

Livmodersammmandragningar hos icke-gravida kvinnor

Hur styrs de? Vilken betydelse har de?

Myometrieaktiviteten hos icke-gravida kvinnor har betydelse för att stöta ut endometrium och blod under menstruationen. Den kan också påverka transporten av spermier och nybefruktade ägg, liksom implanteringsprocessen. Hyperaktivitet i myometriet föreligger vid primär och vissa former av sekundär dysmenorré.

I denna översikt beskrivs uteruskontraktiliteten och dess reglering under fysiologiska och patofysiologiska förhållanden.

Kontraktiliteten i livmodern hos icke-gravida kvinnor mäts i allmänhet med hjälp av intrauterina katetrar med en-tre trycksensorer [1]. De erhållna signalerna kan lagras i en dator för separat dataanalys [2-3]. Den vanligaste parametern för kvantifiering av uterusaktivitet är arean under tryckkurvan, aningen ned till trycknivån 0 (total tryck-
yta) eller till basaltonus (aktiv tryck-

yta). Andra vanliga parametrar är amplitud, frekvens och deformationsindex hos uteruskontraktionerna [2, 3].

Frekvensen hos kontraktionerna i livmodern hos icke-gravida kvinnor kan också studeras elektromyografiskt eller med ultraljudsteknik. Ultraljudsteknik är även en lämplig metod för att studera propagationen av uteruskontraktioner.

Den normala uterusaktiviteten

Hos friska, icke-gravida kvinnor varierar kontraktionsmönstret på ett typiskt sätt under menstruationscykeln [4-6] (Figur 1). Förändringarna följer inte fluktuationerna i plasmanivåer av ovarialhormoner utan kan istället vara relaterade till vävnadskoncentrationerna, eftersom det föreligger en tidskillnad mellan variationerna i dessa båda lokalisationer [7]. Under de första tre-fyra dagarna av menstruationen är aktiviteten koordinerad genom hela livmodern, vilket resulterar i kontraktioner som är regelbundna och av en förhållandevis hög amplitud. Mellan dem finns välvgränsade perioder av uterusrelaxation. Senare i follikelfasen

