

Inte bara ett relaxerande hormon

Nya rön visar att progesteron kan bidra till effektivare värkarbete

Progesteronets roll under graviditeten är inte bara att relaxera livmodermuskeln, vilket man tidigare trott. Nya rön pekar på att progesteron under vissa betingelser i slutet av förlossningen kan bidra till att värkarbetet effektiviseras. Det visar forskning vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Fortfarande finns det inga säkra förklaringar till varför människan efter omkring 40 veckors graviditet föder sitt barn. Ökad kunskap om vilka faktorer som bidrar till att graviditeten bibehålls samt att förlossningen startar, skulle förbättra möjligheterna att förebygga förtidsbörd och avhjälpa svåra och långdragna förlossningar.

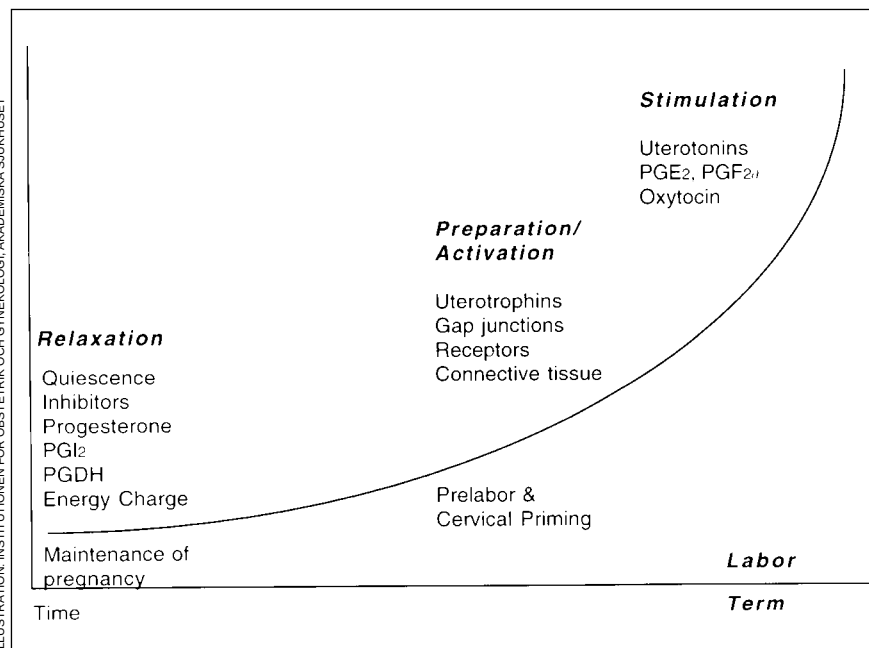
Det centrala organet i reproduktionsprocessen, livmodern, väcker fortfarande många frågor. En är hur livmodermuskeln kan ha en så extremt låg energiladdning under både graviditet och förlossning.

Om motsvarande låga energiladdning förelåg hos andra muskler, t ex hjärtmuskeln, skulle detta innebära nekros eller grav dysfunktion.

En annan viktig fråga är hur livmoderhalsen strax före och under förlossningen kan förvandlas från en nästan broskhård och oeftergivlig bindväv till att bli en mjuk och utvidgad struktur som gör livmoderhalskanalen lätt att forcera för barnet.

Studier i djurmodeller

I djurmodeller har forskare studerat tänkbara faktorer som påverkar livmodermuskeln och livmoderhalsen under graviditeten och vid förlossningen. I t ex fårmodeller är resultaten ganska entydiga: mot slutet av graviditeten tycks lammets hypofys-binjurebarksaxel inducera olika hormoner, framför



allt kortison, som påverkar produktionen av östrogen och progesteron i placentan. Livmodermuskeln, som under hela graviditeten varit avslappnad, blir nu excitabel till följd av en östrogendominans.

Inte överförbart på människa

Men den kunskap som försök med djurmodeller ger kan inte direkt överföras till situationen hos människa. Vi saknar t ex vissa viktiga enzymer som hos fåret åstadkommer en östrogendominerad livmodermuskel.

– Det finns klara skillnader mellan olika djurarter, och det mest komplicerade systemet tycks vara människans, säger professor Ulf Ulmsten på institutionen för obstetrik och gynekologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

– Vi brukar betrakta oss som det mest högtstående djuret och kanske har det hos oss blivit inbyggt en mängd reservsystem för att säkerställa reproduktionen.

