

**ELECTROMYOGRAFIE VAN DE  
NIET-ZWANGERE UTERUS**

**een klinisch-experimenteel onderzoek**

**electromyography of the non-pregnant uterus  
a clinical experimental study  
with a summary in English**

**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 PLAATS VINDEN OP  
WOENSDAG 4 JUNI 1980 DES NAMIDDAGS  
TE 3.00 UUR PRECIES**

**DOOR**

**HERMAN JOZEF VAN GELDORP**

**GEBOREN TE HEERLEN**

**1980**

**BRONDER-OFFSET B.V. - ROTTERDAM**

PROMOTOR : PROF.DR.H.C.S. WALLENBURG  
CO-REFERENTEN : PROF.DR.J.Th.F. BOELES  
PROF.DR.A.C. DROGENDIJK

Aan mijn Ouders  
Ada

## VOORWOORD

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd onder de energieke en stimulerende leiding van mijn promotor, Prof.Dr.H.C.S.Wallenburg. Aan de vele uren van vruchtbare discussie, die wij samen voerden, denk ik met veel genoegen terug.

Prof.Dr.J.Th.F.Boeles en Prof.Dr.A.C.Drogendijk dank ik voor hun bereidheid om als co-referent op te treden en voor hun kritische beoordeling van het manuscript.

Mijn bijzondere dank gaat ook uit naar wijlen Dr.H. Rottinghuis, die mij op het idee bracht van dit onderzoek. Zijn leerling, Dr.George Wolfs, gaf mij de gelegenheid om een groot deel van dit onderzoek op de afdeling Obstetrie & Gynaecologie van het Zeeweg Ziekenhuis te Velsen uit te voeren. Voor zijn hulp en ter zake kundige adviezen ben ik hem zeer erkentelijk. Van de waardevolle technische adviezen van Dr. Menno van Leeuwen van het Jan Swammerdam Instituut, Fysiologisch Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam, heb ik dankbaar gebruik gemaakt. De samenwerking met de heer A.W. Schreurs, Hoofd van de Instrumentenmakerij van bovengenoemd laboratorium, waar o.m. de elektroden werden vervaardigd, was altijd zeer prettig.

Tijdens de voortzetting en voltooiing van het onderzoek gedurende mijn opleiding tot vrouwenarts aan de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt heb ik veel steun ondervonden van de prettige samenwerking met de heren Piet Struyk, Joop Smallegange en C. Kruithof van de Centrale Research Werkplaatsen van de Erasmus Universiteit. Hun technische adviezen en hulp waren onmisbaar.

John Bovenlander van de groep Automatische Signaalverwerking van de Centrale Werkplaatsen heeft mij met veel enthousiasme wegwijs gemaakt in de moeilijke materie van de signaalverwerking. Hij schreef de computer programma's en leverde ook verder een belangrijke bijdrage

aan de verwerking van de registraties.

Snel en accuraat verzorgde Mevrouw Rosemarie Whisnant het typewerk van het manuscript.

De tekeningen, foto's en het omslag werden op vakkundige wijze verzorgd door de heer C.de Vries van de Audio-visuele Dienst van de Erasmus Universiteit.

De vrijwilligsters, die geheel belangeloos hun medewerking aan het onderzoek verleenden ben ik bijzonder dankbaar. Zonder hun medewerking had dit onderzoek niet kunnen plaatsvinden.

Tot slot dank ik een ieder, die op enigerlei wijze een bijdrage heeft geleverd aan de uitvoering van dit onderzoek, hetzij door direkte hulp, dan wel door het overnemen van werkzaamheden, waardoor het mogelijk was dit proefschrift voor te bereiden en te schrijven.

## INHOUDSOPGAVE.

### Hoofdstuk 1

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| INLEIDING EN VRAAGSTELLING. | 11 |
|-----------------------------|----|

### Hoofdstuk 2

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| ELECTROFYSIOLOGIE VAN HET MYOMETRIUM.        | 19 |
| 2.1. De structuur van de myometriumcel.      | 19 |
| 2.2. De membraanpotentialiaal.               | 20 |
| 2.3. De actiepotentialiaal.                  | 21 |
| 2.3.1. actiepotentialiaal en celcontractie.  | 24 |
| 2.3.2. actiepotentialiaal en geleiding.      | 25 |
| 2.3.3. actiepotentialen en uteruscontractie. | 26 |
| 2.4. De invloed van geslachtshormonen.       | 27 |
| 2.4.1. invloed op de membraanpotentialiaal.  | 28 |
| 2.4.2. invloed op de actiepotentialiaal.     | 29 |
| 2.4.3. invloed op de geleiding.              | 30 |
| 2.4.4. invloed op de contractie.             | 30 |
| 2.5. De invloed van andere hormonen.         | 31 |
| 2.6. Samenvatting.                           | 33 |

### Hoofdstuk 3

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| ELECTROHYSTEROGRAFIE EN METING VAN DE INTRA-UTERIENE |    |
| DRUK IN HET EIGEN ONDERZOEK.                         | 34 |
| 3.1. De elektroden.                                  | 34 |
| 3.1.1. de naaldelektroden.                           | 34 |
| 3.1.2. de elektroden op een IUD.                     | 36 |
| 3.2. De drukcatheter.                                | 37 |
| 3.3. De registratie apparatuur.                      | 38 |
| 3.3.1. de registratie van de elektrische activiteit. | 38 |
| 3.3.2. de registratie van de intra-uteriene druk.    | 41 |
| 3.4. Samenvatting.                                   | 42 |

## Hoofdstuk 4

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| OPZET EN UITVOERING VAN HET ONDERZOEK. | 43 |
| 4.1. Selectie van proefpersonen.       | 43 |
| 4.2. Uitvoering van het onderzoek.     | 47 |
| 4.3. De registraties.                  | 48 |

## Hoofdstuk 5

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| VERWERKING VAN DE REGISTRATIES.                                                                                               | 51 |
| 5.1. De visuele verwerking van het electrohystero-gram.                                                                       | 51 |
| 5.1.1. herkenning en verwerking van de variabelen.                                                                            | 52 |
| 5.2. De visuele verwerking van de intra-uteriene drukcurve.                                                                   | 54 |
| 5.2.1. herkenning en verwerking van de variabelen.                                                                            | 55 |
| 5.3. De visuele analyse van het verband tussen de variabelen van de intra-uteriene drukcurve en van het electrohystero-gram.  | 56 |
| 5.4. De computer verwerking van het electrohystero-gram.                                                                      | 57 |
| 5.4.1. herkenning en verwerking van de variabelen.                                                                            | 58 |
| 5.5. De computer verwerking van de intra-uteriene drukcurve.                                                                  | 62 |
| 5.5.1. herkenning en verwerking van de variabelen.                                                                            | 63 |
| 5.6. De computer analyse van het verband tussen de variabelen van de intra-uteriene drukcurve en van het electrohystero-gram. | 64 |

## Hoofdstuk 6

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| RESULTATEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK. | 67 |
| 6.1. Het longitudinale onderzoek.   | 67 |
| 6.1.1. de menstruatie fase.         | 68 |
| 6.1.2. de pre-ovulatie fase.        | 78 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 6.1.3. de ovulatie fase.         | 81 |
| 6.1.4. de post-ovulatie fase.    | 83 |
| 6.1.5. bespreking.               | 86 |
| 6.2. Het transversale onderzoek. | 89 |
| 6.2.1. de menstruatie fase.      | 89 |
| 6.2.2. de pre-ovulatie fase.     | 94 |
| 6.2.3. de ovulatie fase.         | 96 |
| 6.2.4. de post-ovulatie fase.    | 97 |
| 6.2.5. bespreking.               | 99 |

## Hoofdstuk 7

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| SLOTBESCHOUWING EN CONCLUSIES. | 103 |
|--------------------------------|-----|

|                      |     |
|----------------------|-----|
| <u>SAMENVATTING.</u> | 108 |
|----------------------|-----|

|                 |     |
|-----------------|-----|
| <u>SUMMARY.</u> | 113 |
|-----------------|-----|

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| <u>LITERATUURLIJST.</u> | 118 |
|-------------------------|-----|

## HOOFDSTUK 1

### INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Reeds gedurende meer dan een eeuw hebben onderzoekers getracht inzicht te verkrijgen in de fysiologie van de uterus door meting van de actiepotentialen, die in het myometrium optreden. De oudste publicatie hierover is waarschijnlijk die van Dubois-Reymond (1849), die waarnam dat de uterus van het niet-zwangere konijn een zwakke elektrische stroom gaf. Bijna honderd jaar later beschreef Hasema (1930), eveneens bij het konijn, simultaan met uteruscontracties optredende, regelmatige bifasische uitslagen van een snaargalvanometer, verbonden met elektroden op de wand van de niet-zwangere uterus. Een dergelijke waarneming werd kort daarvoor door Greene (1928) gedaan aan de geïsoleerde uterus van de rat.

Blumenfeldt en Dahlman (1914) registreerden als eersten simultaan de mechanische en elektrische verschijnselen in de uterus van vrouwen in het kraambed. Zij plaatsten één bolvormige elektrode in de cervix en één rectaal, ter hoogte van de fundus uteri. De elektrische activiteit werd met een snaargalvanometer volgens Einthoven gemeten. De mechanische activiteit werd gemeten met behulp van een condoom-catheter in het cavum uteri, verbonden met een kwikmanometer. Deze onderzoekers beschreven onregelmatige uitslagen van de galvanometer, zonder samenhang met de uteruscontracties. Bij dierproeven (Foa, 1913; Deeds et al., 1928; Greene, 1928) werd een dergelijke samenhang in veel gevallen wel waargenomen; daarbij werden vaak uitslagen van de galvanometer gezien, vóórdat mechanische activiteit werd gemeten. Later vonden Jacobson et al. (1939) bij 29 niet-zwangere vrouwen ook een samenhang tussen veranderingen in de intra-uteriene druk en elektrische potentialen.

Nadat Bode (1931) bij een onderzoek van zwangere vrouwen de term electrohysterografie had ingevoerd, verrichtten Falk en Nahon (1935) voor het eerst electrohysterografie bij vrouwen in verschillende stadia van de menstruele cyclus. Afleidingen van de fundus uteri en de cervix werden met behulp van een speciaal voor dit doel geconstrueerde intra-uteriene electrode gemaakt. Tussen de 9e en 18e dag van de cyclus zagen zij golven van elektrische activiteit, die wisselden in duur en intensiteit en ongeveer 20 seconden duurden. Het meest karakteristiek waren deze golven tussen de 12e en 16e dag van de cyclus; na de 20e dag werden ze zelden gezien. Toediening van oestrogenen gaf doorgaans geen toename van deze golven van activiteit. Onderzoek naar het effect van oestrogenen en progesteron op de elektrische activiteit van de niet-zwangere uterus werd eveneens verricht door Langmann en Burr (1941) bij de mens en door Balassa (1940) en Balassa en Gurd (1941) bij katten en konijnen. Deze onderzoekers vonden in het algemeen een toeneming van de elektrische activiteit van het myometrium onder invloed van oestrogenen en een vermindering na toediening van progesteron.

De genoemde waarnemingen, daterend van vóór ongeveer 1941, zijn in grote lijnen door modern electrofysiologisch onderzoek bevestigd. De uit deze waarnemingen getrokken conclusies blijken echter op vele punten onjuist te zijn geweest, tengevolge van het in die tijd nog beperkte inzicht in de fysiologie van glad spierweefsel in het algemeen. Een duidelijk voorbeeld hiervan is de, ook nog veelvuldig in de moderne literatuur aangehaalde, hypothese van McIntyre (1939) en Morison (1940) van een locale pacemaker in de tubahoeken van de uterus. De onjuistheid van deze hypothese is inmiddels op overtuigende wijze aangetoond (Jung, 1955-1965; Daniel et al., 1957; Csapo en Takeda, 1965; Wolfs en van Leeuwen, 1979).

Rond 1940 werden door Bozler (1938, 1942, 1946, 1948) de grondslagen gelegd voor de moderne electrofysiologie van glad spierweefsel. Om die reden zijn publicaties over electrofysiologisch onderzoek van de niet-zwangere uterus van de mens over de periode na 1938 meer uitgebreid samengevat in Tabel 1.1.

Er blijken zeer uiteenlopende methoden te zijn gebruikt om de elektrische activiteit te meten en te registreren. Allerlei soorten elektroden, die meestal in of tegen de cervix uteri werden geplaatst, blijken te zijn toegepast. Gezien de structuurverschillen tussen de cervix en de rest van de uterus, alsook gezien de uit recent electrofysiologisch onderzoek gebleken onzekerheden over de geleiding van de elektrische activiteit in het myometrium, mag echter niet zonder meer worden aangenomen dat de elektrische activiteit gemeten aan de cervix uteri overeenkomt met die welke in het myometrium wordt gemeten. Het gebruik van verschillende soorten elektroden, gemaakt van verschillende metalen, en ook de uiteenlopende papiersnelheid waarmee de registraties zijn vastgelegd, maakt vergelijking van de verkregen resultaten moeilijk, zo niet onmogelijk. In vele gevallen lijkt ook de gevoeligheid van de gebruikte apparatuur onvoldoende te zijn voor een betrouwbare registratie van de kleine potentiaalverschillen die bij electrohysterografie worden gemeten.

Slechts in 2 van de 10 vanaf 1938 verschenen publicaties werd electrohysterografie gecombineerd met meting van de intra-uteriene druk. In beide onderzoeken (Jacobson et al., 1939 en Liesse, 1947) werd gebruik gemaakt van intra-uteriene balloncatheters. Uit meer recent onderzoek is gebleken, dat voor meting van de intra-uteriene druk de methode met de open-tip catheter, al dan niet gemodificeerd als spons-tip catheter (Bengtsson, 1957) de voorkeur verdient. Deze methode is het best te iken,

Tabel 1.1: Literatuuroverzicht Electrohysterografie bij de Mens

| Auteur                    | Methode                                                                                                                                                   |                                                 |                           | Cyclusfase                                      |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
|                           | Electroden                                                                                                                                                | Registratie-apparaat                            | Intra-uteriene drukmeting |                                                 |
| Jacobson et al., (1939)   | 2 platinum-iridium naald-electroden in fundus of cervix uteri of in de cervix en fundus                                                                   | snaargalvanometer                               | balloncatheter            | alle fasen                                      |
| Langman en Burr, (1941)   | 2 metalen clip-electroden op voor- en achterlip van de cervix uteri                                                                                       | microvoltmeter                                  | niet verricht             | alle fasen en post-menopauze                    |
| Liesse, (1947)            | 1 bipolaire naald-electrode (nikkelstaal) in de cervix uteri                                                                                              | AC-versterker met gevoeligheid van 0,1 Mv       | balloncatheter            | alle fasen                                      |
| Hajek en Sokol, (1952)    | 4 metalen elektroden, waarvan 1 bolvormige (2 cm) in de fornix posterior tegen de cervix en 3 plaatelectroden (resp. op symfyse, re.been en os coccygis). | ECG-apparaat                                    | niet verricht             | alle fasen                                      |
| Siener, (1955)            | 2 stalen naaldelectroden in M.Levator ani en 1 staafelectrode in cervicaal kanaal                                                                         | lineaire versterker met breed frequentie bereik | niet verricht             | alle fasen                                      |
| Corey et al., (1957)      | 1 knopvormige elektrode, zilver met koperen kern tegen de cervix (in fornix post.) 1 koperen plaatelectrode, uitw. tegen sacrum                           | niet beschreven                                 | niet verricht             | alle fasen volgend op 3e dag van de menstruatie |
| Müller, (1963)            | 1 metalen plaatelectrode op de buikhuid                                                                                                                   | éénkanaals ECG-versterker                       | niet verricht             | alle fasen                                      |
| Huiskes, (1966)           | 2 metalen bipolaire naaldelectroden in de buikhuid                                                                                                        | 2 kanaals AC-versterker                         | niet verricht             | niet vermeld                                    |
| Serr et al., (1968, 1970) | platinum iridium draad-electroden in corpus en cervix en later op IUD (Saft T-coil) en 1 elektrode op os pubis                                            | niet beschreven                                 | niet verricht             | alle fasen                                      |
| Whitfield, (1976)         | 2 zilveren naaldelectroden, lateraal in de cervix uteri                                                                                                   | EMT 12B-versterker                              | niet verricht             | 1e helft van de cyclus en post-menopauze        |

| Hormoon-<br>bepalingen | Aan-<br>tal | Samenvatting van de resultaten                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| niet verricht          | 29          | potentiaal veranderingen van verschillende frequentie en intensiteit. Variërende intervallen tussen de ontladingen. Geen overeenkomst met de intra-uteriene druk.                                                                                                 |
| niet verricht          | 17          | gevariëerde elektrische golfbeweging, die niet nader wordt beschreven. Bij verschillende vrouwen in zelfde fase van de cyclus ongeveer gelijk beeld. In post-menopauze geen of geringe activiteit.                                                                |
| niet verricht          | 13          | in follikelfase elektrische golven van 50-100 $\mu$ V; in luteale fase geen activiteit. In menstruatie fase bifasische golven tot 500 $\mu$ V en 10-15Hz. Wel overeenkomst tussen elektrische en mechanische activiteit.                                          |
| niet verricht          | 150         | veel activiteit in follikelfase, geen activiteit in luteale fase. Geen nadere beschrijving.                                                                                                                                                                       |
| niet verricht          | 35          | alleen interfererende potentialen van ECG, pols en ademhaling, welke niet konden worden geëlimineerd.                                                                                                                                                             |
| niet verricht          | 40          | monofasische golven van elektrische activiteit met veranderingen in frequentie in de loop van de cyclus. Hoogste frequentie direct na de menstruatie, laagste frequentie tijdens de ovulatie.                                                                     |
| niet verricht          | 22          | geen significante verschillen in de afzonderlijke cyclusfasen. Bij vergelijking met metingen van gravide uterus werd vaak geen verschil gezien.                                                                                                                   |
| niet verricht          | 19          | geen activiteit gemeten, alleen bij uterus myomatosus (3x) langzame golven 400-800 $\mu$ V, met frequenties van 1 tot 15 per minuut.                                                                                                                              |
| niet verricht          | 5           | geen verschil in gemeten activiteit van corpus en cervix.<br>3 typen elektrische activiteit:<br>1. bursts van hoge frequentie (menstruatie)<br>2. enkelvoudige ritmische spikes (follikelfase en ovulatie)<br>3. enkelvoudige laagfrequente spikes (luteale fase) |
| niet verricht          | 9           | laagfrequente activiteit 50-500 $\mu$ V<br>(geen correlatie met blaas EMG).                                                                                                                                                                                       |

geeft de meest constante resultaten en het minste verlies aan informatie (Braaksma, 1970; Braaksma et al., 1970; Braaksma et al., 1971; Braaksma et al., 1971; Hein, 1972).

Niet alle auteurs vermelden de fase van de menstruele cyclus, waarin de metingen plaatsvonden. Hormoonbepalingen voor nauwkeurige evaluatie van de cyclus werden, ook in meer recente onderzoeken, niet verricht. Tenslotte zijn de beschrijvingen van de resultaten in de diverse publicaties veelal weinig nauwkeurig en onvolledig.

In de literatuur werd een groot aantal publicaties gevonden betreffende electrohysterografie bij uiteenlopende diersoorten (Morison, 1940; Kao, 1959; Bass en Callantine, 1964; Jung, 1955-1965; Rozier et al., 1969; Hojo, 1969; Naaktgeboren et al., 1973; Chernaeva en Milenov, 1974; Yoshida en Wagner, 1974; Wagner, 1974; Ruckebusch, 1975; Ruckebusch en Bayard, 1975; Ruckebusch en Bueno, 1976; Milenov et al., 1976; Chernaeva, 1976; Talo en Kärki, 1976).

Over het algemeen wordt de meeste elektrische uterusactiviteit gezien tijdens de oestrus. De in een aantal gevallen gelijktijdig geregistreeerde uteruscontracties vertonen veelal een samenhang met de elektrische activiteit. Kwantitatieve gegevens ontbreken echter of zijn zeer summier; kwalitatieve gegevens worden doorgaans vermeld als toegenomen of verminderde activiteit al dan niet (visueel) correlerend met de contracties. Ook hier werden door enkele auteurs de invloeden van exogeen toegediende ovariële hormonen nagegaan. Onder invloed van oestrogenen wordt een toegenomen activiteit beschreven en bij toediening van progestativa een vermindering van de elektrische en de contractiele activiteit.

Zoals bij elk dierexperimenteel onderzoek moet men zich afvragen in hoeverre de verkregen resultaten kunnen worden

overgebracht op de mens. Uit het weinige onderzoek over de elektrische en de daarmee verbonden mechanische activiteit van de niet-zwangere uterus dat bij de mens in vivo is verricht kunnen slechts beperkte en vrijwel uitsluitend kwalitatieve conclusies worden getrokken. Dit is gedeeltelijk een gevolg van beperkingen van de gebruikte meetapparatuur, doch moet voor een ander deel ook worden toegeschreven aan onvolkomenheden in de opzet en uitvoering van de hierboven genoemde onderzoeken. Zo werd bij de mens in vivo nooit een longitudinaal onderzoek van de elektrische en de mechanische activiteit van de niet-zwangere uterus uitgevoerd.

De resultaten van electro-hysterografisch onderzoek samen met die van meting van de mechanische uterusactiviteit zouden niet alleen een beter inzicht kunnen verschaffen in de spierfysiologie van de niet-zwangere uterus, doch zouden ook relevant kunnen zijn voor de pathofysiologie die ten grondslag zou kunnen liggen aan afwijkingen zoals dysmenorroe en functionele menorrhagie.

Op grond van het bovenstaande werden de doelstellingen van het in dit proefschrift beschreven onderzoek als volgt geformuleerd:

1. Het ontwikkelen van een methode voor gelijktijdige meting en registratie van de elektrische activiteit en de intra-uteriene druk van de niet-zwangere uterus tijdens de normale menstruele cyclus, waarbij de spontane uterus activiteit zo weinig mogelijk wordt beïnvloed.
2. Het definiëren van de variabelen voor visuele en automatische kwantificering van de hiermede verkregen gegevens.

3. Het ontwikkelen van methoden voor visuele analyse van de variabelen en het opstellen van computer-programma's voor automatische verwerking(off-line).
4. Het met behulp hiervan verkrijgen en evalueren van kwantitatieve gegevens over het electrohysterogram in relatie tot de contractiliteit van de uterus in de verschillende fasen van de menstruele cyclus.

Alvorens de methoden en resultaten van dit onderzoek te bespreken zal in het volgende hoofdstuk nader worden ingegaan op de electrofysiologie van de uterus spier.

## HOOFDSTUK 2.

### ELECTROFYSIOLOGIE VAN HET MYOMETRIUM

Een groot aantal variabelen van de elektrische activiteit van het myometrium kan in vivo of in vitro worden gemeten, zoals de membraanpotential in rust en gedurende activiteit, de corresponderende ionenpermeabiliteit en ionenstromen, de energievereisende (actieve) processen van bewegende ionen en de mogelijk tot de membraanpotential bijdragende ionenstroom en de verdeling en binding van ionen binnen de cel. Inzicht in de onderlinge relaties van deze waarnemingen opent de mogelijkheid tot beschrijving van de electrofysiologie van het myometrium.

#### 2.1. De structuur van de myometriumcel

De myometriumcel is een langgerekte, dubbelconusvormige cel met een centrale nucleus. Het cytoplasma bevat dunne en dikkere filamenten. De dunne bestaan waarschijnlijk uit actine, de dikkere uit myosine, hoewel niet alle auteurs het hierover eens zijn (Shoenberg, 1969; Lowy en Small, 1970). Deze filamenten kunnen de spier doen verkorten en daardoor kracht uitoefenen, een werkingsmechanisme dat met behulp van biochemische, licht- en electronen microscopische en röntgendiffractietechnieken werd bestudeerd en beschreven (Huxley en Niedergerke, 1954; Huxley, 1957; Huxley en Hanson, 1954; Page en Huxley, 1963; Huxley en Brown, 1967). Een belangrijke rol bij de activatie en de regulering van het contractieproces wordt vervuld door de calciumionen. (Bassingthwaighte en Reuter, 1972). De myometriumcel is omgeven door een celmembraan. De buitenkant staat in contact met de omgeving van de cel en de binnenkant met het cytoplasma. In het algemeen is de lading aan de binnenzijde negatief en aan de buitenzijde positief: er is dus een po-

tentiaalverschil over de membraan (Hodgkin, 1951; Hodgkin en Horowicz, 1959). Evenals in hart- en skeletspiercellen bepalen verandering van dit potentiaalverschil de contractiliteit van de spier, via een mechanisme van langs elkaar glijdende filamenten (Shoenberg, 1969).

Wij zullen ons beperken tot een korte bespreking van enkele aspecten van de *membraanpotentiaal*, voor zover die voor ons onderzoek van belang zijn.

## 2.2. De membraanpotentiaal

De membraanpotentiaal van myometriummcellen kan in vitro op twee verschillende manieren worden gemeten: met de glas-microelectrode (Daniel en Singh, 1958) en met de zogenaamde "gap-techniek" (Stämpfli, 1954; Anderson, 1969). Met deze methoden zijn membraanpotentialen van myometriummcellen gemeten, variërend van -39 tot -50 mV., waarbij de variatie in de gevonden waarden mede zou worden veroorzaakt door verschillende meettechnieken (Kao, 1961; Kao en Siegman, 1963; Kao en Nishiyama, 1964; Casteels en Kuriyama, 1965). De resultaten van deze metingen komen waarschijnlijk niet geheel overeen met de werkelijke toestand in vivo. Geïsoleerd myometrium is niet in een werkelijk constante staat, maar verandert langzaam ten gevolge van proteïnlekkage, ATP-vermindering en synthetische processen. Bovendien is het niet blootgesteld aan de fysiologische beïnvloeding door hormonen. De onttrekking van het myometrium aan progesteroninvloeden na isolatie zou de membraaneigenschappen kunnen aantasten (Csapo en Kuriyama, 1963).

De membraanpotentiaal kan ook worden berekend, als de intra- en extracellulaire concentraties van de bepalende  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) en de membraanpermeabiliteit voor deze ionen bekend is (Goldman, 1944). De berekende potentialen zijn

gemiddeld lager dan die in vitro werden gemeten. Dit houdt verband met het feit, dat in de formule van Goldman slechts rekening wordt gehouden met het membraantransport van natrium- en kalium-ionen en niet met de chloor-ionen-verdeling, dus met de evenwichtspotentiaal van chloor (Kao en Nishiyama, 1964; Casteels en Kuriyama, 1965). Verandering van de permeabiliteit voor chloor-ionen zal een verandering geven van de membraanpotentiaal. De extracellulaire calcium-ionenconcentratie is eveneens van invloed op de membraanpotentiaal. Een hogere concentratie  $\text{Ca}^{2+}$ -ionen geeft een hogere membraanpotentiaal, verlaging van de concentratie leidt tot een lagere membraanpotentiaal (Kuriyama en Csapo, 1961; Csapo en Kuriyama, 1963; Casteels en Kuriyama, 1965). De membraanpotentiaal is niet stabiel, bij meting door bovengenoemde auteurs werden schommelingen van enkele tot tientallen milivolts waargenomen. Een verandering van de membraanpotentiaal die uit gaat boven een bepaalde drempelwaarde wordt een *actiepotentiaal* genoemd.

### 2.3. De actiepotentiaal

Permeabiliteitsveranderingen van de celmembraan voor natrium of kalium veroorzaken veranderingen van de membraanpotentiaal. Bij de cel in rust is het kalium zodanig verdeeld, dat door chemische krachten een naar buiten gerichte kracht wordt uitgeoefend, tegenover een tegengesteld gerichte kracht door de negatieve lading binnen de cel. Er ontstaat een evenwichtstoestand als de chemische en elektrische krachten even groot, maar tegengesteld gericht zijn en de hierbij optredende potentiaal is de evenwichtspotentiaal voor kalium. Als de rustpotentiaal minder negatief wordt, kan intracellulair kalium passief, tengevolge van de elektrochemische gradient, door de membraan naar buiten stromen, dus zonder dat metabole energie vereist is.

De omstandigheden voor natrium liggen anders. Natrium wordt

de cel ingedreven door chemische krachten en eveneens door de negatieve lading binnen de cel. In rust kan de verdeling van de natrium-ionen dus niet in electrochemisch evenwicht zijn. Dit kan alleen als de celinhoud positief wordt ten opzichte van de extracellulaire ruimte. De evenwichtspotentiaal voor natrium wordt bereikt als de chemische en elektrische krachten in evenwicht zijn. Om de natriumverdeling in stand te houden tegenover de electrochemische verschillen is metabole energie vereist. Door een metabool proces, dat wordt aangeduid als de "natriumpomp" (Taylor et al., 1970) wordt natrium actief uit de cel gedreven.

Dit proces van verdeling van ionenconcentraties is noodzakelijk om prikkeling van de cel mogelijk te maken. Bij het toenemen van de rustpotentiaal (hyperpolarisatie) komt een celinwaarts gerichte stroom van positieve lading op gang om de oorspronkelijke membraanpotentiaal te herstellen. Wanneer de rustpotentiaal in geringe mate afneemt (depolarisatie) treedt een uitgaande stroom van positieve lading op, waardoor de uitgangstoestand wordt hersteld. Sterkere depolarisaties (10 - 15 milivolt) hebben een celinwaartse stroom tot gevolg. Deze verandering is tegengesteld aan wat wordt verwacht van een stabiel systeem, omdat de inwaartse stroom verdere depolarisatie veroorzaakt, wat meer celinwaartse stroom tot gevolg heeft en verdere depolarisatie. In die zin is de verandering regeneratief en de hoogte van de membraanpotentiaal waarbij deze verandering optreedt is de *spikedrempel*. De celinwaartse stroom tijdens de regeneratieve verandering is een passieve beweging van natrium-ionen door electrochemische krachten. Als de celinhoud voldoende positief is, stopt de stroom en de chemische krachten zijn in evenwicht; dit is het geval bij de evenwichtspotentiaal van natrium. Bij het bereiken van de drempelwaarde van depolarisatie treden moleculaire membraanveranderingen van onbekende aard

op, waardoor de verhouding van de permeabiliteiten voor natrium en kalium zeer sterk verandert. Het potentiaalverschil dat ontstaat benadert de evenwichtspotentiaal van natrium. Deze wordt nooit werkelijk bereikt, omdat tegelijk met de toename van de permeabiliteit voor natrium een ander proces optreedt, dat natrium inactieveert. Kort na het begin van de toenemende natriumpermeabiliteit gaat ook de permeabiliteit voor kalium toenemen en wel in nog sterkere mate, waardoor kalium uit de cel stroomt. De natriuminstroom wordt beperkt en de membraan keert op zijn rustwaarde terug (repolarisatie).

Dit gehele proces is gekenmerkt door een positief electrisch signaal, de *spike* of de *actiepotentiaal*. Series van kort na elkaar volgende spikes worden aangeduid als *bursts*.

