

**Zastosowanie nieinwazyjnej elektrohisterografii  
w monitorowaniu terapii zagrażającego porodu  
przedwczesnego.**

Robert Stanek

Promotor: dr hab. n. med. Sławomir Graczyk

Katedra Zdrowia Matki i Dziecka

Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Opala

<b>1.WSTĘP.....</b>	<b>4</b>
1.1 PORÓD PRZEDWCZESNY.....	5
1.1.1 ETIOPATOGENEZA PORODU PRZEDWCZESNEGO.....	6
1.1.2 DIAGNOSTYKA ZAGROŻENIA PORODEM PRZEDWCZESNYM.....	11
1.2 AKTYWNOŚĆ SKURCZOWA MACICY W PRZEBIEGU CIĄŻY I PORODU.....	14
1.2.1 Elektrofizjologia aktywności skurczowej macicy.....	14
1.2.2 Biomechanika aktywności skurczowej macicy.....	17
1.3 METODY HAMOWANIA AKTYWNOŚCI SKURCZOWEJ MACICY.....	20
1.3.1 Leki stymulujące $\beta$ receptory układu adrenergicznego..	21
1.3.2 Siarczan magnezu.....	24
1.3.3 Inhibitory syntetazy prostaglandynowej.....	26
1.3.4 Progesteron.....	28
1.3.5 Antagoniści oksytocyny .....	29
1.3.6 Antagoniści wapnia.....	29
1.3.7 Diazepan.....	30
1.3.8 Tlenek azotu.....	30
1.3.9 Alkohol etylowy.....	31
1.4 MONITOROWANIE AKTYWNOŚCI MACICY.....	31
1.4.1 Palpacyjna ocena aktywności skurczowej macicy.....	32
1.4.2 Tokografia wewnętrzna.....	32
1.4.3 Tokografia zewnętrzna.....	33
1.4.4 Elektrohisterografia.....	34

1.5 UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ.....	35
<b>2. Cel pracy.....</b>	<b>37</b>
<b>3. Materiał i metoda.....</b>	<b>37</b>
<b>4. Wyniki badań i ich omówienie.....</b>	<b>40</b>
<b>5. Dyskusja.....</b>	<b>51</b>
<b>6. Wnioski.....</b>	<b>70</b>
<b>7. Streszczenie.....</b>	<b>71</b>
<b>8. Piśmiennictwo.....</b>	<b>72</b>

## **WYKAZ SKRÓTÓW I SYMBOLI ZASTOSOWANYCH W PRACY**

EHG - elektrohisterografia

EKG – elektrokardiografia

RMS – (ang. root mean square ) wartość średniokwadratowa

NO – tlenek azotu

## 1. WSTĘP

Położnictwo jest dziedziną nauki, która dzięki postępowi techniki w oparciu o zastosowanie nowych metod i możliwości badawczych, rozwija się obecnie w ogromnym tempie. Pomimo dużych nakładów finansowych i stosowania coraz doskonalszych instrumentów badawczych współczesna wiedza na temat fizjologii, oraz patofizjologii aktywności macicy człowieka w przebiegu ciąży i porodu jest niekompletna i ma po części charakter opisowy. Istnieje niewielka ilość dostępnych publikacji i doniesień naukowych dotyczących tego zagadnienia, czego bezpośrednią przyczyną jest brak szczegółowych i odpowiednio wnikliwych badań. Ze względu na ich inwazyjny charakter i zagrożenia z tego faktu płynące są one praktycznie niemożliwe do realizacji. Badania przeprowadzane na zwierzętach nie są wystarczająco wiarygodne i nie mogą wypełnić luki istniejącej we współczesnej wiedzy na temat aktywności macicy w okresie ciąży i porodu.

Na świecie pojawiły się prace próbujące wyjaśniać te zagadnienia, jednak tylko Alvarez i Caldeyro-Barcia opublikowali rezultaty inwazyjnych badań w tej dziedzinie [18,19,20]. Monitorowanie ciśnienia w jamie macicy kobiety rodzącej pozwoliło na pomiar siły skurczu w jednostkach bezwzględnych. Jednoczesne śledzenie zmian ciśnienia w ścianie macicy przy pomocy umieszczonych tam licznych miniaturowych czujników dało możliwość dynamicznego monitorowania procesu narastania i relaksacji skurczu. Na podstawie uzyskanych w rezultacie tych eksperymentów wyników sformułowano, dotąd uznawane za podstawowe, zasady opisujące dynamikę przemieszczania się fali skurczowej w ścianie macicy. Z przyczyn etycznych badania te nie zostały nigdy potwierdzone ani zweryfikowane przez niezależnych badaczy, na nich jednak oparte są podstawy współczesnej wiedzy o fizjopatologii czynności skurczowej macicy. Podstawy te mają bardzo ogólny charakter i dotyczą głównie fizjologii aktywności skurczowej macicy w przebiegu porodu. Od sformułowania owych zasad minęło blisko pół wieku i obecnie szuka się możliwości uściślenia wiedzy, aby dać pełniejszy obraz aktywności macicy w czasie ciąży i porodu. Niekompletna wiedza na temat fizjologii i patologii aktywności macicy powoduje, że interwencje lekarskie w czasie ciąży i porodu nie mają charakteru przyczynowego, a są jedynie ukierunkowane na unikanie negatywnych skutków zaistniałych zjawisk. Skuteczność działań terapeutycznych w tym zakresie jest w pełni uzależniona

od poziomu prowadzonej diagnostyki, która w przypadku człowieka musi być całkowicie nieinwazyjna. To właśnie stanowi źródło trudności, a co za tym idzie powolnego postępu w tej dziedzinie.

Współczesne metody badań mają dość ograniczone możliwości zastosowania, ponieważ polegają jedynie na mechanicznej detekcji aktywności macicy. W pewnym sensie umożliwiają one tylko śledzenie skutków, a nie prowadzą bezpośrednio do poznania przyczyn poddanej monitorowaniu nieprawidłowej akcji skurczowej macicy. W szczególności dotyczy to diagnostyki zagrożenia porodem przedwczesnym i późniejszego kontrolowania efektów zastosowanej terapii.

## **1.1 PORÓD PRZEDWCZESNY**

Definicja porodu przedwczesnego sformułowana przez WHO określa rozwiązanie ciąży po 22, a przed 37 tygodniem jej trwania [23,32].

Istnieje bardzo wiele przyczyn, które mogą do niego doprowadzić i stanowi to problem nie tylko medyczny, ale także socjologiczny i ekonomiczny. Poród przedwczesny jest patologią, której niezwykle trudno uniknąć. Problem ten łączy się nierozdzielnie z sprawą śmiertelności noworodków. Badania wykazały, że choć tylko 5 -10% porodów kończy się przed 37 tygodniem ciąży to zgony dotyczą w 80% wcześniaków [23,32].

Decyduje tu najczęściej mała masa urodzinowa ciała, jednak istnieje zależność między czasem trwania ciąży, a szansą na przeżycie noworodka. Wykazano, że po 30 tygodniu trwania ciąży szansa na przeżycie wynosi 90%, a po 34 tygodniu wynosi 99% [21,22,59,85]. Powikłania u dzieci wcześniej urodzonych są bardzo poważne i obejmują takie problemy jak zespół zaburzeń oddychania, krwotoczne zapalenie jelit, krwawienia do komór mózgu i posocznicy bakteryjną [5,23,135]. Występują także powikłania neurologiczne. W znacznej grupie (80%) występuje padaczka i porażenie dziecięce, nieprawidłowy rozwój psychoruchowy, oraz wady słuchu i wzroku. Koszty leczenia i rehabilitacji wcześniaków i noworodków z hipotrofią są bardzo wysokie, co spowodowane jest koniecznością stałej opieki, znacznym zużyciem drogich leków, stosowaniem specjalistycznej aparatury i zaangażowaniem personelu medycznego o wyjątkowo wysokim stopniu kwalifikacji zawodowych.

W USA, kraju o wysokim standardzie leczenia, roczny koszt utrzymania intensywnej opieki noworodkowej wynosi 5 miliardów dolarów. Koszt opieki dla jednego wcześniaka wynosi od 20 000 do 100 000 dolarów. Koszt opieki nad nad wcześniakami o masie ciała poniżej 1000 g wynosi 140 000 dolarów. Przewlekła opieka nad wcześniakami o zaburzonym rozwoju wynosi od 100 000 do 450 000 dolarów [162]. Niestety efekty uzyskiwane w rezultacie intensywnego postępowania terapeutycznego w stosunku do noworodków nie zawsze są zgodne z oczekiwaniami. Hamowanie porodu przedwczesnego, nawet przy zaangażowaniu znacznych nakładów finansowych jest zatem wysoce opłacalne. Kluczową rolę odgrywa tu profilaktyka. Ta zaś, by być skuteczną, wymaga przede wszystkim wyjaśnienia wszystkich patofizjologicznych uwarunkowań, które w jakikolwiek sposób mogą być związane z przedwczesnym zakończeniem ciąży.

W diagnostyce i terapii porodu przedwczesnego niezmiernie istotna jest kwestia wyboru sposobu rozwiązania ciąży. Powinien on być jak najmniej obciążający dla płodu. Ma to szczególne znaczenie w ciąży niedonoszonej, gdzie masa płodu jest niewielka i poród może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia urazów. Trudność wyboru potęguje fakt, że spotykane w piśmiennictwie poglądy nie są jednoznaczne.

### **1.1.1 Etiopatogeneza porodu przedwczesnego**

Wszelkie wysiłki podejmowane celem zredukowania liczby porodów przedwczesnych nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Wynika to z faktu, że nie ma wystarczającej wiedzy dotyczącej zasad funkcjonowania mechanizmów wyzwalających aktywność skurczową macicy. Sceptycyzm poddający w wątpliwość skuteczność działań zmierzających do wyjaśnienia problemu, ma swoje źródło w braku nieinwazyjnych metod umożliwiających badanie ludzkiej macicy w czasie ciąży i porodu [23,32,49,106]. Diagnostyka porodu przedwczesnego ma charakter ogólny i statystyczny, ponieważ nie jest rozpatrywana na poziomie patofizjologii mięśnia macicy. Etiologia, a także bardzo różny początek porodu przedwczesnego są przyczyną ograniczeń w jego diagnostyce i terapii. Nieskuteczność leczenia wynika bardzo często, niezależnie od zastosowanych technik, ze zbyt późnego rozpoznania porodu

przedwczesnego. Intensywne poszukiwanie nowych metod i schematów tokolizy nie przyniosły rezultatu w postaci znalezienia całkowicie efektywnej metody zahamowania rozwiniętej i regularnej czynności skurczowej macicy. Do tej pory wszelkie działania pozwoliły uzyskać zaledwie kilka dni przedłużenia ciąży, co tylko w sporadycznych sytuacjach wystarcza dla odpowiedniego przygotowania płodu do życia pozałożowego [59].

Stwierdzono także, że w u około 50% pacjentek nie dochodzi do porodu przedwczesnego, skurcze macicy ustępują samoistnie, a ciąża rozwija się dalej bez większych przeszkód [59]. Kluczowym problemem jest więc prawidłowe rozpoznanie i różnicowanie skurczów, które prowadzą do wystąpienia porodu przedwczesnego od tych, które zanikają samoistnie i nie wymagają zastosowania kosztownych działań terapeutycznych. Dodatkowe utrudnienie stanowi fakt, że ciężarna nie zawsze odczuwa intensyfikację mechanicznej aktywności macicy. W tych przypadkach należałoby szybko rozpoznać zagrożenie, aby podjąć leczenie hamujące poród przedwczesny.

Badania tego zjawiska powinny dążyć do ograniczenia zbyt szerokich kryteriów diagnostycznych prowadzących do błędnych decyzji, które mogą powodować niepotrzebny i znaczny wzrost kosztów opieki lekarskiej i zbędne zastosowanie drogiej farmakoterapii.

Ponieważ zagrożenie porodem przedwczesnym może mieć u podstaw różnorodne mechanizmy, które mogą się nakładać i potęgować, należy wziąć pod uwagę w badaniach różne grupy jego przyczyn, które zostały wyróżnione przez Chamberlaina [23]. Są to:

1. patologie położnicze prowadzące do indukcji porodu (i tym samym jatrogennego wcześniactwa wskutek wyboru mniejszego zła)
2. nadciśnienie indukowane ciążą
3. wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu
4. łożysko przodujące
5. przedwcześnie oddzielające się łożysko
6. konflikt serologiczny
7. cukrzyca
8. stany położnicze związane ze spontaniczną czynnością skurczową macicy
9. wrodzone wady macicy
10. przedwczesne pęknięcie błon płodowych

11.niewydolność cieśniowo-szyjkowa

12.ciąża mnoga

13.przyczyny niepoznane

Przyczyny te, choć mają charakter ogólnikowy, uznano za podstawowe w etiopatogenezie porodu przedwczesnego i nazwano je somatogennymi czynnikami sprawczymi porodów przedwczesnych [23].

Obecne metody diagnostyczne uniemożliwiają bezpośredni ich wpływ na biomechanikę mięśnia macicy. W badaniach należy bowiem wziąć pod uwagę nie tylko czynniki somatogenne, ale także psychogenne, ponieważ stwierdza się istotną rolę stresu we wzroście ryzyka wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej macicy. Oba czynniki nie są jednak wystarczająco zbadane i trudno im w pełni przeciwdziałać, czy całkowicie je usunąć.

Należy jednak podkreślić, że każdy przypadek zagrażającego porodu przedwczesnego ma charakter indywidualny i wymaga stworzenia modelu indywidualnego podejścia do ciężarnej.

Wśród etiologicznych przyczyn wcześniactwa noworodków Savitz [158] wymienia:

- spontaniczny poród przedwczesny następujący w wyniku przedwczesnej czynności skurczowej macicy (29 – 47% pacjentek)
- przedwczesne pęknięcie pozłożyskowych błon płodowych (23 – 38%)
- poród przedwczesny będący następstwem chorób ogólnych, lub powikłań położniczych (21 – 37%)

Obecnie obowiązuje przekonanie, że każda z tych grup winna mieć opracowane własne programy prewencji porodów przedwczesnych, ponieważ każda z nich może mieć własne determinanty przedwczesnego ukończenia ciąży. Obecna medycyna widzi największą możliwość zmniejszenia spontanicznych porodów przedwczesnych następujących w wyniku przedwczesnej czynności skurczowej macicy, ponieważ prowadzone obserwacje pozwalają wskazać istotne okoliczności będące ich przyczyną. Jest to niewątpliwie styl życia, przebyte choroby i powikłania poprzednich ciąż. Creasy i Papiernik zaproponowali systemy oceny ryzyka, które pomagają określić zdolność organizmu do donoszenia ciąży [32]. Podstawą ich wprowadzenia było założenie, że większość kobiet, które urodzą przedwcześnie znajdzie się w grupie zwiększonego ryzyka. Stosowane schematy uwzględniają powszechnie znane czynniki epidemiologiczne i etiologiczne, które ułatwiają



wstępne określenie ryzyka wystąpienia porodu przed 37 tygodniem trwania ciąży. Podstawowe z nich to [85]:

- Czynniki demograficzno - socjalne
  - Wiek poniżej 17 lub powyżej 35 lat
  - Niski poziom socjo-ekonomiczny
- Czynniki wynikające ze stylu życia
  - Palenie papierosów
  - Złe odżywianie się przed i podczas ciąży
  - Nadmierna aktywność fizyczna
  - Nieodpowiednia opieka przedporodowa lub jej brak
- Czynniki medyczne i położnicze z przed ciąży
  - Poród przedwczesny w przeszłości
  - Wada macicy
  - Uraz szyjki macicy – jatrogenny lub liczne poronienia
  - Zakażenie dróg moczowych
  - Niedokrwistość
- Czynniki pojawiające się w obecnej ciąży
  - Rozciągnięcie macicy – ciąża mnoga lub wielowodzie
  - Krwawienie po 12 tygodniu ciąży
  - Nadmierna aktywność skurczowa macicy
  - Skrócenie lub rozwarcie szyjki macicy
  - Zakażenie wewnątrzmaciczne

Stosowanie systemów identyfikacji ciężarnych, która opiera się na przyjętej przez lekarzy ginekologów klasyfikacji przyczyn porodów przedwczesnych pozwala stwierdzić, że większość czynników nie ma oczekiwanych złych skutków – kobiety przeważnie rodzą w terminie [121,129]. Działania zapobiegawcze, szczególnie opieka położnicza, stały się w tych przypadkach źródłem nadmiernych i niepotrzebnych nakładów finansowych. Fakt, że system identyfikacji ciężarnych zagrożonych porodem przedwczesnym nie jest doskonały potwierdzają z drugiej strony liczne porody przedwczesne u kobiet całkowicie nieświadomych zagrożenia, których nie objęto szczegółową opieką ginekologiczną. Żaden ze stosowanych dotąd systemów identyfikacji zwiększonego zagrożenia porodem przedwczesnym nie okazał się na tyle efektywny, aby można było nie uwzględniać ryzyka porodu przedwczesnego

u ciężarnych, których nie objął [23,32,59]. Mercer i wsp. [121] przeprowadzili badania zmierzające do zaprojektowania systemu oceny ryzyka zagrożenia porodem przedwczesnym. Poddali analizie czynniki, które wykazywały dużą współzależność w wywoływaniu porodu przedwczesnego u 85% badanej populacji w 23 i 24 tygodniu ciąży. System oceny ryzyka zagrożenia porodem przedwczesnym zastosowano w odniesieniu do pozostałych 15% uzyskując jego zaledwie 24% czułości i 28% specyficzności. Można zauważyć, że system zawiódł u ok.  $\frac{3}{4}$  ciężarnych, u których ciąża istotnie zakończyła się przedwcześnie.

Wczesna identyfikacja zagrożenia powinna polegać na próbie eliminacji czynników które mogły by wywołać poród przedwczesny. Ponieważ czynniki te mogą być zarówno egzo-, jak i endogenne, i są trudne do identyfikacji, nie jest rzeczą oczywistą ustalenie ich związku przyczynowo-skutkowego z przedwczesnym ukończeniem ciąży. Przyczyny, które prowadzą do wystąpienia porodu przedwczesnego pozostają najczęściej nieznanymi, zwłaszcza, że nie powtarzają się zwykle w kolejnej ciąży u tej samej pacjentki.

U wielu ciężarnych diagnoza zagrażającego porodu przedwczesnego jest bardzo problematyczna. Sytuacja nie jest jasna również z tego powodu, że przejście od fizjologicznej dla ciąży nieskoordynowanej aktywności mięśnia macicy do jego zsynchronizowanych skurczów może odbywać się w osobniczo zmiennym okresie czasu. Obraz jest zatarty również przez subiektywne odczucia kobiet. Mylący może być również opis odczuwanych przez ciężarne dolegliwości. Dolegliwości bólowe podbrzusza podają zarówno te ciężarne, które urodziły przedwcześnie, jak i te, których poród odbył się o czasie. Sytuacja nigdy nie jest na tyle jasna, aby uniknąć niepotrzebnego zastosowania kosztownej i mającej liczne skutki uboczne terapii. W uzasadnionych przypadkach każde opóźnienie w jej wdrożeniu może jednak zniweczyć próby zahamowania porodu przedwczesnego, co może stanowić zagrożenie dla życia i zdrowia płodu i w efekcie wiąże się z długotrwałym i kosztownym leczeniem którego skutek nie zawsze jest zadowalający.

Niestety, wobec niedoskonałości współczesnych metod diagnostycznych praktycznie brak jest możliwości bieżącego kontrolowania aktywności skurczowej macicy. Działania lekarskie, w oparciu o praktyczną obserwację, zmierzają do opracowania metod możliwie najwcześniejszego rozpoznania grup ciężarnych, które są zagrożone porodem przedwczesnym. Są to grupy

u których poszukuje się prodromalnych objawów, które pozwalają przypuszczać że nastąpi wyzwolenie aktywności macicy typu porodowego. Aby uniknąć nieodwracalnych zmian w patomechanizmach prowadzących do wystąpienia porodu przedwczesnego w wyodrębnionych grupach opracowuje się indywidualne schematy badań kontrolnych. Problemem pozostaje nadal wybór najwłaściwszego momentu dla interwencji lekarskiej. W literaturze znajduje odzwierciedlenie pogląd, że przyczyną przedwczesnej czynności skurczowej macicy jest nieprawidłowość tych samych mechanizmów, które leżą u podstaw porodu o czasie [6,24,35,59]. Umiejętność wykrywania tej aktywacji mogłoby zostać wykorzystana do optymalizacji procesu diagnostyczno – terapeutycznego u ciężarnych. Współcześnie nie poznano mechanizmów i przyczyn ją wyzwalających w stopniu, który pozwoliłby podjąć lekarzowi terapię w sposób absolutnie precyzyjny i skuteczny [142] .

### **1.1.2 Diagnostyka zagrożenia porodem przedwczesnym**

Badanie poszczególnych właściwości ciążyowych kardiogramów, popartych wynikami doświadczeń na zwierzętach, pozwala przypuszczać, że bardziej intensywna aktywność skurczowa macicy może poprzedzać poród przedwczesny o kilka tygodni, przy czym kolejne nasilenie tej aktywności zachodzi zwykle na 12-24 godziny przed porodem [53,74,83,132,175]. Jednak nadmierne nasilenie aktywności skurczowej macicy jest pierwotną przyczyną wystąpienia porodu przedwczesnego tylko w niektórych przypadkach. Aktywność ta może pojawić się także wtórnie do zadziałania innych czynników prowadzących do skracania się szyjki macicy i rozwierania jej ujścia [23,131,148]. Przez wiele lat poród postrzegany był jako przejście ze stanu biernego spoczynku mięśnia macicy do jego skoordynowanej aktywności. Wyniki badań ostatnich lat pozwalają sądzić, że proces porodu składa się z dwóch faz – względnie długo trwającej przygotowawczej i krótkiej aktywnego porodu [37,58,154]. Podczas fazy przygotowawczej zmiany ultrastruktury szyjki macicy odbywają się w nieco innym przedziale czasowym, niż zmiany w funkcjonowaniu endometrium co sugeruje, że są one kontrolowane przez do pewnego stopnia niezależne czynniki. Jak wiadomo procesy te w przebiegu ciąży przebiegają jednokierunkowo i jeśli pojawiają się zmiany, to zwykle ich

konsekwencją jest poród. Podczas fazy przygotowania do porodu w mięśniówce gładkiej macicy obserwuje się przekształcanie mechanizmów przewodzenia bodźców, a także syntezę nowych białek – koneksyny, tworzenie kanałów jonowych i receptorów uterotonin. Jednocześnie następuje zmniejszenie produkcji tlenków azotu, co prowadzi do zniesienia stanu relaksacji mięśnia [26,62]. Przygotowanie szyjki macicy do porodu dotyczy zmian struktury jej tkanki łącznej i pojawienia się leukocytarnych nacieków. Zmiany struktury tkanki łącznej i nacieki leukocytarne obserwuje się też w dolnym biegunie jaja płodowego [150,171]. Mechanizmy te fizjologicznie inicjowane są już w mało zaawansowanej ciąży i jak dotąd ich intensywność słabo poddaje się farmakologicznej kontroli.

Aktualny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że procesy przygotowujące prawidłowy przebieg porodu w pewnym momencie osiągają stan nieodwracalny. Przejście do fazy aktywnej oznacza, że porodu nie da się opóźnić o więcej niż 5 – 7 dni przy pomocy współcześnie stosowanych metod farmakoterapii. Aby osiąść umiejętność efektywnego zapobiegania porodom przedwczesnym należy zrozumieć molekularne mechanizmy kontrolujące procesy przygotowawcze. Niezależnie od przyczyn inicjujących początek porodu przedwczesnego, jego istotą jest pojawienie się czynności skurczowej macicy typu porodowego przed osiągnięciem przez płód dojrzałości niezbędnej do życia poza organizmem matki. Sygnały ostrzegawcze świadczące o zagrożeniu porodem przedwczesnym mogą być bardzo subiektywne. Chociaż wydawałoby się, że w zakresie postrzegania początków tego zjawiska samoobserwacja ciężarnej ma duże znaczenie, to jednak subiektywnie odczuwane dolegliwości nie mogą być jedynym czynnikiem brany pod uwagę. Indywidualne odczucia ciężarnej mają niewielką wartość prognostyczną [90,134,136]. Nie należy ich jednak lekceważyć, gdyż sugerują wzmożenie czujności i ostrożności przez położnika, i zachęcają do ewentualnej zmiany schematu wizyt kontrolnych. Niewątpliwe i uchwytnie klinicznie oznaki zagrożenia porodem przedwczesnym w postaci np. nadmiernej reaktywności macicy podczas badania powinny być podstawą wdrożenia terapii. Negatywne skutki porodu przedwczesnego w przypadku niepowodzenia diagnostycznego powodują, że postępowanie położnika często ma charakter prewencyjny, co znacznie zwiększa koszty leczenia i nie pozostaje często obojętne dla zdrowia ciężarnej. Optymalnym rozwiązaniem problemu mogłoby być

wyselekcjonowanie z populacji ciężarnych przypadków, w których ze zwiększonym prawdopodobieństwem należy oczekiwać porodu przedwczesnego i zastosowanie w stosunku do nich wzmożonego nadzoru położniczego. Doświadczenie poparte obserwacją uczy, że niekiedy rozpoczynający się poród przedwczesny jest możliwy do zatrzymania – nadmierna czynność skurczowa macicy ustępuje jeśli zlikwiduje się przyczyną ją wywołującą. W sytuacji natomiast, gdy zaistnieje brak reakcji na wdrożoną terapię należy zweryfikować poprawność rozpoznania przyczyn, co nie zawsze daje pożądane rezultaty. Gdy zaczynają działać mechanizmy wyzwalające akcję porodową, a pierwsza interwencja lekarska okaże się nieskuteczna, to skraca się również czas w którym możemy wdrożyć inny rodzaj terapii. Czas ma tu o tyle istotne znaczenie, że część z poznanych mechanizmów wyzwalań porodowej akcji skurczowej macicy działa na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego [139,147].

Jak wiadomo, istotnym kryterium rosnącego zagrożenia porodem przedwczesnym jest obok wzmagającej się aktywności macicy postępowanie zmian w obrębie części pochwowej. Ponieważ jednak te zależności nie mają stałego charakteru i aby w sposób efektywny obserwować te zmiany, należy często poddawać ciężarną badaniu wewnętrznemu, co może stać się bezpośrednią przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych [165]. Ze względu na niską obiektywność badania palpacyjnego, jest ono mało przydatne do bieżącej oceny efektywności terapii mającej zmniejszyć zagrożenie porodem przedwczesnym [25].

