

CERVIX INSUFFICIENTIE

ETIOLOGIE EN DIAGNOSTIEK

Omslag ontwerp en vormgeving / Myriam
Omslag tekening / C. de Vries
Typewerk / R. Whisnant
Druk / elve/labor vincit Leiden

CERVIX INSUFFICIENTIE

ETIOLOGIE EN DIAGNOSTIEK

CERVICAL INCOMPÉTENCE

ETIOLOGY AND DIAGNOSIS

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 PLAATSVINDEN
OP WOENSDAG 7 APRIL 1982 DES NAMIDDAGS
TE 3.45 UUR

DOOR

ARNOLDUS THEODORUS MARIA VAN DER ZON

GEBOREN TE LEIDEN

PROMOTOREN: : PROF. DR. A.C. DROGENDIJK
: PROF. DR. G. VAN DEN BRINK
CO-REFERENTEN : PROF. DR. J.D. LAIRD
PROF. R. VAN STRIK

"Nature never gives up her secrets easily"

C. Scott Russell (1961)

an Myriam

VOORWOORD

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis-Dijkzigt te Rotterdam.

Professor Dr. A.C. Drogendijk gaf een voortreffelijke en plezierige begeleiding bij het onderzoek en het bewerken van de resultaten.

Professor Dr. G. van den Brink en Dr. Ir. W.A. van Duyl van de afdeling Biologische en Medische Natuurkunde van de Erasmus Universiteit te Rotterdam leverden een onmisbare bijdrage in het relateren van relaxatiegedrag van de cervix aan weefsel-eigenschappen.

Professor R. van Strik en Ir. P.I.M. Schmitz van het Instituut voor Biostatistica van de Erasmus Universiteit leverden een zeer belangrijke bijdrage met adviezen over de statistische bewerking van de resultaten en het uitvoeren van de lineaire discriminant analyse.

Professor Dr. J.D. Laird van het Laboratorium voor Fysiologische Fysica van de Rijks Universiteit te Leiden gaf na doorlezen van het manuscript een aantal waardevolle suggesties. J.A. Wijnen, gynaecoloog-oncoloog in het Dijkzigt Ziekenhuis heeft een belangrijke bijdrage geleverd in het opzetten van het onderzoek en het uittesten van proto-types van de ballon. Mevr. W.C.E. Muller, J.H. Richardus en J.L.M. Thier verrichtten in het kader van hun keuzepraktikum metingen aan de cervix in het *in vitro* onderzoek.

J. Storm en P.C. Struijk van de Centrale Research Werkplaats van de Erasmus Universiteit bouwden de meet- en registratie unit.

De Koninklijke Bandfabrieken Vullingshs B.V. te Heeze weefden de ballon-kous.

Mevr. D.T. Kiers van de afdeling Pathologische Anatomie maakte de microscopische preparaten.

Mevr. B. Grashoff en C. de Vries van het Audiovisueel Centrum van de Erasmus Universiteit tekenden de figuren.

B. Alblas van de Röntgenafdeling van het Dijkzigt Ziekenhuis maakte de röntgenfoto's.

Mevr. R. Whisnant typte het manuscript.

G. Clark en Myriam maakten de engelse vertaling.

De zusters van de polikliniek Gynaecologie assisteerden tijdens de metingen.

De Collega's uit het Dijkzigt Ziekenhuis en de andere ziekenhuizen uit de regio Rotterdam stelden operatie-preparaten beschikbaar voor cervixmetingen en stuurden patienten in met een voor cervixinsufficiëntie verdachte anamnese.

Myriam verzorgde de lay-out van het proefschrift en gaf de nodige morele steun.

- Allen wil ik zeer hartelijk bedanken!

INHOUD

Hoofdstuk I:	INLEIDING EN VRAAGSTELLING	13
Hoofdstuk II:	ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE CERVIX EN HET CORPUS UTERI	16
1.	Embryologie en ontwikkeling van de uterus	16
2.	De ostia in de cervix	17
2.1.	Het onderste uterussegment	17
2.2.	Verschillende definities van de ostia in de literatuur	18
3.	Structuur van de uteruswand	20
4.	De architectuur van de uteruswand in relatie tot zijn functie	21
5.	Sfincterfunctie van het ostium internum	22
5.1.	Vezelrangschikking en sfincterwerking	23
6.	De cervix: musculair of fibromusculair	24
7.	De betekenis van elastische vezels in de cer- vix	26
8.	De ultrastructuur van de cervix	26
9.	Veranderingen van de cervix in de zwangerschap	27
10.	Biochemische veranderingen van de cervix in de zwangerschap	28
Hoofdstuk III:	CERVIXINSUFFICIËNTIE	
1.	Klassieke definitie van cervixinsufficiëntie	35
2.	Frequentie van cerclage-operaties	36
3.	Aetiologie cervixinsufficiëntie	37
3.1.	Cervixinsufficiëntie door te slap weefsel	38
3.2.	Cervixinsufficiëntie door overrekking van het cervixweefsel	42
3.3.	Cervixinsufficiëntie door te wijd ostium in- ternum	46
3.4.	Cervixinsufficiëntie door een versnelde rijping van de cervix	49
4.	Oorzaak cervixinsufficiëntie in percentages	50
5.	Diagnose stellen bij cervixinsufficiëntie	51
5.1.	Diagnose buiten de zwangerschap	51
5.2.	Diagnose cervixinsufficiëntie in de zwanger- schap	54
5.3.	Diagnose door een combinatie van anamnese en onderzoek	55
6.	Behandeling van cervixinsufficiëntie	55
6.1.	Niet chirurgische behandeling in de zwanger- schap	55
6.2.	Chirurgische behandeling van cervixinsuffici- entie in de zwangerschap	57
6.3.	Chirurgische behandeling van cervixinsuffici- entie	58

6.4.	Moment en wijze van aanbrengen van een cerclage	60
6.5.	Resultaten van de verschillende cerclage-operaties	63
7.	Complicaties bij cerclage-operaties	66
8.	Succespercentages bij primaire en secundaire cerclages	69
9.	Effect van het ruimer stellen van de diagnose bij cervixinsufficiëntie	70
Hoofdstuk IV DILATATIETECHNIEKEN. EIGEN TECHNIEK:		
CERVIXWEERSTANDSMETING EN DILATATIEBALLON		
1.	Reeds bekende methoden voor dilatatie en weerstandsmetingen van de cervix	71
2.	Principe van dilatatie met een ballon	75
3.	Principe van weerstandsmeting met een ballon	76
4.	Gewapende ballon voor cervixdilatatie en weerstandsmeting	77
5.	Eigenschappen van de cervixdilatatie en weerstandsmetingballon	79
6.	De registratieapparatuur en de meetopstelling	80
7.	Plaatsing van de ballon in de cervix	82
8.	Veiligheid van de meting en dilatatie met de ballon	82
9.	Vorm van anesthesie bij dilatatie	87
10.	Geometrie van de cervix uteri	89
11.	Apparaat voor meting van de bij Hegardilatatie benodigde kracht	91
Hoofdstuk V ONDERZOEK NAAR DE BESCHADIGING VAN DE CERVIX DOOR DILATEREN.		
MATERIAAL, METHODE EN RESULTAAT		
1.	Samenstelling materiaal voor het in-vitro onderzoek	93
2.	Statistische bewerking van de resultaten	93
3.	Röntgenonderzoek naar de vorm en afmeting van het cervixkanaal tijdens dilatatie	94
4.	Benodigde kracht voor dilatatie met Hegarstiften	100
4.1.	Benodigde tegenkracht aan het tenaculum bij dilatatie met Hegarstiften	101
5.	Macroscopische rupturen bij dilatatie met Hegarstiften	103
6.	Sparende werking op de cervix door dilatatie met de ballon	104
7.	Microscopische rupturen door dilatatie	105
8.	Reactie van de cervix op de druk in de ballon	108

Hoofdstuk VI: MECHANISCHE ASPECTEN VAN CERVIXDILATATIE

1.	Weefselmechanica toegepast op de cervix	109
1.1.	Mechanische modellen en de cervix	109
1.2.	Samenstelling van cervixweefsel	109
1.3.	Elasticiteit	110
1.4.	Wet van Hooke	110
1.5.	Relatie spanning-rek	111
1.6.	De oorzaak van het "terugveren" van het ostium internum na dilatatie	112
1.7.	Verkreten dilatatie-opening en gebruik van ute- rus tonica	112
1.8.	Plasticiteit	113
1.9.	Viscositeit	113
1.10	Vergelijking van Newton	114
1.11	Visco-elasticiteit	115
1.12	Model voor visco-elastisch gedrag	116
1.13	Mechanische modellen en biologisch weefsel	117
2.	De relaxatiecurve als exponentiële functie	119
2.1.	Vergelijking van mechanische en mathematische analyse van het visco-elastisch gedrag van de cervix	121
2.2.	Betrouwbaarheid van de snelle component van de relaxatiecurve	121
2.3.	Keuze van het aantal e-machten	122
2.4.	Relatie tussen druk in het cervixkanaal en de spanning in de wand	123
2.5.	Opneming van de wanddikte in formule van Laplace	123
2.6.	Effectieve wanddikte	125
2.7.	Tangentiële spanningsgradient in de cervixwand	125
2.8.	Onderzoek naar de rekverdeling in de cervix- wand bij het oprekken van het cervixkanaal met een ballon	127
2.9.	Anatomie en elasticiteitsmodulus van het weef- sel in de cervixwand	129
3.	Mechanische modellen en dilatatie	130
3.1.	Mechanische modellen en spanningsgradiënt in de cervixwand	131
3.2.	Keuze van het mechanische model	131
4.	De relaxatiecurve in formule	132
4.1.	De relatieve rek ϵ	132
4.2.	De viscositeitsmodulus	133
4.3.	De tijdconstante	134
4.4.	De gemiddelde tijdconstante	135
4.5.	De visco-elasticiteitsfractie	135
4.6.	De elastische fractie	135
5.	De tijdconstante en de elastische fractie als parameters voor het bepalen van de weefsel- eigenschappen van de cervix	136

Hoofdstuk VII: METING VAN DE CERVIXSLUITFUNCTIE METHODE EN MATERIAAL

1.	De relaxatiecurve	137
1.1.	De lengte van de relaxatiecurve	137
1.2.	Het infusievolume en de referentiedruk	138
1.3.	Het relaxatievolume	138
1.4.	Het dilatatievolume en het restvolume	138
1.5.	Procedure bij dilatatie	139
1.6.	Maximum intra-cervical druk bij dilatatie met de ballon	139
1.7.	Het infusievolume als fysische stapfunctie	139
2.	Analyse van de relaxatiecurve	140
2.1.	Analyse met de grafische methode	140
2.2.	Analyse met een computer	141
2.3.	Analyse met een curve-simulator	141
3.	Berekening van de effectieve wanddikte	145
4.	Selectie van patienten en proefpersonen	145
5.	Informed consent	146

Hoofdstuk VIII: DE SLUITFUNCTIE VAN DE CERVIX RESULTATEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK

1.	Het effect van lokaal anesthesie tijdens dilatatie	147
2.1.	Diameter van het cervixkanaal in de controle-groep	148
2.2.	Leeftijd van de patient en dilateerbaarheid van de cervix	152
3.1.	Tijdsduur voor het herstel van de cervix	154
3.2.	Verband tussen de begindiameter van het cervixkanaal en de diameter na dilatatie	156
3.3.	Invloed van de hormonale status op de dilateerbaarheid van de cervix	157
3.4.	Invloed van de pariteit op de grootte van de dilatatieopening	158
3.5.	Verband tussen de zwangerschapsduur en de diameter van het cervixkanaal na dilatatie	159
3.6.	Verband tussen zwangerschapsduur en de gemiddelde tijdconstante	160
3.7.	Invloed van een cerclage op de dilateerbaarheid van de cervix	160
3.8.	Het effect van een cerclage op de gemiddelde tijdconstante	161
4.1.	De op de relaxatiecurve gesuperponeerde contracties	162
4.2.	Synchronisatie van contractie-activiteit	164
4.3.	Hyperreactieve uterus	164
4.4.	Minuutritme in de hyperreactieve uterus	167
4.5.	De contractiliteit van de cervix	168
5.1.	Voorbeelden van relaxatiecurves	168
6.1.	Parameters van de relaxatiecurve	179

6.2.	Lineaire discriminant analyse voor het bepalen van de discriminerende parameters voor het vaststellen van een normale of een insufficiënte cervix	181
6.3.	Het toepassen van de classificatieregels voor het vaststellen van cervixinsufficiëntie	184
6.4.	Cervixinsufficiëntie bij habituele abortus, partus immaturus en partus praematurus	186
7.	Follow-up van patienten met cervixinsufficiëntie	187
8.	Parameters en moduli van de normale en de insufficiënte cervix	187
9.	Hormoonconcentraties bij cervixinsufficiëntie	189

Hoofdstuk IX ALGEMENE CONCLUSIE EN SLOTBESCHOUWING

1.	Veranderingen in de cervix en de uterus door de zwangerschap	190
2.	Factoren die tot het ontstaan of manifest worden van cervixinsufficiëntie bijdragen	190
2.1.	Onvoldoende elastische kwaliteit van het cervixweefsel	191
2.2.	Cervixinsufficiëntie door een niet intacte weefselring rond het ostium internum	192
2.3.	Cervixinsufficiëntie bij een breed cervixkanaal	194
2.4.	Cervixinsufficiëntie bij een korte cervix	194
2.5.	Cervixinsufficiëntie door verhoogde intra-uteriene druk	194
2.6.	Cervixinsufficiëntie door een hyperreactieve uterus	195
3.	Het stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie	197
4.	De belangrijkste parameters voor het vaststellen van cervixinsufficiëntie	197
5.	Therapie van cervixinsufficiëntie	198
6.	Beoordeling van het succes van cerclage-operaties	199
7.	Toepassing van de cervixmeting	199
	SAMENVATTING	202
	SUMMARY	211
	LITERATUURLIJST	219
	CURRICULUM VITAE	243
	LIJST VAN SYMBOLEN	245

HOOFDSTUK I

INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De hoofdfunctie van de baarmoedermond tijdens de zwangerschap is de baarmoeder afgesloten te houden tot het kind levensvatbaar is. Bij het falen van deze sluitfunctie zakt het zwangerschapsprodukt er voortijdig uit. Medisch gezien is er dan sprake van congenitale of verworven cervixinsufficiëntie. Het klinische beeld waaronder deze vroeggeboorte hoort plaats te vinden wordt gekenmerkt door een aantal in definities vastgelegde voorwaarden. Deze in het verleden opgestelde definities zijn niet eensluidend (Hoofdstuk III), maar het komt er veelal op neer dat de zwangere vrouw in kwestie niet mag merken dat er ontsluiting plaatsvindt, doch hiermee pas geconfronteerd wordt, als onverwacht de foetus geboren wordt. Deze situatie moet zich bij voorkeur, en bij herhaling, in het tweede trimester voordoen en er moet een normale en levende foetus geboren zijn (Roddick e.a. 1961, Danforth 1947 en 1980, Ranney 1963, Friedmann 1980).

Indien de vrouw wel weeën bemerkt en dit ook aangeeft, of als er bij buikpijn of krampen uteruscontracties aantoonbaar zijn, wordt niet voldaan aan de in de definities gestelde voorwaarden. Als reden voor de premature geboorte wordt in deze gevallen dan veelal de te vroeg opgetreden weeënactiviteit genoemd en de daardoor ontstane ontsluiting. De oorzaak van de weeënactiviteit blijft dan onduidelijk. Indien een premature geboorte begint met het voortijdig breken van de vliezen wordt ook niet aan de in de klassieke definitie voor cervixinsufficiëntie gestelde voorwaarden voldaan. Als reden voor de vroeggeboorte wordt dan het voortijdig breken van de vliezen opgegeven met het hierdoor in partu komen. De oorzaak van het vroegtijdig breken van de vliezen blijft echter onduidelijk.

Het niet stellen van de juiste diagnose van de oorzaak van een partus immaturus of praematurus bij de individuele patiënte heeft in het verleden tot recidiveren hiervan geleid. De oorzaken van een geboorte geruime tijd voor de à terme datum, die zijn terug te voeren op cervixinsufficiëntie of samenhangen met het stellen van de diagnose hiervan, hebben onze speciale belangstelling en vormen het onderwerp van ons onderzoek.

Cervixinsufficiëntie hangt nauw samen met de visco-elastische eigenschappen en de grootte van de visco-elastische weefselfractie in de cervix (Conrad e.a.1966, Liu e.a.1975, Neuman e.a.1975 en 1980, Young en Craven 1977).

Rek en mechanische prikkeling van spiervezels in de cervix en in het corpus uteri kunnen aanleiding geven tot het

ontstaan van contracties (Sandberg e.a.1957, Lindgren 1973). Hierbij kan ook aan de druk van de vochtblaas in het open- gaande ostium internum bij cervixinsufficiëntie gedacht worden als oorzaak voor een mechanische prikkel.

Premature weeënactiviteit kan bij het merendeel der patiënten met bedrust en weeënremmers behandeld worden (Jung, 1979; Kauppila e.a., 1980; Niebyl e.a., 1980). Bedrust en weeënremming gaan de druk van de vliezen in het ostium internum bij cervixinsufficiëntie tegen en ook de eventueel hierdoor veroorzaakte weeënactiviteit; ze zijn dus ook op te vatten als een therapie bij cervixinsufficiëntie.

Een cervix die op premature weeënactiviteit snel reageert met ontsluiting en de cervix van een uterus die onvoldoende reageert op weeënremming hebben wellicht weefseleigenschappen die ook bij cervixinsufficiëntie worden aangetroffen. Een cervix die wel bestand is tegen premature weeënactiviteit -eventueel geholpen door weeënremming en bedrust- heeft waarschijnlijk normale weefseleigenschappen.

Het vroegtijdig breken van de vliezen met partus immaturus of praematurus kan in dit verband ook genoemd worden, waarbij oorzaak en gevolg niet altijd even duidelijk te scheiden zijn. Onder normale omstandigheden zijn de vliezen zo taai dat ze ook bij wijken van de cervix en verhoging van de amniondruk door weeën niet aanstonds breken. Dit zal wel het geval kunnen zijn als de weerstand van de vliezen ondermijnd is door een of andere oorzaak, zoals infectie, degeneratie, lokale defecten of overrekking bij hydramnion of meerling zwangerschap (Naver, 1968; Parry-Jones en Priya, 1976; Nwosu e.a., 1975; Evaldson e.a., 1980).

Om meer inzicht in het begrip cervixinsufficiëntie te krijgen en om te kunnen vaststellen onder welke omstandigheden een cervix traumatisch beschadigd kan worden werd op het gynaecologisch instituut van de Erasmus Universiteit te Rotterdam een ballon ontwikkeld, waarmee de visco-elastische eigenschappen van de cervix kunnen worden gemeten door registreren van de weerstand tegen vulling, die de ballon in de cervix ondervindt. De ballonwand heeft een zodanige constructie dat de wand zelf géén visco-elastische eigenschappen heeft. De ballon is bestand tegen zeer hoge inwendige druk zodat door vulling van de ballon ook dilatatie van de cervix mogelijk is, met het kenmerk dat de dilatatie traploos is en met iedere gewenste snelheid kan worden uitgevoerd. In samenwerking met de Centrale Research Werkplaats en de afdeling Biologische en Medische Natuurkunde van de Erasmus Universiteit te Rotterdam werd de unit voor de signaalopneming en verwerking ontwikkeld.

De doelstellingen van het onderzoek met de ballon zijn de volgende:

1. het onderzoeken op welke wijze de bestaande dilatatietechniek met Hegarstiften traumatiserend is voor de cervix in vergelijking met dilatatie door de ballon.
2. het ontwikkelen van een methodiek om de sluitfunctie van de cervix te kunnen meten, zodat vastgesteld kan worden of een cervix sufficiënt dan wel insufficiënt is.

Afhankelijk van de resultaten van het onderzoek naar de etiologie van cervixinsufficiëntie en het gedrag van de cervix tijdens meting van de sluitfunctie, zal worden nagegaan welke criteria bij de diagnostiek van cervixinsufficiëntie van belang zijn en op welke wijze "veilig" gedilateerd kan worden.

HOOFDSTUK II

ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE CERVIX EN HET CORPUS UTERI

II.1. *Embryologie en ontwikkeling van de uterus*

De cervix ontstaat samen met het corpus van de uterus uit een fusie van de mediale zijde van de buizen van Müller (Hamilton e.a., 1959). Het cavum uteri en het cervixkanaal zijn in voorachterwaartse richting afgeplat. In volwassen stadium is dit vooral duidelijk bij een uterus bicornis unicollis of duplex waarbij het septum in de cervix soms vliesdun is (Monie en Sigurdson, 1950). Hoewel het epitheel van de cervix en het endometrium van het corpus uit hetzelfde embryologische weefsel ontstaan (coeloom epitheel), is er een zowel functioneel als histologisch verschil tussen beide gedeelten. De ectocervix is bekleed met plaveisel epitheel, dat mogelijk met het aangrenzende vagina-epitheel uit de ductus mesonephrici of sinus urogenitalis ontstaat (Haines en Taylor, 1975; Philpott, 1976; Bouwdijk Bastiaanse, 1965; Mossman, 1973).

Het slijmvlies van het cervixkanaal is bekleed met kubisch cilinder-epitheel dat grote kernen aan de basis heeft en slijm produceert. De in het cervixslijmvlies liggende klieren zijn vertakt en omgeven door bindweefsel en glad spierweefsel, de klieren dringen tot diep in de wand (Fluhmann en Dickmann, 1958). In het epitheel van het endometrium liggen de kernen centraal, zijn acidofiel en kleuren zich minder sterk dan de kernen van het cervix-epitheel, de klieren lopen meer gestrekt en hebben geen grote vertakkingen. De muscularis in de primitieve uterus vormt een buitenste supra-vasculaire laag en een binnenste subvasculaire laag, het mesenchym vormt de middelste of vasculaire laag (Lebedev, 1952; Wetzstein, 1965). In de buitenste laag lopen de spiervezels in schuine richting van de serosa af de diepere lagen in. Naar de cervix toe wordt deze laag dunner en verandert van samenstelling doordat het aantal collageen vezels sterk toeneemt. In de middelste laag lopen de vezels evenwijdig aan die in de serosa of lopen met de bloedvaten mee. Deze laag bevat wat meer bindweefsel dat zich voortzet in de cervix. De binnenste laag bevat vooral circulair lopende spiervezels, tussen de bloedvaatjes in lopen bindweefselvezels. De wand van de cervix bestaat uit dicht bindweefsel waar tussendoor spiervezels verlopen die uitkomen in het myometrium (Lerner, 1980; Pinto, 1967; Schwalm en Dubrauszky, 1966; Haines en Taylor, 1975).

Bij de geboorte is de cervix tweemaal zo lang als het corpus van de uterus. Tengevolge van de hormonale veranderingen in de puberteit verandert deze verhouding en wordt het corpus bijna tweemaal zo lang als de cervix. Na de menopauze invloeert het corpus meer dan de cervix. In de zwangerschap vergroot het corpus zich meer dan tienmaal, terwijl de cervix maar iets groter wordt.

II.2. *De ostia in de cervix.*

De cervix heeft een kanaal dat van het ostium internum naar het ostium externum loopt en het cavum uteri met de vagina verbindt. Het kubisch epitheel van de endocervix gaat ter plaatse van het ostium externum over in het plaveisel epitheel van de ectocervix. Onder invloed van hormonen kan het slijmvlies van de endocervix zich buiten het ostium externum uitstrekken.

Het ostium externum wordt begrensd door de voor- en achterlip van de portio en vormt de overgang tussen cervixkanaal en vagina. In nulligravidae is het ostium externum min of meer circulair van vorm; in parae is het meestal plat ovaal (Krantz 1973). De cervix is het deel van de uterus dat onder het isthmusgebied ligt en wordt distaal begrensd door het ostium externum en proximaal door het histologisch ostium internum.

Het histologisch ostium internum geeft de overgang aan van het slijmvormende kubisch epitheel van de endocervix en het lagere endometrium van de isthmus.

De isthmus is een onderdeel van het corpus van de uterus en wordt aan de bovenkant begrensd door het anatomisch ostium internum en aan de onderkant door het histologisch ostium internum.

Het anatomisch ostium internum is een vernauwing in het lumen van de uterus die de ondergrens van het corpus aangeeft in de niet-zwangere uterus en in het eerste trimester van de zwangerschap (Philpott, 1976; Lindgren, 1973).

II.2.1. *Het onderste uterussegment*

Het onderste uterussegment is het deel van de uteruswand dat tijdens de ontwikkeling van een zwangerschap en vooral in het tweede trimester een relatief sterke uitrekking ondergaat met als gevolg een relatieve verwijding van het betrokken deel van het cavum uteri. In het begin van de zwangerschap en bij de niet-zwangere uterus maakt het OUS deel uit van de cervix en wordt begrensd door het anatomisch en histologisch ostium internum. De bovengrens van het OUS is de scheiding tussen de vooral uit spierweefsel bestaande corporele wand met het spier-

bindweefsel mengsel van het OUS. De ondergrens ligt bij de fibro-musculaire overgang, dit is ongeveer ter hoogte van het histologisch ostium internum (Danforth en Ivy, 1949).

De fysiologische retractie ring is de onderrand van het relatief dikke en actieve bovenste uterussegment tijdens de baring. Het onderste uterussegment is het dunnere minder actieve deel van de uterus tijdens de baring, dat ligt tussen de fysiologische retractiering en het obstetrische ostium internum. Pas als weeënactiviteit ontstaat wordt het onderste uterussegment zodanig gerekt dat het zich van het bovenste uterussegment door een verschil in wanddikte gemakkelijk onderscheiden laat.

De fibromusculaire overgang geeft de grens aan tussen het musculaire corpus en de fibreuze cervix en ligt ongeveer ter hoogte van het histologisch ostium internum (Danforth 1947, 1954). Ter plaatse van de fibromusculaire overgang heeft de uterus een sfincter; volgens Singer en Jordan (1976) kan congenitale of traumatische zwakte in dit gebied aanleiding geven tot het optreden van cervixinsufficiëntie. Een sfincterfunctie op de overgang corpus cervix wordt eveneens aangenomen door Asplund (1952); Shirodkar (1953, 1955); Green Armytage, e.a. (1957); Lash (1961); Haines en Taylor (1975).

Het obstetrisch ostium internum is de overgang van de uterus ruimte waarin de foetus zich bevindt en het cervixkanaal. In de niet-zwangere uterus en bij de jonge zwangerschap komt het overeen met het anatomisch ostium internum, doch deze relatie gaat verloren door de vorming van het onderste uterussegment in de zwangerschap. Vanaf die periode komt het overeen met het histologisch ostium internum (Wendell-Smith, 1954).

II.2.2. *Verschillende definities van de ostia in de literatuur*

De beschrijvingen en definities van de verschillende ostia en van de afgrenzing van de cervix en het isthmus gedeelte blijken uit een vergelijkend onderzoek van Bodemer (1973); Singer en Jordan (1976) en Philpott (1976) niet eensluidend te zijn.

Door Aschoff (1905) werd de isthmus beschreven als een op zichzelf staand deel tussen corpus en cervix van ongeveer 10 mm lengte. Mann e.a. (1961) beschreven de isthmus als een sfincter die het bovenste gedeelte van de cervix vormt. In de anatomieboeken is er meer overeenstemming in benaming. Töndery (1965) geeft het isthmusgebied aan als het smalste deel van de uterus dat ongeveer 10 mm lang is en tijdens de zwangerschap het onderste uterussegment wordt.

Spalteholz en Spanner (1961) vermelden dat het isthmusgebied in de zwangerschap een dunwandig onderste uterussegment wordt zonder uitdrijfeigenschappen en zich hierdoor wezenlijk van het corpus onderscheidt.

Weibel (1937) en Pernkopf (1980) beschrijven de isthmus als een ongeveer 1 cm lang stuk tussen corpus en cervix, begrensd door het ostium internum anatomicum en het ostium internum histologicum. De wand van het corpus uteri wordt beschreven als bestaande uit gladde spiervezels met weinig bindweefsel. In de cervix en in de isthmus is het bindweefsel met elastische vezels overheersend. De spiervezels van het corpus lopen overwegend in longitudinale richting. De vezels in het bindweefsel vormen met elkaar een vlechtwerk wat in verbinding staat met de ligamenten rond de cervix.

De verschillende benamingen van de ostia in de literatuur worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat bij macroscopisch anatomische en bij microscopisch histologische beoordeling van de cervix vooral de spierbindweefsel overgang opvalt bij röntgenonderzoek en bij klinisch onderzoek door sondage meestal slechts de vernauwing aantoonbaar is tussen cervix en corpus zonder dat precies is aan te geven waar de vernauwing begint of ophoudt.

Voor klinisch gebruik is door ons voor een klinische benadering gekozen. De lengte van het cervixkanaal wordt gemeten door te sonderen, waarbij de sonde stuit op het ostium internum. Onder het ostium internum wordt dan het gedeelte van de cervix verstaan wat bij dilatatie de meeste weerstand geeft bij een poging tot verwijding. Dit gedeelte is op de röntgenfoto zichtbaar te maken als een nauwe verbinding tussen cervix en corpus. Onder het isthmusgebied verstaan wij het gedeelte van het corpus onmiddellijk boven het ostium internum, de lengte van de isthmus is niet precies aan te geven maar is in de niet-zwangere uterus ongeveer 1 cm. In recente literatuur wordt deze indeling eveneens aangehouden (Conrad e.a., 1980).

Ook door Danforth (1947) werd er de voorkeur aangegeven om het ostium internum te bepalen met een sonde of met een Hegarstift. De plaats van de vernauwing in het cervixkanaal komt niet altijd overeen met het histologisch ostium internum dat vaak lager in het cervixkanaal ligt maar veelal met de fibromusculaire overgang naar het isthmusgebied. Dit is ook de plaats van het oorspronkelijke ostium internum anatomicum door Aschoff in 1905 beschreven.

II.3. *Structuur van de uteruswand*

De cervixwand bevat longitudinaal, circulair en spiraalsgewijze gerangschikte spiervezels (Stieve 1927; Goertler, 1930; Nixon, 1951; Asplund, 1952). De meeste spiervezels in de cervix zijn circulair en spiraalsgewijze gerangschikt (Asplund 1952). Een longitudinaal verlopende spiervezellaag loopt aan de binnenzijde van de wand van het corpus, een eveneens longitudinale laag loopt aan de buitenzijde van de wand, deze laag is beter ontwikkeld en loopt door tot in de cervix. In de gehele uterus lopen er bindweefselvezels met spiervezels mee.

Ter plaatse van de isthmus zijn er naar verhouding minder spiervezels dan in het corpus. Naar het onderste gedeelte van de cervix toe wordt het percentage bindweefselvezels steeds hoger. Het bindweefsel in de uterus bevat collagene, reticuline en elastische vezels. Het gehalte aan elastische vezels neemt toe onder het isthmusgebied. Het isthmusgebied bestaat uit dicht op elkaar liggende circulair en spiraalsgewijze verlopende spiervezels met ertussen liggend bindweefselvezels. Schröder (1930) achtte deze spiervezelring de belangrijkste afsluiting van de uterusholte in de zwangerschap. Al in 1932 hechtte Stefanczik de meeste waarde aan de elastische vezels voor het gesloten houden van de cervix in de zwangerschap tot aan de *à terme* datum.

Tot 1947 werd de basissamenstelling van de cervix beschouwd als bestaande uit voornamelijk spierweefsel, Danforth (1947) veranderde deze visie door een publicatie waarin hij aantoonde dat de cervix vrijwel geheel uit fibreus bindweefsel bestaat. Uit zijn onderzoek bleek dat het percentage spierweefsel in de cervix in het algemeen niet hoger is dan 15%; het corpus zou wel vrijwel geheel uit spierweefsel bestaan.

Het percentage spiervezels in het corpus bedraagt volgens Wetzstein (1965) en Dubrausky (1965) buiten de zwangerschap slechts ongeveer 30%, in de isthmus 15% en in de cervix 8%. Deze percentages nemen volgens deze auteurs in de zwangerschap toe tot 70% in het corpus, 45% in het onderste uterus segment en 13% in de cervix. De overgang van bindweefsel naar spierweefsel is in het algemeen vrij abrupt, in een aantal gevallen is er een graduele overgang over een gebied van 10 mm. Deze overgang is de zogenaamde fibro-musculaire overgang en valt in een aantal gevallen samen met het histologisch ostium internum en met de plaats waar het cervixkanaal nauwer wordt.

II.4. *De architectuur van de uteruswand in relatie tot zijn functie*

In 1931 heeft Goerttler getracht om de vorm, samenstelling en structuur van de uterus in verband te brengen met de functie van het corpus en de cervix. De functie van de uterus vereist dat in geval van zwangerschap het corpus zodanig groter wordt dat het de vrucht kan omgeven zonder dat er teveel spanning in de wand ontstaat. De cervix moet tijdens de gehele zwangerschap het corpus adequaat afsluiten. Tijdens de baring moet het corpus zodanig kunnen contraheren en de cervix zodanig weker worden dat er volledige ontsluiting bereikt wordt en de foetus kan worden uitgedreven. De snelle vergroting van het corpus in de zwangerschap is mogelijk door groei van de spiervezels en vermeerdering van het aantal, waarbij de vezels ten opzichte van elkaar kunnen verschuiven.

II.4.1. *Rangschikking van vezels in de foetale uterus*

De rangschikking van de vezels in de uterus vindt al in de foetale aanleg plaats, de vezels in tubae en corpus vormen een naar de cervix uitstralende eenheid (Hoffmann, 1876). In het begin van de foetale periode bestaat de wand nog uit verschillende ringvormig over elkaar heen liggende lagen. In de vijfde tot zevende maand van de zwangerschap worden deze lagen door het binnendringen van vaten veranderd in een vlechtwerk (Sobotta, 1891). De ringvormig verlopende spiervezels uit de tubae zetten zich voort in het corpus en lopen dan dwars op de lengterichting van de uterus. De in lengterichting verlopende spiervezels uit de tubae en eveneens die uit de ligamenta rotunda en ovarium proprium lopen in lengterichting over het corpus en buigen ter hoogte van de cervix af. Vanaf de achtste maand ontstaat er een secundaire spierlaag met vezels die vanuit de ligamenten het corpus in elkaar kruisende richtingen omgeeft.

In de foetale periode ligt onder de binnenste subepitheliale laag een radiaal gerangschikte vezellaag die in de volwassen uterus spiraalvormig gaat verlopen als gevolg van een toename van spiervezels. Het verloop van deze vezels is door Goerttler (1931) geanalyseerd door de vezelrichting met donkerveld en schuinvallend licht in microscopische preparaten te beoordelen, de reflexie van de vezels werd bevorderd door voorbehandeling met goudpoeder. Bij het vrijprepareren en vervolgen van vezelbundels bleken de vezels elkaar niet allen te kruisen doch ook van laag te veranderen. Het verloop van de vezels in het corpus is spiraalvormig en naar de cervix toe meer circulair. De hoek die de vezels met elkaar maken in het corpus is ongeveer negentig graden; in het isthmusgebied en over de cervix lopen de vezels vrijwel parallel. De ter plaatse van het ostium internum circulair en spiraalsgewijze ver-

lopende vezels kunnen theoretisch een sfincterfunctie uitoefenen (Goerttler, 1931; Palmer en Liesse, 1946; Westman, 1942; Asplund, 1952).

II.5. *Sfincterfunctie van het ostium internum*

De verende weerstand die ter plaatse van het ostium internum wordt gevoeld bij het invoeren van bijvoorbeeld een Hegarstift in het cervixkanaal werd door Goerttler (1931) geduid als een sfincterwerking van de circulair verlopende spiervezels in het ostium internum.

In de periode 1930 tot 1950 hebben vele onderzoekers door klinisch en histologisch onderzoek getracht een sfincter ter plaatse van het ostium internum of de isthmus aan te tonen.

In 1942 werd door Westman de functie van de cervix tijdens laparotomie bestudeerd. Hiervoor werd een dunne canule door de fundus uteri in het cavum gebracht zodat gas in de uterus kon worden geblazen. Hij constateerde een barrière ter hoogte van het ostium internum die bij drukverhoging boven de 30 mmHg (4 kPa) kon worden overwonnen. Het gas passeerde ritmisch deze barrière waaruit hij concludeerde dat er een sfincter moet zijn op de overgang van corpus naar cervix die ritmisch contraheert. Deze contracties werden alleen gezien bij gebruikmaking van spinaal anesthesie en waren niet aanwezig bij algehele anesthesie. Het moment van de cyclus had geen invloed op de contracties. Bij blokkeren van de verbinding tussen cervix en corpus ontsnapte het gas via de tubae (Fuchs en Westman, 1945). De door deze onderzoekers geobserveerde contracties kunnen zijn veroorzaakt door de aanwezigheid van de intra-uteriene catheter die de wand van het cavum prikkelde. Het cervixkanaal kan als dit gevuld is met cervixslijm de uitstroming van gas belemmeren zonder dat dit op de aanwezigheid van een sfincter hoeft te duiden.

Palmer en Liesse (1946) hebben de tonus van de isthmus bestudeerd tijdens de menstruele cyclus. Door een canule door het cervixkanaal te voeren tot in het cavum uteri en hier gas door te blazen, meenden zij dat op het moment dat het gas via het cervixkanaal uit het cavum ontsnapte, de hiervoor benodigde druk gelijk was aan de tonus van de sfincter in het isthmusgebied. Deze tonus was gemiddeld 28 mmHg, bij auscultatie van de buik hoorden zij geen lucht door de tubae ontsnappen waaruit zij concludeerden dat de tonus in de utero-tubaire overgang veel hoger moest zijn. Tijdens de luteale fase van de cyclus vonden zij de hoogste "tonus" en tijdens de menstruatie de laagste. Zij beschouwden deze hormoon-afhankelijke tonus een functionele sfincter van de isthmus. Mogelijk is door hen alleen aangetoond dat de cervix tijdens de menstruatie verder geopend is dan in de luteale fase.

II.5.1. *Vezelrangschikking en sfincterwerking*

Omdat het nog niet gelukt was een echte sfincter in de volwassen uterus aan te tonen werden door Asplund (1952) foetale uteri in verschillende ontwikkelingsstadia bekeken, omdat de musculatuur in de foetale uterus op dezelfde wijze gerangschikt is als in de volwassen uterus, doch het verloop duidelijker te zien is. Tevens werden obductiepreparaten van kinderen bekeken. Met een Haematoxyline-Eosine kleuring konden wel circulair verlopende vezels worden aangetoond doch geen echte sfincter. Zijn conclusie was dat hoewel de aanwezigheid van een sfincter op de overgang van corpus naar cervix niet overtuigend was aangetoond bij anatomisch onderzoek, de spieren in het isthmusgebied zodanig zijn gerangschikt dat de vezels boven de cervix als een sfincter kunnen functioneren. Een verdere aanduiding voor het bestaan van een sfincter haalde Asplund (1952) uit klinisch onderzoek. Bij het vervaardigen van een hystero-gram bemerkte hij vaak een weerstand, op de overgang van cervix naar corpus, die pas na drukverhoging door het contrastmiddel kon worden overwonnen; dit werd door hem verklaard uit een sfincterwerking van het ostium internum.

Het ruimtelijk verloop van de aan de buitenkant in lengterichting verlopende musculatuur in de cervix werd door Lierse (1960) onderzocht. De vezels in de cervix van de in lengterichting verlopende spierlaag vormen van onder en boven komend, ter plaatse van de overgang cervix naar corpus, een de diepte inlopende, in elkaar gedraaide spiraal die een sfincterachtige structuur vormt, doordat vooral de binnenste vezels ter plaatse circulair verlopen. Dit geeft volgens Lierse (1960) het beeld van een sfincter, hoewel het geen echte sfincter is.

Hughesdon (1952) beschrijft de cervix als fibro-musculair waarvan de buitenste helft wat meer spiervezels bevat en de binnenste helft voornamelijk uit collageen bestaat. De buitenste spierlaag omgeeft de cervix volledig en gaat naar boven toe over in de spierlagen van het corpus, naar onder toe in die van de vaginawand. De vezels hierin lopen tussen brede septa van losmazig collageen en kunnen contraheren. De binnenste laag in de cervix bestaat uit een dicht netwerk van collageenvezels waartussen een enkele spiervezel ligt. Dicht bij het cervixkanaal hebben ze een longitudinaal verloop doch weinig in aantal, daarbuiten een spiraalsgewijze en vooral circulair verloop. Doordat deze spiervezels volledig zijn omgeven door bindweefsel kunnen ze volgens Hughesdon (1952) niet adequaat contraheren.

De door Goerttler (1931) beschreven verende weerstand ter plaatse van het ostium internum is beter te verklaren door de elastische eigenschappen van de door Danforth (1947) en Hughesdon (1952) aangetoonde, hier aanwezige circulair verlopende bindweefsel vezels dan door spiervezels (Black e.a., 1975; Beazly, 1979; Conrad, 1966, 1980; hoofdstuk V).

II.6. *De cervix: musculair of fibromusculair*

De reden dat de cervix aanvankelijk is beschreven als geheel musculair (Hoffmann, 1876; de Seigneux; 1892. Bayer, 1885, 1897; Sobotta, 1891; Werth en Grusdew, 1898; Stieve, 1927), vervolgens als fibromusculair met een buitenlaag van vooral spierweefsel en een binnenste laag van collageen bindweefsel (Benckiser en Hofmeyer, 1887; von Franqué, 1897; Moraller en Hoehl, 1912) en door anderen weer als opgebouwd uit voornamelijk collageen bindweefsel met slechts verspreid hier en daar een spiervezel (Danforth, 1947; Schwarz en Woolf, 1948) vindt volgens Hughesdon (1952) zijn oorzaak in het feit dat er door de methode van fixatie en kleuringen van microscopische preparaten van het cervixweefsel artefacten kunnen ontstaan, waardoor verkeerde interpretatie mogelijk is.

Bij het maken van coupes retraheert spierweefsel meer dan bindweefsel, de lossere buitenste spierlagen kunnen door het mes waarmee de coupe gemaakt wordt gemakkelijker worden losgetrokken dan de vastere bindweefsellagen. Bij kleuring van het weefsel is het relatief lossere weefsel aan de buitenkant door fixatie vloeistoffen en kleurstoffen gemakkelijker te doordringen dan het dichter op elkaar liggende collageen bindweefsel. Niet alle kleuringen differentiëren even gemakkelijk tussen spiervezels en bindweefselvezels, de veel toegepaste Haematoxyline-eosine kleuring kleurt beide vezeltypen rood.

II.6.1. *Het gehalte aan actino-myosine in de cervix*

In de recentere literatuur wordt de cervix beschreven als bestaande uit voornamelijk bindweefsel met wisselende percentages spiervezels. Danforth (1954) en Dubrausky (1964) geven 15% spiervezels op bepaald in histologische studies. Rorie en Newton (1967) komen met deze methode op een afnemend percentage spiervezels gaande van de isthmus, waarin het percentage ongeveer 30% bedraagt, naar de portio waarin het percentage is afgenomen tot 6%. Het corpus bevat 70% spiervezels. Door het percentage actino-myosine te bepalen wordt ongeveer dezelfde verdeling gevonden, namelijk 3,6 milligram actino-myosine per gram cervixweefsel, in de isthmus 8,5 mg en in het corpus 14,5 mg. (Sandberg e.a., 1957; Naeslund e.a., 1950). Het actino-myosine duidt er volgens Lindgren (1973) op, dat de isthmus en de cervix moeten kunnen contraheren, doch in vergelijking met het corpus is de contractie-activiteit minimaal (Danforth, 1954; hoofdstuk VIII).

II.6.2. *Coupes door het ostium internum*

Uit ons eigen materiaal (hoofdstuk V) blijkt uit histologische coupes uit het gebied in een vlak loodrecht op het ostium internum ook dat de cervix fibro-musculair is. De coupes

met een bewerking volgens Perdrau waarbij reticulumvezels zwart gekleurd worden, laten zien dat deze vezels door de gehele cervixwand een dicht netwerk vormen. De Haematoxiline-eosine kleuring geeft zowel spier- als bindweefsel in een rode kleur weer, uit het vezelverloop blijkt dat dit door de gehele cervixwand voornamelijk circulair is. Bij de Trichroom Masson-kleuring is het gladde spierweefsel goed te onderscheiden van bindweefsel. In deze ijzer-haematoxiline-fuchsine-analine kleuring blijkt dat de grootste concentratie bindweefsel in de cervix is gelokaliseerd in de binnenste helft van de wand, naar buiten toe wordt het gehalte aan spiervezels groter. In de elastica-kleuring volgens Lawson blijkt dat de concentratie van elastische vezels alleen in de vaatwanden hoog is en dat de hoeveelheid elastische vezels in vergelijking met collagene vezels laag is. Naar de periferie neemt het aantal spiervezels toe, centraal in de cervix is de concentratie van collagene vezels het hoogst (Fig.II-1).

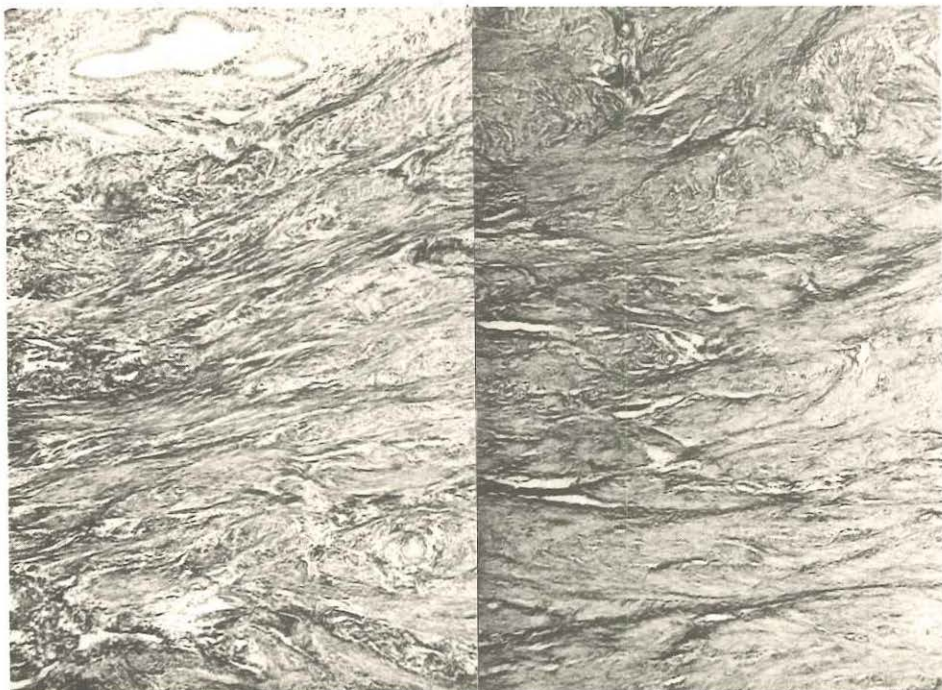


Fig.II-1. Lumen Periferie
Casus 41, in vitro. Dilatatie van de cervix met de ballon tot een diameter van 8 mm. Kleuring volgens Lawson, vergroting 16x. Coupe in een vlak loodrecht op het cervixkanaal ter hoogte van het ostium internum.

II.7. *De betekenis van elastische vezels in de cervix*

Stefancsik (1932) en Pinto e.a. (1965) beschreven het verloop van elastische vezels in de cervix. Elastische vezels zijn van collageene vezels te onderscheiden door specifieke kleureringen, door collageene vezels met kaliloog of azijnzuur op te lossen zodat de elastische vezels overblijven of door bijvoorbeeld pepsine te laten inwerken op de vezels waarbij de collageene vezels eerder oplossen. Op deze wijze werd door Stefancsik (1932) aannemelijk gemaakt dat de elastische vezels in de uterus in de trekrichting van gladde spiervezels en van het overige bindweefsel meelopen. De elastische vezels lopen derhalve vanuit de ligamenten over de buitenzijde van de uterus met de in lengterichting lopende spiervezels mee naar de vaginawand en de diepere lagen van de cervix waar ze voornamelijk een circulair en gespiraliseerd verloop hebben. De betekenis van de elastische vezels is volgens Stefancsik (1932) het lossere bindweefsel en de spierlagen te steunen en in geval van zwangerschap te grote uitrekking te voorkomen.

II.8. *De ultrastructuur van de cervix*

Het stroma van de cervix wordt begrensd door plaveisel- en cilinder epitheel en bestaat uit een netwerk van fibrovasculair weefsel met spiervezels en elastische vezels waarvan het hoofdbestanddeel bestaat uit fibreus bindweefsel (Friedrich, 1973). In het stroma zijn fibroblasten aanwezig met organellen voor de synthese en afbraak van extracellulaire collageene vezels. Zij vormen precursers van tropo-collageen die kunnen aggregeren tot pro-collageene fibrillen en polymeriseren tot 900-1100 Angström dikke collageene vezels (Ferenczy, 1980). Verspreid in het stroma liggen spiercellen met in het cytoplasma myofilamenten. Van de isthmus naar de portio toeneemt het aantal spiervezels af. Gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde zenuwvezels lopen met de gladde spierbundels mee, hun aantal is in de isthmus groter dan in het portiogebied.

II.9. *Veranderingen van de cervix*

Tijdens de zwangerschap is er een toename van spiervezels in de wand van het corpus door hypertrophie en hyperplasie. De onderverdeling in verschillende lagen wordt duidelijker (Wendell-Smith, 1954). De musculatuur in het isthmusgebied hypertrofieert eveneens, in het distale deel van de cervix is de toename van spierweefsel minder uitgesproken. Vanaf de derde maand van de zwangerschap verstrijkt het isthmusgebied en wordt bij het corpus opgenomen. De binnenste circulaire- en de buitenste longitudinale laag van de isthmus zijn in staat te contraheren; deze lagen worden veel dunner dan de rest van het corpus door het uit elkaar schuiven en rekken van vezels.

Doordat het corpus tijdens de baring door contractie en door het optrekken van het onderste uterussegment steeds dikker wordt kan er met name door de longitudinaal verlopende vezels steeds krachtiger aan de cervix worden getrokken, die hierdoor verstrikt en steeds dunner wordt en eveneens dilateert. Na de partus is het onderste uterussegment een dun uitgerekt gebied, de cervix is hierin opgenomen. De grens tussen het gecontraheerde bovenste uterussegment en het dunner onderste uterussegment is te palperen en wordt de fysiologische contractiering genoemd.

II.9.1. *Histologische veranderingen van de cervix in de zwangerschap.*

In de zwangerschap vergroot de cervix door toename van de vascularisatie van het stroma, door intracellulair oedeem en door een deciduale reactie in de stromacellen (Smout en Jacoby, 1953; Epperson e.a., 1951). Het aantal klieren in de cervix neemt toe; het cilinderepitheel van de endocervix kan buiten het cervixkanaal op de ectocervix komen te liggen. Het epitheel en de basale laag worden dikker en hyperactief (Murphy en Herbut, 1950; Nesbit, 1955; Carrow en Green, 1951). Het resultaat van deze veranderingen is een groter en zachter worden van de cervix tegen het einde van de zwangerschap (Kranz, 1973).

II.9.2. *Vezelstructuur in de zwangerschap*

Gedurende de zwangerschap wordt het collageen vezelnetwerk in de uterus losser door opname van vloeistof tussen de vezels, dit is het meest uitgesproken in het gebied van de portio (Hughesdon, 1952). De cervix wordt korter door de vorming van het onderste uterussegment. Het ostium internum fungeert als afsluiting van het cavum uteri; het bestaat uit een opeenhoping van circulair verlopende bindweefsel- en spiervezels, die tijdens de zwangerschap hypertrofisch en hyperplastisch worden. De meeste vezels ter plaatse van het ostium internum bestaan uit niet contractiele vezels zoals collageen en immatuur spierweefsel. De cervix kan van beneden af door de longitudinaal verlopende buitenste spierlaag worden geopend waardoor het ostium externum toegankelijk wordt terwijl het ostium internum nog gesloten is. Bij het niet opengaan van het ostium externum door dit mechanisme is er volgens Hughesdon (1952) sprake van cervix dystocie; bij te vroeg in werking treden van deze spierlaag kan bij "zwakte" van de vezels van het ostium internum deze te vroeg opengaan en de oorzaak zijn voor een partus immaturus.

II.9.3. *Ultrastructuur van de cervix in de zwangerschap*

Tijdens de zwangerschap wordt het stroma van de cervix tengevolge van hormonale stimuli oedemateus, de vascularisatie neemt toe en de interfibrillaire substantie vermeerderd, waardoor de dichtheid van de collageene fibrillen afneemt en het weefsel rekbaarder wordt. De spoelvormige fibroblasten veranderen in ronde cellen met veel cytoplasma, waarin een glycogeenophoging aantoonbaar is en waarin vele mitochondriën en microfilamenten aanwezig zijn (Ferenczy, 1980). Omdat collageene vezels onder normaal fysiologische omstandigheden slechts 5% uitrekbaar zijn volgens Bargmann (1948), werd door Berwind (1954) een elektronen microscopisch onderzoek gedaan om te onderzoeken op welke wijze de vezels van de cervix in de zwangerschap veranderen zodat dilatatie toch mogelijk wordt. De in het begin van de zwangerschap nog trekvaste collageene vezels met een dikte van ongeveer 60 m μ vallen op het einde van de zwangerschap uiteen in fibrillen.

Door depolymerisatie van de grondsubstantie verschuiven de fibrillen gemakkelijker ten opzichte van elkaar en wordt de cervix weker. Ten tijde van de partus is de hoeveelheid collageen door afbraak in lysosomen verminderd waardoor verstrijken van de cervix mogelijk wordt. In de postpartum cervix liggen de stroma fibroblasten en de collageene vezels uit elkaar door een toegenomen amorfe grondsubstantie. Het extracellulaire collageene bindweefsel is voor een groot deel afgebroken. Op oudere leeftijd neemt de omzetting van fibrillen in een collageene massa toe zodat de cervix dan stugger wordt. De grondsubstantie, met name de glycosaminoglycanen (mucopolysacchariden) kunnen zich visceus gedragen, de elasticiteit wordt opgebracht door collageene fibrillen (Alfrey en Gurnee, 1957; Viidik en Ekholm, 1968).

II.10. *Biochemische veranderingen van de cervix in de zwangerschap*

De biochemische veranderingen die in de cervix tijdens de zwangerschap plaatsvinden zijn door Bryant e.a. (1968) bestudeerd in het dierexperiment. Voor de partus is er een snelle toename van hexosaminen in de grondsubstantie van de cervix. Door toename van mucopolysacchariden in het collageen ontstaat er een influx van water in het weefsel waardoor het evenwicht tussen de cohesieve en dispersieve krachten in het collageen wordt verstoord waardoor de vezels uiteen kunnen vallen. Door tractie vanuit het corpus aan deze vezels bij weeënactiviteit wordt de cervix opgetrokken, wordt dunner en korter en dilateert. Na de partus wordt het teveel aan water en hexosamine geabsorbeerd waardoor het collageen in de cervix zijn normale structuur weer krijgt (Philpott, 1976).

II.10.1. *Collageenveranderingen in de zwangerschap*

Het collageen in de uteruswand ligt in dunne lagen tussen de spierbundels (Koob en Ryan, 1980). Collageen is een eiwit dat bestaat uit drie in elkaar gedraaide polypeptide ketens die tot een helixstructuur gecombineerd zijn. De ketens bestaan uit triplets van aminozuren, waaronder glycine, hydroxyproline en hydroxylysine (van der Rest, 1980). Collageen en proteoglycanen vormen samen het grootste deel van de extracellulaire macromoleculen in het stroma (Poole, 1980).

Het percentage van het totale gewicht van de uterus aan collageen is 6% (Morrione en Seifter, 1962; Woessner en Brewer, 1963). Van het totale proteïne in de niet-zwangere uterus is 38% collageen (Montford en Pérez Tamayo, 1961). In de cervix is de hoeveelheid collageen tweemaal zo hoog als in het corpus (Danforth e.a., 1960, 1974). Van het totale proteïne in de cervix is 82% collageen (Danforth en Buckingham, 1973). Het gewicht van uterus in de zwangerschap vertienvoudigt terwijl de collageen hoeveelheid verachtvoudigt.

De stimulus om collageen te vormen wordt hormonaal en mechanisch geregeld. In het dierexperiment (rat) resulteert uitrekking van de uteruswand in de vorming van collageen (Cullen en Harkness, 1950). Tot in de tweede helft van de zwangerschap geeft de cervix relatief weinig mee onder mechanische stress, terwijl de cervix in de Δ terme periode veel rekbaarder is. Deze veranderingen worden veroorzaakt doordat de collageen concentratie als gevolg van oedeemvorming relatief afneemt (Koob en Ryan, 1980). Maillot en Zimmerman (1976) toonden aan dat de hoeveelheid oplosbaar collageen ten tijde van de ontsluiting in enkele uren tijd sterk toeneemt zodat dilatatie niet alleen een gevolg is van passieve dilatatie door uit elkaar gaan van vezels als gevolg van weeënactiviteit maar ook door omzetting van collageen fibrillen naar collageen moleculen.

De afbraak van collageen vindt plaats door proteïnase in de extra-cellulaire vloeistof. Collageen is resistent tegen de meeste weefsel proteases. Om collageen af te breken is een collagenase vereist (Jeffrey en Koob, 1980). De rekbaarheid van cervixweefsel voordat er rupturen optreden is in de Δ terme periode tien maal groter dan buiten de zwangerschap.

In de postpartum periode neemt de hoeveelheid collageen in de uterus snel af en is in vier dagen gehalveerd (Woessner en Brewer, 1963).

II.10.2. Progesteron in de zwangerschap

Uit het dierexperiment (konijn) is gebleken dat de productie van collagenase door de aanwezigheid van progesteron wordt geblokkeerd doordat progesteron lysosomen stabiliseert zodat proteolytische enzymen niet vrijkomen en er geen collageen afbraak kan plaatsvinden. Progesteron blokkeert ook de werking van het reeds aanwezige collagenase (Lerner 1980, Goodall, 1965, 1966). Progesteron inhibeert het vrijkomen van collagenase in weefselculturen zodat progesteron volgens Jeffrey e.a. (1971) op deze wijze het voortbestaan van de zwangerschap waarborgt. In aanwezigheid van hoge dosis oestrogenen blokkeert progesteron de productie van collagenase niet. De foeto-placentaire eenheid produceert progesteron en oestrogenen. De hoogste progesteronconcentratie wordt aangetroffen ter plaatse van de placenta-insertie in de binnenste spierlaag van de uteruswand (Zander e.a., 1969; Diczfalussy, 1970).

Bij wegvallen van de foetale progesteron productie door bijvoorbeeld intra-uteriene vruchtdood, kan de placenta nog voldoende progesteron produceren om uterine activiteit te inhiberen (Cassmer, 1959). Aan het einde van de zwangerschap zal bij afname van de progesteronconcentratie de remming van de collagenaseproductie wegvallen. Tevens neemt dan de contractiliteit van het myometrium toe. De inhiberende werking van progesteron op het myometrium berust op een stijging van de membraanpotentiaal; door hyperpolarisatie ontstaan minder gemakkelijk contracties (Csapo, 1956; Jung, 1965). Progesteron belemmert de geleiding tussen de myometriumcellen onderling waardoor er minder gemakkelijk synchronisatie van actieve myometriumcellen ontstaat en blijven contracties uit (Barr e.a., 1978; Garfield, e.a., 1977).

In het schape-experiment tijdens de partus remde toegediend progesteron de uteruscontracties; de toename van de compliance van de cervix werd niet geremd; toediening van oestrogenen veroorzaakte een toename van contractiliteit van het myometrium, zonder duidelijke invloed op de compliance van de cervix (Hindson e.a., 1967; Liggings, e.a., 1977).

II.10.3. Oestrogenen in de zwangerschap

Gordon en Calder (1977) hebben het effect van oestradioltoediening op de rijping van de cervix in de zwangerschap bestudeerd door een Foley-catheter met een 20 ml ballon boven het ostium internum te plaatsen en extra-amniotisch een gel te infunderen met oestradiol. Hoewel een intra-uteriene ballon op zich een rijpende werking op de cervix heeft door mechanische prikkeling en rekking van de vezels in het isthmusgebied konden zij een rijpende werking van oestradiol op de cervix

aantonen en een toename in de contractie-activiteit van het myometrium.

Een verbetering in de geleiding tussen myometriumcellen onderling en bevordering van synchronisatie en contractiliteit door oestrogenen werd beschreven door Dewey en Barr(1964); Craft en Yovich(1978) en Calder(1980). Bij intra-amniotische toediening van oestradiol vonden Pinto e.a.(1966) een toename van de rijping van de cervix, maar in een later experiment vonden Klopper e.a.(1973) geen toename in rijping van de cervix door toediening van oestradiol. Bij intraveneuze toediening van oestradiol vonden Robinson e.a.(1935) en Klopper en Dennis(1962) een sterke toename van myometrische contracties maar geen toename in rijping van de cervix. Pinto e.a.(1965) vonden bij intraveneuze toediening van oestradiol wel een verhoging van de cervixscore. De rijpende werking van oestrogenen op de cervix lijkt dus voornamelijk een indirecte te zijn.

II.10.4. *Oxytocine in de zwangerschap*

Aanvankelijk werd oxytocine aangewend om de cervix weker te maken (Faris en Kahlenberg, 1954). Het effect op de cervix treedt voornamelijk op in samenwerking met uteruscontracties (Turnbull en Anderson, 1968; Maillot en Zimmermann, 1976; Valentine, 1977). Het beste effect van oxytocine op de ontsluiting door bevorderen van uterine contracties wordt verkregen bij een rijpe portio en gebroken vliezen; op de rijping als zodanig heeft oxytocine weinig invloed (Calder, 1980).

II.10.5. *Hormoonconcentraties bij het begin van de baring*

Het begin van de baring wordt in fysiologische omstandigheden volgens Challis e.a.(1977) en Stys e.a. (1980) in gang gezet door de foetus als begin van een reeks gebeurtenissen in de placenta, uterus en hypothalamus-hypofyse. Hierbij spelen corticosteroiden, progesteron en oestrogenen een belangrijke rol. In het proefdierexperiment (schaap) stijgen bij het begin van de baring de concentraties van relaxine en prolactine. De hoogste concentratie van relaxine wordt gemeten in de periode dat de progesteronconcentraties snel dalen. Progesterontoediening stelt het op gang komen van de uitdrijvingsfase uit maar heeft geen invloed op het moment waarop de prolactine en relaxineconcentraties beginnen te stijgen (Taverne e.a., 1981). Toediening van indomethacine, een prostaglandine synthetase remmer, stelt het op gang komen van de partus en het ontstaan van hormonale veranderingen uit. Prostaglandinen lijken daarom een belangrijke rol te spelen in de synchronisatie van de hormonale veranderingen die noodzakelijk zijn voor het op gang komen van de baring.

II.10.6. *Prostaglandines in de zwangerschap*

Prostaglandines hebben een contractiliteit bevorderende werking op de uterus en een weekmakend en dilaterend effect op de cervix (Kirton, 1980; Ylikorkala en Dawood, 1978). De structurele en synthetische veranderingen in collageen en proteoglycanen maken het rijper worden van de cervix mogelijk (MacInnes e.a., 1980; Zahradnik, 1979). Aan het einde van de zwangerschap komt prostaglandine lokaal in de uterus vrij zonder dat dit tot een duidelijk aantoonbare verhoging leidt in de perifere circulatie (Liggins e.a., 1977; Fitzpatrick en Liggins, 1980).

Het effect op de portio is het weker worden ervan, verstrijken en dilateren. Dit effect kan worden nagebootst door toediening van prostaglandine $F_{2\alpha}$ of PGE_2 op de volgende wijze: intraveneus, intramusculair, intra-amniotisch, extra-amniotisch, oraal of vaginaal (Craft, 1973; Mackenzie en Embry, 1977; Calder e.a., 1974, 1977; Ganguli e.a. 1977; Krishna e.a., 1976; Dingfelder e.a., 1975; van den Bergh e.a., 1976; Andriesse e.a., 1976; Shephard e.a., 1976; Friedman en Sachtleben, 1975; Cheng e.a., 1975; Weiss e.a., 1975; Pearce, 1977; MacLennan en Green, 1979; Thiery, 1979).

II.10.7. *Prostaglandine $F_{2\alpha}$ -werking op de uterus*

Intraveneuze en extra-amniotische toediening van $PGF_{2\alpha}$ veroorzaakt uteruscontracties (Liggins, 1978; Ishikawa e.a., 1976; Hodgson en van Gorp, 1976); intravaginale toediening veroorzaakt dilatatie van de cervix bij de zwangere (Brenner e.a., 1973).

Prostaglandines hebben eveneens een contractie bevorderende werking op de uterus van niet-zwangeren welke afhankelijk is van het moment van de cyclus en in een aantal gevallen de oorzaak is van dysmenorrhoe (Roth-Brandel e.a., 1970). Tijdens de proliferatie en de secretiefase is er een contractie bevorderende werking welke tijdens de menstruatie niet aantoonbaar is (Coutinho en Danze, 1976; Hillier en Karim, 1970). Abraham (1978) beschreef een toename in de synthese van $PGF_{2\alpha}$ tijdens de luteale fase en een maximale concentratie tijdens de menstruatie, waarbij de amplitudo en de frequentie van de contracties in het myometrium toenamen. Andere prostaglandines zoals PGE hebben juist een relaxerende werking op het myometrium.

Eglinton e.a. (1963) en Singh e.a. (1975) vonden vooral in de secretiefase de hoogste gehalten aan prostaglandines in endometriumbiopsieën. Zij stellen dat progesteron de prostaglandinesynthese samen met oestrogenen bevordert. De synthetische prostaglandine-analogen van de natuurlijke prostaglandines zoals de 15-methyl-prostaglandines hebben een vergelijkbare werking op de cervix en op de contractiliteit (Lauersen e.a.

1976; Karim en Ratnan, 1977; Karim, 1975; Goretzlehner e.a., 1977).

II.10.8. *Prostaglandine E₂-werking op de cervix*

Zowel in vivo als in vitro blijkt prostaglandine E₂ een contractiliteit bevorderende werking op het corpus te hebben en een relaxerende invloed op de cervix (Hillier en Karim, 1970; Coutinho en Danze, 1976). De toediening kan zowel oraal als vaginaal geschieden met vooral relaxerende eigenschappen op de cervix (Najak e.a., 1970; Pearce, 1977; Friedman e.a., 1975) of met een extra-amniotisch infuus waarbij behalve verstrijken en dilatatie van de cervix ook uterine contracties optreden (Calder e.a., 1974). Intramusculaire toediening heeft eveneens een contractie en dilatatie-bevorderend effect op de gehele uterus (Karim e.a., 1977).

Het gehalte aan prostaglandine E is gedurende de cyclus vrijwel constant. De prostaglandine synthese in de uterus vindt voornamelijk in het endometrium plaats waarbij oestrogenen een productiebevorderende werking hebben en progestagenen een dosis afhankelijke werking. Farmacologische hoge doseringen van progesteron hebben een inhiberende werking op het effect van oestrogenen op de prostaglandine synthese en fysiologische doseringen een faciliterende werking (Abraham, 1978; Laudanski en Rocki, 1975).

II.10.9. *Prostaglandinestijging bij vaginale manipulatie*

Bij vaginaal onderzoek in een laat stadium van de zwangerschap stijgt het gehalte aan prostaglandine F_{2α} in het serum (Embrey en Hillier, 1977; Bibby e.a., 1979). Het losmaken van de vliezen van de portio in de à terme zwangerschap geeft eveneens een verhoging van prostaglandine F in het serum (Mitchell e.a., 1977). Een vaginaal onderzoek in de eerste helft van de zwangerschap veroorzaakt geen meetbare stijging van de prostaglandine metaboliët 13,14-dihydro-15-keto prostaglandine F, doch cerclage van de cervix gaf binnen enkele minuten na de ingreep een sterke stijging te zien wat duidt op een snelle beschikbaarheid van prostaglandines uit de cervix met een contractie bevorderende werking (Bibby e.a., 1979).

Prostaglandines hebben op de drie lagen van het corpus uteri een verschillende werking. De binnenste laag bevat het meeste spierweefsel dat een vooral circulair verloop heeft (Wetzstein, 1965). Het effect van prostaglandine op de contractiliteit van de verschillende lagen is afhankelijk van de hoeveelheid en de richting waarin de spierbundels lopen. Prostaglandines hebben een oxytocine effect op het myometrium waardoor er op de cervix behalve een direct ook een indirect effect kan worden uitgeoefend door verhoogde uterine

activiteit (Fitzpatrick en Liggins, 1980; Green e.a., 1974). De werking van de verschillende soorten prostaglandines op de elasticiteit van de cervix is in dezelfde orde van grootte. In het in vitro experiment wordt de elasticiteitsmodulus van cervixweefsel door prostaglandine $F_{2\alpha}$ met 50% verminderd en door PGE_2 met ongeveer 40% (Conrad en Ueland, 1977).

II.10.10. *Relaxine en de cervix in de zwangerschap*

Relaxine is een polypeptide hormoon dat bij proefdieren (muis, rat, hamster, varken) in het ovarium aantoonbaar is. Het speelt een belangrijke rol in de toename van de rekbaarheid van de cervix voor de partus, in de zwangerschap is het aantoonbaar in het corpus luteum (Weiss e.a., 1978). Bij de mens stijgt het gehalte aan relaxine in de cervix tegen het einde van de zwangerschap; tijdens de partus is het gehalte weer normaal (van Mailliot e.a., 1977).

In het dierexperiment (rat) wordt de cervix niet weker als de ovaria zijn verwijderd en slechts oestrogenen en progestagenen zijn toegediend; de cervix wordt wel weker als ook relaxine wordt toegevoegd (Hollingsworth en Isherwood, 1978; Steinetz e.a., 1959, 1980). Bij niet zwangere proefdieren geven injecties van relaxine in de cervix dezelfde veranderingen als in de zwangerschap worden gezien met name histologische, biochemische en biomechanische veranderingen.

Door activering van fibroblasten komen proteasen vrij die de proteïneverbindingen die het collage netwerk bij elkaar houden, verbreken zodat het bindweefsel rekbaarder en losser wordt. De viscositeit neemt toe door vermeerdering en verdunning van de uit voornamelijk proteoglycanen bestaande grondsubstantie (Steinetz e.a., 1980).

Dezelfde veranderingen door relaxine zijn aantoonbaar in het bindweefsel van de symphyse. Bij toedienen van prostaglandine $F_{2\alpha}$ aan vrouwen met een 3^{de} terme zwangerschap ontstaat er geen verhoging van het serum relaxine doch de cervix wordt wel rijper (O'Byrne e.a., 1978; Hochman, 1978; Liggins e.a., 1977). Intra-vaginaal toedienen van relaxine bij 3^{de} terme zwangerschappen gaf een snelle rijping van de cervix; bij enkele patienten ontstond er tevens een verhoogde uterusactiviteit die waarschijnlijk een indirect effect was van de door relaxine veroorzaakte verweking en dilatatie van de cervix (MacLennan e.a., 1980).

HOOFDSTUK III

CERVIXINSUFFICIËNTIE

III.1. *Klassieke definitie van cervix-insufficiëntie*

Uit de vele publicaties die verschenen zijn sinds het syndroom cervixinsufficiëntie zich in de vijftiger jaren steeds duidelijker aftekende als een oorzaak voor immature en premature sterfte, blijkt dat de meeste auteurs cervixinsufficiëntie als volgt definiëren:

Er is sprake van cervixinsufficiëntie in die gevallen waarbij bij herhaling verlies van een tweede trimester zwangerschap wordt veroorzaakt doordat de cervix niet in staat is het zwangerschapsproduct vast te houden door zwakte van de cervix, die verschillende oorzaken kan hebben. Ondanks de afwezigheid van uterusactiviteit en vaginaal bloedverlies verstrijkt en dilateert de cervix, waarbij de vliezen er doorheen uitpuilen. De uitpuilende vochtblaas breekt, waarna de geboorte van de meestal levende foetus een snelle en vrijwel pijnloze gebeurtenis is.

De vereiste herhaling van het gebeuren in de klassieke definitie is er tevens de oorzaak van dat er tot nu toe een onnodig verlies van tweede trimester zwangerschappen plaats vindt, alvorens de diagnose gesteld mag worden. In dit hoofdstuk, zowel als in de volgende zal blijken dat ook de afwezigheid van weeënactiviteit en bloedverlies geen conditio sine qua non is voor het mogen stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie en dat de vliezen al kunnen breken voordat ze uitpuilen.

In ons eigen onderzoek hebben we als uitgangssituatie voor het samenstellen van een groep met cervixinsufficiëntie de klassieke definitie gebruikt bij het stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie, zodat de aanwezigheid van de insufficiëntie boven redelijke twijfel verheven is.

Definitie en diagnose bij cervixinsufficiëntie in de literatuur.

Een aantal onderzoekers vereisen voor de diagnose cervixinsufficiëntie een bij herhaling verloren gaan van tweede trimester zwangerschappen; voor het tweede trimester wordt meestal de periode van de 14e tot en met 28e week aangehouden (Barter e.a., 1963; McDonald e.a., 1963). Anderen vinden een typische anamnese met alleen tweede trimester abortus onvoldoende en stellen pas de diagnose als zij de insufficiëntie in een volgende zwangerschap ook feitelijk zien optreden (Dunn en Dans, 1961). De meeste onderzoekers noemen in hun onderzoek voor het stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie de klassieke criteria, doch hanteren in de

praktijk nog andere criteria om tot de indicatie voor een cerclage te komen. Hierbij is een bij herhaling verloren gaan van een tweede trimester zwangerschap met pijnloze dilatatie en uitpuilen van de vliezen een indicatie voor een primaire cerclage in de volgende zwangerschap. Een minder duidelijke anamnese waarbij er in de zwangerschap een cervixverkorting of dilatatie optreedt zonder dat dit gepaard gaat met weeën, is een reden voor een secundaire cerclage (Stuckensen, 1976; Curet e.a., 1980; Bengtsson, 1968; Harger e.a., 1980. Seppälä en Vara, 1970; Robboy, 1973; Hohlbein en Combes, 1973; Kauppila e.a., 1974; Kidess, e.a., 1973; Widmaier en Reichardt, 1973; Rageth, 1970).

III.2. Frequentie van cerclage-operaties

Uit het aantal in de literatuur opgegeven cerclage operaties is indirect af te leiden hoe vaak de diagnose cervixinsufficiëntie gesteld wordt. De verhouding tussen het aantal cerclages en het totale aantal baringen per jaar en per kliniek geeft informatie over de indicatiestelling. Tot 1960 lag de frequentie onder de 5 promille in de grotere series (Picot e.a., 1958; Rovinsky en Sher, 1959). Daarna verschenen hogere cijfers; Baden en Baden (1960) 7^o/oo; Duda en Lighezan (1963) 10^o/oo; Toaff e.a. (1979), 3^o/oo; Junker en Beyerle (1979): 60^o/oo. Het aantal in leven gebleven kinderen voor en na de cerclage operaties nam met gemiddeld 55% toe zowel in de groepen waarin de frequentie van cervixinsufficiëntie onder de 5^o/oo lag als in de groepen waarin de frequentie erboven lag (Tabel III-1).

Tabel III-1. Frequentie van cervix-insufficiëntie en het percentage levensvatbare kinderen voor en na cerclage-operaties.

Auteur	Jaar	Cerclage- operaties o/oo	Voor de cerclage o/o	Na de cerclage o/o
Barter e.a.	1958	0,5	-	70
Robboy	1973	1,4	26	76
Seppälä en Vara	1970	2,5	31	83
Kaskarelis e.a.	1976	2,7	-	89
Nwosu e.a.	1975	2,7	25	71
Stuckensen	1976	3,2	28	84
Hohlbein en Combes	1973	4,1	-	89
Hefner e.a.	1961	4,3	40	100
Harger	1980	4,5	20	87
Baumgarten	1965	5	-	72
Moser en Bauer	1974	6,2	-	78
Kauppila e.a.	1974	6,6	35	83
Hohlweg-Majert	1976	7,4	26	89
Aarnoudse en Huisjes	1979	9,8	18	73
Endl en Golob	1974	14	14	77
Junker en Beyerle	1979	60	-	97

III.3. *Etiologie cervixinsufficiëntie*

Het begrip cervixinsufficiëntie wordt klinisch gehanteerd voor een syndroom van mislukken van de zwangerschap waarbij een onvoldoende sluitfunctie van de cervix een oorzakelijke factor is. In de literatuur worden verscheidene oorzaken genoemd voor het falen van de cervicale sluitfunctie. Deze worden in een overzicht gegeven en vervolgens besproken.

Indeling van cervixinsufficiëntie naar het moment van ontstaan, pathogenese en factoren die het manifest worden ervan kunnen veroorzaken:

1. *Het weefsel is te slap:*

- congenitaal
 - musculaire cervix
 - bindweefsel kwaliteit onvoldoende
- verworven
 - (onvoldoende herstel van structuur)
 - traumatische partus
 - abortus provocatus
 - cervixdilatatatie voor diagnostische ingrepen
 - conisatie
 - cervixamputatie

2. *Het weefsel is te prikkelbaar:*

- (bij rek van het ostium internum ontstaan contracties)
- overrekking (uterus inhoud te groot)
 - gemelli
 - meerlingzwangerschap
 - hydramnion
- uterusholte te klein
 - primigravida met kleine uterus, hypoplasie
 - uterus anomalie, waardoor klein cavum
- verhoogd prikkelbaar spierweefsel
 - infectie
 - reobase van het spierweefsel is verlaagd
 - hyperreactieve uterus (hoofdstuk VIII)

3. *Het ostium internum is te wijd:*

- (hierdoor ontstaat bij gelijkblijvende druk vanuit het cavum een grotere spanning in het weefsel)
- de vliezen drukken in een te wijd ostium
 - posttraumatisch
 - uterusanomalie
- invloed van de zwaartekracht
 - (bij te zwak cervixweefsel of te wijd ostium internum is de richting waarop deze kracht werkt van belang)

4. Het weefsel wordt te slap (functioneel)

- cervixverweking door hormonen en enzymen zet te vroeg in
- toedienen van cervixweekmakers

III.3.1. *Cervixinsufficiëntie door te slap weefsel*

Het cervixweefsel is te weinig elastisch. Het gevolg hiervan is een onvermogen van de cervix om de uterus afgesloten te houden.

Congenitale zwakte bij musculaire cervix

Stoornis in de sluitfunctie van de cervix. Zwakte als gevolg van een cervix die voornamelijk uit spierweefsel bestaat in plaats van uit bindweefsel werd door Roddick e.a. (1961) beschreven: er werden geen andere oorzaken gevonden en er was geen trauma aan de partus vooraf gegaan zoals dilatatie of zwangerschap. Het gehalte aan spiervezels van insufficiënte cervices werd door Buckingham e.a. (1965) vergeleken met dat van niet insufficiënte cervices door direct postpartum biopsen te nemen uit de portio. De insufficiënte cervices bevatten meer dan tweemaal zoveel spiervezels.