Verlaging van de extracellulaire natrium-ionenconcentratie heeft een minder sterk effect op de spike-ontlading dan verlaging van de extracellulaire calcium-ionenconcentratie (Brading et al., 1969). Het  $\text{Ca}^{2+}$ -ion is het verantwoordelijke ion voor de stijgfase van de spike, wat voor het myometrium aangetoond werd door Osa (1971). Daniel en Singh (1958) en Csapo en Kuriyama (1963) waren al eerder tot die conclusie gekomen, nadat experimenteel gebleken was dat het myometrium van katten en ratten in een natrium-vrije oplossing nog enkele uren lang spontane spikes te zien gaf. Recent onderzoek toonde aan dat bij verwijdering van extracellulair natrium de membraanweerstand toeneemt (Inomata en Kao, 1976). Door zo'n membraan kan ook een verminderde natrium-ionenstroom toch een actiepotentiaal produceren, geheel volgens de wet van Ohm en mogelijk zelfs langer dan in normale oplossing. De dalende fase van het actiepotentiaal ontstaat door een naar buiten de cel gerichte beweging van kalium-ionen. Toename van de extracellulaire kaliumconcentratie leidt tot depolarisatie en spike-ontladingen in het myometrium van ratten en konijnen (Casteels en Kuriyama,

1965). De mate van de depolarisatie bepaalt de duur en amplitude van de spike. Als de depolarisatie groter wordt, zijn de spikes kleiner en hebben de bursts een kortere duur. De amplitude en de maximum stijgsnelheid van de spike nemen toe als de rustpotentialen meer negatief wordt (Casteels en Kuriyama, 1965). Deze veranderingen worden gezien in oplossingen met een hoge calcium-ionen concentratie en ook in de zwangerschap. Hiermede is de progesteron-blok hypothese (Csapo, 1961), waarbij vermindering van spike-genererende processen werd aangenomen, niet verenigbaar.

### 2.3.1. actiepotentialen en celcontractie

Een actiepotentialen gaat vergezeld van een contractie van een myometriumcel. Snel opeenvolgende actiepotentialen veroorzaken somming van deze kleine contracties, met als resultaat een tetanische contractie (Jung, 1956, Kuriyama en Csapo, 1961).

Tetanische contracties van myometriumcellen zijn het gevolg van bursts, terwijl de intensiteit van de contractie wordt bepaald door de frequentie van het aantal spike-ontladingen in de bursts (Bozler, 1946; Csapo, 1960; Bülbring, 1961; Marshall, 1962) alsmede door het interval tussen de afzonderlijke bursts (Csapo en Corner, 1952). De snelheid van contractie en relaxatie van de myometriumcel is aanzienlijk langzamer dan die van skelet- en hartspiercellen. Experimenteel is gebleken, dat een spier met een relatief langzaam contractiemechanisme voldoende heeft aan een frequentie van spikes, die de spier juist in een gesommeerde fasische contractie houdt (Greven, 1953, Gluck en Kao, 1962). Door de depolarisatie binnen het spanningsbereik van de actiepotentialen stroomt calcium de cel in en ontstaat een contractie.

De calcium-ionen kunnen uit de extracellulaire ruimte wor-

den aangevoerd, zoals in de hartspier (Beeler en Reuter, 1970; Vassort en Rougier, 1972; New en Trautwein, 1972) en in glad spierweefsel (Kuriyama en Tomita, 1965; Tomita, 1970; Osa, 1971; van Breemen et al., 1972), maar ook uit intracellulaire ruimten worden vrijgemaakt (Sakamoto en Kuriyama, 1970). Door langdurige depolarisaties kunnen calcium-ionen uit de intracellulaire ruimten worden vrijgemaakt en ook zonder aanvoer van extracellulair calcium kan contractie plaatsvinden (Ito en Kuriyama, 1971; Mironneau, 1973). In de myometriumcel zouden de intracellulaire ruimten gelokaliseerd zijn in de sarcoplasmatische membraan, omdat het sarcoplasmatische reticulum hier nagevoeg ontbreekt (Gabella, 1971, 1973; Ito en Kuriyama, 1971).

De interactie tussen de contractiele elementen en de buitentzijde van de spiercel vindt plaats door de celmembraan en via speciale structuren binnen de cel (Kelly en Rice, 1968). Tevens wordt de elektrische activiteit van een myometriumcel voortgeleid naar de omgevende cellen.

### 2.3.2. actiepotentiaal en geleiding

De voortgeleiding van activiteit is een myogeen gebeuren (Bozler, 1938; Greven, 1956; Jung, 1956; Marshall, 1962), waarbij de elektrische impuls, die in iedere myometriumcel kan ontstaan, van de ene op de andere cel overgaat. Hoewel geleiding tussen naast elkaar gelegen myometriumcellen mogelijk moet zijn via het normale membraancontact, zouden er ook speciale contactgebieden tussen myometriumcellen bestaan, de zogenaamde nexus (Dewey en Barr, 1964; Barr et al., 1968). De nexus zouden een optimale impulsgeleiding mogelijk maken. Garfield et al. (1977) vonden nexus in de uterus van zwangere ratten tijdens de baring, doch in geen enkele andere fase van de zwangerschap. Melton en Saldivar (1964) toonden aan dat in de uterus van de rat niet alle impulsen onverzwakt worden voortgeleid. De meest

onverzwakte geleiding werd gezien in een gebied ter grootte van 1 à 2 cm rond de plaats waar elektrische impulsen werden toegediend. Ook bleek de longitudinale laag van myometriumvezels afzonderlijke bundels te bezitten, waarlangs onafhankelijk van elkaar lopende impulsen konden worden voortgeleid. Bij de muis (Osa, 1974) en ook bij de rat (Osa en Katase, 1975) zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een myogene interactie tussen de longitudinale en circulaire lagen van het myometrium.

Wanneer synchrone spike-ontladingen optreden in beide lagen, wordt de voortgeleiding versneld door longitudinale contractie.

Evenals in andere gladde spieren is ook in het myometrium de geleidingssnelheid in de vezelrichting groter dan loodrecht daarop (Bülbring et al., 1958; Nagai en Prosser, 1963). In de longitudinale richting blijkt de geleidingssnelheid van het myometrium bij verschillende niet-zwangere diersoorten van 0,1 tot 6 cm/sec. te variëren. Tijdens de zwangerschap is de geleidingssnelheid vele malen groter; bij de zwangere muis werd een snelheid van 5-100 cm/sec. gemeten (Osa, 1974).

Het myometrium dat buiten de zwangerschap een snel geleidingsmechanisme voor impulsen mist en waarin zelfs mogelijk afnemende geleiding optreedt (Melton en Saldivar, 1964), bezit een langzaam contractiemechanisme, dat met relatief weinig frequente intervallen moet worden geactiveerd. Continue stimulatie in hoge frequentie kan leiden tot falen van de contractie (Gluck en Kao, 1962).

### 2.3.3. actiepotentialen en uteruscontractie

Het effect van de contracties van afzonderlijke myometriumcellen op de contractie van de uterus als geheel wordt bepaald door de mate van synchronisatie van de contracties

van de myometriumcellen. Gedurende spontane uterusactiviteit blijkt er een direkt verband te bestaan tussen het aantal spikes per burst, de duur van de burst alsmede het aantal gelijktijdig electrisch actieve vezels en de intensiteit zowel als de duur van de contractie (Bozler, 1946; Csapo, 1960; Marshall, 1962). Dit geldt alleen als er sprake is van synchrone electrische activiteit van vele vezels. By asynchrone electrische activiteit kan de actiepotential van een afzonderlijke cel voorafgaan aan of volgen op de contractie van de hele spier, of zelfs afwezig zijn (Greven, 1953, 1956; Woodbury en McIntyre, 1954; West en Landa, 1956; Daniel et al., 1957; Daniel en Singh, 1958; Marshall, 1959; Jung, 1965; Kleinhaus en Kao, 1969).

De spontane electrische activiteit van oestrogeendominant myometrium vertoont golfbewegingen. Als de membraanpotential tengevolge van een langzame depolarisatie een zeker niveau heeft bereikt verschijnt een reeks actiepotentialen gesuperponeerd op de langzame depolarisatie en na een paar seconden treedt weer repolarisatie op. Gedurende de depolarisatiefase neemt de frequentie van de spikes toe, terwijl de amplitude afneemt en gedurende de repolarisatie gebeurt het omgekeerde (Kuriyama en Csapo, 1961).

De bursts van de actiepotentialen vallen samen met de stijgfase van de contractie en vooral tijdens de baring is er een duidelijke relatie aangetoond tussen het patroon van actiepotentialen en de mechanische activiteit van de uterus spier (West en Landa, 1956; Wolfs, 1970; Wolfs en Rottinghuis, 1970, 1971; Wolfs et al., 1971; Wolfs en van Leeuwen, 1979).

#### 2.4. De invloed van geslachtshormonen

Nadat Bozler (1941) had aangetoond, dat oestrogenen de prikkelbaarheid van het myometrium van gecastreerde katten

verhogen, is de invloed die geslachtshormonen hebben op het myometrium nog door diverse onderzoekers nagegaan. Bij afwezigheid van de invloed van oestrogenen werd zelden spontane activiteit waargenomen en als er toch enige activiteit was, waren de amplitudes van de afzonderlijke spikes laag (Jung, 1956; Marshall, 1967).

#### 2.4.1. invloed op de membraanpotentialiaal

De membraanpotentialiaal van de myometriumcel die niet onder invloed staat van oestrogenen is laag. In myometrium van gecastreerde ratten vond Marshall (1959) een membraanpotentialiaal van -35,2 mV. Wanneer een voorbehandeling werd gegeven met oestrogenen steeg de membraanpotentialiaal tot -57,6 mV. In oestrogeen-dominante myometria van konijnen werden membraanpotentialen gemeten tussen -45 en -50 mV (Kao en Nishiyama, 1964) en bij de overeenkomstige ratten-uterus lagen deze waarden tussen -57 mV en -75 mV (Marshall, 1959, 1963; Jung, 1960; Kuriyama, 1961; Casteels en Kuriyama, 1965).

Progesteron doet eveneens de membraanpotentialiaal stijgen, doch alleen in combinatie met oestradiol (Jung, 1965). De membraanpotentialiaal van myometriumcellen van ratten na behandeling met oestradiol en progesteron bedraagt ongeveer -67 mV (Jung, 1956; Marshall, 1959), hetgeen werd bevestigd door onderzoeken van de uterus van konijnen (Goto en Csapo, 1959) en myometriumstrips van de menselijke uterus (Daniel en Singh, 1958). Progesteron kan alleen dan hyperpolarisatie van de membraan veroorzaken (Kumar et al., 1964) als het gelijktijdig toegediende oestrogeen alleen niet voldoende is voor maximale hyperpolarisatie.

De progesteron-blok hypothese van Csapo (1956, 1961) berust op de door progesteron optredende hyperpolarisatie, waarbij het moeilijker zou zijn de membraan te depolariseren tot de

spikedrempel. Een hogere membraanpotentialaal behoeft echter geen noodzakelijke belemmering voor spikesvorming en impulsgeleiding te zijn; overeenkomstig de ionentheorie reduceert een hogere membraanpotentialaal de invloed van het inactiveren van natrium en er ontstaan spikes met een grotere amplitude en hogere stijgsnelheid (Casteels en Kuriyama, 1965). Ook onder invloed van oestrogeen stijgt immers de membraanpotentialaal, waaruit wordt geconcludeerd dat het twijfelachtig is of er verschil bestaat tussen oestrogeen en progesteron dominant myometrium (Kao en Nishiyama, 1964; Casteels en Kuriyama, 1965).

#### 2.4.2. invloed op de actiepotentialaal

Toediening van oestrogenen heeft tot gevolg dat er spikes verschijnen van het enkelvoudige type, zoals in het myometrium van een zwangere uterus (Goto en Csapo, 1959; Marshall, 1969). Spontane en synchrone activiteit van vele cellen verschijnt met een afnemende frequentie en toenemende intensiteit van de contracties (Greven, 1953; Jung, 1965). De prikkel drempel is verlaagd en de spier contraheert ritmisch (Melton, 1956; Kao, 1959; Jung, 1961; Bozler, 1968). Doordat de membraanpotentialaal hoger wordt is deze meer stabiel, zodat kleine, spontane depolarisaties geen effect meer hebben. Er ontstaat een meer synchroon patroon van activiteit. Verdere toeneming van de oestrogeenstimulatie heeft een verdere stijging van de membraanpotentialaal tot gevolg, een grotere amplitude van de actiepotentialaal en toegenomen regelmaat van de ontladingen, tot uiteindelijk bursts van actiepotentialen gaan optreden (Kuriyama en Csapo, 1959). Progesteron alleen heeft geen effect, doch samen met oestradiol ontstaat een desynchronisatie van spike-activiteit met lagere spike-amplitudes (Jung, 1956; Marshall, 1959, 1967).

Sommige auteurs beschrijven veranderingen van de spontane

spikeactiviteit na toediening van progesteron aan myometriumstrips (Kuriyama en Csapo, 1961; Kuriyama, 1961). Achtereenvolgens zouden dan optreden een verlaging van de prikkelbaarheid, verandering van de spikefrequentie, verlaging van spike-amplitude en tenslotte, na verdwijning van de spikes, een toeneming van de membraanpotentiaal. De toegenomen membraanpotentiaal zou de oorzaak zijn van het verminderen en verdwijnen van de spikes (Kao en Nishiyama, 1964). De hogere membraanpotentiaal van zwangere myometriumcellen is waarschijnlijk niet alleen door progesteroninvloed te verklaren.

#### 2.4.3. invloed op de geleiding

De verschillen in geleidingssnelheid van actiepotentialen over de uteruswand onder oestrogeen- en progesteroninvloed kunnen grotendeels worden verklaard met de nexustheorie (Dewey en Barr, 1964; Barr et al., 1968; Garfield et al., 1977). het aantal nexus zou onder oestrogeeninvloed aanzienlijk worden uitgebreid en dit zou de toenemende synchronisatie van activiteit van vele myometriumcellen verklaren. Onder progesteroninvloed zou het aantal nexus verminderen of geblokkeerd worden.

Behandeling van postpartum myometrium van rat, muis of konijn met progesteron veroorzaakt een afname van de spike-ontladingen en belemmering van de voortgeleiding. Ook nu werd weer gezien dat de voortgeleiding werd geblokkeerd, voordat de spontane activiteit was verdwenen (Kuriyama en Csapo, 1961).

#### 2.4.4. invloed op de contractie

Bij toename van oestrogeenstimulatie treedt een synchronisatie op van spike-activiteit in toenemende regelmaat, totdat bursts van actiepotentialen verschijnen, synchroon ver-

lopend met de mechanische activiteit en gescheiden door perioden van rust (Kuriyama en Csapo, 1959). De frequentie, amplitude en duur van de contractie in de uterus onder oestrogene invloed zijn afhankelijk van de frequentie van de actiepotentialen binnen een ontlading of burst, de duur van een burst en het aantal cellen dat tegelijkertijd actief is (Marshall, 1962).

Iedere contractie gaat gepaard met een burst van actiepotentialen, die iets eerder begint dan de contractie en eindigt voor het eind van de contractie. De frequentie van de actiepotentialen binnen een burst neemt aanvankelijk toe en daarna weer af (Ichijo en Ujiie, 1966).

In de progesteron dominante uterus is er geen vaste relatie tussen de elektrische ontladingen van een enkele cel en de contractie van de gehele spier. De actiepotentiaal van een afzonderlijke cel kan voorafgaan aan de contractie of daaropvolgen. Ook kan er een contractie geregistreerd worden, terwijl de met micro-electroden gemeten cel op dat moment geen enkele activiteit vertoont (Marshall, 1959). Locale groepen van myometriumcellen zijn elektrisch inactief. Voorzichtigheid omtrent conclusies naar aanleiding van in vitro experimenten, waarbij de blokkerende werking van progesteron wordt aangetoond, is echter geboden. De mogelijke blokkerende werking van de oplossing is vaak niet bekend. Melton en Saldivar (1966) gebruikten ethanol als oplosmiddel, dat op zich zelf geen blokkerende werking heeft, maar zij zagen dat progesteron en oestradiol, opgelost in ethanol, dezelfde blokkerende werking vertoonden.

## 2.5. De invloed van andere hormonen

De invloed van oxytocine op de elektrische eigenschappen van de celmembranen van myometriumcellen van de zwangere uterus bestaat uit spikegeneratie, vergroting van burst-

frequentie, uitbreiding van het aantal spikes per burst en vergroting van de spike-amplitudes (Woodbury en McIntyre, 1954; Jung, 1957; Marshall en Csapo, 1961; Kuriyama en Csapo, 1961; Marshall, 1963, 1964, 1968; Kleinhaus en Kao, 1969). De invloed op het niet-zwangere myometrium is niet voldoende nagegaan. Bengtsson (1974) schrijft, dat het myometrium tamelijk ongevoelig is voor oxytocine gedurende de menstruele cyclus. Bij gecombineerde in vitro en in vivo experimenten bij cavia's vond Chernaeva (1976) een toegenomen gevoeligheid van het myometrium voor oxytocine bij fertiele ten opzichte van die bij juveniele dieren. Bovendien was de gevoeligheid in electrisch en mechanisch opzicht tijdens de oestrus vijfmaal zo groot als in de anoestrus, zodat oestrogenen de werking van oxytocine zouden stimuleren. De veranderingen zouden berusten op hyperpolarisatie van de celmembranen. Bij experimenten in vitro vonden Boeles et al. (1967) geen kwantitatief verschil in contractiele reactie op oxytocinetoediening aan myometriumstrips van de zwangere en niet-zwangere uterus.

Effecten van vasopressine op de electrische activiteit zijn niet beschreven. Op de contractiele activiteit zou, afhankelijk van de cyclusfase, een al dan niet stimulerend effect zijn waargenomen (Bengtsson, 1974).

Evenmin zijn de effecten van prostaglandines op de electrische eigenschappen van het niet-zwangere myometrium bekend. De contractiliteit wordt in vitro en in vivo door de F-prostaglandines gestimuleerd en door E-prostaglandines geremd (Bygdeman en Eliasson, 1963; Bygdeman, 1964; Roth-Brandel et al., 1970; Karim et al., 1971). Gezien het feit dat de F-prostaglandines tonusverhoging en amplitudestijging van de contracties veroorzaken, lijkt invloed op de electrische eigenschappen aannemelijk, doch deze moet nog worden aangetoond.

## 2.6. Samenvatting

De membraanpotentiaal van de myometriumcel, die in rust ongeveer -50 mV bedraagt, komt tot stand door intra- en extracellulaire verdeling van natrium-, kalium- en chloor-ionen. Hiervoor is gedeeltelijk een actief transportmechanisme nodig, terwijl de membraanpotentiaal tevens wordt beïnvloed door permeabiliteitsveranderingen van de membraan. De spikes van de spontane elektrische myometriumactiviteit zijn doorgaans complex van vorm door asynchrone ontladingen van naburige cellen. Natrium-ionen bepalen de stijging, calcium-ionen de daling van de spikebeweging, terwijl calcium-ionen de geleiding van de membraan bepalen en bij de prikkelbaarheid een rol spelen. Contracties worden geactiveerd door actiepotentialen in die zin, dat de burstontlading de contractie bepaalt en het aantal spikes de intensiteit van de contractie. Toediening van oestrogenen doet de membraanpotentiaal stijgen, terwijl nog geen eenstemmigheid bestaat over de rol van progesteron. Fundamentele verschillen in electrisch gedrag van de niet-zwangere uterus onder progesteroninvloed en van de zwangere uterus doen twijfelen aan de veronderstelling dat de membraanpotentiaal van de zwangere uterus uitsluitend zou stijgen door het progesteron.

Omtrent de invloed van oxytocine en prostaglandines op de electrische eigenschappen van de myometriumcellen van de niet-zwangere uterus is nog weinig bekend.

ELECTROHYSTEROGRAFIE EN METING VAN DE INTRA-UTERIENE  
DRUK IN HET EIGEN ONDERZOEK

Voor het eigen onderzoek werd getracht een methode van electrohysterografie te ontwikkelen, die voldeed aan de volgende eisen:

1. Directe meting van de elektrische activiteit van het myometrium
2. Zo gering mogelijke beïnvloeding van de myometrium-activiteit door de elektroden
3. De mogelijkheid om tegelijkertijd de intra-uteriene druk te meten
4. Zo gering mogelijke belasting voor de proefpersonen.

De methode die hierna zal worden beschreven kwam tot stand in een proefonderzoek, dat werd uitgevoerd voordat met het eigenlijke onderzoek werd begonnen.

3.1. De elektroden

Aanvankelijk werd uitsluitend gebruik gemaakt van naaldelektroden, die voor elke meting opnieuw moesten worden ingebracht. Omdat door het inbrengen de spontane uterus-activiteit mogelijk gedurende enige tijd zou kunnen worden beïnvloed werden later elektroden bevestigd op een IUD, dat gedurende langere tijd in situ kon worden gelaten. Tevens werd hierdoor herhaling van het onderzoek minder belastend voor de proefpersonen.

3.1.1. de naaldelektroden

De bipolaire naaldelektroden bestaan uit 2 platina naaldjes met een lengte van 5 mm. en een doorsnee van 0,4 mm. Het oppervlak van de naaldjes is ruw gemaakt, waardoor na in-



Fig.3.1. De gebogen holle invoersonde met mandrijn en de naaldelectroden.

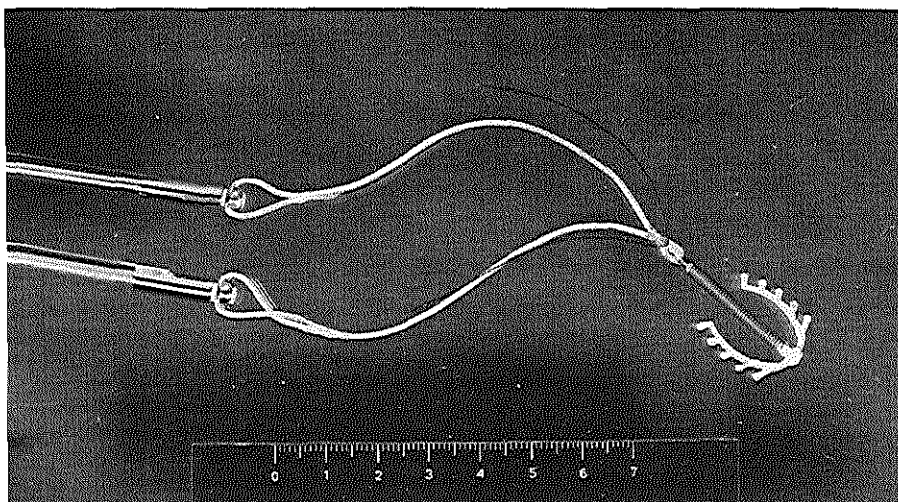


Fig.3.2. Een IUD type ML Cu250 voorzien van elektroden. Links de einden van de contactklemmen, waarmee de lussen worden aangehaakt en het contact met de meet- en registratie apparatuur kan worden gemaakt.

sertie in het myometrium een meer hecht contact met het spierweefsel wordt verkregen. De beide naaldjes zijn gemonteerd op een kleine ronde cilinder van vinyl met een doorsnede van 2,5 mm en een lengte van 6 mm. Door middel van een zachte, dunne flexibele kabel komt de verbinding met de registratieapparatuur tot stand. Om de elektroden in de fundus uteri te kunnen plaatsen werd een invoersonde geconstrueerd. Dit apparaat, te vergelijken met een holle uterussonde en gemaakt van roestvrij staal, is licht gebogen in de richting van het verloop van het cavum uteri (fig. 3.1.). De cilinder met de elektroden wordt op top van de invoersonde via de cervix in het cavum uteri ingebracht. Wanneer de top van de sonde tegen de fundus uteri ligt, wordt de cilinder met de elektroden door middel van een in de holle sonde ingevoerde dunne, flexibele mandrijn tegen de uteruswand gedrukt, waardoor de naaldelektroden in het myometrium komen te liggen. Op de mandrijn zijn merktekens aangebracht, waardoor men kan zien wanneer de elektroden zich geheel in het myometrium bevinden.

Door dat de kromming van de invoersonde niet kan worden gewijzigd zullen de elektroden zich, bij eenzelfde proefpersoon, bij iedere meting op vrijwel dezelfde plaats in het myometrium bevinden. Nadat de elektroden in het myometrium zijn gedrukt wordt de invoersonde voorzichtig teruggetrokken. Na afloop van de meting wordt de cilinder met de naaldelektroden door tractie aan een nylondraad, die aan de cilinder is bevestigd, verwijderd.

### 3.1.2. de elektroden op een IUD

Op een IUD, type ML250Cu, werd op beide armen een 1,5 mm dikke en 3 mm lange platina electrode bevestigd (fig.3.2.). Elke electrode is verbonden met een geïsoleerde zilveren draad van 0,2 mm. doorsnede. De twee geïsoleerde zilverdraden worden langs de stam van het IUD gevoerd en eindigen

in een lus. De isolatielaag van siliconenrubber kan worden doorboord door de scherpe punten van een contactklem, verbonden met de kabel naar de registratieapparaatuur. Het IUD wordt op de gebruikelijke wijze via het cervicale kanaal in het cavum uteri ingebracht. Door de spanning van de IUD-armen worden de elektroden tegen het endometrium gedrukt. De geïsoleerde lussen blijven in de vagina hangen en op deze wijze kan, op elk gewenst tijdstip, de apparatuur met de elektroden worden verbonden. Na afloop van het onderzoek wordt het IUD op de gebruikelijke wijze door tractie aan de nylondraad verwijderd. Bij een aantal vrouwen bleef dit IUD tot 6 maanden in situ.

### 3.2. De drukcatheter

Voor meting van de intra-uteriene druk werd gekozen voor de "open-tip" catheter (Hendricks, 1964). De catheter werd voorzien van een "spons-tip", zoals beschreven door Bengtsson (1968), Braaksma (1970) en Hein (1972). De open-tip catheter methode reageert snel en nauwkeurig op drukveranderingen en is de kleinste intra-uteriene drukreceptor, die voor dit doel bruikbaar is. De uterusactiviteit wordt er nauwelijks door beïnvloed en de methode biedt gelegenheid tot kwantitatieve bewerking van de geregistreerde fenomenen (Braaksma, 1970; Braaksma et al., 1970 en 1971).

Wij gebruikten dunne nylon catheters met een lengte van 125 cm en een diameter van 1,73 mm (French 8). De top van de catheter is afgerond en gesloten; er bevinden zich 6 gaten, twee aan twee tegenover elkaar, binnen 1 cm afstand van de top. Hieroverheen is met een zijden draad een stukje spons bevestigd van 0,5 x 0,5 x 1,5 cm, bestaande uit polyvinyl (gewicht 20 kg/m<sup>3</sup>) met open, communicerende cellen.

In vergelijking met de door bovengenoemde auteurs gebruikte catheters hebben de door ons gebruikte catheters een grotere diameter en een groter aantal openingen bij de top, zodat minder vaak obstructie optrad en flushen zelden nodig was. De catheter wordt gevuld met een steriele zoutoplossing (0,9% NaCl) met 0,02% Heparine en aangesloten aan de druktransducer. Na afloop van de meting wordt de catheter eenvoudig door tractie verwijderd.

### 3.3. De registratieapparatuur

De registratieapparatuur valt uiteen in twee onderdelen, namelijk die voor registratie van de elektrische signalen en die voor meting van de intra-uteriene druk. De door ons gebruikte apparatuur is vrijwel identiek aan die door Wolfs en van Leeuwen werd gebruikt voor de registratie van de activiteit van de zwangere uterus tijdens de baring (Wolfs en van Leeuwen, 1979).

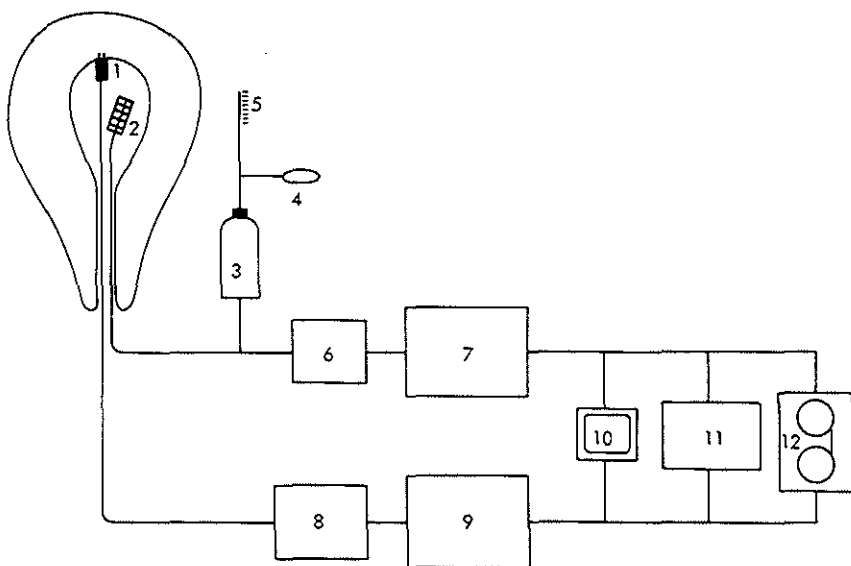
#### 3.3.1. de registratie van de elektrische activiteit

De elektroden zijn via een flexibele kabel verbonden met de registratieapparatuur, die in fig.3.3. in een blokschema is weergegeven. De in het volgende gebruikte nummers verwijzen naar dit blokschema.

De door elektroden (1) opgenomen signalen worden in twee verschillende voorversterkers\* (8) gevoerd met een vastgelegde versterking van 500 x en een bandbreedte van 0,1 tot 10.000 Hz.

---

\* Ontwikkeld en gebouwd door het Fysiologisch Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam (Hoofd: Prof. Dr. J. Th. F. Boeles) en eigendom van het Praeventiefonds.



Figuur 3.3. Blokschema van de apparatuur voor meting en registratie van de elektrische activiteit van het myometrium en van de intra-uteriene druk.

Verklaring van de cijfers in dit schema:

- 1 = (naald) elektroden
- 2 = spons-tip catheter
- 3 = fles met 0,9% NaCl-oplossing
- 4 = drukballon
- 5 = kwik-manometer
- 6 = druktransducer
- 7 = drukversterker
- 8 = EMG-voorversterkers
- 9 = EMG-versterkers
- 10 = oscilloscoop
- 11 = pen-schrijver
- 12 = tape recorder

Hierin bevindt zich tevens een systeem om de weerstand tussen de elektroden te meten, wat een bruikbaar hulpmiddel bleek te zijn. Zowel een abnormaal hoge als een lage weerstand wijst op een slecht contact tussen de elektroden en de uteruswand of op shuntvorming tussen de elektroden. De uitgangen van de voorversterkers met een lage impedantie worden in een set signaalverwekkende versterkers<sup>\*(9)</sup> gevoerd. Deze versterkers hebben een instelbare versterking, tot 200 x, waardoor een totale versterking van 100.000 x mogelijk is. Zij bevatten eveneens actieve hoge- en lage doorlaatfilters (vermindering 18dB/octaaf).

De EMG-kanalen worden gecalibreerd door het indrukken van een knop, waardoor alle versterkers een 1 Volt signaal aan hun uitgangen geven. Dit wordt gedaan voor en na en op regelmatige tijden gedurende de registraties. Het frontpaneel van de versterkers is voorzien van een indicator voor de gevoeligheid, in termen van het ingangsvoltage, nodig om een uitgangsvoltage van 1 Volt te verkrijgen. Zo betekent bijvoorbeeld een gevoeligheid van 200  $\mu$ V dat 200  $\mu$ V aan de ingang van de voorversterkers, 1 Volt aan de uitgang van de eindversterker ten gevolge heeft. De uitgangssignalen van de versterkers worden op een oscilloscoop (10)(Tektronix 4701) zichtbaar gemaakt en op een FM-tape recorder (12)(Ampex FR 1300 A of Minilog 4) vastgelegd. De versterkers zijn uitgerust met een optische indicator, die aangeeft of het uitgangsvoltage de ingangshoogte van de recorder te boven gaat; in dat geval kan het uitgangssignaal worden aangepast.

---

\*Ontwikkeld en gebouwd door het Fysiologisch Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam (Hoofd: Prof. Dr. J. Th. F. Boeles) en eigendom van het Praeventiefonds.

Alle signalen worden eveneens geschreven op een meerkanalige papierschrijver (11)(Devices M4 of Godart-Statham) met een loopsnelheid van 25 mm/min.

In het systeem zijn diverse voorzieningen aangebracht om een optimale veiligheid voor de proefpersonen te garanderen.

