

# **INFERTILITEIT EN CORPUS-LUTEUMINSUFFICIENTIE**

**PROEFSCHRIFT**

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. J. SPERNA WEILAND  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN  
OP VRIJDAG 15 MEI 1981  
DES NAMIDDAGS TE 3.45 UUR**

**DOOR**

**ALBERTUS THEO ALBERDA**

**GEBOREN TE GRONINGEN**

1981

BRONDER-OFFSET B.V. - ROTTERDAM

PROMOTOR: PROF. DR. A.C. DROGENDIJK

CO-REFERENTEN: PROF. DR. J.W. WLADIMIROFF  
PROF. DR. G.H. ZEILMAKER

## VOORWOORD

Het gereedkomen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid een ieder te bedanken die zijn medewerking heeft verleend bij de opzet en de uitvoering ervan.

Het onderzoek werd uitgevoerd op de polikliniek van de afdeling Gynaecologie en Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt onder leiding van prof.dr.A.C. Drogendijk. Ik ben hem zeer erkentelijk voor zijn waardevolle adviezen en de altijd grote voortvarendheid waarmee hij de verschillende versies van mijn manuscript beoordeelde.

Prof.dr. Juriy Wladimiroff en prof.dr. Gerard Zeilmaker dank ik voor hun bereidheid als co-referent op te treden en hun kritische beoordeling van het manuscript.

Alle microcurettementen werden zeer nauwgezet beoordeeld door mevr.dr.S. Chadha, verbonden aan de afdeling Pathologische Anatomie.

Sandoz B.V., met name in de persoon van de heer J.C.J.M. Stokvis ben ik zeer erkentelijk voor het beschikbaarstellen van de bromocriptine- en placebotabletten.

De hormoonbepalingen werden verricht op het endocrinologisch laboratorium van de afdeling Inwendige Geneeskunde III onder verantwoording van dr.Frank de Jong en ir.Roel Docter.

Evelyn Cappon voerde nauwgezet alle hormoonbepalingen uit en had een belangrijk aandeel in het ordenen van de resultaten.

Drs. H.J.A.Schouten van de afdeling Biostatistica gaf mij adviezen bij de bewerking van het onderzoek.

Prof.dr.Henk Wallenburg was altijd bereid mij bij kleine probleempjes te adviseren.

Mevr. R. Willemstein en Mevr. I. Ouweland en medewerkers van de Bloedbank te Rotterdam(arts-direkteur:F.C.H.A.Kothe) verzamelden het grootste deel van de bloedmonsters van de controlegroep.

Marijke Bos ontwierp het omslag.

Het altijd snelle typewerk van het manuscript werd op uitstekende wijze in de verschillende versies verzorgd door Mevr. A. van de Sman, Jeanette Zwang en Rosemarie Whisnant.

Het administratief en verplegend personeel van de gynaecologische polikliniek waren mij altijd behulpzaam bij het uitvoeren van het onderzoek.

De tekeningen werden op vakkundige wijze verzorgd door de Audio-Visuele Dienst van de Erasmus Universiteit.

Het onderzoek kon slechts worden uitgevoerd dankzij de medewerking van de patienten en een groot aantal vrijwilligers, die als controlegroep dienden.

Alle collegae dank ik voor de medewerking en de tijd die ze mij gaven om dit onderzoek uit te voeren.

Speciale dank gaat uit naar mijn ouders. Mijn vader heeft met grote inzet en nauwkeurigheid mijn manuscript doorgelezen en is mij met vele adviezen van dienst geweest.

Tenslotte wil ik Cilie bedanken voor haar betrokkenheid bij mijn werk en vooral voor het opvangen van het ongerief dat ontstond in ons gezin door mijn werkwijze.

INHOUDSOPGAVE

HOOFDSTUK 1.	INLEIDING	9
HOOFDSTUK 2.	BESCHOUWINGEN AAN DE HAND VAN DE LITERATUUR EN ONTWIKKELING VAN DE VRAAGSTELLING VAN HET EIGEN ONDERZOEK	11
2.1.	Algemeen	11
2.2.	Definitie van corpus-luteuminsufficiëntie	12
2.3.	Diagnose	13
2.4.	Etiologie	18
2.5.	Therapie	21
2.6.	Klinische betekenis	23
2.7.	Vraagstelling eigen onderzoek	25
HOOFDSTUK 3.	OPZET EN UITVOERING EIGEN ONDERZOEK;GEBRUIKTE METHODE	27
3.1.	Opzet	27
3.2.	Materiaal	27
3.2.1.	Het verzamelen van het patientenmateriaal	27
3.2.2.	Selectie van de patienten	28
3.2.3.	Patientengegevens	29
3.2.4.	Vrouwen van de referentiegroep	30
3.3.	Methode	31
3.3.1.	Beoordeling corpus-luteuminsufficiëntie bij de patientengroep	31
3.3.2.	Concentraties van het plasmaprolactine	33
3.3.3.	LHRH-TRH-test	33
3.4.1.	Invloed van bromocriptine op de cyclus in de patientengroep	34
3.4.2.	Invloed van bromocriptine op de premenstruele klachten en galactorroe	35
3.4.3.	Bijwerkingen van bromocriptine	36
3.5.	Hormoonbepalingen	36
HOOFDSTUK 4.	RESULTATEN EN BESPREKING EIGEN ONDERZOEK	45
4.1.	Referentiewaarden	45
4.1.1.	Referentiewaarden van de plasmaprolactineconcentratie	45
4.1.2.	Referentiewaarden van de concentratie van het plasmaprogesteron, 17 $\beta$ -oestradiol en 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron	45
4.1.3.	Correlatie tussen de concentratie van het plasmaprogesteron, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron in 17 $\beta$ -oestradiol in de luteale fase	52
4.1.4.	Bespreking van de referentiewaarden	55
4.2.1.	Plasmaprolactineconcentraties in de patientengroep	57
4.2.2.	Bespreking	59
4.3.	Parameters voor de corpus-luteumfunctie in de patientengroep	60
4.3.1.	Plasmaprogesteronconcentraties	60
4.3.2.	Plasma-17 $\beta$ -oestradiolconcentraties	62
4.3.3.	Plasma-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentraties	64
4.3.4.	Bespreking	65
4.3.5.	Basaaltemperatuurcurven	67
4.3.6.	Microcurettementen	69
4.3.7.	Bespreking	73

4.3.8.	Onderlinge relatie van de plasmaconcentratie van progesteron, $17\alpha$ -hydroxyprogesteron, en $17\beta$ -oestradiol, de BTC en het microcurettement.	74
4.3.9.	Bespreking	76
4.4.1.	LHRH-test	78
4.4.2.	Bespreking	78
4.4.3.	TRH-test	82
4.4.4.	Bespreking	83
4.5.	Invloed van bromocriptine op de verschillende parameters voor de corpus-luteumfunctie	84
4.5.1.	Inleiding	84
4.5.2.	Effect van bromocriptine op de concentratie van het plasmaprolactine	85
4.5.3.	Bespreking	85
4.5.4.	Invloed van het bromocriptine op de plasmaconcentratie van progesteron en $17\beta$ -oestradiol	88
4.5.5.	Invloed van bromocriptine op de BTC	92
4.5.6.	Bespreking van de invloed van bromocriptine op de verschillende corpus-luteumfunctieparameters	94
4.5.7.	Kans op herhaling van lage plasmaconcentraties van progesteron en $17\beta$ -oestradiol in verschillende cycli bij één patiente	95
4.5.8.	Bespreking	98
4.6.	Bijwerkingen	98
4.7.1.	Galactorroe	100
4.7.2.	Bespreking	102
4.8.1.	Premenstruele klachten	102
4.8.2.	Bespreking	105
4.9.1.	Ontstane zwangerschappen	106
4.9.2.	Bespreking	109
4.10.1.	Casuïstiek	110
4.10.2.	Bespreking	114
	HOOFSTUK 5. SLOTBESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES	115
	SAMENVATTING	122
	LITERATUURLIJST	126

## HOOFDSTUK 1

### INLEIDING

Na een infertiliteitsonderzoek is aan het grootste deel van de onderzochte echtparen geen uitsluitsel te geven of er in de toekomst wel of geen zwangerschap zal optreden. Alleen in geval van bijvoorbeeld azoöspermie of afgesloten tubae, is de fertiliteitsprognose nauwkeurig te stellen. In de meerderheid van de gevallen worden geen of slechts geringe afwijkingen gevonden, waardoor het moeilijk is de kansen op een zwangerschap te schatten. Dit is zowel voor het echtpaar als voor de behandelend arts een onbevredigende situatie. Bovendien leidt deze situatie nogal eens tot het instellen van een therapie bij de vrouw zonder voldoende indicatie. Als een patiënte tijdens of na een dergelijke therapie zwanger wordt, vergeet men dikwijls dat de zwangerschap ondanks en niet dankzij de therapie kan zijn ontstaan. Wetenschappelijke evaluatie van een therapie vereist een controlegroep. In verreweg de meeste publicaties over het effect van een fertiliteitsbevorderende therapie wordt niet aan deze eis voldaan.

Al geruime tijd wordt corpus-luteuminsufficiëntie (CLI) in de bestaande leerboeken als één van de oorzaken van infertiliteit vermeld (Behrman en Kistner e.a., 1975; Gold e.a., 1975; Speroff e.a., 1978; Kloosterman e.a., 1977). Een belangrijke reden waarom ondanks veel onderzoek nog steeds de betekenis van CLI onduidelijk is gebleven, ligt in de omstandigheid dat er verschillende normstellingen van CLI in omloop zijn. Daarnaast is het probleem in de laatste jaren nog gecompliceerder geworden door de suggestie dat een geringe concentratieverhoging van prolactine in het plasma CLI zou veroorzaken (Seppälä e.a., 1976; Corenblum e.a., 1976; Mühlentstetdt e.a., 1977; Weiss e.a., 1977). Een extra moeilijkheid hierbij is het feit dat de grenzen van wat als normale plasmaprolactineconcentratie beschouwd wordt, zo wijd zijn

dat een lichte verhoging bijzonder moeilijk is vast te stellen.

Het beschreven onderzoek beoogt een inzicht te verschaffen in de betekenis van CLI bij de behandeling van infertiliteit en de rol die het prolactine hierbij speelt. Een meer gedetailleerde vraagstelling zal gegeven worden aan het eind van hoofdstuk II waar de belangrijkste klinische aspecten van CLI worden besproken.



## HOOFDSTUK 2

### BESCHOUWINGEN AAN DE HAND VAN DE LITERATUUR EN ONTWIKKELING VAN DE VRAAGSTELLING VAN HET EIGEN ONDERZOEK

#### 2.1. Algemeen.

De hormonen die door het CL worden geproduceerd, hebben voor een zwangerschap een tweeledige functie:

- ze brengen het endometrium in de juiste ontwikkelingsfase waardoor de blastocyste zich kan innestelen;
- ze houden een jonge zwangerschap in stand totdat de steroïdhormonen van de placenta deze functie overnemen: "luteoplacental shift" (Csapo e.a., 1972).

Gedachtig de uitdrukking "waar gewerkt wordt, worden fouten gemaakt" lijkt het bestaan van een dysfunctie van het CL zeer waarschijnlijk, waarbij zowel een te geringe als ook een te grote hormoonproductie mogelijk is. Bij een te geringe hormoonproductie zal een blastocyste zich niet goed kunnen innestelen of een jonge zwangerschap zich niet kunnen handhaven. Het klinische beeld van een te grote hormoonproductie zou zich kunnen uiten in een pseudozwangerschap door het vrij zeldzame beeld van een persisterend CL. In theorie is het ook mogelijk dat een te hoge hormoonspiegel het endometrium niet geschikt doet rijpen. Klinisch kan dit echter nauwelijks betekenis hebben, aangezien na poly-ovulatie, waarbij meerdere corpora lutea ontstaan en een hoge plasma progesteronspiegel bereikt wordt, toch een zwangerschap kan ontstaan. (Schenker en Wenstein, 1978).

Het bewijs dat CLI de oorzaak is voor een bestaande fertilititeit is niet te leveren door slechts aan te tonen dat beide verschijnselen gelijktijdig voorkomen. Tevens zal moeten gelden, dat door het opheffen van de insufficiëntie de fertilititeitsprognose gunstiger is dan zonder behandeling van de insufficiëntie.

Dit proefschrift zal zich in hoofdzaak bezighouden met het corpus luteum non-gravidatis. In de verschillende leerboeken op het gebied van de voortplanting wordt CLI als een meer of minder belangrijke faktor voor infertiliteit vermeld (Gold e.a., 1975; Behrman en Kistner, 1975; Speroff e.a., 1978; Kloosterman e.a., 1977). In hoeverre dit juist is, zal nagegaan worden bij het behandelen van een aantal aspecten van CLI, zoals de etiologie, het stellen van de diagnose en de behandeling. Hierbij zullen speciaal die punten naar voren komen die van belang zijn voor de vraagstelling van het onderhavige onderzoek.

## 2.2. Definitie van corpus-luteuminsufficiëntie.

Er bestaat geen algemeen aanvaarde definitie voor CLI. Dit heeft niet alleen te maken met de grote biologische spreiding in waarden van voor de CL-functie in aanmerking komende parameters, maar ook met verschillen in keuze van die parameters zelf. In het algemeen wordt onder CLI verstaan een te geringe hormoonproductie - speciaal van progesteron - tijdens de luteale fase met als gevolg géén goede ontwikkeling van het endometrium voor de innesteling van het bevruchte ei. Het tekort aan CL-hormoon kan een gevolg zijn van een te lage produktiesnelheid of een te korte duur van de luteale fase. Een nauwkeuriger omschrijving is nodig om in de kliniek bruikbaar te zijn. Hieronder volgt een opsomming van de meest gebruikte definities van CLI:

- de hypertherme fase van de basale-temperatuurscurve (BTC) is korter dan 12 dagen (Driessen, 1976);
- de hypertherme fase van de BTC is korter dan 10 dagen (von Zarro e.a., 1970);
- het interval tussen de luteotroophormoonpiek (LH-piek) en het begin van de volgende menstruatie is kleiner dan of gelijk aan 8 dagen (Ross e.a., 1970);
- het interval tussen de LH-piek en het begin van de volgende menstruatie is kleiner dan of gelijk aan 10 dagen

(Sherman en Korenman, 1974);

- het interval tussen de LH-piek en het begin van de volgende menstruatie is kleiner dan of gelijk aan 10 dagen én het endometrium vertoont een "achtergebleven secretie" van 2 of meer dagen (Murthy e.a., 1970);
- het endometrium vertoont een "achtergebleven secretie" van 2 of meer dagen (Jones, 1949);
- de progesteronproductie is te laag.

Als maat voor de totale progesteronproductie wordt wel vermeld het oppervlak onder de progesteroncurve van de luteale fase, door Wijss e.a. (1977) luteale index genoemd. Deze auteurs spraken van CLI als de luteale index kleiner is dan de gemiddelde luteale index min tweemaal de standaardafwijking van 10 door hen onderzochte vrijwilligsters met een hypertherme fase van de BTC van 13-15 dagen.

Uit bovenstaande opsomming valt direkt op dat de criteria voor CLI vrij willekeurig zijn gekozen. De bruikbaarheid en de beperkingen van deze criteria zullen blijken bij nadere bespreking (zie o.a. 2.3.) van het klinische begrip CLI zoals men dit in de literatuur tegenkomt.

### 2.3. Diagnose.

Zoals bij de opsomming van de definities al bleek, zijn er een aantal parameters die worden gebruikt om het bestaan van CLI aan te tonen.

- a. *De basale-temperatuurcurve.* Een indirecte methode, want de duur van de door progesteron veroorzaakte temperatuurstijging dient als maat voor de CL-functie. Met deze methode wordt geen indruk verkregen over de hoogte van de hormoonspiegels, aangezien de lichaamstemperatuur reageert volgens het alles-of-niets principe (Jones, 1975). Een hypertherme fase van de BTC korter dan 12 dagen geldt als aanwijzing voor het bestaan van CLI (Jones, 1975).

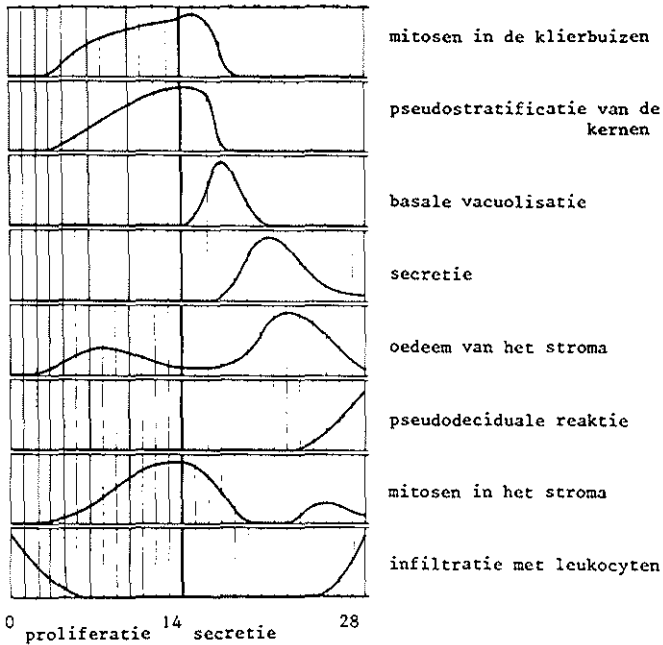
Belangrijk is te beseffen, dat het beoordelen van een BTC moeilijk kan zijn. De BTC is meestal duidelijk bifasisch, het begin van de hypertherme fase is echter niet altijd scherp aan te geven, zodat voor het diagnosticeren van CLI de BTC hoogstens is te gebruiken als een eerste selectiemethode. Wanneer het begin van de hypertherme fase van de BTC wel makkelijk te herkennen is, dan is het onjuist om te denken dat daarmee het begin van de luteale fase nauwkeurig is bepaald. Meerdere auteurs (Polishuk en Diamant, 1973; Lundy e.a., 1974; Lenton e.a., 1977) zagen in cycli waarin zij de LH-piek bepaalden, dat de BTC zowel voor als na de LH-piek omhoog kan gaan.

Het langzaam stijgen van de lichaamstemperatuur na de ovulatie zou een aanwijzing kunnen zijn voor CLI (Andrews, 1979). Dit is echter in tegenspraak met de eerder genoemde bewering dat de lichaamstemperatuur op progesteron niet gradueel zou reageren. Ross e.a. (1970) vermeldden in cycli met een lage progesteronproduktie wel een scherpe omslag van de lichaamstemperatuur.

- b. *Het interval tussen de LH-piek en het begin van de volgende menstruatie.* Dit is voor het bepalen van de duur van de luteale fase een nauwkeurige maar ook belastende en arbeidsintensieve methode. Bovendien wordt evenals bij de BTC-registratie geen informatie verkregen over de hoeveelheid geproduceerde hormonen door het CL. Deze methode wordt klinisch niet toegepast maar alleen gebruikt in onderzoeken met vrijwilligers (Ross e.a., 1970; Sherman en Korenman, 1974).
- c. *De endometriumbiopsie verkregen door een microcuretage.* Deze methode is ook een indirecte meting van de hormoonproduktie door het CL en te beschouwen als een soort bio-assay. De graad van uitrijping van het endometrium is een maat voor de hoeveelheid geproduceerde hormonen. Voor het aantonen van CLI is dit de meest toegepaste methode omdat deze het nauwkeurigst zou zijn (Jones, 1975).

Voor het dateren van het endometrium wordt in het algemeen gebruik gemaakt van het schema van Noyes e.a. (1950), waarin de histologische veranderingen weergegeven worden, die het endometrium van dag tot dag ondergaat (tabel 2-1).

Tabel 2-1 Histologische veranderingen van het endometrium tijdens de cyclus (naar Noyes e.a., 1950).



Aan het endometrium in de secretiefase kan zodoende een dag van deze standaardcyclus worden toegekend. Door de histologische dag van de cyclus met de dag van de luteale fase waarop de microcurettagage werd verricht, te vergelijken, kan bepaald worden of er sprake is van "achtergebleven

secretie". Er bestaat "achtergebleven secretie" wanneer de histologische datering 2 of meer dagen verschilt van de feitelijke cyclusdag, die berekend wordt door terugrekening van de eerste dag van de volgende menstruatie. Bij bestudering van het artikel van Noyes e.a. valt op dat hun schema niet berust op onderzoek van biopsieën verkregen van "normale" vrouwen, d.w.z. vrouwen met een regelmatige cyclus en bewezen vruchtbaarheid, maar vooral van vrouwen met vruchtbaarheidstoornissen.

Naast de mogelijke fouten bij het dateren van het endometrium volgens het schema van Noyes e.a. moet men ook rekening houden met een fout die kan ontstaan doordat het biopt niet hoog uit het fundusgebied wordt genomen. De rijping van lager gelegen endometrium loopt namelijk fysiologisch achter.

Het beste tijdstip voor het uitvoeren van de microcuretage is de 26e dag of 2 dagen vóór de menstruatie. De uitrijping is dan vrijwel geheel een afspiegeling van de hormoonproductie in die cyclus; zowel een (lichte) chronische stoornis over de hele duur van de luteale fase als een (korte) late stoornis kunnen zo aan het licht komen. Uit vrees een eventueel aanwezige zwangerschap te verstoren doen Wilson e.a. (1966) en ook anderen de microcuretage omstreeks de 21e dag. In geval van bevruchting heeft de nidatie echter ook dan al plaatsgevonden (Corliss, 1976). Uit oogpunt van voorkomen van verstoring van een graviditeit lijkt bioptering bij het begin van de menstruatie aangewezen, echter een biopt op dat moment is ongeschikt voor datering in verband met de reeds ontstane necrose. Bovendien is een interruptie van een eventueel aanwezige zwangerschap ook dan mogelijk, namelijk wanneer het begin van de menstruatie in feite een deciduale bloeding is.

De kans dat microcuretage juist wordt verricht tijdens een cyclus waarin bevruchting heeft plaatsgevonden is overigens klein, te schatten op 0,15 tot 2,18% (Buxton en Olsen, 1969; Karow e.a., 1971; Wilson e.a., 1966). Het

risico op abortus door de microcurettage is vermoedelijk ook slechts klein. Rosenfeld en Garcia(1975) vonden in zulke gevallen een abortuspercentage van slechts 9,6%, dat is niet hoger dan zonder microcurettage te verwachten is.

d. *Hormoonbepalingen in de tweede helft van de cyclus.*

Het CL maakt een grote verscheidenheid aan steroiden: progesteron,  $17\beta$ -oestradiol,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron, oestron, androsteendion en  $20\alpha$ -dihydroprogesteron.

De plasmaspiegels van de eerste 4 hormonen vertonen een duidelijke piek in de luteale fase. Het CL bestaat uit 2 soorten cellen: namelijk die ontstaan door luteïnisatie van granulosa-cellen en die ontstaan door luteïnisatie van theca-internacellen. De eerstgenoemde produceren vooral progesteron en  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron, de laatstgenoemde  $17\beta$ -oestradiol(Channing, 1969).

Welke rol ieder hormoon dat door het CL wordt gemaakt op zich speelt t.a.v. het innestelingsproces is moeilijk te zeggen. Het belangrijkste hormoon is zonder twijfel progesteron. Enkele onderzoekers met name in Frankrijk (o.a. Jayle, 1973) hechten ook veel waarde aan het oestradiol in dit verband. Van het  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron is niet bekend of het voor de innesteling van belang is.

De laatste jaren worden de verschillende hormonen radio-immunologisch bepaald in het plasma of serum. Vroeger werd gebruik gemaakt van 24-uurs urine waarin o.a. pregnandiol werd bepaald, met alle hierbij behorende nadelen, zoals ongerief voor de patiënte en spaarfouten. Bovendien is er een slechte correlatie tussen het pregnandiol in de 24-uurs urine en de progesteronproductie: 15-70% van het progesteron dat in de bloedbaan komt, wordt in de urine uitgescheiden, ongeveer de helft daarvan in de vorm van pregnandiol (Gallagher e.a., 1954).

Aan bepalingen van plasmahormoonconcentraties kleeft het nadeel dat het slechts steekproeven zijn. Wat in de tussenliggende periode in de concentratie verandert, wordt niet gesignaleerd. In de progesteronspiegel bestaat

geen dag- en nachtritme (Rünnebaum e.a., 1972). Er zijn echter wel grote variaties per etmaal, soms wel van 50%. Afgezien van de intra-individuele variatie is er ook een grote inter-individuele spreiding in de plasmaconcentraties. Bij beoordeling van de in de literatuur vermelde normaalcurves van plasmaprogesteronconcentraties in de luteale fase valt op, dat meestal gebruik wordt gemaakt van gemiddelde plasmawaarden  $\pm$  de standaardafwijking van het gemiddelde en niet van  $\pm$  tweemaal de standaardafwijking. Vermoedelijk doet men dit omdat tweemaal de standaardafwijking vaak meer is dan de gemiddelde waarde als gevolg van de niet-normale verdeling van de plasmaconcentraties. Het gekozen alternatief, het gemiddelde  $\pm$  de standaardafwijking van het gemiddelde, is evenmin juist omdat hierbij eveneens een normale verdeling van de betrokken waarden vereist is.

Men krijgt van een progesteronprofiel de beste indruk door het plasmaprogesteron zeer frequent te bepalen. In de praktijk zal het aantal bepalingen beperkt moeten blijven. Israel e.a. (1972) probeerden met slechts één progesteronbepaling een indruk van de CL-functie te krijgen. Abraham e.a. (1974) bepaalden de concentratie van het plasmaprogesteron driemaal tussen de 4e en 11e dag van de luteale fase. Zij namen de som van deze drie waarden als maat voor de CL-functie. Onderzoekingen met dagelijkse hormoonbepalingen zijn alleen uitgevoerd bij vrijwilligers en kleine aantallen patienten maar niet bij grote groepen patienten.

#### 2.4. Etiologie.

In de literatuur worden als oorzaak voor CLI een groot aantal factoren aangegeven. Uiteraard gaat het hierbij om CLI zoals die door de verschillende auteurs in de al eerder genoemde opsommingen werd gedefiniëerd. In de geneeskunde is het uiteraard belangrijk te weten wat de etiologie van een bepaalde afwijking is, zodat een eventueel noodzakelijke therapie daarop gericht kan zijn. In vrijwel alle klinische



artikelen wordt aan de etiologie van de CLI voorbijgegaan, vrijwel zeker omdat deze in het individuele geval bijna niet met enige zekerheid te stellen is. Nogal wat mogelijke oorzaken van CLI worden in de literatuur genoemd:

a. *Een stoornis in de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as.*

Deze faktor zou volgens Jones en Madrigal-Castro(1970) de belangrijkste zijn. Op grond van de volgende bevindingen wordt aangenomen dat deze stoornis een rol kan spelen:

- in cycli met een insufficiënt CL wordt een lagere FSH/LH-ratio in de vroege follikulaire fase gezien dan in cycli met een normale CL-functie(Ross e.a.,1970);
- er is een adequate tonische LH-spiegel in de luteale fase nodig voor handhaving van een goede CL-functie (van de Wiele e.a.,1970). Deze uitspraak is gebaseerd op waarnemingen, die werden verricht bij vrouwen die een hypofysectomie hadden ondergaan en waarbij de ovulatie werd geïnduceerd;
- de LH-piek is in de cycli met een insufficient CL gemiddeld lager dan in cycli met een normale CL-functie (Strott e.a.,1969);
- het preovulatoire  $17\beta$ -oestradiol is in cycli met een insufficient CL gemiddeld lager dan in cycli met een normale CL-functie (Ross e.a.,1970).

b. *Een hyperprolactinemie.*

Het verband tussen CLI en een verhoogd plasmaprolactineconcentratie is sinds kort bekend(Seppälä e.a.,1976). Mühlenstedt e.a.(1977) vonden bij 70% van de vrouwen met een korte luteale fase een licht verhoogde concentratie van plasmaprolactine.Schneider(1979) zag bij een aantal normoprolactinemische vrouwen met CLI abnormale nachtelijke plasmaprolactinespiegels. Toediening van psychofarmaca kan de plasmaprolactinespiegels in het plasma verhogen, de duur van de luteale fase verkorten en de concentratie van het plasmaprogesteron in de luteale fase verminderen(Delvoeye e.a., 1974).Ook oversuppressie van de

prolactineconcentratie kan tot een deficiënte luteïnificatie leiden (Bohnet e.a., 1979).

c. *Iatrogeen.*

Bij insufficiënte ovulatie-inductie zijn aanwijzingen gevonden voor een insufficiënt CL (van Hall en Mastboom, 1969; Garcia e.a., 1977). Toediening van een progestativum, zoals medroxyprogesteron-acetaat, in een hoge dosering kan luteolytisch werken bij de mens (Johansson, 1971).

De volgende andere in de literatuur genoemde etiologische factoren zijn of speculatief of nauwelijks met bewijzen ondersteund:

d. *Een in het ovarium gelegen oorzaak.*

Alleen Jones (1976) vermeldt deze oorzaak. In de aangehaalde literatuur (Singh en Carr, 1967) blijkt dat het gaat over vrouwen met een abnormaal geslachtschromosomenpatroon. Bij deze vrouwen zal er eerder sprake zijn van anovulatie dan van een slechte vorming van een CL.

e. *Prostaglandines.*

De invloed van prostaglandines op de CL-functie bij de mens is speculatief. De veronderstelling dat het CL door een prostaglandine wordt beïnvloed is gebaseerd op zoekingen die bij verschillende diersoorten werden verricht, met name zou prostaglandine  $F_{2\alpha}$  betrokken zijn bij de luteolyse (bij het schaap, McCracken e.a., 1972; bij het rund, Peterson e.a., 1975). Bij de Rhesusaap kan toediening van prostaglandine  $F_{2\alpha}$  het plasmaprogesteron in de luteale fase doen dalen (Duncan, 1971). Toediening van prostaglandine  $F_{2\alpha}$  bij de mens heeft echter geen meetbare invloed op het CL (Wiquist, 1971; Jones en Wentz, 1972), zodat bij de mens verhoogde prostaglandine- $F_{2\alpha}$ -productie waarschijnlijk geen rol speelt bij CLI.

f. *Een progesteron receptor defekt in het endometrium.*

Keller (1979) beschrijft deze vermoedelijke zeldzame erfelijke ziekte, waarbij het endometrium door progesteron

niet in normale secretiefase kan worden gebracht.

Uiteraard is dit geen CLI in de ware zin van het woord.