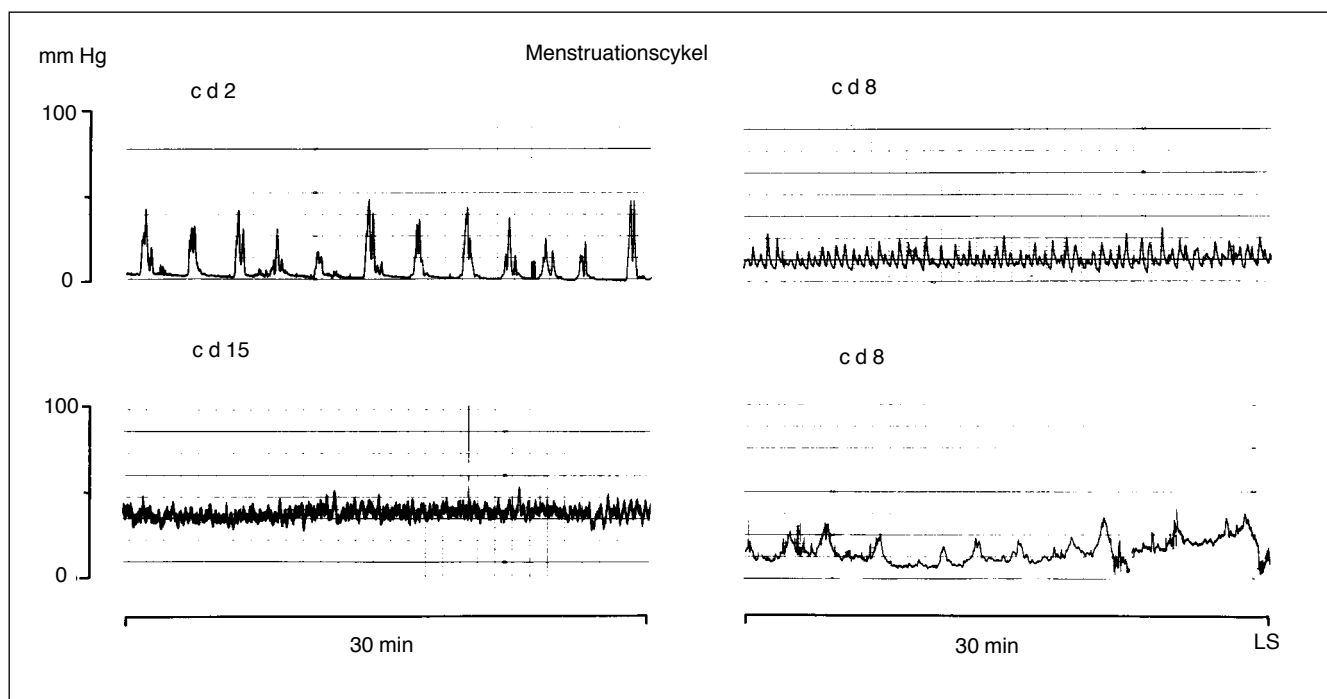
Författare

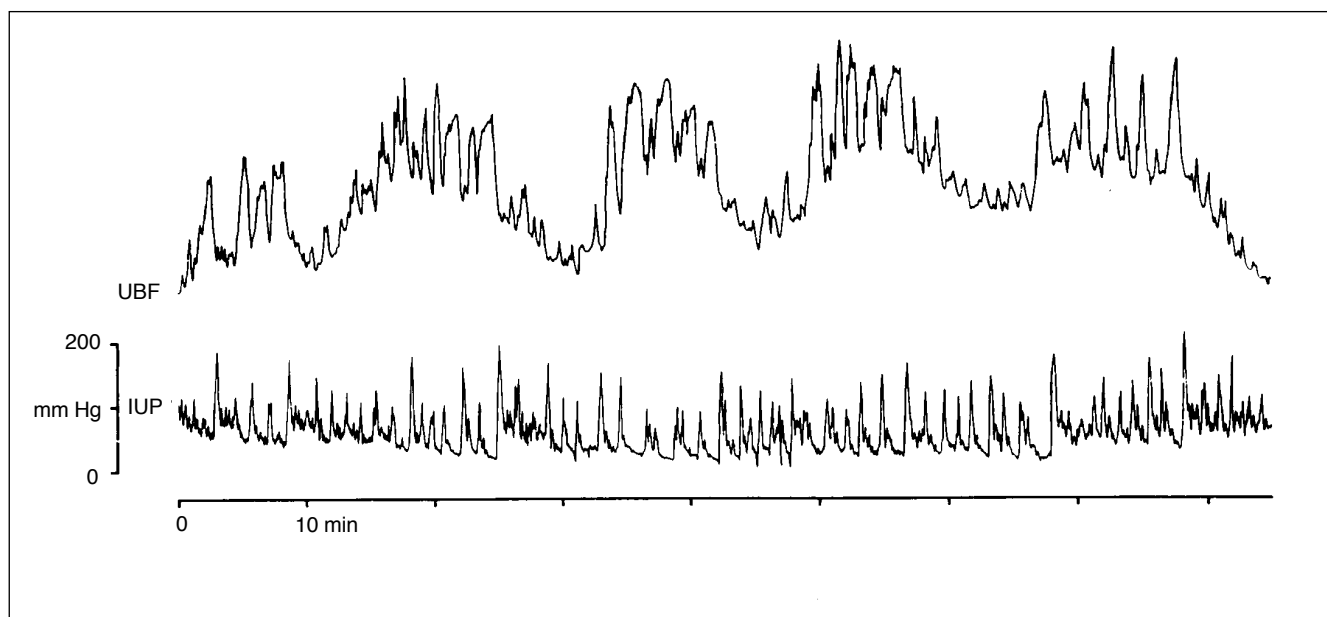
MATS ÅKERLUND

docent, överläkare, universitetslektor och studierektor vid avdelningen för obstetrik och gynekologi, Universitetssjukhuset i Lund.