Dla metod oceny ryzyka porodu przedwczesnego opartych na informacjach statystycznych dobrą alternatywę mogą stanowić badania przesiewowe. Ich istota polega na diagnostyce, przy zastosowaniu biofizycznych i biochemicznych metod dużych grup ciężarnych. Wyniki tych badań mają na celu wykrycie nieprawidłowych stanów mogących implikować wcześniejsze zakończenie ciąży. Aby test przesiewowy był skuteczny, powinien odznaczać się dużą czułością, która pozwoliłaby na wykrycie jak największej ilości zagrożonych pacjentek. Ponieważ badania te powinny mieć charakter powszechny, zatem nie mogą wiązać się z dużymi nakładami finansowymi. Cechą testu winna być również wysoka specyficzność, ponieważ wdrażana na podstawie jego wyników interwencja medyczna jest kosztowna i często nieobojętna dla zdrowia ciężarnej.

## **1.2 AKTYWNOŚĆ SKURCZOWA MACICY W PRZEBIEGU CIAŻY I PORODU**

### **1.2.1 Elektrofizjologia aktywności skurczowej macicy**

Powierzchnia komórki mięśniowej jest spolaryzowana – różnice stężeń jonów sodu i potasu pomiędzy wnętrzem komórki i jej otoczeniem wytwarzają potencjał błonowy. Mięśnie gładkie zawierają znacznie więcej jonów sodu i chloru wewnątrz komórki, niż mięśnie poprzecznie prążkowane. Także ich potencjał błonowy znacznie różni się od potencjału równowagi dla jonów potasu, co zależne jest od udziału jonu wapnia zarówno w powstawaniu potencjału spoczynkowego, jak i czynnościowego. Utrzymywanie potencjału błonowego umożliwiają znajdujące się w błonie komórkowej wyspecjalizowane białka zwane kanałami jonowymi. Zmiana przestrzennej konfiguracji tych białek pozwala na przechodzenie przez kanał jonów określonego typu. W procesie aktywności skurczowej komórek mięśni gładkich szczególną rolę odgrywają tzw. wolne kanały wapniowe. Umożliwiają one napływ jonów wapnia do komórki, co jest źródłem powolnej depolaryzacji spoczynkowej. Depolaryzacja miocytu po osiągnięciu potencjału progowego otwiera inne kanały wapniowe, których aktywność zależna jest od wartości potencjału błonowego. Wyzwała to potencjał czynnościowy zależny nie tylko od dokomórkowego prądu sodowego, ale także wapniowego [86,89,92,184].

W komórkach mięśni gładkich możliwe jest też pierwotne pobudzenie kanału wapniowego za pośrednictwem bodźca np. mechanicznego i uruchomienie dokomórkowego napływu wapnia bez poprzedzających go procesów bioelektrycznych [10,110,124]. W tym mechanizmie depolaryzacji zmiany pól elektrycznych i potencjały czynnościowe są wtórne do zmian biochemicznych zapoczątkowujących skurcz mięśnia.

Zawartość białek kurczliwych w mięśniach gładkich jest znacznie mniejsza, niż w mięśniach szkieletowych. Mniejsza jest również siła skurczu mięśni gładkich, która jednak nie słabnie nawet przy znacznym ich rozciągnięciu. Molekularny mechanizm skurczu mięśni gładkich różni się od mechanizmu skurczu mięśni poprzecznie prążkowanych. Źródłem siły skurczu

jest interakcja pomiędzy aktyną i miozyną – dwoma białkami odgrywającymi decydującą rolę w mechanizmie skurczu mięśni gładkich. Skurcz następuje, gdy lekki łańcuch miozyny ulega fosforylacji, co dokonywane jest przez kinazę lekkiego łańcucha miozyny przy udziale kompleksu wapń – kalmodulina. Proces ten ma miejsce, gdy stężenie zjonizowanego wapnia wewnątrz miocytu osiągnie wartość ok.  $5 \times 10^{-6}$  M [118,140,156]. Do osiągnięcia takiego stężenia nie wystarcza napływ jonów wapnia z otoczenia komórki i dlatego w procesie skurczu uczestniczy też siateczka śródplazmatyczna uwalniając pod wpływem depolaryzacji dodatkowe jony wapniowe. Podczas pobudzenia miocytu upływa aż ok. 0,5 sekundy pomiędzy stymulacją komórki i fosforylacją miozyny. Następową relaksacja zależna jest od aktywności fosfatazy lekkiego łańcucha miozyny, która odczepia od miozyny grupę fosforanową [28,144].

Cechą charakterystyczną włókien mięśni gładkich jest automatyzm kurczliwości, który dotyczy także macicy i ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego przebiegu ciąży i porodu. Podczas rozkurczu obserwuje się w tych włóknach powolny wzrost błonowego potencjału spoczynkowego, który o ile osiągnie pewien określony próg, wyzwala potencjał czynnościowy pociągający za sobą skurcz włókna i hiperpolaryzację. Następnie proces powolnej depolaryzacji zaczyna się od początku. Niektóre z miocytów próg depolaryzacji osiągają wcześniej, niż komórki sąsiednie stanowiąc lokalne rozruszniki. Zmiany pól elektrycznych spowodowane przez ich potencjał czynnościowy przerywają proces samoistnej depolaryzacji i wyzwalały skurcz komórek w sąsiedztwie. Szerzenie się pobudzenia z miocytu na miocyt jest w przebiegu fizjologicznej ciąży silnie tłumione, dlatego pomimo istnienia licznych rozruszników aktywność skurczowa macicy ma charakter mikroskopowy i dotyczy zwykle niewielkich grup włókien mięśniowych [28,38,40].

Mięsień ciężarnej macicy składa się z około 200 miliardów komórek które w procesie adaptacji do ciąży uległy hipertrofii. Zmiany ciśnienia w jamie macicy obserwowane podczas skurczu są rezultatem sumowania się w czasie i przestrzeni aktywności poszczególnych włókien mięśniowych. Właściwa koordynacja tej aktywności stanowi niezbędny warunek prawidłowego przebiegu porodu. Porodowa aktywność skurczowa macicy polega nie tylko na wytwarzaniu sił wypierających zawartość jej jamy. Prowadzi także do przemieszczania włókien mięśniowych umożliwiając rozwieranie się ujścia. Prawidłowy przebieg tych procesów wymaga doskonałej synchronizacji, gdyż

każde z włókien cechuje zdolność do powolnej samoistnej depolaryzacji, która, jeśli nie zostanie przerwana prowadzi do osiągnięcia progu pobudliwości i skurczu. Z kolei brak wyspecjalizowanych struktur przewodzących powoduje, że droga pobudzenia w ścianie macicy i jego zasięg nie są jednoznacznie określone [109,128].

Powstający w trakcie depolaryzacji potencjał czynnościowy może pobudzić sąsiadujące komórki, jednak zależy to zarówno od stanu ich gotowości do kolejnego skurczu, jak i od lokalnych możliwości propagacji fali depolaryzacji. W macicy nie występuje układ bodźco-przewodzący i dlatego obszar, na którym szerzy się pobudzenie może być zmienny. Jego rozmiary zależą przede wszystkim od ilości tzw. gap-junctions - wyspecjalizowanych niskooporowych połączeń międzykomórkowych umożliwiających metaboliczny i czynnościowy kontakt komórek ze sobą [40,44,48,57]. Nie bez znaczenia jest też, zaznaczony zwłaszcza lokalnie w miejscu łożyskowym, wpływ progesteronu. Progesteron poprzez powodowanie hiperpolaryzacji wydłuża czas, po którym komórka mięśnia gładkiego osiąga próg depolaryzacji. W ten sposób jej podatność na pobudzenie zmniejsza się, doprowadzając do relaksacji mięśnia.

Obserwowana w przebiegu fizjologicznej ciąży aktywność mięśnia macicy przypomina nieco migotanie komór serca [94,95]. Powoduje ona, że siły wypierające zawartość macicy spowodowane nieskoordynowaną aktywnością włókien mięśniowych jej ściany równoważą się. Jest to mechanizm zabezpieczający ciążę przed przedwczesnym pojawieniem się czynności skurczowej obejmującej całą macicę. Nie oznacza to wcale, że w pewnych, określonych warunkach skurcz nie może pojawić się na większym obszarze tkanek i dotyczyć np. fragmentu ściany macicy. Uzyskanie zsynchronizowanej aktywności odległych od siebie włókien mięśniowych niezbędnej dla prawidłowego przebiegu porodu umożliwia wzmożona synteza białek połączeń międzykomórkowych. Uważa się nawet, że odpowiednio wysokie ich stężenie jest niezbędne (choć nie jest to warunek dostateczny), do rozpoczęcia się porodu [24]. Eksperymentalnie stwierdzono, że estrogeny pobudzają tworzenie gap-junctions, a progesteron je hamuje [42,119,123]. Połączenia te są skąpe i słabo rozwinięte w przebiegu ciąży, a ich ilość narasta gwałtownie przed porodem i zmniejsza się w połogu, wraz z inwolucją macicy. Podobny proces zaobserwowano także w porodzie przedwczesnym [185].



## 1.2.2 Biomechanika aktywności skurczowej macicy

Obserwacje anatomiczne prowadzą do wyróżnienia w ciąży macicy trzonu, szyjki oraz tzw. cieśni. Cieśń łączy powiększający się w przebiegu ciąży trzon z szyjką i z właśnie z cieśni wraz z rozwojem ciąży formuje się tzw. dolny odcinek macicy. Odpowiednie wykształcenie cieśni jest bardzo istotne dla prawidłowego dojrzewania ciąży, ponieważ to cieśń pozwala na właściwe funkcjonowanie aparatu zamykającego ujście macicy [159]. Przejawem adaptacji cieśni do zmieniających się warunków anatomicznych jest wydłużanie się dolnego odcinka macicy w miarę rozwoju ciąży [8,11,17,62]. Podczas porodu cieśń przenosi siły trakcji wytwarzane przez trzon macicy, co umożliwia skracanie szyjki macicy i rozwieranie się jej kanału.

Mięśniowa część ściany macicy składa się głównie z włókien mięśni gładkich różnie zorganizowanych u różnych gatunków. Skoordynowane skurcze tych włókien mogą wytwarzać siły wypierające zawartość macicy. Zawartość mięśni gładkich w ścianie macicy zmienia się wraz z zaawansowaniem ciąży i wynosi dla donoszonej ciąży człowieka średnio 68,8% w trzonie, 28,8% na wysokości ujścia wewnętrznego szyjki macicy i tylko 6,4% na wysokości jej ujścia zewnętrznego [12,38,104]. Poszczególne części macicy, z uwagi na pełnione przez nie funkcje, są zróżnicowane morfologicznie, czego pośrednim wyrazem są zmienne w nich proporcje tkanki mięśniowej. Wetzstein i wsp. [182] na podstawie przeprowadzonych badań mikroskopowych wyróżnili w macicy człowieka trzy warstwy włókien mięśniowych:

- najbardziej zewnętrzna, podsurowicówkowa, składająca się z dwóch populacji włókien mięśniowych - zewnętrznej, której włókna położone są podłużnie i wewnętrznej z włóknami biegnącymi okrężnie.
- pośrednia, najszersza z nich, w której włókna krzyżują się diagonalnie.
- wewnętrzna, najbliższa jamie macicy, o włóknach biegnących okrężnie.

Obowiązujący w latach 60-tych pogląd głosił, że najistotniejszą czynnościowo funkcję w ścianie macicy pełni warstwa pośrednia. Fakt ten

wynikał z ówczesnego stanu wiedzy - rezultatów wspomnianych we wstępie prac Caldeyro-Barcii [18,19,20]. Przekonania te wynikały z metod stosowanych w tych eksperymentach, których niewielka czułość wynikała z niedostatecznego w okresie ich zastosowania rozwoju możliwości akwizycji i analizy sygnałów biologicznych.

Zwykle przypisywano szyjce macicy bierną funkcję w przebiegu porodu. W istocie, trzon i szyjka macicy stanowią funkcjonalną jedność, podlegają jak wiadomo wpływowi podobnych czynników regulacyjnych i nie można ich czynności rozpatrywać w sposób niezależny. Jednak szyjka macicy kobiety posiada unikalną pod względem histologicznym budowę i mechanizmy biochemiczne kontrolujące jej funkcjonowanie są dla tego narządu specyficzne [62,148,153]. W okresie ciąży szyjka macicy jest mechaniczną barierą, która odgrywa znaczną rolę w utrzymaniu jaja płodowego w jamie macicy.

Właściwości biochemiczne szyjki zmieniają się pod koniec ciąży i podczas porodu, co jest warunkiem jego prawidłowego przebiegu. Jeśli w tym okresie ciąży nie zachodzi właściwa adaptacja szyjki to mogą wówczas zaistnieć różne stany patologiczne, a nawet przedwczesny poród [148].

Macica człowieka wykazuje nieprzerwaną kurczliwość przez cały okres rozrodczości, a zewnętrzne przejawy samoistnej aktywności skurczowej włókien mięśni gładkich macicy możliwe są do zarejestrowania przez całą ciążę. Według Czekanowskiego istnieje pewne podobieństwo pomiędzy czynnością skurczową macicy w I fazie cyklu i I połową ciąży oraz II fazą cyklu i II połową ciąży [35,52]. Ten sam autor przyrównuje czynność skurczową macicy w czasie krwawienia miesięczkowego do czynności skurczowej w przebiegu porodu.

W pierwszych 20 tygodniach ciąży macica wykazuje miejscowe, nieskoordynowane skurcze o dużej częstotliwości sięgającej 10/min. Ponieważ skurcze te dotyczą bardzo ograniczonych obszarów powodują wytwarzanie niewielkich, lokalnych wzrostów napięcia mięśnia macicy którym towarzyszą wahania ciśnienia wewnątrzmacicznego. Okresy takiej nasilonej aktywności mięśnia macicy trwają po kilkanaście minut i powodują wzrost ciśnienia wewnątrzmacicznego poniżej 10 mm Hg. Nie stanowią one zagrożenia dla prawidłowego przebiegu ciąży i przez niektórych badaczy zwane są skurczami Alvareza [19,20]. W miarę trwania ciąży, zwykle w drugiej jej połowie, zaczynają się pojawiać co kilka godzin skurcze macicy o wyższej amplitudzie. Początkowo wytwarzane przez nie ciśnienie zwykle nie przekracza 15 mm Hg, jednak siła

tych skurczów rośnie z czasem osiągając około 30 tygodnia ciąży 30 mm Hg. Mogą być one wyczuwalne palpacyjnie i pierwszy raz opisane w 1872 r przez Johna Braxtona Hicks'a zwane są jego nazwiskiem. Mogą także, w zależności od indywidualnej wrażliwości ciężarnej, być odczuwane jako tzw. stawianie się macicy lub bolesne skurcze. Powszechny jest pogląd, że ich ilość nie powinna przekraczać 12 w ciągu doby [167]. W praktyce jednak, za fizjologiczną dla prawidłowej ciąży aktywność skurczową macicy uznaje się taką, która nie wywołuje skracania szyjki i rozwierania jej kanału.

W przebiegu fizjologicznej ciąży około 36 tygodnia jej trwania amplituda skurczów Braxtona Hicks'a zwiększa się, mogą być one bolesne i występować co około 10 minut. Uważa się że przedporodowa aktywność macicy jest jednym z czynników niezbędnych dla prawidłowego przygotowania szyjki macicy do porodu [35]. Zwykle poprzedza ona pojawienie się czynności skurczowej macicy typu porodowego, w którą płynnie przechodzi. Skurcze macicy typu porodowego (ang. contractions) trwają po ok. 60 sekund i powodują wzrost ciśnienia wewnątrzmacicznego powyżej 40 mm Hg.

W przebiegu fizjologicznego porodu w mięśniu macicy obserwuje się fale skurczowe mające swój początek w okolicy dna macicy. Inicjująca skurcz mięśniówki macicy fala depolaryzacji wychodzi zwykle z jednego z ośrodków bodźcotwórczych leżących blisko ujścia jajowodu do macicy. Wprawdzie dotąd nie uwidoczniono odpowiednich struktur histologicznych, które dowodziłyby istnienia takiego ośrodka, jednak jego czynnościowe istnienie potwierdzają wyniki niektórych badań przeprowadzonych u zwierząt [52,55,174]. Wyniki te sugerują równocześnie zmienność, w pewnych granicach, jego lokalizacji [110,111]. Uważa się, że warunkach fizjologicznego porodu, dla jednej fali skurczowej, bodziec wychodzi z jednego rozrusznika. Czoło fali depolaryzacji podczas skurczu porodowego przemieszcza się z prędkością ok. 1 – 2 cm/s tak, że po upływie 10 – 20s skurcz obejmuje całą macicę [81,101,178]. Mimo to szczyt skurczu na różnych poziomach macicy jest osiągany w jednakowym czasie, co oznacza, że czas narastania skurczu jest tym krótszy, im dany punkt jest bardziej oddalony od rozrusznika. Rezultatem powtarzających się fal skurczowych jest pociąganie podłużne przez trzon macicy niższych jej odcinków. Początkowo dotyczy ono okolicy dna w pobliżu rozruszników, a po ich dostatecznym rozciągnięciu przenosi się na niższe segmenty, aż do osiągnięcia szyjki. Aby osiągnąć maksymalną wydajność dla rozciągnięcia

szyjki, skurcze muszą być całkowicie skoordynowane - to znaczy powinny dotyczyć całej macicy w momencie szczytu skurczu. Gdy skurcz ogranicza się tylko do jednego obszaru trakcja jest słaba, gdyż przenoszona jest przez odcinek mięśnia będący w rozkurczu. Stan taki może spowodować nieprawidłowy przebieg porodu, ale jest też mechanizmem zabezpieczającym przed rozpoczęciem się porodu, zanim odpowiednie mechanizmy biologiczne nie zapewnią uzyskania funkcjonalnej jedności całej macicy.

Każdy epizod skurczu macicy jest zjawiskiem rozłożonym nie tylko w czasie, ale i w przestrzeni, i tylko w ten sposób powinien być rozpatrywany. Macica ludzka jest narządem o masywnej budowie, grubość ściany którego pod koniec ciąży sięga 2cm. Ultrastruktura ściany macicy zmienia się w przebiegu ciąży zarówno poprzez zwiększanie się rozmiarów i ilości poszczególnych włókien mięśniowych, jak też ich przemieszczanie się [35,172]. Specyficzna wewnątrzkomórkowa organizacja elementów kurczliwych umożliwia włóknom mięśniowym kurczenie się we wszystkich kierunkach, a nie tylko wzdłuż osi podłużnej. Wprawdzie względna siła skurczu mięśni gładkich jest znacznie mniejsza niż mięśni szkieletowych, jednak nie słabnie ona przy nawet znacznym ich rozciągnięciu. Cecha ta pozwala na zwiększanie się rozmiarów macicy w przebiegu ciąży, przy jednoczesnym zachowaniu zdolności do wytwarzania znacznych sił wypierających jej zawartość.

### **1.3 METODY HAMOWANIA AKTYWNOŚCI SKURCZOWEJ MACICY**

Obecnie powszechnym sposobem postępowania w grożącym porodzie przedwczesnym jest stosowanie preparatów tokolitycznych. Do najważniejszych preparatów stosowanych w terapii tokolitycznej należą: beta-mimetyki, siarczan magnezu, środki przeciwprostaglandynowe, progestageny, antagoniści oksytocyny, blokery kanału wapniowego, leki uspokajające, tlenek azotu, oraz alkohol etylowy.

Najczęstsze przeciwwskazania do wdrożenia leczenia tokolitycznego obejmują: obfite krwawienia z macicy, objawy przedwczesnego oddzielenia łożyska, rozwarcie powyżej 4 cm, ciążę obumarłą, ciężką postać NIC, rozwinięte objawy zakażenia, letalne wady płodu, wady serca i zaburzenia rytmu u matki, oraz nietolerancję leków tokolitycznych [162].

Leczenie tokolityczne jest najbardziej skuteczne, jeżeli zostanie wdrożone przed 33 tygodniem ciąży. Wiąże się to z istotnym wydłużeniem czasu jej trwania, zmniejszeniem umieralności okołoporodowej oraz częstości występowania zespołu zaburzeń oddychania u noworodków.

Skuteczność leczenia porodu przedwczesnego jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia jego zaawansowania, a szybkie rozpoczęcie terapii zwiększa szanse na przedłużenie czasu trwania ciąży. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się po wdrożeniu leczenia zaraz po uzyskaniu rozpoznania klinicznego, gdyż utrzymująca się czynność skurczowa macicy prowadzi do postępujących zmian w szyjce macicy. Stwierdzono, że rozwarcie szyjki macicy na 5 cm nie daje już szans na zahamowanie porodu przedwczesnego [9].

### 1.3.1 Leki stymulujące receptory beta układu adrenergicznego

Polska należy do jednego z pierwszych krajów, w którym rozpoczęto stosowanie tych nowych leków [41].

Najchętniej stosowanymi lekami tokolitycznymi są  $\beta$ -mimetyki takie jak: rytodryna, terbutalina w Stanach Zjednoczonych; w Europie salbutamol i fenoterol [87].

W Polsce stosowane są te dwa ostatnie ze względów ekonomicznych. Preparaty te są tańsze od rytodryny i terbutaliny stosowanych w lecznictwie amerykańskim [162].

Pobudzają receptory  $\beta$  układu współczulnego [155].

U człowieka wyróżnia się trzy typy receptorów  $\beta$  :

$\beta_1$  – występujące w sercu, jelicie cienkim, tkance tłuszczowej

$\beta_2$  – występują w macicy

$\beta_3$  – znajdują się w białej i brunatnej tkance tłuszczowej [63].

$\beta$ -mimetyki stosowane w tokolizie zostały zsyntezowane w ten sposób aby wpływać maksymalnie na receptory beta-2 adrenergiczne macicy. Wszystkie posiadają jednak małą aktywność beta-1 adrenergiczną, co jest jedną z przyczyn występowania licznych objawów ubocznych.

Pobudzając receptory adrenergiczne, aktywują cyklazę adenylową, enzym katalizujący syntezę cAMP. Efekt biologiczny cAMP w komórkach docelowych

obejmuje zmniejszenie napięcia i zahamowanie czynności skurczowej macicy oraz rozszerzenie oskrzeli.

Fenoterol jest beta - mimetykiem, pochodną orcyprenaliny, który pobudza receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne macicy, zmniejszając w ten sposób napięcie mięśnia macicy, hamuje przedwczesne lub zbyt silne skurcze macicy [143].

Wynikiem stymulacji receptorów  $\beta_2$  jest także poszerzenie łożyska naczyniowego i oskrzeli, retencja wody w organizmie, hypokaliemia oraz wzmożona glikogenoliza. Ze względu na to, że fenoterol działa jednocześnie na receptory  $\beta_1$  i  $\beta_2$  powoduje szereg objawów ubocznych [163].

$\beta$  -mimetyki hamując lub osłabiając czynność skurczową macicy, pozwalają na opóźnienie porodu. Nawet kilkugodzinne zahamowanie przedwczesnej czynności skurczowej pozwala na podanie matce glikokortyosteroidów, które stymulując dojrzewanie płuc płodu zwiększają szanse na przeżycie wcześniaka [151].

Leczenie  $\beta$  -mimetykami można rozpocząć w 18-20 tygodniu ciąży. Za najbardziej skuteczne uważa się zastosowanie tokolityków przed 33 tygodniem ciąży. Powodem jest istotne przedłużenie długości trwania ciąży, zmniejszenie umieralności okołoporodowej noworodków, zmniejszenie częstości występowania u nich zespołu zaburzeń oddychania [9].

Większość klinicznie stosowanych agonistów beta-adrenergicznych jest wydzielanych przez nerki jako niezmienione lub jako związane. Niewiele jest dostępnych informacji o ich przechodzeniu przez łożysko. Stwierdzono, że ritodryna i terbutalina w niewielkim stopniu. przechodzą przez łożysko

Objawy uboczne stosowania tych preparatów występują u większości pacjentek. Betamimetyki wywierają na serce dodatnie działanie izotropowe, chronotropowe i dromotropowe oraz wywołują wzrost pojemności wyrzutowej serca, wzrost zapotrzebowania energetycznego i zużycia tlenu. U pacjentek obserwuje się tachykardię i zaburzenia rytmu serca. Istotny jest wzrost poziomu reniny, aldosteronu i ADH. Antydiuretyczne działanie powoduje obniżenie ciśnienia koloidoosmotycznego. Wpływa na wzrost ilości płynów w przestrzeni śródnaczyniowej i pozanaczyniowej oraz na mechanizm zwiększonego uwodnienia płuc oraz innych narządów. Stubbiefeld i Kitzmiller [169] opisali wystąpienie u kilku pacjentek obrzęku płuc w trakcie terapii tokolitycznej.. Stwierdzono również szkodliwy wpływ tych leków na procesy metaboliczne organizmu. Zaobserwowano działanie lipolityczne, diabetogenne, oraz

pośrednio na równowagę kwasowo-zasadową z tendencją do zmiany odczynu na kwaśny. Duży problem w czasie terapii stanowi możliwość wystąpienia hipokaliemii.

Najszerzej stosowanym w tokolizie lekiem z grupy betamimetyków jest fenoterol.

Fenoterol pobudzając receptory beta-2 adrenergiczne zmniejsza napięcie macicy. Odznacza się stosunkowo słabym wpływem na układ sercowo-naczyniowy, przy jednoczesnym silnym działaniu tokolitycznym. Po podaniu doustnym działanie preparatu rozpoczyna się po około 5 minutach. Po podaniu dożylnym działanie leku rozpoczyna się po około 3 min, a maksymalną skuteczność osiąga po około 10 minutach. Czas półtrwania leku wynosi 8 godzin. Wydalany jest przez nerki i wątrobę w postaci unieczynnionej. Tylko w niewielkim stopniu przenika przez łożysko do mleka matki.

Wskazaniem do podania leku jest zagrażający poród przedwczesny. Stosowany jest również w celu zmniejszenia napięcia ciężarnej macicy podczas zabiegów chirurgicznych.

Do przeciwwskazań zalicza się nadwrażliwość na lek, tyreotoksykozę, zaburzenia rytmu serca, podzastawkowe zwężenie aorty, wady zastawki dwudzielnej, nadciśnienie płucne, choroby nerek i wątroby, jaskra, niewyrównana cukrzyca, zakażenia śródmacicze, krwawienie z łożyska przodu, przedwczesne oddzielenie się łożyska oraz stan przedrzucawkowy. Ostrożność w stosowaniu preparatu zalecana jest u pacjentek z nadciśnieniem, niedociśnieniem i hipokaliemią.

Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia rytmu serca i tachykardia. Rzadziej obserwuje się spadek ciśnienia tętniczego krwi, bóle głowy, nudności, wymioty, drżenia, niepokój, zaburzenia w oddawaniu moczu, zahamowanie perystaltyki jelit, hipokaliemię, hiperglikemię, obrzęki, a u noworodka hipoglikemię i kwasicę [9,162].

Oczekiwany skutek leczenia może ulec zmianie, jeśli fenoterol stosuje się jednocześnie z innymi lekami. Preparat zmniejsza skuteczność działania leków przeciwcukrzycowych. Aspiryna, leki zawierające kwas acetylosalicylowy oraz kortykosteroidy mogą łącznie z fenoterolem wywołać obrzęki.

Po podaniu dożylnym działanie tokolityczne fenoterolu rozpoczyna się już po kilku minutach. Osiąga maksimum po 10 minutach. Czas potrzebny do całkowitego ustąpienia tego działania zależy od zastosowanej uprzednio dawki

leku oraz intensywności skurczów macicy. Po podaniu doustnym działanie rozpoczyna się mniej więcej po 30 minutach i utrzymuje przez 3-4 godziny. Fenoterol wydalany jest z organizmu przez nerki i wątrobę w postaci unieczynnionej. Okres półtrwania w surowicy wynosi 8 godzin, jest to czas, po upływie którego stężenie leku w krwi zmniejsza się o połowę, po czym dotyczy to tych zmian stężeń, które występują w krwi po zakończeniu faz wchłaniania i dystrybucji leku [93].

Przebieg terapii fenoterolem powinien obejmować dawkę nasycającą – podaje się dożylnie 1 amp. fenoterolu (0,5 mg) rozpuszczoną w 500 ml 5% glukozy z szybkością 0,5- 4,0 $\mu$ g/ min (10- 80 kropli/ min.), oraz leczenie podtrzymujące. Dodatkowo podaje się 10 mg isoptinu w celu zapobiegania niepożądanym objawom ubocznym. Po zahamowaniu skurczów macicy podajemy doustnie 4- 8 tabl. po 5 mg/ 24h (20- 40 mg/ 24h) z 40 mg isoptinu w równych odstępach czasu [143].

### **1.3.2 Siarczan magnezu**

Siarczan magnezu, pomimo że był szeroko stosowany w położnictwie w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą i w stanie przedrzucawkowym, jako tokolityk został zastosowany dopiero w ostatnich dwóch dekadach. Wywiera hamujący wpływ na kurczliwość mięśnia macicy. Podwyższone stężenia siarczanu magnezu ma depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy [162]. Zaobserwowano, że zmienia transmisję nerwową poprzez oddziaływanie na uwalnianie acetylocholin i wrażliwość motorycznej płytki obwodowej. Zgodnie z założeniami teoretycznymi siarczan magnezu pełni rolę współzawodniczącego agonisty z wapniem, zmniejszając wewnątrz komórkowy wolny wapń, który jest niezbędny do interakcji aktynomiozyny w kurczliwości mięśni gładkich.

Skurcze macicy są hamowane gdy poziom magnezu w surowicy wynosi od 5 do 8 mg/dl. Odruchy ścięgniste głębokie mogą być zniesione, gdy stężenia osiągają 9 do 13 mg/dl. Depresja oddechowa pojawia się przy stężeniu 14mg/dl lub wyższym.

Siarczan magnezu jest wydalany prawie w całości przez nerki, proporcjonalnie do stężenia w surowicy i filtracji kłębuszkowej. Wzrost stężenia magnezu



w surowicy matki wywołuje hipokalcemię. Zaobserwowano, że całkowite stężenie wapnia zmniejsza się o blisko 25%. Nie powoduje to zmniejszenia poziomu fosforanów i kalcytoniny, ponieważ stan ten wynika ze wzrostu wydalania wapnia z moczem. Jony magnezu swobodnie przechodzą przez łożysko, jednak całkowite stężenia wapnia u płodu pozostają niezmienione, lub ulegają minimalnemu obniżeniu. Działanie siarczanu magnezu na układ sercowo-naczyniowy obserwowano u pacjentek z ostrym nadciśnieniem indukowanym ciążą. U chorych po podaniu tego leku obserwowano łagodne obniżenie ciśnienia krwi, bez widocznego wpływu na transport i zużycie tlenu, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych. Nie stwierdzono również depresji pracy mięśnia serca.

W prowadzonych badaniach zaobserwowano podobną skuteczność siarczanu magnezu do tokolityków [162].

Terapia tym lekiem powinna rozpoczynać się dawką początkową od 4 do 6 g podawaną dożylnie przez ponad 20 minut. Następnie powinno się kontynuować leczenie stałą dawką od 1 do 3 g na godzinę. Zalecane jest indywidualne dawkowanie, w oparciu o odpowiedź i ewentualne efekty uboczne, aż do 8 mg/dl. Dożylna terapia powinna być kontynuowana przez 24 do 48 godzin. Po podaniu łącznie około 30 g leku mogą pojawić się objawy uboczne takie jak zatrzymanie oddechu, zatrzymanie serca w rozkurczu, zahamowanie diurezy oraz w wypadku ewentualnego porodu depresja ośrodka oddechowego noworodka. W czasie terapii konieczne jest zatem monitorowanie głębokich odruchów ścięgnistych (np. odruchu ze ścięgna Achillesa) i poziomów magnezu oraz wapnia w surowicy. Należy mieć w gotowości glukonian wapnia, aby odwrócić ewentualne toksyczne działanie siarczanu magnezu wynikłe z jego przedawkowania (zwykle podaje się dożylnie 10 ml 10% glukonianu wapnia) [162].

Objawy uboczne u matki mogą objawiać się zaczerwienieniem, uczuciem ciepła, bólem głowy, oczopląsem, nudnościami, zawrotami głowy i suchością ust. U blisko połowy pacjentek podczas podawania pierwszej dawki leku może być obserwowany letarg. U trzech czwartych pacjentek pojawia się podwójne widzenie i zamglenie wzroku. U pacjentek z zaburzeniami czynności nerek możliwe jest wystąpienie hipermagnezemi, która może doprowadzić do zaburzeń funkcjonowania układu krążenia i oddychania. W literaturze obrzęk płuc był opisywany u pacjentek otrzymujących jednocześnie siarczan magnezu

i kortykosterydy. Inne objawy uboczne to osłabienie mięśni, zaburzenia OUN, senność, śpiączka, zmniejszenie odruchów, niedowład, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, niedociśnienie i depresja oddechowa. Siarczan magnezu swobodnie przenika przez łożysko. W związku z tym, że istnieje ryzyko zatrucia magnezem u noworodków (depresja oddechowa, blok nerwowo-mięśniowy), leku nie wolno podawać na 12 godzin przed porodem. Stwierdzono, że terapia siarczanem magnezu przez okres dłuższy niż 7 dni może powodować demineralizację kości długich u ponad 50% płodów powodując wrodzoną krzywicę [162].

Green i wsp. [77] nie znaleźli znaczących różnic w ocenie stanu neurologicznego lub ocenie wg skali Agar u noworodków ze średnimi stężeniami magnezu w surowicy matki 3,6 mg/dl. Stone i Pitchard [168] nie stwierdzili związku pomiędzy poziomami magnezu w krwi pępowinowej, oceną wg skali Apgar, a depresją u noworodków których matki otrzymywały domięśniowo magnez z powodu stanu przedrzucawkowego. Pomimo to depresja oddechowa i motoryczna była obserwowana u dzieci ze stężeniami magnezu w krwi pępowinowej między 4 a 11 mg/dl.

### **1.3.3 Inhibitory syntetazy prostaglandynowej**

Do najważniejszych z tej grupy leków zalicza się indometacynę oraz aspirynę. Ze względu na możliwość wystąpienia licznych działań ubocznych, a nawet teratogenności stosowane są w przypadku nieskuteczności leczenia porodu przedwczesnego betamimetykami, lub siarczanem magnezu. Wskazana jest wysoka ostrożność stosowania tej grupy leków.

Do przeciwwskazań należą: choroby nerek, nadciśnienie tętnicze, krwawienia w ciąży, małowodzie i choroby wątroby [9].

Indometacyna stosowana jest sporadycznie. Hamuje wytwarzanie prostaglandyn, co skutkuje zahamowaniem aktywności skurczowej macicy. Prowadzi do skurczu naczyń i zmniejszenia efektywnego przepływu krwi w różnych narządach płodu co zwiększa ryzyko krwawień dokomorowych, niedokrwienia jelit i może zmniejszyć tworzenie moczu w nerkach płodu.

Skuteczność tego leku jest porównywalna z innymi tokolitykami.

Opisano szereg działań niepożądanych indometacyny. Najczęściej stwierdza się niestrawność, nudności, bóle w nadbrzuszu, wzdęcia, biegunki, zaparcia, brak łaknienia. Może sprzyjać rozwojowi wrzodów żołądka i dwunastnicy, powodować perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego. Dostrzega się odczyny alergiczne takie jak skórne reakcje uczuleniowe, rumień, obrzęki osutkę, pokrzywkę, nieżyt nosa, astmę oskrzelową. Po dużych dawkach leku mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, drgawki, bóle, zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie, zatrzymanie płynów, obrzęki, zaburzenia widzenia, senność, upośledzenie czynności wątroby, oraz nerek [162].

Indometacyna łatwo przenika przez łożysko, osiągając wartość stężenia u płodu równe jak u matki oraz nieco niższe w płynie owodniowym. Opisano teratogenne działanie leku oraz liczne powikłania, które nakazują daleko idącą ostrożność w jego stosowaniu. Działania niepożądane dla płodu obejmują pierwotne nadciśnienie płucne, zwężenie przewodu tętniczego Botalla, zmniejszenie mózgowego przepływu krwi, wylewy krwi do ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia funkcji zastawki trójdziałnej [9,162]. Obserwowano interakcję pomiędzy indometacyną, a betablokerami, która powoduje ostre nadciśnienie tętnicze u kobiet. U wcześniaków eksponowanych przed porodem na działanie indometacyny opisano skąpomocz z niewydolnością nerek, krwawienia i perforację jelit [162].

Podaje się, że krótkotrwałe leczenie indometacyną przez okres 24 do 48 godzin, z co najmniej 24-godzinną przerwą przed porodem jest względnie bezpieczne i nie powinno się wiązać z poważniejszymi powikłaniami. Niestety jak do tej pory nie została zdefiniowana najmniejsza skuteczna dawka leku [162].

Aspiryna w zagrażającym porodzie przedwczesnym jest stosowana zazwyczaj w połączeniu z betamimetykami. Jej działanie polega na inhibicji syntetazy prostaglandynowej.

Efekty niepożądane zależą w głównej mierze od wielkości podawanej dawki preparatu. Dawki aspiryny od 325 do 650 mg/dobę stosowane przez okres tygodnia przed porodem wpływały na krzepnięcie krwi u noworodków. Przy dawkach aspiryny powyżej 1g dziennie stosowanych przez okres 5 dni stwierdzono wyraźny wzrost krwotoków matczynych, a u noworodków przedwcześnie urodzonych i o małej masie ciała zwiększenie ilości wylewów śródczaszkowych, podspojówkowych, wybroczyny oraz hematurię [162].

Przeciwwskazaniami do stosowania aspiryny jest nadwrażliwość na lek, astma aspirynowa, czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość, polipy nosa. Nie należy podawać kwasu acetylosalicylowego 5-7 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Aspiryna powinna być ostrożnie stosowana u osób z chorobą wrzodową w wywiadzie, ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne jak również podczas równoległego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi [162].

#### **1.3.4 Progesteron**

Syntetycznie otrzymywany naturalny hormon ciała żółtego, wytwarzany w jajnikach, korze nadnerczy i jądrach oraz w łożysku od 3. mies. ciąży. Wpływa pobudzająco na fazę proliferacyjną endometrium i wzmacnia jego czynność sekrecyjną. Może hamować dojrzewanie pęcherzyków Graafa poprzez bezpośredni wpływ oraz za pośrednictwem przedniego płata przysadki. Wydzielany podczas ciąży ułatwia implantację jaja płodowego i utrzymanie ciąży. Zmniejsza wrażliwość mięśnia macicy na substancje o działaniu kurczącym [9].

Zastosowanie progesteronu w profilaktyce i wspomaganie leczenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy jest szczególnie powszechne Stanach Zjednoczonych. Zainteresowanie progesteronem wynika z prowadzonych badań w których stwierdzono, że ciąża jest utrzymywana dzięki względnej przewadze progestagenów nad estrogenami a spadek poziomu progestagenów prowokuje poród. W opublikowanych wynikach randomizowanych badań z użyciem placebo i podwójnie ślełą próbą wykazano, że zastosowanie między 24 a 34 tygodniem ciąży progesteronu drogą dopochwową w dawce 100 mg prowadzi do obniżenia ryzyka porodu przedwczesnego [36]. Inne badania są jednak mniej zachęcające. Pomimo zdecydowanie zachęcających wyników metaanaliz, większość autorytetów (ACOG, Center for Health Statistic WHO), stwierdza, że brakuje wystarczających dowodów uzasadniających szerokie zastosowanie profilaktyki progesteronowej poza grupą pacjentek o ewidentnie podwyższonym ryzyku przedwczesnego ukończenia ciąży [1,157].

Pacjentki w trakcie terapii progesteronem najczęściej skarżą się na nudności, wymioty, biegunki, osutkę na skórze, trądzik, świąd sromu i obrzęki związane z retencją sodu. Z rzadszych objawów niepożądanych występowała żółtaczką, ginekomastia, zwiększenie masy ciała, migrena, depresja, zwiększenie lub osłabienie libido. W przypadku stosowania dużych dawek podczas ciąży obserwowano maskulinizację płodów żeńskich [9].

W prowadzonych badaniach wykazano korzystne działanie doustnie stosowanego progesteronu z dożylnym wlewem leków  $\beta$ -mimetycznych. Najchętniej stosowanym gestagenem w tokolizie jest kapronian 17-hydroksyprogesteronu.

### **1.3.5 Antagoniści oksytocyny ( Atosiban – Tractocile)**

Atosiban jest jednym z nowszych preparatów stosowanych w tokolizie. Dawkowanie preparatu polega na 2-godzinnej dożylniej infuzji w dawce 300 ng/min. W prowadzonych badaniach uzyskano 75% skuteczność terapii w sytuacji rozwoju porodu przedwczesnego bez pęknięcia błon płodowych i niewydolności-cieśniowo szyjkowej [9].

### **1.3.6 Antagoniści wapnia**

Z grupy leków blokujących kanały wapniowe, w położnictwie, najszersze zastosowanie znalazły nifedypina oraz werapamil. Mechanizm tokolitycznego działania tych leków polega na selektywnym blokowaniu kanałów wapniowych poprzez inhibicję transferu jonów wapnia przez błony komórkowe [162], a także hamowaniu wydzielania katecholamin [9].

Mięśniówka macicy ludzkiej w badaniu *in vitro* wykazywała obniżenie siły skurczowej oraz długości trwania skurczu, odpowiednio do wielkości zastosowanej dawki leku. Kliniczne zastosowanie nifedypiny jest jednak kontrowersyjne. Badania kliniczne obejmowały zwykle grupy pacjentek o małej liczebności, nie zawsze z losowo dobraną grupą kontrolną.

Nie wolno stosować preparatu w połączeniu z siarczanem magnezu, gdyż istnieje ryzyko potencjalizacji blokady nerwowo-mięśniowej. Ze względu na

niewielkie doświadczenie kliniczne niektórzy badacze zalecają stosowanie tego leku do ograniczonego, krótkotrwałego podawania [162].

### **1.3.7 Diazepam**

Diazepam jest długo działającą pochodną benzodiazepiny. Wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, uspokajające, anksjolityczne, nasenne i miorelaksacyjne. Wywiera słaby efekt hamowania czynności skurczowej macicy. Wskazaniem do jego podania celem indukcji tokolizy jest nietolerancja betamimetyków. Zazwyczaj w leczeniu porodu przedwczesnego jest stosowany jako lek wspomagający w połączeniu z innymi preparatami tokolitycznymi [9].

### **1.3.8 Tlenek azotu**

Tlenek azotu to nietrwały, jednak bardzo aktywny biologicznie związek chemiczny, który spełnia wiele ważnych funkcji fizjologicznych u człowieka. Odpowiada między innymi za rozkurcz mięśniówki gładkiej. Ze względu na niewielkie rozmiary cząsteczki i lipofilność, tlenek azotu łatwo przenika przez błony biologiczne bez pośrednictwa układów transportujących [106].

Skuteczność leku w hamowaniu porodu przedwczesnego potwierdzili w swojej pracy Leszczyńska-Grzelak i wsp. [106]. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że stosowanie NO jest tak samo skuteczne jak podawanie  $\beta$ -mimetyków. Według innych autorów leczenie było nieskuteczne u blisko 40% badanych kobiet [7]. Kliniczne doświadczenie w hamowaniu porodu przedwczesnego tlenkiem azotu jest jednak na razie zbyt małe, aby jednoznacznie stwierdzić przydatność kliniczną tego preparatu.

Nitrogliceryna wchłania się przez skórę po podaniu w postaci maści lub plastra, działanie pojawia się po kilku minutach, w przypadku plastra utrzymuje się ono przez zalecany okres przytwierdzenia plastra do skóry. Zalecana dawka to 5 mg nitrogliceryny na dobę podawane drogą przezskórną.

Działanie niepożądane obejmują zaczerwienienie skóry, zawroty i bóle głowy, nudności i wymioty, odczyny alergiczne, spadek ciśnienia tętniczego, osłabienie i nadmierną potliwość. Podanie leku osobom zatrutym etanolem zwiększa niebezpieczeństwo śmiertelnego zatrucia, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek. Działania niepożądane są o wiele słabsze w przypadkach stosowania preparatów o przedłużonym działaniu. Przedawkowanie: spadek ciśnienia tętniczego, odruchowa tachykardia. Ciężkie zatrucie: sinica, niepokój, methemoglobinemia, niewydolność krążeniowo-oddechowa [7].

### **1.3.9 Alkohol etylowy**

Alkohol etylowy był jednym z częściej stosowanych środków tokolitycznych. Mechanizm działania tego związku polega na blokowaniu uwalniania oksytocyny, co w efekcie prowadzi do hamowania czynności skurczowej macicy. Stosowanie alkoholu etylowego jednorazowo w niewielkich dawkach nie prowadzi do zaburzeń rozwojowych płodu, nie komplikuje również jego rozwoju po urodzeniu. Do niekorzystnych objawów ubocznych należą: kwasica płodu, bóle i zawroty głowy, senność oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe u ciężarnej. W nowoczesnej terapii, dzięki wprowadzeniu skuteczniejszych tokolityków z grupy  $\beta$ -mimetyków, związek ten obecnie stracił na znaczeniu w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego [9].

## **1.4 MONITOROWANIE AKTYWNOŚCI MACICY**

Położnicza diagnostyka i leczenie opiera się całkowicie na możliwie obiektywnej rejestracji aktywności skurczowej macicy. Istotą badania jest nie tylko monitorowanie częstości i siły skurczów w czasie porodu, ale także uzyskanie możliwości właściwej oceny stanu płodu w badaniu kardiokokograficznym. Skuteczna ocena aktywności skurczowej ciężarnej macicy człowieka jest bardzo skomplikowana ze względów technicznych. Dokładny pomiar rozkładu ciśnień w jej ścianie, jest jak na razie niemożliwe, a stosowane współcześnie metody mają charakter pośredni i pozwalają śledzić dynamikę skurczu mięśnia macicy w sposób ograniczony [69, 70].

### **1.4.1 Palpacyjna ocena aktywności skurczowej macicy**

Od początków położnictwa stosuje się palpacyjną ocenę aktywności skurczowej macicy, a więc natężenia i czasu trwania skurczu.

Jednak ta metoda obciążona jest dość dużą możliwością popełnienia błędu i dlatego stosuje się ją głównie po to, aby stwierdzić, czy skurcze macicy pojawiły się i do przybliżonej oceny czasu występowania skurczów. Stopień doskonałości tej metody zależy od doświadczenia lekarza – położnika. Dotykiem można rozpoznać skurcz macicy, gdy ciśnienie śródowodniowe wzrasta powyżej 20 mmHg, a więc można w ten sposób zidentyfikować tylko ewidentne zmiany ciśnień wytwarzanych przez skurcze macicy. Ta metoda w odniesieniu do badania czasu trwania skurczu jest również niedokładna i daje niekiedy wyniki czasem aż dwukrotnie zaniżone. Często położnik nie może w badaniu manualnym odczuć niewielkich zmian napięcia podstawowego macicy. Nieprawidłowego kształtu fali skurczowej jest w sposób manualny niemożliwy do wykrycia, a porównywanie natężenia poszczególnych skurczów jest bardzo niedokładne [70].

### **1.4.2 Tokografia wewnętrzna**

Skurcz ściany macicy powoduje proporcjonalny do jego siły wzrost ciśnienia płynu owodniowego. Ciśnienie to jest, zgodnie z prawem Pascala, jednakowe w każdym miejscu worka owodniowego. Ciągłe monitorowanie tego ciśnienia powszechnie uznawane jest za najlepszą i najdokładniejszą metodę oceny aktywności skurczowej macicy [3,160]. Metoda ta ma jednak pewne ograniczenia, których z oczywistych przyczyn wyeliminować się nie da. Powstająca w wyniku skurczu zmiana ciśnienia płynu owodniowego jest rezultatem przestrzennego uśrednienia siły skurczu poszczególnych fragmentów ściany macicy. Nie może ona dostarczyć żadnych informacji na temat dynamiki rozkładu ciśnień w ścianie macicy. Dla większości zastosowań klinicznych ograniczenie to nie ma znaczenia, jednak powoduje nieprzydatność metody do wykrywania nieprawidłowego przebiegu fali skurczowej. Jeżeli monitorowanie ciśnienia płynu owodniowego przeprowadzane jest przy



przerwanej ciągłości błon płodowych, to prawo Pascala będące podstawą metody przestaje w tym przypadku obowiązywać, gdyż zbiornik płynu owodniowego nie jest wówczas układem zamkniętym. Zmniejszenie objętości płynu owodniowego może też doprowadzić do powstania pomiędzy częściami płodu nie komunikujących się zbiorników o różnym ciśnieniu [181]. W praktyce stosuje się dwie techniki ciągłego pomiaru ciśnienia w jamie macicy:

- monitorowanie ciśnienia przy pomocy cewnika zakończony niewielkim balonikiem, wprowadzonego pomiędzy ścianę macicy i błony płodowe
- wprowadzenie cewnika o otwartym końcu do worka owodniowego

### **1.4.3 Tokografia zewnętrzna**

Najbardziej rozpowszechniona obecnie metoda monitorowania aktywności skurczowej macicy to jednopunktowa tokografia zewnętrzna. Polega ona miejscowym pomiarze napięcia ściany macicy przeniesionego przez powłoki brzuszne na czujnik tokodynamometru, który przetwarza siłę nacisku na sygnał elektryczny. Siła ta jest zależna od wielu czynników, w szczególności grubości i sprężystości powłoki brzusznej. W rezultacie tokografia zewnętrzna dostarcza informacje o aktywności skurczowej macicy w sposób prowadzący do znacznych, przestrzennych uśrednień ciśnień wytwarzanych przez mięsień macicy. Metoda ta umożliwia przeprowadzanie jedynie pośredniego pomiaru ciśnienia wytwarzanego przez mięsień macicy. Stąd też przydatna jest ona głównie do monitorowania częstości skurczów, umożliwiając porównywanie ich intensywności wyłącznie u tej samej ciężarnej, czy rodzącej i tylko pod warunkiem uwzględnienia niedoskonałości metody. Nie można przy jej pomocy dokonać pomiaru bezwzględnej wartości ciśnienia spoczynkowego macicy. Przydatność tej metody zarówno do wykrywania porodu przedwczesnego, jak i do kontrolowania jego postępu jest niewielka, chociaż szeroko jest w tym celu wykorzystywana, głównie z uwagi na swą nieinwazyjność. Jest jednak nieodpowiednia dla długotrwałego monitorowania skurczów macicy, gdyż daje rezultaty obarczone znacznym błędem, będąc wrażliwą na artefakty pochodzenia mechanicznego [29,64].

Znacznie więcej informacji o przebiegu fali skurczowej w mięśniu macicy dostarcza wielokanałowa tokografia zewnętrzna. Zastosowanie kilku

tokodynamometrów nieco dokładniej pozwala śledzić rozkład ciśnień wytwarzanych w ścianie macicy [84,91,127]. Wady metody pozostają jednak te same, a jej wrażliwość na artefakty pochodzenia mechanicznego powoduje ograniczoną użyteczność. Zakresy detekcji czujników częściowo się pokrywają, co implikuje cyfrowe metody przetwarzania danych w celu uzyskania z nich informacji przydatnych klinicznie. Wielokanałowa tokografia stosowana jest właściwie wyłącznie w pracach badawczych, prawdopodobnie z powodu niewielkich korzyści z niej wynikających w porównaniu z niewygodą, którą przysparza rodzącej [173].

#### **1.4.4 Elektrohisterografia**

Podstawową jednostką czynnościową mięśnia gładkiego ściany macicy jest włókno mięśniowe. Skurcz komórki mięśniowej poprzedzony jest przepływem prądów jonowych, a te w otoczeniu komórki powodują zmiany pola elektrycznego zwane potencjałami czynnościowymi (ang. working potentials) [14,69,70]. Niskoczęstotliwościowa aktywność bioelektryczna pojawia się podczas narastania skurczu macicy także w skali makro, w najbliższym otoczeniu tego narządu. Detekcja tej aktywności powinna teoretycznie pozwolić na zrezygnowanie z pośrednich metod monitorowania skurczów. Zainicjowane rozwojem technologii budowy układów elektronicznych rozpowszechnienie metod diagnostycznych opartych na analizie potencjałów czynnościowych komórek rozmaitych narządów nie dotyczy jednak macicy. Może się to wydać osobliwe, biorąc pod uwagę rozmiary, jakie osiąga ona w końcowym okresie ciąży. Jej lokalizacja umożliwia, co jest wyjątkowo cenne wobec ograniczonych u ciężarnej kobiety możliwości stosowania inwazyjnych metod diagnostycznych, względnie nieskomplikowaną technicznie rejestrację bioelektrycznej aktywności macicy wprost z powierzchni powłok brzucha. W zarejestrowanych różnicach potencjałów pomiędzy dwoma punktami powierzchni brzucha ciężarnej, a obojętną, oddaloną elektrodą można wyróżnić serie fal bioelektrycznej aktywności zsynchronizowane w czasie z mechaniczną aktywnością macicy. Zapis wartości tych napięć dokonany nieinwazyjnie przy pomocy elektrod przymocowanych do skóry brzucha zwany jest elektrohisterogramem (EHG), sama zaś metoda ich rejestracji elektrohisterografią. Potencjalne korzyści

wynikające z zastosowania elektrohisterografii w praktyce położniczej trudno jest przecenić. Świadczą o tym liczne, obserwowane na przestrzeni dziesięcioleci, próby skonstruowania elektrohisterografu. [34,60,61,80,101].

