

Fysiologie en endocrinologie van seksualiteit en voortplanting

EXAMEN

Schriftelijk, 3 uur, 4 delen: 2 open vragen met veel subvragen, 5 meerkeuzevragen, 5 begrippen

Niet kennen: getallen, tenzij belangrijk (behalve 1, de gewichtstoename van een zwangere vrouw tussen 1 en 3w), tenzij ze een onderdeel uitmaken van een molecule (vb. E²)

Basiswerken uit cursus moet je niet kennen maar wel nuttig voor meer informatie (of maken van thesis)

Studenten reproduceren (beschrijven en opsommen) de fysiologische en endocrinologische processen die ten grondslag liggen aan de voortplanting bij de mens.

Studenten verwerven inzicht (uitleggen, een verklaring geven, samenvatten, in verband brengen, verduidelijken) in de fysiologische en endocrinologische processen die ten grondslag liggen aan de voortplanting bij de mens.

Niet-zwangere vrouw

Gonadotropinen

= Hormonen die de gonaden laten werken, gonaden zijn bij de vrouw de ovaria (eierstokken), deze zorgen voor de vruchtbaarheid. 2 soorten:

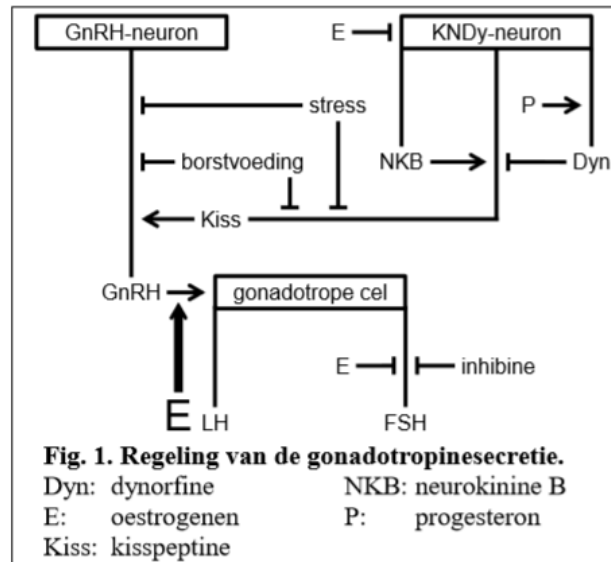
- LH = Luteïniserend hormoon
- FSH = Follikelstimulerend hormoon

Gonadotrope cellen vormen gonadotropinen, deze zijn gelegen in de hypofyse. Ze krijgen bloed vanuit de hypothalamus (1)

De werking van de stimulus:

GnRH = Gonadotropine releasing hormoon, wordt vrijgezet door GnRH-neuronen (zenuwcellen), deze neuronnen liggen in de hypothalamus. GnRH wordt aangemaakt in het cellichaam van zijn neuron, het wordt getransporteerd door het axon en gesecreteerd in het bloed dat naar de adenohipofyse stroomt. De gonadotrope cellen hebben receptoren voor GnRH, dit kan dus binden met deze receptoren. Het gevolg is dat LH en FSH worden vrijgegeven, door de gonadotrope cellen in het bloed.

Kiss = Kisspeptine, stimuleert de GnRH secretie dat wordt vrijgezet door KNDy-neuronen (uitspraak candy-neuronen), deze liggen ook in de hypothalamus en worden gevormd door Kiss (= Kisspeptine), NKB (= Neurokinine B) en Dyn (= Dynorfine). De KNDy-neuronen secreteren deze drie stoffen. Kisspeptine wordt via pulsen vrijgezet, de secretie verloopt pulsatief (puls, even niets, puls), de frequentie van de pulsen is belangrijk. NKB verhoogt de frequentie (de pulsen komen sneller) en Dyn verlaagt de frequentie.



Kisspeptine stimuleert GnRH, Kiss wordt in pulsen vrijgezet dus GnRH wordt ook in pulsen vrijgezet. De gonadotrope cellen worden dus ook al pulsand gestimuleerd. De reden hiervoor is dat dezelfde cel 2 hormonen vrijzet (LH en FSH). De frequentie van de pulsen bepaald welk hormoon voornamelijk wordt vrijgezet.

- Frequentie is hoog: bij de vrouw is dit 1 puls per uur, dit leidt tot LH-secretie
- Frequentie is laag: bij de vrouw is dit 1 puls per vier uur, dit leidt tot FSH-secretie

Wanneer de secretie van gonadotropine cellen wordt onderdrukt wordt de vrouw minder vruchtbaar of soms onvruchtbaar, stimulering zal de vrouw vruchtbaarder maken. Regeling van de secretie = regeling van de vruchtbaarheid. 3 factoren van regeling:

Stress onderdrukt de GnRH secretie. Zowel rechtstreeks als onrechtstreeks door de stimulator Kisspeptine te onderdrukken. Dus stress onderdrukt de vruchtbaarheid.

- Vb: Een negatieve energiebalans is stresserend voor het lichaam. Meer energie verbruiken dan opnemen kan voor stress zogen. Personen met anorexia (menstruatie verdwijnt) of topatleten (worden moeilijker zwanger).
- Vb: Psychische stress vermindert de vruchtbaarheid. Iemand die iedere maand een regelmatige cyclus (28dagen) heeft en plots een stresserende periode doormaakt (examens), kan als gevolg hiervan een onregelmatige cyclus hebben (korter of langer durende cyclus).

Een koppel dat niet zwanger raakt en alle mogelijke operaties ondergaat, deze lukken allemaal niet. Voor het koppel is dit zeer stresserend, die stress onderdrukt de vruchtbaarheid. Na jarenlang proberen zegt men het koppel dat ze nooit zwanger raken. Na stoppen met alle behandelingen komt er toch een spontane zwangerschap, verklaring is dat de stress door de behandelingen weg valt.

Het geven van borstvoeding vermindert de vruchtbaarheid waardoor men minder snel zwanger wordt. Dit werkt op dezelfde manier als stress, door rechtstreekse GnRH te onderdrukken en onrechtstreeks de Kisspeptine stimulator te onderdrukken.

De eierstokken gaan via drie stoffen regulerend inwerken (E = oestrogenen, P = progesteron en Inhibine gaan inwerken op de hersenen). 2 soorten van werken:

- Inhibitie van LH- en FSH-secretie, dit noemt men negatieve feedback dus onderdrukking.
- Stimulering van LH- en FSH-secretie, dit noemt men positieve feedback.

Follikels

= Bolvormige structuren in de ovaria, er zijn verschillende soorten.

De primordiale follikel bestaat uit een oöcyt, dit is een eicel die omgeven wordt door 1 laagje granulosacellen (GEEL). Deze worden bij een meisje reeds voor de zwangerschap gevormd. Dan blijft deze follikel onveranderd in de eierstokken zitten. Voor de ene is dat 10 j een andere 20, een andere 40j, dus ze blijven gedurende een hele periode onveranderd in de eierstokken zitten en dan beslissen ze plots om verder te groeien. Gevolg: de primordiale follikel wordt een preantrale follikel.

Een heel deel zal tijdens de ontwikkeling van primordiale naar preantrale kapotgaan (= atresie). (2)

De preantrale follikel bestaat uit een oöcyt en die heeft rondom zich een zona pellucida (BLAUW). De granulosacellen (GEEL) gaan delen en vormen een grotere oppervlakte. Rond de follikel zitten bindweefselcellen, deze zullen differentiëren tot thecacellen (GROEN). Het lot van die follikel is afhankelijk van de FSH-concentratie op het moment dat de follikel gevormd is.

- Mogelijkheid 1: de FSH-concentratie stijgt op het moment dat de follikel gevormd is, dan zal de preantrale follikel verder groeien.
- Mogelijkheid 2: de FSH-concentratie stijgt niet. Het blijft constant of daalt. Dan gaat de follikel kapot, dit noemt men atresie.

Bij een vrouw gaan er continu follikels kapot via atresie. Aangezien er in de follikel een oöcyt zit zal telkens wanneer deze kapot gaat een eicel verloren gaan. Bij het ongeboren meisje (in midden van zwangerschap) zijn er 7 miljoen eicellen aanwezig, wanneer de baby geboren wordt zijn er nog 2 miljoen over (voor geboorte gaan er 5 miljoen eicellen kapot via atresie), wanneer het meisje vruchtbaar wordt zijn er nog 300 duizend over, wanneer een vrouw +- 51j wordt dan zijn ze allemaal verdwenen.

Ovulatoire cyclus

Ovulatoir betekend 'met een eisprong', we zien later dat er ook cycli bestaan zonder eisprong.

Op einde van een cyclus zullen LH en FSH stijgen in concentratie. Die stijging gaat door in de volgende cyclus.

Folliculaire fase

Wordt in 3 periode ingedeeld:

Rekrutering (dag 1 tot 5). Wanneer FSH stijgt gaan de preantrale follikels verder groeien, op dat moment zitten er in de 2 eierstokken samen 20 preantrale follikels. Deze 20 preantrale follikels ontwikkelen tot 20 antrale follikels (antraal komt van het Latijnse antrum = holte). Er zal een holte ontstaan tussen de granulosacellen.

LH stimuleert de thecacel, in die cel zit cholesterol en onder invloed van LH zal dat cholesterol omgevormd worden tot androgenen. Thecacel zal mannelijke hormonen vormen.

De granulosacel heeft receptoren die gestimuleerd worden door FSH. Er gebeuren 3 dingen. Eerste zullen de granulosacellen delen en de follikel wordt groter. Nadien gaan de granulosacellen inhibine aanmaken en dit wordt gesecreteerd in het bloed. Ten derde zullen de androgenen omgevormd worden naar oestrogenen. De mannelijke hormonen worden dus omgezet naar vrouwelijke hormonen. Er worden 2 oestrogenen gevormd, E^1 en E^2 . E^2 is het meest actieve van de twee en wordt ook met dubbele concentratie afgescheiden in het bloed.

Progesteron wordt nog niet gevormd. Dag 1 van de cyclus is de eerste dag van de menstruatie. (4)

Selectie (dag 6 tot 10). Als je naar de follikels kijkt zie je hier dat er 1 groter is dan de 19 anderen, vandaar het woord 'selectie', want er wordt er 1 geselecteerd en deze noemt men de dominante follikel. Deze zal veel oestrogenen en veel inhibine afscheiden.

LH is een verdere stijging van de vorige cyclus en zal ook nu doorgaan tot en met dag 10. LH stijgt in concentratie dus er worden meer androgenen gevormd.

De stijgende oestrogenen en inhibine secretie onderdrukkende de FSH-secretie door de gonadotrope cellen. Oestrogeen en inhibine hebben een negatief (onderdrukkend) effect op de FSH-secretie. Als er minder FSH gedetecteerd wordt daalt de concentratie dus ook op de curve. FSH daalt in concentratie dus er worden minder oestrogenen gevormd. Door aanwezigheid van meer mannelijke hormonen en minder vrouwelijke hormonen gaan de follikels kapot via atresie.

Er zullen 19 van de 20 kapotgaan, dit betekent dat er 1 niet kapotgaat (de dominante follikel). De dominante follikel verliest zijn FSH-receptoren en vervangt deze door LH-receptoren. Dit zorgt ervoor dat LH in de dominante follikel het delen zal stimuleren, ook de inhibine productie en de oestrogeenproductie. DUS LH neemt de taak van FSH over. De dominante follikel blijft dus als enige over. Er wordt nog steeds geen progesteron gevormd.

Preovulatoire follikel (dag 11 tot 14). Die ene geselecteerde follikel wordt heel groot en ontwikkeld tot een preovulatoire follikel. Omdat deze heel groot wordt zal hij heel veel oestrogeen en inhibine in het bloed afscheiden. De oestrogeen en inhibine concentratie stijgen sterk.

Een hoge oestrogeen concentratie gedurende 50 uur zorgt ervoor dat er veel meer receptoren voor GnRH verschijnen op de gonadotrope cellen. Dit betekent dat GnRH beter zal werken, GnRH stimuleert de cel via receptoren en aangezien er meer receptoren zijn zal GnRH een groter effect hebben. Secretie van LH en FSH neemt sterk toe. De LH en FSH-concentratie stijgen. De hoge oestrogeen concentratie geeft een positieve feedback van de LH en FSH-secretie. LH wordt veel hoger dan FSH in concentratie, hierbij moet je denken aan de puls frequentie, in het midden van de cyclus in deze hoog (1puls/uur) een hoge frequentie bevordert de LH-secretie vandaar dat deze veel hoger is dan FSH.

LH = Luteïniserend hormoon → Luteïnisatie → Luteïne

LH zorgt voor luteïnisatie van de preovulatoire follikel. Dit zorgt voor 3 veranderingen.

- De follikel zal luteïne (= een gele kleurstof) opstapelen. We maken het niet aan in ons lichaam maar nemen het op via de voeding en worden dat opgestapeld in de granulosacellen en thecacellen.
- De granulosacellen zullen cholesterol omzetten naar progesteron, dit komt dan terecht in het bloed.
- De granulosacellen stoppen met delen. (5)

Op dit moment van de cyclus zal progesteron stijgen in concentratie.

Er gebeuren 3 veranderingen waarvan men de verklaring niet kent.

- Oestrogeen en inhibine concentratie gaan plots abrupt dalen. In midden van de cyclus gaat er een oestrogeen en inhibine piek optreden. De piek komt 30uur voor de eisprong voor.
- Plotse daling van de LH-concentratie
- Plotse daling van de FSH-concentratie

Er treedt ook een LH en FSH piek op. Deze pieken komen 12uur voor de ovulatie voor, dus na de oestrogeen en inhibine piek.

Hoe leiden de hormonale veranderingen tot de eisprong? Het is LH die dit veroorzaakt en zal 3 veranderingen induceren.

- De oöcyt ondergaat een meiose, hierin zal het aantal chromosomen van 46 naar 23 gereduceerd worden.
- Het loskomen van granulosacellen wordt ook door LH geïnduceerd
- Het kapotgaan van de wand van de follikel en de wand van de eierstok. Er bestaat dus een opening in de follikelwand en in de eierstokwand. (6)

5 opmerkingen rondom ovulatie:

Wat komt er allemaal vrij tijdens de ovulatie? De oöcyt, de zona pellucida en de omgevende granulosacellen. Eisprong is dus een verkeerde verwoording, ovulatie is meer dan alleen de oöcyt die vrijkomt!

Waar komt dit terecht? Het komt terecht in de eileider, deze heeft vinger vormige uitstulpingen en in het midden van de cyclus gaan deze uitstulpingen de ovaria (= eierstok) vastgrijpen. Zo kan de oöcyt nergens anders in de eileider terecht komen.

De eisprong kan pijn met zich meebrengen, dit noemt men **middenpijn**. Dit is pijn die zich voordoet langs 1 kant van de onderbuik, de kant van de eisprong. Er zijn 3 zaken dat deze pijn veroorzaken:

- De eierstok wordt platgedrukt door de zeer grote ovulatoire follikel en dit platdrukken veroorzaakt pijn.
- Wanneer de follikel openbarst en er dus een opening komt in de wand van de eierstok, dan komt er een klein beetje bloed vrij, dit bloed komt vrij in de buikholte. Bloed in de buikholte veroorzaakt pijn.
- Wanneer de eicel met de omgevende cellen in de eileider terecht komt zal de eileider krachtige contracties geven om de eicel te kunnen verplaatsen. Deze kunnen bij sommige vrouwen pijn veroorzaken. Hierdoor kunnen deze vrouwen soms zelfs aangeven of de eisprong links of rechts voortkwam

LH veroorzaakt de eisprong, niet rechtstreeks maar door tussenkomt van verschillende mediatoren (stoffen). Een van deze mediators is PGE_2 (= Prostaglandine E_2). Wanneer een vrouw makkelijk haar eisprong heeft, zal er van deze stof weinig nodig zijn. Een vrouw die een moeilijke eisprong heeft, heeft alle PGE_2 nodig. Er zijn heel wat geneesmiddelen (tegen koorts en pijn) die werken door het

onderdrukken van de aanmaak van prostaglandines. Wanneer een vrouw een moeilijke eisprong heeft en medicatie neemt tegen de pijn, zal haar PGE₂ productie verminderen en zal er geen eisprong plaatsvinden. Personen die moeilijk zwanger worden raadt men af deze medicatie te nemen in het midden van de cyclus.

Ovulatietest (niet verwarren met zwangerschapstest) is gebaseerd op het aantonen van de hoge LH-concentratie in het bloed. In het midden van de cyclus heeft een vrouw zeer hoge LH-waarden, een deel van dat LH komt via de nieren in de urine. Op deze manier kan de test aantonen of de vrouw ovuleerd.

Luteale fase

Wordt in 2 perioden ingedeeld:

Corpus luteum (dag 15 tot 21). Ook wel het geel lichaam genoemd. Ziet er hetzelfde uit als een preovulatoire follikel na luteïnisatie. Het gevolg is dat het corpus luteum Progesteron, Inhibine en Oestrogenen vormt die in het bloed gesecreteerd worden.

Het hormoon dat het meeste gevormd wordt is progesteron. Dit hormoon stijgt zeer fel. Oestradiol en Inhibine stijgt ook maar minder. Progesteron stimuleert de aanmaak van Dynorfine door de KNDy-neuronen. Het vermindert de frequentie van de Kisspeptine pulsen ($f \downarrow$). Rond dag 14 was dit 1 puls per uur en dit daalt nu tot 1 puls per 4 uur. Als de frequentie van Kisspeptine daalt dan daalt de frequentie van de GnRH pulsen. Wanneer de gonadotrope cellen tot een lagere frequentie gestimuleerd wordt gaan ze minder LH secreteren, dus daalt de LH-concentratie in het bloed.

Door lage frequentie verwacht je dat FSH zal stijgen maar dit gebeurt niet! De secretie van FSH wordt rechtstreeks onderdrukt door Oestrogenen en Inhibine, ze hebben een negatieve feedback op de FSH-secretie en hierdoor daalt de concentratie. (7)

Luteolyse (dag 22 tot 28). Dit is het kapotgaan van het geel lichaam (corpus luteum), wanneer de vrouw niet zwanger is. Mechanisme: Het corpus luteum wordt door LH gestimuleerd. Het geel bolletje is Luteïne. Cholesterol vormt Androgenen in de thecacellen. In de granulosacellen wordt A omgezet in E die dan Inhibine vormen, P wordt gevormd uit C. (8)

De granulosacellen secreteren nu $\text{PGF}_2\alpha$ (= Prostaglandine $\text{F}_2\alpha$), niet te verwarren met een PGE_2 . $\text{PGF}_2\alpha$ onderdrukt zowel de granulosacellen als de thecacellen. De inhibitie is met een dubbele pijl aangeduid, dit toont aan dat deze veel meer uitgesproken is dan de stimulering door LH en bij gevolg gaat het corpus luteum kapot. Wanneer dit verdwijnt wordt er geen Progesteron meer geproduceerd en daalt de concentratie volledig. Oestrogenen en Inhibine dalen ook doordat het corpus luteum verdwijnt.

De KNDy-neuronen produceren normaal gesproken Dynorfine, doordat het Progesteron gehalte daalt, verlaagt het effect van Dyn en hierdoor stijgt de frequentie van de Kisspeptine pulsen. Bij gevolg stijgt de frequentie van de GnRH pulsen en een stijgende frequentie bevordert de LH-secretie. En dus stijgt de LH-concentratie, deze stijging gaat door tot dag 10 van de volgende cyclus (dus ook tijdens de rekrutering en selectiefase). Oestrogeen en Inhibine onderdrukken de FSH-secretie. Als die onderdrukking wegvalt zal de secretie van FSH stijgen. Die stijging gaat door tot dag 5 van de volgende cyclus. FSH stijgt meer dan LH, in het begin van de cyclus is dit ook het geval.

Androgenen

Productie

Waar worden de mannelijke hormonen bij de vrouw gevormd? In de bijnieren die gelegen zijn net boven elke nier. Ook in de ovaria want de thecacellen vormen mannelijke hormonen. In de perifere weefsels, dit zijn weefsels buiten de ovaria en bijnieren. Hier zijn 2 heel belangrijke delen, de huid vormt mannelijk hormonen en het vetweefsel dat onder de huid gelegen is vormt dit ook.

Welke zijn deze hormonen?

- DHEA-S = Dehydro-epi-andro-steron-sulfaat
- DHEA = Dehydro-epi-andro-steron
- A4 = Androstenedion
- T = Testosteron
- DHT = Dihydrotestosteron

Wie vormt wat?

- De bijnieren vormen DHEA-S, DHEA, A4 en T. De precursor (= voorloper): alle vier worden aangemaakt vanuit cholesterol (net zoals bij de thecacellen).
- De gonaden (ovaria bij vrouw) vormen DHEA, A4 en T, ook hier is cholesterol de voorloper.
- De perifere weefsels vormen T en DHT. Zij kunnen dit niet vanuit cholesterol omvormen. De precursoren zijn DHEA-S, DHEA en A4.

Concentratie

DHEA-S heeft de hoogste concentratie, dan komt DHEA dat 100 keer minder geconcentreerd is. Op de derde plaats komt A4, nadien T en de laagste concentratie is DHT.

Functie

De zwakke androgenen zijn DHEA-S, DHEA en A4. Dit zijn precursoren of voorlopers van Testosteron. De sterke androgenen zijn T en DHT. T kan omgezet worden tot DHT. Zwakke androgenen kunnen omgezet worden in sterke androgenen. Bepaalde cellen in het lichaam kunnen zwakke androgenen omzetten naar sterke androgenen. De drie zwakke androgenen zijn ook precursoren voor Oestrogenen. Meeste cellen gaan voornamelijk E₁ vormen. Beide Oestrogenen kunnen in elkaar worden omgezet. (9)

De functie van die drie zwakke androgenen:

- Precursor van sterke androgenen
- Precursor van oestrogenen.