Familiair voorkomen van cervixinsufficiëntie

Een familiair voorkomen van de congenitale cervixinsufficiëntie werd door Jennings (1972) beschreven. Uit zijn materiaal bleek dat 15% van de patienten met cervixinsufficiëntie een zus had met dezelfde aandoening. Ranney (1963) beschreef een verhoogde frequentie van cervixinsufficiëntie bij moeders en zusters van zijn patienten met insufficiëntie.

Congenitale zwakte van het bindweefsel

In de anamnese komen geen traumatische handelingen met betrekking tot de cervix voor en in de eerste zwangerschap blijkt de insufficiëntie. Congenitale zwakte kan ook pas in de tweede zwangerschap manifest worden als gevolg van veranderingen door de eerste partus in reeds prae-existent zwak bindweefsel (Picot e.a., 1958).

Habituele abortus en congenitale cervixinsufficiëntie

Als oorzaken voor habituele abortus waarbij achtereenvolgens drie of meer eerste trimester zwangerschappen verloren zijn gegaan, werden door Glass en Golbus (1978) genoemd: hormonale oorzaken zoals corpus luteum insufficiëntie, endocriene oorzaken, genetische factoren zoals chromosoom afwijkingen bij de ouders en genmutaties, uterusanomalieën en andere afwijkingen in de tractus genitalis zoals myomen en intra-uteriene adhesies die door een te klein cavum en placentatie stoornissen oorzaak voor abortus kunnen zijn. Zij zagen geen relatie met cervixinsufficiëntie. Poland en Yuen (1978) onderzochten eveneens het abortus materiaal van vrouwen met

habituele abortus. Zij vonden bij vroege abortus in 94% embryo's met congenitale en chromosomale afwijkingen. Bij abortus aan het eind van het eerste trimester vonden zij slechts in 4% abnormaal foetaal materiaal. Bij patienten die zowel een vroege als late abortus hadden gehad werd in 90% abnormale embryo's gevonden. Zij kwamen tot de conclusie dat vroege eerste trimester abortus door chromosomale afwijkingen werden veroorzaakt en late abortus door uterine en placentaire oorzaken. Enkele patienten met late eerste trimester abortus waarbij een normale foetus was gevonden hadden ook spontane tweede trimester abortus doorgemaakt waaruit zij concludeerden dat hier sprake kan zijn van vroege cervixinsufficiëntie.

Hogere frequentie trimester abortus bij cervixinsufficiëntie

De frequentie van eerste trimester abortus ligt rond de tien procent (Weekes e.a., 1976; Franke, 1973). In de anamnese van patienten met cervixinsufficiëntie is dit percentage sterk verhoogd wat een aanwijzing kan zijn dat cervixinsufficiëntie ook al in het eerste trimester kan voorkomen; Lipshitz (1975) zag bij cervixinsufficiëntie 18% eerste trimester abortus in de voorafgaande zwangerschappen, Hohlweg-Majert (1976) zag dit in 35%, Endl en Golob (1974) in 37% en Vitsky (1968) in 24%. Stuckenson (1976) zag bij patienten met cervixinsufficiëntie soms al in het eerste trimester verkorting van de cervix en een ontsluiting van 1 à 2 cm. De eis in de klassieke definitie dat patiente meerdere tweede trimester abortus doorgemaakt moet hebben alvorens de diagnose cervixinsufficiëntie gesteld kan worden, houdt onvoldoende rekening met vormen van congenitale insufficiëntie.

Vervorven cervixinsufficiëntie

Bij verworven cervixinsufficiëntie als gevolg van een traumatische baring heeft de patiente meestal al een kind. De serie mislukkingen begint pas na deze zwangerschap (Wimhofer, 1968). Danforth (1980) noemde als voorbeelden van dit mechanisch trauma een snelle baring van een groot kind, een stuitextractie en een forcipale of vacuüm extractie. Dit is vooral een risico als er geen volledige ontsluiting is.

Wilbanks en Richart (1967) deden postpartum een onderzoek naar laceraties in de cervix met behulp van een colposcoop. Laceraties werden gedefiniëerd als scheuren in het epitheel die tot in het stroma doorliepen. Van deze laceraties was 50% op de voorlip gelocaliseerd, 32% lateraal en 18% op de achterlip. Bij primiparae waren er 97% met laceraties, ruim tweemaal zoveel als bij multiparae. Slechts 1 laceratie bij 100 patienten moest chirurgisch behandeld worden. De frequentie van het aantal laceraties na een snelle partus, na de geboorte van grote kinderen of na een kunstverlossing was niet hoger dan in de rest van de groep.

Een verhoogde frequentie van cervixinsufficiëntie werd door Lash en Lash(1950) beschreven na een vaginale hysterotomie en door Rubovitz e.a.(1953) na een slecht genezen Dührssen incisie. Deze werd vroeger gegeven bij een trage ontsluiting en bestaat uit diepe insnijdingen in de cervix.

Verworven cervixinsufficiëntie na abortus provocatus

Dilatatie met stalen stiften voorafgaande aan vacuümcurettage veroorzaakt bij korte amenorrhoe in een grotere frequentie laceraties dan bij langere amenorrhoe. Bij amenorrhoe tot 8 weken zagen Nemec e.a.(1978) in 4% laceraties van de cervix, van 8 tot 10 weken in 3% en bij een amenorrhoe van 10 weken of meer in 2%. Stallworthy e.a.(1971) zagen bij amenorrhoe tot 10 weken 3,4% laceraties maar bij dilatatie van veel verder gevorderde zwangerschappen, waarbij gedilateerd werd tot Hegarstift 14 mm en meer was het percentage laceraties 5.5%.

Richardson en Dixon (1976) zagen na abortus provocatus waar- bij tijdens dilatatie met Hegarstiften cervixlaceratie was opgetreden, in 36% tweede trimester abortus.

Defecten in de cervix een half jaar na abortus provocatus (tot 16 weken) welke was uitgevoerd met Hegarstiften en curette, werden door middel van een hysterosalpingogram door Seewald e.a.(1973) in 21% van de gevallen aangetoond en door Von Zwahr(1975) in 33%. Cervixlaceratie kan ontstaan door het plaatsen of verwijderen van laminaria stiften, doch dit zijn vooral epitheelaceraties (Golditch en Glasser, 1973, Gusdon en May, 1975). De toepassing van laminaria stiften bij nulliparae werd door Kantor(1974) juist aanbevolen omdat er vaak veel kracht nodig is om de cervix op te rekken. Vooral bij een jonge zwangerschap waarbij de fysiologische verweking nog nauwelijks begonnen is, is volgens Kantor (1974) de kans op cervixscheuren door snelle dilatatie het grootst.

Vergelijking spontane abortus en abortus provocatus

Een groep patienten waarbij de eerste zwangerschap door middel van een abortus provocatus was afgebroken werd door Koller en Eikholm(1977) vergeleken met vrouwen die spontaan geaborteerd waren en met een groep die normaal bevallen was. In de spontane abortusgroep kwamen er in de volgende zwangerschap de meeste eerste trimester abortus voor en in de abortus provocatus groep de meeste tweede trimester abortus en braken ook de vliezen vaker prematuur. Uit hun onderzoek bleek dat dilatatie groter dan Hegar 10 een verhoogde kans geeft op cervixinsufficiëntie, vooral bij zeer jonge vrouwen. Ook bij primigravidae en bij jonge zwangerschappen is deze kans verhoogd wegens het ontstaan van cervixscheuren (Kruschwitz, 1973). Na een spontane abortus in de eerste zwangerschap is de kans op een tweede trimester abortus 1,4% en op een partus praematurus 5,2% (Richardson en Dixon, 1976), na een abortus provocatus zijn deze percentages verhoogd tot 8,5% en 13,7%.

Frequentie van cervixinsufficiëntie na abortus provocatus

Bij routine abortus provocatus procedures met zo klein mogelijke cervixdilatatie vonden Van der Slikke en Treffers (1978) in een groep van 504 vrouwen, waarbij bij 95% de zwangerschap minder dan 12 weken was, geen verhoging van het aantal tweede trimester abortus in de volgende zwangerschap. Harlap e.a. (1979) zagen echter een tweemaal verhoogde frequentie; in het W.H.O. rapport 1979 en in de publicatie van Wynn en Wynn (1972) wordt eveneens een tweemaal verhoogde frequentie beschreven. Liu e.a. (1972) beschreven een viermaal verhoogde frequentie. Wright e.a. (1972) gaven zelfs een zevenmaal verhoogde frequentie van tweede trimester abortus na abortus provocatus op. De verschillen in bevindingen van de verschillende auteurs worden veroorzaakt door verschillen in amenorrhoeëduur van onderzochte groepen en de wijze waarop en de diameter waar tot gedilateerd werd.

Maximum weerstand bij dilatie

Een maximum weerstand van het ostium internum in eerste trimester zwangerschappen werd door Hulka e.a. (1974) gevonden bij Hegar 9 mm. In het eerste trimester kan dilatatie tot Hegar 11 of 12 grote cervixscheuren veroorzaken (Liu e.a. 1974). Zij adviseren aan het eind van het eerste trimester tot maximaal Hegar 12 te dilateren.

Abortus provocatus met prostaglandine en verworven cervixinsufficiëntie.

Tweede trimester abortus provocatus met intra-amniotisch PGE_2 kan bij primigravidae een cervixruptuur veroorzaken. Fraser (1974) beschrijft het opbollen en dunner worden van de cervix als gevolg van zeer sterke uteruscontracties, hij zag drie patienten waarbij hierdoor een cervixscheur of een gat in de cervix ontstond. Mackenzie en Hillier (1974) beschreven een tiental gevallen van cervico-vaginale fistels na intra-amniotische toediening van prostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ bij primiparae.

Het ontstaan van deze fistels was niet gecorreleerd met de sterkte van de weeën of de duur van de abortus maar was afhankelijk van de reactie van de cervix op deze weeën. Embrey (1975) onderzocht het risico van cervixinsufficiëntie na een tweede trimester abortus met prostaglandine E_2 of $\text{F}_{2\alpha}$.

Bij 37 patienten waren er 14% spontane eerste trimester abortus, 8% tweede trimester abortus en 3% ectopische zwangerschappen. Het percentage tweede trimester abortus was ongeveer viermaal verhoogd. Vanwege deze verhoogde kans op cervixinsufficiëntie adviseerde Murray (1972) om bij alle patienten met in de anamnese een tweede trimester abortus provocatus die uitgevoerd werd met prostaglandine, profylactisch een cerclage aan te brengen.

Cervixdilatatie voor diagnostische ingrepen

Cervixlaceratie kan ontstaan door een curettage of een dysmenorrhoebehandeling bij jonge vrouwen (Endl en Golob, 1974). Na diagnostische curettages met aansluitend hysterectomie zagen Hulka en Higgings (1961) in 61% macroscopische rupturen ter plaatse van het ostium internum.

Cervixinsufficiëntie na conisatie

In zwangerschappen volgend op conisatie van de cervix is het percentage eerste trimester abortus 14% en het percentage tweede trimester abortus 7% (Jones, 1979), de frequentie van partus praematurus in de geconiseerde groep was 18% en in een controlegroep 5%. McLaren e.a. (1974) vonden na conisatie in 19% spontane abortus, in 3% tweede trimester abortus en in 4% partus praematurus. McCann e.a. (1969) vonden in 12% spontane abortus en in 9,5% partus praematurus. Uit een door Weber en Obel (1979) verricht literatuur onderzoek bleek dat er na 508 conisaties waarna een zwangerschap was ontstaan er in 18% eerste trimester abortus waren, in 4% tweede trimester abortus en in 5% praematuriteit. Omdat er tussen de verschillende onderzoekers grote verschillen zijn in de frequentie van abortus en partus praematures - Retsch en Wolff (1965) gaven zelfs een tweede trimester abortus frequentie op van 18% - concludeerden Weber en Obel dat het al of niet ontstaan van cervixinsufficiëntie na conisatie afhankelijk is van de operatietechniek en de grootte en hoogte van de conus.

Cervixinsufficiëntie na cervixamputatie

Na amputatie van de cervix ontstaat in de eropvolgende zwangerschap in 80% een partus praematurus (Schwarz e.a., 1948). Zij verklaarden dit uit het feit dat als de (fibreuze) cervix na amputatie verdwenen is en geen structuur overgebleven is om dilatatie van de uterus te voorkomen. In hun geconiseerde patienten zagen zij geen cervixinsufficiëntie maar juist cervix dystocie en wel bij 8% van de patienten; door de littekenvorming was er vertraagde ontsluiting.

III.3.2. Cervixinsufficiëntie door overrekking van het cervixweefsel

Een abnormaal snelle toename in volume van de uterus zoals dit het geval is bij meerling zwangerschap en hydraminion, veroorzaakt een overrekking van het isthmusgebied en het ostium internum; de cervix ontsluit en er ontstaat voortijdig weeënactiviteit (Barter e.a., 1965). In een poging de cervix langer gesloten te houden werd door Aarnoudse en Huisjes (1979) in een drieling-zwangerschap en in een drietal gemelli zwangerschappen een secundaire cerclage aangebracht na de 22e week van de zwangerschap. Binnen een paar

weken na de cerclage braken de vliezen. Het effect van een cerclage bij gemelli-zwangerschappen werd ook door Weekes e.a.(1977) onderzocht. In hun patientengroep, waarbij de cerclage gemiddeld pas de 28e week werd aangebracht, werd geen vermindering van de partus praematurusfrequentie gezien in vergelijking met de frequentie bij patienten die geen cerclage hadden gehad. Ook bedrust vanaf gemiddeld de 29e week gaf bij deze overrekte uteri geen vermindering van het percentage premature geboortes. De te vroege ontsluiting en de relatieve overrekking van de vliezen bij een meerling zwangerschap veroorzaken een voortijdig breken van de vliezen. Evaldson e.a.(1980) zagen in een groep patienten met prematuur gebroken vliezen in 13% gemelli zwangerschappen, wat een sterk verhoogd percentage is. In de vliezen waren tekenen van infectie aanwezig, waardoor ze gemakkelijker voortijdig breken.

Overrekking van de uterus bij hydramnion

Een abnormaal snelle toename van het vruchtwatervolume veroorzaakt op dezelfde wijze als bij een meerling zwangerschap een overrekking van de cervix (Barter e.a.,1965). Hohlbein en Combes(1973) zagen geen verlenging van de zwangerschapsduur bij hydramnion door het aanbrengen van een cerclage. Korte tijd na het aanbrengen van de cerclage kwamen de patienten toch in partu. Mogelijk zijn cerclages bij overrekking van de uterus op te vatten als secundaire cerclages en is om deze reden de prognose slecht.

Cervixinsufficiëntie bij te kleine uterus

Bij een te klein cavum zoals bij hypoplasie van de uterus of bij intra-uteriene adhesies kan er behalve een niet optimale placentatie ook een versneld verstrijken van het isthmusgebied plaats vinden. Door overrekking van de uterus kan dit gepaard gaan met verhoogde uterine activiteit en cervixdilatatatie (Forster 1977). Uit een onderzoek van Huisjes(1980) bleek dat er bij hypoplasie van de uterus in 5% eerste trimester abortus optrad, een verhoogde frequentie van cervixinsufficiëntie bleek niet uit dit materiaal.

Cervixinsufficiëntie bij uterusanomalie

Bij een uterus anomalie waarbij er twee geheel of gedeeltelijk gescheiden uterushelften zijn en waarbij de zwangerschap zich in een van de twee helften bevindt is deze helft voor het zwangerschapsproduct relatief te klein. Op dezelfde wijze als bij een te kleine uterus kan dit tot overrekking en voortijdige cervixdilatatatie aanleiding geven. Een primaire cerclage biedt in deze gevallen volgens Seski en Kozora (1961) uitkomst. Zij konden bij enkele patienten een verlenging van de zwangerschapsduur bewerkstelligen tot de 2e terme periode, terwijl dat tevoren zonder een cerclage niet gelukt was.

Premature weeënactiviteit door infectie.

Infectie van de vliezen en van de uterusinhoud is meer een gevolg van cervixinsufficiëntie dan een oorzaak. Bij het losraken van de vliezen van de uteruswand ter plaatse van het ostium-internum raken deze gemakkelijker geïnfecteerd door opstijgende infectie. Naeye en Peters(1980) onderzochten de invloed van infectie op het prematuur breken van de vliezen. Infectie van het amnionvocht en de vliezen kwam tweemaal zo vaak voor als de vliezen spontaan braken voor er premature weeënactiviteit was dan wanneer ze braken na het ontstaan van weeënactiviteit. De oorzaak van het breken was volgens deze auteurs een verzwakking van de vliezen door lokale infectie van het in de cervix aanwezige gedeelte. Volgens Knox en Hoerner(1950) veroorzaakt amnionitis een verhoogde contractie-activiteit van het myometrium. De hierdoor ontstane weeën oefenen druk uit op de door de infectie verzwakte vliezen waardoor ze gemakkelijk breken.

Verhoogde prikkelbaarheid door reobase verlagings.

Onder reobase wordt de stroomsterkte verstaan die bij langdurige prikkeling van spierweefsel nog juist tot een contractie aanleiding geeft. Fendel e.a.(1977) hebben door het aantonen van een verlaagde reobase-waarde bij patienten met cervixinsufficiëntie aannemelijk gemaakt dat het manifest worden van de insufficiëntie bij een aantal van hen mede door premature weeënactiviteit werd veroorzaakt. Ten tijde van de baring is er ook bij fysiologisch verlopende zwangerschappen een sterke daling van de reobase, niet alleen van de uterus musculatuur maar van het hele individu (Zandvoort en Oostendorp, 1980). De meting kan bijvoorbeeld aan de musculus tibialis anterior verricht worden. Tijdens de zwangerschap hadden patienten met premature weeën de laagste reobase. Van de patienten die vanwege cervixinsufficiëntie een cesaree hadden gekregen had 64% een verlaagde reobase(Fendel e.a., 1977). Niet onderzocht is of dit de patienten met congenitale cervixinsufficiëntie waren.

Cervixinsufficiëntie en weeënactiviteit.

De uterus die bij manifest wordende insufficiëntie door rek van de vezels van het ostium internum als gevolg van de erin drukkende vochtblaas reageert met weeënactiviteit, is wellicht ook een uterus die bij cervixmeting reageert met hyperreactiviteit als met een ballon een bepaalde spanning in het cervixweefsel wordt opgewekt (van der Zon en Drogendijk, 1981). Voor deze situatie werd de term *hyperreactieve uterus* geïntroduceerd (hoofdstuk VIII).

In de klassieke definitie van cervixinsufficiëntie is voor weeënactiviteit geen plaats; dit zou de hoofdoorzaak kunnen zijn van het veelvuldig verloren gaan van tweede trimester zwangerschappen bij cervixinsufficiëntie. Een klein aantal van de honderden publicaties over cervixinsufficiëntie

vermeldt het gepaard gaan van cervixinsufficiëntie met weeën. Hoewel Lauersen en Fuchs (1973) stellen dat er op het moment van de cerclage geen weeënactiviteit aantoonbaar mag zijn, zagen Endl en Golob (1974) bij sterke weeën in 42% een positief resultaat van een cerclage: de weeën verdwenen en de zwangerschap bleef intact tot de à terme periode. Ook Ross en Lehman (1976) voerden cerclage-operaties uit bij patienten met beginnende ontsluiting, gering vaginaal bloedverlies en weeënactiviteit. Bij 76% van deze patienten eindigde de zwangerschap succesvol. Bij een groep die behalve weeën ook een uitpuilende vochtblaas had was het succespercentage toch nog 40%. Gering vaginaal bloedverlies dat veroorzaakt wordt door beginnende dilatatie en losraken van de vliezen van het ostium internum behoeft, zo constateren deze onderzoekers, geen beletsel te zijn voor een cerclage.

Door een cerclage kan tevoren bestaande weeënactiviteit verdwijnen, blijkt uit het onderzoek van Kauppila e.a. (1974). Voor de cerclage-operatie waren er bij 63% van de patienten contracties aantoonbaar of klaagden de patienten over weeën; na de cerclage was dit percentage gedaald tot 28%. Van de met een cerclage behandelde zwangerschappen eindigde 83% met goed resultaat. Hertel e.a. (1969) behandelden patienten met cervixinsufficiëntie en weeën aanvankelijk met weeënremming en bedrust. Door ook een cerclage aan te brengen en zodoende de cervix te herstellen verdween de weeënactiviteit bij het grootste deel van de patienten blijvend. Bij zwangeren met cervixinsufficiëntie ontstaan er bij de helft van hen pijnlijke contracties alvorens de vliezen breken. Dit blijkt uit een door Jeffcoate en Wilson (1956) verricht onderzoek. Door weeënregistratie bij patienten die vanwege cervixinsufficiëntie een cerclage kregen bleek uit een onderzoek van Boden (1967) dat bij ruim de helft enige contractie-activiteit aantoonbaar was voordat de cerclage-operatie begon. De narcose op zich had een inhiberende werking.

Tijdens manipulatie aan de cervix en bij het plaatsen van de cerclage werd bij een aantal de reeds aanwezige contractie-activiteit sterker en ontstond bij 14% contractie-activiteit die tevoren niet was aangetoond. Bij enkele patienten was er een voorbijgaande hypertonie. De cervix was "prikkelbaarder" naarmate de zwangerschap verder was gevorderd en naarmate de cervix verder was gedilateerd of meer was verstreken. Deze verhoogde prikkelbaarheid werd door Keiffer (1932) en Huber (1955) toegeschreven aan mechanoreceptoren die in het gebied van het ostium internum liggen en bij rek gedeformeerd worden. Fisch e.a. (1964) constateerden dat de prikkelbaarheid van de uterus tijdens de narcose was gehinibeerd. Twee tot drie uur na een cerclage-operatie was de contractie-activiteit maximaal. Fisch e.a. (1964) schreven deze verhoogde contractiliteit toe aan een intra-murale orgaanreflex. Zij zagen dat bij oprekken van de cervix met

een intracervicaal gelegen ballon, de contractie-activiteit van de uterus significant toenam. De coördinatie van de contracties nam eveneens toe. Zij konden echter geen oxytocine release in het serum aantonen na dilatatie van de cervix. Hieruit concludeerden zij dat er geen sprake kon zijn van een door Ferguson (1941) beschreven neurohormonale reflex.

Fysiologisch voorkomende uterus contracties

Tijdens een normale zwangerschap zijn er perioden met uteruscontracties aantoonbaar (Alvarez en Caldeyro, 1950). Deze fysiologische uteruscontracties zijn niet erg sterk, doch bij een enigszins gedilateerd ostium-internum kunnen een aantal afzonderlijke of serie van deze contracties de vliezen ter plaatse van het ostium internum langzaam uitrekken, waardoor ze dunner worden en tenslotte ruptureren. Het amnion is veerkrachtiger dan het chorion en is beter bestand tegen uitrekken. Het chorion en het amnion worden door de fysiologische stress van zowel groei als contracties progressief dunner, zodat op het einde van de zwangerschap de vliezen gemakkelijker breken (Lavery en Miller, 1979).

III.3.3. Cervixinsufficiëntie door te wijd ostium internum

De bevinding van een dilatatie van de cervix van twee of drie cm in het derde trimester van de zwangerschap zonder dat de cervix ook verstreken is, is veelal fysiologisch en op zich geen reden voor een cerclage (Harger, 1980). Bij routinematig onderzoek van de cervix in de 28e week van de zwangerschap vonden Schaffner en Schanzer (1966) bij nulliparae geen dilatatie en bij multiparae een vinger ontsluiting. In de 31e week was bij 12% van de nulliparae en bij 38% van de multiparae de cervix voor een vinger toegankelijk. In deze groep met een vinger ontsluiting kwam tweemaal zo frequent voortijdig gebroken vliezen voor dan bij een controlegroep. Een ontsluiting van een tot drie cm hoeft niet te betekenen dat de vliezen prematuur breken of dat patiënte prematuur in partu komt (Parikh en Mehta, 1964; Floyd, 1961).

De kans op infectie van de vliezen is wel verhoogd (Naeye en Peters, 1980). De verklaring voor het niet in partu komen kan zijn dat de spanning op de ontsluitingsring bij een al ver gevorderde zwangerschap door de veranderde kromming van de uteruswand (derde trimester), geringer is dan in het tweede trimester. Als de ontsluiting geleidelijk heeft plaatsgevonden door visceuze verlenging van het weefsel, is de spanning in het weefsel niet verhoogd en is er ook geen verhoogde contractie-activiteit (hoofdstuk VI en VIII).

De lengte van de cervix is volgens Budinsky (1972) van groot belang bij het stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie. Bij patienten met insufficiëntie begint de verkorting van de cervix in de 14e tot de 24e week, het verstrijken en dila-

teren duurt meestal twee tot drie weken. Het toegankelijk zijn van het ostium externum voor een vinger is fysiologisch in het derde trimester en komt bij meer dan de helft van de patienten voor. Baumgarten(1965) vond al in de 22e week bij 30% van de multiparae een verkorte portio en een voor een vingertop toegankelijk ostium externum zonder dat dit aanleiding was voor een premature partus.

Bij primigravidae vond Baumgarten(1965) het ostium-internum in de 24e week van de zwangerschap gesloten. Bij 8% van de patienten was het ostium internum in de 28e week voor een vingertop toegankelijk en bij 31% in de 32e week. Het ostium-externum was bij 58% van de patienten in de 32e week voor een vinger toegankelijk. De patienten met één vinger ontsluiting van het ostium internum kwamen veelal enkele weken voor de à terme datum in partu, ook was de contractie-activiteit van de uterus in deze groep patienten verhoogd.

De verhoogde contractie-activiteit van de uterus bij spontane dilatatie van de cervix wordt volgens Koob en Ryan(1980) veroorzaakt doordat er bij losraken en breken van de vliezen uit de vliezen en decidua fosfolipase A₂ vrijkomt. Dit kan uit fosfolipiden precursors voor prostaglandines vrijmaken. De fosfolipiden hebben tevens een longrijpende en cervixrijpende werking (Gustavi, 1977).

Cervixdiameter bij cervixinsufficiëntie

Patienten met cervixinsufficiëntie hebben gemiddeld een 2,7 mm grotere cervixdiameter dan een controlegroep (Johnstone e.a., 1976). Volgens deze onderzoekers hebben zwangeren die een eerdere zwangerschap door middel van een abortus provocatus hebben laten afbreken een grotere cervixdiameter dan een controlegroep waardoor zij een verhoogde kans hebben op insufficiënt gedrag van de cervix. Tweede trimester abortus voorafgegaan door prematuur breken van de vliezen komt na abortus provocatus in een eerdere zwangerschap vaker voor dan in controlegroepen (Koller en Eikhom, 1977). Evaldson e.a.(1980) zagen na abortus provocatus, en na gynaecologische ingrepen zoals curettage en conisatie tweemaal zo frequent voortijdig breken van de vliezen dan in een controlegroep.

Zij concludeerden dat een posttraumatische insufficiënte cervix in combinatie met toenemende intra-uteriene druk onvoldoende steun voor de vliezen ter plaatse van het ostium internum biedt waardoor ze losraken en uitzakken. Premature vliezen zijn sterker dan à terme omdat ze dikker zijn en het collageen nog trekaster is (Lavery en Miller, 1979; Herstein 1930; Armenia, 1963).

Cervixinsufficiëntie bij uterus anomalie

Behalve een te klein cavum waardoor de druk op de cervix vergroot wordt, zijn er ook vormen van uterus anomalie waar- bij het cervixkanaal verwijd is zoals bij uterus septus en uterus bicornis. De door een te wijd cervixkanaal veroorzaak- te cervixinsufficiëntie kan door een cerclage verholpen wor- den (McDonald e.a., 1963; Ringrose, 1976; Stuckensen, 1976). Ook myomen, poliepen en tumoren in het isthmusgebied kunnen een oorzaak zijn voor cervixinsufficiëntie (Hunter e.a., 1961). Wanneer bij uterus bicornis geen therapie wordt gegeven is de kans op een gezond kind 29%, bij bedrust is deze kans 62% en bij cerclage 80% (Huisjes, 1980).

Invloed van de zwaartekracht op cervixinsufficiëntie

Het breken van de vliezen na geringe cervixdilatatatie kan door hydrodynamische principes verklaard worden. Als de cervix gedeeltelijk geopend is staat er bij rechtopgaande positie van de patiënte een druk op de vliezen die veroorzaakt wordt door het gewicht van de vruchtwaterkolom en door de spanning in de uteruswand. De membranen zullen hierdoor langzaam uit- puilen waardoor de waterkolom nog langer wordt. Na toenemen- de spanning in de membranen zullen ze uitrekken en tenslotte breken (Johnstone, 1980). De rechtopgaande positie van de mens wordt door Barter e.a. (1963) als de belangrijkste oorzaak be- schouwd voor het manifest worden van cervixinsufficiëntie.

Het verschil van positie van de vrouw op weeënactiviteit werd door Arroyo-Frades e.a. (1979) onderzocht. Bij à terme zwan- gersschappen met twee cm ontsluiting bleek dat bij 75% van de vrouwen de intensiteit van de weeën toenam bij gaan van de horizontale naar een verticale positie, ook nam de syn- chronisatie van de weeënactiviteit toe, de frequentie nam af. In 50% van de patiënten resulteerde dit in effectieve weeën. Schultze en Neukirch (1956) beschreven dat patiënten met cer- vixinsufficiëntie die al in het begin van het tweede trimes- ter een dilatatatie van de cervix van enkele cm en palpabele vliezen hadden met alleen bedrust de à terme datum bereikten. Nwosu e.a. (1975) schreven cervix-insufficiëntie en het mani- fest worden ervan toe aan een combinatie van factoren: de congenitaal of traumatisch verzwakte cervix wordt in het twee- de trimester door hormonale werking zoveel zachter dat er te weinig weerstand geboden kan worden aan de hydrostatische druk van uit de met vocht gevulde amnionholte bij rechtop- gaande houding.

In de klassieke definitie van cervixinsufficiëntie wordt er van uitgegaan dat de vliezen pas breken nadat ze in de va- gina uitpuilen. Er zijn echter een aantal redenen waardoor ze al eerder kunnen breken. Door de snelle toename van de uterusinhoud komen de vliezen ongeveer vanaf de 28e week van de zwangerschap onder spanning te staan (Parry Jones en Prya, 1976). De vliezen kunnen voortijdig ruptureren als ze plaat-

selijk minder elastisch of dunner zijn en bij weeënactiviteit uitrekken (Artal e.a., 1976; Polishuk e.a., 1962). Ook kan er een lokale verzwakking van de vliezen zijn ontstaan door opstijgende infectie of degeneratieve veranderingen in vliezen die het contact met de uteruswand hebben verloren (Miller, e.a., 1979; Gunn e.a., 1979).

III.3.4. *Cervixinsufficiëntie door een versnelde rijping van de cervix*

Het normale proces van weker worden en verstrijken van de cervix kan volgens Danforth (1980) prematuur plaats vinden in plaats van rond de à terme datum. Progesteron prepareert de cervix voor de effecten van relaxine en relaxine induceert een kwalitatieve verandering in de consistentie en rekbaarheid van de cervix waardoor de partus mogelijk wordt (Steinetz e.a., 1980). De plasmaconcentratie van relaxine van zwangere vrouwen met cervixinsufficiëntie werd vergeleken met die van een controlegroep. De concentraties waren wel iets verhoogd maar onvoldoende om te kunnen stellen dat cervixinsufficiëntie veroorzaakt wordt door verhoogde concentraties relaxine in het tweede trimester (O'Byrne e.a., 1978).

Het relaxinegehalte in het serum stijgt pas aan het einde van de zwangerschap bij de mens terwijl bij viervoeters de hormoon afhankelijke veranderingen in de cervix geleidelijk plaatsvinden. Dit heeft volgens O'Byrne e.a. (1978) en Hochman e.a. (1978) te maken met de rechtopgaande positie van de mens en andere primaten. Bij een te vroege verweking van de cervix zou het gewicht van de uterusinhoud teveel in de cervix drukken en een partus immaturus of praematurus tot gevolg hebben.

Een endocriene imbalance van oestrogenen en progestagenen wordt door Sherman (1966) onwaarschijnlijk geacht omdat patienten die normaal zwanger geworden zijn het goed functioneren van de hormoonhuishouding al bewezen hebben en bovendien de zwangerschap bij een cerclage -die slechts een mechanische werking heeft- in stand blijft. Daarentegen veronderstellen Okada en Thibeault (1977) dat cervixinsufficiëntie wel gepaard gaat met foetale en maternale hormonale veranderingen omdat zij bij premature geboorten als gevolg van cervixinsufficiëntie minder respiratoire-distress syndromen zagen en een hoger gehalte alveolair surfactant aantroffen dan bij een vergelijkbare controlegroep. Gegevens over eventuele verschillen bij congenitale en verworven cervixinsufficiëntie ontbreken echter.

Cervixinsufficiëntie door toediening van cervixweekmakers
Stoffen die een rijpende invloed hebben op de cervix zoals prostaglandines moeten meer opgevat worden als abortiva dan als oorzaken van cervixinsufficiëntie.

In utero blootstelling aan Diethylstilboestrol.

Patienten die in utero bloot gesteld waren aan diethylstilboestrol hebben in een hoger percentage cervixinsufficiëntie dan patienten waarbij dit niet het geval is geweest. Door de (nog) kleine aantallen kon geen significant verschil worden aangetoond (Singer en Hochmann, 1978). Van het relatief kleine aantal patienten dat aan DES blootgesteld is geweest en zwanger is geworden vond Goldstein (1978) 5 patientes met cervixinsufficiëntie. Hij schreef dit toe aan een minder stevig gevormde cervix, dus een congenitale vorm van cervixinsufficiëntie.

III.4. Oorzaak cervixinsufficiëntie in percentages

Door de meeste auteurs werd frequenter een verworven cervixinsufficiëntie gezien dan een congenitale. Forster (1977) constateerde dat 85% van de patienten met insufficiëntie een dilatatie van de cervix in de anamnese had. Gans e.a. (1966) constateerden dat zelfs in 99% van de gevallen een cervix-trauma de oorzaak van de insufficiëntie was. Abortus provocatus werd door Toaff e.a. (1977) in 53% en door Kaskarelis e.a. (1976) in 56% als oorzaak genoemd. Lembruch (1972) zag een driemaal hogere frequentie bij nuliparae na abortus provocatus dan bij een controlegroep. Ranney (1963) zag in 23% congenitale oorzaken, Okla en Lesinsky (1967) in 50% en Nwosu e.a. (1975) 69%. De oorzaak bij de sterfte van partus immaturus en praematurus berust in ongeveer 30% van de gevallen op cervixinsufficiëntie (Wawrijk e.a., 1977).

Hoewel de etiologie van verworven en congenitale cervixinsufficiëntie totaal verschillend is, geeft een cerclage in beide gevallen hetzelfde goede resultaat, in beide groepen wordt het symptoom van de cervixinsufficiëntie behandeld (Toaff e.a. 1977).

Frequentie van tweede trimester abortus door cervixinsufficiëntie.

Van het totale verlies aan tweede trimester abortus komt 20% op naam van cervixinsufficiëntie (Mann, 1959). In een door Huisjes (1980) gepubliceerde tabel over de frequentie van oorzaken van partus immaturus bedroegen placentaire oorzaken en intra-uteriene infectie samen 43%. Het percentage cervixinsufficiëntie was 25% en hydramnion en gemelli 5%. Uterusanomalie kwam in 11% voor. Deze laatste oorzaken kunnen eventueel ook beschouwd worden als een vorm

van cervixinsufficiëntie, wat het totale percentage op 41% brengt. Het is niet ondenkbaar dat er in de 16% onduidelijke oorzaken ook nog cervixinsufficiëntie schuil gaat, wat zou betekenen dat de partus immaturus sterfte bijna gehalveerd zou kunnen worden bij een tijdige signalering van cervixinsufficiëntie.

III.5. *Diagnose stellen bij cervixinsufficiëntie*

De diagnose cervixinsufficiëntie kan zowel in als buiten de zwangerschap gesteld worden.

III.5.1. *Diagnose buiten de zwangerschap*

Obstetrische anamnese: bij voldoen aan de in de klassieke definitie gestelde criteria ligt de diagnose vast (III.3).

Bepalen van de cervixdiameter buiten de zwangerschap.

Het onderzoek naar de diameter van het cervixkanaal kan volgens de meeste onderzoekers het beste in de secretiefase worden gedaan omdat het cervixkanaal dan door de progesteronwerking het smalst moet zijn. Nadeel van dit tijdstip is de kans op zwangerschap in de tweede helft van de cyclus.

De normen die de verschillende auteurs aanleggen verschillen onderling nogal. Palmer en Lacomme (1948) beschouwden pre-menstruele passage van Hegar 8 als pathologisch. Page (1958) en d'Ernst (1956) beschouwden 7 mm als pathologisch. Toaff e.a. (1977) vonden 6 mm pathologisch. Zij kenden ook nog prognostische waarde toe aan de diameter van de cervix met betrekking op de kans op een succesvolle afloop van de zwangerschap. Bij een Hegar passage van 6 tot 7,5 mm was het succes percentage 95. Bij passage van Hegar 8 tot 9,5 mm was dit percentage 85 en passeerde een Hegarstift van 10 mm of meer, was het resultaat 55%. Om het succespercentage bij deze ver openstaande cervixkanalen te verbeteren adviseerden zij bij een Hegartest van 10 mm of meer al in de 8e week van de zwangerschap een cerclage aan te brengen.

Green-Armytage en McClure Brown (1957) brachten al een cerclage aan bij doorgankelijkheid van het ostium internum voor Hegar 5. Zij stelden dat de tijdsduur na de laatste zwangerschap minimaal drie maanden moet bedragen alvorens de cervix op stevigheid getest kan worden. Behalve met Hegarstiften kan de test ook met meer tapstoelopende dilatatoren worden uitgevoerd zoals Pratt en Goodell dilatatoren (Peterson en Keifer, 1973). De kracht waarmee een dilatator bij deze test door het cervixkanaal geduwd mag worden, wordt in het algemeen niet genoemd of er wordt gesproken over weinig of geen weerstand.

Diagnose cervixinsufficiëntie door middel van een H.S.G.
Een hysterosalpingogram geeft informatie over de vorm en diameter van het cervixkanaal en het isthmusgebied buiten de zwangerschap. Bij cervixinsufficiëntie werd een abnormaal wijde isthmus gezien door Palmer e.a. (1965). Stuckensen (1976) beschreef het ostium internum als trechtervormig bij insufficiëntie. Jeffcoate en Wilson (1956) zagen weinig verband tussen cervixdiameter en cervixinsufficiëntie, maar zagen bij insufficiëntie, bij 61% van de patienten, een trechtervorm van het isthmusgebied. Bij een isthmuswijde van 8 mm of meer kan de diagnose cervixinsufficiëntie hierop gesteld worden (Palmer, 1961; Toaff e.a., 1977).

Asplund (1952) geeft als gemiddelde breedte van de isthmus bij vrouwen met een normaal stevige cervix 2,6 mm op en voor vrouwen met insufficiëntie gemiddeld 6,1 mm. Lindahl en Helander (1959) vonden bij een diameter van meer dan 5 mm niet vaker cervixinsufficiëntie dan bij kleinere diameters. Fournil e.a. (1977) stellen dat een H.S.G. buiten de zwangerschap geen informatie geeft over het gedrag van de cervix in de zwangerschap omdat er geen druk op de cervix wordt uitgeoefend, zoals dit in de zwangerschap het geval is.

Ook Mann (1959) beoordeelde een H.S.G. als weinig waardevol doordat het contrast zonder drukverhoging door de tubae kan weggelopen en adviseerde daarom het contrastmiddel in te sluiten in een ballon. Kirchoff (1974) onderzocht het cervixkanaal na abortus provocatus. Op het H.S.G. zag hij zowel patienten met een verwijding en defecten in het cervixkanaal als ook patienten met stenosering door littekenvorming.

Diagnose cervixinsufficiëntie met behulp van een met röntgen contrastmiddel gevulde ballon.
Het cervixkanaal kan ook afgebeeld worden door een in het cervixkanaal geplaatste ballon met röntgencontrastmiddel te vullen. Met deze techniek wordt een gedeelte van het cavum, het isthmusgebied en het cervixkanaal afgebeeld terwijl er een bepaalde druk op kan worden uitgeoefend (Brünner en Ulrich, 1966; Calandra e.a., 1959). Peterson en Keifer (1973) gebruikten een rubberballon met een aan- en afvoercatheter. Door de afvoercatheter open te laten konden foto's gemaakt worden zonder drukverhoging en door de catheter af te klemmen, met drukverhoging. Hierbij bleek dat een isthmusdiameter van meer dan 9 mm als pathologisch beschouwd moest worden (foto tijdens geringe drukverhoging).

Hubovits e.a. (1953) beschreven een techniek waarbij een kleine flexibele ballon in het cavum werd geplaatst en met röntgen contrastmiddel werd gevuld. Tijdens het door het cervixkanaal trekken van deze ballon werden foto's gemaakt zodat er een indruk werd gekregen van de vorm en afmeting van het isthmusgebied.

Diagnose cervixinsufficiëntie met behulp van een tractie-test.

Door middel van een in het cavum uteri geplaatste en met vloeistof gevulde ballon kan door tractie aan de balloncatheter bepaald worden hoeveel kracht er nodig is om de gevulde ballon door het cervixkanaal te trekken. Bergman en Svennerund (1957) vonden bij cervixinsufficiëntie minder weerstand in de cervix. Een met 1 ml water gevulde ballon die met een kracht van minder dan 600 gram uit het cavum uteri door het cervixkanaal kan worden uitgetrokken, maakt de diagnose insufficiëntie waarschijnlijk. De test moet in de secretie fase plaatsvinden omdat de cervix dan de meeste weerstand biedt. Na operaties voor cervixinsufficiëntie waarbij het cervixkanaal werd vernauwd vonden zij een normale weerstand bij de tractieproef.

Diagnose cervixinsufficiëntie door de weerstand van de cervix te meten tegen verwijding met een ballon

Een latex ballon van 4 cm lengte en een diameter van 1 cm werd door Neuman e.a. (1975, 1976) gebruikt om de compliance van de cervix te meten. Met deze compliance wordt de mate aangegeven waarin een verandering van diameters optreedt als gevolg van verandering van de aangewende kracht. Voor de cervix werd de compliance berekend uit de verhouding van volume verandering ten opzichte van drukverandering.

Uit de compliance metingen bij de patienten met cervixinsufficiëntie bleek dat de elasticiteit van de cervix bij deze groep 80% lager is dan bij controle groepen.

Een probleem bij deze metingen is de eigen elasticiteit van de door de auteurs gebruikte ballon waardoor de curve van een insufficiënte cervix er bijna hetzelfde uitzag als de balloncurve (Neuman e.a. 1980). Bij een compliancemeting in een schape-experiment met een intra-cervicale ballon zagen Stys e.a. (1978, 1980) enkele dagen voor de partus een geleidelijke toename van de compliance en enkele uren voor de partus een snelle toename van de compliance.

Diagnose cervixinsufficiëntie door nabootsing van een zwangerschapseffect op de cervix.

Buiten de zwangerschap zijn functionele oorzaken van cervixinsufficiëntie moeilijk aan te tonen. Hunter e.a. (1961) trachtten door toediening van zwangerschapshormonen en proteolytische enzymen de situatie zoals die in de zwangerschap is, na te bootsen. Zij konden een verschil in stevigheid tussen een normale en een insufficiënte cervix aantonen en concludeerden dat bij cervixweefsel van een insufficiënte cervix gemakkelijker een zwangerschapseffect is te verkrijgen dan dat bij de normale cervix het geval is.

Diagnose cervixinsufficiëntie door palpatie

Kort na een partus immaturus geeft palpatie van het isthmusgebied informatie over anatomische defecten in dit gebied (Lash en Lash, 1950). Vooral het gedeelte van de cervix dat tegen de blaas aanligt is bij cervixinsufficiëntie meestal zeer dun (Johnstone, 1958). Bij patienten met een congenitale cervixinsufficiëntie op basis van een musculaire cervix voelde Ranney (1963) bij palpatie van de cervix direct post partum behalve een normaal gecontraheerd corpus uteri ook een gecontraheerde cervix. Een normale cervix kan niet contraheren omdat de cervix voornamelijk uit bindweefsel bestaat.

III.5.2. Diagnose cervixinsufficiëntie in de zwangerschap

Diagnose cervixinsufficiëntie door middel van Hegartest

Zo vroeg mogelijk in de zwangerschap werd door Fournil e.a. (1977) de doorgankelijkheid van het cervixkanaal voor Hegar 8 getest. Kon deze stift 5 cm diep zonder weerstand te voelen het cervixkanaal worden ingeschoven werd de cervix insufficiënt beschouwd. Op deze wijze werd de verandering van het weefsel door de zwangerschap mede in de beoordeling betrokken. De test werd iedere twee weken herhaald tot de 19e week. Van de voor de Hegarstift doorgankelijke cervixkanalen werden in 2% van de gevallen de vliezen per abuis geperforeerd; bij 4% trad een spontane abortus op. De overigen bereikten de à terme datum. In de groep met een niet voor Hegar 8 doorgankelijke cervix maar wel een verdachte anamnese ontstond bij 9% een partus praematurus.

Diagnose cervixinsufficiëntie door palpatie

Bij een progressief korter worden en opengaan van de cervix of bij het aantreffen van een verstreken cervix met in de vagina uitpuilende vliezen kan een cerclage secundair worden aangebracht (III.3). Op zich hoeft een voor één vinger toegankelijke cervix in het tweede trimester waarbij ook de vliezen palpabel zijn zonder therapie niet altijd tot een partus immaturus te leiden (Schultzer en Neukirch, 1956).

Subjectieve verschijnselen bij de patiente bij cervixinsufficiëntie.

Bij optreden van cervixinsufficiëntie bemerkt de patiente veelal een waterige afscheiding met een drukgevoel in de vagina (Aarnoudse en Huisjes, 1979). Het uitpuilen van de vliezen kan het gevoel van een "bobbeltje" in de vagina geven, maar een drukgevoel kan al aanwezig zijn voor de vliezen uitgezakt zijn (McDonald e.a., 1963).

III.5.3. *Diagnose door een combinatie van anamnese en onderzoek*

Bij voor cervixinsufficiëntie verdachte obstetrische anamnese kan een test buiten de zwangerschap de diagnose bevestigen en aanleiding zijn voor een primaire cerclage in de volgende zwangerschap. Een verdachte anamnese en een bij onderzoek tijdens de zwangerschap geconstateerde verandering van de cervix kan aanleiding zijn voor een secundaire cerclage, waarbij de prognose slechter is.

Diagnose insufficiëntie met gebruikmaking van een scoring systeem

Een scoring systeem om de resultaten van de verschillende technieken beter vergelijkbaar te maken werd voorgesteld door Block en Rahhal(1976). Hierbij werd voor een vijftal situaties -indien van toepassing- een punt gegeven; hoe hoger het aantal punten, hoe beter de indicatie was. De mogelijke situaties zijn:

1. een immature of premature partus zonder duidelijke oorzaak;
2. zichtbare afwijkingen aan de cervix als gevolg van een vroegere zwangerschap of chirurgische ingreep;
3. anamnese met een pijnloze en snelle premature partus
4. een in het tweede trimester aanwezige progressieve dilatatie van meer dan twee cm;
5. het al eens gehad hebben van cervixinsufficiëntie met een cerclage.

Dit scoringsysteem heeft weinig navolging verkregen. Bij eventuele latere evaluatie van het scoringsysteem blijkt uit het puntenaantal niet of de diagnose is gesteld op basis van anamnese of onderzoek en ook niet of er een primaire of secundaire cerclage is aangebracht met belangrijke prognostische verschillen.

III.6. *Behandeling van cervixinsufficiëntie*

III.6.1. *Niet chirurgische behandeling in de zwangerschap*

Behandeling van cervixinsufficiëntie met bedrust

Bedrust bij de behandeling van cervixinsufficiëntie heeft de invloed van de zwaartekracht en daarmee een gedeelte van de op de cervix werkende krachten op (III.3.3).

Behandeling cervixinsufficiëntie met een pessarium.

Bij cervixinsufficiëntie en bij premature weeënactiviteit gebruikte Bayer (1973) en Mayer (1968) een ringpessarium om de cervix te steunen. Dit gebeurde in de veronderstelling dat de onderste eipool druk uitoefent op het ostium internum en dat bij steunen van het onderste uterussegment de spanning hierop vermindert, waardoor weeënactiviteit en

dilatatie voorkomen wordt. Door rechtoplopen verdubbelt de intra-abdominale druk in vergelijking met een liggende positie. Door de ring wordt deze druk overgedragen naar de bekkenbodemspieren (Söderberg en Westin, 1969). Bayer (1973) zag bij alleen cerclage in 86% een succesvolle afloop van de zwangerschap en bij cerclage in combinatie met een pessarium in 95%.

Jorde e.a. (1978) maakten gebruik van een kubusvormig pessarium waar de cervix in zijn geheel invalt. Dit pessarium gaf volgens deze auteurs zowel bij profylactisch als bij therapeutisch gebruik een vermindering van het aantal partus praematurus. Als de dilatatie meer dan 3 cm bedroeg pasten zij ook een cerclage toe.

Een Smith-Hodge pessarium (Vitsky 1961) gaf volgens Vitsky (1968) bij toepassing bij een voortijdig korter en weker wordende cervix in de zwangerschap een sterke vermindering van het aantal premature geboorten bij deze patienten. De werking van dit pessarium verklaarde hij uit het intravaginaal steunen van de cervix waardoor het cervixkanaal weer naar sacraal wordt geleid zodat het gewicht van de uterusinhoud minder op het ostium internum gericht is.

Medicamenteuze behandeling van cervixinsufficiëntie

Toediening van hormonen: de hormonale behandeling is erop gericht, de werking van de hormonen die de zwangerschap laten voortbestaan te ondersteunen. Progesteron verhoogt de membraan potentiaal en inhibeert de elektrische en contractiele activiteit van de uterus (Ganong, 1966). Buiten de zwangerschap is het cervixkanaal als gevolg van progesteron nauwer (hoofdstuk II). Bij vrouwen met cervixinsufficiëntie is volgens Laudanski (1974) de pregnandiol uitscheiding in de urine veel lager, dan de uitscheiding in de urine van deze progesteron metaboliet bij een controlegroep. Laudanski (1974) verklaarde de oorzaak van de cervixinsufficiëntie uit een te laag progesteron gehalte in het serum en adviseerde daarom progesteron toediening aan deze patienten. Cushner (1963) zag geen goede resultaten van behandeling van cervixinsufficiëntie door toediening van progesteron.

Block en Rahhal (1976) en Harger (1980) gaven progesteron aan patienten met een verhoogde contractie-activiteit van de uterus voorafgaande aan en tijdens een cerclage-operatie. Zij zagen geen beter resultaat dan van cerclage alleen. Sherman (1966) gaf progesteron bij cervixinsufficiëntie als er verhoogde contractie-activiteit van de uterus aantoonbaar was, indien de cervix toch korter werd of verstreek kregen de patienten alsnog een cerclage welke dan in de helft van de gevallen geen resultaat meer had. Progesterontherapie in combinatie met bedrust gaf onvoldoende resultaten bij Grünberger en Narik (1961). Javert (1961) zag weer wel goede resultaten. De progesterontherapie is in het alge-

meen van weinig nut gebleken voor de behandeling van cervix-insufficiëntie.

Beta-adrenerge stoffen worden meestal toegepast bij niet op cervixinsufficiëntie berustende weeënactiviteit. Voorafgaande en tijdens cerclage-operaties worden ze ook bij cervix-insufficiëntie toegepast om de tijdelijke verhoogde contractie-activiteit op te vangen (Lipshitz, 1975, Bayer, 1977).

III.6.2. *Chirurgische behandeling van cervixinsufficiëntie in de zwangerschap*

Shirodkarcerclage

Shirodkar (1953, 1955) introduceerde een techniek om tijdens de zwangerschap de cervix te verstevigen en nauwer te maken zonder weefsel weg te nemen. Als hechtmateriaal werd een strook fascia lata genomen van ongeveer 12 cm lang en 7 mm breed. Op de overgang vagina-cervix wordt op 6 en 12 uur een kleine incisie gemaakt. De blaas wordt afgeschoven en de fasciestrip wordt onder de vaginawand ter hoogte van de isthmus rond de cervix gelegd met behulp van een aneurysmanaald. De cervix wordt voor een vingertop toegankelijk gelaten. Om afglijden van de fasciestrip te voorkomen wordt deze op 6 en 12 uur vastgezet met enkele hechtingen. De fasciestrip vergroeit met de cervix. Bij de partus wordt de verbindweefselde fascie tezamen met het overige bindweefsel hormonaal afgebroken. Meestal is een sectio caesarea aangewezen omdat de ontsluiting vaak een gestoord verloop heeft.

Cerclage volgens MacDonald.

Modificaties van de cerclage volgens Shirodkar waarbij de blaas niet werd afgeschoven en waarbij geen fasciestrip hoefde te worden gebruikt werden beschreven door MacDonald (1957, 1963, 1977). Hij plaatste een gevlochten nylon bandje en later een mersilene bandje zo hoog mogelijk om de cervix. In een latere modificatie werd het bandje stervormig door de cervix gestoken zodat het alleen op 3, 6, 9 en 12 uur aan de oppervlakte lag en de kans op afschuiven verminderd werd.

Modificaties van cerclage-operaties

Door Stromme e.a. (1960), Hefner e.a. (1961) en Curet e.a. (1980) werd de cerclageband zo hoog mogelijk submucosus om de cervix gelegd zodat deze op het niveau van het ostium internum lag zonder dat de blaas hoefde te worden afgeschoven. Fahmy (1978) legde de cerclage ook submucosus maar verankerde de draad op 3, 9 en 12 uur in de cervix. De draad loopt dan mediaal van de grote vaten zodat deze niet worden dichtgedrukt en slippen van de cerclage wordt voorkomen. Als de vliezen uitpuilen kunnen deze met een Foley catheter, waarvan het distale gedeelte is verwijderd en waarvan de ballon met water gevuld is worden teruggeduwd. Vervolgens kan er een cerclage worden aangebracht. Tijdens het knopen van de cerclage mag de ballon leeglopen, de catheter zorgt ervoor dat er een kleine opening overblijft (Orr, 1973).

Sluiten van portio bij cervixinsufficiëntie

Om het uitpuilen van de vliezen door de cervix te voorkomen kan de portio in zijn geheel worden gesloten. Bij de Wurm-procedure werd de portio zo hoog mogelijk onder de blaas gesloten door de cervix met twee loodrecht op elkaar staande matrashechtingen te doorsteken (Hefner e.a., 1961). De eerste hechting werd van 12 naar 6 uur gestoken en op 1 cm afstand parallel hieraan weer terug. De tweede hechting van 3 naar 9 uur en weer terug.

De cervix kan ook gesloten worden met Stürmdorf-hechtingen (Mey, 1957). Het ostium externum werd door Baden en Baden (1957, 1960) gesloten met hechtingen door de portio waar-bij een klein centraal gedeelte werd opengelaten. Het ostium externum werd door Szendi (1961) volledig gesloten door parallel geknoopte hechtingen, in die gevallen waarbij er weinig cervixweefsel over was en een cerclage niet meer mogelijk was. Het slijmvlies van het ostium externum werd bij deze procedure geëxcideerd om een schoon wondvlak te verkrijgen. De hechtingen werden na één of meer weken verwijderd.

Abdominale cerclage bij cervixinsufficiëntie in de zwangerschap.

In gevallen waarbij een hoge cerclage gewenst is en deze niet vaginaal kan worden aangebracht door te korte of vrijwel afwezige cervix, zoals na conisatie of portioamputatie het geval kan zijn- kan een transabdominale cerclage worden verricht (Benson en Durfee, 1965). Na openen van het abdomen wordt het blaasperitoneum geopend en wordt de blaas afgeschoven. De cerclage draad wordt met een Deschamps tussen de cervixwand en arteria uterina doorgehaald en om de cervix gelegd. Om afglijden naar onderen te voorkomen wordt de draad op de cervix gefixeerd. Vanwege de ingrijpende therapie, namelijk een laparotomie met een cerclage in een vaatrijk gebied; de risico's die door premature weeënactiviteit kunnen ontstaan en de partus die met een sectio caesarea moet plaatsvinden, is een transabdominale cerclage slechts als laatste redmiddel geïndiceerd (Watkins, 1972; Robrecht e.a., 1979). Ook bij deze patienten kunnen premature weeën goed geremd worden met β -mimetica (Look, 1980).

III.6.3. Chirurgische behandeling van cervixinsufficiëntie buiten de zwangerschap

Herstel van de isthmus door een wigexcisie.

Palmer en Lacomme (1948) en Lash en Lash (1950) beschreven een techniek voor het herstellen van de isthmus bij niet-zwangere vrouwen met cervixinsufficiëntie. De isthmus werd chirurgisch hersteld door de voorste vaginawand boven de portio te openen en de blaas af te schuiven. De isthmus werd ingestulpt of er werd een wigvormig segment uitgesneden, waar-

bij de mucosa intact werd gelaten. Als hechtmateriaal werd chromocatgut gebruikt. Het cervixkanaal werd vernauwd tot een diameter van 4 mm. Een nadeel van deze techniek was de soms optredende steriliteit. Page(1958) zag in 75% infertilititeit na een operatie volgens Lash. Rubovits e.a.(1953) zagen geen verminderde fertiliteit, enkele patiënten beviel en meerdere malen vaginaal zonder dat de cervix weer insufficiënt werd.

Methode volgens Tarjan (1964). Onder lokaal anesthesie wordt een circumcisie van de portio verricht en de vaginaalwand afgeprepereerd. Aan beide kanten van de cervix wordt een 1½ cm lange wigvormige excisie verricht om het cervixkanaal nauwer te maken.

Cerclage buiten de zwangerschap

Mann e.a.(1961) beschreven een vaginale cerclage buiten de zwangerschap waarbij na afschuiven van de blaas en openen van de achterste vaginawand een cerclage om de isthmus wordt gelegd. Een nylon cerclagedraad wordt door de ligamenta cardinalia en sacro-uterina gestoken en ter hoogte van het histologisch ostium internum komt een tweede cerclage. Ardillo(1969) en Look (1980) beschreven een transabdominale cerclage buiten de zwangerschap. Na de ingreep kan dysmenorrhoe ontstaan.

Behandeling van cervixinsufficiëntie door trachelorrafie. Cervixinsufficiëntie door hoge cervixscheuren kan buiten de zwangerschap door trachelorrafie worden behandeld. Hierbij worden de randen van de scheur geëxcideerd en het defect gesloten. Met deze techniek zagen Lees en Sutherst (1974) in 83% een succesvolle afloop na voorafgaande tweede trimester abortus. Cervixscheuren die tot in het isthmusgebied doorliepen werden door Musset e.a.(1976) chirurgisch behandeld door een combinatie van technieken: de Emmet plastiek, waarbij de randen van het defect worden geëxcideerd, de techniek volgens Lash en Palmer waarbij de isthmus wordt vernauwd en een Shirodkarcerclage als verdere ondersteuning van de sluitfunctie van de cervix. Op deze wijze boekten zij goede resultaten bij gevallen waarbij cerclage alleen onvoldoende resultaat gaf.

Behandelde cervixinsufficiëntie door bevordering littekenvorming om de cervix.

Littekenvorming door electrocoagulatie.

Littekenweefsel kan ontstaan door electrocoagulatie. Steinberg (1958) en Ranney (1963) coaguleerden erosies op de portio bij patiënten met cervixinsufficiëntie. Vogel (1972) coaguleerde het endocervicale kanaal tot een diepte van 5 mm in de wand, waardoor het cervixkanaal vernauwde tot 4 mm

of minder. Barnes (1961) zag als complicatie van electroconisatie in een aantal gevallen stenose van de cervix optreden en gebruikte deze bijwerking van electroconisatie als therapie bij cervixinsufficiëntie.

Littekenvorming door chemische stoffen.

Littekenweefsel kan ontstaan door rond de cervix een resorbeerbaar gaas met benzoinetinctuur en talk onder de vaginaalwand te plaatsen. Page (1958) zag hierbij in 70% adequate littekenvorming. De baring kon vaginaal plaatsvinden omdat het littekenweefsel de ontsluiting niet belemmerde. De nadelen van de procedures met littekenvorming zijn het veelal onvoldoende resultaat en de soms optredende infertiliteit na de procedure.

III.6.4. *Moment en wijze van het aanbrengen van een cerclage*

Hechtmateriaal bij cerclage-operaties.

Door de keuze van het hechtmateriaal bij cerclage-operaties wordt tevens bepaald of voor een tijdelijke of blijvende versteviging van de cervix gekozen wordt.

Fascia lata. De eerste cerclage-operatie werd verricht met fascie strips uit het bovenbeen. De patiënten moesten na de operatie twee weken bedrust houden en de bevalling moest plaats vinden door middel van een sectio caesarea (Shirodkar, 1953).

Dermal graft. Dermal graft is gemakkelijker te verkrijgen dan fascia lata, hiermede wordt eveneens een blijvende versteviging van de cervix beoogd. De bevalling gaat meestal met een sectio, (Hunter e.a., 1961; Pelosi en Apuzzio, 1981).

Zijde. Tijdelijke versteviging; de bevalling kan vaginaal plaatsvinden (McDonald, 1957; Bergman en Genell, 1957).

Nylon. Tijdelijke versteviging, de bevalling kan vaginaal plaatsvinden (Hall, 1956; Green Armytage en McClure Browne, 1957).

Staaldraad. Tijdelijke versteviging, om doorsnijden van een staal- of van een nyloodraad te voorkomen werd deze door een poly-ethyleen buis gehaald (d'Ernst, 1956; Johnstone, 1958; Lewis en Reed, 1959).

Mersileenbandje. Heeft in de recente literatuur de voorkeur vanwege de geringere kans op doorsnijden. Tijdelijke versteviging, maar kan ook in situ blijven als de baring door middel van een sectio caesarea plaatsvindt (Block en Rahhal, 1961; Barter e.a., 1963; Curet e.a., 1980; Harger, e.a., 1980).

Hoogte van de cerclage.

Zowel Palmer en Lacomme(1948), Lash en Lash(1950) en Shirodkar(1955) hebben de cervix verstevigd ter plaatse van het ostium internum om de fysiologische situatie zoveel mogelijk te benaderen. Door een hoge cerclage worden de beste resultaten verkregen (Barter, 1958; Mann e.a.,1961). In verband met het verloop van de arteria uterina en de ureteren en de ingewikkelde procedure bij het afschuiven van de blaas geven anderen de voorkeur aan een zo hoog mogelijke cerclage direct onder het niveau van de blaas(MacDonald, 1957; Picot e.a.,1958; Rovinsky, 1960; Döring, 1965).

Tijdstip waarop de cerclage wordt aangebracht.

Cerclage in de zwangerschap kan profylactisch plaatsvinden voor de symptomen van insufficiëntie in de betreffende zwangerschap optreden. Deze benadering geniet de voorkeur als er geen twijfel over de diagnose bestaat. Toaff e.a.(1977)brengen een cerclage indien mogelijk in de 10e of 11e week aan, bij korte en wijde cervices vindt de cerclage al in de 7e week plaats. De meeste auteurs wachten met cerclage tot de 14e week om spontane eerste trimester abortus door foetale oorzaken te kunnen afwachten maar plaatsen de cerclage in ieder geval voor de 20e week omdat de kans op dilatatie van de cervix en uitpuilen van de vliezen dan snel toeneemt (Seppälä en Vara, 1970; Harger, 1980).

Na de 34e week wordt cerclage door de meeste auteurs ongewenst geacht omdat de foetus bij een eventuele partus praematurus al goede levenskansen heeft en een secundaire cerclage grotere infectie risico's heeft. Bij toenemende zwangerschapsduur heeft Boden(1967) een toenemende reactiviteit bij manipulatie van de cervix aangetoond waardoor gemakkelijk contracties ontstaan en de cerclage vaker mislukt door niet te remmen weeën. Indien er twijfel over de diagnose cervixinsufficiëntie bestaat bepleit Bengtsson (1968) een afwachtende houding aan te nemen en pas bij het optreden van insufficiëntieverschijnselen een secundaire cerclage te plaatsen. Dit afwachten is volgens deze auteur gerechtvaardigd omdat vrouwen met cervixinsufficiëntie meestal goed vruchtbaar zijn en hij daarom het risico op het verloren gaan van nog een zwangerschap liever neemt dan een niet-geïndiceerde cerclage aan te brengen.

Anesthesie bij cerclage

Bij cerclages waarbij de blaas moet worden afgeschoven is algemene narcose noodzakelijk (Shirodkar, 1953). Bij modificaties van de Shirodkarcerclage wordt bij voorkeur eveneens algemene anesthesie gegeven (Stromme e.a.,1960; Fahmy, 1978; Sziller, 1975). Bij de cerclage volgens McDonald werd door Cushner (1963) lokaal anesthesie toegepast, Kauppila (1974) gebruikte geen anesthesie bij deze procedure. Bij cerclages

en wigexcisies buiten de zwangerschap gebruikten Lash en Lash (1950) algemene anesthesie en Tarjan (1964) lokaal anesthesie.

Antibiotica bij cerclage-operaties

Een antibiotica profylaxe wordt door de meeste auteurs niet wenselijk geacht bij cerclage operaties. Forster (1977) en Stromme e.a.(1960) pasten antibiotica profylaxe toe (Lipshitz (1975) adviseerde antibiotica profylaxe bij secundaire cerclage vanwege het sterk verhoogde infectie risico, hij zag goede resultaten bij ampicilline profylaxe en sulfa bevattende vaginaal crème bij secundaire cerclages.

Cerclage in combinatie met weeënremming.

Tijdens het aanbrengen van een cerclage en een aantal uren erna is er een verhoogde uterus contractiliteit en activiteit aantoonbaar (Lipshitz, 1975). In deze periode is er een verhoging van de prostaglandine metaboliet 13,14 dihydro 15 keto prostaglandine F in het serum aantoonbaar, die na 24 uur weer normaal is (Toplis e.a., 1980; Bibby e.a., 1979). De hoogte van de stijging van deze metaboliet van $PGF_{2\alpha}$ die een sterk stimulerende werking op het myometrium heeft, heeft geen prognostische betekenis voor het wel of niet lukken van de cerclage-operatie en de zwangerschap (Brock e.a., 1977; Wald e.a., 1977; Toplis e.a., 1980). Door beïnvloeding van de β -receptoren in het myometrium met β -adrenergische stoffen kunnen de door de prostaglandine veroorzaakte uteruscontracties geremd worden (Eskes, 1979). Met profylactisch fenoterol zag Hohlweg-Majert (1976) goede resultaten. Bij patienten die al voor de cerclage weeën hadden zagen Ross en Lehmann (1976) in 56% een succesvolle afloop van de zwangerschap.

Therapie met hormonen, sedativa, alcohol en bedrust, ter ondersteuning van de cerclage-operatie

Cerclage in combinatie met intra-veneuze alcohol toediening werd door Fuchs (1967) beschreven. Een serum alcohol spiegel van 0,16% had een inhirend effect op de contractiliteit van het myometrium via remming van de afgifte van oxytocine door de hypofyse achterkwab maar had geen invloed op het uiteindelijke succes percentage (Lauersen en Fuchs, 1973). Boden (1967) beschrijft goede resultaten van diazepam intra-veneus en Endl en Golob (1974) zagen goede resultaten van profylactische toediening van een gestageen-oestrogeen combinatie. Bij secundaire cerclages met twee of meer cm ontsluiting en bij recerclages zag Forster (1977) betere resultaten van bedrust dan van hormonale therapie.

Wijze van bevallen na cerclage-operaties

Versteviging en vernauwing van de cervix buiten de zwangerschap geeft vaker stoornissen tijdens de ontsluiting dan een cerclage die in de zwangerschap geplaatst is zodat vaker een sectio caesarea plaats moet vinden (Bengtsson, 1968). Na een Shirodkar cerclage is het percentage sectio's door post-cerclage fibrose 53 tot 82% (Seski en Kozora, 1961; Strand, 1963; Raphael e.a., 1958; Naver, 1968). Een Shirodkar cerclage met synthetisch materiaal hoeft het percentage niet noodzakelijker wijze te verhogen. Hofmeister e.a. (1968) geven 5% op en Toaff e.a. (1977) 5,4%. De meeste onderzoekers blijven ruim onder de 20% (Kuhn en Pepperell, 1977; Harger, 1980; Seppälä en Vara 1970; Lipshitz, 1975; Endl en Golob, 1974).

Een aantal onderzoekers geeft er de voorkeur aan een eenmaal verstevigde cervix intact te laten en de geboorte door middel van een primaire sectio caesarea te laten plaatsvinden. Lauersen en Fuchs (1973) komen op deze wijze op 55% sectio's en Barter e.a. (1963) op 67%. Alleen bij loszitten van de cerclage of bij gebroken vliezen werd de cerclage verwijderd en vond de partus bij voorkeur langs vaginale weg plaats.

De cerclage als operatieve ingreep heeft voor de patiënte slechts een minimaal verhoogd risico, de na een cerclage verhoogde kans op een sectio caesarea bepaalt vooral het risico (Endl en Golob, 1974).

Contra-indicaties voor een cerclage-operatie.

Alvorens een cerclage in de zwangerschap te verrichten moet er (zo mogelijk) foetale coractie worden aangetoond. Bij gebroken vliezen, vruchtwaterverlies en een bijna volledig gedilateerde cervix mag er geen cerclage meer plaatsvinden (Robboy, 1973; Forster, 1977). Over een aantal andere contra-indicaties zijn de meningen verdeeld. Gering vaginaal bloedverlies en weeënactiviteit zijn voor Danielson (1961) en voor Forster (1977) contra-indicaties maar Endl en Golob (1974) zagen van cerclages die uitgevoerd waren bij weeën en vaginaal bloedverlies in 73% een succesvolle afloop van de zwangerschap. Cerclages bij hydramnion en meerling zwangerschap zijn in het algemeen niet geïndiceerd om de maximum capaciteit van de uterus niet te boven te gaan. Cerclages bij uterus anomalieën en na grote conisaties hebben veelal goede resultaten (II.3.).

III.6.5. Resultaten van de verschillende cerclage-operaties

De in de literatuur van 1948 tot 1965 gepubliceerde resultaten van cerclage-operaties in de zwangerschap werden door Döring (1965) samengevat. Hierbij bleek dat er na 1345 cerclage operaties in 71,5% een in leven gebleven kind werd geboren. Een vervolg op dit onderzoek is samengevat in Tabel III-2.

Tabel III-2 Succespercentages van in de literatuur opgegeven cerclage-operaties in de zwangerschap

Auteur	jaar	aantal operaties	aantal met succes	succes percentage
Shirodkar	1955	43	34	79
Bergman en Genell	1957	18	13	72
Durfee	1958	24	17	71
Page	1958	10	7	70
Stromme	1962	29	25	85
Baumgarten	1965	164	118	72
Naver	1968	36	28	77
Sepällä en Vara	1970	125	104	83
Budinska	1972	120	102	85
Kidess e.a.	1973	242	186	77
Lauersen en Fuchs	1973	143	119	83
Robboy	1973	32	24	75
Hohlweg Majert	1975	68	57	84
Kaupila e.a.	1974	222	184	83
Moser en Bauer	1974	151	118	78
Lipshitz	1975	71	60	85
Nwosu e.a.	1975	52	37	71
Reinold en Lackner	1975	304	264	87
Block en Rahhal	1976	31	25	80
Hohlweg Majert	1976	137	112	82
Kaskarelis e.a.	1976	110	98	89
Ross en Lehmann	1976	79	61	77
Stuckensen	1976	68	57	84
Endl en Golob	1977	187	144	77
Fahmy	1978	25	20	80
Aarnoudse en Huisjes	1979	52	38	73
Junker en Beyerle	1979	202	196	97
Curet e.a.	1980	39	38	97
Harger	1980	251	193	77
Toplis e.a.	1980	20	16	80
Totaal		3121	2554	82

Hierin staan de verdere tot 1981 gepubliceerde resultaten van cerclage-operaties. Na 3121 operaties werden in 82% in leven gebleven kinderen geboren. Het succespercentage in deze latere periode ligt ruim 10% hoger, wat vooral komt door de grotere bereidheid om een primaire cerclage te verrichten.

Bij het beschouwen van succespercentages in onderzoeken waarin patienten op hun obstetrische voorgeschiedenis worden geselecteerd en als hun eigen controle fungeren, kan er behalve in de toestand van de uterus en cervix méér veranderd zijn. De volgende zwangerschap is er altijd een verder in de rij van de betrokken patiente en ook zonder behandeling kunnen de condities voor zwangerschap gunstiger zijn geworden (Huisjes, 1980).

De cerclage-operaties volgens Shirodkar en de modificaties hiervan hebben allen een vergelijkbaar resultaat van gemiddeld 80% (Naver, 1968; Robboy, 1973; Harger, 1980). Vernauwing van het ostium internum met operaties volgens Lash en Palmer dienen in verband met de hierna soms optredende infertiliteit pas na mislukken van cerclage-operaties te worden toegepast (Robboy, 1973). Van deze operaties zagen Lash e.a.(1961) en Robboy (1973) in 95% succes.

Bij sluiten van de portio met de techniek van Wurm zagen Hefner e.a.(1961) bij primair gelegde hechtingen in bijna alle gevallen succes, maar bij secundair sluiten van de portio of na mislukte cerclages zagen Nwosu e.a.(1979) nog slechts in 45% succes. Robboy (1973) beveelt de procedure volgens Wurm aan voor ernstige anatomische defecten in de cervix. Hierbij wordt de portio gesloten door hechtingen ter hoogte van het ostium internum.

Bij toepassing van verschillende cerclage technieken zoals cerclage en de cervix sluiten ter hoogte van het ostium internum zagen Lochmüller e.a.(1971) volkomen vergelijkbare resultaten. Over andere technieken zoals het sluiten van het ostium externum en coagulatie zijn minder publicaties. Met de methode volgens Szendi waarbij het ostium externum wordt gesloten had Zabo (1970) in 91% succes en van coagulatie van de portio zag Vogel (1972) bij 45 patienten in 93% succes.

In een retrospectief onderzoek naar het resultaat van een cerclage-operatie bij cervixinsufficiëntie beschreef Slot (1981) een groep van 99 zwangerschappen waarbij een cerclage was verricht. Vóór de ingreep was het aantal in leven gebleven kinderen 28%, erna 88%. Van de cerclages die gedurende de zwangerschap geplaatst werden kreeg 49% de cerclage tussen de 16e en 20e week en 51% erna. Patienten met een partus immaturus in de anamnese werden regelmatig inwendig onderzocht. Opengaan van het ostium internum was aanleiding voor het verrichten van een cerclage. Van de patienten waarbij niet tot cerclage behoefde te worden overgegaan werd een controlegroep samengesteld, mits ze in de anamnese twee of meer partus immaturus hadden die niet veroorzaakt was door een solutio

placentae of een IUVD. In de met een cerclage behandelde groep was het resultaat van de behandeling waarbij ook bedrust en tocolytica moesten worden toegepast niet beter dan in de controlegroep. Slot concludeerde hieruit: "het nut van cerclage of andere ingrepen ter bestrijding van cervixinsufficiëntie is nimmer onomstotelijk bewezen".

Commentaar: gezien de negatieve selectie in de cerclagegroep en de positieve selectie in de controlegroep heeft deze selectie het nut van een cerclage in een groep met al manifeste tekenen van cervixinsufficiëntie wel aangetoond en kan het succespercentage nog verbeteren door de cerclage in de 16e week of eerder aan te brengen.

III.7. *Complicaties bij cerclage-operaties*

Infertiliteit na operaties voor cervixinsufficiëntie

Infertiliteit na insufficiëntie operaties is een specifiek probleem bij ingrepen buiten de zwangerschap. Bij operaties waarbij een wigvormig stuk weefsel uit het isthmusgebied wordt gesneden zoals bij operaties volgens Lash en Palmer en volgens Tarjan, worden een aantal patienten niet meer zwanger.

Na de operatie volgens Lash zagen Rubovits e.a.(1953) geen verminderde fertiliteit maar Page (1958) zag in meer dan 50% infertiliteit. Belangrijk hierbij is of de mucosa geopend werd en of er postoperatief infectie ontstond. Sziller (1975) zag 8% infertiliteit na operaties volgens Tarjan.

Na Shirodkarcerclages buiten de zwangerschap zag Stromme(1961) in 3% infertiliteit. Na electrocoagulatie van het ostium internum door Vogel (1972) werd 5% van de patienten niet meer zwanger, bij 10% ontstond een zo sterke constrictie van het ostium dat dit weer gedilateerd moest worden. Na electrocoagulatie van de portio door Ranney (1963) werd 20% van de patienten niet meer zwanger.

Breken van vliezen tijdens cerclage-operaties.

Tijdens een electieve cerclage, dus voor er sprake is van insufficiëntie verschijnselen is het aantal mislukte cerclages tijdens de operatie veel kleiner dan bij secundaire cerclages. Tijdens electieve cerclages zag Harger (1980) 2% mislukkingen, maar tijdens secundaire cerclages was dit aantal 30% door breken of lek steken van de vliezen. Door prematuur breken van de vliezen mislukte 23% van de zwangerschappen in de periode na de cerclage operatie bij Aarnoudse en Huisjes(1979). Zij achtten een subklinische intracervicale infectie die tijdens de operatie kan ontstaan, de meest waarschijnlijke oorzaak hiervan. Parry-Jones en Priya (1976) verklaren prematuur breken van de vliezen uit een plaatselijk zwakker zijn van de vliezen door verminderde elasticiteit.

Cervixinsufficiëntie en infectie

Bij electieve cerclages is het infectie risico zeer klein omdat het cervixkanaal nog gesloten is en de vliezen niet gecontamineerd zijn. Bij secundaire cerclages en bij cerclages na de 20e week kan de cervix al korter en wijder zijn geworden waardoor de situatie veel ongunstiger wordt (Stuckensen, 1976).

Na secundaire cerclages zag Lipshitz (1975) in 30% infectie van het cervixkanaal wat zich openbaarde door versterkte vaginale afscheiding. Postcerclage chorio-amnionitis waardoor de cerclage mislukte wordt door de verschillende auteurs met een frequentie van 1 tot 8% opgegeven (Lauersen en Fuchs, 1973; Lipshitz, 1975; Toaff e.a., 1977; Kuhn en Pepperell, 1977; Aarnoudse en Huisjes, 1979; Harger, 1980).

Sepsis na een secundaire cerclage met een intra-uteriene vruchtdood werd door Heinemann e.a. (1977) beschreven en twee maternale gevallen van sterfte worden door Lipshitz (1975) en Dunn e.a. (1959) beschreven. Bij de ene patiente ontstond 8 dagen na een secundaire cerclage waarbij de vochtblaas uitpuilde, een E-Coli sepsis en bij de tweede patiente was er een niet vorderende ontsluiting na een cerclage volgens McDonald. Na de hiervoor verrichtte sectio caesarea ontstond gangreen van de uterus en sepsis.

Na insufficiëntie-operaties buiten de zwangerschap is het risico op infectie in de volgende zwangerschap vergelijkbaar met dat van electieve cerclages.

Doorsnijden van de cerclagehechting.

Door hypertrofie en groei van de cervix tijdens de zwangerschap kan een vroeggeplaatst bandje gaan doorsnijden (McDonald, 1963).