### 3.3.2. de registratie van de intra-uteriene druk

De spons-tip catheter (2) is verbonden met een druktransducer (6) van het type EMT 35 en een drukversterker (7) type EMT 31.(Elema Schönander).Het electromanometersysteem wordt geijkt door eerst de druktransducer en de vloeistof in de drukfles (3) op gelijke hoogte te brengen. Het geheel is geplaatst op een verrijdbaar statief, dat weer op gelijke hoogte gebracht kan worden met de uterus. Door middel van een driewegkraan kan een verbinding worden gemaakt tussen druktransducer en de atmosfeer. Hiermee wordt het nul-niveau verkregen, waarop de penschrijver (11) en de elektrische drukmeter worden afgestemd. Met behulp van de driewegkraan wordt de druktransducer vervolgens in verbinding gebracht met de drukfles. Hierin wordt met behulp van een bloeddrukmanometer (4 en 5) de druk opgevoerd tot 100 mmHg. De maximum uitslag van de penschrijver en het meetinstrument op de drukversterker worden bij deze druk afgesteld. Vervolgens wordt het systeem getest op rechtlijnigheid door stapsgewijze veranderingen van 10 mmHg, van 0 tot 100 mmHg en terug tot 0 mmHg. Tevens kan gebruik worden gemaakt van een elektrisch ijk-sig-naal corresponderend met een druk van 100 mmHg. Deze methode van ijking werd gebruikt voor regelmatige, snelle controles tijdens de metingen. De derde stand van de driewegkraan verbindt de drukcatheter met de vloeistof in de fles, waarbij tegelijkertijd de verbinding met de druktransducer wordt verbroken. Op deze wijze kan de catheter

zonodig worden doorgespoeld met de steriele gehepariniseerde 0,9% NaCl-oplossing uit de fles.

Het signaal van de drukversterker (7) wordt vastgelegd op de reeds eerder genoemde FM-tape recorder (12) en tevens op een van de kanalen van de papierschrijver (11) geregistreerd.

### 3.4. Samenvatting

Voor de gelijktijdige registratie van de elektrische activiteit en de intra-uteriene druk van de niet-zwangere uterus zijn in een proefonderzoek platina naald-electroden ontwikkeld en een IUD voorzien van platina elektroden. Deze kunnen op eenvoudige wijze worden aangebracht, samen met een intra-uteriene drukkatheter voorzien van een open spons-tip. Door middel van versterkers worden signalen verkregen die op een oscilloscoop zichtbaar worden gemaakt, door een meerkanalige schrijver op papier worden gezet en op FM-tape worden vastgelegd.

## HOOFDSTUK 4.

### OPZET EN UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

Op grond van de in hoofdstuk 1 geformuleerde vraagstelling werd aanvankelijk besloten een *longitudinaal onderzoek* te verrichten naar de elektrische en mechanische activiteit van de uterus bij gezonde niet-zwangere vrouwen gedurende een aantal opeenvolgende menstruele cycli. Een dergelijk, bij dezelfde proefpersonen steeds herhaald, onderzoek bleek voor vele vrijwilligsters te tijdrovend te zijn. Daarom werd tegelijkertijd een *transversaal onderzoek* uitgevoerd in verschillende fasen van de menstruele cyclus bij verschillende proefpersonen.

#### 4.1. Selectie van proefpersonen

##### HET LONGITUDINALE ONDERZOEK

De proefpersonen voor het longitudinale onderzoek dienden aan de volgende criteria te voldoen:

- Geen bekende ziekten of afwijkingen in de anamnese
- Leeftijd 18 - 30 jaar
- Nooit zwanger geweest
- Anamnestiche regelmatige cyclus gedurende tenminste 1 jaar voorafgaande aan het onderzoek
- Een bifasische basale temperatuurscurve (B.T.C.)
- Fysiologische serum concentraties van 17  $\beta$ -oestradiol, progesteron, FSH en LH gedurende de menstruele cyclus
- Geen hormonale anticonceptiva gedurende tenminste 1 jaar voorafgaand aan het onderzoek
- Geen IUD.

Op een advertentie, geplaatst in Folia Civitatis, het weekblad voor de Universitaire Gemeenschap van de Universiteit van Amsterdam, waarin vrijwilligsters werden gevraagd om

mee te werken aan dit onderzoek, reageerden 14 vrouwelijke studenten. Aan de selectiekriteria voldeden uiteindelijk 6 vrouwen in de leeftijd van 18 - 29 jaar. Eén proefpersoon viel af wegens een langdurig verblijf in het buitenland.

Voorafgaande aan het onderzoek werd door de proefpersonen gedurende drie maanden een basale temperatuurscurve (BTC) bijgehouden, die in alle gevallen duidelijk bifasisch was. Tevens werd gedurende één cyclus om de dag een bloedmonster afgenomen voor bepaling van 17  $\beta$ -oestradiol, progesteron, LH en FSH in serum. Deze bepalingen, waarvan de uitslagen worden weergegeven in fig.4.1 tot en met fig.4.4, werden verricht volgens de methode beschreven door de Jong et al. (1973; 1974). De metingen werden uitgevoerd in 4 verschillende fasen van de cyclus, gedurende 3 opeenvolgende menstruele cycli.

#### HET TRANSVERSALE ONDERZOEK

Voor dit gedeelte werden de selectiecriteria ruimer gesteld dan voor het longitudinale onderzoek.

- Leeftijd 18 - 45 jaar
- Geen bekende ziekten of afwijkingen in de anamnese
- Nullipara of multipara
- Anamnestiche regelmatige cyclus gedurende tenminste één jaar voorafgaande aan het onderzoek
- Geen hormonale anticonceptie gedurende tenminste 1 jaar voorafgaande aan het onderzoek
- Geen IUD

Voor dit onderzoek werd de medewerking gevraagd van vrouwen, die zich op de polikliniek Gynaecologie van het AZR-Dijkzigt vervoegden met het verzoek om plaatsing van een IUD ter anticonceptie. In totaal konden 34 vrouwen in het onderzoek worden betrokken.

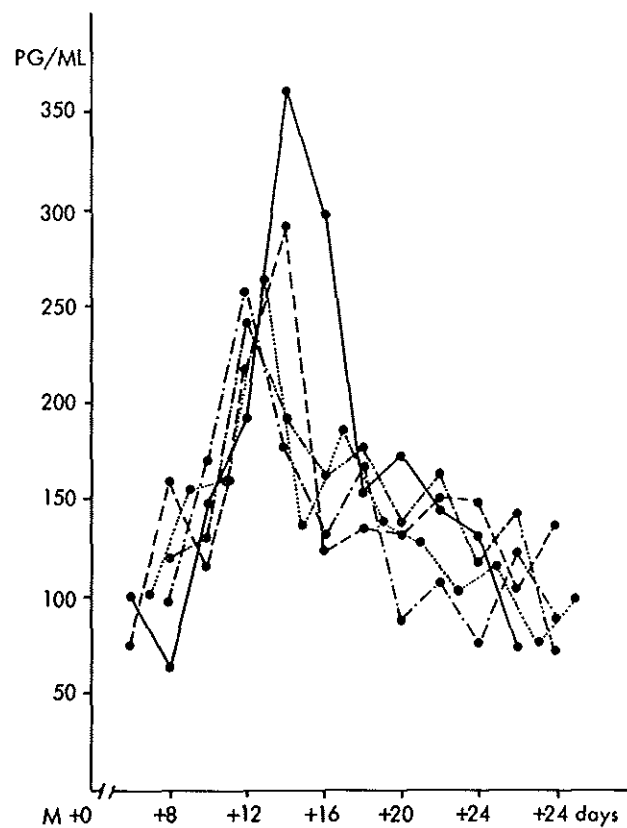


Fig.4.1. 17- $\beta$  Oestradiol.

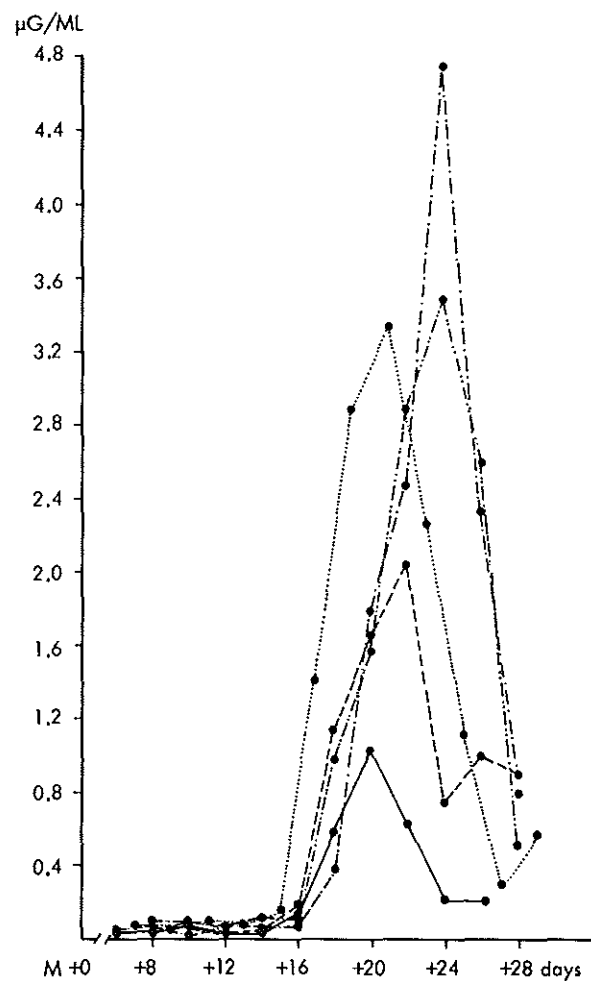


Fig.4.2. Progesteron.

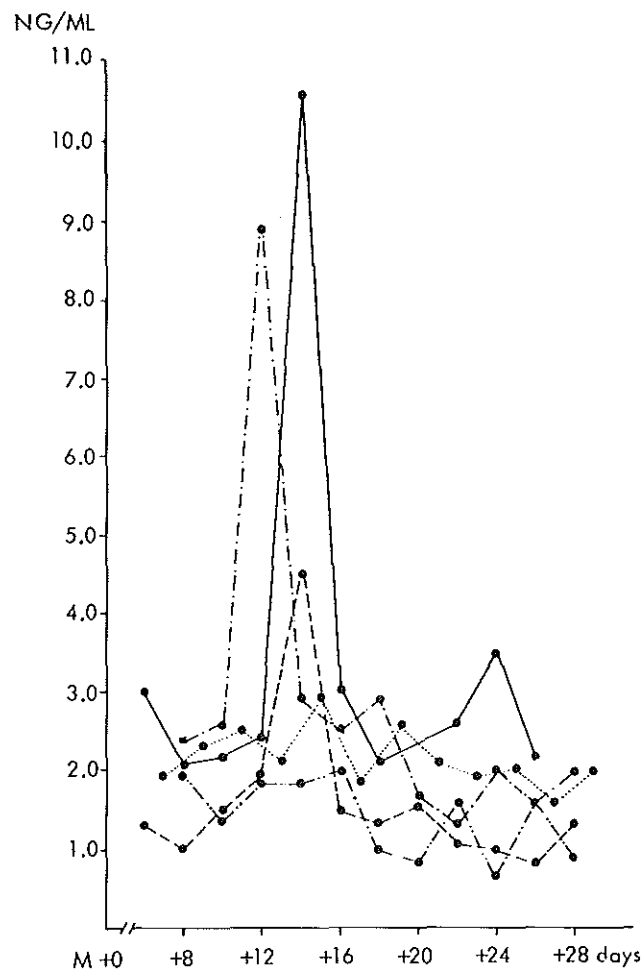


Fig.4.3. Luteinisatie Hormoon (LH)

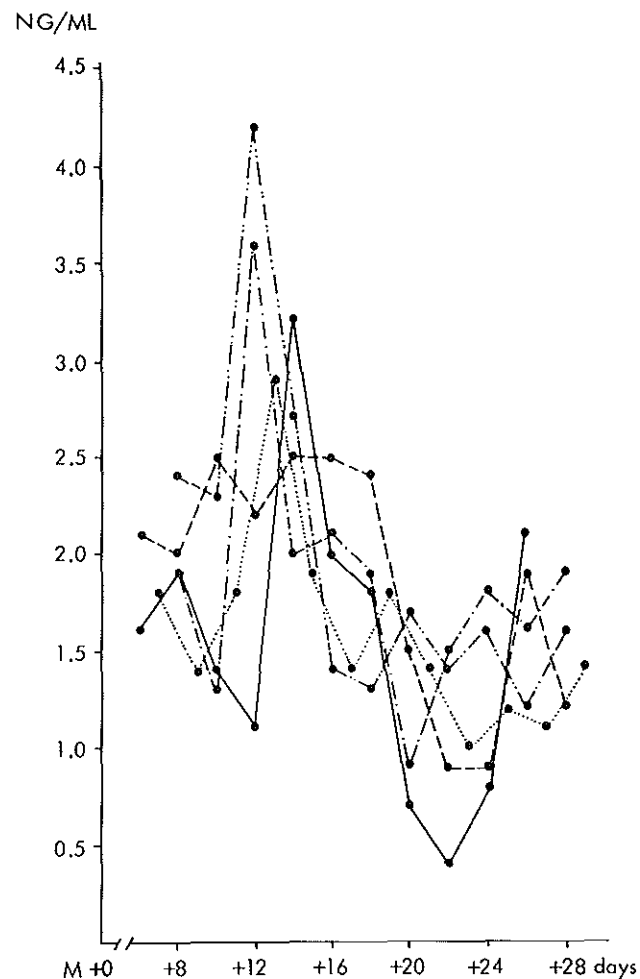


Fig.4.4. Follikel Stimulerend Hormoon (FSH)

#### 4.2. Uitvoering van het onderzoek

Aangezien een volle blaas invloed kan hebben op de basale druk en het contractiepatroon van de uterus (Braaksma, 1970), werd de proefpersoon gevraagd eerst de blaas te ledigen. Vervolgens werd zij in steensnedeligging gelegd en werd door middel van een bimanueel toucher de ligging en de grootte van de uterus bepaald. Na vulvairtoilet en steriel afdekken werd de cervix uteri in speculo ingesteld, geïsoleerd en aangehaakt. Alleen voor de eerste meting werd de sondelengte gemeten. Deze bedroeg bij geen van de onderzochte vrouwen meer dan 8 cm. Met behulp van een korentang werd de gasgesteriliseerde catheter via de cervix in het cavum uteri geschoven tot de tip tegen de fundus uteri stootte en vervolgens 0,5 - 1 cm teruggetrokken, zodat de tip midden in het cavum uteri kwam te liggen. Daarna werd de catheter met kleefband aan de binnenzijde van het bovenbeen bevestigd.

Hierna werd de cilinder met de bipolaire elektroden met behulp van de invoersonde ingebracht; de elektroden werden in het myometrium gedrukt, waarna de sonde voorzichtig werd verwijderd.

Wanneer een IUD voorzien van elektroden werd geplaatst, gebeurde dit op de gebruikelijke wijze. Aan het distale einde van de plastic inbrenghuls was een sleufvormige opening aangebracht, waardoor tijdens het inbrengen de draden, verbonden met de elektroden op het IUD, konden worden geleid.

Dilatatie van de cervix was niet noodzakelijk en de uteruswand werd, voor zover wij kunnen nagaan, nooit geperforeerd. Het plaatsen van catheter en elektroden werd door geen van de onderzochte vrouwen als pijnlijk ervaren.

De vrouw legde na het inbrengen van catheter en electroden de benen gestrekt neer. Met de registratie van de uterusactiviteit werd begonnen na een adaptatieperiode van 15-20 minuten. Tijdens deze periode werd de apparatuur aangesloten en werden de verschillende ijkingen uitgevoerd. Na de adaptatieperiode werd gedurende 30-45 minuten een registratie gemaakt van de elektrische en de mechanische uterusactiviteit.

Na afloop van de registratie werden de bipolaire electroden verwijderd. Wanneer een IUD was ingebracht kon dit in situ blijven, zodat de meting eventueel na enige tijd op eenvoudige wijze kon worden herhaald.

#### 4.3. De registraties

In de onderstaande tabellen 4.1 t/m 4.4 wordt de verdeling van het aantal registraties in het longitudinale en transversale onderzoek weergegeven. Elke registratie bestaat uit een electrohysterogram met simultane meting van de intra-uteriene druk.

In het longitudinale onderzoek konden, om verschillende redenen, in totaal zeven metingen niet worden uitgevoerd; dit is 11.6% van het totale aantal van 60 te verrichten metingen. Bij één proefpersoon (V) werden alle 12 metingen uitgevoerd, bij twee proefpersonen (II, III) ontbreekt één meting, bij één proefpersoon (I) ontbreken twee metingen en bij één proefpersoon (IV) ontbreken er drie.

In het transversale onderzoek werden bij 21 vrouwen 21 metingen uitgevoerd met naaldelectroden, vrijwel gelijk verdeeld over de fasen van de menstruele cyclus. Van de 13 proefpersonen met een IUD met electroden werd bij negen een éénmalige meting uitgevoerd in de menstruatie fase(4), in de pre-ovulatie fase(3), de ovulatie fase(0) en in de

post-ovulatie fase(2). Bij de overige vier proefpersonen werden in totaal 11 metingen gedaan.

Tabel 4.1.

Het aantal in het longitudinale en transversale onderzoek uitgevoerde registraties

| <u>onder-<br/>zoek</u> | <u>aantal<br/>vrouwen</u> | <u>aantal registraties per fase van de cyclus</u> |                          |                 |                           | <u>Totaal</u> |
|------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|---------------|
|                        |                           | <u>menstruatie</u>                                | <u>pre-<br/>ovulatie</u> | <u>ovulatie</u> | <u>post-<br/>ovulatie</u> |               |
| Longi-<br>tudinaal     | 5                         | 13                                                | 14                       | 14              | 12                        | 53            |
| Trans-<br>versaal      | 34                        | 13                                                | 10                       | 7               | 11                        | 41            |
| Totaal                 | 39                        | 26                                                | 24                       | 21              | 23                        | 94            |

Tabel 4.2.

Verdeling per proefpersoon van de in het longitudinale onderzoek uitgevoerde registraties

| <u>proef-<br/>persoon</u> | <u>aantal registraties per fase van de cyclus</u> |                          |                 |                           | <u>Totaal</u> |
|---------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|---------------|
|                           | <u>menstruatie</u>                                | <u>pre-<br/>ovulatie</u> | <u>ovulatie</u> | <u>post-<br/>ovulatie</u> |               |
| I                         | 2                                                 | 3                        | 3               | 2                         | 10            |
| II                        | 3                                                 | 3                        | 2               | 3                         | 11            |
| III                       | 3                                                 | 3                        | 3               | 2                         | 11            |
| IV                        | 2                                                 | 2                        | 3               | 2                         | 9             |
| V                         | 3                                                 | 3                        | 3               | 3                         | 12            |
| Totaal                    | 13                                                | 14                       | 14              | 12                        | 53            |

Tabel 4.3.

Verdeling van de in het transversale onderzoek uitgevoerde registraties

| regi-<br>straties | aantal<br>vrouwen | aantal registraties per fase van de cyclus |                  |          |                  | Totaal |
|-------------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------|----------|------------------|--------|
|                   |                   | menstruatie                                | pre-<br>ovulatie | ovulatie | post<br>ovulatie |        |
| meermalig         | 4                 | 3                                          | 3                | 2        | 3                | 11     |
| eenmalig          | 30                | 10                                         | 7                | 5        | 8                | 30     |
| Totaal            | 34                | 13                                         | 10               | 7        | 11               | 41     |

Tabel 4.4.

Verdeling van de in het transversale onderzoek toegepaste elektroden

| elec-<br>troden | aantal<br>vrouwen | aantal registraties per fase van de cyclus |                  |          |                   | Totaal |
|-----------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------|----------|-------------------|--------|
|                 |                   | menstruatie                                | pre-<br>ovulatie | ovulatie | post-<br>ovulatie |        |
| naald           | 21                | 6                                          | 4                | 5        | 6                 | 21     |
| IUD             | 13                | 7                                          | 6                | 2        | 5                 | 20     |
| Totaal          | 34                | 13                                         | 10               | 7        | 11                | 41     |

## HOOFDSTUK 5.

### VERWERKING VAN DE REGISTRATIES

De verwerking van de signalen, verkregen in het longitudinale en het transversale onderzoek zal apart worden besproken. In het longitudinale onderzoek werd de electrohysterografie uitgevoerd met naaldelectroden, terwijl in het transversale onderzoek een gedeelte van de registraties werd gemaakt met een IUD voorzien van elektroden (tabel 4.4.).

Van het longitudinale onderzoek waren 53 metingen beschikbaar voor verwerking (tabel 4.2.) en van het transversale onderzoek 41 registraties (tabel 4.3.). Door technische problemen kon van het longitudinale onderzoek slechts een deel van de registraties op de magnetische band worden vastgelegd; zodat werd besloten deze registraties alleen visueel en manueel te verwerken. Van het transversale onderzoek waren alle registraties op de magnetische band vastgelegd, zodat deze met behulp van een computerprogramma konden worden verwerkt. Daarnaast werd ter controle een deel van deze registraties ook visueel verwerkt. Bij vergelijking van de resultaten van 12 registraties uit het transversale onderzoek, uit elke fase 3 registraties, met de verkregen waarden van de automatische verwerking van dezelfde registraties, en de resultaten van de eerste registraties van het longitudinale onderzoek werden geen significante verschillen geconstateerd (toets van Wilcoxon). Bij de bespreking van de resultaten van het transversale onderzoek zal gebruik worden gemaakt van de door automatische verwerking verkregen waarden.

#### 5.1. De visuele verwerking van het electrohysterogram

Visuele evaluatie van EHG's kan, analoog aan die van EMG's van skeletspieren, zowel kwalitatief als kwantitatief wor-

den uitgevoerd, waarbij een combinatie van beide methoden de beste resultaten oplevert (Basmaijan, 1978).

Kwalitatieve analyse wordt uitgevoerd door middel van een nauwkeurige beschrijving van de visuele waarneming van de geregistreeerde activiteit. Kwantitatief kan de hoeveelheid spieractiviteit worden weergegeven door het aantal spikes te tellen (Bergström, 1959; Basmaijan, 1978). Worden daarbij tevens eventuele superposities per spike meegeteld, dan is een nauwkeurige kwantitatieve analyse van het electro-myogram mogelijk. Uit een onderzoek van Hirose en medewerkers (1974) bleek dat de gecombineerde visuele kwantitatieve en kwalitatieve evaluatie van EMG's gunstiger uitviel dan een computeranalyse van dezelfde registraties. Dit komt vooral omdat artefacten visueel veel nauwkeuriger kunnen worden herkend dan met behulp van een computer.

Voor verwerking gebruikten wij steeds een stuk registratie met een duur van 10 minuten, zonder herkenbare artefacten.

#### 5.1.1. herkenning en verwerking van de variabelen

De variabelen, die voor verwerking in aanmerking kwamen moesten kenmerkend zijn voor het gehele signaal.

Artefacten. Deze zijn te verdelen in incidentele storingen, storingen van langere duur en continue storingen.

Incidentele storingen. Met behulp van een marker werd reeds gedurende de registratie aangegeven wanneer artefacten werden geregistreeerd, ontstaan door hoesten of bewegen van de benen door de proefpersoon, stoten tegen de drukcatheter of de verbindingen met de registratieapparatuur, doorspoelen van de catheter, aan- en uitschakelen van de bandopname apparatuur of van het licht. Deze artefacten waren ook achteraf gemakkelijk herkenbaar door een plotseling optredende, snelle frequentieverandering van het geregistreeerde

signaal, met amplitudes die meestal te groot waren voor weergave door de schrijvers. Deze artefacten waren vrijwel altijd kort van duur.

Storingen van langere duur. Deze werden meestal veroorzaakt door losgeraakte elektroden, wat met behulp van de ingebouwde weerstandsmeting snel kon worden vastgesteld.

Continue storingen. Het relatief hoogfrequente elektrische signaal van de polsgolf, dat soms continu kon worden geregistreerd, was altijd gemakkelijk te onderscheiden van de actiepotentialen van de uterus spier met hun veel lagere frequentie. De 50 Hz storing van het lichtnet werd met behulp van een filter geëlimineerd. In de electromyografie van skeletspieren is het gebruikelijk alle potentialen beneden 40 microvolt buiten beschouwing te laten en op te vatten als ruis (Magora en Gonen, 1975). In de electrohysterografie, worden over het algemeen lage potentialen gemeten bij rustig liggende proefpersonen waardoor de ruisgrens kon worden gelegd bij 20 microvolt (fig. 5.1.).

- De spike. Dit is het positieve signaal tussen twee nuldoorgangen van de basislijn, getrokken ter hoogte van de ruisgrens van 20 microvolt. Door middel van ijk-signalen werd de hoogte van voltages van 100, 200 en 300 microvolt op het registratiepapier aangegeven. Door deze ijkpunten werden lijnen getrokken evenwijdig aan de nullijn. Hierdoor ontstond een verdeling in zones, waarin het aantal spikes per zone kon worden geteld (fig. 5.1.). Het maximaal bereikte voltage kon zo eveneens worden afgelezen. Tevens werd het aantal spikes per minuut bepaald.

- De superpositie of piek. Dit is de extra top van een spike, wanneer de dalende lijn van de spike onderbroken wordt door een beweging in positieve richting, voordat de nuldoorgang van de basislijn is bereikt, gevolgd door een nieuwe daling (fig. 5.1.).

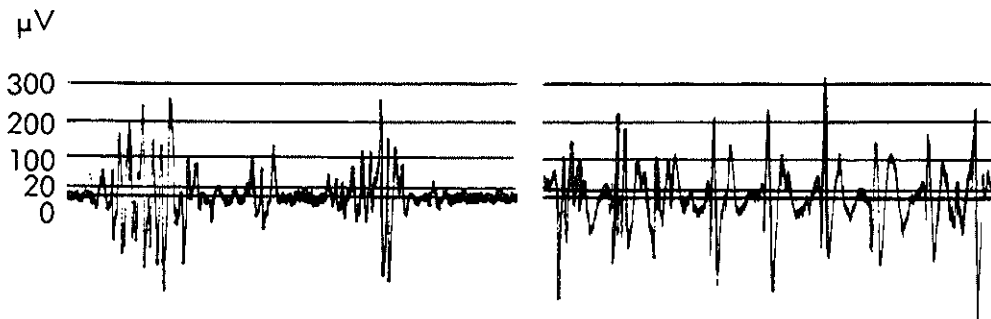


Fig.5.1. Indeling in zones van 100 microvolt en een ruisgrens van 20 microvolt voor de visuele verwerking van het electrohysterogram.

- De burst. Deze is gekenmerkt door een plotselinge toename van de elektrische spieractiviteit, met een beperkte tijdsduur, volgend op een periode zonder meetbare elektrische activiteit van tenminste 4 seconden. Van elke burst werd de duur bepaald, in minuten tussen het begin en het einde van de burst. Door de voltages van de spikes binnen de burst op te tellen werd de burstinhoud verkregen (fig.5.1.).

## 5.2. De visuele verwerking van de intra-uteriene drukcurve

De kwalitatieve beoordeling van de drukcurven in de verschillende fasen van de cyclus vond op overeenkomstige wijze plaats als beschreven door Braaksma (1970) en Hein (1972). Hierbij werd naar de verschillende drukpatronen gekeken, die karakteristiek leken te zijn voor een bepaal-

de fase van de cyclus, waarin die curve werd verkregen. Daarnaast werd beoordeeld of er visueel samenhang bestond tussen het EHG en de intra-uteriene drukcurve. De kwantitatieve verwerking werd gedaan aan de hand van een aantal variabelen, die in de volgende paragraaf worden besproken.

#### 5.2.1. herkenning en verwerking van de variabelen

De bepaalde variabelen zijn identiek aan die beschreven door Braaksma(1970) en Hein (1972) en samengevat in figuur 5.2.

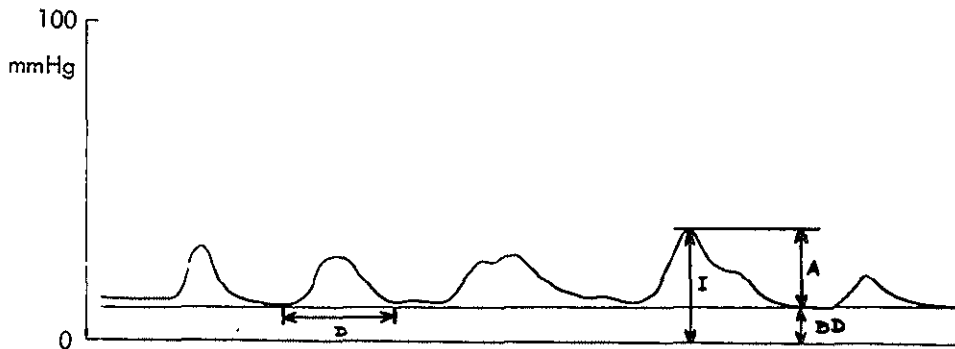


Fig.5.2. Variabelen van de intra-uteriene druk.

I = de intensiteit

A = de amplitude

BD = de basale druk

D = duur van de drukgolf.

- De basale druk. Hiervoor werd een lijn getrokken door de laagste punten van de drukcurve. Het verschil tussen deze lijn en de nullijn werd de basale druk genoemd(mmHg).
- De intensiteit. De totale hoogte, die bereikt wordt boven de nullijn, door de drukcurve tijdens het maximum van de contractie (mmHg).
- De amplitude. De hoogte van de drukcurve, boven de basale druk, tijdens het maximum van een contractie(mmHg).
- Duur van de contractie. Het tijdsverloop tussen het begin en eind van de contractie (min.).

### 5.3. De visuele analyse van het verband tussen de variabelen van de intra-uteriene drukcurve en van het electrohysterogram

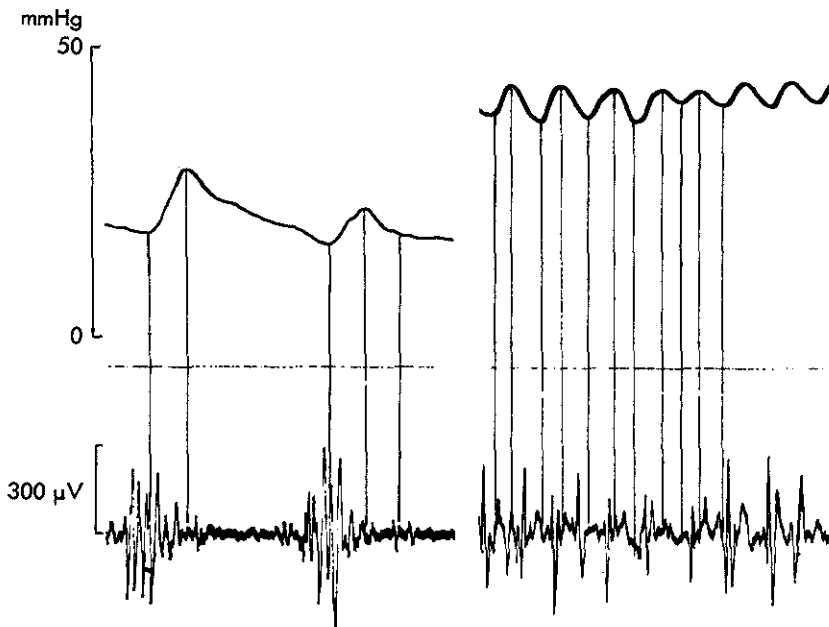


Fig.5.3. Visuele beoordeling van het verband tussen de intra-uteriene druk en het electrohysterogram.