med maximum omkring tidpunkten för ovulation förekommer en mer osammanhängande aktivitet med kontraktioner, som i jämförelse med tidigare har högre frekvens, lägre amplitud och högre basaltonus. Detta mönster fortsätter i lutealfasen fram till två-tre dagar före menstruationens början, då uterusaktiviteten ånyo blir mer koordinerad. Vid denna tidpunkt av cykeln ser man också propagation av kontraktioner i uterus både i riktning mot cervix och mot fundus [8]. Riktningen kan förändras inom bara några få minuter. Propagation i riktning mot cervix kan vara av betydelse för utstöt-

Figur 1. Representativ registrering av intrauterint tryck hos en frisk kvinna under några olika tidpunkter av menstruationscykeln.





Figur 2. Registrering av uterusblodflöde med värmeavgivningsteknik (UBF) och intrauterint tryck (IUP) under första menstruationsdagen hos en kvinna med svår primär dysmenorré. Under minskningarna i blodflöde i anslutning till enskilda, kraftiga uteruskontraktioner rapporterade kvinnan krampsmärta, medan de mera långdragna nedgångarna i blodflöde med periodicitet om 15–20 minuter förekom under perioder med en mera ihållande menstruationsvärk [11].

ningen av endometrium och blod vid menstruation.

Hos kvinnor efter övergångsåldern [6] och hos dem som äter p-piller av kombinerad typ [9] är uterusaktiviteten mindre uttalad än under en normal menstruationscykel hos kvinnor i fertil ålder.

Energiförbrukningen i uterus studerades nyligen i en avhandling från Uppsala [10]. Man fann att den glatta muskulaturen i uterus är ett organ med högst begränsat energibehov.

Hyperaktivitet i myometriet

Hos de flesta kvinnor med primär dysmenorré förekommer en uttalad hyperaktivitet i uterus [11–14]. Kontraktionsmönstret är också mera oregelbundet än det hos friska kvinnor, och uterusblodflödet minskar (Figur 2). Minskningen orsakas sannolikt både av en kompression av kärlen orsakad av det ökade intrauterina trycket och av kontraktion i den glatta muskulaturen i artärväggarna [11]. Den förra mekanismen kan orsaka den krampsmärta som många kvinnor upplever, medan de mera långdragna nedgångarna i blodflöde beroende på vasokonstriktion i större utsträckning kan ha samband med en mer molande värk (Figur 2). För

uppkomsten av hyperaktivitet i myometriet och i den glatta muskulaturen i artärväggarna tycks baklobshormonet vasopressin vara av stor patofysiologisk betydelse [11, 12, 15]. Koncentrationen i plasma är oftast förhöjd strax före och i början av en smärtsam menstruation. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ kan också vara involverat, huvudsakligen genom den stimulerande effekten på myometrieaktiviteten [13, 14].

Sekundär dysmenorré, åtminstone den som ses hos kvinnor med uterusmyom, kan också tänkas orsakas av hyperaktivitet i uterus [16]. Myom leder ofta till en förstörd uterus med mera endometrium som skall avstötas vid menstruation. Eftersom prostaglandin $F_{2\alpha}$ i stor utsträckning bildas i endometriet frisätts därför en ökad mängd av denna substans, vilket kan leda till hyperakti-

vit. Förekomsten av myom kan också störa kontraktionsmönstret i den del av uterus där de är belägna [17].