Ciśnienie w jamie macicy spowodowane aktywnością włókien mięśniowych jej ściany zależy od stopnia czasowej i przestrzennej koordynacji ich skurczu. Analizę porównawczą bioelektrycznej i mechanicznej aktywności macicy utrudnia też dość skomplikowana ultrastruktura rozkładu przestrzennego włókien mięśniowych tego narządu. W rezultacie obserwowanej w ścianie macicy funkcjonalnej anizotropii pojawia się zmienność drogi przewodzenia fal depolaryzacji [125]. Spowodowana przez nią interferencja czoł fal w miejscu rejestracji sygnału EHG prowadzi do zmiennego kształtu obserwowanej w kolejnych skurczach serii wyładowań bioelektrycznej aktywności macicy. Zmienny kształt fali wyładowań i skala czasowa obserwowanych zjawisk bioelektrycznych czyni niecelową ich wizualną ocenę.

Analiza stosunków przestrzennych pomiędzy ścianą ciężarnej macicy, a powłokami ciała kobiety prowadzi do stwierdzenia, że najlepsze warunki do nieinwazyjnej akwizycji potencjałów czynnościowych mięśnia macicy występują na powierzchni skóry brzucha. W zaawansowanej ciąży większa część powierzchni przedniej ściany macicy przylega do otrzewnej ściennej, a powłoka brzuszna jest rozciągnięta, co do minimum skraca dystans pomiędzy miejscem rejestracji, a kurczącym się mięśniem. Wprawdzie aktywność zarówno bioelektryczna, jak i mechaniczna dotyczy także tylnej ściany macicy, jednak odległość tejże od powierzchni skóry pleców jest znaczna. Odległość ta, a także obecność źle przewodzących struktur kostnych na drodze sygnału powodują silne tłumienie potencjałów czynnościowych mięśnia macicy [68].

Otrzymanie elektrohisterogramów o względnie niskim poziomie szumów jest współcześnie możliwe przy pomocy nieskomplikowanego systemu pomiarowego zbudowanego z komercyjnie dostępnych elementów.

## **1.5 UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ**

Czynność porodowa charakteryzuje się regularnymi skurczami macicy, które występują krótkich odstępach czasu ze zwiększającym się natężeniem, doprowadzając do rozwarcia szyjki macicy. Efektem tych mechanizmów jest

wydalenie na zewnątrz zawartości jamy macicy, czyli płodu i popłodu. Aby jego przebieg był prawidłowy, macica musi być biologicznie dojrzała, a także musi zaistnieć efektywna czynność skurczowa. W okresie ciąży fizjologiczna, słabo skoordynowana aktywność macicy bezpośrednio przed porodem przekształca się w skurcze porodowe. Są one wynikiem synchronicznego kurczenia się komórek mięśni gładkich macicy. Inicjuje je czynnościowy ośrodek bodźcotwórczy, a powstająca na jego obszarze zmiana pola elektrycznego powodująca przepływ prądów jonowych szerzy się w postaci tzw. fali spustowej. Przebieg tej fali zależy od stopnia gotowości do skurczu napotkanych przez nią komórek. Amplituda fali spustowej nie zmniejsza się z odległością, gdyż jest regenerowana poprzez wyzwolenie skurczu kolejnych komórek, co pozwala na współpracę wszystkich włókien mięśni gładkich macicy, czyniąc z niej funkcjonalną jednostkę. W warunkach prawidłowych ma to miejsce w donoszonej ciąży, ale jeśli mechanizmy zabezpieczające mięsień macicy przed skoordynowanym skurczem zawiodą, zdarza się także wcześniej. Ponieważ to koordynacja aktywności włókien mięśni gładkich macicy odpowiedzialna jest za właściwy przebieg porodu prowadząc w konsekwencji do wydalenia płodu, każde przedwczesne pojawienie się porodowej aktywności skurczowej macicy powinno być potraktowane jako zagrożenie porodem przedwczesnym.

W badaniu objawów porodu przedwczesnego istnieje niedostatek tanich metod diagnostycznych służących do wczesnego wykrywania zagrożenia porodem przedwczesnym, a także do monitorowania przebiegu jego terapii. Z teoretycznych rozważań, wzięwszy pod uwagę postęp jaki dokonuje się w dziedzinie elektromiografii mięśni szkieletowych wynika, że idealną do tego celu metodą powinna stać się nieinwazyjna elektrohisterografia. Zmiany pól elektrycznych generowane przez mięsień w czasie jego skurczu zawierają informacje o mechanizmach wyzwalających skurcz, zanim jeszcze pojawi się mechaniczny ich rezultat. Natura bioelektrycznej aktywności ciężarnej macicy była wielokrotnie przedmiotem badań, jednak przeprowadzane prace miały głównie charakter poznawczy, słabo uwypuklając praktyczne aspekty uzyskanych wyników. Pojawienie się łatwo dostępnych metod cyfrowej analizy danych umożliwiło wypracowanie nowego podejścia do badania właściwości wolnozmiennych sygnałów o niskiej amplitudzie. Potencjalna użyteczność nieinwazyjnej elektrohisterografii jest ogromna i jak dotąd brak jest

alternatywnych do niej narzędzi umożliwiających nieinwazyjne monitorowanie aktywności macicy. Właśnie dlatego w warunkach klinicznych przeprowadzono badania mające na celu ocenę przydatności elektrohisterografii w diagnostyce i monitorowaniu terapii zagrażającego porodu przedwczesnego.

## **2. Cel pracy**

Celem pracy jest analiza wpływu tokolizy na charakter bioelektrycznej czynności macicy. Opierając się na danych klinicznych, analiza zachowania się czynności bioelektrycznej macicy po osiągnięciu przez lek stężenia terapeutycznego powinna doprowadzić do opracowania wskaźników pozwalających ocenić prawidłowość leczenia. Ponieważ wskaźniki te wyznaczone są z zapisów czynności bioelektrycznej macicy oczekiwano, że będzie można tą techniką ocenić skuteczność terapii zanim pojawi się jej widoczny makroskopowo efekt.

## **3. Materiał i metoda**

Nieinwazyjne rejestracje potencjałów czynnościowych ciężarnej macicy przeprowadzono w grupie 80 ciężarnych będących pacjentkami Kliniki Zdrowia Matki i Dziecka w Poznaniu, skierowanych na oddział szpitalny z rozpoznaniem zagrażającego porodu przedwczesnego. Selekcja pacjentek do grupy badanej polegała na zebraniu szczegółowego wywiadu lekarskiego dotyczącego przewlekłych, przebytych, lub aktualnie trwających chorób, stosowanych leków, wykonywanych operacji i zabiegów, oraz na przeprowadzeniu wstępnych badań przedmiotowych. Zwracano uwagę na liczbę ciąż u pacjentki, przebieg obecnej ciąży, oraz występujące ewentualne patologie. Jeżeli pacjentka podawała występowanie dolegliwości bólowych podbrzusza i skurczy macicy, to określono ich charakter, regularność oraz czas wystąpienia i długość trwania.

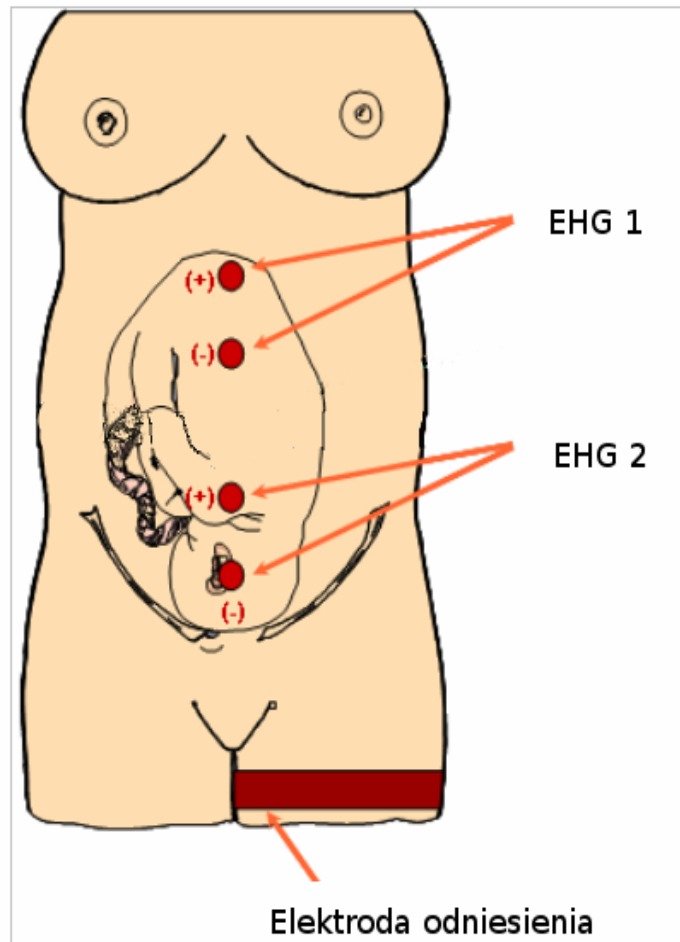
Do grupy badanej zakwalifikowano ciężarne będące w ciąży po raz pierwszy, co miało na celu uniknięcie wpływu przeszłości położniczej na wyniki badań. Kryterium był też wiek ciążowy mieszczący się w przedziale od 26 do 36

tygodnia ciąży. Badania dotyczyły wyłącznie ciąż rozwijających się dotąd prawidłowo, co weryfikowano badaniem sonograficznym wykonywanym bezpośrednio przed rejestracją każdego elektrohisterogramu. Dodatkowym parametrem, umożliwiającym miarodajną ocenę czułości elektrohisterografii w wykrywaniu prodromalnych oznak porodu przedwczesnego była wstępna ocena części pochwowej szyjki macicy dokonywana poprzez badanie manualne poprzedzające zapisy sygnałów bioelektrycznej aktywności macicy

Badanie ultrasonograficzne wykonywano za pomocą aparatu Aloka SSD-5500 przy użyciu sondy brzusznej. Określano położenie płodu. Oceniano stan płodu ( ruchy i akcję serca ), jego dojrzałość poprzez wykonanie biometrii płodu, obliczano ilość płynu owodniowego, a także oceniano masę płodu, aby sprawdzić, czy odpowiada wiekowi ciążowemu. Wykonywano również badanie ultrasonograficzne sondą przezpochwową celem wykluczenia niewydolności cieśniowo-szyjkowej.

Po zebraniu wywiadu i wykonaniu wstępnych badań przystępowano do rejestracji bioelektrycznej aktywności mięśnia macicy. Potencjały ze skóry brzucha wzmacniane były przez różnicowy wzmacniacz sygnałów biologicznych oparty na typowej konfiguracji układowej, przy projektowaniu którego założono oporność wejściową powyżej 50 m $\Omega$ , współczynnik tłumienia sygnału sumacyjnego powyżej 100 dB. Wzmocnienie analogowe wzmacniacza wynosiło 2600 V/V, a jego 3 dB pasmo przenoszenia obejmowało 0.05 - 5 Hz. Sygnał próbkowano z częstotliwością 10 Hz. Prototypowe urządzenie zaprojektowane i wykonane zostało w ramach współpracy z Instytutem Techniki i Aparatury Medycznej w Zabrze.

Rejestracja aktywności elektrycznej (EHG) polegała na pomiarze potencjałów za pomocą elektrod przyklejanych do brzucha pacjentki (ryc.1).



Rycina 1. Umiejscowienie elektrod na skórze brzucha pacjentki

Wykorzystywano standardowe jednorazowe elektrody EEG Ag/AgCl. Sygnały podawane były do układu wejściowego, gdzie następowało ich wzmocnienie, przetworzenie na postać cyfrową i transmisja do komputera. Pomiędzy komputerem a częścią zestawu mającą kontakt z pacjentką zastosowano barierę elektryczną o wytrzymałości 4 kV RMS (50Hz), która zapewniała pełne bezpieczeństwo pacjentki. Bariera tego typu stosowana jest również w komputerowym systemie nadzoru okołoporodowego KOMPOR i spełnia normy zarówno krajowe jak i światowe dotyczące sprzętu medycznego. Ponadto komputer zasilany był za pośrednictwem modułu separacyjno-filtrującego.

Do monitorowania aktywności elektrycznej macicy zastosowano rozkład elektrod uzależniony od grubości powłoki brzusznej pacjentki. Grubość tą mierzono rutynowo przy przyjęciu ciężarnej podczas rutynowego badania sonograficznego. Stosowano rozkład elektrod równy zmierzonej grubości

powłok. Dobrany indywidualnie dla każdej ciężarnej rozkład elektrod pozostawał niezmienny przez cały okres rejestracji zapisów EHG zarówno przed, jak i po wdrożeniu terapii tokolitycznej.

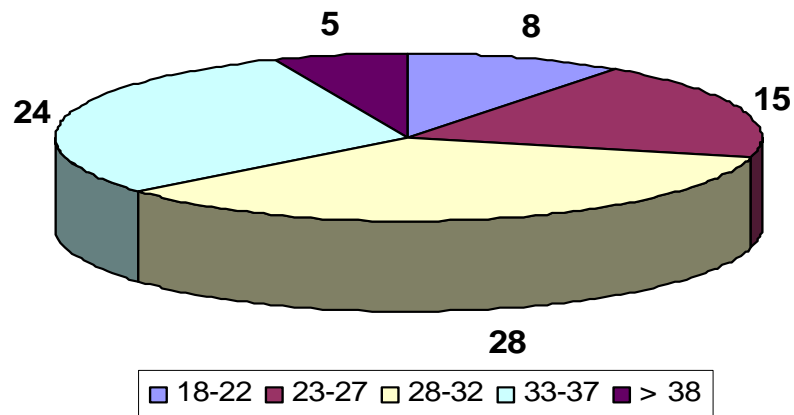
Rejestracji bioelektrycznej aktywności macicy dokonywano dwa razy u tej samej ciężarnej. Badanie prowadzono przed zastosowaniem terapii tokolitycznej, oraz po spodziewanym osiągnięciu przez lek stężeń terapeutycznych w ustroju ciężarnej. Zapisy były prowadzone w pozycji leżącej na plecach. Ciężarną podłączano do aparatury pomiarowej na okres około 30 minut rejestrując aktywność elektryczną macicy. Po upływie 30 min. pacjentkę odłączano od aparatu, rozpoczynano wlew dożylny fenoterolu (0,5g rozpuszczone w 250ml 5% glukozy) podawany przez pompę infuzyjną w dawce 0,002 mg/min (20 kropli/min). Lek osiąga maksymalną skuteczność w ustroju po około 10 min. od rozpoczęcia wlewu. Po około 15 minutach pacjentkę ponownie podłączano do aparatury na okres 30 minut, aby zobrazować zmiany w zapisie EHG po osiągnięciu w organizmie ciężarnej terapeutycznego stężenia fenoterolu. Uzyskane dane elektrohisterograficzne analizowano indywidualnie u każdej z pacjentek porównując cechy zapisów uzyskanych przed i po zastosowaniu terapii tokolitycznej.

#### **4. Wyniki badań i ich omówienie**

Rejestracje elektrohisterogramów wykonano u 80 ciężarnych.

Średni wiek badanych kobiet wynosił  $30,2 \pm 5,2$  lat. Wiek najmłodszej pacjentki wynosił 18 lat, a najstarszej 40 lat. Liczbę pacjentek w poszczególnych przedziałach wiekowych, tzn. 18-22 lata, 23-27 lat, 28-32 lat, 33-37 lat i powyżej 38 roku życia przedstawiono na rycinie nr 2.

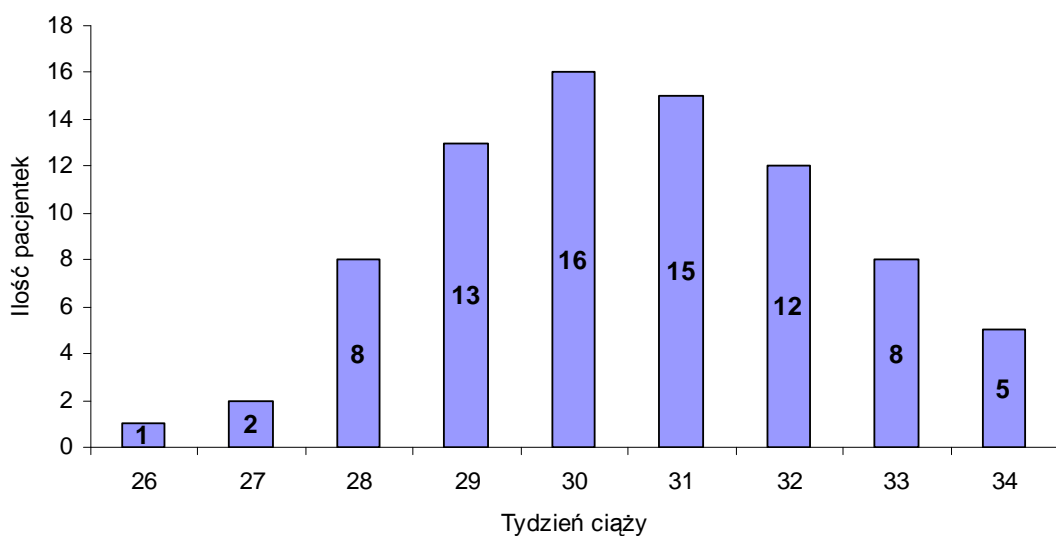




Rycina 2. Ilość pacjentek w poszczególnych przedziałach wiekowych

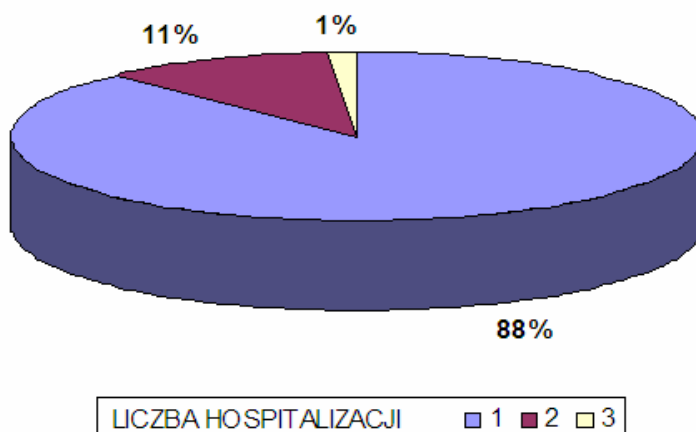
W trakcie hospitalizacji wdrażano dożylną terapię tokolityczną, którą kontynuowano jako doustną. Wśród ciężarnych z grupy badanej rutynowo zaprzestawano doustnej terapii tokolitycznej w ukończonym 35 tygodniu ciąży. Terapia ta rozpoczęta była najwcześniej w 26 tygodniu ciąży.

Stopień zaawansowania ciąży w momencie wdrożenia terapii tokolitycznej u poszczególnych pacjentek przedstawiono na rycinie nr 3.



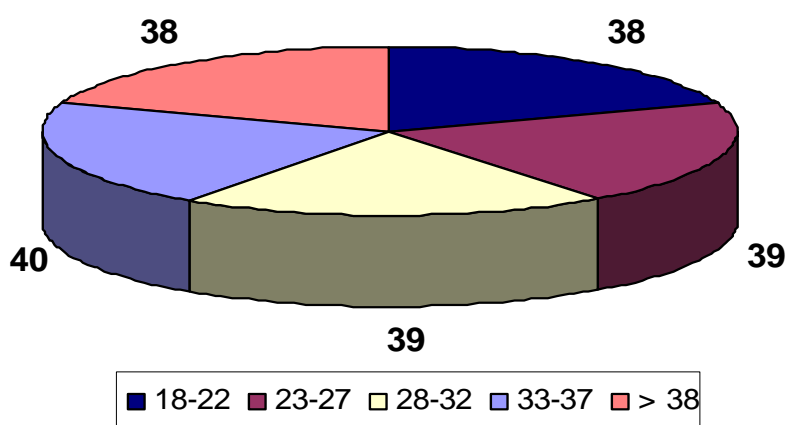
Rycina 3. Zestawienie stopnia zaawansowania ciąży w momencie wdrożenia terapii tokolitycznej

Większość ciężarnych (88%) była hospitalizowana z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego jeden raz, 11% badanych dwa razy, natomiast 1% trzy razy. Zestawienie ilości hospitalizacji z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego przedstawiono na rycinie 4.



Rycina 4. Ilość hospitalizacji z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego

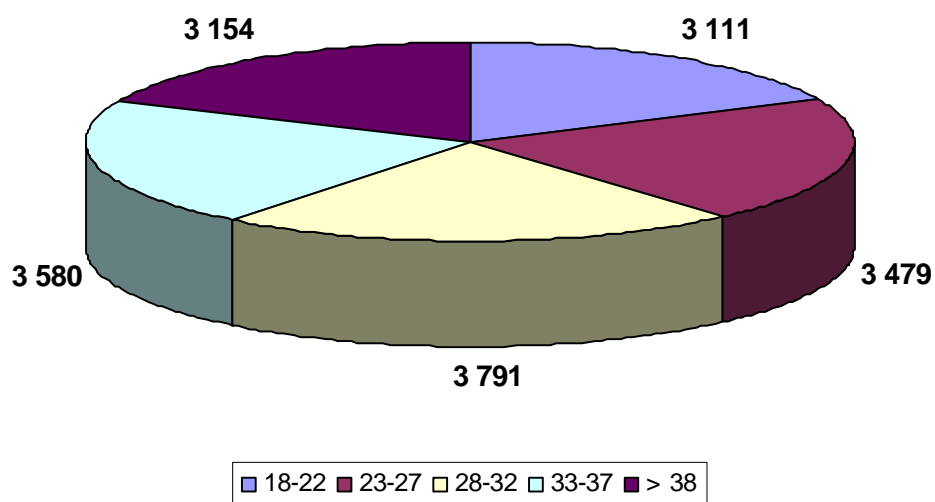
Przeanalizowano średni czas trwania ciąży w poszczególnych przedziałach wiekowych. Wyniki badań przedstawiono na rycinie nr 5.



Rycina 5. Średni czas trwania ciąży u pacjentek w poszczególnych przedziałach wiekowych [tyg.]

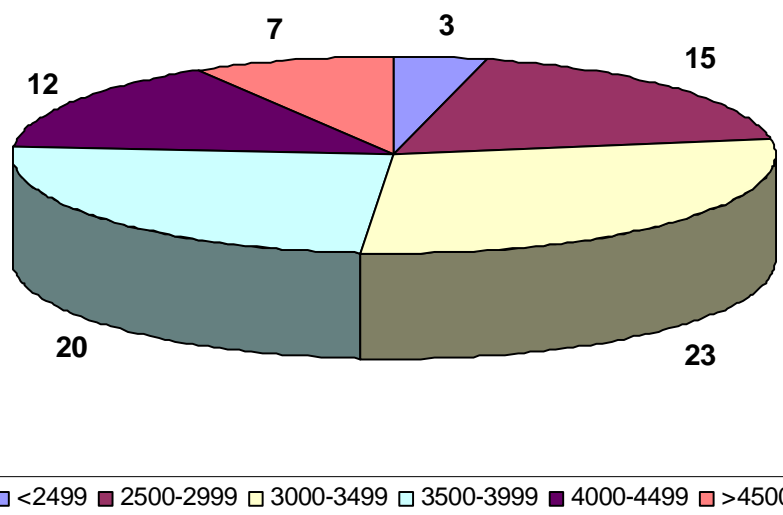
Żadna z ciężarnych z grupy badanej nie urodziła przed 37 tygodniem ciąży.

Średnią masę noworodków w poszczególnych przedziałach wiekowych pacjentek przedstawiono na rycinie 6. Średnia masa noworodków w zależności od grupy wiekowej badanych pacjentek przedstawia się następująco: w przedziale wiekowym 18-22 lat - 3111g, w przedziale 23-27 lat - 3479g, w przedziale 28-32 lat - 3791g, w przedziale 33-37 lat – 3580g i w przedziale powyżej 38 lat – 3154g.



Rycina 6. Średnia masa noworodków w poszczególnych przedziałach wiekowych pacjentek

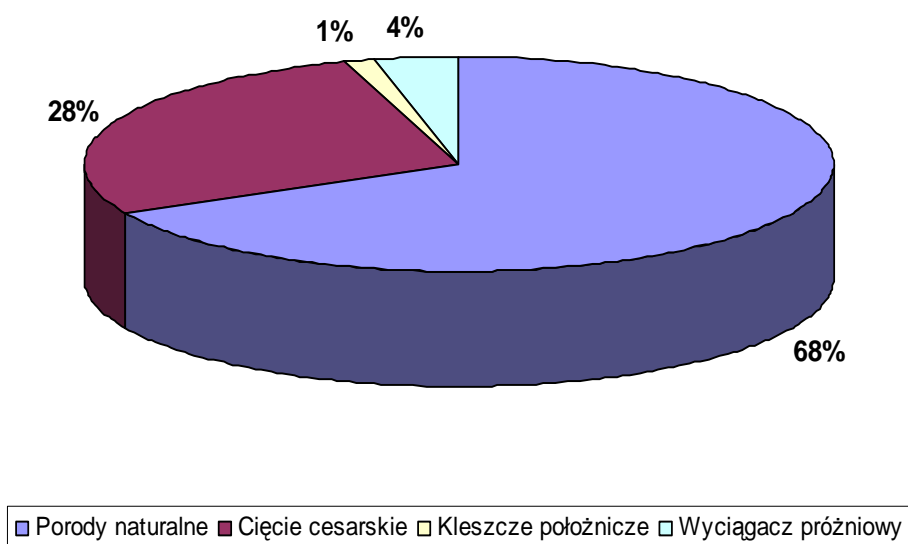
Noworodki podzielono na sześć grup w zależności od masy urodzeniowej. Liczba noworodków w poszczególnych przedziałach wagowych kształtowała się następująco: poniżej 2499g - 3 noworodki, w przedziale wagowym od 2500-2999g - 15 noworodków, w przedziale wagowym od 3000-3499g - 23 noworodków, w przedziale wagowym od 4000-4499g – 12 noworodków i w przedziale wagowym od powyżej 4500g - 7 noworodków. Liczbę noworodków w poszczególnych przedziałach wagowych przedstawiono na rycinie 7.