## 2.5. Therapie.

Het is, net als bij de bespreking van de etiologie, van belang in het oog te houden dat er verschillende "definities" voor CLI worden gebruikt. In principe lijkt het opheffen van de reeds eerder genoemde mogelijke oorzaken voor CLI (zie 2.4.) rationeler dan een symptomatische therapie zoals die d.m.v. suppletie met CL-hormonen wordt gegeven. In de praktijk wordt echter vaak voor de symptomatische therapie gekozen, vermoedelijk omdat men de oorzaak van CLI niet kent en het te omslachtig is deze op te sporen. Voor de waardebepaling van de verschillende therapieën is het nodig dat deze getoetst zijn in prospectieve dubbelblind onderzoeken. Betreffende corpus-luteum-non-graviditatis-insufficiëntie zijn in de literatuur dergelijke onderzoeken niet te vinden. Op grond hiervan is het dus niet nodig bij de resultaten van de verschillende therapievormen lang stil te staan. De volgende therapieën worden toegepast bij CLI:

- *Clomifeentherapie.* Aangezien een stoornis in de hypothalamus-hypofyse-as als belangrijkste oorzaak voor CLI wordt genoemd, lijkt deze therapie het meest in aanmerking te komen. Het aantal publikaties over deze therapievorm is echter zeer gering. Bovendien zijn de resultaten ook nog teleurstellend (Garcia e.a., 1977). Alleen Quagliarello en Weiss (1979) vermeldden een gunstig effect van clomifeen bij CLI. Het betreft echter een onderzoek van slechts 8 patienten. De diagnose CL werd gesteld aan de hand van korte hypertherme fasen van de BTC; andere diagnostische criteria werden niet toegepast. Zeven van de 8 patienten werden binnen een half jaar zwanger.
- *Bromocriptinetherapie.* Wanneer de bewering van Mühlenstedt e.a. (1977) juist is dat 70% van de vrouwen met een korte

- luteale fase een hyperprolactinemie hebben, dan mag van deze therapie, die de plasmaprolactinespiegel reduceert, veel worden verwacht. Alleen de resultaten van kleine series patiënten zijn nog maar bekend, vermoedelijk omdat CLI met een verhoogd plasmaprolactineconcentratie toch minder vaak voorkomt dan Mülenstedt e.a. beweerden. Bovendien blijkt in een aantal artikelen bij een deel van de patiënten de bromocriptine te worden gekombineerd met HCG, (Wijss e.a., 1977) of met clomifeen (El Mahgoub, 1978), wat wijst op slechte resultaten van bromocriptine alleen.
- *HCG-therapie*. HCG-toediening kan de progesteronproductie van een normaal CL stimuleren. In hoeverre een insufficiënt CL ook is te stimuleren, kan gezien het geringe aantal patiënten dat volgens de literatuur op deze wijze is behandeld, niet worden gezegd (Jones e.a., 1974; Soules e.a., 1977; El Mahgoub, 1978).
  - *Progesterontherapie*. Dit is de meest toegepaste therapie bij CLI indien het aantal publikaties over de verschillende therapievormen als maatstaf geldt. Vrijwel alle auteurs die deze therapie toepassen, stellen de diagnose CLI aan de hand van "achtergebleven secretie" in het microcurrentement. De therapie is gebaseerd op het idee dat progesteron verantwoordelijk is voor de uitrijping van het endometrium en dat extra toegediend progesteron deze uitrijping zal bevorderen. Progestagenen hebben ook een duidelijke invloed op het endometrium (Abell, 1975), maar de hierdoor veroorzaakte veranderingen van het endometrium zijn niet precies gelijk aan de normale histologische veranderingen van het endometrium, die in de luteale fase plaatsvinden. Op grond hiervan is therapie met progesteron te verkiezen boven therapie met progestagenen. Orale toediening van progesteron is niet mogelijk, daarom moet men kiezen tussen de intramusculaire of vaginale toediening (12.5 mg progesteron, Progestin<sup>R</sup>, i.m. per dag of 2 dd. 25 mg progesteronvaginaaltabletten, niet in de handel). Het zwangerschapspercentage na 1 jaar therapie (zonder controlegroep!) ligt om de 50% (Jones, 1978; Soules, 1977; Rozenberg e.a., 1980).

## 2.6. Klinische betekenis.

In de eerste plaats moet natuurlijk aangetoond worden dat CLI de oorzaak is van een vruchtbaarheidsstoornis of een abortus, voordat het vaststellen van CLI klinische betekenis krijgt. Het aantonen van zulk een oorzakelijk verband tussen CLI enerzijds en infertiliteit of abortus anderzijds is moeilijk. Het constateren van CLI bij een groep vrouwen met fertiliteitsstoornissen is op zich niet voldoende voor het bewijs van een oorzakelijk verband. Er moet tenminste worden aangetoond dat:

- 1) CLI niet wordt gezien in cycli waarin een graviditeit ontstaat;
- 2) CLI vaker en in meer cycli per vrouw wordt gezien bij infertiele dan bij fertiele vrouwen. Pas als in vrijwel iedere cyclus een insufficient CL aanwezig is, kan het begrip CLI een klinische betekenis krijgen.

In geen enkel onderzoek is punt 1 of 2 zo opgelost dat het bewijs van de klinische waarde voldoende geleverd is. Het blijkt zelfs dat in microcurettementen die toevallig werden verkregen in cycli waarin een zwangerschap ontstond, "achtergebleven secretie" gevonden kon worden (Rosenfeld en Garcia, 1975) hun datering van het endometrium moest wel geschieden op grond van het vermeende ovulatie-tijdstip aan de hand van de BTC.

In vrijwel alle leerboeken wordt CLI als oorzaak van infertiliteit genoemd zonder bij bovengenoemde punten stil te staan. In tabel 2-2, overgenomen van Von Zarro e.a. (1970) wordt een overzicht gegeven van het voorkomen van CLI bij vrouwen met fertiliteitsstoornissen bij wie de diagnose gesteld werd op grond van het microcurettement.

Tabel 2-2. Frequentie van CLI als vermeende oorzaak van infertiliteit bij het stellen van de diagnose CLI op grond van het microcurettement(iets gewijzigd, naar Von Zarro e.a., 1970).

Auteur	Aantal patienten	% CLI
Botella-Llu.(1954)	300	9,6
Giliam (1965)	132	10,7
Jones en Pourmand* (1962)	550	3,7
Israel (1967)	406	19,0
Vacek (histo-chem.)(1960)	50	15,0
Vacek (1963)	270	34,4
Stamm (1970)	116	22,0
Doering (1970)	1160	17,1

\* De diagnose CLI werd pas gesteld nadat meerdere microcurettementten achtereen een achtergebleven secretie vertoonden.

Het valt op dat de frequentie van de diagnose vermeende CLI als oorzaak van infertiliteit daalt van 19%(Israel,1967)naar 3,7%(Jones en Pourmand,1962)wanneer als criterium geldt dat achtergebleven secretie van het endometrium niet éénmaal, maar tweemaal achtereen moet worden waargenomen. Wanneer het vinden van achtergebleven secretie van het endometrium louter op een toevalligheid berust dan is, op basis van de 19% van Israel, de kans dat achtergebleven secretie tweemaal achtereen wordt gezien, 19% van 19%, dat is 3,61%, wat precies overeenkomt met de bevinding van Jones en Pourmand(1962).

Voor de frequentie van infertiliteit door CLI gesteld aan de hand van andere criteria voor de luteale functie zijn geen cijfers in de literatuur te vinden, vermoedelijk omdat het stellen van de diagnose CLI volgens deze criteria zo omslachtig is, dat niet gemakkelijk series van voldoende grootte worden verkregen.

Ook zonder dat het begrip CLI nauwkeurig gedefiniëerd

wordt, zijn prospectieve onderzoeken waarin geen enkele therapie wordt toegepast van belang om de klinische waarde van de aandoening enigszins te kunnen beoordelen. In dit verband is het onderzoek van Di Paola e.a.(1971)belangrijk. In een groep van 620 vrouwen met fertiliteitsstoornissen vonden zij 41x bij herhaling endometrium met achtergebleven secretie van 3 dagen of meer (dat is één dag meer achtergebleven dan in de meestal gehanteerde definitie). Van deze 41 hadden 16 vrouwen geen enkele andere aantoonbare oorzaak voor hun fertiliteitsstoornis. Van deze 16 vrouwen werd er binnen een onbekende tijd zonder behandeling 9 zwanger. Dit aantal zwangerschappen zou vermoedelijk ook verkregen zijn als progesteronvaginaaltabletten waren toegediend(bij deze therapie wordt een zwangerschapspercentage van 50 opgegeven). Driessen(1976)deed een dergelijk maar retrospectief onderzoek bij vrouwen gebruikmakend van BTC's waarbij als criterium van CLI een hypertherme fase van de BTC korter dan 12 dagen gold. Hij zag geen noemenswaard verschil in de zwangerschapspercentage tussen vrouwen met een hypertherme fase van 12 of meer dagen en vrouwen met een éénmalig of vaker voorkomende korte hypertherme fase (42% t.o.v.39%). Onlangs publiceerden Driessen e.a.(1980) eenzelfde bevinding bij infertiele vrouwen bij wie de diagnose CLI werd gesteld op basis van een éénmalig verkregen microcurette-ment met achtergebleven secretie. Onafhankelijk van de omstandigheid of het endometrium uit of in fase was,werd ruim 40% van de patienten in een tijdsbestek van één jaar zwanger.

## 2.7. Vraagstellingen.

Op grond van voorgaande overwegingen zijn de volgende vraagstellingen geformuleerd:

1. Wat is de betekenis van CLI als oorzaak van infertilitet? Op deze vraag zal een antwoord worden gezocht door na te gaan hoe vaak CLI wordt aangetroffen bij een

groep vrouwen met infertiliteit e.c.i., dat is een groep waarin CLI, als het inderdaad oorzaak is van infertiliteit, relatief geconcentreerd moet voorkomen.

2. Is hyperprolactinemie een oorzaak van CLI? Om hiervoor een sterke aanwijzing te vinden zal de volgende vraagstelling worden onderzocht: wordt in een cyclus met CLI vaker een verhoogde plasmaprolactinespiegel gevonden dan in een cyclus zonder CLI?
3. Kan bromocriptine het CL stimuleren bij vrouwen met infertiliteit e.c.i.? Het effect van bromocriptine zal onafhankelijk van de hoogte van de concentratie van het plasmaprolactine beoordeeld worden, gezien de tegenstrijdige literatuur over de waarde van bromocriptine bij normoprolactinemische amenorroe (Kinch, 1980).



## HOOFDSTUK 3

### OPZET EN UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

#### 3.1. OPZET.

Het onderzoek is te verdelen in twee gedeelten:

- in een prospectief onderzoek is gezocht naar het voorkomen van CLI bij een speciale groep vrouwen aan de hand van een aantal criteria (zie 3.3.1.). Gekozen werd een groep vrouwen, waarbij het infertilitetsonderzoek geen bijzonderheden opgeleverd had, maar waarbij geen analyse naar de functie van het CL had plaatsgevonden;
- in een prospectief dubbelblind onderzoek is nagegaan, welke invloed bromocriptine heeft op de duur van de folliculaire en luteale fase, en op het plasmaprogesteron en  $17\beta$ -oestradiol bij deze vrouwen. Tevens is het voorkomen van premenstruele klachten bestudeerd én de invloed die bromocriptine hierop heeft. Verder is gekeken naar de zwangerschapsbevorderende werking van bromocriptine bij deze vrouwen.

#### 3.2. MATERIAAL

##### 3.2.1. Het verzamelen van het patientenmateriaal.

Het onderzoek werd verricht tussen oktober 1977 en maart 1980 op de gynaecologische polikliniek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. Aan de hand van een aantal criteria (zie 3.2.2.) werden patienten door de behandelende artsen voor dit onderzoek geselecteerd uit de totale groep van de patienten met fertiliteitsstoornissen, die in die periode op de polikliniek kwamen. Een nauwkeurig aantal van deze groep is niet bekend, maar een schatting aan de hand van de hysterosalpingografieën die in die tijd zijn verricht, leert dat het om 1000 patienten gaat. Alle patienten werden naar één onderzoeker (A.Th.A.) verwezen

en verder door hem behandeld. Bij het eerste gesprek met de patienten, die vaak door de echtgenoot waren vergezeld, werd uitgelegd wat het onderzoek inhield en werd verzocht mee te doen. Hen werd medegedeeld dat de kinderloosheid bij hen misschien berustte op een storing van de innesteling van de blastocyste en dat de invloed van een bepaald medicijn op dit proces zou worden beoordeeld. De patienten waren op de hoogte dat de zwangerschapsbevorderende werking van het medicijn nog moest worden bewezen. Alle patienten wilden meedoen, wellicht omdat ze voorgeselecteerd waren door de artsen die hen voorheen hadden behandeld en omdat een therapeutisch alternatief voor de meesten niet voorhanden was.

### 3.2.2. Selectie van de patienten.

Om in dit onderzoek te worden opgenomen moest het infertiliteitsonderzoek de volgende bevindingen hebben opgeleverd:

- *een vrijwel regelmatige cyclus.* De maximaal toegestane duur van de cyclus was 35 dagen.
- *een bifasische BTC.* Dit hield in dat alleen vrouwen die een BTC konden bijhouden, in dit onderzoek werden geaccepteerd. De wijze waarop de BTC's voor dit onderzoek werden beoordeeld, zal onder 3.3.1. besproken worden. De duur van de hypertherme fase van de BTC's vormde geen selectie criterium.
- *positieve post-coitale test volgens Sims-Hühner.* Hieronder werd verstaan dat minstens 8 uur post coitum in het pre-ovulatoire cervixslijm nog progressief bewegende spermatozoën te vinden waren.
- *normaal hysterosalpingogram.* Niet alle HSG's werden in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt gemaakt. Wanneer de patiente reeds elders een infertiliteitsonderzoek had ondergaan, dan werd in eerste instantie het aldaar gemaakte HSG opgevraagd ter beoordeling en gekopieerd.

Het HSG werd alleen overgemaakt indien op de van elders verkregen foto's een onduidelijkheid bestond. Bij alle in het Dijkzigt Ziekenhuis vervaardigde HSG's werd een waterige contrastvloeistof (Conray 60) ingebracht met behulp van een hysterofoor volgens Eder. Alle HSG's zijn beoordeeld op de vorm van het cavum, de doorgankelijkheid van de tubae en de verspreiding van contrastvloeistof in de vrije buikholte.

- *normale genitalia interna zonder adhesies bij laparoscopie.* Om redenen van tijdwinst ondergingen een aantal patienten de laparoscopie pas na het alhier beschreven onderzoek.
- *semen van de echtgenoot dat vermoedelijk fertiel is.* Van het ejaculaat werden de volgende eigenschappen beoordeeld: volume, viscositeit, pH, fructosegehalte, leukocytenaantal en betreffende de spermatozoën hun aantal, beweeglijkheid, agglutinatie en percentage normale vormen bij differentiëatie. De in ons laboratorium gebruikelijke normaalwaarden werden aangehouden.

### 3.2.3. Patientengegevens.

Het totale aantal vrouwen dat meedeed aan het onderzoek bedroeg 54. Hun leeftijd varieerde van 25 tot 38 jaar met een gemiddelde van 29 jaar. Allen hadden kinderwens gedurende minstens 1½ jaar. De gemiddelde fertiliteitsstoornis bedroeg 5 jaar met een spreiding van 1½ tot 10 jaar (zie figuur 4-28). In 41 van deze gevallen was er sprake van een primaire fertiliteitsstoornis. Van de 13 vrouwen met een secundaire fertiliteitsstoornis hadden 4 alleen een abortus doorgemaakt. Alle vrouwen waren ten tijde van het onderzoek gezond. In hun voorgeschiedenis was geen sprake van een doorgemaakte salpingitis. Eén vrouw was enige jaren tevoren opgenomen geweest in een psychiatrische kliniek wegens een depressie. De vrouwen namen geen andere dan de voorgeschreven medicijnen afgezien eventueel van af en toe een analgeticum. De patienten werden niet in het onderzoek opgenomen binnen een tijdbestek van 4 maanden na een HSG of een laparoscopie.

### 3.2.4. Vrouwen van de referentiegroep.

Er werd een groep van 257 vrouwen geselecteerd die diende als referentiegroep voor de plasmabepalingen van progesteron,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron,  $17\beta$ -oestradiol en prolactine. De referentiegroep bestond uit vrouwen tot 36 jaar, met bewezen fertiliteit, een regelmatige cyclus van maximaal 35 dagen en zonder pilgebruik. Indien de pil nog onlangs was toegepast, dan moest dit minstens 3 maanden tevoren zijn gestaakt. Hun gemiddelde leeftijd was  $29\frac{1}{2}$  met een variatie van 20 tot 36 jaar. De referentiegroep werd verkregen uit patienten die om uiteenlopende redenen de gynaecologische polikliniek bezochten en waarbij een normaal CL mocht worden verwacht (gesteriliseerde vrouwen met afwijkingen in de cervix-cytologie, vrouwen met een spriaaltje, "spijtoptanten"). Bovendien werd bloed verkregen van een 130-tal vrouwen die op de "Bloedbank" aan de Westersingel te Rotterdam voor een donorkeuring kwamen. Ook werd bloed verkregen van een veertigtal vrouwen die geruime tijd tevoren in het Ziekenhuis Dijkzigt waren gesteriliseerd en aan wie telefonisch was gevraagd of ze één keer een buisje bloed wilden afstaan. Van alle vrouwen werd slechts éénmaal in de tweede helft van hun menstruele cyclus een bloedmonster afgenomen. De referentiegroep voor het plasmaprolactine werd verkregen door uit de totale groep een dertigtal vrouwen te kiezen bij wie het met zekerheid vaststond dat het bloedmonster tussen 11.00 en 16.00 uur was afgenomen zodat geen rekening hoeft te worden gehouden met de nachtelijke piek in de plasmaprolactinespiegel. De monsters voor de progesteron,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron en  $17\beta$ -oestradiolbepaling werden niet op een bepaald tijdstip van de dag afgenomen. De vrouwen kregen een antwoordenvolpette en een briefje mee voor het noteren van de eerste dag van de menstruatie. De cyclusedag waarop het bloed was afgenomen kon dan bepaald worden door terug te rekenen vanaf het begin van de daarop volgende menstruatie.

### 3.3. METHODE.

#### 3.3.1. Beoordeling corpus-luteumfunctie bij de patientengroep.

Bij alle 54 patienten werd in de eerste twee cycli gekeken naar eventuele tekenen van CLI. Hiertoe werden de volgende parameters beoordeeld:

- a. *De BTC*, (gedurende twee cycli). De ochtendtemperatuur werd vóór het opstaan opgenomen, echter niet steeds op precies hetzelfde tijdstip van de dag. De duur van de hypertherme fase van de BTC was een maat voor de duur van de CL-functie. Het begin van de hypertherme fase werd bepaald door de gemiddelde temperatuur van de gehele cyclus als een lijn op het thermografische papier van de BTC te tekenen en door de eerste dag waarop de ochtendtemperatuur boven deze lijn uitkwam, als begin van de hypertherme fase te rekenen. Wanneer de BTC op meerdere plaatsen de lijn van de gemiddelde temperatuur kruiste, werd het begin van de hypertherme fase als volgt bepaald: er werd een vergelijking gemaakt van de oppervlakten die begrensd werden door:
  - de BTC gelegen boven de lijn en de lijn zelf; en
  - de BTC gelegen beneden de lijn en de lijn zelf.Het eerste snijpunt waarna het curve-oppervlak boven de lijn van de gemiddelde temperatuur groter is dan het daaropvolgend oppervlak beneden die lijn, geeft het begin van de hypertherme fase aan.
- b. *De plasmaconcentraties van het progesteron, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron en 17 $\beta$ -oestradiol* op een drietal tijdstippen in de tweede helft van de eerste cyclus. Getracht werd de bloedmonsters zo af te nemen, dat ze waren verkregen vroeg, halverwege en laat in de luteale fase.
- c. *De uitrijping van het endometrium*. Het endometrium werd verkregen door slechts éénmaal met een microcurette volgens Novak langs de uterusvoorwand te gaan. De microcurettage werd enkele dagen voor de te verwachten menstruatie uitgevoerd. De uitrijping van het endometrium werd beoordeeld aan de hand van de criteria, zoals die

door Novak en Woodruff(1979) alsmede Hendrickson en Kempson(1980) zijn beschreven. Het microcurettement werd alleen gedateerd wanneer er voldoende hormoongevoelig endometrium uit de zona compacta en spongiosa aanwezig was voor beoordeling. De volgende criteria werden steeds in het microcurettement beoordeeld en apart gradueel gewaardeerd voordat de uiteindelijke conclusie in de vorm van datering plaats vond: de aanwezigheid van:

- mitosen in de klierbuizen
- mitosen van de stromacellen
- subnucleaire vacuolisatie
- supranucleaire vacuolisatie
- proliferatie van klierbuizen
- oedeem van het stroma
- pseudodeciduale verandering van het stroma
- pseudodeciduale verandering rond de arteriolen
- pseudodeciduale verandering vlak onder het oppervlakte epitheel
- infiltratie met leukocyten

Het criterium pseudostratificatie(Noyes e.a.,1950;Novak en Woodruff,1979)werd buiten beschouwing gelaten omdat dit criterium alleen van belang is voor de beoordeling van de vroeg-luteale fase.

Alle microcurettementsen werden door een op gynaecologisch terrein ervaren patholoog-anatoom, dr. S. Chadha verbonden aan het Pathologisch-Anatomisch Instituut van de Erasmus Universiteit te Rotterdam, beoordeeld en wel in een kort tijdbestek aan het eind van dit onderzoek. Andere informatie dan de bestaande infertiliteit werd aan de beoordelaar niet gegeven. De diagnose"achtergebleven secretie" werd gesteld wanneer de datering door de patholoog-anatoom(de histologische datering)en de feitelijke cyclusdag waarop de microcurettagage plaatsvond, 2 of meer in rangnummer verschilde(Jones,1949).

### 3.3.2. Concentratie van het plasmaprolactine.

Bij alle patienten werd gelijktijdig met de bloedafname voor progesteron,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron en  $17\beta$ -oestradiol tevens een bloedmonster voor de bepaling van de prolactineconcentratie, afgenomen, gezien de invloed die dit hormoon op de produktie van andere hormonen, met name het progesteron, zou hebben (Corenblum e.a., 1976; Wijss e.a., 1977).

### 3.3.3. LHRH-TRH-test.

Op een willekeurige dag in de periode van de tweede tot de vijfde dag van de tweede cyclus werd een gecombineerde test met luteotroofhormoon-releasinghormoon en thyrotropin-releasinghormoon (LHRH-TRH-test) uitgevoerd. De LHRH-test werd gedaan om te kijken of er een correlatie bestaat tussen de LH-reserve en de CL-functie. De TRH-test werd uitgevoerd om te kijken of er een verschil was in reactie van de prolactinespiegel bij hyper- en normo-prolactinemie en of een aantal vrouwen met een hyperprolactinemie een verminderde reactie hadden, passend bij een microadenoom. (Kleinberg e.a., 1977; Klein e.a., 1979). In een onderarm- of elleboogvene werd een venflonnaald (diameter 1,2 mm) ingebracht. Na bloedafname werd de naald afgesloten met het bijbehorende stopje en in de naald werd 0,1 ml heparine (Heparine Novo<sup>R</sup> 5000 IE/ml, Novo) gebracht ter voorkoming van stolling. Bij de daaropvolgende bloedafnamen werden steeds de eerste 2 ml niet gebruikt voor de bepaling. De bloedmonsters werden afgenomen 15' en 0' vóór en 10', 20', 30', 60' en 90' na intraveneuze toediening van 100  $\mu$ g LHRH (HRF<sup>R</sup>, Ayerst) en 200  $\mu$ g TRH (Relefact TRH<sup>R</sup>, Hoechst). Op alle genoemde tijdstippen werden FSH-, LH- en prolactineplasmaconcentraties bepaald, behalve 10' na de intraveneuze toediening wanneer alleen de plasmaprolactineconcentratie gemeten werd. Op 15' en 0' voor de toediening werd eveneens de  $17\beta$ -oestradiol plasmaconcentratie bepaald.

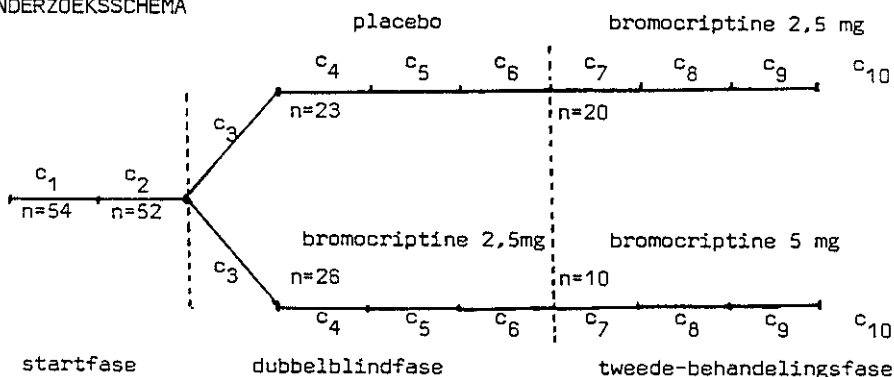
### 3.4.1. Invloed van bromocriptine op de cyclus in de patiëntengroep.

Onafhankelijk van de verkregen resultaten van het onderzoek naar het voorkomen van CLI werd vervolgens gekeken in een positief dubbelblind onderzoek naar de invloed van bromocriptine (Parlodel<sup>R</sup>, Sandoz) op de BTC en op de plasmaconcentraties van progesteron, 17 $\beta$ -oestradiol en prolactine in de reeds eerder genoemde perioden van de luteale fase. Van de 54 patienten deden 49 mee in het dubbelblind onderzoek (4 patienten waren al zwanger en één patiente trok zich terug i.v.m. een depressie). Van de 49 patienten kregen 26 vrouwen bromocriptine en 23 vrouwen placebo. Beide groepen van patienten namen 's ochtends en 's avonds een half tablet in (d.w.z. in geval van bromocriptinegebruik, tweemaal daags 1,25 mg). Alleen in de eerste behandelingscyclus werd de beïnvloeding op eerder genoemde parameters geanalyseerd. Daarna werd de therapie nog drie maanden voortgezet om te kijken of er een verschil in het aantal zwangerschappen ontstond in de placebo- en bromocriptinegroep. Redelijkerwijs mag worden aangenomen dat een eventueel verschil in therapeutisch effect in beide groepen in dit tijdbestek duidelijk tot uitdrukking zou moeten komen. De patienten kregen de medicijnen in een genummerd doosje mee. Na vier maanden werd de code verbroken. Twintig van de 23 vrouwen die placebotabletten ontvingen kregen alsnog gedurende vier maanden bromocriptine voorgeschreven (twee patienten waren al zwanger geworden, één patiente kreeg per abuis deze therapie niet). Tijdens de eerste behandelingscyclus werd wederom een BTC bijgehouden en werden een drietal bloedmonsters afgenomen voor progesteron, 17 $\beta$ -oestradiol en prolactinebepalingen op de gebruikelijke tijdstippen. In het eerste jaar van het onderzoek kregen 10 vrouwen, die in het dubbelblind onderzoek wel bromocriptine hadden gekregen, ook nog een hogere dosering bromocriptine, n.l. 2 d.d. 2,5 mg.



Toen later bleek dat de prolactineplasmaspiegel bij de dosering van 2 d.d. 1,25 mg bij alle vrouwen voldoende en bij een aantal te veel was gedaald, werd gestopt met de hogere dosering.

#### ONDERZOEKSSHEMA



#### 3.4.2. Invloed bromocriptine op de premenstruele klachten en galactorroe.

Bromocriptine heeft volgens vele auteurs (Schulz e.a., 1975; Ghose en Copper, 1977; Andersen e.a., 1977) een invloed op eventueel aanwezige premenstruele klachten. Een aantal premenstruele klachten die door middel van een anamnese makkelijk te evalueren zijn, werden nagevraagd in het begin van het onderzoek, nog voordat medicatie was verstrekt, en steeds na afsluiting van een periode van vier maanden medicatie. Aan de volgende klachten werd aandacht geschonken: mastodynie, hoofdpijn, buikpijn, c.q. opgezet gevoel in de buik, rugpijn en stemmingsveranderingen. Gevraagd werd hoeveel dagen de eventuele klachten begonnen vóór de menstruatie aanvang en of dit in elke cyclus gebeurde. Na vier maanden medicatie werd gevraagd of een verandering was waargenomen en in welke zin.

Aan het begin van het onderzoek werd anamnestic na-

gegaan of er sprake was van spontaan vochtverlies uit de tepels. Tevens werden op dit moment en aan het eind van elke eerste therapie-maand de mammae stevig onderzocht op het voorkomen van vochtverlies. Elk wittig vocht dat bij druk te voorschijn kwam, werd als galactorroe geduid. Er werd een verschil gemaakt tussen één- en tweezijdig voorkomend galactorroe.

#### 3.4.3. Bijwerkingen bromocriptine

Aan het einde van elke eerste maand medicijngebruik werd gevraagd naar het voorkomen van eventuele klachten. Met name werd steeds gevraagd naar misselijkheid en duizeligheid. Gezien de vaak voorbijgaande aard van een aantal klachten werd ook de duur van het bestaan van de klachten genoteerd. Eventuele andere klachten moest patiënte zelf noemen.

#### 3.5. Hormoonbepalingen.

Alle verkregen bloedmonsters werden afgedraaid en het plasma/serum werd bij  $-20^{\circ}$  bewaard voor hormoonbepaling op een later tijdstip.

De bepalingen werden verricht op het endocrinologisch laboratorium van de afdeling Inwendige Geneeskunde III onder verantwoording van ir.R. Docter en dr. F.H. de Jong.

Alle bepalingen werden in duplo door dezelfde analiste uitgevoerd. De hormoonbepalingen in de verschillende monsters bloed van één en dezelfde patiënte werden steeds in één assay gedaan, zodat voor de uitkomsten bij één patiënte geen inter-assayvariatie bestond. Voor de kwaliteitscontrole werden steeds een aantal monsters uit een plasma/serumpool in de verschillende series meegenomen. De nauwkeurigheid en precisie (inter- en intra-assayvariatie) van de verschillende plasmahormoonbepalingen zijn in de volgende tabellen weergegeven.

FSH- en LH-bepaling.

FSH en LH werden radio-immunologisch bepaald met antiseren en humaan FSH en LH, gekocht van KABI AB Stockholm. De bepaling werd uitgevoerd volgens voorschrift van KABI; alleen de jodering van de hormonen geschiedde met lactoperoxidase, zoals dit beschreven is door Docter e.a. (1980). Als standaard voor zowel het FSH als het LH diende het preparaat WHO 69/104, dat welwillend werd afgestaan door het National Institute for Biological Standards and Control, London.

Tabel 3-1. Precisie van de FSH-bepaling:

*intra-assayvariatie* (berekend uit duplovariatie)

FSH U/l	aantal bepalingen	<u>variatiëcoëfficiënt</u>
1,1 - 5,0	n = 30	8,3%
5,1 - 10,0	n = 30	5,8%

*inter-assayvariatie*

FSH U/l		
gemiddelde $\pm$ SD	aantal bepalingen	<u>variatiëcoëfficiënt</u>
Pool I 2,4 $\pm$ 0,39	n = 18	16,1%
Pool II 4,7 $\pm$ 0,53	n = 18	11,3%
Pool III 8,7 $\pm$ 1,01	n = 18	11,6%

Tabel 3-2 Precisie van de LH-bepaling:  
*intra-assay variatie* (berekend uit duplovariatie)

LH U/l	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
1,1 - 5,0	n = 30	6,3%
5,1 -10,0	n = 30	7,9%
> 10,0	n = 30	7,8%

*inter-assay variatie*

LH U/l		aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
gemiddelde $\pm$ SD			
Pool I 2,68 $\pm$ 0,47		n = 18	17,4%
Pool II 4,04 $\pm$ 0,51		n = 18	12,6%
Pool III 6,93 $\pm$ 0,62		n = 18	8,9%

Prolactinebepaling

Voor de radio-immunologische bepaling van de concentratie van prolactine in het plasma werd gebruik gemaakt van een kit van het Nationaal Instituut voor Radio-elementen (IRE, Fleurus, in België). In maart 1979 werd van fabriekswege een kleine wijziging aangebracht in de voorschriften voor het gebruik van de kit (geprecalibreerde standaarden en verkorting van incubatietijden) waarna een duidelijke daling was waar te nemen van de uitkomsten van de prolactineconcentraties in de plasmapool. Daarom is de inter-assayvariatie tevens uitgesplitst voor de series die vóór deze datum en de series die ná deze datum werden bepaald. De inter-assayvariatie over alle series tezamen is hoog, daarom werden de eerste drie plasmaprolactinebepalingen van alle patienten later in één serie overgedaan om te voorkomen dat door deze verandering in de gevoeligheid van de kit ten onrechte in een aantal gevallen de prolactineconcentratie als te hoog zou worden beoordeeld. 1 ng van het gebruikte referentiepreparaat komt overeen met 40  $\mu$ U van de standaard MRC 71/222.

Tabel 3-3. Precisie van de prolactinebepaling.

*intra-assayvariatie*

Prolactine ng/ml	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
2 - 10	n = 30	11,0%
10 - 20	n = 30	7,2%
> 20	n = 30	13,3%

*inter-assayvariatie*

	Prolactine ng/ml gemiddelde $\pm$ SD	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
Pool I	52,4 $\pm$ 8,2	n = 15	15,7%
Pool II	20,5 $\pm$ 2,2	n = 13	10,8%
Pool I serie			
1 t/m 5	61,6 $\pm$ 5,4	n = 5	8,8%
serie			
6 t/m 15	47,7 $\pm$ 4,6	n = 10	9,6%

Pool II is pas vanaf de derde serie meegenomen zodat uitsplitsing niet mogelijk is.

Progesteron- en 17 $\beta$ -oestradiolbepaling

Progesteron en 17 $\beta$ -oestradiol werden radio-immunologisch bepaald zoals dit is beschreven door De Jong e.a. (1974) en door De Jong e.a. (1973).