I början av graviditeten dominerar substanser som relaxerar livmodermuskeln, bl a progesteron och vissa prostaglandinhämmare. Huruvida muskelns unikt låga energiladdning spelar en roll för relaxeringen är fortfarande oklart.

Y-axeln visar graden av kontraktill aktivitet i livmodern och X-axeln graviditetens längden.

I början av graviditeten hålls livmodern relaxerad av olika substanser. Mot slutet av graviditeten inträder en preparationsaktiveringsfas under inverkan av bl a steroidhormoner, varvid bl a gap junction-bildningen tar fart. I samband med förlossningens inträdande stimuleras livmodermuskeln till kontraktioner av prostaglandiner och oxytociner.

Det som inte framgår av denna illustration är att det sannolikt för varje individ finns en specifik inbördes relation mellan östrogen och progesteron som startar förberedelseprocessen.

Ulf Ulmstens forskargrupp har främst inriktat sig på vad som händer i livmodern och livmoderhalsen i slutet av graviditeten, från omkring vecka 36 och framåt.

– Det är under denna tid som livmodermuskeln förvandlas från att ha varit en »sovande» och avslappnad muskel som hela tiden givit efter för att bereda plats för det växande fostret, till att bli en välfungerande muskel som kan kontrahera sig på ett rytmiskt, regelbundet sätt, säger Ulf Ulmsten.

– Man kan säga att livmodermuskeln övergår från en glatt muskel till en hjärtliknande muskel.

Uppsalaforskarna arbetar med väv-



Peter Örn
medicinsk nyhetsredaktör
Tel 08-790 34 61
Fax 08-14 57 04
E-post peter.orn@lakartidningen.se

nadsprover från livmodermuskeln och livmoderhalsen. Proven tas i samband med att kvinnan genomgår kejsarsnitt. Eftersom kejsarsnitt måste utföras vid olika stadier av graviditeten, ibland vid fullgången graviditet och ibland då barnet är på väg att födas för tidigt, får man tillgång till olika karakteristiska vävnader.

– Forskningen är av både etiska och praktiska skäl mycket svår att genomföra på intakt gravid livmoder och därför måste vi arbeta med in vitro-modeller, och i viss mån även djurmodeller, säger Ulf Ulmsten.

Progesteron inte bara relaxerande

Livmodermuskeln är sammansatt av ett stort antal muskelceller, som omges av bindväv i ett ganska disparat arrangemang. Det rör sig inte om några välordnade muskelbuntar.

Mellan muskelcellerna finns s k gap junctions, dvs proteiner som svarar för intercellulära kommunikationen och som kan överföra såväl elektriska som metabola signaler mellan muskelcellerna.

För att livmodermuskeln ska kunna kontrahera sig på ett effektivt sätt krävs att dessa gap junctions är i funktion, att de »står öppna».

– Exakt hur dessa gap junctions aktiveras vet vi inte. Sannolikt spelar en för varje individ speciell koncentration av östrogen och progesteron i livmodermuskeln en roll, säger Ulf Ulmsten.

– Våra studier tyder på att östrogen i kombination med progesteron har en exciterande effekt på livmodermuskeln vid graviditetens slutskede.

In vitro-studier har visat att progesteronet ger en mycket snabb excitation av livmodermuskeln. Detta talar för att progesteronet vid graviditetens slutskede har nongenoma effekter, exempelvis en direkt effekt på jonkanalerna i cellmembranen och inte, som traditionellt, via proteinsyntesen i genomet.

– I speciella modeller har vi kunnat visa hur kalciumjonflödet över cellmembranen kraftigt ökas när vi tillsätter progesteron, liksom det även gör när vi tillsätter oxytocin och prostaglandin, säger Ulf Ulmsten.

Efter att steroidhormoner »förbetrar» livmodermuskeln och bildningen av gap junctions inducerats, kan själva förlossningen starta med hjälp av framför allt prostaglandin och oxytocin.

– Båda dessa hormoner insöndras i kraftigt ökad omfattning då förlossningen startar och under själva förlossningsarbetet.

Parallellt med förberedelserna i livmodermuskeln mot slutet av graviditeten sker en motsvarande förberedelse i

livmoderhalsen: den broskhårda bindväven i livmoderhalsen luckras upp och blir mjuk, framför allt under inverkan av prostaglandin E2.

– Vad som styr alla dessa processer är oklart. På ett lokalt plan, om vi bara tittar på själva livmodern, tycks det vara styrkan i genuttrycken hos de kontraktionsassocierade proteinerna som spelar en stor roll för när värkarbetet startar och hur effektivt det blir. Ärftlighet spelar därför en roll för om kvinnan får en snabb och enkel förlossning, eller om den blir långdragen och svår.