OPMERKING: (zie fig. 6) De oestrogenen in het bloed van de vrouw worden voor een deel rechtstreeks door de ovaria gesecreteerd maar ten tweede zie je dat een aantal perifere weefsels, voornamelijk vetweefsel ook oestrogeen kunnen vormen vanuit androgenen. Ten eerste in ovaria ten tweede in perifere weefsels voornamelijk vetweefsel.

Testosteron heeft bij de vrouw 3 functies:

- T gaat inwerken op de hersenen en stimuleert daar het libido.
- T zorgt voor stevige beenderen en dus een stevig skelet.
- T zorgt voor stevige spieren.

DHT heeft bij de vrouw 3 functies:

- Een vrouw of kind heeft heel veel vellusharen overal op het lichaam, dit haar is zo dun dat je het amper kan zien. DHT zal dit haar omvormen tot een terminaal haar dat wel duidelijk zichtbaar is. Deze omvorming gebeurt op 2 plaatsen, ter hoogte van de oksels en ter hoogte van de schaamstreek. De beharing op deze plaatsen noemt men amboseksueel haar. Deze beharing komt zowel bij mannen als vrouwen voor.
- Ieder haar is geassocieerd met een talgklier. Deze klieren produceren talg of vet, DHT stimuleert die talgsecretie. Dus DHT stimuleert de talgklieren. Dit vet kan ontsteken door bacteriën en veroorzaakt acne.
- In het lichaam hebben we overal zweetklieren, er bestaan twee soorten maar we moeten enkel de apocriene zweetklieren kennen. Deze klieren zitten ter hoogte van de oksel, de tepelhoven en de schaamstreek. DHT stimuleert deze zweetklieren waardoor ze veel zweet gaan produceren. Dit zweet bevat veel proteïnen en wordt aangetast door bacteriën die stoffen produceren wat een lijfgeur veroorzaakt. Dit is bij iedereen een verschillende geur omdat we allemaal een verschillende genetische samenstelling hebben.

Bij T en DHT zal de concentratie in het bloed onvoldoende hoog zijn om deze verschillende effecten te induceren. Dit betekent dat T en DHT lokaal moeten worden aangemaakt vanuit zwakke androgenen.

Vb. T dat libido stimuleert wordt niet via het bloed naar de hersenen aangevoerd maar in de hersenen zelf aangemaakt.

Vb. DHT dat zorgt voor talgsecretie wordt niet door het bloed aangevoerd maar wordt lokaal in de huid aangemaakt.

Pathologie

Afwijkingen door mannelijke hormonen.

Hirsutisme is overbeharing volgens een mannelijk patroon. De oorzaak is te veel aan mannelijke hormonen. Welke hormonen worden bepaald in het bloed om tot deze diagnose te komen?

- T: Geeft een idee over de ernst van de aandoening, hoe meer testosteron in het bloed hoe hoger de concentratie androgenen, hoe hoger de ernst.

- DHEA-S: Wanneer een vrouw te veel mannelijke hormonen heeft en ook te veel DHEA-S dan weet je dat de oorzaak in de bijnier ligt want enkel de bijnier secreteert dit hormoon. Wanneer iemand hirsutisme heeft maar de concentratie van DHEA-S is normaal dan weet je dat de oorzaak gelegen ligt in de eierstokken.
- Beharing wordt gestimuleerd door DHT, mannen hebben meer DHT, dit zorgt voor beharing op de typische mannelijke plaatsen. DHT wordt lokaal aangemaakt, het heeft dus geen nut om dit in het bloed te gaan opzoeken. Men wil een idee hebben hoeveel DHT in de huid wordt aangemaakt dus gaat men een afbraakproduct van DHT in de huid meten. Dit afbraakproduct komt wel in het bloed terecht. Wanneer een vrouw zeer veel DHT in de huid vormt zal er ook veel afbraakproduct in de huid ontstaan wat dan terecht komt in het bloed en dus zal dit een idee geven over de lokale productie in de huid.

Lichamelijke veranderingen

3 belangrijke besluiten:

- In het begin van de cyclus zijn er zeer weinig hormonen in het bloed van de vrouw aanwezig.
- In het midden van de cyclus hebben we zeer veel oestrogenen.
- In de tweede helft van de cyclus (luteale fase) hebben we zeer veel progesteron.

Hoe zal het lichaam van de vrouw reageren op de veranderingen in de hormoonconcentraties?

Endometrium

Het endometrium is de binnenzijde van de uterus (baarmoeder), dit is het slijmvlies van de uterus.

Hoe reageert het endometrium op bloedstelling aan oestrogenen of progesteron? (10)

- Het endometrium zal spontaan nu en dan bloeden wanneer het constant blootgesteld wordt aan oestrogenen. Deze bloeding noemt men een oestrogeen doorbraakbloeding. De reden van de bloedingen is dat het endometrium zeer broos en kwetsbaar is. De ernst van de bloeding is evenredig met 2 zaken: met de dosis oestrogenen (hoe meer E hoe meer bloedverlies), met de duur van toediening (hoe langer E-toediening hoe langer de bloeding duurt).
- We stimuleren met een lage dosis oestrogenen en een hoge dosis progesteron. Ook hier zullen bloedingen zijn, deze zijn progesteron doorbraakbloedingen. Weer door de broosheid van het endometrium. De ernst van deze bloedingen wordt besproken met 'spotting', dit betekent af en toe een heel klein beetje bloedverlies.

- Het endometrium wordt continu blootgesteld aan evenveel E en P. hier gaan geen bloedingen zijn want dit endometrium is zeer stevig en stabiel.

E- doorbraakbloedingen en P-doorbraakbloedingen: Bloedverlies komt in de holte van de baarmoeder en uiteindelijk in de vagina, dit uit zich in vaginale bloedingen.

Hoe reageert het endometrium op het stoppen van oestrogenen en progesteron? (11)

- Stoppen met toedienen van oestrogenen. Wanneer met E geeft zal het endometrium dikker worden, het stimuleert de groei van het endometrium. Als we hiermee stoppen zal dat endometrium afschilferen. Het endometrium komt los en komt in de holte van de baarmoeder en zo in de vagina terecht. Er ontstaat een vaginale bloeding. Deze bloeding noemt men een oestrogeen dervingsbloeding. De ernst van deze bloeding is net zoals een E-doorbraakbloeding evenredig met de dosis en de duur van toediening.

- Lage hoeveelheid E en een korte onderbroken hoge dosis P. Wanneer men stopt met P en het E blijft doorwerken hebben we een progesteron dervingsbloeding. De ernst van deze bloeding is evenredig met de dosis oestrogenen en is evenredig met de duur van deze E.

- Stoppen van een gelijkaardige dosis E en P. Oestrogenen laten het endometrium dikker worden maar wanneer dit stopt zal het endometrium afschilferen en krijgen we weer een dervingsbloeding. Dit is een oestrogeen-progesteron dervingsbloeding. De ernst van de bloeding is weinig overvloedig (30ml), dit duurt een vijftal dagen.

Welke van de 5 bloedingen komen voor tijdens een ovulatoire cyclus? We hebben er 2 van de 5. (12)

De eerste bloeding: Op het einde van de cyclus daalt de E en P-concentratie, deze waren ongeveer even hoog. Dit leidt tot een oestrogeen-progesteron dervingsbloeding. Dit is de menstruatie. De tweede bloeding: In het midden van de cyclus krijgen we een plotse daling van de oestrogeen concentratie, dit is de aanleiding tot een E-dervingsbloeding. Dit is de ovulatiebloeding.

Kenmerken: De duur is kort en de dosis is vrij laag dus die bloeding is zeer beperkt. Bij de meeste vrouwen zo beperkt dat hij niet opgemerkt wordt. (Maar sommige merken dit dus wel.) Wat is een ovulatie bloeding? Dit is een vaginale bloeding! (De bloeding in de buikholte tijdens de eisprong is dit niet!) We zien later dat die andere bloedingen optreden bij anovulatoire eisprongen of wanneer men synthetische hormonen toevoegt.

Myometrium

Dit is de spier van de baarmoeder.

Tijdens de menstruatie:

- Stimulus: $PGF_{2\alpha}$ wordt gevormd door het endometrium (slijmvlies baarmoeder). Slijmvlies schilfert voor 90% af, het deel dat niet afschilfert zal deze stof vormen.
- Kenmerken: F \rightarrow C, F staat voor Fundus, dit is de bovenkant van de baarmoeder, hier beginnen de contracties. C staat voor Cervix, dit is de onderkant van de baarmoeder. Contracties beginnen bij F en gaan door naar C. Deze contracties zijn sterk.
- Klinisch: Wat zal de vrouw gewaarworden? Wij mensen verschillen allemaal van elkaar, zo ook vrouwen in de hoeveelheid $PGF_{2\alpha}$ dat ze aanmaken, sommigen veel andere weinig. Er zijn 3 klinische kenmerken, vrouwen die weinig aanmaken zullen de baarmoeder contracties voelen maar het doet geen pijn. Wanneer er meer gevormd worden, zijn de contracties pijnlijk. Als er heel veel gevormd worden ontstaat er **dysmenorroe** (= zoveel pijn dat men niet normaal kan functioneren vb. niet gaan werken of naar de les kunnen). OPMERKING: bij de meeste vrouwen dat $PGF_{2\alpha}$ vormen, zal dit de uterus niet verlaten. Bij sommige vrouwen zal dit ontsnappen uit de uterus en in het bloed terecht komen, en zo komt het overal in het lichaam terecht. Nu zijn er verspreid over het lichaam bepaalde weefsel die hier receptoren voor hebben, wanneer deze gestimuleerd worden leidt dit tot misselijkheid of braken. Andere gevolgen zijn diarree en de luchtwegen die lichtjes samentrekken. Normaal heb je hier geen last van behalve mensen met astma (aandoening waarbij de luchtwegen sowieso samentrekken en dus vernauwd zijn). Een vrouw met astma waar vernauwing toetreedt zullen de luchtwegen nog meer samentrekken en dus zal ze hier last van hebben, dit kan problematisch zijn.
- Functie: Het endometrium zal afschilferen, het komt in de holte van de baarmoeder, de contracties zal dit endometrium naar de vagina persen.

Tijdens de ovulatie

- Stimulus: Oestrogenen
- Kenmerken: C → F, de contracties gaan nu van cervix naar fundus en de contracties zijn zwak.
- Klinisch: omdat de baarmoedercontracties zwak zijn gaan ze niet gevoelt worden. Niet te verwarren met middenpijn (samentrekken van eileiders)!!!
- Functie: De contracties gaan van beneden naar boven, hierbij helpen ze het transport van de zaadcellen. Bevruchting gebeurt in de eileiders, contractie richting dit weefsel bevordert dat.

Tijdens de luteale fase

- Stimulus: Progesteron
- Kenmerken: De spier zal ontspannen, dus de contracties houden op.
- Klinisch: Als er geen contracties zijn zullen deze ook niet gevoeld worden.
- Functie: Het bevordert het innestelen van de vrucht. Wanneer de vrucht aankomt in de baarmoeder zal er een opening gemaakt worden om zich te nestelen wanneer dit gebeurt zal de opening weer sluiten. Dit gebeurt het best wanneer de baarmoeder niet samentrekt, dus de relaxatie zal het innestelen van de vrucht bevorderen.

Cervix

Dit is de baarmoederhals, deze zit onderaan in de baarmoeder.

Centraal zit hier het cervicale kanaal. In de wand van dit kanaal zitten klieren. Deze produceren slijm dat terecht komt in het centrale kanaal. Als zaadcellen een eicel willen bevruchten moeten ze doorheen het slijm in het centrale kanaal zwemmen. De samenstelling van dit slijm wijzigt in de loop van de cyclus.

Folliculaire fase: geen P maar veel E, deze induceren 4 veranderingen:

- Het uitzicht verandert: Na de menstruatie is het slijm troebel en zal dan evolueren naar een waterachtige substantie
- Het volume neemt toe: Er wordt veel slijm gevormd
- Het wordt rekbaar: Men bepaald hoe lang die draad kan worden, wordt uitgedrukt in cm. Na de menstruatie rond dag 5 zal deze onmiddellijk breken dus wordt dit aangeduid met 0cm. In het midden van de cyclus kan men een lange draad vormen van 10cm.
- Men legt dit slijm op een plaatje en verwarmt dit alvorens het te bekijken onder de microscoop. Slijm in het midden van de menstruatie vormt een varenblad patroon.

Het gevolg van deze 4 veranderingen is dat zaadcellen erdoor kunnen zwemmen, het wordt meer doorlaatbaar voor zaadcellen, ze kunnen erin overleven. Deze kenmerken vinden plaats rond de ovulatie, wanneer er een eicel vrijkomt, dan zal het slijm optimaal zijn voor de zaadcel.

Luteale fase: Veel P, dit doet de 4 kenmerken verdwijnen. Gevolg: Het slijm is niet meer doorlaatbaar voor zaadcellen en ze kunnen hier niet in overleven.

Temperatuur

Onze temperatuur wordt geregeld in de hypothalamus, dit bestaat uit verschillende centra. Het centrum dat de temperatuur reguleert wordt gestimuleerd door P, het zal de lichaamstemperatuur gaan verhogen met 0,5°C. In de tweede helft van de cyclus hebben we veel P, hier zal de temperatuur dus een halve °C hoger zijn dan in de eerste helft van de cyclus.

De stijging van de temperatuur. We starten met de ovulatie, wat overblijft na de eisprong vormt het corpus luteum, dit vormt veel P en P verhoogt de temperatuur. Wat vrijkomt is de oöcyt, deze moet binnen de 24 uur bevrucht worden, nadien wordt de vrouw onvruchtbaar. (13)

Eerste belang is nagaan of er een ovulatie plaatsvond via de ovulatie test. Tweede manier die veel goedkoper is, er is een relatie tussen de ovulatie en de temperatuurstijging. Door de temperatuur te meten kan de vrouw nagaan of er een eisprong plaatsvond of niet.

Hoe kan men de diagnose stellen van een ovulatie? Het probleem kan bij de man liggen, ofwel bij de vrouw. 2 groepen oorzaken: Er is geen ovulatie (vb. iemand met anorexia), of er is wel een eisprong maar de zaadcel geraakt niet bij de eicel. Als de man als oorzaak is uitgesloten moet je dus deze 2 oorzaken nagaan.

Tweede belang is de relatie tussen de temperatuur en het onvruchtbaar worden.

Libido

Testosteron stimuleert het libido. Bij de vrouw is Oestradiol ook een stimulus.

In het midden van de cyclus heb je een E piek dus het libido neemt toe.

Premenstrueel syndroom

Elke vrouw voelt zich voor de menstruatie een beetje ongemakkelijk, dit noemt men het premenstrueel syndroom. Syndroom betekend een geheel van klachten. Deze verdwijnen met de menstruatie.

Dysforisch premenstrueel syndroom

Dysforisch betekend neerslachtig. Komt voor bij een klein percentage van de vrouwen. Symptomen zijn stemmingsstoornissen, gedragsstoornissen en lichamelijke ongemakken. Deze klachten ziet men heel vaak ook bij patiënten bij psychiatrische problemen vb. angststoornissen, depressie. Maar er is een zeer duidelijk verschil. Waar psychiatrische problemen continu optreden, zal het syndroom enkel voor de menstruatie optreden en nadien verdwijnen.

Fysiopathologie (= Het abnormaal functioneren). Aanvaarde hypothese: Er moeten twee zaken aanwezig zijn om het syndroom uit te lokken. Ten eerste fluctuerende hormoon concentraties, ten tweede zullen de personen die lijden aan het syndroom zeer gevoelig zijn voor deze fluctuaties. Dit leidt tot een daling van de serotonine concentratie in de hersenen (dit is een neurotransmitter) dit lokt de klachten uit.

De voorkeursbehandeling de laatste jaren zijn antidepressiva, er is wel een belangrijk verschil. Wanneer je de medicatie neemt bij een depressie zal dit pas beginnen werken na enkele weken en dit moet dan maanden of jaren ingenomen worden. Bij dit syndroom zullen de antidepressiva onmiddellijk werken. Men kan deze dus voorschrijven in de tweede helft van de cyclus. Sommigen schrijven het 14 dagen per maand voor, andere continu.

Een tweede behandeling is een plaspil (diureticum). Hierdoor zal je veel moeten urineren, hierdoor verwijder je veel vocht uit je lichaam. Dit zal voornamelijk de lichamelijke klachten behandelen. Sommigen schrijven het 14 dagen per maand voor, andere continu.

Een derde behandeling is het wegnemen van de fluctuaties door het stilleggen van de eierstokken. Dit kan men doen door het innemen van een contraceptieve pil. **OPMERKING:** Deze pil wordt meestal 3 weken per maand ingenomen met dan 1 stopweek. Door de pil op deze manier in te nemen zal dit niet helpen met de fluctuaties. Er bestaan contraceptieve pillen waarbij je 24 dagen de pil neemt en maar 4 dagen stopt met hormoon inname. Een laatste is het continu innemen van de pil, hierbij zullen er geen fluctuaties plaatsvinden.

Puberteit

Endocrinologie

In het bloed van de foetus circuleren veel Oestrogenen. Zie fig 1. De E onderdrukken de KNDy-neuronen. Dit is voor de geboorte. De E die vrijkomen op het einde van de zwangerschap komen van de placenta.

Bij geboorte zal de placenta verwijderd worden. De E verdwijnen en hierdoor worden de KNDy-neuronen groter. Omdat ze groter worden zullen ze meer Kisspeptine secreteren. Kiss stimuleert de GnRH secretie en dit stimuleert op zijn beurt de LH en FSH-secretie. LH en FSH gaan inwerken op de follikels in de eierstokken van de pasgeboren baby en deze vormen E. Zie tekening van de antrale follikel (4).

De stof GABA inhibeert de Kiss secretie rond 3 maanden. Daardoor daalt de GnRH secretie, en hierdoor ook de LH en FSH-secretie. LH daalt tot zeer lage waarden rond 6 maanden. FSH daalt ook maar trager en minder volledig. Het bereikt een minimale concentratie rond 2 jaar. Wanneer beide hormonen dalen dan daalt de E-concentratie, het bereikt de minimale concentratie op 2 jaar.

Wanneer het meisje 6 jaar is gebeurd er een verandering in de bijnieren. Er ontstaat een zone die hier voordien niet was, deze vormt androgenen. ACTH = Adrenocorticotroop hormoon, dit hormoon wordt gevormd door de adeno-hypofyse, de voorkwab van de hypofyse. Dit stimuleert de bijnieren. ACTH laat dus ook de zone die androgenen vormt werken. De concentratie gedurende de hele kindertijd blijft constant. Daarom weet men niet waarom die zone plots ontstaat en androgene begint te vormen. De bijnieren vormen mannelijke hormonen en voornamelijk DHEA-S (maar ook de andere hormonen zullen stijgen). De concentratie stijgt vanaf 6 jaar tot 25 jaar.

Wanneer een kind groeit, gaat het meer en meer vetweefsel in zijn lichaam opstapelen, het is niet alleen een stockageplaats voor energie maar ook voor opstapeling van hormonen. Leptine is een van die hormonen, naarmate een meisje ouder wordt zal er meer en meer leptine in het bloed gesecreteerd worden vanuit het vetweefsel.

Wanneer het meisje 10jaar is zal er voldoende leptine zijn om Kiss te stimuleren. Als Kiss stijgt zal GnRH stijgen en bijgevolg zullen LH en FSH ook stijgen in concentratie. Ze bereiken hun maximale

stijging op de leeftijd van 15 jaar en het blijft nadien stabiel. Als LH en FSH stijgen zal de E-productie gestimuleerd worden. Ook dit stijgt tot een maximale concentratie tot 15 jaar.

OPMERKING: LH en FSH variëren gedurende de cyclus, deze curve geeft het gemiddelde weer gedurende de hele cyclus. (14)

Minipuberteit: De Oestrogeen piek kort na de geboorte.

Adrenarche: Het opstarten van de androgeenproductie door de bijnieren.

Gonadarche: Het actief worden van de gonaden (ovaria, eierstokken), dit gebeurt rond 10 jaar wanneer de follikels E beginnen vormen.

OPMERKING: Sommige meisjes hebben puberteitsstoornissen. De adrenarche is volledig onafhankelijk van de gonadarche, het zijn 2 verschillende processen. Sommige meisjes hebben het ene wel en het andere niet én omgekeerd.

Gevolgen

De androgeenstijging

De androgenen zijn op een bepaald moment hoog genoeg in concentratie om het libido te stimuleren. Ze gaan het bot steviger maken. Ze gaan ervoor zorgen dat de spieren sterker ontwikkelen. Ze zorgen voor amboseksuele beharing. Het verschijnen van oksel en schaamhaar wordt ook wel de **pubarche** genoemd. De talgklieren worden gestimuleerd, met het optreden van acne als gevolg. Apocriene zweetklieren ontstaan en zorgen voor een lijfgeur.

De oestrogeenstijging

Ze zullen enkel effecten hebben op weefsels die E-receptoren bevatten. De E stimuleren bij de vrouw het libido. Ze zorgen voor stevige beenderen, androgenen doen dit ook maar het zijn voornamelijk de E die dit doen. Het stimuleert de lengtegroei, de adeno-hypofyse (vormt LH, FSH en ACTH) maar vormt ook een groeihormoon. De cellen die het groeihormoon induceren worden gesecreteerd door oestrogeen. Er is een stijging van de groeihormoonconcentratie in het bloed. Door dit hormoon treedt er dus een groeisput op, die groei zal hierna plots stoppen. Ook deze stop wordt veroorzaakt door oestrogeen. In onze beenderen hebben we langs beide kanten groeischijven, deze doen het been langer worden, hier groeit het been. De oestrogenen zullen na enkele jaren de groeischijven doen verdwijnen waardoor de groei stopt. Borsten ontwikkelen, dit wordt de **thelarche** genoemd.