Rycina 7. Liczba noworodków w poszczególnych przedziałach wagowych

Z badań wynika, że 68% pacjentek rodziło siłami natury, u 28% wykonano cięcie cesarskie, u 4% użyto wyciągacza próżniowego, a u 1% kleszczy położniczych.

Sposoby rozwiązania ciąży w grupie badanej 80 przedstawiono na rycinie 8.



Rycina 8. Sposoby rozwiązania ciąży w grupie badanej

Po rozwiązaniu ciąży w grupie badanej poddano analizie porównawczej wyniki rejestracji bioelektrycznej czynności macicy przed i w trakcie leczenia tokolitycznego. Oceniono elektrohisterogramy pod kątem zawartości w nich artefaktów typu impulsowego, przerw w zapisie sygnału i innych czynników mogących wpływać na dokładność oceny. Z dwóch zastosowanych kanałów do dalszej oceny wybrano ten, w którym liczba zakłóceń była mniejsza. Ponieważ równoległe z monitorowaniem elektrohisterograficznym przeprowadzano rejestrację mechanicznej aktywności macicy analizowano, czy widocznym w zapisie skurczom towarzyszą zmiany potencjału charakterystyczne dla nich. Jeżeli w zapisie dawały się wyróżnić fragmenty zawierające zapis bioelektrycznej aktywności macicy przeprowadzono analizę porównawczą tych salw przed i w trakcie leczenia fenoterolem. Zastosowana standaryzacja warunków pomiaru umożliwiła weryfikację wszystkich cech elektrohisterogramów, łącznie z ich amplitudą. Kolejne próbki badanych sygnałów numerowane były przez program rejestrujący zapis. Przy stałej częstotliwości próbkowania wynoszącej 10 Hz manualne obliczenie parametrów czasowych poszczególnych skurczów nie stanowiło problemu - wyznaczono czas trwania poszczególnych okresów wzmożonej bioelektrycznej aktywności macicy i w tym zakresie obliczono średnią wartość amplitudy sygnału.

W grupie badanej liczącej 80 ciężarnych hospitalizowanych z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego czytelne zapisy elektrohisterogramów uzyskano u 72 pacjentek. U pozostałych ciężarnych aktywność mechaniczna macicy była typowa dla ciąży rozwijającej się prawidłowo, a bioelektryczna aktywność macicy nie była widoczna na tle wysokiego poziomu szumów.

Zmiany bioelektrycznej aktywności macicy w czasie mechanicznie zarejestrowanej aktywności skurczowej zaobserwowano w 20 zapisach. U tych pacjentek wyznaczano wartość średniokwadratową amplitudy sygnału elektrohisterograficznego czasie poszczególnych skurczów. Liczbę tych skurczów (przed i po podaniu tokolityku) w każdym z badanych przypadków zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Liczba skurczów macicy zidentyfikowanych w elektrohisterogramach u poszczególnych ciężarnych

Ciężarna	Zapis przed terapią fenoterolem	Zapis po terapii fenoterolem
LP	N	N
1	10	7
2	12	9
3	9	7
4	11	7
5	15	12
6	8	7
7	9	6
8	11	8
9	7	8
10	10	9
11	13	10
12	8	7
13	10	7
14	6	5
15	11	9
16	7	6
17	9	10
18	7	8
19	8	7
20	10	6

Zwraca uwagę fakt, że liczba salw bioelektrycznej aktywności macicy obserwowanej u tej samej ciężarnej przy przyjęciu, i po godzinie od wdrożenia terapii tokolitycznej praktycznie nie zmienia się. Również średni czas trwania tych salw nie różnił się znacząco, co przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Średni czas trwania skurczów macicy (sek.) zidentyfikowanych w elektrohisterogramach u poszczególnych ciężarnych

Ciężarna	Zapis przed terapią fenoterolem	Zapis po terapii fenoterolem
LP	Średnia +/- SD	Średnia +/- SD
1	65 +/- 23,3	68 +/- 34, 5
2	46+/- 11,3	41+/- 8,4
3	71 +/- 24,4	68 +/- 24,6
4	92 +/- 34,7	95 +/- 22,6
5	59 +/- 23,7	55+/- 33,1
6	54 +/- 34,7	61 +/- 23,9
7	42 +/- 29,1	47+/- 18,9
8	73 +/- 16,2	66 +/- 14,7
9	49 +/- 20,8	41 +/- 23,4
10	48 +/- 12,5	50 +/- 17,1
11	81 +/- 32,9	87 +/- 36,2
12	68+/- 24,5	62 +/- 22,8
13	54 +/- 30,7	49 +/- 27,6
14	61 +/- 18,2	94 +/- 20,5
15	48 +/- 29,7	47+/- 31,7
16	65 +/- 27,1	68 +/- 32,4
17	47 +/- 26,8	51 +/- 22,9
18	54 +/- 12,4	51+/- 13,4
19	63 +/- 33,7	62 +/- 28,8
20	51 +/- 27,2	49+/- 22,7

Kolejno porównano średnie wartości amplitudy sygnału elektrohisterograficznego w okresie skurczów poprzedzających wdrożenie terapii i w trakcie jej trwania. Wyniki analizy zestawiono w tabeli III.

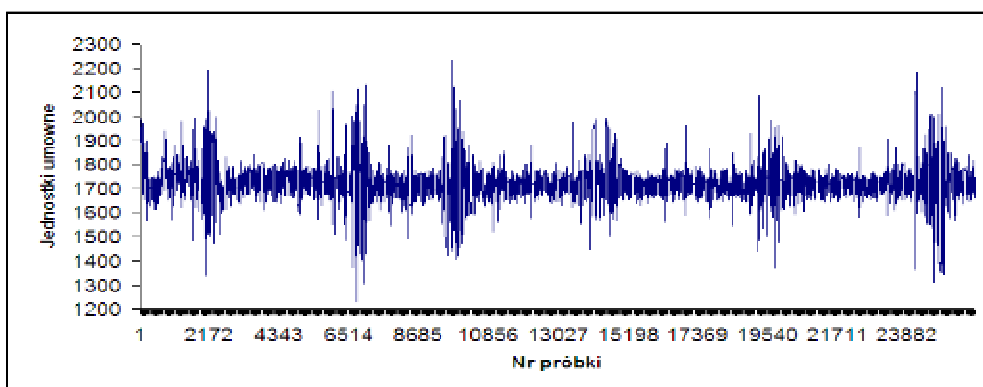
Tabela III. Średnia wartość amplitudy sygnału ( $\mu\text{V}$ ) podczas zidentyfikowanych skurczów wyznaczona w elektrohisterogramach u poszczególnych ciężarnych

Ciężarna	Zapis przed terapią fenoterolem	Zapis po terapii fenoterolem
LP	Średnia +/- SD	Średnia +/- SD
1	378 +/- 83,09	129 +/- 54,35
2	609 +/- 111,23	287 +/- 68,33
3	251 +/- 54,75	239 +/- 24,67
4	925 +/- 156,98	376 +/- 152,90
5	284 +/- 63,76	57 +/- 34,11
6	1124 +/- 345,13	237 +/- 104,49
7	1042 +/- 287,43	197 +/- 78,94
8	753 +/- 193,45	214 +/- 64,63
9	639 +/- 175,92	108 +/- 46,27
10	471 +/- 64,43	389 +/- 37,31
11	383 +/- 47,63	87 +/- 36,01
12	749 +/- 109,38	634 +/- 42,17
13	492 +/- 168,73	87 +/- 26,42
14	987 +/- 263,34	221 +/- 48,77
15	573 +/- 162,39	132 +/- 56,32
16	765 +/- 122,44	105 +/- 32,43
17	476 +/- 74,95	273 +/- 67,86
18	524 +/- 152,54	113 +/- 29,04
19	763 +/- 303,48	185 +/- 53,84
20	614 +/- 257,61	225 +/- 52,63

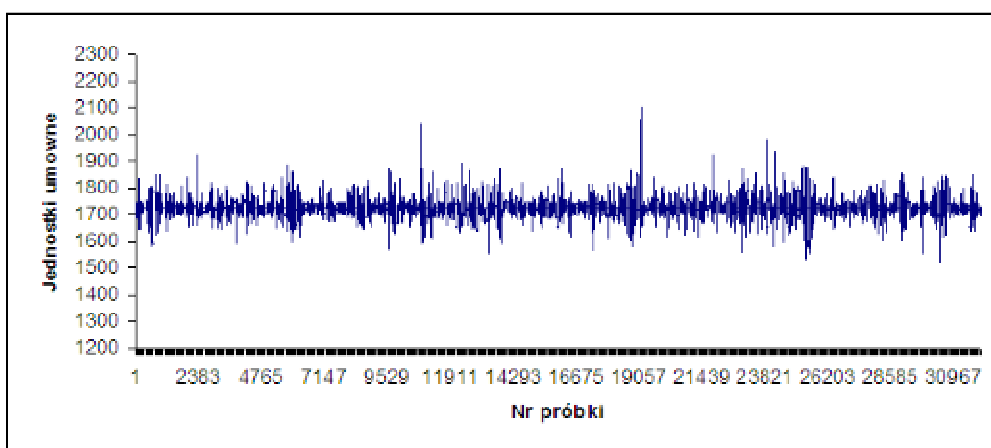
Przeprowadzenie analizy statystycznej istotności różnic wartości średniej nie we wszystkich przypadkach było możliwe w sposób istotny z powodu względnie małej ilości zarejestrowanych skurczów. Zwraca jednak uwagę wyraźne zmniejszanie się amplitudy elektrohisterogramu rejestrowanego w okresie skurczu macicy po wdrożeniu terapii tokolitycznej.



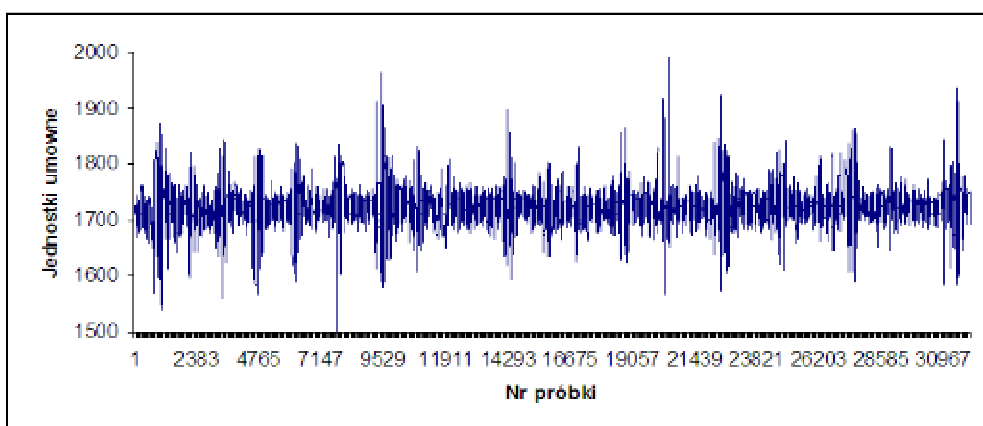
Przykładowe zapisy EHG u wybranych trzech pacjentek przed i po leczeniu fenoterolem przedstawiono na rysunkach 9, 10 (pacjentka 1), 11, 12 (pacjentka 2) oraz 13 i 14 (pacjentka 3).



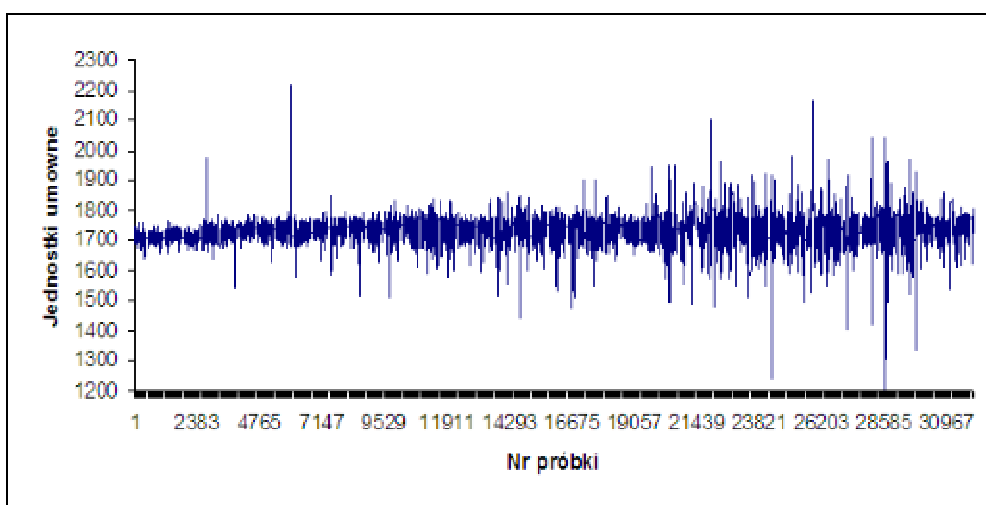
Rycina 9. Przykładowy zapis EHG przed podaniem fenoterolu u pacjentki 1



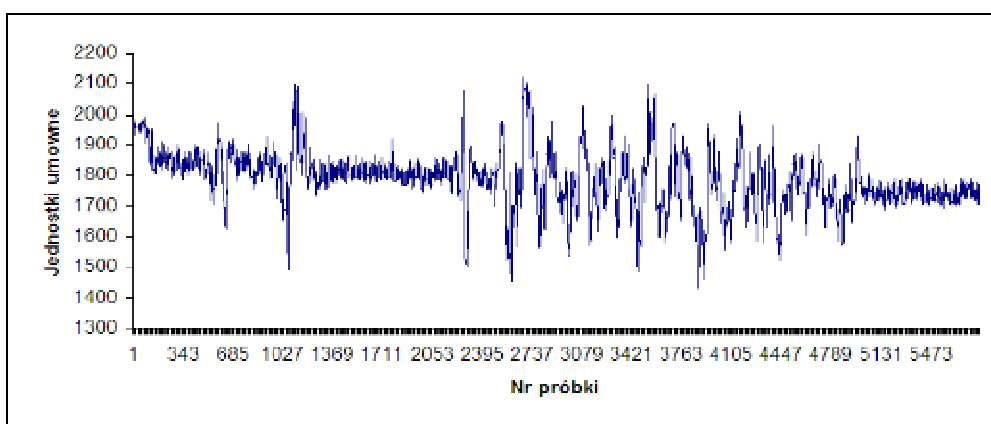
Rycina10. Przykładowy zapis EHG po podaniem fenoterolu u pacjentki 1



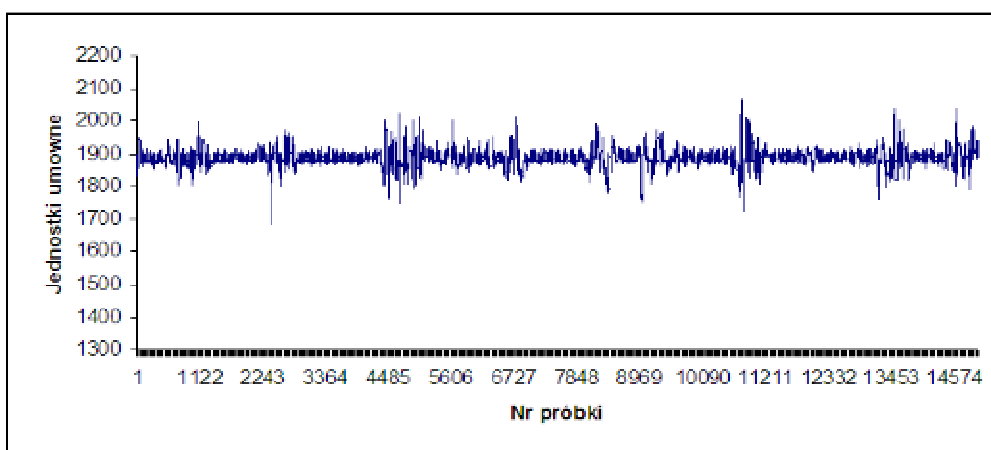
Rycina 11. Przykładowy zapis EHG przed podaniem fenoterolu u pacjentki 2



Rycina 12. Przykładowy zapis EHG po podaniu fenoterolu u pacjentki 2



Rycina 13. Przykładowy zapis EHG przed podaniem fenoterolu u pacjentki 3



Rycina 14. Przykładowy zapis EHG po podaniu fenoterolu u pacjentki 3

U pozostałych 52 ciężarnych mechaniczna aktywność macicy była obserwowana na tokogramie, natomiast w zapisie elektrohisterograficznym jej bioelektryczna aktywność, o ile była obecna, nie przekraczała poziomu szumów. Elektrohisterogramy przed i w trakcie terapii wyglądały bardzo podobnie i nie dawało się wyróżnić wahań ich amplitudy odpowiadających czynności skurczowej macicy. Nie było też wyraźnej reakcji na zastosowane leczenie.

## 5. Dyskusja

Tokodynamometryczne badania aktywności skurczowej potwierdzają znany fakt, że macica przez cały okres ciąży wykazuje aktywność mechaniczną. Jej intensywność narasta w sposób dość powolny tak, aby w końcowym okresie ciąży umożliwić dokonanie się porodu. Nie oznacza to jednak, że zdolność ta nie może pojawić się wcześniej, prowadząc w rezultacie do porodu przedwczesnego.

Identyfikacja ciężarnych zagrożonych porodem przedwczesnym prowadzona na podstawie danych epidemiologicznych umożliwia objęcie wzmożonym nadzorem położniczym zaledwie ok. 40 - 60 % kobiet z grupy wysokiego ryzyka przedwczesnego zakończenia ciąży. Pozostała ich część rodzi przed wyznaczonym terminem nie będąc świadoma zagrożenia. Około 40% przedwczesnych zakończeń ciąży spowodowanych jest przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, a około 30% to wynik działalności lekarskiej wynikającej z powikłań ciąży takich, jak nadciśnienie indukowane ciążą, krwawienia i ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Pozostałe 30% spowodowane jest spontanicznymi porodami przedwczesnymi i w tej grupie dostrzega się główne potencjalne źródło zmniejszenia odsetka wcześniactwa. Możliwość wydłużania czasu trwania ciąży wiąże się głównie z wczesnym rozpoznaniem zagrożenia i szybkim wdrożeniem terapii tokolitycznej. Pierwsze objawy zagrażającego porodu przedwczesnego są zwykle miernie nasilone i często bagatelizowane przez ciężarne. Dowiedziono, że przy wykorzystaniu uznanych obecnie kryteriów rozpoczęcia porodu przedwczesnego, tj. skurcze macicy 4/20 min lub 8/60 min, pęknięcie błon płodowych czy znaczne (o 80%)

skrócenie części pochwowej szyjki macicy, można wydłużyć czas trwania ciąży o zaledwie tydzień [71]. Daje to wprawdzie czas na stymulację dojrzewania płuc płodu, jednak należy domniemywać iż tokoliza byłaby skuteczniejsza, gdyby w wybranych przypadkach została zastosowana w chwili pojawienia się najwcześniejszych objawów nasilania się aktywności skurczowej macicy. Stąd też wciąż obserwuje się zapotrzebowanie na nowe, czulsze i powszechniej dostępne metody pozwalające odpowiednio wcześniej rozpoznać zagrażający poród przedwczesny.

Wyniki wieloletnich obserwacji oparte na anamnezie położniczej nie rozwiązują problemu. Brak jest także powszechnie dostępnych procedur i narzędzi miarodajnej oceny aktywności skurczowej macicy mogących prowadzić do stwierdzenia, iż istotnie jest ona nasiloną, lub nie. Nie można więc w sposób nieinwazyjny obserwować zmian tej aktywności w czasie ciąży [141,179]. Przed laty podjęto w Stanach Zjednoczonych akcję domowego monitorowania aktywności skurczowej macicy, samodzielne badania tokodynamometryczne (ang. Home Uterine Activity Monitoring) miały wykrywać objawy porodu przedwczesnego. Badania pacjentek były zdalnie przekazywanego centrum obliczeniowego, a decyzję o ewentualnej interwencji podejmowano wyłącznie w oparciu o uzyskane wyniki. Okazało się, że ta metoda jest niezadowolająca. Uzyskano czas przedłużenia ciąży zaledwie o pół tygodnia w porównaniu z grupą kontrolną kobiet nie objętą tym programem. Jest to ważny argument przemawiający za poglądem, że metoda ta jest zawodna w określaniu, czy obserwowane makroskopowo skurcze macicy mają charakter typowy dla fizjologicznej ciąży, czy zapowiadają poród przedwczesny [130,134,152,170].

Wielokrotnie obserwowane niepowodzenia w stosowaniu tokolityków, a znacznie lepsze rezultaty uzyskiwane przy stosowaniu tokolizy równocześnie z antybiotykoterapią pozwoliły przypuszczać, iż etiologia porodu przedwczesnego ma źródło także w subklinicznych zakażeniach [131,146,150,171,176]. Obserwacje i badania potwierdziły związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy obecnością nacieków zapalnych w strukturach jaja płodowego a wystąpieniem porodu przedwczesnego [171]. W badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby przy zastosowaniu ampicyliny i placebo pozytywny wpływ antybiotykoterapii na efektywność terapii tokolitycznej [131].

Wyniki niektórych programów badawczych potwierdziły, że bakteryjne zapalenie pochwy dotyczy od 10 do nawet 40% ciężarnych. Oczywistym wydaje się fakt, że ich identyfikacja oraz wynikające z tego faktu leczenie mogłoby spowodować zmniejszenie ilości porodów przedwczesnych [23]. Co więcej, wyniki niektórych prac sugerują, że również w fizjologicznym procesie przygotowania macicy do prawidłowego porodu pojawiają się nacieki leukocytarne w szyjce macicy i błonach dolnego bieguna jaja płodowego [171].

Wiedza ta sprawiła, że rozpoczęto intensywne poszukiwanie swoistych markerów opartych na identyfikacji mediatorów stanu zapalnego w surowicy ciężarnej, płynie owodniowym i wydzielinie pochwowej. Za najczulszy z nich, jak dotąd, przyjmuje się interleukinę-6 - cytokinę wytwarzaną przez limfocyty T i B, fibroblasty, monocyty, makrofagi i komórki śródbłonka naczyń w odpowiedzi na zakażenie. Jej stężenie powyżej 1500 pg/ml w płynie owodniowym oznacza nieodwołalne wystąpienie porodu przedwczesnego [133,145].

Trzeba jednak podkreślić, że trudność techniczna testu, oraz inwazyjność metody wyklucza jej wykorzystanie jako badania przesiewowego. Niekorzystne rokowanie istnieje, gdy w drugim trymestrze ciąży stwierdza się podwyższone stężenie angiogeniny w płynie owodniowym. Angiogeneza jest jedną z reakcji tkanek na przewlekły stan zapalny, który stymuluje również zwiększoną produkcję prostaglandyn, a ta z kolei indukuje czynność skurczową macicy. Duża współzależność wzrostu poziomu angiogeniny ze skróceniem czasu trwania ciąży jest pośrednim potwierdzeniem teorii o wpływie utajonego zapalenia dróg rodnych na wystąpienie porodu przedwczesnego [108,178].

Wcześniejszego zakończenia ciąży można się spodziewać również wtedy, gdy w surowicy krwi ciężarnej wystąpiła infekcja, którą potwierdza poziom mediatorów zapalenia. U kobiet rodzących przedwcześnie stwierdzano podwyższone stężenia interleukiny-6, białka C-reaktywnego, ferrytyny i neopteryny. Neopteryna produkowana jest przez monocyty i makrofagi płodu. Stężenie neopteryny w surowicy ciężarnej rośnie fizjologicznie wraz ze wzrostem zaawansowania ciąży, niestety jednak znacząco zwiększa się także w pełnoobjawowych infekcjach [180].

W wydzielinie pochwowej znaleziono biochemiczne markery zagrażającego porodu przedwczesnego. Najczulszy z nich to prolaktyna szyjkowa, której wykrycie stanowi najwcześniejszą oznakę wyzwiania się przedwczesnej czynności skurczowej macicy typu porodowego [106,120].

Wysoka cena testu opartego na detekcji prolaktyny szyjkowej sprawia, że jego powszechne użycie jest problematyczne.

Duże nadzieje wiązano z testem opartym o wykrywanie fibronektyny płodowej w wydzielinie pochwowej. Wyniki kontrolowanych badań przydatności oceny stężenia fibronektyny płodowej w wydzielinie pochwowej do wykrywania ciężarnych zagrożonych porodem przedwczesnym okazały się zaskakujące [80,98,107]. Dowiedziono, że ujemny wynik tego testu charakteryzuje wysoka czułość i specyficzność w określaniu, które ciężarne nie są zagrożone porodem przedwczesnym. Niestety wynik dodatni nie pozostaje w jednoznacznym związku z dalszym przebiegiem ciąży.

Diagnostyka zagrażającego porodu przedwczesnego prowadzona za pomocą tradycyjnego badania palpacyjnego jest w praktyce wymaga zbyt dużo czasu. Dostępne badaniu objawy, takie jak skracanie się szyjki macicy, rozwieranie się ujścia wewnętrznego i zwiększone napięcie mięśnia macicy, pojawiają się zwykle późno, w fazie znacznego zaawansowania patomechanizmów prowadzących do porodu. Badanie manualne jest zatem mało efektywne. Obecnie stosowana aparatura diagnostyczna również nie spełnia wszystkich oczekiwań w tym zakresie. Na przestrzeni lat obserwuje się znaczny postęp w technikach rejestracji czynności serca płodu, natomiast konstrukcja czujników tokodynamometrycznych pozostaje praktycznie bez zmian. W ten sposób współcześnie brak jest dobrego narzędzia do prognozowania i przewidywania porodu przedwczesnego.

Badaniem diagnostycznym, które umożliwia obiektywną ocenę makroskopową postępujących zmian morfologii szyjki macicy jest ultrasonografia. Badania potwierdziły, że istnieją objawy, które zapowiadają przedwczesne zakończenie ciąży. Są nimi: skracanie się części pochwowej szyjki macicy, poszerzenie ujścia wewnętrznego szyjki macicy, oraz skracanie się kanału szyjki macicy pod wpływem ucisku na dno macicy [23,31,79,99].