Effekter av ovarialsteroider

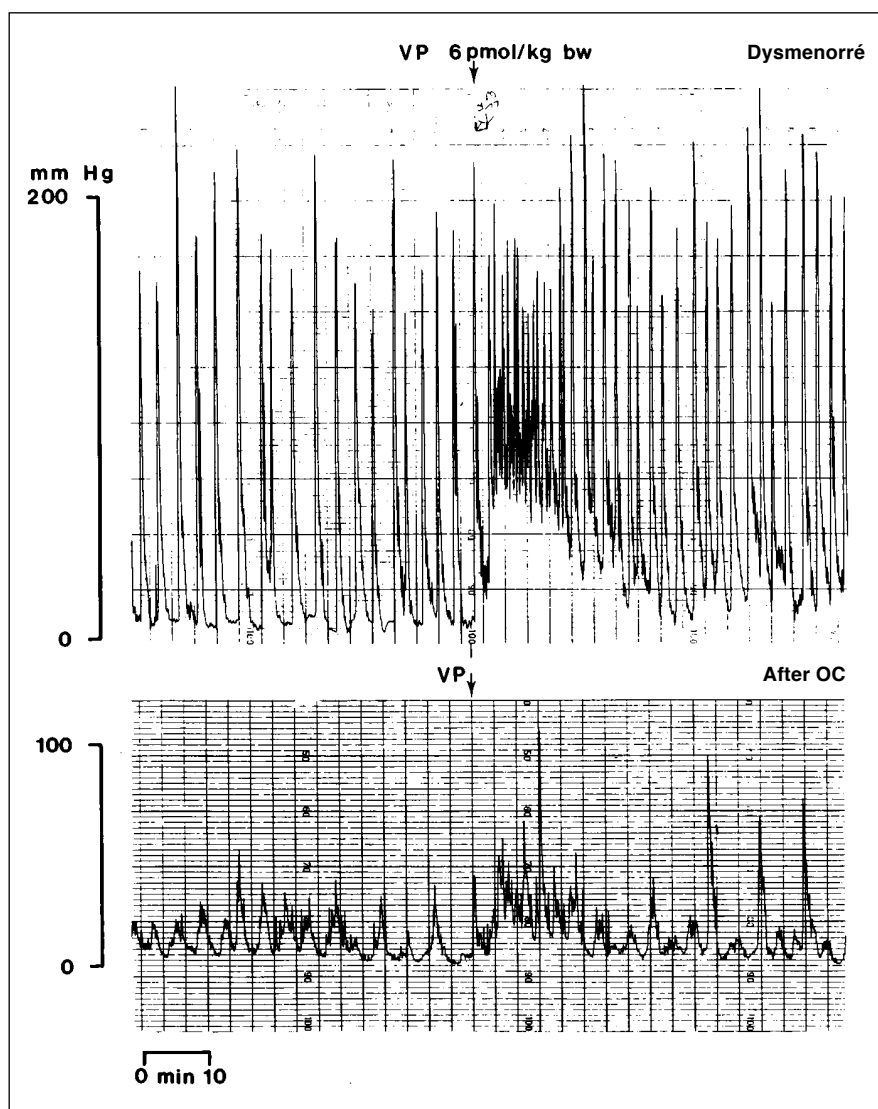
Variationerna i myometrieaktivitet under menstruationscykeln kan bero på både genoma och icke-genoma effekter av östradiol och progesteron [18]. De förra effekterna, vilka induceras av låga koncentrationer av steroiderna, utövas på kontraktile proteiner, frisättning av och receptorer för andra hormoner, receptorer för droger och nervtäthet. Icke-genoma effekter, som i allmänhet ses efter tillförsel av ovarialhormoner i höga doser, är huvudsakligen de på jonpermeabiliteten. Därigenom kan myometrieceller påverkas antingen direkt eller indirekt via effekter på uterina nervceller. Sammantaget kan de genoma och icke-genoma effekterna leda till en ganska komplex situation. Östrogen har dock generellt sett effekter som leder till stimulering av uterusaktiviteten, med undantag av påverkan på permeabiliteten i nervceller [18]. De genoma effekterna av progesteron leder till hämning av kontraktionerna, medan detta hormon i hög koncentration kan ha en varierande påverkan beroende på inverkan på jonpermeabilitet. Ovarialhormoner kan också, genom effekter på den glatta muskulaturen i uterusartärer, påverka blodflödet och därigenom ytterligare inverka på myometrieaktiviteten.