Het vetweefsel zal veranderen. Er wordt eerst zeer veel vetweefsel opgestapeld, dit zal op bepaalde plaatsen gaan ontstaan. Mannen hebben eerder een appelvormige vetverdeling (buik), vrouwen eerder een peervormige vetverdeling (borsten, heupen, billen en dijen). Het groeien van de genitalia en het ontstaan van anovulatoire cycli.

De anovulatoire cyclus (15)

De eerste 14 dagen van een anovulatoire cyclus zijn dezelfde als die van een ovulatoire cyclus, de E-concentratie stijgt. Bij deze cyclus gaat er geen eisprong optreden, dit betekent dat de preovulatoire follikel niet zal openbarsten maar doorgroeien. Deze zal steeds groter en groter worden en hierdoor steeds meer E vormen. Deze zal op een bepaald moment zo groot worden dat de bloedvaten onvoldoende bloed kunnen aanreiken. Door het tekort aan bloed zal het afsterven.

Het kapotgaan van de preovulatoire follikel noemt men **atresie**. De E-concentratie gaat plots dalen omdat de follikel afsterft. Hierna ontstaat er weer een preovulatoire follikel die dezelfde cyclus doorloopt als de voorgaande.

Je ziet dus dat het meisje regelmatig bloedverlies heeft zonder ovulatie. De eerste keer dat het meisje vaginaal bloed verliest noemt men de **menarche**, dit zal dus een E-doorbraakbloeding zijn omdat de E-concentratie stijgt. Wanneer de E-concentratie plots daalt dan treden er E-dervingsbloedingen op.

Er zal een ovulatie optreden wanneer de E voldoende hoog worden om positieve feedback uit te oefenen en een LH-piek te veroorzaken en bij gevolg een ovulatoire cyclus, dit is gemiddeld rond 13jaar.

Gemiddeld is het zo dat een meisje haar eerste vaginale bloeding heeft rond 12,5 jaar en dan 6maand later rond 13jaar treedt de eerste ovulatie op en dus ook de eerste ovulatoire cyclus en kan ze zwanger worden. Bij sommige meisjes kan dit veel later optreden en bij andere veel vroeger.

Rond 13jaar hebben we de eerste ovulatoire cyclus en dan heb je weer een reeks anovulatoire cycli en dan weer ovulatoire en nadien weer anovulatoire cycli. Bij het jonge meisje is het dus voornamelijk dat ze meerdere anovulatoire cycli heeft met af en toe een ovulatoire cycli. Na enkele jaren worden dit meerdere ovulatoire.

Puberteit is het geheel van al deze veranderingen, dit duurt een paar jaar.

Oudere vrouw

Klinische definitie: Het moment waarop de cycli bij de vrouw onregelmatig begint te worden begint ongeveer rond 45 jaar. De lengte van de cycli gaan verschillen. Op dat moment begint de menopauzale transitie en het eindigt met de menopauze. De **menopauze** is de laatste menstruatie,

gemiddeld rond 51 jaar. De **postmenopauze** treedt op na de menopauze. De **perimenopauze** is de menopauzale transitie plus 1 jaar.

Endocrinologie

De oorzaak van al deze veranderingen is dat de vrouw iedere maand follikels verliest. Op een bepaald moment zijn er zo veel follikels verloren gegaan dat dit een gevolg zal hebben. (16)

Wat we uitzetten in de Y-as zijn relatieve concentraties. De hormonen die dalen in concentratie laten we bovenaan beginnen, de hormonen die zullen stijgen laten we onderaan beginnen. De hormonen worden dus in arbitraire eenheden uitgedrukt. Je kan het hormoon dus enkel met zichzelf vergelijken, niet met de andere. De hormoon concentraties zijn het gemiddelde van 1 maand. Vb. we weten dat LH en FSH fluctueren gedurende een cyclus, maar de fluctuaties worden niet uitgezet.

Het is per hormoon 1 gemiddelde concentratie per maand. Bij jonge vrouw tot 35 jaar blijven de concentraties constant. Tot 35 jaar is er geen enkele consequentie van het verlies van follikels.

Vanaf 35 jaar verminderd de mogelijkheid om inhibine te vormen. De resterende follikels na 35 jaar gaan minder en minder inhibine vormen. Ze kunnen nog altijd E vormen. De concentratie van E zal niet veranderen. De concentratie van Inh zal geleidelijk aan verminderen tot het de nul bereikt op 51 jaar. Inhibine onderdrukt de FSH-concentratie, als Inh daalt zal de concentratie van FSH stijgen. Inhibine heeft geen effect op de LH-secretie dus LH zal niet veranderen in concentratie.

Rond de leeftijd van 50 jaar zijn alle follikels opgebruikt. Fig. 6 in de cursus toont dat E bij de vrouw op twee plaatsen gevormd wordt, in de ovaria en in de perifere weefsels voornamelijk het vetweefsel. Rond 50 jaar zullen de ovaria ophouden met E te vormen. Één van de twee productie plaatsen valt weg, de E-concentratie daalt in het bloed omdat de ovaria geen E meer vormen. Bij jongere vrouwen wordt er voornamelijk Oestradiol gevormd en in mindere mate Oestron, de reden hiervoor is dat follikels in de eierstokken voornamelijk Oestradiol vormen en in mindere mate Oestron bij jongere vrouwen. Bij de oudere vrouw keert dit om, de reden is dat perifere weefsels voornamelijk Oestron vormen en minder Oestradiol.

De E gaan dalen over een periode van 2 jaar, tot 52 jaar en nadien blijft de concentratie constant. De reden dat de concentratie E sterk kan variëren bij de vrouw, is afhankelijk van de hoeveelheid vetweefsel. Zwaarlijvige vrouwen hebben meer vetweefsel en gaan een hoge concentratie hebben, magere vrouwen hebben weinig vetweefsel en gaan een veel lagere concentratie hebben.

De E-concentratie bij de oudere vrouw is dus afhankelijk van de hoeveelheid vetweefsel omdat dit een belangrijke bron voor E is.

De E zorgen ervoor dat de KNDy-neuronen klein blijven. Vanaf 50 jaar dalen de E in concentratie dus dit effect zal verdwijnen en dit betekent dat de KNDy-neuronen gaan vergroten. De neuronen gaan groeien en je ziet dat ze meer Kiss afscheiden dit stimuleert de GnRH secretie en dit stimuleert op zijn beurt de LH-secretie. De LH-concentratie zal dus stijgen.

Ook FSH zal stijgen, hier zijn 2 redenen voor. De KNDy-neuronen worden groter, secreteren meer Kiss, GnRH stijgt en dit stimuleert de FSH-secretie. We weten dat de E rechtstreeks de FSH-secretie inhiberen dus als de E dalen, verminderd die inhibitie en zal FSH ook stijgen. Het wegvallen van de rechtstreekse inhibitie van zijn secretie. Dit betekent dat FSH meer zal stijgen dan de LH-concentratie.

OPMERKING: FSH-bepalingen zijn diagnostisch belangrijk! Men gaat vaak bloed nemen en FSH doseren, dit is belangrijk om 2 zaken aan te tonen.

- FSH-bepalingen worden gebruikt om de diagnose van de menopauze te stellen. Om een vrouw met 100% zekerheid te kunnen zeggen dat ze in de menopauze zit wordt er bloed genomen. (1)
- Iedere vrouw verliest follikels met het ouder worden maar sommige vrouwen hebben sneller verouderende follikels vb. door genetische redenen. Bij deze vrouw zal inhibine niet dalen vanaf 35 jaar maar reeds vanaf 20 jaar. Hierdoor zal de FSH-concentratie dus vroeger beginnen stijgen. Deze vrouwen hebben nog normale cycli maar worden niet zwanger. Op raadpleging zal men onderzoeken of de oorzaak niet te wijten is aan vroegtijdig verouderende eierstokken en om dat na te gaan zal men terug bloed nemen om FSH te bepalen. (2) FSH stijgt maar er is een probleem, in hun cyclus schommelt de FSH-concentratie voortdurend, soms laag, soms hoog. En daarom moet men heel correct afspreken wanneer men FSH doseert. Wanneer men dit tijdens de FSH-pek zou doen zal deze sterk verhoogd zijn. De afspraak is de derde dag van de cyclus. Dus dag 1 waarop de menstruatie begint, op dag 3 zal men FSH gaan meten en zo weet men of dit vervroegt een stijgende concentratie heeft. Om de vrouw te kunnen behandelen is het nuttig om te weten of haar eierstokken vervroegd verouderd zijn.

Gevolgen

Al deze gevolgen zijn te wijten aan de daling van de E-concentratie.

Atrofie is het verdunnen van een weefsel.

Het ophouden van de menstruatie: De E zorgen ervoor dat het endometrium groeit bij een jonge vrouw. Bij een jonge vrouw is dit weefsel dik. Bij een oudere vrouw, doordat de concentratie daalt zal dit endometrium bijna niet meer groeien waardoor het zeer dun is. Als het niet meer kan groeien kan het ook niet meer afschilferen, dit afschilferen is nodig voor menstruatie. De menstruatie zal dus ophouden door het dalen van de E-concentratie. OPMERKING: bij jonge vrouwen zijn er regelmatig ovulatoire cycli, bij de oude vrouw zijn er geen ovulaties. Tijdens de menopauzale transitie (vanaf 35 jaar), gebeuren er 2 zaken.

- De duur van de ovulatoire cycli (met eisprong) wordt onregelmatig. Vb. vrouw die steeds cyclus van 28 dagen heeft zal plots een cyclus van 40 dagen hebben en dan weer een van 20 dagen. De onregelmatige cycli heeft wel nog steeds een eisprong.

- Nadien verdwijnt de ovulatie en krijgt men anovulatoire cycli. De bloedingen zijn E-doorbraak en E-dervingsbloedingen. De bloedingen zijn bij anovulatoire cycli dus niet dezelfde als bij een ovulatoire cycli. De duur en het volume is afhankelijk van de dosis E bij menstruatie. Anovulatoire cycli kunnen zeer overvloedige bloedingen hebben.

Genitale atrofie: Het verdunnen van de genitale slijmvliezen. De E zorgen voor een dik slijmvlies, ze laten de slijmvliezen van de vagina groeien. Wanneer de concentratie daalt zal bij de oudere vrouw na de menopauze dit slijmvlies zeer dun worden. Het gevolg voor de vrouw is dat de vagina frequent kan ontsteken en dat seksuele betrekkingen pijnlijk kunnen worden.

Urinaire atrofie: Het dunner worden van de slijmvliezen van de urinewegen. Bij jonge vrouwen zorgen de E voor een dik slijmvlies van de urine wegen. Bij oudere vrouwen daalt de concentratie E, dus na de menopauze zal het slijmvlies zeer dun worden. Dit slijmvlies kan gemakkelijk ontsteken dus blaasontstekingen komen frequenter voor.

Huid atrofie: Het verdunnen van de huid. Bij jonge vrouwen zorgen de E voor collageen, dit is een vezel in de huid en ook zorgen ze voor elastine. Bij de oudere vrouw zie je dat de huid gaat atrofiëren en dat er rimpels ontstaan.

Osteoporose: De E zorgen voor stevige beenderen zoals de wervels. Wanneer E daalt vermindert dit effect, het botweefsel gaat verloren. Dit kan aanleiding geven tot rugpijn en wanneer men valt gaat dit sneller gepaard met breuken. De wervels worden minder dik na verloop van tijd waardoor men zal krimpen.

Atherosclerose: In de volksmond noemt men dit aderverkalking, dit is een verkeerde term het is een aandoening van de slagaders. Bij de jonge vrouw is het bloedvat nog intact, dit komt door de E die zorgen voor niet beschadigde bloedvaten. Zolang er E aanwezig zijn blijft de vrouw beschermt tegen atherosclerose. Mannen hebben deze beschermende E veel minder vandaar dat die bescherming niet aanwezig is en ze dus vanop jongere leeftijd meer risico lopen voor atherosclerose. Tot 50 jaar is de vrouw beschermt. Na 50 jaar wanneer de E dalen valt deze bescherming weg. Atherosclerose kan je samenvatten als het vernauwen van een bloedvat. Hierdoor kan er minder bloed doorstromen, dit kan een hartinfarct of een herseninfarct veroorzaken.

Androgeen-exces: Bij jonge vrouwen zullen de vrouwelijke hormonen E, de mannelijke hormonen A in bedwang houden. Ze vormen een tegengewicht. Wanneer E daalt zal de balans in het voordeel van de Androgenen zijn. Dit overgewicht bij de mannelijke hormonen leidt tot hirsutisme vb. snorontwikkeling en acne kan terugkomen.

Opvliegers: De temperatuur wordt geregeld in de hypothalamus, hier zit een centrum dat zorgt voor afkoeling. Dit betekent warmteafgifte aan de omgeving. Bij jonge personen wordt dit centrum geactiveerd wanneer het lichaam te warm heeft en er warmte moet afgegeven worden vb. bij koorts. De E zorgen voor kleine KNDy-neuronen. Bij de oudere vrouw wanneer de E dalen worden de KNDy-neuronen groter, ze zullen naast Kiss ook NKB vrijzetten. NKB zal het centrum dat zorgt voor warmteafgifte stimuleren. Bij de oudere vrouw wordt dit centrum gestimuleerd wanneer ze een perfecte temperatuur heeft, niet enkel wanneer ze een te warme lichaamstemperatuur heeft. Dit komt voornamelijk 's nachts en tijdens stressmomenten voor. De vrouw zal hoewel dat haar temperatuur normaal is, een zeer intens warmte gevoel hebben. Ze zal rood worden doordat er veel warmbloed naar de huid gestuurd wordt om warmte af te geven. Tenslotte zal ze overvloedig zweten

omdat ook dit een manier is om warmte af te geven. De temperatuur van haar lichaam zal dalen omdat ze warmte afgeeft. De E blijven laag maar de opvliegers zullen na enkele jaren verdwijnen, de reden is dat er zenuwconnecties ontstaan (synapsen) die dit centrum in de hypothalamus gaan controleren.

Al deze klachten worden veroorzaakt door een daling van E, men heeft vrouwen jaren behandeld door ze E te geven, hiermee kan men deze klachten goed voorkomen maar er is een probleem. Wanneer men bij een oudere vrouw E toedient zal men het endometrium terug laten groeien, het wordt weer dikker en de cellen in het endometrium gaan dus terug delen. Wanneer deze oude cellen sterk gestimuleerd worden om te delen zal er af en toe een cel abnormaal gaan delen en hierdoor kan kanker ontstaan. De kans op endometriumkanker nam sterk toe wanneer met E toedient na de menopauze. Er werd besloten dit niet meer te doen om kanker te voorkomen.

Hormonale contraceptie

www.bcfi.be alle mogelijke medicatie die je kan verkrijgen.

Progestagenen

= Dit zijn hormonen die de Progesteron-receptor stimuleren. Hiertoe behoort het natuurlijke Progesteron maar hierover gaan we het niet hebben. We gaan het hebben over synthetische hormonen die deze receptor stimuleren. (Je mag op examen gewoon zeggen dat het progestagenen zijn) (17)

De minipil wordt dagelijks per os ingenomen, men kan 2 soorten progestagenen innemen. Een dagelijkse inname van een lage dosis Levonorgestrel, of een iets hogere dosis Desogestrel.

De prikpil komt in twee varianten. In spuiten in de spier (intra musculair) of onder de huid inspuiten (subcutaan). De injectie in de spier mag niet door de patiënt zelf ingespoten worden, dit gebeurt door een arts of verpleegkundige. De injectie onder de huid kan de patiënt wel zelf aangeleerd krijgen. Deze spuit wordt om de 3 maanden gezet. Men spuit een hoge dosis Medroxy-P in. De concentratie is zeer hoog.

Het hormoonstaafje wordt onderhuids geplaatst en blijft 3 jaar ter plaatse. Dit is zodanig ontworpen dat het gedurende 3 jaar een Progestageen vrijzet genaamd Etonogestrel.

Het hormoonspiraaltje wordt in de baarmoeder gebracht. Afhankelijk van het spiraaltje blijft het 3 tot 5 jaar zitten. Het scheidt het Progestageen, Levonorgestrel af. De concentratie in het bloed is zeer laag.

Al deze progestagenen hebben lokale effecten in de uterus (baarmoeder). Je kan er 2 onderscheiden:

- Progesteron zal inwerken op het slijm van de cervix, het zal dit slijm zo omvormen dat zaadcellen niet kunnen overleven en dat ze er niet kunnen doorzwemmen. Progestagenen doen dit ook omdat zij de progesteron-receptor stimuleren.
- Bij de normale fysiologie laten E het endometrium groeien en dikker worden. Om dit te doen werken ze in op E-receptoren. Een eigenschap van Progesteron is dat het de aanmaak van E-receptoren onderdrukt. Als er minder E-receptoren zijn zullen de E minder goed werken, het endometrium zal minder groeien. Wanneer men Progestagenen toedient dan gebeurt hetzelfde, ze beletten de aanmaak van E-receptoren waardoor het endometrium minder dik wordt. Het gevolg is dat dit dunne endometrium belet dat de eikel zich zal kunnen innestelen omdat hier geen plaats voor is.

Al de Progestagenen werken allemaal via lokale effecten maar het spiraaltje heeft de meeste lokale effecten. De reden is dat het Progestageen rechtstreeks vrijgezet wordt in de baarmoeder, op de plaats waar dit moet inwerken.

Deze preparaten beletten de eisprong, dus zorgen voor anovulatie. Bij de normale fysiologie zal er in de hypofyse LH afgescheiden worden, dit zorgt in het begin van de cyclus voor androgeen productie in de follikels. Vanaf het selectie stadium zal LH de omzetting van androgenen naar oestrogenen stimuleren. LH vormt dus oestrogenen. In het midden van de cyclus zorgen de E voor positieve feedback met een LH piek, deze piek zorgt voor de ovulatie. (18)

Het Progestageen stimuleert de Dyn secretie, deze onderdrukt de frequentie van de Kiss pulsen, als deze pulsen dalen, dan daalt de frequentie van de GnRH pulsen. Hoe lager de frequentie, hoe minder LH gesecreteerd wordt. Wanneer men Progestagenen toedienen zal LH dalen, E daalt ook, de LH-piek zal niet meer optreden waardoor er dus ook geen ovulatie meer is. Nu spreken we dus van een anovulatie, geen eisprong, nu kan met dus niet zwanger worden.

De concentratie in het bloed is verschillend per Progestageen. Bij het spiraaltje is dit zéér laag. Maar is deze concentratie voldoende hoog om een eisprong te beletten? 100% betekend dat er geen eisprong is en 50% dat de helft van de vrouwen nog wel een eisprong heeft en de andere helft niet. Het percentage bij anovulatie betekend dus welk procent van de vrouwen geen eisprong meer heeft.

Bij de prikpil, de minipil met Desogestrel en het hormoonstaafje, heeft geen enkele vrouw een eisprong. Bij de minipil met Levonorgestrel heeft de helft van de vrouwen een eisprong, het is minder actief dan de andere hormonen. Bij het spiraaltje heeft 25% nooit een eisprong en 75% altijd.

De effectiviteit wordt uitgedrukt in een getal, dit werd bepaald bij 100 jonge koppels die gedurende 1 jaar al of niet een bepaalde contraceptieve methode gebruiken. Er zijn 2 extremen:

- Sterilisatie van de man is de meest veilige vorm van contraceptie. Er worden 0,1 koppels op 100 dus 1/1000 koppels zwanger na 1 jaar.
- Bij koppels die geen contraceptie gebruikt zal na 1 jaar 85 van de 100 koppels zwanger zijn.

Wanneer we het effect van de contraceptieve schaal moeten uitdrukken gaat dit dus van 0,1 tot 85. In de praktijk hanteert men 2 soorten cijfers, de ideale cijfers (deze zijn cijfers bij zeer gemotiveerde koppels) en reële cijfers. Een ideaal cijfer gaat ervanuit dat men iedere dag op hetzelfde tijdstip de pil neemt, bij een reëel cijfer weet men dat dit af en toe vergeten wordt.

Prikpil, hormoonstaafje en minipil met Desogestrel zijn allemaal ongeveer even effectief.

Bij de minipil met Levonorgestrel is er meer kans dat de vrouw zwanger raakt. Het product is al langer op de markt dan de andere minipil en dit preparaat schrijft men frequent voor bij personen die borstvoeding geven. Later zullen we zien dat borstvoeding contraceptief werkt, de combinatie van deze twee is zeer efficiënt.

Het spiraaltje heeft de laagste efficiëntie, dit omwille van de uitgesproken lokale effecten. Ondanks dat er een eisprong is, is de kans zeer klein dat er een zaadcel binnen raakt en als dit wel gebeurt is de kans zeer klein dat deze zich zal kunnen innestelen.

Nevenwerkingen van alle preparaten: Ze bestaan uit het continu toedienen van een Progestageen, dit leidt tot P-doorbraakbloedingen. De preparaten onderdrukken de E-productie maar deze zal niet op nul vallen, er wordt dus continu E gevormd. Dit kan aanleiding geven tot E-doorbraakbloedingen en E-dervingsbloedingen. Al deze preparaten leiden dus tot sporadisch bloedverlies, dit verdwijnt na verloop van tijd.

Nevenwerkingen van de prikpil: Deze zijn te wijten aan de hoge Progestageen concentratie met als gevolg de progesteron-receptoren. Een van de effecten is dat de eetlust gestimuleerd wordt waardoor men kan verzwaren (gem. 5kg). Een tweede effect is het verminderen van het libido. Een derde effect is dat Progestagenen depressie bevorderen. De hoogste concentratie Progestagenen leidt tot de laagste Oestrogeen concentratie. Een nadeel hiervan is osteoporose.