Tabel 3-4. Nauwkeurigheid en precisie van de progesteronbepaling.

Nauwkeurigheid:

voor 100 pg progesteron (0,32 pmol)	103 $\pm$ 16,5(SD)pg	n = 12
	95% betrouwbaarheids-	
	interval	(92,5; 113,5 pg)
voor 200 pg progesteron (0,64 pmol)	200 $\pm$ 18 (SD)pg	n = 10
	95% betrouwbaarheids-	
	interval	(187,1; 212,9 pg)

Precisie:

*intra-assayvariatie*

progesteron nmol/l	aantal bepalingen	variatiecoëfficiënt
0 - 6,4	n = 30	20%
6,5 - 15,9	n = 30	12%
16,0 - 31,8	n = 30	11%
31,9 - 63,7	n = 30	11%
> 63,7	n = 30	14%

*inter-assayvariatie*

progesteron nmol/l gemiddelde $\pm$ SD	aantal bepalingen	variatiecoëfficiënt
Pool 7,6 $\pm$ 0,7	n = 16	10%

Tabel 3-5. Nauwkeurigheid en precisie van de 17 $\beta$ -oestradiol-bepaling.

Nauwkeurigheid:

17 $\beta$ -oestradiol voor 50 pg (0,184 pmol)

56,8  $\pm$  5,4(SD)pg                      n = 26

95% betrouwbaarheidsinterval (54,2; 58,5 pg)

Precisie:

*intra-assayvariatie*

17 $\beta$ -oestradiol pmol/l	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
0 - 184	n = 30	11%
185 - 368	n = 30	14%
369 - 735	n = 30	13%
> 735	n = 30	8%

*inter-assayvariatie*

17 $\beta$ -oestradiol gemiddelde $\pm$ SD	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
oude Pool    426 $\pm$ 40	n = 11	9%
nieuwe Pool  375 $\pm$ 44	n = 17	12%

17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronbepaling

17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron werd radioimmunologisch bepaald met behulp van een antilichaam tegen een 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron-3(0-carboxymethyl)oxim-bovine serum albumine complex, dat 32 steroidmoleculen per molecuul albumine bevatte. Dit antilichaam was een geschenk van de afdeling Biochemie II(chemische endocrinologie).Het antilichaam werd opgewekt in konijnen en werd gebruikt in een 1:80.000 verdunning. Kruisreacties

voor verschillende C<sub>21</sub>- en C<sub>19</sub>-steroiden worden gegeven in tabel 3-6. De procedure voor de bepaling van 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron was gelijk aan die gebruikt in de bepaling van progesteron en 17 $\beta$ -oestradiol, met dien verstande dat (1.2-<sup>3</sup>H)-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (specifieke activiteit 40.4 Ci/ $\mu$ mol) als getritieerd steroid werd gebruikt en het plasma werd geëxtraheerd met toluen.

Tabel 3-6. Specificiteit 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron-antiserum.

Steroid	Kruisreactie*
<u>C<sub>21</sub>-steroiden</u>	
4-pregneen-3,20-dion	5,5
16 $\alpha$ -hydroxy-4-pregneen-3,20-dion	0,2
17 $\alpha$ -hydroxy-4-pregneen-3,20-dion	100
21-hydroxy-4-pregneen-3,20-dion	<0,1
17 $\alpha$ ,21-dihydroxy-4-pregneen-3,20-dion	<0,4
5-pregnaan-3,20-dion	1
17 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnaan-3,20-dion	>100
5 $\beta$ -pregnaan-3,20-diol	<0,1
3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-20-on	<0,1
3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\beta$ -pregnaan-20-on	1,6
<u>C<sub>19</sub>-steroiden</u>	
4-androsteen-3,17-dion	<0,1
17 $\beta$ -hydroxy-4-androsteen-3-on	<0,1
17 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstaan-3-on	<0,5
5 $\beta$ -androstaan-3,17-dion	<0,1

\*  $\frac{\text{massa } 17\alpha\text{-hydroxyprogesteron welke } 50\% \text{ van label verdringt}}{\text{massa te bepalen steroid welke } 50\% \text{ van label verdringt}} \times 100$



Tabel 3-7. Nauwkeurigheid en precisie van de 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronbepaling.

Nauwkeurigheid:

Nauwkeurigheid voor 50 pg      51,7  $\pm$  5,1(SD)pg      n = 13  
 (0,15 pmol)      95% betrouwbaarheidsinterval(48,6; 54,8 pg).

Precisie:

*intra-assayvariatie*

17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron		
nmol/l	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
0 - 3,0	n = 30	15%
3,1 - 6,0	n = 30	12%
6,1 - 15,1	n = 30	10%

*inter-assayvariatie*

17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron		
nmol/l		
gemiddelde $\pm$ SD	aantal bepalingen	<u>variatiecoëfficiënt</u>
Pool I    0, 51 $\pm$ 0,06	n = 13	14.0%
Pool II   0,27 $\pm$ 0,03	n = 13	10.9%



## HOOFDSTUK 4

### RESULTATEN EN BESPREKING VAN HET EIGEN ONDERZOEK

#### 4.1. Referentiewaarden.

##### 4.1.1. Referentiewaarden voor de plasmaprolactineconcentratie.

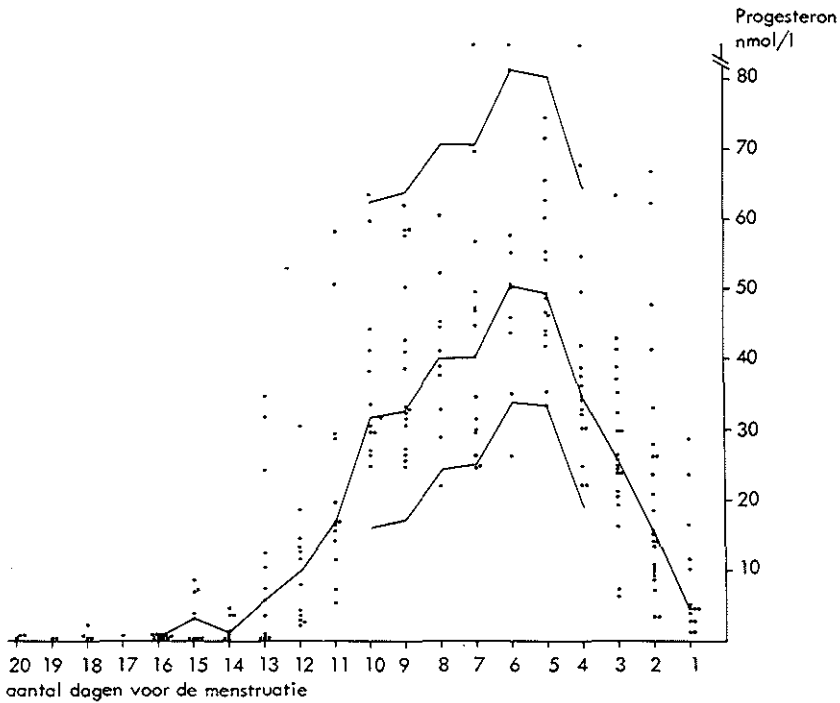
De plasmaprolactineconcentratie bij de dertig vrouwen die als controlegroep dienden varieerde tussen de 2,5 en 12,7 ng/ml (zie figuur 4-8). Er bestaat geen normale verdeling van de plasmaconcentraties. De mediaan is 5,2 ng/ml. Alle plasmaprolactineconcentraties die in de patientengroep buiten de range van 2,5 en 12,7 ng/ml werden gevonden, zullen als afwijkend worden beschouwd. De bloedafname geschiedde bij de controlegroep steeds in de luteale fase evenals bij de patientengroep, zodat bij de vergelijking van de twee groepen geen rekening behoeft te worden gehouden met een eventueel fysiologisch verschil in de plasmaspiegels van het prolactine in de eerste en tweede helft van de cyclus.

##### 4.1.2. Referentiewaarden voor de concentratie van progesteron, $17\beta$ -oestradiol en $17\alpha$ -hydroxyprogesteron.

Voor het maken van de referentiecurve van de verschillende hormonen in de luteale fase werd bij in totaal 257 vrouwen één keer bloed afgenomen op een moment dat de menstruatie binnen 17 dagen was te verwachten. Alle vrouwen kregen een briefje waarop ze het begin van de volgende menstruatie moesten vermelden én een antwoordenvolpoe mee. Twaalf vrouwen moest een briefje ter herinnering worden gestuurd. Hierop kwam van twee vrouwen geen reactie. Voor het samenstellen van de referentiecurve kwamen niet in aanmerking de plasma-waarden van:

- 10 vrouwen bij wie de menstruatie later dan 16 dagen na het verzamelen van het bloed begon;
- 3 vrouwen bij wie de menstruatie op de dag van de bloedafname begon;

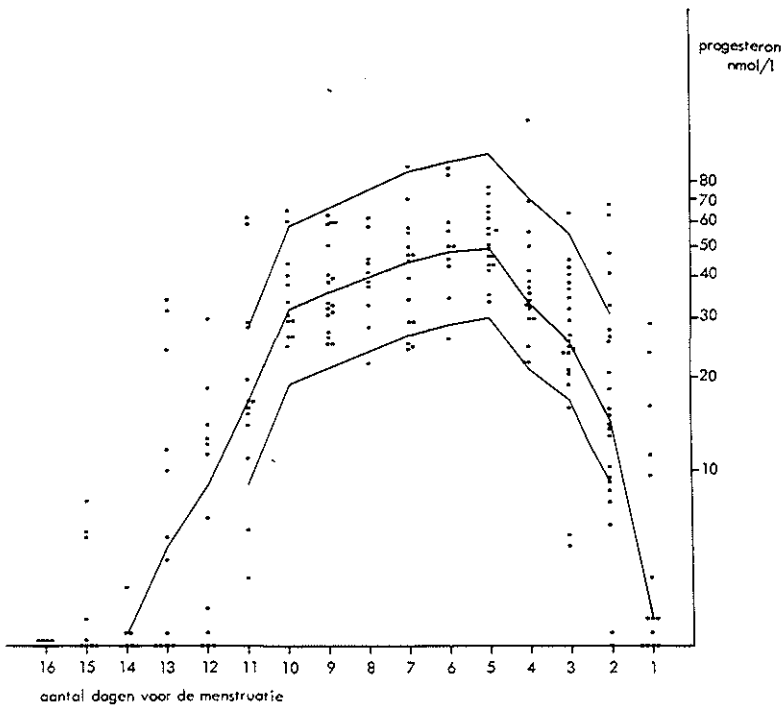
- 2 vrouwen bij wie de cyclus waarin het bloedmonster werd afgenomen, korter was dan 25 dagen;
- 2 vrouwen bij wie de cyclus waarin het bloedmonster werd afgenomen, langer was dan 35 dagen;
- 3 vrouwen bij wie de plasmaprogesteronconcentratie tussen de 9e en 4e dag voor de menstruatie kleiner was dan 5 nmol/l (dit was éénmaal op de 8e dag en tweemaal op de 7e dag vóór de menstruatie); de plasmaconcentraties van deze patienten zijn duidelijk uitbijters ten opzichte van de andere concentraties en het is zeer waarschijnlijk dat in de geprikte cyclus ovulatie achterwege bleef.



Figuur 4-1: Plasmaprogesteronconcentraties van 235 vrouwen die als referentiegroep dienden. De mediane plasmaconcentraties van elke cyclusdag zijn door een lijn verbonden. De onderste- en bovenste referentielijn zijn verkregen door de medianenlijnen over de periode van dag 10 tot en met dag 4 zover naar boven of onder te verschuiven dat 5% van de waarden van deze periode boven en 5% onder respectievelijk de bovenste en onderste lijn komen te liggen.

In totaal konden 235 plasmamonsters als referentie worden gebruikt. Voor elke premenstruele cyclusdag tot maximaal 13 dagen vóór de menstruatie zijn minstens 10 plasmamonsters aanwezig. Alle plasmamonsters werden voor het maken van de referentiecurve van het plasmaprogesteron gebruikt (figuur 4-1).

Per cyclusdag bestaat er geen normale verdeling van de plasmaprogesteronconcentraties, zodat in de figuur niet de gemiddelden, maar de medianen zijn weergegeven. Ook een lognormale verdeling is, zoals in figuur 4-2 is te zien, niet aanwezig.

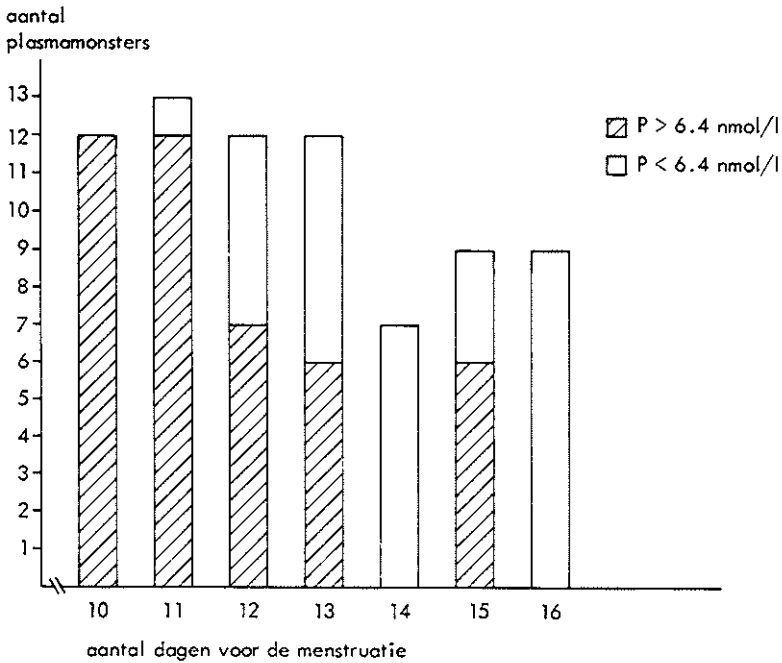


Figuur 4-2: De referentiewaarden van de plasmaprogesteronconcentraties van 235 vrouwen logaritmisches uitgezet, met mediane, onderste en bovenste referentielijn.

Bij niet-normale verdeling van de concentraties kan een spreidingsgebied waarbinnen met een betrouwbaarheid van  $\pm 95\%$  de waarden van de betrokken populatie vallen, niet d.m.v. het gemiddelde  $\pm 2$  SD worden berekend. Daarom is getracht op een hierna te bespreken wijze een onder- en bovengrens met een betrouwbaarheid van  $\pm 5\%$  te verkrijgen. Voorwaarde voor de methode is dat de spreiding van de referentiewaarden in de mid-luteale fase (tussen dag 10 tot en met 4 vóór de menstruatie) ongeveer gelijk is. Een verschil in spreiding is in ieder geval niet zichtbaar. De curve door alle medianen wordt in zijn geheel zover naar boven of onder geschoven, dat slechts  $\pm 5\%$  van alle punten tussen dag 10 en 4 vóór de menstruatie onder of boven de lijn liggen. Alle plasmaconcentraties van patiënten boven of onder deze twee lijnen zullen als afwijkend worden beschouwd.

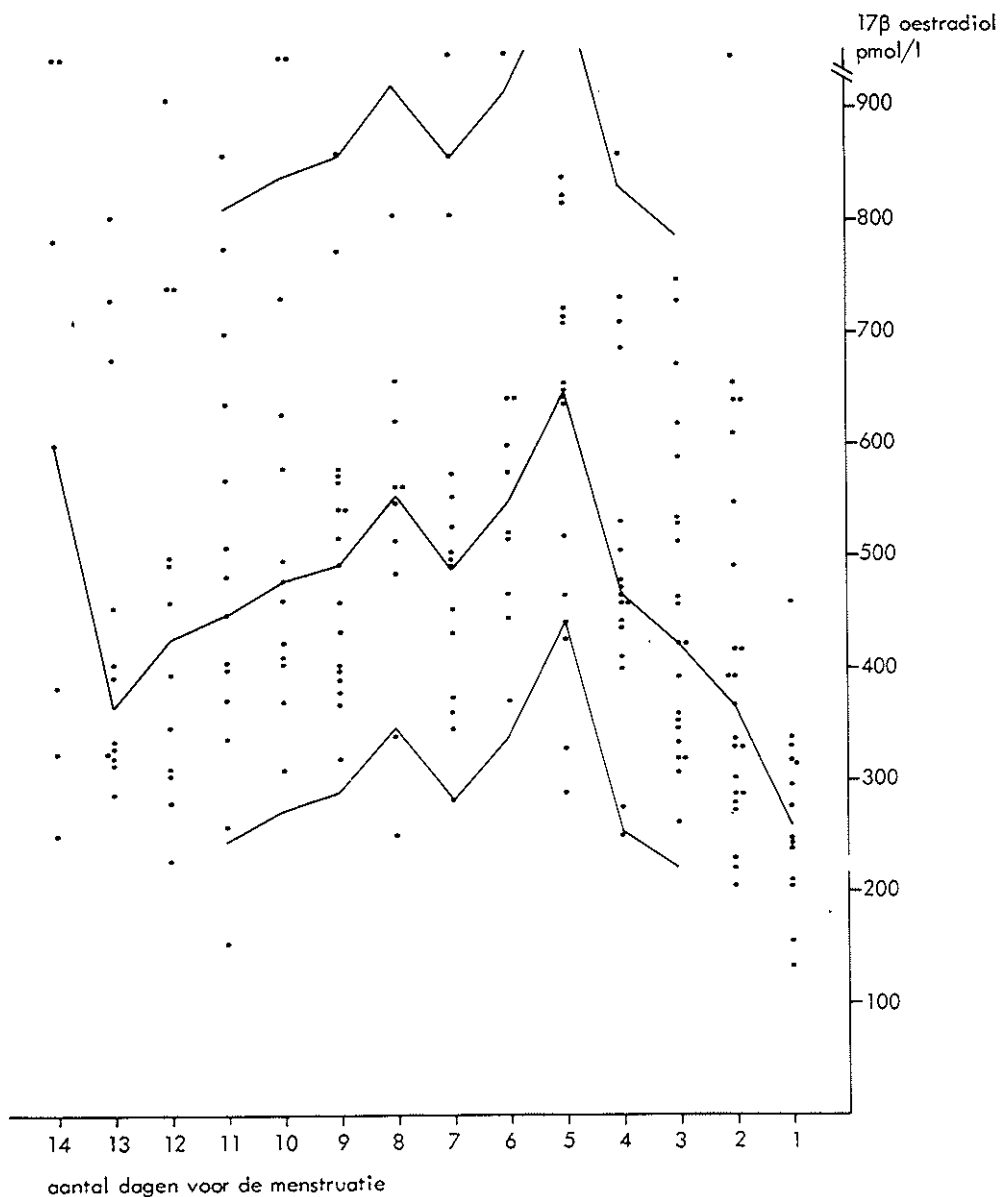
Uit figuur 4-1 is af te lezen wat de duur van de luteale fase is, wanneer als criterium voor luteale functie een minimum plasmaconcentratie van  $6,4 \text{ nmol/l}$  ( $0,20\mu\text{g}\%$ ) progesteron wordt gesteld (dit is een veel gebruikte grensconcentratie en is ook een concentratie die in dit onderzoek in de follikulaire fase - d.w.z. meer dan 16 dagen vóór de menstruatie - nooit werd gezien). Tien dagen vóór de menstruatie waren alle plasma progesteronconcentraties boven de  $6,4 \text{ nmol/l}$ . Dit betekent dat bij alle 12 op die dag geprikte vrouwen op dat tijdstip een CL aanwezig was. In figuur 4-3 zijn van de dagen 10 t/m 16 vóór de menstruatie dezelfde gegevens in een staafdiagram weergegeven. Op dag 12 en 13 is bij ongeveer de helft van de vrouwen al een luteale functie van minstens  $6,4 \text{ nmol/l}$  aanwezig, op dag 14 t/m 16 al bij 6 van de 25.

Voor het verkrijgen van de referentiecurven van de plasmaconcentratie van  $17\beta$ -oestradiol en  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron werden niet alle plasmamonsters gebruikt. Voor de curve van het  $17\beta$ -oestradiol (figuur 4-4) werden alle monsters vanaf 14 dagen vóór de menstruatie gebruikt (dag



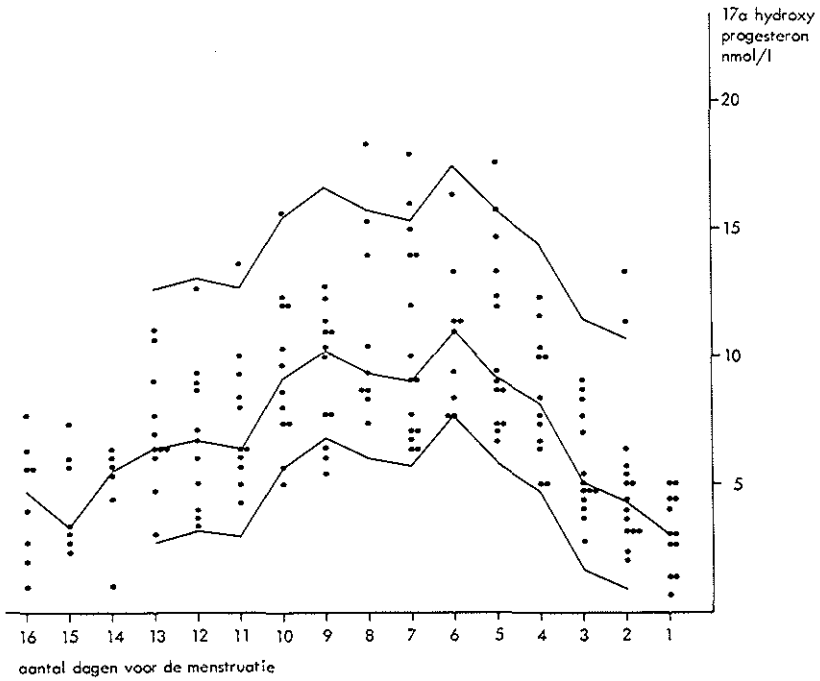
Figuur 4-3: Het aantal plasmaprogesteronconcentraties boven en onder de grens van 6,4 nmol/l 10 tot 16 dagen voor de menstruatie (de grens is arbitrair; aangenomen wordt dat CL-functie aanwezig is als de progesteronconcentratie 6,4 nmol/l is).

15 en 16 werden weggelaten, omdat deze dagen buiten de luteale fase vallen) en voor de curve van het  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron (figuur 4-5) werd op dagen dat er veel monsters waren -dag 2 en 3 vóór de menstruatie- een willekeurige selectie gemaakt. Helaas was voor de  $17\alpha$ -hydroxyprogesteronbepaling ook in een aantal gevallen óf het plasmamonster zoek óf reeds volledig gebruikt voor de andere bepalingen zodat op 2 dagen -dag 6 en 8 vóór de menstruatie- slechts 9 getallen



Figuur 4-4: Referentiewaarden van het 17β-oestradiol in het plasma van 217 vrouwen één tot 14 dagen voor de menstruatie met de lijn door de medianen van de plasmaconcentraties van elke cyclusedag en de onderste en bovenste referentielijn (verkregen als in figuur 4-1).





Figuur 4-5: Referentiewaarden van de 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentratie in het plasma van 176 vrouwen met de lijn door de medianen van de plasmaconcentraties van elke cyclusdag en de onderste en bovenste referentielijn(verkregen als in figuur 4-1).

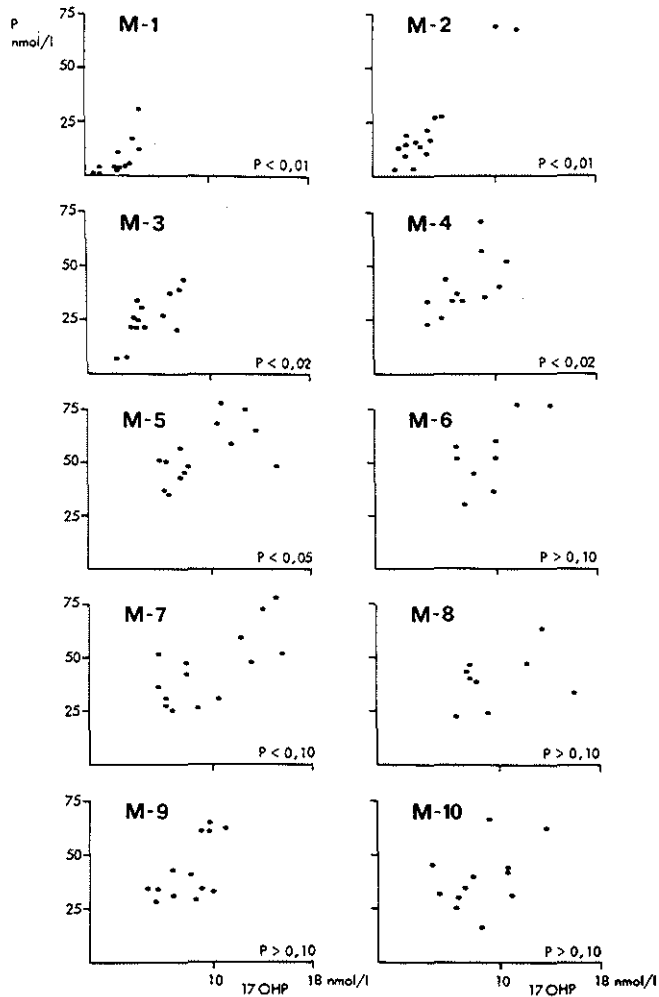
voorhanden waren. Op dezelfde wijze als voor het plasmaprogesteron zijn ook voor plasma-17 $\beta$ -oestradiol en 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron onderste en bovenste referentielijnen getrokken (figuur 4-4 en 4-5).

#### 4.1.3. Correlatie tussen de concentraties van het plasmaprogesteron, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron en 17 $\beta$ -oestradiol in de luteale fase.

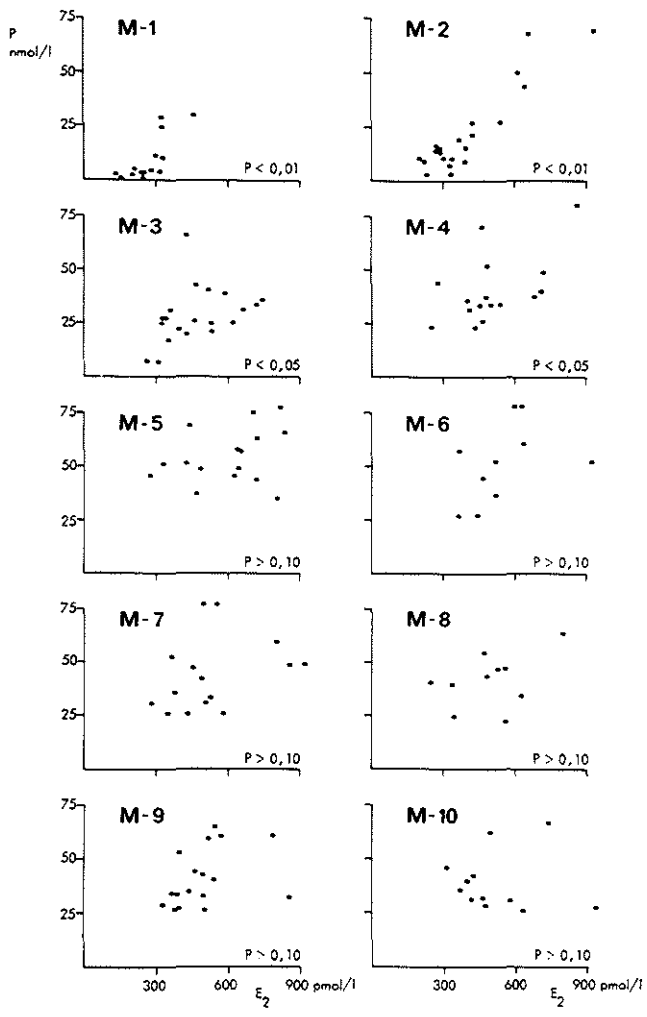
De plasmaconcentraties van het progesteron en het 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, hormonen die beide hoofdzakelijk door de geluteïniseerde granulosa-cellen worden gemaakt, vertonen per cyclusdag in de tweede helft van de luteale fase een goede correlatie (toets van Spearman, figuur 4-6). In de eerste helft van de luteale fase is er geen duidelijke correlatie (figuur 4-6).

Tussen de plasmaconcentratie van progesteron en 17 $\beta$ -oestradiol, hormonen die door verschillende cellen van het CL worden geproduceerd, is de correlatie veel slechter dan tussen het plasmaprogesteron en het plasma 17 $\alpha$ -progesteron (fig. 4-7). Hoewel de lijn door de medianen van de plasmaconcentraties van beide hormonen ongeveer hetzelfde verloop heeft in de luteale fase, is alleen vlak vóór de menstruatie de correlatie significant (toets van Spearman,  $p < 0,05$ ) tussen de concentraties van de hormonen. Op de andere luteale dagen is er nauwelijks een correlatie.

De correlatie tussen de plasmaconcentraties van 17 $\beta$ -oestradiol en 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron is eveneens gering. Alleen op dag 1, 2, 6 en 7 is de correlatie significant (toets van Spearman,  $p < 0,05$ ).



Figuur 4-6: De correlatie van de concentratie van het progesteron(P) en het 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP) in de plasmamonsters die één (M-1) tot maximaal 10 (M-10) dagen voor de menstruatie zijn afgenomen bij de vrouwen van de referentiegroep.



Figuur 4-7: De correlatie van de concentratie van het progesteron(P) en het 17β-oestradiol (E<sub>2</sub>) van de plasmamonsters die verkregen werden één (M-1) tot maximaal 10 (M-10)dagen vóór de menstruatie bij de vrouwen van de referentiegroep.

#### 4.1.4. Bespreking van de referentiewaarden.

Vooraf voor de concentratie van het plasmaprolactine is het belangrijk zelf referentiewaarden te hebben omdat de bovengrens van "de normale prolactineconcentraties" sterk per auteur verschilt. Wijss e.a. (1977) beschouwen alle concentraties < 15 ng/ml, Kleinberg e.a. (1977) alle concentraties < 25 ng/ml en Haesslein en Lamb (1976) zelfs alle concentraties < 40 ng/ml als "normaal". Over de niet-normale verdeling van de plasmaprolactineconcentraties wordt meestal niet gesproken. Ook de leverancier van de voor dit onderzoek gebruikte kit (IRE) gaat hierop niet in bij het vermelden van "de normaalwaarden" in de bijsluiters. Tweemaal de door de leverancier opgegeven standaardafwijking is echter groter dan het gemiddelde, zodat van een normale verdeling in het referentiemateriaal van de fabrikant geen sprake kan zijn.

De in dit onderzoek gevonden hoogste waarde voor de plasmaconcentratie van het prolactine (12,7 ng/ml) in de referentiegroep is laag in vergelijking tot de grenzen die in de literatuur staan vermeld. Een toevallige fout in de serie waarin de referentieconcentraties werden bepaald is niet mogelijk, omdat de uitkomst van het "meelopend" monster van de plasmapool vrijwel gelijk was aan de gemiddelde concentratie van de plasmapool.

De absolute waarden van de plasmaconcentraties van de controlegroep zijn overigens van minder belang omdat de referentiewaarden in de eerste plaats voor een vergelijking met de plasmaconcentraties van de te onderzoeken patienten zullen worden gebruikt. Om inter-assayvariatie te vermijden werden de plasmamonsters van de controlegroep en van de patientengroep (in de eerste cyclus) in één serie bepaald.

Het maken van een "normaalcurve" van de progesteron- $17\beta$ -oestradiol- en  $17\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentratie in het plasma wordt meestal gedaan aan de hand van een klein aantal vrouwen die longitudinaal in de cyclus zijn vervolgd

(Ross e.a.,1970; Mishell e.a., 1970; Lundy e.a.,1974).Alleen Landgren e.a.(1980)onderzochten longitudinaal een grote groep vrouwen. Het nadeel van bijna al dergelijke onderzoeken ligt in de selectie die is opgetreden bij de vrijwilligsters(meestal jonge analistes of verpleegsters die nog niet bewezen hebben fertiel te zijn).