De meeste auteurs gaan er van uit dat een vroeg geplaatste cerclage niet onder spanning geknoopt hoeft te worden waardoor doorsnijden juist voorkomen kan worden. Een zeer hoog geplaatste cerclage heeft meer neiging door te snijden, als het onderste uterussegment gevormd moet worden uit onder de cerclage liggend weefsel. Vanwege dit doorsnijden was er na sectio caesarea veelal in de volgende zwangerschap een nieuwe cerclage nodig (Forster, 1977).

Het niet tijdig verwijderen van een cerclage bij sterke weëën in de à terme periode veroorzaakt in de meeste gevallen slechts een oppervlakkige laceratie van de cervix doordat de cerclage gaat afschuiven. Bij de cerclage technieken waarbij het bandje verankerd ligt in de cervix heeft het meer neiging tot doorsnijden (Baumgarten, 1965). Bij kunststofmateriaal is de kans op doorsnijden en laceratie van de cervix een complicatie die bij de oorspronkelijke fasciestrips niet aanwezig was (Barter e.a., 1963).

Recerclage na mislukte cerclage.

Het afglijden van een cerclage komt vooral voor bij cerclage operaties waarbij de cerclage niet door het cervixweefsel wordt gestoken maar onder de mucosa loopt. Na electieve cerclages volgens Shirodkar kwam in 2% afglijden van de cerclage voor en in 4% na de cerclage volgens McDonald (Harger, 1980). Afglijden van de cerclage hoeft niet gepaard te gaan met weeënactiviteit (Aarnoudse en Huisjes, 1979). Of recerclage succes zal hebben hangt voornamelijk af van de mate waarin de cervix verstreken en gedilateerd is. Bij recerclages met een submuceuze cerclage zag Stromme (1962) in 50% succes en met in de cervix verankerde cerclages zagen Toaff e.a.(1977) en Cushner (1963) bij twee van de drie patiënten succes. Als de cervix al bijna verstreken is kunnen hechtingen door de cervix nog in 45% tot het gewenste resultaat leiden (Nwosu e.a., 1979).

Laceratie van de cervix na cerclage.

Door doorsnijden, afglijden en verwijderen van een cerclage kan een laceratie van de cervix ontstaan. Lauersen en Fuchs (1973) zagen in 1% laceraties na een cerclage, Smith en Scragg (1969) zagen in 13% laceraties. Harger (1980) zag na Shirodkar-cerclages in 11% laceraties en na McDonald cerclages in 13%. Bij patiënten die al in meer zwangerschappen een cerclage hadden gehad zagen Toaff e.a.(1977) een afnemende neiging tot afglijden van het bandje, ook was het aantal laceraties niet groter.

Dystocie van de cervix als gevolg van cerclage.

Herhaald uitgevoerde cerclages kunnen in de cervix de oorzaak zijn van de vorming van stevig littekenweefsel waardoor tijdens de partus de cervix onvoldoende ontsluit of een ruptuur kan ontstaan (Baumgarten, 1965). De frequentie van cervixdystocie waarvoor een sectio caesarea noodzakelijk was, ligt in de orde van 1 tot 5%. Lipshitz (1975) en Harger (1980) geven 1,5% op, Robboy (1973) 3%, Hofmeister e.a. (1968) 4% en Kuhn en Pepperell (1975) 5%. Na electro-coagulatie van de portio zag Ranney (1963) bij 8% van de patientes een cervixdystocie die resulteerde in een gedeeltelijk splijten van de cervix.

Uterusruptuur na cerclage.

Bij niet verwijderen van een cerclage bij niet te remmen weeënactiviteit kan er een ruptuur in de uterus ontstaan ter plaatse van de cerclage. Lauersen en Fuchs (1973) zagen na niet te remmen post-operatieve weeën een ruptuur in de achterwand van de cervix waar doorheen de foetus werd geboren. Lash (1961) zag na een primaire cerclage bij niet te remmen weeën in de 17e week een uterusruptuur juist boven de cerclage waar doorheen de foetus werd geboren. De ruptuur kan ook hoger in de uterus ontstaan. Thurston (1963) beschreef een ruptuur in de uterusachterwand tijdens weeën bij een

Shirodkarcerclage en Forster(1967) zag tweemaal een uterus ruptuur ter plaatse van het ligamentum latum.

Fistels na cerclage-operaties.

Cerclage technieken waarbij de blaas moet worden afgeschoven vormen grotere risico's voor het ontstaan van blaasfistels. Ulmsten (1977) beschreef een blaasfistel na een cerclage in de 16e week en een urethro-vaginale fistel na een cerclage in de 24e week. Door doorsnijden van een cerclagebandje kunnen ook fistels ontstaan. Barter e.a.(1963) zagen een cervico-vaginale fistel als gevolg van het doorsnijden van een mersileen bandje.

III.8. Succespercentages bij primaire en secundaire cerclages.

In de meeste series waarin succespercentages worden opgegeven worden alle in leven gebleven kinderen vermeld zonder dat duidelijk is welk percentage prematuur is. Voor zover dit wel wordt opgegeven ligt dit percentage onder de 30%. Naver (1968) vermeldt na succesvolle cerclages 27% prematuren en Nwosu(1975) 29%. De meeste auteurs vonden bij primaire cerclages 50 tot 100% meer overlevende kinderen dan bij secundaire cerclages (Kubinyi e.a., 1976; McDonald e.a., 1963; Harger, 1980).

Het is van groot belang of de cervix bij de cerclage nog gesloten is; zodra de cervix korter wordt moet een secundaire cerclage gelegd worden. Bij gesloten baarmoedermond en verkorte cervix zag Wawrijk (1977) in 93% succes, bij een voor 1 vinger toegankelijk cervixkanaal zag hij in 80% succes en als de vochtblaas zichtbaar was in 56%.

Secundaire cerclages bij uitpuilende vochtblaas

Bij kort bestaande uitpuilende vochtblaas en een ontsluiting van 6 cm kan de zwangerschap nog enkele weken worden verlengd voordat de vliezen breken. Dit is alleen zinvol als de levensvatbare periode bijna bereikt is(Stuckensen, 1976; Lauersen en Fuchs, 1973). Het percentage mislukkingen bij uitpuilende vliezen ligt rond de 80%(Cushner, 1963; Kidess e.a., 1973; Kubinyi e.a., 1976). De oorzaak voor het grote aantal mislukkingen bij uitpuilende vliezen komt door het geïnfecteerd raken van de vliezen en het ontstaan van weeën doordat de vliezen de cervix opspannen. Lauersen en Fuchs (1973) zagen bij meer dan 2 cm ontsluiting in 35% postoperatieve contracties en in 13% als de ontsluiting minder dan 2 cm was.

Zwangerschapsweek en succes van de cerclage.

Bij cerclages voor de 19e week zag Stuckensen (1976) in 85% succes en in de periode erna in 51%. Robboy had vergelijkbare getallen met 89% succes voor de 20e week en 50% erna. Als meest optimale tijdstip wordt meestal de 16e week opgegeven (Baumgarten, 1965; Schrögendorfer, 1965; Raphael,1966).

Na de 32e week is een cerclage niet meer geïndiceerd vanwege een verhoogd risico op breken van de vliezen en weeënactiviteit bij een toch al levensvatbare foetus (Stuckensen, 1976).

Oorzaak mislukken cerclages in percentages.

Intra-uteriene vruchtdood werd door Reinold en Lackner (1975) in 1.1% gezien, door Stromme e.a. (1961) in 2,3% en door Aarnoudse en Huisjes (1979) in 4%. Missed abortion werd door Toaff e.a. (1977) in 3% gezien.

Congenitale afwijkingen werden in 1,5% gezien (Hohlbein en Combes, 1973; Lipshitz, 1975; Hohlweg-Majert, 1976).

Hydramnion werd door Hohlbein en Combes (1973) in 1,5% gezien.

Mola zwangerschappen werden in ½% gezien (Toaff e.a., 1977; Hohlbein en Combes, 1973).

Solutio placentae en andere placenta-oorzaken werden door Nwosu e.a. (1975) in 2% gezien.

Uterus anomalie met klein cavum in 1% (Stuckensen, 1976).

Niet te remmen weeën waren in 16% oorzaak van het mislukken van de cerclage (Cushner, 1963).

Prematuur gebroken vliezen kwamen als belangrijkste oorzaak voor het mislukken van cerclages voor in 15 tot 32% van het totale aantal cerclages (Nwosu e.a., 1975; Cushner, 1963).

Chorio-amnionitis kwam bij 8% van de cerclages voor als oorzaak voor de mislukking (Nwosu e.a., 1975).

Doorsnijden van de cerclage met mislukte recerclage kwam in 4% voor (McDonald e.a., 1963; Harger, 1980).

III.9. Effect van het ruimer stellen van de diagnose bij cervixinsufficiëntie

Junker en Beyerle (1979) onderzochten het effect van het ruimer stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie op het aantal partus immaturus en praematurus. Door ook cerclages bij meerling-zwangerschappen, uterus anomalie, weeënactiviteit, placenta praevia en cerclages tot de 34e week te plaatsen veranderde de frequentie van partus prematurus niet. Wel naderde de zwangerschap de à terme datum dichter waardoor de overlevingskans groter werd. Bij een ruimere indicatiestelling waarbij van de klassieke diagnose werd afgeweken door de diagnose cervixinsufficiëntie al na één partus immaturus te stellen en bij geringere weeënactiviteit ook te cercleren kwamen Lazar e.a. (1979); Carollo (1975); Hervet en Hugier (1961) en Widmayer en Reichardt (1973) tot een cerclagefrequentie van 5% van alle zwangeren. Hiermede daalde het aantal tweede trimester abortus met ongeveer 20%.

Bij nog ruimere indicatiestelling waarbij ook bij korter wordende cervix en beginnende dilatatie een cerclage werd aangebracht, nam bij Lazar e.a. (1979) het aantal cerclages toe van 5,2% naar 18,3%. Dit resulteerde volgens deze auteurs in een vermindering van het aantal partus immaturus en praematurus van 8,5 tot 7%.

HOOFDSTUK IV

DILATATIE TECHNIKEN: EIGEN TECHNIK CERVIXWEERSTANDSMETING EN DILATATIEBALLON

IV.1. *Reeds bekende methoden voor dilatatie en weerstandsmeting van de cervix*

Vele technieken voor het verwijden van de cervix zijn in de loop der jaren beschreven. Van de meeste technieken is niet bekend welke de voor dilatatie benodigde kracht is en worden geen gegevens verkregen om de weerstand van de cervix tegen deze poging tot kunstmatige verwijding te kunnen berekenen.

IV.1.1. *Dilatatie door zwelstoffen*

Laminaria-stiften: dit zijn de gedroogde wortels van de *Laminaria digitata* en *japonica*, een zee gras met sterk hygroscopische eigenschappen. Ze zijn verkrijgbaar in taps toelopende stiften met opklimmende diameter. De zwelling is een langzaam proces, de meeste zwelling treedt in ongeveer 5 uur op. Het dilateren gaat dus langzaam en atraumatisch. Omdat de uiteinden van de stift gemakkelijker vocht kunnen opnemen dan het strak in het cervixkanaal zittende gedeelte, kan de stift een haltervorm krijgen waardoor bij verwijderen toch nog beschadiging van de cervix kan ontstaan in de vorm van een cervixscheur (Newton, 1975; Golditch en Glasser, 1974).

Als de stift te ver in het cervixkanaal is geschoven, kan deze bij zwelling intra-uterien komen te liggen (Manabe, 1971). Door de laminaria minstens 12 uur in situ te laten, zagen Hale en Pion (1972) bij eerste trimester abortus bij 90% van hun patienten een dilatatieopening van 13 mm, 5 uur na insertie was dit 25%. Bij histologisch onderzoek van deze cervices vonden zij geen rupturen. Bij tweede trimester abortus dilateerde Stubblefield e.a. (1978) de cervix tot 16 mm met meerdere laminaria-stiften tegelijk. Bij langdurig in situ blijven van de stiften neemt het infectierisico sterk toe van gemiddeld 2,3% bij kort gebruik (Ott, 1977) tot 42% bij langdurig gebruik (Lunow, 1971).

Isaptent: dit zijn stiften die van zaadbolster van de *Plantago ovata* gemaakt zijn met een polytheen laag er omheen (Khanna e.a. 1979). De werking is vergelijkbaar met die van laminaria-stiften.

Formaldehyde-gelatinestiften: de stiften nemen de ovale vorm van het cervixkanaal aan, hun dilaterend vermogen is geringer dan dat van laminaria-stiften (Zeller en Scholz, 1976).

IV.1.2. *Verwijdingsstiften in een reeks met opklimmende diameter*

Velerlei materialen zijn mogelijk, o.a. hout, rubber en tegenwoordig vooral staal. Al in 1895 wees Williams in een klinische les op het gevaar van het ontstaan van cervixrupturen bij gebruik van Hegarstiften. Hij adviseerde, indien de cervix voor een vinger toegankelijk moest worden, met laminaria-stiften te dilateren ondanks het grotere infectierisico. De cervixbeschadiging bestaat uit kapottrekken van de portio met het tenaculum, als teveel kracht moet worden aangewend om de stift door het cervixkanaal te duwen en uit rupturen van het cervixweefsel, die door de binnendringende stift ontstaan (Olsen e.a. 1970, Stallworthy e.a. 1971). Bij doorschieten van de stift kan de uteruswand geperforeerd worden; ook kunnen dan de grote uteriene vaten of de blaas beschadigd worden (Lowensohn en Hibbard, 1973; Montie, 1977).

De kracht die nodig is om een dilatator door de cervix te duwen, is afhankelijk van de vorm van de stift. Een Hegarstift heeft een afgeronde punt, een Pratt dilatator heeft een tapstoelopenend voorste gedeelte. Hulka e.a. (1974) constateerden bij meting met een elektronisch werkend meetinstrument dat bij eerste trimester abortus voor het inbrengen van een Pratt dilatator, significant minder kracht nodig was, dan voor het inbrengen van een Hegarstift. Zij vonden de grootste weerstand bij inbrengen van een stift met een diameter van 9 mm. Bij in vitro-metingen met een soortgelijke dilatator vonden Liu e.a. (1975) bij niet-zwangere uteri een vermindering van weerstand bij dilatatie van 9 tot 11 mm; in dit traject ontstonden rupturen in de cervix.

Het percentage macroscopisch zichtbare rupturen en perforaties in het eerste trimester van de zwangerschap door dilatatie met metalen dilatators, varieert van 0,4 tot 1,5% (Nathanson, 1972; Tietze en Lewit 1972). In het tweede trimester ligt de frequentie tussen 1% en 7% (Grimes e.a. 1977; Edelman e.a. 1974). Om de kans op rupturen te beperken adviseerden Atienza e.a. (1980), voorafgaande aan dilatatie met een Pratt dilatator, laminaria-stiften te gebruiken. Hierdoor zou vooral bij nulliparae de kracht die nodig is om een dilatatie-opening van 10 mm te verkrijgen, sterk verminderen. Jerve en Fulling (1978) vonden bij vergelijkbare dilatatieopening in een groep nulli- en multiparae alleen bij nulliparae rupturen.

Van belang om rupturen te voorkomen is dat het dilateren langzaam en geleidelijk plaats vindt, wat bevorderd wordt door het gebruik van stiften die taps toelopen en onderling slechts een halve millimeter in diameter verschillen (Finks 1973; Kreibich, 1975).

In grote groepen patienten zijn de gevolgen van dilatatie van de cervix met metalen stiften op de erop volgende zwangerschappen bestudeerd. Geen verhoging van de partus immaturus en praematurus frequentie vonden Daling en Emanuel (1975) en Roht en Aoyama (1974). Een verdubbeling van het aantal partus immaturus en praematurus werd gevonden door Potts (1970), Liu e.a. (1974) en Papaevangelou e.a. (1973). Wright e.a. (1972) vonden zelfs een bijna tienvoudige frequentieverhoging van het aantal partus immaturus. Geen van deze publicaties vermeldde de pariteit, zwangerschapsduur of de mate waarin en de wijze waarop gedilateerd werd; een verschil in techniek en dilatatiegraad is mogelijk de oorzaak van de tegenstrijdige bevindingen.

IV.1.3. *Verwijdingstangen*

Dit zijn tangen waarvan de bek uit twee of meer parallel lopende bladen bestaat. Na plaatsnemen van de bek in het cervixkanaal kan deze door knijpen in de handvaten worden geopend. De handvaten kunnen ook naar elkaar toegeschroefd worden waardoor de bek enige tijd in situ kan blijven. De methode werkt snel, doch er kunnen rupturen in de cervixwand ontstaan doordat de bladen ongelijkmatige druk op de cervixwand uitoefenen (Cowperthwaite 1888). Bentov en Stubblefield (1980) ontwikkelden een vierbladige dilatator waarvan de bladen mechanisch werden geopend en waarbij de daarvoor benodigde kracht kon worden gemeten. Deze kracht bleek met de zwangerschapsduur te correleren. Door over de dilatatie 10 minuten te doen konden zij het ontstaan van macroscopische rupturen voorkomen. Beutner (1974) dilateerde de cervix met een tweebladige veer, een zogenaamde Metranoïkter. Deze veer werd met behulp van een tang in gespannen toestand in de cervix geschoven voor een periode van ongeveer 20 uur. De spankracht in de veer zorgde ervoor dat de cervix langzaam opengedrukt werd. In tegenstelling met het gebruik van metalen stiften zag hij geen cervixrupturen, doch in 6% ontstond er een infectie.

IV.1.4. *Vibro-dilatators*

Dit zijn vibrators met een metalen conusvormige stift, die door snelle trillingen schoksgewijze kunnen verwijderen. De vibrodilatator werd door Brant en Lachelin (1971) gebruikt om de baring in gang te zetten. Zij verkregen hierdoor in korte tijd enige cm ontsluiting zonder dat er complicaties optraden.

Newton (1971) en Stewart e.a.(1970) gebruikten de vibro-dilatator bij abortus provocatus. De dilatatie kostte de helft van de tijd van Hegardilatatie, doch als bezwaar van de methode vermeldde zij het verlies van het richtinggevoel door de intensieve trilling, waardoor er perforaties ontstonden.

De methode mislukte bij eerste trimester abortus in 5-26% van de gevallen (Landschek e.a. 1976, Németh en Kónya, 1970). Black e.a. (1975) verrichtten een in vivo en een in vitro onderzoek, naar het ontstaan van rupturen bij vibro-dilatatie van niet-zwangere uteri. Uit dit onderzoek bleek dat in vergelijking met Hegardilatatie, met vibro-dilatatie over het algemeen met minder kracht uitoefening op de cervix een grotere dilatatie-opening werd verkregen. Niettemin constateerden zij dat indien boven de 11 mm werd gedilateerd (in vitro-onderzoek) er bij meer dan 50% van de uteri, rupturen in de cervix waren ontstaan.

IV.1.5. *Cervix-weekmakers*

Prostaglandine: De werking van de prostaglandines op de cervix is beschreven in hoofdstuk II.1. Het gebruik van prostaglandines bij tweede trimester abortus is te verkiezen boven mechanische dilatatie omdat de cervix dan beter op de grotere dilatatie-opening voorbereid is (Mackenzie en Hillier 1972). Bij eerste trimester abortus mislukte de inductie met prostaglandine bij Kühle e.a.(1977) bij 7% van de patienten.

Een nadeel van prostaglandines is de bijwerking op de tractus digestives (Karim, 1976). Cates en Jordaan (1979) publiceerden twee gevallen van plotselinge cardiale sterfte bij gebruik van prostaglandine $F_{2\alpha}$.

Ureum: De werking van ureum, een cervix-weekmaker, werd bestudeerd door Droegemueller e.a.(1978) bij in vitro-experimenten. Zij constateerden een vermindering van de weerstand van de cervix bij dilatatie na voorafgaande inspuiting van de cervix met ureum. Bij in vitro proeven zagen zij necrose op de injectie plaatsen. Voor tweede trimester abortus gebruikten Burkman e.a.(1978) hyperosmolair ureum intra-amniotisch in combinatie met prostaglandine $F_{2\alpha}$. Door deze combinatie kon de dosis prostaglandine gehalveerd worden zonder dat de abortusduur verlengd werd. De combinatie van cervix-weekmakers zoals prostaglandines en ureum tezamen met laminariastiften gaf bij tweede trimester abortus ook een combinatie van de bijwerkingen zoals cervixlaceratie, infectie, gastro-intestinale verschijnselen (King e.a. 1977; Burkman e.a.1976) en uterusruptuur (Propping e.a. 1977; Hayashi e.a. 1975).

IV.1.6. *Verwijdingsballonnen*

De vroeger beschreven ballonnen waren veelal van rubber gemaakt en werden gebruikt voor dilatatie van de α terme cervix (Champetier de Ribes, 1888; Williams, 1926). Ze werden in het onderste uterussegment geplaatst en met water gevuld. De dilaterende werking ontstond door prikkeling van de uterus waardoor weeënactiviteit ontstond. De werking kon worden versterkt door tractie aan de ballon. Risico's waren infectie en barsten van de ballon. Een modificatie van deze ballon om de kans op barsten te verminderen, was de ballonpomp van Allen (Cowperthwaite, 1888). De ballon was in een zijden zak genaaid waardoor de ballon bij vullen niet ongelimiteerd kon uitrekken. Een andere variant is de metreurynter. Deze peervormige ballon kon ook voor tweede trimester abortus gebruikt worden. Om de ballon te plaatsen moest de cervix met Hegar- of laminariastiften gedilateerd worden. De ballon werd met 200 cc zoutoplossing gevuld, met een gewicht van ongeveer 600 gram werd tractie uitgeoefend. Nadelen: moeilijk te plaatsen, gevaar voor infectie door langdurige procedure en kans op lekkage (Manabe e.a. 1973).

Voor eerste trimester abortus werd de Gutnickballon ontwikkeld (Stubblefield e.a. 1979). Deze ballon bleef intra-cervicaal liggen doordat een tweede intra-uteriene ballon en een plaat tegen het ostium externum de ballon verankerden. De ballon veroorzaakte krampen, de dilatatie duurde 4 tot 8 uur. Bij hogere druk nam de ballon een haltevorm aan.

Voor de niet-zwangere uterus werden eveneens ballonnen ontwikkeld. Ballonnen van poly-urethane zonder wapening namen bij hogere drukken een haltevorm aan, waardoor de werking inefficiënt was en de ballon bij opvoeren van de druk rupturerde. Om dit ruptureren te voorkomen maakte Sobieranski e.a. (1961) een nylon net om een cilindervormige ballon, bij hogere drukken werd de ballon niettemin toch haltevormig. Zij vulden de ballon ritmisch met lucht, wat bij lekkage gevaar voor luchtembolie inhield.

IV.2. *Principe van dilatatie met een ballon*

Het doel van dilatatie met een ballon is het cervixweefsel op zodanige wijze uit te rekken, dat het de gelegenheid heeft visco-elastisch te verlengen zonder ontstaan van rupturen. Visco-elastische verlenging verlaagt de in het weefsel aangebrachte spanning, doch hiervoor is tijd nodig (hoofdstuk VI.). Is deze tijd niet aanwezig door te snelle dilatatie met bijvoorbeeld een metalen stift of instrument, dan kunnen zowel de elastische als visco-elastische vezels ruptureren. Bij geleidelijke dilatatie verlengen de elastische vezels op zich nauwelijks. De weefselverlenging wordt

verkregen door het langs elkaar heen schuiven en ordenen van de verschillende vezels, waarbij de onderlinge verbindingen tussen de vezels visco-elastisch verlengen. De in de elastische vezels aanwezige spanning vermindert hierdoor. (Stegall, 1973). Bij snelle dilatatie, zoals gebeurt bij het in de cervix duwen van opeenvolgende Hegarstiften, ontstaat in korte tijd een aanzienlijke verlenging, die bijvoorbeeld gaande van Hegar 2 naar Hegar 10 40% bedraagt.

Om het optreden van rupturen te voorkomen moet volgens Liu e.a. (1975) het oprekken met opeenvolgende Hegarstiften die onderling 1 mm verschillen, per stift 5 sec. duren. Van Hegar 2 naar 10 moet er dus 40 sec. gerekt worden. Het doorduwen van de Hegarstift door de in het cervixkanaal voelbare weerstand duurt slechts één of enkele seconden. Het verwisselen van de stiften wordt niet meegerekend. Om van 2 tot 14 mm te dilateren moet volgens Young en Cravan (1977) de werkelijke dilatatie 330 sec. duren, omdat bij kortere dilatatie-tijd -de verlenging van de aan het cervixkanaal grenzende vezels is hier 600%- rupturen kunnen ontstaan.

Een geleidelijke dilatatie is met een ballon gemakkelijker te regelen en op elke gewenste snelheid uit te voeren. Ook bij de lagere Hegar nummers is langzame dilatatie van groot belang omdat bij kleine diameters, de relatieve toename van de omtrek van de Hegarstiften, bij opeenvolgende nummers het grootst is en dunne stiften gemakkelijk met grotere snelheid ingebracht kunnen worden: de totaal uitgeoefende kracht wordt op een kleiner oppervlak aangewend dan bij dikkere stiften het geval is. Juist de belangrijkste steunende vezels voor de sluitfunctie van de cervix zijn rond het ostium internum gelocaliseerd en deze hebben bij dilatatie het meest te lijden. (Conrad e.a. 1980, VI.2.9). Behalve de snelheid waarmee gerekt wordt is ook de begindiameter van het cervixkanaal van groot belang, omdat deze de beginlengte van het op te rekken weefsel bepaald. Een dilatatie van bijvoorbeeld 4 naar 8 mm vereist een wandlengte toename van 100%, van 6 naar 8 mm is de verlenging slechts 33%. Bij het bepalen van de diameter tot welke een cervixkanaal "veilig" kan worden opgerekt moet dus ook de begindiameter van het cervixkanaal betrokken worden.

IV.3. *Principe van weerstandsmeting met een ballon*

Met een in de cervix geplaatste ballon kan de weerstand gemeten worden, die de cervix tegen een poging tot kunstmatige verwijding biedt. Bij het vullen onder zekere druk zal de ballonwand de contouren van het cervixkanaal gaan volgen en de druk op de cervixwand overbrengen. In de wand van de cervix ontstaat hierdoor een spanning, die afhankelijk is van de geometrie van de cervix, van de weefseleigenschappen,

van de snelheid waarmee de drukopbouw plaats vindt en van de temperatuur. De geometrie van het cervixkanaal kan bepaald worden door tijdens de weerstandsmeting en dilatatie röntgenfoto's te maken van een met een röntgen-contrastmiddel gevulde en in het cervixkanaal geplaatste ballon. De temperatuur kan in een in vitro onderzoek constant gehouden worden door alle metingen bij kamertemperatuur uit te voeren. In het in vivo onderzoek vinden de weerstandsmetingen in de cervix bij lichaamstemperatuur plaats. De snelheid waarmee de druk in de ballon wordt opgebouwd kan worden gekozen en vervolgens tijdens het onderzoek constant worden gehouden.

Bij een ballon met een gelimiteerde inhoud kan, als de vorm van het cervixkanaal uit het röntgenonderzoek bekend is, uit het volume dat voor de drukopbouw in de ballon gebracht moet worden, de diameter van het cervixkanaal berekend worden, die door deze drukverhoging is verkregen. Met behulp van deze diameter en de in de ballon heersende druk, kan de spanning die in het weefsel bij een bepaalde druk in de ballon ontstaat, berekend worden.

IV.4. Gewapende ballon voor cervixdilatatie en weerstandsmeting

De nadelen van de bestaande ballonconstructies zijn een gevolg van het feit dat al deze ballonnen zelf rekbaar waren. Door rekbaarheid neemt de ballon bij meten van de cervixontsluitingsweerstand een haltervorm aan. Hierdoor wordt voornamelijk de elasticiteit van de ballonwand gemeten. De cervix dilateert niet of onvoldoende doordat de ballon vooral buiten het cervixkanaal zwelt. Door het plaatselijk extra uitwijken van de ballonwand voor het toenemende volume wordt niet de drukopbouw bereikt die voor dilatatie van de cervix nodig is en wordt bij cervixmeting geen betrouwbare referentiespanning in het weefsel verkregen. Het doel van de door ons ontwikkelde ballon is een constructie die deze nadelen niet heeft. Dit doel wordt bereikt door de ballon te wapenen met een cilindervormig rondgeweven kousje van dunne, praktisch niet rekbare kunstvezel. Dit kousje omvat de ballon geheel en is bevestigd rond de vulcatheter van de ballon (Fig.IV-1).

De catheter bestaat uit een stevig doch flexibel materiaal, bijvoorbeeld polyurethane. De lengte van de catheter is ongeveer 55 cm, de uitwendige diameter 2 mm, de inwendige diameter 0,5 mm (Fig.IV-1;1). Op een afstand van 6 cm van de top is een fixatie plaatje aangebracht rondom de catheter (Fig.IV-1;2).

De ballon kan hiermee in situ worden gehouden door het plaatje via een steunstang en een tenaculum aan de cervix te bevestigen. Dit plaatje voorkomt tevens dat de ballon te ver in het cervixkanaal schuift. Het ene einde van de cilindervormige kous is bevestigd om het uiteinde van de stevige flexibele in de ballon tot aan de top reikende vulcatheter. Het andere einde van de kous is om de vulcatheter bevestigd waar deze in de ballon treedt, dat is op 6 cm afstand van de top (Fig.IV-1;3.). Op deze wijze omvat de kous de gehele ballon. De ballon is om de catheter gelijmd en geknoopt ter fixatie en voor waterdichte afsluiting (Fig.IV-1;4.). De catheterwand binnen de ballon bevat een aantal openingen met een diameter van 0,5 mm, die dienen om de ballon te vullen (Fig.IV-1;5.). De binnen de kous gelegen ballon is een condoom van natuurlijke latex met een diameter van 3,5 cm, een lengte van 7 cm en een wanddikte van 0,07 mm (Fig.IV-1;6.). De cilindrisch geweven kous bestaat uit een rondgeweven 100 denier meervezelige, polyamide draad. De wand van de kous is 0,1 mm dik (Fig.IV-1; 7). De top van de catheter is dichtgemaakt met een stopje (Fig.IV 1.8.). De ballon en de kous zijn op de top van de catheter bevestigd door deze te lijmen en met een polyestericum draad (00) te knopen (Fig.IV-1 9). Het topje van de ballon bestaat uit het gelijmde en geknoopte kouseinde (Fig.IV-1;10).

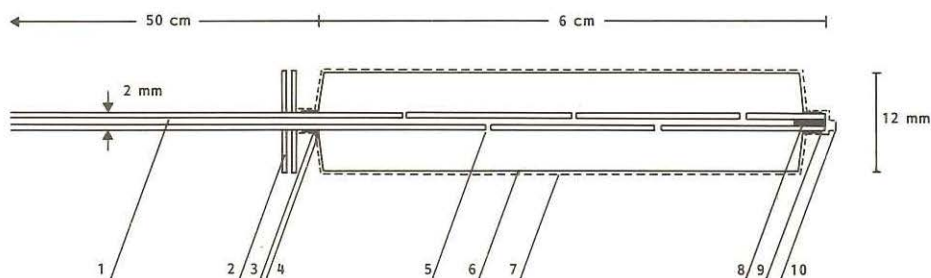


Fig.IV-I Gewapende ballon voor cervixdilatatatie en weerstandsmeting (schematisch). (1) vulcatheter, (2) fixatieplaatje, (3) en (4) bevestiging binnenballon (6) en kous (7) om de catheter, (5) vulopeningen in de catheter, (8) afsluitdopje, (9) en (10) geknoopte en gelijmde ballon en kous om de top van de catheter.

IV.5. *Eigenschappen van de cervixdilatatie en weerstandsmeting ballon.*

De wand van deze gewapende ballon is soepel, zeer weinig rekbaar en bestand tegen een druk van meer dan 1000 kPa (10 atm). Bij vullen van de ballon in de vrije lucht behoudt deze ook bij hoge druk zijn cilindervorm. In ongevulde en samengevouwen toestand is de uitwendige diameter van het geheel, dat is vulcatheter met condoom en kous, 4 mm. In deze samengevouwen vorm wordt de ballon in de cervix geschoven.

Daarna vindt geleidelijk vulling plaats. Bij het vullen volgt de ballon de contouren van het cervixkanaal, zoals blijkt als de vulling met een contrastmiddel onder röntgen doorlichting plaats heeft (in vitro onderzoek, hoofdstuk V). Tijdens de vulling neemt de druk in de ballon toe. De snelheid waarmee de druk in de ballon stijgt is afhankelijk van de vulsnelheid -die op een infusiepomp kan worden ingesteld- en van de weerstand van de cervix tegen verwijding.

Op de plaats van de meeste weerstand in de cervix blijft vanaf kort na het begin van de vulling, enige tijd een insnoering bestaan (op een röntgenscherf zichtbaar te maken door de vulling met een röntgencontrastmiddel uit te voeren). Bij toenemende druk in de ballon verdwijnt deze insnoering en neemt de ballon zijn cilindervorm aan. Met deze ballon is snel een adequate dilatatie te verkrijgen zonder dat de vezels in de cervixwand ruptureren (Hoofdstuk V). Tevens is de weerstand van de cervix tegen verwijding te bepalen door de druk in de ballon tijdens het vullen te meten en te registreren. De vulvloeistof is steriel; de ballon kan met gas worden gesteriliseerd.

De geleidelijke hydrodilatatie is minder pijnlijk dan de schoksgewijze dilatatie met stalen stiften (hoofdstuk VIII) en laedeert de cervix minder (van der Zon en Drogendijk 1981).

Afhankelijk van het gebruiksdoel kan de wapening van de ballon op twee wijzen worden uitgevoerd. Indien zowel dilateren als weerstandsmeting wordt beoogd, moet de ballon zelf van zeer dun, soepel, waterdicht materiaal zijn en los gelegen binnen de omgevende kous. Als alleen dilatatie het doel is, kan de kous door impregnatie met geschikt materiaal waterdicht worden gemaakt en met uitsluiting van de aanwezigheid van een binnen ballon zelf de functie van de ballon uitoefenen.

IV.6. De registratie-apparatuur en de meetopstelling

De registratie-apparatuur is op een wagentje geplaatst zodat de cervixmeting op elke gewenste lokatie gedaan kan worden. De in de nu volgende beschrijving gebruikte nummers verwijzen naar Fig.IV-2

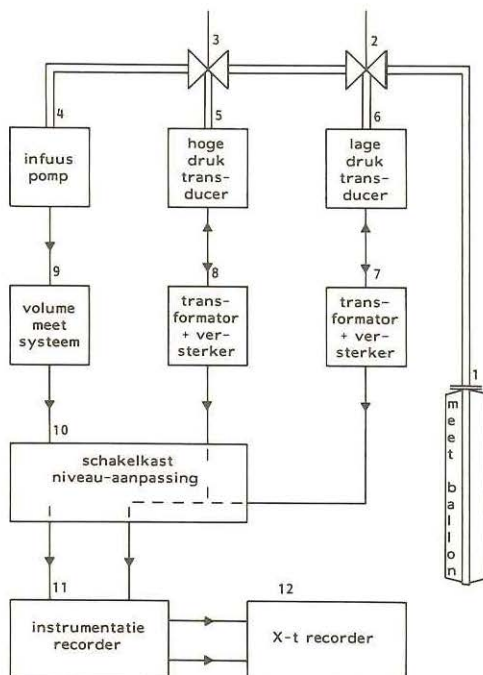


Fig.IV-2 Blokschema van de meetopstelling van de registratie-apparatuur voor weerstandsmeting bij dilatatie van de cervix met een gewapende ballon.

De in de ballon gebruikte catheter is een AVCO-polyurethane catheter. De binnenballon is een latex Ortho-shield. De cilindervormige kous werd rondgeweven, van een meervezelige 100 denier polyamide draad, door de Koninklijke Bandfabrieken Vullings B.V. Heeze (1). De ballon is via een catheter (Vycon Lectrocath, diameter 2 mm, lumen 1,2 mm) verbonden met

een infusiepomp (4, Braun Perfusor, type 71102) en via twee drieweg kranen (2 en 3, Pharma Seal K75a Luer kraan) verbonden met een lage druk-transducer (6, Hewlett Packard 1280) en met een hoge-druktransducer (5, Bourns gage pressure-transducer). Beide druktransducers zijn verschuifbaar langs een met het wagentje verbonden verticaal opgestelde plastic staaf om ze op ijk-hoogte te kunnen brengen. De lage druk-transducer is met een drukversterker (7, HP monitor 780-19) verbonden. De hoge-druktransducer is verbonden met een drukversterker (8, C.R.W. schakelkast project nr. 301-82-007). Van beide drukversterkers komt een signaal in een schakelkast (10, C.R.W.). De infusiepomp is verbonden met een volume-meetsysteem (9, displacement-transducer). Dit meetsysteem bestaat uit een transducer die de omwenteling van het tandwiel, dat de zuiger in de infusiepomp verplaatst, meet en doorgeeft naar de schakelkast waar het signaal wordt versterkt.

De volume- en druksignalen worden door impedantieaanpassing in de schakelkast op niveau gebracht voor vastlegging op cassette tape in een FM tape recorder (11, Philips Minilog type LDB 2121/01). Beide signalen worden eveneens vastgelegd op een meerkanaalige papierschrijver (12, HP recorder 7132A).

IV.6.1. De registratie van de intra-cervicale druk

De meetballon wordt in de cervix geplaatst (IV.6.7.). De lage en hoge druktransducer worden op gelijke hoogte gebracht met de ballon om de invloed van de zwaartekracht te nivelleren. Door tijdelijk loskoppelen van de ballon van het toevoer systeem kunnen de druktransducers worden ingesteld op het nul-niveau. Hierna wordt een electrisch ijksignaal van de lage druktransducer op de schrijver gecontroleerd en zonodig aangepast. Door het inschakelen van de recorder kan het druksignaal worden vastgelegd op de cassette tape en uitgeschreven worden via de papierschrijver.

IV.6.2. De registratie van het infusievolume

De voor de drukopbouw benodigde vulling van de ballon wordt verkegen door de infusiepomp in te schakelen. De snelheid van de infusie kan op de pomp worden ingesteld. In het volume-meetsysteem wordt het infusievolume omgezet in een electrisch signaal. Dit signaal wordt in de schakelkast versterkt en op niveau gebracht voor vastlegging op de cassette tape. Het volumesignaal wordt tegelijkertijd uitgeschreven via de papierschrijver. Gekozen werd voor een papiersnelheid van 25 mm/min, omdat kleine veranderingen in volume en druk hiermee goed konden worden afgelezen.

IV.7. Plaatsing van de ballon in de cervix

Patiënte ligt in steensnede-ligging. Door middel van een vaginaal toucher wordt een indruk verkregen over de grootte en ligging van de inwendige genitaliën. Vervolgens vindt een vulvo-vaginaal toilet plaats en wordt een gynaecologisch speculum ingebracht om de portio à vue te brengen. De portio en vagina worden gereinigd met een anti-septicum en aangehaakt met een tenaculum. Indien gewenst, wordt een lokaal anestheticum toegediend. Dit kan door leggen van een paracervicaal blok of door inbrengen van een lidocaïnegelei intra-uterien (IV.9.). Vervolgens worden het cervicaal kanaal en het cavum uteri gesondeerd met een knopsonde van 4 mm diameter. De op een steunstang bevestigde ballon wordt om redenen van extra steriliteit en beveiliging van de cervix tegen lekkage, in een gesteriliseerd condoom geschoven. Het inbrengen van de ballon wordt hierdoor vergemakkelijkt zodat de flexibele ballon-catheter zijn weg door het cervixkanaal kan zoeken, met minimaal risico voor perforatie (Fig.IV-3).

De inbrengdiepte is 5 cm; te ver inschuiven van de ballon in de uterus wordt voorkomen door het fixatieplaatje dat op 6 cm afstand van de top van de catheter is aangebracht. De steunstang wordt aan het tenaculum bevestigd en de balloncatheter wordt met de vulcatheter verbonden. Als er langdurig gemeten of gedilateerd moet worden kan het speculum verwijderd worden en kan patiënte in een gemakkelijker houding worden gelegd.

IV.8. Veiligheid van de meting en dilatatatie met ballon

Hydrodilatatatie van het cervixkanaal met een onder druk gebrachte ballon biedt verschillende risico's met betrekking tot de mechanische, chemische en elektrische veiligheid en de steriliteit. Deze risico's worden hieronder besproken en vergeleken met de risico's van Hegar dilatatatie.

IV.8.1. Mechanische veiligheid

Het inbrengen van de ballon in het cervixkanaal kan plaats vinden zonder -of met slechts geringe- tractie aan het tenaculum. Door de flexibiliteit van de catheter zoekt de ballon zelf zijn weg door het cervixkanaal tot in het cavum. Bij Hegar dilatatatie moet soms met grote kracht geduwd worden om de stalen stiften door het ostium internum te drukken. De hiervoor benodigde kracht kan 10 kg of meer bedragen (hoofdstuk V); de hiervoor noodzakelijke tegenkracht wordt verkregen door tractie aan het tenaculum wat laceratie van de cervix als gevolg kan hebben (Nemec e.a.1978). Door het aanwenden van grote kracht op de Hegarstift vermindert het richtingsgevoel en kan een perforatie ontstaan.

IV.8.2. *Weefselbeschadiging en dilatatie met de ballon*

Dilatatie kan zowel het epitheel als de bindweefselstructuur van de cervix beschadigen. Bij dilatatie met de ballon wordt deze eenmalig in de cervix geplaatst. Doordat de inbrengdiameter van de ballon klein is wordt het epitheel niet afgeschoven. Bij vullen van de ballon wordt druk uitgeoefend, loodrecht op het weefsel, waardoor de epitheellaag slechts wordt plat gedrukt. Bij enkele patienten bij wie bij colposcopie de overgangszone niet goed à vue te brengen was, werd het cervixkanaal met de ballon gedilateerd (in vivo onderzoek: controlegroep casus 133 en 149). Bij colposcopische controle bleek het epitheel van de overgangszone dat voor de dilatatie niet te overzien was, na de dilatatie wel goed te beoordelen; de epitheellaag was nog intact en er waren geen bloedingen ontstaan omdat de ballon de rond het cervixkanaal liggende capillairen tijdelijk dichtdrukt en niet verscheurt (coupes voor microscopie, hoofdstuk V). Dilatatie met Hegarstiften kan de epitheellaag beschadigen en verscheuren, waardoor bijvoorbeeld een eventueel gewenste colposcopische beoordeling van het epitheel minder goed mogelijk is.

Rupturen door dilatatie: In de in vitro groep werd een onderzoek gedaan naar het ontstaan van rupturen in de wand door een groep cervices die met een Hegarstift werden gedilateerd, te vergelijken met een groep cervices die met de ballon werden gedilateerd (histologisch onderzoek, hoofdstuk V). De cervices die met Hegarstiften tot 12 mm waren gedilateerd bevatten in alle gevallen ruptuurtjes. De cervices welke met de ballon tot eenzelfde diameter waren gedilateerd, bevatten slechts in 5% microscopisch aantoonbare ruptuurtjes (van der Zon en Drogendijk, 1981). Door de speciale constructie van de ballonkous, bestaande uit een soepele sterke rondgeweven draad (Fig.IV-3), blijft de ballon ook bij zeer hoge druk -meer dan 1000 kPa- cilindervormig, zodat het weefsel nergens verder wordt uitgerekt dan de beoogde diameter.

IV.8.3. *Risico van een hoge druk in de ballon*

Voorafgaande aan het in vivo onderzoek werden meer dan 180 uteri in het in vitro onderzoek gedilateerd met een intracervicale druk van 500 kPa (5 atm) of meer. Tijdens geen enkele van deze dilataties is de ballon geruptureerd. Evenmin traden andere complicaties op. De druk in de ballon werd een aantal keren opgevoerd tot 1200 kPa. De ballonconstructie bleek bestand tegen deze hoge druk, ook al werd deze druk urenlang gehandhaafd. Bij het in vitro röntgenonderzoek werden in de met röntgencontrastmiddel gevulde en in de cervix gelegen ballon, enkele malen pin-point openingen in de ballonwand geprikt om de doordringdiepte van de vulvloeistof in de cervixwand te beoordelen. Het be-

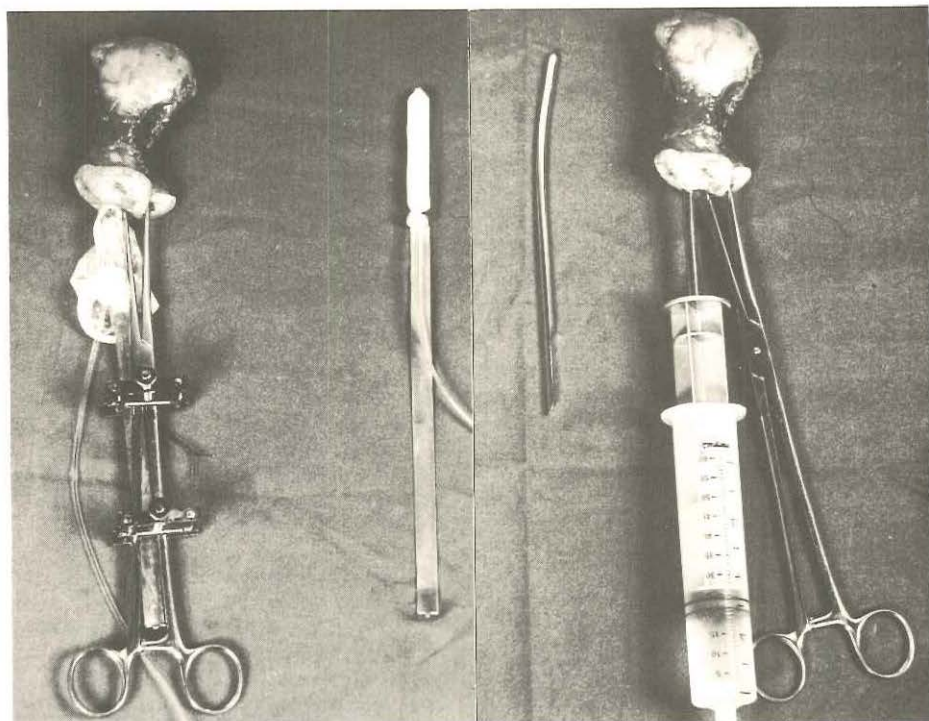
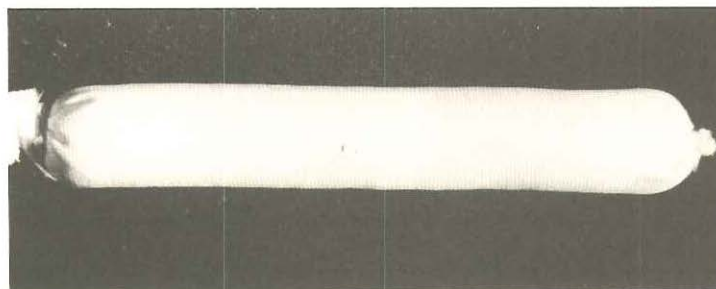


Fig.IV-3 Links: De ballon voor cervixdilatatatie en weerstandsmeting; de ballon is in geëxtirpeerde uterus geschoven. Er omheen zit een beschermend condoom, de steel van de ballon is aan een op de portio staand tenaculum bevestigd.

Rechts: Apparaat voor het meten van de weerstand in de cervix bij Hegardilatatatie: in de steel van de zuiger is de Hegar stift geplaatst. De voor dilatatie benodigde kracht wordt via de vloeistofkolom onder de zuiger aan de registratie-apparaat doorgegeven.

Onder: detail van het rondgeweven kousje om de ballon.



schermdende condoom werd bij deze proeven weggelaten (IV.7.). Door snelle infusie kon ondanks het aangebrachte lek de druk op 500 kPa gebracht worden. De waterige contrast vloeistof drong bij deze druk 1 mm diep in de wand en bij 1000 kPa 2 mm diep (hoofdstuk V). Vermoedelijk was de laesie zo ondiep omdat de kracht van de straal uit het lek door de kous om de ballon gebroken werd. In het in vivo onderzoek wordt wel een condoom om de cervix geplaatst zodat eventueel uit de ballon weglekkende vloeistof, niet in contact kan komen met de cervix. In geval een ruptur in de binnenballon ontstaat zal de vulvloeistof -een steriele fysiologische zoutoplossing- kunnen wegllopen via het condoom om de ballon.

Omdat vloeistof vrijwel niet samendrukbaar is zal de druk direkt wegvallen in het geval er een ruptuur ontstaat; in de samengedrukte vloeistof is maar weinig energie opgeslagen.

In samengeperste lucht is wel veel energie opgeslagen waardoor explosieve eigenschappen kunnen ontstaan. Om te voorkomen dat lucht in de ballon terecht komt die bij hoge druk en een eventueel daarbij optredende lekkage in het weefsel terecht zou kunnen komen en tot luchtembolie zou kunnen leiden, wordt alvorens de ballon in het cervixkanaal in te brengen, een beginvulling van 1 ml fysiologisch zout in de ballon gebracht. De ballon kan hierdoor bij de plaatsing in de cervix geen lucht aanzuigen. Een eventueel toch aanwezige luchtbel zal zo klein zijn dat daar geen risico door ontstaat. Bovendien geeft het omhullend condoom bescherming bij eventueel optredende lekkage.

IV.8.4. *Contact van het materiaal met de cervix*

De ballon wordt gevuld met een steriele oplossing van fysiologisch zout waarvan bekend is dat het geen nadelige invloed op het menselijk organisme heeft, te meer daar het hier maar om enkele milliliters gaat. Een wegllopen van vloeistof via de tubae naar intra-abdominaal heeft alleen een infectierisico, doch dit risico is minimaal door het gebruik van een steriele oplossing en het plaatsen van een steriel condoom om de ballon. Het contact van ballonmateriaal met de cervix: de voor de ballon gebruikte materialen zijn nylon, mersilene en natuurlijke latex. Het onschadelijke karakter van nylon en mersilene is reeds bekend gezien hun toepassing als chirurgisch hechtmateriaal. Latex condooms worden, als bekend, reeds lang in het vaginale en cervicale gebied toegepast. Ook hiervan is geen schadelijk effect op het weefsel gebleken. Het contact van de latex met de cervix is bij de cervixmeting gelimiteerd tot een meestal eenmalige toepassing van beperkte duur zodat de kans op het ontstaan van latex allergie verwaarloosd kan worden.

IV.8.5. *Cervixmeting en het infectie risico*

Een potentieel gevaar is infectie. Voor het inbrengen van de ballon worden vulva, vagina en portio gedesinfecteerd. De ballon, het hierin aanwezige fysiologische zout en het omhullende condoom zijn gesteriliseerd. Niettemin kunnen toch bacteriën verslept worden van extra- naar intra-uterien.

Het om de ballon geplaatste condoom maakt de infectie kans vanuit de ballon nihil en daar de ballon -in tegenstelling tot dilatatie met Hegarstiften- maar éénmaal ingebracht hoeft te worden, kan het infectiegevaar bij zorgvuldig werken tot een minimum beperkt blijven. In de meer dan 175 poliklinische toepassingen van de ballon in het in vivo-onderzoek zagen wij geen enkele keer complicaties tijdens de meting zoals perforatie of lekkage. Ook bij de poliklinische nacontrole bleken er geen late complicaties te zijn ontstaan zoals infectie: er waren geen fluorklachten of tekenen van opstijgende infecties.

IV.8.6. *Cervixmeting bij maligniteit in de cervix*

Bij ingrepen waarvan het doel ook is eventuele tumoren op te sporen zoals colposcopie en diagnostische curettage, kan de eventueel aanwezige tumor door de ballon worden samengedrukt.

Door de drukverhoging in de cervixwand worden de in de buurt liggende lymfevaten en capillairen echter dichtgedrukt, zodat versleping van tumorcellen verhinderd zal worden. Toch is een eventuele versleping van tumorcellen niet geheel denkbeeldig. Bij colposcopisch onderzoek blijkt dat de epitheel-laag tijdens ballondilatatie intact blijft en een goede beoordeling van de oppervlakkige laag mogelijk wordt. Bij dilatatie met Hegarstiften bestaat meer kans op versleping omdat de epitheel-laag door de punt van de Hegarstift, die het weefsel voortstuwt en uitrekt, gemakkelijker wordt afgeschoven. Wat betreft carcinogenese door de in de ballon gebruikte materialen: deze worden al langere tijd in ruime mate toegepast, een schadelijke werking is niet bekend.

IV.8.7. *Cervixmeting en elektrische veiligheid*

De enige verbinding tussen de registratie-apparatuur en de patiënte is de vulcatheter vanaf de infusiepomp en de hiermede in verbinding staande transducers. De infusiepomp is reeds lang voor patienten in gebruik, wel bekend en medisch veilig.

Dit geldt eveneens voor de lage-druktransducer. De hoge druktransducer is door vaktechnici op de centrale research werkplaats van de Erasmus Universiteit gebouwd. De verbinding van de vulcatheter met de infusiepomp loopt via een 20 ml plastic injectiespuit, die een isolerende laag vormt tussen de waterkolom in de spuit en het metaal van de pomp. De druktransducers zijn met een kabel met de signaalversterkers verbonden. Deze signaalversterkers worden gevoed met een lage gelijkstroomspanning uit de schakelkast. Via twee scheidingstransformatoren in de schakelkast is patiënte electrisch gezien losgekoppeld van het electronische gedeelte met netspanning, zodat een maximale veiligheid wordt bereikt. De meetopstelling en apparatuur zoals door ons wordt gebruikt en en beschreven in IV.6. is als unit op deugdelijkheid en medische veiligheid door de daarvoor bevoegde instantie van de C.R.W. beoordeeld en volledig veilig bevonden. De technische gegevens van de meetresultaten van deze keuring waren: weerstand aardleiding 200 m Ω , aard-lekstroom max, 130 μ A, isolatie weerstand netvoeding behuizing 350 M Ω bij 1000 V, proefspanning netvoeding behuizing 1000 V, 50Hz gedurende 1 minuut: geen doorslag.

IV.9. Vorm van anesthesie bij dilatatie

Bij de eerste 88 patienten die om diagnostische of therapeutische redenen gecuretiseerd moesten worden, werd een onderzoek gedaan naar het effect van een lokaal anestheticum op de pijnlijkheid van de ballondilatatie en curettage in vergelijking van het uitvoeren van de ingreep zonder anesthesie. Als lokaal anestheticum werd lidocaïne 5% in carboxymethylcellulose als intra-uterien en cervicaal oppervlakteanestheticum gegeven of een paracervicaal block (PCB) met 2 x 10 ml 1% mepivacaïne als infiltratieanestheticum. De patienten voor een abortus provocatus curettage kregen geen anesthesie of een paracervicaal block. Met de patienten die geen anesthesie kregen of slechts lidocaïne gelei werd besproken dat zij, indien zij hieraan behoefte zouden hebben, alsnog een PCB zouden krijgen.

IV.9.1. Lidocaïne 5% in carboxy-methylcellulose intra-uterien

Toediening van carboxy-methylcellulose met 5% lidocaïne geeft een lokale vermindering van de pijnsensatie. De carboxymethylcellulose vormt met water een indifferente gelei die dient ter vergroting van de viscositeit en verlaging van de oppervlaktespanning, waardoor een nauw en langdurig contact tussen het lokaal anestheticum en de epitheellaag van het cervixkanaal en het endometrium wordt bevorderd. Hierdoor treedt een snelle, diepe en langdurige anesthesie van het epitheel en stroma op. Het inbrengen van de lidocaïne gelei geschiedt

met behulp van een steriele plastic injectiespuit waarop een stompe naald met een 2 mm dunne catheter is geplaatst. De geleï wordt behalve in het cervixkanaal ook in het cavum uteri gespoten zodat ook het endometrium in het fundusgebied wordt verdoofd. De carboxy-methylcellulose met een lokaal anestheticum wordt veelvuldig voor urologische ingrepen gebruikt en wordt goed verdragen. Het risico voor intra-uterien gebruik is terug te voeren op het infectierisico. Uiteraard wordt de geleï voor gebruik gesteriliseerd.

IV.9.2. *Het paracervicale block bij ballondilatatie*

De neuro-anatomische grondslag van de techniek voor PCB is dat de autonome zenuwvezels vanuit de uterus een plexus vormen in de basis van het ligamentum latum (Bonica, 1979; Saloheimo, 1968). De zenuwvezels vanuit het fundusgebied worden door een PCB niet geblokkeerd (Jones 1973). Deze afferente vezels lopen via de langs de ovariële vaten gelegen plexus ovaricus (Krantz, 1959).

Techniek PCB: een proefdosis met het lokaal anestheticum is wenselijk, maar niet altijd afdoende om overgevoeligheid tijdig te herkennen (de Jong en Freund, 1970; Goodman en Gilman, 1979). Als beste plaats voor de injectie worden de paracervicale punten op 2, 4, 8 en 10 uur beschreven (Ranney 1966; Flu, 1977) om de grote uteriene vaten te mijden. Voor het inspuiten van het lokaal anestheticum gebruikten wij een afgeschermd naald die slechts 10 mm diep in de fornix kan penetreren (Kobak en Sadove, 1960; Kobak e.a. 1962) waardoor de kans op aanprikken van grote vaten klein is. (Cooper en Chasser Moir, 1963). Wij plaatsten aan beide kanten van de cervix, ter hoogte van de overgang van de vagina op de cervix op 3 en 9 uur, 10 ml van 1% mepivacaïne-HCL-oplossing.

Alvorens te injecteren werd geaspireerd zodat niet onbedoeld intra-veneus werd gespoten. De maximum dosis van het lokaal anestheticum mag niet worden overschreden omdat er dan risico ontstaat voor het optreden van convulsies, adem- of hartstilstand (Berger e.a. 1974; Grimes en Cates, 1976).

Toevoeging van adrenaline aan het lokaalanestheticum verlengt de werkingsduur van ongeveer 50 minuten met 50% (Pitkin en Goddard, 1963; Westholm e.a. 1970; Hoekegaard 1969). Voor een curettage is echter de werkingsduur zonder toevoeging van adrenaline voldoende lang en zo worden bijwerkingen van adrenaline als cardio-vasculaire symptomen, vermeden (Jorgenson, 1969; Wildeck-Lund en Zador, 1969). Het lege artis geplaatste paracervicale block en het gebruikte anestheticum is veilig en effectief gebleken (Chauduri en Drogendijk 1980; Gallinat e.a. 1978). Ook door ons werden geen toxische reacties

noch hematomen gezien. Voor onverwachte alarmerende anafylactische of neurogene reacties is de aanwezigheid van resuscitatie-apparatuur gewenst. Het PCB geeft gelijke risico's bij dilatatie met een ballon dan wel met Hegarstiften.

IV.10. *Geometrie van de cervix-uteri.*

De afmetingen en vorm van het cervixkanaal en de kwaliteit van het weefsel zijn van belang om veranderingen in de sluitfunctie van de cervix te kunnen vaststellen en verklaren. Het verschil in gedrag tussen de normale en insufficiënte cervix kan buiten de zwangerschap worden onderzocht door de visco-elastische eigenschappen met behulp van een relaxatiecurve te bepalen en door te bepalen in welke mate de cervix bestand is tegen een proefdruk van 100 kPa (VIII.1.5). De spanning die bij een bepaalde ballondruk in het weefsel ontstaat, is afhankelijk van de diameter van het cervixkanaal (VI.2.4). Het verloop van de relaxatiecurve hangt af van de in het weefsel aangebrachte spanning en dus van de diameter van het cervixkanaal. Doordat de door ons gebruikte ballon gelimiteerde afmetingen heeft kan, als de vorm van het cervixkanaal bij een bepaalde druk bekend is, de diameter ter plaatse van de verschillende ostia cervicis uit het infusievolume worden berekend. De vorm van het cervixkanaal bij verschillende drukken kon worden bepaald door in een in vitro-onderzoek röntgenfoto's te nemen tijdens dilatatie van een met een röntgen-contrastmiddel gevulde ballon.

IV.10.1. *Vorm en afmetingen van het cervixkanaal.*

Aansluitend aan een uterus-extirpatie werd van vijf uteri uit het in vitro onderzoek het cervixkanaal gedilateerd door een met waterige Conray 60 gevulde dilatatie ballon (V-3). Bij elke drukverhoging werd een röntgenfoto gemaakt: bij 33 kPa, na 100 t/m 500 kPa en na handhaven van de druk van 500 kPa gedurende 10 minuten. Van een uterus werden tevens laterale opnamen gemaakt (Hoofdstuk V). Op de röntgenfoto's bleek dat de cervix bij lage druk (33kPa) over een afstand van ongeveer 25 mm vernauwd is; dit gedeelte hebben wij bij de berekening het ostium internum genoemd. Het in het cavum uitstekende gedeelte van ballon van ongeveer 15 mm lengte hebben we het isthmusgebied genoemd. Het in de vagina uitstekende deel van de ballon is ongeveer 10 mm lang en het in het ostium externum liggende deel eveneens 10 mm (Fig.IV-4). De gemiddelde diameter van deze ballon "compartimenten" kon vanaf de röntgenfoto's worden gemeten doordat als referentie maat een muntstuk met bekende diameter werd meegephotografeerd (hoofdstuk V). De verhouding tussen de diameters van het ostium internum, externum en het isthmus gebied kon hier eveneens uit worden berekend.

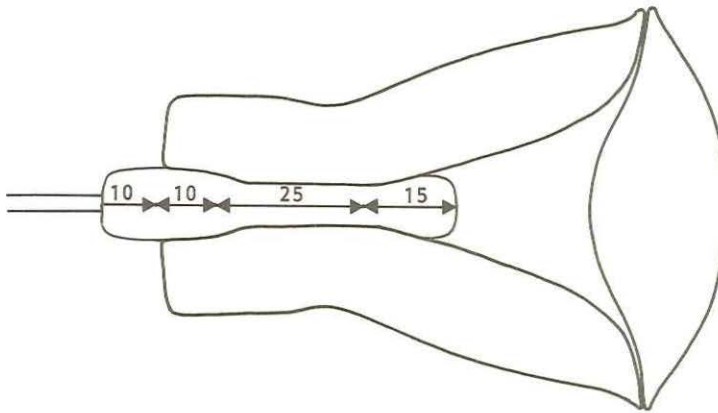


Fig.IV-4. Schematische voorstelling van de ballon in het cervixkanaal. De lengte van de ballon is 60 mm, de maximum diameter is 11 mm. Het in de vagina uitstekende gedeelte is 10 mm lang. Van het in de uterus liggende deel van de ballon is een ongeveer 25 mm lang stuk in de cervix versmald, bij de berekeningen werd dit gedeelte het ostium internum genoemd. Het in het cavum uitstekende deel van ongeveer 15 mm werd het isthmusgebied genoemd en het overgebleven deel van 10 mm, het ostium externum. Boven een druk van 100 kPa wordt het ostium internum gedeelte korter.

IV.10.2. Berekening van de diameter van de verschillende ostia uit het infusievolume

Bij een lengte van 60 mm en een diameter van 11 mm heeft de ballon een inhoud van $60 \pi r^2 \text{ mm}^3 = 5,7 \text{ ml}$. De diameter van de vulcatheter in de ballon is 2,1 mm, het volume ervan is 0,2 ml. In de ballon is een beginvulling aanwezig van 1 ml om te voorkomen dat de ballon door manipulatie bij het inbrengen lucht aanzuigt. Het in de uterus stekende gedeelte van de ballon heeft een lengte van 50 mm en een maximum inhoud van 4,75 ml; het vaginale gedeelte van de ballon zal zich bij vulling van de ballon het eerste ontplooiën en heeft een inhoud van 0,95 ml. Als we dit gedeelte bij het begin van de vulling volledig ontplooid beschouwen, heeft het in de uterus liggende deel van de ballon een vulling van $(1 + 0,2 - 0,95) \text{ ml} = 0,25 \text{ ml}$.

Stel: de verhouding tussen de diameters van het ostium internum, externum en isthmus is als $2r:2pr:2qr$ bij de referentiedruk van 33 kPa (250mmHg) en het infusievolume is x ml. Door het cervixkanaal opgebouwd te denken uit cilindervormige compartimenten met bekende lengte, kan de verdeling van het infusievolume op onderstaande wijze berekend worden

In de ballon aanwezig: $0,25 \text{ ml} + x \text{ ml}$.

In de compartimenten aanwezig: in het ostium internum $25\pi r^2 \text{ ml}$, in het ostium externum: $10 \pi (pr)^2 \text{ ml}$, in het isthmus gebied $15 \pi (qr)^2 \text{ ml}$. Het in het intra-uterien gelegen gedeelte van de ballon aanwezige volume $(0,25 + x) \text{ ml}$ is gelijk aan het volume in de compartimenten. Omdat de verhouding van x , p en q bekend is uit het röntgenonderzoek (Fig.V-4) wordt de diameter $2r$ hierdoor ook bekend, zodat alle drie de diameters berekend kunnen worden. De diameters kunnen echter niet boven de 11 mm uitkomen (maximum diameter van de ballon bij 33 kPa). Een dreigend teveel in het ene compartiment wordt in de bekende verhouding over de twee overigen verdeeld.

IV.10.3. *Vorm van het cervixkanaal in het in vitro en in vivo onderzoek*

Op basis van de in vitro gevonden relatie tussen het infusievolume van de ballon en de diameter van het cervixkanaal, kan in vivo uit het benodigde infusievolume de diameter van het betrokken cervixkanaal afgeleid worden, omdat de vorm van het cervixkanaal in vitro en in vivo overeenkomt (Asplund 1952). Met een uit twee kamers bestaande ballon onderzochten Mann e.a. (1961) röntgenologisch vorm en afmeting van cervix en isthmus-uteri in en buiten de zwangerschap, zowel bij een controlegroep als bij vrouwen met cervixinsufficiëntie of habituele abortus. Zij deden dezelfde bevindingen als wij met betrekking tot vorm en afmeting van de referentiegroep (V.3); slechts vonden zij de diameter van ostium internum en isthmus bij niet-zwangersen iets kleiner.

IV.11. *Apparaat voor meting van de voor Hegardilatatie benodigde kracht*

De weerstand die in de cervix wordt ondervonden bij invoering van een Hegarstift kan worden gemeten door de Hegarstift in de steel van de zuiger van een injectiespuit te plaatsen (Fig.IV-3). De spuit is met fysiologisch zout gevuld en kan in plaats van de ballon op de registratie-apparaat worden aangesloten (Fig.IV-2). Bij dilateren wordt de spuit alleen aan de buitenzijde vastgehouden, waarbij de zuigersteel met daarin de Hegarstift in de richting van het cervixkanaal wijst. De weerstand die de Hegarstift in het cervixkanaal ondervindt, wordt via de zuigersteel en de zuiger aan de vloeistofkolom in de spuit doorgegeven.

Deze drukverhoging is op de schrijver als een drukpiek zichtbaar. De bij de drukpiek behorende kracht kan berekend worden door zowel de kracht op het oppervlak van de doorsnede van de Hegarstift als de kracht op het zuiger-oppervlak te herleiden tot kracht per cm^2 . Het invoeren van de Hegarstift moet standaard in een seconde plaatsvinden, bij langere of kortere tijd moet hiervoor gecorrigeerd worden. De tegenkracht die bij invoeren van de Hegarstift nodig is kan door tractie aan een op de portio geplaatst tenaculum verkregen worden. Bij dilatatie met een volgend Hegarnummer kan de Hegarstift in de zuigersteel verwisseld worden of kan de spuit met Hegarstift als geheel worden verwisseld.

HOOFDSTUK V

ONDERZOEK NAAR BESCHADIGING VAN DE CERVIX DOOR DILATEREN MATERIAAL, METHODE EN RESULTAAT

V.1. Samenstelling van het materiaal voor het in vitro onderzoek

Het materiaal voor het in vitro onderzoek bestond uit 225 uteri die bij gynaecologische operaties werden geëxtirpeerd. De operatie indicatie in de fertiele groep (n=187) was in 80 gevallen uterus myomatosus met klachten; in 107 gevallen was de uterus macroscopisch niet afwijkend. Deze laatste groep werd in het onderzoek de fertiele "normale" groep genoemd. De operatie-indicaties waren therapie-resistente metrorragiën, dysmenorrhoe, bandenpijn, e.a. In de postmeno-pausale groep (n=38) was prolapsus uteri de belangrijkste operatie-indicatie. Uteri met maligniteit of verdenking hier-op werden niet in het onderzoek betrokken. (Tabel V-1).

Tabel V-1 Materiaal in vitro onderzoek. Onderzocht werden 225 uteri, waarvan 101 voor meer dan één proef gebruikt konden worden.

Groepen:	Fertiele fase		Postmeno- pauaal	
	"normaal"	myomen		
	n	n	n	
Totaal	107	80	38	(225)
Onderzoek naar macroscopische rupturen bij Hegar-dilatatie	77	38	24	(139)
Onderzoek naar de reactie van de cervix op de druk in de ballon	87	28	21	(136)
Onderzoek naar microscopische rupturen bij ballon en Hegardilatatie	23	19	9	(51)

V.2. Statistische bewerking van de resultaten

Voor de statistische bewerking van de resultaten werden verschillende toetsen toegepast, die in de tekst worden vermeld. De door ons toegepaste onbetrouwbaarheidsdrempel bij tweezijdige toetsing is $\alpha = 0,05$. Van statistische significantie kan dus worden gesproken bij een overschrijdingskans van $p < 0,05$; deze P-waarde wordt bij het betreffende

toetsresultaat vermeld. In de tabellen en de tekst worden de statistische kengetallen weergegeven door de volgende symbolen: $\bar{X}$ is het rekenkundige gemiddelde, SD is de standaardafwijking en SE is de standaardfout van het gemiddelde (SD/Vn).

V.3. Röntgenonderzoek naar de vorm en afmetingen van het cervixkanaal tijdens dilatatie.

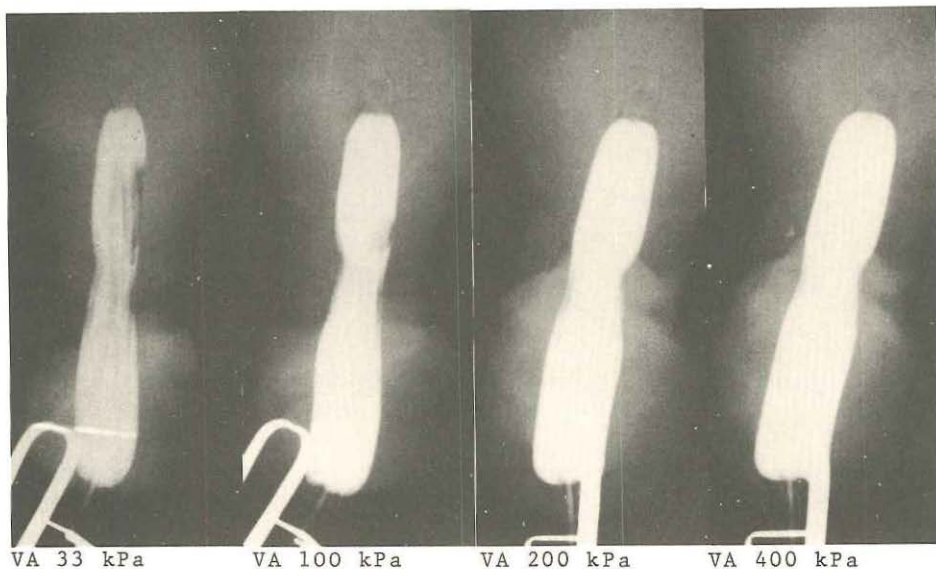
Van een vijftal geëxtirpeerde uteri werd het cervixkanaal met een met röntgencontrastmiddel gevulde ballon gedilateerd. De operatie-indicatie met betrekking tot deze uteri is beschreven in tabel V-2.

Tabel V-2 Röntgenonderzoek van geëxtirpeerde uteri: operatie-indicatie en patientengegevens.

Casus nr	Leef-tijd	Pari-teit	Cyclus dag	Jaren na laatste gravid.	Sonde lengte uterus	Myo-men	Operatie indicatie
26	41	2	11	13	9	-	dermoïd-ovarium
164	43	2	2	22	10	+	menorragie
168	36	3	14	8	8	+	menorragie
169	30	1	21	10	7	-	prolapsus uteri
170	39	1	2	7	7	-	metrorragie

Tijdens de dilatatie, waarbij de druk telkens met een stap van 100 kPa (1 atm) verhoogd werd, werden foto's gemaakt in voor-achterwaartse richting en van opzij (Fig.V-1). De voor-achterwaartse foto's werden direct na de drukverhoging gemaakt, de laterale één minuut later.

Op doorsnede heeft het cervixkanaal een ovale vorm: de voor-achterwaartse diameter die op de laterale opname gemeten kan worden, is de kleinste (II.1). Naarmate de druk in de ballon toeneemt verandert de ovale vorm in een cirkel, omdat deze een groter oppervlak heeft bij gelijkblijvende omtrek. In casus 170, in vitro (Fig.V-2 en Tabel V-3) bleek de voor-achterwaartse diameter en de zijdelingse aan elkaar gelijk te zijn geworden bij een druk in de ballon van 1000 kPa (10 atm)



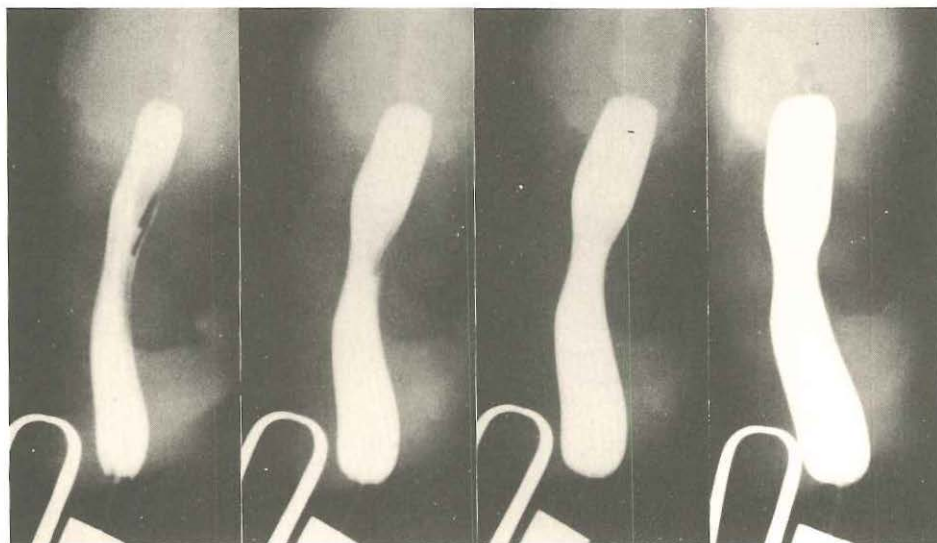
VA 33 kPa

VA 100 kPa

VA 200 kPa

VA 400 kPa

Fig. V-1 Voor-achterwaartse opname van de met een röntgen-contrastmiddel gevulde dilatatieballon bij diverse drukken. (Casus 170, in vitro). Onder: overeenkomstige laterale opname bij dezelfde drukken in de ballon.



LAT 33 kPa

LAT 100 kPa

LAT 200 kPa

LAT 400 kPa

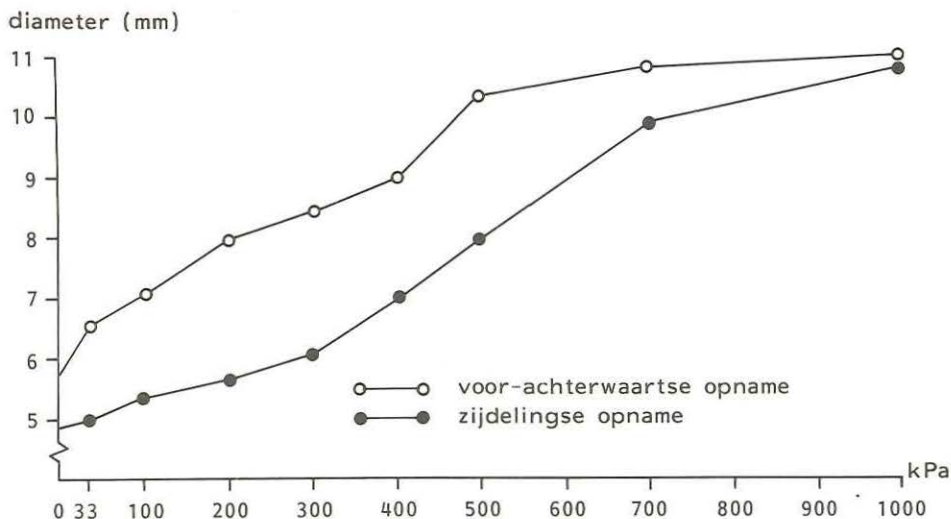


Fig. V-2 Diameter van het cervixkanaal ter hoogte van het ostium internum; gedilateerd werd met een met röntgencontrastmiddel gevulde ballon (casus 170, in vitro). De diameter op de voor-achterwaartse opname is groter dan op de laterale. Pas bij 1000 kPa is de voor-achterwaartse diameter ongeveer gelijk aan de zijdelingse.

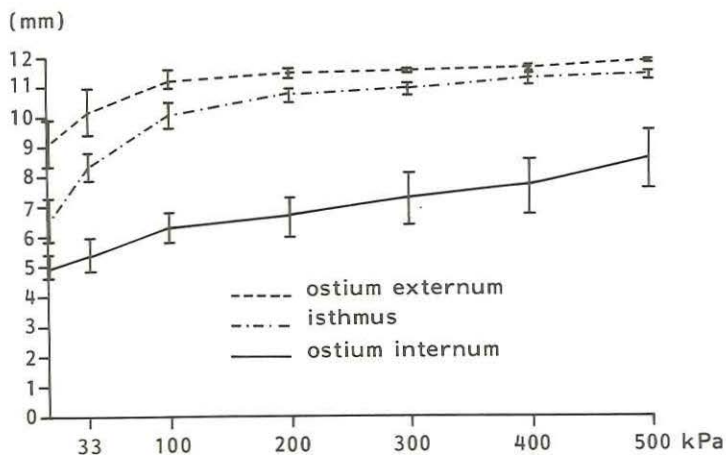


Fig. V-3 Diameter van het cervixkanaal (gemiddelde en SE in mm) ter hoogte van het ostium externum, het ostium internum en het isthmus gebied. Gedilateerd werden vijf geëxstirpeerde uteri. De druk in de met een röntgencontrastmiddel gevulde ballon werd opgevoerd tot 500 kPa.

Tabel V-3. Diameter van het cervixkanaal (in mm) op de voor-achterwaartse en laterale opname ter hoogte van het ostium internum, het ostium externum en de isthmus, tijdens dilatatie met een met röntgencontrastmiddel gevulde ballon(casus 170 (in vitro)).