Nevenwerkingen van inname van Levonorgestrel: Dit is een Progestageen dat ook de androgeen-receptor kan stimuleren. Personen die daar gevoelig aan zijn kunnen acne ontwikkelen.

Oestroprogestagenen

= Het geven van zowel E als P. Het kan in verschillende schema's gegeven worden. E: geel, P: groen.

Bij een monofasische preparaat blijft de dosis dezelfde. Lijntje zonder kleur is periode waar men geen hormonen inneemt. De meeste preparaten geven 21 dagen wel hormonen en 7 dagen geen hormonen. Er bestaan ook preparaten die ipv 21, 24 dagen hormonen toedienen en dan 4 dagen niet. Deze kan men ook continu innemen, dus 28 dagen zonder stop. Toediening gebeurt als dagelijkse pil via de mond, als pleister op de huid (deze moet om de 7 dagen vervangen) of als vaginale ring waarbij de hormonen rechtstreeks vrijgegeven worden (blijft 21 dagen zitten). De monofasische pil is de eerste keuze om te beginnen. Bijsluiters van deze preparaten geven zeer veel nevenwerkingen weer. Daarom werden er andere doseringsschema's gemaakt waarvan men dacht dat die minder nevenwerkingen hadden. (19)

Bij een bifasisch preparaat zal de dosis 1x veranderen, deze heeft dus 2 fasen. Er is maar 1 pil op de Belgische markt en dit preparaat wordt 22 dagen ingenomen en 6 dagen niet. Waarom zou deze minder neveneffecten hebben? Omdat men dacht dat dit nauwkeuriger de hormonen van een normale cyclus zou nabootsen. (20)

Bij een trifasisch preparaat zal de dosis 2x veranderen, deze heeft dus 3 fasen. De pil wordt 21 dagen ingenomen en 7 dagen niet. In het midden zijn er meer hormonen want ze bootsen de E piek na dus heb je een nauwkeurigere vorm van de natuurlijke cyclus. (21)

Bij een sequentieel preparaat wordt de dosis in sequenties afgegeven. Eerst E dan E en P samen en dan weer E alleen. Dit wordt 26 dagen ingenomen en 2 dagen geen hormoon. (22)

Bij een verlengd doseringsschema wordt er gedurende de hele maand een pil ingenomen. Er worden 84 dagen E en P toegediend en de laatste 7 dagen enkel E. Men geeft hier dus continu hormonen. (23)

BESLUIT: Er zijn veel verschillende soorten pillen op de markt. Het Oestrogeen is bijna steeds hetzelfde maar het Progestageen kan sterk verschillen tussen de verschillende pillen. Er zijn een tiental verschillende progestagenen op de markt als men enkel naar het monofasische preparaat kijkt. Ze verschillen van de manier van toediening alsook van de dosering hormonen die het afgeeft. Er zijn verschillende doseringen.

Het belang is dat de preparaten heel wat neveneffecten hebben maar mensen verschillen van elkaar, waar het bij de ene persoon een neveneffect veroorzaakt zal dat niet zo zijn bij een ander persoon en omgekeerd. Bepaalde vrouwen gaan een merk van pil goed verdragen terwijl andere vrouwen diezelfde pil totaal niet gaan verdragen. Dit komt omdat iedereen anders reageert op de verschillende hormoonsamenstelling en het type progestageen. Vaak aantal keer van pil veranderen tot dat men de juiste pil gevonden heeft.

Hoe werken ze contraceptief? Het heeft te maken met het progestageen dat ze bevatten. Ze hebben 2 effecten, effecten die lokaal inwerken ter hoogte van de uterus (slijm wordt niet doorlaatbaar voor

zaadcellen, endometrium wordt dun waardoor eicel zich moeilijk kan implanten), ze onderdrukken de LH piek en bijgevolg de eisprong, vandaar anovulatie, geen eisprong. Dit is wat P doet.

De 2 effecten van E. E stimuleren de aanmaak van Progesteron-receptoren. Dit betekent dat het progestageen beter zal werken. Tweede effect (fig. 1) E onderdrukken rechtstreeks de FSH-secretie. FSH zorgt voor het rekruteren van 20 follikels. Dus als FSH onderdrukt wordt zullen deze follikels niet gerekruteerd worden. Hierdoor zullen ze niet groeien tot preovulatoire follikel en zal er geen eisprong kunnen optreden.

Zwangerschapscijfer (0,1 tot 85) bij E-Progestagenen is 0,3

Neveneffecten vanuit de fysiologie

Trombosevorming. Onze lever scheidt stollingsfactoren af in het bloed. Deze laten, het bloed stollen. Deze zullen een defect bloedvat dichtmaken. Wanneer men een contraceptieve pil, pleister of ring neemt zullen de E in dit product de lever stimuleren om meer stollingsfactoren af te scheiden. Het gevolg is dat er trombose kan optreden, dat is het vormen van een stolsel in een intact bloedvat. Dit kan voorkomen in slagaders, deze lopen naar de weefsels. Wanneer een stolsel optreedt zal er minder bloed kunnen doorlopen of soms zelfs niets meer. Wanneer een slagader volledig wordt afgesloten door een trombose zal het weefsel dat door deze slagader bevoeid wordt zal afsterven. Het gevolg is dat een hartinfarct of herseninfarct kan optreden. Iemand die geen contraceptieve pil inneemt zien we een trombose bij 10/100.000 vrouwen per jaar. Als ze de pil innemen verhoogt dit met 15/100.000 per jaar. Naast de slagaders kan dit ook in de aders voorkomen, deze lopen weg van de weefsels. De klassieke plaats voor adertrombose is in de benen en het bekken. Het gevolg is dat een stukje van die klont loskomt, dit noemt men een embolus. **Embolus** is een massa die meegevoerd wordt met het bloed. Deze komt uiteindelijk in de longen terecht en in de longen zal dit klontje blijven steken wat een longembolie veroorzaakt. Als dit een heel klein embolus is merkt men dit niet op maar wanneer dit groot is kan men hiervan sterven. Normaal komt dit voor bij 10/10.000 vrouwen per jaar, frequenter dan arteriële trombose! Als men een contraceptieve pil inneemt dan verdubbelt dit naar 20/10.000 vrouwen per jaar.

Kanker. Kanker die frequenter optreden als we een pil gebruiken zijn baarmoederhalskanker en borstkanker. Voordeel is wel dat andere kankers minder frequent voorkomen. Endometriumkanker, ovariumkanker en dikke-darmkanker komen minder frequent voor.

Bloeding tijdens inname. Vb. gedurende 3 weken dat men hormoon inneemt kan met bloeden. Hier zijn 3 verklaringen voor:

- Afschilferen endometrium: Het endometrium groeit tijdens de cyclus bij vrouwen die geen EP innemen, wanneer men wel de pil neemt zal het endometrium veel minder groeien en dunner zijn. Wanneer iemand eerste geen pil neemt en na paar maanden wel dan zal het endometrium evolueren van dik naar dun, een deel van endometrium moet dus afbreken dit gebeurt door geleidelijke afschilfering en zo komt er een bloeding voor. Dit is gedurende de eerste 3 maanden. Dan is het endometrium dun en houden de bloedingen op.
- P-doorbraakbloedingen: Wanneer het endometrium blootgesteld wordt aan E met en overmaat aan P zullen we P-doorbraakbloedingen hebben (zie tekening 10-2). Dit is wat er gebeurt wanneer men een contraceptieve pil inneemt omdat het P veel actiever is dan het E. Dit uit zich via spotting, af en toe een klein beetje bloedverlies. Deze kunnen voorkomen na enkele maanden

van inname. Dit komt niet bij iedereen voor, de reden is dat de verschillende pillen op de markt een verschillende dosis E heeft, sommige meer dan andere. De P-doorbraakbloeding ziet men voornamelijk bij pillen met een zeer lage dosis E.

- E-dervingsbloeding: Persoon neemt gedurende 2 maanden een pil (3w hormonen 1w niet, 3w wel 1w niet). De E afkomstig van de pil komt in het bloed, wanneer men hiermee stopt daalt de E-concentratie. De pil onderdrukt de FSH-secretie en daarom de onderdrukking van de rekrutering van follikels, daarom is de concentratie E die door de follikels gevormd wordt 0. Tijdens de stopweek wordt er geen pil toegediend waardoor FSH-secretie follikels zal rekruteren. Na een week start men terug inname hormonen, FSH wordt onderdrukt en de gerekruteerde follikels gaan verdwijnen. Als follikels kapotgaan daalt de E-concentratie. De onderste curve is de totale E-concentratie is de soms van beide E's. E-dervingsbloeding treedt op tijdens de eerste week dat men de pil terug inneemt. (24)

Amenorroe. = geen menstruatie krijgen. (zie tekening 11). Er bestaan verschillende dervingsbloedingen omdat het endometrium afschilfert wanneer men hormonen stopt dit leidt dan tot een bloeding. Het endometrium kan pas afschilferen wanneer het eerst gegroeid is, de E zorgen voor de groei.

Dervingsbloedingen bijgetekend bij tekening 19 tot 23. De eerste 3 zijn EP-dervingsbloedingen (omdat beide hormonen wegvallen) en de laatste 2 zijn P-dervingsbloedingen (omdat enkel P wegvalt).

De nieuwe pillen die op de markt komen hebben een veel lagere dosis E dan 30 jaar geleden, dit om het trombose risico te verminderen. Voor sommige vrouwen is de dosis te laag om het endometrium te laten groeien, komt voor bij 5% van de vrouwen. Als het niet groeit kan het niet afschilferen. Hierdoor zal er in de stopweek, waar men normaal een bloeding verwacht, er geen bloeding zal optreden. Bij deze vrouwen zal men gedurende een maand E toedienen zodat ze gedurende het opvolgend jaar elke maand een menstruatie zal plaatsvinden.

Neveneffecten die voornamelijk aan de E toe te schrijven 5 komen niet bij iedereen voor) zijn hoofdpijn, misselijk en overgeven, borstspanning, pijnlijke opgezwollen borsten.

Neveneffecten die voornamelijk aan de P toegeschreven worden zijn minder libido, stimuleren de eetlust dus men verzwakt, zorgen voor depressieve gevoelens.

Noodpil

Urgentiecontraceptie wordt gegeven bij onbeschermd seksueel contacten. 2 preparaten (namen moeten niet gekend zijn):

- Levonorgestrel: Binnen de 72 uur wordt dit Progestageen toegediend.
- Ulipristal: wordt gegeven tot 5 dagen na onbeschermd seksueel contact. Dit medicament werkt selectief, het stimuleert bepaalde progesteron receptoren en op andere plaatsen inhibeert het de progesteron receptor. (fig 1) Het effect op de hersenen is een P-effect, dit leidt tot Dyn secretie waardoor de frequentie van de Kiss pulsen daalt waarbij de frequentie van de GnRH pulsen daalt waardoor LH-secretie wordt onderdrukt. Ofwel zal het de LH-piek remmen en dus geen ovulatie plaatsvinden, ofwel wordt de LH-piek uitgesteld, alsook de ovulatie tot het moment dat de zaadcellen afsterven in de vagina.

Dit wordt ook de morning after pil maar dit is een foute benaming aangezien het 3 tot 5 dagen kan worden ingenomen.

Periodieke onthouding

Kalendermethode

Wordt bekeken in 2 situaties:

Regelmatige cyclus (28dagen): Wanneer kan een vrouw zwanger worden? (25)

Wanneer treedt de ovulatie op? Zoals alles in de biologie is er een zekere spreiding. Dit betekent wanneer iemand een regelmatige cyclus heeft kan de ovulatie optreden tussen dag 12 en 16.

Hoelang na ovulatie kan een eikel bevrucht worden? 24uur. Een eikel die op dag 16 ge-ovuleerd wordt kan op dag 17 bevrucht worden. Een vrouw is dus vruchtbaar tussen dag 12 tot 17 van de cyclus

Wanneer een zaadcel geëjaculeerd is, hoelang kan deze de eikel bevruchten? 3 dagen. Zaadcel die op dag 9 geëjaculeerd is kan een eikel bevruchten op dag 12 van de cyclus. Vrouw is dus vruchtbaar van dag 9 tot dag 17.

Wanneer men niet zwanger wenst te worden zijn seksuele betrekkingen niet toegelaten tussen dag 9 en 17 maar als men dit als regels wil toedienen moet je langs weerkanten 1 dag toegeven dus mag je tussen dag 8 en 18 geen seksuele betrekkingen hebben. Onthouding is nodig vanaf dag 8 tot en met dag 18.

Onregelmatige cyclus (de ene maand 28dagen de andere maand 56 dagen): Wanneer kan een vrouw zwanger worden? (26)

De vrouw is vruchtbaar vanaf de kortste cyclus min 20 dagen. Vb. kortste cyclus is 28 dus min 20 is vanaf dag 8. De vruchtbare periode eindigt op de langste cyclus min 10 dagen. Vb. 56 min 10 is op dag 46. Onthouding is dus nodig vanaf dag 8 tot en met dag 46. De regel voor onregelmatige cyclus geldt ook voor regelmatige cyclus.

Zwangerschapscijfer (0,1 tot 85), is 9 per jaar. Deze methode is heel weinig efficiënt. We voorspellen wanneer de ovulatie optreedt maar omwille van heel wat factoren kan de eisprong ook op een ander moment optreden.

Temperatuurmethode

Relatie tussen temperatuurstijging en onvruchtbaar worden (zie tekening 13).

Men wordt onvruchtbaar de avond nadat 's ochtends voor de derde keer de temperatuur gestegen is. Seksuele betrekking zijn toegelaten vanaf dat moment tot dat de menstruatie start. (27)

Het zwangerschapscijfer is 1 op 100 vrouwen. Dit is vrij veel omdat de temperatuur niet enkel door de eisprong beïnvloed wordt. Vb. men kan lichte verkoudheid hebben waardoor je temperatuur stijgt waardoor de berekening niet meer klopt.

Sympto-thermale methode

Het is het meten van de thermale temperatuur en de vrouw onderzoekt haar cervicale slijmsecretie. Complexe regel die de start en het einde van de vruchtbare periode aangeeft. Deze moeten we niet kennen. Je moet goed opgeleid zijn om deze regel te kunnen volgen.

Zwangerschapscijfer is hierbij 0,4

Zwangere vrouw

Endocrinologie

hCG

Dit is het humaan choriongonadotropine.

Structuur: Dit is een versuikerd eiwit, alfa en bèta met rode streepjes die suikers weergeven. FSH en LH hebben ook deze structuur. Deze drie hormonen hebben dezelfde alfa keten. Er is enkel verschil in de bèta keten. (28)

Productieplaats: In de placenta (de moederkoek).

Concentratie in het bloed van de moeder: (29)

Vanaf wanneer beginnen we te rekenen? Menstruatie van 5 dagen. Men verwacht dat de zwangerschap ergens na de eisprong plaatsvindt. Maar deze begint de eerste dag van de laatste menstruatie. Rare definitie want de vrouw is 13 dagen zwanger voor dat ze bevrucht is. Dit wordt gedaan omdat de eerste dag van de menstruatie beter te bepalen is dan de ovulatie zelf. hCG verschijnt in het bloed vanaf dag 22 van de cyclus, stijgt zeer sterk tot 10 weken nadien daalt de concentratie tot een plateau rond 20 weken dat aanhoudt tot in de zwangerschap.

Wanneer is de concentratie te hoog?

- Wanneer er een meerling is, want dan is er meer placentaweefsel dus zal de concentratie hoger zijn dan normaal.
- Wanneer het een mola-zwangerschap is. Dit is een ontwikkelingsstoornis waarbij dat er alleen maar placenta ontwikkeld en geen foetus. De baarmoeder zit vol met het uitzicht van een druiventros.
- Bij trisomie 21, waarbij er ipv twee, drie chromosomen aanwezig zijn op chromosoom 21. Bij het syndroom van down zal de placenta te veel hCG vormen.

Wanneer is de concentratie te laag?

- Een buitenbaarmoederlijke zwangerschap (extra-uteriene zwangerschap). Vindt meestal in de eileiders plaats.
- Een intra-uteriene zwangerschap die niet goed afloopt en eindigt in een miskraam.
- Bij trisomie 18 of 13, waarbij er ipv twee, drie chromosomen aanwezig zijn op chromosoom 18 of 13. Deze baby's leven maar een aantal maanden.

Functie:

- De luteolyse voorkomen, het corpus luteum blijft functioneren. hCG kan ook LH-receptoren stimuleren. hCG stijgt enorm snel, hierdoor wordt de LH-receptoren zeer sterk gestimuleerd. Het stimulerend effect van hCG is veel sterker dan het inhiberend effect van $\text{PGF}_2\alpha$ waardoor het gele lichaam dus niet kapotgaat.
- In de hersenen hebben we een braakcentrum, hCG stimuleert dit centrum. Gevolg is dat zwangere vrouwen misselijk worden en vaak moeten braken. De vrucht die zich ontwikkelt is zeer gevoelig voor schadelijke stoffen in het begin van de zwangerschap. In het milieu en onze voeding zitten heel wat schadelijke stoffen. Het braken is een manier om onze foetus hiervoor te beschermen. Na 10 weken stopt deze misselijkheid en het braken.
- Deze functie geldt alleen wanneer de vrouw zwanger is van een mannelijke foetus en hCG niet enkel in het bloed van de moeder maar ook in dat van de foetus terecht komt. Mannelijke foetus hebben testes (teelballen), hierin bevinden zich leydigcellen, deze worden gestimuleerd door LH dat zich bindt op een LH-receptor, dit stimuleert de Testosteron productie. Maar hCG kan ook de LH-receptoren van de leydigcellen stimuleren. (30)

De hCG piek leidt tot een T piek in het bloed van de foetus. Elke menselijke foetus, ongeachte het geslacht, groeit spontaan uit tot een meisje. Ze hebben dus beide een vagina en baarmoeder. Alle menselijke foetussen hebben een spontane evolutie in de richting van een vrouwelijk fenotype. Testosteron zal bij jongens deze spontane evolutie beletten met als gevolg dat ze een mannelijk uitzicht ontwikkelen.

Diagnostisch belang (Waarom zal men hCG doseren?):

- Zwangerschapstest. hCG zal enkel en alleen gevormd worden tijdens de zwangerschap. Door dit te bepalen kan men weten of men zwanger is of niet. hCG bestaat uit een bèta-keten en een alfa-keten, de alfa-keten is gemeenschappelijk met andere hormonen terwijl de bèta-keten uniek is voor hCG. Wanneer men zwangerschap test bepaalt men enkel de bèta-keten. Men kan dit aantonen in het bloed maar meestal doet men dit via de urine, want bèta-hCG komt via de nieren in de urine. OPMERKING: bèta-hCG komt soms ook voor wanneer er een kwaadaardige tumor aanwezig is, VB. bij mannen met testiskanker. Dus ook een man kan een positieve zwangerschapstest krijgen maar dit is zeer zeldzaam.
- Combinatietest. Screeningstest waar men opzoek gaat naar de drie trisomieën: 21, 18 en 13. Deze test bestaan uit een combinatie van twee factoren. Een bloedafname waar men in het bloed opzoek gaat naar de concentratie bèta-hCG en PAPP-A (= Pregnancy-Associated Plasma Protein A). Men stelt vast dat de concentratie veel lager is wanneer de trisomieën aanwezig zijn. Ze zijn sterk afhankelijk van de periode wanneer de bloedafname gebeurt. Dit is best tussen 9 en 14 weken. Daarnaast doet men een echografie tussen de 11 en 13 weken. Hier kijkt men naar de dikte van het vocht in de nek, bij een foetus met een van de trisomieën is de dikte veel groter.

Het resultaat van deze test geeft weer of er een kans is dat de baby één van deze trisomieën heeft, het is dus geen 100% zekerheid. (31)

OPMERKING: Men gaat de combinatietest minder vaak uitvoeren omdat er een nieuwe test bestaat, de niet-invasieve prenatale fase (NIP-test). Bij elke zwangere vrouw komt er een klein beetje DNA van de foetus in het bloed van de moeder. Door de chromosomen van de foetus te onderzoeken kan men hier afwijkingen opsporen.

OPMERKING: Wat doet men als de kans groot is op een trisomie en wanneer de nip-test zegt dat er een trisomie aanwezig is, dan moet dit bevestigd worden om 100% zeker te zijn. Dit kan op 2 manieren, een vruchtwaterpunctie (tussen 15 en 16 weken), dan zuigt men afschilferende cellen van de foetushuid op om te onderzoeken of er trisomie aanwezig is. Of een vlokentest (tussen 11 en 14 weken) waarbij men een deel van de placenta weg neemt om te onderzoeken.

- Quadrupel test. Dit raad men aan bij vrouwen die laat (tussen 15 en 22 weken) voor de eerste keer op raadpleging komen. Hier worden 4 stoffen in het bloed bepaald om trisomie 21 en 18 te testen maar ook NBD (=neuraalbuisdefect). Bèta-hCG, Inhibine, E₃ en AFP worden onderzocht.

Progesteron

Structuur: Dit is een vethormoon om dat het opgebouwd is vanuit cholesterol, dit is een voorloper van waaruit Progesteron gevormd wordt.

Productieplaats: Het corpus luteum vormt P. Vanaf 2 maanden stopt deze productie maar het corpus luteum gaat niet kapot. Vanaf dit moment wordt de functie overgenomen door de placenta.

Concentratie in het bloed van de moeder: (32)

P-concentratie start met stijgen vanaf 11w en blijft stijgt tot en met 36w en zal dan constant blijven.