Bij deze beoordeling werd steeds uitgegaan van de intra-uteriene drukcurve. Vanuit het begin, het maximum en het eindpunt van een contractie werden loodlijnen getrokken naar de registratie van het EHG (fig.5.3.). De samenhang tussen de intra-uteriene druk en de elektrische activiteit werd met behulp van deze lijnen geanalyseerd.

#### 5.4. De computerverwerking van het electrohysterogram(programma DBSMAN).

In het proces van de automatische verwerking van de verkregen signalen kunnen vier fasen worden onderscheiden:  
 - Het digitaliseren. Het aangeboden analoge signaal werd ingevoerd in een digitaal computersysteem, type PDP 11/E10. Hierbij werd gebruik gemaakt van een digitaal-analoog omzetter (AD converter LPS/AD12). Een voorwaarde voor adequate digitalisatie is, dat de verkregen getallen zodanig representatief zijn voor de analoge informatie, dat uit die getallen het oorspronkelijke signaal weer kan worden verkregen (fig.5.4.).

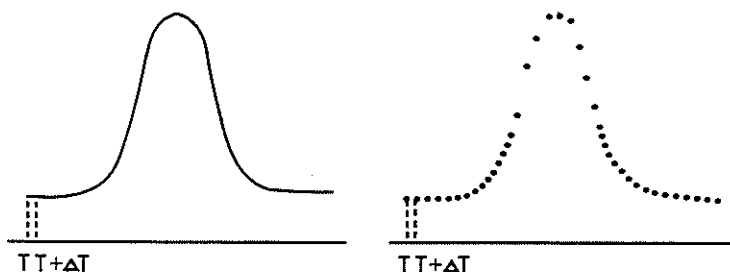


Fig.5.4. Het bemonsteren van het analoge signaal( $F \text{ bemonsteren} = 1/\Delta T$ )

Aan de hand van een serie powerspectra van verschillende EHG-signalen werd geconstateerd, dat in het electrohystero-gram frequenties voorkwamen tot ca. 4.5 Hz. Op grond daarvan werd gekozen voor een bemonsterfrequentie van 10 Hz. Onder bemonsteren wordt dan verstaan het omzetten van een analoog signaal in een reeks getallen, die de signaalsterkte weergeeft op equidistante tijdstippen.

Om de in het signaal aanwezige ruis te onderdrukken werd het, voordat het aan de analoog-digitaal converter werd aangeboden, laag doorlatend gefilterd op 5 Hz - 12DB/oct.

Na digitalisering werden de EHG signalen opgeslagen op een zogenaamde "magtape".

- De calibratie. Er werd een programma ontwikkeld, waarmee de signalen na het invoeren met behulp van de in het signaal aanwezige ijksignalen konden worden gecalibreerd.

- De herkenning en verwerking van de variabelen. Dit onderdeel zal in de volgende paragraaf worden besproken.

- De uitvoer van de resultaten. Dit wordt besproken in hoofdstuk 6.

#### 5.4.1. herkenning en verwerking van de variabelen

Uit de totale registratie werd visueel een stuk gekozen van 10 minuten, dat vrij was van storigen en ijksignalen, op overeenkomstige wijze als dit bij de visuele verwerking plaatsvond. Van dit gedeelte van de registratie ("region of interest") werden de volgende variabelen berekend.

- de RMS-waarde (Root Mean Square) van het signaal. Deze waarde is een maat voor de gemiddelde intensiteit van het signaal of de signaalsterkte (Bendat en Piersol, 1971).

De RMS-waarde wordt berekend volgens de formule:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T x^2(t) dt}$$

waarin  $x$  de momentane signaalsterkte is op tijdstip  $t$ .  $T$  is de duur van de region of interest of de lengte van het beschouwde interval. In fig. 5.5 wordt een plot van de RMS-waarde van een willekeurig EHG weergegeven. De RMS-waarde werd steeds berekend over een voortschrijdend interval van 3 sec.

- De spike. Een spike werd gedetecteerd als het signaal tijdelijk boven een van te voren ingesteld niveau van 20 microvolt uitkwam, overeenkomstig de bij de visuele verwerking gekozen ruisgrens. Er is hier in zoverre een verschil met de visuele verwerking, dat superposities niet apart konden worden gedetecteerd. Het aantal spikes per minuut werd geteld. Tevens werd de relatieve frequentieverdeling van de voltages van de spikes bepaald.

- De burst. Een burst is gekenmerkt door een plotselinge toename van de elektrische spieractiviteit, met een beperkte tijdsduur en volgend op een periode zonder meetbare activiteit. Evenals dat bij de visuele detectie van bursts het geval was diende te worden gelet op de verandering van de signaalsterkte, dus van het vermogen van het EHG-signaal. Een grootheid die hiervoor maatgevend is, is de reeds genoemde RMS-waarde. Voor het verkrijgen van een beeld van de optredende variaties in de signaalsterkte werd, voortschrijdend in stappen van 0,1 seconde, de RMS-waarde berekend over tijdsintervallen van 3 seconden. De intervallen overlappen elkaar dus. Aangezien wij waren geïnteresseerd in relatieve veranderingen werd het verkregen signaal genormaliseerd naar de RMS-waarde berekend over de gehele registratie. De genormaliseerde RMS-waarde wordt daarmee dimensieloos.

Uitgaande van deze grootheid werden bursts gedetecteerd aan de hand van de volgende drie criteria:

- a. het begin van een burst is het punt waarop het genormaliseerde RMS-signaal een drempelwaarde  $D_1$  overschrijdt en zich hierboven handhaaft gedurende langer

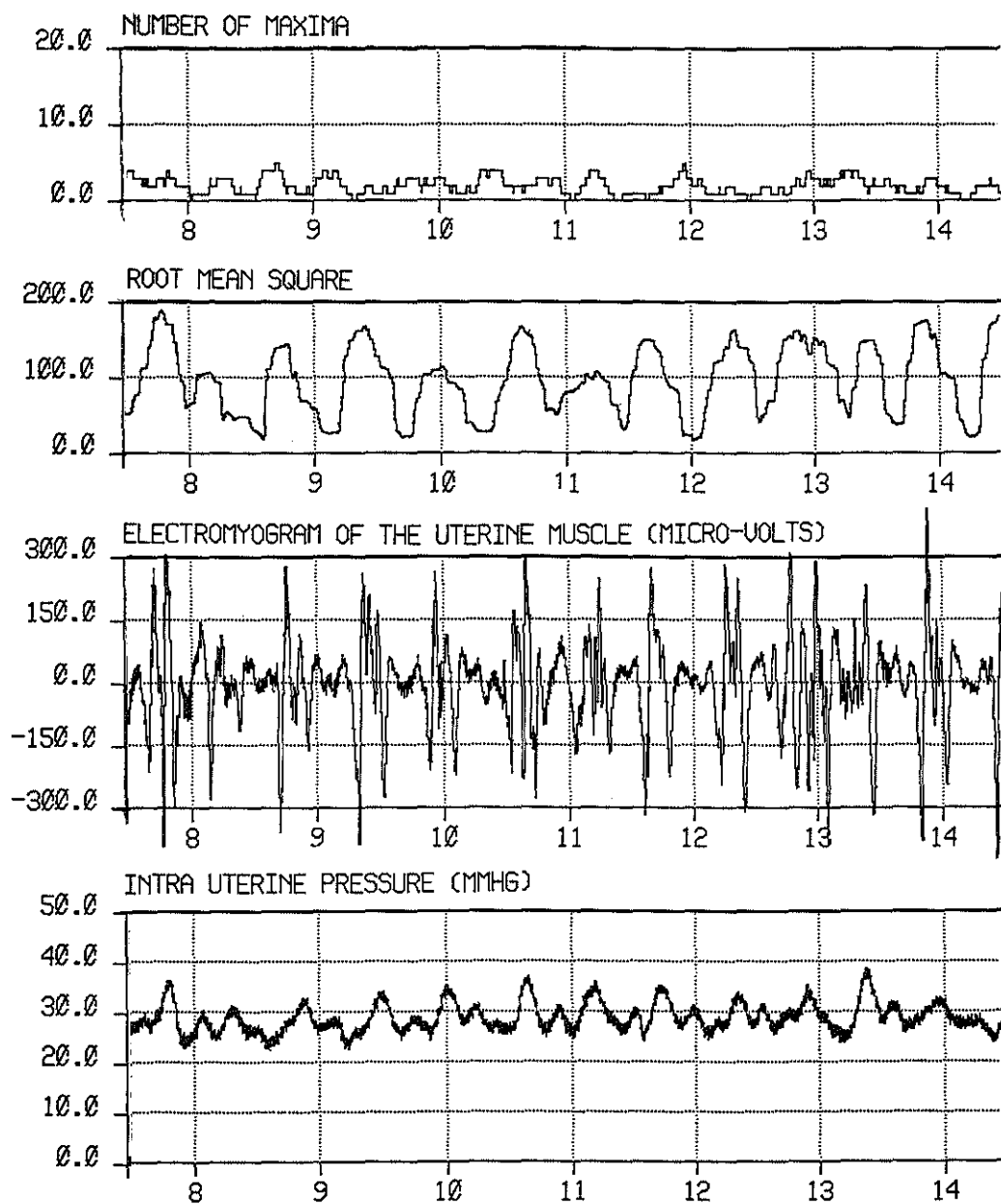


Fig.5.5. Computer plot van EHG, intra-uteriene druk en RMS-waarde.

- dan T1 sec.
- Het einde van een burst is het punt waarop het signaal weer beneden een drempelwaarde D2 komt en zich hieronder handhaaft gedurende of langer dan T2 sec.
  - Een burst wordt pas als zodanig geklassificeerd indien het signaal tussen de tijdstippen waarop het aan de criteria a en b voldoet, een drempelwaarde D3 heeft overschreden(fig.5.6).

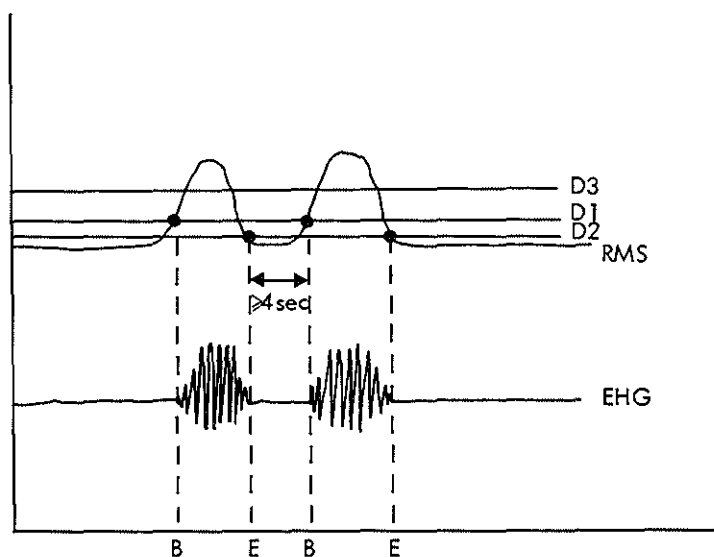


Fig.5.6. Burstdetectie met behulp van het naar de RMS-waarde genormaliseerde signaal.

Het kiezen van de verschillende drempelwaarden was een kwestie van uitproberen, waarbij de visuele herkenning van bursts als maatgevend werd beschouwd. Er werden 6 registraties gebruikt voor het inregelen(leerpopulatie)en de beste resultaten werden verkregen met: D1 = 0.8; D2 = 0.65; D3 = 1.0; T1 = 4 sec; T2 = 4 sec. D1, D2 en D3 zijn als gevolg van het normaliseren dimensieloze grootheden.

### 5.5. De computerverwerking van de intra-uteriene drukcurve.

Tegelijk met de automatische verwerking van het EHG werd ook het intra-uteriene druksignaal verwerkt. Op overeenkomstige wijze als het EHG vond deze verwerking plaats in vier fasen. Daaraan werd nog toegevoegd een analyse van het verband tussen variabelen van het EHG en van de intra-uteriene drukcurve. Hiervoor werd een apart programma ontwikkeld, dat wordt besproken in paragraaf 5.6.

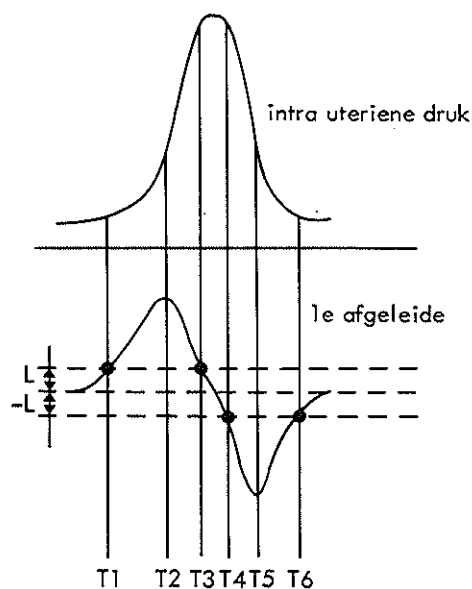


Fig.5.7. Detectiemethoden van Kurver (1974) voor bepaling van de variabelen van het intra-uteriene druksignaal door middel van de 1e afgeleide.

T1: begin van de contractie; T2: maximum van de afgeleide; T3: begin van de top; T4: einde van de top; T5: minimum van de afgeleide; T6: einde van de contractie; L: drempelwaarde.

### 5.5.1. herkenning en verwerking van de variabelen

Van de region of interest met een duur van 10 minuten werden de variabelen van de drukcurve bepaald, die overeenkwamen met die van de visuele verwerking. Het begin van de region of interest was het tijdstip nul en dit punt diende als referentiepunt.

De detectie van de uteruscontracties gebeurde volgens de methode beschreven door Kurver (1974), ook toegepast door kok (1977). Hierbij wordt het begin en het einde van de contractie met behulp van de eerste afgeleide van het gefilterde signaal bepaald (fig.5.7). Deze afgeleide is een maat voor de stijgsnelheid. De methode is onafhankelijk van de vorm van het signaal. Door nu een bepaalde drempelwaarde  $L$  voor de mate van stijgsnelheid te kiezen kunnen zes significante tijdstippen in het signaal worden herkend (fig.5.7). Op basis van de onderzoeken van Kurver (1974) werd voor de druk een drempelwaarde van  $0,2 \text{ mmHg} \cdot \text{sec}^{-1}$  gekozen, wat in de praktijk goed bleek te voldoen. De drukvariabelen zijn berekend aan de hand van het ruwe signaal, omdat door filteren grote afwijkingen kunnen ontstaan, vooral van de waarde van het maximum. Digitalisering vond plaats op overeenkomstige wijze als bij de verwerking van het EHG (paragraaf 5.4) met een bemonsterfrequentie van 10 Hz. Op grond van de gegevens van Kurver (1974) zou een bemonsterfrequentie van 1 Hz reeds voldoende zijn.

De volgende variabelen zijn gedetecteerd:

1. het tijdstip van het begin van de contractie (min.).
2. de waarde van de druk op het tijdstip van het begin van de contractie (mmHg).
3. het tijdstip van het maximum van de contractie (min.).
4. de waarde van de maximale druk of intensiteit tijdens de contractie (mmHg).
5. het tijdstip van het eind van de contractie (min.).

6. het oppervlak onder de stijgfase van de contractiecurve ten opzichte van de beginndruk, als maat voor de door de uteruscontractie geleverde energie(mmHg x sec.).
7. de maximale stijgsnelheid van de drukcurve tijdens een contractie(mmHg/mm).

#### 5.6. De computeranalyse van het verband tussen de variabelen van de intra-uteriene drukcurve en van het electrohysterogram.

Bij het opstellen van het computerprogramma om het verband te onderzoeken tussen de genoemde variabelen werd ervan uitgegaan, dat de contracties een gevolg zijn van de elektrische activiteit. In de registraties gemaakt tijdens de menstruatieperiode kwam dit goed tot uiting, doch in de registraties van andere fasen niet. Daar de mechanische activiteit niet los kan worden gezien van de elektrische activiteit werd ook bij de registraties uit de andere fasen van de cyclus gezocht naar een correlatie tussen de variabelen van beide vormen van activiteit. Daar de voortschrijdende RMS-waarde van het EHG een maat is voor de momentane signaalsterkte, ligt het voor de hand te zoeken naar een eventuele correlatie tussen deze waarde en de waarde van de momentane intensiteit van de intra-uteriene druk.

De kruiscorrelatiefunctie tussen de twee signalen beschrijft de afhankelijkheid van het ene signaal ten opzichte van het andere (Bendat en Piersol, 1971). Wanneer het signaal van het EHG en dat van de intra-uteriene druk wordt weergegeven, respectievelijk door  $x(t)$  en  $y(t)$  kan een bepaling van de kruiscorrelatiewaarden tussen  $x(t)$  en  $y(t)$  voor een tijdverschuiving ( $\tau$ ) worden verkregen door het gemiddelde produkt van de twee signaalwaarden over de observatietijd  $T$  te nemen. Het resulterende gemiddelde produkt zal een exacte kruiscorrelatiewaarde benaderen als  $T$  nadert tot oneindig. In formule uitgedrukt:

$$R_{xy}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t)y(t+\tau)dt.$$

Deze waarde heeft altijd een reële waarde, die positief of negatief kan zijn. Verder hoeft  $R_{xy}(\tau)$  niet noodzakelijkerwijs een maximum te hebben voor  $\tau = 0$  (fig.5.8.).

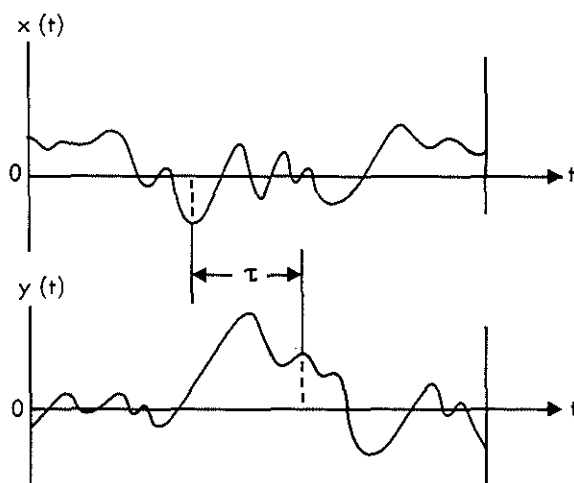
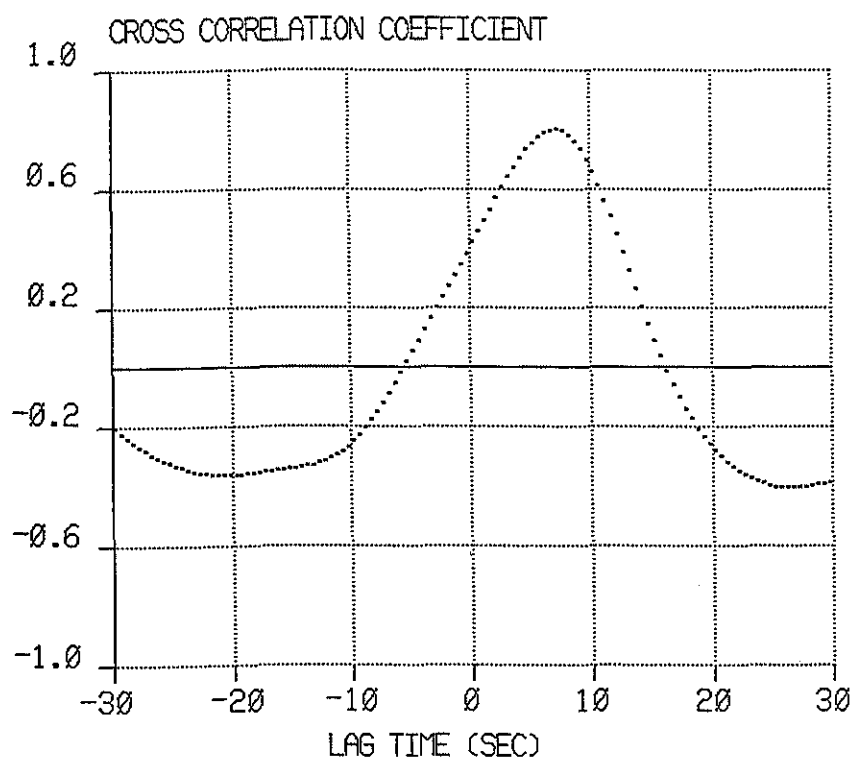


Fig.5.8. Bepaling van de kruiscorrelatie.

Wanneer  $R_{xy}(\tau)$  wordt berekend voor verschillende waarden van  $\tau$  ontstaat een kruiscorrelatiefunctie. Het maximum van de kruiscorrelatie wordt verkregen bij een bepaalde tijdverschuiving en de waarde daarvan geeft dan de afstand in tijd (lag time) tussen de signalen (fig.5.9.).

## EMG/IUP CROSS CORRELATION FUNCTION



MAX. CORRELATION COEFF. : 0.800  
LAG TIME : 7.06 SEC

Fig.5.9. Weergave van een plot van de door de computer berekende correlatie tussen de variabelen van de intra-uteriene druk en de RMS-waarde van het electrohysterogram.

## HOOFDSTUK 6.

### RESULTATEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens de resultaten van het longitudinale- en die van het transversale onderzoek gepresenteerd en besproken.

*Statistische analyse van de resultaten.* In het longitudinale onderzoek zijn uitsluitend correlaties binnen elk van de proefpersonen statistisch getoetst. De resultaten, verkregen bij de vijf proefpersonen, worden weliswaar onderling vergeleken, doch statistische toetsing is niet zinvol gezien het geringe aantal proefpersonen en het feit dat een aantal geplande metingen door omstandigheden niet kon plaatsvinden.

De resultaten van het transversale onderzoek zijn, waar mogelijk, wel statistisch getoetst. Aangezien niet kan worden aangenomen dat de verkregen variabelen met voldoende benadering een normale (Gauss) verdeling volgen, is steeds gebruik gemaakt van verdelingsvrije toetsen. De toegepaste toetsen zijn alle ontleend aan de Jonge(1963) en worden in de tekst vermeld. Alle toetsen zijn uitgevoerd bij een tweezijdige onbetrouwbaarheidsdrempel met  $\alpha = 0.05$ . Een nulhypothese wordt daarom geacht strijdig te zijn met de gegevens als de tweezijdige overschrijdingskans ( $p$ ) kleiner is dan 0.05. In een dergelijk geval is steeds gesteld dat het verschil, respectievelijk de correlatie, (statistisch) significant is.

#### 6.1. Het longitudinale onderzoek

De resultaten van het onderzoek in de vier fasen van de menstruele cyclus worden afzonderlijk besproken.

### 6.1.1. de menstruatie fase

Deze fase van de cyclus wordt gekenmerkt door een karakteristiek beeld van zowel het electrohysterogram als van de drukcurve. In deze fase van de cyclus wordt de elektrische activiteit vrijwel uitsluitend waargenomen in de vorm van bursts (fig. 6.1).

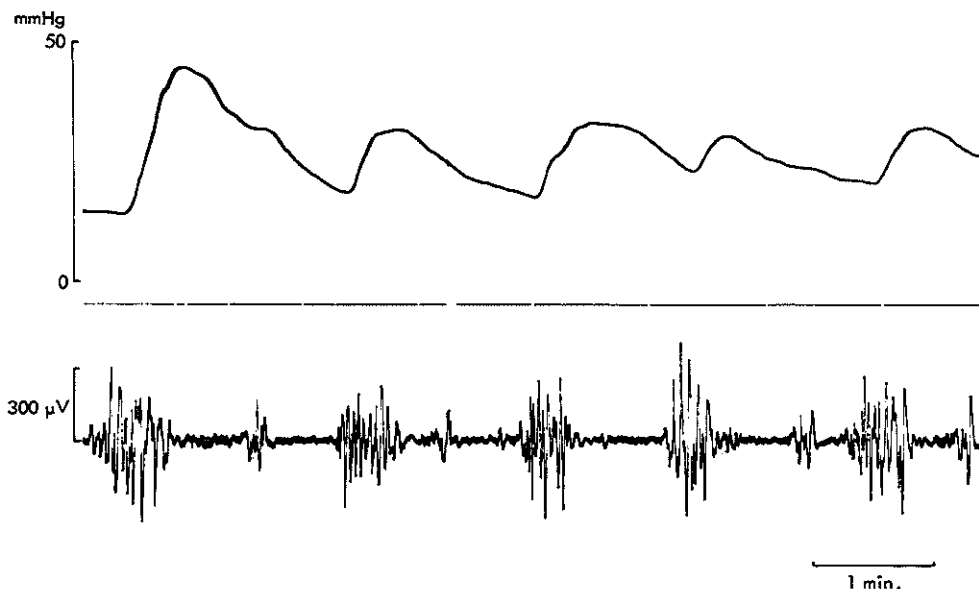


Fig.6.1. Registratie van de elektrische activiteit en de intra-uteriene druk in de menstruatie fase.

In tabel 6.1 is het aantal spikes per minuut per registratie van iedere proefpersoon vermeld. Figuur 6.2 toont de procentuele verdeling van de spikes voor wat betreft hun voltages in de verschillende fasen van de cyclus. In de menstruatie fase varieert het maximale voltage van 275 tot 500 microvolt.

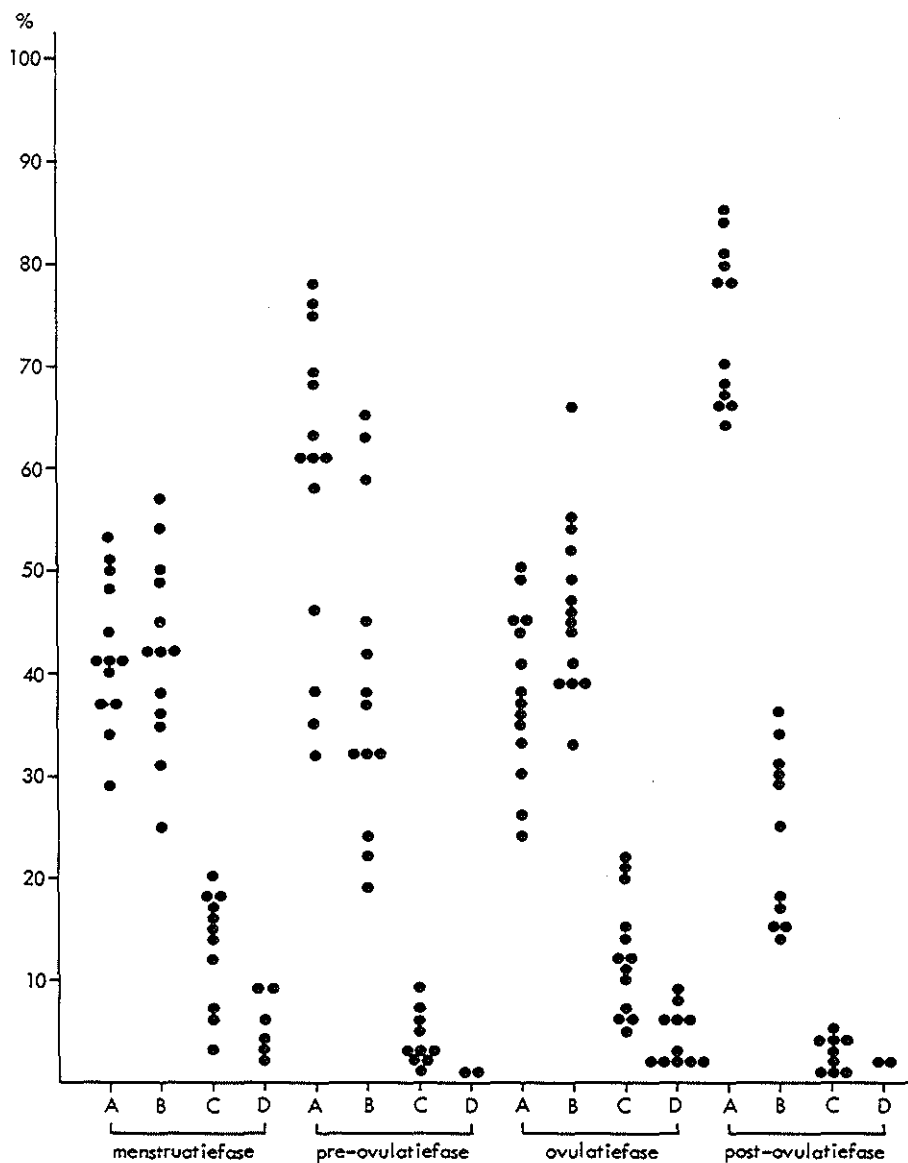


Fig.6.2. De procentuele verdeling van de spike voltages in de cyclus van de verschillende proefpersonen.

A= percentage spikes van 20-100 microvolt  
 B= " " " 100-200 "  
 C= " " " 200-300 "  
 D= " " " 300 en meer"

In fig.6.3 worden de maximaal bereikte voltages per proefpersoon in de verschillende fasen van de cyclus weergegeven. Hieruit blijkt dat in de menstruatie fase ongeveer 16 procent van de spikes een voltage heeft van meer dan 200 microvolt. In figuur 6.4 worden de aantallen spikes per minuut over de gehele cyclus weergegeven. Het aantal spikes is in de menstruatie fase lager dan in de overige fasen van de menstruele cyclus.

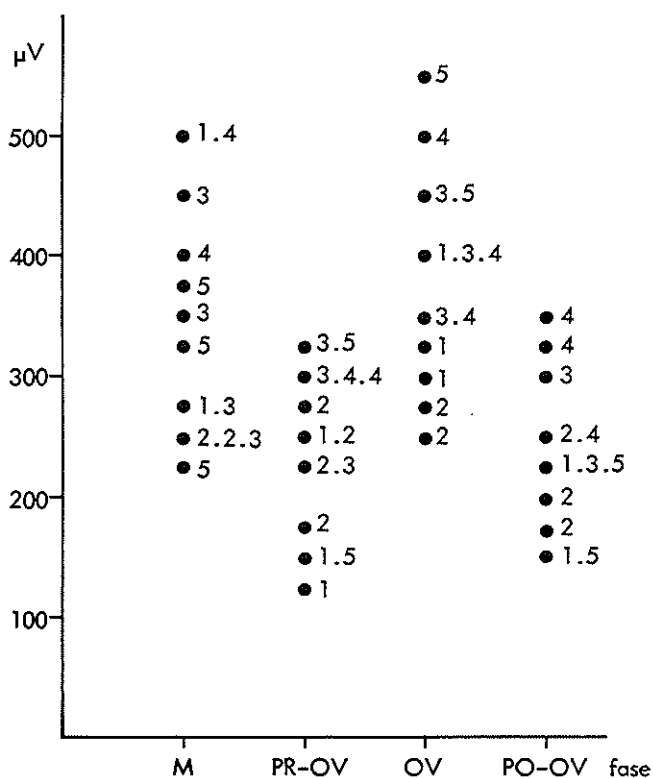


Fig.6.3. De maximale voltages in de cyclus die werden geregistreerd bij de verschillende proefpersonen (de cijfers corresponderen met het nummer van de proefpersoon).

Tabel 6.1.