Een dergelijk nadeel is niet aanwezig in de controlegroep die voor dit onderzoek werd gebruikt. Alle controlevrouwen waren minstens éénmaal zwanger geweest en hun leeftijd verschilde nauwelijks van de leeftijd van de patientengroep. Niet uitgesloten kan worden dat er vergissingen zijn gemaakt met het invullen van de antwoordbriefjes met als gevolg een onjuiste berekening van de cyclusdag. Als gevolg van de strengere criteria die aan de controlegroep van dit onderzoek werden gesteld, en ter vermindering van een te grote belasting was het noodzakelijk het onderzoek transversaal uit te voeren in plaats van longitudinaal.

In tegenstelling tot de bevinding van Kletzky e.a.(1974) is er geen lognormale verdeling van de referentiewaarden van de plasmaprogesteronconcentratie. Het verschil in uiterste referentiewaarden,die verkregen worden met een logaritmische schaal en een normale schaal langs de Y-as, is gering. Bij de bewerking van de hormoonconcentraties bij de patienten is gebleken, dat gebruikmaking van de uiterste referentiewaarden verkregen uit figuur 4-2 met een logaritmische schaalverdeling geen essentiële verschillen oplevert ten opzichte van de referentiewaarden verkregen uit figuur 4-1 met een lineaire verdeling. Bij de verdere bewerking van de patientengegevens is om deze reden alleen gebruik gemaakt van de referentiewaarden zoals die verkregen zijn uit figuur 4-1.

Zowel 17 $\beta$ -oestradiol als progesteron hebben een invloed op de uitrijping van het endometrium. Een bepaald verband per cyclusdag tussen de plasmaconcentratie van beide hormonen lijkt daarom zeer waarschijnlijk. Echter alleen aan het einde van de luteale fase is om onduidelijke redenen een significante correlatie aanwezig, in een periode waarin deze onder-

linge relatie het minst noodzakelijk lijkt (de implantatie heeft al plaatsgevonden).

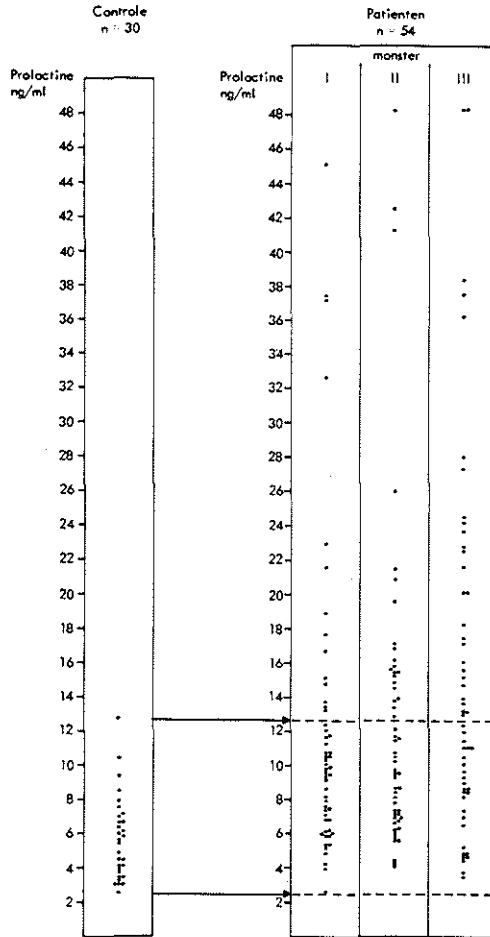
Het is jammer, dat voor dit onderzoek geen eigen referentiemateriaal van fertiele vrouwen aanwezig is om de BTC en de uitrijping van het endometrium te beoordelen. In het bijzonder is dit jammer voor de beoordeling van het endometrium omdat hierbij een zekere mate van subjectiviteit verwacht mag worden. Het verkrijgen van endometriumbiopsiën van controlevrouwen moet echter als te belastend worden beschouwd. Een oordeel dat door velen wordt gedeeld, aangezien in de literatuur een dergelijk onderzoek niet te vinden is.

#### 4.2.1. De plasmaprolactineconcentraties in de patientengroep.

Figuur 4-8 geeft weer de uitkomsten van de bepalingen van de prolactineconcentratie in het plasma in de eerste cyclus van de 54 patienten. De plasmaconcentratie van prolactine van de patienten is voor alle 3 tijdstippen in de luteale fase steeds significant hoger dan dat van de controlegroep. De prolactineconcentratie in het eerst verzamelde plasma-monster was in 14 gevallen (36%) hoger dan de hoogste concentratie van de controlegroep (12,7 ng/ml). In het tweede plasma-monster was dit aantal 21 (39%) en in het derde plasmamonster 27 (50%). Bij 10 patienten (19%) waren alle drie concentraties van het plasmaprolactine boven de hoogste referentieconcentratie. Bij slechts 23 patienten (43%) werd geen enkele plasmaconcentratie boven deze grens gevonden.

Om de invloed van het prolactine te kunnen beoordelen op factoren die gerelateerd kunnen zijn aan de functie van het CL, zijn de patienten naar de hoogte van de prolactineconcentraties als volgt ingedeeld:

- hyperprolactinemie (21 patienten): minstens 2 van de gevonden plasmaconcentraties en het gemiddelde van de 3 concentraties zijn hoger dan de hoogste concentratie van de controlegroep (12,7 ng/ml).
- normoprolactinemie (27 patienten): maximaal één concen-



Figuur 4-8: De plasmaprolactineconcentraties van een referentiegroep van 30 vrouwen in de linker (enkelvoudige) kolom en in de overige kolommen de prolactineconcentraties van alle 54 patienten die driemaal in de luteale fase van de eerste onderzoek-cyclus geprikt werden.



tratie hoger en het gemiddelde van de 3 concentraties is lager dan de hoogste concentratie van de controlegroep.

- Overigen (6 patienten): deze restgroep kan niet worden ingedeeld volgens genoemde criteria.

#### 4.2.2. Bespreking.

Wanneer de zojuist beschreven indeling wordt gebruikt, hebben 39% van de patienten een hyperprolactinemie. Alle onderzochte patienten waren alleen op grond van "een onbegrepen infertiliteit" geselecteerd. Bij een groot aantal van hen was de plasmaprolactineconcentratie niet bekend op het tijdstip dat ze tot dit onderzoek werden toegelaten. Ook anderen (Lenton e.a., 1977; van Dijk e.a., 1979) vinden bij patienten met een onbegrepen infertiliteit vaak verhoogde prolactineconcentraties in het plasma.

De oorzaak van de verhoogde prolactineconcentraties bij de patienten van dit onderzoek is niet met zekerheid te zeggen. Medicijngebruik lijkt onwaarschijnlijk, omdat dit nauwkeurig is nagevraagd. Een andere mogelijke oorzaak is de aanwezigheid van een prolactineproducerend (micro)adenoom. Het aantonen, maar ook uitsluiten, van een eventueel aanwezig microadenoom met behulp van een sellaplanigram is echter moeilijk (Vezina en Sutton, 1974; Swanson en du Boulay, 1975). Bij een drietal van de hier beschreven patienten met een duidelijke hyperprolactinemie vertoonde het sellaplanigram geen afwijkingen. In de andere gevallen werd een planigram niet verricht, omdat de aanwezigheid van een hyperprolactinemie vaak pas later bekend werd. Ook met een TRH-test is de aanwezigheid van een prolactineproducerend adenoom waarschijnlijk te maken. De resultaten van deze test zullen onder 4.4.3. worden besproken. Een andere oorzaak van hyperprolactinemie kan "stress" zijn (Koninkx, 1978). Een gynaecologisch onderzoek komt als mogelijke stressfaktor niet in aanmerking: de patienten

werden niet vóór of na de bloedafname onderzocht en wisten dit ook. Het derde bloedmonster werd altijd vóór de microcurettage afgenomen. Bij 29 van de 54 patienten bevatte het derde plasmamonster echter wel de hoogste prolactineconcentratie, zodat de gedachte aan de microcurettage die nog moest worden verricht, zeker een rol kan hebben gespeeld. Statistisch was de concentratie van prolactine in het derde plasmamonster echter niet significant het hoogst (toets van Friedman). Misschien kan ook sterke kinderwens reden zijn van een verhoogde plasmaprolactineconcentratie. Uit dit onderzoek zijn echter geen gegevens naar voren gekomen die als bewijs kunnen dienen voor deze suggestie.

#### 4.3. Parameters voor de corpus-luteumfunctie in de patientengroep.

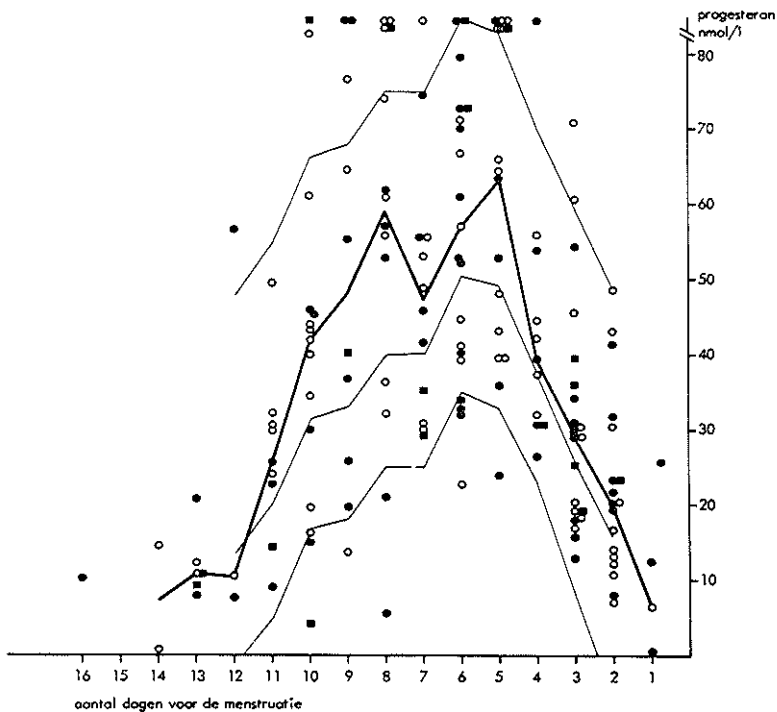
##### 4.3.1. Plasmaprogesteronconcentraties.

In figuur 4-9 zijn de plasmaprogesteronconcentraties in de eerste onderzochte cyclus van 52 patienten uitgezet. Twee patienten werden tijdens deze cyclus zwanger, zodat het niet mogelijk is bij hen de progesteronconcentraties uit te zetten met als referentietijdstip het begin van de volgende menstruatie. De vraag of de plasmaprogesteronconcentratie in de patientengroep hoger of lager is dan in de controlegroep werd op de volgende manieren bekeken:

- vergelijking van het aantal plasmaprogesteronconcentraties onder de onderste en boven de bovenste referentielijn in de patienten en in de referentiegroep. In de referentiegroep is dit 5%, aangezien de onderste en bovenste referentielijn zo gekozen zijn. In de patientengroep liggen 11 van de 97 plasmaprogesteronconcentraties onder de onderste en 17 boven de bovenste referentielijn in de periode van dag 10 tot en met dag 4 vóór de menstruatie. Deze aantallen en met name het aantal lage plasmaprogesteronconcentraties zijn nauwelijks groter dan de verwachte 5%.

- vergelijking per cyclusdag van de plasmaconcentraties in de patiënten- en in de controlegroep. In de patiëntengroep lijkt de spreiding van de concentraties groter dan in de controlegroep. Op geen enkele cyclusdag is er een significant verschil tussen beide groepen (toets volgens Wilcoxon). In de patiëntengroep loopt de lijn door de medianen op de meeste cyclusdagen iets hoger dan in de controlegroep (Figuur 4-9).

Als conclusie kan gesteld worden dat er geen duidelijk verschil in plasmaprogesteronconcentraties is tussen beide groepen.



Figuur 4-9: Plasmaconcentraties van de 52 infertiele patienten met een lijn door de medianen van de plasmaconcentraties van elke cyclusdag. Tevens zijn ingetekend de medianenlijn en onderste en bovenste referentielijnen van de referentiegroep. Afhankelijk van de concentraties van het prolactine in het plasma zijn de patienten verschillend weergegeven (● hyperprolactinemie, ○ normoprolactinemie, ■ dubieuze hyperprolactinemie).

De 11 plasmaprogesteronconcentraties die onder de onderste referentielijn vielen, waren van 10 verschillende patienten. Van de 9 patienten met één progesteronconcentratie beneden de onderste referentielijn, hadden 7 in de periode tussen dag 10 en 4 vóór de menstruatie een progesteronconcentratie, die wél boven de onderste referentielijn lag. De 17 progesteronconcentraties boven de bovenste referentielijn zijn van 11 verschillende patienten van wie 6 patienten ook een progesteronconcentratie onder de bovenste referentielijn hebben.

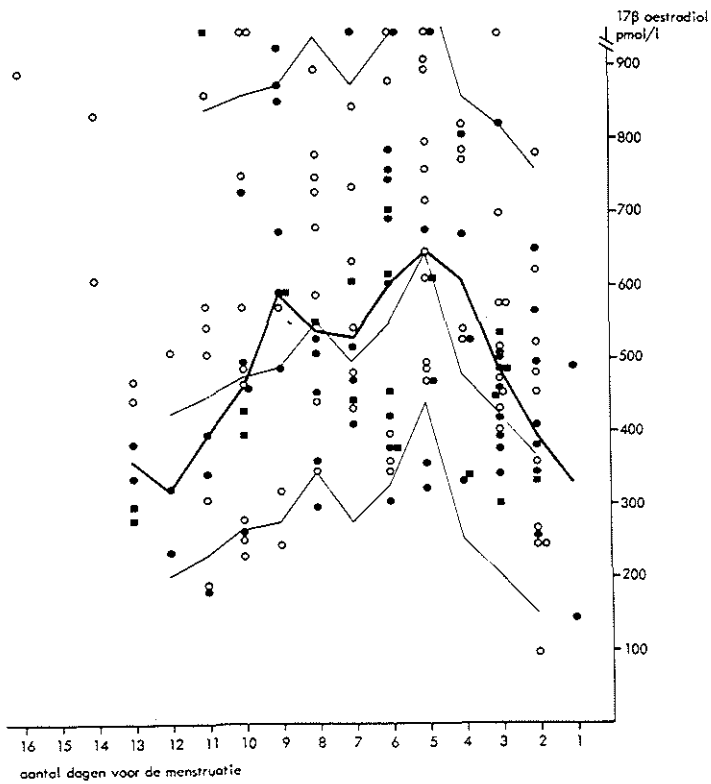
Het plasmaprolactine heeft geen duidelijke invloed op de progesteronconcentratie (figuur 4-9). Ook de afwijkende progesteronconcentraties zijn over de hyper- en normoprolactinemische groep vrijwel evenredig verdeeld.

#### 4.3.2. Plasma-17 $\beta$ -oestradiolconcentraties

In figuur 4-10 zijn alle 17 $\beta$ -oestradiolconcentraties in het plasma van de 52 patienten uit de eerste cyclus weergegeven. Door dezelfde vergelijkingen te maken als met de plasmaprogesteronconcentraties zijn in geen enkel opzicht verschillen te vinden tussen de concentraties van 17 $\beta$ -oestradiol in het plasma van de patienten en die van de controlegroep.

Acht plasma-17 $\beta$ -oestradiolconcentraties (van 7 verschillende patienten) liggen onder de onderste referentielijn. Zes van de 7 patienten hebben in de periode van 10 en 4 dagen vóór de menstruatie echter ook minstens één concentratie boven die ondergrens.

Evenals voor het plasmaprogesteron bestaat er ten aanzien van het 17 $\beta$ -oestradiol geen verschil tussen de normo- en hyperprolactinemische groep. Van de 7 patienten met een afwijkende 17 $\beta$ -oestradiolconcentratie behoren er 4 tot de hyperprolactinemische en 3 tot de normoprolactinemische groep.

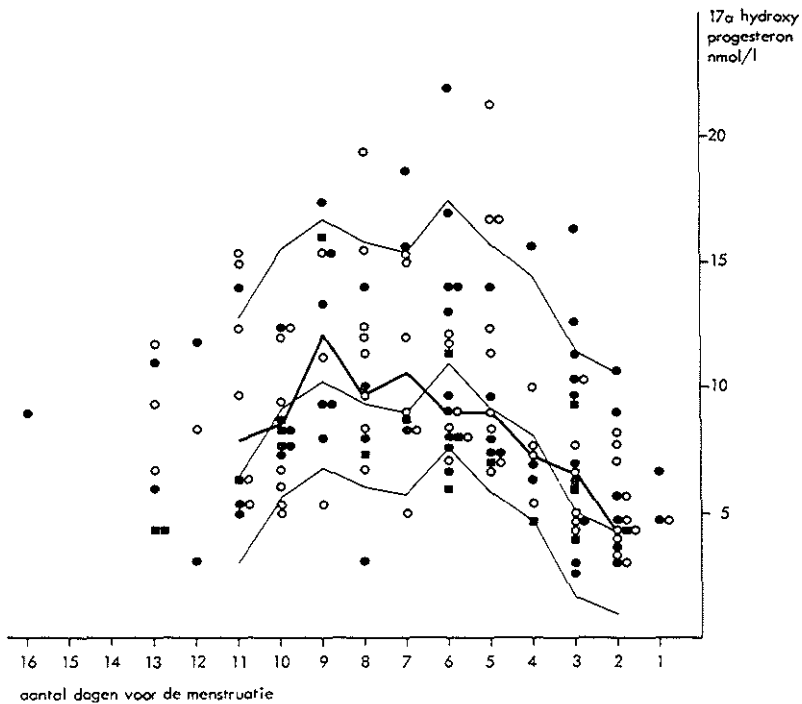


Figuur 4-10: De 17β-oestradiolconcentraties in het plasma van de 52 infertiele patienten op dezelfde wijze uitgezet als de plasmaprogesteroonconcentraties van deze patienten.

#### 4.3.3. Plasma-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentraties.

Alle plasma 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentraties van de 52 patienten zijn in figuur 4-11 weergegeven. In geen van de vergelijkingen die ook werden gemaakt t.a.v. het progesteron en 17 $\beta$ -oestradiol in het plasma kan verschil worden gevonden tussen de plasmaconcentraties van de controle- en de patientengroep. Acht 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentraties van 7 patienten liggen onder de onderste referentielijn.

De hoogte van de plasmaconcentratie van prolactine heeft geen invloed op de 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentratie (figuur 4-11).



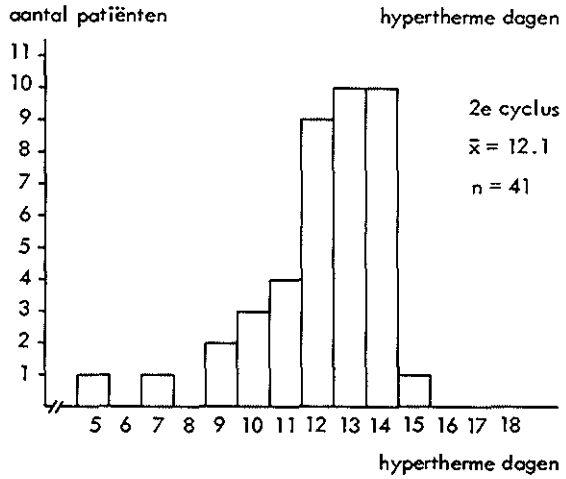
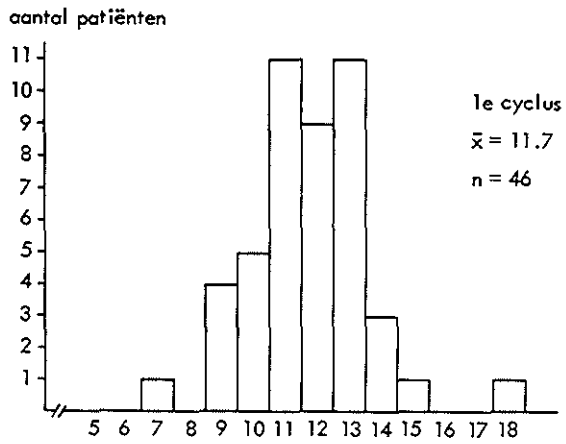
Figuur 4-11: De plasmaconcentraties van het 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron van de 52 infertiele patienten op dezelfde wijze uitgezet als de plasmaproogesteronconcentraties van deze patienten.

#### 4.3.4. Bespreking van de hormoonconcentraties in de patientengroep.

Bij de beoordeling van de CL-functie aan de hand van de plasmaprogesteron-,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron- en  $17\beta$ -oestradiolconcentraties komt als nadeel naar voren, dat slechts driemaal een bloedmonster per cyclus is afgenomen. Dit geldt vooral wanneer één of meer monsters op een ongunstig tijdstip vóór de menstruatie zijn verkregen. In het artikel van Abraham e.a. (1974), dat indertijd bij het begin van dit onderzoek als leidraad diende voor de beoordeling van de hormoonproductie van het CL, stond vermeld dat 3 bloedmonsters voldoende zijn voor een goed oordeel over de CL-functie, maar er stond ook aangegeven dat deze monsters tussen dag 11 en 3 vóór de menstruatie moeten zijn geprikt. Volgens Abraham e.a. is een som van 15 ng/ml (48 nmol/l) van 3 plasmaprogesteronconcentraties op willekeurige dagen in de luteale fase tussen dag 11 en 3 vóór de menstruatie voldoende voor een normale CL-functie, d.w.z. gemiddeld 5 ng/ml (16 nmol/l). In de controlegroep van dit onderzoek verloopt de onderste referentielijn tussen dag 10 en 4 beduidend boven deze concentratie, zodat de criteria van dit onderzoek voor het eventueel aanwezig zijn van een CLI strenger zijn.

Het grotere aantal hoge plasmaprogesteronconcentratie in de patientengroep dan in de referentiegroep is niet te verklaren. Een hoge plasmaprogesteronconcentratie lijkt geen oorzaak voor infertiliteit te kunnen zijn. Na polyovulatie komt het namelijk tot een hoge concentratie van het progesteron in het plasma door de aanwezigheid van meerdere corpora lutea, terwijl dan toch het tot standkomen van zwangerschap zeker mogelijk is (Schenker en Wenstein, 1978).

Hoewel de patientengroep niet duidelijk verschilt van de referentiegroep wat betreft de plasmaconcentraties van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol, zou dit wel het geval kunnen



Figuur 4-12: Duur van de hypertherme fase van de BTC in de eerste en tweede onderzoekscyclus bij de infertiele patienten.

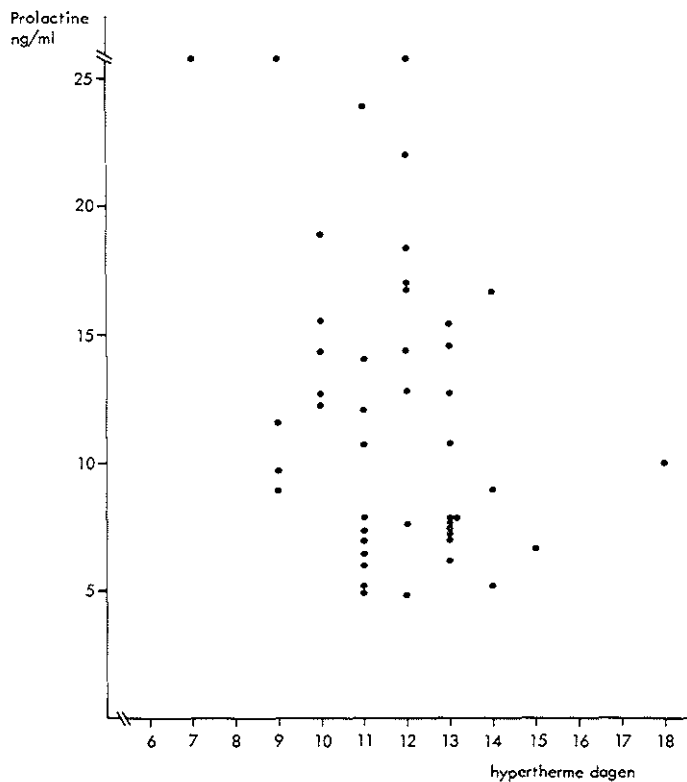


zijn wat betreft de verhouding tussen de concentraties van deze hormonen per vrouw. Wanneer de verhouding van de concentraties van deze hormonen in de patientengroep op dezelfde wijze uitgezet worden als gedaan is in de controlegroep in figuur 4-7 dan blijkt er geen verschil in de verhouding te zijn tussen de groepen. Gezien de grote spreiding in de controlegroep was dit eigenlijk ook niet te verwachten.

#### 4.4.5. Basaaltemperatuurcurven.

De patienten hielden de eerste twee maanden de BTC bij ter beoordeling van de duur van de hypertherme fase. In figuur 4-12 is de duur van de hypertherme fase in de eerste en tweede onderzochte cyclus weergegeven. Van de eerste cyclus waren 50 en van de tweede cyclus 47 BTC's ter beschikking voor beoordeling. In verband met vakantie, met name tijdens de tweede cyclus of omdat patienten waren vergeten de curve bij te houden, of omdat de curve was kwijtgeraakt, ontbraken 4 respectievelijk 5 curven van de eerste en tweede cyclus. In beide cycli werden 2 vrouwen zwanger. Twee van de 50 BTC's van de eerste cyclus en 4 van de 47 BTC's van de tweede cyclus bleken monofasisch. Twee patienten die in de eerste cyclus een monofasische BTC vertoonden, ovuleerden wel in die cyclus zoals blijkt uit de plasmapro-gesteronconcentraties en de microcurettementen. De gemiddelde duur van de hypertherme fase was in de eerste cyclus 11,7 en in de tweede cyclus 12,1 dagen. Een afwijkende duur van de hypertherme fase, d.w.z. < 10 dagen, werd in de eerste cyclus 5 keer en in de tweede cyclus 4 keer gezien. Slechts één patiente (nr.23, zie 4.10.) had in beide cycli zo'n korte hypertherme fase. Vijf patienten hadden een gemiddelde hypertherme fase over beide cycli kleiner dan 10 dagen. Bij 38 vrouwen was de BTC zowel in de eerste als in de tweede cyclus aanwezig en bifasisch. Bij 14 van deze vrouwen verschilde de duur van de hypertherme fase in beide cycli 2 tot (max.) 5 dagen.

In figuur 4-13 is de gemiddelde plasmaprolactineconcentratie van de drie bepalingen in de luteale fase uitgezet tegen de duur van de hypertherme fase. Er is geen significante correlatie (toets van Spearman) tussen de duur van de hypertherme fase en de plasmaconcentratie.



Figuur 4-13: Vergelijking van de gemiddelde plasmaprolactineconcentratie en de duur van de hypertherme fase van de BTC bij 46 infertiele patienten van wie de BTC van de eerste onderzoekscyclus beschikbaar en beoordeelbaar was.

#### 4.3.6. Microcurettementen.

Van de 54 patiënten ondergingen 53 een microcurettagage. Eén vrouw zag zo tegen deze ingreep op - ze had vroeger al eens een microcurettagage ondergaan - dat deze niet werd verricht. Eén microcurettagage mislukte omdat het ostium internum niet kon worden gepasseerd en éénmaal werd zo weinig weefsel verkregen dat een goede datering niet mogelijk was. Zodoende waren er 51 microcurettementen aanwezig ter datering. In tabel 4-1 is het resultaat van de beoordeling van de microcurettementen weergegeven. Van elk voor de datering gebruikt criterium zijn de uitkomsten vermeld. In figuur 4-14 is de verhouding tussen de histologische datering en de feitelijke cyclusdag uitgezet. Negenendertig microcurettementen zijn wel in fase en twaalf niet. Deze laatste werden alle herbeoordeeld. De oorspronkelijke datering hoefde nooit gewijzigd te worden. Twee microcurettementen lopen 2 dagen in ontwikkeling voor. Tien microcurettementen vertonen "achtergebleven secretie", waarvan twee zodanig dat er twijfel rees of er wel een ovulatie had plaatsgevonden (datering: dag 15). Eén microcurettement vertoonde een onregelmatig uitgerijpte secretie en was ook niet in fase. In drie gevallen bestond er een discrepantie tussen de uitrijping van de klierbuizen en het stroma, in één daarvan kwam de datering wel overeen met de cyclusdag. In twee preparaten werd naast endometrium ook cervixweefsel gevonden. In beide gevallen was er sprake van achtergebleven secretie (2 en 3 dagen). Vermoedelijk is dit endometrium verkregen uit het onderste deel van het corpus uteri, waar fysiologisch de secretie achterblijft.

In twee gevallen werd de microcurettagage uitgevoerd in de cyclus dat patiënte zwanger werd (de duur van de kinderloosheid bedroeg bij deze patiënten ruim 4 en 7 jaar). In hoeverre het endometrium bij deze patiënten in fase is, kan alleen aan de hand van de BTC worden beoordeeld. Wanneer de eerste dag van de hypertherme fase wordt gesteld op

Tabel 4-1: Beoordeling van 51 microcurettementen en de feitelijke cyclusdag. Aangegeven is hoe de verschillende criteria gradueel beoordeeld zijn. Indien er een discrepantie bestond tussen de uitrijping van de klierbuizen en het stroma, dan is een dubbele datering weergegeven. De

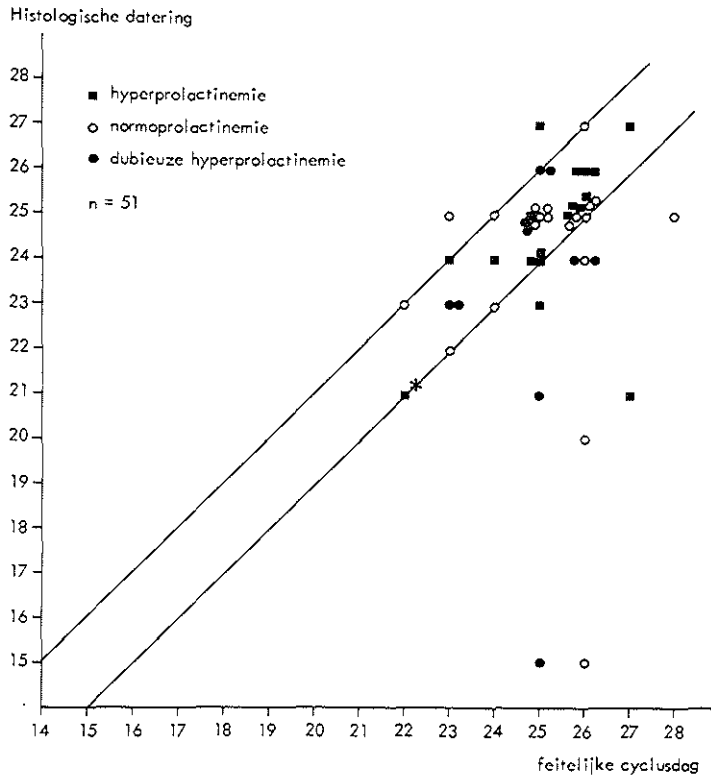
Patienten- nummer	MITOSEN			KLIERBUIZEN			
	Opper- vlakte- epitheel ja / nee	klier- buizen	stroma	vacuolisatie sub- nucleair	supra nucleair	prolife- ratie	secretie in lumen
1	ja	-	+	-	-	+++	+
2	ja	-	+	+	-	++	+
3	ja	-	+	-	-	+++	+
4	ja	-	+	-	-	++	+
5	ja	-	+	-	-	+++	+
6	ja	-	+	-	-	++	+
7	ja	-	+	+	-	+++	+
8	ja	-	+	+	-	++	-
9	ja	-	+	-	-	+++	+
10	ja	-	+	-	-	++	+
11	ja	-	+	+	-	++	-
12	ja	-	+	-	-	+++	++
13	ja	-	+	-	-	+++	+
14	ja	-	+	-	-	+++	+
15	ja	-	+	-	-	+++	-
16	ja	-	+	-	-	+++	+
17	ja	-	-	-	-	+++	+
18	ja	-	+	-	-	++	+
19	ja	-	+	-	-	+++	-
20	ja	-	+	-	-	++	+
21	ja	-	+	-	-	+++	+
22	ja	-	+	+	+	+	+
23	ja	-	+	+	+	++	+
24	ja	-	+	-	-	+++	+
25	ja	-	+	-	-	++	+
26	ja	-	+	-	-	+++	+
27	ja	-	+	+	-	++	+
28	ja	-	+	-	-	+++	++
29	ja	-	+	-	-	+++	++
30	ja	-	+	-	-	++	++
31	ja	-	+	-	-	++	++
32	ja	-	+	-	-	+++	+
33	ja	-	+	+	+	++	+
34	ja	-	+	-	-	+++	++
35	ja	-	+	-	-	+++	+
36	ja	-	+	-	-	+++	++
37	ja	-	+	-	-	+++	++
38	ja	-	+	-	-	+++	+
39	ja	-	+	-	-	+++	+
40	ja	-	+	-	-	++	+
41	ja	-	+	-	-	+++	+
42	ja	-	-	-	+	+	+
43							
44	ja	-	+	-	+	++	+
45	ja	-	+	-	-	++	+
46	ja	-	+	-	-	+++	++
47							
48	ja	-	+	-	-	+++	+
49							
50	ja	-	+	-	-	+++	+
51	ja	-	+	-	-	++	+
52	ja	-	+	-	-	+++	+
53	ja	-	+	-	-	+++	+
54	ja	-	+	-	-	+++	+

feitelijke cyclusdag staat tussen haakjes bij de twee patiënten die gravida werden in de cyclus waarin de microcurettage werd verricht.