Functie:

P heeft zeer veel functies (deze worden later in de cursus besproken). Wanneer functie bevroegd wordt gaat het over dit deel. Progesteron is absoluut nodig voor de zwangerschap (2 zaken):

- Innestelen van de vrucht. De eicel wordt ge-ovuleerd, deze wordt bevrucht door de zaadcellen, deze begraat een aantal klievingsdelingen, zal langs de eierstok naar de baarmoeder lopen en zal zich invreten in het endometrium.

- Zwangerschap in stand houden. de foetus is een lichaamsvreemd voorwerp want de helft van de cellen komt van de vader. Wanneer men een vreemd orgaan in het lichaam aanbrengt wordt dit afgestoten. Tijdens de zwangerschap wordt dit wel aanvaard, P zorgt ervoor dat dit gebeurt. OPMERKING: Hierop is de abortuspil gebaseerd. Het is een progesteron-receptor-blokker, deze zal zorgen dat P niet meer kan werken waardoor de lichaamsvreemde foetus wordt afgestoten. Men geeft 2 dagen later een PGE₁-analoog, hierdoor zal de baarmoeder samentrekken waardoor de afgestorven placenta verwijderd wordt. 14 dagen later doet men een controle echografie om te kijken of de baarmoeder leeg is. Dit is tot 63 dagen legaal toe te schrijven.

Er is geen diagnostisch belang.

Oestrogenen

Structuur: Dit is een vethormoon op basis van Cholesterol.

Productieplaats: Het corpus luteum vormt E. Vanaf 2 maanden stopt deze productie maar het corpus luteum gaat niet kapot. Vanaf dit moment wordt de functie overgenomen door de placenta (moederkoek).

De placenta vormt 3 verschillende Oestrogenen, E₁ Oestron, E₂ Oestradiol en E₃ Oestriol. De placenta alleen is niet in staat om E te vormen. Bepaalde reacties gebeuren bij de foetus en andere bij de moeder. De placenta heeft de hulp nodig van foetus en moeder. E₃ is voor 100% afhankelijk van reacties die gevormd worden bij de foetus. E₁ en E₂ zijn voor 50% afhankelijk van de foetus en voor 50% van de moeder. DHEA-S die zowel bij moeder als bij foetus gevormd wordt is een voorloper van Oestrogeen.

Concentratie in het bloed van de moeder: (33)

Oestradiol bereikt de hoogste concentratie. Oestriol komt enkel gedurende de zwangerschap tevoorschijn, begint rond 9w en zal op het einde van de zwangerschap zeer sterk stijgen. In het begin van de zwangerschap gaan de foetus nauwelijks groeien, maar worden alle menselijke structuren gevormd, op het einde van de zwangerschap gaat de foetus zeer sterk groeien. Omdat we weten dat E₃ voor 100% afhankelijk is van de foetus kunnen we dus zien op de curve dat dit fel stijgt wanneer de foetus groeit. Oestron heeft de laagste concentratie.

Functie: E heeft zeer veel functies maar we moeten enkel weten dat de Oestrogenen nodig zijn voor de arbeid.

Diagnostisch belang:

De lever van de foetus vormt een stof waardoor E₃ kan worden aangemaakt. Wanneer de lever minder goed werkt wordt er te weinig Oestriol gevormd. Wanneer de placenta onvoldoende E₃ vormt kan dit duiden op trisomie 21 of 18. Oestriol bepalingen maken deel uit van de quadrupel-test.

CRH

= Corticotropine-releasing hormoon

Structuur: eiwithormoon

Productieplaats: wordt geproduceerd op 3 plaatsen.

- Hypothalamus van de moeder
- Hypothalamus van de foetus
- De placenta

Concentratie in het bloed van de moeder: (34)

De concentratie stijgt sterk naarmate dat de zwangerschap vordert.

Functie

- CRH is medeverantwoordelijk voor de arbeid op het einde van de zwangerschap
- Het stimuleert de bijnieren van de moeder
- Het stimuleert de bijnieren van de foetus

De stimulering van de bijnieren in detail. (35)

De bijnieren van de moeder: CRH stimuleert de hypofyse, vrijzetting van ACTH dat de bijnieren zal stimuleren, dit gebeurt dus onrechtstreeks. De bijnieren van de foetus: CRH stimuleert de hypofyse, vrijzetting van ACTH dat de bijnieren zal stimuleren maar CRH kan ook rechtstreeks de bijnieren stimuleren zonder tussenkomst van ACTH. Hier kan het dus zowel rechtstreeks als onrechtstreeks. Wat doen gestimuleerde bijnieren? Ze secreteren meer cortisol en ook een aantal androgenen waaronder DHEA-S. Wat doen deze hormonen? Cortisol bij de moeder maakt het lichaam resistent (ongevoelig) aan insuline. Cortisol bij de foetus zal ervoor zorgen dat de foetus na geboorte kan overleven, de foetus rijpt. Cortisol stimuleert bij beide de CRH-secretie door de placenta. Cortisol inhibeert bij de moeder de CRH-secretie door de hypothalamus. DHEA-S is een voorloper van de E-productie, het laat dus toe dat er veel Oestrogenen gevormd worden.

Er is geen diagnostisch belang.

OPMERKING: Postpartum-depressie. Na de bevalling blijven we over met Cortisol dat de CRH-secretie inhibeert, dit wordt gedurende 3 maanden onderdrukt. De CRH, ACTH, Cortisol as is belangrijk om ons goed te voelen, na de bevalling is het wegvallen van deze as een reden tot het hebben van een postpartum-depressie.

Prolactine

= PRL

Structuur: Het behoort tot een familie van hormonen, tot deze familie behoort ook hPL en GH. Het zijn allemaal eiwit hormonen verwant met mekaar.

Productieplaats: **Lactotrope cel**, zit in de adenohipofyse, produceren prolactine. Kenmerk van deze cel is dat ze gestimuleerd wordt door de oestrogenen, dit op 2 manieren:

- Het aantal lactotrope cellen verhoogt
- Elke lactotrope cel zal meer prolactine secreteren

Afwijking: Het Sheehan syndroom. De hypofyse is sterk vergroot tijdens de zwangerschap omdat het aantal lactotropecellen verhoogt. De hypofyse kan zo groot worden dat ze relatief minder bloed krijgt, dit kan wanneer de vrouw veel bloed verliest, leiden tot het afsterven van de hypofyse. Dit was vroeger een klassiek gebeuren tijdens de bevalling.

Concentratie in het bloed van de moeder: (36)

Iedereen heeft prolactine in het bloed vandaar dat de curve niet bij 0 begint op de Y-as.

Functie:

- Zorgt voor de lactogenese I
- Effect op de pancreas (alvleesklier), secretie van meer insuline.

Er is geen diagnostisch belang.

Humaan placentair lactogeen

= hPL

Structuur: zie PRL

Productieplaats: De placenta

Concentratie in het bloed van de moeder: (37)

Hormoon ontstaat wanneer de placenta ontstaan rond dag 22 van de cyclus.

Functie:

- Stimuleert de insuline secretie
- Maakt het lichaam resistent aan insuline

Er is geen diagnostisch belang.

Groeihormoon

= GH

Structuur: zie PRL

Productieplaats: De adenohipofyse en vanaf 20 weken zal ook de placenta GH vormen. Om te vermijden dat er te veel GH gevormd wordt zal de adenohipofyse vanaf 20 weken minder GH aanmaken.

Concentratie in het bloed van de moeder: (38)

Iedereen heeft groeihormoon in het bloed vandaar dat de curve niet bij 0 begint op de Y-as.

Functie: GH maakt het lichaam resistent aan insuline

Er is geen diagnostisch belang.

Relaxine

Structuur: Lijkt zeer sterk op insuline en is een eiwithormoon

Productieplaats:

- Granulosacellen van het corpus luteum. Corpus luteum stopt na 2 maanden met productie van P en E maar Relaxine blijft geproduceerd worden.
- Placenta
- Endometrium

Concentratie in het bloed van de moeder: (39)

Het verschijnt rond 20d, het stijgt tot een piek rond 13w en dan bereikt het een plateau.

Functie: Er worden in de literatuur veel verkeerde functies opgegeven. Men verward effecten bij dieren met effecten bij mensen. Bij dieren stijgt de concentratie tot het einde van de zwangerschap, bij mensen niet. Bij dieren zijn de concentraties 150 keer hoger dan bij mensen. 3 juiste functies:

- Relaxine ontspant (dilateert) de slagaders
- Relaxine stimuleert het dorstgevoel
- Relaxine vermindert de urineproductie

Er is geen diagnostisch belang.

α -Fetoproteïne

= AFP

Structuur: Het is een versuikerd eiwit.

Productieplaats: De lever van de foetus. Het AFP komt via de lever in het bloed van de foetus terecht, dan via de nieren in de urine van de foetus, dit komt terecht in het vruchtwater. Dit zal door 2 structuren die later besproken worden, door de placenta en door de vliezen in het bloed van de moeder terecht komen.

Concentratie in het bloed van de moeder: (40)

Het wordt enkel gevormd tijdens de zwangerschap, stijgt naar een piek en daalt dan licht.

Functie is onbelangrijk

Diagnostisch belang:

- AFP wordt gevormd door de lever van de foetus, wanneer deze minder werkt wordt er minder AFP gevormd en komt er dus minder AFP in het bloed van de moeder. Bij trisomie 21 en 18 is de AFP-concentratie in het bloed gedaald.
- Opsporen van neuraalbuisdefect zonder huidbedekking. Dit is een buis die zich bevindt langs de rugzijde van de foetus, hieruit ontstaat het ruggenmerg en de hersenen. Wanneer deze normaal gevormd worden ontstaan hier rondom de schedel en de wervels. De rug van de foetus zal instulpen, uit deze instulping zal de neurale buis ontstaan, de huid zal terug sluiten. (41)

Het neuraalbuisdefect is een toestand waarbij de rug instulping niet volledig gesloten wordt. Dit leidt tot een spina bifida wanneer het zich afspeelt ter hoogte van de rug. Dit leidt tot anencefalie wanneer het zich afspeelt ter hoogte van de hersenen. AFP lekt door de opening waar geen huid is, tot in het vruchtwater. Hierdoor bevat het vruchtwater te veel AFP, dit komt terecht in bloed van de moeder en dus zal het bloed te veel AFP bevatten. (42)

- Quadrupeltest (43)

OPMERKING: Neuraalbuisdefect of kinderen die geboren worden met een hazenlip worden veroorzaakt door te weinig foliumzuur. Het gevolg is dat iedereen die zwanger wenst te worden supplementen foliumzuur toedienen. Best vanaf 8 weken voor de conceptie, tot 12 weken zwangerschap.

Lichamelijke veranderingen

Stofwisseling

De zwangerschap bestaat uit 3 trimesters. In het 1e en 2e trimester treedt de anabole fase op. Anabool betekent aanmaak van weefsels. 2 zaken zorgen voor de aanmaak van weefsels:

- Eetlust: Onder invloed van progesteron neemt de eetlust toe. De eetlust wordt gecontroleerd in de hypothalamus. Progesteron werkt in op de hypothalamus waardoor de eetlust wordt opgewekt. Als het braken van de beginfase van de zwangerschap stopt neemt de eetlust toe.
- Insuline: De insulinesecretie neemt toe. De pancreas secreteert onder invloed van de hormonen hPL en prolactine meer insuline.

Het gevolg van deze twee zaken is dat de vrouw meer energie inneemt dan nodig is. De insuline stapelt het extra aan energie op in het vetweefsel. Bij gevolg neemt de vetmassa van de vrouw toe.

In het derde trimester treedt de katabole fase op. In deze fase vindt er juist weefselafbraak plaats. In deze fase is de insuline concentratie nog steeds gestegen, maar er ontstaat er een insuline resistentie. Het lichaam reageert dus minder goed op de insuline. De insuline resistentie wordt gevormd door hoge concentraties van progesteron, hPL, cortisol en het groeihormoon. Door deze resistentie haalt de moeder in de katabole fase haar energie voornamelijk uit vetzuren en ketonzuren. De foetus haalt zijn energie voornamelijk uit glucose en ketonzuren.

1. Tijdens de anabole fase wordt er vetweefsel aangemaakt.
2. In de katabole fase wordt het vetweefsel afgebroken door insuline. Door het afbreken van het vetweefsel komt er vetzuur vrij in het bloed van de moeder.
3. In de katabole fase verdwijnt de insuline inhibitie in de lever. Hierdoor wordt de lever niet onderdrukt door insuline en worden een deel van de vetzuren van de moeder door de lever omgezet naar ketonzuren.
4. De ketonzuren van de moeder gaan door de placenta naar het bloedvat van de foetus. De foetus heeft daardoor ook ketonzuren in het bloed.
5. Bij elke persoon komt er wanneer hij of zij eet, glucose via de darmen in het bloed. Deze glucosestijging zorgt voor een insuline secretie. De insuline zorgt ervoor dat glucose opgenomen wordt in de spieren, het vetweefsel en de lever. De glucose concentratie daalt daardoor in het bloed en verdwijnt uit het bloedvat. Bij de gestippelde pijlen zie je dus de opname van glucose wanneer er géén sprake is van een zwangerschap.
6. Wanneer er wél sprake is van een zwangerschap ontstaat er tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap (katabole fase), een insuline resistentie. Na een maaltijd zorgt de insulineresistentie er dan voor dat de moederlijke cellen minder glucose opnemen, zodat de glucoseconcentratie in het bloed hoger wordt en trager normaliseert dan voordien.
7. Het glucose dat de moederlijke cellen niet opnemen gaat via de placenta over naar de foetus. Op deze manier krijgt de foetus glucose binnen.
8. Ook 's nachts, als de moeder geen voedsel binnen krijgt, onttrekt de foetus glucose uit het bloed van de moeder. Dit wordt voor een deel gecompenseerd doordat de lever van de moeder omwille van de insuline resistentie glucose vrijzet.

De grafiek geeft zowel de glucose concentratie bij niet-zwangere vrouwen, als bij zwangere vrouwen weer. De glucose concentratie op een nuchtere maag is bij de zwangere vrouw lager dan bij de niet-zwangere vrouw. Dit komt doordat de foetus tijdens nuchtere momenten toch glucose onttrekt van de moeder. Wanneer er wel een maaltijd wordt ingenomen is de glucose concentratie echter hoger en duurt het langer om terug te normaliseren. Dit komt door de insuline resistentie, de glucose wordt minder goed opgenomen, waardoor er dus meer glucose in het bloed zit. Deze veranderingen zijn volledig normaal voor een zwangere vrouw.

Wanneer de glucose concentratie afwijkt van de 'normale' glucose concentraties tijdens de zwangerschap spreken we van zwangerschapsdiabetes. Dit is een gevaarlijke complicatie.

Er bestaan twee soorten diabetes:

- Diabetes I wordt al op jonge leeftijd geconstateerd. De cellen die insuline aanmaken in de alvleesklier gaat kapot. Personen met diabetes I hebben geen insuline meer en moeten dit handmatig inspuiten.
- Mensen met diabetes II zijn personen die wel insuline aanmaken, maar waarbij het lichaam minder goed reageert op insuline. Wanneer deze persoon nog jong en niet zwanger is werkt de insuline nog voldoende, ondanks de insuline resistentie. Wanneer deze vrouwen echter zwanger worden, wordt deze insuline resistentie versterkt. De aandoening zorgt voor insuline resistentie en een zwangerschap ook, met als gevolg dat het lichaam heel resistent is aan insuline. De glucose concentratie na de maaltijd stijgt daardoor nog meer en houdt ook langer aan. Dit noemen we zwangerschapsdiabetes.

Na de bevalling verdwijnt de zwangerschapsdiabetes en wordt de insuline resistentie weer zoals voorheen. Zwangerschapsdiabetes is een indicator voor diabetes II op latere leeftijd.

Gewicht

Het gewicht van een zwangere vrouw neemt naarmate de zwangerschap vordert geleidelijk aan toe.

De gewichtstoename is te wijten aan:

- Het verzwaren van de uterus
- Het verzwaren van de foetus
- Placenta
- Vruchtwater

- Het aanleggen van vetreserves (vetweefsel)
- Het opstapelen van extra vocht
- De toename van het bloedvolume
- Het verzwaren van de borsten

De normale gewichtstoename tussen de 30 en 40 weken is 0,5 kilogram per week. Let op: Dit is het enige getal dat belangrijk is om te onthouden! Een te sterke gewichtstoename kan wijzen op zwangerschapsdiabetes. Een te geringe toename, zeker wanneer de vrouw helemaal niet in gewicht toeneemt, is ook een alarm teken. Dit moet men altijd onderzoeken. Een ander belangrijk alarmteken is het niet meer voelen bewegen van de foetus. Er wordt systematisch aan de moeder gevraagd of ze de baby nog genoeg voelt bewegen. Het veel voelen bewegen van de baby is een goed teken.

Ademhaling

Er zijn drie veranderingen tijdens een zwangerschap die betrekking hebben op de ademhaling:

- Het slijmvlies van de neus. Oestrogeen kan een ontstekingsreactie van het slijmvlies van de neus veroorzaken. Dit kan leiden tot symptomen die gelijkwaardig zijn aan een verkoudheid. Het slijmvlies gaat zwellen, wordt roder en het kan gemakkelijk gaan bloeden. De vrouwen gaan hierdoor ook gemakkelijker snurken, waar ze dat vroeger niet deden.
- De ademhaling stijgt met 40%. De vrouw ademt tijdens de zwangerschap 40% meer lucht in. De ademhaling wordt gecontroleerd door de hersenstam. Progesteron zorgt voor stimulering van de hersenstam, waardoor de vrouw meer ademt tijdens de zwangerschap.
- Er wordt 20% meer koolstofdioxide (CO²) geproduceerd. Een zwangere vrouw verzwart en de extra weefsels hebben meer zuurstof nodig en produceren daardoor ook meer CO². Zwangere vrouwen produceren 20% meer CO² dan een niet-zwangere vrouw.

Zoals we zien produceert de vrouw 20% meer CO² en gaat ze 40% meer ademen. Dit betekent dat zwangere vrouw eigenlijk 'te veel' ademt (20% meer dan nodig). Dit extra ademen heeft een doel. Door te veel te ademen zal men meer dan normaal CO² uitstoten en blijft er minder CO² in het lichaam. Dit is belangrijk omdat de longen van de foetus nog niet werken. De foetus heeft al longen, maar die kan het in het vruchtwater nog niet gebruiken. De foetus kan CO² daardoor niet zelf uitademen en geeft CO² af aan de moeder door de placenta. Om een makkelijke afgifte te waarborgen is het belangrijk dat de CO² in het lichaam bij moeder lager is dan dat bij de foetus. Hoe groter dit verschil hoe beter de afgifte van CO² van de foetus aan de moeder gaat. Wanneer er een normale ademhaling is, is het verschil in de CO² concentratie maar 5, wanneer de moeder meer ademt is dit verschil 14 en gaat de afgifte beter.

Nieren

Vochttopstapeling

Tijdens de zwangerschap is er sprake van veel vochttopstapeling. Dit is bijvoorbeeld te zien bij de voeten. Er zijn 3 verklaringen voor vochttopstapeling:

- Water opstapeling: Het lichaam stapelt tijdens de zwangerschap veel water op. Het hormoon dat hiervoor verantwoordelijk is, is relaxine. Dit stimuleert het dorstgevoel, waardoor de zwangere vrouw meer gaat drinken. Daarnaast vermindert relaxine de urineproductie, waardoor de hoeveelheid vocht in het lichaam zal stijgen.
- Natrium opstapeling: Natrium, ofwel zout, trekt water aan. Als het lichaam veel natrium aantrekt, trekt het ook water aan.

In het zwart zien we hoe de nieren normaal werken.

De lever secreteert Angiotensinogeen en de nieren secreteren het enzym renine en het enzym X. Renine knipt een stuk van het Angiotensinogeen. Het enzym X knipt nog een stuk van het Angiotensinogeen waardoor er Angiotensinen 2, ofwel A II, overblijft. A II werkt in op de bijnieren en als reactie hierop secreteren de bijnieren het hormoon Aldosteron. Aldosteron werkt in op de nieren en zorgt ervoor dat er minder natrium in de urine komt.

In het groen zien we wat er gebeurt bij een zwangere vrouw.

Oestrogenen stimuleren de secretie van Angiotensinogeen. De daling van de bloeddruk stimuleert een stijging van renine en A II. Bij gevolg stijgt ook de natrium concentratie. Er ontstaat vochttopstapeling doordat het lichaam meer vocht en meer natrium opstapelt. Door deze combinatie kunnen zwangere vrouwen opzwellen.

- Weinig eiwitten: Wanneer er te weinig eiwitten in de bloedvaten zitten verlaat vocht het bloedvat.

Deze vormen van vochttopstapeling zijn echter volledig normaal. Een belangrijke afwijking van de vochtstapeling zorgt voor **zwangerschapshypertensie**. Hierbij is er sprake van een bloeddrukstijging die optreedt in de 2^e helft van de zwangerschap. Deze afwijking treedt op bij 7% van de zwangere vrouwen. Als de ziekte niet behandeld wordt verergert deze en komt de vrouw in een slechter stadium (eerst pre-eclampsie, vervolgens eclampsie).

Dit stadium noemen we **pre-eclampsie**. Hier zijn de bloedvaten in de nieren aangetast door de hoge bloeddruk. Het gevolg is dat er nu eiwitten in de urine terecht komen (dit is normaal niet mogelijk). Door het uit-plassen van de eiwitten, zitten er minder eiwitten in het bloed en gaat vocht het bloed verlaten. De vrouw zwelt hierdoor op. Wanneer dit niet behandeld wordt krijgt de zwangere vrouw eclampsie, dit is echter zeer zeldzaam.