Het aantal spikes per minuut in de menstruatie fase

| Meting | Proefpersoon |     |     |     |     |
|--------|--------------|-----|-----|-----|-----|
| nr.    | I            | II  | III | IV  | V   |
| 1      | 8,2          | 9,5 | 8,4 | 9,7 | 8,1 |
| 2      | 10,2         | 9,8 | 6,9 | -   | 6,7 |
| 3      | -            | 7,3 | 7,8 | 7,6 | 9,8 |

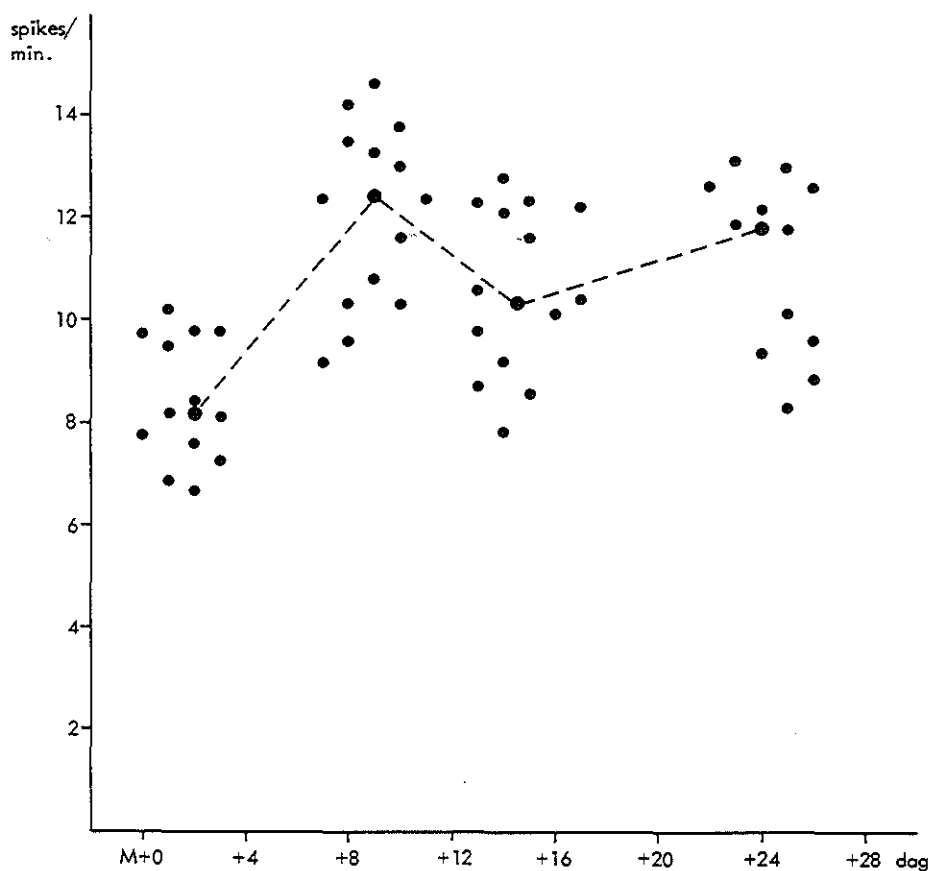


Fig.6.4. Het aantal geregistreeerde spikes per minuut in het verloop van de cyclus bij de verschillende proefpersonen.

Het gemiddelde aantal spikes per burst, de gemiddelde burstduur en de gemiddelde burstinhoud van de herhaalde metingen bij iedere proefpersoon wordt vermeld in tabel 6.2. Het gemiddelde aantal spikes per burst varieert van ongeveer 7 tot 11, met een grote variatie binnen de proefpersoon. De gemiddelde burstduur ligt tussen 0.24 en 0.37 minuten. De gemiddelde burstinhoud varieert tussen 850 en 1740  $\mu$ V met duidelijke verschillen tussen herhaalde metingen bij dezelfde persoon.

Tabel 6.2.

De gemiddelde waarden van variabelen van EHG en intra-uteriene druk in de menstruatie fase

| Proef<br>persoon | Electrohysterogram     |                          |                                  | Intra-uteriene druk<br>tijdens de contracties |                          |                                     |
|------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
|                  | spikes<br>per<br>burst | burst-<br>duur<br>(min.) | burstin-<br>houd, mi-<br>crovolt | intensi-<br>siteit<br>(mmHg)                  | ampli-<br>tude<br>(mmHg) | duur van<br>de druk-<br>golf (min.) |
| I                | 10,2                   | 0,34                     | 1740                             | 37                                            | 25                       | 2,20                                |
| I                | 8,4                    | 0,28                     | 1150                             | 33                                            | 18                       | 1,00                                |
| II               | 6,8                    | 0,26                     | 900                              | 39                                            | 16                       | 0,40                                |
| II               | 9,6                    | 0,30                     | 1390                             | 61                                            | 36                       | 1,30                                |
| II               | 8,1                    | 0,28                     | 1020                             | 37                                            | 30                       | 1,50                                |
| III              | 7,2                    | 0,27                     | 850                              | 45                                            | 20                       | 0,90                                |
| III              | 6,4                    | 0,24                     | 800                              | 23                                            | 20                       | 0,50                                |
| III              | 9,2                    | 0,30                     | 1400                             | 54                                            | 38                       | 1,20                                |
| IV               | 10,4                   | 0,33                     | 1420                             | 51                                            | 46                       | 1,50                                |
| IV               | 6,5                    | 0,24                     | 940                              | 31                                            | 26                       | 1,20                                |
| V                | 11,2                   | 0,37                     | 1680                             | 59                                            | 47                       | 1,90                                |
| V                | 7,2                    | 0,29                     | 1020                             | 39                                            | 24                       | 0,80                                |
| V                | 8,9                    | 0,31                     | 1120                             | 34                                            | 20                       | 1,30                                |

De gemiddelde gemeten variabelen van de intra-uteriene druk tijdens de contracties zijn eveneens samengevat in tabel 6.2. De basale druk - het verschil tussen intensiteit en amplitude - ligt gemiddeld op 15 mmHg. Ook hier zijn er duidelijke verschillen tussen bij één proefpersoon herhaalde metingen. Het contractiepatroon, met intensiteiten tussen 15 en 90 mmHg en rustdrukken variërend van 0 tot 20 mmHg, vertoont het door Hendricks (1964) en Bengtsson (1968) beschreven beeld van "labor-like" of "pre-labor like" contracties. De contracties tijdens de baring worden door Baumgarten (1976) ingedeeld in drukgolven type I (asymmetrisch, stijgfase trager dan de relaxatiefase), type II (symmetrisch) en type III (asymmetrisch, stijgfase sneller dan de relaxatiefase). Een dergelijke indeling was overigens in 1886 al gegeven door Schatz. Als wij deze indeling toepassen op de "labor-like" contracties tijdens de menstruatie fase, blijkt dat vooral type II voorkomt, doch ook type III regelmatig wordt gezien (fig. 6.1). Type I werd in ons materiaal niet waargenomen. Bij drukgolven van het type III eindigt de relaxatiefase meestal aan het begin van de volgende drukgolf; er is dan nauwelijks sprake van een rustperiode tussen twee drukgolven in, zoals die meestal wel wordt gezien bij een drukpatroon van het type II. Ook kan er in de relaxatiefase van de drukgolf alweer een volgende burst optreden, waardoor op de dalende flank van de drukgolf een nieuwe golf ontstaat, dus nog voor de druk het rustniveau heeft bereikt. Deze gesuperponeerde drukgolven zijn altijd kleiner dan de voorafgaande (zie fig. 6.1).

Er is in iedere registratie een duidelijk verband tussen de elektrische activiteit en de contractie. De contractie begint ongeveer 10 seconden na het begin van de burst. Het einde van de burst valt meestal voor en soms samen met het maximum van de contractie (zie fig. 6.1). Wanneer van elke proefpersoon het aantal spikes per burst, de burstduur

en de burstinhoud wordt uitgezet tegen de variabelen van de contractie blijkt er een significante positieve correlatie te bestaan (toets van Spearman). Als voorbeeld is het verband tussen de burstinhouden en de duur van de bijbehorende contracties van één proefpersoon weergegeven in fig.6.5.

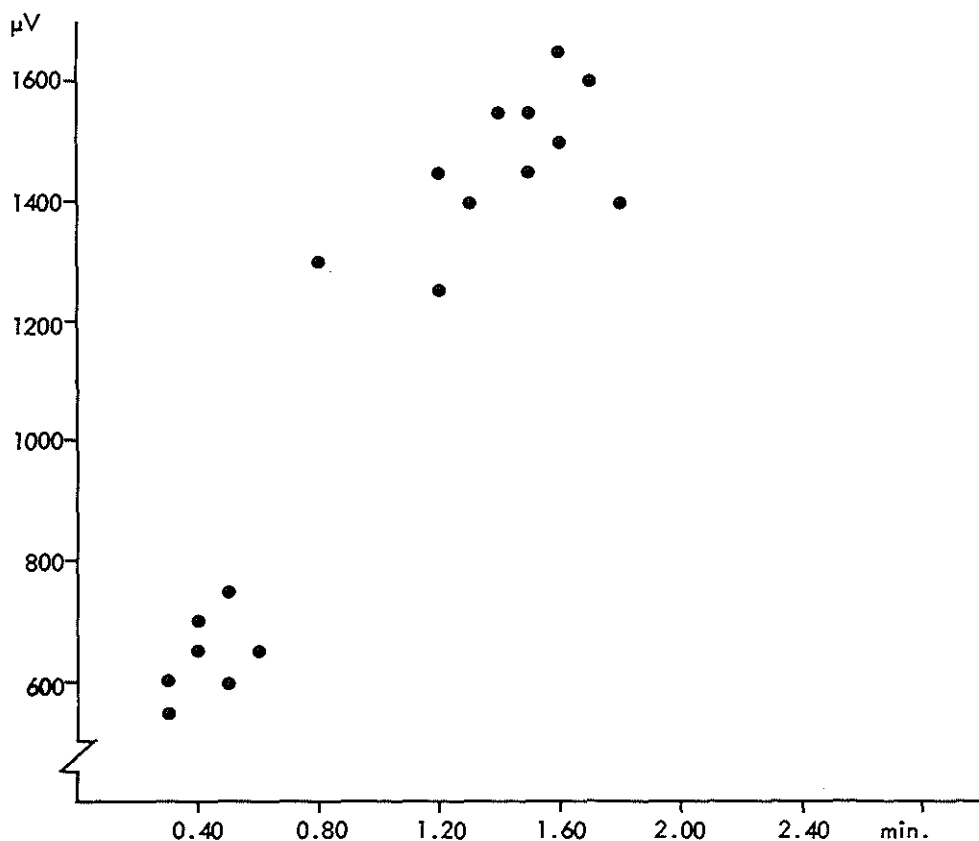


Fig.6.5. De totale burstinhoud en de duur van de gelijktijdig geregistreerde contracties bij één proefpersoon. Er bestaat een significante positieve correlatie (toets van Spearman:  $p < 0,001$ ).

Alle elektrische variabelen zijn in deze cyclusfase onderling significant positief gecorreleerd (toets van Spearman). Dit is zonder meer begrijpelijk, omdat tussen de bursts vrijwel geen spikes worden gezien. Het aantal spikes per minuut zal dus bepalend zijn voor de burstduur. Gezien het vrij hoge percentage spikes met een voltage van meer dan 200  $\mu V$  zal het aantal spikes per minuut ook bepalend zijn voor de burstinhoud.

Het verband tussen de elektrische en de mechanische uterusactiviteit komt ook duidelijk naar voren, wanneer de resultaten van alle proefpersonen met elkaar worden vergeleken. Wanneer het gemiddelde aantal spikes per burst wordt uitgezet tegen de gemiddelde duur van de contractie (fig. 6.6) wordt een duidelijke toeneming gezien van de duur bij het toenemen van het aantal spikes per burst.

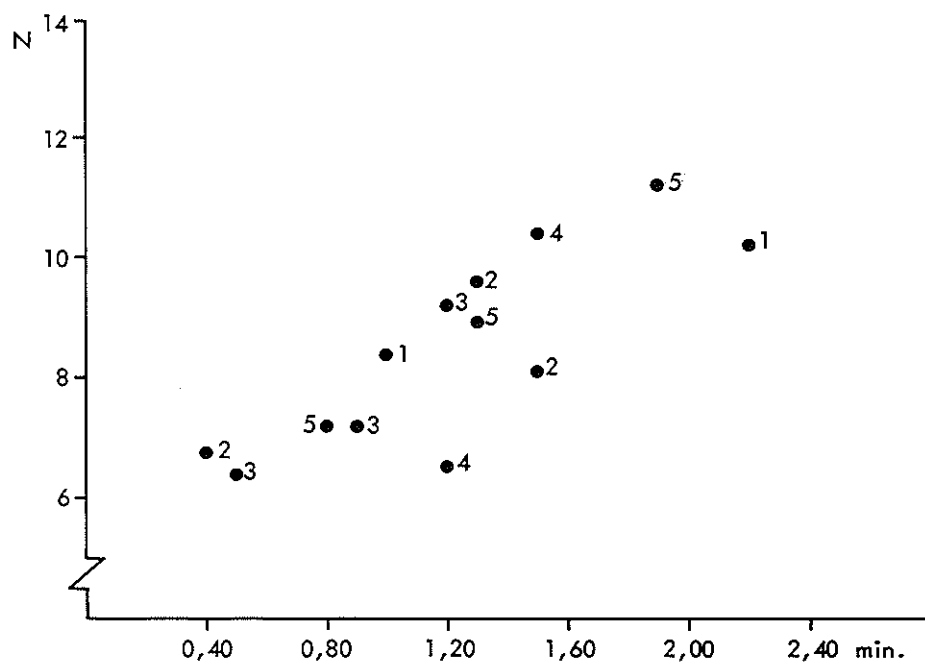


Fig. 6.6. Het gemiddelde aantal spikes per burst en de gemiddelde duur van de contractie in de menstruatie fase.

Eenzelfde positieve samenhang wordt waargenomen voor wat betreft de intensiteit en amplitude van de drukcurve, zoals weergegeven in fig. 6.7. Ook hier worden bij het toenemen van het gemiddeld aantal spikes per burst hogere waarden gevonden voor de gemiddelde intensiteit en de gemiddelde amplitude van de contractie. Er lijkt visueel een positieve correlatie te bestaan tussen de elektrische activiteit, weergegeven in het aantal spikes per burst, en de intra-uteriene druk. Zoals reeds gezegd, is de statistische toetsing van deze correlatie niet zinvol, omdat het slechts 5 onafhankelijke steekproeven betreft.

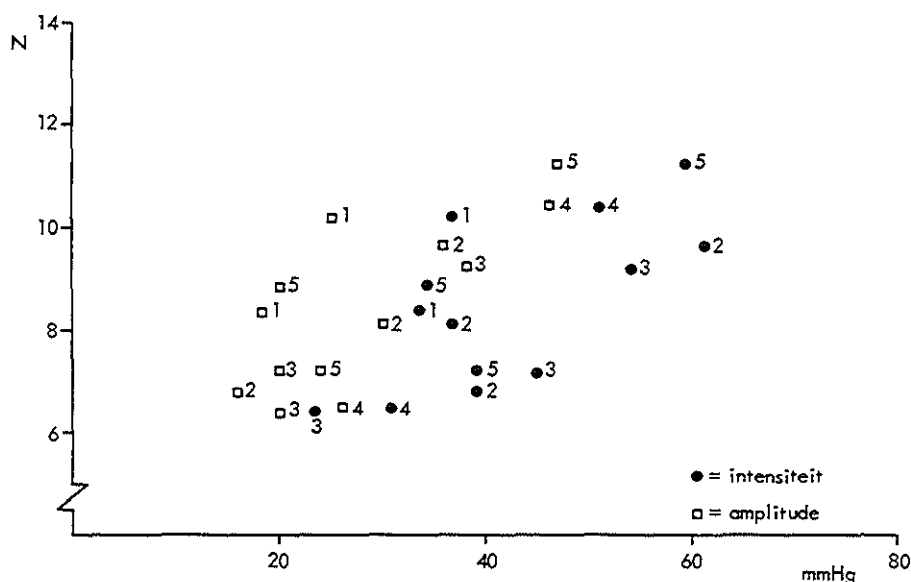


Fig.6.7. Het gemiddelde aantal spikes per burst en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties in de menstruatie fase bij de verschillende proefpersonen.

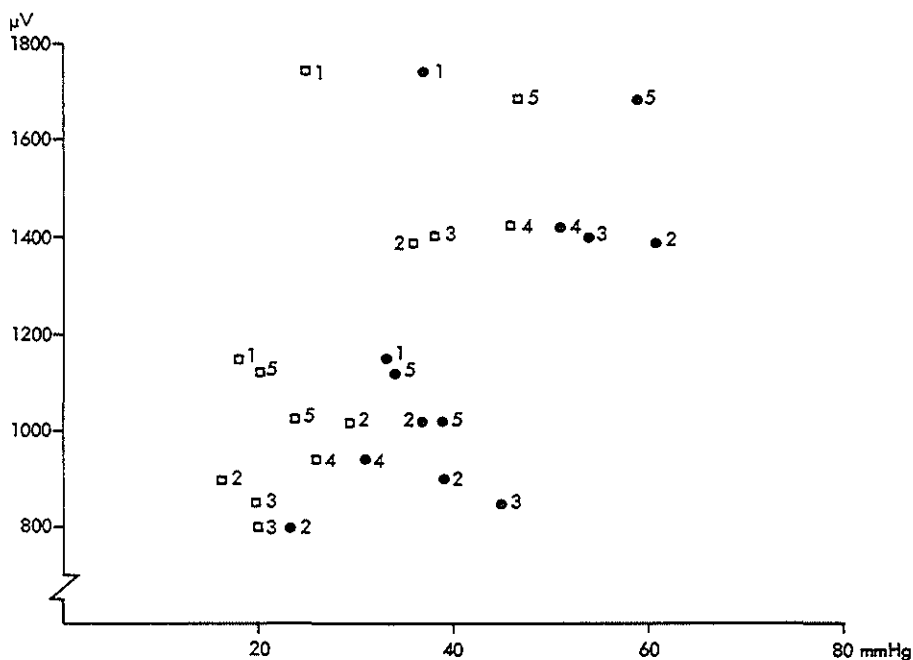


Fig.6.8. De gemiddelde burstinhoud en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties in de menstruatie fase.

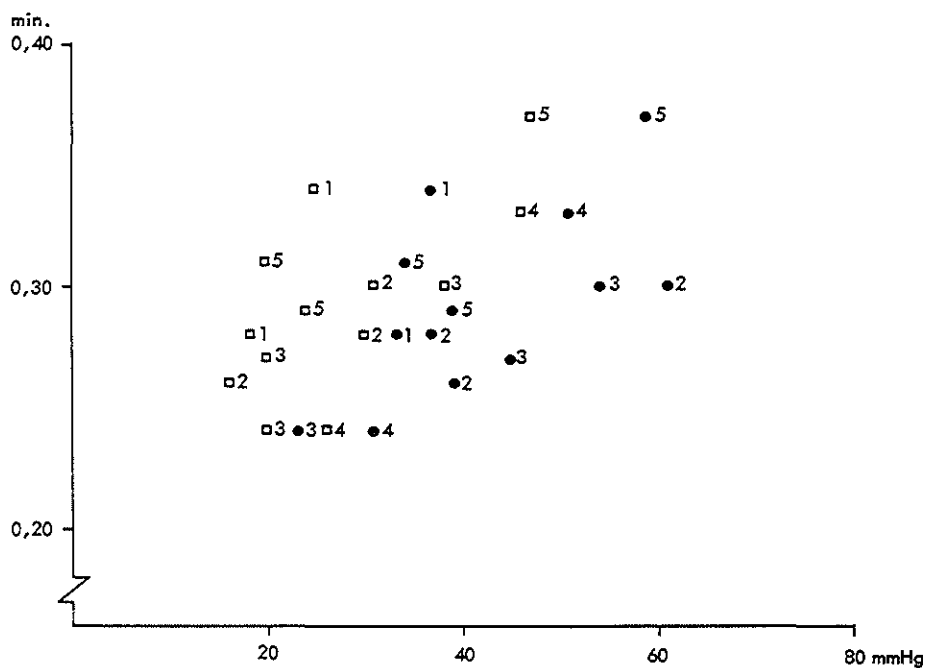


Fig.6.9. De gemiddelde burstduur en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties in de menstruatie fase.

Zoals kan worden verwacht is er, evenals dat binnen één persoon het geval is, ook tussen de proefpersonen een positieve samenhang tussen de gemiddelde burstduur, respectievelijk de gemiddelde burstinhoud, en de variabelen van de contractie. De relatie tussen gemiddelde burstinhoud en duur, respectievelijk gemiddelde intensiteit en amplitude van de intra-uteriene druk is weergegeven in fig.6.8 en fig.6.9.

#### 6.1.2. de pre-ovulatie fase

Alle metingen van de uterusactiviteit in deze fase van de cyclus vonden plaats op of tussen de 8e en de 11e dag na het begin van de menstruatie. In deze periode wordt, in vergelijking met de voorafgaande menstruatie fase, een geheel ander beeld van de elektrische en mechanische activiteit gezien (fig.6.10).

De bursts van elektrische activiteit, afgewisseld door perioden van weinig of geen activiteit, hebben plaats gemaakt voor continue elektrische activiteit in het myometrium, wat tot uiting komt in een voortdurende reeks van spikes met voltages variërend tussen 15 en 300 microvolt. Het aantal spikes per minuut (tabel 6.3) ligt gemiddeld hoger dan in andere fasen van de cyclus(zie fig. 6.4), terwijl het gemiddelde maximumvoltage dat werd gemeten, lager is dan in de voorafgaande fase(fig.6.3).Het percentage spikes met een voltage groter of gelijk aan 200 microvolt is gemiddeld 3%(fig.6.2).

De registraties van de intra-uteriene druk geven een beeld van kleine drukgolven, meestal variërend van 5 tot 15 mmHg, met af en toe golven van 20 tot 30 mmHg.De basale druk is daarbij iets hoger dan in de menstruatie fase, n.l. rond 20 mmHg.

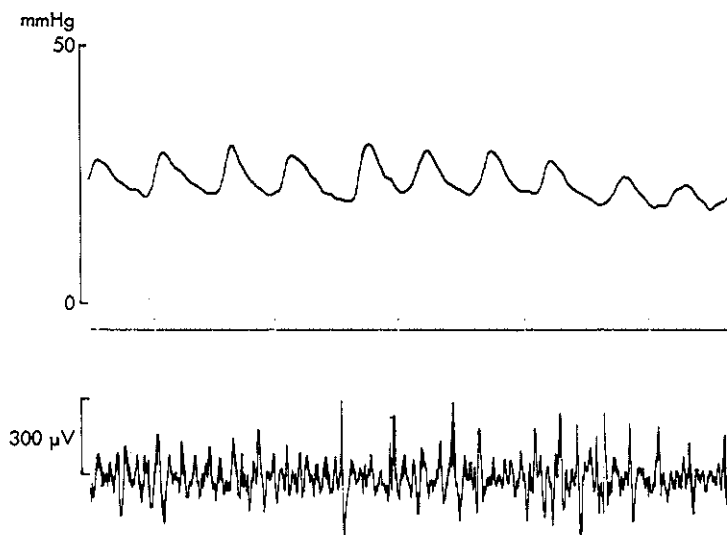


Fig.6.10. Registratie van de elektrische activiteit en de intra-uteriene druk in de pre-ovulatie fase.

Tabel 6.3.

Het aantal spikes per minuut in de pre-ovulatie fase

| Meting | Proefpersoon |      |      |      |      |
|--------|--------------|------|------|------|------|
| nr.    | I            | II   | III  | IV   | V    |
| 1      | 13,0         | 10,3 | 12,4 | -    | 10,3 |
| 2      | 9,6          | 9,2  | 14,6 | 14,6 | 13,3 |
| 3      | 13,5         | 13,8 | 10,8 | 11,6 | 12,4 |

Visueel is er geen enkel systematisch verband tussen de elektrische activiteit en de contracties. Wanneer echter de registraties met elkaar worden vergeleken door het aantal spikes per minuut uit te zetten tegen de variabelen

van de intra-uteriene druk tijdens de contractie lijkt er toch een positieve relatie te bestaan tussen het aantal spikes en de gemiddelde intensiteit van de contractie (fig. 6.11); bij een groter aantal spikes per minuut wordt een gemiddeld hogere intensiteit van de druk gemeten, terwijl ook de gemiddelde amplitude van de afzonderlijke drukgolven een stijgend verloop toont. Dat deze relatie niet binnen één proefpersoon kan worden aangetoond wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de geringe variatie van zowel het aantal spikes per minuut als van de intensiteit of amplitude van de contractie. De duur van de afzonderlijke contracties waaruit de drukcurve is opgebouwd verschilt ook tussen de proefpersonen zo weinig dat geen verband tussen aantal spikes per minuut en de duur van de contractie kan worden aangetoond.

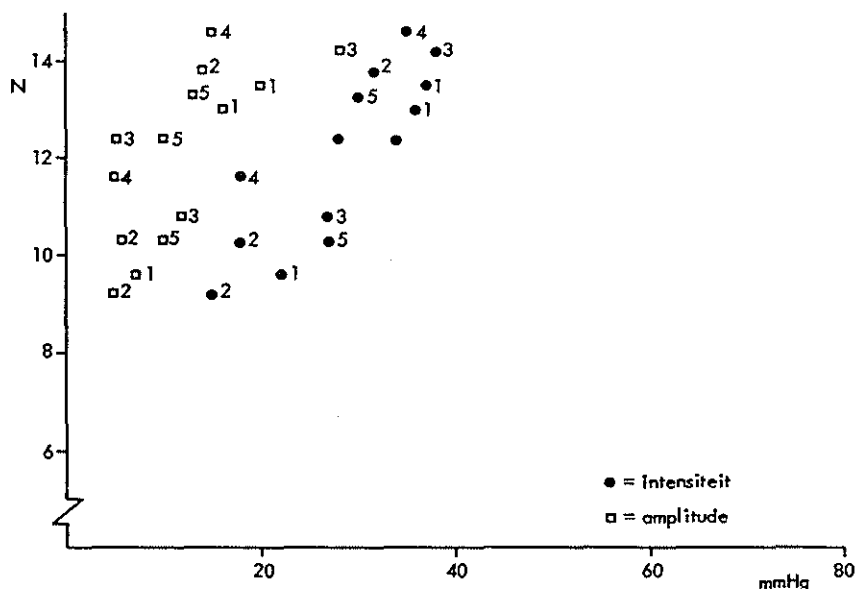


Fig. 6.11. Het aantal spikes per minuut en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties in de pre-ovulatie fase.

### 6.1.3. de ovulatie fase

Registratie van de uterusactiviteit in deze cyclus fase vond plaats op of rond het aan de hand van de basale temperatuurscurve geschatte tijdstip van ovulatie. Bij de vijf proefpersonen was dit tussen de 12e en 18e dag van de cyclus.

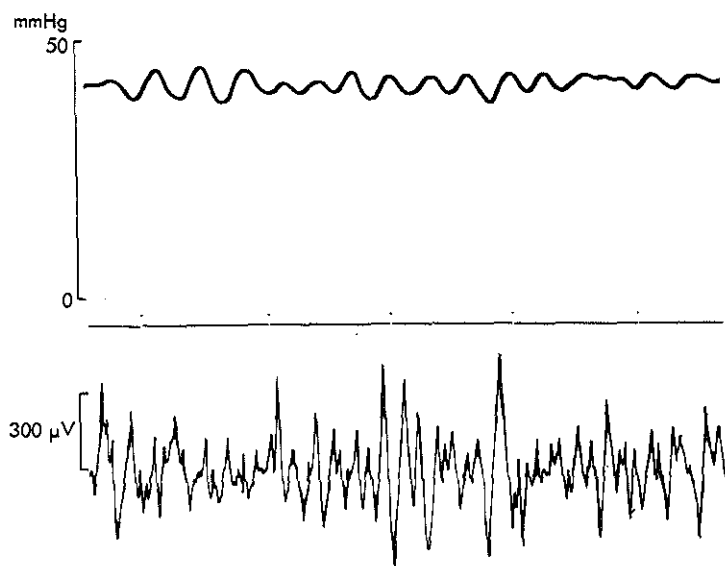


Fig.6.12. Registratie van de elektrische activiteit en intra-uteriene druk in de ovulatie fase.

Ook in deze periode is er sprake van een continue elektrische activiteit (fig.6.12). Het gemiddelde aantal spikes per minuut ligt lager dan in de voorafgaande pre-ovulatoire periode (tabel 6.4) doch hoger dan in de menstruatie fase (fig. 6.4). De hoogste voltages van de uterusactiviteit in de menstruele cyclus worden in deze periode gemeten (fig.6.3). Het percentage spikes met een voltage van 200 microvolt en hoger is hier gemiddeld 16% (fig.6.2).

Tabel 6.4.

Het aantal spikes per minuut in de ovulatie fase

| Meting | Proefpersoon |      |      |     |      |
|--------|--------------|------|------|-----|------|
| nr.    | I            | II   | III  | IV  | V    |
| 1      | 12,3         | 12,1 | 10,6 | 9,2 | 12,8 |
| 2      | 7,9          | 8,6  | 10,1 | 8,7 | 12,4 |
| 3      | 10,4         | -    | 12,2 | 9,8 | 11,6 |

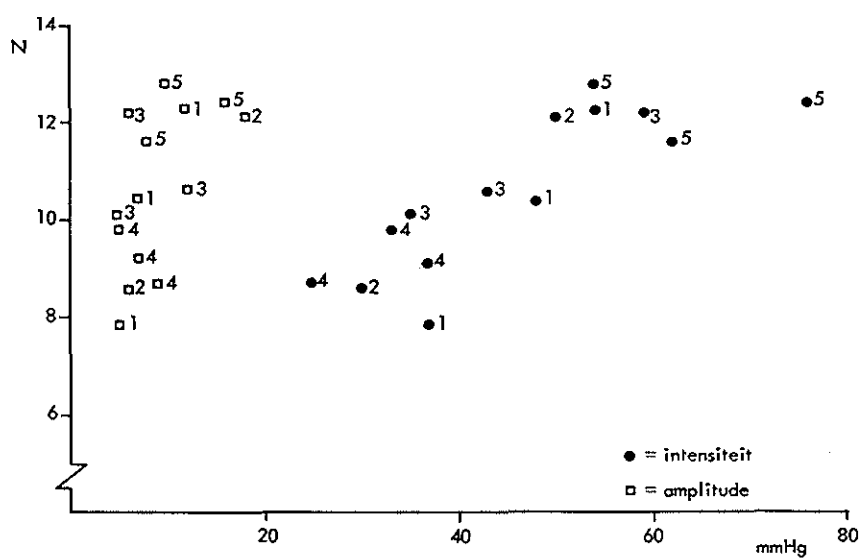


Fig. 6.13. Het aantal spikes per minuut en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties in de ovulatie fase.

Het contractiepatroon laat in veel gevallen een zekere periodiciteit zien; reeksen van kleinere drukgolven worden afgewisseld door drukgolven met een amplitude die 5 à 10 mmHg hoger ligt. Deze periodiciteit wordt niet in het elektrisch signaal teruggevonden. De basale druk is in deze fase het hoogste van de gehele cyclus met waarden van 20 - 60 mmHg, gemiddeld rond 40 mmHg (tabel 6.6). Tijdens de meting worden soms schommelingen van de basale druk van 10 tot 15 mmHg waargenomen. De kleinste amplitudes van de drukcurve worden gezien 2 tot 3 dagen na het tijdstip van de berekende ovulatiedatum.

Bij de afzonderlijke proefpersonen kan visueel geen verband tussen de variabelen van de intra-uteriene druk tijdens de contracties en de geregistreeerde elektrische activiteit worden aangetoond. Bij vergelijking van de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties en het aantal spikes per minuut gemeten bij alle proefpersonen (fig. 6.13) worden de hoogste intensiteiten en amplitudes gezien bij het grootste aantal spikes per minuut, zodat ook in deze cyclusfase een verband tussen de elektrische activiteit en de intra-uteriene druk lijkt te bestaan, dat echter niet in de individuele registraties tot uiting komt.

#### 6.1.4. de post-ovulatie fase

In de post-ovulatie fase werden registraties van de uterus-activiteit gemaakt tussen de 20e en de 26e dag na het begin van de menstruatie.