Istnieje jednak rozbieżność poglądów dotyczących sposobu diagnozowania powyższych objawów. Niektórzy położnicy uznają, że ręka jest czulszym narzędziem niż endowaginalna sonda ultrasonografu, są bowiem okoliczności w których uwidocznienie szyjki macicy głowicą brzuszną jest niemożliwe [30,78]. W rzeczywistości obie wymienione metody pozwalają na obserwację postępu zmian w szyjce macicy, jednak należy sobie uświadomić, że badanie manualne dotyczy tylko jej części pochwowej. Doświadczonemu

położnikowi pozwala jednak ocenić spoistość szyki macicy, co ma istotne znaczenie dla przewidywania dalszego rozwoju ciąży. Nowoczesny aparat ultrasonograficzny, pomimo ciągłego obniżania cen sprzętu medycznego, nadal pozostaje kosztowny, a przeszkolenie wykwalifikowanego personelu medycznego do obsługi urządzenia stanowi dodatkowe problemy. Nie ulega jednak wątpliwości, że u niektórych pacjentek badanie sonograficzne jest niezbędne. Lams i współpracownicy [97] stwierdzili, że długość części pochwowej szyki macicy poniżej 3cm prowadzi do porodu przed 35 tygodniem ciąży, a jej długość poniżej 2cm jednoznacznie prognozuje nieskuteczność tokolizy. Równie niekorzystnym objawem jest uwidocznienie lejkowatego uwypuklenia się worka owodniowego w rozwierające się ujście wewnętrzne co pozwala planować procedury terapeutyczne. Metoda ta nie nadaje się jednak do stosowania w badaniach przesiewowych i nie może być wiarygodnym źródłem informacji o gotowości skurczowej mięśnia macicy. Daje ona dość wysoki procent fałszywie dodatnich rozpoznań – ok. 75 % ciężarnych z rozpoznaniem sonograficznie skróceniem szyki macicy rodzi w terminie [58,100,137].

Jednopunktowa tokodynamometria również nie jest metodą idealną, ponieważ podaje informację o ciśnieniu w jamie macicy uśrednionym zarówno w czasie, jak i przestrzeni. Na jej podstawie nie możemy określić, czy w czasie porodu fala skurczowa rozchodzi się prawidłowo od dna macicy w kierunku cieśni, czy odwrotnie, co może skutkować brakiem postępu porodu, pomimo mierzalnej w zapisie KTG czynności skurczowej. Nie nadaje się też do prognozowania, co do dalszego zachowania się poziomu aktualnie stwierdzanej aktywności skurczowej macicy. Ograniczenia tej metody w szczególności dotyczą diagnostyki i monitorowania terapii porodu przedwczesnego. Bardzo często terapia tokolityczna, mająca wiele skutków ubocznych dla zdrowia płodu i pacjentki, wdrażana jest prewencyjnie. Jednopunktowa rejestracja potencjałów czynnościowych macicy analizowanych wyłącznie pod kątem ich amplitudy i czasu trwania jest w diagnostyce patologii aktywności skurczowej tego narządu niewystarczająca. Jednym z podstawowych problemów z przełożeniem bioelektrycznej aktywności mięśnia macicy na jego aktywność mechaniczną leżą właściwości błonowe mięśniówki gładkiej. Skurcze macicy o różnej intensywności i czasie trwania występują przez całą ciążę, a to, czy ich siła przekracza granice bezpieczeństwa utrzymania ciąży zależy tylko od obszaru,

na którym skurcz może się szerzyć. Brak synchronizmu aktywności włókien mięśniowych w ścianie macicy w przebiegu fizjologicznej ciąży nie powoduje zmian w funkcjonowaniu aparatu zamykającego ujście kanału szyjki [70].

Nieco dokładniejszą, ale bardziej skomplikowaną do wykonania metodą monitorowania czynności skurczowej macicy jest tokografia wewnętrzna. Jej podstawową zaletą jest możliwość pomiaru zarówno napięcia podstawowego wytwarzanego przez mięsień macicy, jak i ciągłego monitorowania siły skurczu w bezwzględnych jednostkach ciśnienia. Obiektywnie oceniać można w ten sposób wszystkie parametry akcji skurczowej macicy. Wadą metody jest konieczność wprowadzenia cewnika do jamy macicy, co najczęściej odbywa się drogą pochwową i stwarza pewne ryzyko dla rodzącej i płodu. Cewnik stanowi też potencjalną drogę dla wstępującej infekcji, stanowiąc o ograniczeniu możliwego czasu stosowania tokografii wewnętrznej. Zrozumiałym jest, że technika ta nie nadaje się do wykrywania i monitorowania stanu zagrożenia porodem przedwczesnym. Oceniana przy jej pomocy aktywność skurczowa macicy przedstawiona jest w sposób uśredniony w czasie, jako sumaryczne ciśnienie wytwarzane w jamie macicy przez jej ścianę. Mięsień macicy nie wykazuje jednak czynnościowej izotropii i w uśrednianie rezultatów jego aktywności ogranicza rzeczywiste możliwości poznawcze metody. Rozszerzyć je można tylko na drodze wprowadzenia do ściany macicy systemu czujników ciśnienia – podobnie jak uczynił to wspomniany we wstępie Caldeyro-Barcia [18,19,20]. W odniesieniu do ciężarnej macicy człowieka możliwość ta pozostaje jednak tylko czysto teoretyczną.

Alternatywą do przedstawionych powyżej metodą wykrywania porodu przedwczesnego wydaje się elektrohisterografia. W związku z tym, że czynność mechaniczna macicy jest wtórna do czynności elektrycznej, badanie elektrohisterograficzne powinno być wyjątkowo efektywne w wykrywaniu porodu przedwczesnego. Pierwsze zapisy potencjałów komórki mięśnia macicy uzyskali Bode w 1931 [102] oraz Dill i Maiden w 1946 [45]. Nieinwazyjnych rejestracji potencjałów czynnościowych macicy w przebiegu porodu fizjologicznego dokonał Larks w 1957 [101,102]. uzyskując dwufazowy sygnał, którego kształt próbował kojarzyć z obserwowanym klinicznie postępem porodu. Kształt ten, jak dowiedziono w późniejszych badaniach, był jednak skutkiem zastosowania wzmacniacza z filtrem dolnoprzepustowym eliminującym częstotliwości powyżej 1Hz. Zauważono, że w tym właśnie zakresie



częstotliwości lokalizują się składowe pochodzące od rozciągania skóry brzucha w czasie skurczów macicy i silnie rzutują na kształt obserwowanej krzywej potencjału czynnościowego. Problem z doбором odpowiedniego pasma częstotliwości wynika z chęci uzyskania jak najwierniejszego zapisu aktywności elektrycznej macicy i jednoczesnego wyeliminowania jak największej ilości artefaktów pochodzących z innych narządów. W zależności od sposobu dokonywania analizy widmowej podawane w piśmiennictwie pasmo częstotliwości składowych elektrohisterogramu wynosi u większości badaczy 0,34 - 1Hz [113,56]. Maner i Garfield [113] motywowali to eliminacją znacznej części zakłóceń pochodzących z układu oddechowego, krążenia i mięśni szkieletowych, które są trudne do izolacji i analizy. Według tych autorów wybór takiego pasma zmniejszył w zdecydowany sposób ilość błędów w interpretacji sygnału EHG. Euliano i wsp. [51] zaproponowali nawet analizę jeszcze węższego przedziału częstotliwości (0,4 - 0,8 Hz.), co miało się wiązać z możliwością uzyskania jeszcze wierniejszego zapisu EHG. W przeprowadzonych w pracy badaniach do analizy aktywności elektrycznej macicy stosowano zapisy uzyskane w zakresie od 0,05 – 5 Hz.

Większość badaczy uważa obserwowane w zapisach fluktuacje izolinii jako artefakty (Steer i Hertsch 1950, Sureau 1965) [164,165]. W przedstawionych przez nich wynikach badań należy podkreślić fakt, że analizę widmową przeprowadzano w odniesieniu do całego zarejestrowanego przebiegu, nie zwracając uwagi na to, iż zawartość poszczególnych składowych widma zmienia się w czasie rejestracji. W ten sposób uzyskane zawierały znaczne uśrednienie informacji zawartych w elektrohisterogramie. Właściwej z merytorycznego punktu widzenia oceny gęstości widma mocy fragmentów elektrohisterogramu odpowiadających poszczególnym skurczom macicy dokonali dopiero Mansour i wsp. [114,115] manualnie dokonując selekcji okresów sygnału na podstawie obserwacji ciśnienia wewnątrzmacicznego. W opracowaniu wyników badań selekcję fragmentów przeprowadzano automatycznie, co umożliwiło zachowanie tych samych warunków doboru danych do analizy widmowej i w konsekwencji miarodajne porównywanie danych pochodzących z kolejnych sesji rejestracji elektrohisterogramów.

Przełomowymi okazały się prace Wolfs`a i van Leuween`a (1979) w których stwierdzili istnienie korelacji czasowej pojawiania się salw potencjałów czynnościowych i zmian ciśnienia w jamie macicy [183].

Dodatkowo, zastosowanie wieloodprowadzeniowej inwazyjnej elektrohisterografii umożliwiło im oszacowanie prędkości rozchodzenia się pobudzenia w mięśniu macicy na ok. 20mm/s. W Polsce prace o podobnej wartości zaprezentowali Laudański i Kostrzewska (tkanki zwierzęce) oraz Czekanowski [35]. Ich badania umożliwiały identyfikację pojawiania się potencjałów czynnościowych w określonym czasie i pomiar ich amplitudy. Te fundamentalne badania z przyczyn czysto technicznych nie mogły jednak przynieść oczekiwanych rezultatów. Koncentrowały się one na stwierdzeniu obecności bioelektrycznej aktywności macicy i próbach jej wykorzystania wprost, jako wyznacznika intensywności mechanicznej aktywności tego narządu. W późniejszych badaniach, stwierdzono jednak, że próby klasyfikacji elektrohisterogramów na podstawie amplitud salw potencjałów czynnościowych są nieskuteczne (Steer 1954) [164].

Ściana macicy zbudowana jest z mięśniówki gładkiej, w której większość procesów elektrofizjologicznych zachodzi bardzo powoli uniemożliwiając wizualną ocenę zapisu jej potencjałów czynnościowych. Pomimo, że potencjały te są względnie łatwo rejestrowane, co zaprezentowano w wielu pracach naukowych nie udało się zastosować powyższych spostrzeżeń w praktyce klinicznej [50,54,61,122,126]. Pomimo znacznego zapotrzebowania nie powstało jak dotąd urządzenie mogące znaleźć powszechne zastosowanie. Przyczyną tego stanu rzeczy jest najprawdopodobniej konieczność jednoczesnego w czasie i przestrzeni rozpatrywania zjawisk elektrofizjologicznych zachodzących w ścianie macicy. Dopiero wówczas może stać się możliwym skuteczne śledzenie zachowania się aktywności tego narządu, jednak w tym celu niezbędne jest zastosowanie cyfrowych metod akwizycji i analizy sygnałów. Metody te, a zwłaszcza niezbędne do ich szerokiego zastosowania tanie i przede wszystkim szybkie mikrokomputery są szeroko dostępne dopiero od niedawna [61].

Badanie zjawisk bioelektrycznych zachodzących w ciężarnej ludzkiej macicy utrudnia dodatkowo fakt istnienia niewielkiej ilości rzetelnych publikacji dotyczących tego tematu. Zdecydowana większość prac badawczych w tym przedmiocie przeprowadzana była na zwierzętach, a nieliczne doniesienia o rezultatach nieinwazyjnej elektrohisterografii wykonywanej u kobiet ciężarnych dotyczą kilku zaledwie ostatnich lat i dotyczą bardzo ograniczonych grup liczących po kilka przypadków (Marque 1986, Gondry 1992) [65,66,117].

Pojawiały się również doniesienia, iż w ciąży macica ludzka nie przejawia aktywności bioelektrycznej, bądź że potencjały rejestrowane na powierzchni brzucha ciężarnej nie zawierają potencjałów czynnościowych macicy. Obszerniejsze opracowania wyników badań nad właściwościami porodowych elektrohistogramów (Marque 1986, Pajntar 1991) [117,138], szczególnie opublikowane w latach wcześniejszych mają charakter głównie informacyjny. Stwierdzono (Marque i Pajntar 1996), iż zmiana ciążowej aktywności macicy w aktywność obserwowaną w przebiegu porodu skojarzona jest z przesunięciem widma mocy elektrohistogramu w stronę wyższych składowych. Średni czas trwania porodowej salwy potencjałów czynnościowych wynosi od 40 (Wolfs) [183] do 60 sekund (Planes, Devedeux) [45].

Amplituda sygnału elektrohistograficznego na powierzchni powłok brzucha wynosi około 0,1 – 2mV i jest silnie zmienna osobniczo (Lopes i wsp.) [53]. Wielu autorów sugeruje brak w macicy obszaru predysponowanego do generowania rytmu skurczów całego narządu, co wydają się potwierdzać badania Duchene i wsp. [46,47] przeprowadzone metodami inwazyjnymi u małych naczelnych. Elektryczna i mechaniczna aktywność macicy występują w przebiegu porodu synchronicznie, a wyładowania salw potencjałów czynnościowych stwierdza się głównie w czasie narastania skurczu. Pajntar stosował jednoczesną rejestrację elektrohistogramów z powłok brzucha i z szyjki macicy [138,139]. Analizował dane pochodzące z 45 sesji rejestracji u 28 pierwiastek. W większości przypadków obserwował on bioelektryczną aktywność macicy pojawiającą się synchronicznie w odprowadzeniach z powłok i z szyjki, a także synchronicznie ze skurczami macicy. W pojedynczych jednak przypadkach bioelektryczna aktywność z szyjki nie była zgodna w czasie z aktywnością rejestrowaną z powłok.

Elektrohistogramy uzyskane przy pomocy metod nieinwazyjnych reprezentują sumę bioelektrycznej aktywności poszczególnych komórek macicy. To przestrzenne sumowanie powoduje wzrost amplitudy rejestrowanego sygnału, towarzyszy mu jednak efekt dolnoprzepustowej filtracji. Efekt ten był wielokrotnie badany i modelowany w stosunku do mięśni poprzecznie prążkowanych. W przypadku macicy, z powodu niskich częstotliwości składowych sygnału użytecznego ma on prawdopodobnie niewielkie znaczenie, jako że dotyczy częstotliwości powyżej 100Hz. Badania u zwierząt doświadczalnych (*Macaca fascicularis*) przeprowadzili w tym

kierunku Mansour i Devedeux [115,116] analizując zarejestrowane metodą inwazyjną potencjały czynnościowe odpowiadające 12 skurczom, podczas których dokonywano jednoczesnej rejestracji przy pomocy elektrod zewnętrznych. Wykazali oni niezmiennosc parametrów widma elektrohisterogramów uzyskanych obiema metodami, co potwierdza teoretyczne założenia klinicznej użyteczności nieinwazyjnej elektrohisterografii. Dodatkowo uważa się także (de Luca) [43], iż rejestrowana przez zewnętrzne elektrody bioelektryczna aktywność macicy będąca rezultatem przypadkowego sumowania aktywności poszczególnych włókien mięśniowych ma te same właściwości spektralne, co aktywność pojedynczego włókna rejestrowana w skali mikroskopowej. Bardzo istotne jest tu podkreślenie przypadkowości, dane doświadczalne dostarczają bowiem dowodów na pojawianie się pewnego determinizmu we właściwościach bioelektrycznej aktywności macicy wobec zbliżającego się porodu.

Na przestrzeni lat stosowano wiele metod akwizycji i analizy sygnału elektrohisterograficznego mających na celu jego ilościową ocenę. Na przeszkodzie w porównywaniu danych będących rezultatem różnych prac badawczych stoi jednak całkowity brak w tej dziedzinie standardów. Z teoretycznych rozważań wynika, że wobec braku układu bodźco-przewodzącego w macicy kształt fali jej potencjałów czynnościowych będzie zmienny. Dlatego zrezygnowano w przypadku tego narządu ze stosowania unipolarnej elektrody, która jest bardzo wrażliwa na zakłócenia. Steer [164,165,166] na podstawie wyników badań własnych opracował teorię wyjaśniającą kształt fali potencjału indukowanego w elektrodzie rejestrującej przemieszczaniem się czoła fali depolaryzacji. Teoria ta potwierdzona została przez niektóre eksperymenty, których wyniki nie znalazły jednak praktycznego zastosowania, bowiem w przypadku ciężarnej macicy zastosowanie unipolarnej elektrody jest co najmniej utrudnione. Elektroda taka miała zapewniać, jak np. kończynowe odprowadzenie w EKG przestrzenne, wynikające z odległości od badanego narządu sumowanie jego potencjałów czynnościowych. W odniesieniu do macicy w końcowym okresie ciąży i podczas porodu unipolarna elektroda takiej roli nie spełnia, prowadząc dodatkowo do rejestracji zakłóceń ze wszystkich możliwych źródeł (skóra, pęcherz moczowy, jelita, rozciągnięta mięśni szkieletowych). Dodatkowo, dość skomplikowana ultrastruktura mięśnia macicy, pomimo obserwowanego makroskopowo

narastania jego skurczu zgodnie z tzw. zasadą potrójnego zstępowania, powoduje, że przebieg fali depolaryzacji nie jest liniowy. Dlatego też do rejestracji potencjałów czynnościowych mięśniówki macicy, zgodnie z panującymi w dziedzinach wykorzystującymi potencjały czynnościowe tendencjami zdecydowano się zastosować wzmacniacz różnicowy. Dzięki swoim własnościom silnego tłumienia sygnałów o charakterze wspólnym (większość sygnałów zakłócających) pozwala on uzyskać przebiegi o niskim poziomie szumów biologicznych. Zastosowanie bipolarnej elektrody implikuje jednak ograniczenie obszaru tkanek z którego można oczekiwać potencjałów czynnościowych do głębokości porównywalnej z odległością pomiędzy elektrodami. Rejestrowane potencjały są w tym przypadku sumą wyładowań poszczególnych komórek mięśniowych z ograniczonego obszaru macicy zlokalizowanego bezpośrednio pod parą elektrod aktywnych. Problemem zatem jest optymalny dobór wzajemnej odległości elektrod. Podawana w piśmiennictwie odległość środków elektrod wynosi 10 – 20 cm (Hon, Larks) [82,101] lub 2,5 – 5 cm (Steer, Maner [113,165]. Gondry i Marque [65,66] stosowali stałą odległość międzyelektrodową wynoszącą 5 cm.

Dyskusyjny wydaje się problem wpływu lokalizacji łożyska, oraz grubości tkanki tłuszczowej ciężarnej na wartości uzyskanych zapisów elektrohisterograficznych. Wyniki badań różnych autorów dowodzą znacznej wrażliwości parametrów sygnału elektrohisterograficznego uzyskiwanego nieinwazyjnie na konstytucję ciała i lokalizację łożyska, inni badacze natomiast nie potwierdzają tych obserwacji [71,72,78,88]. Wpływ łożyska na potencjały czynnościowe mięśnia macicy ma mocne podstawy teoretyczne – wysoka produkcja progesteronu i wywołana przez niego hiperpolaryzacja włókien mięśniowych obszaru macicy położonego pod miejscem łożyskowym może rzutować na zachowanie się potencjałów czynnościowych rejestrowanych przez elektrody położone nad łożyskiem [16,67,72,88]. Jest prawdopodobne, że rozbieżności te wynikają z zastosowania innych metod akwizycji sygnału, a także z zastosowania jednokanałowej rejestracji elektrohisterogramów. Utrudnia to porównywanie wyników zapisów EHG dla pacjentek różniących się konstytucją ciała i odmienną lokalizacją łożyska. W związku z tym w przedstawionej pracy zdecydowano o zastosowaniu stałego rozkładu elektrod u ciężarnych i porównywanie wyników badania elektrohisterograficznego wyłącznie u pacjentek u których były wykonywane. Do monitorowania

aktywności elektrycznej macicy zastosowano rozkład elektrod uzależniony od grubości powłoki brzusznej pacjentki. Tak dobrany indywidualnie dla każdej ciężarnej rozkład elektrod pozostawał niezmienny przez cały okres rejestracji zapisów EHG. Wynik pomiaru EHG analizowano osobno u każdej z pacjentek przed i po zastosowaniu terapii tokolitycznej.

Należy jednak zauważyć, że stały rozstaw elektrod nie daje żadnych korzyści podczas rejestracji ciążowych elektrohistogramów. Z prostych teoretycznych rozważań wynika, że wobec silnej wrażliwości elektrody bipolarnej na odległość od źródła sygnału, zmieniające się w przebiegu ciąży warunki jego akwizycji powodują modyfikację amplitudy sygnału użytecznego. Dodatkowo, niewłaściwie do konstytucji pacjentki dobrana elektroda bipolarna działa jak dwie elektrody unipolarne, nie tylko zmieniając kształt fali potencjału czynnościowego, ale dodatkowo stając się bardziej podatną na zakłócenia. Stąd zaproponowana przez autora pracy metoda pomiaru odległości od miejsca rejestracji sygnału do powierzchni macicy, która umożliwi pełne wykorzystanie tłumiących właściwości elektrody bipolarnej przy jednocześnie maksymalnej możliwej do uzyskania amplitudzie sygnału użytecznego. Taka metoda nieinwazyjnej rejestracji elektrohistogramów nie była dotąd przedstawiana w piśmiennictwie fachowym. Wydaje się także iż niewielkie znaczenie ma orientacja osi przechodzącej przez elektrody aktywne. Wprawdzie elektroda bipolarna preferuje fale biegnące wzdłuż swojej osi, to jednak jej przestrzenna rozdzielczość, wobec zmiennych w ciąży warunków akwizycji sygnału jest zbyt mała, by rejestrować jedynie fale z powierzchniowej warstwy włókien macicy, jak sugerują to Devedeux i Marque [45]. Bardziej istotna w kwestii miarodajności uzyskanych wyników wydaje się odległość od siebie miejsc rejestracji elektrohistogramów. Powinna być na tyle duża, by pola widzenia elektrod możliwie nie pokrywały się, co umożliwia do pewnego stopnia niezależne monitorowanie w nich bioelektrycznej aktywności macicy. Tylko wówczas, poprzez obserwację korelacji tej aktywności w czasie nieinwazyjna elektrohistografia może pozwolić na wykrywanie postępującej synchronizacji aktywności włókien mięśniowych w ścianie macicy.

Zakładając, iż fakt pojawienia się synchronizacji macicy spowodowany jest przez pojawienie się odpowiedniej ilości międzykomórkowych połączeń Andersen (1995) [2] przedstawił interesujący komputerowy model macicy jako owalnej, wydrążonej struktury złożonej z dyskretnych, obdarzonych

właściwością kurczenia się i wzajemnie komunikujących się elementów. Elementy te charakteryzowały się określonym wpływem na ciśnienie w jamie modelu i miały określony czas aktywności i refrakcji. Każdy z nich kontaktował się z ośmioma i na nie przewodził pobudzenie. Obliczone przez program krzywe ciśnienia wewnątrzmacicznego silnie zależą od rozkładu przestrzennego elementów kurczliwych oraz lokalizacji rozrusznika. Zwiększając ilość rozruszników uzyskiwali oni krzywe ciśnienia wewnątrz modelu podobne do obserwowanych w jamie macicy w przebiegu porodu przedwczesnego. Autorzy modelu wnioskuje, iż identyfikacja kierunku rozchodzenia się pobudzenia w ścianie macicy mogłaby umożliwić identyfikację przypadków, w których pomimo prawidłowej aktywności skurczowej macicy nie obserwuje się postępu porodu.

Zastosowanie ze względów technicznych jedynie dwóch kanałów rejestracji potencjałów czynnościowych macicy uniemożliwiało próby śledzenia rozchodzenia się fali depolaryzacji w jej ścianie. Przy zastosowaniu większej ilości kanałów i pod warunkiem implementacji wysoko wydajnych technik obliczeniowych teoretycznie możliwym jest śledzenie propagacji pobudzenia w ścianie macicy. Obiecujących wyników dostarczyły w tej dziedzinie prace Lammers i wsp. [95,96] przeprowadzone na skrawkach macicy szczura. Stosując matrycę elektrod był on w stanie wykrywać drogę, którą w ścianie macicy przebiega pojedynczy potencjał czynnościowy. Analizując potencjały rejestrowane przez 240 elektrod stwierdził on znaczną spontaniczną zmienność zarówno kierunku, jak i prędkości przewodzenia pobudzenia w ścianie ciężarnej macicy. Im mniejszy skrawek miometrium poddawano analizie, tym większą homogenność obserwowano w jego bioelektrycznej aktywności. Przyczynę takiego zachowania skrawków ciężarnej macicy upatruje Lammers [96] w słabo rozbudowanym, w przebiegu ciąży, systemie połączeń międzykomórkowych. Stwierdza on uderzające podobieństwo rozchodzenia się pobudzenia w ścianie macicy w 17 dniu ciąży u szczura z zachowaniem się pobudzenia w ścianie serca psa podczas migotania przedsionków. W obu przypadkach do kilkunastu pobudzeń pojawia się jednocześnie uniemożliwiający skoordynowany skurcz narządu. Wprawdzie w ścianie macicy zjawiska te zachodzą znacznie wolniej, to prawdopodobnie one są przyczyną ciążowego braku synchronizmu w mechanicznej aktywności ściany macicy. Lammers [95,96] podkreśla, że podstawowym czynnikiem umożliwiającym skuteczne

mapowanie rozchodzenia się fali, jest określenie maksymalnego czasu w którym może ona pokonać odległość pomiędzy sąsiednimi miejscami rejestracji. Czas ten musi być krótszy, niż odstęp pomiędzy kolejnymi wyładowaniami aby uniknąć nakładania się fal. Nie może być jednak zbyt krótki, by nie pominąć fal powstałych w obszarach gdzie ich bieg może być spowolniony. Czas ten przyjmowany był arbitralnie jako nieco krótszy, niż obserwowany pomiędzy kolejnymi wyładowaniami.