Druk in	kPa	kPa	kPa	kPa	kPa	kPa	kPa
de ballon:	33	100	200	300	400	500	1000

VA opname

Isthmus	7,6	9,0	10,6	10,9	11,0	11,3	11,0
Ost int	6,6	7,1	8,0	8,5	9,0	10,4	11,0
Ost ext	9,9	10,9	11,6	11,8	12,0	12,0	11,3

LAT opname

Isthmus	7,1	8,5	9,9	10,9	10,9	10,9	11,0
Ost int	5,0	5,4	5,7	6,1	7,0	8,0	10,8
Ost ext	8,5	9,4	10,0	10,4	11,0	11,0	11,0

De gemiddelde diameters van het cervixkanaal ter plaatse van het ostium internum, het ostium externum en het isthmusgebied bij drukken van 0 tot 500 kPa zijn gegeven in Tabel V-4 en Fig. V-3 (voor-achterwaartse opnamen). De verhouding tussen de diameters onderling, die bij de berekening van deze diameters uit het infusievolume nodig zijn (IV.10.2), zijn gegeven in Fig.V-4.

Tabel V-4 Diameter van het cervixkanaal bij dilatatie met een met röntgencontrastmiddel gevulde ballon(voor-achterwaartse opname, gemiddelde en SE in mm). Onderzocht werden vijf bij operatie verwijderde uteri. De diameter werd ter hoogte van het ostium internum, het ostium externum en de isthmus gemeten. Bij 33kPa werd voor en na de relaxatie van 20 minuten gemeten.

Druk in de ballon	0 kPa		33 kPa		33 kPa (na relaxatie)		100 kPa	
	$\bar{X}$	SE	$\bar{X}$	SE	$\bar{X}$	SE	$\bar{X}$	SE
Isthmus	6,6	0,8	8,4	0,5	9,0	0,6	10,1	1,0
Ost int	4,9	0,4	5,4	0,6	5,9	0,7	6,3	0,5
Ost ext	9,2	0,9	10,2	0,8	10,8	0,4	11,3	0,3
	200 kPa		300 kPa		400 kPa		500 kPa	
Isthmus	10,8	0,3	11,0	0,2	11,3	0,2	11,4	0,2
Ost int	6,7	0,7	7,3	1,0	7,7	1,0	8,6	1,0
Ost ext	11,6	0,1	11,7	0,1	11,7	0,1	11,9	0,1

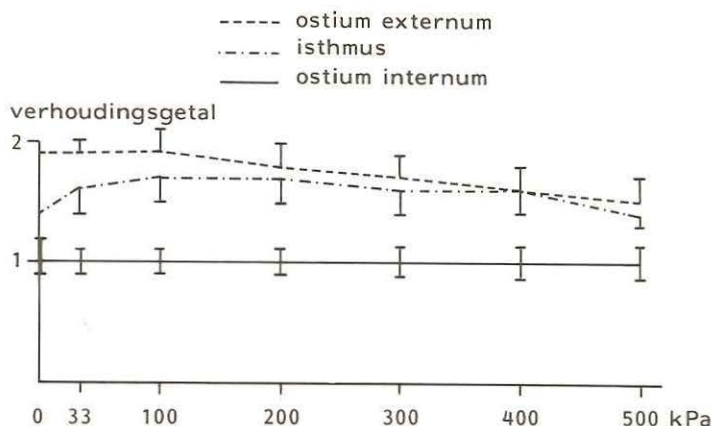
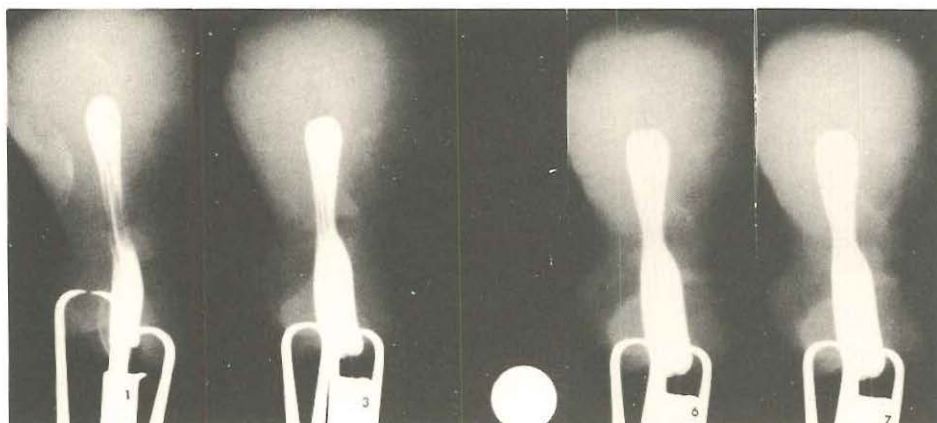


Fig.V-4 Verhouding van de diameter van het ostium externum en de isthmus met de diameter van het ostium internum. De diameter van het ost.int. is op 1 gesteld. De dilatatie werd met de met röntgencontrastmiddel gevulde ballon uitgevoerd bij vijf geëxtirpeerde uteri.

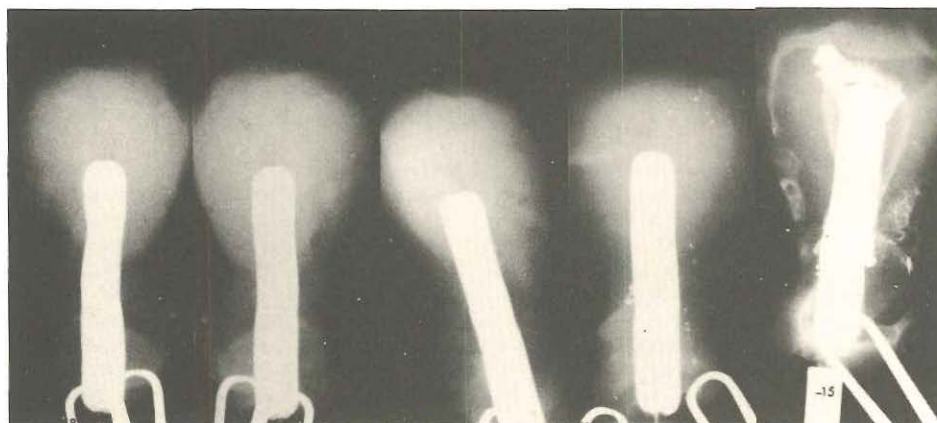
In het kader van de veiligheidsproeven werd de druk in de ballon gedurende langere tijd op 1200 kPa gebracht (IV.8.3) en werden pin-point openingen in de ballon geprikt zodat de indringdiepte in het weefsel kon worden nagegaan. Bij een druk van 1000 kPa bleek de contraststof slechts 2 mm diep in het weefsel te dringen. Er vond geen intravasatie van de contraststof plaats, de verklaring is waarschijnlijk dat de ballon de vaten rond het cervixkanaal tijdelijk dicht drukt. Bij de opnamen van de röntgenfoto's van het cervixkanaal werd als referentiemaat een muntstuk meegephotografeerd (Fig.V-5). Het verloop van de dilatatie bij casus 26 (in vitro) is afgebeeld in Fig.V-6. Het ostium externum en het isthmusgebied dilateerden al bij een druk van 100 kPa tot meer dan 9 mm, het ostium internum dilateerde pas bij 600 kPa druk in de ballon tot 9 mm.

Voor het verschil in rek tussen het ostium internum, het ostium externum en het isthmusgebied zijn drie factoren causaal van betekenis: de verhouding spierweefsel-bindweefsel, de aard van de bindweefsel vezels en het verschil in belasting van de vezels door verschillen in de begindiameter van het cervixkanaal ter plaatse van de ostia. Het isthmusgebied bevat de meeste spiervezels, spiervezels zijn minder trekvast dan bindweefselvezels (Danforth, 1947; Rorie en Newton 1967). Bij dilateren komen alleen de direct rond het cervixkanaal liggende vezels onder spanning te staan (Young en Craven 1977). De vezels zijn minder elastisch en minder sterk naarmate ze verder van het ostium internum afliggen (Conrad en Tokarz, 1980).



VA 33 kPa VA 100 kPa munt VA 300 kPa VA 500 kPa

Fig V-5 Voor-achterwaartse (VA) opname van de met een röntgen contrastmiddel gevulde ballon. Bij alle foto's werd een muntstuk als referentie meegeefotografeerd (casus 26, in vitro). Onder: bij een druk van 700 kPa werd tevens een laterale (LAT) foto gemaakt; het cervixkanaal is in beide richtingen volledig gedilateerd. Bij de druk van 1000 kPa is een pin-point opening in de ballon geprikt. De contraststof drong slechts 2 mm diep in de wand. Op de laatste foto is het cavum volgelopen met contraststof.



VA 600 kPa VA 700 kPa LAT 700 kPa VA 1000 kPa cavum
met prik gat gevuld

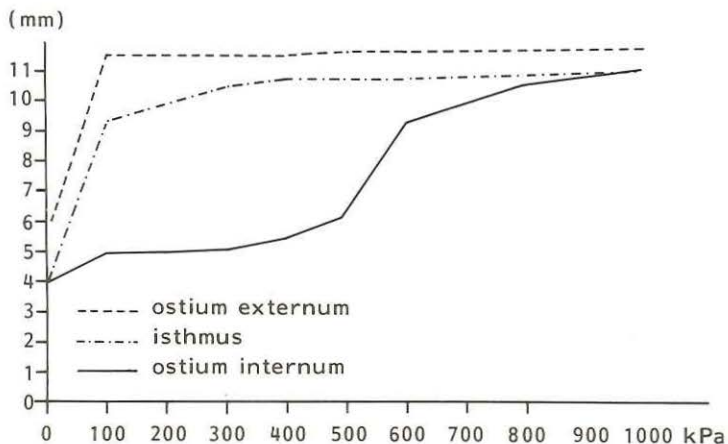


Fig.V-6. Verloop van de dilatatie ter plaatse van het ostium externum, de isthmus en het ostium internum bij oplopen van de druk in de met röntgencontrastmiddel gevulde ballon van 0 tot 1000 kPa (casus 26, in vitro).

V.4. Benodigde kracht voor dilatatie met Hegarstiften

Bij een groep van 139 operatief verwijderde uteri werd bepaald hoe groot de gemiddelde kracht was die moest worden aangewend om een Hegarstift in de cervix te duwen. De cervix werd door twee kogeltangen op zijn plaats gehouden. Vervolgens werd de Hegarstift, die in de zuigersteel van een met water gevulde spuit geplaatst was, via de spuit naar binnen geduwd. De hiervoor benodigde kracht kon worden afgelezen op de schrijver van de registratie-apparatuur. Per Hegarnummer werd de kracht omgerekend per cm^2 (Fig.V-7).

Het invoeren van de lagere Hegarnummers (H4 tot H9), kostte het meeste kracht in de postmenopausale cervix; dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door de kleinere begindiameter. Het verschil met de cervix van een uterus myomatosus en een normale uterus was echter niet significant (toets van Wilcoxon, $P > 0,05$). Boven Hegar 9 bleek de cervix van een uterus myomatosus moeilijker te dilateren dan die van een normale of postmenopausale uterus. Het verschil in benodigde kracht bleek significant te zijn (toets van Wilcoxon, $P < 0,05$). De meeste weerstand bij de dilatatie in de drie groepen werd gevonden bij Hegar 11, 12 en 13 (van der Zon en Drogendijk, 1979).

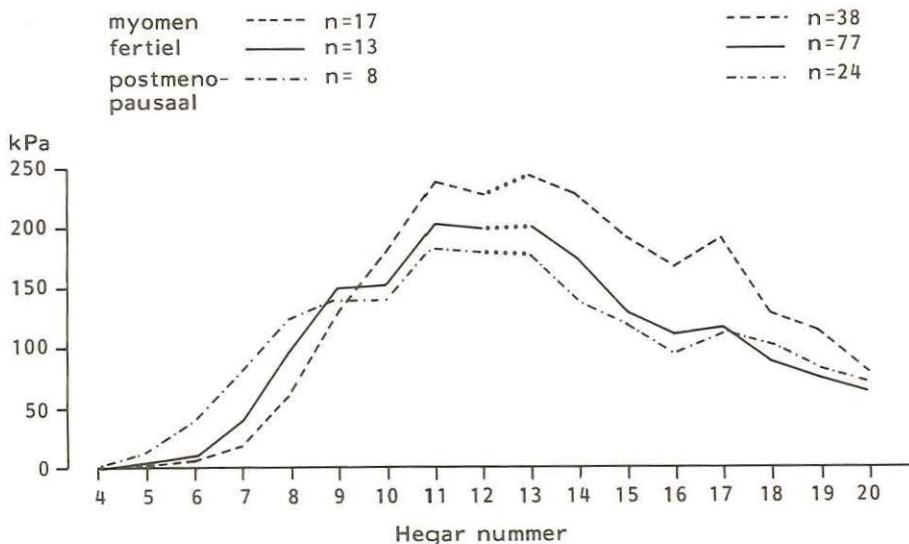


Fig.V-7 Gemiddelde kracht die moest worden aangewend om een Hegarstift in de cervix van de geëxtirpeerde uteri te duwen. Drie groepen uteri werden onderzocht: normale uteri van vrouwen in de fertile fase en in de postmenopauze en uteri met myomen. Tot Hegar 13 is het aantal onderzochte uteri minder omdat een deel van het totaal in dit traject niet met Hegarstiften maar met de ballon werd gedilateerd.

V.4.1. Benodigde tegenkracht op het tenaculum bij dilatatie met Hegarstiften

In de beschreven groep van 139 uteri werd per groep en per Hegarnummer nagegaan wat de grootste kracht was geweest om de Hegarstift in de cervix te duwen. De hiervoor benodigde tegenkracht op het tenaculum is hieraan gelijk. De hoogste absolute waarden per Hegarstift werden gevonden voor Hegar 11 t/m 14. De hoogste waarde was 945 kPa, bij Hegar 14 (Fig. V-8).

De totale kracht die via de punt van de Hegarstift op het cervixweefsel wordt uitgeoefend kan worden herleid tot kracht per cm^2 door de diameter van de Hegarstift erin te betrekken. Voor de in Fig.V-8 beschreven groep is deze kracht berekend. Nu bleek dat ook met de lagere Hegar-nummers zeer grote kracht op het weefsel werd uitgeoefend (Fig.V-9). De hoogste waarde van 832 kPa werd gevonden bij een postmenopausale uterus bij dilatatie met Hegar 10.

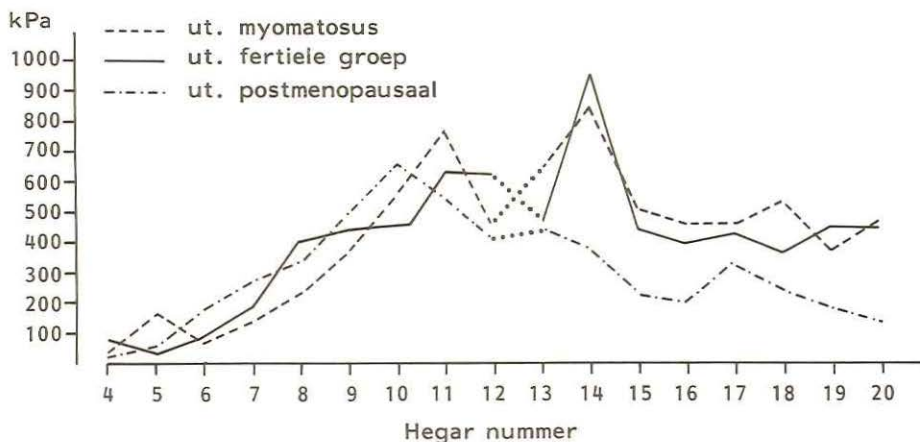


Fig.V-8 Grootste kracht per Hegarnummer en per groep die moest worden aangewend om een Hegarstift in de cervix van geëxtirpeerde uteri te duwen. Dezelfde groepen als in Fig. V-7 werden onderzocht. Tot Hegar 13 werden 38 uteri gemeten en vanaf Hegar 13 was het aantal 139 uteri.

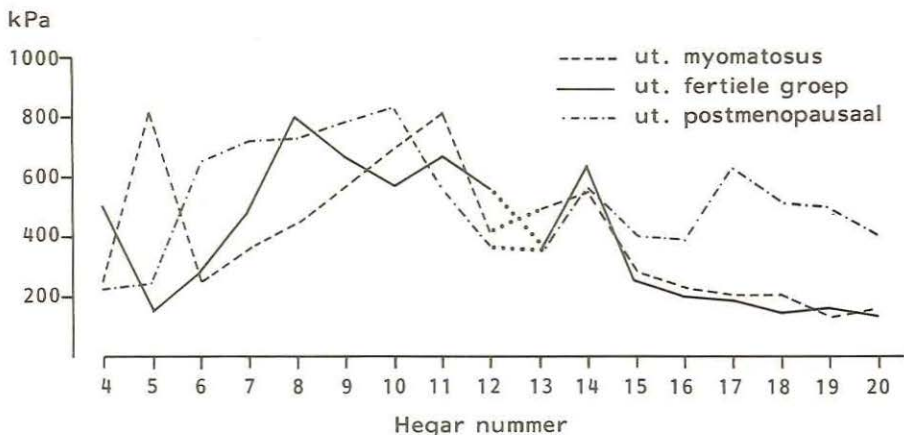


Fig.V-9 Grootste kracht per Hegarnummer en per groep, herleid tot de kracht die op een cm^2 cervixweefsel werd uitgeoefend, om de Hegarstift in de cervix van geëxtirpeerde uteri te duwen. Dezelfde groepen als in Fig.V-7 werden onderzocht. Tot Hegar 13 werden 38 uteri gemeten, vanaf Hegar 13 was het aantal 139.

V.5. Macroscopische rupturen bij dilatatie met Hegarstiften

Bij een groep van 139 geëxtirpeerde uteri werd nagegaan op welk moment er bij dilatatie met Hegarstiften een volledige cervixruptuur optrad (Fig.V-10).

(% rupturen)

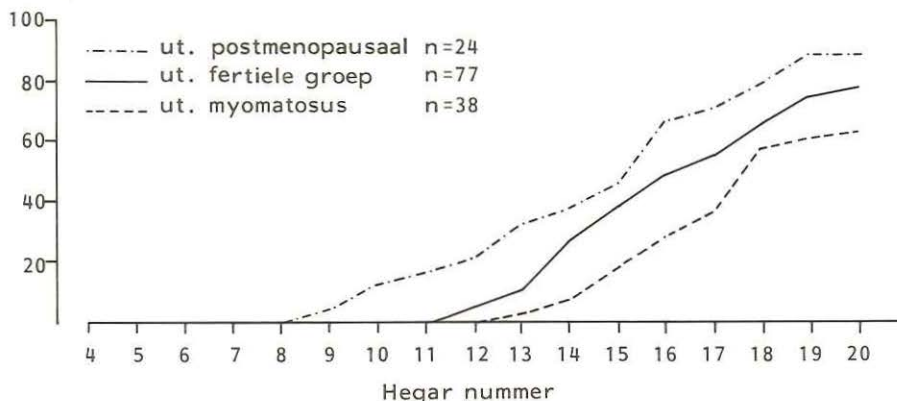


Fig.V-10 Cumulatieve relatieve frequentie van volledige cervixrupturen bij dilatatie met stiften van Hegar 4 tot en met 20.

In de groep postmenopausale uteri trad er al een volledige ruptuur op bij invoeren van Hegar 9. Na dilatatie met Hegarstiften tot en met Hegar 20 was 88% van deze cervices geruptureerd. In de groep uteri uit de fertile fase zonder myomen (n=77) ontstond de eerste ruptuur na dilatatie met Hegar 12. Bij Hegar 20 was 78% geruptureerd. In de fertile groep met een uterus myomatosus (n=38) ontstond de eerste volledige ruptuur bij invoeren van Hegar 13. Na dilatatie met Hegar 20 was 63% van de cervices geruptureerd. Het tenaculum werd, als het alleen op 12 uur op de portio was geplaatst, regelmatig door de portio-voorlip getrokken. Met een tweede tenaculum op 6 uur kon dit lostrekken worden voorkomen.

Alle cervixrupturen ontstonden op 3 of op 9 uur. De verklaring voor het ontstaan van rupturen op 3 en 9 uur is vermoedelijk de hoge concentratie bloedvaten ter plaatse, waardoor de continuïteit van de elastische vezels is onderbroken (V-7). De in dit in vitro onderzoek verkregen resultaten gelden waarschijnlijk onverkort voor de situatie in het in vivo onderzoek, gezien de bevindingen van Hulka en Higgins (1961). Zij onderzochten 154 operatief verwijderde uteri op rupturen. Kort voor de operatie waren de cervices gedilateerd met Hegarstiften tot H 12. Ter plaatse van het ostium internum werden

in 39% van de cervices oppervlakkige in lengterichting verlopende rupturen aangetroffen tot een diepte van 2 mm. In 22% werden scheuren aangetroffen van meer dan 5 mm diep met met 3 en 9 uur als voorkeurslokalisatie. In uteri met myomen werden geen rupturen aangetroffen. Waarschijnlijk is de verklaring hiervoor dat door hypertrofie van het orgaan de begin diameter groter was, waardoor het weefsel naar verhouding minder werd opgerekt. Door Hulka en Higgins (1961) werd de invloed van de cyclusdag op het al dan niet ontstaan van rupturen tijdens dilatatie nagegaan. De cyclusdag werd gecontroleerd door endometrium bipten. Zij vonden geen verschil tussen de eerste en tweede helft van de cyclus. De concentratie van de hormonen en de inwerkingsduur tijdens een normale cyclus is waarschijnlijk onvoldoende om een verhoogde viscositeit van het weefsel te bewerkstelligen zoals tijdens de zwangerschap werd gezien (VIII.3.3.).

V.6. *Sparende werking van dilatatie met de ballon op de cervix*

Bij de groep "normale uteri" (in vitro onderzoek n=77), werd nagegaan of geleidelijke dilatatie met de ballon tot 10-12 mm, het ontstaan van rupturen kon beperken indien vervolgens tot Hegar 20 werd gedilateerd. Van deze groep werden 13 cervices alleen met Hegarstiften gedilateerd: na dilatatie met Hegar 18 had 100% een volledige cervixruptuur. In de met de ballon "voor-gedilateerde" groep had 59% een volledige ruptuur na dilatatie met Hegar 18 (Fig.V-11). Door de voorafgaande dilatatie met de ballon ontstonden significant minder rupturen (toets van Wilcoxon $P < 0,01$).

Cumulatieve relatieve frequentie

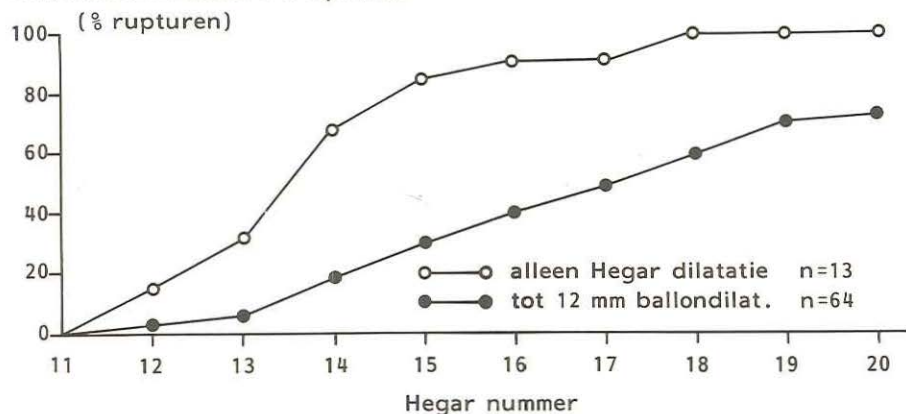


Fig.V-11. Cumulatieve relatieve frequentie van volledige cervixrupturen bij dilateren van het cervixkanaal van 77 uteri volgens Hegar. Van deze uteri werden 64 cervices voor-gedilateerd met de ballon tot 12 mm.

V.7. *Microscopische rupturen door dilatatie*

Van een groep van 51 uteri werden ter plaatse van het ostium internum coupes gemaakt voor histologisch onderzoek. De coupes werden genomen in een vlak loodrecht op het cervixkanaal en gekleurd op de in II.6.3. beschreven wijze (Fig. V-12). De controlegroep bestond uit 10 uteri die in niet werden gedilateerd. Een groep van 18 uteri werd alleen met Hegarstiften gedilateerd tot 10-12 mm. De overige 21 werden met de ballon gedilateerd; de diameter van de ballon bij 500 kPa was 12 mm, de verkregen dilatatie-opening was minimaal 10 mm.

In de controlegroep werd geen enkele ruptuur gevonden, zodat kan worden aangenomen dat de operatietechniek en de wijze waarop de coupes werden gemaakt, geen artefacten hebben veroorzaakt. In de groep cervices die met Hegarstiften werd gedilateerd, waren in alle coupes microscopisch aantoonbare rupturen aanwezig. In de met de ballon gedilateerde groep was in een enkel geval een ruptuurtje aantoonbaar (Tabel V-5).

Tabel V-5 Microscopische rupturen door dilatatie. Van 51 operatief verwijderde uteri werden coupes gemaakt ter plaatse van het ostium internum in een vlak loodrecht op het cervixkanaal.

Controlegroep	n=10	totaal	met ruptuur
normale uterus		7	0
uterus myomatosus		3	0
Hegardilatatie	n=18		
normale uterus		11	11
uterus myomatosus		7	7
Ballondilatatie	n=23		
normale uterus		14	1
uterus myomatosus		9	0

Na dilatatie met de ballon werden significant minder ruptuurtjes gevonden dan na Hegardilatatie χ^2 toets, $P < 0,001$). De ruptuurtjes werden veelal gezien in de nabijheid van bloedvaten waar ter plaatse de cervicale circulaire bindweefselstructuur is onderbroken (Fig.V-13).

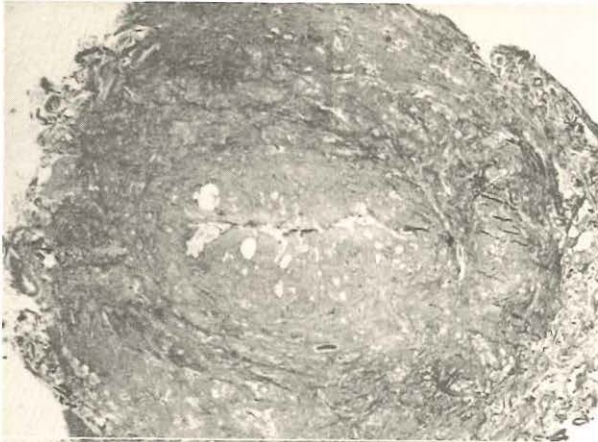
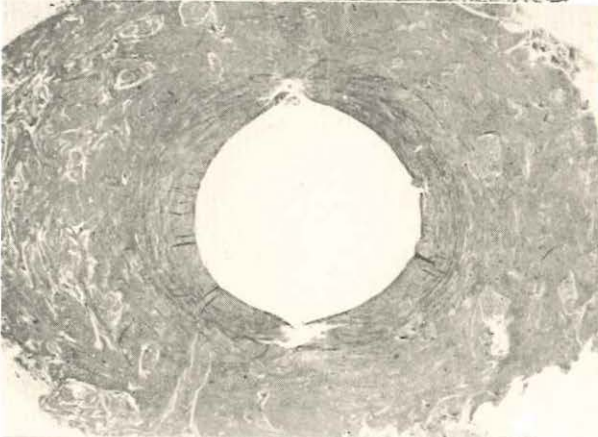
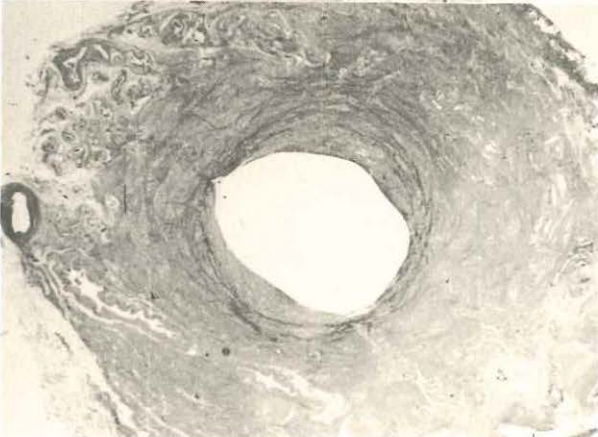


Fig. V-12 Coupes ter hoogte van het ostium internum in een vlak loodrecht op het cervixkanaal. Reticulumkleuring volgens Perdrau. Vergroting 4x.



Boven: Casus 19, in vitro, normale uterus, niet gedilateerd.

Midden: Casus 1, in vitro, normale uterus, gedilateerd met Hegarstiften tot 12 mm. In de vezels direct om het cervixkanaal zijn ruptuurtjes ontstaan.



Onder: Casus 31, in vitro, normale uterus, gedilateerd met de ballon tot 12 mm. In het gebied direct om het cervixkanaal liggen de bindweefselvezels meer circulair en dichter op elkaar dan in de nog niet gedilateerde cervix. De klieren en het epitheel zijn plat gedrukt.



Fig. V-13 Microscopisch aantoonbare rupturen. Reticulumkleuring volgens Perdrau. De coupes zijn genomen in een vlak loodrecht op het cervixkanaal ter hoogte van het ostium internum. Links boven: ballon dilatatie, ter plaatse van de vaten zijn de vezelbundels onderbroken en waaieren ze tussen de vaten uit. (Casus 33, vergroting 16x). Rechts boven: dilatatie met de ballon, ruptuur in de elastische vezels (Casus 3, vergr. 16x). Onder: Hegar dilatatie tot 11 mm; geruptureerde vezels (Casus 2, vergroting 16x en 40x).



V.8. Reactie van de cervix op de druk in de ballon

In een groep van 136 geëxtirpeerde uteri werd nagegaan of de cervix naar verhouding sterker dilateerde naarmate de druk in de ballon toenam, of dat er een te sterke toename zou zijn.

Een plotselinge zeer sterke dilatatie zou duiden op het ontstaan van rupturen, hetgeen bij dilatatie met Hegarstiften vanaf Hegar 9 al werd aangetoond (V.5.). Bij dilatatie met de ballon kon een dergelijke vermindering van weerstand niet worden aangetoond; gedilateerd werd tot een druk van 500 kPa de ballondiameter was 12 mm (Fig.V-14). De cervix van een uterus myomatosus bleek het minst gemakkelijk te dilateren, die van een postmenopausale uterus het gemakkelijkst. Het verschil tussen de groepen bleek significant (toets van Wilcoxon, $P < 0,01$).

Drukverval in de ballon

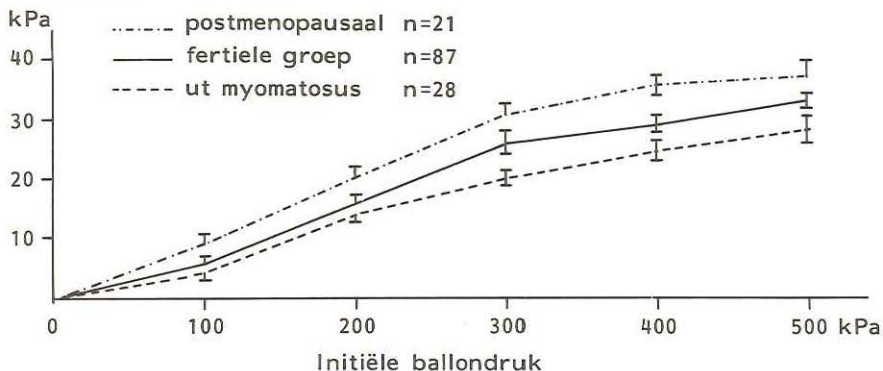


Fig. V-14 Reactie van de cervix op de druk in de ballon. Gemeten werden 136 uteri (in vitro). Bij dilateren met de ballon werd de druk in stappen van 100 kPa opgevoerd van 0 tot 500 kPa. Na iedere stap werd gedurende 1 minuut gewacht. Tijdens deze minuut dilateerde het cervixkanaal, wat tot uitdrukking kwam door een drukverval in de ballon ($\bar{X} \pm SE$).

HOOFDSTUK VI

MECHANISCHE ASPECTEN VAN CERVIXDILATATIE

VI.1. *Weefselmechanica toegepast op de cervix*

Weefseleigenschappen zijn voor zover het het bepalen van visco-elastische eigenschappen betreft, door de complexe samenstelling van biologisch materiaal, niet gemakkelijk te bepalen. Voor weefsel dat onder hormonale en enzymatische invloeden staat, zoals de cervix in de menstruele cyclus en tijdens de graviditeit, is dit nog gecompliceerder omdat de elasticiteit en de visco-elasticiteit dan in de tijd verandert.

VI.1.1. *Mechanische modellen en de cervix*

Om weefseleigenschappen te kunnen bestuderen wordt veelal gebruik gemaakt van mechanische modellen, die elk de afzonderlijke eigenschappen voorstellen. Biologisch weefsel kan zijn opgebouwd uit elastische, visceuze, visco-elastische en eventueel plastische elementen. Een combinatie van mechanische modellen kan een bruikbare benadering geven van de reactie van weefsel bij uitrekking hiervan (Stegall 1973). Vele biologische weefsels vertonen bij rek een relaxatie fenomeen dat gekenmerkt wordt door een exponentiële afname in spanning en te beschrijven is met de som van e-machten en een constante (Apter en Greassly, 1970). Voor de cervix wordt nagegaan of en in hoeverre het weefsel na uitrekking een relaxatie gedrag vertoont met een multi-exponentieel verloop.

VI.1.2. *Samenstelling van cervixweefsel*

De cervix bestaat voornamelijk uit bindweefsel en gedeeltelijk uit spiervezels (Danforth, 1947; Krantz, 1973; Singer en Jordan, 1976, hoofdstuk II). De contractiele eigenschappen van spiervezels kunnen eveneens door mechanische modellen worden voorgesteld, maar voor de hanteerbaarheid van het model worden niet-actieve spiervezels hier beschouwd als zijnde visco-elastisch. De uterus contracties die door mechanische rek van de cervix kunnen optreden (Joelson en Gidlund, 1976) worden besproken in hoofdstuk VII.

VI.1.3. *Elasticiteit*

Elasticiteit is de eigenschap van sommige materialen om nadat, ten gevolge van een uitwendige kracht, een vervorming is bewerkstelligd, de oorspronkelijke vorm weer aan te nemen, zodra de uitwendige kracht niet langer meer wordt uitgeoefend. Een voorbeeld van zo'n elastisch lichaam is een rubberen band of een metalen veer. Naarmate er harder aan getrokken wordt zullen deze verder uitrekken en nadat de tractie beëindigd wordt, weer naar hun oorspronkelijke lengte terug gaan. In mechanische modellen wordt zuivere elasticiteit wel voorgesteld door een metalen veer.

VI.1.4. *Wet van Hooke*

Bij vele elastische lichamen is de grootte van een vormverandering recht evenredig met de kracht waardoor deze vormverandering wordt veroorzaakt. Deze zogenaamde lineaire elasticiteit wordt uitgedrukt in de Wet van Hooke:

$$F/a = S = \epsilon \cdot E \quad (1)$$

F = kracht (N)
 a = oppervlak (m^2)
 S = spanning (N/m^2)
 ϵ = relatieve rek = $(l - l_0)/l_0$ (geen dimensie)
 l = lengte na rek (m)
 l_0 = begin lengte (m)
 E = elasticiteits-modulus (N/m^2)

De elasticiteits modulus is de verhouding tussen de spanning en de daarbij optredende relatieve rek. Een element van Hooke bestaat uit een veer en vormt een model voor elastisch gedrag (Fig. VI-2),

$$F = k_e (l - l_0) \quad (2)$$

k_e = veerconstante (N/m)

Tot aan de proportionaliteits- of evenredigheids grens is bij elastische materialen de vervorming evenredig met de vervormende kracht. Hierboven ligt de elasticiteitsgrens; bij

aanwenden van een kracht boven deze grens keert ook een elastische stof niet tot de oorspronkelijke vorm terug en zal bij verder rekken breken (Fig. VI-1). Behalve de mate van rekken is ook de snelheid van rekken van belang (Stevens 1976; Young en Craven, 1977)

VI.1.5. Relatie spanning-rek

In een algemene curve die de relatie tussen spanning en rek weergeeft (Fig. VI-1) is er een lineair stuk l_0 -Ev in welk gebied de spanning evenredig is met de mate waarin wordt gerek.

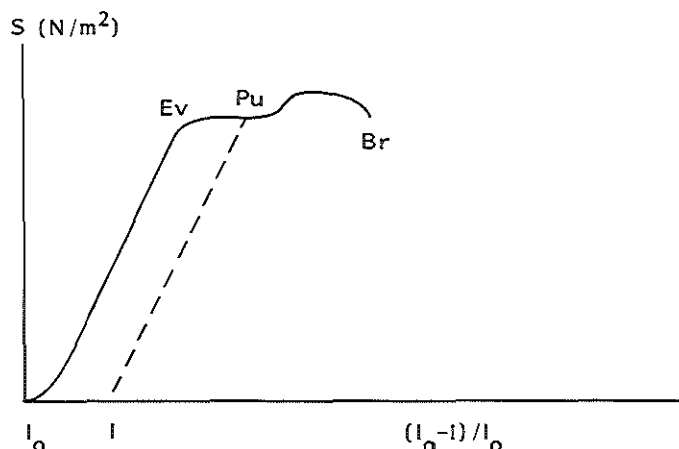


Fig. VI-1. Relatie spanning rek.

Algemene curve die de relatie aangeeft tussen de spanning S en de daarbij optredende rek e . De evenredigheidsgrens Ev geeft aan waar beneden de curve elastisch reversibel is. Voorbij dit punt, bijvoorbeeld bij punt Pu resulteert een afname in spanning in een nieuwe curve volgens de stippellijn $Pu-l$, het stuk $l-l_0$ is de plastische verlenging. Het materiaal breekt bij Br .

Het punt Ev geeft de evenredigheidsgrens aan waar beneden de curve reversibel is. Als de spanning in dit gebied wordt opgeheven neemt de rek weer volgens dezelfde lijn af. Voorbij dit punt Ev , b.v. bij een punt Pu resulteert een afname in spanning in een nieuwe curve volgens de stippellijn $Pu-l$. Als de spanning 0 geworden is blijkt het materiaal irreversibel uitgerekt door een plastische verlenging. Dit effect van blijvende vervorming na een bepaalde drempel spanning lijkt ook in de cervix aanwezig.

Zowel in het in vitro als in vivo experiment blijkt in een aantal gevallen het anatomisch ostium internum na dilatatie van het cervixkanaal terug te veren als opeenvolgende Hegarstiften worden ingebracht. Wordt een bepaalde Hegarstift verschillende malen ingebracht, kan er telkens weer weerstand gevoeld en gemeten worden. Een smallere Hegarstift kan wel zonder weerstand worden ingebracht, een dikkerestift kost veel meer kracht. Het verschil aan benodigde kracht om de Hegarstift de eerste of volgende malen in te brengen komt overeen met de energie die nodig is om de blijvende uitrekking te veroorzaken.

VI.1.6. *De oorzaak van het "terugveren" van het ostium internum na dilatatie*

Het terugveren van het ostium internum, dat gevoeld kan worden indien het cervixkanaal meerdere malen met eenzelfde Hegarstift wordt gedilateerd, kan alleen door elastische vezels worden veroorzaakt. Viscieuze vezels kunnen hieraan geen bijdrage leveren omdat visceuze verlenging gedurende langere tijd blijvend is. Evenmin kan het hier gaan om plastische verlenging; dit is een verlenging die pas optreedt nadat een bepaalde drempelspanning overschreden is. Plastische verlenging is irreversibel; een voorbeeld van een plastische stof is stopverf.

Het "terugveren" is een puur elastisch effect. Na het verwijderen van het dilaterende instrument blijft de dilatatie niet geheel gehandhaafd. Er treedt een geringe vernauwing op ten gevolge van de elasticiteit van de elastische vezels. De grootte van de vernauwing wordt bepaald door de elasticiteitsmodulus van de niet gerupteerde vezels. De elasticiteitsmodulus van weefsel dat onder invloed van zwangerschapshormonen heeft gestaan is lager dan van weefsel buiten de zwangerschap (hoofdstuk VIII).

VI.1.7. *Verkregen dilatatie opening en gebruik van uterus tonica*

De bij dilatatie verkregen opening van het cervixkanaal van een gravide uterus in geval van abortuscurettage is blijvend na verwijderen van het dilaterende instrument en verandert praktisch niet door het toedienen van op spiervezels werkende uterus-tonica omdat de cervix voornamelijk uit bindweefsel bestaat (Danforth, 1947; Krantz, 1973; Singer en Jordan 1976). Om deze reden kan bij abortuscurettage direct bij het aanvangen van de curettage een uterustonicum worden gegeven om het bloedverlies bij curettage tot een minimum te beperken, zonder dat dit van invloed is op de dilatatie opening. Het herstel van de cervix is een langdurig biochemisch proces (VIII.3.1).

VI.1.8. *Plasticiteit*

De blijvende verlenging van vezels in de cervix die tijdens dilatatie optreedt, kan worden veroorzaakt door breken van elastische vezels of door uittrekken, verschuiven of breken van de onderlinge verbindingen tussen de vezels (Stegall 1973). Omdat voor deze uitrekking een bepaalde minimum spanning vereist is, is hier mogelijk sprake van plastische eigenschappen. Bij snelle dilatatie door middel van Hegarstiften ontstaan ruptuurtjes in de collagene vezels (Young en Craven, 1977; Liu e.a. 1975). Deze ruptuurtjes ontstaan niet bij geleidelijke dilatatie met een ballon (hoofdstuk V). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat geleidelijke dilatatie door middel van een hoge atmosferische druk in een ballon, uitrekking plaats vindt door plastische verlenging van het weefsel. Geleidelijke uitrekking van cervixweefsel tijdens de baring in de ontsluitingsfase vindt plaats ten gevolge van weeën. Bij niet adequate weeën vordert de ontsluiting niet. Deze bevinding kan passen bij de veronderstelling dat er plastische verandering heeft plaatsgevonden. Plastische verandering is tot nu toe in mechanische modellen van de cervix niet opgenomen. Dit is al wel beschreven bij de bestudering van het gedrag van blaasweefsel (van Mastrigt, Coolsaet en van Duyl, 1978).

VI.1.9. *Viscositeit*

Viscositeit is de eigenschap van sommige materialen om, nadat ten gevolge van een uitwendige kracht een vervorming is bewerkstelligd, de oorspronkelijke vorm niet meer aan te nemen als de uitwendige kracht niet langer wordt uitgeoefend. De aangebrachte vervorming is blijvend, de mate van vervorming is evenredig met de duur en grootte van de uitwendige kracht; hoe groter de kracht, hoe sneller de vervorming.

De viscositeit is sterk temperatuur afhankelijk. Bij vloeistoffen neemt de viscositeit bij toenemende temperatuur af. Een voorbeeld van een visceuze stof is stroop. Conrad e.a. (1966) vonden bij in vitro tractie proeven met uterusweefsel in een waterbad bij 37°C, 10% meer relaxatie dan bij 10°C. Viscositeit onderscheidt zich onder meer van plasticiteit door het ontbreken van een spanningsdrempel bij de eerste.

VI.1.10. *Vergelijking van Newton*

Wet van Newton: in visceuze lichamen is de grootte en snelheid van een vormverandering evenredig met de grootte en duur van de kracht waardoor deze vormverandering wordt veroorzaakt:

$$F/a = S = \eta \frac{\partial \epsilon}{\partial t} \quad (3)$$

F = kracht (N)

a = oppervlak (m^2)

S = spanning (N/m^2)

η = viscositeits modulus ($Nsec/m^2$)

$\frac{\partial \epsilon}{\partial t} = \frac{dl/dt}{l_0}$ = snelheid van relatieve lengteverandering (sec^{-1})

t = tijd (sec)

$\epsilon = (l - l_0)/l_0$ relatieve rek

Door een demper in serie te schakelen met een veer ontstaat een Maxwell model (Fig.VI-2).

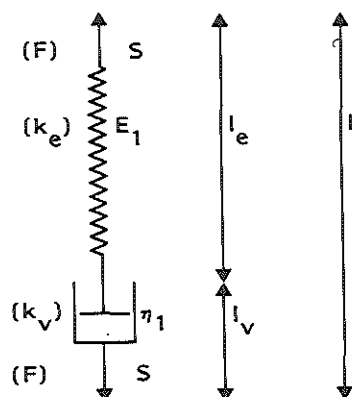


Fig.VI-2 Maxwell model

l_e = lengte elastisch element E_1

l_v = lengte visceuze element η_1

$F, (S)$ = kracht die op het model wordt uitgeoefend

De viscositeitsmodulus is de verhouding tussen de spanning en de snelheid van verlenging. Viscositeit wordt in de weefselmechanica in een mechanisch model voorgesteld door een demper. Zo'n demper is voor te stellen als een zuiger met opening, in een bus stroop of olie. Een element van Newton bestaat uit een demper en is een model voor visceus gedrag (Fig. VI-2):

$$F = k_v dl/dt \quad (4)$$

$$k_v = \text{demperconstante} \quad (\text{Nsec/m})$$

$$dl/dt = \text{verlengingssnelheid} \quad (\text{m/sec})$$

VI.1.11. Visco-elasticiteit

Visco-elasticiteit is een eigenschap van sommige materialen die uit zowel visceuze als elastische elementen bestaan. Op een uitwendige kracht reageren ze met een gecombineerd visceus en elastisch gedrag. Een blokje visco-elastisch materiaal met een lengte l waarop een kracht F wordt uitgeoefend en waardoor een spanning S in het materiaal ontstaat, heeft na verlenging een lengte l . Zowel het visceuze gedeelte als het elastische gedeelte hebben (in weefsel) de beginlengte l_0 , dus:

$$l_0 = l_e = l_v$$

De totale relatieve verlenging in het materiaal is tot stand gekomen door de bijdrage van zowel de relatieve elastische als van de visceuze verlenging.

$$\varepsilon = \varepsilon_e + \varepsilon_v \quad (5)$$

Beide types van verlenging zijn veroorzaakt door dezelfde grootte van spanning S over het materiaal, zodat

$$S = E \varepsilon_e \quad (6) \quad \text{en} \quad S = \eta \varepsilon_v \quad (7)$$

Enkelvoudig visco-elastisch materiaal vertoont na een stapvormige verlenging een stapvormige spanningstoename, gevolgd door een visceuze verlenging. Hierdoor neemt de spanning af totdat $S = 0$.

Deze relaxatie verloopt volgens een enkelvoudige e -macht, blijkens de volgende afleiding:

Als de lengtetoe name in zeer korte tijd plaats vindt (mathematische stap) is voor $t > 0$ waarbij t tot 0 nadert: $d\varepsilon/dt = 0$ of $\dot{\varepsilon} = 0$.

Differentiëren van (5) geeft:

$$\dot{\epsilon} = \dot{\epsilon}_e + \dot{\epsilon}_v \quad \text{zodat} \quad \dot{\epsilon}_e = -\dot{\epsilon}_v$$

Differentiëren van (6) en substitutie van (6) en (7) geeft:

$$\frac{1}{E} \cdot \frac{dS}{dt} = -\frac{S}{\eta} \quad \text{of} \quad \frac{dS}{S} = -\frac{E}{\eta} dt \quad \text{na integratie:}$$

$$\ln S = -\frac{E}{\eta}t + C \quad \text{zodat} \quad S = e^C \cdot e^{-(E/\eta)t}.$$

Bij een mathematische stap waarbij t tot 0 nadert geldt:

$$S_0 = e^C. \text{ Hieruit volgt:}$$

$$S = S_0 \cdot e^{-(E/\eta)t} \quad (8)$$

Direct na de stapvormige verlenging is er slechts sprake van elastische verlenging die vervolgens geleidelijk wordt teniet gedaan door visceuze verlenging, zodat $S_0 = \epsilon \cdot E$ (9)

$$\text{en } S = \epsilon \cdot E \cdot e^{-(E/\eta)t} \quad (10)$$

De exponent E/η van de e -macht geeft het relaxatiegedrag aan:

$$E/\eta = \alpha \quad (11) \quad \alpha = \text{relaxatieconstante} \quad (\text{sec}^{-1}),$$

$$\text{zodat:} \quad S = \epsilon \cdot E \cdot e^{-\alpha t} \quad (12)$$

VI.1.12. Model voor visco-elastisch gedrag

Een model voor visco-elastisch gedrag geeft de combinatie van een veer en een demper in serie: een Maxwell element (Fig. VI-2.). Een plotselinge tractie F aan een Maxwell element geeft een verlenging van veer E ; door de tractie van de veer aan de zuiger in visceus element η neemt de lengte van het visceuze element toe en de spanning in de veer af. Op een eenvoudige wijze kan deze situatie worden afgeleid als passend bij een e -macht (Coolsaet, van Duyl, 1975). In Fig. VI-2 is l_e de lengte van de veer E na rek. De lengte van het visceuze element is l_v , de som van beide is l en de spanning over het element is op dat moment F .

De spanning in de veer is:

$$k_e = \text{veerconstante (N/m)} \quad F = k_e (l_e - l_0) \quad (13)$$

$$\text{De spanning van de demper is: } F = k_v \, dl_v/dt \quad (14)$$

$$k_v = \text{demper constante (Nsec/m)}$$

Na een stapvormige verlenging van het Maxwell model is

$$l = l_e + l_v \quad (15)$$

De afgeleide van de lengte naar de tijd: $\frac{dl}{dt} = \frac{dl_e}{dt} + \frac{dl_v}{dt} \quad (16)$

Als de lengtetoeename in zeer korte tijd plaats vindt (mathematische stap), is voor $t > 0$ waarbij t tot 0 nadert $dl/dt = 0$ zodat:

$$\frac{dl_e}{dt} = \frac{dl_v}{dt} \quad (17)$$

Differentiëren van (13) geeft $\frac{dF}{dt} = k_e \cdot \frac{dl_e}{dt} \quad (18)$

Substitutie van (18) en (14) in (17) geeft:

$$\frac{dF}{k_e dt} = -\frac{F}{k_v} \quad \text{of:} \quad \frac{dF}{F} = -(k_e/k_v) dt \quad \text{na integratie:}$$

$$\ln F = -(k_e/k_v)t + C \quad \text{zodat:} \quad F = e^C \cdot e^{-(k_e/k_v)t}$$

Bij een mathematische stap waarbij t tot 0 nadert geldt:

$$F_0 = e^C. \quad \text{Hieruit volgt:} \quad F = F_0 \cdot e^{-(k_e/k_v)t} \quad (19)$$

Deze formule is eveneens de formule van een enkelvoudige e-macht.

VI.I.13. *Mechanische modellen en biologisch weefsel*

Een eenvoudige manier om weefsel voor te stellen door een mechanisch model is de combinatie van een demper en een veer die in serie geschakeld een visco-elastisch element oplevert (Maxwell element). Parallel hieraan is nog een extra veer noodzakelijk om het model in staat te stellen een bepaalde restspanning vast te houden. Deze combinatie is bekend onder de naam Apter model (Fig. VI-3, Apter en Greassley, 1970).

Bij tractie aan een Maxwell element met een extra veer parallel geschakeld, zullen beide veren direkt onder spanning komen te staan en neemt vervolgens de spanning in de veer in het Maxwell element af door visceuze verlenging van de demper. Bij dilatatie van de cervix ontstaat in tangentiële richting een spanning die gelijktijdig een rek van elastische en visceuze vezels veroorzaakt. Na relaxatie blijft in de wand restspanning aanwezig, zodat de cervix overeenkomt met een mechanisch model waarin een of meerdere Maxwell elementen parallel staan met een veer: een Apter model.

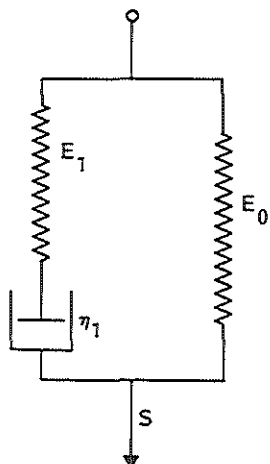


Fig. VI-3 Apter model, bestaande uit een Maxwell model (E_1 , η_1), met parallel hieraan een veer (E_0).

Voor weefsel met een bi-exponentieel relaxatiekarakter (VI.I.1) kan na een stapvormige verlenging het spanningsverloop als volgt geschreven worden:

$$S(t) = ae^{-\alpha t} + be^{-\beta t} + k \quad (20)$$

De bijdrage van de visceuze elementen is op het tijdstip $t \rightarrow 0$ nog nihil na een mathematische stapfunctie, de aangeboden spanning veroorzaakt een evenredige uitrekking van alle elastische elementen. De relatie tot de elasticiteits- en viscositeitsmoduli kan als volgt worden afgeleid:

$$S(t \rightarrow 0) = \epsilon(E_1 + E_2 + E_0) \quad (21)$$

$$S(t \rightarrow 0) = a + b + k \quad (22)$$

Uit (21), (22) en (11) volgt:

$$a = \epsilon E_1 \quad b = \epsilon E_2 \quad k = \epsilon E_0 \quad (23)$$

$$\alpha = E_1/\eta_1 \quad \beta = E_2/\eta_2 \quad (24)$$

VI.2. De relaxatiecurve als exponentiële functie

Aan de hand van verscheidene relaxatiecurves van de cervix gemaakt bij een referentiedruk van 33 kPa (250 mmHg) kon worden aangetoond dat de curve een verloop heeft dat voldoet aan de som van drie e-machten plus een constante; hierbij is de snelste component van weinig betekenis. Een voorbeeld van de analyse met behulp van de grafische methode van een relaxatiecurve wordt hier beschreven. In Fig.VI-4 is een relaxatiecurve afgebeeld. De gekozen observatietijd is 20 minuten. Op het niveau waar de relaxatiecurve horizontaal gaat lopen wordt een horizontale lijn getrokken. Na 20 minuten relaxatie is vooral bij de insufficiënte cervices en gravide uteri dit horizontale niveau nog niet bereikt en moet dan door middel van extrapolatie geschat worden. Dit niveau is in de afgebeelde curve 6,7 kPa (50 mmHg), de relaxatieduur op de foto is 20 minuten, de papiersnelheid is 25 mm per minuut. Het niveau van 6,7 kPa is de rest-elasticiteit na volledige relaxatie en is de constante K in de formule voor de relaxatiecurve.

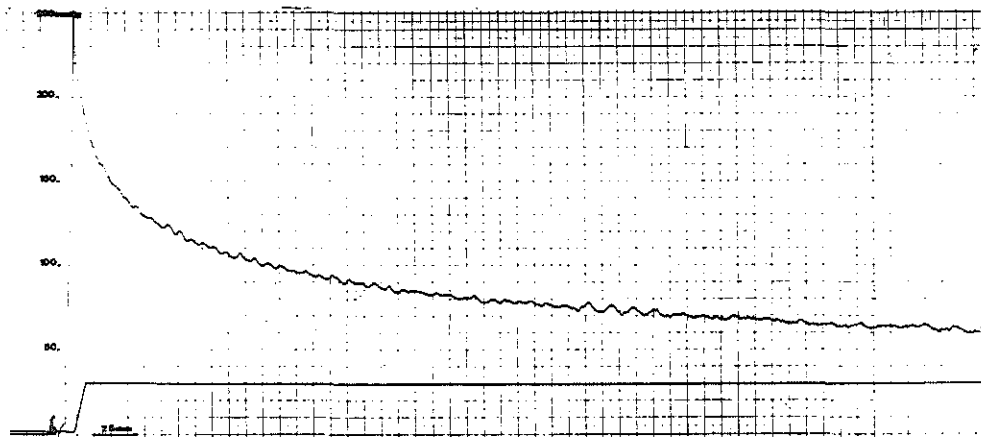


Fig.VI-4 Relaxatiecurve (casus 147 in vivo meting). De relaxatie begint bij het referentiepunt van 250 mmHg (33 kPa). Op deze foto is de situatie afgebeeld na 20 minuten relaxatie. Het infusievolume om de referentiedruk te bereiken was 1.6 ml. Tijdens de relaxatie verandert dit niet (rechte horizontale). De papiersnelheid is 25 mm per minuut.

Na aftrekken van deze constante K van de relaxatiecurve wordt deze overgezet op semi-logaritmisch papier. De staart van de zo verkregen curve blijkt, zoals te verwachten is, een rechte lijn te zijn (Fig.VI-5). Een raaklijn langs deze rechte lijn snijdt de logaritmische ordinaat in een punt A. Deze rechte lijn komt overeen met een e-macht met de formule $A \cdot e^{-\alpha t}$ (25).

In het beginstuk van de relaxatiecurve, dus in het gebied met een snelle relaxatiecomponent blijft een gedeelte van de curve over. Van dit gedeelte wordt de functiewaarde van lijn $A.e^{-\alpha t}$ afgetrokken, waardoor een nieuwe curve ontstaat waarvan de staart eveneens een rechte is. De raaklijn langs deze rechte snijdt de logaritmische ordinaat in een punt B. Deze rechte komt overeen met een e-macht met de formule $B.e^{-\beta t}$ (26).

De functiewaarde van deze lijn wordt van het restant van de relaxatiecurve afgetrokken. Er blijft dan nog een klein gebied over, veroorzaakt door een zeer snelle component waarvan de punten ook vrijwel op een rechte blijken te liggen en die de ordinaat in een punt C snijdt. Deze rechte komt overeen met een e-macht met de formule $C.e^{-\gamma t}$ (27).

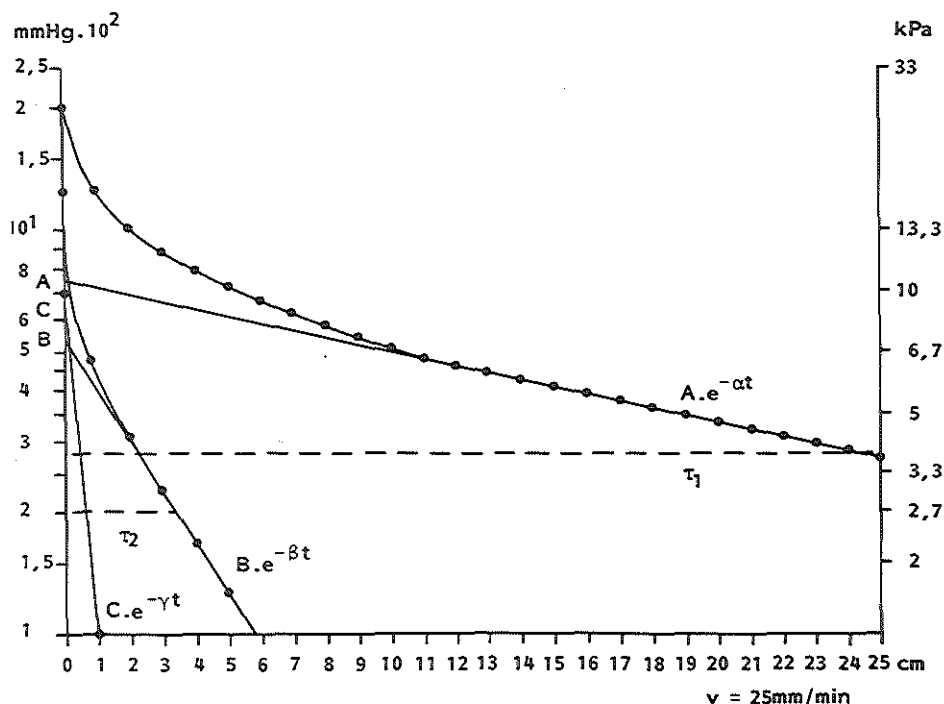


Fig.VI-5 Relaxatiecurve van casus 147 (in vivo-meting), semi-logaritmisch uitgezet. Een constante K is al van de lineaire curve afgetrokken. Op de ordinaat is de spanning semilogaritmisch uitgezet in kPa(mmHg). De tijd is lineair uitgezet op de abscis. De papiersnelheid is 1 mm/2,4 sec. De drie e-machten en de twee tijdconstanten zijn door symbolen aangegeven.

De relaxatiecurve blijkt dus multi-exponentiëel te zijn en kan beschouwd worden als de som van drie e-machten en een constante, in formule:

$$P = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} + K \quad (28)$$

P = druk in het cervixkanaal (Pascal) in de ballon

e = 2,7183 is het grondtal van de natuurlijke logaritme

A,B,C zijn coëfficiënten behorend bij een visco-elastische eenheid (N/m²)

α , β , γ zijn relaxatie constanten (sec⁻¹)

K = constante die de rest elasticiteit aangeeft (N/m²)

t = tijd (sec)

VI.2.1. *Vergelijking van mechanische en mathematische analyse van het visco-elastisch gedrag van de cervix*

In VI.2. is aangetoond dat de relaxatiecurve van casus 147 (in vivo-meeting) multi-exponentiëel is en beschouwd kan worden als de som van drie e-machten en een constante. Bij bewerking van de in vitro en in vivo curves bleek de formule in alle gevallen het verloop van de curve goed te kunnen beschrijven, zodat dit als een algemeen gedrag van de cervix voor zowel de in vitro als de in vivo groep beschouwd kan worden. De mechanische voorstelling van het visco-elastisch gedrag van de cervix door twee of meer visco-elastische elementen met parallel hieraan een elastisch element is dus goed gebruikbaar.

VI.2.2. *Betrouwbaarheid van de snelle component van de relaxatiecurve*

De drukopbouw in de ballon tot de referentiedruk van 33 kPa geschiedt door snelle infusie van fysiologisch zout in de ballon. Het drukverval van de weerstand in de slangen van het infusie- en het drukregistratiesysteem bedraagt 1,3 kPa. De weerstand in de ballon, catheter en van de vulopening in de ballon brengt het verlies op 2,6 kPa. Dit verlies is 8% van de referentiedruk en is terug te vinden in de snelle component van de relaxatiecurve, doch het is een constant verval van de referentiedruk bij elke cervixmeting. De absolute waarde van de coëfficiënten en exponenten van de snelste componenten van de curve wordt hierdoor echter onbetrouwbaar. De begin diameter van het cervixkanaal is in dit verband eveneens van belang. Gebleken is tijdens het vervaardigen van een relaxatiecurve dat als de diameter van het cervixkanaal ongeveer gelijk

is aan de inbrengdiameter van de ballon, er extra weerstand optreedt in het lumen van de ballon omdat in dat geval de samengedrukte ballonwand de uitstroomopening van de vulcatheter dichtdrukt. Hierdoor wordt een snelle en volledige vulling van de ballonuiteinden belemmerd. Dit probleem deed zich alleen in de controlegroep voor omdat alleen in deze groep zeer nauwe cervixkanalen voorkwamen. Deze situatie veroorzaakt vooral een artefact in de snelle component van de relaxatiecurve.

Een oplossing voor dit probleem zou kunnen zijn het aantal uitstroomopeningen in de catheter te vergroten, doch de catheter wordt hierdoor slapper, wat het inbrengen in het cervixkanaal bemoeilijkt. Bovendien zou invoering van een nieuw type vulcatheter tijdens de onderzoeksperiode de nieuwe registraties minder goed vergelijkbaar maken met de tot dan toe gemaakte registraties. Daarom werd deze oplossing niet nagestreefd. In plaats daarvan werd een te nauw cervixkanaal vóór de meting opgerekt tot Hegar 5. In de controlegroep werden de registraties van een drietal patienten vanwege dit artefact van verdere verwerking uitgesloten (hoofdstuk VIII).

VI.2.3. *Keuze van het aantal e-machten*

Het in VI.2.2. beschreven drukverlies op het tijdstip $t \rightarrow 0$ van de relaxatiecurve ten gevolge van weerstand in het slan-gensysteem en van een te strak zittende ballon in het cervixkanaal, komt vooral tot uiting in de snelle component $C.e^{-\gamma t}$.

Een groot gedeelte van deze e-macht wordt veroorzaakt door drukverlies ten gevolge van artefact en is dus geen zuivere weefseleigenschap. De referentiedruk in de ballon van 33 kPa wordt in het cervixweefsel dus niet volledig bereikt. Het drie exponentiële model dekt de relaxatiecurve volledig, doch de snelste component $C.e^{-\gamma t}$ is extreem gevoelig voor meetfouten en systeemfouten (Coolsaet en van Duyl, 1975). Het twee exponentiële model plus de constante bleek de curve eveneens zeer goed te kunnen weergeven, uitgezonderd een zeer klein gedeelte aan het begin. Met de in hoofdstuk VII beschreven curve-simulator bleken de relaxatiecurves praktisch volledig te simuleren te zijn door de som van twee e-machten en een constante; in formule weergegeven:

$$P = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + K \quad (29)$$

De druk P in de meetballon brengt een spanning S_w in het weefsel teweeg die afhankelijk is van de geometrische omstandigheden.

VI.2.4. *Relatie tussen druk in het cervixkanaal en de spanning in de wand.*

De cervix is buiten de zwangerschap een tamelijk stevige min of meer cilindervormige structuur met een lengte van ongeveer 4 cm en een diameter van 3-3,5 cm. Afhankelijk van aanleg, pariteit, duur van de periode na de laatste zwangerschap en eventuele medische ingrepen in het verleden kunnen deze afmetingen variëren. Tijdens de zwangerschap wordt de cervix weker, de lengte en diameter nemen toe: de geometrie verandert.

De geometrische eigenschappen zijn van belang om het gedrag van de cervix bij cervix-insufficiëntie te kunnen bestuderen. Tijdens meting van de visco-elasticiteit met een ballon verandert de geometrie door de dilatatie van het kanaal. De relatie tussen druk in de ballon en spanning in de cervixwand kan berekend worden door gebruikmaking van de wet van Laplace, die de relatie aangeeft tussen de spanning in de wand en de diameter van het cervixkanaal. Wet van Laplace:

$$S_w = P \cdot r_o$$

Voor een cilinder geldt dat er een evenwicht is tussen de krachten die vanuit het lumen op de wand werken, in ons geval de druk in de ballon, en de spanning die hierdoor in de wand wordt opgewekt. Deze twee krachten waarvan de ene de cilinderwand uit elkaar drukt ($P \cdot r_o$) en de andere de wand bij elkaar houdt (S_w), zijn met elkaar in evenwicht en moeten dus gelijk zijn.

VI.2.5. *Opneming van de wanddikte in de formule van Laplace*

De formule van Laplace geldt voor een dunwandige cilinder. De cervix heeft een naar verhouding klein lumen en een dikke wand, waardoor er bij dilatatie een belangrijk spanningsverloop in de wand ontstaat. Het gedeelte van de wand dat onder spanning staat definiëren we als de effectieve wanddikte (VI.2.6). De effectieve wanddikte is afhankelijk van de druk in de ballon en de geometrie van de cervix en moet derhalve in de formule van Laplace worden opgenomen. Voor berekening van de relatie tussen de druk in het lumen en de spanning in de wand, stellen we de cervix voor als twee halve cilinders, waarbij het doorsnijdingsvlak door de as van de cilinder, horizontaal ligt (Fig.VI-6). De gemiddelde spanning $\bar{S}_w$ die in de wand van de cilinder heerst is in evenwicht met de druk P in het cervixkanaal, in formule:

$$\bar{S}_w \cdot 2d \cdot L = P \cdot 2r_o L \quad \text{zodat: } P = \bar{S}_w \cdot d / r_o \quad (30)$$

- $\bar{S}_w$ = gemiddelde spanning in de wand (N/m^2)
 P = druk in het cervixkanaal (N/m^2)
 $2 r_o$ = diameter van het cervixkanaal (mm)
 L = lengte van het cervixkanaal (mm)
 d = effectieve dikte van de wand van de cervix (mm)

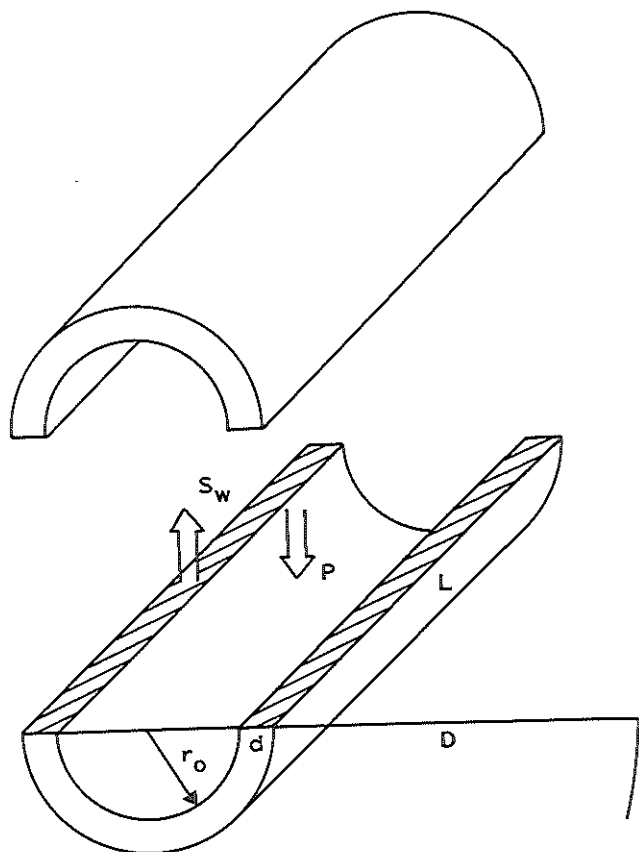


Fig. VI-6 Toepassing van de wet van Laplace op de cervix. Er is een evenwicht tussen de druk van uit het lumen op de wand en de spanning in het gearceerde gedeelte (effectieve wanddikte) van de wand.

- $\bar{S}_w$ = spanning in de wand D = totale wanddikte
 P = druk in het lumen d = effectieve wanddikte

VI.2.6. Effectieve wanddikte

Het gedeelte van de wand dat bij dilateren onder spanning komt te staan is afhankelijk van de begindiameter van het cervixkanaal en de mate waarin gedilateerd wordt. Tevens is de architectuur van de cervix en de samenstelling van het weefsel van belang. Collageen ligt in niet gerekt weefsel losser en meer gespiraliseerd dan in aangespannen weefsel.

Bij rekken is aanvankelijk weinig energie vereist. De vezels schuiven eerst over en tegen elkaar, vervolgens moet de uitrekkenende kracht de vezel-vezel interactie overwinnen. Bij nog grotere kracht of snelheid van uitrekken zullen de vezels maximaal uitrekken en ruptureren (Stegall, 1973; Stromberg en Wiederhielm, 1969). Uit deze weefseleigenschappen blijkt al dat de relatie tussen spanning en rek niet lineair kan zijn.

VI.2.7. Tangentiële spanningsgradiënt in de cervixwand

Doordat de vezels in de cervixwand niet optimaal circulair en parallel gerangschikt liggen, zullen bij dilatatie van het cervixkanaal eerst de binnenste lagen aangespannen worden.

Naar buiten toe is er een afnemende spanningsgradient (Young en Craven, 1977; Liu e.a. 1975). De spanning in de vezels die rond het cervixkanaal liggen wordt bepaald door de mate waarin zij zijn uitgerekt. Deze uitrekking kan worden bepaald door de omtrek van het cervixkanaal voor en na dilatatie te berekenen. Deze omtrek is evenredig met de diameter van het kanaal. De verhouding tussen de diameter van het cervixkanaal na uitrekking ($2R_0$) en de begindiameter ($2r_0$) is bepalend voor de tangentiële spanningsgradiënt door de cervixwand.

De spanning op een punt R_d in de cervix wordt bepaald door de afstand van dat punt tot het lumen en de verhouding R_0/r_0 waarbij de cervix beschouwd wordt een cilinder te zijn met visco-elastische eigenschappen, homogeen in opbouw en niet samen drukbaar. Doordat de tangentiële rek in het weefsel pas tot spanningsverhoging leidt, nadat de vezels optimaal in trekrichting gerangschikt liggen, resulteert drukverhoging in het cervixkanaal vooral in spanningsverhoging van de vezels die dicht om het kanaal heen liggen en tot het parallel gaan liggen van vezels die wat verder van het lumen afliggen (Fig. VI-7). In Fig. VI-7A is een kwadrant van de cervix afgebeeld, waarin P_0 de druk in het cervixkanaal weergeeft waardoor het cervixkanaal gedilateerd wordt van $2r_0$ tot $2R_0$ en de cervixwand vervormt, waardoor de diameter van de cervix toeneemt van $2r$ naar $2R$. De door de druk in het cervixkanaal veroorzaakte elastische uitrekking van de vezels in de cervix hangt af van de afstand van de vezels tot het lumen en de mate waarin gedilateerd is.

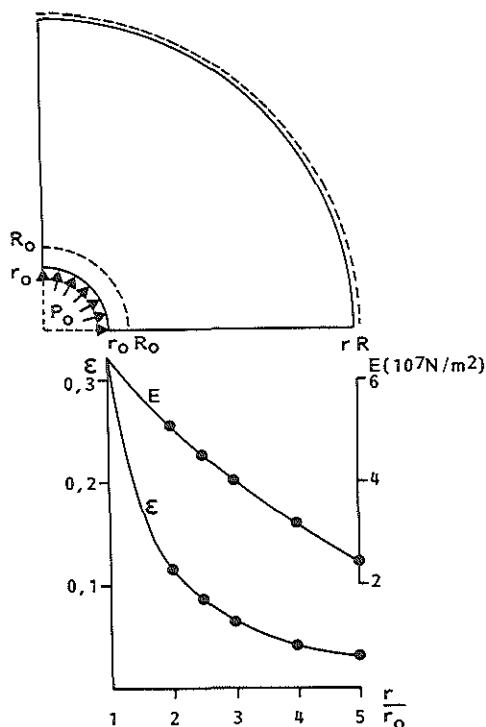


Fig.VI-7A Kwadrant cervix. Het cervixkanaal is gedilateerd van $2r_0$ tot $2R_0$. De diameter van de cervix neemt toe van $2r$ naar $2R$.

Fig.VI-7B Gradiënt relatieve tangentiële rek (ϵ) en gradiënt elasticiteitsmodulus (E) door de cervixwand. De situatie voor ϵ is getekend bij toename van de diameter van het cervixkanaal van 6 naar 8 mm.

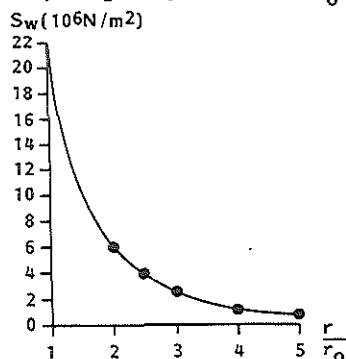


Fig.VI-7C Gradiënt tangentiële spanning:

$$S_t = \epsilon \cdot E$$

Fig.VI-7 Tangentiële spanning. Bij aanbrengen van een druk in het cervixkanaal waarbij de diameter toeneemt van $2r_0$ tot $2R_0$ is er een afnemende tangentiële rek (ϵ) van de vezels in de wand van het lumen naar de buitenste lagen (Fig.VI-7A en VI-7B). De elasticiteitsmodulus (E) neemt eveneens van binnen naar buiten af (Fig.VI-7B) zodat de spanning in tangentiële richting (S_t) in de vezels van binnen naar buiten toe nog sterker afneemt (Fig.VI-7C).

De tekening geeft de situatie weer waarin het cervixkanaal is gedilateerd van 6 naar 8 mm en de uitwendige diameter van de cervix 30 mm bedraagt. De hierbij ontstane gradiënt in de relatieve uitrekking (ϵ) van de vezels in tangentiële richting wordt in Fig. VI-7B weergegeven (Young en Craven, 1977). De sterkte van de vezels neemt af van het lumen naar de periferie (Conrad e.a. 1980, VI.2.9), waardoor eveneens een gradiënt ontstaat die kan worden uitgedrukt in de elasticiteits modulus E (Fig. VI-7B). Op de horizontale abscis wordt de straal r uitgezet, genormeerd naar de begindiameter r_0 zodat langs deze as r/r_0 wordt uitgezet. Door de elasticiteits modulus en de relatieve rek uit de grafieken onderling te vermenigvuldigen (Fig. VI-7C) wordt de gradiënt van de spanning S_t van de vezels in de wand in tangentiële richting verkregen (Wet van Hooke, $S = \epsilon \cdot E$).

Bij dilatatie van het cervixkanaal komen zoals uit de grafiek van de spanningsgradiënt in tangentiële richting blijkt, vooral de binnenste lagen van de cervix onder spanning te staan zodat de vezels die direct rond het lumen van het cervixkanaal gelocaliseerd zijn, van groot belang zijn voor de sluitfunctie van de cervix. Door Young en Craven (1977) is op grond van kracht-dilatatie karakteristieken in het in vivo en in vitro onderzoek een analyse van de spanningsgradiënt gemaakt door de cervixwand, tijdens dilatatie van 2 naar 12 mm. Per millimeter dilatatie komen ongeveer 10% van de vezels onder spanning te staan. Bij een dilatatie van 12 mm staat de gehele wand onder spanning.

VI.2.8 *Onderzoek naar de rekverdeling in de cervixwand bij het oprekken van het cervicaal kanaal met een ballon.*

Om een spanningsgradiënt door de cervix ook proefondervindelijk aannemelijk te maken hebben we in een in vitro opstelling onderzoek verricht naar de verplaatsing van de vezels in de cervixwand bij oprekken van de cervix door een in het cervixkanaal geplaatste ballon.

Methode: Uit een vers operatiepreparaat werd een 1 cm dikke schijf uit de cervix gesneden, ter plaatse van het ostium internum en evenwijdig aan een vlak loodrecht op het cervixkanaal. Door het cervixkanaal in deze schijf werd een dilatatieballon geschoven en evenwijdig hieraan werden door de wand van de cervix een aantal glas fibers van 0,05 mm dikte gestoken, zodanig dat ze met het uiteinde net uit het weefsel staken. Deze uiteinden lagen op twee elkaar loodrecht kruisende en door het middelpunt van de cervix gaande lijnen. De cervixschijf werd in een bad met fysiologisch zout geplaatst. Door de glasfibers werd een lichtbundel gestuurd die door een camera werd opgevangen, weergegeven op een monitor en vastgelegd op een videoband. Op deze wijze kon de verplaatsing van de glasfibers bij drukverhoging in de cervix via hun lichtpunten op de monitor exact worden berekend (Fig. VI.6-8).

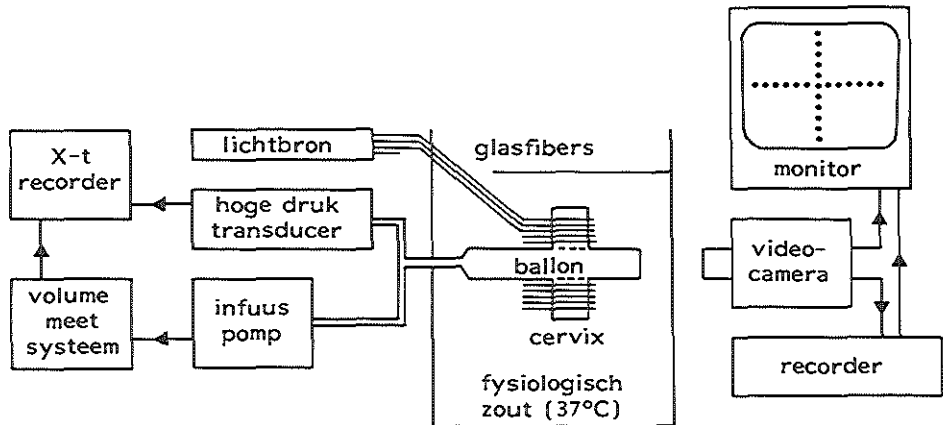


Fig.VI-8. Blokschema voor onderzoek naar verplaatsing van cervixweefsel tijdens dilatatie. Het cervixkanaal in een schijf cervixweefsel wordt gedilateerd met een ballon. Hierdoor wordt het weefsel radiaal weggedrukt. Evenwijdig aan de as van het cervixkanaal zijn glasfibers door de cervixschijf gestoken. Door oplichtende fibertips kan de verplaatsing van het weefsel in de cervix worden waargenomen en vastgelegd met een video-systeem.