Eclampsie is een aantasting van de hersenbloedvaten door de hoge bloeddruk. Dit gaat zich uiten door stuiten of convulsies (ritmisch samentrekken van de spieren). Complicaties die op kunnen treden door deze afwijking zijn de dood van de foetus en het overlijden van de moeder.

Het is dus belangrijk om deze ziekte op tijd te diagnosticeren en te behandelen. Het is echter niet altijd gemakkelijk om te diagnosticeren. Het enige verschil qua opzwellings is dat bij pre-eclampsie de vrouw veel meer opzwellt dan normaal. Maar dit is moeilijk te zien.

Nierfunctie

De nier werkt als volgt, bij een niet-zwangere vrouw:

- Doorbloeding van het bloedvat
- Filtratie
- Het bloed wordt van het bloedvat naar het nefron gefiltreerd. Ter illustratie: er wordt 180 liter per dag gefilterd, dit is een volle badkuip die gefilterd wordt door de 2 nieren samen.
- Reabsorptie
- Het transport vanuit het nefron gaat terug naar het bloedvat. Ter illustratie: van de 180 liter die gefilterd wordt keert er 179 liter terug in het bloedvat.
- Excretie
- Dat deel dat niet meer terug wordt opgenomen wordt via de afvoerkanalen naar de blaas gestuurd. Ter illustratie: dit is 1 liter per dag.

Bij de zwangere vrouw veranderen er een aantal zaken in de nierfunctie:

- De doorbloeding stijgt met 50%
- De slagaders naar de nieren toe zijn verwijdt, waardoor er meer bloed naar de nieren stroomt
- De filtratie stijgt met 50%
- Er zitten ook afvalstoffen van het lichaam in het bloed. Deze worden tijdens de zwangerschap nog sterker eruit gefilterd
- Afvalstoffen worden niet geabsorbeerd
- Afvalstoffen worden efficiënter uit het lichaam verwijderd
- Dit is belangrijk, omdat de afvalstoffen de foetus niet mogen beschadigen
- Glucose kan in de urine terechtkomen: Buiten de zwangerschap zit er géén glucose in de urine. Normaal wordt glucose namelijk voor 100% geabsorbeerd. Tijdens de zwangerschap vermindert de reabsorptie van glucose en blijft er glucose in de urine achter.

De afvoerkanalen

De afvoerkanalen lopen van de nieren naar de blaas. De bovenste afvoerkanalen zetten uit tijdens een zwangerschap. Progesteron zorgt voor die uitzetting, het relaxeert/ontspant de spieren, zodat de kanalen breder worden. Onderaan worden de kanalen gedeeltelijk platgedrukt door de uterus. Bij gevolg stapelt er bovenaan in de afvoerkanalen urine op, waardoor de kanalen ook breder worden.

Een vloeistof die door een breder kanaal stroomt gaat trager stromen. Bij een zwangere vrouw gaat daardoor de urine trager stromen. Een vrouw wordt voortdurend bedreigd door bacteriën die via de urinewegen naar de nieren willen. De urine stroming van boven naar beneden belet dat de bacteriën van onder naar boven willen klimmen. Urineren is daarmee een belangrijke bescherming tegen bacteriën. Bij vrouwen werkt deze bescherming echter minder efficiënt, doordat de urine (zoals zojuist uitgelegd) trager stroomt. Bacteriën kunnen hierdoor makkelijker de nieren bereiken, waardoor er ontstekingen kunnen ontstaan. Ontstekingen in de nieren komen bij jongere, niet-zwangere vrouwen nooit voor.

Spijvertering

Tandvlees

Oestrogenen bij de zwangere vrouw zorgen voor een ontsteking van het tandvlees. Het slijmvlies zwelt op en de ontsteking leidt tot roodheid. Het slijmvlies gaat gemakkelijk bloeden en er vormen zich gezwellen in het tandvlees. Dit verdwijnt volledig na de bevalling.

Zuurbranden

De functie van de sluitspier van de maag is voedsel van boven naar beneden laten gaan, maar niet omgekeerd. Dus door de werking van de sluitspier zou er géén voedsel van de maag naar de slokdarm mogen kunnen. Om deze functie te vervullen zijn er 2 voorwaarden van belang:

- De sluitspier moet minstens 2 cm onder het middenrif zitten (zie het pijltje in het figuur).
- De sluitspier moet voldoende kunnen samentrekken, oftewel een druk ontwikkelen van minstens 15 mm Hg.

Bij zwangere vrouwen wordt echter aan deze voorwaarden niet meer voldaan. De sluitspier wordt naar boven gedrukt door de uterus (zie zwarte stippellijn in de figuur) en progesteron zorgt voor een minder goede samentrekking van de sluitspier. Het gevolg is dat de maaginhoud nu wel in de slokdarm terecht kan komen (tijdens de zwangerschap). De maaginhoud is zuur en daarom zeer slecht voor de slokdarm, waardoor deze gaat ontsteken. De slokdarm gaat irriteren. Dit branderige gevoel noemen we zuurbranden.

Transit is de tijd die het voedsel nodig heeft om van de mond naar de aars te gaan.

De transit zal verlengen, het voedsel heeft meer tijd nodig om de spijsvertering te doorlopen. Dit komt door het hormoon Progesteron, het ontspant zeer veel spieren zo ook die van de maag en de darmen. Ze gaan minder goed samentrekken waardoor de transit langer zal duren.

- Voordeel: het voedsel zal langer in de darmen zitten waardoor er meer tijd is om voedingsstoffen op te nemen.
- Nadeel 1: Sommige vrouwen klagen van een opgeblazen gevoel.
- Nadeel 2: Wanneer de darmen minder goed samentrekken wordt de stoelgang bemoeilijkt wat leidt tot constipatie.
- Nadeel 3: wanneer men moeilijkheden heeft met de stoelgang en men veel moet persen kan dit aambeien veroorzaken.

Galblaas

Gal wordt gevormd door de lever, dit komt terecht in de galblaas waar het gestockeerd wordt. Wanneer we eten komt er voedsel in de darm, de darm secreteert een hormoon dat de galblaas doet samentrekken. Hierdoor zal het galvocht vanuit de galblaas in de darm terecht komen. Dit is belangrijk bij de afbraak van vetten. (44)

2 veranderingen tijdens de zwangerschap: Progesteron relaxeert de galblaas, hierdoor zal deze minder samentrekken na de maaltijd. De Oestrogenen zorgen ervoor dat er meer Cholesterol in de gal zit. Deze veranderingen kunnen galstenen veroorzaken.

Bloed

Bloed bestaat uit plasma, rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. (45)

Plasma is de waterige oplossing van het bloed. Zwangere vrouwen gaan vocht opstapelen, een deel van dit vocht zit als plasma in de bloedvaten opgestapeld worden.

Rode bloedcellen worden aangemaakt in het beenmerg. De nieren secreteren EPO, dit is de stimulus van het beenmerg voor de aanmaak van RBC. De nieren van zwangere vrouwen maken meer EPO aan, dit stimuleert het beenmerg dus worden er meer RBC aangemaakt.

OPMERKING: Wat gebeurt met het totale bloedvolume? Dit is de som van het plasma, RBC, WBC en de bloedplaatjes. Het volume van de WBC en bloedplaatjes is te verwaarlozen omdat er zo weinig zijn én omdat ze zo klein zijn. Het totale bloedvolume is dus het volume van het plasma en de RBC.

Vergelijk de curve van RBC met de curve van het totaal volume. De RBC zullen later en minder in volume stijgen dan het totale bloedvolume, ze worden verdund. Men neemt regelmatig bloed af om de concentratie RBC te bepalen. Bij een zwangere vrouw daalt de concentratie RBC, hoewel er meer RBC in haar bloed aanwezig zijn. Het volume plasma zal meer toenemen dan het volume RBC.

Men bepaalt regelmatig de hemoglobine concentratie, dit is een eiwit in de RBC dat zuurstof transporteert. Omdat de RBC verdund worden daalt de hemoglobine concentratie. Bij een bloedonderzoek van een zwangere vrouw zullen de normaalwaarde moeten worden aangepast ivm de normaalwaarde van een niet zwangere persoon.

OPMERKING: In een hemoglobine molecule zit er centraal ijzer. Men heeft 1 gram extra ijzer nodig om RBC te maken. Hoe raakt de zwangere vrouw aan dit extra ijzer? Door 2 bronnen:

- Iedereen heeft in de lever ijzer als reserve, een deel van die 1 gram zal uit de lever gehaald worden.
- Wanneer je ijzer eet zonder zwanger te zijn zal de darm hier 10% van opnemen, de andere 90% wordt niet opgenomen en verschijnt in de stoelgang. Bij een zwangere vrouw stijgt de opname in de darm van 10 naar 30%.

Er zijn heel wat vrouwen die te weinig ijzer reserve hebben in de lever, voornamelijk vrouwen die een uitgesproken overvloedige menstruatie hebben. Door het vele bloedverlies is er te weinig ijzer aanwezig in de lever. Wanneer deze vrouwen zwanger raken zullen ze niet aan voldoende ijzer raken, hierdoor zal bloedarmoede optreden. Het gevolg van bloedarmoede bij een zwangere vrouw geeft een laag geboortegewicht van de baby en het kan leiden tot een vroeggeboorte. Om dit te voorkomen wordt een bloedafname gedaan, indien bloedarmoede vastgesteld wordt krijgt deze vrouw ijzertabletten voorgeschreven.

Witte bloedcellen

De foetus is een lichaamsvreemd voorwerp, dit induceert een ontstekingsreactie. Tijdens een ontsteking komen er meer WBC in het bloed. Elke zwangere vrouw heeft een verhoogde concentratie WBC in haar bloed. Regelmatige bloedafname waarbij de concentratie WBC wordt bepaald, bij verhoogde waarden kan men ontstekingen op sporen. Bij zwangere vrouwen zie je, dat hoewel er geen ontstekingsreactie is de WBC wel verhoogd zijn. Hier moeten de normaalwaarden dus ook aangepast worden aan de zwangerschap.

De bloedstelping is het stoppen van een bloeding, hierbij is bloedstolling het belangrijkste fenomeen.

Bij een zwangere vrouw zullen de oestrogenen de lever reguleren met als gevolg, de aanmaak van meer stollingsfactoren. Bloedingen worden gemakkelijker gestopt. Het fysiologische belang hierbij is de bloedingen tijdens de bevallingen beperkt houden. Het nadeel is dat trombose makkelijker gevormd worden.

Zwangerschap bevordert de trombosevorming maar het risico is beperkt. Het kan sterk toenemen wanneer er een bijkomende risicofactor is. Een bijkomend risico is een operatie, hier is een klassiek voorbeeld een keizersnede.

Bloedsomloop

Hart

Een belangrijk kenmerk is het hartdebiet, dit is het bloedvolume dat per tijd uitgedrukt wordt (in rust 5L/min). Tijdens een normale zwangerschap stijgt het hartdebiet van 5 naar 7L/min. Een gezond hart kan bij inspanning tot 25L/min rondpompen. Dus de toename van 5 naar 7L is geen enkel probleem voor vrouwen met een gezond hart.

Vrouwen met een congenitaal zwak hart (aangeboren) kan amper 5L/min rondpompen, ze zal dus onmogelijk 7L kunnen rondpompen. Hierdoor zal de foetus niet voldoende bloed krijgen en sterven in de baarmoeder. Vrouwen met ernstige hartafwijkingen zal men afraden om zwanger te worden.

Slagaders

De bloeddruk wordt bepaald door de hoeveelheid bloed in de slagaders. De hoeveelheid bloed wordt bepaald door 2 factoren:

- Door het hartdebiet (HD): hoe meer hartdebiet, hoe meer bloed in de slagaders, hoe hoger de bloeddruk
- Door de weerstand (R): hoe hoger de weerstand, hoe moeilijker het bloed wegloopt uit de slagaders, hoe hoger de bloeddruk.

Formule: Bloeddruk = HD x R. Het hartdebiet stijgt (van 5 naar 7L/min). In de wand van de slagader zit een spier, wanneer deze samentrekt hebben we veel weerstand omdat het bloedvat vernauwd wordt. Wanneer het bloedvat ontspand hebben we weinig weerstand omdat het bloedvat openstaat. De spieren in de slagaders ontspannen door Progesteron, Oestrogeen en Relaxine.

In de eerste helft van de zwangerschap daalt de bloeddruk. Dit komt doordat R meer daalt dan dat HD stijgt. In de tweede helft van de zwangerschap zal de bloeddruk stijgen. Dit komt doordat R licht stijgt en dat HD blijft stijgen. Bij zwangerschapshypertensie stijgt de bloeddruk in de tweede helft van de zwangerschap maar dan veel feller, deze zal hoger worden dan in het eerste deel van de zwangerschap. Elke vrouw die zwanger wenst te worden moet haar bloeddruk kennen van voor de zwangerschap, dit is een zeer belangrijk referentiepunt om na te gaan of de stijging normaal of abnormaal is. (46)

Aders

Aders zijn bloedvaten die naar het hart lopen. Het terugkeren van het bloed uit de onderste aders wordt bij zwangere vrouwen vertraagd. Hier zijn 2 redenen voor:

- De onderste holle ader wordt gedeeltelijk platgedrukt door de baarmoeder waardoor het bloed moeilijker kan passeren.
- Progesteron zal de aders ontspannen waardoor er meer bloed in de aders blijft zitten.

4 gevolgen:

- Ontstaan van spataders. Opgezwollen aders ter hoogte van de benen, de vulva en de aars.
- **Supine hypotensive syndrome.** Wanneer de vrouw neerligt op haar rug zal ze duizelig worden. De onderste holle ader zal sterk worden platgedrukt door de baarmoeder die daarboven ligt. Het bloed kan moeilijk voorbij die vernauwing, hierdoor krijgt het hart weinig bloed en zal het dus minder bloed kunnen uitpompen. De hersenen kunnen hierdoor te weinig bloed krijgen waardoor de vrouw duizelig wordt. Dit komt vaak voor wanneer een vrouw een echografie laat nemen, dit kan worden opgelost door op de zij te liggen.
- Pitting oedeem. Doordat het bloed moeilijker terugkeert naar het hart zal er vocht uit de bloedvaten lekken, dit veroorzaakt een zwelling. Wanneer men hier met de vinger op drukt ontstaat er een putje die aanwezig blijft bij het wegtrekken van de vinger. De zwelling neemt voornamelijk 's avonds toe. De zwelling verdwijnt tijdens het slapen doordat het vocht terug in de bloedvaten terecht komt, dit kan meer dan 1 liter zijn. Dit vocht gaat via het hart naar de nieren, en van de nieren naar de blaas. De blaas heeft maar een capaciteit van een halve liter, hierdoor zal de zwangere vrouw 's nachts moeten plassen.
- Trombose.

Huid

De kleur wordt bepaald door melanocyten dat melanine secreteren die zorgen voor een bruine huid. Oestrogeen en Progesteron stimuleren melaninesecretie. (47)

Gevolgen

- Hypergepigmenteerde zones worden nog bruiner. Dit zijn zomerspruiten, moedervlekken, de nek, de oksels, de tepelhoven en tepels, de navel en het perineum.
- Zones die normaal niet gepigmenteerd zijn zullen nu wel bruin worden. vb. zwangerschapsmasker, dit is een bruine verkleuring in het gelaat. Vb. De huid tussen de navel en de schaamstreek wordt normaal de linea alba genoemd maar wordt bij zwangere vrouwen de linea nigra genoemd. Doordat deze verkleurt.

Het hoofdhaar heeft 2 fasen; de groeifase (1000 dagen, 90%) en de rustfase (100 dagen, 10%).

Wanneer we terug van de rustfase naar de groeifase gaan zal dit haar uitvallen en vervangen worden door een nieuw haar. Oestrogeen en Progesteron onderdrukken de overgang van de groeifase naar de rustfase maar de vrouw zal hier weinig van merken.

Wanneer de vrouw bevalt verdwijnen de E en P, de onderdrukking valt weg waardoor heel wat haren tegelijkertijd overschakelen van de groeifase naar de rustfase, 100 dagen later zullen dan al die haren uitvallen. Een drietal maanden na de bevalling kan een vrouw dus heel veel hoofdharen verliezen. Dit haar komt dan terug bij een nieuwe groeifase.

De bloedvaten in de huid. E zorgen ervoor dat er meer bloed door de bloedvaten zal stromen, de huid krijgt meer bloed. Doordat de vrouw verzwaart tijdens de zwangerschap zal ze meer warmte produceren. Er wordt meer warm bloed naar de huid vervoerd om op die manier warmte af te geven aan de omgeving. De toename in bloedsvoorziening kan leiden tot 2 fenomenen:

- Deze vele bloedvaten kunnen leiden tot **spider naevus**. Uitgezette bloedvaatjes die een vlek achterlaten dat lijkt op een spinnetje (een paar millimeter groot).
- Roder handpalmen en voetzolen. Als er meer bloed door de huid zal stromen zullen de handpalmen en voetzolen roder verkleuren.

De talgklieren produceren talg of vet, dit wordt gestimuleerd door E. Dit is voornamelijk van belang ter hoogte van de tepelhoven. Dit kan klieren van Montgomery veroorzaken, dit zijn sterk ontwikkelde melkklieren. Deze klieren produceren vet die de tepel zal beschermen wanneer de vrouw borstvoeding geeft.

Striemen worden veroorzaakt doordat de huid sterk uitgerekt wordt. Het gevolg is dat vezels in de onderhuid scheuren. De scheur is rood van kleur omwille van een bloeding in de scheur, ze zullen evolueren naar een witte kleur omdat hier bindweefsel optreedt. Dit is het enige lichamelijke blijvende gevolg van de zwangerschap. Deze komen voor op de buik, de borsten en de dijen. Men kan dit voorkomen door de huid vochtig te houden met olie of crème. Behalve wanneer de huid zeer sterk uitgerekt wordt bij een tweeling of drieling.

Arbeid

Beschrijving (48)

Zwangerschap voor 39 ½ (39w en 6d), de uterus zal continu samentrekken, deze contracties worden Braxton Hicks (BH) contracties genoemd. Dit kan men nagaan door een band rond de buik te binden om de contracties te meten en een tweede band die het hartritme van de baby controleert. De sterkte van deze contracties varieert. Tot 20 weken zijn de contracties zo zwak dat de vrouw deze niet detecteert. Vanaf 20 weken zullen deze sterker worden, hier kunnen we 2 soorten onderscheiden: contracties die niet sterk genoeg zijn om gevoeld te worden en contracties die wel sterk genoeg zijn om gevoeld te worden maar ze zullen geen pijn doen, de buik wordt enkel hard. Naarmate dat de zwangerschap vordert komen deze frequenter voor.

Zwangerschap op 39 ½, nu zullen er voorweeën gevoeld worden. De contracties zullen sterker worden hier zijn 3 soorten: contracties die te zwak zijn om te detecteren, contracties die wel gedetecteerd worden maar geen pijn doen enkel de buik die hard wordt en tenslotte contracties die gevoeld worden en pijn doen. Voorweeën zijn contracties die gevoeld worden en soms wel en soms niet pijn doen. Dit kan 2 dagen duren. Rond dit moment zullen de vliezen breken, er ontstaat een opening in de baarmoederwand, het vruchtwater dat rond de foetus zit zal naar buiten lopen, dit is ongeveer 1L. De cervix rijpt, hij wordt week en uitrekbaar.

Gevolgen van de rijping van de cervix:

- Verstriking van de cervix. De hoogte van de baarmoederhals evolueert van 3 cm tot 1 mm dikte.
- Er ontstaat een kleine opening

Het ogenblik van het breken van de vliezen is zeer variabel. Ze kunnen zowel voor als tijdens de arbeid breken, hetzelfde geldt voor het rijpen van de cervix.

Eerste stadium

De ontsluitingsweeën, ontsluiten de cervix tot 10cm, dit is ook de diameter van het hoofdje van een baby. Deze weeën zijn pijnlijk omdat de cervix pijnvezels bevat, het ontsluiten van de cervix wordt hierdoor gedetecteerd als pijnlijk. De weeën duwen de baby naar beneden. Het eerste stadium eindigt bij 10 cm opening, wanneer de cervix volledig ontsloten is.

Hoe snel gaat een cervix open tijdens de arbeid? Wanneer men een eerste keer bevalt zal de cervix opengaan met 1 cm per uur dus in totaal gebeurt dit over 10uur. Wanneer iemand reeds bevallen is kan dit veel sneller gaan, soms zelfs van 1 tot 10cm per uur.

Pijn wordt veroorzaakt door het uitrekken van de cervix.

Tweede stadium

Dit stadium start met persweeën, dit zijn sterke synchrone contracties. Het hoofdje van de baby drukt onderaan tegen de bekkenbodem. Dit leidt tot een reflex, men gaat mee persen. Dit is hetzelfde als wanneer je stoelgang maakt. Je zal het middenrif en de buikspieren gaan samentrekken. Dit gebeurt reflexmatig telkens wanneer er een perswee ontstaat. Dit betekent dat er 2 krachten op de baby uitgeoefend worden:

- De contracties van de baarmoeder
- De contracties van het middenrif en de buikspieren

Het gevolg is dat de baby door die twee contracties uitgedreven wordt, de baby wordt geboren. Persweeën zijn pijnlijk, dit komt door het uitrekken van de vagina en het uitrekken van de spieren van de bekkenbodem. Dit stadium eindigt met de geboorte van de baby. Tussen het volledig open zijn van de baarmoederhals en de geboorte van de baby zit maximum 1uur. Men gaat de vrouw niet langer dan 1 uur laten mee persen. Nadien zou de vrouw te vermoeid zijn en ook haar baarmoeder zal vermoeid zijn. Bij een tweede bevalling is die tijd meestal veel korter, soms 10 a 15min.

