.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι αν το βάρος του πλακούντα εξεταστεί ως ποσοστό προς την ηλικία κύησης, τα βρέφη με πλακούντα μικρότερα από την 30% ήταν μικρότερα στις προεκλαμνωτικές εγκυμοσύνες, ενώ εκείνα με το βάρος του πλακούντα μεγαλύτερη από 90% εκατοστιαία ήταν μεγαλύτερα. Έτσι, υπάρχουν τουλάχιστον μερικές μεγάλες διαφορές στους πλακούντες με προεκλαμψία και FGR. Επιπλέον, το σχήμα του πλακούντα στην προεκλαμψία μπορεί επίσης να είναι χαρακτηριστικό. Σε μια μεγάλη σειρά μετρήσεων πλακούντα που πραγματοποιήθηκαν στη Φινλανδία μεταξύ του 1934 και του 1944, ο πλακούντας

ήταν περισσότερο «επιμήκης» (Kajantie et al., 2010). Αντί για το κυκλικό σχήμα που συνήθως υπήρχε κατά την εγκυμοσύνη, υπήρχε μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ της μικρότερης και της μεγαλύτερης διαμέτρου στην προεκλαμψία. Ο Burton έχει προτείνει ότι ένα τέτοιο ανώμαλο σχήμα πλακούντα συνδέεται με μειωμένη ενδοαγγειακή εισβολή (Burton et al., 2010). Η υπόθεση προτείνει ότι με την κανονική τροφοβλαστική διείσδυση οι μητρικές σπειροειδείς αρτηρίες "βυθίζονται" από τον τροφοβλάστη για μια χρονική περίοδο επαρκή για να επιτρέψουν την αγγειακή αναδιαμόρφωση για να μειώσουν την ταχύτητα ροής μέσα στον χώρο. Κανονικά, η εισβολή είναι πιο ισχυρή στο κέντρο του πλακούντα και λιγότερο ισχυρή προς την περιφέρεια. Στις περιφερειακές περιοχές με μειωμένη εισβολή, τα αγγεία έχουν υποστεί βλάβη. Αυτό οφείλεται σε μηχανικές επιδράσεις καθώς και σε υπερβολικό οξειδωτικό στρες με αυξημένη οξυγόνωση λόγω της μικρότερης εισβολής των τροφοβλαστών και της αποδέσμευσης των μητρικών αγγείων στην περιφέρεια. Η προκύπτουσα νεκρωτική βλάβη οδηγεί στο σχηματισμό ενός κυκλικού πλακούντα.

Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η υπόθεση προβλέπει επίσης έναν παχύτερο πλακούντα σε απόκριση της βλάβης των κυττάρων και των αγγείων από τη ροή αίματος υψηλής ταχύτητας από τις μη μετασχηματισμένες σπειροειδείς αρτηρίες. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, ένας παχύτερος πλακούντας ήταν επίσης πιο συχνός στους πλακούντες στις προεκλαμπτικές εγκυμοσύνες (Kajantie et al., 2010).

Οι ιστολογικές μεταβολές στον πλακούντα με προεκλαμψία είναι επίσης εκείνες από τη μειωμένη αιμάτωση. Αυτές μπορούν να βρεθούν πιο συχνά στην πρόωρη προεκλαμψία και περιλαμβάνουν επιταχυνόμενη διακλάδωση των λαχνών, μεγάλους και πολυάριθμους συγκυτιακούς κόμβους και μικρές σκληρωτικές λάχνες (Roberts & Post, 2008). Προτείνεται ότι τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα σχετίζονται με χαμηλή οξυγόνωση και δευτερογενώς προς μειωμένη αιμάτωση. Ωστόσο, με την υπόθεση που υποβλήθηκε από τον Burton, η υποξία μπορεί να μην είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ανώμαλης αγγειακής αναδιαμόρφωσης, αλλά μάλλον η δημιουργία δραστικών ειδών οξυγόνου (Burton et al., 2009). Οι συγκυτιακοί κόμβοι, για παράδειγμα, μπορούν να προκληθούν *in vitro* είτε με υποξία είτε με οξειδωτικό στρες (Heazell et al., 2007).

3.6.3 Ποσοτική εκτίμηση της μορφολογίας του πλακούντα

Οι τυποποιημένες ιστολογικές εξετάσεις δεν φαίνεται να διαφοροποιούν τα μη φυσιολογικά ευρήματα του πλακούντα στην προεκλαμψία και την FGR χωρίς προεκλαμψία. Παρόλα αυτά, η ποιοτική εκτίμηση της αγγειακής βλάβης έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η προεκλαμψία συνδέεται με την αυξημένη διακλάδωση των λαχνών που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη επιφάνεια για ανταλλαγή (Kingdom et al., 2000). Αυτό θα μπορούσε να προβλεφθεί ως προσαρμοστική απόκριση στη μειωμένη παροχή οξυγόνου υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η υποξία που προκύπτει από μειωμένη παροχή οξυγόνου αυξάνει τη μορφογένεση διακλάδωσης (Kingdom & Kaufmann, 1997). Η μορφολογική εξέταση του πλακούντα έχει επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει ποσοτικές αξιολογήσεις χρησιμοποιώντας στερεολογικές τεχνικές. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση δεν φαίνεται να υποστηρίζει αυξημένη διακλάδωση λαχνών στην προεκλαμψία. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμπεραίνεται ότι ο όγκος των τελικών λαχνών, η επιφάνεια των τελικών λαχνών βλεφάρου και η τελική τριχοειδής επιφάνεια ήταν παρόμοια στην προεκλαμψία χωρίς τη παρουσία FGR σε ευρήματα σε φυσιολογική εγκυμοσύνη. Στην προεκλαμψία με βρέφος FGR τα ευρήματα ήταν αρκετά παρόμοια με τα ευρήματα με FGR χωρίς προεκλαμψία (Mayhew, 2009). Σε αμφότερες αυτές τις περιπτώσεις, ο όγκος των τελικών λαχνών, η επιφάνεια των τελικών λαχνών βλεφάρου και η τελική τριχοειδής επιφάνεια μειώθηκαν σε σύγκριση με την κανονική εγκυμοσύνη.

3.6.4 Παθοφυσιολογικοί δείκτες της δυσλειτουργίας του πλακούντα

Έτσι, το ερώτημα αν οι μορφολογικές διαφορές του πλακούντα, ποιοτικές ή ποσοτικές, μπορούν να εξηγήσουν τις εκδηλώσεις της προεκλαμψίας που δεν υπάρχουν στο FGR είναι αμφίβολο. Υπάρχουν διαφορές στους παθοφυσιολογικούς δείκτες της δυσλειτουργίας του πλακούντα;

Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες προτείνονται ως σημαντικά συστατικά της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας. Μπορούν οι διαφορές στα δύο αυτά φαινόμενα να εξηγήσουν τα συστηματικά ευρήματα της προεκλαμψίας που απουσιάζουν από τα FGR; Το οξειδωτικό στρες καταγράφεται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις στον πλακούντα των προεκλαμνωτικών κυήσεων και κάπως λιγότερο

σταθερά στα FGR χωρίς προεκλαμψία (Takagi et al., 2004; Myatt & Cui, 2004; Hnat et al., 2005, Burton et al., 2009).

Καθώς η αιμάτωση μειώνεται πιο σοβαρό οξειδωτικό στρες ακολουθεί με συνακόλουθα μητρικά συστηματικά ευρήματα προεκλαμψίας (Burton et al., 2009). Η παρουσία οξειδωτικού στρες σε μερικές μελέτες FGR δεν υποστηρίζει αυτή την υπόθεση, αν και όπως αναφέρθηκε, οι δείκτες οξειδωτικού στρες στον πλακούντα FGR επικρατούν λιγότερο και είναι λιγότερο σοβαροί. Περαιτέρω, πολλές μελέτες οξειδωτικού στρες του πλακούντα γίνονται με πλακούντα μετά από τοκετό, γεγονός που συγχέει σαφώς τα ευρήματα καθώς ο ίδιος ο τοκετό προκαλεί οξειδωτικό στρες στο πλακούντα (Burton et al., 2009).

Ωστόσο, όσο ελκυστική είναι αυτή η υπόθεση των ποσοτικών διαφορών στο οξειδωτικό στρες στην προεκλαμψία και στο FGR, η ιστορία είναι πιθανόν πιο περίπλοκη. Ένας συστηματικός δείκτης οξειδωτικού στρες, είναι η παρουσία μειωμένου ασκορβικού οξέος στο πλάσμα συσχετίζεται με μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα όπως εκτιμήθηκε μέσω Doppler της ροής των αρτηριών της μήτρας ανεξάρτητα από την έκβαση της εγκυμοσύνης (Stepan et al., 2004).

Η φυσιολογική εγκυμοσύνη συνδέεται με την αυξημένη φλεγμονώδη ενεργοποίηση, η οποία επιδεινώνεται στην προεκλαμψία (Romero et al., 2007; Romero et al., 2007; Sargent et al., 2003, Roberts & Lain, 2002, Redman et al., 1991). Οι μορφολογικές μεταβολές του πλακούντα αυξάνουν τη φλεγμονή (Redman et al., 2009, Gandley et al., 2008) όπως και τους συστηματικούς δείκτες της φλεγμονής (Redman et al., 2009,; Germain et al., 2007). Αν και υπάρχουν λίγες άμεσες συγκρίσεις των φλεγμονωδών μεταβολών των δεικτών της φλεγμονής του ορού στην προεκλαμψία, είναι σαφές ότι η φλεγμονή αυξάνεται στις περισσότερες μελέτες του FGR χωρίς προεκλαμψία (Georgiou et al., 2011).

3.6.5 Είναι η προεκλαμψία ένα φαινόμενο μοναδικό;

Είναι πιθανόν η προεκλαμψία να μην είναι μια μόνη ασθένεια. Οι κλινικές παρουσιάσεις και η μεγάλη διασπορά σχεδόν όλων των εργαστηριακών αξιολογήσεων στη διαταραχή υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Περαιτέρω, οι

εντυπωσιακές διαφορές στο ποσοστό επανεμφάνισης, η συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου μεταγενέστερα και η πιθανότητα εμφάνισης FGR με πρόωρα αλλά όχι και καθυστερημένη έναρξη προεκλαμψίας, υποδηλώνουν ότι πρόκειται για διαφορετικές διαταραχές (Roberts et al., 2009; von Dadelszen et al., 2003). Μπορεί η μορφολογία του πλακούντα ή η επιφάνεια του πλακούντα να δώσει περαιτέρω υποστήριξη για υποσύνολα προεκλαμψίας;

Φαίνεται ότι υπάρχουν μεγαλύτερα μορφολογικά στοιχεία υποξίας / οξειδωτικού στρες και μικρό μέγεθος πλακούντα στη προεκλαμψία πρώιμης εκδήλωσης (Roberts et al., 2008). Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν πρόκειται για ποιοτικές διαφορές ή απλώς για ζήτημα βαθμού έκθεσης ή ίσως για διαφορετική απόκριση (προσαρμογή;) στη μειωμένη διαθεσιμότητα οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών. Είναι ανησυχητικό το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια το γεγονός ότι οι ανωμαλίες της μήτρας είναι πιο πιθανό να προηγηθούν της πρόωρης από την καθυστερημένη έναρξη προεκλαμψίας και ο αυξημένος κίνδυνος FGR κυρίως με προεκλαμψία πρώιμης έναρξης έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα, που σε μεγάλο βαθμό δεν υποστηρίζεται από αντικειμενικά δεδομένα, ότι η προεκλαμψία με καθυστερημένη έναρξη σχετίζεται με μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα (Huppertz, 2008).