Andra hormonella faktorer som påverkar uterusaktiviteten

Av substanser som stimulerar uterusaktiviteten tycks vasopressin vara av speciell betydelse med hänsyn till substansens mycket höga potens och troliga roll i patofysiologin vid primär dys-

Tabell 1. In vivo-effekter av intravenös injektion av vasopressin och oxytocin (10 pmol/kg kroppsvikt) och koncentrationer av typ V_1 -vasopressin- och oxytocinreceptorer. Resultaten är medelvärden från 22 kvinnor som genomgått hysterektomi.

Hormonella tillstånd	In vivo-effekter procentuell ökning i aktivitet		Receptorkoncentrationer fmol/mg protein	
	Vasopressin	Oxytocin	Vasopressin	Oxytocin
Follikelfas	53	17	182	48
Lutealfas	84	23	187	47
Premenstruellt	363	62	343	87



Figur 3. Registrering av intrauterint tryck på första menstruationsdagen hos en icke-gravid kvinna med svår dysmenorré och under smärtfri tid (nedre delen av registreringen) efter en periods behandling med kombinerat p-piller (OC). Vid pilen vid varje registreringstillfälle gavs en intravenös bolusinjektion med 6 pmol/kg kroppsvikt av vasopressin (VP) [9].

åt i samma utsträckning. Effekten av vasopressin var mest uttalad premenstruellt, medan någon cyklisk variation i effekten av oxytocin inte förelåg. Det är möjligt att variationen i spontan uterusaktivitet med det hormonella tillståndet

det i viss utsträckning kan vara relaterad till förändringar i potens av endogent vasopressin.

En variation i frisättningen av vasopressin kan också bidra, och vi har funnit att östrogen höjer nivån av detta hormon i plasma, en effekt som motverkas av progestagen [19]. Inverkan av ovarialhormoner på frisättningen av oxytocin är inte så entydig som den på frisättningen på vasopressin. Effekten av substanser som hämmar kontraktioner hos den icke-gravida livmodern kan också variera under cykeln. Den β_2 -adrenoreceptorstimulerande substansen terbutalin är mest aktiv i början av menstruationen och minst mitt i cykeln [4].

Uterusblodflöde och innervation

Östradiol reducerar kärlmotståndet, vilket leder till ökat uterusblodflöde [20]. Denna inverkan motverkas av progesteron [20]. Andra substanser som orsakar vasodilatation är kväveoxid, vasoaktiv intestinal peptid och prostacykliner [20]. Vasokonstriktiva substanser av betydelse är vasopressin, endotelin, oxytocin och noradrenalin [20].

Både myometriet och uterusartärerna är rikligt försedda med adrenerga, kolinerga och petiderga nerver [21, 22]. Under graviditet degenererar dessa nerver i stor utsträckning, vilket kan vara en av anledningarna till den minskande förekomsten av dysmenorré hos kvinnor som har fött barn [21].

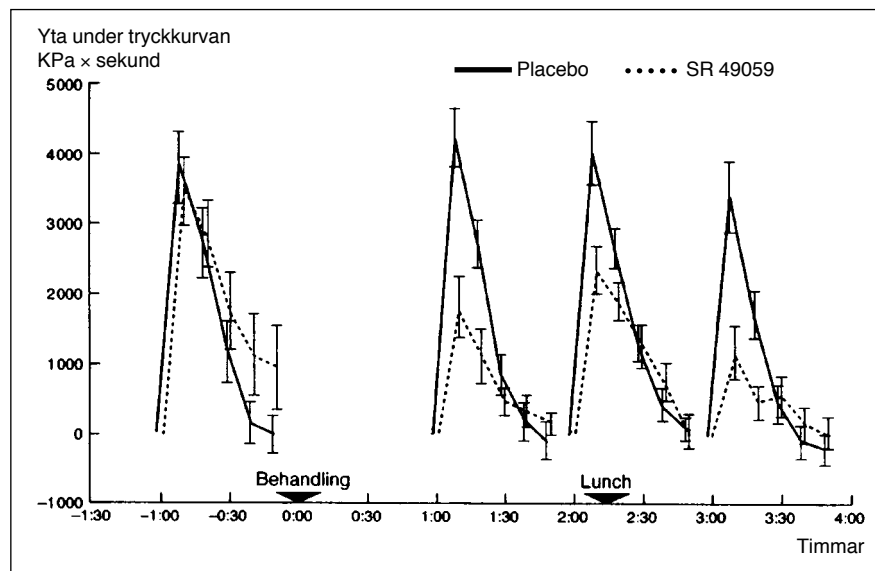
Farmakologisk reglering av hyperaktivitet i myometriet