Derde stadium

Dit stadium start bij de geboorte van de baby, dit gaat gepaard met een langdurige contractie van de baarmoeder. Deze heeft 3 gevolgen:

- De placenta komt los
- De bloeding ter hoogte van de placenta wordt gestelpt. Wanneer de placenta loskomt zal al het bloed dat naar de placenta liep in de holte van de baarmoeder lopen. Vrouw riskeert veel bloedverlies. De langdurige contractie zal de bloedvaten dichtknijpen.
- Het uitdrijven van de placenta, de placenta wordt geboren.

Dit stadium heeft sterke maar pijnloze contracties. Dit eindigt met de geboorte van de placenta en de vliezen. Dit is het enige van de drie stadia die geen verschil kent tussen de eerste en volgende zwangerschappen. Dit kan tot een half uur duren maar meestal veel vroeger.

Mechanisme

Zie fig. 11 van de cursus.

De arbeid wordt beschouwd als een ontstekingsreactie van de baarmoeder. 3 factoren:

- Op het einde van de zwangerschap wordt de baarmoeder sterk uitgerekt door haar inhoud. Op een bepaald moment is die uitrekking zo uitgesproken dat de baarmoeder gaat ontsteken.
- Een rijpe foetus, klaar om geboren te worden, deze zal bepaalde stoffen secreteren die leiden tot een ontsteking.
- Een verouderende placenta, placenta rond 40 weken wordt oud, dit kan leiden tot een ontsteking.

Door die ontsteking wordt de baarmoeder ongevoelig voor progesteron. Progesteron onderdrukt de aanmaak van oestrogenen receptoren. Wanneer het lichaam resistent wordt aan progesteron valt die onderdrukking weg en wordt er dus veel oestrogenenreceptoren aangemaakt. Met ander woorden, de baarmoeder wordt gevoeliger aan oestrogenen.

Besluit: er ontstaat een progesteron resistentie, er is een vergrootte gevoeligheid aan oestrogenen en de concentratie oestrogenen stijgen sterk op het einde van de zwangerschap.

Oxytocine

Het hormoon oxytocine bindt aan de oxytocine-receptor, dan hebben we een contractie van het myometrium. Oxytocine laat de baarmoeder samentrekken. Wat gebeurt er met dit systeem tijdens de arbeid? Oxytocine wordt op 2 plaatsen vrijgezet:

- De uterus secreteert oxytocine, deze secretie wordt gestimuleerd door het hormoon CRH. Dit hormoon stijgt zeer sterk tijdens de zwangerschap.
- De neurohypofyse. (49 en 50)

Oxytocine wordt gesecreteerd door een oxytocine-neuron. Oxytocine wordt aangemaakt in een cellichaam binnen in de hypothalamus. Het wordt door het axon getransporteerd naar de neurohypofyse, daar wordt het gesecreteerd in het bloed. Een belangrijke stimulus voor de secretie is de **Ferguson-reflex**. Dit is een secretie van oxytocine door de neurohypofyse, deze secretie stimuleert de uitrekking van de baarmoederhals en/of vagina, dit leidt tot oxytocine secretie. Dit gebeurt tijdens de arbeid. De oxytocine secretie stijgt sterk in concentratie door vrijzetting via de neurohypofyse en de uterus.

Wat gebeurt er met de receptor voor oxytocine? Progesteron onderdrukt de aanmaak van oxytocine-receptoren. We weten dat het lichaam resistent wordt aan progesteron, de onderdrukking verdwijnt en we krijgen een aanmaak van oxytocine receptoren. De oestrogenen stimuleren ook de aanmaak van oxytocine receptoren. Zowel de concentratie als de gevoeligheid voor receptoren stijgt. De baarmoeder zal sterk samen trekken omdat zowel oxytocine stijgt in concentratie als de receptoren toenemen. De baarmoeder wordt dus gevoeliger aan oxytocine.

Prostaglandine E₂ en F₂α

PGE₂ zal inwerken op een PGE₂ receptor, dit zal leiden tot contractie van de baarmoeder.

PGF₂α zal inwerken op een PGF₂α -receptor, dit zal leiden tot contractie van de baarmoeder.

De beide prostaglandinen worden aangemaakt in de uterus. Dit wordt gestimuleerd door 3 factoren:

- CRH, de concentratie stijgt sterk op einde van zwangerschap
- Oxytocine, stimuleert de aanmaak van prostaglandinen. Zowel oxytocine stijgt in concentratie en zijn receptoren worden gevoeliger, oxytocine zal dus beter werken.
- Oestrogeen, stimuleert de prostaglandine synthese. De concentratie E stijgt op het einde van de zwangerschap en de receptoren voor E stijgen, E zal dus beter werken.

Zowel CRH, als oxytocine en oestrogenen stimuleren de prostaglandine synthese vandaar dat beide (PGE₂ en F₂α) gaan stijgen.

Progesteron onderdrukt de aanmaak van prostaglandine receptoren. Omdat er progesteron resistentie optreedt worden er meer prostaglandine-receptoren aangemaakt.

De oestrogenen stimuleren de aanmaak van prostaglandine receptoren. De concentratie E stijgt en de receptoren werken beter. Dit bevordert de aanmaak van de prostaglandine receptoren.

BESLUIT: Prostaglandines, via hun receptoren leiden ook tot sterke contracties, omdat zowel de prostaglandines als de receptoren in concentratie stijgen. Dit is de tweede reden waarom de baarmoeder zo sterk kan samen trekken (eerste reden is oxytocine-receptoren).

Gap junctions

Gap junctions zijn verbindingen tussen 2 spiercellen. Die twee spiercellen worden gesynchroniseerd, de individuele cellen zullen op hetzelfde moment samentrekken. Gap junctions zorgen dus voor synchronisatie. (51)

Tijdens de Braxton Hick contracties en de voorweeën hebben we geen synchronisatie omdat er geen gap junctions zijn. Tijdens de arbeid (stadium 1, 2 en 3) is er wel synchronisatie omdat er gap junctions aanwezig zijn. Alle spiercellen trekken synchroon samen, dit is nodig om een sterke contractie te hebben. Arbeid wordt gekenmerkt door synchronisatie door het ontstaan van gap junctions. Waarom ontstaan gap junctions rond de arbeid?

- Progesteron onderdrukt de aanmaak van gap junctions. Baarmoeder wordt resistent aan progesteron aan het einde van de zwangerschap dus leidt dit tot gap junctions.
- Oestrogenen stimuleren de vorming van gap junctions. De concentratie stijgt op einde van zwangerschap en ze werken beter omdat er meer E-receptoren zijn.
- Prostaglandine F²alfa stimuleert de aanmaak van gap junctions, dit stijgt op het einde van de zwangerschap en het werkt beter omdat er meer receptoren zijn dus zullen gap junctions kunnen ontstaan.

Extracellulaire matrix

Enzymen gaan collageen afbreken, er zijn 3 gevolgen van de afbraak:

- De cervix gaat rijpen
- De vliezen verliezen hun stevigheid, deze gaan breken
- De placenta komt los van zijn aanhechtingsplaats

Deze enzymen worden gestimuleerd, de verklaring is net hetzelfde als voor de vorming van gap junctions. Het prostaglandine dat zorgt voor het stimuleren van de enzymen is PGE₂ (voor de gap junctions was de PGF₂α).

OPMERKING: Begin van de les werd een spontane arbeid besproken. Maak hoe kan men een arbeid induceren?? Om dit te doen zijn er 2 stappen nodig:

- Men zal de baarmoederhals doen rijpen, omdat alleen een rijpe baarmoederhals kan ontsluiten. Men laat de vrouw 's avonds binnen komen in het ziekenhuis en plaatst in de baarmoederhals een aantal tabletten prostaglandine E₂. Dit zal via de enzymen de rijping stimuleren.
- De dag nadien moet men de contracties induceren (ontsluiting en persweeën) hiervoor gebruikt met het hormoon oxytocine, dit wordt via een baxter toegediend.

OPMERKING: **Atone bloeding**

Atoon betekend, zonder tonus, de baarmoeder trekt niet samen. Wanneer de placenta loskomt is het belangrijk dat de baarmoeder sterk samentrekt om de bloedvaten dicht te snoeren zodat de bloeding stopt. Een atone bloeding vindt plaats doordat de baarmoeder niet samentrekt. Vroeger (+100j) kwam dit heel frequent voor, het gevolg is dat de vrouw zal doodbloeden. Nu komt dit nooit meer

voor, de reden hiervoor is dat wanneer de vrouw bevalt, op het moment dat de baby geboren wordt, de vrouw een spuit krijgt met een medicament dat de baarmoeder doet samentrekken, op die manier voorkomt men atone bloedingen.

Borstvoeding

Borstontwikkeling

Vanuit de tepel vertrekken er een twintigtal melkgangen. Deze lopen uit in klierweefsel dat melk zal aanmaken, dit weefsel is opgebouwd uit alveolen. Ook zitten er veel bloedvaten, vetweefsel en bindweefsel in een borst. Schematische tekening bij vrouw die borstvoeding geeft. (52)

Hoe komen we aan die complexe borststructuur? Zie fig. 12 in cursus

Links zie je de borstklier voor puberteit. Deze bestaat uit enkele melkgangen die weinig vertakken. Dit is bij zowel jongens als meisjes. Bij jongens verandert dit niet na de puberteit, bij meisjes wel.

Midden zie je de borstklier tijdens de puberteit, dit is stap 1 van de borstontwikkeling. Tijdens de puberteit stijgt de E-concentratie. Wanneer een eisprong optreedt en een corpus luteum gevormd wordt stijgt ook de P-concentratie.

De gevolgen van de E-stijging zal bepaalde structuren stimuleren:

- De tepelhoven en de tepels bevatten E-receptoren, deze zullen groeien en donkerder worden.
- De melkgangen bevatten E-receptoren, deze zullen langer worden en vertakken.
- De bloedvaten bevatten E-receptoren, deze zullen in aantal toenemen.
- Het vetweefsel bevat E-receptoren, dit zal ontwikkelen.
- Het bindweefsel bevat E-receptoren, dit zal ontwikkelen.

De gevolgen van de P-stijging zal zorgen voor het ontwikkelen van het klierweefsel.

Rechts zie je de verdere ontwikkeling van de borst tijdens zwangerschap, dit is stap 2. De E en P-concentratie stijgen sterk. Het gevolg is dat de veranderingen die tijdens de puberteit optraden nog meer zullen ontwikkelen.

Melkproductie

Soms kan een examenvraag uit 1 woord bestaan zoals hieronder:

Lactogenese I

= Alveolaire cellen differentiëren tot colostrum-secreterende lactocyten. Dit gebeurt rond 20w in de zwangerschap. Alveolaire cellen zijn cellen in het klierweefsel. Een **lactocyt** is een melk- of colostrum-secreterende cel, deze zit in de borst. (OPGELET! Een lactotrope cel zit in de adenohipofyse en secreteert prolactine). **Colostrum** is een secret van de borst, dit heeft een andere samenstelling dan menselijk aangemaakte melk. Colostrum wordt in zeer beperkte volumes gevormd, een paar druppels per dag, die ter hoogte van de tepels kunnen verschijnen. Moedermelk kan tot 1L per dag gevormd worden.

Prolactine is verantwoordelijk voor de differentiatie van de lactocyt voor de productie van colostrum.

(53)

Lactocyten kunnen ook melk produceren maar dit is niet tijdens de zwangerschap want de productie wordt onderdrukt door progesteron.

Progesteron onderdrukt gedurende de hele zwangerschap de productie van melk. De resistentie aan progesteron geldt enkel voor de baarmoeder.

Lactogenese II

= Het opstarten van de melkproductie na de bevalling.

Progesteron wordt gevormd door de placenta na 2 maanden, op het ogenblik van de bevalling wordt de placenta verwijderd uit het lichaam van de vrouw en het aanwezige P in haar lichaam wordt op enkele dagen tijd afgebroken. De reden voor de lactogenese II is het geleidelijk aan afbreken van het aanwezige P in het lichaam van de vrouw. Het duurt ongeveer 3 dagen voor het P volledig afgebroken is.

OPMERKING: Vrouwen die borstvoeding geven hebben last van borststuwning, dit zijn pijnlijk opgezwollen borsten. Ze zwellen op door de melkopstapeling aangezien de baby nog niet gewoon is om de melk efficiënt te verwijderen. Om melk te vormen moeten er veel bouwstoffen naar de borst aangevoerd worden waardoor er plots veel bloed naar de borsten zal stromen. De bloedvaten zijn niet gewoon om al dit bloed op te vangen dus zullen ze sterk onder spanning komen te staan waardoor ze uitrekken. De stuwing zal na enkele dagen verdwijnen doordat de baby beter leert drinken aan de borst en de bloedvaten zullen zich aanpassen aan het volume bloed, dat naar de borsten gebracht wordt. Vrouwen die geen borstvoeding geven hebben hier ook last van, de geproduceerde melk zal dan verwijderen.

Galactopoiese

= Het in standhouden van de melkproductie.

Prolactine dat via de prolactine-receptor op de lactocyt inwerkt leidt tot het aanhouden van melkproductie.

(54) Prolactine productie in het bloed post-partum (de tijd na de bevalling). Stippenlijn, bij vrouw die bevalt en geen borstvoeding geeft. Prolactine zal na 1 week dalen en dan stabiliseren. Volle lijn bij vrouw die bevalt en wel borstvoeding geeft. Prolactine zal geleidelijk aan dalen tot op 3 maanden en dan stabiliseren. Een vrouw die wel borstvoeding geeft heeft dus tot 3 maal langere prolactine productie. Steeds wanneer de baby aan de borst gelegd wordt is er een piek van de prolactine die ongeveer 1 uur duurt.

Hoe komt het dat wanneer de vrouw borstvoeding geeft, de prolactine-concentratie verhoogd is? Prolactine wordt gesecreteerd door de lactotrope cellen, deze liggen in de adenohipofyse. De secretie wordt onderdrukt door dopamine. De hypothalamus secreteert dopamine, dit stroomt via bloedvaten naar de adenohipofyse en hier inhibeert het de prolactine secretie. (55) Wanneer de baby borstvoeding krijgt zal die zuigen aan de borst, dit wordt gedetecteerd door receptoren en doorgeseind naar de hypothalamus. Het zuigen aan de borst onderdrukt de dopamine secretie waardoor er een verhoogde prolactine-secretie zal zijn bij vrouwen die borstvoeding geven.

OPMERKING: Wanneer een vrouw borstvoeding geeft verminderd de prolactine secretie in functie van de tijd. Ondanks dat deze concentratie daalt zal de melkproductie stijgen. De receptoren voor prolactine worden gevoeliger.

Toeschietreflex

= Het transport van de melk, van het klierweefsel naar de melkgangen. Vandaar wordt het dan opgedronken door de baby. Een ander woord is ejectie.

Rond de alveolen in het klierweefsel en rond de melkgangen zitten spiercellen, deze gaan samentrekken, hierdoor wordt de melk van de alveolen naar de melkgangen geknepen. Het mechanisme gebeurt dus via contractie van spiercellen. De stimulus om deze spiercellen te laten samentrekken is het hormoon oxytocine. Er zijn 3 stimuli om oxytocine vrij te zetten:

- Het zuigen van de baby aan de borst.
- Denken aan het geven van borstvoeding, vb. wanneer de baby huult. Dit is een geconditioneerd reflex en niet specifiek voor eigen baby, vb. wanneer baby op tv huult.
- De Ferguson-reflex, dit treedt op bij seksuele betrekkingen.

Er is 1 inhibitor, opiaten, dit zijn morfine-achtige stoffen. Ze onderdrukken de vrijzetting van oxytosine en bij gevolg het toeschietreflex. De opiaten komen vrij bij stress, dit onderdrukt dus het toeschietreflex. Dit is belangrijk bij personen die zeer angstig en gespannen zijn waardoor het geven van borstvoeding niet mogelijk is.

De injectie treedt in pulsen op omdat de oxytosine secretie in pulsen optreedt. De diameter van de afvoerkanalen neemt toe wanneer er melk naartoe stroomt en neemt weer af. Bij de borst waar de baby niet aan zuigt zullen de melkgangen gevuld worden met melk, aangezien er niet gezogen wordt keert het terug naar de alveolen, dit terugkerende effect vindt plaats bij elke ejectiepul.

Naweeën= Elke vrouw die bevallen is zal gedurende enkele weken nog contracties van de baarmoeder ervaren. Tijdens het geven van borstvoeding wordt oxytosine vrijgezet, dit stimuleert niet enkel de borstvoeding maar ook het myometrium. De naweeën zullen sterker zijn tijdens het geven van borstvoeding. Het voordeel is dat de baarmoeder, die tijdens de zwangerschap 1kg spier verkrijgt, terug kleiner wordt door spierafbraak gedurende de naweeën. Het nadeel is dat wanneer de contracties sterk zijn, dit een pijnlijke ervaring is gedurende het geven van borstvoeding.

Examen: wanneer de prof vraag stelt over borstvoeding let op dat je je niet vergist tussen de regeling van de melkproductie (schema 55) en de regeling van het toeschietreflex (de 3 stimuli voor vrijzetting van oxytocine).

Contraceptie

Bij moeders die borstvoeding geven treedt de eerste ovulatie veel later op dan bij moeders die geen borstvoeding geven.

BV onderdrukt de vruchtbaarheid omdat het de GnRH secretie onderdrukt, maar hoe?

- Eerste verklaring: Prolactine dat in borstvoeding gestegen is onderdrukt de GnRH secretie.
- Tweede verklaring: stress door een negatieve energiebalans onderdrukt de GnRH secretie, het geven van borstvoeding is hier ook een vb van, wanneer men BV geeft verliest men meer energie via de melk dan dat men binnen krijgt dus ook een negatieve energiebalans.

LAM = Lactatie-amenorroemethode, dit is de techniek om via borstvoeding de vruchtbaarheid te onderdrukken. Lactatie is het produceren van melk, amenorroe betekend geen menstruatie

Er zijn 3 voorwaarden om deze methode te kunnen toepassen.

- Vrouw moet volledige borstvoeding geven, dus geen bijvoeding, ook 's nachts borstvoeding.
- De vrouw mag geen vaginaal bloedverlies hebben. De eerste week is het normaal dat ze bloedverlies heeft maar nadien niet meer. Dit zien we maar bij 50% van de vrouwen.
- De LAM mag maximum 6 maanden duren. Nadien is bijvoeding nodig.

Het zwangerschapscijfer (0,01 tot 85) is hierbij 2,0. Van de 100 koppels die deze methode 1jaar toepassen zullen er 2 zwanger zijn.

Alternatieven zijn er voor personen die vinden dat 2,0 te veel risico vinden of bij vrouwen die niet aan de voorwaarden voldoen. Men geeft alleen Progestageen, géén Oestro-progestageen want Oestrogenen onderdrukken de melkproductie. Het natuurlijke Progesteron onderdrukt de melkproductie maar synthetische Progestagenen stimuleren de melkproductie.

Vruchtwater

Volume

De productie van vruchtwater wordt bepaald door 2 zaken:

- Het wordt geproduceerd in de longen van de foetus. De foetus ademt voortdurend in en uit binnen in zijn moeder, deze actie zorgt ervoor dat het vruchtwater in de buik van de moeder terecht komt.
- De urine van de foetus.

Het verwijderen van het vruchtwater gebeurt door 2 zaken:

- Door het opdrinken van het vruchtwater door de foetus.
- Het vruchtwater wordt via de placenta opgenomen om dan via de navelstreng weer naar de foetus gevoerd worden. Om de 3 uur wordt al het vruchtwater vervangen.

Twee afwijkingen die te maken hebben met het volume van het vruchtwater:

- Te veel vruchtwater in de buik door het niet drinken van de foetus.
 - Wanneer de foetus slokdarmatresie heeft, de slokdarm is dan onderbroken.
 - Wanneer de foetus anencefalie heeft, dit betekend dat ze geen hersenen hebben. Om te kunnen slikken moet je een slikreflex hebben vanuit de hersenen.
- Te weinig vruchtwater in de buik door de afwezigheid van nieren bij de foetus. Hierdoor zullen het hoofd, de handen en de voeten misvormd zijn.

L/S-ratio

Dit is een diagnostische test.

Surfactant bestaat uit verschillende stoffen maar L (= Lecithine enkel afkorting kennen) is de belangrijkste component. De surfactant is absoluut nodig om te ademen. (56)

Eerste curve is de hoeveelheid L in de longen van de foetus. L komt overeen met de hoeveelheid surfactant die nodig is om te overleven. Cortisol leidt tot het rijpen van de foetus, het belangrijkste effect hierbij is dat de L-productie toeneemt. Dit ogenblik verschilt van persoon tot persoon, bij sommige zal dit pas later zijn want dit heeft te maken met de hoeveelheid cortisol aanwezig.

Tweede curve is de hoeveelheid L in het vruchtwater rond de foetus. De foetus ademt voortdurend in en uit dit betekend dat de L vanuit de longen ook in het vruchtwater komt. Hierdoor zal de samenstelling in de longen hetzelfde zijn als dat van in het vruchtwater rond de foetus. In het vruchtwater is er de stof S (=Sfingomyeline) aanwezig. De concentratie blijft constant. De bepaling van L en S apart is zeer moeilijk en kostelijk. De bepaling van de verhouding van L/S is zeer gemakkelijk.

Derde curve is de verhouding van L/S is te bepalen in functie van de duur van de zwangerschap.

In de verloskunde stelt men soms de vraag of men niet beter een baby geboren laat worden? Wanneer de moeder suikerziekte heeft dan kan de baby sterven in de baarmoeder, dan stelt men dus de vraag laat men deze niet beter geboren worden voor dat hij sterft? Ook bij pre-eclampsie kan men deze vraag stellen. Om deze vraag te kunnen beantwoorden is het nodig om te weten of er voldoende surfactant aanwezig is, dit is nodig zodat de baby na de geboorte voldoende kan ademen.