3.6.6 Πρώιμη και Όψιμη Προεκλαμψία

Η προεκλαμψία ταξινομείται σε δύο υπότυπους, με την ταξινόμηση να είναι αποτέλεσμα του χρόνου έναρξης ή διάγνωσης της. Οι δύο τύποι προεκλαμψίας είναι η πρώιμη και η όψιμη (Staff et al., 2013). Η όψιμη προεκλαμψία κατέχει τη μερίδα του λέοντος, αφού εμφανίζεται σχεδόν σε περισσότερες από το 80% των περιπτώσεων. Στη περίπτωση της πρώιμης προεκλαμψίας η εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων καταγράφονται πριν από την 33^η εβδομάδα κύησης. Αντίθετα, στην όψιμη προεκλαμψία, η έναρξη των συμπτωμάτων εμφανίζεται είτε στη 34^η εβδομάδα είτε στη συνέχεια.

Αν και καταγράφεται σε μικρότερα ποσοστά, η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται και είναι υπεύθυνη για τα υψηλότερα ποσοστά τόσο της μητρικής όσο και της εμβρυικής θνησιμότητας και νοσηρότητας (Gathiram & Moodley, 2016). Το

σημαντικότερο χαρακτηριστικό της είναι η ατελής αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. Η ατελής αυτή αναδιαμόρφωση των αρτηριών έχει ως αποτέλεσμα την υποαιμάτωση του πλακούντα και κατά συνέπεια την ελαττωμένη παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, που με τη σειρά του οδηγεί σε υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη (fetal growth restriction, FGR) (von Dadelszen et al., 2003).

Στην όψιμη προεκλαμψία, στις σπειροειδείς αρτηρίες δεν παρατηρούνται ή παρατηρούνται πολύ λίγες μεταβολές στη διάμετρό τους. Αυτό συνεπάγεται την απουσία ενδείξεων υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης (Huppertz, 2008). Θεωρείται ότι αναπτύσσεται δευτερογενώς που προκύπτει είτε από μητρική μικροαγγειακή νόσου, δηλαδή χρόνια υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης, είτε λόγω μητρικής γενετικής προδιάθεσης (Raymond & Peterson, 2011).

Είναι προφανές πως η πρόιμη και η όψιμη προεκλαμψία έχουν διαφορετική παθοφυσιολογία και διαφορετικά αιτιολογικά μονοπάτια (Zhong et al., 2010). Οι διαδικασίες οι οποίες οδηγούν στη παθογένεση της προεκλαμψίας ξεκινάνε κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης, δηλαδή αρκετά πριν τα κλινικά συμπτώματα της γίνουν εμφανή. Το τελευταίο δημιουργεί και εισάγει δυσκολίες στον εντοπισμό κατάλληλων βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση της προεκλαμψίας. Οι δυσκολίες αυτές προκύπτουν από την αδυναμία πραγματοποίησης κλινικών εξετάσεων στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, που δημιουργούν σημαντικούς κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο αλλά και στην πολυπαραγοντικότητα και πολυπλοκότητα των παθογόνων διαδικασιών.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η μη πλήρης ανάπτυξη του πλακούντα είναι η σημαντικότερη αιτία της πρόιμης προεκλαμψίας, διότι η μόνη γνωστή θεραπεία της είναι ο τοκετός του εμβρύου και του πλακούντα (Gathiram & Moodley, 2016).

3.6.7 Η μελέτη ASPRE

Το 1979, μια μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν τακτικά ασπιρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν προεκλαμψία από τις γυναίκες που δεν λάμβαναν (Crandon & Isherwood, 1979). Τις επόμενες δεκαετίες, περισσότερες από 30 δοκιμές έχουν διερευνήσει το όφελος της

χαμηλής δόσης ασπιρίνης (σε δόση από 50 έως 150 mg ανά ημέρα) για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Μια μετα-ανάλυση αυτών των μελετών έδειξε ότι μια τέτοια θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα 10% χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας (Askie et al., 2007). Σε μια μετα-ανάλυση από τις δοκιμές, η επίδραση της ασπιρίνης δεν επηρεάστηκε από την ηλικία κύησης κατά την έναρξη της θεραπείας (Meher et al., 2017). Αντίθετα, άλλες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η έναρξη χορήγησης ασπιρίνης κατά ή πριν από 16 εβδομάδες κύησης οδήγησε στο ήμισυ των ποσοστών προεκλαμψίας, περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του περιγεννητικού θανάτου, ενώ η χορήγηση ασπιρίνης μετά από 16 εβδομάδες κύησης δεν είχε ένα σημαντικό όφελος (Bujold et al., 2010; Roberge et al., 2013). Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση της ασπιρίνης κατά ή πριν από 16 εβδομάδες κύησης ήταν δοσοεξαρτώμενη, με μεγαλύτερη μείωση της συχνότητας της προεκλαμψίας να σχετίζεται με ημερήσια δόση ασπιρίνης 100 mg ή περισσότερο (Roberge et al., 2017).

Η μελέτη ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence - Based Preeclampsia Prevention) ήταν μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη πρώτου τριμήνου για τον έλεγχο της πρώιμης προεκλαμψίας σε 26.941 μεμονωμένες κυήσεις μέσω ενός αλγορίθμου που συνδυάζει μητρικούς παράγοντες, τη μέση αρτηριακή πίεση, το δείκτη παλμικής αρτηρίας της μήτρας (UtA - PI) και μητρική πρωτεΐνη πλάσματος που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη στον ορό - A (PAPP - A) και τον παράγοντα ανάπτυξης πλακούντα (PIGF) στην κύηση 11-13 εβδομάδων (Rolnik et al., 2017). Ο αλγόριθμος αναπτύχθηκε από μια μελέτη περίπου 60.000 μεμονωμένων κυήσεων.

Στη μελέτη ASPRE, οι επιλέξιμες γυναίκες με εκτιμώμενο κίνδυνο για πρώιμη προεκλαμψία κλήθηκαν να συμμετάσχουν σε μια διπλή τυφλή δοκιμή χορήγησης ασπιρίνης (150 mg ημερησίως) έναντι εικονικού φαρμάκου στις εβδομάδες 11–14 έως 36 της κύησης (Rolnik et al., 2017). Στην ομάδα ασπιρίνης, η συχνότητα πρώιμης προεκλαμψίας μειώθηκε κατά 62%.

Κεφάλαιο 4^ο

4. Συμπεράσματα

Ο πλακούντας αποτελεί ίσως ένα από τα σημαντικότερα όργανα μιας εγκυμοσύνης. Είναι εκείνο το όργανο όπου πραγματοποιούνται επιλεκτικές ανταλλαγές μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου, με απώτερο σκοπό την εξασφάλιση και τη διαφύλαξη των αναγκών και ζωτικών λειτουργιών του εμβρύου, που συμπεριλαμβάνουν τη θρέψη, την αναπνοή, την ενδοκρινική ισορροπία αλλά και την ανοσοπροστασία του. Αξίζει να αναφερθεί πως πρόσφατα έχουν αναφερθεί στοιχεία που υποστηρίζουν ότι ο πλακούντας είναι ένα όργανο με σημαντική συμβολή στην αιμοποίηση (Barcena et al., 2009).

Η παθολογία του πλακούντα είναι μια αυτοψία της εγκυμοσύνης και παρέχει χρήσιμες γενικές και ιστοπαθολογικές πληροφορίες για να εξηγήσει γιατί μια εγκυμοσύνη είχε διάφορες επιπλοκές. Αναμφισβήτητα, θα υπάρχουν πολλά άλλα σημαντικά στοιχεία που μπορούν να προκύψουν από το πλακούντα και την παθολογία του. Η παθολογία του πλακούντα μπορεί να μας δώσει σημαντικά στοιχεία για

- Προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία του βρέφους.
- Εγκαιρή ανίχνευση μιας εγκυμοσύνης με παθολογική κατάσταση του πλακούντα.
- Δοκιμασίες *in vitro* στο πλακούντα για τη μελέτη των αναπτυξιακών επιπτώσεων.
- Τι είναι φυσιολογικό.

4.1 Προβλέψεις

Οι ενδομήτριες εκθέσεις επηρεάζουν την ευαισθησία ενός ατόμου στην εμφάνιση χρόνιων παθήσεων όπως η παχυσαρκία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και κάποιες μορφές καρκίνου (Burton et al., 2016). Αυτό βγάζει νόημα. Η διαθεσιμότητα διαφόρων θρεπτικών ουσιών ή εκθέσεων σε διάφορες τοξίνες, κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου, επηρεάζει την έκφραση γονιδίων, την ανάπτυξη οργάνων και

τον μακροπρόθεσμο επιγενετικό «προγραμματισμό» της λειτουργίας των οργάνων. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους και διάφορα ζωικά μοντέλα έχουν δείξει τώρα ότι ο πλακούντας διαδραματίζει βασικό ρόλο στον αναπτυξιακό προγραμματισμό που συνδέεται με ενδομήτριες εκθέσεις. Ο πλακούντας ρυθμίζει την παροχή θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο και παρουσιάζει αξιοσημείωτη ικανότητα προσαρμογής σε αντίξοες καταστάσεις.

Η διακύμανση των προσαρμοστικών αποκρίσεων του πλακούντα που σχετίζονται με τις μακροπρόθεσμες κλινικές εκβάσεις στη μητέρα και στο παιδί πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω. Για παράδειγμα, ποια είναι η επίπτωση της χοραγγειώσεως στη μακροχρόνια ψυχική υγεία του παιδιού (επιπλέον της κίνδυνος εγκεφαλικής παράλυσης); Πώς τα χαρακτηριστικά του πλακούντα της ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους του πλακούντα, του σχήματος, της παρουσίας εμφραγμάτων και της αρχέγονης αρχιτεκτονικής, συσχετίζονται με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στη μητέρα και στο παιδί; Για να φτάσουμε στις απαντήσεις, σύμφωνα με τον Redline πρέπει πρώτα να «πάρουμε σοβαρά τον πλακούντα» (Redline, 2015). Χρειαζόμαστε ομοιόμορφα ακαθάριστα, δειγματοληψία και αναφορά πρωτοκόλλων για πολυκεντρικές μελέτες. Οι αναφορές παθολογίας του πλακούντα πρέπει να συνδέονται με τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία της μητέρας και του παιδιού.