Het electrohysterogram vertoont een continue reeks van spikes met voltages variërend met 15 tot 350 microvolt en lijkt het meest op dat van de pre-ovulatie fase (fig. 6.14). Het aantal spikes per minuut (tabel 6.5) lijkt gemiddeld lager te liggen dan in de pre-ovulatie fase, maar hoger dan in de menstruatie- en ovulatiefase (fig. 6.3). Het percentage spikes met een voltage van 200 microvolt of meer

Tabel 6.5.

Het aantal spikes per minuut in de post-ovulatie fase

| Meting | Proefpersoon |      |      |      |      |
|--------|--------------|------|------|------|------|
| nr.    | I            | II   | III  | IV   | V    |
| 1      | 13,2         | 9,4  | 8,9  | -    | 9,6  |
| 2      | -            | 12,2 | 11,9 | 10,1 | 11,8 |
| 3      | 12,6         | 13,0 | -    | 12,6 | 8,3  |

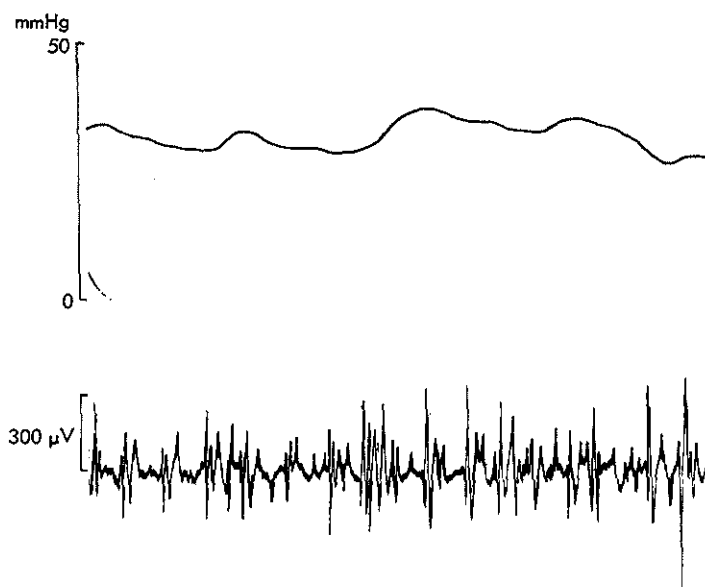


Fig.6.14. Registratie van de elektrische activiteit en intra-uteriene druk in de post-ovulatie fase.

(gemiddeld ongeveer 2.5% is vrijwel gelijk aan dat in de pre-ovulatie fase, doch duidelijk lager dan dat in de menstruatie en de ovulatie fase(fig.6.2). De waarden van de maximumvoltages komen overeen met die van de pre-ovulatie fase (fig.6.3).

De intra-uteriene druk vertoont in deze fase van de cyclus vaak een wat grillig patroon, met grote en kleinere golven. De basale druk vertoont overeenkomst met die van de pre-ovulatie periode; de laagste basale drukken worden gemeten naarmate de cyclus verder is gevorderd. De afzonderlijke contracties worden met het vorderen van de cyclus groter en bereiken waarden tot 50 mmHg.

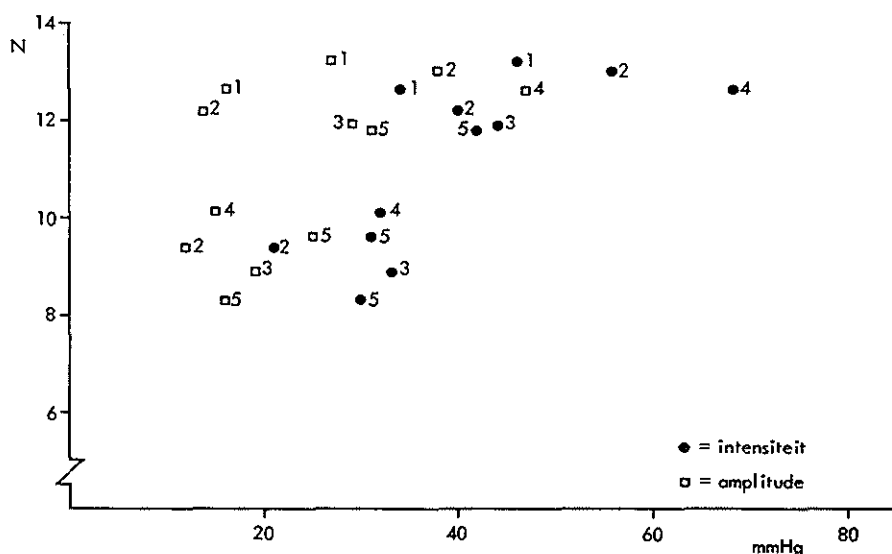


Fig.6.15. Het aantal spikes per minuut en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties in de post-ovulatie fase.

Ook in deze cyclusfase kan binnen een registratie visueel geen systematisch verband tussen de variabelen van de contracties en de elektrische activiteit worden aangetoond. Wanneer echter de gemiddelde intensiteit en amplitude van de intra-uteriene druk tijdens de contracties van elke proefpersoon worden uitgezet tegen het aantal spikes per minuut (fig.6.15) worden de hoogste waarden van intensiteit en amplitude gezien bij het grootste aantal spikes per minuut. Tegen het einde van de post-ovulatie fase worden soms reeds de eerste aanduidingen van burstactiviteit gezien (fig.6.14).

#### 6.1.5. bespreking

In de onderzochte fasen van de menstruele cyclus werden verschillende kenmerkende patronen gezien, zowel in het EHG als in de gelijktijdig geregistreerde intra-uteriene druk. Deze patronen vertonen, zowel bij herhaalde metingen bij één proefpersoon alsook bij vergelijking van de proefpersonen onderling, kwalitatief een grote mate van overeenkomst. Kwantitatief blijken er echter belangrijke verschillen te zijn, niet alleen tussen de proefpersonen maar ook bij vergelijking van de metingen bij één proefpersoon in opeenvolgende cycli. Deze verschillen komen voor wat betreft het EHG het meest uitgesproken naar voren in de gemeten voltages; het aantal spikes per minuut varieert veel minder.

Deze interindividuele variatie zal voor een deel kunnen worden toegeschreven aan verschillen in de localisatie van de elektroden in het myometrium. Hierop wordt in hoofdstuk 6.2.5. nader ingegaan. Ook de intra-individuele variatie kan hierdoor gedeeltelijk worden verklaard, terwijl verder de metingen meestal niet op exact hetzelfde tijdstip in de cyclus werden herhaald.

De resultaten van de metingen van de intra-uteriene druk komen overeen met die van Braaksma (1970) en Hein (1972). De gevonden waarden zijn samengevat in tabel 6.6.

Tabel 6.6.

De intra-uteriene druk in de verschillende fasen v.d.cyclus

| fase v.d.cyclus   | menstru-<br>atie | pre-ovu-<br>latoir | ovula-<br>toir | post-<br>ovulatoir |
|-------------------|------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| basale druk(mmHg) | 0-20             | 10-30              | 20-60          | 10-30              |
| intensiteit(mmHg) | 15-90            | 25-80              | 25-80          | 20-70              |
| amplitude(mmHg)   | 10-80            | 5-30               | 5-20           | 10-50              |
| duur(in sec.)     | 15-120           | 10-20              | 10-15          | 10-60              |

De meest karakteristieke lectrische- en drukpatronen worden gezien tijdens de menstruatie. Het patroon van de uterusactiviteit tijdens deze fase van de cyclus wordt gekenmerkt door bursts en "labor-like" contracties en vertoont grote overeenkomst met het patroon van de activiteit tijdens de normale baring, zoals dat door Wolfs en Van Leeuwen(1979) is beschreven. Gedurende de menstruatie bestaat dezelfde één-op-één relatie van elektrische activiteit en intra-uteriene druk als tijdens de baring wordt gezien. De elektrische activiteit is beperkt tot de stijgfase van de drukcurve, waarbij de laatste spikes meestal samenvallen met de top van deze curve, dus met het begin van de relaxatiefase.

Het ligt voor de hand te veronderstellen, dat de zowel tijdens de menstruatiefase als tijdens de baring optredende gecoördineerde uterusactiviteit in verband staat met het uitdrijven van uterusinhoud. In de overige fasen van de cyclus is van uitdrijving van uterusinhoud geen sprake en wordt een heel andere activiteitspatroon gezien. Er is steeds een continue, ongecoördineerde activiteit van vele myometriummcellen, wat zich uit in een voortdurende reeks van spikes.

Weliswaar verandert de frequentie van de optredende spikes over de cyclus, maar perioden zonder activiteit, zoals tijdens de menstruatie, worden niet gezien. Door de continu aanwezige activiteit van myometriumcellen treedt een stijging op van de basale druk, te vergelijken met de continue activiteit, die optreedt tijdens de baring bij overstimulatie met oxytocine. Daarbij verdwijnen de bursts, de basale druk loopt op en de contracties worden kleiner (Wolfs en Van Leeuwen, 1979).

De basale druk is tijdens de ovulatie fase het hoogst; hoewel het aantal spikes per minuut dan lager is dan in de voorafgaande of volgende fase, is het percentage spikes met een voltage van 200 microvolt of meer dan juist het hoogst.

Uitsluitend in de menstruatie fase konden in de registraties van elke proefpersoon correlaties tussen de variabelen van het EHG en die van de intra-uteriene druk worden aangetoond. Wel lijkt een dergelijk verband ook in de overige cyclusfasen te bestaan, doch uitsluitend bij vergelijking van de - herhaalde - metingen van alle proefpersonen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de geringe variatie van de variabelen, vooral van de intra-uteriene druk, in een bepaalde fase binnen één proefpersoon.

Het ontbreken van kwantitatieve gegevens in de literatuur maakt vergelijking van onze resultaten met die van anderen onmogelijk. Kwalitatieve vergelijking is voor dit longitudinale onderzoek eveneens niet mogelijk, daar voor zover wij konden nagaan, een dergelijk onderzoek niet eerder is uitgevoerd. Wel zijn er, overigens weinig, gegevens bekend uit transversale onderzoeken; hierop wordt in paragraaf 6.2.5 teruggekomen.

## 6.2. Het transversale onderzoek

De uitvoer van de automatisch verwerkte variabelen van het transversale onderzoek vond op de volgende wijze plaats (zie hoofdstuk 5).

- een plot van het signaal tegen de tijd, waarin bovendien de berekende voortschrijdende grootheden als RMS-waarde en aantal spikes per minuut werden aangegeven.
- een lijst van de berekende waarden van de variabelen.
- een histogram van de procentuele verdeling van de spike-voltages.
- een plot van de kruiscorrelatie tussen het EHG en de intra-uteriene drukcurve.

De resultaten, die in de vier onderzochte cyclusfasen werden verkregen, zullen per fase worden besproken. Bij toetsing van de variabelen, verkregen met naaldelectroden en met een IUD voorzien van elektroden, werden geen significante verschillen tussen de resultaten van beide methoden aangetoond (toets van Wilcoxon). De resultaten van alle 41 registraties uit het transversale onderzoek werden derhalve samengevoegd en bij de bespreking wordt geen onderscheid gemaakt tussen beide methoden.

### 6.2.1. de menstruatie fase

Er werden in deze fase in totaal 13 metingen verricht, bij 13 verschillende proefpersonen. Evenals bij het longitudinale onderzoek worden in de menstruatie fase uitsluitend bursts gezien, met een duidelijke samenhang met de intra-uteriene drukcurve. Figuur 6.16 toont de gemiddelde procentuele verdeling van de spikes voor wat betreft hun voltages in de verschillende fasen van de cyclus. De maximale voltages van de spikes variëerden van 250 - 550 microvolt.

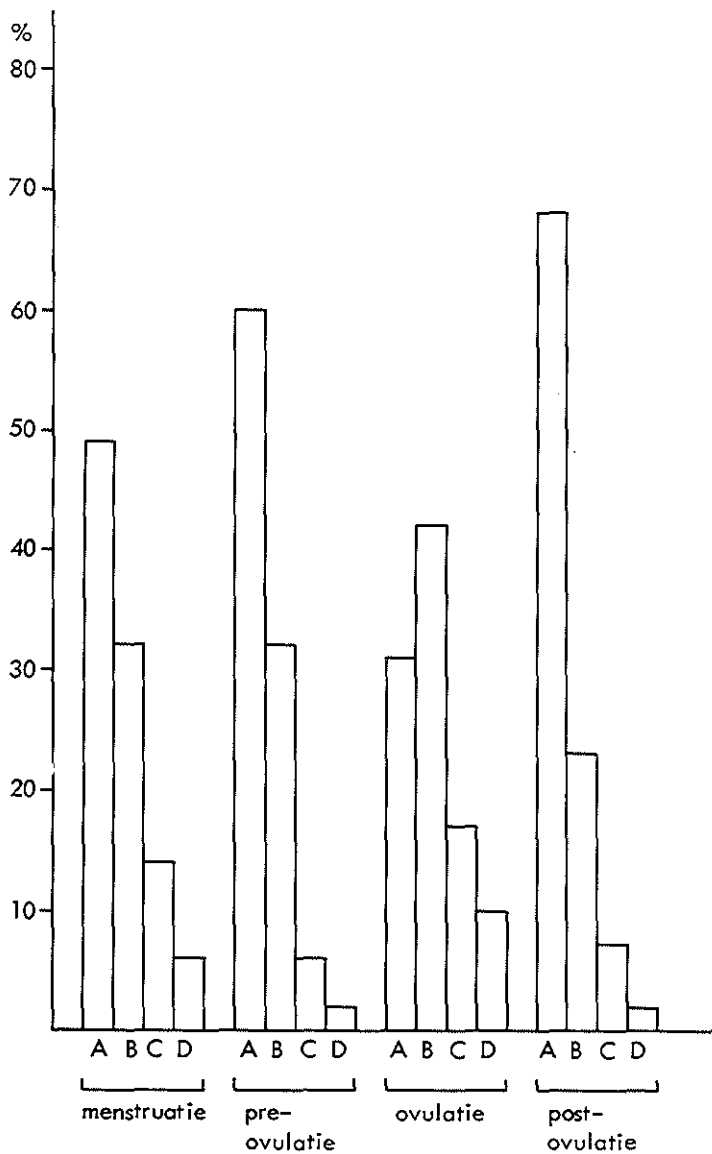


Fig.6.16. De gemiddelde procentuele verdeling van de spike voltages.  
 A= perc.spikes van 20-100 microvolt; B= perc.100-200 micro-  
 volt; C= perc.200-300 microvolt en D= perc.spikes van 300 of  
 meer microvolt.

In Figuur 6.17 worden de maximum bereikte voltages over alle fasen van de cyclus weergegeven. Het percentage spikes met een voltage van meer den 200 microvolt be- draagt in deze periode ongeveer 20 procent(fig.6.16).

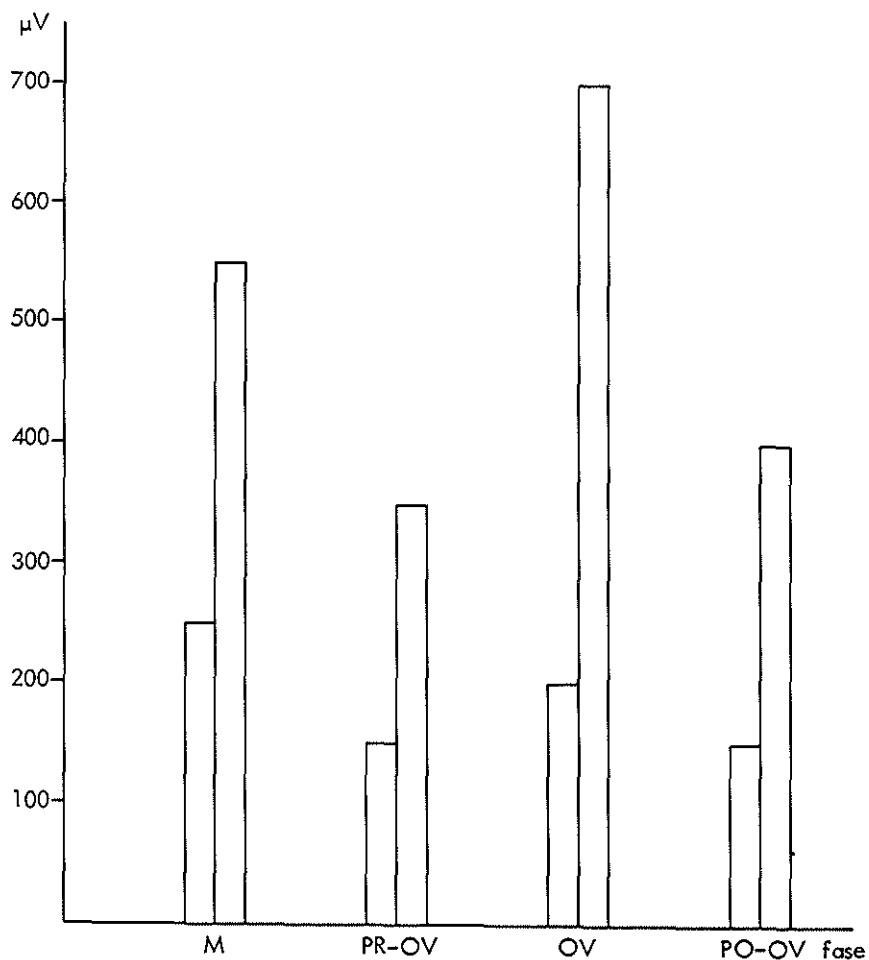


Fig.6.17. De maximale voltages,die werden geregistreerd in het transversale onderzoek.

Het aantal spikes per minuut in deze fase ten opzichte van andere fasen wordt weergegeven in tabel 6.7 en figuur 6.18. Het aantal spikes per minuut ligt tussen 7,3 en 10,9. Het hoogste aantal wordt gezien in de IUD groep; zoals gezegd is het verschil met de groep gemeten met naaldelectroden echter niet significant. Uit tabel 6.8 blijkt dat het gemiddelde aantal spikes per burst varieert van 5,7 tot 10,5. De gemiddelde burstduur ligt tussen 0,21 en 0,39 minuten, terwijl de totale burstinhoud in microvolts in het transversale onderzoek niet afzonderlijk is berekend maar is uitgedrukt in de RMS-waarde.

De contracties in deze cyclusfase zijn van het "laborlike" type en volgens de indeling van Baumgarten(1976) worden uitsluitend type II en type III gezien.

Zoals beschreven in hoofdstuk 5 werd de correlatie berekend tussen de RMS-waarde van het EHG en de intensiteit van de intra-uteriene druk. De gemiddelde intensiteiten en amplitudes van de intra-uteriene druk tijdens de contracties zijn vermeld in tabel 6.8. De coëfficiënten van de maximale correlaties tussen de RMS-waarden en de intensiteiten van de intra-uteriene druk, evenals de tijdsverschuiving (lag time) waarbij deze correlaties werden verkregen, zijn eveneens weergegeven in tabel 6.8. De lag time geeft aan het tijdsverschil tussen het begin van de burst en het begin van de stijgende flank van de drukcurve. Behalve bij proefpersoon negen is er in alle registraties een duidelijk verband tussen het EHG en de intra-uteriene drukcurve. Statistische toetsing van de correlatie tussen het gemiddelde aantal spikes per burst en de gemiddelde intensiteit en amplitude toont eveneens een significante positieve correlatie(toets van Spearman,  $p < 0,01$ ).

Tabel 6.7

Het aantal spikes per minuut in de verschillende fasen van de cyclus in het transversale onderzoek

| menstruatie |      | pre-ovulatie |      | ovulatie |     | post-ovulatie |      |
|-------------|------|--------------|------|----------|-----|---------------|------|
| naald       | IUD  | naald        | IUD  | naald    | IUD | naald         | IUD  |
| 7,7         | 7,4  | 8,4          | 10,7 | 8,1      | 6,9 | 10,8          | 11,0 |
| 9,1         | 8,9  | 9,4          | 12,0 | 7,9      | 6,8 | 10,9          | 8,4  |
| 9,2         | 9,7  | 8,8          | 9,9  | 7,5      |     | 9,3           | 9,9  |
| 7,4         | 10,6 | 12,7         | 14,4 | 9,2      |     | 9,7           | 12,0 |
| 7,3         | 10,9 |              | 7,1  | 9,1      |     | 12,7          | 9,0  |
| 8,3         | 8,6  |              | 11,9 |          |     | 9,8           |      |
|             | 10,8 |              |      |          |     |               |      |

Tabel 6.8

De berekende variabelen van het electrohysterogram en de intra-uteriene druk in de menstruatie fase

| nr. | spikes per<br>burst | RMS<br>$\mu$ V | burst-<br>duur<br>(min.) | intensi-<br>teit<br>(mmHg) | ampli-<br>tude<br>(mmHg) | maximale<br>correlatie<br>coëfficiënt |       |
|-----|---------------------|----------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------|
| 1   | 6,2                 | 75,50          | 0,27                     | 30                         | 22                       | 0,81                                  | 7,05  |
| 2   | 6,4                 | 122,44         | 0,24                     | 31                         | 18                       | 0,59                                  | 5,04  |
| 3   | 8,3                 | 135,90         | 0,24                     | 43                         | 23                       | 0,50                                  | 5,04  |
| 4   | 6,8                 | 137,36         | 0,21                     | 36                         | 26                       | 0,63                                  | 2,52  |
| 5   | 8,0                 | 132,06         | 0,28                     | 41                         | 34                       | 0,76                                  | 4,12  |
| 6   | 9,6                 | 110,04         | 0,31                     | 59                         | 52                       | 0,79                                  | 6,35  |
| 7   | 7,3                 | 117,06         | 0,21                     | 40                         | 36                       | 0,77                                  | 6,05  |
| 8   | 5,7                 | 126,43         | 0,26                     | 29                         | 19                       | 0,69                                  | 7,56  |
| 9   | 10,5                | 150,90         | 0,39                     | 52                         | 47                       | 0,42                                  | 10,58 |
| 10  | 9,8                 | 131,62         | 0,29                     | 54                         | 45                       | 0,73                                  | 4,03  |
| 11  | 6,3                 | 170,82         | 0,26                     | 30                         | 15                       | 0,71                                  | 8,06  |
| 12  | 8,3                 | 165,91         | 0,25                     | 62                         | 54                       | 0,81                                  | 4,04  |
| 13  | 6,3                 | 131,60         | 0,21                     | 43                         | 30                       | 0,67                                  | 4,03  |

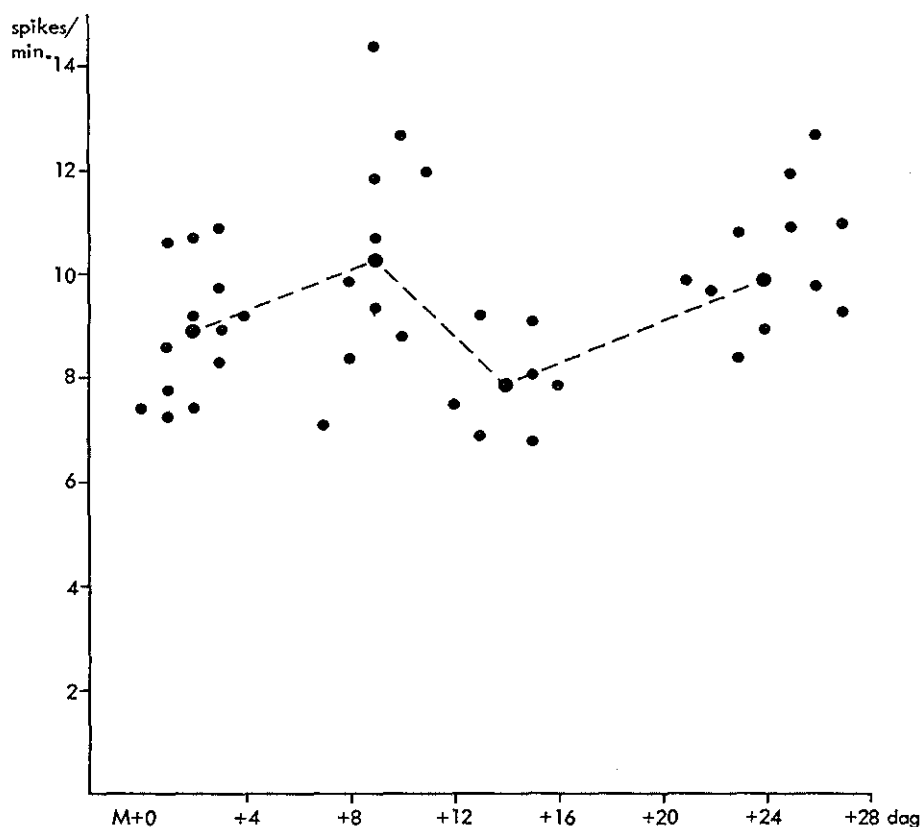


Fig.6.18. Het aantal geregistreeerde spikes per minuut over de gehele cyclus in het transversale onderzoek.

#### 6.2.2. de pre-ovulatie fase

Er werden 10 registraties gemaakt bij 10 verschillende proefpersonen in de periode van de 8e tot en met de 12e dag van de cyclus. Het EHG laat een continue elektrische activiteit zien, met spikes variërend in voltage van 20 tot maximaal 350 microvolt (fig.6.16 en 6.17). Het aantal spikes per minuut (tabel 6.7) lijkt hoger dan in de

overige fasen van de cyclus (fig.6.18) doch het verschil is net niet significant (Wilcoxon toets). Het gemiddelde percentage spikes met een voltage groter of gelijk aan 200 microvolt bedraagt hier ongeveer 8%.

De registraties van de intra-uteriene druk geven een basale druk, die gemiddeld ongeveer 25 mmHg hoger ligt dan in de menstruatie fase; het verschil is significant (toets van Wilcoxon,  $p < 0,01$ ). De uteruscontracties bereiken amplitudes van 5 tot 20 mmHg.

Het gemiddelde aantal spikes per minuut, de gemiddelde intensiteit en amplitude van de uteruscontracties en de maximale coëfficiënten van de correlatie tussen de intensiteit van de contracties en de elektrische activiteit (RMS-waarde) worden gegeven in tabel 6.9.

Tabel 6.9.

De berekende variabelen van het electrohysterogram en de intra-uteriene druk in de pre-ovulatie fase

| Electrohysterogram |                  |                 | Intra-uteriene druk tijdens contracties |                  | Correlatie             |                 |
|--------------------|------------------|-----------------|-----------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| nr.                | spikes per burst | RMS ( $\mu V$ ) | intensiteit (mmHg)                      | amplitude (mmHg) | correlatie coëfficiënt | lag time (sec.) |
| 1                  | 8,4              | 154,05          | 30                                      | 5                | 0,17                   | 1,51            |
| 2                  | 9,4              | 168,16          | 34                                      | 9                | 0,27                   | 8,62            |
| 3                  | 8,8              | 104,75          | 35                                      | 5                | 0,12                   | 11,71           |
| 4                  | 12,7             | 84,20           | 46                                      | 20               | 0,10                   | 2,11            |
| 5                  | 10,7             | 95,69           | 45                                      | 20               | 0,32                   | 3,02            |
| 6                  | 12,0             | 90,54           | 40                                      | 10               | 0,34                   | 2,97            |
| 7                  | 9,9              | 110,69          | 36                                      | 8                | 0,11                   | 8,57            |
| 8                  | 14,4             | 70,46           | 40                                      | 15               | 0,02                   | 12,36           |
| 9                  | 7,1              | 75,39           | 32                                      | 7                | 0,20                   | 2,06            |
| 10                 | 11,9             | 124,18          | 38                                      | 18               | 0,51                   | 3,02            |

De berekende maximale correlatiecoëfficiënten laten geen correlatie tussen de RMS-waarde van het EHG en de intensiteit van de intra-uteriene druk zien. Bij toetsing van de correlatie van het aantal spikes per minuut en de intensiteit van de uteruscontracties (toets van Spearman) blijkt er wel een significante positieve correlatie ( $p < 0.01$ ) te bestaan. Wanneer op overeenkomstige wijze de correlatie tussen het aantal spikes en de amplitude wordt berekend wordt eveneens een significante positieve correlatie ( $p < 0.02$ ) gevonden.

### 6.2.3. de ovulatie fase

In de periode van de 13e tot en met de 17e dag werden zeven registraties gemaakt bij zeven verschillende proefpersonen.

Het gemiddelde aantal spikes per minuut is weergegeven in fig. 6.18 en is significant lager dan dat in de pre-ovulatiefase (toets van Wilcoxon,  $p = 0.01$ ).

Uit figuur 6.16 blijkt dat in deze periode het percentage spikes met een voltage van meer dan 200 microvolt (gemiddeld 27%) het hoogst is, terwijl het percentage spikes met de laagste voltages (20 tot 100 microvolt) met 31 lager is dan in de andere fasen van de cyclus. Het maximale voltage dat in deze periode van de cyclus werd gezien, was 700 microvolt. Bij één van de onderzochte vrouwen werd geen hoger voltage dan 200 microvolt gemeten. Het aantal spikes in die registratie is echter 9,1 per minuut, wat een normaal aantal is in de ovulatie fase. Ook toont de drukcurve een beeld, dat past bij deze periode.

In alle zeven registraties wordt een patroon van uterine druk gezien, bestaande uit reeksen grotere contracties, afgewisseld met kleinere. De basale druk varieert in deze fase van de cyclus van 32 tot 55 mmHg en is significant hoger dan in de pre-ovulatie fase (toets van Wilcoxon,  $p < 0.01$ ).

Tabel 6.10

De berekende variabelen van het electrohysterogram en de intra-uteriene druk in de ovulatie fase

| Electrohysterogram |                 |          | Intra-uteriene druk tijdens contracties |                  | Correlatie             |                 |
|--------------------|-----------------|----------|-----------------------------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| nr.                | spikes per min. | RMS (mV) | intensiteit (mmHg)                      | amplitude (mmHg) | correlatie coëfficiënt | lag time (sec.) |
| 1                  | 8,1             | 123,16   | 55                                      | 10               | 0,14                   | 8,03            |
| 2                  | 7,9             | 112,94   | 60                                      | 5                | 0,20                   | 12,97           |
| 3                  | 7,5             | 154,39   | 54                                      | 8                | 0,28                   | 3,02            |
| 4                  | 9,2             | 91,58    | 57                                      | 15               | 0,20                   | 5,04            |
| 5                  | 9,1             | 100,78   | 56                                      | 12               | 0,25                   | 5,54            |
| 6                  | 6,9             | 98,29    | 42                                      | 8                | 0,21                   | 6,12            |
| 7                  | 6,8             | 153,34   | 38                                      | 6                | 0,19                   | 9,74            |

In tabel 6.10 wordt het aantal spikes per minuut, de intensiteit en amplitude van de intra-uteriene druk, als ook de berekende correlatiecoëfficiënt en lag time weergegeven. Uit de berekende correlatie van de RMS-waarde van het EHG en de variabelen van de intra-uteriene druk lijkt geen duidelijk verband tussen deze grootheden naar voren te komen. Wanneer het aantal spikes per minuut wordt getoetst tegen respectievelijk, de intensiteit en de amplitude van de drukcurve, blijkt er in beide gevallen wel een significante positieve correlatie te bestaan (toets van Spearman,  $p < 0.05$ ).

#### 6.2.4. de post-ovulatie fase

Bij 11 vrouwen werd een registratie van de uterusactiviteit in de post-ovulatie fase gemaakt, in een periode van de 22e tot en met de 28e dag van de menstruele cyclus.

Het aantal spikes per minuut(fig.6.18) is gemiddeld 10,3 en significant hoger dan in de ovulatie fase (toets van Wilcoxon,  $p < 0,01$ ).

Het percentage spikes met een voltage van 200 microvolt of meer (gemiddeld 9%) is in deze periode laag en komt overeen met dat in de pre-ovulatie fase (fig.6.16).

Ook de gemiddelde maximaal bereikte voltages komen overeen met die in de pre-ovulatie fase (fig.6.17).