Resultaat: de binnenste glasfibers lagen op 2 mm afstand van de rand van het cervixkanaal, de volgende serie lag 4 mm van de rand, de daarop volgende 6 mm en de buitenste 8 mm.

Bij een drukverhoging tot 33 kPa bleek dat alleen de binnenste rij naar buiten toe verplaatste. Bij een druk van 300 kPa verplaatste ook de volgende rij op 4 mm afstand naar perifer. Bij verdere drukverhoging tot 800 kPa bleef de onderlinge afstand tussen de laag op 6 mm en die op 8 mm gelijk en kwamen alleen de meer centrale lagen dicht bij elkaar te liggen. Voor dilatatie werd een ballon gebruikt met een diameter van 12 mm. Het cervixkanaal werd gedilateerd van 5 naar 10 mm. De buitenste ring van oplichtende fiberglas punten die aan het begin van de proef een diameter had van 21 mm was bij maximale dilatatie bij een druk van 800 kPa (8 atm) slechts 3% toegenomen.

De diameter van de binnenste ring lichtpunten nam bij 100 kPa toe van 9 tot 11,8 mm, die van de daaropvolgende ring van 13 naar 14 mm (bij 300 kPa).

Conclusie: dit onderzoek bevestigt een rekgradiënt door de cervixwand met ook bij hogere drukken in de dilatatieballon voornamelijk een toename van de omtrek en dus van de spanning van het weefsel direct aansluitend aan het cervixkanaal.

Het precieze verloop van de spanningsgradiënt in de cervixwand, vanaf het moment waarop de binnenste vezellagen visceus (of plastisch) verlengd zijn en de meer naar buiten gelegen lagen onder hogere spanning komen te staan, vormt het onderwerp van een nu voortgezet onderzoek. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Biologische en Medische Natuurkunde van de Erasmus Universiteit met door van Duyl (1981) ontwikkelde apparatuur.

VI.2.9 Anatomie en elasticiteitsmodulus van het weefsel in de cervixwand

De eigenschappen van cervixweefsel zijn afhankelijk van de lokatie van het weefsel in de cervix (Conrad, 1976; Tokarz e.a. 1980; Danforth, 1947). De sterkte van het weefsel direct rond het ostium internum is het grootst, meer naar buiten toe neemt de sterkte af tot minder dan de helft. Doorsneden boven het niveau van het ostium internum en eronder hebben eveneens minder sterke vezels. De sterkste vezels zijn gelegen in een 5 mm brede ring in het gebied van het anatomische ostium internum, direct grenzend aan het cervixkanaal. Conrad e.a. (1980) hebben de elasticiteitsmodulus bepaald van cervixweefselstrips uit het niveau van het ostium internum. Van deze strips werd een spannings-rek karakteristiek gemaakt en de elasticiteitsmodulus bepaald. Van het weefsel direct grenzend aan het cervixkanaal was $E 6,4 \times 10^7 \text{ N/m}^2$, van het middengebied was $E 4,1 \times 10^7 \text{ N/m}^2$ en van het meer perifere gebied was $E 2,4 \times 10^7 \text{ N/m}^2$ (Fig.VI-9).

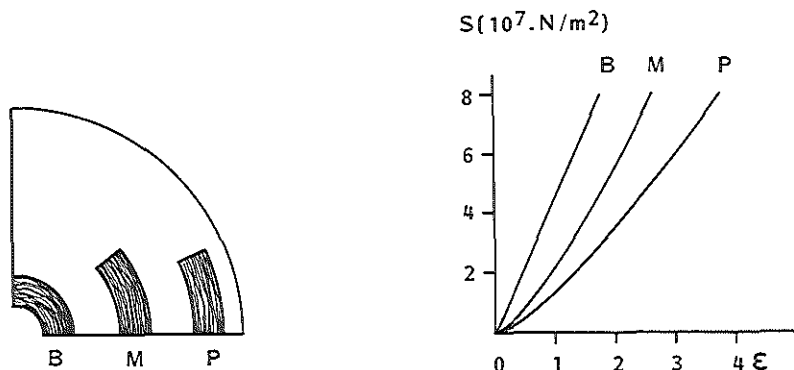


Fig.VI-9 Elasticiteitsmodulus van cervixstrips
Doorsnede van de cervix op het niveau van het ostium internum. Van cervixstrips uit de binnenste laag B, uit het midden gebied M en uit de perifere laag P werden spannings-rek diagrammen gemaakt door Conrad e.a., 1980. Het weefsel bij B was meer dan tweemaal zo sterk als het weefsel bij P.

VI.3. Mechanische modellen en dilatatie

De gemiddelde vergroting van de diameter van het cervixkanaal na een druk van 33 kPa en een relaxatietijd van 20 min, die 1.3 mm in de controlegroep en 2.3 mm in de insufficiëntie-groep bedraagt (hoofdstuk VIII, tabel VIII-5), wordt veroorzaakt door optimaal circulair en parallel gaan liggen van vezels (Stegall, 1973; Stromberg en Wiederhielm 1969). Tijdens de drukopbouw wordt de epitheel laag in het cervixkanaal platgedrukt en worden de cervixslijmklieren leeggedrukt. Bij metingen bij patienten in de ovulatieperiode is bij een beperkt aantal gevallen te zien dat slijm langs de ballon naar buiten geperst wordt. De bijdrage van deze twee factoren aan de dilatatie zal slechts gering zijn omdat de gemiddelde vergroting van de opening slechts 0,4 mm is (Tabel VIII-5), waaraan rek van de visco-elastische vezels voor een deel bijdraagt. Tijdens het relaxeren neemt de dilatatie toe door visceuze en mogelijk ook plastische verlenging. Omdat deze verlenging op korte termijn irreversibel is, zou aan het mechanische Apter model voor de cervix een plastisch element kunnen worden toegevoegd (Fig.VI-10).

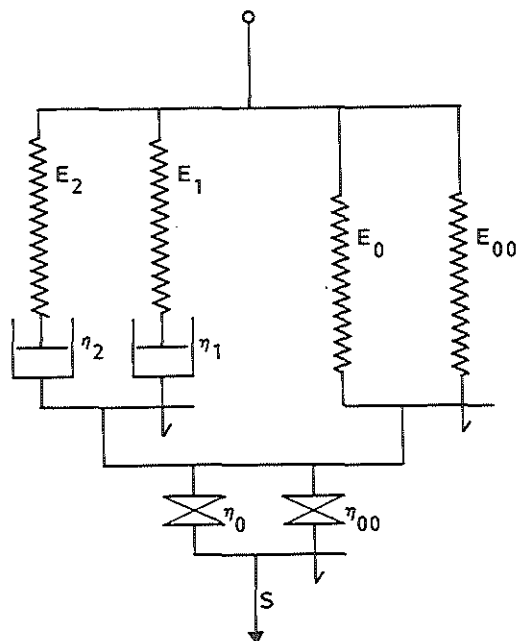


Fig. VI-10 De cervix voorgesteld door een visco-elastisch element $E_2\eta_2$ met parallel hieraan een elastisch element E_0 en in serie met dit Apter model een plastisch element η_0 om een blijvende verlenging mogelijk te maken. Parallel aan ieder element is een element met een haakje geplaatst dat de spanningsgradiënt in de cervix bij rekken aangeeft.

VI.3.1. Mechanische modellen en spanningsgradiënt in de cervixwand

Tijdens dilatatie van het cervixkanaal komt per mm dilatatie ongeveer 10% van de vezels in de wand onder spanning te staan (Young en Craven, 1977; VI.2.7.). De aangebrachte druk in het cervixkanaal brengt aan het begin van de dilatatie alleen de binnenste lagen op spanning. Pas bij grotere dilatatie openingen komen ook de meer naar buiten gelegen lagen onder spanning te staan. Deze situatie wordt in figuur VI-10 weergegeven door parallel aan de elementen een element te plaatsen met een haakje, wat eerst aanhaakt als er enige mate van dilatatie heeft plaats gevonden.

VI.3.2. Keuze van het mechanische model

Bij het bestuderen van de relaxatiecurve aan de hand van een mechanisch model heeft de minst gecompliceerde voorstelling de voorkeur. De curve wordt gemaakt bij een lage druk en de toename van de cervix diameter is gering. De effectieve wanddikte is hierdoor eveneens gering (VI.2.6). Slechts de binnenste lagen van de cervixwand komen onder spanning te staan (VI.3.1). Juist deze lagen bestaan uit het sterkste weefsel (VI.2.9). Omdat er onvoldoende gegevens zijn om het plastische element te karakteriseren, kiezen we voor een zuiver visco-elastisch model en wel het Aptermodel (VI.1.13). Het minimum aantal visco-elastische eenheden kon worden bepaald door analyse van een mathematisch model van de relaxatiecurve (Fig.VI.11; VI.2.3.).

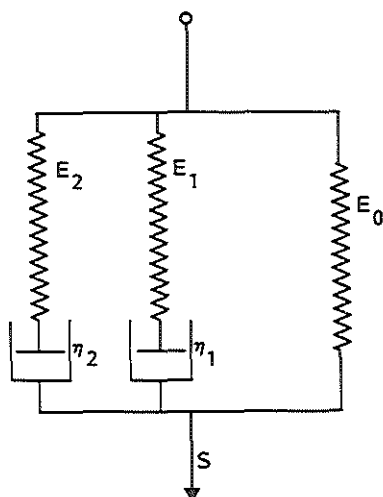


Fig.VI-11 De cervix voorgesteld door een mechanisch model met twee visco-elastische elementen $E_1\eta_1$ en $E_2\eta_2$ met parallel hieraan een veer E_0 .

VI.4. De relaxatiecurve in formule

Na invoering van de effectieve wanddikte en de keuze gemotiveerd te hebben voor het bi-exponentiële model kan formule (29) door gebruikmaking van de wet van Laplace (formule 30) als volgt geschreven worden:

$$\bar{S} = \frac{r_0}{d} (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + K) \quad (31)$$

Met (20) en (23) kunnen de formules van de elasticiteitsmoduli en de relaxatieconstanten worden opgesteld:

$$a = \epsilon E_1 = r_0 A/d \quad E_1 = r_0 A/\epsilon d \quad (32)$$

$$b = \epsilon E_2 = r_0 B/d \quad E_2 = r_0 B/\epsilon d \quad (33)$$

$$k = \epsilon E_0 = r_0 K/d \quad E_0 = r_0 K/\epsilon d \quad (34)$$

$$\alpha = E_1/\eta_1 \quad (35) \quad \beta = E_2/\eta_2 \quad (36)$$

VI.4.1. Berekening van de relatieve rek ϵ

De effectieve wanddikte bij het vervaardigen van de relaxatiecurve bij een druk van 33 kPa is gering en wel voor de controle groep 0,5 mm en voor de insufficiëntiegroep 1,4 mm (hoofdstuk VII.3). De relatieve rek kan bepaald worden, door het oppervlak van de doorsnede loodrecht op het cervixkanaal van het gebied dat onder spanning staat, aan het begin van de drukopbouw en aan het einde ervan te vergelijken. Het oppervlak van het weefsel aan het begin van de drukopbouw is:

$$\pi (r+d)^2 - \pi r^2 = \pi (2rd+d^2)$$

Het oppervlak van het weefsel bij de referentiedruk is:

$$\pi (R+d)^2 - \pi R^2 = \pi (2Rd+d^2)$$

r = straal van het kanaal aan het begin van de drukopbouw

R = straal van het kanaal bij de referentiedruk

d = effectieve wanddikte, hierbij is aangenomen dat deze bij lage drukken aan het begin en aan het einde van de drukopbouw ongeveer gelijk is.

ϵ = relatieve rek.

Het verschil tussen het oppervlak bij de referentiedruk en het oppervlak bij het begin van de drukopbouw, gedeeld door het beginoppervlak geeft de rek aan. Omdat d bij benadering voor en na rek hetzelfde blijft en in verhouding met de lengte van het weefsel erg klein is, kan de toename in het oppervlak van het weefsel, dat door de berekening lijkt te ontstaan worden verwaarloosd.

$$\epsilon = \frac{\pi(2Rd+d^2 - 2rd-d^2)}{\pi(2rd+d^2)} = \frac{2d(R-r)}{d(d+2r)} \quad \epsilon = \frac{(R-r)}{\frac{1}{2}d+r} \quad (37)$$

VI.4.2. Berekening van de viscositeitsmodulus

Bij het berekenen van de elasticiteitsmodulus in VI.1.13 is gesteld dat de bijdrage van de visceuze elementen op het moment dat de referentiedruk bereikt wordt nog nihil is omdat verondersteld wordt dat het infusievolume met een mathematische stap wordt toegevoerd. In de praktijk kost de drukopbouw een aantal seconden, in de controlegroep gemiddeld 10,2 sec. en in de groep met insufficiëntie 18,0 sec. (tabel VI-1), en is een mathematische stapfunctie niet realiseerbaar. Er wordt een fysische stapfunctie door een maximaal snelle vulling toegepast. Een correctie voor dit verschil is niet noodzakelijk omdat het relatief zeer klein is in vergelijking met de totale relaxatieduur van vaak meer dan 1200 seconden.

Tabel VI-1 Tijdsduur voor de drukopbouw van 0 tot 33 kPa.

	n	Infusietijd (sec)	
		$\bar{X}$	SE
Controlegroep	22	10,2	1,2
Insufficiëntiegroep	9	18,0	2,0

De langere vultijd in de insufficiëntiegroep wordt veroorzaakt door een grotere begindiameter van het cervixkanaal en door het visceuzer zijn van het weefsel.

Op het tijdstip $t=0$ bij het begin van de relaxatiecurve wordt de rek in het weefsel opgebracht door elastische vezels. Door visceuze verlenging neemt de elastische rek en daardoor de spanning af. Deze situatie wordt gekarakteriseerd door formule (9) en (10).

$$S_0 = \epsilon \cdot E \quad \text{en} \quad S_t = \epsilon \cdot E \cdot e^{-(E/\eta)t}$$

De spanningsafname in het weefsel wordt gekarakteriseerd door de exponent van de e-macht.

De exponent van de e-macht E_1/η_1 of E_2/η_2 is gelijk aan de relaxatie constante α of β , of aan de reciproke waarde van de tijdconstante τ_1 of τ_2 (VI.4.3.).

Met behulp van de berekende elasticiteitsmodulus kan de viscositeitsmodulus verkregen worden door deze te delen door de relaxatieconstante of door het produkt met de tijdconstante te bepalen (Coolsaet en van Duyl, 1975).

$$\eta_1 = E_1/\alpha \quad \eta_2 = E_2/\beta \quad (38)$$

$$\eta_1 = E_1\tau_1 \quad \eta_2 = E_2\tau_2 \quad \eta = E \cdot \tau \quad (39)$$

η = viscositeitsmodulus (Nsec/m²)
 E = elastisciteitsmodulus (N/m²)
 α, β = relaxatie constante (sec⁻¹)
 τ = tijdconstante (sec) $\bar{\tau}$ = gemiddelde tijdconstante (sec)

VI.4.3. Berekening van de tijdconstante

De relaxatie blijkt volgens een e-macht te dalen (VI.2.)
 Indien we deze functie uitzetten op semi-logaritmisch
 grafieken papier, ontstaat een rechte (Fig.VI-5). Deze tijds-
 functie heeft de bijzondere eigenschap dat in gelijke tijds-
 intervallen de functiewaarde met een constant percentage
 daalt. De daalsnelheid wordt bepaald door de richtingscoëffi-
 cient van de semi-logaritmisch uitgezette relaxatielijn,
 waarvoor geldt:

$$\text{tangens } \alpha = \frac{10 \log e^{-1}}{\tau} = -\frac{0,4343}{\tau}$$

Gedurende een tijdsinterval, vervalt een e-macht 63%
 ($e^0 = 1$ $e^{-1} = 0,37$ $e^{-2} = 0,135$), het verschil in niveau
 tussen opeenvolgende e-machten is 63%, Fig.VI-12 (van Duyl
 1976).

De relaxatieconstante is omgekeerd evenredig met de tijd-
 constante:

$$\alpha = 1/\tau_1 \quad \beta = 1/\tau_2 \quad (40) \quad \tau_1 = 1/\alpha \quad \tau_2 = 1/\beta \quad (41)$$

De tijdconstanten bepalen het gedrag van de exponentiële
 functie (31):

$$\bar{S} = \frac{\tau_0}{d} (Ae^{-t/\tau_1} + Be^{-t/\tau_2} + K) \quad (42)$$

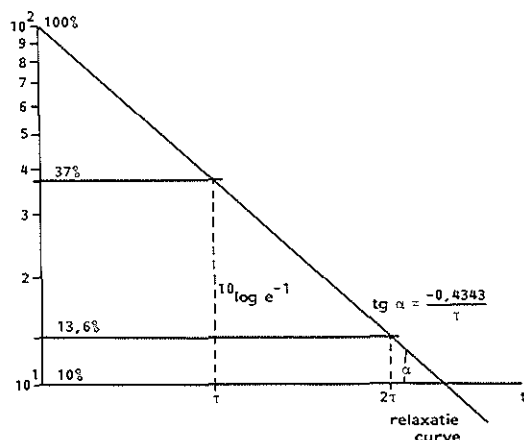


Fig.VI-12 Een e-macht
 van een relaxatie-curve
 is semi-logaritmisch uit-
 zet.
 Gedurende een tijdsinter-
 val τ vervalt een e-macht
 63%.
 De daalsnelheid wordt be-
 paald door de richtings-
 coëfficiënt van de re-
 laxatielijn, waarvoor
 geldt:

$$\text{tangens } \alpha = 10 \log e^{-1} / \tau$$

VI.4.4. Berekening van de gemiddelde tijdconstante

Het visco-elastisch gedrag van de cervix komt tot uiting in de snelheid waarmee het weefsel relaxeert. Het visco-elastisch gedrag in de 20 min. durende relaxatiecurve kan worden weergegeven door de gemiddelde tijdconstante te bepalen. Een gemiddelde tijdconstante kan worden verkregen door de bijdrage aan de relaxatie van de gezamenlijke tijdconstanten samen te nemen. τ_1 is werkzaam in het gebied voorgesteld door de coëfficiënt A en τ_2 in het gebied voorgesteld door coëfficiënt B (Fig.VI-5).

De gemiddelde tijdconstante $\bar{\tau}$ kan als volgt worden gedefinieerd:

$$\bar{\tau} = \frac{A\tau_1 + B\tau_2}{A + B} \quad (43)$$

Het gebied C waarin τ_3 werkzaam is, onmiddellijk aan het begin van de relaxatiecurve wordt buiten beschouwing gelaten omdat dit te gevoelig is voor meet en systeemfouten (VI.2.3.).

VI.4.5. Berekening van de visco-elastisciteitsfractie

In visco-elastisch weefsel is de snelheid van vervorming evenredig met de toegevoerde spanning. In de relaxatiecurve van de cervix komt het visceuze gedrag tot uiting in de componenten A en B van de relaxatiecurve, gekenmerkt door de e-machten $Ae^{-\alpha t}$ en $Be^{-\beta t}$ (Fig.VI-5). De visco-elastischeit kan worden weergegeven door het relaxerende gedeelte te relateren aan de som van dit gedeelte en de rest elasticiteit K, in formule:

$$VF = \frac{A + B}{A+B + K} \quad (44)$$

VF = visco-elastische fractie

De norm van 100% bij de referentiedruk van 33 kPa wordt bereikt door de som van A + B + C + K. Het gebied van component C onmiddellijk aan het begin van de relaxatiecurve wordt buiten beschouwing gelaten omdat dit gevoelig is voor meet- en systeemfouten en het van zeer korte duur is (VI.2.3.).

VI.4.6. Berekening van de elastische fractie

Elasticiteit is de eigenschap van een materiaal waardoor een op het materiaal inwerkende spanning resulteert in een onmiddellijke en een met de spanning evenredige vervorming welke direct verdwijnt na opheffen van de spanning. In de relaxatiecurve van de cervix is de elastische fractie nog volledig

aanwezig aan het einde van de relaxatiecurve en wordt weergegeven door het horizontaal verlopende gedeelte van de curve gekenmerkt door constante K. Om de in VI.4.5. beschreven redenen wordt component C buiten beschouwing gelaten en wordt de elastische fractie gerelateerd aan de som van de componenten A + B + K.

De elastische fractie EF in formule:

$$EF = \frac{K}{A + B + K} \quad (45)$$

EF = elastische fractie

Door deze normering is de som van de elastische en visco-elastische fractie 100 %.

In formule:

$$EF = 1 - VF \quad (46)$$

VI.5. *De tijdconstante en de elastische fractie als parameters voor het bepalen van de weefseleigenschappen van de cervix*

De cervix bestaat uit een elastische en visco-elastische fractie (EF en VF).

Binnen de VF wordt de grootte van de tijdconstante τ bepaald door zowel kwalitatieve als kwantitatieve eigenschappen van de visceuze en elastische elementen van deze fractie. Bij een groter worden van de viscositeitsmodulus η neemt de tijdconstante evenredig toe, bij afname van de elasticiteitsmodulus E neemt de tijdconstante eveneens evenredig toe (formule 39 $\tau = \eta/E$). Bij omzetting van elastisch weefsel in visco-elastisch weefsel wordt VF groter en EF kleiner.

Een visceuzer worden of zijn van het weefsel komt dus tot uitdrukking in een afname of kleiner zijn van de EF en een toename of groter zijn van de t.

De snelle component in de VF is vanwege zijn korte werkingsduur van weinig betekenis voor de sluitfunctie van de cervix, zodat ook de waarde van de tijdconstante van de snelle component van minder betekenis is dan die van de trage component.

HOOFDSTUK VII

METING VAN DE SLUITFUNCTIE VAN DE CERVIX METHODE EN MATERIAAL

VII.1. *De relaxatiecurve*

De spanning die in het weefsel ontstaat door drukverhoging door een in het cervixkanaal geplaatste ballon kan in de elastische vezels van de cervix worden gehandhaafd, doch veroorzaakt een verlenging van de visco-elastische vezels. Als de drukopbouw om de gekozen referentiedruk te bereiken in zeer korte tijd plaats vindt, begint de visco-elastische verlenging op het moment waarop de referentiedruk bereikt is. Het weefsel relaxeert en de spanning hierin neemt af waardoor de druk in de ballon daalt. Dit drukverloop kan geregistreerd worden, waardoor een relaxatiecurve ontstaat. Door de parameters van deze curve te bepalen en de geometrie van de cervix hierop te betrekken kunnen gegevens over de visco-elastische en elastische eigenschappen van de cervix, en over de grootte van de visco-elastische en elastische fractie hierin, worden verkregen.

VII.1.1. *De lengte van de relaxatiecurve*

Voor de lengte van de relaxatiecurve was in de in vitro proeven (hoofdstuk V) een tijdsduur gekozen van 10 minuten, maar tijdens het eerste gedeelte van het in vivo onderzoek bleek deze periode te kort, vooral bij de insufficiënte cervix en in geval van graviditeit. Het duurde dan veelal 20 minuten voordat de curve als teken van beëindigde relaxatie, horizontaal ging verlopen. Bij deze gevallen bleek eveneens dat de gekozen vulsnelheid om de referentiedruk van 33 kPa (250 mmHg) te bereiken te gering was. De diameter van het cervixkanaal was bij cervix-insufficiëntie en in de zwangerschap gemiddeld groter dan die van de normale cervix buiten de zwangerschap zodat de vulling relatief lang duurt (Tabel VIII-2 en VIII-3). Het cervixweefsel had tijdens de langzame drukopbouw gelegenheid om al wat te relaxeren zodat een gedeelte van de visceuze weerstand niet in de verkregen relaxatiecurve vertegenwoordigd was. In het tweede gedeelte van het in vivo onderzoek werd daarom een zo snelle infusietijd gekozen dat deze de betekenis kreeg van een mathematische stap (VII.4.2.): op het moment dat de referentiedruk bereikt werd, had er nog geen visceuze verwijding van de cervix plaats gevonden. De lengte van de relaxatiecurve werd in het tweede gedeelte van het in vivo onderzoek verdubbeld door een tijdsduur van 20 minuten te kiezen.

VII.1.2. *Het infusievolume en de referentiedruk*

De ballon wordt gevuld met fysiologisch zout. Het infusie volume is gedefiniëerd als de vulling die nodig is, om in de in het cervixkanaal geplaatste ballon de referentiedruk te bereiken. De referentiedruk is de druk die in de ballon als standaard wordt aangebracht bij het begin van de relaxatie. Voor de hoogte van de referentiedruk is 33 kPa (250 mmHg) gekozen omdat deze druk ruim boven de druk van 2,6 kPa ligt die nodig is om de weerstand in de vulcatheters naar de ballon en naar de druktransducers te overwinnen (VI.2.2) en om de ballon de contouren van het cervixkanaal te laten volgen. Deze druk is hoog genoeg om het cervixweefsel op te spannen zoals blijkt uit de relaxatiecurve en uit de toename van de diameter van het cervixkanaal tijdens de relaxatie. De referentiedruk is anderzijds ook laag genoeg om in de curve reacties op de ballondruk zoals door uterus contracties tot uiting te laten komen.

VII.1.3. *Het relaxatievolume*

Na 20 minuten relaxatie wordt de druk in de ballon weer op het uitgangsniveau van 33 kPa gebracht door de ballon met fysiologisch zout bij te vullen. Het hiervoor benodigde volume noemen we het relaxatievolume en is gelijk aan het verschil in inhoud van het cervixkanaal voor en na de relaxatie. Het relaxatievolume is afhankelijk van de weefsel-eigenschappen van de cervix en groter naarmate het weefsel visceuzer is. Als de geometrie van het cervixkanaal bekend is kan de verandering van de diameter van de cervix door de relaxatie uit het relaxatievolume berekend worden.

VII.1.4. *Het dilatatievolume en het restvolume*

Na bijvullen van de ballon met het relaxatievolume is de druk in de ballon weer 33 kPa. Vervolgens wordt overgeschakeld op de hoge druk transducer (hoofdstuk IV) en wordt de druk in de ballon op 100 kPa (1 atm) gebracht, waarna 1 minuut wordt gewacht om het weefsel te laten uitrekken. Deze druk van 100 kPa werd als standaard proefdruk gekozen omdat tijdens meting, van patienten met een voor cervixinsufficiëntie verdachte anamnese uit het vulvolume bleek, dat het cervixkanaal bij deze druk al sterk dilateerde. Uit het in vitro onderzoek was gebleken dat er in de normale cervix een druk van minstens 500 kPa vereist is om deze te dilateren (hoofdstuk V). Door als proefdruk 100 kPa te kiezen ontstaat een diagnostisch belangrijk verschil tussen de twee groepen (VIII.2.1). Indien alleen de weefseleigenschappen van de cervix onderzocht worden, en geen dilatatie nodig is, wordt de ballon na de proefdruk van 100 kPa uit de cervix getrokken en bepaald hoeveel fysiologisch zout er aan de ballon moet

worden toegevoegd om de druk weer op 100 kPa te brengen. Dit restvolume is het verschil tussen de actueel weggedrukte en de weggedrukte hoeveelheid cervixweefsel, dus een maat voor het niet weggedrukte cervixweefsel. Als de geometrie van het cervixkanaal bij toepassing van een ballondruk van 100 kPa bekend is kan uit het naar de ballon toegevoerde volume de diameter van het cervixkanaal worden berekend. Direct nadat de ballon uit het cervixkanaal is getrokken wordt de diameter van het ostium internum gemeten door te bepalen welke maximum diameter van een Hegarstift nog zonder weerstand het cervixkanaal kan passeren.

VII.1.5. *Procedure bij dilatatie*

Indien na de meetprocedure ook dilatatie gewenst is om een diagnostische of therapeutische curettage te verrichten of om intra-uteriene ingrepen mogelijk te maken, wordt de druk die bij de meetprocedure op 100 kPa is gebracht in stappen van 100 kPa naar 500 kPa gebracht. Door de druk in stappen te verhogen wordt een dilatatiecurve verkregen en kan worden nagegaan bij welke drukniveaus en in welke mate een bepaalde cervix dilateert. Dit kan worden gedaan door de dilatatiecurve te vergelijken met de karakteristieken van de balloncurve. Na het bereiken van de druk van 500 kPa wordt de ballon uit het cervixkanaal getrokken, de druk die na het terugtrekken in de ballon heerst geeft al aan in hoeverre de cervix gedilateerd is. Het restvolume dat toegevoegd kan worden aan de ballon om de druk weer op 500 kPa te brengen geeft ook aan in hoeverre de cervix gedilateerd is. Met een Hegarstift kan de verkregen dilatatie opening worden gecontroleerd.

VII.1.6. *Maximum intra-cervicale druk bij dilatatie met de ballon*

Uit de dilatatie-experimenten in het in vitro onderzoek bleek dat een intra-cervicale ballondruk van 500 kPa voldoende is om een dilatatie van 7 of meer millimeter te realiseren (hoofdstuk V). Omdat voor de meeste diagnostische of therapeutische ingrepen in de niet zwangere uterus een diameter van minimaal 7 mm gewenst is werd ook in het in vivo onderzoek gekozen voor een dilatatie onder een druk van maximaal 500 kPa. In de praktijk bleek deze druk goed te voldoen, in alle gevallen werd een adequate dilatatie opening verkregen (Tabel VIII-2).

VII.1.7. *Het infusievolume als fysische stapfunctie*

Om de visceuze fractie in het cervixweefsel maximaal vertegenwoordigd te laten zijn in de relaxatiecurve, zodat bij analyse van de curve geen rekening hoeft te worden gehouden met eventuele relaxatie tijdens de drukopbouw, moet deze tot de referentiedruk van 33 kPa, theoretisch met een mathematische stap plaatsvinden. Dit houdt in dat de drukopbouw in een tot

nul seconde naderende tijd zou moeten plaatsvinden. De in de praktijk snelst haalbare vulling is een fysische stapfunctie. Bij grotere infusiesnelheid neemt de weerstand in het cathetersysteem, waardoor de ballon gevuld wordt, sterk toe. Het gevolg hiervan is dat bij stoppen van de infusie, een drukverval optreedt, waarvan de grootte afhankelijk is van de weerstand tijdens de vulling. Dit drukverval is ongewenst omdat de referentiedruk en de daarmee samenhangende referentiespanning in het weefsel dan niet bereikt wordt. De maximale infusiesnelheid is hierdoor gelimiteerd. Bij een infusiesnelheid van 5,5 ml/min werd een zeer korte vultijd verkregen (Tabel VI-1) en was het drukverval in de ballon na het stoppen van de infusie 2,7 kPa. Deze terugval in druk werd niet gecorrigeerd met betrekking tot de referentiedruk van 33 kPa maar als een constante factor in alle curves geaccepteerd.

VII.2. *Analyse van de relaxatiecurve*

In hoofdstuk VI is de relaxatiecurve van de cervix mathematisch geanalyseerd met behulp van de grafische methode en werd aan de hand van mechanische modellen van de cervix het visco-elastisch gedrag weergegeven door de som van twee e-machten en een constante. Twee andere methodieken om de relaxatiecurve te analyseren zijn analyse door een computer en analyse door elektronische simulatie van de curve.

VII.2.1. *Analyse met de grafische methode*

De grafische methode zoals gedemonstreerd in Fig. VI-5 is arbeidsintensief. Bij deze methode wordt de relaxatiecurve van lineair grafieken papier overgezet op semi-logaritmisch papier nadat het niveau van de rest-elasticiteit is afgetrokken. De restelasticiteit is de zuivere elasticiteit die aanwezig blijft zolang de spanning gehandhaafd wordt. Het niveau ervan wordt geschat door op het oog de staart van de relaxatiecurve te extrapoleren. Omdat deze schatting niet bij alle curves even gemakkelijk is, ontstaat mogelijk een foutenbron die deze methode minder gewenst maakt. Door de staart van de op semi-logaritmisch papier uitgezette curve wordt een rechte getrokken. Het hoogteverschil van de curve met deze rechte lijn wordt als een nieuwe curve uitgezet. Deze handelswijze moet nog een of tweemaal herhaald worden totdat de oorspronkelijke curve volledig door e-machten gedekt wordt. Het trekken van lijnen door niet exact op een lijn liggende punten kan eveneens een foutenbron opleveren. De visuele samenhang van de afzonderlijk geanalyseerde exponenten gaat verloren. Een voordeel van de grafische methode is dat artefacten en op de curve gesuperponeerde contracties buiten beschouwing kunnen worden gelaten. De beschreven foutenbronnen en de bewerkelijkheid maken de grafische handbewerking minder geschikt om bij grote groepen toe te passen.

VII.2.2. *Analyse met een computer*

Een voor de hand liggende methode is analyse van de relaxatie-curve met behulp van een computerprogramma. Met een digitale computer kan een curve, bestaande uit de som van twee of drie e-machten en een constante, passend gemaakt worden met in het geheugen aanwezige curves door het oppervlakte-verschil tussen de aangeboden curve en de in het geheugen aanwezige curve zo klein mogelijk te maken. Deze methode is goed bruikbaar bij onderzoek naar visco-elastischeiteit van weefselstrips, omdat de curve vrijgehouden kan worden van spontane en tonische contracties en van artefacten door beweging (Kirkegaard, 1970).

Voorals er langdurige of frequente contracties op de relaxatiecurve gesuperponeerd zijn is de computer minder goed bruikbaar om de artefacten en contracties buiten beschouwing te laten: deze zijn in het in vivo onderzoek onvermijdelijk (Coolsaet en van Duyl e.a. 1975).

VII.2.3. *Analyse met een curve-simulator*

Contracties en bewegingsartefacten beïnvloeden het strakke verloop van de relaxatiecurve; zij zijn met het blote oog gemakkelijk te herkennen en te corrigeren. Op de afdeling Biologische en Medische Natuurkunde van de Erasmus Universiteit werd in samenwerking met de Technische Hogeschool in Delft een curve-simulator ontwikkeld (van der Zwart, 1973; van Duyl 1978). De analyse is gebaseerd op simulatie van de gemeten curve door een elektronisch model. Een geheugen wordt gevoed met de gemeten relaxatiecurve en op een monitor afgebeeld.

Door de curve-simulator wordt een tweede curve op het scherm van de monitor gegenereerd, die precies passend gemaakt kan worden op de relaxatiecurve door de standen van de potentiometers van de curve-simulator zodanig aan te passen dat de curves op het oog over elkaar heen vallen. Ook kan dit gebeuren door de oppervlakte van het gebied tussen de twee curves -die op een meter wordt aangegeven- zo klein mogelijk te maken. De parameters van de geanalyseerde relaxatiecurve zijn direct van de potentiometerstanden af te lezen en geven de waarden aan van de coëfficiënten en exponenten van de betreffende curve. Bij het aanwezig zijn van contracties of bewegingsartefacten op de relaxatiecurve kan de gesimuleerde curve zodanig op het oog gecorrigeerd worden dat een strakke lijn ontstaat met een multi-exponentieel verloop.

VII.2.4. *Werkwijze met een curve-simulator en reproduceerbaarheid van de resultaten*

Het passend maken van de gesimuleerde curve op de relaxatiecurve kan door toepassing van deze vorm van "peeling" techniek binnen een minuut geschieden (Perl, 1960). Het passend maken

moet bij de staart van de curve beginnen, omdat het al dan niet horizontaal lopen hiervan aangeeft of de relaxatie al ten einde is of dat er nog visco-elastisch weefsel relaxeert.

In het eerste geval kan de potentiometerknop die de elastische component aangeeft, zodanig ingesteld worden dat de gesimuleerde curve met de staart van de relaxatiecurve samen valt, in het tweede geval wordt de gesimuleerde lijn er iets onder geplaatst. Vervolgens wordt het middenstuk van de gesimuleerde curve over de relaxatiecurve gefit; dit is de trage component van de curve. Deze component kan met twee potentiometers gegenereerd worden, de ene geeft coëfficiënt A aan en de andere tijdconstante T_1 . Vervolgens wordt op dezelfde wijze de snelle component met coëfficiënt B en tijdconstante T_2 passend gemaakt. Zonodig worden de potentiometers nog iets bijgedraaid voor een maximaal goed resultaat. Op de curve-simulator is nog een derde set potentiometers beschikbaar voor een nog snellere component doch hiervan hoefde geen gebruik te worden gemaakt omdat de curve met vijf potentiometers volledig gefit kan worden. Op de beschreven wijze is de reproduceerbaarheid van genoemde parameters groter dan 96% (van Duyl, 1978). Bij toetsing van de reproduceerbaarheid in het eigen materiaal bleek dat als de gesimuleerde curve tegen de onderrand van de relaxatiecurve geplaatst werd, de intra-observer variatie onder de 5% lag. Het invoeren van de relaxatiecurve in het geheugen van de curve-simulator vanaf een cassetteband duurt 2 minuten omdat het bandje tienmaal versneld kan worden afgedraaid.

VII.2.5. *Vergelijking van de grafische handmethode en simulatiemethode*

De met de grafische handmethode berekende waarden voor A, B, K, T_1 en T_2 werden voor drie curves vergeleken met de waarden, verkregen met de curve-simulator. De verschillen tussen de twee methoden bleken voor alle waarden minder dan 10% te zijn. De curves zijn aselekt gekozen uit de controlegroep, de insufficiënte groep en de gravide groep (cases 140, 147 en 156). Van de in Fig. VI-4 afgebeelde curve volgt hier als voorbeeld de berekening van de parameters van deze relaxatiecurve en de hieruit berekende visco-elastische eigenschappen.

VII.2.6. *Berekening van de intra-luminale drukcomponenten*

In Fig. VI-4 is de restelasticiteit K:

$$K = 50 \text{ mmHg} = 50 \cdot 133 \text{ Pa} = 6,7 \cdot 10^3 \text{ N/m}^2$$

A en B zijn in Fig. VI-5 af te lezen:

$$A = 75 \text{ mmHg} = 1 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2. \quad B = 54 \text{ mmHg} = 7,2 \cdot 10^3 \text{ N/m}^2.$$

De met de curve-simulator verkregen standen van de potentiometers voor A, B en K zijn: 311, 217 en 186.

$$K = 0,186.33 \text{ kPa} = 6,13.10^3 \text{ N/m}^2$$

$$A = 10,3.10^3 \text{ N/m}^2 \quad B = 7,16.10^3 \text{ N/m}^2$$

De verschillen tussen beide methoden zijn voor K 9%, voor A 3% en voor B 1%.

VII.2.7. Berekening van de tijdconstanten

In het voorbeeld in Fig.VI-5 is het tijdsinterval waarin een e-macht 63% vervalt voor de trage component als volgt te berekenen:

de waarde van coëfficiënt A is 75 mmHg, de waarde na 63% verval is $0,37 \times 75 = 28 \text{ mmHg}$. De hierbij behorende lengte voor berekening van de tijdconstante is 244 mm. De papiersnelheid v is 25 mm/min; $v = 1 \text{ mm}/2,4 \text{ sec}$.

$$\tau_1 = 244 \times 2,4 = 587 \text{ sec}, \bar{\tau} = 376 \text{ sec (met formule 43)}$$

Op dezelfde wijze kan van de snellere componenten de tijdconstante berekend worden: $B = 54 \text{ mmHg}$; $\tau_2 = 82 \text{ sec}$.

$$C = 72 \text{ mmHg}; \tau_3 = 12 \text{ sec}.$$

De met de curve-simulator verkregen waarden zijn:

$$\tau_1 = 620 \text{ sec}; \tau_2 = 75 \text{ sec}; \bar{\tau} = 396 \text{ sec}.$$

De verschillen tussen beide methoden zijn voor τ_1 6%; τ_2 9% en voor $\bar{\tau}$ 5%.

VII.2.8. Berekening van de visco-elastische eigenschappen uit de parameters van de relaxatiecurve

Als voorbeeld worden weer de gegevens van casus 147 uit Fig. VI-5 gebruikt. De druk in de ballon wordt op de referentiedruk van 33 kPa gebracht. Deze druk roept in het weefsel bij verwaarlozen van het verlies in snelle component C een spanning op van:

$$S_w = P \cdot r_o/d \quad (30) \quad S_w = 33.10^3 \cdot 2,15/1,4 = 5,1.10^4 \text{ N/m}^2$$

d = effectieve wanddikte (VII.3)

r_o = halve diameter cervixkanaal (Tabel VIII-5)

R = halve diameter cervixkanaal na oprekken (Tabel VIII-5).

De relatieve rek: $\epsilon = (R-r)/(\frac{1}{2}d+r) = (2,7-2,15)/(0,7+2,15) = 0,19$. (formule 37).

De elasticiteitsmoduli zijn: (formule 32-34):

$$E_o = K \cdot r_o/\epsilon d = K \cdot 8,1 = 4,9.10^4 \text{ N/m}^2$$

$$E_1 = 8,3 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2 \quad E_2 = 5,8.10^4 \text{ N/m}^2$$

De viscositeitsmoduli zijn: (formule 38-39)

$$\eta_1 = E_1 \tau_1 = 8,3 \cdot 10^4 \cdot 620 = 5,1 \cdot 10^7 \text{ Nsec/m}^2 \quad \eta_2 = 4,4 \cdot 10^6 \text{ Nsec/m}^2$$

De gemiddelde elasticiteits- en viscositeitsmodulus van deze curve is: (formule 1 en 39)

$$S_\omega = \epsilon \bar{E} \quad \bar{E} = 5,1 \cdot 10^4 / 0,19 = 2,7 \cdot 10^5 \text{ N/m}$$

$$\bar{\eta} = \bar{E} \cdot \bar{\tau} = 2,7 \cdot 10^5 \cdot 396 = 1,1 \cdot 10^8 \text{ Nsec/m}^2$$

Na 20 minuten relaxatie ($t=1200 \text{ sec}$) is de restspanning in het weefsel: (formule 42)

$$\begin{aligned} S_1 &= \frac{r_0}{d} (Ae^{-t/\tau_1} + Be^{-t/\tau_2} + K) \\ &= 1,54 (1,5 \cdot 10^3 + 7,9 \cdot 10^{-4} + 6,1 \cdot 10^3) \\ &= 1,54 \cdot 7,6 \cdot 10^3 = 1,2 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2. \end{aligned}$$

De "snelle" exponentiële functie Be^{-t/τ_2} heeft op $t=1200 \text{ sec}$ geen betekenis meer.

De trage visco-elastische component A heeft op $t=1200 \text{ sec}$ nog 15% van zijn beginwaarde en is dus voor 85% gerelaxeerd. De gekozen relaxatietijd van 20 minuten is bij deze curve dus voldoende lang om een goede indruk te krijgen van de visco-elastische eigenschappen omdat ook het meest traag relaxerende gedeelte bijna volledig gerelaxeerd is.

De tijdsafhankelijke eigenschappen van de cervix kunnen zowel in de tijdconstante als de relaxatieconstante worden uitgedrukt. De relaxatieconstante is de reciproke waarde van de tijdconstante (formule 40):

$$\alpha = 1/T_1 = 0,0016 \text{ sec}^{-1} \quad \beta = 0,0133 \text{ sec}^{-1}.$$

VII.2.9. Berekening van de visco-elastische fractie

De visco-elastische fractie VF kan met formule 44 worden berekend uit de potentiometerstanden van de curve-simulator.

$$VF = (A+B)/(A+B+K) = 528/714 = 74\%.$$

De elastische fractie EF is met formule 45 of 46: 26%.

VII.3. Berekening van de effectieve wanddikte

In onderdeel VI.2.7. is gebleken dat per millimeter dilatatatie, ongeveer 10% van de vezels in de cervixwand onder spanning komt te staan. Tijdens het opbouwen van de referentiedruk van 33 kPa dilateerde de cervix in de controlegroep gemiddeld van 4,0 naar 4,4 mm en in de insufficiënte groep van 4,3 naar 5,4 mm (Tabel VIII-5). Bij een gemiddelde diameter van de cervix van 30 mm en een cervixkanaal van 4 mm is de gemiddelde wanddikte 13 mm. Bij iedere millimeter toename van de diameter van het cervixkanaal komt dus 1,3 mm van de wand onder spanning te staan. In de controlegroep is de toename van de diameter tijdens de drukopbouw slechts 0,4 mm en is de effectieve wanddikte $0,4 \cdot 1,3 = 0,5$ mm, in de insufficiënte groep is de effectieve wanddikte $1,1 \cdot 1,3 = 1,4$ mm.

VII.4. Selectie van patienten en proefpersonen

Het onderzoek werd verricht bij patienten die de polikliniek Gynaecologie bezochten van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt en na een "informed consent" over de methodiek, doelstelling en risico's van de cervixmeting, mee wilden doen. In aanmerking kwamen alle patienten bij wie een therapeutische of diagnostische curettage gewenst was en alle patienten bij wie verdenking bestond op cervixinsufficiëntie. Deze laatste groep bestond ook uit patienten die van elders kwamen met de vraagstelling de cervixfunctie te beoordelen. De patienten zijn genummerd naar volgorde van binnenkomst. Een aantal patienten werd verscheidene keren gemeten om het herstel van de cervix na zwangerschap te vervolgen.

VII.4.1. Samenstelling van de onderzochte groepen

In totaal werden 168 patienten onderzocht (Tabel VII-1). Bij de eerste 81 patienten werd een langzame infusietijd gebruikt en werd de relaxatie gedurende slechts 10 minuten beoordeeld. Van deze groep kon de relaxatiecurve als zodanig niet voor verwerking met de curvesimulator gebruikt worden vanwege informatieverlies tijdens de vulfase van de ballon (VII.1.7.).

In deze groep kon wel de invloed van pariteit, zwangerschapsduur, hormonale status en van de geometrie op de dilateerbaarheid van de cervix worden onderzocht. Ook werd informatie verkregen over het effect van lokaal anesthesie tijdens dilatatatie van de cervix (hoofdstuk VIII). In de hierna gemeten groep van 87 patienten kon door analyse van de relaxatiecurve informatie worden verkregen over de visco-elastische eigenschappen van de cervix. De samenstelling van de groepen is gegeven in Tabel VII-1.

Tabel VII-1. Samenstelling van de op cervixweerstand gemeten groepen patienten.

Relaxatiecurve	10 min. n	20 min. n	totaal
<u>Controle groep</u>			
fertiel, niet zwanger	31	20	51
post-menopausaal	13	5	18
<u>Insufficiënte groep</u>			
onbehandeld	2	9	11
behandeld met cerclage	8	19	27
hyperreactieve uterus		3	3
korte cervix	1	1	2
onbehandeld, meting postpartum	2		2
Partus praematurus	1	2	3
Habituele abortus	2	3	5
Uterus bicornis	2	2	4
Zwangerschap tot 16 weken	10	18	28
Abortus incompletus		5	5
Meting kort postpartum	9		9
	<u>81</u>	<u>87</u>	<u>168</u>

VII.5. *Informed consent*

Nadat in de in vitro pilot-study in meer dan 180 operatie-preparaten dilatatie van het cervixkanaal had plaatsgevonden met de ballonmethode zonder dat zich technische complicaties voordeden en uit het histologisch onderzoek was gebleken, dat ballondilatatie minder traumatiserend op de cervix werkt dan Hegardilatatie, vonden wij het verantwoord en aangewezen deze methode poliklinisch voor diagnostische en therapeutische doeleinden te gaan toepassen. Het onderzoek werd uitgevoerd in overeenstemming met de verklaring van Helsinki.

Aan elke patiente werd de vrije keus gelaten of ze met de ballonmethode behandeld wilde worden of de voorkeur gaf aan een van de conventionele methoden. De patienten werden uitvoerig geïnformeerd over de verschillende methodieken met hun voor- en nadelen en mogelijke risico's. De patientengroep bestond voor een gedeelte uit patienten die hun fertiele periode al hadden afgesloten door bijvoorbeeld sterilisatie, of kort tevoren op normale wijze waren bevallen. Deze patienten hadden geen persoonlijk belang bij het onderzoek maar verklaarden zich gaarne bereid om als referentie te dienen zófat de invloed van zwangerschap, van cerclage en van de invloed van de tijdsduur na de laatste zwangerschap op de visco-elastische eigenschappen van de cervix bestudeerd kon worden.

HOOFDSTUK VIII

DE SLUITFUNCTIE VAN DE CERVIX RESULTATEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK

VIII.1. *Het effect van lokaal anesthesie tijdens dilatatie*

Om het effect van lokaal anesthesie te kunnen beoordelen werd "haphazard" aan de eerste 88 patienten bij wie een dilatatie van de cervix noodzakelijk was, of geen anesthesie of paracervicaal block of intra-uterien lidocaïnegelei gegeven. De patienten werd zowel tijdens de dilatatie als tijdens de curettage naar de pijnlijkheid van de ingreep gevraagd. De pijnsensaties werden in drie categoriën ingedeeld: geen pijn, matig pijn en veel pijn. De groep bestond uit 17 zwangeren en 71 niet-zwangeren. De zwangeren kwamen niet in aanmerking voor lidocaïnegelei omdat voor deze techniek een leeg cavum vereist is. In Tabel VIII-1 is het resultaat van pijnbeleving per groep weergegeven.

Tabel VIII-1. Pijnbeleving tijdens dilatatie van de cervix met een ballon en tijdens curettage. Onderzocht werden 17 zwangeren en 71 niet-zwangeren. De patienten kregen of een paracervicaal block (PCB), of lidocaïnegelei (Gel) of geen anesthesie.

Dilatatie	Niet-zwangeren			Zwangeren	
	Anesthesie				
	PCB	Gel	Geen	PCB	
Pijn					
Geen	2(12%)	13(54%)	6(20%)	1(9%)	3(50%)
Matig	13(76%)	10(42%)	23(77%)	7(64%)	3(50%)
Veel	2(12%)	1(4%)	1(3%)	3(27%)	0(0%)
	<u>17</u>	<u>24</u>	<u>30</u>	<u>11</u>	<u>6</u>

Curettage:

Pijn					
Geen	3(18%)	11(46%)	7(23%)	4(36%)	3(50%)
Matig	9(53%)	9(38%)	18(60%)	6(55%)	3(50%)
Veel	5(29%)	4(17%)	5(17%)	1(9%)	0(0%)
	<u>17</u>	<u>24</u>	<u>30</u>	<u>11</u>	<u>6</u>

In de niet-zwangere groep had 54% van de patienten geen pijn tijdens dilatatie van de cervix met de ballon als tevoren een paracervicaal block (PCB) was gegeven. Met lidocaïnegelei (Gel) had 20% geen pijn tijdens dilatatie. In de groep zonder anesthesie had slechts 12% geen pijn. PCB gaf een significant betere werking bij dilatatie dan Gel of geen

anesthesie (χ^2 toets, $P < 0,01$). Bij curettage van de niet-zwangere groep had 46% na PCB geen pijn, na Gel had 23% geen pijn, zonder anesthesie had 18% geen pijn; het verschil tussen de groepen bleek echter niet significant.

In de zwangere groep hadden de patienten bij dilatatie met de ballon en na curettage door toedienen van een PCB minder pijn, dan wanneer geen anesthesie werd gegeven. De verschillen bleken echter, waarschijnlijk door de kleine aantallen niet significant.

Van de in totaal 28 patienten die geen lokaal anesthesie kregen, hadden 25 patienten pijn tijdens dilatatie, doch geen van hen wenste secundair gebruik te maken van een PCB.

Gezien de significant betere resultaten van PCB in de niet-zwangere groep werd in het vervolg van het onderzoek bij dilatatie PCB gegeven. In de zwangerschap is de cervix gemakkelijker te dilateren dan er buiten en kan dilatatie met een ballon ook zonder anesthesie verricht worden. De indruk bestaat echter dat PCB de ingreep minder onaangenaam maakt.

VIII.2.1. *Diameter van het cervixkanaal in de controlegroep en in de insufficiënte groep*

Op basis van de in vitro gevonden relatie tussen het infusievolume van de ballon en de diameter van het cervixkanaal kan in vivo uit het benodigde infusievolume de diameter van het betrokken cervixkanaal afgeleid worden (IV.10.3). De gegevens over infusie-, relaxatie-, dilatatie- en restvolume en de daarbij berekende en gemeten diameters van het cervixkanaal van de controle en insufficiënte groep zijn samengevat in Tabel VIII-2 en VIII-3.

In Tabel VIII-4 zijn de gemiddelde volumina gegeven die werden gebruikt voor drukopbouw in de ballon tijdens het maken van de relaxatiecurve en bij dilatatie. Op de in IV.10.2 beschreven wijze zijn de diameters van de ostia van de cervix tijdens de cervixmeting berekend en samengevat in Tabel VIII-5. De gemiddelde diameter van het ostium internum in de controlegroep en de insufficiëntiegroep verschilden significant bij een druk van 100 kPa (toets van Wilcoxon, $P < 0,05$). De gemiddelde diameter van het cervixkanaal in de insufficiënte groep bij 100 kPa ($n=14$) verminderd met tweemaal de standaardafwijking, geeft de waarde van 8,3 mm. Van de waarden van de diameter van het ostium internum in de controlegroep ($n=22$) lag 95% bij de proefdruk van 100 kPa onder de 8 mm, zodat deze waarde als de grens beschouwd kan worden tussen de controle en de insufficiënte groep.

Tabel VIII-2 Infusievolume van 22 patienten uit de controlegroep (in vivo). Gegeven is het volume om de referentiedruk van 33 kPa te bereiken, het suppletievolume na 20 minuten relaxatie, het volume om de proefdruk van 100 kPa te bereiken, de met een Hegarstift gemeten begindiameter en de diameter bij 500 kPa. De diameter bij 100 kPa is berekend uit het ballonvolume bij die druk.

Vivo no	Infusievolume in ml				diameter in mm		
	Leef- tijd	0-33 kPa	na re- laxatie	33-100 kPa	0 kPa	100 kPa	500 kPa
75	26	1.7	0.8	0.9	5	7.4	10
78	28	0.8	0.9	0.9	5	6.3	9
79	52	0.9	0.4	0.9	5	5.8	7
80	35	1.0	0.4	0.8	5	5.6	9
81	22	0.9	0.5	1.2	4	6.3	7
84	27	0.9	0.8	1.0	5	6.5	7
85	43	0.6	0.3	0.7	5	4.6	7
89	63	2.6	0.6	0.8	6	8.2	10
91	28	1.1	0.7	1.2	5	6.8	8
92	43	0.6	0.5	1.2	5	5.9	9
95	50	1.0	0.8	0.8	5	6.3	7
96	49	1.8	0.8	1.1	6	7.9	11
100	43	0.6	0.6	1.2	4	5.8	7
110	53	1.4	0.7	0.9	5	7.0	8
112	60	1.4	0.6	1.2	5	7.2	8
116	47	2.0	0.8	0.6	5	7.5	11
118	26	1.4	0.9	0.9	5	7.2	8
125	26	1.1	1.0	0.8	5	6.8	9
126	49	2.3	0.5	0.9	5	7.9	8
133	46	0.6	0.3	0.7	4	4.3	7
139	31	1.2	0.6	1.2	5	6.8	8
140	53	0.6	0.3	0.8	4	4.3	7
$\bar{X}$		1.2	0.6	0.9	4.9	6.5	8.3
SE		0.12	0.04	0.04	0.11	0.23	0.28

Tabel VIII-3. Infusievolumina van 9 patienten uit de nog niet behandelde insufficiëntiegroep. Gegeven is het volume om de referentiedruk van 33 kPa te bereiken, het suppletievolume na 20 minuten relaxatie, het volume om de proefdruk van 100 kPa te bereiken, het restvolume om de ballon nadat deze uit de cervix getrokken is weer op 100 kPa te brengen, de met een Hegarstift gemeten begindiameter en de diameter bij 100 kPa en de uit de volumina berekende diameter bij (100) kPa.

Vivo no	leef-tijd	Infusievolume in ml				diameter in mm		
		0-33 kPa	na re-laxatie	33-100 kPa	rest-vol.	0 kPa	100 kPa	(100) kPa
76	27	1.6	0.9	1.3	0.6	5	10	(9.6)
83	26	1.7	0.9	1.0	0.7	5	10	(9.4)
128	26	2.6	0.7	0.9	0.4	6	10	(10.2)
143	36	2.6	0.6	1.2	0.3	5	10	(10.5)
144	25	1.6	0.9	1.3	0.9	5	8	(8.3)
145	30	2.6	0.5	1.0	0.3	6	10	(10.5)
146	34	1.7	0.8	1.1	0.8	6	9	(9.1)
147	22	1.6	0.9	1.3	0.7	5	10	(9.4)
161	24	1.6	1.1	1.4	0.4	5	10	(10.2)
$\bar{X}$		1.95	0.81	1.16	0.57	5.3	9.7	(9.7)
SE		0.16	0.06	0.06	0.07	0.17	0.23	0.24

Tabel VIII-4. Gemiddelde volumina voor drukopbouw in de ballon. In de ballon is een beginvolume van 1 ml aanwezig, het infusievolume brengt de druk in de ballon op 33 kPa, het relaxatievolume brengt de druk na 20 min. weer op 33 kPa, het dilatatievolume brengt de druk op 100 kPa, het restvolume om weer op 100 kPa te komen kan worden toegevoegd nadat de ballon uit de cervix is getrokken en geeft het volume van het niet weggedrukte weefsel aan.

Controlegroep (n=22)			Insufficiëntie (n=9)	
	$\bar{X}$	SE(ml)	$\bar{X}$	SE(ml)
beginvolume	1.00		1.00	
infusievolume	1.20	0.12	1.95	0.16
relaxatievolume	0.63	0.04	0.81	0.06
dilatatievolume	0.94	0.04	1.16	0.06
restvolume	1.73	0.05	0.57	0.07

Tabel VIII-5. Gemiddelde diameter van het isthmus gebied, het ostium internum en het ostium externum berekend uit de infusievolumina en uit de onderlinge verhouding tussen de diameters van de ostia die uit het vitro-röntgen onderzoek bekend geworden zijn.

	Controle (n=22)		Insufficiëntie (n=9)	
	$\bar{X}$	SE(mm)	$\bar{X}$	SE(mm)
begindiameter				
isthmus	5.5	0.13	5.9	0.19
Ost int	4.0	0.09	4.3	0.14
Ost ext	7.5	0.17	8.1	0.25
diameter bij de referentiedruk				
isthmus	6.9	0.47	8.4	0.63
Ost int	4.4	0.30	5.4	0.17
Ost ext	8.3	0.35	10.2	0.52
diameter na 20 min relaxatie				
isthmus	8.1	0.53	10.1	0.73
Ost int	5.3	0.36	6.6	0.49
Ost ext	9.7	0.32	11.0	0.40
diameter na een druk van 100 kPa				
isthmus	10.2	0.30	11.0	0.17
Ost int	6.4	0.23	9.6	0.24
Ost ext	11.0	0.24	11.0	0.14

VIII.2.2. *Leeftijd van de patient en dilateerbaarheid van de cervix*

In de controlegroep werd nagegaan of er bij dilatatie met de ballon tot een druk van 100 kPa (1 atm) een verband bestond tussen de leeftijd van de patient en de dilateerbaarheid van de cervix. Er was geen correlatie aantoonbaar tussen leeftijd en verkregen dilatatie-opening (rangcorrelatietoets van Spearman, $r_s = 0,11$ $P > 0.05$, Fig. VIII-1).

Dilatatie (mm)

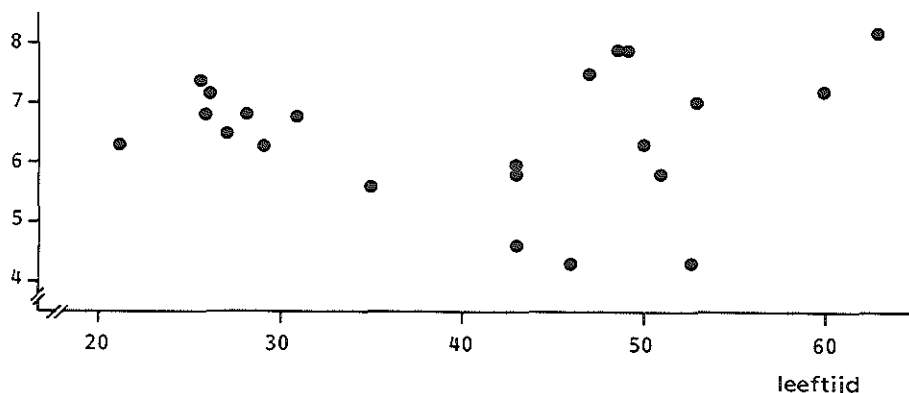


Fig. VIII-1. Leeftijd en dilatatiegraad. Een groep van 22 patienten met een normaal stevige cervix werd met de ballon gedilateerd tot een druk van 100 kPa (1 atm).

VIII.2.3. *Samenhang tussen de diameter van het cervixkanaal en de druk in de ballon na dilatatie*

Bij 66 patienten werd een cervixmeting verricht zonder dat ook dilatatie bij 500 kPa noodzakelijk was. Nadat in de ballon een proefdruk van 100 kPa was gegeven, werd de ballon uit het cervixkanaal getrokken en de in de ballon heersende restdruk afgelezen. De restdruk zou na uittrekken van de ballon uit het cervixkanaal nul moeten zijn als de ballon niet volledig gevuld was omdat de ballonwand zelf vrijwel niet elastisch is. In de hoge drukmanometer wordt tijdens de drukopbouw tot 100 kPa ongeveer 4 ml vloeistof opgeslagen. Deze vloeistof komt bij drukdaling weer vrij en veroorzaakt de restdruk in de ballon.

Er bleek een significante positieve correlatie te bestaan tussen de druk in de ballon na dilatatie en de diameter van het cervixkanaal na dilatatie (Fig. VIII-2).

druk in de ballon
na dilatatie (kPa)

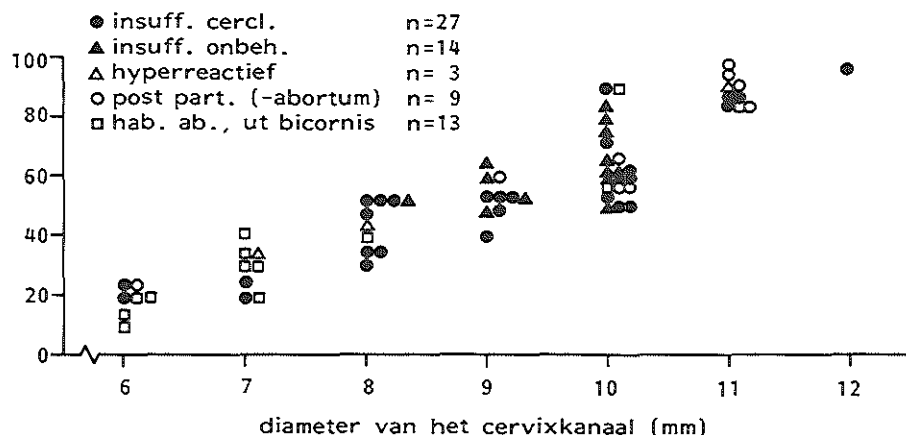


Fig.VIII-2 Diagram waarin het verband is weergegeven tussen de diameter van het cervixkanaal na een druk van 100 kPa in het cervixkanaal en de restdruk in de ballon, nadat deze uit het cervixkanaal is getrokken (volumeverplaatsing uit de manometer). Gemeten werden 66 patienten waarvan 27 met behandelde, 17 met onbehandelde cervixinsufficiëntie en 22 uit een controle groep. Er is een significant positieve correlatie tussen de diameter en de druk in de ballon (rangcorrelatietoets van Spearman, $r_s = 0,92$, $P < 0,001$).

In een nog niet behandelde insufficiëntiegroep ($n=14$) werd de gemiddelde restdruk bepaald; in deze groep bleek de ondergrens van de restdruk 36,2 kPa te zijn. Deze waarde kan evenals de diameter na een proefdruk gebruikt worden als aanwijzing voor het al dan niet waarschijnlijk zijn van cervixinsufficiëntie (Tabel VIII-6).

Tabel VIII-6 Gemiddelde dilatatie van het cervixkanaal na een proefdruk van 100 kPa en de gemiddelde restdruk in de ballon in een onbehandelde groep met cervixinsufficiëntie. De ondergrens werd gedefinieerd met $\bar{X} - 2 \text{ SD}$.

	n	$\bar{X}$	SE	Ondergrens
diameter na dilatatie	14	9,57	0,17 (mm)	8,3
restdruk in de ballon	14	61,4	3,37 (kPa)	36,2

VIII.3.1. Tijdsduur voor het herstel van de cervix

De tijdsduur die nodig is voor het herstel van de cervix na een zwangerschap werd bij de eerste 80 in vivo metingen onderzocht door de weerstand van de cervix tegen verwijding te bepalen en deze te beschouwen in relatie tot de periode die verlopen was sinds de laatste zwangerschap. Bij deze metingen werd een langzame infusie snelheid gebruikt van 1,1 ml/min.

Tijdens deze langzame vulling heeft visco-elastisch weefsel de gelegenheid te relaxeren zodat de duur van de vulling van de ballon om de referentiedruk van 33 kPa te bereiken informatie geeft over de toestand waar de cervix zich in bevindt met betrekking tot stevigheid en diameter. Zowel in een transversaal als longitudinaal onderzoek kon het herstel van de cervix worden vervolgd (Fig.VIII-3 en VIII-4) en bleek de stevigheid van de cervix in de controlegroep en de insufficiëntiegroep tot de zesde maand toe te nemen.

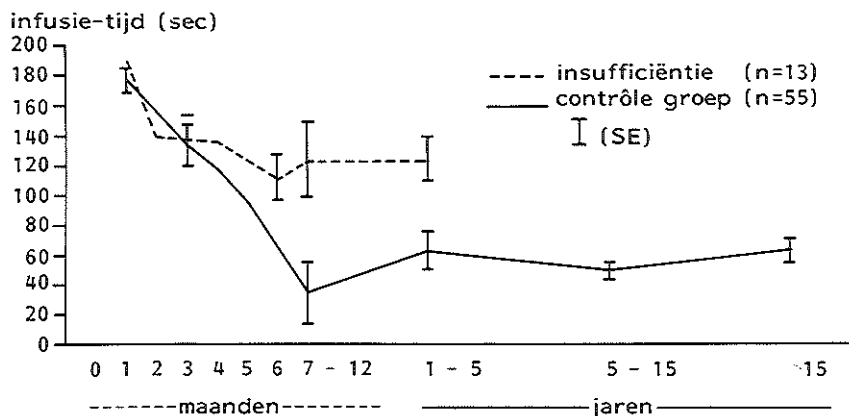


Fig.VIII-3. Tijdsduur voor het herstel van de cervix. Het verband tussen de infusietijd (benodigde tijd om de ballon te vullen met een infusiesnelheid van bij deze groep 1,1 ml/min tot de referentiedruk van 33 kPa bereikt is) en het tijdsverloop sinds de laatste zwangerschap bij 68 vrouwen (transversaal onderzoek; eenmalige meting).

infusie-tijd (sec)

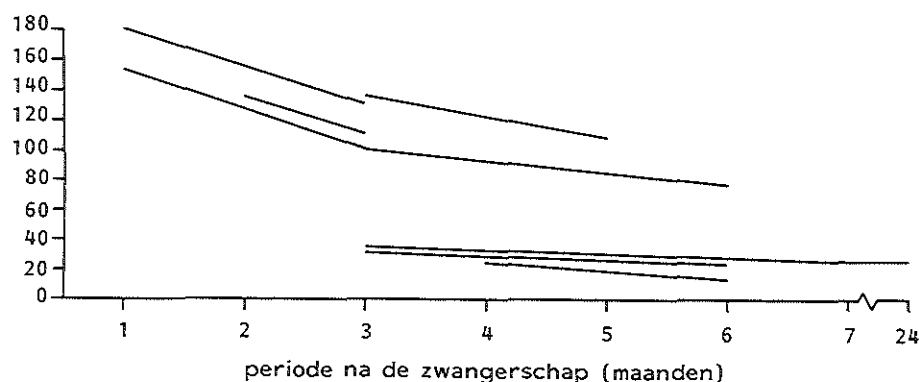


Fig.VIII-4 Tijdsduur nodig voor het bereiken van de referentiedruk van 33 kPa. Per patient is het individuele verloop van verandering van de infusietijd in de loop van de tijd door een lijn weergegeven. De bovenste vier lijnen zijn van patienten waarbij de infusiesnelheid 1,1 ml/min was, bij de onderste drie was de infusiesnelheid 5,5 ml/min.

Bij zeven patienten uit de insufficiëntiegroep werden meerdere metingen verricht in het eerste half jaar na de zwangerschap. Bij vier patienten werd de ballon langzaam gevuld en bij de overigen snel. Na een proefdruk van 100 kPa werd vervolgens met een Hegarstift gemeten tot welke diameter de cervix gedilateerd was. (Fig. VIII-4 en VIII-5).

diameter na dilatatatie (mm)

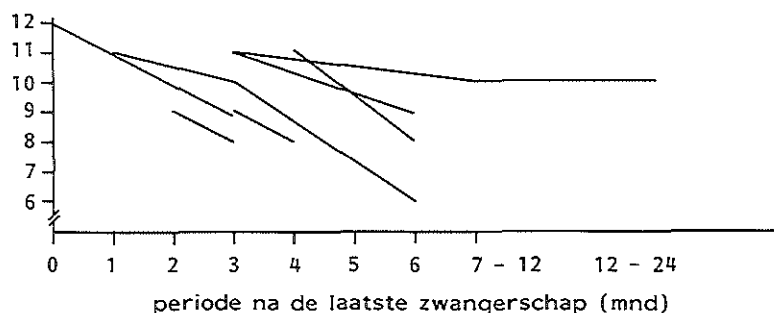


Fig.VIII-5 Longitudinaal verloop van de diameter van het cervixkanaal na dilatatatie met een ballon tot een druk van 100 kPa bij 7 patienten uit de groep met onbehandelde cervixinsufficiëntie.

VIII.3.3. Invloed van de hormonale status op de dilateerbaarheid van de cervix

De invloed van de hormonale status op de dilateerbaarheid van de cervix werd nagegaan bij 99 patienten door de diameter van de cervix met een Hegarstift te meten nadat de cervix met een ballondruk van 500 kPa gedurende 1 minuut was gedilateerd. In de groep niet-zwangeren (n=56) zijn ook 5 patienten opgenomen die kort tevoren een spontane abortus hadden gehad. Bij een groep van 25 zwangeren met een amenorrhoeë tot 15 weken waarbij een zwangerschapsonderbreking moest plaatsvinden bleek de dilatatie-opening significant vaker groter te zijn dan Hegar 9 dan in de fertiele niet-zwangere groep en de postmenopausale groep. Tussen de drie groepen onderling bleek geen significant verschil in de begindiameter te bestaan (Fig. VIII-7).

cumulatieve relatieve frequentie

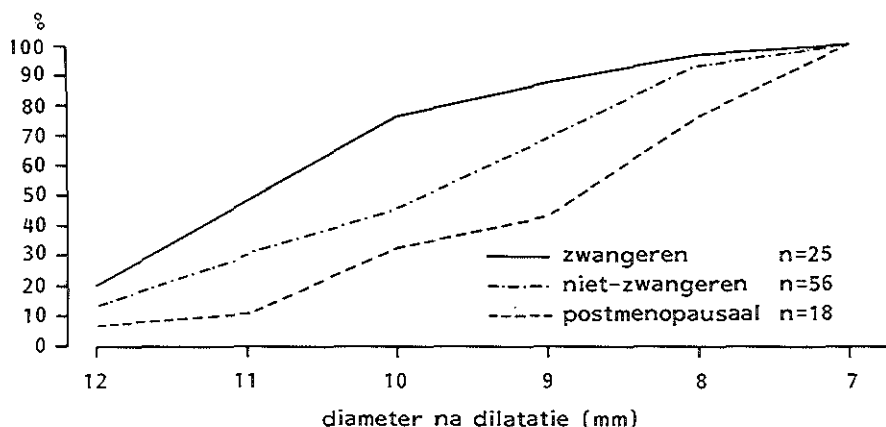


Fig. VIII-7. Diameter van het cervixkanaal na dilatatie met de ballon tot een druk van 500 kPa uitgedrukt in cumulatieve relatieve frequentie per groep. Een grotere dilatatie opening dan Hegar 9 werd in de zwangere groep significant vaker gevonden dan in de niet-zwangere fertiele groep (χ^2 toets, $P < 0.05$) en dan in de postmenopausale groep ($P < 0.01$).

VIII.3.4. Invloed van de pariteit op de grootte van de dilatatie-opening

Bij 51 fertiele niet-zwangere vrouwen en bij 28 zwangeren werd de invloed van de pariteit op de grootte van de dilatatie-opening nagegaan. In de niet-zwangere groep was de laatste zwangerschap meer dan een half jaar geleden. In beide groepen kon geen correlatie worden aangetoond tussen pariteit en dilateerbaarheid van de cervix (Fig.VIII-8 en VIII-9).

Diameter na dilatatie (mm)

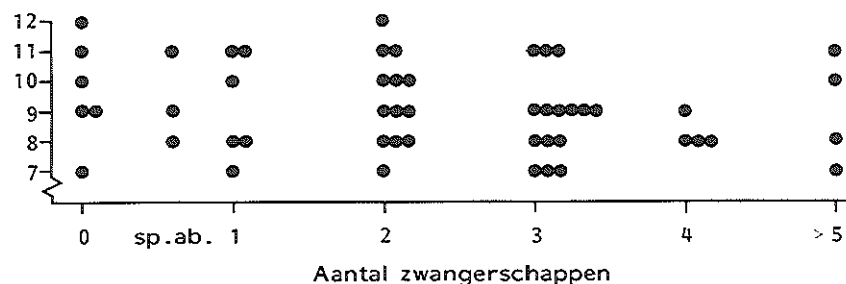


Fig.VIII-8. Invloed van pariteit op de grootte van de dilatatie-opening bij dilatatie met een ballon tot een druk van 500 kPa. Gemeten werden 51 fertiele vrouwen waarbij de laatste zwangerschap meer dan een half jaar geleden was. Er is geen correlatie tussen pariteit en dilateerbaarheid aantoonbaar (Rangcorrelatietoets van Spearman, $r_s = -0,20$, $P > 0,10$).

diameter na dilatatie (mm)

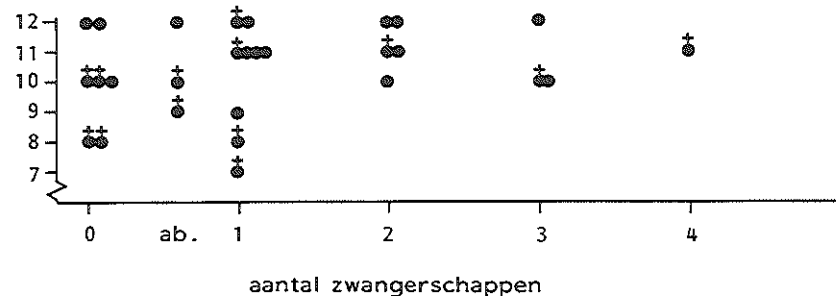


Fig.VIII-9 Invloed van de pariteit op de grootte van de dilatatie-opening bij dilatatie met de ballon tot een druk van 500 kPa. Gemeten werden 28 zwangeren. In de zwangerschap is geen correlatie aantoonbaar tussen pariteit en dilateerbaarheid. De (+) geeft een zwangerschapsduur van minder dan 10 weken aan. (Rangcorrelatietoets van Spearman, $r_s = 0,23$, $P > 0,10$).

Bij primiparae en multiparae in de zwangere groep kon wel significant vaker een grotere diameter dan Hegar 10 verkregen worden dan bij nulliparae indien de zwangerschapsduur mede in ogenschouw werd genomen. Hiertoe werd voor zwangeren met een zwangerschapsduur van minder dan 10 weken ($n=13$ in Fig.VIII-9) de associatie getoetst tussen pariteit en verkregen dilatatie-opening (χ^2 toets, $P < 0,05$). Dit verschil werd niet veroorzaakt door een grotere beginopening bij de primiparae (χ^2 toets, $P > 0,20$).

VIII.3.5. Verband tussen zwangerschapsduur en de diameter van het cervixkanaal na dilatatie

Bij 28 zwangeren werd de zwangerschapsduur vergeleken met de diameter van de cervix na dilatatie met een ballondruk van 500 kPa gedurende 1 minuut. Er was een significant positieve correlatie aantoonbaar (Fig.VIII-10).

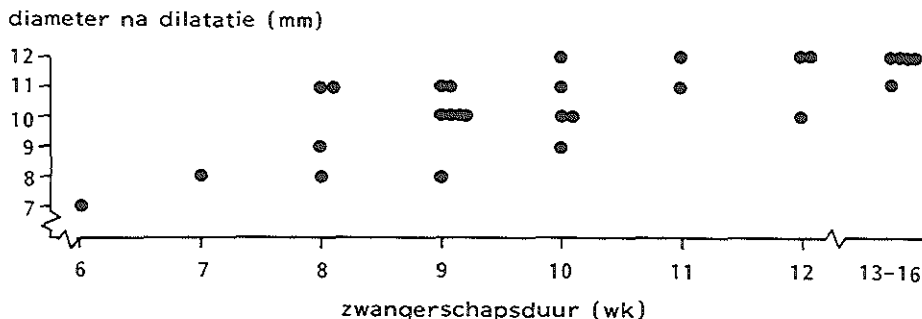


Fig.VIII-10 Samenhang tussen zwangerschapsduur en diameter van het cervixkanaal na dilatatie met de ballon tot een druk van 500 kPa bij 28 zwangeren. Er werd een significant positieve correlatie gevonden (rangcorrelatietoets van Spearman, $r_s=0,72$, $P < 0,001$).

De zwangerschapsduur varieerde van 2 tot 16 weken. Doordat de amenorrhoe duur correleert met de verkregen dilatatie-opening geeft deze ook aan welke diameter de erna te gebruiken zuigcanule kan hebben doordat de ballon bij lagere amenorrhoe duur automatisch een kleinere dilatatie-opening geeft. Op deze wijze wordt overmatige uitrekking van de cervix bij een korte zwangerschapsduur voorkomen.

VIII.3.6. Verband tussen zwangerschapsduur en de gemiddelde tijdconstante

Van 18 zwangeren waarbij een zwangerschapsonderbreking plaatsvond werd een relaxatiecurve van 20 minuten gemaakt zodat de gemiddelde tijdconstante kon worden berekend met formule 43. Er werd een significant positieve correlatie gevonden tussen de amenorrhoeeduur en de gemiddelde tijdconstante (Fig.VIII-11).