Πρέπει να σταματήσουμε να χάνουμε και να μη δίνουμε σημασία σε δεδομένα που προκύπτουν από τον πλακούντα. Ο Salafia υποστηρίζει ότι τα γενικά χαρακτηριστικά του πλακούντα δεν αναπτύσσονται ανεξάρτητα, ποικίλλουν και ποικίλλουν σε σχέση και ανάλογα με τα υπόλοιπα, υπάρχει μια αμοιβαία σχέση. Η καλύτερη κατανόηση των σχέσεων μεταξύ του πλακούντα, της αγγειότητας και της ανάπτυξης του ομφάλιου λώρου είναι ένα πεδίο που πρέπει να διερευνηθεί (Salafia et al., 2012; Yallapragada et al., 2016).

Ομοίως, το σημείο του πλακούντα που λαμβάνεται για δειγματοληψία για μελέτη, έχει μεγάλη διαφορά. Πιο είναι το κατάλληλο σημείο του πλακούντα που παρέχει μια ευαίσθητη περιοχή για να ανιχνευθούν φαινότυποι που σχετίζονται με τα αποτελέσματα; Η ιστολογία του πλακουντιακού λοβού ποικίλει σε όλη την επιφάνεια

του πλακούντα. Πράγματι, η ετερογένεια του πλακούντα μπορεί να συμβάλει στην πλαστικότητα και στην ικανότητα προσαρμογής του. Πώς συλλαμβάνουμε και καταγράφουμε αυτά τα δεδομένα σε μερικά μικροσκοπικά τμήματα; Η ομοιόμορφη κατανομή, η ομοιόμορφη δειγματοληψία και η ομοιόμορφη ονοματολογία είναι απαραίτητες για τη βελτίωση της αναπαραγωγιμότητας και της ακρίβειας για τις προγνωστικές μελέτες (Khong et al., 2016).

4.2 Πρώιμη ανίχνευση της παθολογίας του πλακούντα

Νέες προσεγγίσεις απεικόνισης για τη μέτρηση της μητροπλακουντιακής ροής αίματος ή για τη δοκιμασία για μη φυσιολογική εισβολή παραμένουν στα αρχικά στάδια ανάπτυξης (Morgan et al., 2017; Collins et al., 2015). Η παρακολούθηση της υγείας του πλακούντα in vivo θα απαιτήσει βιολογικά δείγματα από το μητρικό αίμα, όπου θα υπάρχουν κυκλοφορούντα κύτταρα του πλακούντα (Salomon et al., 2017), τα οποία θα μπορούσαν να παρακολουθηθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συσχετισμένα με τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης και επικυρωμένα με χρήση δειγμάτων του πρώτου τριμήνου. Η δειγματοληψία χοριακών λαχνών δεν θα ήταν αντιπροσωπευτική του συνόλου του πλακούντα ενώ οι εξωλάχνιοι τροφοβλάστες που ανιχνεύονται σε δείγματα του τράχηλου είναι απίθανο να είναι αντιπροσωπευτικά του πλακούντα. Ωστόσο, όλες αυτές οι προσεγγίσεις απαιτούν περισσότερη μελέτη. Υπάρχει πολλή δουλειά μπροστά μας για την ανάπτυξη δοκιμών έγκαιρης ανίχνευσης κατά την εγκυμοσύνη. Οι ανθρώπινες μελέτες, τα ζωικά μοντέλα και οι δοκιμασίες in vitro θα διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο.

4.3 Δοκιμές In Vitro για τη μελέτη αναπτυξιακών επιπτώσεων στην έκθεση σε παθολογικές καταστάσεις του πλακούντα

Υπάρχει μια πλειονότητα in vitro κυτταρικών σειρών του ανθρώπινου πλακούντα ικανές να μοντελοποιήσουν κατάλληλα αυτό το όργανο. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόκληση ανάπτυξης του πλακούντα σε καλλιέργεια. Παράλληλα έχει αναπτυχθεί μια μέθοδος για βαθμιαία διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων σε διαφοροποιημένους πολυπύρηνους συνκυτιοτροφοβλάστες (Li & Parast, 2014). Αυτό παρέχει μια εξαιρετική πλατφόρμα για να μελετηθεί ο

αντίκτυπος των περιβαλλοντικών εκθέσεων σε αυτούς τους συγκεκριμένους τύπους κυττάρων πλακούντα.

4.4 Τι είναι κανονικό – φυσιολογικό;

Οι παθολογοανατόμοι και γενικά οι επιστήμονες που ασχολούνται με τον πλακούντα δεν έχουν σαφή κατανόηση του «κανονικού» πλακούντα. Υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με το φυσιολογικό ολικό βάρος του πλακούντα, αλλά ακόμη και αυτές οι τιμές μπορεί να είναι ξεπερασμένες λόγω της αυξανόμενης επικράτησης της μητρικής παχυσαρκίας σε όλο τον κόσμο. Μετά τη ζύγιση (και μερικές φορές τη μέτρηση) φυσιολογικών πλακούντων, αυτοί απορρίπτονται ως απόβλητα. Αντίθετα, οι πλακούντες που υποβάλλονται σε εργαστήρια παθολογίας προέρχονται από εγκυμοσύνες με επιπλοκές, οι οποίες οδηγούν σε σαφή προκατάληψη επιλογής για μη φυσιολογικούς φαινότυπους. Χρειαζόμαστε μια μεγάλη πολυκεντρική, πολυφυλετική σειρά φυσιολογικών τοκετών για τη δημιουργία μιας βάσης δεδομένων φυσιολογικών πλακούντων έτσι ώστε να μπορούμε να αρχίσουμε να απαντάμε σε ερωτήσεις όπως ποια είναι η επικράτηση/επιπολασμός διάφορων βλαβών στους φυσιολογικούς πλακούντες;

Αυτό είναι ένα σημαντικό ζήτημα, καθώς μπορεί να υποδηλώνει τις υποκείμενες αιτίες αυτών των βλαβών, όπως για παράδειγμα, ποια είναι η φυσιολογική ιστολογία των χοριονικών λαχνών τρίτου τριμήνου; Αυτό είναι ένα σημαντικό ζήτημα που σχετίζεται με την επιταχυνόμενη ωρίμανση των λαχνών (accelerated villous maturation, AVM), που είναι ένα κοινό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό που σχετίζεται με περίπλοκες εγκυμοσύνες (π.χ., προεκλαμψία, υπολειπόμενη ανάπτυξη εμβρύου, μη μολυσματικό αυθόρμητο πρόωρο τοκετό). Οι μελέτες AVM τείνουν να χρησιμοποιούν εμβρυϊκές ανωμαλίες ή ενδοαμνιακές λοίμωξεις ως προσέγγιση για τον έλεγχο των αρχιτεκτονικών αλλαγών των λαχνών που σχετίζονται με την ηλικία κύησης (Morgan et al., 2013), αλλά δεν εξηγούν εξ ολοκλήρου τις πιθανές επιδράσεις της ανάπτυξης του εμβρύου και της φλεγμονής του πλακούντα στην ωρίμανση των λαχνών.

Σπάνιες συλλογές όπως αυτές που διαχειρίζονται στο *Centre for Trophoblast Research* στο Πανεπιστήμιο Cambridge του Ηνωμένου Βασιλείου, παρέχουν κάποια

στοιχεία για τη φυσιολογική μητροπλακουντιακή ιστοπαθολογία, αλλά το μέγεθος της κοόρτης και οι διαθέσιμοι ιστοί για τις μοριακές μελέτες είναι περιορισμένοι (Morgan et al., 2017). Αντ' αυτού, τα περισσότερα από αυτά που μαθαίνουμε επί του παρόντος για τον φυσιολογικό πλακούντα, βασίζονται σε μοριακές και μικροβιολογικές μελέτες (Paquette et al., 2017, Aagaard et al., 2014).

4.5 Περίληψη

Τα λίγα παραδείγματα που παρουσιάζονται εδώ είναι μόνο η κορυφή του παγόβουνου. Ο πλακούντας είναι ένα όργανο με πολλά μυστήρια. Είναι σαν ένα διηθητικό νεόπλασμα που ρυθμίζει το ανοσολογικό του μικροπεριβάλλον και διεγείρει την περιφερειακή αγγειογένεση. Επιδρά στον μεταβολισμό της μητέρας και απελευθερώνει μεταστατικά *βλαστώρια* στην μητρική κυκλοφορία που εμφυτεύονται στους πνεύμονες της μητέρας και ζουν για χρόνια μετά το τοκετό. Οι σχέσεις μεταξύ του μεγέθους του πλακούντα, της αρχιτεκτονικής και της ανάπτυξης του εμβρύου αρχίζουν μόνο τώρα να διερευνώνται σε βάθος. Υπάρχουν τόσα πολλά ενδιαφέροντα και κλινικά σημαντικά ερωτήματα που επηρεάζουν την υγεία όλων μας που μένουν αναπάντητα και που η απάντησή τους θα ρίξει άπλετο φως σε πολλαπλά επίπεδα για την υγεία και την εξέλιξη.

Βιβλιογραφία

- Crofton Long E. 1963 The placenta in lore and legend. Bull Med Libr Assoc 51(2): 233 – 241.
- Jones E, Kay MA. 2003 The Cultural Anthropology of the Placenta. In The Manner Born, ed. L Dundes, 101 – 116.
- De Witt F. 1959 An historical study on theories of the placenta to 1959, J Hist Med Allied Sci 14(7), 360 -374.
- Cross JC. Placental function in development and disease. Reprod. Fertil. Dev. 2006;18(1-2):71-6.
- Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. Birth Defects Res. 2017 Oct 16;109(17):1309-1329.
- McConkey CA, Delorme-Axford E, Nickerson CA, Kim KS, Sadovsky Y, Boyle JP, Coyne CB. A three-dimensional culture system recapitulates placental syncytiotrophoblast development and microbial resistance. Sci Adv. 2016 Mar;2(3):e1501462.
- Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. J. Clin. Pathol. 2008 Dec;61(12):1296-302.
- Kuhlmann RS, Werner AL, Abramowicz J, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Placental histology in fetuses between 18 and 23 weeks' gestation with abnormal karyotype. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990 Oct;163(4 Pt 1):1264-70.
- Theofanakis C, Drakakis P, Besharat A, Loutradis D. Human Chorionic Gonadotropin: The Pregnancy Hormone and More. Int J Mol Sci. 2017 May 14;18(5)
- Sengupta A, Biswas P, Jayaraman G, Guha SK. Understanding utero-placental blood flow in normal and hypertensive pregnancy through a mathematical model. Med Biol Eng Comput. 1997 May;35(3):223-30.
- Schmiedl UP, Komarniski K, Winter TC, Luna JA, Cyr DR, Ruppenthal G, Schlieff R. Assessment of fetal and placental blood flow in primates using contrast enhanced ultrasonography. J Ultrasound Med. 1998 Feb;17(2):75-80; discussion 81-2.
- Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. Thromb. Res. 2004;114(5-6):397-407.
- Robbins JR, Bakardjiev AI. Pathogens and the placental fortress. Curr. Opin. Microbiol. 2012 Feb;15(1):36-43.
- Aasa KL, Zavan B, Luna RL, Wong PG, Ventura NM, Tse MY, Carmeliet P, Adams MA, Pang SC, Croy BA. Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice. Biol. Reprod. 2015 Feb;92(2):44.
- Rebecca N. Baergen (2011) Manual of *Pathology of the Human Placenta*, Springer New York
- Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. 2006. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer

- San Rafael (CA): [Morgan & Claypool Life Sciences](#); 2010. Vascular Biology of the Placenta, Chapter 7, Angiogenic Factor.
- Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgun ET, Demir-Weusten AY, Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 2004;25(6):560–572.
- Olofsson B, Pajusola K, Kaipainen A, von Euler G, Joukov V, Saksela O, Orpana A, Pettersson RF, Alitalo K, Eriksson U. Vascular endothelial growth factor B, a novel growth factor for endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(6):2576–2581
- Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol*. 2003;263(1):114–125.
- Vuorela P, Hatva E, Lymboussaki A, Kaipainen A, Joukov V, Persico MG, Alitalo K, Halmesmaki E. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol Reprod*. 1997;56(2):489
- Grimmond S, Lagercrantz J, Drinkwater C, Silins G, Townson S, Pollock P, Gotley D, Carson E, Rakar S, Nordenskjöld M and others. Cloning and characterization of a novel human gene related to vascular endothelial growth factor. *Genome Res*. 1996;6(2):124–131.
- Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, Alitalo K. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 1996;15(2): 290–298.
- Kalkunte SS, Mselle TF, Norris WE, Wira CR, Sentman CL, Sharma S. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *J Immunol*. 2009;182(7):4085–4092.
- Leung DW CG, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246(4935):1306–1309.
- Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(20):9267–9271.
- Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta*. 2005;25(2–3):210–217
- Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Francken F, Foidart JM. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod*. 2008;23(6): 1407–1415.

- Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Mäkinen T, Vitali A, Wilks AF, Alitalo K, Stacker SA. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(2): 548–553
- Orlandini M, Marconcini L, Ferruzzi R, Oliviero S. Identification of a c-fos-induced gene that is related to the platelet-derived growth factor/vascular endothelial growth factor family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(21):11675–11680
- Baldwin ME, Halford MM, Roufail S, Williams RA, Hibbs ML, Grail D, Kubo H, Stacker SA, Achen MG. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system. *Mol Cell Biol*. 2005;25(6):2441–2449.
- Gu B, Alexander JS, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. Expression of lymphatic vascular endothelial hyaluronan receptor-1 (LYVE-1) in the human placenta. *Lymphat Res Biol*. 2006;4(1):11–17.
- Hauser S, Weich HA. A heparin-binding form of placenta growth factor (PlGF-2) is expressed in human umbilical vein endothelial cells and in placenta. *Growth Factors*. 1993;9(4):259–268.
- Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis*. 2008;11(3):215–221.
- Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, Del Vecchio S, Lei KJ, Chou JY, Persico MG. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*. 1993;8(4):925–931
- Khaliq A, Li XF, Shams M, Sisi P, Acevedo CA, Whittle MJ, Weich H, Ahmed A. Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta. *Growth Factors*. 1996;13(3-4):243–250.
- Achen MG, Gad JM, Stacker SA, Wilks AF. Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor are co-expressed during early embryonic development. *Growth Factors*. 1997;15(1):69–80.
- Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, Wu Y, Bono F, Devy L, Beck H and others. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*. 2001;7(5):575–583.
- Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):260–266.

- Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5555–5563.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE and others. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649–658.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH and others. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *New Engl J Med.* 2004;350(7):672–683.10.1056/NEJMoa031884.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R and others. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006;355(10):992–1005.
- Armelin HA. Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973;70(9):2702–2706.10.1073/pnas.70.9.2702.
- Gospodarowicz D, Cheng J, Lui GM, Baird A, Böhlent P. Isolation of brain fibroblast growth factor by heparin-Sepharose affinity chromatography: identity with pituitary fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(22):6963–6967.10.1073/pnas.81.22.6963.
- Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth. *Nature.* 1974;249(453):123–127.10.1038/249123a0.
- Olsen SK, Garbi M, Zampieri N, Eliseenkova AV, Ornitz DM, Goldfarb M, Mohammadi M. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors share structural but not functional homology with FGFs. *J Biol Chem.* 2003;278(36):34226–34236.10.1074/jbc.M303183200.
- Cao R, Bråkenhielm E, Pawliuk R, Wariaro D, Post MJ, Wahlberg E, Leboulch P, Cao Y. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2. *Nat. Wed.* 2003;9(5):604–613.10.1038/nm848.
- Gospodarowicz D, Cheng J, Lui GM, Fujii DK, Baird A, Böhlen P. Fibroblast growth factor in the human placenta. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;128(2):554–562.10.1016/0006-291X(85)90082-8.
- Shams M, Ahmed A. Localization of mRNA for basic fibroblast growth factor in human placenta. *Growth Factors.* 1994;11(2):105–111.

- Ferriani RA, Ahmed A, Sharkey A, Smith SK. Colocalization of acidic and basic fibroblast growth factor (FGF) in human placenta and the cellular effects of bFGF in trophoblast cell line JEG-3. *Growth Factors*. 1994;10(4):259–268.10.3109/08977199409010992.
- Antebya EY, Natanson-Yarona S, Hamania Y, Sciakia Y, Goldman-Wohla D, Greenfielda C, Arielb I, Yagela S. Fibroblast growth factor-10 and fibroblast growth factor receptors 1–4: expression and peptide localization in human decidua and placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 119(1):27–35.
- Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, Ryan TE, Bruno J, Radziejewski C, Maisonpierre PC and others. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*. 1996;87(7):1161–1169.
- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N and others. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997;277 (5322):55–60.
- Seval Y, Sati L, Celik-Ozenci C, Taskin O, Demir R. The distribution of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and their receptors tie-1 and tie-2 in the very early human placenta. *Placenta*. 2008;29(9):809–815.
- Schiessl B, Innes BA, Bulmer JN, Otun HA, Chadwick TJ, Robson SC, Lash GE. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(1):79–87.
- Dunk C, Shams M, Nijjar S, Rhaman M, Qiu Y, Bussolati B, Ahmed A. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol*. 2000;156(6):2185–2199.
- Cascone I, Audero E, Giraudo E, Napione L, Maniero F, Philips MR, Collard JG, Serini G, Bussolino F. Tie-2-dependent activation of RhoA and Rac1 participates in endothelial cell motility triggered by angiopoietin-1. *Blood*. 2003;102(7):2482–2490.10.1182/blood-2003-03-0670.
- Kim KL, Shin IS, Kim JM, Choi JH, Byun J, Jeon ES, Suh W, Kim DK. Interaction between Tie receptors modulates angiogenic activity of angiopoietin2 in endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res*. 2006;72(3):394–402.10.1016/j.cardiores.2006.08.002.
- Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, Martin C, Witte C, Witte MH, Jackson D and others. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell*. 2002;3(3):411–423.
- Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(3): 165–177.

- Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*. 1996;87(7):1153–1155.
- Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407:242–248.
- Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburg-Buchholz K, Fujiwara Y, Gendron-Maguire M, Gridley T, Wolburg H, Risau W, Qin Y. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature*. 1995;376:70–74.
- Geva E, Ginzinger DG, Moore DH 2nd, Ursell PC, Jaffe RB. In utero angiopoietin-2 gene delivery remodels placental blood vessel phenotype: a murine model for studying placental angiogenesis. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(4):253–260.
- Carlson TR, Feng Y, Maisonpierre PC, Mrksich M, Morla AO. Direct cell adhesion to the angiopoietins mediated by integrins. *J Biol Chem*. 2001;276(28):26516–26525
- Katz AB, Keswani SG, Habli M, Lim FY, Zoltick PW, Midrio P, Kozin ED, Herlyn M, Crombleholme TM. Placental gene transfer: transgene screening in mice for trophic effects on the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):499.
- Myatt L. Current topic: Control of vascular resistance in the human placenta. *Placenta*. 1992;13:329–341.
- Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Andrade SP. Angiotensin-(1-7): an update. *Regul Pept*. 2000;91(1-3):45–62.
- Baker PN, Broughton Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding and plasma renin concentration, plasma renin substrate and plasma angiotensin II in human pregnancy. *Clin Sci. (Lond)*. 1990;79(4):403–408.
- Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest*. 1973;52:2682–2689.
- Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;120:1–7.
- Gant NF, Worley RJ, Everett RB, MacDonald PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int*. 1980;18(2):253–258.
- Brosnihan KB, Neves LA, Anton L, Joyner J, Valdes G, Merrill DC. Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(8):1255–1262.
- Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F and others. Hydrolysis of biological peptides by human

- angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002;26(277):17.10.1074/jbc.M200581200.
- Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D and others. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest.* 1999;103:945–952.
 - Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Kreuzer J, Park JK, Theuer J, Juepner A, Gulba DC, Mackman N, Haller H and others. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation.* 2000;101: 2382–2387.
 - Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, Park JK, Janke J, Barta P, Theuer J and others. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* 2003;107:1632–1639.
 - Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10:82–93.1
 - Hodari AA, Smeby R, Bumpus FM. A renin-like substance in the human placenta. *Obstet Gynecol.* 1967;29(3):313–317.
 - Ihara Y, Taii S, Mori T. Expression of renin and angiotensinogen genes in the human placental tissues. *Endocrinol Jpn.* 1987;34(6):887–896.
 - Kalenga MK, Thomas K, de Gasparo M, De Hertogh R. Determination of renin, angiotensin converting enzyme and angiotensin II levels in human placenta, chorion and amnion from women with pregnancy induced hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(4): 429–433.
 - Anton L, Merrill DC, Neves LA, Diz DI, Corthorn J, Valdes G, Stovall K, Gallagher PE, Moorefield C, Gruver C and others. The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology.* 2009;150(9):4316–4325.
 - Ito M, Itakura A, Ohno Y, Nomura M, Senga T, Nagasaka T, Mizutani S. Possible activation of the renin-angiotensin system in the fetoplacental unit in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1871–1878.
 - Herse F, Dechend R, Harsem NK, Wallukat G, Janke J, Qadri F, Hering L, Muller DN, Luft FC, Staff AC. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension.* 2007;49(3):604–611.
 - Singh HJ, Rahman A, Larmie ET, Nila A. Raised prorenin and renin concentrations in pre-eclamptic placentae when measured after acid activation. *Placenta.* 2004;25(7):631–636.
 - Anton L, Merrill DC, Neves LA, Stovall K, Gallagher PE, Diz DI, Moorefield C, Gruver C, Ferrario CM, Brosnihan KB. Activation of local chorionic villi