Doordat enkele registraties tamelijk laat in de cyclus werden gemaakt, worden soms de eerste aanduidingen van bursts waargenomen. Ook kunnen dan contracties worden waargenomen zoals die tijdens de menstruatie worden gezien. Over het algemeen wordt in de post-ovulatie fase echter een wisselend patroon van vrij sterke contracties gezien, met af en toe een kleinere contractie.

Tabel 6.11

De berekende variabelen van het electrohysterogram en de intra-uteriene druk in de post-ovulatie fase

| Electrohysterogram |                       |                   | Intra-uteriene druk<br>tijdens contracties |                          | Correlatie                |                    |
|--------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|
| nr.                | spikes<br>per<br>min. | RMS<br>( $\mu$ V) | intensi-<br>siteit<br>(mmHg)               | ampli-<br>tude<br>(mmHg) | correlatie<br>coëfficiënt | lag time<br>(sec.) |
| 1                  | 10,8                  | 70,67             | 48                                         | 9                        | 0,45                      | 1,00               |
| 2                  | 10,9                  | 57,60             | 60                                         | 23                       | 0,22                      | 2,52               |
| 3                  | 9,3                   | 89,74             | 45                                         | 17                       | 0,32                      | 2,12               |
| 4                  | 9,7                   | 98,64             | 57                                         | 20                       | 0,28                      | 1,01               |
| 5                  | 12,7                  | 93,40             | 59                                         | 30                       | 0,11                      | 0,50               |
| 6                  | 9,8                   | 76,34             | 49                                         | 19                       | 0,21                      | 2,97               |
| 7                  | 11,0                  | 149,95            | 62                                         | 22                       | 0,20                      | 3,52               |
| 8                  | 8,4                   | 99,64             | 40                                         | 15                       | 0,40                      | 17,64              |
| 9                  | 9,9                   | 115,90            | 56                                         | 16                       | 0,30                      | 14,37              |
| 10                 | 12,0                  | 135,40            | 64                                         | 34                       | 0,31                      | 10,59              |
| 11                 | 9,0                   | 82,95             | 46                                         | 21                       | 0,26                      | 9,74               |

De basale druk is significant lager dan in de voorafgaande ovulatie fase (toets van Wilcoxon,  $p = 0,01$ ), doch hoger dan in de pre-ovulatie en menstruatie fase (toets van Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).

De variabelen van de druk, het aantal spikes per minuut en de coëfficiënten van de maximale correlatie worden vermeld in tabel 6.11. Hoewel de berekende correlatie-coëfficiënten hogere waarden hebben dan in de twee voorafgaande cyclusfasen, mag toch geen duidelijk verband tussen de RMS-waarde van het EHG en de variabelen van de intra-uteriene druk aangenomen worden. Berekening van de correlatie tussen het aantal spikes per minuut en de intensiteit van de uteruscontracties levert echter een significante ( $p < 0,01$ ) positieve samenhang op. Ook tussen het aantal spikes per minuut en de amplitude van de contracties bestaat een significante positieve correlatie (toets van Spearman,  $p < 0.05$ ).

#### 6.2.5. bespreking

De resultaten van het transversale onderzoek komen duidelijk overeen met die van het longitudinale onderzoek. Er worden in de overeenkomende fasen van de cyclus, zowel in het electrohysterogram als in de intra-uteriene drukcurve, identieke patronen gezien. De resultaten van de metingen van de intra-uteriene druk komen ook in dit deel van ons onderzoek overeen met die van Braaksma(1970) en Hein (1972).

Ook hier wordt het meest karakteristieke patroon gezien tijdens de menstruatie fase, met de één op één relatie van elektrische activiteit en intra-uteriene druk, zoals tijdens de baring.(zie 6.1.5.).

In de menstruatie fase wordt een redelijke correlatie gezien tussen de gemeten voltages van het EHG, uitgedrukt in de RMS-waarde, en de intensiteit van de uteruscontracties. Een significante correlatie is aanwezig tussen het aantal spikes per minuut en de variabelen van de contractie. In de overige cyclusfasen wordt geen samenhang gevonden tussen de voltages van het EHG en de uteruscontracties, doch er is steeds een significante correlatie tussen de spike frequentie en de sterkte van de contracties.

Evenals dat in het longitudinale deel het geval was, blijkt er ook in het transversale onderzoek een grote interindividuele variatie te bestaan tussen de in een bepaalde cyclusfase gemeten voltages (RMS-waarden) van de elektrische activiteit van het myometrium. De spike frequentie vertoont veel minder variatie. De gemeten voltages zijn in de eerste plaats afhankelijk van het contact tussen de electrode en de myometriumcellen; dit contact zal bij opeenvolgende metingen, waarbij de elektroden opnieuw worden ingebracht, niet gelijk behoeven te zijn. Ook wanneer het IUD met elektroden in situ blijft zullen er kleine verschuivingen kunnen optreden, waardoor het contact tussen elektroden en myometrium wordt gewijzigd. Ten tweede zijn de gemeten voltages afkomstig van een groep myometriumcellen rondom de electrode. Sommige cellen zullen depolariseren, terwijl andere tegelijkertijd repolariseren; het gemeten voltage is de resultante van de gelijkgerichte minus de tegengesteld gerichte ionenstromen. Men kan zich voorstellen dat deze resultante bij kleine veranderingen in de plaatsing van de electrode anders zal uitvallen.

Ten derde zal een bepaalde groep myometriumcellen in overeenkomende fasen van opeenvolgende cycli niet een identiek patroon van repolarisatie en depolarisatie behoeven te vertonen, waardoor de gemeten voltages zullen

kunnen verschillen. Tenslotte is uit onderzoek van myometriumcellen in vitro bekend, dat de membraanpotentiaal sterk kan wisselen (Kao, 1977).

Dit alles kan de grote variatie in de voltages van het EHG verklaren. Het aantal spikes dat in een bepaalde cyclusfase wordt gemeten vertoont veel minder variatie. Dit werd ook reeds in het longitudinale onderzoek vastgesteld. De bovengenoemde factoren, die leiden tot een grote spreiding in de gemeten voltages, zijn dus minder van invloed op de spike frequentie. Dit is ook begrijpelijk omdat elke ontlading, zowel een zwakke als een sterke, boven de ruisgrens van 20 microvolt als een spike wordt herkend.

Om deze redenen kan de elektrische activiteit van het myometrium beter worden uitgedrukt in het aantal spikes per minuut, dan in het gemeten voltage. Wanneer wij de resultaten van het transversale onderzoek willen vergelijken met gegevens uit de literatuur, is dit alleen kwalitatief mogelijk. Onze bevindingen voor wat betreft de elektrische activiteit in de menstruatie fase komen voor een groot deel overeen met die van Serr en medewerkers (1970), die eveneens een IUD voorzien van elektroden gebruikten. De beschrijving van de elektrische activiteit van het myometrium die deze auteurs geven voor de overige fasen, kon door ons in de meeste registraties niet worden bevestigd. Zo werden, zo wel in het longitudinale als in het transversale onderzoek de laagste spike frequenties door ons geregistreerd in de ovulatiefase en door Serr en medewerkers (1970) in de vroege secretie fase (post-ovulatie fase). Daar de genoemde auteurs niet precies aangeven op welke dagen zij hun metingen verrichtten, noch verdere gegevens over de cyclus van de onderzochte vrouwen vermelden, is een goede vergelijking per fase niet mogelijk. Waarschijnlijk komen de

resultaten van onze metingen in de ovulatie fase overeen met die in wat deze auteurs de vroege secretie fase noemen. Whitfield(1976) vermeldt alleen het optreden van laag-frequente activiteit, met een voltage tussen 50 en 500 microvolt, in de eerste helft van de cyclus, wat in ons onderzoek werd bevestigd.

In het volgende hoofdstuk zullen de resultaten van het longitudinale en het transversale onderzoek nader worden geanalyseerd, waar mogelijk tegen de achtergrond van beschikbare literatuurgegevens.

## HOOFDSTUK 7.

### SLOTBESCHOUWING EN CONCLUSIES

In dit hoofdstuk worden de resultaten van het vorige hoofdstuk nader besproken tegen de achtergrond van een aantal gegevens uit de literatuur. Bij de electrohystero-graphie wordt de activiteit van een groot aantal naburige cellen gemeten, daar de gemiddelde diameter van een myometriummcel 0,006 mm bedraagt bij een lengte van 0,03 mm (Kao, 1977).

De amplitude van de geregistreeerde spikes is geen exacte afspiegeling van het aantal actieve cellen op ieder moment omdat tegelijkertijd ook niet-actieve cellen, die het elektrische signaal in negatieve zin beïnvloeden, contact maken met de elektroden. De amplitude van de totale actie-potentiaal wordt niet gemeten, maar uit het aantal geregistreeerde spikes wordt een bruikbare weergave verkregen van de elektrische myometriummactiviteit op het moment van de meting. Door combinaties van spikes afkomstig van naburige cellen ontstaan superpositiës, daar de activiteit veelal niet synchroon verloopt (Sureau, 1962, 1965; Kao, 1967). Naaktgeboren et al., 1973). Alleen bij een vrijwel synchroon verlopende activiteit van een aantal cellen binnen het bereik van de elektroden zal er een gelijkgericht effect van de afzonderlijke actiepotentialen zijn. De dan geregistreeerde spikes zijn opgebouwd uit de samenvallende actiepotentialen van verschillende cellen. Dit wordt alleen gezien in de menstruatie fase; daarbij is de stijgsnelheid van de spikes toegenomen ten opzichte van die in de andere fasen. De stijgsnelheid en de duur van de spikes wordt bepaald door de spreiding van de individuele actiepotentialen in de tijd. Bij synchroon verlopende activiteit neemt de stijgsnelheid toe en dit gaat gepaard met een relatief hoge amplitude en een korte duur van de spikes.

Bij asynchroon verlopende activiteit is de stijgsnelheid lager, de amplitude wisselend van hoogte en er is vaak superponering van spikes.

De intra-uteriene druk die wordt gemeten is de resultante van de activiteit van grote delen van het myometrium en misschien van de inactiviteit van andere delen. Uit het electrohysterogram wordt een indruk verkregen van de plaatselijke elektrische myometriumactiviteit en gecombineerd met de registratie van de intra-uteriene druk geeft dit de mogelijkheid om de relatie tussen de elektrische en mechanische activiteit te onderzoeken. In ons onderzoek kon een verband tussen het aantal spikes per minuut en de intra-uteriene druk in alle fasen van de cyclus worden aangetoond, hoewel deze correlatie visueel vaak niet duidelijk was. De meest duidelijke samenhang tussen de beide vormen van de myometriumactiviteit is, zowel visueel als bij berekening, aanwezig in de menstruatie fase. Alleen in deze fase is er sprake van een synchroon verlopende activiteit van vele myometriumcellen en in deze fase zal de geleiding tussen de cellen dus optimaal moeten zijn. Voor die geleiding is de onderlinge verbinding tussen de cellen van groot belang (Eisenberg en Johnson, 1970). In glad spierweefsel, waaruit de uterus is opgebouwd, zijn de cellen onderling elektrisch met elkaar verbonden en deze verbindingen zijn zo talrijk en zo complex, dat nog niet geheel duidelijk is hoe de stroom zich verspreidt. (Bozler, 1938; Greven, 1956; Jung, 1956; Bülbring et al., 1958; Nagai en Prosser, 1963; Melton en Saldivar, 1964; Osa, 1974; Osa en Katase, 1975). Het bestaan van nexus of gap-junctions - verbindingsplaatsen tussen de myometriumcellen, die een optimale geleiding mogelijk maken (Dewey en Barr, 1964; Barr et al., 1968) en waarvan het bestaan tijdens de baring werd aangetoond door Garfield et al. (1977) - zou in deze fase kunnen worden aangenomen maar dit is niet aangetoond. De verklaring van laatstgenoemde

auteurs, dat tijdens de baring een daling van de progesteronconcentratie verantwoordelijk is voor het ontstaan van nexus zou in de menstruatie fase eveneens kunnen opgaan, doch daarbij dient dan tevens de oestrogenenconcentratie laag te zijn. Bij toeneming van het 17- $\beta$  oestradiol treedt een verhoging van de prikkelbaarheid van het myometrium op (Bozler, 1941; Jung, 1956; Marshall, 1967), zoals dat het geval is in de pre-ovulatie fase. Daarbij verdwijnt de synchrone activiteit, ondanks de lage progesteronwaarden, om plaats te maken voor een asynchrone continue elektrische activiteit.

De geringe volumeverandering van de uterus aan het einde van de secretie fase en het begin van de menstruatie fase ten gevolge van bloed en afgestoten endometrium heeft geen invloed op de elektrische activiteit. Experimenteel is gebleken, dat kunstmatige vergroting in vitro van het volume van de uterus tot twee à driemaal het oorspronkelijke (Joelsson, 1972) en ook kunstmatig rekken van het myometrium (Laudanski en Korstrzewska, 1974; Laudanski, 1975) geen invloed heeft op het electrohysterogram.

Tussen de spike-activiteit in de pre- en post-ovulatie fase bestaat, zowel kwalitatief als kwantitatief veel overeenkomst. In de pre-ovulatie fase staat het myometrium onder invloed van oestrogenen, waardoor de membraanpotentiaal stijgt (Marshall, 1959, 1963; Jung, 1960; Kuriyama, 1961; Kao en Nishiyama, 1964; Casteels en Kuriyama, 1965). Een hogere membraanpotentiaal veroorzaakt actiepotentialen met een grotere amplitude (Casteels en Kuriyama, 1965), doch door de verhoogde prikkelbaarheid en de daardoor veroorzaakte asynchrone activiteit komt dit bij de electrohysterografie niet tot uiting. In de post-ovulatie fase is er sprake van progesteron dominantie. Progesteron doet eveneens de membraanpotentiaal stijgen (Jung, 1956; Marshall, 1959; Goto en Csapo, 1959; Daniel en Singh, 1965).

Onze bevinding, dat er grote overeenkomst bestaat tussen de elektrische activiteit in de pre- en post-ovulatie fase, geeft steun aan de eerder geuite veronderstelling dat er geen verschil bestaat tussen het effect van oestrogenen en dat van progesteron op de elektrische activiteit van het myometrium (Kao en Nishiyama, 1964; Casteels en Kuriyama, 1965). In de ovulatie fase worden gemiddeld de hoogste voltages gemeten en hoewel deze afhankelijk zijn van de registratietechniek (zie hoofdstuk 6) kan dit worden verklaard uit de oestrogenenconcentratie in deze fase van de cyclus.

Uit het voorgaande kan worden geconcludeerd, dat oestrogenen en progesteron invloed uitoefenen op de myometriumcellen in die zin, dat de geleiding minder wordt en de prikkelbaarheid toeneemt, waardoor de gecoördineerde, synchrone activiteit die wordt gezien in de menstruatie fase met lage hormonale waarden verdwijnt en er in de rest van de cyclus alleen een asynchrone elektrische activiteit waarneembaar is. De conclusie dat de synchrone elektrische activiteit van het myometrium in de menstruatie fase wordt veroorzaakt door lage hormonenconcentraties wordt gesteund door waarnemingen bij een patiënte van 55 jaar in de postmenopauze. De elektrische activiteit die in deze uterus werd geregistreerd bestond uit kleine bursts, bestaande uit vier tot zes spikes met een amplitude, die varieerde van 50 tot 100 microvolt. Het drukpatroon vertoonde kleine synchroon verlopende drukgolven van ongeveer 20 tot 30 mmHg. Dit beeld vertoont een treffende overeenkomst met dat in de menstruatie fase.

De inter-individuele spreiding van de gemeten variabelen van het EHG en de intra-uteriene drukcurve blijkt ook intra-individueel aanwezig te zijn, waarbij de minste verschillen worden gezien in het aantal spikes per minuut. Daaruit concluderen wij dat, overeenkomstig adviezen van Bergström

(1959), Hirose et al.(1974) en Basmaïjan(1978) voor de electromyografie van skeletspieren, ook bij de electrohysterografie door het tellen van de spikes over een bepaalde tijdsduur een betrouwbare weergave wordt verkregen van de myometriüactiviteit. Voor een onderzoek van de uterusactiviteit in de verschillende fasen van de cyclus is een longitudinaal onderzoek het meest geschikt, doch uit ons onderzoek met een betrekkelijk klein aantal proefpersonen is gebleken hoe moeilijk een dergelijk onderzoek in de praktijk is uit te voeren. Ruim 11 procent van de geplande metingen kon om de een of andere reden geen doorgang vinden.

De mogelijkheden voor klinische toepassing van de beschreven methode moeten vooral worden gezocht bij menstruatiestoornissen in de zin van dysmenorroe en menorrhagiën, die het gevolg zouden kunnen zijn van, respectievelijk, hyper- en hypoactiviteit van het myometrium.

Tot slot zouden ook onbegrepen fertiliteitsstoornissen kunnen worden veroorzaakt door mislukte nidaties van bevruchte ova tengevolge van hyperactiviteit van het myometrium in de post-ovulatie fase. De in dit proefschrift beschreven techniek maakt het tevens mogelijk om op betrekkelijk eenvoudige wijze het effect van bepaalde toegediende medicamenten op de activiteit van het myometrium na te gaan.

## SAMENVATTING

In hoofdstuk 1 wordt het doel van het onderzoek omschreven. Uit een kort literatuuroverzicht blijkt dat er nauwelijks kwantitatieve gegevens beschikbaar zijn over de elektrische activiteit van de niet-zwangere uterus van de mens in vivo, in tegenstelling tot wat er bekend is over de mechanische activiteit. Voor een deel kan dit worden toegeschreven aan het ontbreken van een betrouwbare en voor de te onderzoeken vrouw weinig belastende methode voor het meten en registreren van de elektrische activiteit van het myometrium. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek gaat daarom uit van de volgende doelstellingen:

- het ontwikkelen van een betrouwbare methode voor gelijktijdige meting en registratie van de elektrische activiteit en de intra-uteriene druk van de niet-zwangere uterus in de normale menstruele cyclus.
- het definiëren van karakteristieke variabelen voor kwantificering van de hiermee verkregen gegevens.
- het ontwikkelen van een methode voor visuele verwerking en het opstellen van een computerprogramma voor automatische verwerking (off-line) van de gedefiniëerde variabelen.
- het verrichten van een onderzoek naar de elektrische activiteit van de uterus in relatie met de intra-uteriene druk tijdens de verschillende fasen van de menstruele cyclus.

In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op enkele belangrijke aspecten van de electrofysiologie van glad spierweefsel in het algemeen en van het myometrium in het bijzonder, aan de hand van gegevens, die daaromtrent beschikbaar zijn in de literatuur. De samenhang tussen actiepotentialen en contracties van de myometriumcellen, waaruit uiteindelijk de contractie van de uterus resulteert, wordt nagegaan.

Het myometrium staat in de fertiele levensfase van de vrouw bijna voortdurend onder invloed van geslachtssteroïden. De relatie tussen deze hormonen, de actiepotentiaal en de elektrische geleiding, alsmede de invloed op de uiteindelijke contractie, wordt besproken.

In hoofdstuk 3 wordt de methode besproken van electrohysterografie in vivo met gelijktijdige intra-uteriene drukmeting zoals die in dit onderzoek werd toegepast. Er zijn twee soorten elektroden ontwikkeld, waarvan de ene bestaat uit twee platina naaldelectroden, gemonteerd op een kunststof cilindertje, die met een speciaal daartoe geconstrueerde holle inbrengsonde via het cervicale kanaal in het myometrium van de fundus uteri worden ingebracht. De ander bestaat uit een IUD van het type MLCu250, aan weerskanten voorzien van 2 platina elektroden. Voor meting van de intra-uteriene druk is gebruik gemaakt van de ook door andere onderzoekers toegepaste open-(spons)tip catheter. De meet- en registratie apparatuur, die in dit hoofdstuk wordt beschreven is dezelfde als die door Wolfs en van Leeuwen (1979) werd gebruikt voor registratie van de uterusactiviteit tijdens de baring. Deze apparatuur bestaat uit transducers, voorversterkers en versterkers waarmee signalen kunnen worden verkregen, die zichtbaar worden gemaakt op een oscilloscoop, door een meerkanalige schrijver op papier worden gezet en tevens op magnetische band worden opgeslagen.

In hoofdstuk 4 wordt de opzet en uitvoering van het onderzoek besproken. Het onderzoek is gesplitst in een longitudinaal en een transversaal deel. Alle vrijwilligsters voldeden aan tevoren vastgestelde criteria. Bij het longitudinale onderzoek waren vijf vrijwilligsters betrokken, bij wie de elektrische en mechanische uterusactiviteit werd geregistreerd in vier verschillende fasen - menstruatie, pre-ovulatie, ovulatie en postovulatie - van

drie opeenvolgende cycli. In totaal werden op deze wijze 53 registraties verkregen. In het transversale onderzoek werden bij 34 vrouwen registraties gemaakt, eveneens in verschillende fasen van de cyclus. In het longitudinale onderzoek werd uitsluitend gebruik gemaakt van de naald-electroden, terwijl in het transversale onderzoek ook metingen plaatsvonden met het IUD voorzien van elektroden. Bij statistische vergelijking van de resultaten verkregen in het transversale onderzoek met de verschillende elektroden kon geen significant verschil worden aangetoond.

In hoofdstuk 5 wordt de verwerking van de op papier en magnetische band vastgelegde signalen besproken. De karakteristieke variabelen van het electrohysterogram en van de intra-uteriene drukcurve worden gedefiniëerd waarna de visuele verwerking van de registraties uit het longitudinale onderzoek wordt beschreven. Vervolgens worden de computerprogramma's besproken, die werden ontwikkeld voor het digitaliseren van de aangeboden analoge informatie en voor analyse van de gedefiniëerde variabelen. Met behulp van deze programma's werd een kwantitatieve analyse uitgevoerd van de in het transversale onderzoek verkregen signalen.

In hoofdstuk 6 worden achtereenvolgens de resultaten van het longitudinale en het transversale onderzoek besproken, waarbij tevens de resultaten van deze beide onderzoeken met elkaar worden vergeleken. Bij onderlinge vergelijking van de resultaten, verkregen bij het longitudinale onderzoek blijkt er kwalitatief een grote mate van overeenkomst te bestaan. Kwantitatief zijn er, zowel inter-individueel als intra-individueel, duidelijke verschillen. De verschillen zijn, voor wat betreft het electrohysterogram, het kleinst in het aantal spikes per minuut. De resultaten van de intra-uteriene drukmeting komen overeen met die door

andere auteurs eerder werden beschreven. Het meest karakteristieke patroon, zowel van het electrohysterogram als van de contractie curve, wordt gezien in de menstruatie fase, waarbij dezelfde één-op-één relatie bestaat die ook werd geregistreerd bij de zwangere uterus tijdens de baring. De kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen de resultaten, verkregen in de overige fasen van de cyclus waarin de metingen plaatsvonden worden achtereenvolgens besproken. Hoewel dit visueel in individuele registraties niet duidelijk is, lijkt er bij vergelijking van de registraties onderling een verband te bestaan tussen het aantal geregistreerde spikes per minuut en de variabelen van de contracties. Alle 41 registraties uit het transversale onderzoek werden met behulp van de in hoofdstuk 5 besproken computerprogramma's geanalyseerd. Ter vergelijking van deze resultaten werd een 12-tal registraties uit het transversale onderzoek eveneens visueel geanalyseerd, zoals in het longitudinale onderzoek. Hierbij werden geen significante verschillen geconstateerd tussen de uitkomsten van de visuele verwerking en die van de computer analyse. De resultaten uit het transversale onderzoek vertoonden een duidelijke overeenkomst met die uit het longitudinale onderzoek.

In de menstruatie fase bestaat een significante correlatie tussen alle berekende variabelen van het electrohysterogram en die van de contracties. In de overige fasen van de cyclus is er wel een statistisch significante correlatie tussen het aantal spikes per minuut en de gemiddelde intensiteit en amplitude van de contracties. Evenals in het longitudinale onderzoek is er ook in het transversale onderzoek een duidelijke inter-individuele variatie in de variabelen van het EHG en dan met name in de geregistreerde spike voltages. Het aantal spikes per minuut vertoont ook hier de minste variatie.

In hoofdstuk 7 worden de resultaten uit het vorige hoofdstuk besproken tegen de achtergrond van gegevens uit de literatuur. Het aantal spikes per minuut lijkt, evenals dat bij de electromyografie van skeletspieren het geval is, een eenvoudige en goede maat te zijn voor de weergave van de elektrische activiteit. In de menstruatie fase moet er sprake zijn van een optimale geleiding tussen de myometriumcellen om de gesynchroniseerde activiteit, die in deze fase wordt geregistreerd te kunnen verklaren. Deze activiteit vertoont zeer veel overeenkomst met die, welke tijdens de baring wordt geregistreerd. Het bestaan van verbindingsplaatsen of nexus tussen de myometriumcellen onderling, zoals dat tijdens de baring is aangetoond, lijkt ook in deze fase van de cyclus mogelijk te kunnen zijn. Uit het nagenoeg ontbreken van hormonale invloeden in de menstruatie fase zou dan kunnen worden geconcludeerd, dat nexusvorming alleen optreedt bij zeer lage concentraties van de geslachtssteroiden. Deze hormonen zouden de vorming van nexus kunnen blokkeren. Tot slot wordt kort ingegaan op de mogelijke relevantie van de resultaten van dit onderzoek voor pathofysiologisch onderzoek van menstruatiestoornissen en van bepaalde vormen van infertiliteit bij de vrouw.

## SUMMARY

In Chapter 1 the objective of the study is presented. A brief survey of the literature shows that hardly any quantitative data on the electric activity of the non-pregnant human uterus in vivo is available, in contrast to what is known about the mechanical activity. This can be attributed, at least in part, to lack of a reliable method for measurement and registration of the electric myometrial activity, without causing discomfort to the patient.

Therefore, the study presented in this thesis was designed with the following objectives:

- to develop a reliable technique for simultaneous measurement and registration of the electric activity and intra-uterine pressure of the nonpregnant uterus in the normal menstrual cycle.
- to define characteristic variables to be used for quantification of data obtained by means of such a technique.
- to design a method for visual analysis as well as for computer-analysis of the thus defined variables.
- to study the electric activity of the uterus, in relation with the intra-uterine pressure during various phases of the menstrual cycle.

In Chapter 2 some important aspects of the electrophysiology of smooth muscle in general and of the myometrium in particular are reviewed and discussed on the basis of data obtained from the literature. The relationship is investigated between action potentials and contractions of myometrium cells, with the resulting uterine contractions. During the fertile period of life the myometrium is under the continuous influence of sex steroids. The interaction is discussed between these hormones, the electric conduction

in the myometrium and the influence on the resulting uterine contractions.

In Chapter 3 the methods are discussed for electrohystero-graphy in vivo with simultaneous measurement of intra-uterine pressure, as they were applied in this study. Two kinds of electrodes were developed. One consists of two platinum needle-electrodes mounted on a plastic cylinder, which is introduced into the uterine cavity through the cervical canal by means of a specially constructed guide. The second type consists of an IUD (MLCu250) equipped with two platinum electrodes attached to both arms. An open sponge-tip catheter, which has been applied by several other investigators, was used for measurement of the intra-uterine pressure..

The apparatus for measurement and registration of the electric myometrial activity as described in this chapter is identical with that used by Wolfs and Van Leeuwen(1979) for registration of uterine activity during labor. It consists of transducers, pre-amplifiers and amplifiers with which electric and pressure signals are obtained, which are made visible on an oscilloscope, continuously written on a poly-graph and recorded on magnetic tape.

In Chapter 4 the design, methods and materials of the study are outlined and discussed. The investigation was divided into a longitudinal and a cross-sectional part. All volunteers met a number of previously determined criteria. The longitudinal study comprised five volunteers, in whom electric and mechanical uterine activity was measured in four different phases - menstruation, pre-ovulation, ovulation and post-ovulation - in three consecutive cycles. Thus a total number of 53 registrations were obtained. In the cross-sectional study, measurements were made in 34 women in the previously mentioned phases of the menstrual cycle. In the longitudinal study only needle electrodes

were applied, whereas in the cross-sectional part measurements were also performed with the IUD equipped with electrodes. Statistical evaluation showed no significant differences between the results obtained with the two different types of electrodes.

In Chapter 5 the methods applied to the processing of paper and tape recorded signals are discussed. A number of characteristic variables of the electrohysterogram and of the intra-uterine pressure curves were defined. The results of the longitudinal study were visually analyzed on the basis of these variables. Computer programs were developed for conversion of the analogue signals into digital data, and for analysis of the previously defined variables. A quantitative computer analysis of the electrohysterograms and intra-uterine pressure curves obtained in the cross-sectional study was performed by means of these programs.

In Chapter 6 the results of the longitudinal and cross-sectional study are consecutively discussed and compared. Qualitative comparison between the results obtained in the five volunteers of the longitudinal study shows a striking similarity. Quantitative comparison, however, demonstrates important inter-individual and intra-individual differences. With regard to the electrohysterogram, the smallest differences were found between the number of spikes per minute. The results of the intra-uterine pressure measurements are in general agreement with those described previously by other investigators. The most characteristic pattern of both the electrohysterogram and the intra-uterine pressure curve is demonstrated in the menstruation phase. This phase shows the same one-to-one relationship between electric and mechanical activity that is known to exist in the pregnant uterus during labor. The quantitative and qualitative differences between the results obtained in the other phases of the menstrual cycle are presented and discussed. On visual

examination of individual registrations there seems to be no relationship between the number of spikes per minute and the variables of the uterine contractions. Such a relationship does seem to exist, however, when all registrations are compared.

All 41 registrations obtained in the cross-sectional study were analyzed by means of the computer programs, discussed in Chapter 5. Twelve registrations were also visually evaluated, to compare the results of computer analysis with those of visual evaluation. No significant differences between the two methods of analysis could be demonstrated. The results from the cross-sectional part of the study were in agreement with those obtained in the longitudinal part. A significant correlation between all calculated variables of the electrohysterogram and those of the intra-uterine pressure curves could be demonstrated only during menstruation. In the other phases of the menstrual cycle there is only a statistically significant correlation between the number of spikes per minute and the mean intensity and amplitude of the uterine contractions. Like in the longitudinal study, important inter-individual differences between the variables of the electrohysterogram were found in the cross-sectional study. This pertains in particular to the spike voltages which were measured; the smallest variation was found in the number of spikes per minute.

In Chapter 7 the results presented in the previous chapter are discussed against the background of data from the literature. Several studies on skeletal electromyography have shown the number of spikes per minute to be a simple and reliable measure of the electric activity. It appears from the present study that this is also applicable to electrohysterography.

The synchronous electric and mechanical activity shown to exist during menstruation can only be explained by accepting optimal electric conduction between myometrium cells.

The activity of the nonpregnant uterus during menstruation shows a striking similarity with that occurring in the pregnant uterus during labor. Recent studies have demonstrated the occurrence of tight junctions or nexus between myometrium cells in the pregnant uterus during labor, ensuring optimal electric conduction. The hypothesis is put forward that the occurrence of nexus could explain the synchronous activity as it is found during menstruation. Because the levels of sex steroids are low in this phase of the menstrual cycle, it might be possible that nexus can only occur in the presence of low concentrations of sex hormones or are suppressed by higher concentrations of estrogens and progesterone. Finally, the possible relevance is discussed which the results of the present study might have for the study of the pathophysiology of disorders of menstruation as well as of certain types of female infertility.