\* onregelmatig verdeelde secretie

\*\* naast endometrium ook cervixweefsel aanwezig

oedeem	STROMA				INFILTRATIE			feitelijke cyclusdag
	tussen de klieren	Pseudo arteriolen	deciduale verandering subepitheliale	lymfocyten	segment-kernige leukocyten	histologische tering		
+	++	++	+	+	-	24	25	
+	-	+	-	+	-	19/22	26	
+	++	+	++	+	+	25	26	
+	-	-	-	+	-	24	25	
+	++	+	+	+	-	25	25	
++	+	+	-	+	-	23	23	
+	++	+	+	+	+	25	25	
+	-	-	-	+	-	15	26	
+	+++	+	++	+	-	25	26	
++	+	+	+	+	+	24	(25)	
+	-	-	-	+	-	15	25	
+	+++	++	++	+	++	25	26	
+	+++	++	+	+	+	25	25	
+	++	++	+	+	+	25	25	
+	++	++	+	+	++	26	26	
+	+++	++	+	+	+	25	26	
+	++	+	++	+	++	26	25	
++	+	+	-	+	-	23	22	
-	+++	+++	++	+	+++	27	27	
++	-	+	-	+	-	23	24	
+	++	+	+	+	+	27	25	
+	-	-	-	+	-	19/23	25	
+	-	-	-	-	-	21x	27	
+	-	+	-	+	+	23	25	
++	++	+	+	+	-	24	26	
+	++	++	++	+	+	26	26	
++	-	-	-	+	-	19/23	22	
+	++	++	+	++	-	24	23	
+	++	++	++	++	-	25	26	
++	+	+	-	+	-	23	24	
+	++	++	+	+	-	24	24	
+	+	++	+	+	-	24	26	
+	-	-	-	+	-	22	23	
+	++	+	+	+	+	26	25	
+	++	+	+	+	+	25	23	
+	+	+	+	+	+	25	26	
+	+	+	+	+	+	25	26	
-	++	++	++	+	++	27	26	
+	+	+	-	+	-	24**	26	
+	+	+	+	+	+	25	25	
+	+	+	+	+	+	25	25	
+	-	-	-	+	-	23	23	
+	+	+	-	+	-	24	geen microcur. uitgevoerd	
++	+	+	+	+	+	25	25	
+	+	+	+	+	+	25	24	
+	++	++	++	+	+	26	te weinig weefs. 26	
++	++	++	++	+	+	25	mislukt (25)	
+	+	++	+	+	+	25	26	
+	++	++	+	+	+	25	26	
+	+	+	+	+	-	25**	28	
+	++	+	+	+	-	25	25	



Figuur 4-14: Vergelijking van de histologische datering van de endometriumbiopsie met de feitelijke cyclusedag bij de infertiele patienten. De twee lijnen geven de geaccepteerde foutenmarge van één dag aan.

\* endometriumbiopsie met discrepantie van uitrijping tussen klierbuizen en stroma.

de dag 15 (gelijk Noyes e.a., 1950), is met behulp van de BTC een vergelijk mogelijk met de histologische datering. Zo beoordeeld kwam in beide gevallen de uitrijping van het endometrium overeen met de cyclusdag. De afloop van beide zwangerschappen was voorspoedig: à terme werd een gezond kind geboren.

#### 4.3.7. Bespreking.

In 10 van de 51 microcurettementen werd de diagnose "achtergebleven secretie" gesteld, dat is in bijna 20%. In twee gevallen is dit mogelijk toe te schrijven aan een verkeerd uitgevoerde microcurettagage, waarbij endometrium laag i.p.v. hoog uit de fundus werd verkregen. De gebruikte Novak curette, waarmee endometrium werd verkregen zonder te zuigen, voldeed goed gezien het grote aantal microcurettementen, die voor beoordeling geschikt waren. In het materiaal van Driessen e.a. (1980) vallen 56 van de 190 curettementen uit voor datering omdat er te weinig weefsel was óf omdat de microcurettagage vóór de ovulatie had plaatsgevonden.

Bij bestudering van de gegevens van tabel 4-1 blijkt dat de resultaten van de semikwantitatieve beoordeling gelijk of vrijwel gelijk zijn bij een aantal patienten, terwijl er toch een verschillende histologische datering heeft plaatsgevonden. Het verschil is echter nooit groter dan 1 dag. De interpretatie van de semikwantitatieve gegevens is dus niet geheel konstant. Dit is niet verwonderlijk als men bedenkt dat de beoordeling enige weken duurde en dat altijd slechts 1 dag opgegeven mocht worden bij het dateren. De reproduceerbaarheid van dateren per microcurettement door verschillende patholoog-anatomen is goed tot redelijk; Holwerda (1976) vond nooit een verschil in histologische datering groter dan 1 dag; Noyes en Haman (1953) zagen in 29% van de gevallen wel een verschil in datering groter dan 1 dag.

De frequentie van achtergebleven secretie in dit onderzoek komt overeen met die in de literatuur (zie tabel 2-2,

blz. 24 ). In één opzicht is echter een vergelijking van de uitkomsten van dit onderzoek met die uit de literatuur niet mogelijk. Aangenomen dat de toegepaste dateringscriteria hetzelfde zijn, is er een verschil in patientenselectie. In tegenstelling tot alle literatuurgegevens betreft het hier beschreven onderzoek patienten bij wie reeds zoveel mogelijk andere oorzaken dan een eventuele CLI waren uitgesloten. Dit laatste zou doen verwachten, dat in dit materiaal de frequentie van achtergebleven secretie hoger zou uitvallen, aangenomen dat inderdaad CLI een belangrijke oorzaak van infertiliteit is.

#### 4.3.8. Onderlinge relatie van de plasmaconcentratie van progesteron, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron, 17 $\beta$ -oestradiol, de BTC en het microcurettement.

In tabel 4-2 zijn de onderlinge relaties weergegeven van de verschillende gebruikte parameters voor de CL-functie. In totaal 21 van de 54 patienten wijken in één of meer van de 5 parameters ten opzichte van de gestelde norm af. Liefst 13 patienten hebben slechts voor één parameter een afwijkende waarde. Slechts 2 patienten hebben voor alle 5 parameters een afwijkende waarde, drie patienten voor 3 parameters. Toch bestaat tussen een aantal parameters wel een duidelijke correlatie. De 5 patienten met een korte hypertherme fase hadden op één na ook een te lage progesteronconcentratie. De ene patiente bij wie de plasmaprogesteronconcentratie wel normaal was, had slechts één keer een korte hypertherme fase (de hypertherme fase in de 2e cyclus duurde 14 dagen), zodat mogelijk in dit geval de BTC onbetrouwbaar was. Ook is er een onderling verband tussen de concentratie van progesteron en van 17 $\beta$ -oestradiol in het plasma. Van de 7 patienten met een te lage 17 $\beta$ -oestradiolconcentratie hadden 5 tevens een te lage progesteronconcentratie. Tevens komen lage plasmaconcentraties van progesteron en 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron nogal eens tegelijk voor. Vier van de 7 patienten met een afwijkende 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronconcentratie hadden ook afwijkende



progesteronconcentraties.

De correlatie tussen een te lage plasmaprogesteronconcentratie en achtergebleven secretie van het endometrium is slecht. Van de 10 vrouwen met een afwijkend microcurettement hadden slechts 3 een te lage progesteronconcentratie. Van de overige 7 microcurettementen werd in één geval een achtergebleven secretie van 4 dagen gezien. De andere 6 microcurettementen vertoonden óf een zo sterke afwijking dat twijfel rees t.a.v. de ovulatie óf slechts een achtergebleven secretie van 2 dagen, óf aanwijzing dat de microcurettage niet goed was uitgevoerd.

Tabel 4-2: Gegevens van alle 21 patienten met een afwijking in één of meer van t.a.v. de CL-functie belangrijke factoren. De plasmaconcentraties van progesteron (P), 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP) en 17 $\beta$ -oestradiol (E<sub>2</sub>) zijn uitgedrukt in het percentage dat de plasmaconcentratie ligt boven of onder (+/-) de onderste referentielijn. Van de microcurettementen is vermeld het aantal dagen dat de uitrijping van het endometrium voor- of achterloopt. Van de BTC is het aantal hypertherme dagen korter of langer dan 10 dagen weergegeven en van de plasmaprolactineconcentratie is vermeld of het gemiddelde van de drie concentraties groter of kleiner is dan de hoogste referentieconcentratie (12,7 ng/ml).

pat. nummer.	P	17OHP	E <sub>2</sub>	microcurettage	hypertherme fase van BTC	Prolactine
2	-16	-22	-12	- 6	- 1	-
23	-20	-50	-50	- 6	- 3	+
41	- 9	-13	-14	0	+ 3	-
8	+133	- 5	- 3	-11	+ 1	-
11	-74	zoek	+51	-10	- 1	-
26	-26	+26	-29	0	0	+
44	-14	+29	- 9	- 1	+ 2	+
49	- 3	-20	+114	mislukt	+ 4	+
13	- 6	+ 2	+111	0	- 1	+
30	-16	+22	+ 53	- 1	+ 1	-
54	-36	+60	+201	0	+ 1	-
47	+11	- 6	+ 18	te wein. weefs. monofasisch		-
4	+49	-11	+ 60	- 1	ontbreekt	+
48	+65	+26	- 14	0	0	+
22	+40	+35	+ 85	- 4	0	-
24	+65	+47	+ 68	- 2	ontbreekt	+
32	+148	+37	+216	- 2	+ 1	-
39	+107	+ 6	+ 15	- 2	+ 1	+
53	+ 25	+47	+209	- 3	ontbreekt	-
25	+179	+43	+ 83	- 2	+ 3	-
36	+ 18	+56	+167	- 1	- 1	-

#### 4.3.9. Bespreking.

Sterke argumenten voor het bestaan van CLI in de beoordeelde cyclus zijn slechts bij weinig (2-5)patienten aanwezig. Bij de patienten met één of twee afwijkende parameters van de CL-functie moet aan de aanwezigheid van CLI getwijfeld worden. In dit verband is het belangrijk de vraag te stellen of slechts één parameter-en welke dan wel- voldoende is voor het stellen van de diagnose. Jones (1975) en vele anderen stellen de diagnose alleen aan de hand van de uitrijping van het microcurettement. De uitrijping is echter niet een direkte maar afgeleide parameter van de CL-functie.

Achtergebleven secretie kan in principe worden veroorzaakt door een verlaagde plasmaprogesteronspiegel of door een verminderde gevoeligheid van het endometrium. Dit laatste is echter alleen bekend als een zeldzame situatie, waarbij de pseudodecidualisatie van het stroma achterwege blijft ondanks normaal plasmaprogesteron (Keller e.a., 1979). Wanneer er in het algemeen geen verminderde gevoeligheid van het endometrium bestaat, dan moet de uitrijping van het endometrium in theorie een zeer gevoelige methode zijn voor beoordeling van de CL-functie, omdat de uitrijping plaatsvindt onder invloed van een continue stimulering door de in het bloed circulerende CL-hormonen, hoofdzakelijk door plasmaprogesteron.

Het nadeel van het gebruik van plasmaprogesteronconcentraties als parameter voor de CL-functie is het feit dat de concentratie slechts steekproefgewijs uit de gehele duur van de luteale fase te bepalen is. Bovendien worden de verkregen concentraties in dit onderzoek als "normaal of verlaagd" beschouwd afhankelijk van een arbitrair getrokken grens door de concentraties van een referentiegroep.

Opmerkelijk genoeg was bij 5 van de 10 patienten met een lage plasmaprogesteronconcentratie tevens de  $17\beta$ -oestradiolconcentratie verlaagd. Indien de verlaagde plasmaprogesteronconcentratie al aanleiding zou geven tot behan-

delen dan lijkt aan een therapie, waardoor ook de  $17\beta$ -oestradiolconcentratie wordt verhoogd, de voorkeur te moeten worden gegeven.

Sommigen menen dat hyperprolactinemie een belangrijke oorzaak van CLI is (Wijss e.a., 1977; Mühlenstedt e.a., 1977). Van de patienten met onverklaarde infertiliteit en hyperprolactinemie hadden 10 van de 21 patienten een afwijking in één of meer van de voor de CL-functie relevante waarden als progesteron-,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron- en  $17\beta$ -oestradiolplasmaconcentratie, duur van de hypertherme fase en uitrijping van het endometrium. Het voorkomen van afwijkende waarden van de CL-parameters is nauwelijks minder bij de patienten met een normaal plasmaprolactineconcentratie (10 van de 27 patienten). Slechts één patiente had naast een hyperprolactinemie een afwijking in alle genoemde parameters voor de CL-functie. Het blijkt dus dat hyperprolactinemie zoals deze voorkomt bij eventueel van CLI te verdenken patienten, niet of nauwelijks een oorzaak van CLI blijkt te zijn, hetgeen overigens niet wil zeggen dat hyperprolactinemie niet op andere wijze dan door veroorzaken van CLI de fertiliteit zou kunnen benadelen.

#### 4.4.1. LHRH-test.

Bij 52 patienten kon de LHRH-test worden uitgevoerd. Omdat de test tijdens de 2e - 5e dag van de 2e cyclus werd uitgevoerd, vielen de 2 patienten die in de eerste cyclus reeds zwanger waren geworden, af. In figuur 4-15 is de reactie van de serum LH-concentratie ( $\Delta LH$ ) op toediening van 100  $\mu g$  LHRH i.v. weergegeven. Er is een vergelijk gemaakt tussen de totale groep patienten en die patienten die tenminste in één der 5 parameters voor de CL-functie een afwijking hebben. Het blijkt dat patienten met een afwijkende waarde van een parameter voor de CL-functie niet van de gehele groep patienten in  $\Delta LH$  verschillen.

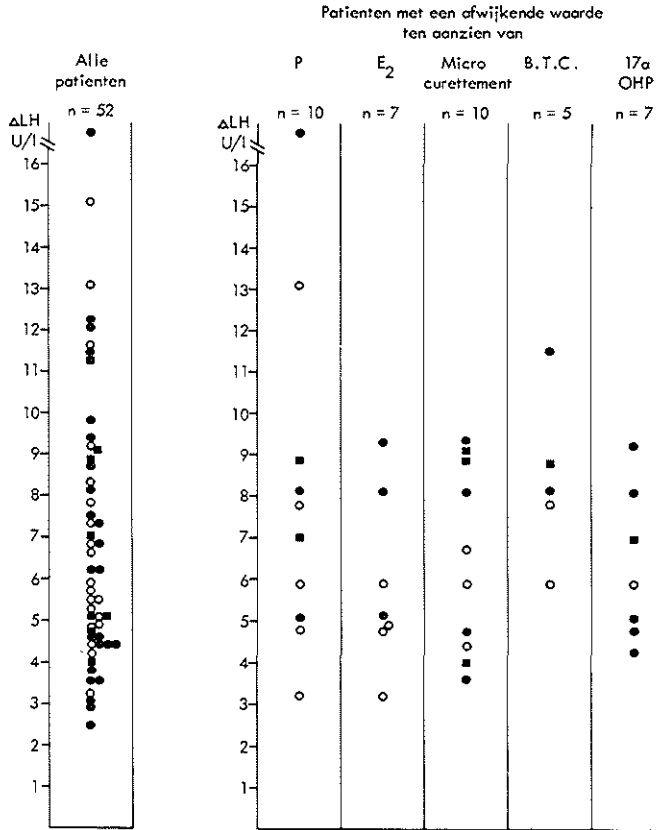
Hetzelfde geldt voor de reactie van het serum FSH ( $\Delta FSH$ ), zoals die in figuur 4-16 is te zien.

Een invloed van de plasmaprolactineconcentratie op de  $\Delta LH$  en  $\Delta FSH$  is ook niet uit deze twee figuren af te leiden.

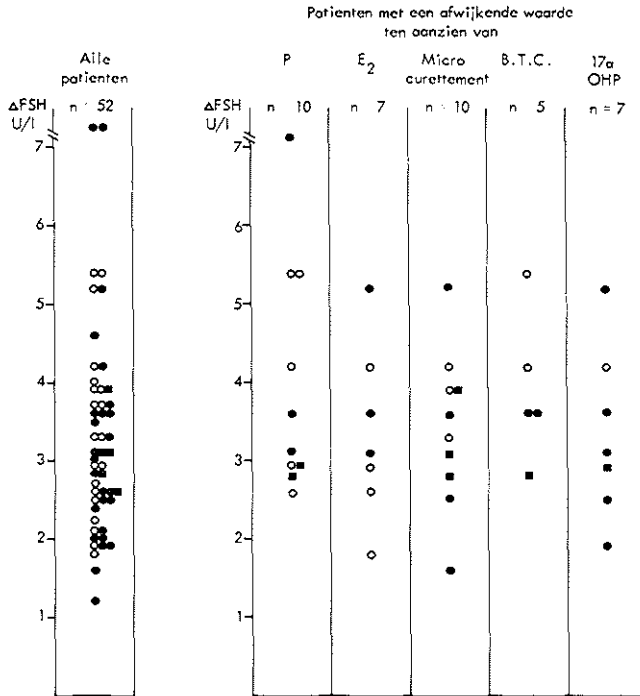
In figuur 4-17 en 4-18 is de  $\Delta LH$  en  $\Delta FSH$  tegen de duur van de gehele cyclus respectievelijk de luteale fase uitgezet. Dit levert geen aanwijzing voor een correlatie op.

#### 4.4.2. Bespreking.

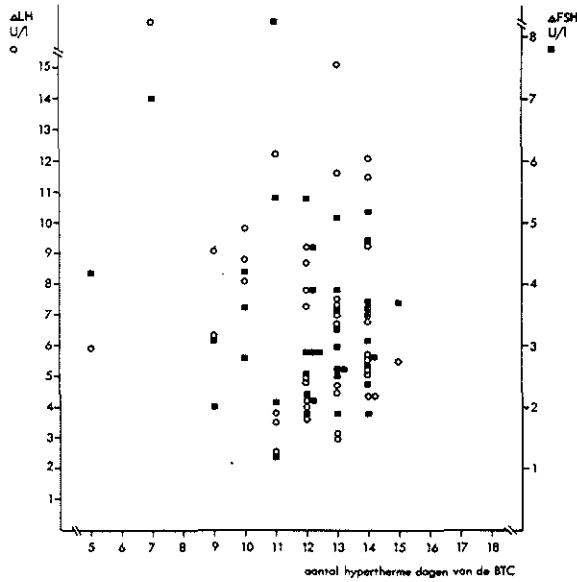
De LHRH-test heeft geen enkele waarde om een eventueel aanwezige stoornis in de CL-functie op te sporen, omdat de patienten met een afwijkende waarde van een parameter voor de CL-functie geen andere reactie vertonen op LHRH-toediening dan de totale patientengroep. Ross e.a. (1970) zagen in cycli met een verminderde CL-functie een lagere midcyclische LH-piek dan in cycli met een normale CL-functie. Uiteraard hoeft de niet afwijkende LH-reactie op LHRH-toediening bij de patienten met afwijkende waarden van de parameters voor de CL-functie niet te betekenen, dat ze geen lage spontane LH-piek zouden kunnen hebben (gehad). Vermoedelijk is het onjuist de LH-reactie bij de LHRH-test te vergelijken met de spontane LH-piek. Landgren e.a. (1980) zagen bij een groep



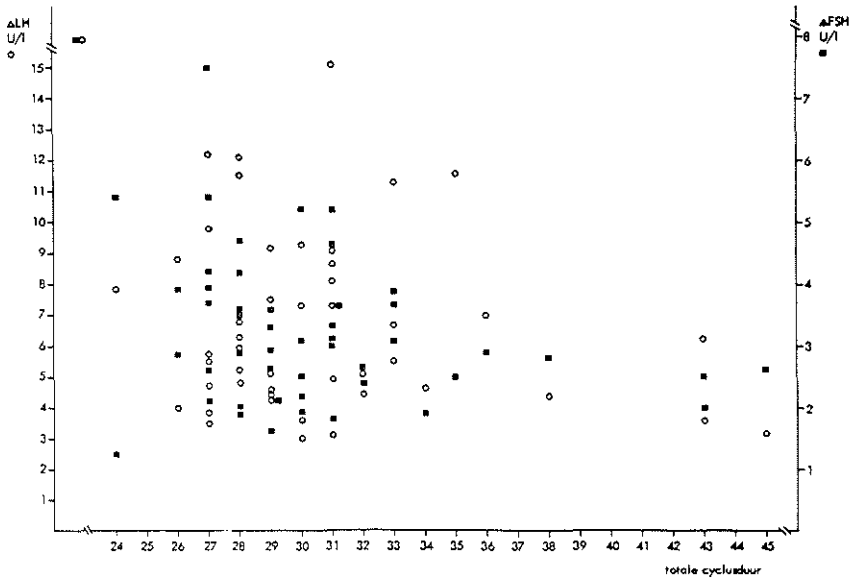
Figuur 4-15: Maximale reactie van het serum LH ( $\Delta$  LH) op intraveneuze toediening van 100  $\mu$ g LHRH bij de totale groep patienten en bij die patienten met een afwijkende CL-parameter (● normoprolactinemische-, ○ hyperprolactinemische- en ■ dubieus hyperprolactinemische patiente).



Figuur 4-16: Maximale reactie van het FSH in het serum ( $\Delta$ FSH) op intraveneuze toediening van 100  $\mu$ g LHRH bij de totale groep patiënten en bij die patiënten met een afwijkende CL-parameter (● normoprolactinemische-, ○ hyperprolactinemische- en ■ dubieus hyperprolactinemische patient).



Figuur 4-17: Maximale LH- en FSH-reaktie ( $\Delta$  LH en  $\Delta$  FSH) op intraveneuze toediening van 100  $\mu$ g LHRH tussen de tweede en vijfde cyclusdag gerelateerd aan de totale cyclusduur ( $\Delta$  LH is aangegeven als  $\circ$  en  $\Delta$  FSH als  $\blacksquare$ ).



Figuur 4-18: Maximale LH- en FSH-reaktie ( $\Delta$  LH en  $\Delta$  FSH) op intraveneuze toediening van 100  $\mu$ g LHRH tussen de tweede en vijfde cyclusdag gerelateerd aan het aantal dagen dat de temperatuur van BTC hypertherm is ( $\Delta$  LH is aangegeven als  $\circ$  en  $\Delta$  FSH als  $\blacksquare$ ).

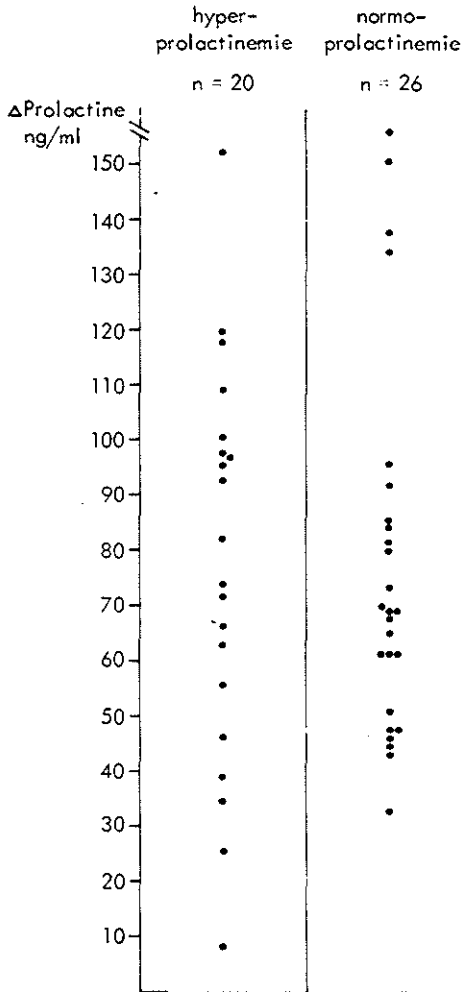
van 68 regelmatig menstruerende vrouwen een positieve correlatie van de totale cyclusduur met de basale concentratie van het serum-LH en met de hoogte van de midcyclische LH-piek. Door het ontbreken van een positieve correlatie tussen de LH-reaktie op LHRH-toediening en de totale cyclusduur is het eveneens zeer waarschijnlijk dat de LH-reaktie niet met de spontane LH-piek mag worden vergeleken.

#### 4.4.3. TRH-test.

In figuur 4-19 is de reaktie van de concentratie van het plasmaprolactine op de intraveneuze toediening van 200 µg TRH weergegeven bij de hyper- en normoprolactinische patienten van dit onderzoek. Er bestond geen significant verschil in reaktie tussen deze beide groepen patienten, ook niet als de reaktie in een procentuele toename werd uitgedrukt. Slechts één keer was de procentuele toename kleiner dan 100% en wel bij een hyperprolactinische patiente. Hoewel de concentratie van het plasmaprolactine direkt na het inbrengen van de verblijfsnaald iets hoger was dan na 15 minuten rust, vlak vóór de intraveneuze toediening, was het verschil niet significant.

Overigens is het nuttig op te merken, dat de uitgangskoncentraties van het plasmaprolactine bij de TRH-test niet altijd klopten met de indeling van de patienten in normo- en hyperprolactinisch. Bij de hyperprolactinische groep was de uitgangskoncentratie van het plasmaprolactine (het gemiddelde van de koncentraties van twee voor de TRH-toediening genomen bloedmonsters) in 6 gevallen niet te hoog (d.w.z. niet boven de hoogste referentiekoncentratie van 12,7 ng/ml). Bij de overige patienten (de normoprolactinische en de restgroep) kwam de uitgangskoncentratie in 7 gevallen wél boven deze grens uit.





Figuur 4-19: De reactie van de plasmaprolactineconcentratie ( $\Delta$ prolactine op toediening van 200  $\mu$ g TRH i.v. in de hyper- en normoprolactinemische groep).

#### 4.4.4. Bespreking.

Er vindt bij vrouwen geen onderlinge beïnvloeding plaats van de reactie op toediening van TRH en LHRH, wanneer deze gelijktijdig worden toegediend (Mortimer e.a., 1973) zodat het geen bezwaar is dat de testen gecombineerd zijn uitgevoerd. Dat de concentratie van het plasmaprolactine in de hyperprolactinemische groep niet altijd boven de

12,7 ng/ml en in de andere groep soms wel boven deze grens lag, toont nog eens aan dat de concentratie van het plasmaprolactine zeer kan wisselen en dat een indeling in normo- respectievelijk hyperprolactinemie op een relatief lage uiterste referentieconcentratie een hachelijke zaak is.

Een procentuele stijging kleiner dan 100 van de concentratie van het plasmaprolactine op TRH-toediening wijst vaak op het bestaan van een micro-adenoom van de hypofyse (Kleinberg e.a.,1977; Klijn e.a.,1979). Slechts één patiente vertoonde zo'n geringe stijging van de concentratie van het plasmaprolactine. Bij deze patiente waren de waarden voor alle 5 parameters van de CL-functie afwijkend. Zij werd in de eerste cyclus met bromocriptine zwanger. Een sella planigram werd bij haar vóór het begin van dit onderzoek niet gemaakt.

#### 4.5. Invloed van bromocriptine op de verschillende parameters voor de CL-functie.

##### 4.5.1. Inleiding.

Voor het goede begrip wordt nog even in schema gebracht op welke wijze en hoeveel patienten er werden behandeld. In de totale onderzoeksperiode zijn per patiente maximaal 3 fasen te onderscheiden, de startfase, de dubbelblindfase en de tweede behandelingsfase.

Het onderzoek omvatte in totaal 54 patienten. Tijdens de startfase vielen 4 vrouwen af omdat ze zwanger werden. Om persoonlijke redenen deed één vrouw niet mee aan de dubbelblindtrial: 23 patienten kregen een placebo en 26 patienten kregen bromocriptine, tweemaal daags een halve tablet (2,5 mg). Tijdens placebogebruik werden 2 vrouwen zwanger. Op één na alle andere vrouwen (n=20) die aanvankelijk placebo hadden geslikt en niet zwanger waren geworden, kregen als 2e keus alsnog bromocriptine(2,5 mg/dag).

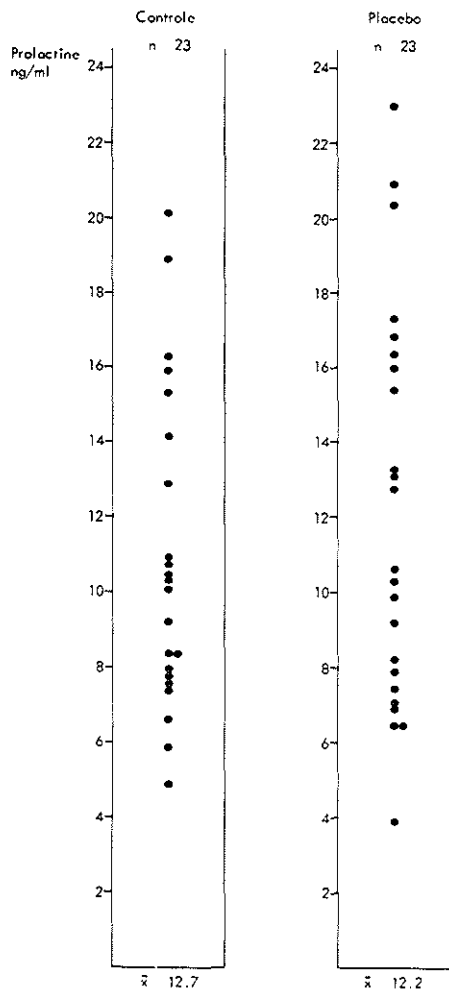
Van de vrouwen die in het dubbelblindgedeelte van het onderzoek al bromocriptine hadden gekregen, ontvingen 10 patienten daarna nog bromocriptine in een hogere dosering (5 mg/dag).