- angiotensin II levels but not angiotensin (1-7) in preeclampsia. *Hypertension*. 2008;51(4):1066–1072.
- Anton L, Brosnihan KB. Systemic and uteroplacental renin—angiotensin system in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2 (5):349–362.
 - Benoit C, Zavec J, Wang Y. Vasoreactivity of chorionic plate arteries in response to vasoconstrictors produced by preeclamptic placentas. *Placenta*. 2007;28(5-6):498–504.
 - Palmer MA, Piper PJ, Vane JR. Release of rabbit aorta contracting substance (RCS) and prostaglandins induced by chemical or mechanical stimulation of guinea-pig lungs. *Br J Pharmacol*. 1973;49(2):226–242.
 - Yamamoto K, Ebina S, Nakanishi H, Nakahata N. Thromboxane A2 receptor-mediated signal transduction in rabbit aortic smooth muscle cells. *Gen Pharmacol*. 1995;26(7): 1489–1498.
 - Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2008;118(1):18–35.
 - Hirata T, Ushikubi F, Kakizuka A, Okuma M, Narumiya S. Two thromboxane A2 receptor isoforms in human platelets. Opposite coupling to adenylyl cyclase with different sensitivity to Arg60 to Leu mutation. *J Clin Invest*. 1996;97(4):949–956.
 - Offermanns S, Laugwitz KL, Spicher K, Schultz G. G proteins of the G12 family are activated via thromboxane A2 and thrombin receptors in human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(2):504–508.
 - Shenker A, Goldsmith P, Unson CG, Spiegel AM. The G protein coupled to the thromboxane A2 receptor in human platelets is a member of the novel Gq family. *J Biol Chem*. 1991;266(14):9309–9313.
 - Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR. A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin x) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins*. 1976;12: 715–737.
 - Lafond J, Ayotte N, Brunette MG. Effect of (1-34) parathyroid hormone-related peptide on the composition and turnover of phospholipids in syncytiotrophoblast brush border and basal plasma membranes of human placenta. *Mol Cell Endocrinol*. 1993;92(2): 207–214.
 - Lafond J, Moukdar F, Rioux A, Ech-Chadli H, Brissette L, Robidoux J, Masse A, Simoneau L. Implication of ATP and sodium in arachidonic acid incorporation by placental syncytiotrophoblast brush border and basal plasma membranes in the human. *Placenta*. 2000;21(7):661–669.
 - Myatt L, Elder MG. Inhibition of platelet aggregation by a placental substance with prostacyclin-like activity. *Nature*. 1977;268:159–160.
 - Walsh SW, Behr MJ, Allen NH. Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:110–115.

- Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:335–340.
- Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167: 946–949.
- Bowen RS, Zhang Y, Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Increased phospholipase A2 and thromboxane but not prostacyclin production by placental trophoblast cells from normal and preeclamptic pregnancies cultured under hypoxia condition. *Placenta.* 2005;26:402–409.
- Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1695–1700.
- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR, Jr., Phillips JB, Copper RL, DuBard MB, Cutter GR. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168: 1083–1093.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M and others. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *New Engl J Med.* 1998;338:701–705.
- Emeagi J, Patni S, Tikum HM, Mander AM. Low dose aspirin for preventing and treating pre-eclampsia. Author of editorial did not criticise studies' methodology. *BMJ.* 1999;319(7205):316.
- Kamio K, Sato T, Liu X, Sugiura H, Togo S, Kobayashi T, Kawasaki S, Wang X, Mao L, Ahn Y and others. Prostacyclin analogs stimulate VEGF production from human lung fibroblasts in culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(6):L1226–1232.
- Spisni E, Griffoni C, Santi S, Riccio M, Marulli R, Bartolini G, Toni M, Ullrich V, Tomasi V. Colocalization prostacyclin (PGI₂) synthase—caveolin-1 in endothelial cells and new roles for PGI₂ in angiogenesis. *Exp Cell Res.* 2001;266(1):31–43.
- Sonveaux P, Martinive P, DeWever J, Batova Z, Daneau G, Pelat M, Ghisdal P, Grégoire V, Dessy C, Balligand JL and others. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor-induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis. *Circ Res.* 2004;95(2):154–161.
- Linton EA, Rodriguez-Linares B, Rashid-Doubell F, Ferguson DJ, Redman CW. Caveolae and caveolin-1 in human term villous trophoblast. *Placenta.* 2003;24(7):745–757.
- Zhao S, Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Predominant basal directional release of thromboxane, but not prostacyclin, by placental trophoblasts from normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta.* 2008;29 (1):81–88.

- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411–415.
- Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci*. 1989;10(9):374–378.
- Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86(8):485–498.
- Wilkes BM, Susin M, Mento PF. Localization of endothelin-1-like immunoreactivity in human placenta. *J Histochem Cytochem*. 1993;41(4):535–541.
- Malassiné A, Cronier L, Mondon F, Mignot TM, Ferré F. Localization and production of immunoreactive endothelin-1 in the trophoblast of human placenta. *Cell Tissue Res*. 1993;271(3):491–497.
- Barros JS, Bairos VA, Baptista MG, Fagulha JO. Immunocytochemical localization of endothelin-1 in human placenta from normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(1):125–137.
- Bilban M, Barth S, Cervar M, Mauschitz R, Schaur RJ, Zivkovic F, Desoye G. Differential regulation of endothelin secretion and endothelin receptor mRNA levels in JAR, JEG-3, and BeWo choriocarcinoma cell lines and in human trophoblasts, their nonmalignant counterpart. *Arch Biochem Biophys*. 2000;382(2):245–252.
- Cervar M, Kainer F, Desoye G. Pre-eclampsia and gestational age differently alter binding of endothelin-1 to placental and trophoblast membrane preparations. *Mol Cell Endocrinol*. 1995;110(1-2):65–71.
- Cervar M, Puerstner P, Kainer F, Desoye G. Endothelin-1 stimulates the proliferation and invasion of first trimester trophoblastic cells in vitro—a possible role in the etiology of pre-eclampsia? *J Investig Med*. 1996;44(8):447–453.
- Wilkes BM, Mento PF, Hollander AM, Maita ME, Sung S, Girardi EP. Endothelin receptors in human placenta: relationship to vascular resistance and thromboxane release. *Am J Physiol*. 1990;258:E864–E870.
- Faxén M, Nisell H, Kublickiene KR. Altered gene expression of endothelin-A and endothelin-B receptors, but not endothelin-1, in myometrium and placenta from pregnancies complicated by preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264(3):143–149.
- Faxén M, Nasiell J, Lunell NO, Blanck A. Differences in mRNA expression of endothelin-1, c-fos and c-jun in placentas from normal pregnancies and pregnancies complicated with preeclampsia and/or intrauterine growth retardation. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;44(2):93–6.
- Cervar-Zivkovic M, Hu C, Barton A, Sadovsky Y, Desoye G, Lang U, Nelson DM. Endothelin-1 attenuates apoptosis in cultured trophoblasts from term human placentas. *Reprod Sci*. 2007;14(5):430–439

- Buxton IL. Regulation of uterine function: a biochemical conundrum in the regulation of smooth muscle relaxation. *Mol Pharmacol.* 2004;65(5):1051–1059.
- Tichenor SD, Malmquist NA, Buxton IL. Dissociation of cGMP accumulation and relaxation in myometrial smooth muscle: effects of S-nitroso-N-acetylpenicillamine and 3- morpholinosyndonimine. *Cell Signal.* 2003;15(8):763–772.
- Luzi G, Caserta G, Iammarino G, Clerici G, Di Renzo GC. Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild pre-eclampsia and threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(2):101–109.
- Sabry S, Mondon F, Ferré F, Dinh-Xuan AT. In vitro contractile and relaxant responses of human resistance placental stem villi arteries of healthy parturients: role of endothelium. *Fundam Clin Pharmacol.* 1995;9(1):46–51.
- Leitch IM, Read MA, Boura AL, Walters WA. Effect of inhibition of nitric oxide synthase and guanylate cyclase on hydralazine-induced vasodilatation of the human fetal placental circulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21(8):615–622.
- Sprague B, Chesler NC, Magness RR. Shear stress regulation of nitric oxide production in uterine and placental artery endothelial cells: experimental studies and hemodynamic models of shear stresses on endothelial cells. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2-3):331–339.
- Myatt L, Rosenfield RB, Eis AL, Brockman DE, Greer I, Lyall F. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension.* 1996;28:488–493.
- Norris LA, Higgins JR, Darling MR, Walshe JJ, Bonnar J. Nitric oxide in the uteroplacental, fetoplacental, and peripheral circulations in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1999;96(6): 958–963.
- Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, Macconi D, Maucci R, Porrati F, Benigni A and others. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension.* 2004;43(3):614–622.
- Ariel I, Hochberg A, Shochina M. Endothelial nitric oxide synthase immunoreactivity in early gestation and in trophoblastic disease. *J Clin Pathol.* 1998;51(6):427–431.
- Barut A, Harma M, Arikan I, Harma MI, Barut F. Endothelial nitric oxide synthase expression in gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(3):337–340.
- Zimmermann K, Opitz N, Dedio J, Renne C, Muller-Esterl W, Oess S. NOSTRIN: a protein modulating nitric oxide release and subcellular distribution of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(26):17167–17172.

- Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem.* 1990;265(36):22348–22357.
- Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation.* 2000;102(19):2434–2440.
- Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF, Alexander JS, Granger DN. Increased chymotrypsin-like protease (chymase) expression and activity in placentas from women with preeclampsia. *Placenta.* 2007;28:263–269.10.1016/j.placenta.2006.03.012.
- Urata H, Kinoshita A, Perez DM, Misono KS, Bumpus FM, Graham RM, Husain A. Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem.* 1991;266:17173–17179.
- Caughey GH, Zerweck EH, Vanderslice P. Structure, chromosomal assignment, and deduced amino acid sequence of a human gene for mast cell chymase. *J Biol Chem.* 1991; 266(20):12956–12963.
- Benoit C, Gu Y, Zhang Y, Alexander JS, Wang Y. Contractility of placental vascular smooth muscle cells in response to stimuli produced by the placenta: roles of ACE vs. non-ACE and AT1 vs. AT2 in placental vessel cells. *Placenta.* 2008;29(6):503–509.
- Lee M, Sommerhoff CP, von Eckardstein A, Zettl F, Fritz H, Kovanen PT. Mast cell tryptase degrades HDL and blocks its function as an acceptor of cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(12):2086–2091.
- Lee M, Calabresi L, Chiesa G, Franceschini G, Kovanen PT. Mast cell chymase degrades apoE and apoA-II in apoA-I-knockout mouse plasma and reduces its ability to promote cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1475–1481.
- Mizutani H, Schechter N, Lazarus G, Black RA, Kupper TS. Rapid and specific conversion of precursor interleukin 1 beta (IL-1 beta) to an active IL-1 species by human mast cell chymase. *J Exp Med.* 1991;174(4):821–825.
- Pejler G, Rönnberg E, Waern I, Wernersson S. Mast cell proteases-multifaceted regulators of inflammatory disease. *Blood.* 2010;115(24):4981–4990
- Wang Y, Zhang Y, Lewis DF, Gu Y, Li H, Granger DN, Alexander JS. Protease chymotrypsin mediates the endothelial expression of P- and E-selectin, but not ICAM and VCAM, induced by placental trophoblasts from preeclamptic pregnancies. *Placenta.* 2003;24: 851–861.
- Zhao S, Gu Y, Fan R, Groome LJ, Cooper D, Wang Y. Proteases and sFlt-1 release in the human placenta. *Placenta.* 2010; 31:512–518.
- Smith CH, Kamath SG. Trophoblast basal and microvillous membrane isolation. *Placenta.* 1994;15(7):779–781