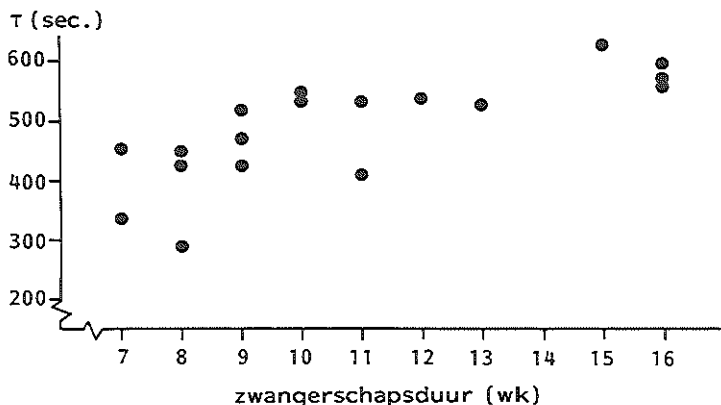


Fig.VIII-11 Verband tussen zwangerschapsduur en de gemiddelde tijdconstante bij 18 zwangeren. Er werd een significant positieve correlatie gevonden (rangcorrelatietoets van Spearman, $r_s = 0,73$, $P < 0,001$).

Er blijkt ook een positieve correlatie te bestaan tussen de amenorrhoeeduur en de grootte van de visco-elastische fractie ($r_s = 0,43$, $P < 0,05$). De toename van de tijdconstante kan samenhangen met de omzetting van elastisch naar visco-elastisch weefsel in de zwangerschap.

VIII.3.7. Invloed van een cerclage op de dilateerbaarheid van de cervix

Door een cerclage-operatie kan de cervix reactief bindweefsel vormen (hoofdstuk III). Door deze bindweefselvorming kan de cervix steviger worden. Het effect van cerclage-operaties kon worden onderzocht door patienten uit deze groep te vergelijken met patienten met onbehandelde cervixinsufficiëntie. In de cervix werd met de ballon een druk van 100 kPa aangebracht, na een minuut werd de ballon uit de cervix getrokken en werd de diameter van het kanaal met een Hegarstift bepaald en de restdruk (VIII.2.3.) in de ballon afgelezen. Hoewel de diameter van de

met een of meer cerclages behandelde cervixes in dit onderzoek gemiddeld kleiner was dan die uit de nog niet behandelde insufficiënte groep, was dit verschil niet significant (Tabel VIII-7). Ook de gemiddelde restdruk in de ballon in de met een cerclage behandelde groep was weliswaar lager, dit verschil was evenmin significant (Tabel VIII-7, toets van Wilcoxon, $P > 0,10$). Voor de gemiddelde diameter van de controle-groep en de met een cerclage behandelde groep werd wel een significant verschil gevonden (Wilcoxon, $P < 0,01$). Hieruit blijkt dat een insufficiënte cervix ook na een of meerdere cerclages gemakkelijker te dilateren is dan een cervix uit de controlegroep.

VIII.3.8. *Het effect van een cerclage op de gemiddelde tijdconstante*

In de onbehandelde groep patienten met cervixinsufficiëntie ($n=9$) bleek de gemiddelde tijdconstante significant groter te zijn dan in de met één of meer cerclages behandelde groep ($n=19$, toets van Wilcoxon, $P < 0,05$). De visco-elastische fractie (VF) in beide groepen verschilde niet significant (Wilcoxon, $P > 0,05$). De cerclage heeft het percentage visco-elastisch weefsel dus niet veranderd doch in het visco-elastisch weefsel is de tijdconstante kleiner geworden zodat het verschil met de controle groep kleiner is geworden, wat duidt op een versteviging van de cervix. Het is mogelijk dat de bindweefselvorming die door de cerclage in de cervix ontstaat, plaats vindt in het visco-elastisch weefsel waardoor dit minder elastisch en meer visceus wordt. Deze veronderstelling is in overeenstemming met formule 39; $\tau = \eta/E$, waaruit blijkt dat een afname in de tijdconstante veroorzaakt kan worden door een afname van de viscositeitsmodulus en/of een toename van de elasticiteitsmodulus (VI.5).

Tabel VIII-7 Verandering in de cervix door cerclages. Diameter van het cervixkanaal na dilatatie met een ballon tot een druk van 100 kPa en de restdruk in de ballon na de dilatatie.

Insufficiëntie groep	n	dilatatie-opening		restdruk	
		$\bar{x}$	S.E. (mm)	$\bar{x}$	S.E. (kPa)
nog geen therapie	11	9,64	0.20	61	13
cerclage 1x	12	9,16	0.42	57	20
cerclage >1x	15	8,81	0.42	52	23
controlegroep	22	6,47	0.23		

VIII.4.1. De op de relaxatiecurve gesuperponeerde contracties

Op een aantal relaxatiecurves zijn contracties gesuperponeerd welke sterk in frequentie en amplitudo kunnen verschillen. Door het product van amplitudo en frequentie te bepalen kunnen deze contracties worden uitgedrukt in activiteits-eenheden (Anderson en Turnbull, 1969). In de postmenopausale groep waren de contracties significant minder frequent en sterk dan in de groep in de fertile levensfase (toets van Wilcoxon, $P < 0.05$). In de groep met nog niet behandelde cervixinsufficiëntie waren de contracties uitgedrukt in activiteitseenheden, significant sterker dan in de fertile groep ($P < 0.01$, Tabel VIII-8 en Fig. VIII-12).

Tabel VIII-8 Contractie-activiteit van de uterus tijdens de relaxatiemeting. De op de relaxatiecurve gesuperponeerde contracties zijn weergegeven in de activiteitseenheden (gemiddelde hoogte van de amplitudo in kPa x het aantal contracties per minuut).

groep	n	$\bar{x}$	S.E.
post-menopausaal	18	1,81	0,27
controlegroep	51	1,89	0,19
fertiel, menstrueerde	8	3,01	0,46
insufficiëntie onbeh.	11	4,31	0,80
insuff. met cerclage	27	3,56	0,38
hyperreactieve uterus	3	5,73	1,14
zwangeren tot 16 wk	28	1,94	0,27
abortus in gang	5	6,45	0,84
kort na zwangerschap	9	2,79	0,66
habituele abortus	5	4,77	2,15
uterus bicornis	4	1,91	0,34

De met een cerclage behandelde patienten verschilden niet significant van de nog niet behandelde patienten (toets van Wilcoxon, $P > 0,05$). In de zwangerschap (zwangerschapsduur van 6 tot 17 weken) was de contractie-activiteit in vergelijking met de fertiele niet zwangere groep niet significant verhoogd ($P > 0,05$), doch bij een abortus in gang was dat wel het geval. Ook kort na een spontane abortus en post-partum en tijdens een normale menstruatie werd een verhoogde activiteit gevonden (Fig. VIII-12).

Activiteits eenheden/min (kPa)

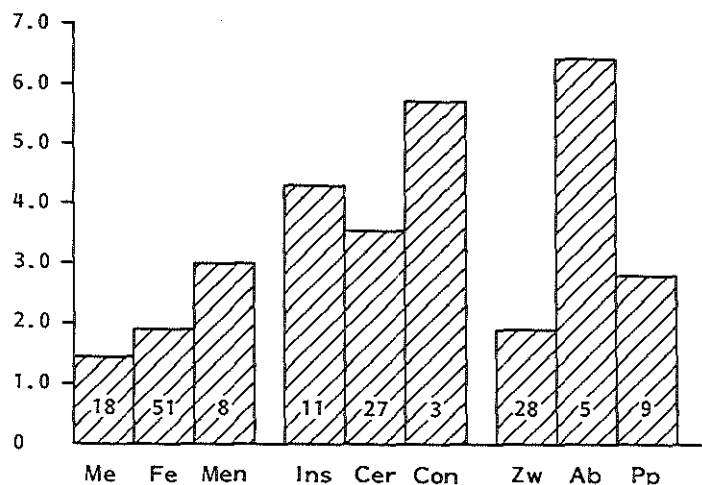


Fig.VIII-12 Gemiddelde contractie-activiteit van de uterus tijdens de relaxatiemeting. De op de relaxatiecurve gesuperponeerde contracties zijn weergegeven in activiteitseenheden. De niet zwangere groepen zijn: post-menopausaal (Me), fertiel (Fe), fertiel, meting tijdens de menstruatie (Men). Insufficiëntie: onbehandeld (Ins) en met cerclage (Cer). De zwangere groepen zijn: zwangeren tot 16 weken (Zw), abortus in gang (Ab), en een groep kort na de zwangerschap of spontane abortus (Pp).

Bij patienten met een uterus bicornis werd geen verhoogde activiteit gevonden (Tabel VIII-8). Bij 5 patienten met habituele abortus en 4 patienten met een partus immaturus die ook premature weeënactiviteit hadden gehad werd tijdens de cervixmeting een significant hogere contractie-activiteit vastgesteld dan bij de controlegroep (fertil, niet-zwanger $n=51$, toets van Wilcoxon, $P < 0,05$ en $P < 0,01$).

VIII.4.2. *Synchronisatie van contractie-activiteit*

De frequentie van de contracties in de insufficiënte groep verschilde niet significant van die in de controlegroep (Fig. VIII-12), toets van Wilcoxon, $P > 0,05$), de amplitudo in de insufficiënte groep verschilde wel significant (toets van Wilcoxon, $P < 0,01$). Een grotere amplitudo ontstaat door betere synchronisatie van de elektrische activiteit (Griffiths, 1979; Wolfs en van Leeuwen, 1980). De contracties ontstonden door uitrekken van de vezels in het isthmusgebied en het ostium internum. Omdat contractie-activiteit voorbehouden is aan spiervezels moet de insufficiëntiegroep of een hoger gehalte aan spiervezels bevatten dan de controlegroep in dit gebied, of kwalitatief anders reagerend spierweefsel bevatten door bijvoorbeeld inwerking van hormonen of moet het spierweefsel door het ontbreken van bindweefsel ter plaatse meer uitgerekt worden, waardoor drempelverlaging met betere synchronisatie kan ontstaan. De patienten met de grotere amplitudo's zijn mogelijk de patienten met een musculaire cervix.

VIII.4.3. *Hyperreactieve uterus*

Een instabiele uterus werd door ons gedefiniëerd als een uterus waarbij uitrekking van de vezels van het opengaande ostium internum weeënactiviteit veroorzaakt (van der Zon en Drogendijk, 1981).

Bij vervolg onderzoek bleek dat uitrekking van deze vezels met de ballon bij vrijwel alle patienten een geringe contractie-activiteit veroorzaakte. Er was dus in de door ons beoogde groep sprake van versterkte reactiviteit. Om begripsverwarring niet in de hand te werken verdient de term hyperreactieve uterus de voorkeur indien een versterkte reactie op rek van vezels in het ostium internum wordt gezien. De term "hyperreactief" is slechts fenomenologisch waarmee het optreden van contractie-activiteit door het opspannen van de cervix wordt gedeut. Over de oorzaak van deze reactiviteit wordt met de term hyperreactiviteit geen uitspraak beoogd. In relatie tot de diagnose cervixinsufficiëntie, heeft de bevinding hyperreactiviteit wellicht een versterkende betekenis als het resultaat van een relaxatiemeting geen uitsluitsel geeft over de diagnose. Of hyperreactiviteit tot vroeggeboorte leidt hangt dan mede af van de diameter van het cervixkanaal en de kwaliteit van het weefsel waaruit het ostium internum bestaat.

De rek van de vezels in het gebied rond het ostium internum kan worden veroorzaakt door de dilaterende ballon tijdens de meting of kan in de zwangerschap worden veroorzaakt doordat de vochtblaas de vezels in het door cervix-insufficiëntie passief open-gegangene ostium internum aanspant. Omdat de contractie activiteit vooral bepaald werd door de grootte van de amplitudo werd in de behandelde en onbehandelde insufficiënte groep nagegaan welke patienten contracties hadden met een amplitudo die meer dan $3 \times SD$ boven $\bar{X}$ van de controlegroep uitkwamen. De keuze $3 \times SD$ is arbitrair en beoogt het ten onrechte toewijzen aan hyperreactieve groep zo veel mogelijk te voorkomen. Tevens werd nagegaan of deze patienten voorafgaande aan de partus immaturus contracties hadden gevoeld (Tabel VIII-9).

Tabel VIII-9 De hyperreactieve uterus als onderdeel van cervix-insufficiëntie. In de onbehandelde groep met cervixinsufficiëntie waarin de patienten voorafgaande aan de partus immaturus geen weeënactiviteit hadden gehad, had 3/11 (27%) contracties met amplitudo's boven de 1,42 kPa. In de met een cerclage behandelde groep had 7/27 (26%) contracties met amplitudo's boven de 1,42 kPa. Deze patienten hadden allen weeën gevoeld voorafgaande aan de partus immaturus.

	No.	Weeën gehad	amplitudo (kPa)	freq /min	diameter na 100 kPa (mm)
hyperreactief	117	+	1,47	3	7
n=3	136	+	2,40	2	11
	149	+	4,00	2	8
Insufficiëntie onbehandeld	109	-	9,60	0,8	10
n=11	143	-	4,53	1,5	10
	144	-	1,60	3,5	8
Insufficiëntie cerclage	53	+	1,47	3	7
n=27	94	+	2,00	3	10
	102	+	1,60	2	8
	113	+	1,73	5	8
	114	+	1,60	3	6
	132	+	7,33	1	8
	148	+	1,73	4	11
Controlegroep	$\bar{X} + 3 SD$				
n=43	0,47 + 0,95 = 1,42				

Omdat de contractie-activiteit van de uterus tijdens de menstruatie verhoogd is, werden metingen die in de menstruatieperiode waren verricht buiten beschouwing gelaten. In onze gehele insufficiëntiegroep (onbehandeld en met een cerclage behandeld) was het begrip hyperreactieve uterus bij 32% van toepassing (amplitudo > 1.42 kPa). De gemiddelde diameter na dilatatie met een ballondruk van 100 kPa was in de onbehandelde hyperreactieve insufficiënte groep kleiner dan in de normaal reactieve onbehandelde insufficiënte groep, het verschil is echter niet significant (toets van Wilcoxon, $P > 0.05$).

VIII.4.4. Minuutritme in de hyperreactieve uterus.

Door sneller ontstaan van actiepotentialen over de myometri-umcellen als door rek de membraanpotentiaal verlaagd is, kan synchronisatie optreden waardoor sterkere contracties ontstaan. (Ganong 1965). Naarmate de synchronisatie toeneemt wordt de amplitudo van de contractie groter en de frequentie lager tot 1 contractie per minuut. Dit minuutritme is een belangrijk basisritme in systemen met gladde spiervezels (Golenhofen, 1970). Dit minuutritme bleek ook bij rekken van enkele van de cervices van een hyperreactieve uterus te ontstaan (Fig.VIII-13).

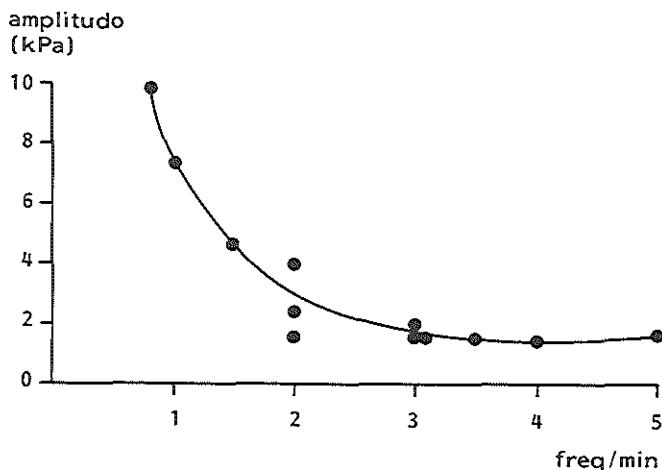


Fig.VIII-13 Minuutritme in de hyperreactieve uterus. Bij groter worden van de amplitudo van de contracties neemt de frequentie tenslotte af tot het basisritme van glad spierweefsel is bereikt van 1 contractie per minuut.

Het optreden van dit minuutritme maakt dat de contractie behalve lang duurt, ook zeer sterk is. Bij deze sterke contracties is zowel visceuze als plastische verlenging van het weefsel mogelijk. Bij de hyperreactieve uterus kan de cervix behalve passief ontsluiten door toenemende intra-uteriene druk

ook actief ontsloten worden doordat er synchrone weeënactiviteit ontstaat. De eenmaal begonnen ontsluiting kan bij deze patienten snel toenemen; in onze onbehandelde patientengroep kwamen de patienten uit de hyperreactieve groep met een significant grotere ontsluiting in de kliniek dan degenen met een normaal reactieve uterus. De gemiddelde ontsluiting was 4 cm ($\pm 0,63$ SE) en 1,5 cm ($\pm 0,39$ SE, toets van Wilcoxon, $P < 0,05$).

VIII.4.5. De contractiliteit van de cervix

Bij een drietal uteri werd nagegaan uit welk gedeelte van de uterus de contracties afkomstig waren, die tijdens het maken van de relaxatiecurve werden geregistreerd. Hiertoe werd de ballon tijdens de meting steeds verder in de uterus geschoven of de ballon werd, nadat deze op de gebruikelijke manier was ingebracht, tijdens de meting langzaam uit de cervix getrokken. Bij casus 43 (controlegroep, in vivo meting, sondelengte uterus $7\frac{1}{2}$ cm) werd de ballon eerst 3 cm diep in de cervix geschoven en vervolgens 5 cm diep. Bij casus 76 (insufficiënte cervix, in vivo meting SL 7 cm) werd de ballon 5 cm diep ingebracht en vervolgens teruggetrokken tot een diepte van 3 cm. Bij casus 149 (hyperreactieve uterus, in vivo meting, SL $7\frac{1}{2}$ cm) werd de ballon 5 cm diep in de uterus geschoven: de op de relaxatiecurve aanwezige contracties bedroegen uitgedrukt in activiteitseenheden (amplitudo x freq/min) 6,8 kPa (51 mmHg). Vervolgens werd de ballon steeds 1 cm verder uit de uterus getrokken en werd de druk op het referentieniveau van 33 kPa (250 mmHg) gebracht. Bij 3 cm diepte was het aantal act.eenh. nog 4,8 kPa (36 mmHg) en bij een inbrengdiepte van 2 cm nog slechts 0,27 kPa (2 mmHg) (Fig.VIII-14). Bij herhaling van deze meting 4 maanden later bleken de gegevens reproduceerbaar: bij 5 cm diepte was het aantal act.eenh. 6,4 kPa (48 mmHg).

activiteits-eenheden (kPa)

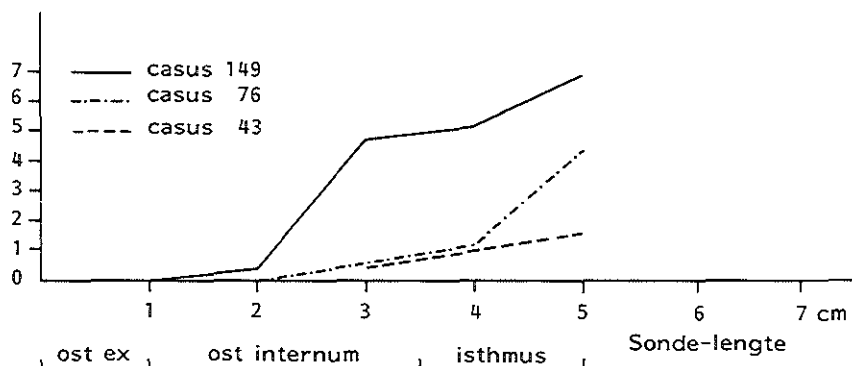


Fig.VIII-14 Geregistreeerde contractiliteit en inbrengdiepte van de ballon. De reactiviteit van de uterus op een druk van 33 kPa werd bij drie uteri uit de in vivo groep bepaald.

Door de lengte van het ostium externum, het ostium internum en het isthmusgebied, zoals deze in het röntgenonderzoek werden verkregen (hoofdstuk V) te betrekken op de gegevens over de contractie-activiteit (Fig.VIII-14) blijkt dat het meest distale deel van de cervix niet contractiel is en dat de contractie-activiteit bij het ostium internum begint.

VIII.5. *Voorbeelden van relaxatiecurves*

Door de parameters van relaxatiecurves van patienten met onbehandelde en behandelde cervixinsufficiëntie onderling en met al dan niet zwangere controlegroepen te vergelijken, kan informatie worden verkregen over de weefseleigenschappen bij cervixinsufficiëntie en de invloed van een cerclage hierop. Tevens kan de invloed van hormonen, pariteit en zwangerschap op normaal cervixweefsel worden bestudeerd. Ter illustratie worden uit bovengenoemde groepen enkele relaxatiecurves getoond.

VIII.5.1. *Onbehandelde cervixinsufficiëntie*

Casus 147. Leeftijd 20 jaar, partus immaturus en praematurus in de anamnese. Eerste graviditeit: bij een amenorrhoe duur van 21 weken, opname wegens krampjes in de onderbuik, bijna volledige ontsluiting en uitpuilende vochtblaas. Artificieel breken van de vliezen; er werd een meisje geboren van 550 gr. dat post partum overleed. Tweede graviditeit: bij een amenorrhoe van 18 weken opname vanwege krampjes in de buik. Geen bloed of slijmverlies, weke portio, ontsluiting 1 cm. Therapie: bedrust en orciprenaline-infuus. Na 2 weken klachtenvrij ontslagen. Heropname bij 27 wken in verband met krampjes en ontsluiting van 3-4 cm. Therapie: bedrust en orciprenaline-infuus, waarop krampen verdwenen. In de 28e week onstonden weeën, er bleek een ontsluiting te zijn van 8 cm. Na breken van de vliezen werd een levend jongetje geboren van 1240 gram.

Cervixmeting 6 maanden post partum, op de 13e cyclusdag. Sondelengte uterus 6 cm, diameter cervixkanaal 5 mm. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiente niets. Bij de drukverhoging tot 100 kPa (1 atm) in de cervix voelde ze krampjes, iets sterker dan een gewone menstruatie en ongeveer hetzelfde als in de twee zwangerschappen. Na een druk van 100 kPa was de cervix doorgankelijk voor Hegar 10 (Fig. VIII-15). Beschouwing: Doordat patiente in de eerste graviditeit behalve ontsluiting ook wat krampjes had werd de diagnose cervixinsufficiëntie aanvankelijk verworpen. Ook in de tweede graviditeit kwam zij met krampjes en enige ontsluiting. De bedrust verminderde de druk van de vochtblaas op de cervix waardoor de weeënactiviteit ook na stoppen van de weeënremming langere tijd wegbleef. Waarschijnlijk is de cervix door de continue druk van de vochtblaas in het ostium internum verder open gegaan door visceuze verlenging van het weefsel.

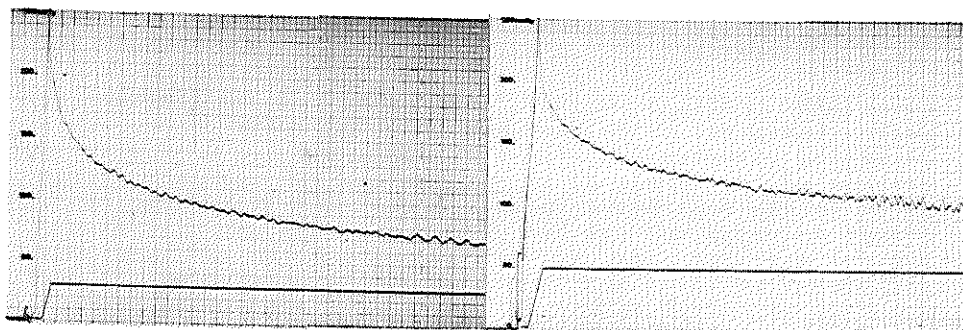


Fig.VIII-15 Onbehandelde cervix-insufficiëntie. Links: casus 147 congenitale cervix-insufficiëntie, rechts: casus 128 verworven cervix-insufficiëntie.

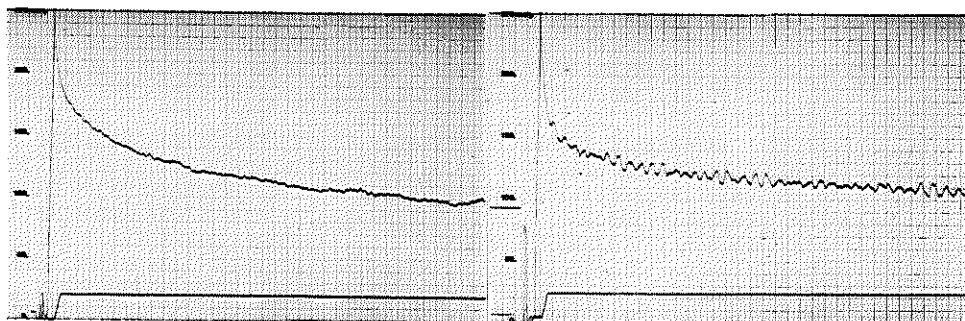


Fig.VIII-16 Behandelde cervix-insufficiëntie. Links casus 113, relaxatie-curve na 1x cerclage-operatie, rechts: casus 114, relaxatie-curve na 4x cerclage-operatie.

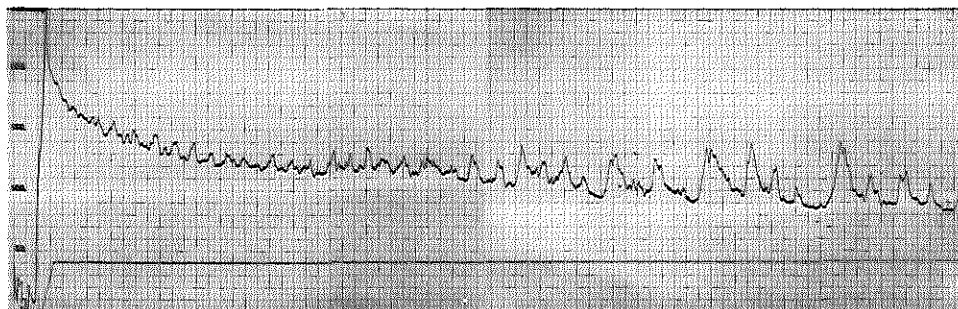


Fig.VIII-17 Behandelde cervix-insufficiëntie. Casus 132 hyperreactieve uterus. Op de relaxatie-curve zijn contracties gesuperponeerd, cervixmeting na 4x cerclage-operatie.

VIII.5.2. *Onbehandelde cervixinsufficiëntie. Gelacereerde cervix*

Casus 128. Leeftijd 25 jaar; na vier à terme bevallingen een partus immaturus in de anamnese. Bij de eerste controle van de vijfde zwangerschap werd voor het eerst een 2 cm diepe laceratie van de cervix op 12 uur gezien. Een geplande cerclage in de 15e week bleek technisch niet mogelijk omdat de scheur doorliep tot aan het ostium internum dat overigens nog wel gesloten leek. Bij een amenorrhoe van 17½ week werd zij wegens buikpijn opgenomen. De vliezen bleken met de foetus door de cervix uit te puilen. De vliezen werden artificiële gebroken, een levend jongetje van 140 gram werd geboren.

Cervixmeting 16 maanden post-partum, op de 14e cyclusdag. Sondelengte uterus 7 cm, diameter cervixkanaal 6 mm. Op 12 uur was een twee cm diepe scheur aanwezig. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiënte niets. Bij een drukverhoging tot 100 kPa in de cervix voelde patiënte een vage pijn in de buik. Na verwijderen van de ballon was de cervix doorgankelijk voor Hegar 10.

Beschouwing: achteraf bleek dat patiënte tijdens de baring in de vierde zwangerschap is gaan persen voordat er volledige ontsluiting was. Dit is waarschijnlijk de oorzaak van de laceratie. Bedrust in de vijfde zwangerschap had de zwangerschapsduur waarschijnlijk verlengd. De cervixlaceratie is niet gerepareerd omdat patiënte de voorkeur gaf aan sterilisatie. Het infusievolume dat door de horizontaal verlopende lijn aan de onderzijde van de relaxatiecurve wordt weergegeven (Fig.VIII-15) is bij deze casus groter dan bij casus 147 omdat de diameter van het cervixkanaal bij aanvang van de meting groter was.

VIII.5.3. *Behandelde cervix-insufficiëntie*

Casus 113. Leeftijd 36 jaar: in de anamnese een partus praematurus, een abortus provocatus, met onbekende amenorrhoeduur, een partus immaturus en een à terme bevalling na plaatsen van een secundaire cerclage. De partus immaturus eindigde bij een amenorrhoe van 23 weken met uitpuilende vochtblaas bij 5 cm ontsluiting en ging gepaard met buikkrampen; er werd een levend meisje geboren van 550 gram. In de vierde zwangerschap opname bij een amenorrhoe van 19 weken in verband met wat buikpijn, uitpuilende vochtblaas en een ontsluiting van 3 cm. Na een secundaire cerclage, bedrust en een ritodrine infuus kon patiënte de 22e week ontslagen worden. In de 37e week werd de cerclage verwijderd, in de 38e week werd de baring electief ingeleid met vliezen breken en oxytocine infuus. De ontsluiting duurde drie uur en de uitdrijving 5 minuten.

Cervixmeting 2½ jaar na de laatste zwangerschap; meting op de 9e cyclusdag. Medicatie: ovulatieremmer. Sondelengte uterus 7 cm, diameter cervixkanaal 5 mm. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiënte niets. Bij de drukverhoging tot 100 kPa in de cervix had patiënte pijn in de onderbuik. Na verwijderen van de ballon was de cervix doorgankelijk voor Hegar 8.

Beschouwing: De dreigende partus immaturus met al een gedeeltelijk uitpuilende vochtblaas werd succesvol behandeld met een cerclage. Het ostium internum werd zodanig vernauwd dat patiënte weer gemobiliseerd kon worden zonder dat de contracties terugkwamen; waarschijnlijk omdat rek van de vezels in het ostium internum voorkomen werd. Door de cerclage had de cervix mogelijk door bindweefselvorming zodanig aan stevigheid gewonnen dat deze bij verwijderen van de cerclage gesloten bleef. Het infusievolume was kleiner dan bij de onbehandelde insufficiëntie (Fig.VIII-16).

VIII.5.4. *Behandelde cervixinsufficiëntie. Effect van cerclages*

Casus 114. Leeftijd 29 jaar; in de anamnese een partus immaturus, één zwangerschap met secundaire cerclage en drie met primaire cerclages. De partus immaturus vond plaats in de 27e week, patiënte had bij opname buikpijn, een uitpuilende vochtblaas en 4 cm ontsluiting. In de tweede zwangerschap opname in de 27e week wegens 2 cm ontsluiting van het ostium internum en een contractiele uterus. Na een secundaire cerclage ontslag tot de 37e week. Na verwijderen van de cerclage bedroeg de ontsluiting direct 3 cm. In de drie volgende zwangerschappen kreeg patiënte een primaire cerclage, na verwijderen van de cerclage beviel zij respectievelijk na 4, 4 en 3 weken.

Cervixmeting 5 jaar na de laatste zwangerschap; op de 15e cyclusdag. Medicatie: ovulatie-remmer. Sondelengte uterus 7 cm, diameter cervixkanaal 5 mm.. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiënte een menstruatie-achtige pijn. Bij de drukverhoging tot 100 kPa in de cervix had zij pijn in de onderbuik. Na verwijderen van de ballon was de cervix doorgankelijk voor Hegar 6.

Beschouwing: De herhaalde cerclages kunnen de cervix zodanig hebben verstevigd dat de ontsluiting niet meer onmiddellijk aanving na verwijderen van de cerclage. Bij de cervixmeting kwam deze versteviging tot uitdrukking in het horizontaler verloop van de relaxatiecurve en in de kleinere dilatatie opening na de proefdruk van 100 kPa, vergeleken met gevallen van onbehandelde cervix-insufficiëntie (Fig. VIII-16).

VIII.5.5. *Behandelde cervixinsufficiëntie: hyperreactieve uterus*

Casus 132. Leeftijd 36 jaar; in de anamnese een partus immaturus, een à terme zwangerschap na secundaire cerclage en nog twee na een primaire cerclage. De partus immaturus vond plaats in de 22e week. Patiënte had vaginaal vochtverlies, geen contracties gevoeld, een verstreken portio en 4 cm ontsluiting. Een secundaire cerclage mislukte omdat de uitpuilende vichtblaas brak. Er werd een levend meisje van 460 gram geboren. In de tweede zwangerschap was de cervix in de 15e week zeer kort en toegankelijk voor een vingertop, waarop een cerclage werd aangebracht. In de 38e week werd de cerclage verwijderd waarop patiënte na vijf dagen beviel. De twee volgende zwangerschappen eindigden à terme na een primaire cerclage.

Cervixmeting 4 maanden post partum op de 25e dag van de cyclus. De portio was rondom gelaedeerd door de vroegere cerclages. Sondelengte uterus 7 cm, diameter cervixkanaal 6 mm. Tijdens de relaxatiemeting had patiënte een menstruatie-achtig gevoel. Bij de drukverhoging tot 100 kPa in de cervix ontstond matige rugpijn. Na verwijderen van de ballon was de cervix doorgankelijk voor Hegar 8 (Fig. VIII-17).

Beschouwing: De op de relaxatie-curve aanwezige en door patiënte nauwelijks gevoelde contracties die een sterkte hadden tot 7,3 kPa (55 mmHg) voldoen aan onze definitie voor een hyperreactieve uterus (Van der Zon en Drogendijk 1981). In de eerste zwangerschap heeft patiënte duidelijke contracties gevoeld, mogelijk zijn deze er wel geweest gezien de bevinding dat zij de sterke contracties tijdens de cervixmeting ook nauwelijks voelde. De cervixmeting vond plaats in de tweede helft van de cyclus. Ten gevolge van het hogere plasma progesteron gehalte in deze periode zou de contractie-activiteit van de spiervezels in het isthmusgebied en het ostium internum door de inhiberende werking van het progesteron juist geringer moeten zijn dan in de eerste helft van de cyclus (Jung 1979; Kaupila e.a., 1980; Szlachter e.a., 1980; Stys e.a., 1980; Danforth, 1980, hoofdstuk II.10.2). Progesteron is, zoals uit meer curves die in de tweede helft van de cyclus gemaakt werden bleek, kennelijk niet in staat door de rek van de rond het cervixkanaal liggende vezels veroorzaakte spanningsverhoging in het weefsel en de daaruit voortvloeiende contracties te onderdrukken. Cerclage in de zwangerschap voorkomt uitrekking van deze vezels en waarschijnlijk ook het ontstaan van contracties.

VIII.5.6. *Onbehandelde cervixsufficiëntie: hyperreactieve uterus*

Casus 109. Leeftijd 26 jaar, tweemaal een partus immaturus in de anamnese. Eerste graviditeit: bij een amenorrhoe van 25 weken opname wegens een menstruatie-achtig gevoel in de buik.

Onderzoek: weeën om de 4 minuten, een ontsluiting van 5 cm en staande vliezen. Therapie: bedrust en een ritodrine-infuus. Zes uur later was er een volledige ontsluiting, de vliezen werden artificiëel gebroken waarna een levend jongetje werd geboren van 725 gram.

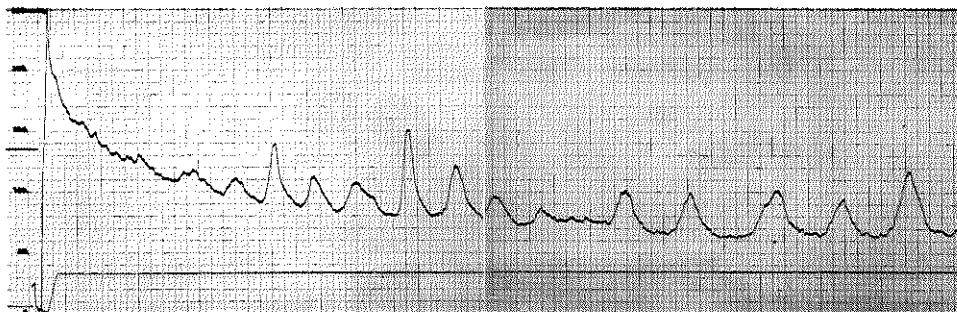
Tweede graviditeit: opname bij een amenorrhoeëduur van 21 weken wegens bloed- en slijmverlies. De uterus was contractiel, de ontsluiting was 1 cm. Therapie: bedrust en ritodrine-infuus. In de 23e week werd patiënte klachtenvrij ontslagen. Heropname bij een amenorrhoeë van 26 weken vanwege benauwdheid en hyperventilatie. Therapie: bedrust. Bij een amenorrhoeë van 27½ week kreeg patiënte weeën; in speculo was er een verstreken portio en 4 cm ontsluiting. Ondanks bedrust en een ritodrine-infuus was er 4 uur later volledige ontsluiting en werd een jongetje geboren van 940 gram, dat post partum overleed.

Cervixmeting: 11 maanden post partum, op de 14e cyclusdag. Medicatie: ovulatierepmer. Sondelengte uterus 6 cm, diameter cervixkanaal 5 mm. Tijdens de relaxatiemeting had patiënte een menstruatieachtig gevoel en krampen zoals ze ook op de dag van de partus had gevoeld. Op de relaxatiecurve waren contracties gesuperponeerd met een amplitudo van 9,3 kPa (70 mmHg). Bij de drukverhoging tot 100 kPa in de cervix voelde patiënte weeën. Na verwijderen van de ballon was het cervixkanaal doorgankelijk voor Hegar 10.

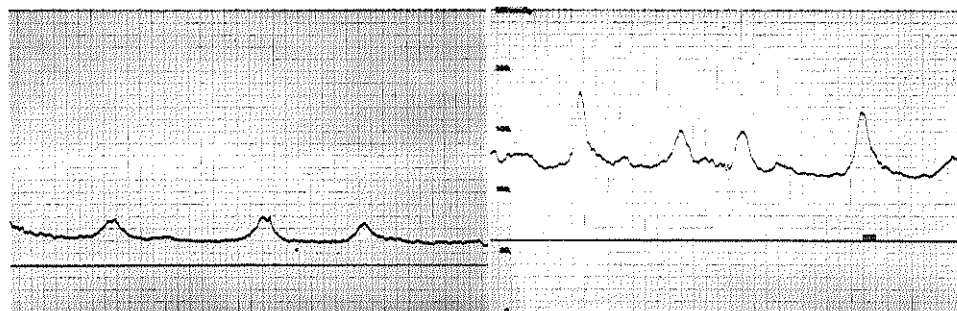
Tweede cervixmeting bij deze patiënte: een half jaar later werd opnieuw een cervixmeting verricht om de reproduceerbaarheid van de curve te beoordelen en het effect van weeënremming op de door rek ontstane contracties te onderzoeken. Tevens werd nagegaan of er een relatie bestond tussen de spanningsverhoging in de vezels rond het cervixkanaal en de amplitudo van de contracties. Tijdens de relaxatiefase traden contracties op met een frequentie van 1 per 2 minuten en een amplitudo tot 5,3 kPa.

Na 70 minuten relaxeren werd de druk in de ballon opnieuw op de referentiehoogte van 33 kPa gebracht. Tijdens de daaropvolgende relaxatie ontstonden contracties met een frequentie van eveneens 1 per 2 minuten, maar met een amplitudo tot 8,3 kPa. De gemiddelde amplitudo van de contracties was in de tweede relaxatiefase significant groter dan in de eerste fase (toets van Wilcoxon, $P < 0,01$). Dit verschil kan worden toegeschreven aan de verandering in de geometrie; een grotere diameter van het cervixkanaal geeft bij gelijkblijvende druk in de ballon een hogere spanning in het weefsel.

Nadat een "informed consent" was verkregen werd het effect van weeënremming met hoge dosis ritodrine per infuus op deze contractie-activiteit in de volgende 90 minuten beoordeeld. Hiertoe werd de ritodrine in een geleidelijk opgehoogde dosis toegediend tot een maximum van 0.3% mg/min waarbij patiënte tenslotte een polsfrequentie had van 140/min (Fig.VIII-18).



Onbehandelde cervix-insufficiëntie: hyperreactieve uterus. Casus 109. Door rek van de vezels in de cervix door de dilaterende ballon ontstonden op de relaxatie-curve gesuperponeerde contracties.



Cervix-meting een half jaar later. Linker foto: De amplitudo van de contracties was na de eerste keer vullen van de ballon significant kleiner dan nadat de druk in de ballon voor de 2e maal op 33 kPa was gebracht (rechter foto).

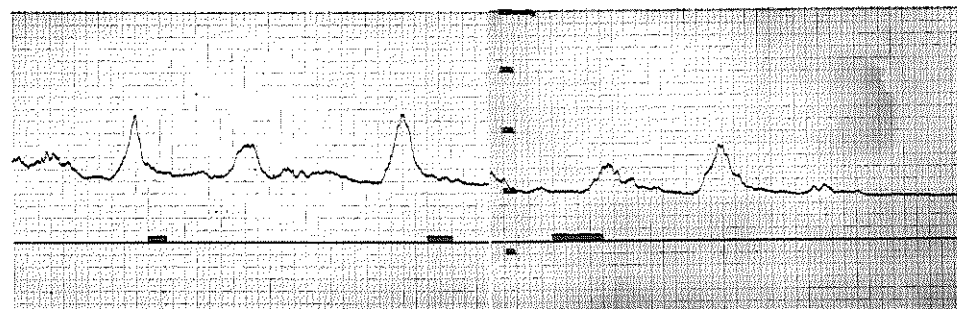


Fig.VIII-18 Invloed van intraveneus ritodrine op door rek veroorzaakte contracties. Het 1e blokje is de begindosering van 0,1 mg ritodrine/min. De einddosering na 1½ uur was 0,3 mg/min.

De contractie-activiteit werd bepaald met activiteitseenheden (produkt van amplitudo en frequentie per minuut). De contractie-activiteit met weeënremming vertoonde geen significant verschil in de periode voor en tijdens de weeënremming (toets van Wilcoxon, $P > 0.10$).

Beschouwing: De gewoonlijk in de kliniek gebruikte (en door de fabrikant opgegeven) effectieve dosering van ritodrine ligt tussen de 0.15 en 0.3 mg/min. Ook bij cervixinsufficiëntie geeft ritodrine in combinatie met bedrust adequate remming van weeën en premature uteruscontracties (Schreyer e.a., 1980). Tijdens beide zwangerschappen van patiënte is er een poging gedaan de weeën met een ritodrine infuus te remmen toen er al 4 cm ontsluiting was en een gespannen vochtblaas in de cervix palpabel. Deze gespannen vochtblaas veroorzaakte een mechanische rek en een spanningsverhoging van de vezels in het ostium internum waarop weeënremming met ritodrine kennelijk weinig invloed had evenals dat het geval bleek bij buiten de zwangerschap door een ballon opgewekte contracties.

Deze "weeënactiviteit" van de hyperreactieve uterus bij beginnende ontsluiting, leidt er toe dat de hier primair aan ten grondslag liggende cervixinsufficiëntie niet als zodanig herkend wordt, waardoor de weeënactiviteit slechts symptomatisch behandeld wordt. De parameters van de relaxatiecurve EF en T_1 (VIII.6) classificeren patiënte in de groep met cervixinsufficiëntie. Een cerclage, vroeg in de volgende zwangerschap aangebracht, kan behalve visceuze ontsluiting van de cervix ook rek en spanningsverhoging van de vezels in het ostium internum voorkómen, waardoor ook reactieve contracties uitblijven.

VIII.5.7. *Controlegroep. Fertiel, niet zwanger*

Casus 85. Leeftijd: 20 jaar; in de anamnese tweemaal ongecompliceerde à terme zwangerschap. Diagnostische curettage wegens anesthesie met een paracervicaal block. Cervixmeting 2 jaar na de laatste zwangerschap: meting op de 12e cyclusdag. Sondelengte uterus $6\frac{1}{2}$ cm, diameter cervixkanaal 5 mm. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiënte niets. Bij de drukverhoging tot 500 kPa voor de dilatatie had zij een menstruatie-achtig gevoel. De cervix was na verwijderen van de ballon doorgankelijk voor Hegar 7.

Beschouwing: de geringe pijnsensaties die patiënte tijdens de drukverhoging had, kunnen worden verklaard door een P.C.B. wat patiënte voor de relaxatiemeting kreeg. Doordat we hier te maken hebben met normaal elastisch cervixweefsel is het infusievolume kleiner en verloopt de curve op een hoger niveau dan die van zwangeren of patienten met cervixinsufficiëntie (Fig.VIII-19).



Fig.VIII-19 Controle groep. Links casus 85 uit de fertiele, niet-zwangere groep, rechts: casus 79, uit de post-menopausale groep. De curves verlopen op een elastisch hoog niveau.

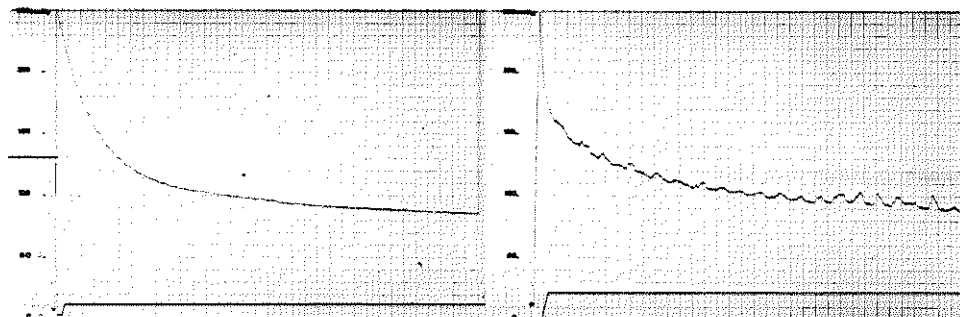


Fig.VIII-20 Gravidae. Links casus 124, zwangerschap van 7 wk, rechts: casus 122, zwangerschap van 10 wk. Het infusie volume bij de jongere zwangerschap is kleiner en de contractie activiteit is minder dan bij de verder gevorderde zwangerschap.

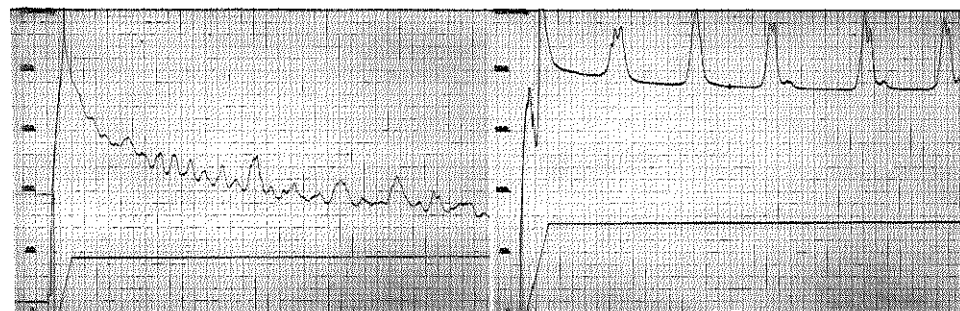


Fig.VIII-21. Spontane abortus. Links casus 131, amenorrhoe 9 wk, rechts casus 129, abortus completus en am. 12 wk. De ballon is bij de referentiedruk van 33 kPa bijna volledig gevuld, waardoor een "balloncurve" ontstaat.

VIII.5.8. *Controle groep. Postmenopausaal*

Casus 79. Leeftijd 52 jaar, in de anamnese een ongecompliceerde à terme zwangerschap. Diagnostische curettage wegens postmenopausaal bloedverlies. Anesthesie met Lidocaïne-gel(VIII.1). Cervixmeting 20 jaar na de laatste zwangerschap, 3 jaar na het begin van de menopauze. Sondelengte uterus 7 cm, diameter van het cervixkanaal 5 mm. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiënte niets. Bij de drukverhoging tot 500 kPa had zij geringe buikpijn. Na verwijderen van de ballon uit de cervix was deze doorgankelijk voor Hegar 7 mm. Beschouwing: het infusievolume is veel kleiner dan het gemiddelde van de insufficiëntiegroep, het verloop van de relaxatiecurve is op een hoger niveau en meer horizontaal dan het gemiddelde verloop van de curves in de zwangere en insufficiënte groep door elastischer weefsel(Fig.VIII-19).

VIII.5. 9. *Gravidae. Dilatatie bij een jonge zwangerschap.*

Casus 124. Leeftijd 20 jaar. In de anamnese een abortus provocatus en een partus praematurus van 30 weken. Huidige zwangerschap: amenorrhoe 7 weken: abortus provocatus verzoek. Cervixmeting: diameter cervixkanaal is 5 mm, sondelengte uterus 8 cm. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiënte niets. Bij drukverhoging tot 500 kPa ontstond matig pijnlijk weeëngevoel. Patiënte wenste geen gebruik te maken van de aangeboden P.C.B. Na verwijderen van de ballon was de cervix doorgankelijk voor Hegar 7 mm, (Fig.VIII-20). Beschouwing: Bij een korte zwangerschapsduur dilateert de cervix met de ballon ondanks de druk van 500 kPa in de ballon tot een diameter die in getal overeenkomt met de amenorrhoe-duur (VIII.3.5). Hierdoor wordt cervixweefsel -dat bij korte amenorrhoe nog weinig visco-elastisch is- behoeft voor overmatige uitrekking. Dit is bijvoorbeeld van belang als een zwangerschap minder ver gevorderd is dan aanvankelijk werd gedacht.

VIII.5.10. *Gravidae. Het effect van zwangerschap op de relaxatiecurve*

Casus 122. Leeftijd 19 jaar, in de anamnese een normale zwangerschap. Huidige zwangerschap: amenorrhoe 10 weken, abortus provocatus verzoek. Cervixmeting: diameter cervixkanaal 5 mm, sondelengte uterus 10 cm. Tijdens de relaxatiemeting had patiënte een menstruatie-achtig gevoel. Bij drukverhoging tot 500 kPa had ze het gevoel of er weeën waren, doch patiënte behoefde desgevraagd hiervoor geen anesthesie. Na verwijderen van de ballon uit de cervix was deze doorgankelijk voor Hegar 9(Fig. VIII-20). Beschouwing: de op de relaxatiecurve aanwezige contracties werden door patiënte gevoeld en herkend als krampjes. Het cervixkanaal werd bij deze patiënte verder opgerekt dan bij

de vorige casus ondanks dezelfde begindiameter. De verkregen dilatatieopening van 9 mm doorsnede was ook nodig voor het uitvoeren van de curettage bij deze zwangerschap van 10 weken. De contracties zijn waarschijnlijk ontstaan door verder uitrekken van de spiervezels waardoor synchronisatie van activiteit kan ontstaan (VIII.4.2.). Het sterker dilateren van de cervix bij dezelfde dilatatiedruk duidt er op dat het cervixweefsel visceuzer geworden is.

VIII.5.11. *Spontane abortus. Abortus incompletus.*

Casus 131. Leeftijd 20 jaar; de eerste zwangerschap eindigde bij een amenorrhoe van 9 weken in een spontane abortus. Na curettage onder P.C.B. wegens incomplete abortus van de tweede zwangerschap. Cervixmeting: diameter van het cervixkanaal 7 mm, sondelengte uterus 8 cm. Tijdens de relaxatiemeting had patiente een menstruatie-achtig gevoel dat ook bij de drukverhoging tot 500 kPa in de ballon bleef bestaan. Na verwijderen van de ballon uit het cervixkanaal was deze doorgankelijk door Hegar 12 (Fig.VIII-21).

Beschouwing: De verkregen dilatatieopening van 12 mm is gelijk aan de maximum ballondiameter. Het grote infusievolume duidt al op visceuze verlenging van het cervixweefsel tijdens de drukopbouw in de ballon. De contracties tot een druk van 4 kPa werden door patiente gevoeld ondanks het paracervicale block, wat er op duidt dat deze contracties uit het corpus komen omdat een P.C.B. wel de zenuwvezels uit de cervix blokkeert, maar niet of onvolledig die uit het corpus komen (Jones 1973; Chaudhuri en Drogendijk, 1980).

VIII.5.12. *Spontane abortus. Abortus incompletus.*

Casus 129. Leeftijd 23 jaar: in de anamnese drie à terme zwangerschappen. Huidige zwangerschap: spontane abortus bij amenorrhoe van 12 weken, waarvoor patiente drie dagen voor cervixmeting gecuretteerd werd. Cervixmeting: Begindiameter 7 mm, sondelengte 8 cm. Tijdens de relaxatiemeting voelde patiente menstruatie-achtige krampen. Bij drukverhoging tot 100 kPa bleven deze krampen bestaan. Na verwijderen van de ballon uit de cervix was deze doorgankelijk voor Hegar 12. Beschouwing: tijdens de vulfase van de ballon ontstond al een contractie van 6,7 kPa. Het is mogelijk dat de contractie-activiteit van het weefsel verhoogd is omdat de progesteron remming weggevallen is of door verhoogde prostaglandine activiteit (hoofdstuk II). Het cervixweefsel bij deze patiente is dermate visceus dat de ballon bij de referentiedruk van 33 kPa vrijwel volledig gevuld is, waardoor de curve van de ballonwand ontstaat in plaats van een relaxatiecurve (Fig.VIII-21).

VIII.6.1. *Parameters van de relaxatiecurve*

De in hoofdstuk VI beschreven parameters van de relaxatiecurve geven informatie over de elastische en visco-elastische eigenschappen van de cervix.

A, B, K, (N,m²) zijn de coëfficiënten van de relaxatiecurve, het zijn de componenten van de intra-luminale druk.

τ_1 , τ_2 , $\bar{\tau}$ (sec) zijn de tijdconstanten

A en τ_1 behoren bij de trage component

B en τ_2 behoren bij de snelle component

K is de rest-elasticiteit

$\bar{\tau}$ is de gemiddelde tijdconstante (43)

EF is de elastische fractie (45)

VE is de visco-elasticiteit in de trage component

De bijdrage aan de visco-elastische eigenschappen komt vooral van de trage component (Fig.VI-5). In formule:

$$VE = A/(A+K) \quad (47)$$

De som van de parameters van de intraluminale drukcomponenten A,B en K vormen met elkaar de intraluminale druk, dus kunnen met elkaar genormeerd worden op 100%. Deze norm N is in formule:

$$N = A + B + K \quad (48)$$

De visco-elasticiteit in de trage component kan ook bekeken worden ten opzichte van deze norm. In formule:

$$V = A/(A+B+K) \quad (49)$$

Van belang voor het kunnen stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie is een significant verschil te vinden tussen de parameters van de relaxatiecurve bij cervixinsufficiëntie en bij de controlegroep. In Fig.VIII-22, VIII-23 en VIII-24 zijn van τ , EF en VE de gemiddelde waarden en de SE gegeven van de abortus provocatus groepen, de insufficiënte groepen, de controlegroep, een groep met partus praematurus, een met habituele abortus en een groep met een uterus bicornis.

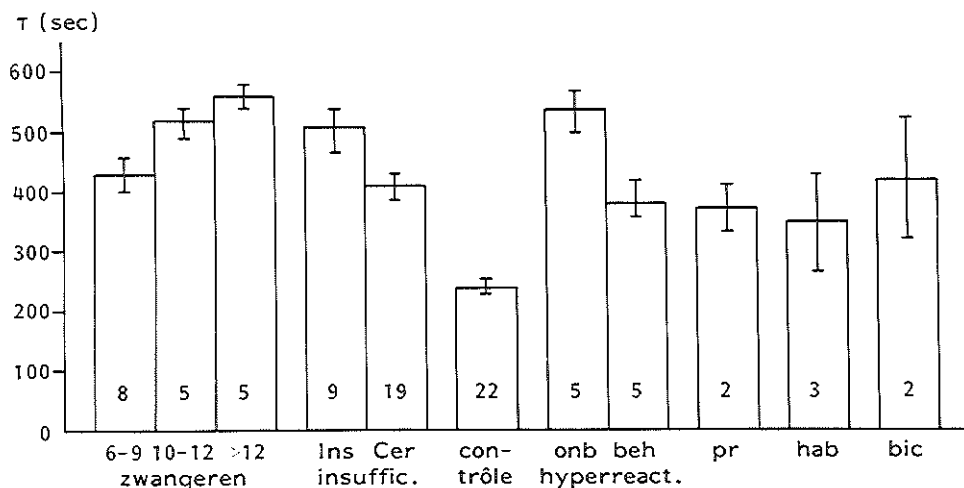


Fig.VIII-22 Gemiddelde tijdconstante ($\bar{X} \pm SE$). De gemiddelde tijdconstante is het kleinst in de controlegroep. In de zwangeren groep neemt τ toe naarmate de zwangerschap vordert. Door cerclage in de insufficiënte en de hyperreactieve groep neemt de τ af. Insufficiënt onbehandeld (Ins), behandeld (Cer), hyperreactief onbehandeld (onb), behandeld (beh). De gemiddelde tijdconstante in de partus praematurus groep (Pr), in de habituele abortus groep (hab) en in de groep met een uterus bicornis (bic) zijn eveneens gegeven.

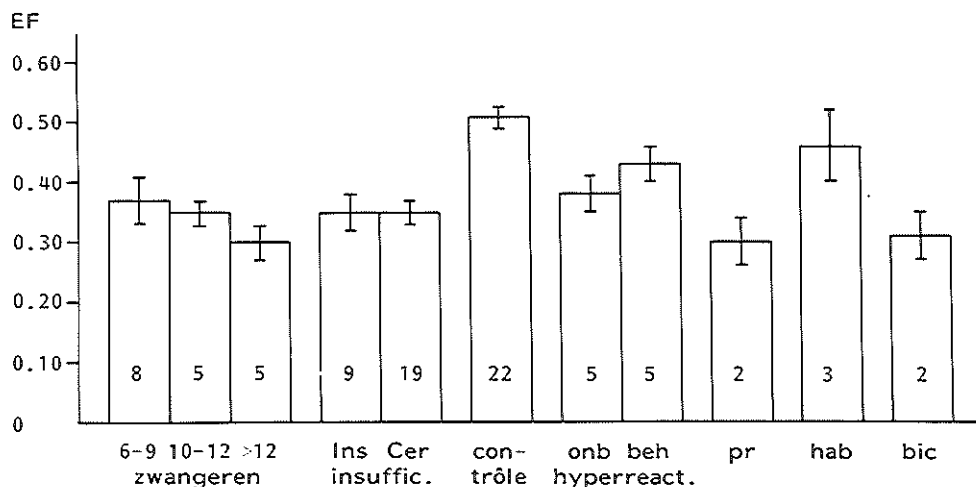


Fig.VIII-23 De elastische fractie in de cervix ($\bar{X} \pm SE$). De elastische fractie in de controle groep is het grootst. De EF in de zwangeren groep neemt af naarmate de zwangerschap vordert.

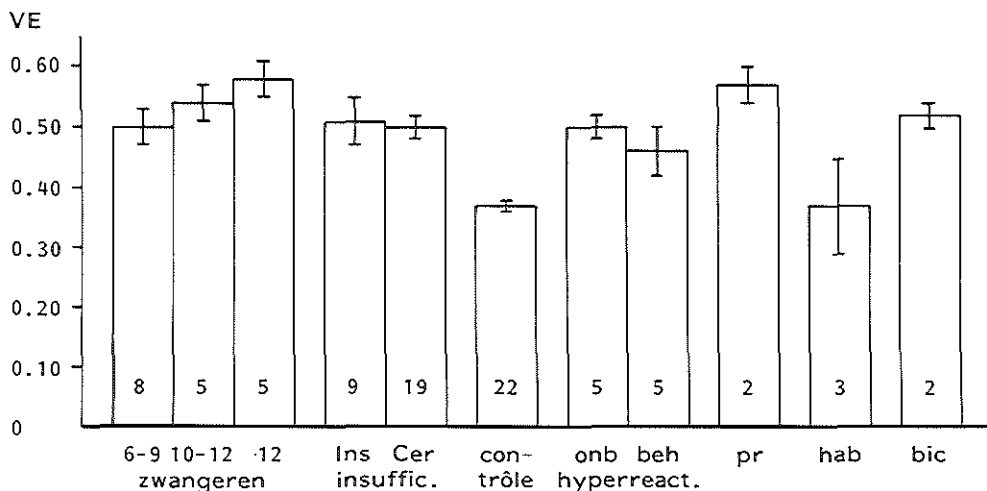


Fig.VIII-24. Visco-elasticiteit in de trage component van de relaxatiecurve ($\bar{X}$ + SE). De visco-elasticiteit is in de controlegroep het laagst. In de groep voor zwangerschaps-
onderbreking neemt de VE toe naarmate de zwangerschap vordert. In de insufficiënte groep is de VE in de onbehandelde (Ins) en de met een cerclage behandelde groep (Cer) ongeveer gelijk. Dit geldt ook voor de hyperreactieve groep (onbeh. en behand). VE is ook gegeven voor de partus praematurus groep (pr), de groep met habituele abortus (hab) en voor de groep met een uterus bicornis (bic).

VIII.6.2. Lineaire discriminant analyse voor het bepalen van discriminerende parameters voor een normale en een insufficiënte cervix

Met lineaire discriminant analyse volgens Fisher (Lachenbruch, 1975) werden de parameters bepaald die de onbehandelde patientengroep met een insufficiënte cervix het beste van de controlegroep konden onderscheiden. Met de toets van Wilcoxon (Spiegel, 1956) werd de mate van significantie bepaald. Voor τ_1 , $\bar{\tau}$ en EF werd een significant verschil gevonden tussen de controle- en de onbehandelde insufficiënte groep (toets van Wilcoxon $P < 0,001$). Van deze parameters konden τ_1 en $\bar{\tau}$ en elk afzonderlijk of gecombineerd met EF de beide groepen voor 100% goed onderscheiden (Tabel VIII-10).

Tabel VIII.10. Parameters van de relaxatiecurve van de coëfficiënten A, B en K en de tijdconstanten τ_1 en τ_2 van de relaxatiecurves en de hieruit berekende gemiddelde tijdconstante $\bar{\tau}$ en de visco-elastische V en VE en de elastische fractie EF is de gemiddelde waarde en de standaardfout SE berekend. Met de toets van Wilcoxon werd de significantie van verschil ten aanzien van de variabelen tussen de controlegroep en de insufficiënte groep bepaald. De duidelijkste significante verschillen werden gevonden voor τ_1 , $\bar{\tau}$ en EF ($P < 0.001$).

Variabele	Insuffic. onbehandeld n=9			Controle groep n=22			Insuffic. behandeld n=19	
	$\bar{X}$	SE	P	$\bar{X}$	SE	P	$\bar{X}$	SE
A	350,3	40,4	0,15	271,6	14,3	0,21	305,8	20,8
B	254,5	26,4	0,02	171,1	17,3	0,001	274,6	20,9
K	335,1	36,9	0,01	463,9	23,1	<0,001	309,8	16,4
τ_1	80,1	3,2	<0,01	35,0	1,5	<0,001	71,8	3,4
τ_2	9,3	1,2	0,001	4,9	0,5	<0,005	7,4	0,52
$\bar{\tau}$	50,1	3,7	<0,001	23,8	1,4	<0,001	40,5	2,1
EF	0,35	0,03	<0,001	0,51	0,02	<0,001	0,35	0,02
V	0,37	0,04	0,10	0,31	0,01	0,06	0,34	0,02
N	940,0	40,6	0,57	906,7	29,9	0,57	890,3	28,0
VE	0,51	0,04	0,005	0,37	0,01	<0,001	0,49	0,02

Ten aanzien van de groep patiënten met behandelde cervixinsufficiëntie werden K, τ_1 , $\bar{\tau}$, EF en VE aangewezen als belangrijkste parameters om deze groep van de controlegroep te onderscheiden. Bij vergelijken van de behandelde en onbehandelde cervixinsufficiëntie onderling werd alleen voor $\bar{\tau}$ een significant kleinere waarde in de behandelde groep gevonden (toets van Wilcoxon $P < 0,05$). Ook al is er een significant verschil voor $\bar{\tau}$ in de behandelde en onbehandelde groep met cervixinsufficiëntie ($P = 0,046$), blijft een goede discriminatie tussen de controlegroep en de gecombineerd insufficiëntiegroep mogelijk. Het verschil tussen de gemiddelde tijdconstante van de controlegroep en de gecombineerde insufficiëntiegroep is veel groter dan tussen de behandelde en onbehandelde insufficiëntiegroep onderling (toets van Wilcoxon, $P < 0.001$).

Door de onbehandelde (n=9) en de met een cerclage behandelde (n=19) insufficiëntie groepen te combineren werd een groep van 28 patiënten verkregen waarin ook patiënten zaten die niet volledig aan de klassieke definitie van cervixinsufficiëntie voldeden maar waarbij cerclage in 95% resulteerde in de geboorte van een in leven gebleven kind. In deze gecombineerde groep zijn de parameters τ_1 , $\bar{\tau}$ en EF de belangrijkste (Tabel VIII-10). Van de tijdconstanten heeft τ_1 de voorkeur omdat deze direct van de curvesimulator kan worden afgelezen. Door de parameters onderling te combineren werd een hoger percentage correct geklassificeerde patiënten verkregen (Tabel VIII-11, combinatie 1 tot en met 4).

Tabel VIII-11. Classificeringsresultaten van de verschillende combinaties van de parameters van de relaxatiecurve. Met lineaire discriminant analyse werd de lineaire discriminant functie per combinatie berekend. Bij toepassing van deze discriminantfunctie bleek dat een hoog percentage correct geclassificeerde patiënten werd bereikt bij combinatie van τ_1 en EF, + geeft de groepen aan waartussen werd vergeleken.

Combinatie parameters	Controle groep n=22	Insufficiëntie		Correct ge- classificeerde patiënten(%)
		onbehand. n=9	behand. n=19	
1 τ_1	+	+	+	72,0
2 $\tau_1, \bar{\tau}$	+	+	+	76,0
3 $\tau_1, \bar{\tau}, EF$	+	+	+	80,0
4 $\tau_1, \bar{\tau}, EF, VE$	+	+	+	82,0
5 τ_1	+		+	90,2
6 τ_1, EF	+	+		100,0
7 τ_1, EF	+		+	92,7
8 τ_1, EF	+	onbeh + behand (n=28)		96,0

Op theoretische gronden werd de combinatie τ_1 met EF aangewezen als de belangrijkste parameter voor het bepalen van visco-elastische eigenschappen van de cervix (VI.5). De combinatie τ_1 met EF gaf bij toepassing van de discriminant functie een hoog percentage goed geclassificeerde patiënten bij vergelijking van de controlegroep met de behandelde en onbehandelde groep met cervixinsufficiëntie afzonderlijk en ook als ze werden gecombineerd (Tabel VIII-11, combinatie 6,7,8).

De patienten (n=9) die volgens hun anamnese aan de klassieke definitie van cervixinsufficiëntie voldeden werden zoals te verwachten voor 100% goed geclassificeerd. In combinatie met de al eens met een cerclage behandelde groep, waarin dus ook patienten zitten die in het verleden een cerclage hebben gehad zonder volledig aan de klassieke criteria voor insufficiëntie te voldoen (n=19), was het aantal correct geclassificeerde patienten 96%. Gezien dit goede resultaat werd voor de combinatie τ_1 met EF gekozen.

VIII.6.3. *Het toepassen van de classificatieregels voor het vaststellen van cervixinsufficiëntie*

Met behulp van Fisher's lineaire discriminant analyse, toegepast op de controlegroep (n=22) versus de gecombineerde insufficiënte groep (behandeld en onbehandeld n=28), werd voor de variabelen τ_1 en EF de volgende discriminant functie Z gevonden:

$$Z = -0,029\tau_1 + 14,6EF + 9,1 \quad (50)$$

Met behulp van de functie Z kunnen nu de patienten uit de controle- en de insufficiënte groep worden geclassificeerd volgens de volgende toewijzingsregel:

Als $Z < 0$, wijs toe aan de insufficiënte groep

Als $Z \geq 0$, wijs toe aan de controlegroep (51)

Grafisch komt dit neer op toewijzing aan de controlegroep van alle punten boven de lijn $Z=0$ (Fig.VIII-25), dit is de lijn:

$$EF = 0,002\tau_1 - 0,62 \quad (52)$$

Classificering van de controlegroep (n=22) met regel (51) gaf 100% goede toewijzing. De insufficiënte groep (n=28) werd voor 89% goed geclassificeerd. Voor toepassing in de kliniek is het van belang dat de insufficiënte groep voor 100% goed wordt geclassificeerd. Dit kan bereikt worden door de scheidingslijn $Z=0$ tussen de twee groepen evenwijdig te verschuiven tot alle punten van de insufficiënte groep onder deze lijn komen te liggen:

dat is de lijn: $Z = 3,2$ (Fig.VIII-25)
 waarvoor geldt: $EF = 0,002\tau_1 - 0,40$ (53)

Toewijzingsregel (51) verandert hierdoor als volgt:

Als $Z < 3,2$ wijs toe aan de insufficiënte groep

Als $Z \geq 3,2$ wijs toe aan de controlegroep (54)

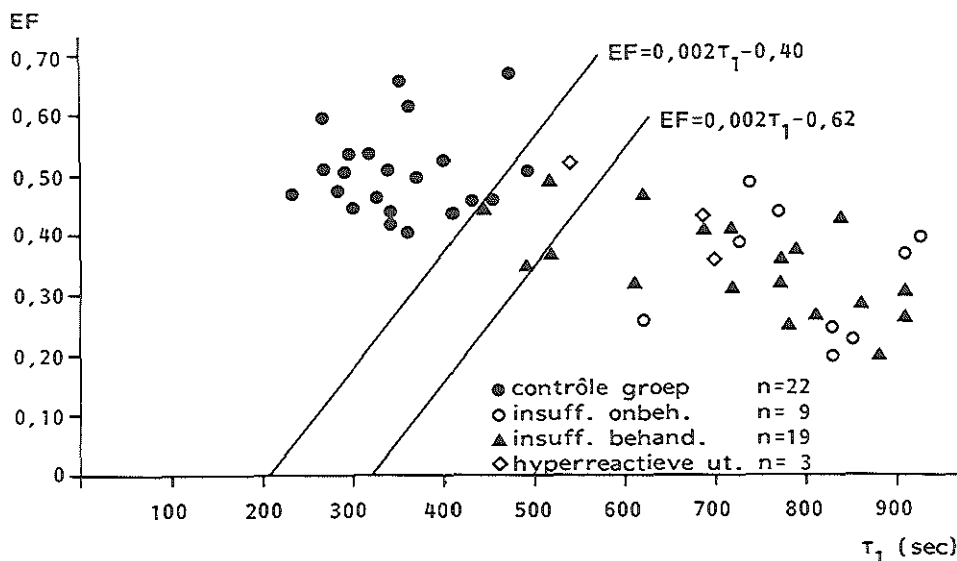


Fig.VIII-25. Classificatieresultaten in de controlegroep en de insufficiënte groepen voor de variabelen τ_1 en EF van de relaxatiecurve. De lijn $EF = 0,002 \tau_1 - 0,62$ (functiewaarde $Z = 0$ is de met de Fisher's lineaire discriminant analyse berekende scheidelingslijn tussen de controle en de insufficiënte groep. De lijn $EF = 0,002 \tau_1 - 0,40$ correspondeert met de functiewaarde $Z = 3,2$.

Classificatie van de insufficiëntie groep (n=28) met regel(54) gaf 100% goede toewijzing. De controlegroep werd met deze regel voor 91% goed geclassificeerd.

Met regel (54) is 9% van de controlegroep dus ten onrechte in de insufficiëntie groep geclassificeerd. Door introductie van een overlappingsgebied tussen de lijnen $Z=0$ en $Z=3,2$ ontstaat de mogelijkheid om de patiënten die in dit gebied worden geclassificeerd en waarbij de diagnose nog onzeker is te herkennen zodat aanvullend onderzoek gedaan kan worden (Fig.VIII-26).

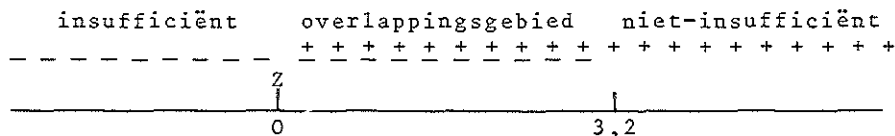


Fig.VIII-26 Lineaire discriminant functie Z voor het vaststellen van cervixinsufficiëntie. De functiewaarde van Z geeft het toewijzingsgebied aan.

Een aantal van de naar het overlappingsgebied toegewezen curves kunnen door de extra informatie die tijdens de "cervixmeting" verkregen is, alsnog geënclassificeerd worden. Dit betreft de hoogte van de amplitudo van de eventueel aanwezige contracties (VIII.4.3.) en de grootte van de dilatatieopening na een druk van 100 kPa (VIII.2.1.).

Toewijzingsregel (51) en (54) veranderen hierdoor als volgt:

Als $Z \leq 0$ wijs toe aan de insufficiëntie groep

Als $0 < Z < 3.2$ wijs toe aan de groep waarbij aanvullend onderzoek gewenst is (55)

Als $Z \geq 3.2$: wijs toe aan de controlegroep (sufficiënte groep).

VIII.6.4. *Cervixinsufficiëntie bij habituele abortus, partus immaturus en partus praematurus*

Van de patienten met een onbehandelde hyperreactieve uterus, met een korte cervix, met een vroege partus praematurus, met een habituele abortus en met een uterus bicornis werd nagegaan of de cervix insufficiënt was. Hiertoe werd met de lineaire discriminant functie voor cervix-insufficiëntie de functiewaarde Z berekend (Tabel VIII-12).

Tabel VIII-12 Lineaire discriminant functie voor cervix-insufficiëntie toegepast bij patienten met habituele abortus, partus immaturus en praematurus: $Z = -0,029\tau_1 + 14,6EF + 9,1$.

patient	Diameter		controle	overlapping	insuffi-	
No	τ_1	EF	na 100 kPa	groep	ciëntie	
				$Z \geq 3,2$	$0 < Z < 3,2$	$Z \leq 0$
hyperreactieve uterus						
117	69	0,43	7			-4,29
136	70	0,36	11			-5,59
149	54	0,52	8		1.30	
korte cervix						
98	32	0,55	6	8,01		
partus praematurus						
119	47	0,32	6		0.38	
157	53	0,43	8		0.27	
hab.abortus						
77	39	0,36	9	3,2		
135	64	0,55	7			-1,11
138	46	0,46	7		2.70	
uterus bicornis						
104	79	0,34	8			
121	44	0,38	6		2.11	
186						

Volgens deze methode zijn de nummers 117, 136, 135 en 104 insufficiënt. In de nummers 136 en 104 wordt de diagnose ondersteund doordat de cervix na een proefdruk van 100 kPa een diameter van Hegar 8 had of groter (VIII.2.1). De nummers 117, 136 en 135 hadden bovendien contracties op de relaxatie curve met een amplitudo die groter was dan 1,42 kPa (Tabel VIII-9, VIII.4.3.). Van de patienten die met berekening van de discriminant functiewaarde Z in het overlappingsgebied geplaatst werden had patient 149 een hyperreactieve uterus met een diameter na dilatatie van Hegar 8. Patient 157 met een cervixmeting in het overlappingsgebied kan ook als insufficiënt beschouwd worden vanwege een cervixdiameter groter dan 8 mm na de proefdruk van 100 kPa. Bij de overige patienten in het overlappingsgebied waren er geen verdere aanwijzingen voor het bestaan van cervixinsufficiëntie.

VIII.7. Follow-up van patienten met cervix-insufficiëntie

De patienten in tabel VIII-12 waarbij de cervixmeting als uitkomst gaf dat de cervix niet insufficiënt was zijn voor zover zij weer een zwangerschap hebben doorgemaakt zonder therapie à terme bevallen (No.98 en 138), of zijn nog zwanger (no.119).

Uit de onbehandelde insufficiënte groep zijn no. 144 en 147 nu met een cerclage wel à terme bevallen. In de groep onbehandelde cervixinsufficiëntie waarin de diagnose alleen op de proefdruk met 100 kPa was gesteld zijn patiente 5 en 6 à terme bevallen na een cerclage. Patiente 65 had een cervixdiameter van 9 mm na een proefdruk van 100 kPa, zij kreeg geen cerclage omdat de cervixmeting tijdens het onderzoek nog geen therapeutische consequenties had. Patiente werd de 18e week van de zwangerschap opgenomen met een vinger ontsluiting en weeënactiviteit. Met bedrust en weeënremming werd de 30e week bereikt. Vanwege een uitpuilende vochtblaas werden de vliezen artificiëel gebroken. Deze patiente had op de in die periode nog korte relaxatiecurve contracties tot 1,46 kPa waardoor de diagnose hyperreactieve uterus gesteld kan worden. Patiente had met een cerclage waarschijnlijk niet langdurig opgenomen behoeven te worden en à terme kunnen bevallen; patiente 144 (Tabel VIII-9) had een hyperreactieve uterus en beviel met een cerclage à terme.

VIII.8. Parameters en moduli van de normale en insufficiënte cervix

De belangrijkste parameters om de weefseleigenschappen van de cervix te karakteriseren en dus van belang voor het onderscheid tussen een normale en een insufficiënte cervix, zijn in Tabel VIII-13 samengebracht.

Tabel VIII-13 Parameters en moduli van de normale en de insufficiënte cervix: $\bar{X} \pm (SE)$.

Bron	Omschrijving factor	Symbool	Controle groep n=22	Insuff. onbehand. n=9
Tabel VIII-5	begindiameter (mm)	r_0	4,0(0,09)	4,3(0,14)
Tabel VIII-5	diameter bij 33 kPa	R	4,4(0,30)	5,4(0,17)
Tekst VII.3	Effect.wanddikte(mm)	d	0,5	1,4
Formule 37	relatieve verlenging	ϵ	0,09	0,20
Formule 30	spanningwand (N/m^2)	S_w	$2,5 \cdot 10^5$	$1,0 \cdot 10^5$
Formule 9	elast.modulus (N/m^2)	E	$2,8 \cdot 10^6$	$0,5 \cdot 10^6$
Fig.VIII-22	gemid.tijdc.(sec)	$\bar{\tau}$	238 (14)	501 (37)
Fig.VIII-23	elastische fractie	EF	0,51(0,02)	0,35(0,03)
Fig.VIII-24	visco-el. trage comp.VE		0,37(0,01)	0,51(0,04)
Formule 39	vis.modulus(Nsec/m ²)	η	$6,7 \cdot 10^8$	$2,5 \cdot 10^8$

In deze tabel zijn ook de nummers van de formules en tabellen gegeven die van belang zijn om de waarde van de parameters te kunnen verkrijgen of te kunnen berekenen. De grootte van de elastische fractie is in de insufficiënte groep gemiddeld 31% kleiner dan in de controle groep. De elasticiteitsmodulus van het cervixweefsel in de insufficiënte groep is gemiddeld 5,6 maal kleiner dan in de controle groep, de viscositeitsmodulus is gemiddeld 2,7 x groter. Het weefsel in de groep met cervixinsufficiëntie is dus minder elastisch (toets van Wilcoxon, $P < 0.001$) en meer visco-elastisch (toets van Wilcoxon, $P < 0.001$) dan dat van de controle groep, de viscositeit van de visco-elastische fractie is hoger (toets van Wilcoxon, $P < 0.005$). Er is dus zowel een kwantitatief als kwalitatief onderscheid te maken. Deze eigenschappen komen tot uitdrukking in de gemiddelde tijdconstante, hieraan levert de tijdconstante van de trage visco-elastische component de grootste bijdrage. Het verband tussen de gemiddelde tijdconstante $\bar{\tau}$ en de viscositeitsmodulus η en de elasticiteitsmodulus E wordt weergegeven in formule (39): $\tau = \eta/E$.