Do makroskopowej rejestracji potencjałów czynnościowych rozmaitych narządów w badaniach typowo stosowany jest wzmacniacz różnicowy. Dzięki swoim własnościom silnego tłumienia sygnałów o charakterze wspólnym (większość sygnałów zakłócających) pozwala on uzyskać przebiegi o niskim poziomie szumów pochodzenia biologicznego. Zastosowanie bipolarnej elektrody powoduje jednak ograniczenie obszaru tkanek z którego można oczekiwać potencjałów czynnościowych, do głębokości porównywalnej z odległością pomiędzy elektrodami [112]. W pewnym sensie jest to czynnik korzystny, tłumি bowiem dodatkowo część sygnałów zakłócających. Rejestrowane przebiegi napięciowe są jednak w tym przypadku sumą wyładowań poszczególnych komórek mięśniowych z ograniczonego obszaru macicy zlokalizowanego bezpośrednio pod parą elektrod aktywnych. Należy tu podkreślić, że bipolarna elektroda nie nadaje się do oceny aktywności elektrycznej całej macicy - aktywność elektryczna, która przy jej pomocy została zarejestrowana pochodzi głównie z tkanek położonych w najbliższym sąsiedztwie miejsca rejestracji. Dlatego zapisów elektrohisterograficznych dokonuje się często z pary elektrod przymocowanych do skóry w linii pośrodkowej ciała i oddalonych od siebie na odległość równą grubości powłoki brzusznej. Elektrode bierną podkłada się pod pośladki badanej, lub przymocowuje się do jej lewego uda. Oczekuje się w ten sposób, że główną składową elektrohisterogramu stanowić będą potencjały czynnościowe z najbardziej zewnętrznie położonej warstwy podłużnie biegnących włókien mięśniowych ściany macicy. Jak pokazało doświadczenie, z uwagi na niskie amplitudy i częstotliwości rejestrowanych sygnałów kluczową rolę w uzyskaniu niezniekształconych zapisów ma prawidłowe przygotowanie skóry brzucha przed przymocowaniem do niej elektrod. Niezbędne jest wywołanie przekrwienia łagodnie ścierną pastą, która dodatkowo usuwa wierzchnie warstwy naskórka. Zastosowane elektrody powinny mieć przewód łączący je ze



wzmacniaczem połączony na stałe, co znacznie zmniejsza ilość artefaktów pochodzenia mechanicznego. Rejestrowanym przez tokodynamometr skurczom macicy towarzyszą salwy potencjałów czynnościowych, które w rzeczywistości są rezultatem uśrednionej aktywności komórek z obszarów macicy położonych pod miejscem rejestracji. Ich amplituda sięga, w zależności od budowy ciała ciężarnej i zaawansowania ciąży do ok. 500mV.

Uzyskiwana zarówno eksperymentalnie, jak i w warunkach klinicznych wysoka w stosunku do poziomu szumów, amplituda potencjałów czynnościowych pozwala na ich zastosowanie do detekcji częstości skurczów macicy. Uzyskane w warunkach pełnej synchronizacji mięśnia macicy elektrohisterogramy charakteryzują się wysoką amplitudą salw potencjałów czynnościowych. Obserwacje te są zbliżone do podawanych przez Mansour [114,115] który badając metodami inwazyjnymi potencjały czynnościowe macicy w przebiegu porodu u naczelnych stwierdził podobne zjawisko zdające się potwierdzać zmienność lokalizacji tzw. rozrusznika. Stosował on bipolarne elektrody implantowane o zasięgu rejestracji rzędu kilku milimetrów, oddalone od siebie o kilka centymetrów. Takie warunki rejestracji nie są możliwe do uzyskania w przypadku elektrod przypadkowych przytoczonych do skóry brzucha. Zastosowanie metod rozplatania sygnałów w sytuacji, gdy pola widzenia elektrod częściowo się pokrywają powinno umożliwić śledzenie fali spustowej w warunkach nieinwazyjnej rejestracji elektrohisterogramów.

Bardzo skąpe są również w piśmiennictwie informacje o zachowaniu się bioelektrycznej aktywności macicy w okresie bezpośrednio poprzedzającym poród człowieka. Cicinelli (1996) [27] w grupie 5 ciężarnych stwierdził „odmienne zachowanie się widma potencjałów czynnościowych w przebiegu ciąży i bezpośrednio przed porodem”. Podobne dane przedstawił Reitano i wsp. (1993) [149] na podstawie analizy elektrohisterogramów uzyskanych u 4 ciężarnych w 35 - 37 tygodniu ciąży. Wstępne wyniki badań w tej dziedzinie przedstawił również Gondry opierając się na elektrohisterogramach uzyskanych podczas jednorazowych rejestracji w grupie 8 ciężarnych zagrożonych porodem przedwczesnym [65,66]. Uderzająco niewielkie grupy badanych przypadków odzwierciedlają prawdopodobnie trudności techniczne, jakie napotykali autorzy podczas prób uzyskania zapisów elektrohisterograficznych.

Elektrohisterogram zarejestrowany na powierzchni macicy przy pomocy mikroelektrod składa się z serii wyładowań potencjałów czynnościowych,

których częstotliwość jest skorelowana w fazie z mechaniczną aktywnością macicy. Jej zmiany opisać można jako modulację częstotliwości sygnału impulsowego, gdzie sygnał modulujący jest funkcją ciśnienia wewnątrzmacicznego [39]. Ten rodzaj modulacji częstotliwości, w którym nośna nie jest sinusoidalna powoduje powstanie specyficznego widma mocy, w którym składowe pochodzące z sygnału modulującego układają się wokół nośnej, jednak jej impulsowy charakter powoduje powstawanie dodatkowych harmonicznych. Znacznie utrudnia to śledzenie częstotliwości chwilowej sygnału elektrohistrograficznego w celu wykorzystania jej do detekcji aktywności macicy (Mansour) [114,115]. Jednak chociaż kształt salw potencjałów czynnościowych macicy nie jest regularny, nie pojawiają się one przypadkowo. Z powodu ogromnych trudności w zbudowaniu odpowiedniego matematycznego modelu wyjaśniającego zachowanie się bioelektrycznej aktywności macicy ilościowa ocena elektrohistrogramów jest trudna. Stosując parametryczne modelowanie układu umożliwiającego generowanie syntetycznego sygnału o rozkładzie gęstości widmowej elektrohistrogramu Duchene i wsp. stwierdzili, iż jego 6 sek. okno wymaga autoregresyjnego modelu 15 rzędu [46,47]. Oznacza to konieczność obliczenia wartości 15 zmiennych dla zamodelowania tak względnie krótkiego odcinka sygnału. Na obecnym poziomie wiedzy na temat elektrofizjologicznych właściwości ludzkiej macicy mniej skomplikowaną wydaje się być analiza właściwości samego sygnału elektrohistrograficznego, niż poszukiwanie funkcji opisujących zmienność zachowania się jego źródła, co przy 15 stopniach swobody jest niebywale trudne.

Bioelektryczna aktywność ludzkiej macicy w przebiegu ciąży była, według danych z piśmiennictwa, najrzadziej przedmiotem naukowych dociekań. Negowano nawet (Wolfs i Rottinghuis) [183] jej istnienie. Tak jednak, jak w skali makro obserwuje się tzw. skurcze Alvareza, tak na poziomie poszczególnych komórek mięśni gładkich macica nieustannie generuje pola elektryczne o niskich potencjałach [35,161]. Utrudnione w warunkach ciąży fizjologicznej szerzenie się fali depolaryzacji na sąsiadujące włókna mięśniowe jest mechanizmem zabezpieczającym przed wystąpieniem porodu przedwczesnego.

Obserwacje populacyjne sugerują, że w przypadkowo dobranej grupie ciężarnych porodu przedwczesnego można się spodziewać tylko u około co

dziesiątej z nich. U co trzydziestej przyczyną porodu przedwczesnego będzie pierwotne nasilenie się aktywności skurczowej macicy. Stąd też dla uzyskania statystycznie miarodajnego potwierdzenia swej efektywności urządzenie monitorujące bioelektryczną aktywność macicy musiałoby być szeroko dostępne.

W grupie badanej, złożonej z ciężarnych hospitalizowanych z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego nie zaobserwowano takiego porodu. Być może przyczyną była skuteczność zastosowanej terapii, lub ograniczona liczebność grupy – jednak rozpoznanie to stawiali doświadczeni klinicyści. Z drugiej strony badania kliniczne dowodzą, że skuteczna terapia tokolityczna wydłuża czas trwania ciąży średnio o około tydzień. W grupie badanej najmniej zaawansowana ciąża, w której wdrożono terapię to 26 tygodni, a żadna z ciężarnych nie urodziła przedwcześnie. Uzyskane wyniki sugerują, że w tej grupie to nie zagrażający poród przedwczesny był w istocie przyczyną hospitalizacji [71, 74].

Zagrażający poród przedwczesny trudno jest rozpoznać w jego najwcześniejszej fazie. Nawet klinicznie uchwytne aktywność skurczowa macicy wcale nie oznacza, że poród przedwczesny rzeczywiście wystąpi. Niewiele wnoszą też do rozpoznania subiektywne doznania ciężarnej. W ponad połowie badanych przypadków pomimo obecności mechanicznej aktywności macicy jej aktywność bioelektryczna nie przekraczała poziomu szumów. Wydaje się, że po części przyczyną tego faktu jest wdrażanie leczenia tokolitycznego na podstawie objawów subiektywnych niejako „na wyrost”. Jest to oczywiście podyktowane troską o szczęśliwe zakończenie ciąży i obawą przed niedodiagnozowaniem. Pomyłka we wczesnym rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego powoduje nieskuteczność jakiegokolwiek dostępnej współcześnie metody jego zahamowania. Stąd prawdopodobnie u niektórych pacjentek kierowanych na Oddziały Położnicze, zagrażający poród przedwczesny faktycznie nie występuje, a ciężarne mają wdrożone leczenie tokolityczne tylko na podstawie wywiadu klinicznego. Dodatkowo, po jego zastosowaniu subiektywne objawy często ustępują, co wcale nie oznacza, że zagrażający poród przedwczesny rzeczywiście miał miejsce.

W badanej grupie tylko u 20 pacjentek wykryto zmiany charakteru zapisu elektrohisterograficznego występujące po podaniu dożylnym fenoterolu. Trudno ten fakt wytłumaczyć niedoskonałością zastosowanej metody badawczej, która

w części przypadków daje doskonałe rezultaty. Zauważalne było zmniejszenie amplitudy sygnału i ilości salw impulsów odpowiadających czynności skurczowej macicy, co sugeruje w tych przypadkach celowość wdrożenia i skuteczność terapii tokolitycznej. U pozostałych badanych nie stwierdzono różnicy w zapisach elektrohisterograficznych przed i podczas terapii tokolitycznej. Można wnioskować, że były to przypadki, którym poród przedwczesny w rzeczywistości nie zagraża, a nasilone objawy subiektywne były powodem hospitalizacji. Jest to w pewnym sensie zrozumiałe, ponieważ ostrożność ta podyktowana jest dobrem ciężarnej, co prowadzi w części przypadków do niepotrzebnego wdrożenia terapii. Jednak jeżeli przyczyną skracania szyjki macicy jest pierwotna nadmierna aktywność skurczowa macicy, to trwać ona musi przez pewien czas nim zostanie rozpoznana. Tym samym wdrożenie leczenia może być zbyt późne. Optymalne wyniki i znaczne zmniejszenie kosztów leczenia można by osiągnąć stosując obie metody jednocześnie, modyfikując zarazem częstość powtarzania badań elektrohisterograficznych stosownie do aktualnych potrzeb i podejrzewanych zagrożeń.

Od elektrohisterogramu, jako potencjalnie zawierającego informacje o podstawach aktywności skurczowej macicy oczekuje się jednak czegoś więcej, niż tylko detekcji skurczów. Zwracają w nim uwagę widoczne w zakresie częstotliwości 0,1 - 0,25 Hz składowe spowodowane wpływem ruchów oddechowych matki na potencjały skóry brzucha. Częściowo zawierają się one w paśmie, w którym pojawiają się składowe od uśrednionych potencjałów czynnościowych mięśnia macicy. Niestety, analiza widmowej gęstości mocy wykazuje niezdolność do separacji nakładających się na siebie komponentów wynikających z różnych mechanizmów fizjologicznych. Choć w pewnych warunkach spowodowane bólem porodowym nasilenie się głębokości oddechów matki może imitować pojawienie się w potencjałów czynnościowych w elektrohisterogramie, to składowe powstałe w ten sposób zajmują wąskie pasmo, co umożliwia późniejszą kontrolę poprawności uzyskanych zapisów. Kontrola ta, a także efektywna eliminacja artefaktów pochodzenia mechanicznego jest szczególnie ułatwiona, jeśli rejestracji elektrohisterogramów dokonać jednocześnie w dwóch odległych od siebie miejscach. Spostrzeżenie to jest zgodne z doniesieniami innych autorów [27,69,70]. Potwierdza ono nie tylko koncepcję zmiennej drogi fali depolaryzacji,

ale także podważa spotykane w piśmiennictwie założenie stałej lokalizacji rozrusznika. Prawdopodobnie dopiero wielokanałowa elektrohisterografia umożliwi weryfikację wyników pionierskich prac Caldeyro-Barcii [18,19], które z przyczyn etycznych nigdy nie zostały powtórzone, a stanowią podstawę współczesnej wiedzy o porodowej aktywności macicy człowieka. Nie bez znaczenia jest też fakt, iż w pewnych warunkach ruchy oddechowe pacjentki, a także aktywność elektryczna jej serca i powolne zmiany rozkładu napięć na powierzchni skóry spowodowane poceniem się, mogą imitować pojawienie się w elektrohisterogramie fal przypominających bioelektryczną aktywność mięśnia macicy prowadząc do błędnej interpretacji klinicznej uzyskanych zapisów [68,75]. Dodatkowo, wrażliwość mięśnia macicy na bodźce mechaniczne powoduje, że niektóre czynniki (np. ruchy płodu) mogą wyzwać jego indukowaną, lokalną aktywność elektryczną, a nawet prowadzić do skurczu całego narządu. W rezultacie przeprowadzenie analizy elektrohisterogramu jest trudne i zwykle wymaga zastosowania wyszukanych technik obliczeniowych. Jest to istotną wadą elektrohisterografii pogłębianą jeszcze przez całkowity brak standardów, co komplikuje weryfikację wyników prac badawczych prowadzonych w różnych warunkach [34,69,70].

Amplituda salw potencjałów czynnościowych macicy ogromnie zależy od miejsca ich rejestracji, budowy ciała pacjentki, zaawansowania ciąży oraz osobniczych, elektrofizjologicznych właściwości mięśnia macicy. Stąd też w sposób miarodajny można dokonywać tylko porównań właściwości elektrohisterogramów uzyskanych u tej samej ciężarnej w identycznych warunkach akwizycji. Dokonane w ten sposób analizy sugerują wysoką przydatność metody do wykrywania zbliżającego się początku porodu [50]. W wykresach widma mocy elektrohisterogramów zarejestrowanych w okresie poprzedzającym spontaniczny poród, zauważalne jest przesunięcie składowych pochodzących od potencjałów czynnościowych mięśnia macicy w stronę niższych częstotliwości oraz wzrost ich amplitudy. Sugeruje to, iż porodowa aktywność skurczowa macicy nie jest spowodowana częstszymi skurczami jej włókien, ale raczej ich sprzężeniem czynnościowym. Naturalnie zdarzają się przypadki, w których rozwieranie ujścia nie pozostaje w prostej zależności od aktywności skurczowej macicy, są one jednak rzadkie, a regularna kontrola manualna stanu części pochwowej szyjki macicy pozwala je wykryć. Stąd badanie elektrohisterograficzne przeprowadzane w grupie ciężarnych

potencjalnie zagrożonych porodem przedwczesnym pozwoli wyselekcjonować przypadki o wzmożonej aktywności bioelektrycznej macicy i kontrolować zachowanie się tej aktywności tak, aby właściwie dobrać moment rozpoczęcia terapii zagrażającego porodu przedwczesnego. W ten sam sposób można również monitorować rezultaty tokolizy [71,73,76].

Kolejną bezsprzeczną zaletą elektrohisterografii jest jej całkowita nieinwazyjność. Może ona okazać się przydatną do długotrwałego, podobnie do holterowskich metod rejestracji elektrokardiogramu, monitorowania bioelektrycznej aktywności macicy. Jak dotąd nie wykazano jednoznacznie, na ile jednokanałowy elektrohisterogram może posłużyć do identyfikacji zmian stanu czynnościowego mięśnia macicy w przebiegu ciąży. Wyniki analiz zawartości informacyjnej elektrohisterogramów porodowych są jednak w tej kwestii bardzo zachęcające [13,14,69,70].

Przedstawione wyniki badań wydają się potwierdzać prawidłowość teoretycznych założeń co do przydatności opisywanej metody w praktyce klinicznej. Nieinwazyjna elektrohisterografia może być również przydatna do oceny aktywności skurczowej macicy kobiety nie będącej w ciąży. Wykorzystuje się tu część pochwową szyjki macicy, która jest częścią macicy dostępną w sposób nieinwazyjny z zewnątrz. Akwizycja z niej potencjałów czynnościowych, wprawdzie dotąd nie wychodząca poza zakres eksperymentu, ma potencjalne zastosowanie w diagnostyce i kontroli skuteczności terapii bolesnego miesiączkowania [81]. Prototypowy charakter zastosowanego urządzenia uniemożliwia, dopóki nie zostanie ono powielone, przeprowadzenie badań na szerszą skalę.

## **6. Wnioski**

1. Reakcja parametrów zapisu elektrohisterograficznego na wdrożenie terapii tokolitycznej wyprzedza jej klinicznie uchwytne efekty.
2. Praktyczne wdrożenie elektrohisterografii powinno umożliwić wczesną ocenę skuteczności terapii tokolitycznej.
3. Skuteczne działanie terapii  $\beta$ -mimetykiem powoduje zmniejszenie amplitudy sygnału elektrohisterograficznego przy praktycznie niezmiennym czasie trwania poszczególnych salw wyładowań.

4. Kliniczne rozpoznanie zagrażającego porodu przedwczesnego nie musi oznaczać istotnego zagrożenia porodem przedwczesnym.

## 7. Streszczenie

Celem pracy była analiza wpływu tokolizy na charakter bioelektrycznej czynności macicy.

Nieinwazyjne rejestracje potencjałów czynnościowych ciężarnej macicy przeprowadzono w grupie 80 ciężarnych będących pacjentkami Kliniki Zdrowia Matki i Dziecka w Poznaniu, skierowanych w oddział szpitalny z rozpoznaniem zagrażającego porodu przedwczesnego. Badania wykonywano za pomocą prototypowego urządzenia zaprojektowanego i wykonanego w ramach współpracy z Instytutem Techniki i Aparatury Medycznej w Zabrze.

Rejestracji bioelektrycznej aktywności macicy dokonywano dwa razy u tej samej ciężarnej. Badanie prowadzono przed zastosowaniem terapii tokolitycznej, oraz po spodziewanym osiągnięciu przez lek stężeń terapeutycznych w ustroju ciężarnej. Uzyskane dane elektrohisterograficzne analizowano indywidualnie u każdej z pacjentek porównując cechy zapisów uzyskanych przed i po zastosowaniu terapii tokolitycznej.

W grupie badanej liczącej 80 ciężarnych hospitalizowanych z powodu klinicznych objawów zagrażającego porodu przedwczesnego czytelne zapisy elektrohisterogramów uzyskano u 72 pacjentek. Zmiany bioelektrycznej aktywności macicy w czasie mechanicznie zarejestrowanej aktywności skurczowej zaobserwowano w 20 zapisach. U pozostałych 52 ciężarnych mechaniczna aktywność macicy była obserwowana na tokogramie, natomiast w zapisie elektrohisterograficznym jej bioelektryczna aktywność, o ile była obecna, nie przekraczała poziomu szumów.

Rejestracje elektrohisterogramów wykonano u 80 ciężarnych.

W grupie ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym, uzyskano 90% czytelnych zapisów elektrohisterograficznych.

U ciężarnych z rozpoznaniem zagrażającym porodem przedwczesnym zaobserwowano korelację bioelektrycznej aktywności macicy z jej aktywnością mechaniczną w 25% sytuacji.

Zastosowanie terapii  $\beta$ -mimetykiem w przypadkach w których możliwe było zaobserwowanie czynności bioelektrycznej macicy skorelowanej z jej aktywnością mechaniczną powoduje zmniejszenie amplitudy sygnału elektrohisterograficznego przy praktycznie niezmiennym czasie trwania poszczególnych salw wyładowań.

U około 50% pacjentek mechanicznej aktywności skurczowej macicy nie odpowiada dająca się zarejestrować, bądź niewiele przekraczająca poziom szumów jej bioelektryczna aktywność. W tych sytuacjach nie zaobserwowano wyraźnej reakcji na zastosowaną terapię tokolityczną.

Brak zauważalnego wpływu terapii tokolitycznej na bioelektryczną aktywność macicy u około 50% pacjentek oraz nie wystąpienie porodu przedwczesnego w całej grupie badanych może świadczyć o tym, że rozpoznanie zagrażającego porodu przedwczesnego niekoniecznie oznacza istotne zagrożenie porodem przedwczesnym.

## 8. Piśmiennictwo

1. ACOG Committee Opinion Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;291:93-94
2. Andersen HF, Barclay ML : A Computer Model of Uterine Contractions Based on Discrete Contractile Elements. *Obstet Gynecol*, 1995 ; 86 : 108
3. Barclay ML, DeHart W, Mercer JE : Wave-form analysis of intrauterine pressure curves with methods and models developed in cardiac research. *Am J Obstet Gynecol*, 1977 ; 128 : 242
4. Basha T, Scott RN, Parker PA, Hudgins BS : Deterministic components in the myoelectric signal. *Med Biol Eng Comput*, 1994 ; 32 : 233
5. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA : Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology*, 1998 ; 9 : 279
6. Binienda Z, Massmann A, Mitchell MD, Gleed RD, Figueroa JP, Nathanielsz PW : Effect of food withdrawal on arterial blood glucose and plasma 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2a</sub> concentrations and nocturnal myometrial electromyographic activity in the pregnant rhesus monkey in the last third of gestation : A model for preterm



- labor. Am J Obstet Gynecol, 1989 ; 160 : 746
7. Bisits, A, Madsen, G Randomized Nitric Oxide Tocolysis Trial Cerlage Trial NY 2000
  8. Bokstrom H, Wiqvist N : Prostaglandin release from human cervical tissue in the first trimester of pregnancy after preoperative dilatation with hy-groscopic tents. Prostaglandins, 1995 ; 50 : 179
  9. Bręborowicz G.: (red.) Ciąża wysokiego ryzyka. Poznań. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. 2000 (str. 111-128)
  10. Broman H : A note on the noninvasive estimation of muscle fiber conduction velocity. IEEE Trans Biomed Eng, 1985 ; 29 : 341
  11. Brosen JJ, de-Souza NM, Barker FG : Uterine junctional zone: function and disease. Lancet, 1995 ; 346 : 558
  12. Bryant WM, Oreenwell JE, Weeks PM : Alterations in collagen organization during dilatation of the cervix uteri. Surg Gynecol Obstet, 1968 ; 126 : 27
  13. Buhimschi C, Boyle MB, Saade OR, Garfield RE : Uterine activity during pregnancy and labor assessed by simultaneous recordings from the myometrium and abdominal surface in the rat. Am J Obstet Gynecol, 1998 ; 178 : 811
  14. Buhimschi C, Garfield RE : Uterine contractility as assessed by abdominal surface recording of EMG activity in rats during pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1996 ; 174 : 744
  15. Burger M, Weber-Rössler T, Willmann M : Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997 ; 9 : 188
  16. Cabral R, Gutierrez M, Fernandez AI, Cantabrana B, Hidalgo A : Progesterone and pregnanolone derivatives relaxing effect on smooth muscle. Gen Pharmacol, 1994 ; 25 : 173
  17. Calder AA : Prostaglandins and biological control of cervical function. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1994 ; 34 : 347
  18. Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ : Physiology of the uterine contraction. Clin Obstet Gynecol, 1960 ; 3 : 386
  19. Caldeyro-Barcia R, Alvarez H : Uterine contractility. J Obstet Gynaecol Br Emp, 1952 ; 59 : 646

20. Caldeyro-Barcia R, Alvarez H, Poseiro JJ : Normal and abnormal uterine contractility in labour. *Triangle*, 1955 ; 2 : 41
21. Challis RE, Kitney RI : Biomedical signal processing (in four parts) Part 2 The frequency transforms and their inter-relationship. *Med Biol Eng Comput*, 1991 ; 29 : 1
22. Challis RE, Kitney RI : Biomedical signal processing (in four parts) Part 3 The power spectrum and coherence function. *Med Biol Eng Comput*, 1991 ; 29 : 225
23. Chamberlain G. : Epidemiology and Aetiology of the Preterm baby. *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 11, 297-314.
24. Chow L, Lye SJ : Expression of the gap junction protein connexin 43 is increased in the human myometrium toward term and with the onset of labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1994 ; 170 : 788
25. Chung TKH, Haines CJ, Kong D, Woo WK, Rogers MS : Transvaginal sonography in the diagnosis and management of cervical incompetence. *Gynecol Obstet Invest*, 1993 ; 36 : 59
26. Chwalisz K, Garfield RE : New molecular challenges in the induction of cervical ripening: Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Human Reproduction* 1998 ; 13 : 101
27. Cicinelli E, Kirchner M, Antolini R, Ventura G, Carbonara I, Schonauer S : Transabdominal recording of the electrical activity of the human pregnant uterus. *Proceedings of the 2nd World Congress of Perinatal Medicine*, 1993 : 551
28. Coleman HA, Parkington HC : Propagation of electrical and mechanical activity in uterine smooth muscle: a functional role for stretch-sensitive channels. *Jpn J Pharmacol*, 1992; 58 Suppl 2 : 369P
29. Colton T, Kayne H, Zhang Y, Heeren T : A meta-analysis of home uterine activity monitoring. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 173 : 1499
30. Cook CM, Ellwood DA : A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultra-sound. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996 ; 103 : 16
31. Copper RL, Godenberg RL, Dubard MB, Hauth JC, Cutter GR : Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks' gestation: Prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 172 : 666

32. Creasy RK : Preterm birth prevention: where are we ?. Am J Obstet Gynecol, 1993 ; 168(4) : 1223
33. Csapo AI, Takeda H : Effect of progesterone on the electric activity and intrauterine pressure of pregnant and parturient rabbits. Am J Obstet Gynecol, 1965 ; 91(2) : 221
34. Csapo AI, Takeda H : Electrical activity of the parturient human uterus. Nature, 1963 ; 200 : 68
35. Czekanowski R : Czynność skurczowa macicy w perinatologii Wydawnictwo "Białowieża" Białystok 1992
36. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 419-24.)
37. Danforth DN : The morphology of the human cervix. Clin Obstet Gynecol, 1983 ; 26 : 7
38. Danforth DN, Vies A, Breen M, Weinstein HG, Buckingham JC, Manalo P : The effect of pregnancy and labor on the human cervix: changes in collagen, glycoprotein and glycosaminoglycans. Am J Obstet Gynecol, 1986 ; 120 : 641
39. Daniel EE, Bardakjian BL, Huizinga JD, Diamant NE : Relaxation oscillator and core conductor models are needed for understanding of GI electrical activities [editorial]. Am J Physiol, 1994 ; 266(3 Pt 1) : G339
40. Daniel EE, Sarna S : Generation and conduction of activity in smooth muscle. Ann R Pharm, 1978 ; 18 : 145
41. Danysz A.: Monografia „Partusisten-farmakologia i klinika”. Materiały sympozjum na temat partusistenu. Warszawa 1978 :7
42. Darconza G, Paradiso S, Trentadue R, Tauro M : Electrical activity of the human uterus in vivo in the phases of the menstrual cycle. Clin Exp Obstet Gynecol, 1990 ; 17 : 171
43. De Luca CJ : Physiology and mathematics of myoelectric signals. IEEE Trans Biomed Eng, 1979 ; 26 : 313
44. Demianczuk N, Towell ME, Garfield RE : Myometrial electrophysiologic activity and gap junctions in the pregnant rabbit.