#### 4.5.2. Effect van bromocriptine op de concentratie van het plasmaprolactine.

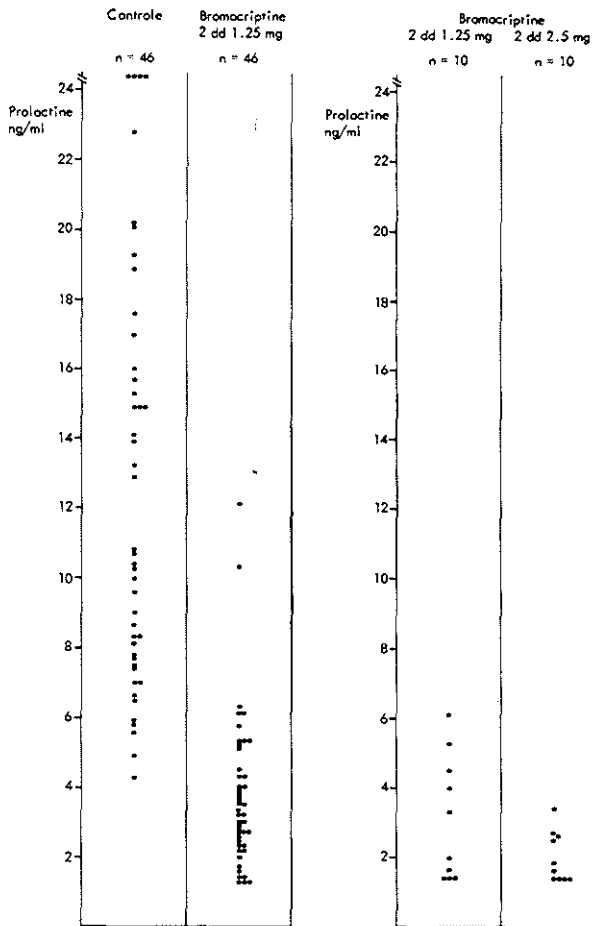
Voor de beoordeling van het effect van bromocriptine en placebo op de concentratie van het plasmaprolactine werd een vergelijking gemaakt met de concentratie van het plasmaprolactine die in de startfase werden verkregen. In figuur 4-20 is te zien, dat het placebo de concentratie van het plasmaprolactine niet beïnvloedde. Door bromocriptinegebruik in de dosering van 2,5 mg/dag daalde de plasmaprolactineconcentratie aanzienlijk. In figuur 4-21 is de gemiddelde plasmaprolactineconcentratie vóór behandeling naast die tijdens de eerste cyclus met bromocriptine uitgezet. In totaal betrof dit 46 patienten, 26 vrouwen uit dubbelblindfase en 20 vrouwen uit de tweede behandelingsfase. De plasmaprolactineconcentratie daalde bij alle vrouwen - ook bij de hyperprolactinemische - tot onder de hoogste referentieconcentratie (12,7 ng/ml). Bij een aantal vrouwen daalde deze concentratie zelfs onder de laagste referentieconcentratie (2,5 ng/ml). Verhoging van de bromocriptinedosering deed de plasmaprolactineconcentratie nog extra dalen (fig. 4-21).

#### 4.5.3. Bespreking.

De dosering van 2,5 mg bromocriptine per dag bleek altijd voldoende te zijn om de concentratie van het plasmaprolactine te doen dalen tot plasmaconcentraties die ook in de referentiegroep werden gezien. Ook de vrouwen met een plasmaprolactineconcentratie van meer dan 40 ng/ml kre-



Figuur 4-20: Vergelijking van het gemiddelde van drie plasmaprolactineconcentraties vóór behandeling en tijdens placebogebruik van 23 patienten. Er is geen verschil in de plasmaprolactineconcentraties.

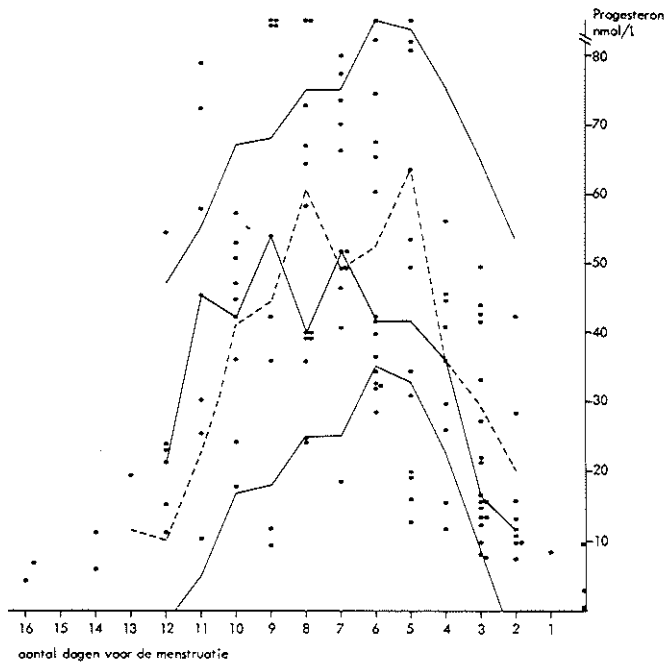


Figuur 4-21: Vergelijking van de gemiddelde prolactineconcentratie in het plasma van 46 vrouwen vóór en tijdens bromocriptinegebruik (2,5 mg per dag). Er is een significante daling (toets van Wilcoxon,  $P < 0.001$ ). Bovendien daalt prolactineconcentratie ( $P < 0.10$ ) bij verhoging van de bromocriptine dosis (5 mg per dag).

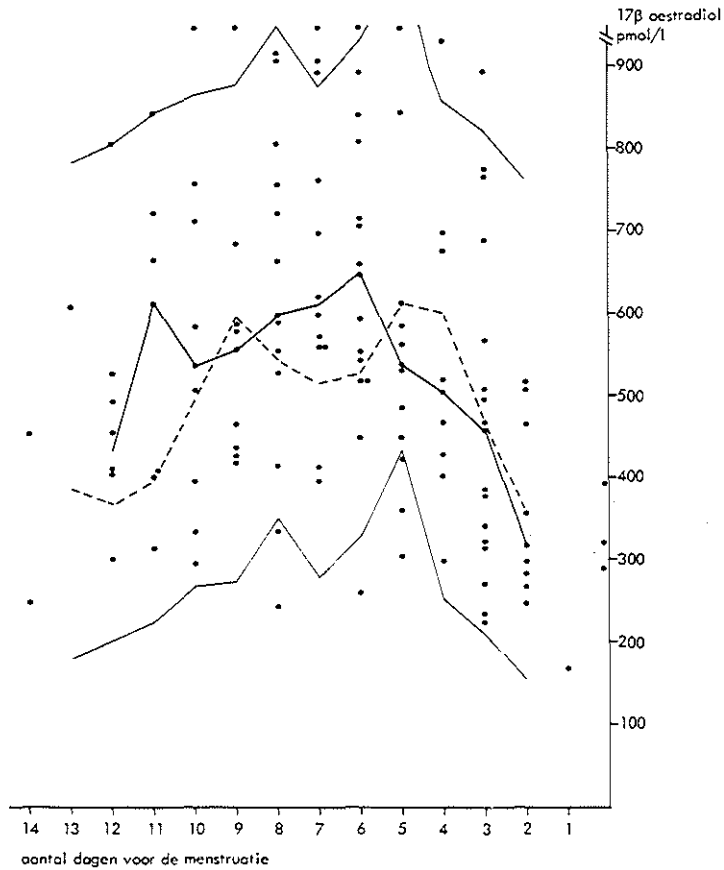
gen een "normaal" plasmaprolactineconcentratie zodat er vermoedelijk geen noodzaak voor een hogere dosering bromocriptine bestaat, zoals die wel wordt voorgeschreven bij CLI veroorzaakt door een hyperprolactinemie (Wijss e.a.,1977). Omdat ook een groot aantal normoprolactinemische vrouwen bromocriptine kregen, was het niet verwonderlijk dat de plasmaprolactineconcentratie vaak tot onder de laagste plasmaconcentratie van de controlegroep daalde. Vier vrouwen uit de hyperprolactinemische groep vertoonden ook een daling tot zo'n lage concentratie. Volgens Bohnet e.a. (1977) kan juist door zulk een oversuppressie een CLI ontstaan.

#### 4.5.4. Invloed van bromocriptine op de plasmaconcentraties van progesteron en $17\beta$ -oestradiol.

Van 42 patienten zijn de plasmaconcentraties van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol tijdens bromocriptinegebruik (2,5 mg/dag) in respectievelijk figuur 4-22 en 4-23 uitgezet. Van de 46 patienten die bromocriptine kregen, konden van 3 patienten de uitslagen van de hormoonbepalingen niet worden gebruikt, omdat ze gravida werden tijdens de cyclus waarin de bepaling van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol in het plasma werd verricht. Eén patiente had blijkens de BTC en de plasmaconcentraties van progesteron een anovulatoire cyclus en werd daarom niet in de figuur opgenomen. Ten gevolge van bromocriptinetherapie trad geen duidelijke verandering van de plasmaspiegels van beide hormonen op. Vergelijking van de plasmaspiegels tijdens de controle-cyclus en de therapie-cyclus per patiente is niet goed mogelijk, omdat slechts zelden de bloedmonsters in beide cycli op precies dezelfde dagen waren afgenomen. Vaak is echter wel één bepalingsdag in beide cycli van hetzelfde rangnummer. Bij vergelijking van de plasmaconcentratie van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol die op dezelfde dag in de verschillende cycli werden verkregen, valt het op dat beide hormoonconcentraties tijdens bromocriptine zowel sterk

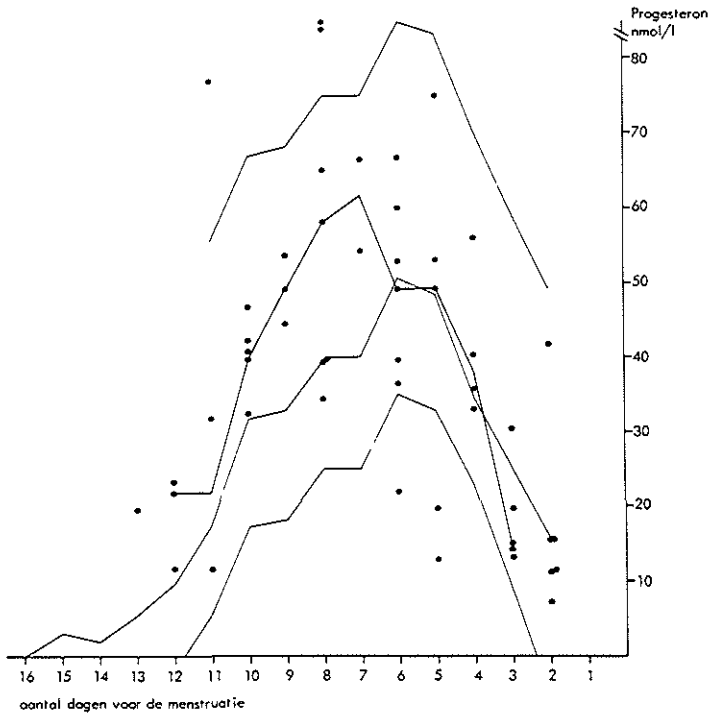


Figuur 4-22: De progesteronconcentraties in het plasma bij 42 patienten tijdens bromocriptinegebruik (2,5 mg per dag) met de lijn (—) door de medianen. Ter vergelijking de lijn door de medianen van de progesteronconcentraties vóór bromocriptinegebruik (----) en de onderste- en bovenste referentielijn.



Figuur 4-23: De  $17\beta$ -oestradiolconcentraties in het plasma bij 42 patienten tijdens bromocriptinegebruik (2,5 mg per dag) met de lijn (—) door de medianen. Ter vergelijking de lijn door de medianen van de  $17\beta$ -oestradiolconcentraties vóór bromocriptinegebruik (----) en de onderste- en bovenste referentielijn.





Figuur 4-24: Plasmaprogesteronconcentraties van 18 vrouwen tijdens cycli waarin de prolactineconcentratie door bromocriptinegebruik daalde tot onder de onderste referentiewaarde (2,5 ng/ml) met een lijn door de medianen (—) en ter vergelijking de mediane en uiterste referentielijnen (dunner doorgetrokken lijnen).

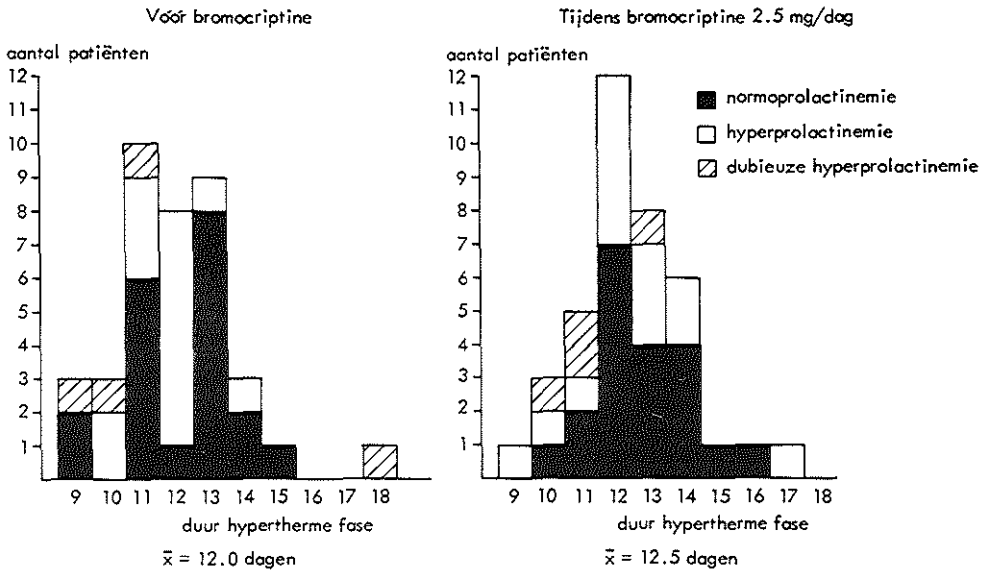
gestegen als gedaald kunnen zijn zonder dat een bepaalde regelmaat is te herkennen. Uitsplitsing van de hyper- en normoprolactinemische patienten geeft ook geen verschillende reactie van het plasmaprogesteron en  $17\beta$ -oestradiol op bromocriptine te zien. Het is dus niet zo dat de hyperprolactinemische groep een stijging van de hormonen en de overigen een daling vertonen. De uiteindelijke conclusie luidt, dat de invloed van bromocriptine op de plasmaspiegels van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol nihil lijkt.

Wel komen plasmaconcentraties van progesteron onder de onderste referentielijn vaker voor dan de verwachte 5% (17 van de 79 concentraties). Deze 17 plasmamonsters zijn van 13 verschillende patienten, van wie de concentratie van prolactine niet lager is dan van de patienten met een normale concentratie van plasmaprogesteron.

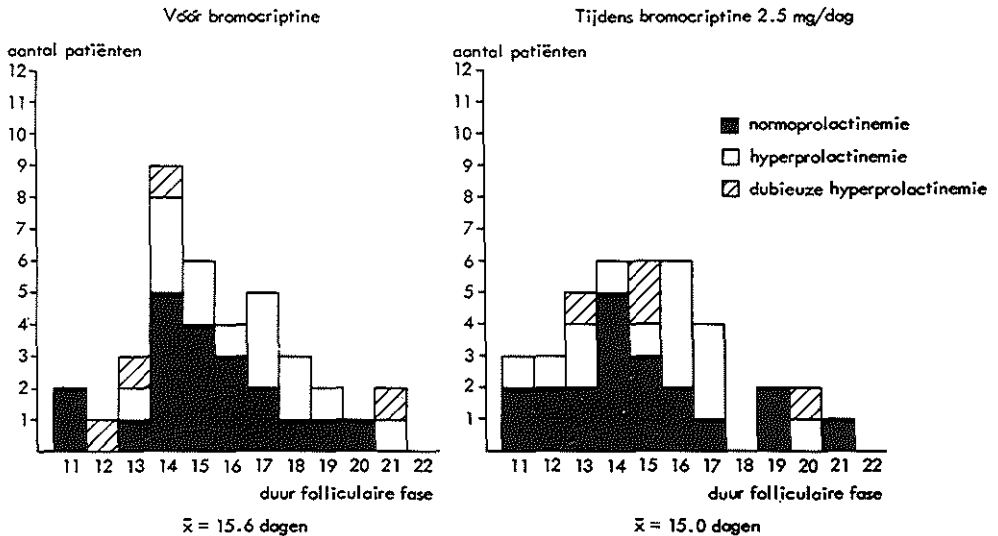
In figuur 4-24 zijn de plasmaconcentraties van het progesteron uitgezet van alle patienten van wie de gemiddelde plasmaconcentratie van prolactine tijdens bromocriptine gebruik (2,5 mg of 5 mg) daalde onder de laagste referentieconcentratie (2,5 ng/ml). De plasmaprogesteronconcentraties in deze cycli zijn niet lager dan de referentieconcentraties van het progesteron. Dit is te zien bij vergelijking van de lijnen door de medianen van de plasmaprogesteronconcentraties van de patienten met een lage plasmaprolactineconcentratie met die van de controle-groep. Dat, zoals Bohnet e.a. (1977) vermeldden, oversuppressie van de plasmaprolactineconcentratie CLI zou doen ontstaan, kan dus niet bevestigd worden. De in dit onderzoek toegepaste dosering bromocriptine is echter lager.

#### 4.5.5. Invloed van bromocriptine op de BTC.

Van de 42 patienten bij wie de invloed van bromocriptine op de plasmaspiegels van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol kon worden beoordeeld, hadden 38 een leesbare BTC in beide te vergelijken cycli. Van de controlecycli ontbrak driemaal de BTC en was één keer de BTC monofasisch.



Figuur 4-25: Duur van de hypertherme fase van de BTC van 38 vrouwen vóór en tijdens bromocriptinegebruik (2,5 mg).



Figuur 4-26: Duur van de folliculaire fase, bepaald op grond van de BTC van 38 vrouwen vóór en tijdens bromocriptinegebruik.

In figuur 4-25 is de duur van de hypertherme fase van de BTC vóór en tijdens bromocriptine weergegeven zowel voor de hyper- als normoprolactinemische vrouwen. De gemiddelde duur van de hypertherme fase was vóór bromocriptine gebruik 12,0 dagen en tijdens 12,5 dagen. Dit verschil is niet significant (toets van Yates en Cochran). De invloed van bromocriptine op de duur van de prehypertherme fase is te zien in figuur 4-26. De gemiddelde duur van de folliculaire fase daalde van 15,6 naar 15,0 dagen, maar dit verschil is niet significant. Er bestaat ook geen verschil in reactie op bromocriptine tussen de hyper- en normoprolactinemische groep, zowel t.a.v. de duur van de hypertherme als van de folliculaire fase.

#### 4.5.6. Bespreking van de invloed van bromocriptine op de verschillende CL-functieparameters.

Bromocriptine verhoogde in de patientengroep met een onverklaarde onvruchtbaarheid het plasma progesteron en  $17\beta$ -oestradiol in de luteale fase niet, ook niet bij de patienten met hyperprolactinemie. Of bromocriptine een CLI gepaardgaande met een verhoogde plasmaconcentratie van prolactine kan opheffen, kan niet met zekerheid worden gezegd omdat de combinatie CLI (met behulp van verscheidene CL-parameters gediagnosticeerd) en een verhoogde plasma-prolactineconcentratie vermoedelijk slechts bij één patiente werd gezien. Een ander middel ter ovulatie-inductie, clomifeen, verhoogt plasma progesteron en  $17\beta$ -oestradiol wel, zowel bij vrouwen met een "normale" CL-functie als bij die met een CLI (Radwanska e.a., 1977; Geller en Scholler, 1972).

Wright e.a. (1979) deden ook een onderzoek naar de invloed van bromocriptine bij patienten met een onbegrepen infertiliteit. Zij zagen ook geen invloed van bromocriptine op de plasmaspiegels van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol noch op de duur van de luteale fase. Wel zagen zij dat de

totale cyclus korter (1,2 dag) werd. Blijkbaar werd de folliculaire fase korter. Zij verwerkten voor hun analyse meer dan één behandelingscyclus per patiente. Bij de patienten van dit onderzoek is de duur van noch de luteale noch de folliculaire fase significant veranderd tijdens de eerste behandelingscyclus onder invloed van bromocriptine. Na 4 maanden therapie vertelden wel 17 patienten dat de cyclus korter was geworden. Slechts 2 patienten vertelden dat de cyclus langer was, zodat mogelijk de verkorting van de folliculaire fase duidelijker wordt na langer gebruik van bromocriptine.

#### 4.5.7. Kans op herhaling van lage plasmaconcentraties van progesteron en $17\beta$ -oestradiol in verschillende cycli bij één patiente.

In tabel 4-3 wordt een overzicht gegeven van de plasmaconcentraties van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol bij alle patienten bij wie tijdens tenminste twee cycli de concentraties van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol in het plasma werden bepaald en bij wie in minstens één beoordeelde cyclus de plasmaconcentratie van progesteron of  $17\beta$ -oestradiol lager was dan de onderste referentielijn. Door het vergelijken van de plasmaconcentraties van de genoemde hormonen in verschillende cycli werd nagegaan hoe vaak CLI, zich uitend in afwijkende plasmaconcentraties van progesteron en/of  $17\beta$ -oestradiol, achtereen werd gevonden, met andere woorden, hoe groot de kans is dat afwijkende plasmaspiegels zich bij dezelfde patiente herhalen in verschillende cycli. Voor beoordeling van deze herhalingskans kunnen bij 12 vrouwen de plasmaconcentraties van 2 cycli, bij 27 vrouwen van 3 cycli en 1 vrouw van 4 cycli worden gebruikt. In totaal 22 patienten hadden minstens in één cyclus een afwijkende plasmaprogesteronconcentratie (er is geen enkele patiente met alleen een afwijkende plasma- $17\beta$ -oestradiolconcentratie). Twee patienten

Tabel 4-3: De mate waarin de plasmaconcentraties van progesteron(P) en 17 $\beta$ -oestradiol (E<sub>2</sub>) boven of onder de onderste referentielijn liggen in de verschillende cycli, procentsgewijs uitgedrukt. Indien een keuze tussen de verschillende plasmaconcentraties nodig was, werd de meest mid-luteale concentratie genomen.

patienten- nummer	eerste cyclus		cyclus met placebo		cyclus met bromocriptine 2 dd 1,25 mg		cyclus met bromocriptine 2 dd 2,5 mg	
	P	E <sub>2</sub>	P	E <sub>2</sub>	P	E <sub>2</sub>	P	E <sub>2</sub>
2	- 16	- 12	+265	+ 12	- 8	- 8	-	-
26	- 26	- 29	-	-	- 53	- 16	-	-
41	- 9	- 14	-	-	+192	+ 37	- 59	+ 44
49	- 3	+114	-	-	- 65	- 2	-	-
8	+133	- 3	+100	+ 80	- 42	- 30	-	-
14	+ 92	+ 91	- 21	- 11	- 8	+ 67	-	-
38	+ 21	+ 9	- 12	- 4	- 6	+ 24	-	-
44	- 14	- 9	-	-	anovu-	latie	-	-
54	- 36	+201	-	-	- 28	+223	-	-
11	- 74	+ 51	-	-	- 15	+ 58	+108	+123
48	+ 65	- 14	- 10	+ 25	+ 52	+ 70	-	-
12	+ 27	+ 9	- 2	- 30	+ 6	+ 30	-	-
29	+ 74	+ 27	- 24	+ 2	- 42	+ 77	-	-
21	+ 81	+ 48	+ 10	- 6	- 47	+102	-	-
30	- 16	+ 53	+ 29	+ 60	+ 3	+ 95	-	-
28	+199	+269	-	-	- 3	+ 64	-	-
27	+186	+ 83	-	-	- 20	+116	+ 2	+ 94
15	+ 8	+ 10	-	-	- 36	+ 35	-	-
52	+ 15	+139	-	-	- 52	+ 18	-	-
22	+ 40	+118	-	-	+ 91	+ 25	- 5	+ 3

werden direkt zwanger tijdens behandeling, terwijl ze een afwijkende concentratie van progesteron in het plasma in de controlecyclus hadden gehad. Eén van deze patienten zal uitvoerig besproken worden (zie 4.10.1). De andere patiente had bij analyse van de CL-functie alleen een lage plasmaprogesteronconcentratie 10 dagen voor de menstruatie.

Allereerst valt het op dat een te lage plasmaprogesteronconcentratie relatief vaak samengaat met een te laag plasma-17 $\beta$ -oestradiolconcentratie: 11 van de 29 keer dat een te laag plasmaprogesteron werd gezien, was ook het plasma-17 $\beta$ -oestradiol verlaagd.

Verder valt het op, dat wel 4 patienten bij wie slechts 2 cycli werden geanalyseerd, in beide cycli te lage plasmaconcentraties hadden, maar dat geen enkele patiente bij wie de plasmaconcentraties van progesteron en 17 $\beta$ -oestradiol in 3 cycli waren bepaald, in alle 3 cycli te lage plasmaconcentraties had. Belangrijk is wel in dit verband te beseffen dat slechts 3 plasmamonsters per cyclus bekend zijn, zodat een eventuele afwijking van de plasmaspiegel niet altijd behoeft te zijn opgemerkt.

Toch lijkt een te lage plasmaconcentratie wel relatief vaak voor te komen bij eenzelfde patiente: 6 van de 10 patienten met een afwijkende progesteronplasmaconcentratie tijdens de startfase hadden dit ook tijdens bromocriptinegebruik; bovendien hadden 3 van de 5 patienten met een afwijkende plasmaconcentratie van progesteron tijdens placebogebruik ook een afwijkende concentratie tijdens bromocriptinetherapie. Tijdens de startfase hadden de patienten geen significant vaker voorkomende lage concentraties van het plasma progesteron en 17 $\beta$ -oestradiol dan de vrouwen uit de referentiegroep (zie 4.3.1. en 4.3.2.). Toch was het voorkomen van de lage concentraties in de patientengroep frequenter dan in de referentiegroep. Door een groot aantal cycli (van de start-, de dubbelblind- en tweede-behandelingsfase)samen te nemen, kan beter worden beoordeeld of afwijk-

kende plasmaconcentraties bij de patienten vaker voorkomen dan in de referentiegroep. Tussen dag 10 en 4 vóór de menstruatie werden tijdens de startfase 98, tijdens placebo-gebruik 44, tijdens 2,5 mg-bromocriptinetherapie 79 en tijdens 5 mg-bromocriptinetherapie 18 plasmamonsters verkregen. Vijf procent of 12 maal mag de plasmaconcentratie van deze 239 monsters onder de onderste referentielijn liggen. In feite lagen in totaal 33 concentraties van het plasmaprogesteron en 15 concentraties van het plasma 17 $\beta$ -oestradiol onder de onderste referentielijn. Lage plasmaconcentraties van progesteron kwamen dus duidelijk vaker voor dan 5%.

#### 4.5.8. Bespreking.

Uit al de gegevens blijkt wel dat een te lage waarde voor een parameter voor de CL-functie incidenteel kan worden gevonden, maar zeker geen constante bevinding is. Als men aanneemt, dat zulk een te lage waarde, en met name geldt dit voor de concentratie van het plasmaprogesteron en de endometriumuitrijping, in feite een CLI weerspiegelt en dus een onvruchtbare cyclus, dan zegt dit nog weinig of niets over de vruchtbaarheid met betrekking tot een langere termijn dan een enkele cyclus. Anders gezegd, incidenteel optreden van CLI betekent nog geen infertiliteit, hoogstens een enigszins verminderde fertiliteit.

#### 4.6. Bijwerkingen.

Alle klachten die zowel bij het begin van de therapie als na 4 maanden werden genoemd, zijn in één tabel gezet. Van de 26 patienten die bromocriptine kregen in het dubbelblind onderzoek hadden 7 totaal geen klachten; in de placebogroep was dit aantal 18 van de 23 patienten.



Tabel 4-3: Klachten tijdens dubbelblindfase.

Klachten	bromocriptine n=26	placebo n=23
misselijkheid	19	5
braken	1	0
duizeligheid	5	0
hoofdpijn	2	1
hongergevoel	1	1
gewichtsvermeerdering	3	1
moeheid	1	0
neerslachtigheid	2	0
opgezet gezicht	1	0
dikke handen en voeten	0	1
buikpijn	2	0
mastodynie	1	0
vergroete mammae	4	0

Eén patiënte staakte de bromocriptinebehandeling wegens braken. In de volgende cyclus begon ze opnieuw zonder dat er ernstige klachten optraden. Bij alle andere patienten op één na waren de klachten van dien aard en/of motivatie zo groot, dat de patienten de therapie continueerden. Eén patiënte stopte in de 3e maand omdat ze zich niet lekker voelde zonder dit nader te kunnen specificeren. Ze stopte in de luteale fase en was op dat moment al zwanger.

De bekende bijwerkingen misselijkheid en duizeligheid werden duidelijk vaker gezien tijdens bromocriptinegebruik dan tijdens placebogebruik. Wanneer de andere genoemde klachten te zamen werden genomen, dan werden deze ook vaker gezien in de bromocriptine- dan in de placebogroep (15 tegenover 4 patienten). De misselijkheid was meestal van voorbijgaande aard. Slechts 2 patienten in de placebogroep en 9 patienten in de bromocriptinegroep hadden na 1 week nog klachten.

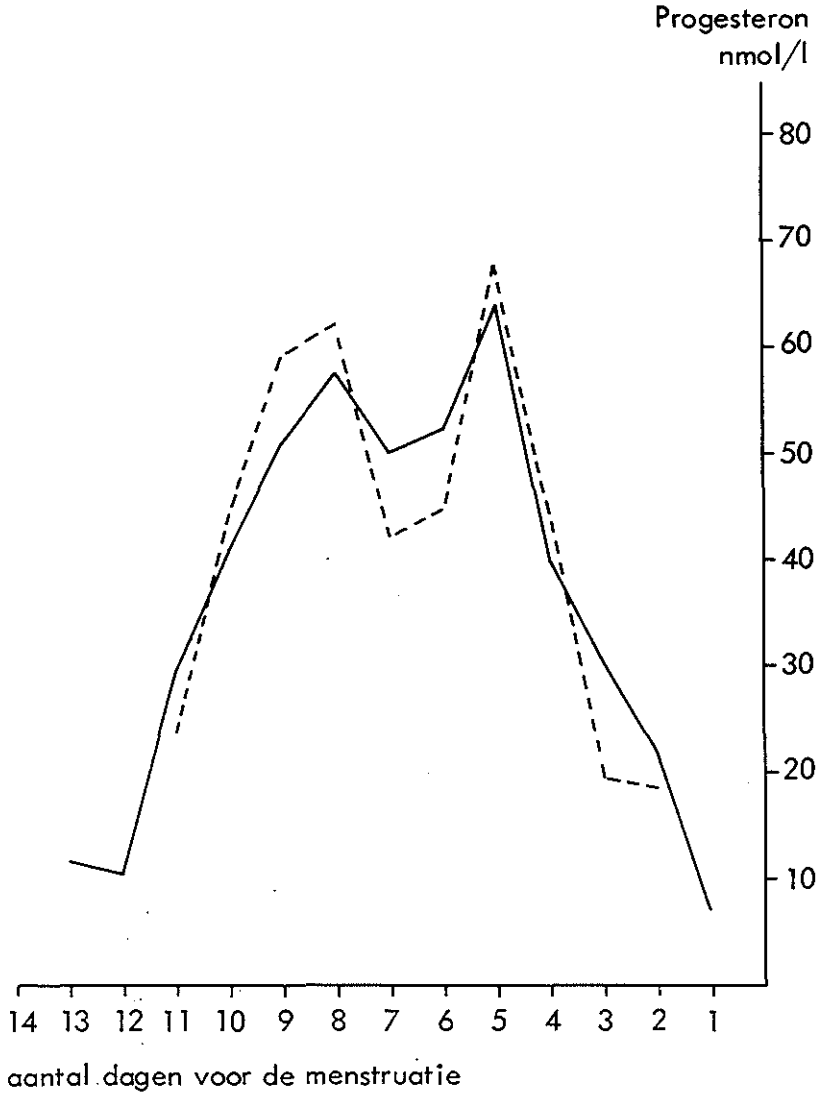
Bij het verhogen van de dosering bromocriptine tot 2 d.d. 2,5 mg hadden 5 van de 10 patienten totaal geen klachten.

#### 4.7.1. Galactorroe.

Bij 19 van de 54 patienten werd galactorroe gevonden wanneer elk witachtig vocht dat bij druk uit de tepel kwam, arbitrair als galactorroe werd geïdentificeerd. Twee patienten vertelden ook spontaan vochtverlies uit de tepels te hebben. Bij 8 patienten was de "galactorroe" slechts éénzijdig. Twee patienten bij wie aanvankelijk geen tepeluitvloed was op te wekken, vertoonden dit later wel. Bij 4 van de 9 vrouwen die reeds een kind baarden, was vochtverlies uit de tepels op te wekken. Er bestaat in dit onderzoek geen enkele correlatie tussen de "galactorroe" en concentratie van het plasmaprolactine. Van de 21 patienten met een verhoogde prolactineconcentratie hadden slechts 4 "galactorroe". In de normoprolactinemische groep werd zelfs vaker "galactorroe" gezien: bij 13 van de 27 patienten.

Bij nadere analyse is er geen verschil in waarden voor de CL-parameters tussen de vrouwen met en zonder galactorroe. Als voorbeeld hiervoor zijn de plasmaconcentraties van progesteron verder uitgewerkt. In figuur 4-27 is het verloop van het mediane progesteronprofiel bij de patienten met en zonder galactorroe weergegeven.