Een afname van de grootte van de elasticiteitsmodulus heeft bij gelijkblijvende η een grotere tijdconstante ten gevolge, een grotere viscositeitsmodulus resulteert bij gelijkblijvende E eveneens in een grotere tijdconstante.

VIII.9. Hormoonconcentraties bij cervixinsufficiëntie

Onder invloed van de hormonale veranderingen in de zwangerschap neemt de visco-elasticiteit van de cervix toe ten koste van de elasticiteit (VIII.6.1). De hormoonconcentraties van 17 β -oestradiol en progesteron bleken in het eerste trimester van de zwangerschap ruim tien maal hoger te zijn dan buiten de zwangerschap. Nagegaan werd of de concentratie van deze hormonen bij cervixinsufficiëntie buiten de zwangerschap hoger waren dan bij de controlegroep (Tabel VIII-14).

Tabel VIII-14. Hormoonconcentraties bij cervixinsufficiëntie
De hormoonconcentraties in het plasma van 17 β -oestradiol en progesteron in een groep patiënten met cervix-insufficiëntie werd vergeleken met de concentratie van deze hormonen bij een controlegroep. De patiënten gebruikten geen hormoon-bevatende medicatie. De controlegroep werd met de insufficiëntie groep gepaard naar cyclusdag om onderling vergelijkbare groepen te creëren. In de hormoonconcentraties werden geen significante verschillen aangetoond (rangtekentoets van Wilcoxon, $P > 0,10$).

	n	17 β -oestradiol $\bar{X}$	SE	progesteron $\bar{X}$	SE
controlegroep	9	270,3	70	11,2	6,6
insuffic.groep (onbeh.+ beh.)	9	415,2	156	5,8	5,2

zwangerschap (1e trimester) +4000 (pmol/L) +90 (nmol/L)

In ons materiaal konden geen significante verschillen worden aangetoond zodat de verminderde elasticiteit en de gemakkelijker dilateerbaarheid van de insufficiënte cervix buiten de zwangerschap niet kon worden verklaard uit de hormoonconcentratie van 17 β -oestradiol en progesteron.

Bij deze gegevens moet bedacht worden dat de onderzochte groepen van elk 9 patiënten relatief klein zijn als het gaat om verschillen in de toch al sterk individueel wisselende hormoonconcentraties in de cyclus te tonen. De gevonden hogere waarden in de groep met cervix-insufficiëntie voor het 17 β -oestradiol kan een zwangerschapseffect op de cervix hebben. Een lagere progesteronwaarde maakt de normaal aanwezige blokkerende werking van het progesteron op het myometrium van minder betekenis (II.10.2).

In absolute zin zijn zij echter in vergelijking met de waarden van de hormoonconcentraties in de zwangerschap van weinig betekenis.

HOOFDSTUK IX

ALGEMENE CONCLUSIE EN SLOTBESCHOUWING

Cervixinsufficiëntie kan worden opgevat als het falen van het sluitmechanisme van de cervix. Aan het begin van de zwangerschap is de cervix een stevige, voornamelijk uit bindweefsel bestaande cilindervormige structuur. De cervix is relatief lang, het cervixkanaal is relatief nauw. De intra-uteriene druk is laag. De sluitfunctie van de cervix kan beïnvloed worden door hormonale veranderingen en door veranderingen in contractiliteit. Het sluitingsmechanisme is een passief gebeuren, wat voornamelijk berust op de elastische en visco-elastische eigenschappen van het cervixweefsel (hoofdstuk II). De belangrijkste bijdrage tot dit sluitingsmechanisme vormt het weefsel dat direct rond het cervixkanaal ligt ter plaatse van het ostium internum (hoofdstuk VIII).

IX.1. *Veranderingen in de cervix en de uterus door de zwangerschap*

In de eerste maanden van de zwangerschap is de contractie-activiteit in de uteruswand nog gering, gemiddeld 0,13 activiteitseenheden (in kPa/minuut, frequentie x amplitudo; 1,33 kPa = 10 mmHg). Vanaf de derde maand wordt de isthmus langer door hypertrofie doch blijft tot ongeveer de vijfde maand gesloten. Tot deze periode vormt de isthmus de afsluiting van de baarmoederholte (Stuckensen, 1976). Vanaf de vijfde maand neemt de uterusinhoud naar verhouding zo snel toe dat de groei van de wand relatief te kort schiet. Hierdoor dreigt een drukverhoging te ontstaan die gedeeltelijk teniet wordt gedaan door opengaan van de isthmus (Bengtsson, 1968). De contractie-activiteit in de uteruswand neemt in deze periode toe tot gemiddeld 13,3 (kPa) activiteitseenheden (Lau, 1971; Lindgren, 1973). Door de vorming van het onderste uterussegment moet de langzaam oplopende druk in de uterus opgevangen worden door het ostium internum.

Door hypertrofie van de cervix, wat gepaard gaat met vermeerdering van de grondsubstantie en het watergehalte, (hoofdstuk II) en zoals in deze studie is gebleken met toename van de visco-elastische vezels ten koste van de elastische vezels (hoofdstuk VIII) wordt de cervix visceuzer en neemt de diameter van het cervixkanaal toe. Door de geometrische veranderingen neemt bij gelijkblijvende druk vanuit de uterus op het ostium-internum de spanning in de rondom het ostium gelegen vezels toe (wet van Laplace); bij toenemende intra-uteriene druk neemt die spanning extra toe (hoofdstuk VI). Door de biochemische veranderingen in het weefsel onder invloed van de zwangerschapshormonen kan een spanningsverhoging in de vezels tot visceuze verlenging

ervan leiden. Indien de spanningsverhoging in het weefsel gepaard gaat met verhoogde contractieactiviteit (hyperreactiviteit, hoofdstuk VII), wordt het effect op de visceuze verlenging nog versterkt.

In de fysiologisch verlopende zwangerschap is het spierweefsel voldoende gerelaxeerd om de zwangerschap gelegenheid te geven à terme te worden. Pas een paar weken voor het einde van de zwangerschap neemt de contractie-activiteit sterk toe en vindt een versneld proces van rijping plaats doordat de cervix op cellulair niveau verandert. In de gladde spiervezels neemt de actine-myosine interactie toe, ook de collageenafbraak neemt toe (Huszar, 1980). Oestrogenen hebben in deze een belangrijke invloed. Ze zijn ook betrokken bij de biosynthese van prostaglandines die de rijping van de cervix bevorderen en een stimulerende werking op de contractie-activiteit hebben. Progestestagenen hebben een remmende invloed op deze werking (hoofdstuk II). Het fysiologische evenwicht kan worden verstoord als een belangrijke factor in de sluitfunctie onvoldoende bijdraagt of een combinatie van verscheidene niet-optimale factoren aanwezig is. De reden dat cervix-insufficiëntie veelal pas in het tweede trimester manifest wordt bij de aanwezigheid van hiervoor predisponerende factoren is waarschijnlijk mede te verklaren uit het feit dat de cervix pas in deze periode korter, wijder en weker wordt.

IX.2. Factoren die tot het ontstaan of manifest worden van cervixinsufficiëntie bijdragen zijn:

1. een onvoldoende elastische kwaliteit van het cervixweefsel
2. het niet intact zijn van de weefselring rond het ostium-internum
3. een te wijd cervixkanaal
4. een te korte cervix
5. een te grote intra-uteriene druk
6. een te sterke myometriumreactie op intra-uteriene drukverhoging

IX.2.1. Onvoldoende elastische kwaliteit van het cervixweefsel

Dit betreft de congenitale vorm van cervixinsufficiëntie. Bij onvoldoende elastische kwaliteit van het cervixweefsel is de bijdrage van het visco-elastische weefsel(tijdconstante, visco-elastische fractie) van groot belang voor de sluitfunctie van de cervix).

Hierbij kan sprake zijn van een musculaire cervix of een cervix waarin de elastische fractie te gering is (hoofdstuk II en VIII). In deze groep kunnen ook patiënten voorkomen, die pas na de eerste zwangerschap problemen met de cervix hebben gekregen. In de eerste zwangerschap komt het ostium-internum door het nog relatief nauwe cervixkanaal minder onder spanning te staan dan in een volgende zwangerschap het geval zal zijn. Als het cavum relatief klein of de cervix erg kort is zal de insufficiëntie ook al in de eerste zwangerschap manifest kunnen worden. Het belang van de diameter van het ostium internum blijkt uit de formule van Laplace: de spanning in de wand van de cervix neemt bij gelijk-blijvende intraluminale druk evenredig toe met de diameter van het cervixkanaal (VI.2.5).

IX.2.2. Cervixinsufficiëntie door een niet intacte weefsel-ring rond het ostium internum

Dit betreft de verworven vorm van cervixinsufficiëntie. Laceratie van de cervix en verscheuring van het ostium-internum kan zijn opgetreden door gynaecologische ingrepen of een traumatisch verlopen partus (hoofdstuk III). Uit ons eigen onderzoek is gebleken dat dilatatie met Hegarstiften aanmerkelijk meer schade aan de cervix toebrengt dan dilatatie met de ballon (hoofdstuk V). Bij dilatatie met Hegarstiften ontstaan zowel microscopisch als macroscopisch aantoonbare rupturen in de wand rond het ostium internum en scheuren in de portio door tractie aan het tenaculum. Na dilatatie met de ballon werd slechts in één enkel geval een microscopische ruptuur aangetroffen. Dilataties met Hegarstiften veroorzaakte bij operatief verwijderde uteri al vanaf dilatatie met Hegar 9 een volledige cervixruptuur. Indien vooraf gedilateerd werd met de ballon en vervolgens met Hegarstiften bleek hiervan een sparende werking uit te gaan met betrekking tot het ontstaan van rupturen. Deze sparende werking wordt verkregen door de geleidelijke dilatatie die traploos verloopt. Op deze wijze heeft het weefsel de gelegenheid visceus te verlengen (hoofdstuk VI). Het gebruik van meer taps toelopende Pratt-dilatators verdient om deze reden de voorkeur boven Hegar-dilatators, hoewel de dilatatie ook bij Pratt-dilatators niet traploos verloopt (Hulka e.a., 1974). Een vergelijkbare werking heeft het Hawkins-Ambler type dilatator. Bij deze metalen stift neemt de diameter vanaf de punt, geleidelijk toe tot het handvat. De diameter bij het handvat overlapt de diameter bij de punt van de erop volgende stift (Forster, 1977).

Dilateren moet langzaam gebeuren.

Bij langzame dilatatie krijgt het weefsel de gelegenheid visceus te verlengen; hierdoor komen vervolgens de meer naar buiten gelegen lagen onder spanning te staan die dan

op hun beurt visceus verlengen. De elastische vezels zelf verlengen in principe niet blijvend, ,doch de verbindingen tussen de elastische vezels onderling kunnen dit wel(hoofdstuk II). Bij snelle dilatatie zoals bij het invoeren van een Hegarstift is er geen tijd voor visceuze verlenging en breken zowel de elastische als visco-elastische vezels (hoofdstuk VI).

Cervixinsufficiëntie door abortus provocatus.

Het ontstaan van cervix-insufficiëntie na een abortus provocatus wordt in de literatuur opgegeven met frequenties van 0 tot 10% (hoofdstuk III). De precieze methode van de dilatatie en de curettage, alsmede de zwangerschapsduur, de begindiameter, hoe snel en tot welke diameter werd gedilateerd, werd in de meeste van deze publicaties niet vermeld(Cates, 1979). Juist deze factoren bepalen het wel of niet optreden van late complicaties.

Voorals de jonge zwangerschap bij de nullipara is een high-risk situatie omdat het weefsel dan relatief kort onder de invloed van de zwangerschapshormonen heeft gestaan, waardoor de viscositeit van het weefsel nog nauwelijks is toegenomen(hoofdstuk VIII). Nulliparae hebben bovendien een kleine begindiameter waardoor het weefsel indien een bepaalde dilatatieopening beoogd wordt, relatief ver opgerekt moet worden. Harlap e.a.(1979) zagen na abortus provocatus bij nulliparae een tweemaal verhoogde frequentie van tweede trimester abortus in vergelijking met nulliparae die geen abortus hadden gehad. Bij multiparae zagen zij geen verhoogde frequentie. Indien de dilatatie bij de nulliparae met laminariastiften werd uitgevoerd was de frequentie van spontane tweede trimester abortus in de volgende zwangerschap niet verhoogd. Na drie of meer abortus provocatus in successie is de frequentie van tweede trimester abortus verdrievoudigd (Kirchhoff, 1974). Cervixlaceraties na abortus provocatus werden door Stallworthy e.a.(1971) en door Hulka e.a. (1974) vooral gezien bij primigravidae met jonge zwangerschappen en bij zwangerschappen van meer dan 12 weken als verder was gedilateerd dan 12 mm.

Dilateren met een ballon.

Door ons werd een groep van 28 patienten, bij wie een zwangerschap moest worden afgebroken, gedilateerd met de ballon. Gedilateerd werd met een druk van 500 kPa (5 atm). De maximale diameter van de ballon was 12 mm. De verkregen dilatatie opening kwam in millimeters uitgedrukt, globaal overeen met de zwangerschapsduur in weken. Hoewel met de ballon vrijwel atraumatisch gerekt kan worden, bleek dat op deze wijze voorkomen kan worden dat het weefsel bij een jonge zwangerschap onnodig ver wordt opgerekt (hoofdstuk VIII). Een bijkomstig voordeel is dat dilateren met de ballon

weinig pijnlijk bleek, zodat deze methode uitermate geschikt is voor poliklinische toepassing.

IX.2.3. Cervixinsufficiëntie bij een wijd cervixkanaal

Een wijd cervixkanaal heeft op zich geen verhoogd risico voor cervixinsufficiëntie. Bij een aantal patienten bleek de cervix in de tweede helft van de zwangerschap voor een of twee vingers toegankelijk. Niettemin werd de zwangerschap zonder voorzorgsmaatregelen uitgedragen(hoofdstuk II). Dit geldt vooral als de ontsluiting het ostium externum betreft bij een nog bijna gesloten ostium internum. Indien nog andere risico-factoren aanwezig zijn geeft een wijd cervixkanaal wel een sterk verhoogd risico voor het manifest worden van cervixinsufficiëntie (hoofdstuk VI). Bij een wijd cervixkanaal is vooral het gevaar voor infectie niet denkbeeldig. Door infectie kunnen de vliezen voortijdig breken waardoor een partus immaturus of praematurus kan ontstaan. Omdat de primaire oorzaak dan een gebrekkige afsluiting van de cervix is, vormt dit een argument om deze cervix als "insufficiënt" te beschouwen.

IX.2.4. Cervixinsufficiëntie bij een korte cervix

Een korte cervix vormt op zich geen verhoogd risico voor cervixinsufficiëntie. Bij congenitale afwijkingen waarbij ook het cavum erg klein is of het cervixkanaal erg wijd, ontstaat wel een verhoogd risico (hoofdstuk III). Bij conisatie of amputatie van de cervix wordt zowel cervixinsufficiëntie als cervixdystocie beschreven(hoofdstuk III). Dit zal afhankelijk zijn van de grootte van de conisatie of de amputatie en de mate van littekenvorming die door de behandeling ontstaan is. Doordat na amputatie van de cervix waarbij het ostium internum gespaard blijft, bij sommige patienten toch cervixinsufficiëntie kan ontstaan, kan geconcludeerd worden dat een minimale hoeveelheid cervixweefsel vereist is om een adequate sluitfunctie te effectueren(Danforth, 1980). Het korter worden van een cervix kan een aanwijzing zijn voor het niet goed functioneren van het ostium internum; de vorming van het onderste uterussegment leidt door de gelijktijdig optredende hypertrofie van de cervix meestal niet tot verkorting van de cervix (Budinsky, 1972).

IX.2.5. Cervixinsufficiëntie door verhoogde intra-uteriene druk.

Bij een snel groter wordende uterusinhoud, zoals bij meervling zwangerschap en hydramnion, neemt de spanning in de wand van de uterus en in de cervix toe omdat zij in groei relatief achter blijven. Ook een in principe normale cervix kan in deze situatie voortijdig ontsluiten(hoofdstuk III).

Een ondersteunende cerclage is in deze gevallen ongewenst vanwege het gevaar van doorsnijden van de cerclage omdat de verhoogde intra-uteriene druk blijft bestaan. Er is in deze gevallen dan ook geen sprake van cervix-insufficiëntie in de zin van een insufficiënt sluitingsmechanisme, maar van een te hoge belasting.

IX.2.6. *Cervixinsufficiëntie door een hyperreactieve uterus.*

Door introductie van deze vorm van cervixinsufficiëntie wordt stelling genomen tegen de algemeen gangbare en traditionele opvatting dat "cervixinsufficiëntie niet gepaard mag gaan met weeën", wat wil zeggen dat de diagnose cervix-insufficiëntie wordt verworpen als een zwangerschap te vroeg eindigt onder het optreden van weeën (hoofdstuk III). Dit is dan ook de oorzaak dat bij deze vorm van cervixinsufficiëntie de patienten pas na meerdere mislukte zwangerschappen of helemaal niet, de geëigende therapie krijgen.

Uit ons onderzoek met de ballon is gebleken dat drukverhoging in de cervix van zowel zwangere als niet zwangere patienten reactieve contracties teweeg bracht (VIII.4). De amplitudo van deze contracties nam toe naarmate de druk in de ballon verhoogd werd. Deze drukverhoging leidt tot een verhoogde spanning in het weefsel en tot rek van de elastische en visco-elastische vezels (hoofdstuk VI) en tot mechanische rek van de spiervezels. De spiervezels reageren met een verhoogde contractie-activiteit en mogelijk ook toegenomen synchronisatie (VIII.5). Deze metingen werden meer dan een half jaar na de laatste zwangerschap verricht omdat bij metingen binnen dit half jaar was aangetoond dat de cervix in deze periode zijn normale stevigheid nog niet heeft teruggekregen (VIII.3)

Bij enkele patienten waren de op de relaxatiecurve gesuperponeerde contracties buitengewoon sterk. Dit bleken patienten te zijn bij wie de diagnose cervixinsufficiëntie zou zijn gesteld als ze niet ook weeën hadden gehad tijdens de ontsluiting. Deze manier van reageren op een druk van 33 kPa (250 mmHg) in de cervix is door ons geïntroduceerd als "hyperreactieve uterus" (van der Zon en Drogendijk, 1981).

Deze hyperreactiviteit kan in de zwangerschap bij een door cervixinsufficiëntie opengemaakt ostium internum, met druk van de vochtblaas op de vezels rond het ostium internum, de verklaring zijn voor de soms bij cervixinsufficiëntie optredende weeënactiviteit (VIII.5). Wij definiëerden hyperreactiviteit als een reactiviteit die meer dan drie standaarddeviaties boven de gemiddelde reactiviteit lag (VIII.5).

Of hyperreactiviteit van de uterus vroeggeboorte zal veroorzaken hangt af van de andere factoren die het manifest worden van cervixinsufficiëntie bepalen. De kwaliteit van de vezels rond het ostium internum en de diameter van het cervixkanaal zijn in dit opzicht het belangrijkste. Ook de therapie hangt hiermee samen. Als de vochtblaas niet in het ostium internum kan drukken en er geen rek van de hier gelegen vezels ontstaat, wordt ook de reactieve contractie-activiteit voorkomen. Een cerclage kan de vicieuze cirkel van ontsluiting, rek van vezels, weeënactiviteit, sterkere rek, nog meer ontsluiting enz., voorkomen of doorbreken.

Voor de meeste onderzoekers is weeënactiviteit een contra-indicatie voor het uitvoeren van een cerclage (III.6). Een aantal onderzoekers beschouwt weeënactiviteit als een fysiologische reactie op ontsluiting (Jeffcoate en Wilson, 1965; Hertel e.a., 1969; Kaupila e.a., 1974; MacDonald, 1980). Zij brachten bij cervixinsufficiëntie, ondanks weeënactiviteit, een cerclage aan en zagen hiervan, hoewel er in een aantal gevallen al enkele centimeters ontsluiting was, goede resultaten (III.3.2.). Harger (1980) bracht bij patienten die bij herhaling een partus immaturus hadden gehad met uitpuilende vochtblaas en waarbij ook weeënactiviteit vermeld of geconstateerd was, in de volgende zwangerschap profylactisch een cerclage aan. In 88% voorkwam deze cerclage het voortijdig ontstaan van weeën. Wood e.a. (1965) verrichtten een uitwendige drukregistratie bij patienten die met bedrust behandeld werden vanwege een geringe ontsluiting. Alleen de patienten bij wie ook weeën aantoonbaar waren, kwamen in partu. Zij concludeerden hieruit dat er bij toenemende ontsluiting automatisch weeënactiviteit ontstaat.

De onderzoekers die het samengaan van de cervixinsufficiëntie met weeën afwijzen vermeldden veelal alleen dat de ontsluiting pijnloos moet zijn verlopen (III.1). Op welke gronden deze voorwaarde gesteld is en of er een onderscheid is tussen pijn door weeën en pijn door ontsluiting blijft veelal vaag. Vanaf welke ontsluiting weeën wel zijn toegestaan werd evenmin vermeld: een gestoorde uitdrijving door atonie is geen routine bij cervixinsufficiëntie! Het anamnestic vaststellen van weeënactiviteit of het door palpatie vaststellen ervan is bij een relatief kleine uterus slecht gecorreleerd met de bevindingen op het tocogram (Bengtsson, 1968). Uit ons eigen onderzoek bleek dat een aantal patienten kleine contracties nauwkeurig aangaven tijdens de cervixmeting en sommige deze ook pijnlijk vonden, maar dat anderen contracties met een amplitudo van 10 kPa (75 mmHg) niet pijnlijk vonden of nauwelijks voelden (VII.6).

IX.3. Het stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie

De diagnose cervixinsufficiëntie wordt door een aantal onderzoeken alleen gesteld als minstens tweemaal een tweede-trimester abortus heeft plaatsgevonden. Alvorens in een nieuwe zwangerschap tot therapie over te gaan wachten anderen bovendien nog af tot er in de betreffende zwangerschap ook weer korter worden van de cervix en dilatatie optreedt (III.1.). Deze opvatting bergt in zich dat altijd minstens één partus immaturus onnodig plaatsvindt of dat secundair een cerclage verricht wordt met een slechtere prognose dan een primaire cerclage (III.8). Het verlies van een gewenste zwangerschap kan mogelijk worden voorkomen door de cervix na een traumatische gynaecologische of obstetrische gebeurtenis te onderzoeken. Tijdens een volgende zwangerschap zijn de diagnostische mogelijkheden beperkt en zal gekozen moeten worden tussen dubieuze aanwijzingen voor insufficiëntie met een misschien onnodige cerclage en tussen meer zekerheid met een ongunstiger uitgangssituatie voor therapie

Buiten de zwangerschap kan de cervix op verschillende wijzen onderzocht worden. De meest gangbare zijn: vaststellen van de vorm van het cervixkanaal door röntgenonderzoek en het vaststellen van de doorgankelijkheid voor Hegarstiften drie maanden na de zwangerschap (III.5). De röntgenmethode kan falen doordat een verminderde kwaliteit van het cervixweefsel niet kan worden vastgesteld. De Hegarmethode is een erg subjectieve methode. Bovendien kan een verhoogde doorgankelijkheid worden vastgesteld die drie maanden na een zwangerschap nog fysiologisch kan zijn, zodat de diagnose cervixinsufficiëntie wellicht ten onrechte gesteld wordt.

IX.4. De belangrijkste parameters voor het vaststellen van cervixinsufficiëntie

Door de elastische en visco-elastische eigenschappen te bepalen van het cervixweefsel en deze te toetsen aan de weefseleigenschappen van een controlegroep en een groep met cervixinsufficiëntie, menen wij een meer betrouwbare diagnostiek te hebben ontwikkeld, die bovendien informatie geeft over de contractie-activiteit van de cervix bij rek (hoofdstuk VIII). Zowel op theoretisch mechanische gronden als met lineaire discriminant analyse zijn de elastische fractie en de tijdconstante van de trage visco-elastische component aangewezen als de belangrijkste parameters, om de weefselkwaliteit van de cervix te kunnen beschrijven (VI.4.7. en VIII.6).

Buiten de zwangerschap blijkt de elastische-fractie bij cervixinsufficiëntie lager te zijn dan in de controlegroep. De berekende waarde voor de gemiddelde viscositeitsmodulus is hoger dan in de controlegroep; de waarde van de elasticiteits modulus is juist lager. Deze waarden worden

weerspiegeld in de tijdconstante van de trage visco-elastische component, zodat door het bepalen van deze tijdconstante een belangrijk diagnostisch criterium voorhanden is. Als extra controle op de gevonden resultaten kan de dilatatie-opening dienen, die wordt verkregen als er met de ballon gedurende één minuut gedilateerd wordt onder een druk van 100 kPa (1 atm).

IX.5. *Therapie van cervixinsufficiëntie*

De therapie van cervixinsufficiëntie moet gericht zijn op een herstel van de functie van het ostium internum. Een anatomisch defect in de cervix kan chirurgisch hersteld worden (Palmer en Lacomme, 1948; Lash en Lash, 1950), een fysiologisch of posttraumatisch onvermogen van de cervix om in de zwangerschap gesloten te blijven kan met een cerclage worden ondersteund (Shirodkar, 1953). Andere vormen van therapie zoals bedrust en weeënremming zijn op te vatten als een behandeling van de door een insufficiënt ostium internum veroorzaakte symptomen en kunnen desgewenst dienen als ondersteunende therapie (III.6.).

De chirurgische therapieën berusten alle op het gesloten houden van het ostium internum. Voor een primaire cerclage is bij een voldoende lange cervix toepassing van een niet oplosbaar en niet snijdend materiaal afdoende. Bij een secundaire cerclage met al enigszins gedilateerde en verkorte cervix is een Wurm-procedure met twee loodrecht op elkaar staande matrashechtingen ter hoogte van het ostium internum aan te bevelen (Hefner e.a., 1961).

Bij een korte cervix kan de blaas worden afgeschoven om voor het aanbrengen van het cerclagemateriaal ruimte te scheppen (III.6). Als er na gynaecologische operaties bijna geen cervix meer over is, dient abdominale cerclage overwogen te worden. Omdat vanwege de moeilijke bereikbaarheid van deze cerclage de kans op doorsnijden bij weeënactiviteit niet denkbeeldig is, verdient dermis of fascia hier waarschijnlijk de voorkeur (Pelosi en Apuzzio, 1981). Een strook weefsel is tijdens de cerclage-operatie gemakkelijk uit de buikwand te verkrijgen. Aan het eind van de zwangerschap wordt dit bandje van eigen weefsel door de fysiologische collageenaafbraak evenals de rest van de cervix visceuzer. Dat het herstel van de bindweefselring direct rond het ostium-internum op zich voldoende is, werd door Vogel (1972) door electrocoagulatie van het ostium internum aangetoond. Bij latere uterusextirpaties bij deze met electrocoagulatie behandelde vrouwen bleek er rond het ostium internum een toename van collageen en bindweefsel te zijn tot een diepte van 4 mm. Na deze therapie zag Vogel in 93% zwangerschappen ontstaan die tot de à terme datum werden uitgedragen.

IX.6. *Beoordeling van het succes van cerclage-operaties*

Het effect van een cerclage is moeilijk na te gaan omdat een combinatie van factoren verantwoordelijk is voor het manifest worden van cervixinsufficiëntie. Zo bevestigt een succesvolle therapie van alleen bedrust en weeënremming niet het niet aanwezig zijn van cervixinsufficiëntie. Ook behoeft het niet onmiddellijk ontsluiten van de cervix na het verwijderen van een cerclage te betekenen dat de cerclage onterecht was geplaatst. In het eerste geval kan er sprake zijn van een alternatieve therapie voor de cervixinsufficiëntie en in het tweede geval kan de cerclage fibrosering van de cervix hebben veroorzaakt (MacDonald, e.a., 1963).

De meeste onderzoekers geven hun succespercentage op, doch de vraag blijft of het succes dankzij of ondanks de therapie is. Van belang voor de etiologie is de oorzaak van de mislukte therapieën te beschouwen, in de meeste gevallen zijn deze niet beschreven.

Het afwachten of in de huidige zwangerschap dilatatie en korter worden van de cervix plaatsvindt is bij vrij zekere diagnose cervixinsufficiëntie af te raden omdat bij dilatatie devitalisatie dreigt van de vliezen met verhoogde kans op infectie (Armenia, 1963; Cook, 1980). Niet-geïnfec-teerde vliezen die het contact met de uteruswand hebben verloren kunnen echter weken intact blijven (Stuckensen, 1976). Routinematig toedienen van antibiotica is bij secundaire cerclage dan ook te overwegen. Toaff e.a. (1977) zagen zo bij secundaire cerclage in 90% een succesvolle afloop van de zwangerschap. Indien bij het afwachten behalve dilatatie ook weeën ontstaan kan niettemin een cerclage nog geïndiceerd zijn (Stockli, 1961).

Een gerandomiseerd onderzoek is volgens Chamberlain (1980) gewenst maar niet goed uit te voeren omdat de groep die geen cerclage krijgt verstoken blijft van een algemeen geaccepteerde therapie met beperkt risico.

IX.7. *Toepassing van de cervixmeting*

Om de waarde van de relaxatiecurve en de gebruikte parameters bij de diagnostiek van de cervixinsufficiëntie in de praktijk te kunnen beoordelen, is het van belang om een follow-up te doen van de patienten die ten tijde van het onderzoek deel uitmaakten van de groepen met cervixinsufficiëntie.

De patienten uit de groep met onbehandelde cervixinsufficiëntie, zullen in een nieuwe zwangerschap met een vroege primaire cerclage, in geen enkel geval problemen mogen krijgen die de sluitfunctie van de cervix betreffen. Patienten uit de groep met een hyperreactieve uterus en waarbij de cervix als insufficiënt werd geclassificeerd, zullen met een vroege cerclage geen problemen betreffende

de sluitfunctie en de contractie-activiteit mogen krijgen. Patienten die in het overlappingsgebied geclassificeerd werden, zullen tijdens de zwangerschap frequent gecontroleerd moeten worden op klinische verschijnselen van cervixinsufficiëntie en geattendeerd moeten worden op het belang van het direct voor controle komen bij vocht- of slijmverlies en bij het voelen van contracties of pijn. Indien bij deze patienten bij een cervixmeting ook hyperreactiviteit is vastgesteld, of geconstateerd is dat de cervix bij een druk in de ballon van 100 kPa (1 atm) een dilatatie-opening had van 8 mm of meer, verdient een primaire cerclage de voorkeur. Voor patienten die deel uitmaken van de groep, die al een of meerdere malen met een cerclage werd behandeld, gelden dezelfde criteria.

De waarde van de cervixmeting voor het vroegtijdig stellen van de diagnose cervixinsufficiëntie kan nog toenemen, door met een nieuwe groep patienten de nu vastgestelde grenzen van het overlappingsgebied te toetsen en zo mogelijk enger te stellen.

Toekomstig onderzoek naar de samenstelling van het cervixweefsel.

In hoofdstuk VI is gesteld dat er momenteel onvoldoende mogelijkheden zijn om eventuele plastische eigenschappen van het cervixweefsel te kunnen analyseren. Er zijn een aantal argumenten om te veronderstellen dat de cervix ook plastische eigenschappen heeft. Bij dilateren van de cervix buiten de de zwangerschap met de ballon, blijkt dat de normale cervix bij spanningen in het weefsel van minder dan 100 kPa (1 atm), nauwelijks verwijdt. Bij hogere druk vindt wel verwijding plaats, hierbij ruptureren de vezels in de wand niet; gedurende langere tijd is er sprake van blijvende verlenging. Het feit dat eerst bij hogere spanning in het weefsel blijvende dilatatie optreedt, duidt op de aanwezigheid van een drempelwaarde en dus op plastische verlenging. In de obstetrie is bekend dat, om bij een bevalling een vlotte ontsluiting te verkrijgen, vooral adequate weeën met een hoge amplitudo van belang zijn en dat frequente weeën, met een minder hoge amplitudo, minder effect sorteren.

Het goede resultaat bij een hoge amplitudo kan ook op een drempelwaarde wijzen, die bij overschrijden tot plastische verlenging van het weefsel en dus tot toenemende ontsluiting leidt. Ook de snelle ontsluiting bij hypertonie wijst in deze richting. Het is goed mogelijk dat de drempel voor plastische verlenging in de zwangerschap door inwerking van hormonen lager ligt dan buiten de zwangerschap. De positieve correlatie van zwangerschapsduur en verkregen diameter van het cervixkanaal, die bij ballondilatatie met een druk van 500 kPa (5 atm) gevonden werd, is zowel een argument voor plastische verlenging als voor

drempelverlaging van plastische verlenging door inwerking van zwangerschapshormonen.

Het is goed mogelijk dat een hoge drempel voor plastische verlenging voorkomt dat de cervix voortijdig ontsluit bij premature weeënactiviteit en dat de plastische fractie derhalve een belangrijke bijdrage levert aan de sluitfunctie van de cervix.

Of plasticiteit in het weefsel gelocaliseerd is in de "weefselbruggetjes" tussen de elastische vezels onderling, of dat er elastisch of visco-elastisch weefsel is dat in feite bestaat uit plastische vezels met een hoge drempel voor plastische verlenging, is nog onduidelijk en kan het uitgangspunt zijn voor verder onderzoek naar de etiologie van cervixinsufficiëntie.

SAMENVATTING

Doelstelling van het onderzoek

Voor de behandeling van cervixinsufficiëntie is een goede therapie beschikbaar die berust op het herstel of het ondersteunen van de sluitfunctie van het ostium internum. De diagnostiek van cervixinsufficiëntie is echter een probleem. De oorzaak hiervan is dat het begrip cervixinsufficiëntie een klinische situatie aangeeft waarin de cervix voortijdig ontsluit door een falen van de sluitfunctie zonder dat duidelijk hoeft te zijn waarom de sluitfunctie faalt. De diagnose cervixinsufficiëntie berust veelal op een anamnese met minstens één late abortus, c.q. partus immaturus waarbij een pijnloze ontsluiting heeft plaats gevonden.

In een aantal gevallen wordt voor de diagnose insufficiëntie ook de vorm en de diameter van het cervixkanaal buiten de zwangerschap in de beoordeling betrokken. Bij twijfel wordt in een nieuwe zwangerschap gewacht op de eerste tekenen van insufficiëntie alvorens tot cerclage wordt overgegaan.

De voorwaarde dat bij herhaling een tweede trimester zwangerschap verloren moet zijn gegaan, bergt in zich dat het verlies van minstens een tweede zwangerschap zonder meer geaccepteerd wordt. De motivering voor ons onderzoek is deze voor de medicus onbevredigende en eigenlijk voor de patient onaanvaardbare gang van zaken (hoofdstuk I).

De doelstellingen van dit onderzoek zijn de volgende:

- Het onwikkelen van een meetmethode waarmee cervixinsufficiëntie al vóór de zwangerschap kan worden vastgesteld
- Onderzoek verrichten met betrekking tot de pathogenese van cervixinsufficiëntie, met name naar de wijze waarop en de mate waarin de huidige dilatatietechnieken traumatiserend op de cervix werken
- Het ontwikkelen van een dilatatietechniek die een sparende werking op de cervix heeft

Anatomie en fysiologie van de cervix

De specifieke eisen die aan de cervix in de zwangerschap moeten worden gesteld zijn het afgesloten houden van het cavum uteri tot de $\bar{a}$ terme datum en het zich vervolgens in korte tijd volledig laten ontsluiten.

De opbouw van de cervix uit voornamelijk bindweefsel dat onder invloed van biochemische processen van eigenschap kan veranderen, vormt de basis om aan beide eisen te voldoen. De architectuur en de aard van het materiaal

maken door de elastische eigenschappen en het circulaire en spiraalsgewijze verloop van de vezels een adequate afsluiting van de cervix in de zwangerschap mogelijk. De concentratie van bindweefsel is het hoogste in de cervix en wel direkt rond het cervixkanaal. Hier liggen ook de sterkste vezels (hoofdstuk II). Naar de buitenkant van de cervix wordt het gehalte aan spiervezels groter. Dit kon door ons worden bevestigd door microscopische beoordeling van histologische coupes.

Door inwerking van hormonen veranderen de fysische eigenschappen van de cervix, waardoor het bindweefsel viscuuzer wordt ten koste van de elastische kwaliteit. De belangrijkste hormonen die op de cervix inwerken zijn: oestrogenen, progestagenen, prostaglandines, oxytocine en relaxine (hoofdstuk II).

Bij cervixinsufficiëntie is het evenwicht tussen de factoren die de cervix gesloten houden en tussen de factoren die de ontsluiting voorbereiden of effectueren, verstoord.

Van belang voor de sluitfunctie van de cervix zijn:

- De samenstelling en kwaliteit van het weefsel (vezelrichting, dichtheid en treksterkte)
- De geometrie van de cervix (vorm en afmeting van het cervixkanaal)
- De prikkelbaarheid van de spiervezels (reactie op rek)

Diagnostiek van cervixinsufficiëntie.

De huidige diagnostiek is vooral gericht op anamnese, door-gankelijkheid van de cervix buiten de zwangerschap en de palpatoire bevindingen in de zwangerschap (hoofdstuk III). Vrijwel alle therapiën die erop gericht zijn het cervixkanaal ter plaatse van het ostium internum voor voortijdige dilatatie te behoeden, worden met succes toegepast. Bij secundaire cerclage neemt het succes van alle therapiën snel af, waardoor zekerheid omtrent de diagnose al vóór de zwangerschap gewenst is.

De oorzaak van de onzekerheid in de diagnostiek is dat partus immaturus bijna altijd gepaard gaat met weeënactiviteit en dat volgens algemene opvatting weeënactiviteit en cervixinsufficiëntie niet samen kunnen gaan (hoofdstuk III).

Een nieuwe diagnostische benadering: cervixmeting met een ballon.

Voor onderzoek naar weefseleigenschappen is door ons gekozen voor een ballon.

De ballon moet aan de volgende eisen voldoen:

- De ballon moet in het cervixkanaal kunnen worden gescho-
ven zonder dat dit eerst moet worden gedilateerd.
- De ballon moet zo flexibel zijn dat de cervix er niet
door wordt beschadigd.
- Met de ballon moeten kleine drukvariaties in de cervix
kunnen worden gemeten.
- De ballonwand mag zelf praktisch niet rekbaar zijn, omdat
anders bij de visco-elastisiteitsmetingen van de cervix
de eigenschappen van de ballonwand zelf op het meetresul-
taat teveel invloed hebben.
- Het materiaal moet zodanig sterk zijn dat ook de weerstand
van de cervix tegen een poging tot verwijding kan worden
gemeten als zeer hoge drukken worden angewend.
- De ballon moet een zodanige constructie hebben dat deze
in principe cilindervormig is zodat er bij drukverhoging
geen haltervorm ontstaat.
- De ballon moet veilig zijn voor toepassing bij patiënten.

Aan al deze eisen kon worden voldaan door op de volgende
wijze een ballon te construeren:

Om een dunne stevige, flexibele vulcatheter wordt een dunne,
ruime flexibele binnenballon bevestigd.

Om deze ballon is een cilindervormige dichtgeweven kous
aangebracht. De kous is naadloos en geweven van een dunne,
sterk buigbare, maar zeer weinig rekbare, meervezelige,
sterke draad. De vulcatheter reikt tot in de top van de
ballon. Het lumen van de ballon en de catheter staan door
middel van een vulopening met elkaar in verbinding. De dia-
meter van de ballon bedraagt 12 mm en de lengte 6 cm (hoofd-
stuk IV).

De ballon werd getest in een in vitro onderzoek.

Door de ballon met een röntgen-contrastmiddel te vullen en
röntgenfoto's te maken, werd informatie verkregen over de
vorm en diameter van het cervixkanaal tijdens dilatatie.
Hierbij bleek dat de ballon ook bij hoge drukken cilinder-
vormig blijft. De ballon werd getest tot een druk van
1200 kPa (12 atm).

Doordat de ballon in het cervixkanaal een bekende vorm heeft
kan de verkregen dilatatie-opening uit het geïnfundeerde
volume afgeleid worden (hoofdstuk IV). Door de druk en het
geïnfundeerde volume gelijktijdig te registreren kon wor-
den vastgesteld dat naarmate de druk in de ballon hoger
wordt, de dilatatie naar verhouding steeds sneller gaat.

Dilatatie technieken

Van de vele, tot nu toe bekende, dilatatietechnieken worden zwelstiften en metalen stiften het meest gebruikt.

De zwelstiften hebben het nadeel langzaam te werken en een infectie te kunnen veroorzaken. Door gebruik van metalen stiften kunnen tenaculumscheuren van de portio, cervixrupturen en uterusperforaties ontstaan.

Bij 51 operatief verwijderde uteri werd een microscopisch onderzoek verricht naar de aanwezigheid van rupturen na dilatatie van de cervix met Hegarstiften, dan wel met de ballon. Na dilatatie met Hegarstiften werd in 100% van de onderzochte cervices microscopische rupturen aangetroffen; na dilatatie met de ballon in 4%.

Bij dilatatie met Hegar 9 of hoger, ontstonden ook macroscopische rupturen, waaronder complete.

In een groep van 139 operatief verwijderde uteri werd nagegaan hoe groot de kracht was die op een Hegarstift moest worden uitgeoefend om deze in de cervix te duwen. Er werden krachten gemeten van $9,5 \text{ kg/cm}^2$. De meeste weerstand werd ondervonden bij dilateren met Hegar 11, 12 en 13. Als van te voren eerst met de ballon werd gedilateerd tot 12 mm en vervolgens met Hegarstiften tot een grotere diameter, ontstonden de rupturen pas bij een grotere diameter, dan wanneer niet tevoren met de ballon was gedilateerd (hoofdstuk V).

Mechanische aspecten van cervixdilatatie door de ballon.

De weefseleigenschappen van de cervix konden met de ballon worden onderzocht door een cervixmeting te doen en een zogenaamde relaxatiecurve te maken.

Bij een cervixmeting wordt de ballon in de cervix geplaatst en in zeer korte tijd gevuld tot een gekozen referentiedruk van 33 kPa (250 mmHg). Bij het bereiken van deze druk wordt de infusie gestopt. Doordat de ballonwand druk uitoefent op het weefsel rond het cervixkanaal komt dit onder spanning te staan. Omdat de cervix uit elastische en visco-elastische vezels bestaat, waarbij de elastische vezels onder invloed van de spanning niet en de visco-elastische wel verlengen, ontstaat bij registratie van de druk in de ballon in de periode volgend op het aanbrengen van de referentiedruk een relaxatiecurve (hoofdstuk VI).

Bij analyse van de relaxatiecurve van de cervix blijkt deze evenals die van vele andere biologische materialen, te zijn opgebouwd uit de som van twee e-machten en een constante.

In formule:

$$P = A e^{-t/\tau_1} + B e^{-t/\tau_2} + K$$

P is de druk in de ballon, A is de coëfficiënt en τ_1 de tijdconstante, behorend bij de trage visco-elastische component, B en τ_2 behoren bij de snelle visco-elastische component, t is de tijd. De constante K geeft de elastische component van het weefsel aan en de e-machten de visco-elastische componenten.

De analyse van de curve kan uitgevoerd worden door middel van een grafische "peeling" techniek. Met een hiervoor ontwikkelde curve-simulator kunnen de waarden van de parameters van de curve, die de exponenten en coëfficiënten ervan aangeven, in enkele minuten worden verkregen.

Bij drukverhoging van de cervix, blijken aanvankelijk alleen de binnenste vezellagen die direct om het cervixkanaal liggen, onder spanning te komen. Bij opvoeren van de druk ontstaat er een spanningsgradiënt in de cervix die afneemt naar de periferie (hoofdstuk VI).

Resultaten van metingen met de ballon.

Bij 168 poliklinische patienten werd een cervixmeting verricht. Bij dit onderzoek bleek dat de relaxatie bij zwangeren en bij patienten met cervixinsufficiëntie langer aanhield dan in een controlegroep. De elastische fractie in het cervixweefsel was in de controlegroep groter dan bij de zwangeren en de groep met insufficiëntie; de visco-elastische fractie was bij de twee laatste verhoogd en de tijdconstante van de trage component verlengd (hoofdstuk VII). Op vrijwel alle relaxatie curves blijken contracties gesuperponeerd te zijn. Deze contracties ontstaan door rek van de vezels in het ostium internum en in het isthmusgebied. Ze zijn dus een reactie op de spanningsverhoging in de uteruswand door de ballon. Bij sommige patienten waren deze contracties erg sterk en was er dus sprake van een *hyperreactiviteit* (hoofdstuk VII).

Dit waren enerzijds patienten met zowel behandelde als onbehandelde cervixinsufficiëntie en anderzijds patienten met verlies van een tweede-trimester-zwangerschap in de anamnese bij wie de diagnose cervixinsufficiëntie niet gesteld kon worden vanwege weeënactiviteit tijdens de ontsluiting.

Wij hebben de term hyperreactiviteit gereserveerd voor die patienten waarbij de reactiviteit meer dan driemaal de waarde van de standaarddeviatie boven de waarde voor de gemiddelde reactiviteit (hoogte van de amplitudo van de contractie) van de controlegroep ligt en spreken dan klinisch van een *hyperreactieve uterus*.

Wellicht is de dilaterende ballon een nabootsing van de situatie bij cervixinsufficiëntie waarbij de vochtblaas druk uitoefent in het opengaan ostium internum. De hierdoor veroorzaakte uitrekking van de vezels van het ostium internum, kan dan de verklaring zijn voor de soms ook bij cervixinsufficiëntie optredende weeënactiviteit(hoofdstuk VII).

Patiënten met een hyperreactieve uterus voelden de contracties soms nauwelijks, zelfs als deze een sterkte hadden van 10 kPa (75 mmHg). Bij de meeste patiënten met een hyperreactieve uterus bleek de elasticiteit van de cervix te laag te zijn. Dit zijn waarschijnlijk de patiënten waarbij beginnende ontsluiting ten gevolge van cervixinsufficiëntie direct gevolgd wordt door weeënactiviteit. Een cerclage kan in deze gevallen de beginnende ontsluiting en dus ook de weeënactiviteit voorkomen(hoofdstuk VII).

Om buiten de zwangerschap de diagnose cervixinsufficiëntie te kunnen stellen werden de waarden voor de parameters van de relaxatiecurve van een controlegroep bestaande uit 22 patiënten, vergeleken met die van 31 patiënten met een voor cervixinsufficiëntie verdachte anamnese. Hiervan hadden 12 patiënten al meer dan eens een partus immaturus gehad met een pijnloze ontsluiting, waarbij een levende foetus was geboren. Deze patiënten waren ten tijde van de meting nog niet met een cerclage behandeld geweest. Van deze groep hadden er drie een hyperreactieve uterus. De overige 19 patiënten waren al eens een of meer malen met een cerclage behandeld vanwege een op de anamnese gebaseerde diagnose cervixinsufficiëntie. Enkele van deze 19 patiënten hadden echter een cerclage gehad, hoewel er in de zwangerschappen toch gering weeënactiviteit was geweest.

Voor analyse van de resultaten werd gebruik gemaakt van lineaire discriminant analyse. Als best discriminerende parameters werd de combinatie van EF (elastische fractie) met de τ_1 (tijdconstante van de trage visco-elastische component) aangewezen.

De hierbij behorende discriminant functie Z is:

$$Z = -0.029 \tau_1 + 14,6 EF + 9,1$$

Als $Z \leq 0$ volgt toewijzing aan de insufficiëntie groep,

als $Z > 3,2$ toewijzing aan de controlegroep,

als $0 < Z < 3,2$ toewijzing aan de "overlappingsgroep", waarin de diagnose nog niet vast staat.

Volgens deze indeling werden 6 patienten (11%) geclassificeerd in de overlappingsgroep. Twee van deze zes patienten kwamen uit de controlegroep, drie patienten kwamen uit de groep met behandelde cervixinsufficiëntie, één patient had een hyperreactieve uterus. De meetresultaten van alle negen patienten met een klassieke anamnese van cervixinsufficiëntie vielen in de groep cervixinsufficiëntie omdat hun waarde voor de discriminant functie Z kleiner was dan nul (hoofdstuk VIII).

Belangrijkste parameters voor het vaststellen van cervixinsufficiëntie.

Zowel op theoretisch-fysische gronden, als met behulp van lineaire discriminant analyse werden de tijdconstante van de trage visco-elastische component en de elastische fractie aangewezen als belangrijkste factoren voor het vaststellen van de weefseleigenschappen van de cervix. In vergelijking met de normale cervix werd de insufficiënte cervix door de volgende weefseleigenschappen gekenmerkt:

- de elastische fractie is kleiner
- de gemiddelde elasticiteitsmodulus is kleiner
- de trage visco-elastische component is groter
- de gemiddelde viscositeitsmodulus is groter
- de gemiddelde tijdconstante is groter

Deze weefseleigenschappen hebben een zodanig onderlinge relatie dat een cervix goed te karakteriseren is door de grootte van de elastische fractie in combinatie met de tijdconstante van de trage visco-elastische component.

Duur van het herstel van de cervix.

De involutie van de cervix na de zwangerschap werd in een transversaal onderzoek bij 55 patienten uit een controlegroep en in een transversaal en longitudinaal onderzoek bij 13 patienten uit de groep met cervixinsufficiëntie gevolgd door middel van een cervixmeting. In de controlegroep werd aangetoond dat de cervix pas zes maanden na de laatste zwangerschap zijn normale diameter en consistentie heeft terug gekregen. Ook in de groep met cervixinsufficiëntie bleek de cervix in deze zes maanden nog aan stevigheid te winnen. Om deze reden mag een verdachte cervix pas op zijn vroegst zes maanden na de zwangerschap op insufficiëntie worden getest.

Extra informatie over de stevigheid van de cervix kan worden verkregen door de cervix te laten dilateren met een druk van 100 kPa (1 atm) gedurende 1 minuut. Gebleken is dat een normaal, stevige cervix met deze druk veelal niet verder te dilateren is dan 8 mm (gemiddeld 6,5 mm). In de groep met cervixinsufficiëntie was de diameter minstens 8 mm (gemiddeld 9,7 mm).

Dilateren van de cervix met een ballon.

De ballon is ook geschikt gebleken voor therapeutische dilatatie. Voorafgaande aan een diagnostische of therapeutische curettage werden 97 patienten met de ballon gedilateerd bij een tot 500 kPa (5 atm) opgevoerde druk. De maximaal te verkrijgen dilatatie-opening was 12 mm (ballondiameter). In de niet-zwangere groep was de gemiddelde dilatatie-opening 8,3 mm.

In de groep zwangeren, waarbij een therapeutische abortus uitgevoerd moest worden (n=28), bleek de verkregen dilatatie opening uitgedrukt in mm, overeen te komen met de zwangerschapsduur uitgedrukt in weken.

Dit betekent, dat met ballondilatatie de cervix bij een jonge zwangerschap niet onnodig ver wordt gedilateerd en dat de ballon dus bijdraagt in het voorkomen van cervixinsufficiëntie (hoofdstuk VIII).

Belangrijke punten om iatrogene cervixinsufficiëntie te voorkomen zijn:

- *langzaam dilateren, zodat het weefsel zich visceus kan verlengen, in plaats van te ruptureren*
- *vooral bij een kleine begindiameter van het cervixkanaal en bij jonge zwangerschappen moet de totale dilatatie zo beperkt mogelijk gehouden worden*
- *als men gebruik wil maken van metalen stiften, verdienen tapstoelopende stiften de voorkeur, waarbij het verschil in diameter van de opeenvolgende stiften zo klein mogelijk dient te zijn (hoofdstuk IX)*

Belangrijke punten om het verlies van een zwangerschap door cervixinsufficiëntie te voorkomen zijn:

- *het verrichten van een cervixmeting na een obstetrisch of gynaecologisch cervicaal trauma*
- *al na de eerste partus immaturus de diagnose cervixinsufficiëntie overwegen, gevolgd door een cervixmeting. Hierbij moet bedacht worden dat iedere beginnende ontsluiting gepaard kan gaan met weeënactiviteit, zonder dat dit betekent dat de weeënactiviteit primair is aan de ontsluiting.*

- *primaire cerclage verdient verreweg de voorkeur boven secundaire. Een cerclage kan de vicieuze cirkel -ontsluiting van de cervix- reactieve contracties, doorbreken of voorkomen (hoofdstuk IX).*

Bedrust en weeënremming hebben op zichzelf ook een therapeutische werking bij cervixinsufficiëntie doordat de druk van de vochtblaas op het ostium internum hierdoor wordt vermindert.

SUMMARY

The Aetiology and Diagnosis of Cervical Incompetence

The medical practitioner or gynaecologist is confronted with cervical closure in two ways. First, the cervical canal is so narrow that dilatation is required prior to intra-uterine operations. Secondly, cervical closure is necessary if the developing embryo is to be retained during its development. If the cervix is incompetent the cervical canal will be widened and the products of conception will be expelled from the uterine cavity either in premature labour or as an abortion. A cervix known to be incompetent may be treated by encircling it with a synthetic fibre suture. The treatment may repair or support the closing mechanism of the internal os of the cervix.

How can one diagnose cervical incompetence as cervical incompetence is a clinical concept? Cervical incompetence occurs because of a failure of cervical closure. It is not necessary to know why this happens to make a diagnosis of cervical incompetence. The diagnosis is usually based upon a history of repeated spontaneous abortion in the second trimester associated with minimal pain during cervical dilatation. The patency of the internal os may sometimes be measured outside of pregnancy, either by measuring the resistance of the cervical canal to the passage of steel dilators, or by radiological measurement of the diameter of the cervical canal.

In pregnancy the first signs of incompetence will be awaited before encircling the cervix with a synthetic suture. There must be a history of a second loss of pregnancy before one is concerned about cervical incompetence.

The repeated loss of pregnancies is an unacceptable course for the patient and is the basis of our investigation(Chapter I).

The objectives of this study are as follows:

- a. to investigate the aetiology of cervical incompetence;
- b. to investigate how and if the cervix is damaged by current methods of dilatation;
- c. to develop a method of dilatation that does not damage the cervix;
- d. to develop a measurement of cervical incompetence before pregnancy.

Cervical anatomy and physiology.

The cervix is required to completely close the uterine cavity during pregnancy and to fully dilate in a short time at full term. As the uterus consists of muscle and connective tissue, both of which properties may be altered by biochemical influence, both demands may be met. The elasticity of the fibres and the circular and spiral course that they are arranged in ensure adequate closure of the cervix during pregnancy. Most of the connective tissue fibres lie around the cervical canal. The strongest fibres in this area lie at the level of the internal os (Chapter II). There are more muscle fibres on the outside of the cervical wall than in the central part. We confirmed this by microscopy of our own histological specimens.

The physical properties of the fibres change during pregnancy under the influence of hormones; the connective tissue becoming looser and less elastic. The hormones affecting the cervix most are estrogen, progesterone, prostaglandins, oxytocin and relaxin (Chapter II). In cervical incompetence there is an imbalance between those factors keeping the cervix closed and those preparing for dilatation. The factors important in cervical closure are:

- the structure, components and quality of cervical tissue (i.e. direction, density and tensile strength of the fibers)
- the geometry of the cervix (i.e. shape and dimensions of the cervical canal)
- the excitability and tone of muscle fibres (i.e. responses to strain).

Diagnosis of incompetence.

The diagnosis is based on the history of late abortion, (repeated late abortions without labour pains), the free passage of a rod through the cervical canal in the non pregnant state (at least Hegar 8 according to most people) and the palpatory findings of the cervix in pregnancy (i.e. softening, effacement and dilatation in the second trimester) (Chapter III). Almost all treatments designed to prevent premature dilatation of the cervical canal at the level of the internal os succeed. There is less success however, with secondary encirclage. This is why there should be no doubt as to the patency of the internal os outside of pregnancy. Finally the contractions of the uterus and the idea that cervical incompetence and labour cannot co-exist cause all the uncertainty (Chapter III).

Balloon measurement: a new diagnostic method.

A new balloon was chosen for measuring the characteristics of cervical tissue. The balloon had to meet the following requirements:

1. it should be able to be inserted into the cervix without prior dilatation;
2. it should be flexible and not damage the cervix on introduction;
3. it should be sensitive enough to detect small changes in pressure;
4. the balloon should measure the elasticity of the cervix, not that of the balloon itself;
5. it should be strong enough to measure and dilate with high pressures;
6. it should be constructed in such a way that increases in pressure cause uniform dilatation of the cervix, even at the point of high resistance, and not allow dumb-bell formation at points of low resistance;
7. the balloon must be safe for use in humans.

We have constructed such a balloon for cervical resistance measurement and cervical dilatation. The balloon is armoured by encasement in a thin almost inelastic flexible tightly woven nylon sleeve of cylindrical shape and without seam. This ensures that the balloon inflates uniformly along its length to become a cylinder and will not allow dumb bell formation, even at points of low resistance. Small pressure changes within the balloon are independent of the balloon material and are closely related to the resistance to dilatation of the cervical wall. One end of the balloon and its woven sleeve are firmly attached to the tip of a semi-rigid non-distensible catheter, while the other end is firmly attached to the catheter six centimetres from its distal end. The lumens of the catheter and balloon are freely interconnected. Thus the entire balloon is covered with its woven sleeve.

The diameter of the inflated balloon is twelve millimetres and the diameter of the deflated unit (including catheter and sleeve) is 4 millimetres.

The balloon was tested in vitro up to a pressure of 1200 kPa (12 atm, 12 bar). The collapsed balloon is inserted into the cervix and gradual filling with fluid takes place. During the filling, the balloon adopts the configuration of the cervical canal. They may be demonstrated radiologically. As the pressure in the balloon rises the rate of rise of pressure depends on the rate of filling and the resistance of the cervix to dilatation. During filling there may be a narrowing

in the cervical canal persisting for some time due to a point of high resistance (again demonstrable radiologically). This narrowing will disappear with further pressure rise and the balloon will adopt its cylindrical shape. In this way a quick, efficient and adequate dilatation of the cervix may be achieved. In the same way the pressure required to dilate and the resistance to dilatation may be measured (both the balloon and the filling fluid may be sterilized prior to use in patients). This gradual hydrostatic dilatation is less painful and less damaging to the cervix than stepwise dilatation using steel rods. Metal rods and hygroscopic tents are the most commonly used methods of cervical dilatation of all the many developed over the years. The hygroscopic tents work slowly, have a high risk of infection and frequently form a dumb bell shape. Steel rods may cause tenaculum ruptures, cervical ruptures and uterine perforations.

We looked for microscopic rupture in 51 extirpated uteri. Before the examination we dilated the cervix with either Hegar rods or the balloon. Hegar rods caused ruptures in 100% of cases examined, whereas the balloon caused ruptures in only 4% of cases. Above Hegar size 9, we saw macroscopic ruptures (i.e. a total rupture of the cervix at the sites of entry of the large blood vessels) in 139 extirpated uteri.

We investigated the force required to dilate the cervix using a Hegar rod. Forces of up to 9.5 kg/cm^2 were measured. The highest resistance to dilatation was found with Hegar rods 11, 12 and 13. If the cervix had been dilated to 12 mm beforehand with the balloon and then with Hegar rods the ruptures occurred at a larger diameter than without the previous balloon dilatation (Chapter V).

Biophysics of the Balloon Measurement

The properties of cervical tissue may be examined further by using the balloon and constructing a stress-decay curve during cervical measurement. To make a stress-decay curve the balloon is inserted into the cervix and is filled rapidly to a chosen reference pressure of 33 kPa (250 mmHg) at which level the filling infusion is stopped. The balloon causes pressure on the cervical wall which tissues come under tension. The cervix contains both elastic and visco-elastic fibres. The elastic fibres do not lengthen under strain, whereas the visco-elastic ones do. This combination gives a relaxation curve with rest-elasticity (Chapter VI).

Analysis of the stress decay-curve reveals that it consists of the sum of two exponential functions and a constant like many other biological functions. In formula:

$P = Ae^{-t/\tau_1} + Be^{-t/\tau_2} + K$, where

P = pressure in the balloon

A = coefficient) of the slow
 τ_1 = time constant) visco-elastic component

B = coefficient) of the rapid
 τ_2 = time constant) visco-elastic component

t = time

The constant K indicates the elastic components of the tissue and the exponential functions indicate the viscoelastic components.

The curve was analysed using a graphic peeling technique. A specially developed electronic curve simulator was used and the stress decay curves were fitted. Using this apparatus the values of the parameters could be read directly, giving values for τ_1 , τ_2 , A, B and K. During pressure rise in the cervix, there is tension initially in the innermost layers of the tissues, while increasing pressure gives a tension gradient diminishing with distance from the cervix (Chapter VI).

Results of the balloon measurements

We made cervical measurements in 168 outpatients. These tests showed that the duration of stress decay in the measured curve is greater during pregnancy and in patients with cervical incompetence than in the control group. Also the elastic component of the cervix was greater in the control group than either the pregnant group or the incompetent group while the viscoelastic component was greater in the latter two.

Contractions were superimposed on almost all stress decay curves. These contractions arise from the internal os and the isthmus as a result of the strain in the fibres and are thus a reaction to the increase in wall tension caused by the balloon.

In some patients *hyperreactivity* was suggested as these contractions were very strong (Chapter VII). Patients with hyperreactivity were of two groups. One group contained both patients treated with cerclage and patients with cervical incompetence as yet untreated; the other group consisted of patients with a history of second trimester abortion in whom the diagnosis of cervical incompetence could not be made clinically because of contractions during dilatation.

The term "hyperreactivity" was reserved for those patients whose reactive contractions were more than three standard deviations above the mean contraction in the control group. These patients were said to have a *hyperreactive uterus*. The cervical dilatation balloon probably mimicks the amniotic sac which bulges out into the internal os in cervical incompetence. The strain of the fibres of the internal os induced by this pressure may be the explanation of the contractility which sometimes occurs in case of cervical incompetence (Chapter VII).

Patients with a hyperreactive uterus often did not feel the contractions even if they had a strength of 10 kPa (75 mmHg).

In most patients with a hyperreactive uterus, the elasticity of the cervix was low. Thus this concerns the patients by whom the dilatation caused by cervical incompetence is soon followed by uterine contractions with or without labour pains. In such cases encerclage will prevent the initial dilatation and hence uterine contractions (Chapter VII). The stress decay curves of 22 patients with a normal curve were compared with those of 31 patients with a history suspicious of cervical incompetence, to assess whether diagnosis of cervical incompetence is possible in non-pregnant patients. Of the 31 patients, 12 had a history of repeated late and painless abortion but had not yet been treated with encerclage, and 3 of these had a hyperreactive uterus. The other 19 patients had been treated once or more with encerclage, following an anamnestic based diagnosis of cervical incompetence. Some of these 19 had a history of uterine activity in their abortions.

Linear discriminant analysis for diagnosis of cervical incompetence

The results were analysed using linear discriminant analysis. The combination of EF (elastic fraction) and τ_1 (time constant of the slow visco-elastic component) were the most discriminant pair of parameters. The function Z of this combination is calculated as follows:

$$Z = -0.029 \tau_1 + 14.6 EF + 9.1$$

if $Z \leq 0$ a diagnosis of cervical incompetence is made

if $Z \geq 3.2$ the cervix is said to be competent

if $0 < Z < 3.2$ the case is classified as cervically uncertain. According to this classification, six women (11%) were said to be cervically uncertain. Two were from the "normal group",

3 from the group of 19 which has been treated with encercage and one had a hyperreactive uterus. The results of nine other patients with a classical history of cervical incompetence showed that all were classified as such by this test, i.e. $Z \leq 0$ (Chapter VIII).

Duration of recovery of the cervix.

In an investigation 55 control patients and 13 patients with cervical incompetence, the involution and recovery of the cervix was followed by a cervical measurement. It was shown that the "normal group" did not return to normal shape and diameter earlier than six months after pregnancy. Likewise the incompetent cervix continued to become firmer for six months. For these reasons tests for cervical competence should not be performed for at least 6 months following pregnancy.

Therapeutic cervical dilatation with the balloon.

The balloon may also be used for therapeutic dilatation of the cervix. Proceeding a diagnostic or therapeutic curettage 97 patients were dilated with the balloon up to a pressure of 500 kPa (5 bar) prior to diagnostic curettage. The maximum diameter of dilatation was limited by the balloon size of 12 mm. Of the non-pregnant patients (n=69) the mean diameter of the cervix was 8.3 mm. In the pregnant group (n=28) undergoing therapeutic termination of pregnancy, the diameter of the cervix in millimetres approximated to the duration of pregnancy in weeks. Thus balloon dilatation in patients with a short duration of pregnancy may prevent excessive cervical dilatation and hence iatrogenic cervical incompetence (Chapter VIII).

Important factors in the avoidance of iatrogenic cervical incompetence include:

- *slow dilatation in order to give the tissues time to lengthen (viscosily) and not rupture*
- *the final diameter achieved by dilatation should be kept as small as possible. This is especially true in early pregnancy and if the initial diameter of the cervix is small. If metal dilators are used, tapered ones are preferable as they avoid large jumps in dilator size (Chapter IX).*

The factors important in prevention of the loss of pregnancy due to cervical incompetence are:

- *assessment or measurement of cervix at least six months after obstetric or gynaecological trauma to the cervix*

- *the diagnosis of cervical incompetence must be considered even after one second trimester abortion and the cervix must be assessed by a cervical measurement;*
- *it is important to remember that minor dilatation may cause contractions before rejecting the diagnosis of cervical incompetence;*
- *the circle of cervical dilatation and reactive contractions may be broken or prevented by cervical encerclage (Chapter IX).*

Bedrest and β -sympathomimetic inhibition of uterine action may be valuable on their own by diminishing the pressure of the amniotic sac on the internal os.

LITERATUUR

- Aarnoudse, J.G., Huisjes, H.J. (1979): Complications of Cerclage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 58:255-257.
- Abraham, G.E. (1978): Primary Dysmenorrhea. *Clin. Obstet. Gynecol.* 21:139-145.
- Alfrey, T.; Gurnee, E.F. (1957): Molecular structure and mechanical behaviour of macro-molecules. In: *Tissue elasticity*, p.12-32 (ed.: Remington, J.W.). American Physiological Society, Washington.
- Alvaraz, H.; Caldeyro, R. (1950): Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg. Gynecol. Obstet.* 91:1.
- Anderson, A.B.M.; Turnbull, A.C. (1969): Relationship between length of gestation and cervical dilatation, uterine contractility and other factors during pregnancy. *Am. J. Obstet. & Gynec.* Vol. 105:8, pp. 1207-1214.
- Andriess, R.; 't Hart, H.; Haspels, A.A. (1976): Preoperative cervical dilatation by small doses of Prostaglandin $F_{2\alpha}$. *Contraception*, July 1976, vol. 14, no. 1, pp. 93-99.
- Apter, J.T. and Graessley, W.W. (1970): A Physical model for muscular behaviour. *Biophys. J.* 10: 539.
- Ardillo, L. (1969): Il cerchiaggio trans-abdominale nella incontinenza istmica. *Minerva ginec.* 21: 688-692.
- Armenia, C.S. (1963): The incompetent internal os as a cause of late abortion and premature labor. *Obstet. & Gynecol.* 21:349.
- Arroyo Frades, J.; Méndez-Bauer, C.; Menéndez A.; Reina, L., García Ramos, C.; Izquierdo, F.; Zamariego, J. (1979): Influence of maternal position during labor on the uterine contractility and its effects on cervical dilatation in: *Gynecology and obstetrics, International Congress Series*, no. 512, pp. 969-971. Ed.: Sakamoto, S.; Toyo, S.; Nakayama, T., FIGO, 1979, Tokyo.
- Artal, R.; Sakol, R.J.; Neuman, M., e.a. (1976): The mechanical properties of prematurely and non-prematurely ruptured membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125:655.
- Aschoff, L. (1905): Zur cervixfrage. *Monatschrift für Geburtsh.u. Gynäk.* 22:611.
- Asplund, J. (1952): The uterine cervix and isthmus under normal and pathological conditions. A clinical and roentgenological study. *Acta Radiologica*, Stockholm., 1952, Suppl. 91, pp. 5-76.
- Atienza, M.F.; Burkman, R.T.; King, T.M. (1980): Forces associated with cervical dilatation at suction abortion: Qualitative and quantitative data in studies completed with a force-sensing instrument. In: *Dilatation of the uterine cervix*. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G., Raven Press, New York, pp. 343-354.
- Baden, W.F. and Baden, E.E. (1960): Cervical incompetence: Repair during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 74:241.
- Baden, W.F. and Baden, E.E. (1960): Cervical incompetence: current therapy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 79:545.
- Bargmann, W. (1948): *Histologie und mikroskopische anatomie des Menschen*. Bd 1, s. 85. Ed. Thieme, G., Stuttgart.
- Barnes, A.C. (1961): Conization and scarification as a treatment for cervical incompetency. *Am. J. Obstet. & Gynec.* 82:920.
- Barr, L., Berger, W., Dewey, M.M. (1978): Electrical transmission at the nexus between smooth muscle cells. *J. Gen. Physiol.* 51: p.347.

- Barter, R.H.; Dusbabek, J.A.; Riva, H.L.; Parks, J.(1958):Surgical closure of the incompetent cervix during pregnancy. *Am.J.Obstet. Gynec.*75:511.
- Barter, R.H.; Dusbabek, J.A.; Tyndel, Ch.M.; Erkenbeck, R.D.(1963):Further experiences with the Shirodkar operation. *Am.Journal Obstet. & Gynec.* 1963: 85, pp. 792-805.
- Barter, R.H.; Hsu, I.; Erkenbeck, R.V.; Pugsley, L.Q.(1965): The prevention of prematurity in multiple pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.*91:787.
- Baumgarten, K.(1965):Kritische Betrachtungen zur Indikation und Operationstechnik bei Zervix Insuffizienz. *Geburtsh.u.Fraueneheilk.*25:260.
- Bayer,H.(1885): Zur physiologischen und pathologischen Morphologie der Gebärmutter. *Freud's Gynäk.Klinik.* Bd.I.
- Bayer,H.(1897): Uterus und unteres Uterinsegment.*Arch.Gynäk.* 54: 13-71.
- Bayer,H.(1977): Einige neue Gesichtspunkte bei der Prophylaxe und Therapie der drohenden Frühgeburt. *Zbl.Gynäk.*99, 547-551.
- Bearly, J.M.(1979): An approach to controlled parturition. *Am.J.of Obstet. and Gynecol.*133: 723-732.
- Benckiser, A. en Hofmeier, M.(1887): Beiträge zur Anatomie des Schwangeren und Kreissenden Uterus. Ed.Enke F.,Stuttgart.
- Bengtsson, L.P.(1968):Cervical Insufficiency. *Acta Obstet.et Gynec.Scandin.* Vol.XLVII, suppl.1, pp. 9-35.
- Bengtsson, L.Ph.(1962):Endocrine factors in labour.*Acta Obstet et Gynec. Scand.*41: suppl. I.
- Benson, R.L. and Durfee, R.B.(1965):Transabdominal cervico-uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Obstet & Gynec.* 25:145.
- Bentov, I.; Stubblefield, P.G.(1980): Measurement of the tangential force required for dilatation of the human cervix for abortion:studies with a new mechanical dilator. In: Dilatation of the uterine cervix. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G., Raven Press, New York, pp.247-253.
- Berger, G.S., Tyler, C.W., Harrod, E.K.(1974):Maternal deaths associated with paracervical block anesthesia. *Am.J.Obstet.Gynecol.*118:pp.1142.
- Bergh, A.S.van den; Szabo, E.; Szontágh, F.E.(1976): Preoperative Cervical Dilation by Oral PGE₂. *Contraception* December 1976, vol.14, no.6., pp.631-637.
- Bergman, P. and S.Genell(1957): Incompetence of the internal os of the cervix and habitual abortions(1957). *Internat.J.Fertil.* 2:217.
- Bergman, P. en Svennerud, S.(1951):Traction Test for Demonstrating Incompetence of the internal os of the cervix. *International Journal of Fertility*, 2:163-167.
- Berwind, T.(1954):Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Fasersystem der Cervix uteri der Frau. *Archiv für Gynäkologie*, Bd.184:S459-468
- Beutner, M.(1974):Erfahrungen mit dem Metranoikter bei der Interruptio.Zbl. *Gynäk.* 96, 27-30.
- Bibby, J.G.; Brunt, J.; Mitchell, M.D.; Anderson, A.B.M. and Turnbull, A.C.(1979): The effect of cervical encerclage on plasma prostaglandin concentrations during early human pregnancy. *Br.J.of Obstet.and Gyn.* Jan.1979: vol. 86: pp.19-22.
- Black, M.M.; Melcher, D.M.; Melville, H.A.H.; Aldermann, B.(1975):Developments in cervical dilatation including the use of vibratory techniques. *Clinics of Obstetrics and Gynaecology*, Vol.2, no.1, pp.173-194.
- Block, M.F.; Rahhal, D.K.(1976): Cervical incompetence, a diagnostic and prognostic scoring system.*Obstet.and Gynec.*,vol.473, pp.279-281.

- Bodemer, C.W.(1973): Preface & Contents and Historical Interpretation of the Human Uterus and Cervix Uteri. Biology of the cervix, pp.1-11. Ed.Blandau, R.J.; Moghissi, K.S.
- Boden, W.(1967): Über die Wehentätigkeit nach Cerclage Operationen. Gynaecologia 164: 147-155.
- Bonica, J.J.(1979): Simple methods of obstetric analgesia. In: Gynecology and Obstetrics, international congress series nr. 512, pp. 935-938. Ed.: Sakamoto, S., Tojo, S., Nakayama, T. FIGO 1979, Tokyo.
- Bouwdijk Bastiaanse, van, M.A.(1965): Ziekten van de uterus. Hoofdst. 10, 173-287. In: Leerboek der Vrouwenziekten. Ed.:Scheltema en Holkema N.V., Amsterdam.
- Brant, H.A.; Lachelin, G.C.L.(1971): Vibration of the cervix to expedite first stage of labour. Lancet 2(7726), pp. 686-688.
- Bremmer, W.E., David, M.D.; Edelman, A. and Elten, K.(1975): Menstrual regulation in the United States: a preliminary report. Fertility and Sterility, vol. 26, nr. 3, March 1975.
- Brenner, W.E., Dingfelder, J.R.; Staurovsky, L.G.; Hendricks, C.H.(1973): Vaginally administered PGF_{2α} for cervical dilatation in nulliparous prior to suction curettage. Prostaglandins 4: 819-836.
- Brock, D.J.H.; Barron, L.; Jelen, P.; Matt, M.; Scringeur, J.B.(1977): Maternal serum αFP measurements as an early indicator of low birth weights. Lancet 2:267-268.
- Brünner, S., Ulbrich, J.(1966): Roentgenologic changes in uterine isthmus insufficiency. Am.J.Roentgenol. 98:239.
- Bryant, W.M.; Greenwell, A.B.; Weeks, P.M.(1968): Alterations in collagen organisation during dilatation of the cervix uteri. Surg.Gynecology and Obstetrics 126, 27-39.
- Buckingham, J.C.; Buethe, R.A.; Danforth, N.(1965): Collagen-muscle ratio in clinically normal and clinically incompetent cervices. Am.Journal Obstet. and Gynec.; vol.91: p.232-237.
- Budinska, B.(1972): The changes of the cervix uteri in pregnancy. Acta Europ. Fert. 79-82.
- Burkman, R.T.; Atienza, M.F.; King, T.M. e.a.(1976): Intra-amniotic urea and prostaglandin F_{2α} for midtrimester abortion: A modified regimen. Am.J. Obstet. Gynecol. 126:328.
- Burkman, R.T.; Atienza, M.F.; King, T.M.,e.a.(1978): Hyperosmolar urea for elective midtrimester abortion: Experience in 1913 cases. Am.J. Obstet.Gynecol. 131: pp.10.
- Calandra, D.; Gluck, J.C.; Calandra, N.(1959): Hysterosalpingography and colpohysterosalpingography: new techniques and modifications. Obstet. & Gynec. 13: 563.
- Calder, A.A.(1980): Pharmacological management of the unripe cervix in the Human. In: Dilatation of the uterine cervix. Ed.: Naftolin, F. and Stubblefield, P.G., p.p. 317-335. Raven Press, New York.
- Calder, A.A.; Embrey, M.P.; Hillier, K.(1974): Extra-amniotic prostaglandin E₂ for the induction of Labour at term. J.Obstet.Gynaecol.Br. Commonw. 81: 39-46.
- Calder, A.A.; Embrey M.P., Tait, T.(1977): Ripening of the cervix with extra amniotic prostaglandin E₂ in viscous gel before induction of labour. Br.J.Obstet.Gynaec. 84: 264-268.
- Carollo, F.(1975): Closure of dilatated cervix during pregnancy for prevention of premature delivery. In:Perinatal Medicine, 4th Europ. Congress, pp.279. Ed.:Thieme, G., Stuttgart.

- Carrow, L.A.; Greene, R.R.(1951): Epithelia of the pregnant cervix. *Am.J.Obstet.Gynec.* 65: 237.
- Cassmer, O.(1959): Hormone production of the isolated placenta. *Acta Endocrinol. Suppl.* 45:1.
- Cates, W.(1979): Late effects of induced abortion. Hypothesis or knowledge? *The Journal of Reproductive Medicine*, vol. 22, nr.4, pp. 207-212.
- Cates, W.; Jordaan, H.V.F.(1979): Sudden collapse and death of women obtaining abortions induced with prostaglandin $F_{2\alpha}$. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 133: 398-400.
- Challis, J.R.G.; Kendall, J.Z.; Robinson, J.S.; Thornburn, G.D.(1977):The regulation of corticosteroids during late pregnancy and their role in parturition. *Biol.Reprod.* 16: 57-69.
- Chamberlain, G.(1980): Cervical Enceclage. Collected Letters of the international correspondence society of Obstetricians & Gynecologists. Vol.21, nr. 3, Febr. 1980, pp.17-24.
- Champetier de Ribes, M.(1888): de l'accouchement provoqué. Dilatation du canal génital(col de l'utérus, vagin et vulve) à l'aide de ballons introduits dan la cavité utérine pendant la grossesse. *Annales de Gynécologie*, vol. 30, pp. 401-438.
- Chaudhuri, P.; Drogendijk, A.C.(1980): An open therapeutic evaluation of paracervical infiltration anesthesia with mepivacaine for out-patients dilatation and curettage. *Journal of Drug Research*, J.D.R., 4, pp.711-713.
- Cheng, M.C.E.; Karim, S.M.M.; Ratnam, S.S.(1975): Preoperative cervical dilatation with 15(s)15 Methyl Prostaglandin E_2 Methylester in first trimester nulliparae - A double blind study. *Contraception*, 12(1)59-67.
- Conrad, J.T.(1976): Reduction of the stretch modulus of human cervical tissue by prostaglandin E_2 . *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 126-1; pp. 218-223.
- Conrad, J.T.; Ueland, K.(1977): In vitro reduction of the stretch modulus of human cervical tissue by the prostaglandins PGE_2 and $PGF_{2\alpha}$. *Gynecologic Investigation*, 1977, vol 1-2.
- Conrad, J.T.; Kuhn, W.K.; Johnson, W.L.(1966): Stress relaxation in human uterin muscle. *Am. J. Obstet. and Gynec.*, vol. 95: nr.2, pp.254-265.
- Conrad, J.T.; Tokarz, R.D.; Williford, J.F.(1980): Anatomic site and stretch modulus in the human cervix. In: *Dilatation of the uterine cervix*, Ed. Naftolin, F. and Stubblefield, P.G., Raven Press, New York, pp. 255-264.
- Cooke, I.D.(1980): Cervical Enceclage. Collected Letters of the international corresp. Society of Obstetricians & Gynecologists. Vol. 21, nr.3, pp. 20-21.
- Coolsaet, B.L.R.A.; van Duyl, W.A.; van Mastrigt, R. and Schouten, J.W. (1975): Visco-elastic properties of bladder wall strips. *Investigative Urology*, 1975, vol. 12, nr. 5, pp. 351-356.
- Coolsaet, B.L.R.A.; van Duyl, W.A.; van Mastrigt and van der Zwart, A. (1975): Visco-elastic properties of the bladder wall. *Urologia internationalis* 30: pp.16-26.
- Cooper, K.; Chassarmovi, J.(1963): Paracervical nerve block. *British Medical Journal*, May 25, 1963, pp.1372-1374.