- Am J Obstet Gynecol, 1984 ; 149 : 485
45. Devedeux D, Marque C, Mansour S, Germain G, Duchene J : Uterine electromyography : A critical review. Am J Obstet Gynecol, 1993 ; 169 : 1636
  46. Duchene J, Devedeux D, Mansour S, Marque C : Analyzing Uterine EMG: Tracking Instantaneous Burst Frequency IEEE Eng. in Med. And Biol.Soc. 1995 ; 3/4 : 125
  47. Duchene J, Devedeux D, Mansour S, Marque C : Uterine EMG signal: Propagation analysis Ann.Int.Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol.Soc. 1990 ; Vol.12, No.2 : 831
  48. Ducsay CA, Ervin G, Kaushal KM, Matsumoto T : Myometrial contractile responsiveness to oxytocin after dexamethasone suppression of circadian uterine activity in pregnant rhesus macaques during late gestation. Am J Obstet Gynecol, 1992 ; 167 : 1636
  49. Dyson DC, Dange KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, Newman LA, Ray DA, Walton DL, Armstrong MA : Monitoring women at risk for preterm labor. N Engl J Med, 1998 ; 338 : 15
  50. Ebisawa H, Matsuura J : Assesment of pre-term uterine contractions by characterization of the power spectra of abdominal surface potentials (ASP). Acta Obstet Gynaecol Jpn, 1992 ; 44/10 : 1233
  51. Euliano TY. Monitoring contractions in obese parturients: electrohysterography compared with traditional monitoring. Biomed Tech (Berl). 2007 ;52 (1):56-60
  52. Figueroa JP, Honnebier BOM, Jenkins S, Nathanielsz PW : Alteration of 24-hour rhythms in myometrial activity in the chronically catheterized pregnant rhesus monkey after a 6-hour shift inthe light-dark cycle. Am J Obstet Gynecol, 1990 ; 163 : 648
  53. Figueroa JP, Mahan S, Poore ER, Nathanielsz PW : Characteristics and analysis of uterine electromyographic activity in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol, 1985 ; 151 : 524
  54. Freundlich J, Wingate MB : An evaluation of an external electromyographic system recording uterine contractions during labor. Am J Obstet Gynecol, 1973 ; 116 : 822
  55. Garcia Villar R, Toutain PL, Ruckebush Y : Pattern of electrical activity of the ovine uterus and cervix from mating to parturition. J

- Reprod Fert, 1984 ; 72 : 143
56. Garfield RE. i wsp. Comparing uterine electromyography activity of antepartum patients versus term labor patients. Am J Obstet Gynecol, 2005; 193, 23:9
  57. Garfield RE, Hayashi RH : Appearance of gap junctions in the myometrium during labour. Am J Obstet Gynecol, 1981; 140 : 254
  58. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L Shi S-Q, Chwalisz K : Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Hum Reprod Upd, 1998 ; 4:5 : 673
  59. Gee H : The prevention of pre-term delivery Kliniczna Perinatologia i Ginekologia suppl. VI 1994 ; 328
  60. Germain G, Cabrol D, Visser A, Sureau C : Electrical activity of the pregnant uterus in the cynomolgus monkey. Am J Obstet Gynecol, 1982 ; 142 : 513
  61. Gibb DM : Measurement of uterine activity in labour - clinical aspects. Br J Obstet Gynaecol, 1993 ; 100 suppl. 9 : 28
  62. Glassman W, Byam-Smith M, Garfield RE :Changes in rat cervical collagen during gestation and following antiprogesterone treatment as measured in vivo with light induced autofluorescence. Am J Obstet Gynecol, 1995 ; 173 : 1550
  63. Goldenberg R.: Postępowanie w przypadku porodu przedwczesnego. „Medycyna Praktyczna-Ginekologia i Położnictwo” 1/2003 :24-43
  64. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST : Bed rest in pregnancy Obstet Gynecol, 1994 ; 84 : 131
  65. Gondry J, Duchene J, Marque C : Electrohysterography during pregnancy: Preliminary report. Biomedical Instrumentation & Technology, 1993 ; 27 : 318
  66. Gondry J, Duchene J, Marque C : First results on uterine EMG monitoring during pregnancy. Proceedings of 14th Ann.Int.Conf. of The IEEE Med Eng Biol, Paris, 1992 : 2609
  67. Graczyk S : Zachowanie się dolnego odcinka macicy w obrazie sonograficznym w przebiegu ciąży po przebytych cięciu cesarskim. Praca doktorska Łódź 1990
  68. Graczyk S, Horoba K, Jeżewski J, Wróbel J : Abdominal

- electrohysterogram data acquisition problems and their source of origin. Proc. of the 1st Regional Conference of IEEE/EMBS, New Delhi, II 1995 : 13
69. Graczyk S, Horoba K, Jeżewski J, Wróbel J : Bioelektryczna metoda monitorowania aktywności skurczowej macicy. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia Poznań 1993 ; t.VIII : 207
  70. Graczyk S, Horoba K, Jeżewski J, Wróbel J : Computerised abdominal electrohysterography versus tocodynamometry in assessment of activity of pregnant uterus: Comparative analysis, Proc. of the 4th International Conference on Computers in Medicine, Zakopane 1997 ; Vol. 1 : 132
  71. Graczyk S, Horoba K, Jeżewski J, Wróbel J : Komputerowa elektromiografia mięśnia macicy do wykrywania zagrażającego porodu przedwczesnego. III Krajowa Konferencja Komputery w Medycynie, Łódź VI 1994 ; Vol. 1: 183
  72. Graczyk S, Horoba K, Jeżewski J, Wróbel J : The influence of placenta localisation on abdominal electrohysterograms - a preliminary report. Archives of Perinatal Medicine, 1997 ; 3(4) : 75
  73. Graczyk S., Jeżewski J., Wróbel J. i wsp. A Practical Approach to Abdominal Electrohysterogram Data Acquisition. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, 1995, Suppl. IX, 252-255
  74. Graczyk S, Horoba K, Jeżewski J, Wróbel J, Gacek A : Analiza porównawcza bioelektrycznej aktywności mięśnia macicy w przebiegu porodu przedwczesnego i porodu o czasie, Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, 1998 ; XXVI : 447
  75. Graczyk S, Jeżewski J, Horoba K, Wróbel J, Bręborowicz G : Abdominal surface potentials in late gestation - a critical appraisal to experimental data, Archives of Perinatal Medicine, 1997 ; Vol.3(1) : 77
  76. Graczyk S, Jeżewski J, Wróbel J, Horoba K : Przydatność nieinwazyjnej elektromiografii do monitorowania aktywności skurczowej macicy w przebiegu porodu. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, 1995 ; Suppl. XII/2 : 952
  77. Green K. i wsp. The effects of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. Am J Obstet Gynecol. 1983 May 1;146(1):29-

33.

78. Guzman ER, Benito C, Hanley M : Sonography in the evaluation of the cervix during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1996 ; 8 : 99
79. Guzman ER, Houlihan C, Vintzileos A : Sonography and transfundal pressure in the evaluation of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol Survey*, 1995 ; 50 : 395
80. Hellemans P, Gerris J, Verdonk P : Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women (see comments). *Br J Obstet Gynaecol*, 1995 ; 102 : 207
81. Hofmeister JF, Slocumb JC, Kottman LM, Picchiottino JB, Ellis DG : A noninvasive method for recording the electrical activity of the human uterus in vivo. *Biomedical Instrumentation and Technology*, 1994 ; 9/10 : 391
82. Hon EHG, Davis CD : Cutaneous and uterine electrical potentials in labor – an experiment. *Obstet Gynecol*, 1958 ; 12 : 47
83. Hsu WH, Figueroa JP, Honnebier BOM, Wentworth R, Nathanielsz PW : Power spectrum analysis of myometrial electromyogram and intrauterine pressure changes in the pregnant rhesus monkey in late gestation *Am J Obstet Gynecol*, 1989 ; 161 : 467
84. Huey J, Miller FC : The evaluation of uterine activity: A comparative analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1979 ; 135 : 252
85. Iams JD, Johnson FF, Creasy RK : Prevention of preterm birth *Clin Obstet Gynecol*, 1988 ; 31 : 599
86. Inoue Y, Nakao K, Okabe K, Izumi H, Kanda S, Kitamura K, Kuriyama H : Some electrical properties of human pregnant myometrium. *Am J Obstet Gynecol*, 1990 ; 162 : 1090
87. Kamiński P., Barcz E. : Wybrane aspekty farmakoterapii w ciąży. „Nowa Medycyna-Ginekologia”. Zeszyt 104, 8/2000, (Str. 22-25)]
88. Kanda S, Kuriyama H : Specific features of smooth muscle cells recorded from the placental region of the myometrium of pregnant rats. *J Physiol Lond*, 1980 ; 299 : 127
89. Kao CY, McCullough JR : Ionic currents in the uterine smooth muscle. *J Physiol Lond* 1975 ; 246 : 1
90. Katz M, Gill P, Newman R : Detection of preterm labor by ambulatory monitoring of uterine activity: A preliminary report. *Obstet Gynecol*,

1986 ; 68 : 773

91. Katz M, Newman R, Gill P : Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1986 ; 154 : 44
92. Kawarabayashi T, Kishikawa T, Sugimori H : Characteristics of action potentials and contractions evoked by electrical field stimulation of pregnant human myometrium. *Gynecol Obstet Invest*, 1988 ; 25 : 73
93. Kostkowski W. (red.): *Farmakologia, podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. Wydanie V Warszawa. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 1998. (str. 300 – 327)
94. Lammers WJ : Circulating excitations and re-entry in the pregnant uterus. *Pflugers Arch*, 1997 ; 433 : 287
95. Lammers WJ, Arafat K, el-Kays A, el-Sharkawy TY : Spatial and temporal variations in local spike propagation in the myometrium of the 17-day pregnant rat. *Am J Physiol*, 1994 ; 267 : C1210
96. Lammers WJ, el-Kays A, Arafat K, el-Sharkawy TY : Wave mapping: detection of co-existing multiple wavefronts in high-resolution electrical mapping. *Med Biol Eng Comput*, 1995 ; 33 : 476
97. Lams J, Jonhson F, O'Shaughnesy R, West L : A prospective random trial of home uterine activity monitoring in pregnancies at increased risk of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 157 : 638
98. Lams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreaden US, Lowensohn R, Lockitch G : Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor (see comments). *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 173 : 141
99. Lams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med*, 1996 ; 334 : 567
100. Lams JD, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF : Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1994 ; 84 : 40
101. Larks SD, Assali NS, Morton DG, Selle WA : Electrical activity of the human uterus in labor *J Appl Physiol*, 1957 ; 10(3) : 479
102. Larks SD, Dasgupta K : Wave forms of the electrohysterogram in pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1958 ; 5 : 1069



103. Leppert PC : Anatomy and physiology of cervical ripening. Clin Obstet Gynecol, 1995 ; 38 : 267
104. Leppert PC, Keller S, Cerreta J, Mandl I: Conclusive evidence of elastin in the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol, 1982 ; 142 : 179
105. Leszczyńska-Grzelak I wsp. Nitric oxide for treatment of threatened preterm labor. Int J Gynaecol Obstet. 2001 Jun;73(3):201-6)
106. Linhart J, Olson G, Goodrum L, Rowe T, Saade G, Hankins G : Preterm labor at 32 to 34 weeks gestation: effect of a policy of expectant management on length of gestation. Am J Obstet Gynecol, 1998 ; 178 : S179
107. Lockwood CJ, Moscarelli RD, Wein R, Lynch L, Lapinski RH, Ghidini A : Low concentrations of vaginal fetal fibronectin as a predictor of deliveries occurring after 41 weeks. Am J Obstet Gynecol, 1994 ; 171 : 1
108. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski RH, Casal D, Berkowitz G, Alvarex M, Berkowitz RL : The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. Am J Obstet Gynecol, 1993 ; 169 : 798
109. Lopes P, Germain G, Breart G, Reinatin S, Le Houezec R, Sureau C : Electromyographical study of uterine activity in the human during labor induced by prostaglandin. Gynecol Obstetric Invest, 1984 ; 17 : 96
110. Lydrup ML : Role of K<sup>+</sup> channels in spontaneous electrical and mechanical activity of smooth muscle in the guinea-pig mesotubarium J Physiol Lond, 1991 Feb ; 433 : 327
111. Lydrup ML, Hellstrand P : Metabolic correlates to pacemaker activity in the smooth muscle of guinea-pig mesotubarium. Acta Physiol Scand, 1991 Feb ; 141(2) : 263
112. Lynn PA, Bettles ND, Hughes AD, Johnson SW : Influences of electrode geometry on bipolar recordings of the surface electromyogram. Med Biol Eng Comput, 1978 ; 16 : 651
113. Maner W. i wsp. Predicting Term and Preterm Delivery With Transabdominal Uterine Electromyography. Obstetrics & Gynecology 2003;101:1254-1260
114. Mansour S, Devedeux D, Duchene J, Germain G, Marque C : Uterine

- EMG spectral analysis and relationship to mechanical activity in pregnant monkeys. *Med Biol Eng Comput*, 1996 ; 34 : 115
115. Mansour S, Devedeux D, Germain G, Marque C, Duchene J : Uterine EMG spectral characteristics and instantaneous frequency measurement. *IEEE/EMBS Conference Paris*. 1992, 2602
  116. Mansour S, Duchene J, Marque C, Devedeux D, Germain G : Uterine EMG : Experimental and mathematical determination of the relationship between internal and external recordings. *Ann.Int.Conf. of the IEEE Eng. in Med. and Biol. Soc.* 1991 ; Vol.13, No.1 : 485
  117. Marque C, Duchene J, Devedeux D, Mansour S : Uterine EMG processing for obstetrical monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1986 ; 33 : 1182
  118. Marshall JM : Regulation of activity in uterine smooth muscle. *Physiol Rev*, 1962 ; 42 : 213
  119. Matsumoto T, Hess DL, Kaushal KM, Valenzuela GJ, Yellon SM, Ducsay CA : Circadian myometrial and endocrine rhythms in the pregnant rhesus macaque : Effects of constant light and timed melatonin infusion. *Am J Obstet Gynecol*, 1991 ; 165 : 1777
  120. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, Goodwin TM, Artal R, Hastings C, Dullien V : Salivary estriol as risk assessment for preterm labor : a prospective trial *AmJ Obstet Gynecol*, 1995 ; 173 : 1337
  121. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, Copper RL, Johnson F, Thom E, McNellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts J : The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol*, 1996 ; Jun. 174:6 : 1885 ; discussion 1893
  122. Miller FC, Mueller E, Velick K : Quantitation of uterine activity : clinical evaluation of a new method of data presentation. *Obstet Gynecol*, 1980 ; 55(3) : 388
  123. Miller SM, Garfield RE, Daniel EE : Improved propagation in myometrium associated with gap junctions during parturition. *Am J Physiol*, 1989 ; 256 : C130
  124. Mironneau J: Excitation-contraction coupling in voltage clamped uterine smooth muscle. *J Physiol Lond*, 1973 ; 233 : 127
  125. Mizrahi J, Karni Z : Isotropy and anisotropy of uterine muscle during

- labor contraction. *J Biomechanics*, 1980 ; 13 : 211
126. Mizrahi J, Karni Z : *Mechanics of the Uterus in Pregnancy and Labor* McGraw-Hill Book Company. 1987 *Handbook of Bioengineering*, Chapter 10 (10.1 - 10.20)
127. Mizrahi J, Karni Z : Strain uterography in labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 1977 ; 84 : 930
128. Morgan MA, Wentworth RA, Silavin SL, Jenkins SL, Fishburne JL, Nathanielsz PW : Intravenous administration of cocaine stimulates gravid baboon myometrium in the last third of gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1994 ; 170 : 1426
129. Morrison J, Martin J, Martin R, Goodkin K, Wisner W : Prevention of preterm birth by ambulatory assessment of uterine activity: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 536
130. Mou SM, Sunderji SG, Gall S, How H, Patel V, Gray M, Kayne HL, Corwin M : Multicenter randomized clinical trial of home uterine activity monitoring for detection of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1991 ; 165 : 858
131. Nadisauskiene R : The impact of Ampicilin in the treatment of preterm labour. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia suppl. VI* 1994 ; 142
132. Nageotte M : Quantification of uterine activity preceding preterm, term and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1988 ; 158 : 1254
133. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE : Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol*, 1994 ; 170 : 20
134. Nagey D, Bailey-Jones C, Hennan A : Randomized comparison of home uterine activity monitoring and routine care in patients discharged after treatment for preterm labor. *Obstet Gynecol*, 1993 ; 82 : 319
135. Nathanielsz PW, Bailey A, Poore ER, Thorburn GD, Harding R : The relationship between myometrial activity and sleep state and breathing in fetal sheep throughout the last third of gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1980 ; 138 : 653
136. Newman R, Gill P : Maternal perception of prelabor uterine activity. *Obstet Gynecol*, 1986 ; 68 : 765
137. Olson G, Goodrum L, Martin E, Saade G, Garfield RE : Noninvasive

- measurement of cervical collagen content in women approaching delivery *Am J Obstet Gynecol*, 1998 ; 178 : S91
138. Pajntar M, Roskar E, Rudel D : Electromyographic observations on the human cervix during labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1987 ; 156 : 691
139. Pajntar M, Verdenik I, Pusenjak S, Rudel D, Leskosek B : Activity of smooth muscles in human cervix and uterus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998 ; 79 : 199
140. Parkington HC; Hart JD; Coleman HA : Mechanisms of contraction in uterine smooth muscle. *J Smooth Muscle Res*, 1994 ; 30 : 189
141. Petersen LK, Uldbjerg N : Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996 ; 67 : 41
142. Phillips GF, Calder AA : Units for the evaluation of uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecology*, 1987 ; 94 : 236
143. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A. *Leki współczesnej terapii wydanie XVII*. Warszawa. Split trading spółka z.o.o. 2005 (str. 269-270)
144. Pressman EK, Tucker JA, Anderson NC, Young RC : Morphologic and electrophysiologic characterisation of isolated pregnant human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol*, 1988 ; 159 : 1273
145. Rajabi MR, Dean DD, Beydoun SN, Woessner JF Jr : Elevated tissue levels of collagenase during dilation of uterine cervix in human parturition. *Am J Obstet Gynecol*, 1988 ; 139 : 971
146. Rath W, Osmers R, Adelman-Grill BC, Stuhlsatz HW, Szevereny M, Kuhn W : Biochemical changes in the human connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2. *Prostaglandins*, 1993 ; 45 : 375
147. Rath W, Winkler M, Kemp B : The importance of extracellular matrix in the induction of preterm delivery. *J Perinat Med*, 1998 ; 26:6 : 437
148. Rechberger T : Szyjka macicy – biomolekularne mechanizmy procesu dojrzewania w ciąży i porodzie. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia*, 1994 ; XI : 9
149. Reitano S : Circadian variations in uterine EHG observed in animals and humans, *Proceedings of the 2nd World Congress of Perinatal*

Medicine, 1993 : 577

150. Romero R : Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. Am J Obstet Gynecol, 1992 ; 166 : 1382
151. Ronin-Walknowska E.: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania antagonisty oksytocyny-atosibanu i beta-mimetyków w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym. „Medycyna Praktyczna-Ginekologia i Położnictwo” 3/2001 (str.17-20)
152. Rossi J, Gondry J, Baaklini N, Naepels P, Marque C : Numerical techniques applied to uterine electromyography (EHG) of women in gestation in light of semi-automated home monitoring of high risk pregnancy, 3rd European Conference on Engineering and Medicine, Florence, V.1995 : 349
153. Rouben D, Arias F : A randomized trial of extraamniotic saline infusion plus intracervical foley catheter balloon versus prostaglandin E2 vaginal gel for ripening the cervix and inducing labor in patients with unfavorable cervixes. Obstet Gynecol, 1993 ; 82 : 290
154. Rudel D, Pajntar M : Active contractions of the cervix in the latent phase of labour. Br J Obstet Gynaecol, 1999 May ; 106:5 : 446
155. Safety D.: Ryzyko i korzyści metod stosowanych w leczeniu porodu przedwczesnego. „Medycyna Praktyczna-Ginekologia i Położnictwo”. 4/2000 :7-28
156. Sanborn BM : Ion channels and the control of myometrial electrical activity. Semin Perinatol, 1995 Feb ; 19:1 : 31
157. Sanchez-Ramos i współpracownicy. Progestational agents to prevent preterm birth: A meta-anayisis of randomized controlled trials. Obstset Gynecol. 2005;105,273-279)
158. Savitz D. A., Blackmore C. H.: Epidemilogic characteristic of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. Am J. Obstet. Gynecol.,1991;164, 467-471
159. Schwalm H, Dubrauszky V : The structure of the musculature of the human uterus – muscles and connective tissue. Am J Obstet Gynecol, 1966 ; 2 : 391
160. Seitchik S, Chatkoff M : Oxytocin-induced uterine hypercontractility

- pressure wave forms. *Obs Gyn*, 1976 ; 48(4) : 436
161. Sigger JN, Harding R, Jenkin G : Relationship between electrical activity of the uterus and surgically isolated myometrium in the pregnant and non-pregnant ewe. *J Reprod Fert*, 1984 ; 70 : 103
  162. Słomko Z. i współpracownicy (red.) *Leki w medycynie perinatalnej*. Poznań. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. 1999 (str.195-209)]
  163. Słomko Z. i współpracownicy (red.) : *Kliniczna perinatologia i ginekologia*. Tom X. Poznań. Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej. 1994 (str. 59-84)
  164. Steer C :The electrical activity of the human uterus in normal and abnormal labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1954 ; 68 (3) : 867
  165. Steer C, Hertsch G : Electrical activity of human uterus in labor: the Electrohysterograph. *Am J Obstet Gynecol*, 1950 ; 59 : 25
  166. Steer PJ : Standards in foetal monitoring - practical requirements for uterine activity measurement and recording. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 ; 100 suppl. 9 : 32
  167. Steer PJ, Carter MC, Beard RW : Normal levels of active contraction area in spontaneous labour. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984 ; 91 : 211
  168. Stone SR. Effect of Maternally Administered Magnesium Sulfate on the Neonate: *Obstet Gynecol* 1970 35: 574-577
  169. Stubblefield PC, Kitzmiller JI (1980) "Maternal pulmonary edema following combination treatment with betamimetics and high dose steroids during pregnancy", A review in Jung H.Lamberti G(eds): *Betamimetic Drugs in Obstetrics and Perinatology*, Third Symposium on Betamimetic Drugs, New York, Thieme Straton, p 144
  170. The Collaborative Home Monitoring Study : A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 173 : 1120
  171. Thomson AJ, Telfer JF, Young A, Campbell S, Stewart CJ, Cameron IT, Greer IA, Norman JE : Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum Reprod*, 1999 Jan ; 14 : 229
  172. Thorne DO, Assadi I, Flores J, Seitchik J : The relationship of the maximum amplitude and the maximum and minimum slope of the intrauterine pressure waveform in late pregnancy and labor. *IEEE*

Trans on Biomed Eng, 1972 ; 5 : 388

173. Torok M, Janos L, Gati I : Contraction monitoring with a manager calculator. *Am J Obstet Gynecol*, 1992 ; 167 : 1389
174. Toutain PL, Garcia-Villar R, Hanzen C, Ruckebusch Y : Electrical and mechanical activity of the cervix in the eve during pregnancy and parturition. *J Reprod Fert*, 1983 ; 68 : 195
175. Towell ME, Yeo JE, Younglai EV, Garfield RE : Premature labour induced by cortisol in the unrestrained pregnant rabbit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992 May 13 ; 44(3) : 229
176. Troedsson MH, Liu IK, Ing M, Pascoe J, Thurmond M : Multiple site electromyography recordings of uterine activity following an intrauterine bacterial challenge in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection. *J Reprod Fertil*, 1993 ; 99 : 307
177. Troedsson MH, Wistrom-AO, Liu IK, Ing M, Pascoe J, Thurmond M : Registration of myometrial activity using multiple site electromyography in cyclic mares. *J Reprod Fertil*, 1993 Nov ; 99(2) : 299
178. Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol* (1984) 236:69-72.
179. Vadillo-Ortega F, Hernandez A, Gonzalez-Avila G, Bermejo L, Iwata K, Strauss JF 3rd : Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1996 ; 174 : 1371
180. Wapner RI, Cotton DB, Artal R, Librizzi RJ, Ross MG : A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in the absence of daily nursing contact. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 172 : 1026
181. Wayne JL, Depp R, Hunter CA : Comparison of spontaneous, oxytocin stimulated, and hypertonic saline-induced labor by different methods of analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1970 ; 107 : 268
182. Wetzstein R : Der uterusmuskel : Morphologie. *Arch Gynakol*, 1965 ; 202 : 1
183. Wolfs G, Rottinghuis H : Electrical and mechanical activity of the

- human uterus during labor. Arch Gynakol, 1970 ; 208 : 373
184. Young RC, Herndon-Smith L : Characterization of sodium channels in cultured human uterine smooth muscle cells. Am J Obstet Gynecol, 1991 ; 164 : 175
185. Zahn V : Uterine contractions during pregnancy. J Perinat Med., 1984; 12 : 107