- Boyd CA, Chipperfield AR, Steele LW. Separation of the microvillous (maternal) from the basal (fetal) plasma membrane of human term placenta: methods and physiological significance of marker enzyme distribution. *J Dev Physiol.* 1979;1(5):361–377.
- Vanderpuye OA, Smith CH. Proteins of the apical and basal plasma membranes of the human placental syncytiotrophoblast: immunochemical and electrophoretic studies. *Placenta.* 1987;8(6):591–608.
- Sawicki G, Radomski MW, Winkler-Lowen B, Krzymien A, Guilbert LJ. Polarized release of matrix metalloproteinase-2 and -9 from cultured human placental syncytiotrophoblasts. *Biol Reprod.* 2000;63:1390–1395.
- Wang Y, Gu Y, Lewis DF. Endothelial angiotensin II generation induced by placenta- derived factors from preeclampsia. *Reprod Sci.* 2008;15(9):932–938.10.1177/1933719108322432.
- Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ, Schneider B, Waldhäusl W, Binder BR. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem.* 1992; 267(23): 16066–16068.
- Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal JM, Fischli W, Gray GA, Hirth G, Löffler BM, Müller M, Neidhart W and others. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature.* 1993;365(6448):759–761.
- Red-Horse K, Rivera J, Schanz A, Zhou Y, Winn V, Kapidzic M, Maltepe E, Okazaki K, Kochman R, Vo KC and others. Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. *J Clin Invest.* 2006;116(10): 2643–2652.
- Red-Horse K. Lymphatic vessel dynamics in the uterine wall. *Placenta.* 2008;29(Suppl A):S55–59.
- Wetterwald A, Hoffstetter W, Cecchini MG, Lanske B, Wagner C, Fleisch H, Atkinson M. Characterization and cloning of the E11 antigen, a marker expressed by rat osteoblasts and osteocytes. *Bone.* 1996;18(2):125–132.
- Bailey D, Baumal R, Law J, Sheldon K, Kannampuzha P, Stratis M, Kahn H, Marks A. Production of a monoclonal antibody specific for seminomas and dysgerminomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(14):5291–5295.
- Kaufmann P, Stark J, Stegner HE. The villous stroma of the human placenta. *Cell Tissue Research.* 1977;177(1):105–121.
- Ordóñez NG. Podoplanin: a novel diagnostic immunohistochemical marker. *Adv Anat Pathol.* 2006(13):2:83–88.
- Alexander JS, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Lymphatic endothelial marker D2-40 is expressed in the placenta villous stroma and its expression is reduced in placentas from women with preeclampsia. *Reprod Sci.* 2010;17(3):118A.
- Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P. Hematopoietic

reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989;321(17):1174–1178.

- Gahrton G, Björkstrand B. Progress in haematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Intern Med.* 2000;248(3):185–201.
- Lindvall O. Stem cells for cell therapy in Parkinson's disease. *Pharmacol Res.* 2003;47(4): 279–287.
- Goldman SA, Windrem MS. Cell replacement therapy in neurological disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1463–1475.
- Matikainen T, Laine J. Placenta—an alternative source of stem cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207(2 (Suppl)):544–549.
- Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, Huber A, Sager R, Malek A, Holzgreve W, Surbek DV. Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194: 664–673.
- Alviano F, Fossati V, Marchionni C, Arpinati M, Bonsi L, Franchina M, Lanzoni G, Cantoni S, Cavallini C, Bianchi F and others. Term Amniotic membrane is a high throughout source for multipotent Mesenchymal Stem Cells with the ability to differentiate into endothelial cells in vitro. *BMC Dev Biol.* 2007;21(7):11.
- Miki T, Lehmann T, Cai H, Stolz DB, Strom SC. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells. *Stem Cells.* 2005;23(10):1549–1559.
- Sakuragawa N, Kakinuma K, Kikuchi A, Okano H, Uchida S, Kamo I, Kobayashi M, Yokoyama Y. Human amnion mesenchyme cells express phenotypes of neuroglial progenitor cells. *J Neurosci Res.* 2004;78(2):208–214.
- Chen LB, Jiang XB, Yang L. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J Gastroenterol.* 2004;10(20):3016–3020.
- Ezquer FE, Ezquer ME, Parrau DB, Carpio D, Yañez AJ, Conget PA. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):631–640.10.1016/j.bbmt.2008.01.006.
- Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, Mahon BP. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond).* 2005;26(2):8.
- Psychoyos A (1986) Uterine receptivity for nidation. *Ann N Y Acad Sci* 476:36-42.
- Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK (2003) Es-trogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implanta-tion. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2963-2968.

- Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z (1991) The window of embryo transfer and the efficiency of human conception *in vitro*. Fertil Steril 55:114-118.
- Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ (2001) Implantation and the survival of early pregnancy. N Engl J Med 345: 1400-1408.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR (1999) Time of im-plantation of the conceptus and loss of pregnancy. N Engl J Med 1999:1796-1799.
- Greening DW, Nguyen HP, Evans J, Simpson RJ, Salamon-sen LA (2016) Modulating the endometrial epithelial proteome and secretome in preparation for pregnancy: The role of ovarian steroid and pregnancy hormones. J Proteomics 144:99-112.
- Simón C, Garcia Velasco JJ, Valbuena D, Peinado JA, Mo-reno C, Remohí J, Pellicer A (1998) Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. Fertil Steril 70:234-239.
- Cha J, Sun X, Dey SK (2012) Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat Med 18:1754-1767.
- Thomas K, De Hertogh R, Pizarro M, Van Exter C, Ferin J (1973) Plasma LH-HCG, 17-estradiol, estrone and pro-gesterone monitoring around ovulation and subsequent nidation. Int J Fertil 18:65-73.
- Thie M, Harrach-Ruprecht B, Sauer H, Fuchs P, Albers A, Denker HW (1995) Cell adhesion to the apical pole of epithelium: a function of cell polarity. Eur J Cell Biol 66:180-191.
- Martel D, Frydman R, Glissant M, Maggioni C, Roche D, Psychoyos A (1987) Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cy-cles and cycles stimulated by hormone treatment. J Endocrinol 114:319-324.
- Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton L, Das SK, Chakra-borty I, Julian J, Pimental RA, Wegner CC, Dey SK, Carson DD (1995) Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus. Endocrinology 136:3639-3647.
- Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Allcorn S, Stavreus-Evers A, Gemzell K (2008) MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: *in vitro* evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. Biol Reprod 78: 134-142.
- Naeslund G, Lundkvist O, Nilsson BO (1980) Transmission electron microscopy of mouse blastocysts activated and growth-arrested *in vivo* and *in vitro*. Anat Embryol 159: 33-48.
- Paria BC, Huet-Hudson YM, Dey SK (1993a) Blastocyst's state of activity determines the "window" of implanta-tion in the receptive mouse uterus. Proc Natl Acad Sci USA 90:10159-10162.

- Bischof P, Campana A (1997) Trophoblast differentiation and invasion: its significance for human embryo im-plantation. *Early Pregnancy* 3:81-95.
- Norwitz ER. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006;13:591–9.
- Vahanian SA, Vintzileos AM. Placental implantation abnormalities: a modern approach. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:477–84.
- Winship A, Cuman C, Rainczuk K, Dimitriadis E. Fibulin-5 is upregulated in decidualized human endometrial stromal cells and promotes primary human extravillous trophoblast outgrowth. *Placenta* 2015;36:1405–11.
- Takahashi H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Baba Y, Suzuki H, et al. Endogenous and exogenous miR-520c-3p modulates CD44-mediated extravillous trophoblast invasion. *Placenta* 2017;50:25–31.
- Matsumoto H, Sato Y, Horie A, Suginami K, Tani H, Hattori A, et al. CD9 suppresses human extravillous trophoblast invasion. *Placenta* 2016;47:105–12.
- Imakawa K, Bai R, Fujiwara H, Ideta A, Aoyagi Y, Kusama K. Continuous model of conceptus implantation to the maternal endometrium. *J Endocrinol* 2017;233:R53–65.
- Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol* 2016;75:341–50.
- Goh WA, Zalud I. Placenta accreta: diagnosis, management and the molecular biology of the morbidly adherent placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1795–800.
- Su HW, Yi YC, Tseng JJ, Chen WC, Chen YF, Kung HF, et al. Maternal outcome after conservative management of abnormally invasive placenta. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017;56:353–7.
- Pekar-Zlotin M, Melcer Y, Levinsohn-Tavor O, Tovbin J, Vaknin Z, Maymon R. Cesarean scar pregnancy and morbidly adherent placenta: different or similar? *Isr Med Assoc* 2017;19:168–71.
- Cheng KK, Lee MM. Rising incidence of morbidly adherent placenta and its association with previous caesarean section: a 15-year analysis in a tertiary hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2015;21:511–7.
- Shamshirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Clark SL, Salmanian B, Baker BW, et al. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:612. e1-612.e5.
- Nur Azurah AG, Wan Zainol Z, Lim PS, Shafiee MN, Kampan N, Mohsin WS, et al. Factors associated with placenta praevia in primigravidas and its pregnancy outcome. *Sci World J* 2014;270:120.
- Rombauts L, Motteram C, Berkowitz E, Fernando S. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537

- singleton assisted reproduction technology births. *Hum Reprod* 2014;29:2787–93.
- Heller DS. Placenta accreta and percreta. *Surg Pathol Clin* 2013;6:181–97.
 - Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid* 2009;2009:1406.
 - Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;116(6):1302–9.
 - Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–74.
 - Ali AA, Abdallah TM, Siddig MF. Diagnosis of ruptured ectopic pregnancy is still a challenge in Eastern Sudan. *Afr J Reprod Health* 2011;15:106–8.
 - Leke RJ, Goyaux N, Matsuda T, Thonneau PF. Ectopic pregnancy in Africa: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2004;103:692–7.
 - Goyaux N, Leke R, Keita N, Thonneau P. Ectopic pregnancy in African developing countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:305–12.
 - Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, Adebajo S. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:184–8.
 - Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583–91.
 - Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ* 2000;320:916–9.
 - Paltieli Y, Eibschitz I, Ziskind G, Ohel G, Silbermann M, Weichselbaum A. High progesterone levels and ciliary dysfunction— a possible cause of ectopic pregnancy. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:103–6.
 - McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994;50:S1–195.
 - Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016 Dec;29(24):3977-87.
 - Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin. Perinatol.* 2004 Feb;28(1):67-80.
 - Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2005 Dec;32(4):661-84.
 - Wreczycka-Cegielnny P, Cegielnny T, Oplawski M, Sawicki W, Kojs Z. Current treatment options for advanced choriocarcinoma on the basis of own case and review of the literature. *Ginekol. Pol.* 2018;89(12):711-715.
 - Roxana Cristina Drăgușin, Maria Șorop-Florea, Ciprian Laurențiu Pătru, Lucian Zorilă, Cristian Marinaș, Bogdan Virgiliu Șorop, Răzvan Căpitănescu and Dominic Gabriel Iliescu, Abnormalities of the Placenta, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75985>
 - Baumann P, Blackwell SC, Schild C, Berry SM, Friedrich HJ. Mathematic modeling to predict abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:815–22

- Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15:290–7.
- Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol.* 2001;153:332–7.
- Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Prepregnancy risk factors for placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:40–4.
- Ananth CV, Cnattingius S. Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden. *Am J Epidemiol.* 2007;166:289–95.
- Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Daltveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:867–74.
- Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:700–5.
- Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA.* 1999;282:1646–51
- Ananth CV, Oyelese Y, Yeo L, Pradhan A, Vintzileos AM. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:191–8.
- Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. The occurrence of placental abruption in Norway 1967–1991. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:222–8.
- Saftlas AF, Olson DR, Atrash HK, Rochat R, Rowley D. National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979–1987. *Obstet Gynecol.* 1991;78:1081–6.
- Bodelon C, Bernade-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2009;114:115–23.
- Tikkanen M, Gissler M, Metsäranta M, Luukkaala T, Hiilesmaa V, Andersson S, et al. Maternal deaths in Finland: focus on placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:1124–7.
- Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). *High risk pregnancy*, 3rd edn. Edinburgh, UK: WB Saunders Co., 2006. pp. 1259–75.
- Confidential Enquiry Into Maternal and Child Health: Saving Mothers' Lives 2003–2005. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2007.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol.* 1999;93:622–8.
- Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1996;88:309–18.

- Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, Kosma VM, Saarikoski S. Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption: a population-based analysis. *Am J Perinatol.* 2002;19:451–60.
- Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1005–16.
- Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol.* 1997;89:221–6.
- Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:160–4.
- Krohn M, Voigt L, McKnight B, Daling JR, Starzyk P, Benedetti TJ. Correlates of placental abruption. *BJOG.* 1987;94:333–40.
- Karegard M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. *Obstet Gynecol.* 1986;67:523–8.
- Voigt LF, Hollenbach KA, Krohn MA, Daling JR, Hickok DE. The relationship of abruptio placentae with maternal smoking and small for gestational age infants. *Obstet Gynecol.* 1990;75:771–4.
- Tuthill DP, Stewart JH, Coles EC, Andrews J, Carlidge PH. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999;13:245–53.
- Mortensen JT, Thulstrup AM, Larsen H, Moller M, Sorensen HT. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:894–8.
- Høgberg V, Rasmussen S, Irgens LM. The effect of smoking and hypertensive disorders on placental abruption in Norway 1999–2002. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86: 304–9.
- Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol.* 1980;55:701–4.
- Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol.* 2000;5:231–41.
- Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:273.e1–7.
- Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *BJOG.* 1997;104:572–8.
- Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta.* 1999;20:519–29.
- Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol.* 2004;104:336–43.

- Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;66:23–9.
- Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:962–8.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132:171–96.
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:9–13.
- Eskes TK. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine—a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95:206–12.
- Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med.* 2004;117:26–31.
- Jaaskelainen E, Keski-Nisula L, Toivonen S, Romppanen EL, Helisalmi S, Punnonen K, et al. MTHFR C677T polymorphism is not associated with placental abruption or preeclampsia in Finnish women. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25:73–80.
- Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica.* 2003;88: 785–8.
- Robertson L, Wu O, Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:453–8.
- Jaaskelainen E, Toivonen S, Romppanen EL, Helisalmi S, Keski-Nisula L, Punnonen K, et al. M385T polymorphism in the factor V gene, but not Leiden mutation, is associated with placental abruption in Finnish women. *Placenta.* 2004;25:730–4.
- Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG.* 2003;110:462–6.
- Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:963–7.

- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178–93.
- Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2004;104:71–7.
- Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L, New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:319.e1–6.
- Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP. A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1502–7.
- Vaizey CJ, Jacobson MJ, Cross FW. Trauma in pregnancy. *Br J Surg.* 1994;81:1406–15.
- Higgins SD, Garite TJ. Late abruptio placenta in trauma patients: implications for monitoring. *Obstet Gynecol.* 1984;63:10S–12S.
- Curet MJ, Schermer CR, Demarest GB, Bieneik EJ 3rd, Curet LB. Predictors of outcome in trauma during pregnancy: identification of patients who can be monitored for less than 6 hours. *J Trauma.* 2000;49:18–24.
- Collaris RJ, Oei SG. External cephalic version: a safe procedure? A systematic review of version-related risks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:511–8.
- Hemminki E, Meriläinen J. Long-term effects of cesarean sections: ectopic pregnancies and placental problems. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1569–74.
- Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999;13:9–21.
- Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* 2007;110:128–133.
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth. *Obstet Gynecol.* 2001;97:765–9.
- Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006;107:771–8.
- Yang Q, Wen SW, Oppenheimer L, Chen XK, Black D, Gao J, et al. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG.* 2007;114:609–13.
- Miller JM Jr, Boudreaux MC, Regan FA. A case-control study of cocaine use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:180–5
- Kaminski M, Rumeau-Rouquette C, Schwartz D. Alcohol consumption among pregnant women and outcome of pregnancy. *Rev Epidemiol Med Soc Sante Publique.* 1976;24:27–40.

- Sipilä P, Hartikainen-Sorri AL, Oja H, vonWendt L. Perinatal outcome of pregnancies complicated by vaginal bleeding. *BJOG*. 1992;99:959–63.
- Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol*. 2001;153:771–8.
- Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:198–203.
- Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC. Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128:15–21.
- Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, Crane JP. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:996–1002.
- Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:94–100.
- Campbell DM, Templeton A. Maternal complications of twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84:71–3.
- Ananth CV, Demissie K, Hanley ML. Birth weight discordancy and adverse perinatal outcomes among twin gestations in the United States: the effect of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:954–60.
- Marbury MC, Linn S, Monson R, Schoenbaum S, Stubblefield PG, Ryan KJ. The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. *Am J Public Health*. 1983;73:1165–8.
- Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B. Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001a;185:674–82.
- Ghidini A. Idiopathic fetal growth restriction: a pathophysiologic approach. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:376–82.
- Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001b;184:946–53.
- de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13: 86–9.
- Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction. Part II. Diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1999; 93:140–6.
- Ott WJ. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:787–95.

- Waugh J, Kilby M. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. *Hosp Med* 2001;62:214–21.
- Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J. The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at 5 years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 2000;105:385–91.
- Scherjon SA, Oosting H, Smolders-DeHaas H, Zondervan HA, Kok JH. Neurodevelopmental outcome at 3 years of age after fetal ‘brainsparing’. *Early Hum Dev* 1998;52:67–79.
- Scherjon SA, Smolders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA. The “brain-sparing” effect: antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:169–75.
- Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999;31(Suppl 1):3–6.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:115–28.
- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–1945. *Heart* 2000;84:595–8.
- Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopez-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta* 1998;19:67–72.
- Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:23–30.
- Trudinger BJ, Giles WB. Elaboration of stem villous vessels in growth restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:487–9.
- Gagnon R, Johnston L, Murotsuki J. Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus: alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:63–72.
- Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997a;40:740–9.
- Salafia CM, Pezzullo JC, Minior VK, Divon MY. Placental pathology of absent and reversed end-diastolic flow in growthrestricted fetuses. *Obstet Gynecol* 1997b;90:830–6.
- Harding R, Cock ML, Louey S, Joyce BJ, Davey MG, Albuquerque CA. The compromised intra-uterine environment: implications for future lung health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:965–74.
- Gagnon R, Challis J, Johnston L, Fraher L. Fetal endocrine responses to chronic placental embolization in the late-gestation ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:929–38.

- Gagnon R, Rundle H, Johnston L, Han VK. Alterations in fetal and placental deoxyribonucleic acid synthesis rates after chronic fetal placental embolization. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1451–8.
- Murotsuki J, Challis JR, Han VK, Fraher LJ, Gagnon R. Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and myocardial hypertrophy in fetal sheep. *Am J Physiol* 1997;272:R201–7.
- Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med Health Care Philos* 2001;4:31–5.
- Mehalek KE, Rosenberg J, Berkowitz GS, Chitkara U, Berkowitz RL. Umbilical and uterine artery flow velocity waveforms. Effect of the sampling site on Doppler ratios. *J Ultrasound Med* 1989;8:171–6.
- Hay Jr WW, Sparks JW, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Partition of maternal glucose production between conceptus and maternal tissues in sheep. *Am J Physiol* 1983;245:E347–50.
- Beattie RB, Dornan JC. Antenatal screening for intrauterine growth retardation with umbilical artery Doppler ultrasonography. *BMJ* 1989;298:631–5.
- Hay Jr WW. The placenta. Not just a conduit for maternal fuels. *Diabetes* 1991a;40(Suppl 2):44–50.
- Hay Jr WW. In vivo measurements of placental transport and metabolism. *Proc Nutr Soc* 1991b;50:355–62.
- Pattinson RC, Kriegler E, Odendaal HJ, Muller LM, Kirsten G. Increased placental resistance and late decelerations associated with severe proteinuric hypertension predicts poor fetal outcome. *S Afr Med J* 1989;75:211–4.
- Hay Jr WW, Sparks JW, Battaglia FC, Meschia G. Maternal-fetal glucose exchange: necessity of a three-pool model. *Am J Physiol* 1984;246:E528–34.
- Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, Bernardini I, Bottoms S, Evans M. Cordocentesis in the diagnosis of intrauterine starvation. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1004–8.
- Economides DL, Nicolaides KH, Campbell S. Relation between maternal-to-fetal blood glucose gradient and uterine and umbilical Doppler blood flow measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:543–4.
- Ogunyemi D, Stanley R, Lynch C, Edwards D, Fukushima T. Umbilical artery velocimetry in predicting perinatal outcome with intrapartum fetal distress. *Obstet Gynecol* 1992;80:377–80.
- Brar HS, Platt LD, Paul RH. Fetal umbilical blood flow velocity waveforms using Doppler ultrasonography in patients with late decelerations. *Obstet Gynecol* 1989;73:363–6.
- Hay Jr WW. Regulation of placental metabolism by glucose supply. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:365–75.
- Helou SM, Hudak ML, Jones Jr MD. Cerebral blood flow response to hypercapnia in immature fetal sheep. *Am J Physiol* 1991;261: H1366–70.