Toediening van bromocriptine gaf bij 9 patienten geen verandering in de tepeluitvloed. Bij 4 patienten werd het vochtverlies van tweezijdig éénzijdig en bij 6 patienten verdween het geheel (bij één van deze patienten werd het vochtverlies ook al niet meer bij placebo gebruik gezien).



Figuur 4-27: Lijn (—) door de medianen van de plasmaprogesteronconcentraties van 32 patienten zonder galactorroe en de lijn (---) door de medianen van de progesteronconcentraties van 20 patienten met galactorroe.

#### 4.7.2. Bespreking.

Een groot aantal vrouwen (35%) toonde bij druk verlies van witachtig vocht uit de tepel(s). Dit hoge percentage werd mogelijk vooral veroorzaakt door de nogal stevige wijze van onderzoeken van de mammae. Het voorkomen van galactorroe verschilt in de literatuur sterk. Vetter e.a. (1974) vermelden een percentage van 1%; Wenner (1976), Lavric (1972), Friedman en Goldfien (1972) en Shevach en Spellacy (1971) geven echter percentages op van 12-46%. Vaak is de galactorroe wel slechts unilateraal (15-50%, Lavric, en Shevach en Spellacy).

Bij de patienten van dit onderzoek is er in ieder geval geen verband met de plasmaprolactineconcentratie. Indien een duidelijk oorzakelijk verband aanwezig is, zou het ook te verwachten zijn, dat het vochtverlies vooral dubbelzijdig voorkomt. Toch treedt bij de helft van de patienten tijdens gebruik van bromocriptine een vermindering in de vochtafscheiding op. Volgens Kleinberg e.a. (1977) ontstaat "idiopatische galactorroe" gecombineerd met normale menstruaties vaak in aansluiting op een partus. Hij zag tevens dat de vrouwen met idiopatische galactorroe in 87% een normale prolactine concentratie (< 25 ng/ml) hadden. Ook de patienten van dit onderzoek met "galactorroe" hadden meestal (13 van de 17 vrouwen) een normale concentratie van plasmaprolactine. Gezien het ontbreken van enige correlatie tussen de verschillende parameters van de CL-functie enerzijds en galactorroe anderzijds, kan de aanwezigheid van vochtverlies uit de tepels bij druk niet als symptoom van CLI worden beschouwd.

#### 4.8.1. Premenstruele klachten.

De premenstruele klachten die minstens 3 dagen duurden en waarnaar specifiek werd gevraagd - hoofdpijn, buikpijn en/of opgezette buik, rugpijn, psyche-veranderingen en mastodynie - zijn bijeengebracht in tabel 4-4, waarbij een

uitsplitsing is gemaakt op grond van de plasmaprolactineconcentratie.

Tabel 4-4. Premenstruele klachten > 3 dagen.

Premenstruele klacht	Patienten met een verhoogde prolactine concentrat. (n = 21)	Patienten met een normale prolactine concentrat. (n = 27)	Overige patienten (n = 6)	Alle patienten (n = 54)
hoofdpijn	2	2	1	5
buikpijn, opgezette buik	4	4	3	11
rugpijn	1	5	2	8
psyche-verandering	4	5	2	11
pijnlijke mammae	11	15	6	32

In totaal hadden slechts 18 patienten geen enkele premenstruele klacht die minstens 3 dagen duurde. Het vóórkomen van "pijnlijke mammae" was duidelijk het meest frequent. Er bestaat geen correlatie tussen de prolactineconcentratie en het vóórkomen van de verschillende premenstruele klachten.

Ook de duur van de premenstruele klachten, met name pijnlijke mammae, wordt niet beïnvloed door de plasmaprolactineconcentratie (zie tabel 4-5).

Bovendien is er geen duidelijk verband tussen de aanwezigheid van premenstruele klachten en het vóórkomen van één of meer afwijkingen van de parameters voor de CL-functie. Vier van de 10 vrouwen met een afwijkende plasmaprogesteronconcentratie hadden geen enkele premenstruele klacht. Zes van de 16 patienten zonder premenstruele klachten hadden wel een afwijkende waarde voor een CL-parameter. Het ontbreken van een verband tussen mastodynie en afwijkende waarden voor de CL-parameters is in tabel 4-5 weergegeven.

Tabel 4-5. Verband tussen de duur van de mastodynie, de concentratie van het plasmaprolactine en afwijkingen van de parameters voor de CL-functie.

Duur mastodynie	Aantal patiënten	Aantal patiënten met een verhoogde prolactineconcentratie	BTC	Aantal patiënten met een afwijkend (e)		
				plasma-progesteron	plasma-17 $\beta$ -oestra-diol	microcurette-ment
geen	15	7	1	4	3	3
1-3 dagen	5	2	0	0	0	0
4-7 dagen	13	8	1	3	3	2
8-14 dagen	14	3	2	3	1	6
wisselend	7	1	1	0	0	1

De invloed van de medicatie - placebo, bromocriptine 2,5 mg of bromocriptine 5 mg - op de mastodynie is in tabel 4-6 weergegeven.

Tabel 4-6. Invloed van het bromocriptine op premenstruele klachten.

Verandering in mastodynie	dubbelblindfase		2e behandelingsfase	
	placebo	bromocriptine 2,5 mg	bromocriptine 2,5 mg	bromocriptine 5 mg
geen	7	7	4	2
onzeker	3	5	3	3
minder of vermoedelijk minder	3	9	2	5
erger	1	1	3	-
geen mastodynie aanwezig voor therapie	9	2	8	-

Er bestaat een aanwijzing dat bromocriptine enige verlichting in de mastodynie kan geven, maar het verschil dat gevonden wordt tussen het effect bij gebruik van bromocriptine en dat van placebo-tabletten is niet significant.

#### 4.3.2. Bespreking.

Over de frequentie van het premenstrueel syndroom lopen de opgaven in de literatuur sterk uiteen. Zij variëren van 25 tot 100% (Van Assen, 1962). Vele schrijvers leggen er de nadruk op, dat een groot aantal vrouwen hun premenstruele klachten als vanzelfsprekend aanvaardt en er geen behandeling of advies voor zoekt (Greene en Dalton, 1953). Het is dus vrijwel onmogelijk te zeggen of bij de patienten van dit onderzoek, die specifiek naar het bestaan van klachten werden gevraagd, het premenstruele syndroom wel of niet relatief vaak voorkomt. Het valt echter wel op, dat mastodynie bij de patienten van dit onderzoek veel vaker voorkomt dan andere premenstruele klachten. Volgens Stieglitz en Kimble (1949) en Ferguson en Vermillion (1957) is mastodynie niet de meest voorkomende klacht van het premenstrueel syndroom. Mogelijkerwijs wordt in dit onderzoek onder mastodynie in een groot aantal gevallen niets anders verstaan dan het postovulatoir opzetten van de mammae, een symptoom dat anderen niet tot het premenstruele syndroom rekenen (Fluhmann, 1956).

Horrobin (1973) suggereerde een belangrijke rol van prolactine bij het ontstaan van het premenstruele syndroom. Vrouwen met een premenstrueel syndroom zouden een hogere concentratie van plasmaprolactine hebben dan vrouwen zonder dit beeld (Munday, 1977). Dit verklaart ook het therapeutisch effect van bromocriptine dat wordt gezien op het premenstruele syndroom (Benedek-Jaszmann en Hearn-Sturtevant, 1976). In de patientengroep van dit onderzoek hadden de vrouwen met premenstruele mastodynie geen hogere plasmaprolactineconcentratie dan die zonder deze klachten, maar er bestaat wel een aanwijzing dat bromocriptine de mastodynie bij sommige patienten kan hebben verminderd. Het verschil in vermindering van klachten tussen de placebo- en de bromocriptinegroep is echter significant. Het therapeutisch effect van bromocriptine op de premenstruele klachten is

omstreden (Schulz e.a., 1975; Palmer en Monteiro, 1977, Ghose en Copper, 1977; Andersen e.a., 1977). Een uitzondering is vermoedelijk de mastodynie die wel verminderd bij bromocriptine-therapie (Andersen e.a., 1977, Mussa en Dogliotti (1977)).

De gegevens van dit onderzoek komen niet overeen met de waarneming van Benedek-Jaszmann en Hearn-Sturtevant (1977) dat de fertiliteit bij vrouwen met een ongewilde kinderloosheid en premenstruele klachten door bromocriptine kan worden bevorderd. Van de 9 patienten van dit onderzoek met vermindering van de mastodynie werd niet één tijdens de behandeling zwanger.

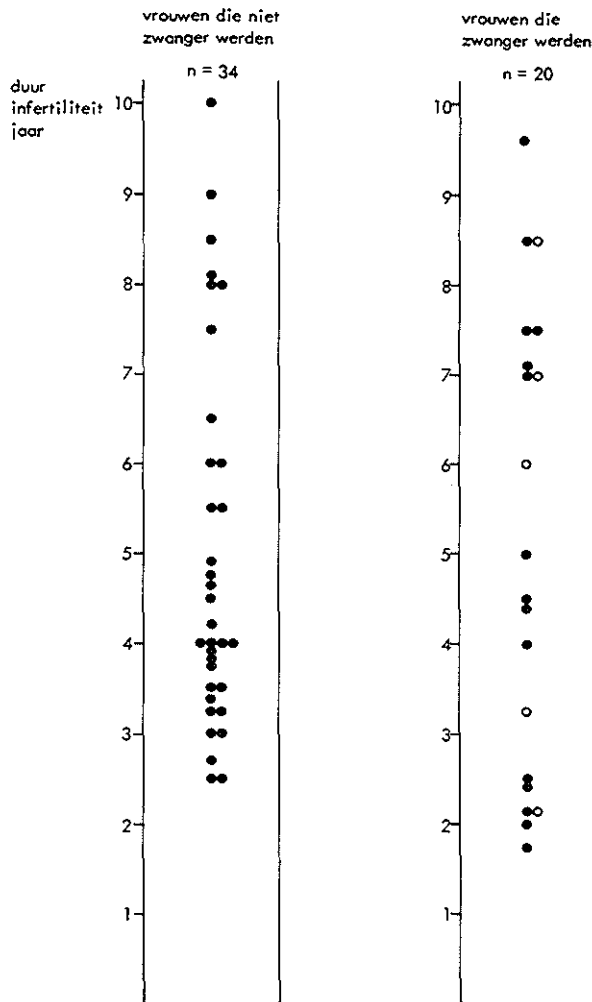
Het premenstruele syndroom wordt volgens een suggestie van Frank (1931) veroorzaakt door een verstoring van de balans tussen de plasmaconcentratie van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol. Een dergelijke verstoring van de balans tussen progesteron en  $17\beta$ -oestradiol was bij de patienten van dit onderzoek met premenstruele klachten niet te vinden. Bäckstrom en Carstensen (1974) en Munday (1979) vonden een lagere plasmaprogesteronspiegel bij vrouwen met een premenstrueel syndroom dan bij een controlegroep. Munday (1977) vond reeds 8 dagen vóór de menstruatie een gemiddeld lagere progesteronspiegel. In het hier beschreven onderzoek was het aantal plasmaprogesteronconcentraties onder de onderste referentielijn minder dan 8 dagen vóór de menstruatie bij de vrouwen met premenstruele klachten verhoudingsgewijs niet hoger dan bij de vrouwen zonder deze klachten.

Gezien het feit dat vrouwen met een premenstrueel syndroom niet vaker afwijkende waarden voor de verschillende parameters voor de CL-functie hebben, kan de aanwezigheid van een premenstrueel syndroom geen aanwijzing voor het bestaan van CLI zijn.

#### 4.9.1. Ontstane zwangerschappen.

Van de 54 patienten die in dit onderzoek zijn opgenomen werden er in totaal 20 zwanger tijdens of na het uitgevoerde onderzoek. De gemiddelde duur van de kinderloosheid - berekend bij het begin van het onderzoek - was bij de vrouwen die wel en die niet zwanger werden ongeveer gelijk ( $\pm$  5 jaar, fig. 4-28).





Figuur 4-28: Duur van de infertilititeit van de patienten die niet en wel zwanger werden. De zwangerschappen die in een spontane abortus eindigden zijn aangegeven met een ○

De 20 ontstane zwangerschappen(15x na een primaire en 5x na een secundaire infertiliteit) zijn in tabel 4-7 weergegeven naar het tijdstip tijdens het onderzoek waarop zwangerschap ontstond.

Tabel 4-7: De cyclus waarin zwangerschap ontstond.

cyclus	Aantal ontstane zwangerschappen:	Aantal vrouwen:
1e cyclus	2	54
2e cyclus	2	52
3e - 6e cyclus bromocriptine 2,5 mg	5	27
3e - 6e cyclus placebo	2	23
7e -10e cyclus bromocriptine 2,5 mg	0	20
7e -10e cyclus bromocriptine 5 mg	1	10
na afsluiten van onderzoek, tijdens andere therapie voor CLI	2	4
na afsluiten van onderzoek	6	40

Zoals reeds eerder is vermeld, werden tijdens de startfase van het onderzoek reeds 4 vrouwen zwanger. De infertiliteit van de 2 vrouwen die zwanger werden in de eerste cyclus-waarin de microcurettage werd verricht- duurde respectievelijk bijna 4½ en 7 jaar. In de tweede cyclus-waarin alleen een LHRH-test werd uitgevoerd- werden 2 vrouwen zwanger, na een infertiliteit van respectievelijk 4 en 7½ jaar. In de dubbelblindfase van het onderzoek werden 7 vrouwen zwanger, 5\* tijdens bromocriptinegebruik (duur van de infertiliteit respectievelijk 2, 2½, ruim 3, 7½ en 8½ jaar) en 2 tijdens placebogebruik (duur van de infertiliteit van beiden ruim 2 jaar). Twee zwangerschappen eindigden in een spontane abortus (één graviditeit was tijdens bromocriptine- en één tijdens placebogebruik ontstaan) en bij één zwangerschap betrof het een extra-uteriene graviditeit (ontstaan tijdens bromocriptinegebruik). Eén patiënte (duur van de infertiliteit 6 jaar) werd alsnog zwanger nadat de dosering van bromocriptine was verhoogd, maar deze \* slechts 2 vrouwen hadden tevoren een verhoogde plasmapolactineconcentratie.

zwangerschap eindigde in een spontane abortus. Vier patienten kregen na bromocriptine alsnog clomifteen in verband met een verdenking op CLI. Eén patiente (duur van de infertilititeit 7 jaar) werd zwanger tijdens de eerste cyclus met clomifteen en één (duur van de infertilititeit 8½ jaar) in de derde cyclus.

Na afloop van het onderzoek werden, voorzover bekend, nog 4 vrouwen spontaan zwanger: één patiente direkt in de eerste maand (duur van de infertilititeit 2½ jaar), één patiente in de derde maand (duur van de infertilititeit 4½ jaar), één patiente in de vierde maand (duur van de infertilititeit 1½ jaar; deze zwangerschap eindigde in een spontane abortus) en één patiente na ruim één jaar (duur van de infertilititeit 9½ jaar). Eén patiente (duur van de infertilititeit 5 jaar) kreeg donoringseminatie op dubieuze gronden (afwisselend werden slechte, en redelijk tot goede semenmonsters gevonden). Zij werd na de 5e inseminatie zwanger. Eén patiente (duur van de infertilititeit 7 jaar) die buiten het dubbelblind onderzoek is gebleven, omdat ze zich terugtrok uit het onderzoek in verband met een depressie kwam ruim één jaar later terug, omdat ze zwanger was. Deze zwangerschap eindigde in een spontane abortus.

#### 4.9.2. Bespreking.

Het aantal vrouwen dat uiteindelijk zwanger werd, is relatief hoog, gezien de reeds lang tevoren bestaande infertilititeit. Helaas eindigde 5 zwangerschappen in een spontane abortus en één in een extra-uteriene graviditeit. De meeste zwangerschappen ontstonden niet tijdens een specifieke therapie maar "spontaan". De waarde die aan bromocriptine moet worden toegekend, bij infertilititeit e.c.i., is omstreden. Lenton e.a. (1977) suggereerden een therapeutisch effect van bromocriptinegebruik, maar hadden geen controlegroep. De door hen behandelde patienten hadden geen verhoogde concentraties van het plasmaprolactine, maar de prolactineconcent-

traties lagen wel vaak in het hoog-normale gebied. Wright e.a.(1979) deden wel een dubbelblindonderzoek bij normoprolactinemische vrouwen met een infertiliteit e.c.i. Zij zagen geen significant verschil in zwangerschapscijfer. Zowel Lenton als Wright gebruikten bromocriptine in de dosering 2x daags 2,5 mg, een dosering die te hoog is gezien de goede daling van de plasmaprolactineconcentratie in dit onderzoek bij toepassen van de helft van deze dosis.

#### 4.10.1. Casuïstiek.

Bij het beschrijven van de resultaten van het onderzoek bij de totale groep patienten zijn bepaalde aspecten van sommige patienten niet tot hun recht gekomen. Daarom zijn de ziektegeschiedenissen van deze patienten, een vijftal, hier apart weergegeven, met name van die patienten die meerdere afwijkende waarden voor de CL-functie hadden. De resultaten van de semenanalyse van de verschillende echtgenoten worden niet apart vermeld. Bij allen werd het semen als vermoedelijk fertiel beschouwd.

#### Patiënte 23.

Zij is een 28-jarige vrouw die in 1971 vlak achter elkaar tweemaal een spontane abortus doormaakte en daarna niet meer in verwachting raakte. Bij het infertiliteitsonderzoek in de loop der jaren kwamen een aantal punten naar voren die zonder resultaat werden behandeld (spermaagglutinininen met een titer van 1:16 bij haarzelf: therapie condooms gedurende een half jaar, hypokinesie van het sperma en een te laag fructosegehalte: therapie homologe kunstmatige inseminatie; curettage in verband met verdenking op een corpuspoliep op grond van het HSG). De hypertherme fase van de BTC was steeds slechts 5 tot 8 dagen bij een normale cyclusduur. Eénmaal had ze clomifteen - dosering 5 dagen 50 mg - geslikt, waarna de hypertherme fase 8 dagen duurde. Bij analyse van de CL-functie waren

de waarden voor alle parameters afwijkend (plasmaconcentratie van progesteron,  $17\beta$ -oestradiol en  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron, microcurettelement en BTC). De gemiddelde concentratie van het plasmaprolactine bedroeg 42 ng/ml. Een sellaplanigram werd niet gemaakt. De TRH-test gaf een zeer geringe prolactine-reaktie te zien, passend bij een microadenoom van de hypofyse. In het dubbelblindonderzoek kreeg ze bromocriptine en ze werd direkt in de eerste maand zwanger. Tijdens deze cyclus waren de plasmaconcentraties van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol normaal.

### Patiënte 2.

Zij was 31 jaar en 8 jaar ongewenst kinderloos. Het infertiliteitsonderzoek op vele plaatsen elders in het land had geen grote afwijkingen aan het licht gebracht. Wel waren kleine endometriose plekjes op de ligamenta sacro-uterina gevonden. Bij de laparoscopie in augustus 1977 alhier werden geen afwijkingen meer aan de genitalia interna gezien. Haar cyclus was veelal ongeveer 26 dagen en de hypertherme fase van de BTC was nogal eens kort, te weten 8 tot 10 dagen. Bij analyse van de CL-functie waren de waarden voor alle parameters afwijkend. De concentratie van het plasmaprolactine was normaal. Ze werd in het dubbelblindonderzoek eerst met placebotabletten behandeld. De hypertherme fase was nu 12 dagen; de plasma hormoonconcentraties waren ook normaal. Het plasmaprogesteron was op de 11e dag vóór de menstruatie zelfs boven de bovenste referentielijn. Tijdens de later alsnog voorgeschreven bromocriptinetherapie kwamen weer plasmaconcentraties van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol onder de onderste referentielijn voor, terwijl de duur van de hypertherme fase 13 dagen bedroeg. Zij is daarna onder verdenking van CLI behandeld met clomifeen, later in combinatie met HCG. Uiteindelijk kreeg ze ook nog progesteron-vaginaaltabletten in de luteale fase, evenwel zonder succes.

#### Patiënte 8.

Zij was 34 jaar en 8½ jaar ongewenst kinderloos. In 1972 maakte zij een spontane abortus met nacurettage door. De eerste analyse van de CL-functie mislukte, omdat ze al ging menstrueren terwijl ze nog maar één keer was geprikt. Bij een hernieuwde poging voor analyse was de concentratie van het progesteron steeds normaal. De concentraties van het plasma-17β-oestradiol en 17α-hydroxyprogesteron waren één keer 10 dagen voor de menstruatie licht verlaagd. De duur van de hypertherme fase was 11 dagen. Het microcuretment dat 5 dagen vóór de menstruatie was verkregen, toonde onvoldoende kenmerken die bij de secretiefase behoren. De plasmaprolactineconcentratie was normaal. In het dubbelblind onderzoek kreeg ze placebotabletten. Bij analyse van de CL-functie tijdens placebogebruik waren de waarden voor de gebruikelijke CL-parameters normaal (er werd geen microcurettage verricht). Later kreeg ze alsnog bromocriptine. De hypertherme fase duurde 11 dagen, maar de plasmaconcentratie van progesteron en 17β-oestradiol waren beide te laag. Ze werd ook nog behandeld met clomifeen, later in combinatie met HCG en met progesteron-vaginaaltabletten. Zwanger werd ze evenwel niet.

#### Patiënte 11.

Zij was 30 jaar en had kinderwens gedurende 7 jaar. Het infertiliteitsonderzoek elders had geen bijzonderheden opgeleverd. In het onderzoek tijdens de eerste cyclus naar de CL-functie werden een drietal afwijkingen gevonden: de duur van de hypertherme fase van de BTC, de hoogte van de plasma-progesteronconcentratie 10 dagen voor de menstruatie en de uitrijping van het endometrium waren afwijkend. Op grond van de plasmaprolactineconcentratie werd ze ingedeeld bij de groep die niet goed ingedeeld kon worden. Zij werd behandeld met bromocriptine in een dosering van achtereen-

volgens 2,5 en 5 mg per dag. Tijdens de laagste dosering was de plasm prolactineconcentratie normaal en werd een hypertherme fase van de BTC van 10 dagen gezien. De concentratie van het plasm progesteron was wederom een keer verlaagd, maar de concentratie van het plasma-17 $\beta$ -oestra-diol was evenals in de eerste cyclus normaal. Tijdens de hogere dosering bromocriptine waren alle gemeten parameters normaal. Omdat er toch een verdenking op CLI bestond, kreeg ze uiteindelijk clomifeen (5 dagen 50 mg). Patiente werd direkt in de eerste maand zwanger. Momenteel wil ze voor de tweede maal zwanger worden. Zij gebruikt al 7 maanden, zonder succes, clomifeen.

#### Patiente 35.

Zij was 30 jaar en had al gedurende 8½ jaar kinderwens. Het infertiliteitsonderzoek elders had geen bijzonderheden opgeleverd. In de eerste cyclus van het onderzoek was de CL-functie beoordeeld met behulp van de verschillende parameters normaal, evenals de plasm prolactineconcentraties (gemiddeld 7,4 ng/ml). Zij kreeg in het dubbelblind onderzoek bromocriptine en werd direkt zwanger. Deze zwangerschap eindigde in een spontane abortus. Drie maanden later begon ze opnieuw met bromocriptine en werd wederom direkt zwanger. De zwangerschap eindigde voortijdig bij 22 weken. Ook de derde keer werd ze weer direkt zwanger onder bromocriptinetherapie. Het verloop van deze zwangerschap is tot de 34e week ongestoord.

#### 4.10.2. Bespreking.

Vier van de vijf genoemde patienten, (2, 8, 11 en 23) hadden meerdere afwijkende waarden van de verschillende parameters van de CL-functie, twee patienten (2 en 23) zelfs voor alle vijf parameters. Patiente 23 had waarschijn-

lijk een CLI door een verhoogd plasmaprolactinespiegel  
tengevolge van een microadenoom van de hypofyse.  
Patiënte 2 had in een andere geanalyseerde cyclus een nor-  
male hypertherme fase van de BTC en normale plasmahormoon-  
concentraties. De later toegepaste therapieën (clomifeen  
en progesteron-vaginaaltabletten) gaven bij patiënte 2 en  
8 geen resultaat, vermoedelijk omdat CLI bij hen niet  
de oorzaak was van de infertiliteit. Patiënte 11 werd wel  
zwanger tijdens clomifeentherapie. Zij had echter tijdens  
bromocriptinetherapie normale waarden voor de parameters  
van de CL-functie gehad, zodat het twijfelachtig is of  
clomifeen de zwangerschap heeft mogelijk gemaakt.  
Patiënte 35 is een uitzonderlijk geval. Bij haar bestond  
geen enkele indicatie tot bromocriptinetherapie, toch  
werd ze direct en bij herhaling zwanger.



## HOOFDSTUK 5

### SLOTBESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES

Het CL regelt door middel van de produktie van progesteron en  $17\beta$ -oestradiol de uitrijping van het endometrium zodanig dat dit geschikt wordt voor de innesteling van de blastocyste op het moment dat deze het juiste stadium heeft bereikt.

Gezien deze belangrijke rol van het CL is men al gauw geneigd om bij een vrouw met infertiliteit rekening te houden met het bestaan van een dysfunctie van het CL. In vrijwel alle leerboeken over gynaecologie wordt CLI dan ook als één der oorzaken van infertiliteit genoemd. Dit is in zijn algemeenheid juist maar in de praktijk is deze insufficiëntie bijzonder moeilijk vast te stellen. Hiervoor zijn verschillende oorzaken aan te wijzen. De belangrijkste is wel dat men het innestelingsproces van de blastocyste niet kan waarnemen. Hierdoor is het ook niet mogelijk vast te stellen of de blastocyste hetzij niet is ingenesteld, hetzij (pre-) menstrueel is losgeraakt. De enige methode om de CL-functie te beoordelen is een indirekte, het bepalen van de in het bloedplasma voorkomende hormoonconcentraties en de hiervan afgeleide en dus nog meer indirekte parameters, de mate van uitrijping van het endometrium en de duur van de hypertherme fase van de BTC.

Om aan de hand van deze parameters tot het bestaan van een CLI te kunnen besluiten zal men hun normale waarden moeten vaststellen bij een controlegroep van vrouwen met een bewezen fertiliteit. In het verleden zijn echter dikwijls uitspraken gedaan uitsluitend op grond van de aanwezigheid van een korte hypertherme fase van de BTC of een achtergebleven ontwikkeling van het endometrium, dus zonder vergelijking met een referentiegroep.

Maar ook bij aanwezigheid van een referentiegroep blijkt elke parameter zijn eigen specifieke problemen te hebben, die

het vaststellen van een CLI bemoeilijken. Zo zijn er ten aanzien van de plasmaconcentraties van de betrokken hormonen,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron en  $17\beta$ -oestradiol, geen nauwe grenzen aan te geven waarbinnen van een normaal-funktionierend CL kan worden gesproken. De beoordeling van de uitrijping van het endometrium is subjectief en geschiedt aan de hand van kwalitatieve en semikwantitatieve criteria. Bovendien is alleen endometrium dat hoog uit de fundus is verkregen geschikt voor histologische datering, omdat de uitrijping van het endometrium lager in de uterus fysiologisch achterblijft. De duur van de hypertherme fase komt niet exact overeen met de levensduur van het CL. Afgezien van de vraag in hoeverre de duur van een functie iets zegt over de kwaliteit van die functie is er geen sprake van een goede meting van de levensduur, omdat het begin van de temperatuursverhoging geen vaste relatie heeft met de LH-piek en dus ook niet met het tijdstip van de ovulatie.

Geen van de criteria kan dus gelden als een objectieve en betrouwbare graadmeter voor het functioneren van het CL. Hierbij komt nog, dat juiste referentiewaarden in de praktijk nauwelijks zijn te vergelijken. Dit zouden dan dié waarden moeten zijn waarvan vaststaat dat in de cyclus waarin meting plaatsvond, zwangerschap is opgetreden. In de praktijk is het vrijwel onmogelijk om voldoende van dergelijke cycli gegevens te verzamelen. Bovendien wordt ook dan het referentieprobleem niet geheel opgelost; door het ontstaan van een zwangerschap zijn een aantal parameters, speciaal die van de BTC, niet meer te beoordelen.

De situatie wordt dus bepaald niet onderschat door te stellen, dat men zich behelpt met de genoemde parameters bij gebrek aan beter. Gegeven deze beperking kan men zich niettemin over het voorkomen en de klinische betekenis van CLI toch wel een indruk vormen en wel langs de volgende 3 wegen:

1. Komt CLI, hoe ook gedefinieerd, vaker voor bij infertiele dan bij fertiele vrouwen? De grondlegster van het klinische beeld van CLI, G.S.Jones, en na haar vele anderen zijn

geheel voorbijgegaan aan deze vraag. Echter zonder controlegroep is het niet mogelijk onderscheid te maken tussen wat normaal is en wat afwijkend. Radswanka e.a. (1977) gingen wel enigszins in deze richting door infertiele vrouwen zonder en met duidelijke aanwijsbare oorzaak voor een infertilititeit te vergelijken op hun plasmaprogesteronconcentraties. De eerstgenoemde vrouwen hadden een gemiddeld lagere progesteronconcentratie tijdens de luteale fase, wat erop zou kunnen wijzen, dat bij hen vaker een slecht functionerend CL voorkwam. Deze bevinding wijst wel op een klinische betekenis van CLI.

2. Is de prognose voor het ontstaan van een zwangerschap ongunstig als een afwijkende waarde van een parameter voor de CL-functie wordt vastgesteld? Di Paola e.a. (1971) en Driessen e.a. (1980) zagen in een prospectief onderzoek geen verminderde vruchtbaarheid bij vrouwen bij wie ze achtergebleven secretie in het microcurettement hadden gezien. Dit wijst dus niet op een duidelijke samenhang.
3. Verbetert een adequate toediening van progesteron de fertilititeit bij patienten bij wie de diagnose CLI is gesteld? Diverse onderzoekers (Jones, 1975; Soules e.a., 1977; Rozenberg e.a., 1980) zagen bij infertiele vrouwen met CLI als diagnose gesteld op een afwijkend microcurettement, in ongeveer 50% van de gevallen binnen zekere tijd een zwangerschap ontstaan na vaginale toediening van progesteron. Helaas werd in geen van deze onderzoeken gebruik gemaakt van een controlegroep, zodat het therapeutisch resultaat de diagnose CLI hier niet kan steunen.

In dit proefschrift is het probleem, in hoeverre CLI een infertilititeitsfactor is, aangepakt door te kijken of CLI vaak voorkwam bij een geselecteerde groep vrouwen, geselecteerd in die zin dat uitgebreid onderzoek van henzelf en hun partner geen oorzakelijke factor voor de infertilititeit kon aantonen. Niet onderzocht waren deze vrouwen even-

wel op het eventueel voorkomen van CLI. De gebruikelijke parameters voor de CL-functie met de al genoemde nadelen zijn ook in dit onderzoek gebruikt. Wel is zo goed mogelijk getracht referentiewaarden te vinden bij vrouwen met al bewezen fertiliteit. Tevens is getracht het onderzoek bij beide groepen zo uitvoerig en zorgvuldig uit te voeren, doch hierbij moet wel worden bedacht dat er grenzen zijn aan de belasting die dit voor de bij het onderzoek betrokken vrouwen betekent. Om deze reden kon geen microcuretage bij de controlegroep worden uitgevoerd, terwijl tevens het aantal waarnemingen tijdens een cyclus en in opeenvolgende cycli beperkt moest blijven.