- Coutinho, E.M.; Danze, E.(1976): Spontaneous contractility and the response of the human uterin cervix to prostaglandin $F_{2\alpha}$ and E_2 during the menstrual cycle. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 126: pp.224-255.
- Cowperthwaite, A.C.(1888): A text-book of Gynecology. Ed.Gross and Delbridge, Illinois, Chicago, pp. 39-63.
- Craft, I.(1973): The use of prostaglandin pessaries prior to vaginal dilatation. *Prostaglandins* 3: 377-381.
- Craft, I.; Yovick, (1978): Oestradiol and induction of labour. *Lancet* 2: 203.
- Csapo, A.I.(1956): Progesterone "block". *Am. J. Anat.* 98: p.273.
- Cullen, B.M. and Harkness, R.D.(1950): Stimulation by distension of collagen formation in the rat's uterus. *J. Physiol.* 148: 68-7P.
- Curet, L.B.; Koller, W.; Olson, R.W.(1980):Temporary submucosal cervical cerclage. *Obstetrics & Gynecology*, vol. 55(3): 392-394.
- Cushner, I.M.(1963): The management of cervical incompetence by purse-string suture. *Am.Journal of Obstet. & Gynec.*,1963: vol. 87, p. 882-891.
- Daling, J.R.; Emmanuel, I.(1975): Induced abortion and subsequent outcome of pregnancy. A matched cohort study. *The Lancet*, July 26. pp.170-172.
- Danforth, D.N.(1947): The fibrous nature of the human cervix, and its relation to the isthmic segment in gravid and non-gravid uteri. *Am.Journal of Obstet & Gynec.*, vol. 53, p.541-560.
- Danforth, D.N.(1954): The distribution and functional activity of the cervical musculature. *Am.J.Obstet.Gynecol.*68,pp.1261-1271.
- Danforth, D.N.; Veiss, A.; Breen, M.; Weinstein, H.G.; Buckingham, J.C., Manalo, P.(1974): The effect of pregnancy and labor on the human cervix: Changes in collagen, glycoproteins and glycosaminoglycans. *Am.J.Obstet.Gynecol.*,120, pp.641-651.
- Danforth, D.N.(1980): Early studies of the anatomy and physiology of the human cervix and implications for the future. In: *Dilatation of the uterine cervix*. Ed. Naftolin, F. and Stubblefield, P.G. Raven Press, New York, chapter 1, pp.3-15.
- Danforth, D.N. and Buckingham, J.C.(1973): The effects of pregnancy and labor on the amino acid composition of the human cervix. In: *The Biology of the Cervix*. Ed. Blandau, E.J. and Moghissi, K.S.,pp.351 - 355, University of Chicago Press, Chicago.
- Danforth, D.N.; Buckingham, J.C.;Roddick, J.W.(1960):Connective tissue changes incident to cervical effacement. *Am. Journal Obstet.Gynec.* 80: pp.939-945.
- Danforth, D.N.and Ivy, A.C.(1949): The lower uterine segment. Its derivation and physiologic behavior. *Am.J. Obstet. Gynec.* vol.57, pp.831-841.
- Danielson, C.O.(1962): The value of cerclage of the uterine cervix by Shirodkar's method in the treatment of habitual abortion. *Acta Obst.Gynec.Scandinav.* 41:230.
- Dewey, M.M. and Barr, L.(1964): A study of the structure and distribution of the nexus. *J. Cell Biology* 23: p. 553.
- Dingfelder, J.R. et al(1975): Reduction of cervical resistance by prostaglandin suppositories prior to dilatation for induced abortion. *Am.J.Obstet.Gynec.* 122(1), 25-30.
- Diczfalusy, E.(1970): A modified theory of Shirodkar sythesis in the human foeto-placental unit. *Symp.Dtsch.Gesamte Endokrinol.*16:32.

- Döring, G.K.(1965): Unsere Erfahrungen in der Behandlung der Zervix-insuffizienz mit der Shirodkar Operation. Geburtsh. u. Frauenh. 25:412.
- Droegemueller, W.; Chvagil, M.; Vining, J.; Whitaker, L.; Christian, C.D.(1978): Urea and dilatation of the cervix. Am.J.Obstet.Gynecol. vol. 132(7), pp. 775-782.
- Dubraunsky, V.(1964): Muskelgehalt der Gebärmutter unter normalen und pathologischen Verhältnissen III, Sympos.Physiol.Patholog. Wehentätigkeit, Würzburg.
- Dubransky, V.(1965): Weitere Beobachtungen zum Aufbau der Uteruswand in der Schwangerschaft. Arch.Gynaek. 202: 41.
- Duda, E. en Ligheran, I.(1963): Zervix Insuffizienz als Ursache von Frühgeburten. Zentralbl. Gynäk. 85: 959.
- Dunn, L.J.; Courtland, J.R. and Steer, C.M.(1959): Maternal death following suture of incompetent cervix during pregnancy. Am.J.Obstet Gynec.,vol. 78, 2, pp.335-339.
- Dunn, L.J. and Dans, P.(1961): Subsequent Obstetrical performance of patients meeting the historical criteria for cervical incompetence. Bull. Sloane Hosp.Women, 7: pp. 43-45.
- Durfee, R.B.(1958): Surgical treatment of the incompetant cervix during pregnancy. Obst. & Gynec. 12:91.
- Duyt, van, W.A.(1976): Inleiding in de systeemtheorie voor de geneeskunde. Erasmus Universiteit Rotterdam, Faculteit der Geneeskunde.
- Duyt, van, W.A.; Zwart, van der, A.; Rikken,H.; Roggeveen,H.(1978):An electronic device for quick analysis of exponential decay curves. Ur.Internationalis 33:pp. 50-52, 1978.
- Edelman, A.; Brenner, E.(1974): The effectiveness and complications of abortion by dilatation and vacuum aspiration versus dilatation and rigid metal curettage. Am.J.Obstet.Gynecol.119,pp.473-480.
- Eglinton, G.; Raphael, R.A.; Smith, G.N.; Hall, W.J.; Pickles, V.R.(1963): Isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid. Nature 200: 960.
- Embrey, M.P.(1975): Prostaglandin induced abortion and cervical incompetence. Br.Med.Journal, pp. 497.
- Embrey, M.P. and Miller, K.(1977): Recent advances in Obstetrics and Gynecology. Ed.Stallworthy, J. & Bourne, G.,p.89, Churchill Livingstone, Edinburgh
- Endl, J.; Golob, E.(1974): Behandlungsergebnisse der Zervixinsuffizienz. Wien.Klin.Wochenschr. 86(17)pp.503-505.
- Epperson, J.W.W.;Hellman, L.M., Galvin, G.A.; Busby, T.(1951): The morphological changes in the cervix during pregnancy including intra-epithelial carcinoma. Am.J.Obstet.Gyn. 61:50.
- d'Ernst, J.P.(1956): L'insuffisance fonctionnelle de l'isthme utérin. Gynécologia 142: 317.
- Eskes, T.K.A.B.(1979): Het begin van de baring bij de mens.Ned.T.Geneesk. 123(7), pp.247-254.
- Eraldson, G., Lagrelius, A.; Winiarski, J.(1980): Premature rupture of the membranes. Acta Obstet Gynecol Scand. 59:pp.385-393.
- Fahmy, K.(1978): A closed submucous cervical suture for the incompetent cervix. Int.Surg.vol. 83: nr.2, pp. 77-80.

- Faris, I.B.; Kahlenberg, B.(1954): Intravenous pitocin by the drugs method in the induction of labor. J.Obstet.Gynaecol.Br.EMP.61:96-102.
- Fendel, H.; Jung, H.; Renoldi, A.(1977): Ergebnisse mit einer neuen Methode zur Objektivierung der Rheobasemessung beim normaler Schwangerschaft und bei drohender Fehl- und Frühgeburt.Z.Geburtsh.u.Perinat. 181(1977), pp.396-401.
- Ferrenczy, A.(1980): The ultrastructure of the human cervix. In:Dilatation of the Uterine Cervix. Ed.: Naftolin, F. en Stubblefield, P.G., Raven Press, New York. Ch. 3, pp. 27-45.
- Ferguson, J.K.W.(1941): A study of the motility of the intact uterus at term. Surg. Gynec. Obstet. 73:359.
- Finks, A.(1973): Mid-trimester abortion. The Lancet, pp. 263-264.
- Fisch, L., Sala, N.L., Schwarcz, R.L.(1964): Effect of cervical dilatation upon uterine contractility in pregnant women and its relation to oxytocin secretion. Am.J.Obstet.Gynec. Vol.90(1), pp.108-114.
- Fitzpatrick, R.J. en Liggins, G.C.(1980): Effects of Prostaglandins on the Cervix of Pregnant Women and Sheep. In: Dilatation of the Uterine Cervix. Ed.: Naftolin, F. en Stubblefield, P.G.,pp. 287-300, Raven Press, New York.
- Floyd, W.S.(1961): Cervical dilatation in the midtrimester of pregnancy. Obstet Gynecol. 27:130.
- Flu, P.K.(1977): Het paracervicale block tijdens de baring. Proefschrift Rotterdam, Erasmus Universiteit, Rotterdam.
- Fluhmann, C.F. and Dickmann, Z.(1958): The basic pattern of the glandular structures of the cervix uteri. Obstet.Gyn. 11-543.
- Forster, F.M.C.(1967): Abortion and the incompetent cervix. Med.J.Aust. 2:807.
- Forster, F.M.C.(1977): The incompetent cervix - the challenge. Med.J. of Australia 2, pp. 568-569.
- Fournil, C.; Hidden, J.; Lajoux, P.(1977): Evaluation du calibre de l'isthme utérin en début de grossesse. Intérêt dans l'indication du cerclage du col. La Nouvelle Presse Médicale, 19 février, 6 nr.7, pp. 523-533.
- Franke, H.(1973): Zur Aborthäufigkeit bei Retroflexio uteri gravidi. Zschr. Aerztl. Fortb. 67, 1250.
- Franquæ, O.von (1897): Cervix und unterem Uterinsegment. Eine anatomische Studie. Ed.: Enke, F., Stuttgart.
- Fraser, I.S.(1974): Complications of Prostaglandin-induced Abortion. British Medical Journal, Nov., pp.404.
- Friedman, E.A.(1980): Cervical function in human pregnancy and labor. In: Dilatation of the uterine cervix. Ed.: Naftolin, F. and Stubblefield, P.G., Raven Press New York, pp. 17-26.
- Friedman, E.A. and Sachtleben, M.R.(1975): Pre-induction priming with oral prostaglandin E₂. Am.J.Obstet. Gynec. 121: 521-523.
- Friedman, E.A., Sachtleben, R., Green, W.(1975): Oral prostaglandin E₂ for induction of labor at term.Am.J.Obstet.Gynec. vol.123, pp.671-674.
- Friedrich, E.R.(1973): The normal morphology and ultrastructure of the cervix. In: The Biology of the cervix. Ed.:Blandau, R.J. en Moghissi, K.S., pp.79-102. University of Chicago Press.
- Fuchs, F.; Fuchs, A.R., Poblete, V.F., Risk, A.(1967): Effect of alcohol on threatened premature labor. Am.J.Obstet.Gynec.: 99:627.
- Fuchs, H. en Westman, A.(1945): Studies on the functional sphincter in the cervix uteri. Acta Physiol.Scandinav. 10, 350.

- Gallinat, A.; Kueken, R.P.; Lindemann, H.J.(1978): Der ambulante Schwangerschaftsabbruch im ersten trimenon in Parazervikalblockade mit Carticain. Geburtshilfe Frauenheilkd.,38(2),105-106.
- Ganguli, A.C.; Green, K.; Bygdeman, M.(1977): Preoperative dilatation of the cervix by single vaginal administration of 15-methyl-PGA₂-methyl Ester.Prostaglandins, vol.14, nr.4,pp.778-784.
- Ganong, W.F.(1965): Physiology of nerve and muscle cells. In: Review of Medical Physiology, pp. 19-51. Ed.: Lange Medical Publications. Los Altos, California.
- Gans, J.; Eckerling, B.; Goldman, J.A.: Abortion due to incompetence of the internal os of the cervix. Obstet and Gynec. 27:875.
- Garfield, R.E.; Sims, S.; Daniel, E.E.(1977): Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during parturition. Science 198. p. 958.
- Glass, R.H.; Golbus, M.S.(1978): Habitual Abortion. Fertility and Sterility 29, pp. 257-265.
- Goerttler, K.(1931): Die Architektur der Muskelwand des menschlichen Uterus und ihre funktionelle Bedeutung. Morphol.Jahrb. 1931, 65: pp. 45- 126. Aus dem Anatomischen Institut in Kiel.
- Golditch, I.M. and Glasser, M.H.(1974): The use of laminaria tents for cervical dilatation prior to vacuum aspiration abortion. Am.J. Obstet.Gynecol. vol. 119, nr. 4, pp. 481-485.
- Goldstein, D.P.(1978): Incompetent cervix in offspring exposed to diethyl stilbestrol in utero. Obstet.Gynecol. 52: 733-759.
- Golenhofen, K.(1970): Slow rhythms in smooth muscle. In: Smooth muscle. Ed.:Bülbring et al, pp. 316-342. London, Edward Arnolds Ltd.
- Goodall, F.R.(1965): Degradative enzyme in the uterine myometrium of rabbits under different hormonal conditions. Arch. Biochem.Biophys. 112: pp. 403-410.
- Goodall, F.R.(1966): Progesterone retards postpartum involution of the rabbit myometrium. Science 152: pp. 356-357.
- Goodman, L.S., Gilman, A.(1970): The pharmacological basis of therapeutics. 4th Edition. Ed.: McMillan Company, London.
- Gordon, A.J. and Calder, A.A.(1977): Oestradiol applied locally to ripen the unfavourable cervix. The Lancet, pp. 1319-1321.
- Göretzlehner, G., Rudolf, K. en Frahm, R.(1977): Therapeutische Abortus-induktion im I. und II. Trimenon mit 15-methyl-Prostaglandine F_{2α} intramuskulär. Zbl.Gynäkol. 99,pp. 1356-1360.
- Green, K.; Bygdeman, M.; Topozada, M. et al(1974): The role of prostaglandin F_{2α} in human parturition. Am.J.Obstet.Gynecol.120:pp.25-31.
- Green-Armytage, V.B. and McClure Browne, J.C.(1957): Habitual Abortion due to insufficiency of the internal cervical os. British Medical Journal, July 20, pp. 128-131.
- Griffiths, D.J.; van Mastricht, R.; van Duyl, W.A.; Coolsaet, B.L.R.A.: (1974): Active Mechanical properties of smooth muscle of the urinary bladder. Med.Biol.Engl. and Comput. 17, pp. 281-290.
- Grimes, D.A. and Cates, W.(1976): Deaths from paracervical anesthesia used for first trimester abortion 1972-1975. New.Engl.J.Med. 295: p. 1397.
- Grimes, D.A.; Schula, K.F.; Cates, M.B.A.W.; Tyler, C.W.(1977): Mid-trimester abortion by dilatation and evacuation. New Engl.J.Med. Vol.296, nr. 20, pp. 1141-1145.

- Grünberger, V. en Novik, G.(1961): Indikation und Erfolge der Zervixcerclage nach Shirodkar. Zbl. Gynäk. 83: 1087.
- Gunn, G.L.; Mishell, D.R.; Morton, D.G.(1970): Premature rupture of the fetal membranes. Am.J.Obstet.Gynec., vol.106(3), pp.469-483.
- Gusdon, J.P. and May, W.J.(1975): Complications caused by difficult removal of laminaria tents. Am.J.Obstet.Gynecol.vol.121, nr.2, pp. 286-287.
- Gustavii, B.(1977): Human decidua and uterine contractility. In: The fetus and birth, pp. 343. Ed.:Knight J. and O'Connor, M. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Haines, M. and Taylor, C.W.(1975): The cervix. In: Gynaecological Pathology, Second Edition. Ed.: Livingstone, Ch.London, pp. 96-129.
- Hale, R.W. and Pion, R.J.(1972): Laminaria: an underutilized chemical adjunct. Clin.Obstet.Gynecol. 15: 829-850.
- Hall, H.H.(1956): Occlusive trachelorrhaphy for repeated abortion due to cervical incompetence. Am.J.Obstet.Gynec. 71:225.
- Hamilton, W.J.; Boyd, J.D.; Mossman, H.W.(1959): Human Embryologie.Ed.: W. Heffer and Sons, Cambridge, England. Chapter XI, pp. 285-293.
- Harger, J.H.(1980): Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. Obstetrics & Gynecology, vol. 56(5), pp. 543-548.
- Harlap, S.; Shiono, P.H.; Ramcharan, S.; Berendes, H.; Pellegrin, F.(1979): A prospective study of spontaneous fetal losses after induced abortion. R.Engl. J.Med. 301: 677-681.
- Hayashi, R.H.; Rothwell, R.D.; Weinberg, P.C.(1975): Uterine rupture complicating midtrimester abortion in a young woman of low parity. Int.J. Gynaecol. Obstet. 13: 229.
- Hefner, J.D.; Patow, W.E.; Ludwig, J.M.(1961): A new surgical procedure for the correction of the incompetent cervix during pregnancy. Obstet. & Gynec., 18, p.616.
- Heinemann, M.H.; Tang, C.K.; Kramer, E.E.(1977): Placental bacteremia and maternal sepsis complicating Shirodkar procedure. Am.J. Obstet and Gynec. 128(2), pp. 226-228.
- Hernstein, A.(1930): Untersuchungen über die Elastizität und durchlässigkeit der menschlichen Eihäute. Z. Geburtshilfe Gynaekol. 97:199.
- Hertel, H. e.a.(1969): Kombination einer operativen und einer medikamentösen Behandlung bei isthmozervicaler Insuffizienz während der Gravidität. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29:9.
- Hervet, E. en Hugnier, J.(1961): Béance cervico-isthmique. Bull.Féd. Soc.Gynéc.Obstet. 13, 1-17.
- Hillier, K. en Karim, S.M.M.(1970): The human isolated cervix: a study of its spontaneous motility and responsiveness to drugs. Brit.J. Pharmacol. 40: pp. 576-577.
- Hindson, J.C.; Schofield, B.M.; Turner, C.B.(1967): The effect of a single dose of stilboestrol on cervical dilatation in pregnant sheep. Res.Vet.Sci. 8: 353-360.
- Hochman, J.; Weiss, G.; Steinetz, B.; O'Byrne, E.(1978): Serum relaxin concentrations in prostaglandin and oxytocin induced labor in women. Am.J.Obstet.Gynecol. 130: 473-474.
- Hodgson, J.E. en Gorp, van, P.E.(1976): Induction of midtrimester abortion by the combined method of continuous extra-ovular infusion of prostaglandin F_{2α} and intracervical laminaria tents. Fertility and Sterility, vol. 27, nr. 12.

- Hoekegard, K.H.(1969): Marcaine for paracervical anesthesia during labor. *Am.J.Obstet.Gynec.* 105, p. 278.
- Hoffmann, von G.(1876): Morphologische Untersuchungen über die Muskulatur des Gebärmutterkörpers. *Zeitschrift f. Geburtshilfe u.Frauenkrankheiten*, Bd.I.
- Hoffmeister, I.J.; Schwartz, W.R.; Vondrak, B.F.(1968): Sutrie reinforcement of the incompetent cervix.*Am.J.Obstet.Gynecol.* 101:58.
- Hohlbein, R.; Combes, H.J.(1973): Die isthmozervikale Insuffizienz in der Schwangerschaft und ihre Behandlung. *Zbl. Gynäk.* 95,pp. 1609-1617.
- Hohlweg-Majert, P.(1974): Prophylaktische und therapeutische Zervixcerclage an der Universitäts-Frauenklinik Mannheim in den Jahren 1965 bis 1973. *Geburtsh. u. Frauenheilkd.* 34,pp. 1047-1052.
- Hohlweg-Majert, P.; Taglieber, U.; Grumbrecht, C.(1976): Die Zervix-Insuffizienz. *Fortschr.Med.* 94, J9,nr. 27, pp. 1443-1446.
- Hollingsworth, M.; Isherwood, C.(1978): Changes in the extensibility of the cervix of the rat in late pregnancy produced by prostaglandin $F_{2\alpha}$. *Br.J.Pharmacol.* 61: pp. 501P - 502P.
- Huber, R.(1955): Der Wehenreflex. *Z. Geburtshilfe.Gynäk.* 145:10.
- Hughesdon, P.E.(1952): The fibromuscular structure of the cervix and its changes during pregnancy and labour. *Journal of Obstetrics & Gynaecology, Brit.Emp.* 59: pp. 763-776.
- Huisjes, H.J.(1980): Spontane abortus. In: *De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde*, deel 140. Ed. Stafleu, Wetenschappelijk Uitgeversmij. Nederland.
- Hulka, J.F. en Higgings, G.(1961): Trauma of the internal cervical os during dilatation for diagnostic curettage. *Am.J.Obstet & Gynec.* vol. 82, nr. 4, pp. 913-919.
- Hulka, J.F.;Jefler, H.T.;Anglone, A.;Lackenbruch,P.A.(1974): A new electronic force monitor to measure factors influencing cervical dilatation for vacuum curettage.*Am.J.Obstet.Gynec.* 120-1, pp. 166-173.
- Hunter, R.G.; Henry, G.W.; Judd, C.S.(1961): Physiologic or dysfunctional incompetence of the cervix. *Am.J.Obstet.Gynec.* 81: 1183.
- Huszar, G.B.(1980): Relationship between myometrial contractility and cervical ripening in parturition. In: *Dilatation of the uterine cervix.* Ed.: Naftolin, F., Stubblefield,P.G.,pp.373-382,Raven Press,New York.
- Ishikawa, J.; Katumi, U.; Hideki, F.; Futakawa, K.; Ogawa T.(1976): A technique for the induction of labor by the extraovular administration of prostaglandin $F_{2\alpha}$. *Int. J.Gynaecol. Obstet.* 14: 439-444.
- Javert, C.T.(1961): The incompetent cervix. *N.Y.St.J.Med.* 61:1262.
- Jeffcoate, T.N.A. en Wilson, J.K.(1956): Uterine causes of abortion and premature labor. *New York J.Med.* 56:680.
- Jeffrey, J.J.; Coffey, R.J., Eisen, A.Z.: Studies on uterine collagenase in tissue culture. *Biochem. Biophys.Acta* 252, pp. 136-149.
- Jeffrey, J.J. en Koob, T.J.(1980): Endocrine control of collagen Degradation in the uterus.In:*Dilatation of the uterine cervix.*Ed.:Naftolin, F., Stubblefield, P.G. pp. 135-147, Raven Press, New York.
- Jennings, C.(1972): Temporary submucosal cerclage for cervical incompetence. Report of forty eight cases. *Am.J.Obstet.Gynec.* 113:1097.
- Jerve, F., Fylling, P.(1978): Therapeutic Abortion. *Acta Obstet.Gynaecol. Scand.* 57: pp. 237-240.
- Joelsson, I.; Gidlund, L.; Anzén, B.; Ingelman Sundberg,A.(1976):In vivo determination of the stress-strain relation of the human myometrium. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 55, 1976, pp. 325-331.

- Johnstone, F.D.; Beard, R.J.; Boyd, I.E.; McCarthy, T.G.(1976):Cervical diameter after suction termination of pregnancy. Br.Med.J.1976(1), pp.68-69.
- Johnstone, J.W.(1958): Cervical incompetence and habitual abortion. J. Obstet.Gynaec.Brit.Emp. 65: 280.
- Jones, I.S.C.(1973): Paracervical block anesthesia for minor gynaecological operations. New Zealand Medical Journal, July 11, p. 15.
- Jones, J.M.; Sweetman, P.; Hibbard, B.M.(1979): The outcome of pregnancy after cone biopsy of the cervix: a case control study. British J. of Obst. and Gyn., Vol. 86, nr. 12, pp. 913-916.
- Jong, de, R.H. and Freund, F.G.(1970): Physiology of peripheral nerve and local anesthesia. Int. Anesth.Clinics 8: p.35.
- Jonge, de, H.; Rijke, C.L.; van Strik, R.(1980): Medische Statistiek, Instituut voor Biostatistiek. Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Jorde, A.; Hamann, B.; Deicke, P.; Belling, K.H.(1978): Ein kubisches Stützpressar im Rahmen komplexer Behandlung der drohenden Frühgeburt. Zentralbl. Gynack. 100(4) 235-241.
- Jorgensen, P.I.(1969): Paracervical block. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 48, 446-454.
- Jung, H.(1965): Erregungsphysiologie des Uterus. Arch.Gynäkol. 202: p.14.
- Jung, H.(1979): Betamimetic agents in the management of premature labor. In: International Congress Series, nr. 512. Ed.: Sakamoto, S.; Tojo, S. e.a., FIGO 1979, Tokyo, pp. 910-913.
- Juncker, H.; Beyerle C.(1979): Cervix Cerclage Operations: Way of reducing early delivery. Fortschr.Med. 97(18) 869-870.
- Kantor, H.I.(1974): Cervical Incompetence. Obstetrics & Gynecology, vol. 44, no. 2, pp. 312-313.
- Karim, S.M.M.(1976): Singapore experience with prostaglandins routine use and recent advances. In: Obstetric and Gynecological uses of prostaglandin. Ed.: Karim, S.M.M., University Park Press, Baltimore, Maryland, pp.127-154.
- Karim, S.M.M.; Choo, H.T.; Cheng, P.(1975): Cervical dilatation with prostaglandin analogues prior to vaginal termination of first trimester pregnancy in nulliparous patients. Prostaglandins April 1975, vol. 9, nr. 4, pp. 631-638.
- Karim, S.M.M. and Ratnam, S.S.(1977): Termination of pregnancy with vaginal administration of 16,16 dimethyl prostaglandine E.p.Benzaldehyde semicarbazone. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. Feb. 1977, vol. 84, pp. 135-139.
- Karim, S.M.M.; Ratnam, S.S.; Selvadurai V., Wun, W.; Prasad, R.N.V.(1977): Cervical Dilatation with 16,16 Dimethyl PGE₂, p-Benzaldehyde Semicarbazone ester prior to vacuum aspiration in first trimester nulliparae. Prostaglandins, Feb., vol.13, nr. 2, pp. 335-338.
- Kaskarelis, D.; Lolis, D.; Papathanassion, Z.; Michalas, S.(1976): Management of cervical incompetence with cerclage according to Shirodkar. Acta Eur.Fertil. 7(1), 89-96.
- Kaupilla, O.; Pystynen, P.; Vaalamo, P.(1974) Über die Indikationen der Zervixcerclage. Zbl. Gynäk. 96,361-365.
- Kaupilla, A.; Hartikainen,; Sorri, A.; Jänne, O., Tuimala, R., Järvinen, P.A.(1980): Suppression of threatened premature labor by administration of cortisol and 17 α -hydroxyprogesterone caproate: a comparison with ritrodrene. Am.J.Obstet.Gynec., 138, 4, pp.404-408.

- Keiffer, H.(1932): Le système nerveuse végétatif de l'utérus humain. Bull.Acad.Roy.Méd.Belg. 12: p.157.
- Keirse, M.J.N.C.; Rush, R.W.; Anderson, A.B.M.; Turnbull, A.C.(1978): Risk of preterm delivery in patients with previous preterm delivery and/or abortion. Br.J.Obst.Gynaec.,vol.85, nr.2, pp.81-85.
- Khanna, N.M.; Sarim, J.P.S.; Nandi, R.C.; Singh, S.; Setty, B.S.; Kamboy, V.P.(1979): Isaptent. A new aid for cervical dilatation. I.P.P.F. Medical Bulletin, vol. 13, nr.3.
- Kidess, E.; Probst, V.; Fiechtner, E.(1973): Indikationsstellung und Erfolg der Zervixcerclage (Shirodkar-McDonald)in der Schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1973) pp. 198-202.
- King, T.M.; Dubin, N.H.; Atienza, M.F., et al(1977):Intra-amniotic urea and prostaglandin $F_{2\alpha}$ for mid trimester abortion: clinical and laboratory evaluation. Am.J.Obstet.Gynecol. 129: 817.
- Kirchoff, H.(1974): Verlauf von Schwangerschaft und Geburt nach voraus gegangenem Legalem Schwangerschaftsabbruch. 2.Geburth. Perinat. 178 (1974) 407-414. Bd. 178, H6.
- Kirkegaard, P.(1970): A Fortram version of the sum of exponential least squares code exposum. Danish Atomic Energy Commission. Research Establishmen, Risø 1970.
- Kirton, K.T.(1980): Use of prostaglandin for dilatation of the cervix. In: Dilatation of the uterine cervix. Ed.:Naftolin, F. & Stubblefield, P.G., pp. 355-362., Raven Press, New York.
- Klopper, A. and Dennis, K.J.(1962): Effect of oestrogens on myometrial contractions. Br.Med.J. 2: 1157-1159.
- Knox, I.C. and Hoerner, J.K.(1950): The role of infection in premature rupture of the membranes. Am.J.Obstet.Gynecol. 59:190.
- Kobak, A.J. and Sadove, M.S.(1960): Transvaginal regional anesthesia simplified by a new instrument. Obstet.Gynec. 15: p. 387.
- Kobak, A.J.; Sadove, M.S., Mazeros, W.T.(1962): Anatomic studies of transvaginal regional anesthesia. Roentgenographic visualization of neural pathways. Obstet.Gynec. 19, p. 302.
- Koller, O. en Eikhorn, S.N.(1977): Late sequelae of induced abortion in primigravidae. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 56, pp.311-317.
- Koob, T.J. and Ryan, K.J.(1980): Collagen Dynamics and Extensibility in the female reproductive tract. In: Dilatation of the Uterine Cervix. Ed.: Naftolin, F. en Stubblefield, P.G., Raven Press, New York, pp. 45-61.
- Krantz, K.E.(1959): Innervation of the human uterus. Am.N.Y.Acad.Sci. 75, p. 770.
- Krantz, K.E.(1973): The anatomy of the human cervix. Gross and Microscopic. The Biology of the cervix. Ed.Blandau, R.I. and Moghissi, K.S., 4, pp. 57-70.Chicago,University of Chicago Press.
- Kreibich, H.(1975): Zur Technik der künstlichen Schwangerschaftsunterbrechung. Zbl. für Gynäk. 97, 2, pp. 65-71.
- Krishna, U.R.; Mhatre, V.; Ganguli, A.C.; Purandare, V.N.(1976):Evaluation of 15(s)15-methyl-PGF $_{2\alpha}$ -methyl ester vaginal suppositories for cervical dilatation and second trimester pregnancy termination. Contraception, Dec. 1976, vol.14, nr.6, pp. 661-670.
- Kruschwitz, S.(1973): Interruptio-Morbidität und Mortalität. Zbl. Gynäk. 95, pp. 1601-1608.

- Kubinyi, J.; Pilishegyi, I.T.; Lacza, R.(1976): Die Rolle der Zerk-
klage bei der Verhütung der Fehlgeburt und der Frühgeburt.
Zbl. Gynäk. 98, pp.1043-1048.
- Kuhn, R.L.P. en Pepperell, R.J.(1977): Cervical litigation. A review of
242 pregnancies. Aus.NZ.J. Obstet.Gynaecol. 17:79.
- Kühnle, H.; Grande, P.; Kuhn, A.(1977): Vermeidung Dilatationsbedingter
Komplikationen beim Schwangerschaftsabbruch durch intrazervikale
Applikation einer prostaglandinehaltigen Gels. Geburtsh. u. Frauen-
heilk. 37, pp. 675-680.
- Lachenbruck, P.A.(1975): Discriminant Analysis. Ed.Hafner Press, Mac-
millan Publishing Co., New York.
- Landschek, P.; Schmidt, F.; Beckmann, K.H.(1976): Zum Stellenwert der
Vibrodilatation der Zervix bei Schwangerschaftunterbrechungen-zwei-
jähriger Erfahrungsbericht mit den Sowjetischen Vibrodilatator,
WG-1, Zbl.Gynäk. 98(17),pp. 1049-1053.
- Lash, A.F.(1957): The management of incompetent internal os of the
cervix. Internat. J.Fertil. 2: 321.
- Lash, A.F.(1961): The incompetent internal os of the cervix. Am.Journal
of Obstet and Gynec. 81, pp. 465-471.
- Lash, A.F. and Lash, S.R.(1950): Habitual abortion: the incompetent
internal os of the cervix. Am.Journal of Obstet & Gynec. 1950: 59,
pp. 68-76.
- Lau, H.(1971): Lohnt sich die Zervixcerclage? Geburtshilfe und Frauen-
heilk. 31: 439.
- Laudainski, T. and Rocky W.(1975): The effects on stretching and prostag-
landin $F_{2\alpha}$ on the contractile and bioelectric activity of the uterus
in rat. Acta Physiol.Pol. 26(4), pp. 385-393.
- Laudainski, T.(1974): Gehalt des 3α , 20α -Pregnandiols im Harn der wegen
Zervixinsuffizienz behandelten Schwangeren. Zbl.Gynäk 96(1974)pp.1025-
1029.
- Lauersen, N.H. and Fuchs, F.(1973): Experience with Shirodkar operation
and postoperative alcohol treatment. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 52:77.
- Lauersen, N.H. and Wilson K.(1976): The abortifacient effect of a newly
developed vaginal silastic device impregnated with an 0.5% concentration
of 15(s)-15-methyl-prostaglandin $F_{2\alpha}$ methyl ester in the first trimester.
Contraception, June 1976, vol.13, nr. 6, pp. 697-705.
- Lavery, J.P. and Miller, C.E.(1979): Deformation and creep in the human
chorio-amniotic sac. Am.J.Obstet.Gynecol.Vol. 134(4) pp.366-375.
- Lazar, P.; Servent B.; Dreyfus, J.; Gueguen, S.; Papiernik, E.(1979):
Comparison of two successive policies of cervical cerclage for the
prevention of pre-term birth. Europ. J.Obstet.Gynec.Reprod.biol.
915, pp. 307-312.
- Lebeder, N.P.(1952): On the myometrial architectural building. Akush.
Ginek. 4: 64-67.
- Lees, D.H. en Sutherst, J.R.(1974): The sequelae of cervical trauma.
Am.Journal Obstet and Gynec., 120, pp. 1050-1054.
- Lembrych, S.(1972): Schwangerschafts-,Geburts- und Wochenbettverlauf
nach künstlicher Unterbrechung der ersten Gravidität. Zbl.Gynäk.
94: 164-168.
- Lerner, H.(1980): The uterine cervix and the imitation of labor: Action
of Estradiol 17β . In: Dilatation of the uterine cervix. Ed.:Naftolin,
F. and Stubblefield, P.G., pp. 301-316. Raven Press, New York.

- Lewis, P.L. and Reed, T.P. (1959): Management of the incompetent cervix during pregnancy. *Obstet & Gynec.* 13: 498.
- Lierse, W. (1960): Untersuchungen über die Anordnung der längsverlaufenden Muskulatur in der Cervix Uteri. *Zeitschrift für Zellforschung*, pp. 739-747.
- Liggins, G.C. (1978): Ripening of the cervix. *Semin. Perinatol.* 2: pp. 261-271.
- Liggins, G.C.; Forster, C.S.; Grieves, S.A. et al (1977): Control of parturition in man. *Biol. Reprod.* 16: 39-56.
- Lindahl, J. and Helander, C.G. (1959): Abnorme Weite des Os internum und Neigung zu Aborten. *Geburtsh. u. Fraenh.* 19, p.1071.
- Lindgren, L. (1973): Biodynamics of the cervix during pregnancy and labor. In: *The biology of the cervix*. Ed.: R.J. Blandau and K. Moghissi, pp.385-413, University of Chicago Press, Chicago.
- Lipshitz, J. (1975): Cerclage in the treatment of incompetent cervix. *South Africa Medic. Journal* 49 (pp.2013-2015).
- Liu, D.T.Y.; Black, M.; Meldner, D.A.; Melville, M.A.H.; Cameron, S. (1975): Dilatation of the parous non-pregnant cervix. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, March 1975, vol.82, pp. 246-251.
- Liu, D.T.Y.; Martin, T.; Hudson, I. (1974): Comparative morbidity after vaginal termination with regard to parity and gestational stage. *The British Journal of Clinical Practice*, vol.28, nr.5, pp.170-171.
- Liu, D.T.Y.; Melville, H.A.H.; Martin, T. (1972): Subsequent gestational morbidity after various types of abortion. *The Lancet*, p. 431.
- Lochmüller, H.; Frecklenburg, H.; Zimmer, F. (1971): Wurm-Hefner versus "Shirodkar-McDonald" zur Behandlung der Cervix-Insuffizienz in Gravitate. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 31: 431.
- Loock, W. (1980): Zur transabdominalen Zervixumschlingung nach Ardillo. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 40: pp. 517-519.
- Lowensohn, R.I. and Hibbard, L.T. (1973): Laceration of the ascending branch of the uterine artery: A complication of therapeutic abortion. *Am.J.Obstet.Gynecol.* vol. 118, 1, pp. 36-38.
- Lunow, E.; Isbruch, E.; Hamann, B. (1971): Gynäkologische Frühkomplikationen als Folge legaler Schwangerschaftsunterbrechungen. *Zbl. Gynäk.* 93, pp. 49-58.
- McCann, S.W.; Mickal, A.; Crapanzano, J.T. (1969): Pregnancy after cone biopsy of the cervix. *Obstetrics & Gynecology* 33: 470.
- McDonald, I.A. (1957): A suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J.Obstet.Gynaec.Brit.Emp.* 64: 346.
- McDonald, I.A. (1963): Incompetent cervix as a cause of recurrent abortion. *J. of Obst. and Gynaec.Brit.Cwlth.*, 70, pp. 105-109.
- MacDonald, R.R. (1980): Cervical Encerclage. *Collected Letters of the Int. Corresp. Soc. of Obstetricians & Gynecologists*. Vol.21(3), pp.20.
- McInnes, D.R.; Naftolin, F.; van der Rest, M. (1980): Cervical changes in pregnant women. In: *Dilatation of the uterine cervix*. Ed.: Naftolin, F., Stubblefield, P.G., pp. 187-195, Raven Press, New York.
- Mackenzie, I.Z. and Embrey, M.P. (1977): Cervical ripening with intra-vaginal prostaglandin E₂ gel. *Brit.Med.J.* 2: pp.1381-1384.
- Mackenzie, I. and Hillier, K. (1974): Complications of Prostaglandin-induced abortion. *British Medical Journal*, pp. 404-405.
- Mackenzie, I.Z., Hillier, K. (1977): Prostaglandin-induced abortion and outcome of subsequent pregnancies: a prospective controlled study. *British Medical Journal*, 2, pp. 1114-1117.

- McLaren, H.C.; Jordan, J.A.; Glover, M.; Attwood, R.E. (1974): Pregnancy after cone biopsy of the cervix. *J. of Obst. and Gynaec. of Brit. Commonw.* vol. 81, pp. 383-384.
- MacLennan, A.H.; Green, R.C.; Bryant-Greenwood, G.D.; Greenwood, F.C.; Seamark, R.F. (1980): Ripening of the human cervix and induction of labour with purified porcine relaxation. *The Lancet* 1, 8162, pp. 220-223.
- MacLennan, A.H.; Green, R.C. (1979): Cervical ripening and induction of labour with intravaginal prostaglandin $F_{2\alpha}$. *The Lancet* 1, pp. 117-119.
- Maillot, K.; Weiss, M.; Nagelschmidt, M.; Struck, H. (1977): Muttermunds-eröffnung und Relaxin. *Arch. Gynaek.* : 223, pp. 323-331.
- Maillot, K.; Zimmermann, B.K. (1976): The solubility of Collagen of the uterine cervix during pregnancy and labour. *Arch. Gynaek.* 220, pp. 275-280.
- Manabe, Y. (1971): Laminaria tent for gradual and safe cervical dilatation. *Am. J. of Obst. and Gynecol.* 110(5) pp. 743-745.
- Manabe, Y.; Nakajima, A.; Griggs, G.F. (1973): Uterine Contractility and Placental Histology in Abortion by laminaria and metreurynter. *Obst. and Gynaec.* vol. 41, pp. 753-759.
- Mann, E.C. (1959): Habitual Abortion, a report in two parts on 160 patients. *Am. Journal Obstet. Gynecol.* vol. 77, pp. 706-718.
- Mann, E.C.; McLarn, W.D., Hayt, D.B. (1961): The physiology and clinical significance of the uterine isthmus. *Am. Journal of Obstet. and Gynecol.* vol. 81, pp. 209-222.
- Mastricht, van R.; Coolsaet, B.L.R.A., van Duyl, W.A. (1978): Passive properties of the urinary bladder in the collection phase. *Medical and Biol Engineering and Computing*, 16, pp. 47-482.
- Mey, R. (1957): Über habituellen Abortus bei mangelhaften Zervixschluss. *Zbl. Gynäk.* 79: 841.
- Meyer, V. (1968): Pessary treatment of the incompetent cervical os. *Obstet and Gynec.* 31: 732.
- Miller, J.M.; Pupkin, M.J.; Crenshaw, C. (1978): Premature labor and premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* vol. 132, pp. 1-6.
- Mitchell, M.D.; Flint, A.P.F.; Bibby, J.; Brunt, J.; Arnold, M.; Anderson, A.B.M.; Turnbull, A.C. (1977): Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniostomy. *Brit. Med. Journal* 6096, p. 1183.
- Monie, S.W. and Sigurdson, L.A. (1950): A proposed classification for uterine and vaginal anomalies. *Am. J. Obstet. Gyn.* 59, pp. 696-698.
- Montford, I.; Peres Tamayo, R. (1961): Studies on uterine collagen during pregnancy and puerperium. *Lab. Invest.* 10: 1240-1258.
- Montie, J. (1977): *Urologic Clinics of North America*, vol. 4, no. 1, pp. 59-67.
- Moraller, F.; Hoehl, E. (1912): *Atlas der normalen Histologie der Weiblichen Geschlechtsorgane*. Ed. Barth, Leipzig.
- Morrione, T.G.; Seifter, S. (1962): Alteration in the collagen content of the human uterus during pregnancy and postpartum involution. *J. Exp. Med.* 115: pp. 357-365.
- Moser, R.; Bauer, B. (1974): Zur operativen Behandlung der Zervixinsuffizienz. *Geburth. u. Frauenheilk.* 34, pp. 1053-1054.

- Mossman, H.W. (1973): The embryology of the cervix. In: The Biology of the cervix 1973, pp. 13-21. Ed. Blaundau, R.J., Moghissi, K.S., University of Chicago Press, Chicago.
- Murphy, E.J.; Herbst, P.A. (1950): The uterine cervix during pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 59, p. 384.
- Murray, J. (1974): Prostaglandin induced abortion and cervical incompetence. *Med. Journal of Australia*, 2:717.
- Musset, R.; Poitout, P.; Truc, J.B.; Paniel, B.J. (1976): Technique originale et efficace de trachelorrhaphy. *J.Gynecol.Obstet.Biol. Reprod.* 5(1), pp.105-111.
- Naeslund, J.; Snellman, O.; Chabo, A.; Erdös, T. (1950): Studies on the contractility of the uterine body, isthmus and cervix under normal conditions during pregnancy and labor. *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 29:291.
- Naeye, R.L.; Peters, E.C. (1980): Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *The Lancet* 1 (8161, pp.192-194).
- Najak, Z.; Hillier, K.; Karim, J.M.M. (1970): The action of prostaglandins on the human isolated non-pregnant cervix. *J.Obstet.Gynaec.Br.Commonw.* 77: pp. 701-709.
- Nathanson, B.N. (1972): Management of uterine perforations suffered at elective abortion. *Am.Journal Obstet.Gynec.* (1972): pp. 1054-1059.
- Naver, E. (1968): The incompetent cervix and its treatment in habitual abortion and premature labour. *Acta Obst.et Gynec.Scandinav.* 47:pp. 314-332.
- Nemec, D.K.; Prendergast, M.T.J.; Trumbower, W.D. (1978): Medical Abortion Complications. *Obstetrics and Gynecology*, Vol. 51, nr.4, pp. 433-436.
- Nemet, J.; Könja, Z. (1970): Beiträge zur Frage der Schwangerschaftunterbrechung mit Vibrodilatation und Vakuumaspiration. *Zentralblatt für Gynäkologie*, Heft 4, pp. 120-127.
- Nesbitt, R.E.L. (1955): Basal-cell hyperactivity of the cervix in pregnancy with post partum follow up. *Obstet.Gynec.* 6:239.
- Neumann, M.R.; Merkat, I.R.; Selim, M.A.; Zador, I.E.; Roux, J.F. (1980): Continuous monitoring of cervical dilatation during labor and measurement of cervical compliance in the human. In: *Dilatation of the Uterine Cervix*. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G., Raven Press, New York, pp.233-246.
- Neumann, M.R.; Selim, M.A.; Feng, C.H. (1975): A diagnostic instrument for detecting an incompetent uterine cervix. *Digest 28th Ann..Conf.Eng. Med.Biol.* pp.316. Alliance for Engineering in Medicine and Biology, Bethesda, Maryland.
- Neumann, M.R.; Selim, M.A.; Gyves, M.T.; Merkat, I.R. (1976): Quantitative assessment of the incompetent uterine cervix. *Gyn.Investigations* Vol. 7, nr. 1-2, p. 97.
- Newton, B.W. (1971): The art of abortion curettage of the pregnant uterus. *Postgraduate Medicine*, 50, pp. 131-136.
- Newton, B.W. (1975): A practitioner report on laminaria tents. *Contemporary Ob/Gyn* 5(5), pp. 29-32.
- Niebyl, J.R.; Blake, D.; White, R.D.; Kumor, K.M.; Dubin, N.H.; Courtland, Robinson, J.; Egner, P.G. (1980): The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* Vol. 136, nr.8, pp.1014-1019.
- Nixon, W.C.W. (1951): Uterine action, normal and abnormal. *Am.J.Obstet.Gynec.* 62, p.964.

- Nwosu, U.C.; Soffronoff, E.C.; Bolton, G.L.(1975): A new look at the etiology of cervical incompetence. *Int.Journal Gynaecol. Obstet.* 13: 201-205.
- O'Byrne, E.M.; Carriere, B.T.; Sorenson, L.; Segaloff, A.; Schwabe, C.; Steinmetz, B.(1978): Plasma immunoreactive relaxin levels in pregnant and non-pregnant women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 47, pp. 1106-1110.
- Okada, M.; Thibeault, D.W.(1977): The incompetent cervix and accelerated fetal lung maturation. *Am.J.Obstet.Gynec.* 127, pp.462-464.
- Okla, J.; Lesinsky, J.(1967): Shirodkar's procedure in cervical incompetence. *Am.J.Obstet.Gynec.* 97, p.13.
- Olsen, C.E.; Nielsen, H.B.; Oostergaarde, E.(1970): Complications of therapeutic abortions. *Intern.J.of Gynaecol.Obstet.* 8(6): pp.823-829.
- Orr, C.(1973): An aid to cervical cerclage. *Austr.N.Z.J.Obstet.Gynaec.* 13, p. 114.
- Oster, S.; Javert, C.T.(1966): Treatment of the incompetent cervix with the Hodge pessary. *Obstet.Gynec.* 28: 206.
- Ott, E.R.(1977): Cervical dilatation: a review Population reports, pregnancy termination series, F. nr. 6, pp.85-103.
- Page, E.W.(1958): Incompetent Internal Os of the Cervix causing late abortion and premature labor. *Technic for surgical repair. Obstet and Gynec.* 12, pp. 509-515.
- Palmer, R. (1950): Le rôle de la béance de l'isthme utérin dans l'avortement habituel. *Rev.franç.gynéc. et Obstet.* 45, p. 218.
- Palmer, R.(1961): Eighty one operations for repeated abortions due to incompetent isthmus. *Bull.Féd.Soc.Gynéc.Obstet.Franc.* 13: 328.
- Palmer, R.; Lacomme, M.(1948): La béance de l'orifice interne, cause d'avortements à répétition. Une observation de déchirure cervico-isthmique réparée chirurgicalement avec gestation à terme consécutivé. *Gynéc. & Obstet.* 47: 905-906.
- Palmer, R.; Llesse, A.(1946): Recherches sur la physiologie du muscle utérin de la femme non gravide. Le tonus isthmique au cours du cycle menstruel. *Comptes rendus des séances de la société de biologie et de ses filiales*, 140, p.284.
- Palmer, R.; Pulsford, J.; Proust, J.(1965): L'hystérogaphie dans l'avortement récidivant. *Acta Obstet.Gynec.Scandinav.* 44:126.
- Papaevangelou, G.; Vrettos, A.s.; Papadatos, C.; Alexion, D.(1973): The effect of spontaneous and induced abortion on prematurity and birth-weight. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonw.*, vol. 80, pp. 418-422.
- Parikh, M.N.; Mehta, A.C.(1961): Internal cervical os during the second half of pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth.* 68: 818.
- Parry Jones, E.; Priya, S. (1976): A study of the elasticity and tension of fetal membranes and the relation of the area of the gestational sac to the area of the uterine cavity. *Br.Journal of Obstet.Gynaec.* vol.83, pp. 205-212.
- Pearce, D.J.(1977): Pre-induction priming of the uterin cervix with oral prostaglandin E₂ and a placebo. *Prostaglandins* 14: 571-576.
- Pelosi, M.A.; Apuzzio, J. (1981): Solving Gyn Graft Problems with Dermis- a ready resource. *Contemp. Ob/Gyn.* 17, pp. 81-86.
- Perl, W.(1960): A method for curve-fitting by exponential functions. *Int.J.Appl.Radiot.Isotop.* 8:211(1960).

- Pernkopf, E.(1980): In: Atlas of topographical and applied human anatomy. Vol. II, Ed.: Ferner, H., Urban u.Schwarzenberg, Munich.
- Peterson, G.; Walters, K.(1973): Diagnosis of an incompetent internal cervical os. Am.J.Obstet.Gyn. 116, pp. 498-504.
- Philpott, R.H.(1976): Biodynamics of the cervix. In: The cervix, chap. 19, pp. 217-247. Ed.: Jordan, J.A. & Singer, A., London, Philadelphia.
- Picot, H.; Thompson, H.G.; Murphy, C.J.(1958): Surgical treatment of the incompetent cervix in pregnancy. Obstet. & Gynec. 12: 269.
- Pinto, R.M.; Lerner, U.; Mazzocco, N.; Glauberman, M. (1966): The oxy-toxic action of intra-amniotic estradiol on the pregnant human uterus. Am.J.Obstet.Gynec. 94: 876-880.
- Pinto, R.M.; Lerner, U.; Pontelli, H.(1967): The effect of progesterone on oxytocin induced contraction of the three separate layers of human gestational myometrium in the uterine body and lower segment. Am.J. Obstet.Gynec., 98: p.547.
- Pinto, R.M.; Robow, W.; Votta, R.A.(1965): Uterine cervix ripening in term pregnancy due to the action of estradiol-17 β . Am.J.Obstet.Gynecol. 92:pp.319-324.
- Pitkin, R.M.; Goddard, W.B.(1963): Paracervical and uterosacral block in obstetrics. A controlled, double blind study. Obstet.Gynec. 21: p.737.
- Polishuk, W.Z.; Kohane, S.; Peranio, A.(1962): The physical property of fetal membranes. Obstet.Gynecol. 20:p.204.
- Poole, A.R.(1980): Proteinases of connective tissues. In: Dilatation of the uterine cervix. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G.(1980):pp. 113-134. Raven Press, New York.
- Potts, D.M.(1970): Termination of pregnancy. Br.Med.Bull.,vol. 26, pp. 65-71.
- Propping, D.; Stubblefield, P.G.; Golub, J.; Zuckerman, J.(1977): Uterine rupture following midtrimester abortion by laminaria prostaglan F_{2 α} and oxytocin. Report of two cases. Am.J.Obstet.Gynecol.128:p.689.
- Ragesh, S.(1970): Indikation zur Zervix Cerclage nach Shirodkar. Geburtsh.u.Frauenheilkd. 30: p.236.
- Ranney, M.C. (1963): Congenital cervical incompetence in primigravidas. Am.J.Obstet.Gyn., vol. 86, pp. 52-65.
- Ranney, B. (1966): Para-cervical block for first stage pain in primigravidas. Obstet.Gynec. 27, pp. 757.
- Raphael, S.I.(1966): Incompetent internal os of the cervix. Obstet. and Gynec. 28: p. 438.
- Raphael, S.I.; Thompson, H.G.; Murphy, C.S. (1958): Surgical treatment of the incompetent cervix in pregnancy. Obstet.Gynecol. 12:p. 269.
- Reinold, E.; Lackner, G.(1975): Frequenz-zunahme der Zervix Verschlussoperationen. Med.Klin. 70(13) pp. 551-557.
- Rest, van der M.(1980): Collagen and its metabolism in dilatation of the uterine cervix. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G., pp.61-79, Raven Press, New York.
- Retsch, H.H.; wolff, C. (1965): Die therapeutische Elektrokonisation bei Frauen im fertilen Alter. Geburtsh. Frauenheilk. 25: p.253.
- Richardson, J.A.; Dixon, G.(1976): Effects of legal termination on subsequent pregnancy. Br.Med.Journal, I., pp. 1303-1304.

- Ringrose, D.C.A.(1976): Placenta praevia in association with an incompetent cervix. *Am.J.Obstet.Gynec.*, 124(6),659,pp.15-376.
- Robboy, M.S.(1973): The management of cervical incompetence. UCLA-experience with cerclage procedures. *Obstet.& Gynec.*, 41, pp. 108-112.
- Robinson, A.L.; Dasnow, M.M.; Jeffcoate, T.N.A.(1935): Induction of abortion and labour by means of oestrin. *Brit.Med.J.* 1: pp. 749-753.
- Robrecht, D.; Hillemanns, H.G.; Deichsel, W.; Steiner, H.(1979): Notfall Cerclage. *Gebrutsh. u. Frauenheilk.* 39-869.
- Roddick, J.W. ; Buckingham, J.C.; Danforth, D.N.(1961): The muscular cervix. A cause of incompetency in pregnancy. *Obstet.& Gynec.* vol.17, nr. 5., pp. 562-565.
- Roht, L.H.; Aoyama, H.(1974): Induced abortion and its sequelae: Prematurity and spontaneous abortion. Vol. 120, nr. 7, pp.868-874.
- Rorie, D.K.; Newton, M.(1967): Histological and chemical studies of the smooth muscle in the human cervix and uterus. *Am.J.Obstet.Gynec.*,99, pp.466-469.
- Ross, H.G.; Lehmann, V.(1976): Indikationen und Behandlungsergebnisse der Cerclage bei Zervixinsuffizienz. *Med.Klin.* 71(20), pp. 857-860.
- Rossavik, I.K.R.(1980): Total uterine impulse and cervical resistance at parturition. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, Vol. 136, nr. 5, pp.579-583.
- Roth-Brandel, H.; Bygdeman, M.; Wijkvist, N.(1970): Effect of intravenous administration of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ on the contractility of non-pregnant human uterus in vivo. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl.*5, pp.49:19.
- Rovinsky, J.J.(1960): Repair of the incompetent internal os of the cervix. *N.Y.St.J.Med.* 60:p. 524.
- Rovinsky, J.J.; Sher, R.A.(1959): Surgical closure of the incompetent cervical os during pregnancy. *J.Mt.Sinai Hosp.* 26: p.494.
- Rubovits, F.E.; Cooperman, D.R.; Lash, A.F.(1953): Habitual Abortion: A Radiographic Technique to demonstrate the incompetent internal os of the cervix. *Am.J.Obstet.Gynec.*, vol.66: pp. 269-280.
- Saloheimo, A.M.(1968): Paracervical block anaesthesia in labor. *Acta Obstet.Gynec.Scand.Suppl.*V., p.47.
- Sandberg, F.; Ingelman-Sundberg, S.; Lindgren, L.; Ryden, G.(1957): In vitro studies of the mobility of the human uterus. *Journal of Obstet. and Gynec.of the British Empire*, 64, pp. 334-341.
- Schaffner, F.; Schanzer, S.N.(1966): Cervical dilatation in the early third trimester. *Obstet. & Gynec.* 27: 130.
- Schreyer, P.; Caspi, E.; Arieli, S.; Maor, J.; Modai, D.(1980): Metabolic effects of intravenous ritodrine infusion in pregnancy. *Acta Obstet.Gynecol.Scandi.*: 59, pp. 197-201.
- Schröder, R.(1930): Die mikroskopische Anatomie des Uterus.In:v.Mollendorff: *Handbuch d. mikr.Anatomie des Menschen*, VII, 1.
- Schröögendorfer, P.(1965): Die Zervixinsuffizienz als Infertilitätsproblem. *Wien.Med.Wschr.*, pp. 115-556.
- Schultze, E.E.; Neukirch, H.(1956): Erhaltung der Schwangerschaft bei offenem Zervikalkanal. *Zbl.Gynäk.* 78: 2065.

- Schwalm, H.; Dubrausky, V.(1966): The structure of the musculature of the human uterus muscles and connective tissues. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 94: 391.
- Schwarz, O.H.; Woolf, R.B.(1948): Cervical Dystocia, with special reference to the fibrous nature of the cervix. *Am.J.Obstet.Gynec.*, vol. 55, pp. 151-168.
- Seewald, von, H.J.; Holtzhauer, R.; Zschoche, E.; Kulhavy, M.(1973): Klinische und hysterosalpingographische Befunde nach Interruptio. *Zbl. Gynäk.* 95, pp. 710-713.
- Seigneux, R. de(1892): Beiträge zur Frage des unteren Uterinsegments. *Arch. J. Gynäk.* Bd. 42, pp. 457-468.
- Seppälä, M.; Vara, P.(1970): Cervical cerclage in the treatment of incompetent cervix. *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 49: pp. 343-346.
- Seski, A.G.; Kozora, E.J.(1961): Cervical Incompetence. *Obstet. and Gynec.* Vol. 17, nr. 5, pp. 556-561.
- Shepherd, J.; Sims, G.; Craft, I.(1976): Extra-amniotic prostaglandin E_2 and the unfavourable cervix. *Lancet* 2: pp.709-710.
- Sherman, A.I.(1966): Hormonal Therapy for control of the incompetent os of pregnancy. *Obstet.and Gynec.*,vol. 28, pp. 198-205.
- Shirodkar, V.N.(1953): Some observations on non-malignant conditions of the cervix. *J.Obstet.Gynaec.India*, 3, pp. 287.
- Shirodkar, V.N.(1955): Tendances actuelles en gynécologie et obstétrique. Geneva, George et Cie. S.A.
- Shirodkar, V.N.(1955): A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *The Antiseptic*, vol. 52, nr. 4, pp. 299-300.
- Siegel, S.(1956): Non-parametric statistics for the behavioral sciences. pp. 116-127, Ed.:McGraw Hill, New York.
- Singer, A.; Jordan, J.A.(1976): The anatomy of the cervix. In: *The Cervix*, Chap. 2, pp. 13-35. Ed. Jordan, J.A.; Singer, A., London, Philadelphia, Toronto.
- Singer, M.S.; Hochman, M.(1978): Incompetent cervix in a hormone exposed offspring. *Obstet.Gynecol.* 51(5), pp. 625-626.
- Singh, E.J.; Baccarini, I.M.; Zuspan, F.P.(1975): Levels of prostaglandins $F_{2\alpha}$ and E_2 in human endometrium during menstrual cycles. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 121: 1003.
- Slikke, van der, J.W.; Treffers, P.E.(1978): Influence of induced abortion on gestational duration in subsequent pregnancies. *Br.Med. J.*(1), pp.270-272.
- Slot, M.A.C.(1981): Over de partus immaturus. Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam.
- Smith, S.G.; Seragg, W.H.(1969): Premature cervical dilatation and the McDonald cerclage. *Obstet.Gynecol.* 33: 535.
- Smout, C.F.V.; Jacoby, F.(1953): Gynecological and obstetrical anatomy and functional histology. Ed: Williams and Witkins, 3rd ed.Baltimore.
- Sobieranski, S.; Lewy, M.; Piechowiak, Z.(1961): Dilatation of the uterine cervix canal in interruption of pregnancy with a modified Sobieranski's dilatorium activum. *Ginekologia Polska*, no. 32, pp. 245-250.
- Sobotta, W.(1891): Beiträge zur vergleichenden anatomie und Entwicklungsgeschichte der Uterusmuskulatur. *Arch.fur mikr.Anat.Bd.*38.

- Söderberg, G.; Westin, B.(1969): Pressures at rest and during coughing in the bladder, the uterus and the vagina at the onset of labour. *Acta Obstet. et Gynecol.Scand.* Vol. 48, suppl. 9.
- Spalteholz, W.; Spanner, R.(1961): Die weiblichen Geschlechtsorgane. In: *Handatlas der Anatomie des Menschen*. Ed. Schelteema en Holkema, Amsterdam.
- Stallworthy, J.A.; Moolgaoker, A.S.; Walsh, J.J.(1971): Legal abortion: a critical assessment of its risks. *Lancet*, December, pp. 1249-1249.
- Stefancsik, S.(1932): Über die elastischen Fasern des Uterus mit besonderer Berücksichtigung der Zervix. *Zeitschrift für Geburtshilfe u.Gynäkologie*, 103, pp. 532-553.
- Stegall, H.F.(1973): Tissue mechanics as it may be related to the cervix. In: *The Biology of the Cervix*. Ed.: R.J.Blandau and K. Moghissi, pp. 415-422. University of Chicago Press, Chicago.
- Steinberg, W.(1958): The treatment of the cervical factor in sterility. *Fertil. and Steril.* 9: p. 436.
- Steinetz, B.G.; Beach, V.L.; Kroc, R.L.(1959): Physiology of relaxin in laboratory animals. In: *Endocrinology of reproduction*. Ed.:Lloyd C.M, pp. 389-423., Academic, New York.
- Steinetz, B.G.; O'Byrne, E.M.; Kroc, R.L.(1980): The role of relaxin in cervical softening during pregnancy in mammals. In: *Dilatation of the uterine cervix*. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G., pp. 157-180. Raven Press, New York.
- Stevens, J. (1976): Physical methods in Obstetrics and gynaecology. In: Black, M.M. and English, M.J.(Eds).
- Stewart, G.K.; Margolis, A.J., Murr, W., Kerner, J.A.(1970): Cervical dilatation by vibration. *Obstet. and Gynecol.* 35(6), pp.946-949.
- Stieve, H.(1927): Der Halsteil der menschl.Gebärmutter und seine Veränderungen. *Ztschr.Für Mikrosk.Anat.Forschung*, Band II, pp. 386-441.
- Stöckli, A.(1961): Operative Behandlung der isthmocervicalen insuffizienz in der Gravidität. *Geburtshilfe u.Frauenheilk.* 21: p.737.
- Strand, A.(1963): Isthmical cervical insufficiency as the cause of late abortions. *Oslo-Nord.Med.* 69: p.103.
- Stromberg, D.D.; Wiederhielm, C.A.(1969): Viscoelastic description of a collagenous tissue in simple elongation. *J.Appl.Physiol.* 26:857.
- Stromme, W.B.(1962): The Shirodkar procedure for cervical incompetence. *Lancet* 82, pp. 304-307.
- Stromme, W.B.; Wagner, R.M.; Reed, S.L.(1960): Surgical Management of the incompetent cervix. *Obstet. and Gynec.* Vol.15(5): pp. 635-642.
- Stubblefield, P.G.; Albrecht, B.H.; Koos, B.; Fredericksen, M.C.; Williford, J.F.; Kayman, D.J.(1978): A randomized study of 12 mm and 15.9 mm cannulas in midtrimester abortion by laminaria and vacuum curettage. *Fertil. and Steril.* vol. 29(nr.5), pp. 512-516.
- Stubblefield, P.G.; Frederiksen, M.C.; Berek, J.S.; Gatter, M.A.; Kayman, D.J.; Borten, M.(1979): Evaluation of a balloon dilator before second trimester abortion by vacuum curettage. *Am.J.Obstet.Gynecol.* Vol. 135(2), pp. 199-201.
- Stuckensen, J.A.(1976): Zervixinsuffizienz. *Übersichten, Med.Klin.* 71, nr.2, pp. 39-49.
- Stys, S.J.; Clark, K.E.; Clewell, W.H.; Meschia, G.(1980): Hormonal effects on cervical compliance in sheep. In: *Dilatation of the uterine cervix*. Ed.: Naftolin, F.; Stubblefield, P.G., Raven Press, New York.

- Stys, S.J.; Clewell, W.H.; Meschia, G.(1978): Changes in cervical compliance at parturition independent of uterine activity. *Am.J.Obstet. Gynecol.* vol. 130, nr. 4, pp. 414-418.
- Szendi, B.(1961): Vollständiges Zusammennähen des äusseren Muttermundes auf blutigem Wege zur Verhinderung von vorgeschrittenen Abortus und Frühgeburten. *Zbl. Gynäk.* 83: 1083.
- Sziller, O.(1975): Zehnjährige Ergebnisse mit der Zervixoperation nach Tarjan. *Zbl.Gynäk.* 97, 683-687.
- Szlachter, N.; O'Byrne, E.; Goldsmith, L.; Steinetz, B.G.; Weiss, G.(1980): Myometrial inhibiting activity of relaxin containing extracts of human corpora lutea of pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, vol. 136, nr.5, pp. 584-586.
- Tarjan, G. (1964): Zervicale Insuffizienz als Frühgeburtenursache. *Zbl.Gynäk.* 86, pp. 1766-1773.
- Taverne, M.; Bevers, M.; Dieleman, S.J.; Willems, A.H.; Bradshaw, J.; Porter, D.G.(1981): Plasma concentraties van prolactine, progesteron en relaxine. *Ned.Tijdschr.Geneesk.*, 125, nr. 25, pp.1143.
- Thiery, M.(1979): Ripening of the cervix by prostaglandins at or near term. *Gynecol. and Obstet. Int.Congress Series*, nr. 512, pp. 845-848. Ed.: Sakamoto, S.; Tojo, S.; Nakayama, T., FIGO, 1979, Tokyo.
- Thurston, J.G.(1963): Rupture of uterus following Shirodkar suture. *Br.Med.J.(suppl.)* 342: 1392.
- Tietze, C.; Lewit, S.(1972): Joint Program for the study of abortion: early medical complications of legal abortion. *Stud.Fam.Plann.* 3: 97-124.
- Toaff, R.; Toaff, M.E.; Ballas, S.; Ophir, A.(1977): Cervical incompetence: diagnostic and therapeutic aspects. *Israel J.Med.Sci.* vol.13, pp. 39-49.
- Töndury, G.(1965): Topographie der Beckenhöhle und ihres Inhaltes. In: *Angewandte und Topografische Anatomie*. Ed.: Thieme, G., Stuttgart.
- Toplis, P.J.; Shepherd, J.H.; Youssefmejjardian, E.; Jakubowicz, D.; Dewhurst, J.(1980): *British Journal of Obstet.and Gynaecol.* 87: pp. 669-671.
- Turnbull, A.C.; Anderson, A.B.M.(1968): Induction of labour. *J.Obstet. Gynaecol.Br.Commonw.*, 75: pp.32-40.
- Ulmsten, U.(1977): Complication of cervical cerclage. *Lancet*, 8052-3, pp.1350.
- Valentine, B.H.(1977): Intravenous oxytocin and oral prostaglandin E₂ for ripening of the unfavourable cervix. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 84: pp. 846-854.
- Viidik, A.; Ekholm, R.(1968): Light and electron microscopic studies of collagen fibers under strain. *Zeitschrift für Anatomie u. Entwicklungsgeschichte*, 127, pp. 154-164.
- Vitsky, M.(1961): Simple treatment of the incompetent cervical os. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 81, p. 1194.
- Vitsky, M.(1968): Pessary treatment of the incompetent cervical os. *Obstet.and Gynec.vol.* 31; pp. 732-733.
- Vogel, H.(1972): Electrocautery in the treatment of incompetent cervix. *Obstet. & Gynecol.*, vol.39, nr. 1, pp. 27-36.
- Wald, N.; Cackle, A.; Stirrat, G.M.; Bennet, M.J.; Turnbull, A.C.(1977): Maternal serum AFP and low birth weight, *Lancet* 2: pp. 268-270.
- Watkins, R.A.(1972): Transabdominal cervico uterine suture. *Austr.J. Obstet.Gynaec.* 1:62.

- Wawrijs, R.; Waronski, W.; Krupa, B.; Sitkiewicz, M.(1977): Zur Effektivität der Zervixzerklage bei der Prophylaxe von Frühgeburten. Zbl. Gynäkol. 99, pp. 1618-1620.
- Weber, T.; Obel, E.(1979): Pregnancy complications following conization of the uterine cervix. Acta Obstet.Gynecol.Scand.58: pp. 259-263.
- Weekes, A.R.L.; Menzies, D.; de Boer, C.H.(1977): The relative efficiency of bedrest, cervical suture and no treatment in the management of twin pregnancy. British J.of Obster. and Gynaecol., vol.84, pp.161-164.
- Weekes, A.R.L.; Atlay, R.D.; Brown, V.A.; Jordan, E.C.; Murray, S.M.(1976): The retroverted gravid uterus and its effect on the outcome of pregnancy. Br.Med.J. i, pp. 622.
- Weibel, W.(1937): Anatomie des weiblichen Genitales. In: Lehrbuch der Frauenheilkunde. Ed. Urban en Schwarzenberg, Berlin u.Wenen.
- Weiss, G.; O'Byrne; Hochmann, J.; Steinetz, B.G.; Goldsmith, L.; Flitcraft, I.G.(1978): Distribution of relaxin in women during pregnancy. Obstet.Gynecol., vol. 52: 569-570.
- Weiss, R.R.; Tejani, N.; Israeli, I.; Evans, M.I.; Bhakthavathsalam, A.; Mann, L.I.(1975): Priming of the uterine cervix with oral prostaglandin E₂ in the term multigravida. Obstet.Gynec. 46: 181-184.
- Wendell-Smith, C.P.(1954): The lower uterine segment. Journal of Obstet. & Gynecol of the British Empire, 61, pp. 87-93.
- Werth, R.; Grusdew, W.(1898): Untersuchung über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. Arch.f. Gynäk. Bd.55, pp.325.
- Westholm, H.; Magno, R.; Berg, H.A.(1970): Paracervical block in labour. A double blind study with bupivacaine marcaïne. Acta Anaesth.Scand, 37, p. 276.
- Westman, A.(1942): Über die Sphinkterfunktion der Muskulatur in die uterinen Ostien. Acta Obst. et Gyn.Scandivia, 22: 1.
- Wetzstein, R.(1965): Der Uterusmuskel: Morphologie, Arch.Gynaekol. 202:1.
- W.H.O.(1979): Gestation, birthweight and spontaneous abortion in pregnancy after induced abortion. Lancet, 1, pp. 142-145.
- Widmaier, G.; Reichardt, H.D.(1973): Erfahrungen mit einer erweiterten Indikationsstellung zur Zervix-cerclage in der Schwangerschaft. Zentrallblatt für Gynäkologie, 95, pp. 16-21.
- Wilbantes, G.D.; Richart, R.M.(1967): The puerperal cervix injuries and healing. Am.J. Obstet. & Gynecol., vol. 97, pp. 1105-1110.
- Willdeck-Lund, G.; Zador, G.(1975): Paracervical block with etidocaine for out-patient abortion. Acta Anaesthesiol.Scand.(suppl.60) pp.106-109.
- Williams, J.(1895): A clinical lecture on Dilatation of the uterus. The Clinical Journal, August 28, pp. 273-275.
- Williams, J.W.(1926): Induction of abortion and premature labor. In: Obstetrics, Ed.Appleton, New York, pp. 417-438.
- Wimhofer, H.(1968): Die Zervixinsuffizienz. Arch.Gynäkol. 207: 201.
- Woessner, J.E.; Brewer, T.H.(1963): Formation and breakdown of collagen and elastin in the human uterus during pregnancy and postpartum in involution. Biochem. J. 89: 75-82.

- Wolfs, G.M.J.A.; van Leeuwen, M.(1980): Het begin van de baring. Ned.T. v.Geneesk., 124, nr. 36-1526.
- Wood, C.; Bannerman, R.H.C.; Booth, R.T.; Pinkerton, J.H.M.(1965): The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. Am.J.Obstet.Gynecol. 91: 396.
- Wright, C.S.; Campbell, S.; Beazley, J.(1972): Second-trimester abortion after vaginal termination of pregnancy. Lancet, I, pp. 1272.
- Wynn, M.; Wynn, A.(1972): Some consequences of induced abortion to children born subsequently. London Foundation for Education and Research in Childbearing.
- Ylikorkala, O.; Dawood, M.Y.(1978): New concepts in dysmenorrhea. Am.J.Obstet.Gynecol. 130: 833-847.
- Young, B.W.; Craven, A.H.(1977): Force dilatation characteristics of the human cervix. Med. & Biol. Engineering & Computing, 15, pp. 280-291.
- Zabo, Z.(1970): Ergebnisse unserer zur Erhaltung der Schwangerschaft vorgenommenen Operationen. Zbl. Gynäk. 92-1681.
- Zahradnik, H.P.; Beyer, J.; Schillfahrt, R.; Wimböfer, E.E.; Offerman, I.; Breckwoldt, M.(1979): Sind Hegarstifte entbehrlich? Geburtsh. u. Frauenheilk. 39: 43-45.
- Zander, J.; Holzmann, K.; von Munstermann, A.M.; Runnenbaum, B.; Sieber, W.(1969): New results on the metabolism of progesterone in the foeto-placental unit. In: The Foeta placental unit. Ed. Pecile. A., Finzi, C. Intern.Congr.Ser. no. 183, pp. 162-175. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Zandvoort, J.A.; Oostendorp, R.J.H.(1980): Meting van de reobase en chronaxie tijdens zwangerschap en baring. Ned.T.Geneesk. 124, nr. 36, pp. 1526-1527.
- Zeller, R.; Scholz, C.(1976): Erfahrungsbericht mit den neuentwickelten Formadehyd-gelatine-Stiften zur Zervixdilatation. Zeitbl. Gynäk. 98, pp.1372-1375.
- Zon, van der, A.T.M.; Drogendijk, A.C.(1981): Nieuwe benadering van twee oude problemen: cervixdilatatatie en cervixinsufficiëntie. Ned.Tijdschr. v.Geneesk., 125, nr. 2, blz. 77-78.
- Zon, van der, A.T.M.; Drogendijk, A.C.; Wijnen, J.A.(1979): Measurement of cervical dilatation resistance in the isolated non-pregnant human uterus. IXth World Congress of Gynecology and Obstetrics, FIGO 1979, Tokyo, Abstracts 916.
- Zwahr, C.(1975): Ein Beitrag zum Problem der latenten Morbidität nach Interruptio bei Erstschwangeren- Das Ergebnis hysterosalpingographischer Nachuntersuchungen. Zbl.Gynäk. 97(Heft 2). pp. 78-84.
- Zwart, van der, A.J.(1973): Modelvorming van de visco-elastische eigenschappen van de urineblaas en het ontwerp van een apparaat om de parameters van dit model te bepalen. Dissertatie Delft, 1973.

CURRICULUM VITAE

Van der Zon, Arnoldus Theodorus Maria

Geboren: 7 maart 1947 te Leiden

HBS-B opleiding aan het Bonaventura Lyceum te Leiden
voltooid in 1966

Artsopleiding aan de Rijks Universiteit te Leiden:
doctoraalexamen op 18 februari 1972
artsexamen op 3 mei 1974

Dienstplichtig militair tropenarts in Suriname van
juni 1974 tot juni 1975

Waarnemer voor huisartsen van juni 1975 tot februari 1976

Opleiding tot gynaecoloog in het Academisch Ziekenhuis-
Dijkzigt te Rotterdam, onder leiding van Prof.Dr. A.C.
Drogendijk van 1 februari 1976 tot 1 februari 1981

B-opleiding in het Zuider Ziekenhuis te Rotterdam van
1 februari 1976 tot 1 december 1976 en oncologische stage
in de Dr. Daniël den Hoed Kliniek van 1 april 1980 tot
1 februari 1981 onder leiding van Dr. F.B. Lammes

Ingeschreven als gynaecoloog in het Specialisten Register
op 1 februari 1981

Staflid van de afdeling Gynaecologie van het Academisch
Ziekenhuis-Dijkzigt van 1 februari 1981 tot 31 december 1981

Gynaecoloog in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam vanaf
1 januari 1982.

OMREKENINGSTABEL

1	mmHg	=	133,32	Pascal
250	mmHg	=	33,33	kPa
1	atm	=	101,33	kPa
1	bar	=	100	kPa

LIJST VAN SYMBOLEN

F	= kracht (N)
a	= oppervlak (m^2)
S	= spanning (N/m^2)
ϵ	= relatieve rek $(l-l_0)/l_0$ (geen dimensie)
l	= lengte na rek (m)
l_0	= beginlengte (m)
r_0	= halve begindiameter van het cervixkanaal
R	= halve diameter van het cervixkanaal bij de referentiedruk (m)
E	= elasticiteits-modulus (N/m^2)
η	= viscositeits-modulus ($Nsec/m^2$)
$\dot{\epsilon}$	= $d\epsilon/dt$ snelheid van relatieve lengteverandering (sec^{-1})
t	= tijd (sec)
k_e	= veerconstante (N/m)
k_v	= demperconstante ($Nsec/m$)
dl/dt	= verlengingssnelheid (m/sec)
α, β, γ	= relaxatieconstante (sec^{-1})
l_e	= lengte veer (m)
l_v	= lengte demper (m)
a, b, c, k	= coëfficiënten in het mathematisch model die de beginwaarden van de exponentiële functies aangeven
A, B, C, K	= coëfficiënten van de relaxatie curve die intraluminale druk componenten voorstellen (N/m^2)
S_w	= spanning in de cervix wand (N/m^2)
τ	= tijdconstante (sec)
$\bar{\tau}$	= gemiddelde tijdconstante (sec)
VF	= visco-elastische fractie
EF	= elastische fractie
VE	= visco-elasticiteit in de trage component
N	= normering van intraluminale druk
V	= visco-elasticiteit in de trage component ten opzichte van norm N
Z	= discriminant functie voor classificeren van sufficiënte en insufficiënte groepen