- Hill A, Volpe JJ. Seizures, hypoxic–ischemic brain injury, and intraventricular hemorrhage in the newborn. *Ann Neurol* 1981;10: 109–21.
- Detmer A, GuW, Carter AM. The blood supply to the heart and brain in the growth retarded guinea pig fetus. *J Dev Physiol* 1991;15:153– 60.
- Gagnon R, Murotsuki J, Challis JR, Fraher L, Richardson BS. Fetal sheep endocrine responses to sustained hypoxemic stress after chronic fetal placental embolization. *Am J Physiol* 1997;272:E817–23.
- Gagnon R, Lamb T, Richardson B. Cerebral circulatory responses of near-term ovine fetuses during sustained fetal placental embolization. *Am J Physiol* 1997;273:H2001–8.
- Wladimiroff JW. A review of the etiology, diagnostic techniques and management of IUGR, and the clinical application of Doppler in the assessment of placental blood flow. *J Perinat Med* 1991;19:11–3.
- Duncan JR, Cock ML, Harding R, Rees SM. Relation between damage to the placenta and the fetal brain after late-gestation placental embolization and fetal growth restriction in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1013–22.
- Gagnon R, Harding R, Brace RA. Amniotic fluid and fetal urinary responses to severe placental insufficiency in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1076–84.
- Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia.[comment]. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287(24):3183–6.
- Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005 Dec; 46(6):1243–9.
- Roberts, J. Pregnancy related hypertension. In: Creasy, R.; Resnik, R.; Iams, JD., editors. *Maternal- Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 650-88.
- Brosens, IA.; Robertson, WB.; Dixon, HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In: Wynn, R., editor. *Obstetrics and Gynecology Annual*. 1979. p. 177-91.
- Granger J, Alexander B, Abram S, Reckelhoff J, Wilson J, Rinewalt N. Chronic reductions in uterine perfusion pressure in the pregnant rat produces hypertension and reduces pressurenatriuresis. *Hypertension*. 2001 Mar.37(3):1013.
- Podjarny E, Baylis C, Losonczy G. Animal models of preeclampsia. *Seminars in Perinatology*. 1999 Feb; 23(1):2–13.
- Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. [Review] [77 refs]. *International Journal of Developmental Biology*. 2010; 54(2–3):303–12.
- Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH, Fisher SJ. Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion - implications for endovascular

- invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 1998; 39(1–2):197–213.
- Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens A. The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies. *Placenta*. 2006 Sep-Oct;27(9–10):939–58.
 - Lyall F. The human placental bed revisited. *Placenta*. 2002; 23(8–9):555–62.
 - Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986 Oct; 93(10):1049–59.
 - Robertson WB, Brosens IA, Dixon HG. Placental bed vessels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1973; 117(2):294–5.
 - Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Journal of Pathology*. 1970 Aug.101(4):Pvi.
 - Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *Journal of Pathology & Bacteriology*. 1967 Apr; 93(2):581–92.
 - Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun; 30(6):473–82.
 - Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Feb; 168(2):585–91.
 - Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994:669–74.
 - Kitzmiller JL, Watt N, Driscoll SG. Decidual arteriopathy in hypertension and diabetes in pregnancy: immunofluorescent studies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1981; 141(7):773–9.
 - Zhang P, Schmidt M, Cook L. Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia: poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006 Apr; 194(4):1050–6.
 - Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction.. *Journal of Clinical Pathology*. 2008; 61(12):1254–60.
 - Kajantie E, Thornburg KL, Eriksson JG, Osmond C, Barker DJ. In preeclampsia, the placenta grows slowly along its minor axis. *International Journal of Developmental Biology*. 2010; 54(2– 3):469–73.
 - Heazell AEP, Moll SJ, Jones CJP, Baker PN, Crocker IP. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species. *Placenta*. 2007 Apr.28:S33–S40.

- Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2000; 92(1):35–43.
- Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. [Review] [94 refs]. *Placenta*. 1997; 18(8):613–21.
- Mayhew TM. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies. *Journal of Anatomy*. 2009; 215(1):77–90.
- Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, et al. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch*. 2004 Jan; 444(1):49–55.
- Myatt L, Cui XL. Oxidative stress in the placenta. *Histochemistry and Cell Biology*. 2004 Oct; 122(4):369–82.
- Hnat MD, Meadows JW, Brockman DE, Pitzer B, Lyall F, Myatt L. Heat shock protein-70 and 4-hydroxy-2-nonenal adducts in human placental villous tissue of normotensive, preeclamptic and intrauterine growth restricted pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2005 Sep; 193(3 Pt 1):836–40.
- Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Unexplained Intrauterine Growth Restriction and Early Onset Preeclampsia. *Placenta*. 2009 Mar.30:S43–S8.
- Stepan H, Heihoff-Klose A, Faber R. Reduced antioxidant capacity in second-trimester pregnancies with pathological uterine perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jun; 23(6):579–83.
- Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: Its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutrition Reviews*. 2007 Dec;65(12):S194–S202.
- Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2003 Aug; 59(2):153–60
- Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2002; 23(5):359–72.
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1999; 180(2 Pt 1):499–506.
- Redman CWG, Sargent IL. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. *Placenta*. 2009 Mar.30:S38–S42.
- Gandley RE, Rohland J, Zhou Y, Shibata E, Harger GF, Rajakumar A, et al. Increased myeloperoxidase in the placenta and circulation of women with preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Aug; 52(2):387–93.
- Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of

- circulating syncytiotrophoblast microparticles. *Journal of immunology*. 2007 May 1; 178(9):5949–56.
- Georgiou HM, Thio YS, Russell C, Permezel M, Heng YJ, Lee S, et al. Association between maternal serum cytokine profiles at 7–10 weeks' gestation and birthweight in small for gestational age infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 May;204(5)
 - Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008 Apr; 51(4):970–5.
 - Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009 Mar;30:S32–S7.
 - von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2003; 22(2):143–8.
 - Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2003 Oct; 189(4):1173–7.
 - Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Van Assche FA. Immunohistochemical Identification of Placental Bed Biopsies and the Implications for the Inclusion of Specimens When Studying the Spiral Artery Response to Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. 1994:61– 70.
 - Guzin K, Tomruk S, Tuncay YA, Naki M, Sezginsoy S, Zemheri E, et al. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Archives of Gynecology & Obstetrics*. 2005 Oct; 272(4):283–8.
 - Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1981; 88(9):876–81.
 - Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981; 88:695– 705,
 - Hanssens M, Pijnenborg R, Keirse MJ, Vercruyse L, Verbist L, Van Assche FA. Renin-like immunoreactivity in uterus and placenta from normotensive and hypertensive pregnancies. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 1998 Dec; 81(2):177–84.
 - Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 97(2):261–7.
 - Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2000 Mar; 15(3):209–12.

- Clifton VL. Sexually dimorphic effects of maternal asthma during pregnancy on placental glucocorticoid metabolism and fetal growth. *Cell & Tissue Research*. 2005 Oct; 322(1):63–71.
- Clifton VL, Murphy VE. Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. *Placenta*. 2004 Apr; 25(Suppl A):S45–52.
- Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, Zakar T, Smith R, Bisits AM, et al. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2003 Dec 1; 168(11):1317–23.
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011 Mar; 204(3):193–201.
- 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.
- Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev*. 2016;96:1509–65.
- Redline RW. The clinical implications of placental diagnoses. *Semin Perinatol*. 2015;39:2–8.
- Salafia CM, Yampolsky M, Shlakter A, Mandel DH, Schwartz N. Variety in placental shape: when does it originate? *Placenta*. 2012;33:164–70.
- Yallapragada SG, Mestan KK, Palac H, et al. Placental villous vascularity is decreased in premature infants with bronchopulmonary dysplasia associated pulmonary hypertension. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19:101–7.
- Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:698–13.
- Morgan TK, VHJ R, Bednarek P, Morita M, Burton GJ, Lo JO, Frias AE. Early first trimester uteroplacental blood flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast enhanced ultrasound and tissue histopathology. *Hum Reprod*. 2017;32:2382–93.
- Collins SL, Stevenson GN, Al-Khan A, Illsley NP, Impey L, Pappas L, Zamudio S. Three-dimensional power Doppler ultrasonography for diagnosing abnormally invasive placenta and quantifying the risk. *Obstet Gynecol*. 2015;126:645–53.
- Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3182–94.
- Li Y, Parast MM. BMP4 regulation of human trophoblast development. *Int J Dev Biol*. 2014;58:239–46.

- Morgan TK, Tolosa JE, Mele L, et al. Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:647–53.
- Paquette AG, Brockway HM, Price ND, Muglia LJ. Comparative transcriptomic analysis of human placentae at term and preterm delivery. *Biol Reprod.* 2018;98:89–101.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237.
- Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the annual number of clinically recognized pregnancies in the United States, 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1999;149:1025–9.
- CDC. Ectopic pregnancy - United States, 1990-1992. *MMWR* 1995;44:46–8
- Lim FY, Coleman A, Polzin W, Jaekle R, Habli M, Van Hook J, Lewis D, Crombleholme T. Giant Chorioangiomas: Perinatal Outcomes and Techniques in Fetoscopic Devascularization. *Fetal Diagn Ther* 2015; **37**: 18-23.
- Sepulveda W, Wong AE, Herrera L, Dezerega V, Devoto JC. Endoscopic laser coagulation of feeding vessels in large placental chorioangiomas: report of three cases and review of invasive treatment options. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 201-206.
- Sepulveda W, Alcalde J, Schnapp C, Bravo M. Perinatal outcome after prenatal diagnosis of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol* 2003; **102**: 1028-1033.
- Liu, H, Gu W, Li X. Natural history and pregnancy outcome in patients with placental chorioangioma. *J. Clin Ultrasound* 2013; **42**: 74-80.
- Wallenburg HCS. Chorioangioma of the placenta. Thirteen new cases and a review of the literature from 1939 to 1970 with special reference to the clinical complications. *Obstet Gynecol Surv* 1971; **26**:411–25.
- Iacovella C, Chandrasekaran N, Khalil A, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Fetal and placental vascular tumors: persistent fetal hyperdynamic status predisposes to poorer long- term neurodevelopmental outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014, **43**: 658- 661.
- Wou K, Chen MF, Mallozzi A, Brown RN, Shrim A. Pregnancy outcomes and ultrasonographic diagnosis in patients with histologically-proven placental chorioangioma. *Placenta* 2011; **32**: 671-674.
- Zanardini C, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Giant placental chorioangioma: natural history and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 332-336.
- Rathbun KM, Hildebrand JP. Placenta, Abnormalities. [Updated 2017 Nov 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017
- Hill MA. 2018 Embryology Placenta—Abnormalities. Retrieved January 29, 2018, https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Placenta_-_Abnormalities

- Sharma S, Singh C, Verma S, Rastogi H, Kaul A. Prenatal diagnosis and management of morbidly adherent placenta. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(2):QJ01-QJ02.
- Son G, Kwon J, Cho H, Kim S, Yoon B, Nam E, et al. A case of placenta increta presenting as delayed postabortal intraperitoneal bleeding in the first trimester. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22:932-935
- Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, Tait J, Pringle KC. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008;36:551-559
- Sumigama S, Itakura A, Ota T, et al. Placenta previa increta/percreta in Japan: A retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(5):606-611
- Chandrharan E, Rao S, Belli AMAS. The triple-P procedure as a conservative surgical alternative to peripartum hysterectomy for placenta percreta. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;117(2):191-194
- P M Dunn, Paul Portal (1630-703), man-midwife of Paris. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2006;1(5):F385-7.
- Baumfeld Y, Herskoviz R, Niv ZB, Mastrolia SA, Weintraub AY. Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017;5;6(3):331-335.
- Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(4):330.e1-330.e5.
- Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol B, Pajkrt E. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: A systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016 Jul;123(8):1278-1287.
- Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):927-41.
- Lijoi AF, Brady J, et al. Vasa Previa Diagnosis and Management. Department of Family Practice, York Hospital, York, Pennsylvania. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2003;16(6):543-548
- Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. *Hypertension*. 2013 May 1;61(5):932-42.
- Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):71-8.
- von Dadelszen Phil MBChB PD, Magee LA, Roberts JM, Phil MBChB DD, von Dadelszen P, Phil D. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
- Huppertz B. Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension*. 2008 Apr 1;51(4):970-5.

- Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Aug;66(8):497–506.
- Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):293–308.
- Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet* 1979;1:1356-1356
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-1798
- Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121-128.e2
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-414
- Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-499
- Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-120.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum- Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613– 622.