## REFERENCES

- ANDERSON, N.C.(1969):  
Voltage clamp studies on uterine smooth muscle.  
J.Gen.Physiol. 54: p. 145.
- BALASSA, G.(1940):  
Uterine potentials.  
J.Pharmacol.exp.Ther. 70: p. 189.
- BALASSA, G., GURD, M.R.(1941):  
Action of adrenaline and potential changes in the cat uterus.  
J.Pharmacol.exp.Ther. 72: p. 63.
- BARR, L., BERGER, W., DEWEY, M.M.(1978):  
Electrical transmission at the nexus between smooth muscle cells.  
J.Gen.Physiol. 51: p. 347.
- BASMAJIAN, J.V.(1978):  
Muscles Alive. Their functions revealed by electromyography.  
The Williams and Wilkins Co., Baltimore, U.S.A.
- BASS, P., CALLANTINE, M.R.(1964):  
Simultaneous recording of electrical and mechanical activity  
of the uterus in the unaesthetized animal.  
Nature, Lond. 203: p. 1367.
- BASSINGTHWAIGHTE, J., REUTER, H.(1972):  
Calcium movements and excitation-contraction coupling in cardiac  
cells.  
Electrical Phenomena of the Heart( Ed.W.C.de Mello) p.353.  
Academic Press, New York.
- BAUMGARTEN, K.(1976):  
Die Beeinflussung der Uterusmotilität.  
Brüder Hollinek, Wien.
- BEELE, G.W., REUTER, H.(1970):  
Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres.  
J.Physiol(Lond.) 207: p. 191.
- BENDAT, J.S., PIERSON, A.G.(1971):  
Random Data: Analysis and measurement procedures.  
Wiley Interscience, New York, U.S.A.
- BENGTTSSON, L.P.(1957):  
The endocrine control of myometrial contractility in the uterus  
of the pregnant rabbit.  
Amer.J.Obstet.Gynec. 74: p. 484.
- BENGTTSSON, L.P.(1968):  
The sponge-tipped catheter.  
J.Repr.Fertil. 16: p. 115.
- BENGTTSSON, L.P.(1974):  
Effect of a vasopressin analogue on myometrial activity in non-  
pregnant women.  
Physiology and Genetics of Reproduction. Part B. (Ed.: Coutinho,  
E.M. and Fuchs, F.)  
Plenum Press, New York, London.

- BERGSTROM, R.M.(1959):  
The relation between the number of impulses and integrated electric activity in electromyogram.  
Acta Physiol.Scand. 45: p. 97.
- BLUMENFELDT, E., DAHLMANN, A.(1914):  
Zur Kenntnis des tierischen Elektrometrogramms.  
Z.Geburtsh.Gynäk. 75: p. 493.
- BODE, O. (1931):  
Das Elektrohysterogramm.  
Arch.Gynäk. 146: p.123.
- BOELES, J.Th.F., KLOOSTERMAN, G.J., PLANTEMA, M.C., VREE, T.B.(1967):  
Mechanical activity of the human gravid and non-gravid uterus in vitro.  
Acta Physiol.Pharmacol.Neerl. 14: p. 335.
- BOZLER, E.(1938):  
Electric stimulation and conduction of excitation in smooth muscle.  
Amer.J.Physiol., 122: p. 614.
- BOZLER, E.(1938):  
The action potentials of visceral smooth muscle.  
Amer.J.Physiol. 124: p. 502.
- BOZLER, E.(1941):  
Influence of estrone on the electric characteristics and the motility of uterine muscle.  
Edocrinology 29: p. 225.
- BOZLER, E.(1946):  
The relation of the action potentials to mechanical activity in intestinal muscle.  
Amer.J.Physiol.146: p. 496.
- BOZLER, E.(1948):  
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.  
Experientia 4: p. 213.
- BOZLER, E.(1968):  
Control of the contractile mechanism of smooth and cardiac muscle.  
Amer.J.Physiol. 215: p. 509.
- BREEMEN, C.van, FARINAS, B.R., GERBA, P.,McNAUGHTON, E.D.(1972):  
Excitation-contraction coupling in rabbit aorta, studied by the lauthanum method for measuring cellular calcium influx.  
Circ.Res. 30: p. 44.
- BRAAKSMA, J.T.(1970):  
Drukregistratie in de niet-zwangere uterus in vivo.  
Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- BRAAKSMA, J.T.,JANSSENS, J., ESKES, T.K.A.B.(1970):  
Accurate pressure recording in human uterus.  
Pflügers Arch. 314: p. 142.
- BRAAKSMA, J.T., JANSSENS, J., ESKES, T.K.A.B., HEIN, P.R.(1971):  
Accurate pressure recording in the nonpregnant human uterus. A comparison of open and closed tip catheters.  
Europ. J. Obstet. Gynaec. 1: p. 195.

- BRAAKSMA, J.T., VETH, A.F.L., JANSSENS, J., STOLTE, L.A.M., ESKEs, T.K.A.B., HEIN, P.R., WEIDE, van der H.(1971):  
A comparison of digital and nondigital analysis of contraction records obtained from the nonpregnant uterus in vivo.  
Amer. J. Obstet.Gynec. 110: p. 1075.
- BRADING, A., BULBRING, E., TOMITA, T. (1969):  
The effect of sodium and calcium on the action potential of the smooth muscle of the guinea pig taenia coli.  
J. Physiol.(Lond.) 200: p. 637.
- BULBRING, E., BURNSTOCK, G., HOLMAN, M.E.(1958):  
Excitation and conduction in the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea pig.  
J. Physiol.(Lond.) 142: p. 420.
- BULBRING, E.(1961):  
Die Physiologie des glatten Muskels.  
Pflügers Arch. 273: p.1.
- BYGDEMANN, M., ELIASSON, R. (1963):  
The effect of prostaglandin from human seminal fluid on the motility of the nonpregnant human uterus in vitro.  
Acta Physiol.Scand. 59: p. 43.
- BYGDEMANN, M.(1964):  
The effect of different prostaglandins on human myometrium in vitro.  
Acta Physiol.Scand. 63: Suppl. 242, p.1.
- CASTEELS, R., KURIYAMA, H. (1965):  
Membrane potential and ionic content in pregnant and nonpregnant rat myometrium.  
J.Physiol.(Lond.) 177: p. 263.
- CHERNAEVA, L., MILENOV, K.(1974):  
Spontaneous activity of the uterine horn of guinea pig in the different phases of the oestral cycle.  
Acta physiol.pharmacol. bulg. 1: p.34.
- CHERNAEVA, L.(1975):  
Variations in the spontaneous bioelectric and contractile activities of the uterine muscle in guinea pigs.  
Tome 28: p. 1109.
- CHERNAEVA, L. (1976):  
Variations in the spontaneous activity of the uterine muscle in vitro and in situ and its response to oxytocin.  
Acta physiol. pharmacol.bulg. 2: p. 54.
- COREY, E.L., McCAUGHEY, Jr. H.S., THORNTON, W.N., CHARLOTTESVILLE, V.(1957):  
Electromyography of the human uterus.  
Amer.J.Obstet.Gynec. 74: p. 473.
- CSAPO, A.I., CORNER, G.W.(1952):  
The antagonistic effects of estrogen and progesterone on the staircase phenomenon in uterine muscle.  
Endocrinology, 51: p. 378.
- CSAPO, A.I.(1956):  
Progesterone "block".  
Amer.J.Anat. 98: p. 273.

- CSAPO, A.I.(1960):  
Molecular structure and function of smooth muscle.  
In: Structure and function of muscle I. (Ed.:Bourne, G.H.): p. 229.  
Academic Press, New York, U.S.A.
- CSAPO, A.(1961):  
Defence mechanism of pregnancy.  
Ciba Found.Coll.Endocr. 9: p.3.
- CSAPO, A.I.(1962):  
Smooth muscle as a contractile unit.  
Physiol. Rev. 42 (suppl. 5): p.7.
- CSAPO, A., KURIYAMA, H.(1963):  
Effects of ions and drugs on cell membrane activity and tension  
in the post partum rat myometrium.  
J.Physiol(Lond.), 165 :p. 575.
- CSAPO, A.I., TAKEDA, H.(1965):  
Effect of progesteron on the electric activity and intra-  
uterine pressure of pregnant and parturient rabbits.  
Amer.J.Obstet.Gynecol. 91: p. 221.
- DANIEL, E.E., BOYES, D.A., COUVER, V.(1957):  
The electrolytes on the human uterus and their possible  
relation to functional activity.  
Amer.J.Obstet.Gynecol. 73: p. 395.
- DANIEL, E.E., SINGH, H.(1958):  
The electrical properties of the smooth muscle cell membrane.  
Can.J.Biochem., 11: p. 18.
- DEEDS, F., ROSENTHAL, S., VOGTLIN, C.(1928):  
The simultaneous automatic recording of electrical potential and  
muscular contraction.  
Amer.J.Physiol. 86: p. 206.
- DEWEY, M.M., BARR, L.(1964):  
A study of the structure and distribution of the nexus.  
J.Cell.Biol. 23: p. 553.
- DUBOIS-REYMOND, E.(1849):  
Untersuchungen über tierische Elektrizität.  
Arch.ges.Physiol. 2: p.201.
- EISENBERG, R.S., JOHNSON, E.A.(1970):  
Three dimensional electric field problems in physiology.  
Prog.Biophys.Mol.Biol. 20: p.1.  
Electromyography.  
Amer.J.Obstet.Gynec. 30: p. 403.
- FOA, C.(1914):  
Elektrophysiologie der glatten Muskeln  
Zbl.Physiol. 27: p. 319.
- GABELLA, G.(1971):  
Relationship between sarcoplasmatic reticulum and caveolae in-  
tracellulars in the intestinal smooth muscle.  
J.Physiol.(Lond.): 216: p. 42P.
- GABELLA, G.(1973):  
Fine structure of smooth muscle.  
Philos.Trans.R.Soc.London.Ser.B. 265: p. 7.
- GARFIELD, R.E., SIMS, S., DANIEL, E.E.(1977):  
Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during  
parturition  
Science, 198: p.958

- GELDORP, H.J.van, WOLFS, G.M.J.A., LEEUWEN, M.van, WALLENBURG, H.C.S.  
(1975):  
Electrical and mechanical activity of the nonpregnant human uterus in vivo.  
Abstracts 16th Dutch Fed.Meeting, Utrecht, p.212.
- GLUCK, S.R, KAO, C.Y.(1962):  
Active state in uterine muscle.  
Fed.Proc. 21: p. 319.
- GOTO, M., CSAPO, A.(1959):  
The effect of the ovarian steroids on the membrane potential of uterine muscle.  
J.Gen.Physiol. 43: p. 455.
- GREENE, C.W.(1928):  
The electro-uterogram as an index of the nature of the automatic contractions of the uterus.  
Amer.J.Physiol. 85: p. 376.
- GREVEN, K. (1953):  
Über den Mechanismus der Regulierung der Kontraktionsstärke beim glatten Muskel durch tetanische und quantitative (räumliche) Summation.  
Z.Biol. 106: p. 377.
- GREVEN, K.(1956):  
Erregungsbildung und Erregungsleitung am Meerschweinchendünndarm nebst ihre Beeinflussung durch vegetative Mimetica.  
Z.Biol. 108: p. 60.
- HAJEK, O., SOKOL, K.(1952):  
Bioelektrische Uterogramme.  
Zbl.Gynäk. 24: p. 938.
- HASAMA, B.(1930):  
Pharmakologische Studien über die bioelektrischen Strom am Uterus.  
Arch.exp.Path.Pharmakol. 153: p. 140.
- HASAMA, B.(1931):  
Elektrophysiologische Untersuchungen über die Uterusbewegungen.  
Pflügers Arch.ges.Physiol. 229: p. 100.
- HASAMA, B.(1931):  
Pharmakologische Studien über die bioelektrischen Strom am Uterus.  
Arch.exp.Path.Pharmakol. 160: p. 92.
- HEIN, P.R. (1972):  
De contractiliteit van de uterus tijdens de menstruele cyclus en na toediening van geslachtshormonen.  
Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam.
- HENDRICKS, C.H.(1964):  
A new technique for the study of motility in the nonpregnant human uterus.  
J.Obstet.Gynecol.Brit.Cmwlth. 71: p. 712.
- HIROSE, K., UONO, M., SOBUE, I.(1974):  
Quantitative electromyography comparison between manual values and computer ones on normal subjects.  
Electromyogr.Clin.Neurophysiol. 14: p. 315.

- HODGKIN, A.L.(1951):  
The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle.  
Biol. Rev. 26: p. 339.
- HODGKIN, A.L., HOROWICKZ, P.(1959):  
The influence of potassium and chloride on the membrane potential of a single muscle fiber.  
J.Physiol.(Lond.) 148: p. 500.
- HOJO, M.(1969):  
Electromyographic studies of rat and rabbit uterus with intra-uterine contraceptive devices.  
Yokohama med.bull. 20: p. 113.
- HUISKES, J.A.J.(1966):  
Slow potentials of the Human Uterus. An electrohysterographic study.  
Proefschrift, Katholieke Universiteit, Nijmegen.
- HUXLEY, A.F., HANSON, J.(1954)  
Changes in the cross-situations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretations.  
Nature, 173: p. 973.
- HUXLEY, A.F., NIEDERGERKE, R.(1954):  
Structural changes in muscle during contraction.  
Nature, 173: p. 971.
- HUXLEY, A.F.(1957):  
Muscle structure and theories of contraction.
- ICHIJO, M. UJIE, Y. (1966):  
Studies on electrohysterogram.  
Tohoku. J. Exp.Med. 90: p.9.
- INOMATO, H., KAO, C.y.(1976):  
Ionic currents in the guinea pig taenia coli.  
J. Physiol.(Lond.) 225: p. 347.
- ITO, Y., KURIYAMA, H.(1971):  
Membrane properties of the smooth muscle fibres of the guinea pig portal vein.  
J.Physiol. (Lond). 214: p. 427.
- JACOBSON, E., LACKNER, J.E., SINYKIN, M.B.(1939):  
Electrical and mechanical activity of the human nonpregnant uterus.  
Amer.J.Obstet.Gynec. 38: p.1008.
- JOELSSON, I.(1972):  
In vivo determination and cyclic variability of intra-uterine volume.  
Acta Obstet. Gynec.Scand.51: p.197.
- JONG, F.H., de, HEY, A.H., MOLEN, H.J.van der(1973):  
Effect of gonadotrophins on the secretion of oestradiol-T78 and testosteron by the rat testis.  
J.Endocr. 57: p. 277.
- JONG, F.H.de, BAIRD, D.T., MOLEN, H.J.van der(1974):  
Ovarian secretion rates of estrogens, androgens and progesteron in normal women and women with persistent ovarian follicles.  
Acta Endocrinol. 77: p.575.

- JONGE, de H.(1963):  
Inleiding tot de medische statistiek. Deel I en II.  
Wolters-Noordhof, Groningen.
- JUNG, H.(1955):  
Über die Aktionspotentialen am schwangeren und nicht-  
schwangeren Uterus.  
Pflügers Arch. 262: p. 13.
- JUNG, H.(1956):  
Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus.  
Z.Geburtshilfe Perinatol. 147: p. 51.
- JUNG, H.(1957):  
Über die elementaren Grössen der Erregungswelle am Uterus  
und ihre Änderung unter Oxytocin-einfluss.  
Pflügers Arch. 265: p. 342.
- JUNG, H. (1960):  
Erregungsphysiologische Regelwirkungen von 17 $\beta$ -oestradiol am  
Myometrium.  
Acta Endocrinol.(Kbn) 35: p. 49.
- JUNG, H.(1961):  
Zur erregungsphysiologische Steuerung des Uterusmuskels durch  
Oestradiol, Oestron und Oestriol.  
Klin.Wochenschr. 39: p. 1169.
- JUNG, H.(1962):  
Electrophysiology of the uterus and electrohysterography.  
J.Obstet.Gynecol.Brit.Cwlth. 69: p. 1040.
- JUNG, H.(1965):  
Erregungsphysiologie des Uterus.  
Arch.Gynäkol. 202: p.14.
- JUNG, H. (1974):  
Physiologie der Wehentätigkeit.  
Gynäkologe 7: p. 59.
- KAO, C.Y.(1959):  
Long term observations of spontaneous electrical activity of  
uterine smooth muscle.  
Amer.J.Physiol. 196: p. 343.
- KAO, C.Y.(1961):  
Contents and distribution of potassium, sodium and chloride in  
uterine smooth muscle.  
Amer.J.Physiol. 201: p. 7171.
- KAO, C.Y., SIEGMAN, M.J.(1963):  
Nature of electrolyte exchange in isolated uterine smooth muscle.  
Amer.J.Physiol. 205: p. 674.
- KAO, C.Y., NISHIYAMA, A.(1964):  
Ovarian hormones and resting potential of rabbit smooth muscle.  
Amer.J.Physiol. 207: p. 793.
- KAO, C.Y.(1967):  
Ionic basis of electrical activity in uterine smooth muscle.  
In: Cellular Biology of the Uterus.(Ed.:R.M.Wynn): p. 386.
- KAO, C.Y.(1977):  
Electrophysiological properties of the uterine smooth muscle.  
In: Biology of the Uterus(Ed.:R.M.Wynn).Plenum Press, New York  
and London.

- KARIM, S.M., HILLIER, K., SOMERS, K., TRUSSEL, R. (1971):  
The effects of prostaglandins E2 and F2 alpha, administered by different routes on uterine activity and the cardio-vascular system in pregnant and nonpregnant women.  
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cmwlth. 78: p. 172.
- KELLY, R.E., RICE, R.V. (1968):  
Localisation of myosin filaments in smooth muscle.  
J.Cell.Biol., 37: p. 105.
- KLEINHAUS, A.L., KAO, C.Y. (1969):  
Electrophysiological action of oxytocin on the rabbit myometrium.  
J.Gen.Physiol. 53: p. 758.
- KOK, F.Th.J.G.Th. (1977):  
Ultrasone Cervimetrie. Een onderzoek naar het gedrag van de cervix uteri tijdens de baring.  
Proefschrift, Erasmus Universiteit, Rotterdam.
- KUMAR, D., WAGATSUMA, T., SULLIVAN, Jr. W.J., BARNES, A.C. (1964):  
Studies on the mechanism of action of progesterone on the human myometrium.  
Amer.J.Obstet.Gynec. 15: p. 1355.
- KURIYAMA, H., CSAPO, (1959):  
The evolution of membrane and myoplasmic activity of uterine muscle.  
Biol.Bull. 117: p. 417.
- KURIYAMA, H. (1961):  
Recent studies on the electrophysiology of the uterus.  
In: Progesterone and the Defence Mechanism of Pregnancy.  
(Ed.: G.E.W. Wolstenholme and M.P. Cameron): p. 51., Churchill, London.
- KURIYAMA, H., TOMITA, T. (1965):  
The responses of single smooth muscle cells of guinea pig taenia to intracellular applied currents and their effects on the spontaneous electrical activity.  
J.Physiol.(Lond.) 178: p. 270.
- KURVER, P.H.J. (1974):  
Het detecteren en herkennen van patronen in de intra-uteriene druk en de foetale hartfrequentie.  
Afstudeeronderzoek. Technische Hogeschool Eindhoven.  
(Afdeling der Elektrotechniek).
- LANGMAN, L., BURR, H.S. (1941):  
An electrometric study of uterine activity.  
Amer.J.Obstet. Gynec. 42: p. 59.
- LAUDANSKI, T., KORSTRZEWSKA, A. (1974):  
Changes in electrical activity of uterine muscle caused by mechanical deformations.
- LAUDANSKI, T. (1975):  
The effect of local deformation of tissue on development of pacemaker activity in the rate uterus.  
Acta Physiol.Pol. 26: p. 123.
- LIESSE, A. (1947):  
L'activité électrique spontanée de l'utérus humain.  
C.R.Soc.Biol. 1: p. 988.
- LIESSE, A. (1947):  
Apropos de la technique d'enregistrement de l'activité électrique spontanée de l'utérus chez la femme.  
Gynéc.Obstét. 46: p. 239.

- LOWY, J., SMALL, J.V.(1970):  
The organization of myosin and actin in vertebrate smooth muscle.  
Nature, 227: p. 46.
- MAGORA, A., GONEN, B.(1975):  
The amplitude of spike in the interpretation of electromyographic recordings.  
Electromyogr.clin.neurophysiol. 15: p. 377.
- MAGORA, A., GONEN, B.(1975):  
Computer analysis of the relation between duration and degree of superposition of electromyographic spikes.  
Electromyogr.clin.neurophysiol. 16: p. 83.
- MAGORA, A., GONEN, B.(1978):  
Computer editing of electromyographic recordings.  
Electromyogr.clin.neurophysiol. 18: p. 35.
- MARSHALL, J.M.(1959):  
Effects of estrogen and progesterone on single uterine muscle fibers in the rat.  
Amer.J.Physiol. 197: p. 935.
- MARSHALL, J.M., CSAPO, A.(1961):  
Hormonal and ionic influences on the membrane activity of uterine smooth muscle cells.  
Endocrinology 68: p. 1026.
- MARSHALL, J.M.(1962):  
Regulation of activity in uterine smooth muscle.  
Physiol.Rev. 42: p. 213.
- MARSHALL, J.M. (1963):  
Behaviour of uterine muscle in Na-deficient solutions: effects of oxytocin.  
Amer.J.Physiol. 204: p. 732.
- MARSHALL, J.M.(1964):  
The actions of oxytocin on uterine smooth muscle.  
In: Pharmacology of Smooth Muscle.  
(Ed.: E.Bulbring) p. 143: Macmillan, New York, USA.
- MARSHALL, J.M.(1967):  
Action of an estrogen antagonist on the electrical and mechanical properties of the rat uterus in vitro.  
Endocrinology, 80(4): p. 748.
- MARSHALL, J.M.(1968):  
Relation between the ionic environment and the action of drugs on the myometrium.  
Fed.Proc. 27: p. 115.
- McINTYRE, A.K.(1939):  
Electrometrography: preliminary report.  
M.J.Australia 1: p. 793.
- MELTON, C.E.(1956):  
Electrical activity in the uterus of the rat.  
Endocrinology, 58: p. 139.
- MELTON, C.E., SALDIVAR, J.T.(1964):  
Impulse velocity and conduction pathways in rat myometrium.  
Amer.J.Physiol. 207: p. 279.
- MELTON, C.E., SALDIVAR, J.T.(1966):  
Effects in vivo and in vitro of sexsteroids on rat myometrium.  
Amer.J.Physiol. 211: p. 835.

- MILENOV, K., KAZAKOV, L., CHERNAEVA, L. (1976):  
Electrical activity of dog myometrium in vivo.  
Acta physiol. pharmacol. bulg. 2: p.13.
- MIRONNEAU, J. (1973):  
Excitation-contraction coupling in voltage clamped uterine smooth muscle.  
J. Physiol. (Lond.) 233: p.127.
- MIRONNEAU, J. (1973):  
Relations entre la contraction et les courants membranaires du faisceau musculaire lisse de l'utérus.  
C.R. Acad. Sc. Paris 276: p. 1005.
- MIRONNEAU, J. (1974):  
Voltage clamp analysis of the ionic currents in uterine smooth muscle using the double sucrose gap method.  
Pflügers Arch. 352: p. 197.
- MORISON, R.S. (1940):  
Effects of adrenaline and of nerve stimulation on mechanical and electric responses of uterine muscle.  
Amer. J. Physiol. 128: p. 372.
- MULLER, C. (1963):  
Zum Problem der bio-elektrischen Wehenregistrierung.  
Schweiz. Med. Wschr. 33: p. 1045.
- NAAKTGEBOREN, C. WEYDEN, C.G. van der, C.G. KLOPPER, P.J., KROON, C.H., SCHOOFF, A.G., TAVERNE, M.A.M. (1973):  
Electrophysical observations of uterine motility during the oestrus cycle in sheep.  
J. Reprod. Fert. 35: p. 511.
- NAGAI, T. PROSSER, C.L. (1963):  
Patterns on conduction in smooth muscle.  
Amer. J. Physiol. 204: p. 91.
- NEW, W., TRAUTWEIN, W. (1972):  
Inward membrane currents in mammalian myocardium.  
Pflügers Arch. 334: p.1.
- OSA, T. (1971):  
Effect of removing the external sodium on the electrical and mechanical activities of the pregnant mouse myometrium.  
Jap. J. Physiol. 21: p. 607.
- OSA, T. (1973):  
The effects of sodium, calcium and manganese on the electrical and mechanical activities of the myometrial smooth muscle of pregnant mice.  
Jap. J. Physiol. 23: p. 113.
- OSA, T. (1974):  
An interaction between the electrical activities of longitudinal and circular smooth muscles of pregnant mouse uterus.  
Jap. J. Physiol. 24: p. 189.
- OSA, T., KATASE, T. (1975):  
Physiological comparison of the longitudinal and circular muscles of the pregnant rat uterus.  
Jap. J. Physiol. 25: p. 153.
- PAGE, S.G., HUXLEY, H.E. (1963):  
Filament lengths in striated muscles.  
J. Mol. Biol. 9: p.369.

- ROTH-BRANDEL, U., BYGDEN, M., WIKVIST, N., BERGSTROM, S. (1970):  
Prostaglandins for induction of therapeutic abortion.  
Lancet i: p. 190.
- ROZIER, J., DUTOURNE, B., CANIVENC, R. (1969):  
Etude électrophysiologique de la musculature utérine chez  
le Blaireau européen.  
C.R.Acad.Sc.Paris 269: p. 2230.
- RUCKEBUSCH, Y., BAYARD, F. (1975):  
Motility of the oviduct and uterus of the cow during the oestrus  
cycle.  
J.Reprod.Fertil. 43: p. 23.
- RUCKEBUSCH, Y. (1975):  
Relationship between the electrical activity of the oviduct  
and the uterus of the rabbit in vivo.  
J.Reprod.Fertil. 45: p. 73
- RUCKEBUSCH, Y., BUENO, L. (1976):  
An electromyographic study of uterotubal activity in the ewe.  
J.Reprod.Fertil. 47: p. 221.
- SAKAMOTO, Y., KURIYAMA, H. (1970):  
The relationship between the electrical and mechanical activity  
of the guinea pig stomach.  
Jap.J.Physiol. 20: p. 640.
- SCHATZ, F. (1886):  
Über die Formen der Wehenkurve und über die Peristaltik des  
Menschlichen Uterus.  
Arch.Gynäk. 27: p. 284.
- SERR, D.M., PORATH-FUREDI, A., RABAN, E. (1968):  
Recording of electrical activity from the human cervix.  
J.Obstet.Gynec.Brit.Cwlth. 75: p. 360.
- SERR, D.M., MANNOR, Ch.B.S.M., ZAKUT, H. (1970):  
Electrical activity of the human uterus in the presence of in-  
trauterine contraceptive device.  
Obstet.Gynec. 35: p. 217.
- SHOENBERG, C.F. (1969):  
A study of myosin filaments in extracts and homogenates of ver-  
tebrate smooth muscle.  
Angiologica, 6: p. 233.
- SHOENBERG, C.F. (1969):  
An electron microscope study of the influence of divalent ions  
on myosin/filament formation in chicken gizzard extracts and  
homogenates.  
Tissue and Cell 1: p. 83.
- SIENER, H. (1955):  
Zur Frage der Aktionspotentialableitung von nichtgravidem  
menschlichen Uterus.  
Arch.Gynäk. 185: p. 581.
- STAMPFLI, R. (1954):  
A new method for measuring membrane potentials with external  
electrodes.  
Experientia (Basel) 10: p. 508.

- SUREAU, C.(1962):  
Difficulties in interpretation of the electrohysterogram.  
J.Obstet.Gynec.Brit.Emp. 69: p. 1045.
- SUREAU, C., CHAVINIE, J. CANNON, M.(1965):  
L'electrophysiologie utérine.  
Bull.Fed.Gynec.Obstet.Franc. 17(suppl): p.79.
- TALO, A., KARKI, A.E.(1976):  
Electric activity of the rat myometrium in vivo during the estrous cycle.  
Acta physiol.scand. 97: p. 495.
- TAYLOR, G.S., PATON, D.M., DANIEL, E.E.(1970):  
Characteristics of electrogenic sodium pumping in rat myometrium.  
J.Gen.Physiol. 56: p. 360.
- TOMITA, T.(1966):  
Electrical responses of smooth muscle to external stimulation in hypertonic solution.  
J.Physiol.(Lond.) 183: p. 450.
- TOMITA, T.(1970):  
Electrical properties of mammalian smooth muscle.  
In: Smooth Muscle (Ed.:Bülbring, E.,Brading, a.F., Jones,A.W. and Tomita, T.): p. 197.  
Williams and Wilkins, Baltimore.
- VASSORT, G. ROUGIER, O.(1972):  
Membrane potential and slow inward current dependance of frog cardiac mechanical activity.  
Pflügers Arch. 331: p. 191.
- WAGNER, G.(1975):  
Electrical activity of grafted myometrium and its recording by radiotelemetry in unrestrained rabbits.  
J.Physiol. 244: p. 353.
- WALLENBURG, H.C.S., GELDORP, H.J.van, WOLFS, G.M., LEEUWEN, M.van(1976):  
Assessment of the electric and mechanical activity of the non-pregnant human uterus in vivo.  
Gynec.Invest. 7: p. 103.
- WEST, T.C., LANDA, J.(1956):  
Transmembrane potentials and contractility in the pregnant rat uterus.  
Amer.J.Physiol. 187: p. 333.
- WHITFIELD, H.N., PERRY, I.R., HILL, D.W.(1976):  
Detrusor and uterine cervix electromyography.  
Med.Biol.Engin.July, p. 432.
- WOLFS, G.(1970):  
De elektrische en mechanische activiteit bij vrouwen durante partu.  
Ned.T.v.Verlosk. 70: p. 216.
- WOLFS, G., ROTTINGHUIS, H.(1970):  
Electrical and mechanical activity of the human uterus during labour.  
Arch.Gynäk. 208: p. 373.
- WOLFS, G., ROTTINGHUIS, H. (1971):  
Beschouwingen over de parameters van de uterusactiviteit.  
Ned.T.v.Geneesk. 17: p. 783.

- WOLFS, G., LEEUWEN, M. van, ROTTINGHUIS, H., BOELES, J.Th.F.(1971):  
An electromyographic study of the human uterus during labor.  
Obstet.Gynecol. 37: p. 241.
- WOLFS, G., LEEUWEN, M.van(1974):  
Electromyography of the human parturient uterus.  
In:Recent Progress in Obstetrics & Gynaecology  
Proc.of the VIIth World Congress of Obstet.& Gynaec.,Moscow.  
(Ed.: Persianov, L.S. and Chervakova, T.V.)p. 431.Excerpta  
Medica, Amsterdam.
- WOLFS, G., LEEUWEN, M.van(1979):  
Electromyographic observations on the human uterus during  
labour.  
Proefschrift, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.
- WOODBURY, J.W., McINTYRE, D.M.(1954):  
Electrical activity of single muscle cells of pregnant uteri  
studied with intracellular ultramicroelectrodes.  
Amer.J.Physiol. 177: p. 355.
- YOSHIDA, T., WAGNER, G.(1974):  
The effect of copper on the electrical activity of the rabbit  
myometrium.  
J.Reprod.Fert. 41: p. 231.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit proëfschrift werd in Heerlen geboren, deed eindexamen HBS-B aan het St.Bonifatiuslyceum te Utrecht en op 14 december 1973 artsexamen aan de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Vanaf 1 april 1974 was hij werkzaam op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Zeeweg Ziekenhuis te Velsen (hoofd: Dr.G.M.J.A.Wolfs en Dr.J.Smalbraak). Een jaar later begon zijn opleiding tot vrouwenarts op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (hoofd: Prof.Dr.A.C.Drogendijk). Het B-gedeelte van de opleiding ving aan op 1 januari 1979 op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Ikazia Ziekenhuis te Rotterdam (hoofd: Dr.H.F.Heins). Vanaf 1 april 1979 werd dit voortgezet op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, waarbij tevens de functie van onderwijscoördinator, in dienst van de Erasmus Universiteit te Rotterdam, vervuld werd. Ook na voltooiing van zijn opleiding bleef hij daar als vrouwenarts en onderwijscoördinator werkzaam.