Bij de 54 voor dit onderzoek geselecteerde infertiele patienten werd niet zelden een afwijkende waarde van een CL-parameter gezien; alle 5 gebruikte parameters (de plasmaprogesteron-,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron-,  $17\beta$ -oestradiolconcentratie, de uitrijping van het endometrium en de duur van de hypertherme fase van de BTC) meegerekend, in totaal bij 21 van de 54 vrouwen (zie tabel 4-2). Dit lijkt een hoog aantal, maar men moet bedenken dat dit aantal veroorzaakt wordt door cumulatie van afwijkende waarden van de 5 verschillende parameters. Slechts bij 8 van de 21 patienten werden 2 of meer afwijkende waarden gevonden. Beschouwt men elke parameter op zichzelf dan blijkt het percentage afwijkende waarden van een CL-parameter bij de geselecteerde patientengroep niet groter te zijn dan bij een groep vrouwen, die als referentiegroep voor dit onderzoek dienden. Het aantal afwijkende plasmahormoonconcentraties is niet duidelijk hoger dan in de referentiegroep, die bestaat uit vrouwen, die hun fertiliteit bewezen hadden. Kijkt men naar de mediane hormoonconcentraties van de patientengroep, dan blijken deze ook niet te verschillen van die van de referentiegroep (figuur 4-9). Dit houdt in, dat bij de selectie van de 54 patienten op onverklaarde infertiliteit uit een totaal aantal van ongeveer 1000 patienten geen duidelijke verschuiving in de plasmahormoonconcentraties is opgetreden, iets

wat men bij een ongeveer 20-voudige "concentratie" van patienten met een potentiële CLI toch zou mogen verwachten. Ook het aantal patienten met afwijkingen in de duur van de hypertherme fase van de BTC is niet duidelijk hoger dan op grond van een normale spreiding verwacht mag worden. Bij de uitkomsten van de microcuretage is geen vergelijking met de controlegroep mogelijk. Tien van de 54 patienten (bijna 20%) vertoonden in hun microcurettement achtergebleven secretie. Dit percentage komt overeen met het percentage, dat door anderen (zie tabel 2-2) gezien wordt bij niet-geselecteerde infertiele vrouwen bij wie ook andere oorzaken van infertilititeit aanwezig kunnen zijn.

De correlatie tussen afwijkende waarden van de afzonderlijke parameters is gering zoals eerder al werd opgemerkt. Dit geldt met name voor de samenhang tussen een achtergebleven ontwikkeling van het endometrium in het microcurettement en een lage plasmaprogesteronconcentratie, zoals ook door Cooke e.a. (1971) en Shepard e.a. (1977) werd gevonden. Wél hadden 4 van de 5 patienten met een tē korte hypertherme fase ook een tē lage plasmaprogesteronconcentratie.

Aan welke parameter voor beoordeling van de CL-functie de voorkeur moet worden gegeven wordt uit dit onderzoek niet duidelijk. Elke parameter heeft zijn voor- en nadelen. Belangrijk is te beseffen, dat het bepalen van de progesteronconcentratie in het plasma een meer directe maat is voor de CL-functie dan factoren als de uitrijping van het endometrium en de duur van de hypertherme fase, maar dat het ook slechts een momentopname is.

Gezien de vermeende invloed van prolactine op de CL-functie (McNatty, 1974) zou een verhoogde prolactineconcentratie in het plasma een aanwijzing zijn voor het bestaan van een CLI. Inderdaad bleek hyperprolactinemie bij de 54 patienten relatief veel voor te komen (figuur 4-8). Er bestond echter geen correlatie met afwijkende waarden van de onderzochte parameters voor de CL-functie. Een groot aantal van de verhoogde prolactineconcentraties is vermoedelijk aan stress

te wijten, aangezien andere oorzaken (medicijngebruik, microadenoom) minder waarschijnlijk zijn gemaakt (door anamnese en TRH-test). Slechts één patiënte met hyperprolactinemie had ook afwijkingen in alle CL-parameters (zie 4.10); zij lijkt de enige patiënte, geselecteerd uit een groep van ongeveer duizend, waarbij van een CLI en hyperprolactinemie sprake kan zijn. Dat de plasmaprolactineconcentratie geen duidelijke invloed op de CL-functie heeft, blijkt ook uit het bromocriptineonderzoek. Bromocriptine beïnvloedde de hoogte van de progesteronconcentratie in het plasma niet en evenmin de duur van de hypertherme fase. Wèl werden tijdens het dubbelblind onderzoek met bromocriptine en placebo 5 van de 26 patiënten met bromocriptine (slechts 2 hadden een verhoogde plasmaprolactineconcentratie) en 2 van de 23 met placebo zwanger. Dit verschil is niet significant. Bovendien kregen alle met placebo behandelde patiënten na het dubbelblind onderzoek alsnog bromocriptine; geen van de aldus behandelde patiënten werd in vier maanden zwanger. Dit maakt in ieder geval duidelijk, dat bromocriptine voor de behandeling van onbegrepen infertiliteit niet van grote betekenis kan zijn. Lenton e.a. (1977) behandelden een vergelijkbare categorie vrouwen met bromocriptine met als resultaat dat 13 van de 40 patiënten zwanger werden. Aangezien zij geen controlegroep hadden is hun konklusie dat bromocriptine zwangerschapsbevorderend werkt niet verantwoord en in het licht van het hier beschreven onderzoek op zijn minst aanvechtbaar. Immers van de hier gebruikte groep patiënten werden 12 van de 54 patiënten zwanger zonder gebruik van enig medicijn.

Er bestaat nog een derde aspect in de beoordeling van de betekenis van CLI. Om infertiliteit als gevolg van een CLI te kunnen verklaren moeten nagenoeg alle corpora lutea in successie insufficiënt zijn. Bij geen van de patiënten die in 3 cycli bloed geprikt werden, kon in alle 3 cycli een verlaagde plasmaprogesteronconcentratie gevonden worden (zie tabel 4-3).

Al met al heeft het hier beschreven onderzoek duidelijk gemaakt dat CLI gemeten met de tot nu toe gebruikelijke parameters kwantitatief van heel weinig betekenis is voor de verklaring van infertiliteit. Uit de vergelijking met een controlegroep van fertiele vrouwen is wel duidelijk geworden hoe groot de variatie in met name de hormoonconcentraties bij beide groepen is. De kans op het vinden van relatief eenvoudige criteria voor het wel of niet goed functioneren van het CL moet hierom gering geacht worden. Toch kan het best zijn, dat in veel gevallen de infertiliteit wel degelijk wordt veroorzaakt doordat de blastocyste zich niet of niet goed kan innestelen. Om dit aan te tonen zullen echter andere of gevoeliger methoden nodig zijn dan tot nu toe aangewend.

## SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt onderzocht of corpus-luteum-insufficiëntie (CLI) een belangrijke infertiliteitsfaktor is en of er een correlatie bestaat tussen de hoogte van de prolactineconcentratie in het plasma en het functioneren van het corpus luteum (CL). Bovendien wordt onderzocht of deze CL-functie verandert door verlaging van de prolactineconcentratie met behulp van bromocriptine.

Bij 54 patienten met een onbegrepen infertiliteit van gemiddeld 5 jaar werd een onderzoek gedaan naar het voorkomen van CLI, beoordeeld aan de volgende parameters: de hoogte van de plasmaconcentraties van progesteron,  $17\alpha$ -hydroxyprogesteron en  $17\beta$ -oestradiol, de duur van de hypertherme fase van de BTC en het in-fase-zijn van het endometrium. Aangezien deze groep patienten bij eerder onderzoek niet op deze parameters was beoordeeld, was te verwachten dat veel afwijkende waarden van de afzonderlijke parameters gevonden zouden worden, indien CLI een belangrijk en konstante oorzaak voor infertiliteit zou zijn. De plasmahormoonconcentraties van de 54 patienten verschilden echter niet van een groep vrouwen, die hun fertiliteit al eens bewezen hadden. Ook de duur van de hypertherme fase was slechts zelden verkort. Het percentage vrouwen met achtergebleven secretie van het endometrium (20%) kwam overeen met het door anderen gevonden percentage bij niet-geselecteerde infertiele vrouwen, bij wie ook andere oorzaken van infertiliteit aanwezig kunnen zijn. Deze gegevens maken het duidelijk, dat CLI gemeten met deze parameters kwantitatief van weinig betekenis is.

De samenhang tussen afwijkende waarden van de verschillende parameters was zeer gering.

Bij geen enkele patiente bij wie in 3 cycli hormoonbepalingen werd verricht, werd in alle 3 cycli verlaagde plasmaprogesteroonconcentraties gevonden, zodat de functie van het CL per cyclus sterk kan verschillen.



De plasmaprolactineconcentratie was bij 21 van de 54 patienten, allen met een regelmatige cyclus, verhoogd. Er bestond geen correlatie tussen de hoogte van de prolactineconcentratie en de CL-functie. Deze laatste veranderde bovendien niet door toediening van 2,5 mg bromocriptine per dag. Ook bleek bromocriptine in een dubbelblind onderzoek bij deze patienten geen duidelijke zwangerschapsbevorderende werking te hebben.

Premenstruele klachten en galactorroe bleken niet samen te hangen met afwijkende waarden van de CL-functie.

In een tijdbestek van ongeveer 1 jaar werden 20 van de 54 patienten zwanger, de meesten echter zonder specifieke therapie. Dit benadrukt nog eens de noodzaak van het gebruik van een controlegroep bij het beoordelen van de waarde van een fertiliteitsbevorderende therapie.

## SUMMARY

The purpose of this thesis is three-fold:

1. Can a luteal phase defect be considered an important cause of infertility;
2. Does any correlation exist between plasma prolactin level and luteal function;
3. Does a reduction in plasma prolactin concentration as brought about by oral administration of bromocriptin have any effect on luteal function?.

Fifty-four subjects with unexplained infertility were studied over a mean duration of 5 years. A luteal defect was evaluated by means of the following parameters:

- concentration of plasma progesteron,  $17\alpha$ -hydroxy progesteron and oestradiol- $17\beta$ ;
- length of the hyperthermic phase of the basal body temperature;
- endometrial histology.

If luteal phase deficiency would indeed play a substantial role in the cause of infertility, the fore-mentioned parameters should display a considerable number of abnormal values.

However, the results showed that:

- Plasma concentrations of the three hormones did not differ significantly from those in women with proven fertility;
- the length of the hyperthermic phase of the basal body temperatures was only shortened in a few cases;
- the percentage of women with retarded endometrial secretion (20%) was not essentially different from that found by other authors within a group of non-selected infertile women.

It can therefore be concluded that a luteal phase defect as measured by the above parameters described, is not an important cause of infertility. Further support for this was found in the limited coherence between the values of the separate parameters. Moreover, if a lowered plasma progesteron concentration was observed, successive measurements

of this hormone could not substantiate this finding, indicating a variable luteal function from one period to the next.

Twenty-one out of 54 patients showed hyperprolactinemia, no relationship between this hormone and luteal function could be established. Daily oral administration of 2.5 mg of bromocriptine did not bring about any change in luteal function; in a double-blind trial this drug did not have any measurable effect on fertility. Premenstrual tension and galactorrhoea were not linked to luteal function. Twenty out of 54 patients became pregnant within a period of 12 months, the majority did so without any therapy. This demonstrates once more the need for a reference group when assessing the value of a mode of treatment which aims to induce pregnancy.

LITERATUUR:

- ABELL, M.R.(1975):  
Endometrial biopsy: normal and abnormal diagnostic characteristics.  
"Gynecologic Endocrinology", 2e druk J.J.Gold.  
Harper and Row, Publishers, Inc.,Maryland.
- ABRAHAM, G.E., MAROULIS, G.B., MARSHALL, J.R.(1974):  
Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone.  
Obstet.Gynecol. 44:522.
- ANDERSEN, A.N., LARSEN, J.F., STEENSTRUP, O.R., SVENDSTRUP, B. and NIELSEN, J.(1977):  
Effect of bromocriptine on the premenstrual syndrome. A double-blind clinical trial.  
Br.J.Obstet.Gynaecol. 84:370.
- ANDREWS, W.C.(1979):  
Luteal phase defects.  
Fertil.Steril. 32:501.
- ASSEN, van, F.J.J.(1962):  
"Premenstruele spanning",Diss.,Leiden.
- BÄCKSTRÖM, T., CARSTENSEN, R.(1974):  
Estrogen and progesterone in plasma in relation to premenstrual tension.  
J.Steroid Biochemistry 5:257.
- BAHAMONDES, L., SABOYA, W., TAMBASCIA, M., TREVISAN, M.(1979):  
Galactorrhea, infertility, and short luteal phases in hyperprolactinemic women: early stage of amenorrhea-galactorrhea?  
Fertil.Steril. 32:476.
- BEHRMAN, S.J., KISTNER, R.W., e.a.(1975):  
"Progress in infertility".  
2e druk Little, Brown and Company, Boston.
- BENEDEK-JASZMANN, L.J., HEARN-STURTEVANT, M.D.(1976):  
Premenstrual tension and functional infertility.  
Lancet 22:1095.
- BOHNET, H.G., MÜHLENSTEDT, D., HANKER, J.P.F., SCHEIDER, H.P.G.(1977):  
Prolactin oversuppression.  
Arch.Gynäk. 223:173.
- BUXTON, C.C., OLSEN, L.E.(1969):  
Endometrial biopsy inadvertently taken during conception cycle.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 105:702.
- CHANNING, C.P.(1969):  
Steroidogenesis and morphology of human ovarian cell types in tissue culture.  
J.Endocr. 45:297.
- COOKE, I.D., MORGAN, C.A., PARRY, T.E.(1972):  
Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women.  
J. Obstet. Gynaecol. Br.Commonw. 79:647.
- CORLISS, C.E.(1976):  
"Patten's human embryology, elements of clinical development".  
McGraw-Hill Book Company, New York.

- CORENBLUM, B., PAIRAUDEAU, N., SHEWCHUK, A.B. (1976):  
Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects.  
Obstet.Gynecol. 47:486.
- CSAPO, A.I., PULKKINEN, M.O., RUTTNER, B., SAUVAGE, J.P., WIEST, W.G. (1972):  
The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. preliminary studies.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 112:1061.
- DELVOYE, P., TAUBERT, H.D., JURGENSEN, D., DELOGNE, J., ROBIJN, C. (1974):  
Influence of circulating prolactin increased by a psychotropic drug on gonadotropin and progesterone secretion.  
Acta Endocr.(suppl.Kbh) 184:110.
- DOCTER, R., BOS, G., VISSER, T.J., HENNEMANN, G. (1980):  
Thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins in Graves'disease before, during and after anti thyroid therapy and its relation to longacting thyroid stimulator.  
Clin.Endocr. 12:143.
- DÖRING, G.K. (1950):  
Ein Beitrag zur Frage der periodischen Fruchtbarkeit der Frau auf Grund von Erfahrungen bei der Zyklysanalyse mit Hilfe der Temperaturmessung.  
Geburtsh. Frauenheilkunde 10:515.
- DUNCAN, G.W. (1971):  
First conference on prostaglandins in fertility control, Stockholm, Karolinska Institutet, March 8-10.
- DRIESEN, F. (1976):  
Corpus luteum insufficiëntie als oorzaak van een gestoorde fertiliteit.  
Annalen van de Vereniging voor Fertilitestsstudie 3:12.
- DRIESEN, F., KREMER, J., HOLWERDA, P.J., PUTTE, van der S.C.J. (1980):  
De betekenis van microcuretage voor de prognose van gestoorde fertiliteit.  
N.T.v.G. 124:1101.
- DIJK, van, J.G., FRÖHLICH, M., BRAND, E.C., HALL, van, E.V. (1979):  
The "treatment" of unexplained infertility with Danazol.  
Fertil. Steril. 31:481.
- FERGUSON, J.H., VERMILLION, M.B. (1957):  
Premenstrual tension. Two surveys of its prevalence and a description of the syndrome.  
Obstet.Gynec. 9/615.
- FLUHMAN, C.F. (1956):  
"Management of menstrual disorders", Saunders Company, Philadelphia.
- FRANK, R.T. (1931):  
The hormonal causes of premenstrual tension.  
Arch.Neurol.Psychiatry 26:1053.
- FRIEDMAN, S., GOLDFIEN, A. (1969):  
Breast secretions in normal women.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 104:846.
- GALLAGHER, T.F., BRADLOW, H.L., FUKUSHIMA, D.K. (1954):  
Studies of the metabolites of isotropic steroid hormones in man.  
Recent Prog.Horm.Res. 9:411.
- GARCIA, J., JONES, G.S., WENTZ, A.C. (1977):  
The use of clomiphene citrate.  
Fertil.Steril. 28:707.

- GELLER, S., SCHOLLER, R.(1972):  
 Potentialisation par le clomiphène de la réponse ovarienne à H.C.G.  
 Application au traitement de l'insuffisance lutéale.  
 J.Gyn.Obst.Biol.Repr.1:417.
- GHOSE, K., COPPEN, A.(1977):  
 Bromocriptine and premenstrual syndrome: controlled study.  
 Br.Med.J.: 147.
- GOLD, J.J. e.a.(1975):  
 "Gynecologic endocrinology".  
 2e druk Harper and Row, Hagerstown, Maryland.
- GOLDZIEHER, J.W., HENKIN, A.E., HAMBLIN, E.C.(1947):  
 Characteristics of the normal menstrual cycle.  
 Am.J.Obstet.Gynec. 54:668.
- GREENE, R., DALTON, K.(1953):  
 The premenstrual syndrome.  
 Br.Med.J.: 1007.
- HAESSELEIN, H.C., LAMB, E.J. (1976):  
 Pituitary tumors in patients with secondary amenorrhea.  
 Am.J.Obstet.Gynecol. 125:759.
- HALL, van E.V., MASTBOOM, J.L.(1969):  
 Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene.  
 Am.J.Obstet.Gynec. 103:165.
- HENSLEIGH, P.A., FAINSTAT, T.(1979):  
 Corpus luteum dysfunction: serum progesterone levels in diagnosis  
 and assessment of therapy for recurrent and threatened abortion.  
 Fertil.Steril. 32:396.
- HENDRICKSON, M.R., KEMPSON, R.L.(1980):  
 "Surgical pathology of the uterine corpus".  
 Volume 12 uit de serie:Major problems in pathology.  
 Saunders Company, Philadelphia.
- HOLWERDA, P.J.(1976):  
 Datering van endometriumbiopsieën.  
 Annalen van de Vereniging voor Fertilitetsstudie 3:11.
- HORROBLIN, D.F.(1973):  
 "Prolactin: physiology and clinical significance".  
 M.T. Press, Lancaster.
- ISRAEL, S.L.(1967):  
 "Diagnosis and treatment of menstrual disorders and sterility".  
 5e druk, New York, Hoeber Medical Division, Harper and Row,492.
- ISRAEL,R., MISHELL, D.R., STONE, S.C., THORNEYCROFT, I.H., MOYER,  
 D.L.(1972):  
 Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of  
 ovulation.  
 Am.J.Obstet.Gynecol. 112:1043.
- JAYLE, M.F., PALMER, R.(1973):  
 The concept of ovarian thecal insufficiency-diagnosis - clinical  
 and therapeutic incidences.  
 Int.J.Fertil. 18:33.
- JOHNANSSON, E.D.B.(1971):  
 Depression of the progesterone levels in women treated with syn-  
 thetic gestagens after ovulation.  
 Acta Endocrinologica 68:779.

- JONES, G.S.(1949):  
Some newer aspects of the management of infertility.  
J.A.M.A. 141:1123.
- JONES, G.S., POURMAND, K.(1962):  
An evaluation of etiologic factors and therapy in 555 private patients with primary infertility.  
Fertil.Steril. 13:398.
- JONES, G.S., MADRIGAL-CASTRO, V.(1970):  
Hormonal findings in association with abnormal corpus luteum function in the human: the luteal phase defect.  
Fertil.Steril. 21:1.
- JONES, G.S., WENTZ, A.C.(1972):  
The effect of prostaglandin in  $F_{2\alpha}$  infusion on corpus luteum function.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 114:393.
- JONES, G.S., AKSEL, S., WENTZ, A.C.(1974):  
Serum progesterone values in the luteal phase defects.Effect of chorionic gonadotropin.  
Obstet.Gynec. 44:26.
- JONES, G.S.(1975):  
in "Progress in infertility", S.J.Behrmann and R.W.Kistner, editors.  
Little, Brown and Co, Boston, 2e druk.
- JONES, G.S.(1976):  
The luteal phase defect.  
Fertil.Steril. 27:351
- JONG, de, F.H., HEY, A.H., MOLEN, van der, H.J.(1973):  
Effect of gonadotrophins on the secretion of oestradiol-17b and testosterone by the rat testis.  
J.Endocr. 57:277.
- JONG, de, F.H., BAIRD, D.T., MOLEN, van der, H.J.(1974):  
Ovarian secretion rates of oestrogens, androgens and progesterone in normal women with persistent ovarian follicles.  
Acta Endocrinologica 77:575.
- KAROW, W.G., GENTRY, W.C., SKEELS, R.F., PAYNE, S.A.(1971):  
Endometrial biopsy in the luteal phase of the cycle of conception.  
Fertil.Steril. 22:482.
- KELLER, D.W., WIEST, W.G., ASKIN, F.B., JOHNSON, L.W., STRICKLER, R.C.(1979):  
Pseudocorpus luteum insufficiency: a local defect of progesterone action on endometrial stroma.  
J.Clin.Endocr.Metab. 48:127.
- KLEINBERG, D.L., NOEL, G.L., FRANTZ, A.G.(1977):  
Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors.  
N.Eng.J.Med. 296:589.
- KLETZKY, O.A., NAKAMURA, R.M., THORNEYCROFT, I.A., MISHALL, Jr., D.R.(1975):  
Log normal distribution of gonadotropins and ovarian steroid values in the normal menstrual cycles.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 121:688.
- KLOOSTERMAN, G.J., e.a.(1977):  
"De voortplanting van de mens".  
4e druk, Uitgeversmaatschappij Centen, Haarlem .

- KLIJN, J.G.M., LAMBERTS, S.W.J., BIRKENHÄGER, J.C.(1979):  
T.R.H.-test for prolactinoma, comment.  
Lancet 581.
- KONINCKX, P.R.(1978):  
Stress hyperprolactinaemia in clinical practice.  
Lancet 273.
- LANDGREN, B.M., UNĐÉN, A.L., DICZFALUSY, E.(1980):  
Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women.  
Acta Endocrinologica 94:89.
- LAVRIC, M.V.(1972):  
Breast secretions in nulligravid women.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 112:1139.
- LENTON, E.A., WESTON, G.A., COOKE, I.D.(1977):  
Problems in using basal body temperature recordings in an in-  
fertility clinic.  
Br.Med.J. 1:803.
- LENTON, E.A., SOBOWALE, O.S., COOKE, I.D.(1977):  
Prolactin concentrations in ovulatory but infertile women: treat-  
ment with bromocriptine.  
Br.Med.J.: 1179.
- LUNDY, L.E., LEE, S.G., LEVY, W., WOODRUFF, J.D., WU, C.H., ABDALLA,  
M.(1974):  
The ovulatory cycles: a histologic, thermal, steroid, and gona-  
dotrophin correlation.  
Obstet.Gynecol. 44:14.
- MAHGOUB, El, S.(1978):  
Galactorrhea and the defective luteal phase of the menstrual  
cycle.  
Int.J.Gynaecol.Obstet. 16:124.
- MCCRACKEN, J.A., CARLSON, J.C., GLEW, M.E., GODING, J.R., BAIRD, D.T.,  
GREEN, K., SAMUELSSON, B.(1972):  
Prostaglandin F<sub>2α</sub> identified as aluteolytic hormone in sheep.  
Nature, New Biology 238:129.
- MCNATTY, K.P., SAWERS, R.S., MCNEILLY, A.S.(1974):  
A possible role for prolactin in control of steroid secretion  
by the human Graafian follicle.  
Nature 250:653.
- MISHELL, Jr., D.R., NAKAMURA, R.M., CROSIGNANI, P.G., STONE, S.,  
KHARMA, K., NAGATA, Y., THORNEYCROFT, I.H.(1971):  
Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal  
menstrual cycle.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 111:60.
- MORTIMER, C.H., BESSER, G.M., MCNEILLY, A.S., TURNBRIDGE, W.M.G.,  
GOMEZ-PAN, A., HALL, R.(1973):  
Interaction between secretion of the gonadotrophins, prolactin,  
growth hormone, thyrotropin and corticosteroids in man:the  
effect of LH/FSH-RH, TRH and hypoglycaemia alone and in combination.  
Clin.Endocrinol. 2:317.
- MÜHLENSTEDT, D., WUTTKE, W., SCHEIDER, H.P.G.(1977):  
Short luteal phase and prolactin, Abstract.  
Fertil.Steril. 28:373.



- MUNDAY, M.(1977):  
Hormone levels in severe premenstrual tension.  
Current medical Research and Opinion 4,suppl. 4:16.
- MURTHY, Y.S., ARRONET, G.H., PAREKH, M.C.(1970):  
Luteal phase inadequacy.  
Obstet.Gynecol. 36:758.
- MUSSA, A., Dogliotti, L.(1979):  
Treatment of benign breast disease with bromocriptine.  
J.Endocrinol. Invest. 2:87.
- NOVAK, E.R., WOODRUFF, J.D.(1979):  
"Gynecologic and Obstetric Pathology with clinical and endocrine relations".  
8th Edition, W.B.Saunders Company, Philadelphia.
- NOYES, R.W., HERTIG, A.T., ROCK, J.(1950):  
Dating the endometrial biopsy.  
Fertil.Steril. 1:3.
- NOYES, R.W., HAMAN, J.O.(1953):  
Accuracy of endometrial dating: correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses.  
Fertil. Steril. 4:504.
- PALMER, B.V., MONTEIRO, J.C.M.P.(1977):  
Bromocriptine for severe mastalgia.  
Br.Med.J. 1:1083.
- PAOLA, Di, G.R., MENDEZ-RIBAS, J.M., ARRIGHI, L.A.(1971):  
Critical study of the retarded progesterational phase.  
Int.J.Fertil. 16:189.
- PETERSON, A.J. FAIRCLOUGH, R.J., PAYNE, E., SMITH, J.F.(1975):  
Hormonal changes around bovine luteolysis.  
Prostaglandins 10:675.
- PHARRIS, B.B., WIJNGARDEN, L.J.(1969):  
The effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats.  
Proc.Soc.Exp.Biol.Res. 130:92.
- POLISHUK, W.Z., DIAMANT, Y.Z.(1973):  
Leucocyte alkaline phosphatase monitoring of ovarian function in normal and clomiphene-treated cycles.  
Fertil.Steril. 24:245.
- QUAGLIARELLO, J., WEISS, G.(1979):  
Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phase.  
Fertil.Steril. 31:373.
- RADWANSKA, E., MC GARRIGLE, H.H.G., SWYER, G.I.M.(1976):  
Plasma progesterone and oestradiol estimations in the diagnosis and treatment of luteal insufficiency in menstruating infertile women.  
Acta Endocrin.Fertil. 7:39.
- ROSENBERG, S.M., LUCIANO, A.A., RIDDICK, D.H.(1980):  
The luteal phase defect:the relative frequency of, and encouraging response to treatment with vaginal progesterone.  
Fertil.Steril. 34:17.

- ROSENFELD, D.L., GARCIA, C.R.(1975):  
Endometrial biopsy in the cycle of conception.  
Fertil.Steril. 26:1088.
- ROSS, G.T., CARGILLE, C.M., LIPSETT, M.B., RAYFORD, P.L., MARSHALL, J.R., STROTT, C.A., RODBARD, D.(1970):  
Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles.  
Recent Prog.Horm.Res. 26:1.
- RUNNEBAUM, B., RIEBEN, W., BIERWIRTH-v.MÜNSTERMANN, A.M., ZANDER, J.(1972):  
Circadian variations in plasma progesterone in the luteal phase of the menstrual cycle and during pregnancy.  
Acta Endocrinologica 69:731.
- SCHULZ, K.D., GEIGER, W., POZO, del E., KUNZIG, H.J.(1978):  
Pattern of sexual steroids, prolactin, and gonadotropic hormones during prolactin inhibition in normally cycling women.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 132:561.
- SCHENKER, J.G. WENSTEIN, D.(1978):  
Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey.  
Fertil.Steril. 30:255.
- SCHNEIDER, H.P.G.(1979):  
Persoonlijke mededeling.
- SEPPÄLÄ, M., HIRVONEN, E., RANTA, T.(1976):  
Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency.  
Lancet: 229.
- SHEPARD, M.K., SENTURIA, Y.D.(1977):  
Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function.  
Fertil.Steril. 28:541.
- SHERMAN, B.M., KORENMAN, S.G.(1974):  
Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: the inadequate luteal phase.  
J.Clin.Endocrin.Metab. 39: 145.
- SHEVACH, A.B., SPELLACY, W.N.(1971):  
Galactorrhea and contraceptive practices.  
Obstet.Gynecol.38:286.
- SINGH, R.P., CARR, D.H.(1967):  
The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses.  
Obstet.Gynecol.Survey 22:525.
- SOULES, M.R., WIEBE, R.H., AKSEL, S., HAMMOND, C.B.(1977):  
The diagnosis and therapy of luteal phase deficiency.  
Fertil.Steril. 28:1033.
- SPEROFF, L., GLASS, R.H., KASE, N.G.(1978):  
"Clinical gynecologic endocrinology and infertility".  
2e druk, Williams and Wilkins Company, Baltimore.
- STROTT, C.A., CARGILLE, C.M., ROSS, G.T., LIPSETT, M.B.(1969):  
The short luteal phase.  
J.Clin.Endocr.Met. 30:246.
- STIEGLITZ, E.J., KIMBLE, S.T.(1949):  
Premenstrual intoxication.  
Am.J.Med.Sci. 218:616.

- SWANSON, H.A., DU BOULAY, G.(1975).  
Borderline variants of the normal pituitary fossa.  
Br.J.Radiol. 48:366.
- TREDWAY, D.R., MISHELL, Jr., D.R., MOYER, D.L.(1973):  
Correlation of endometrial dating with luteinizing hormone peak.  
Am.J.Obstet.Gynecol. 117:1030.
- VETTER, L, KRAUER, F., WYSS, H.(1974):  
Galactorrhoea.  
Arch.Gynaekol. 216:81.
- VEZINA, J.L., SUTTON, T.(1974):  
Prolactin-secreting pituitary microadenomas.  
Am.J.Roentgenol. 120:46.
- WENNER, R.(1976):  
Physiologische und pathologische Lactation.  
Arch.Gynaekol. 204:171.
- WIQVIST, N., BYGDEMOM, B.S., KIRTON, K.T.(1971):  
Transcript of XV Nobel Symposium, Stockholm:137.
- WIELE, van de, R.L., BOGUMIL, J., DYRENFURTH, I., FERIN, M., JEWELWICZ, R., WARREN, M., RIZKALLAH, T., MIKHAIL, G.(1970):  
Mechanisms regulating the menstrual cycle in women.  
Rec.Prog.Horm.Res. 26:63.
- WILSON, R.B., LEE, R.A., JENSEN, P.A.(1966):  
Inadvertent infertility investigation in pregnant women.  
Fertil.Steril. 17:126.
- WRIGHT, C.S., STEELE, S.J., JACOBS, H.S.(1979):  
Value of bromocriptine in unexplained primary infertility: a double-blind controlled trial.  
Br.Med.J.: 1037.
- WYSS, H.I., POZO, del E., HUBER, P., EPPENBERGER, U., WERNER, I., CAMPANA, A.(1977):  
Corpus Luteum Insuffizienz bei Hyperprolaktinämie.  
Gynäkologe 10:109.
- ZARRO, von D., STAMM, O., GIGON, U.(1970):  
Die Gelbkörperinsuffizienz als Sterilitätsursache.  
Therapeutische Umschau 27:697.



## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proefschrift werd op 30 mei 1949 in Groningen geboren. Hij volgde de middelbare schoolopleiding aan het Wageningsch Lyceum, afdeling gymnasium en behaalde het examen van hoger middelbaar onderwijs, afdeling Wetenschappen-B te Brussel in 1967. Hierna studeerde hij geneeskunde aan de Rijks Universiteit te Utrecht, waar hij op 28 maart 1974 het artsdiploma behaalde.

Op 1 juni 1974 ving hij zijn opleiding tot vrouwenarts aan in het Groot Ziekengasthuis te 's-Hertogenbosch (Opleider: dr.G.H.B. Broeders).

Van 1 april 1975 tot 1 juli 1976 was hij werkzaam in de Rijkskweekschool voor Vroedvrouwen te Rotterdam (Geneesheer-Directeur: dr. R.H.Gevers). Hij voltooide zijn opleiding op de afdeling Gynaecologie en Obstetrie (Hoofd: prof.dr. A.C. Drogendijk) van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

Op 1 juli 1979 werd hij ingeschreven in het specialistenregister.

Na voltooiing van zijn opleiding is hij als vrouwenarts werkzaam gebleven in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