– Med farmakologiska medel är det dock fullt möjligt att effektivisera värkarbetet, eller inducera detta om så behövs. För att oxytocin, som ofta används, ska vara effektivt måste de ovan nämnda förberedelseprocesserna ha kommit till stånd.

– Vid omogna eller ogynnsamma förhållanden är prostaglandin, framför allt prostaglandin E2, att föredra, säger Ulf Ulmsten.

Fostrets signaler ett startskott

Förmodligen är det fostret som, genom att signalera till mamman när det är livsdugligt, sätter igång processerna i livmodern och livmoderhalsen och därigenom startar förlossningen, menar Ulf Ulmsten.

– Hos fåret är det ganska tydligt att fostrets hypofys–binjurebarkaxel reglerar utsöndringen av de hormoner som initierar förlossningen. Sannolikt finns det ett liknande, om än mycket mer komplicerat system hos människa.

– Eftersom hjärnans utveckling är så väsentlig hos oss, och till varje pris måste skyddas vid förlossningen – vilket bl a sker genom den extensiva uppluckringen av livmoderhalsens bindväv – ska man kanske söka efter dessa signaler från fostrets hjärna, säger Ulf Ulmsten.

Men det även andra tänkbara fetala endokrina signaler som kan inverka och har diskuterats bland forskarna.

– Men vi har ännu inte funnit något säkert entydigt mönster och kan därför inte säga vilken som är den typiska fostersignalen för igångsättandet av förlossningen. Ett nära forskningssamarbete mellan obstetrik och pediatrik/neonatologer kan bidra till ökad kunskap om detta.

Behandlas som en inflammation

Om man histologiskt studerar vävnad från både muskel och livmoderhals i samband med en spontan förlossning, präglas bilden i mikroskopet av en uttalad inflammatorisk reaktion.

– I detta avseende har vi börjat diskutera med kolleger från andra specialiteter om att graviditeten kanske ska

ses som en transplantationsprocess, säger Ulf Ulmsten.

– Till att börja med inplanteras fostret och accepteras av moderna, men mot slutet av graviditeten inträder en rejektionsprocess. Under normala förhållanden är detta frågan om en inflammatorisk reaktion.

Många forskare är nu inne på att en infektion är orsaken till en stor andel av antalet förtidiga förlossningar. I framför allt USA använder man därför antibiotika för att förhindra prematura förlossningar.

– Jag är inte övertygad om att detta är rätt sätt att angripa den här situationen. Det finns många fler faktorer än en ren infektion som kan starta en förtidig förlossning. Men all farmakabehandling under de här förhållandena måste nog övervägas med hänsyn till fetala effekter, och det kanske i vissa fall är bättre att låta fostret få komma ut och bli omhändertaget av neonatologen än att till varje pris behålla det i den »inre kuvösen».

Lär av djurens beteende

Även om analysmetoderna blir allt mer avancerade, tror Ulf Ulmsten att det även i framtiden förblir svårt att fastställa exakt tidpunkt för förlossningen hos den enskilda individen.

Och trots att forskning kring graviditet och förlossning i allt större utsträckning handlar om analyser av celler och molekyler, är Ulf Ulmsten övertygad om att det som bland djuren kallas »maternal nesting» spelar en viktig roll för när förlossningen startar och hur den genomförs.

– När en lejoninna ska föda sin unge ute på stäppen kontrollerar hon först att det inte finns några andra vilda djur runt omkring som kan störa henne, att hon har ett buskage att föda i för att skyddas mot regn etc. Detta nesting-beteende är mycket uttalat hos många djurarter.

Man kan även iaktta det hos många kvinnor under sengraviditeten och nära förlossningens inträdande, menar Ulf Ulmsten. Det betyder att kvinnan helst föder sitt barn på »hemortslasarettet», att hon blir sårbar och behöver mycket stöd vid slutet av graviditeten etc.

– Det finns alltså en hel del psykologi som vi måste beakta, och inte bara använda biokemiska analyser för att förklara förlossningsmekanismerna.

– Det är möjligt att maternal nesting hos homo har minskat i betydelse eftersom vi inte har samma behov av skydd i förlossningssituationen som djuren. Jag är dock övertygad om att vi också i omhändertagandet av de gravida och födande kvinnorna måste iaktta ett psykologiskt omhändertagande för att göra graviditeten och förlossningen optimal.

Peter Örn