De diagnostische test is een vruchtwaterpunctie, men prikt met een naald dor de buik, zuigt vruchtwater af en bepaald dan de L/S-ratio. Wanneer men bij een vrouw een te hoge waarde vindt dan weet men dat er voldoende surfactant is en dat de baby na de geboorte normaal zal kunnen ademen. Wanneer men bij een vrouw een te lage waarde vindt dan weet men dat er onvoldoende surfactant aanwezig is, dus laat men de baby best nog even in de baarmoeder zitten.

Man

Androgenen

Productie

Zie fig. 5 in de cursus. Deze figuur geldt ook bij de man, hier worden dezelfde 5 androgenen gevormd, ook de productie plaatsen zijn dezelfde. De bijnieren, de gonaden (de testes) en de perifere weefsels. Er is 1 belangrijk verschil tussen mannen en vrouwen bij deze figuur, de testes vormen 40x meer testosteron dan de ovaria. Bij de man komt 97% van de T van de testes.

De testes zit vol met gekronkelde zaadbuisjes (= tubuli seminiferi contorti). Daartussen zitten Leydigcellen, deze zorgen voor de aanmaak van Testosteron. Deze cellen zijn dezelfde cellen als de thecacellen bij de vrouw, ze zijn dus homoloog. (57) OPMERKING: een man heeft geen follikels maar wel het FSH, hij heeft ook geen corpus luteum maar toch het LH. Vroeger had deze hormonen een andere naam maar toen werd er vastgesteld dat deze net hetzelfde waren als bij de vrouw dus heeft men hier de naam van de vrouw voor gebruikt.

LH stimuleert de thecacel dus stimuleert ook de Leydigcellen. De reactie is ook dezelfde, ze gaan C omvormen naar A, deze worden dan gesecreteerd in het bloed. LH stimuleert dus de T-productie door de Leydigcellen.

Een teveel aan T is gevaarlijk voor de man daarom moet er negatieve feedback zijn om een teveel aan T te voorkomen. T inhibeert de Kiss-secretie waardoor de LH-secretie onderdrukt wordt en T onderdrukt ook rechtstreeks de LH-secretie. T onderdrukt ook de FSH-secretie. Bij de vrouw werd er ook gesproken van positieve feedback maar bij de man hebben we dit niet.

Concentratie

Mannen hebben een 10x meer geconcentreerde T-concentratie dan vrouwen. De 4 andere androgenen hebben ongeveer dezelfde concentratie.

T stijgt tijdens het slapen, deze concentratie is ongeveer 35% hoger dan 's avonds. Dit verklaard waarom dat de ochtenderectie niet 's avonds optreed. Bij ouderen mannen verdwijnt die piek tijdens het slapen.

Androgenen in het bloed gaan binden aan eiwitten SHBG (= sekshormoonbindende globuline) en albumine. Bij mannen zal ongeveer 3% van de T niet binden aan deze eiwitten, dit noemt men vrij testosteron. (57)

Werking

Actieve androgenen zijn de androgenen die niet gebonden zijn (zoals vrij testosteron) en diegene gebonden aan albumine. Het T dat de weefsels stimuleert, dat komt voor 50% via het bloed en voor 50% wordt dit lokaal in het weefsel aangemaakt.

Testosteron stimuleert de weefsels op 3 manieren, deze verschillen van weefsel tot weefsel:

- T stimuleert rechtstreeks het weefsel.
- T wordt omgezet naar DHT wat op zijn beurt de weefsels stimuleert.
- In sommige weefsels wordt T eerst omgezet naar E_2 wat op zijn beurt de weefsels stimuleert.

Spermatogenese

Spermatogenese is de vorming van zaadcellen in de tubulus seminiferus contortus

Zaadbuisje

Een testis zit vol met tubuli seminiferi contorti. (58)

Binnen het basale membraan hebben we 2 celtypes:

- Sertolicellen (geel) zijn homolog met de granulosa cellen bij de vrouw.
- Stamcellen (de voorloper van de zaadcellen), deze gaan zich tussen de sertoli cellen ontwikkelen tot rijpe zaadcellen, hoe meer ze zich ontwikkelen hoe centraal ze komen te liggen.

Tussen de sertolicellen ontwikkelen zich **tight junctions**, deze vormen de bloed-testis-barrière. De rijpe zaadcellen worden afgescheiden gehouden van het bloedvat. In ons milieu zijn er veel schadelijke stoffen aanwezig die via de voeding het bloed inkomen. Deze mogen dus niet in contact komen met de rijpe zaadcellen om beschadiging te voorkomen.

Regeling

Er zijn 2 stimuli voor de spermatogenese:

- Een deel T komt terecht in het bloed, het andere deel in de tubulus seminiferus contortus. Dit stimuleert de Sertoliceel. De receptor voor T zit in de cel zelf, niet in het membraan van de cel. Wanneer T de cel stimuleert worden er GF (= groeifactoren) aangemaakt, deze stimuleren de spermatogenese.
- FSH komt ook in de tubulus seminiferus contortus terecht. FSH stimuleert de granulosa cel, deze is homolog aan de sertoliceel dus stimuleert ook deze cel. De sertoliceel gaat 4 stoffen aanmaken:

Inhibine, ABP (= Androgeenbindende proteïne), AR (= Aromatase) en GF. De laatste 3 stimuleren de spermatogenese.

- ABP zorgt voor een hoge concentratie van actief testosteron en stimuleert de werking.
- AR zet T dat in de sertoliceel binnen komt, om in E_2 , dit stimuleert de spermatogenese
- GF stimuleren de spermatogenese

Inhibine komt in het bloed en stroomt naar de hersenen, tot in de adeno-hypofyse en inhibeert daar de FSH-secretie. (59)

Temperatuur

De testes ontstaan in de buurt van de nieren bij de ongeboren foetus. Tijdens de zwangerschap, onder invloed van een hormoon, beweegt de testis naar het lieskanaal. Onder invloed van Testosteron komt de testis in het scrotum (balzak) terecht. Rond de geboorte moet de testis hier aangekomen zijn. De reden is dat het scrotum 2 tot 4 graden kouder is dan de rest van het lichaam. Dit is belangrijk voor 2 redenen:

- De spermatogenese vereist een koudere temperatuur.
- Ter voorkoming van kankervorming.

Er zijn 3 redenen waarom het kouder is in het scrotum.

- Het scrotum biedt weinig isolatie, de warmte kan gemakkelijk ontsnappen:
 - De beharing is dun
 - De huid is zeer dun
 - Er zit geen vetweefsel onder de huid
- Het scrotum heeft een snelle warmteafvoer
 - Het scrotum bevat veel zweetklieren
 - Het scrotum bevat veel bloedvaten
- Er is weinig warmteafvoer vanuit het lichaam
 - Het scrotum krijgt bloed vanuit een slagader, deze ader komt vanuit de buik waar het veel warmer is dan in het scrotum. Deze slagader is omgeven door de **plexus pampiniformis**, dit zijn aders die vanuit het scrotum naar boven lopen, dit bloed is koud. Dit betekent dat het warme bloed in de slagader omgeven wordt door een koker van koud bloed, hierdoor wordt de slagader afgekoeld.

Het mag niet té koud worden in het scrotum. Wanneer dit wel gebeurt zijn er 2 mechanismen om terug op te warmen:

- De musculus cremaster zal samentrekken wanneer het te koud is, de testis wordt naar boven getrokken en bij gevolg dichterbij de warmtebron in de buik komt te zitten.
- Onder de huid van het scrotum ligt de tunica dartos, deze spier zal samentrekken wanneer het koud is. Hierdoor ontstaan er rimpels in de huid die men rugae noemt. Wanneer er rimpels in de huid zijn wordt deze dikker en zal hij dus meer isolatie voorzien.

3 afwijkingen waarbij de temperatuur in het scrotum te hoog is:

- **Criporchidie:** De testis zitten niet in het scrotum maar in de buik, dit kan leiden tot kanker of een stoornis van de zaadproductie.
- **Varicocele:** Sterk opgezwollen spataders van de plexus pampiniformis. Het bloed zal nauwelijks door die brede aders kunnen stromen waardoor het bloed in de slagader niet voldoende afgekoeld raakt waardoor het te warm wordt in het scrotum. Dit is de belangrijkste reden van onvruchtbaarheid bij de man.
- **Koorts:** Wanneer de temperatuur in het lichaam stijgt zal ook de temperatuur van het scrotum stijgen.

Afvoer

Transport

De zaadcellen lopen vanuit de tubuli seminiferi contorti komen dan terecht in de tubuli seminiferi recti, nadien komen ze terecht in het netwerk rete testis, nadien komen ze terecht in de ductuli efferentes, dit vormt de caput van de epididymis (= bijbal), vervolgens het corpus van de epididymis, nadien de cauda van de epididymis (= de bijbal), dit is het reservoir waar ze opgestapeld worden tussen twee ejaculaties.

Wat zorgt voor het transport van de zaadcel?

- Het vocht van de sertolicellen stroomt naar de staart van de epididymis, dit sleurt de zaadcellen mee.
- Ze worden verplaatst door spiercontracties van de wand van de afvoerkanalen.

OPMERKING: op dit moment is er nog geen eigen beweging van de zaadcellen.

Er zijn 2 veranderingen tijdens het transport van de zaadcellen:

- De wand van het caput van de epididymis zal het sertolicelsecreet opnemen, hierdoor komen de zaadcellen in een kleiner volume vocht terecht. Testosteron wordt omgezet naar Oestradiol, de stimulus van vrouwelijke hormonen zorgt voor het concentreren van de zaadcellen.
- De zaadcellen zullen rijpen in het corpus van de epididymis. Ze krijgen de mogelijkheid om te bewegen en om te bevruchten. Maar op dit moment gaan ze dit nog niet doen omdat er geen fructose aanwezig is. Dit wordt rechtstreeks door T gestimuleerd.

De spermatogenese (= vorming van zaadcellen) en het transport duurt 72 dagen. VB: een man met een normaal gezondheidsbeeld en een man met een abnormaal gezondheidsbeeld. Beide krijgen koorts, en bij beide zal het spermastaal abnormaal worden na die koortperiode. Een analyse van het sperma is zeer belangrijk om de oorzaak van onvruchtbaarheid aan de man te wijten. Wanneer men

een sperma onderzoek doet in het kader van onvruchtbaarheid moet men tijdens de anamnese vragen naar koortsperiode. Indien er koorts aanwezig was de voorbije 72 dagen moet het onderzoek uitgesteld worden. (60)

Erectie

Fenomenen

Tumescentie van de penis is bloedopstapeling in de 2 corpus cavernosum. Beide worden omgeven door een stevig vlies, de tunica albuginea.

- Bij een slappe penis komt het bloed aan via een slagader, stroomt naar verschillende bloedruimten en stroomt dan weg via een subtunicale ader die onder de tunica albuginea gelegen is.
- Bij een penis in erectie zal de slagader dilateren, hierdoor kan er meer bloed door stromen. Spieren in de corpus cavernosum zullen ontspannen waardoor er meer bloed in de bloedruimten kan stromen. De subtunicale aders worden platgedrukt tegen de tunica albuginea waardoor het bloed niet meer wegstroomt uit de bloedruimten.

OPMERKING: in de penis is nog een derde structuur aanwezig, het corpus spongiosum. Dit zal in tegenstelling met de corpus cavernosum amper opzwellen met bloed. Ze hebben geen subtunicale aders die de tunica albuginea kunnen platdrukken. Door deze structuur loopt de urethra, hier moet het sperma door stromen. Zowel de corpora cavernosa als het corpus spongiosum noemt men zwellichamen.

Er zijn 2 soorten **secreties**, zie fig.14 in de cursus:

- Het secreet dat geproduceerd wordt door de zaadblaasjes en de prostaat zal de klier niet verlaten.
- Het secreet dat geproduceerd wordt door de klier van Cowper en de klieren van Littré, zal de klier wel verlaten. Dit secreet is het voorvocht en heeft twee functies. Het voorvocht zal de urethra neutraliseren, urine is zeer zuur waardoor dat de urethra ook zuurbestanddelen bevat. Zaadcellen kunnen hierdoor niet overleven, vandaar de neutralisatie van de pH waarde in de urethra. De tweede functie is het smeren van de urethra waardoor het sperma makkelijker naar buiten kan komen.

Rigiditeit: Een spier aan de basis van de penis zal samentrekken, door deze contractie zal het bloed dat zich onder de spier bevindt naar voren in de penis geknepen worden. De druk in het zwellichaam zal 4x verhoogd worden waardoor de penis zeer stijf wordt.

Mechanismen

Welke zenuwen zorgen voor deze 3 fenomenen? De tumescentie en de secretie wordt gecontroleerd door het parasympatische zenuwstelsel, we kunnen dit zelf niet controleren, het is een autonoom zenuwstelsel (het orthosympatische zenuwstelsel hoort hier ook bij). De rigiditeit wordt veroorzaakt

door de schaamzenuw, dit is geen autonome zenuw, hier hebben we wel controle over. De erectie berust dus op het activeren van het parasympatische zenuwstelsel en de schaamzenuw. (61)

OPMERKING: (Meerkeuzevraag op examen) Hoe kan men een erectie bevorderen? Welke medicatie bestaat er en hoe werken ze? Wanneer het parasympatische zenuwstelsel geactiveerd wordt door seksuele opwinding zal er in de cel GTP omgezet worden naar cGMP, deze stof zorgt voor relaxatie. Het ontspant de slagader en de spieren in de bloedruimten van het zwellichaam (tumescentie). Om de erectie te stoppen zal cGMP afgebroken worden tot GMP. (62)

Er zijn 2 manieren om via medicatie tot een erectie te komen:

- Medicatie zoals Viagra zorgt dat de afbraak van cGMP naar GMP onderdrukt wordt. cGMP wordt dus trager afgebroken, hierdoor stijgt de concentratie en zal er meer relaxatie zijn. Twee belangrijke opmerkingen, Viagra werkt enkel in 2 voorwaarden:
 - Wanneer een man niet seksueel opgewonden is zal dit niet werken.
 - De zenuwen moeten intact zijn, wanneer de zenuwen beschadigd zijn kan er geen cGMP gevormd worden.
- Wanneer er te weinig zuurstof in de penis aanwezig is, zal hier PGE₁ ontstaan. Dit zal ervoor zorgen dat ATP omgezet wordt door cAMP, wat ook zorgt voor relaxatie. Medicatie met PGE₁ wordt rechtstreeks in het zwellichaam gespoten, dit zorgt ervoor dat de man een erectie krijgt.
 - Hier is geen seksuele opwinding nodig.
 - Dit werkt ook wanneer de zenuwen beschadigd zijn.

Ejaculatie

Fenomenen

Emissie is het opvullen van de urethra met sperma (= semen), dit gebeurt in het deel dat door de prostaat loopt. De blaashals die zich onderaan de blaas bevindt zal samentrekken, hierdoor kan de

inhoud van de urethra niet naar de blaas lopen. Door het samentrekken van de prostaat zal het aangemaakte secret de klier verlaten en in de urethra terecht komen. De cauda van de epididymis en de zaadleider zullen samentrekken waardoor de zaadcellen in de urethra terecht komen. De zaadblaasjes gaan samentrekken, ook dit vocht komt in de urethra toe.

Door het ritmisch samentrekken van een spier aan de basis van de penis zal het sperma naar buiten verplaatst worden, dit noemt men **expulsie**. Ook talrijke andere spieren trekken op dat moment samen, waaronder de aarssfincter.

Orgasme is de gevoelsbeleving van de fenomenen van emissie en expulsie. Een aantal zones in de hersenen zullen geactiveerd worden.

Mechanismen

De emissie wordt geactiveerd door het orthosympatische zenuwstelsel. De expulsie wordt gecontroleerd door de schaamzenuw. Het orgasme speelt zich af in de hersenen. (63)

Deze drie fenomenen van de ejaculatie worden geactiveerd, daarvoor hebben we een ejaculatiecentrum dat zich tussen het orthosympatische zenuwstelsel en de schaamzenuw bevindt. Wat stimuleert de ejaculatie?

- De belangrijkste stimulus is een intense genitale stimulatie.
- Nachtelijke ejaculaties worden opgewekt door erotische stimulatie.

Bij te snelle ejaculatie wordt het ejaculatie centrum (=EC) onderdrukt door serotonine. Er bestaat een medicament die inwerkt op dit systeem, dit wordt voorgeschreven bij een te snelle ejaculatie. Dit verhoogt de serotonine-concentratie in de hersenen. Hierdoor zal de onderdrukking van het EC versterkt worden. Antidepressiva heeft ook deze eigenschap maar het andere medicament werkt extreem snel, serotonine zal binnen 1 tot 3 uur verhogen terwijl de werking van het antidepressivum weken kan duren. Wordt dus enkel uren voor de geplande seksuele betrekkingen ingenomen.

OPMERKING: Wat is de functie van al die secreties? De prostaat secreteert voornamelijk Zink en PSA (=Prostaat Specifiek Antigen). Zink dat in de prostaat zit onderdrukt PSA. De epididymis levert de zaadcellen. De zaadblaasjes leveren semenogelinen, Prostaglandines, fructose en base. (64)

Wat gebeurt er na de ejaculatie met al die stoffen? De zaadcellen vormen een netwerk met de semenogelines. Dit betekent dat het sperma zeer kleverig wordt om zo een deel van de zaadcellen in de vagina te houden, doordat het kleverig is blijft dit beter aan de wand van de vagina kleven. Na 20 minuten zal het zink dat PSA onderdrukt, zich binden aan de semenogelines. Daardoor zal het PSA niet meer onderdrukt worden waardoor het actief wordt. Dit zorgt ervoor dat het kleverige netwerk wordt afgebroken, hierdoor wordt het sperma waterachtig. De Prostaglandinen zorgen voor contractie van de uterus en de eileiders. Fructose is een suiker dat nodig is om de zaadcellen te laten bewegen. Een vagina is zuur, dit moet ter bescherming tegen bacteriën. Dit zuur doodt niet enkele bacteriën maar ook zaadcellen. Ze moeten zich dus kunnen beschermen, dit doen ze door de base in het sperma.

OPMERKING: De seksuele respons bij mannen en bij vrouwen is heel gelijkaardig.

Puberteit

Endocrinologie (65)

De E onderdrukt de KNDy-neuronen, ze zorgen dat deze klein blijven. Bij geboorte valt de placenta weg dus de bron van E valt weg waardoor de concentratie in het bloed van de baby plots daalt. De KNDy-neuronen worden niet meer onderdrukt en zullen groeien. Ze zullen meer Kiss secreteren, dit stimuleert GnRH, wat op zijn beurt LH en FSH stimuleert dus deze zullen stijgen. LH stimuleert via de Leydigcellen de T-productie dus ook dit stijgt.

GABA wordt actief, dit onderdrukt GnRH, wat op zijn beurt LH en FSH onderdrukt dus zullen deze dalen. Doordat LH daalt zal ook T dalen. De minimale waarde van LH en FSH is bij jongens veel vroeger (6m) dan bij meisjes (2j).

De bijnieren secreteren androgenen, de oorzaak is niet gekend omdat de stimulus daarvoor (ACTH) niet stijgt rond deze leeftijd. DHEA-S zal vanaf dit moment stijgen.

Het lichaam is voldoende ontwikkeld, als gevolg daarvan vormt het vetweefsel veel leptine. Leptine stimuleert Kiss, dit stimuleert GnRH, dit stimuleert LH en FSH. LH stijgt dus T stijgt ook. De maximale waarde van LH en FSH wordt bij jongens later bereikt (18j) dan bij meisjes (15j).

Minipuberteit is de T stijging na de geboorte, met een piek rond 3m.

Adrenarche is het begin van de Androgeen productie door de bijnieren.

Gonadarche is het actief worden van de gonaden (de testes).

Gevolgen

De androgenen induceren de volgende fenomenen:

Deze komen ook bij de vrouw voor:

- Stimuleren van het libido. De T concentratie bij jongens is 10x hoger dan bij meisjes, hierdoor is er 'mannelijk' of agressief gedrag aanwezig.
- Het verstevigt het bot.
- Het zorgt voor meer spieren. Door de hogere T concentratie zullen ze meer spieren hebben dan vrouwen.
- Androgenen stimuleren de haargroei. Naast amboseksueel haar treedt er door hoge concentratie T ook seksueel haar op, dit is haar dat enkel bij mannen voorkomt zoals een baard en snor.
- Talgklieren worden gestimuleerd, kunnen ontsteken en leiden tot acne.
- Apocriene zweetklieren ter hoogte van de baard, de oksels, de tepels, de tepelhoven en het scrotum. Kunnen door bacteriën ontsteken, dit leidt tot een lijfgeur.

Deze komen niet bij de vrouw voor:

- Lengte groei. De Androgenen doen hetzelfde als de E bij de vrouw. Ze stimuleren de secretie van GH, als gevolg treedt er een groeispurt op. De groeischijven in de beenderen zullen verdwijnen waarna de groei stopt.
- De stem wordt vervormd door het ontwikkelen van de adamsappel zullen de stembanden langer en dikker worden. Ze gaan anders trillen wat een mannenstem veroorzaakt.
- De nieren vormen onder invloed van de Androgenen meer EPO vormen, dit zorgt voor de aanmaak van RBC. Het gevolg is dat mannen meer RBC hebben dan vrouwen.
- De testis en penis groeien. De Androgenen vergroten de geslachtsorganen en stimuleren de secretie.
- Niet enkel door de Androgenen maar ook door FSH wordt de spermarche geïnduceerd. Ze starten het begin van de zaadcelproductie, de **spermarche**. Gemiddeld rond 13j, de leeftijd wordt bepaald door ochtendurine waar men zaadcellen in terug vindt, dit wordt **spermaturie** genoemd.