Behandling av primär dysmenorré med kombinerade p-piller minskar

Figur 4. Effekt av oral tillförsel av den icke-peptida substansen SR 49059 och placebo på uterusaktivitet inducerad med intravenösa bolusinjektioner av 10 pmol/kg kroppsvikt av lysin-vasopressin [28].

menorré. Effekterna av vasopressin och det andra hormonet från hypofysens baklob, oxytocin, på myometrieaktiviteten hos kvinnor som genomgick hysterektomi på grund av benign, gynekologisk åkomma studerades nyligen in vivo [6]. Vid operationen togs sedan myometrium för bestämning av koncentrationen av myometrireceptorer för dessa hormoner. Den vasopressinreceptor som studerades är av en typ V_1 vilken skiljer sig från njurreceptorn av typen V_2 . Resultaten sammanfattas i Tabell I.

Sammantaget var vasopressin omkring fem gånger mer potent än oxytocin under menstruationscykeln, och myometrieaktiviteten av vasopressin- och oxytocinreceptorer skildes



både den spontana myometrieaktiviteten och livmoderns känslighet för vasopressin och prostaglandin $F_{2\alpha}$ (Figur 3). Detta kan vara en mekanism genom vilken en sådan behandling minskar primär dysmenorré [9].

En annan väl etablerad behandling vid detta tillstånd är icke-steroida antiinflammatoriska substanser, som verkar genom att minska syntesen och frisättningen av livmoderstimulerande prostaglandiner [13, 14, 23]. β_2 -adrenoreceptorstimulerande substanser hämmar hyperaktivitet i uterus under dysmenorré [11]. På grund av biverkningar har denna typ av behandling inte fått någon större utbredning. Detta gäller också för läkemedel som blockerar kalciumkanalerna [24].

En tänkbar behandlingsmetod vid primär dysmenorré är substanser som blockerar vasopressin V_1 -receptorerna i den icke-gravida uterus. Vi har tidigare visat en hämmande effekt av 1-deamino-2-D-Tyr(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin på vasopressininducerad hyperaktivitet och ischemi i uterus [25] och en terapeutisk effekt vid intravenös tillförsel till kvinnor med dysmenorré [26]. Denna administrationsväg är dock inte praktiskt möjlig i klinisk användning vid detta tillstånd. Däremot lämpar sig intravenös tillförsel vid för tidiga förlossningsvärkar där analogen har terapeutisk effekt genom att blockera oxytocinreceptorerna. Registrering av substansen för klinisk användning vid detta tillstånd pågår för närvarande. Nyligen har en peroralt aktiv vasopressin V_1 -antagonist SR 49059 utvecklats, och vi har funnit att denna icke-peptida substans hämmar vasopressininducerad aktivitet både in vitro på isolerat humant myometrium och uterusartärer och in vivo hos frivilliga, icke-gravida försökspersoner [27-29] (Figur 4).

Konklusion

Regleringen av uterusaktiviteten hos icke-gravida kvinnor är komplex och inbegriper effekter av äggstockshormoner på spontana sammandragningar liksom på frisättningen och känsligheten för åtminstone några av de naturligt förekommande uterusagonisterna. Andra hormonella faktorer, både cirkulerande och lokalt frisatta, kan också tänkas vara inblandade i regleringen av uterusaktiviteten genom direkta effekter på myometriet.

Äggstockshormonerna och andra hormonella faktorer kan också påverka nerver och blodflöde i uterus, vilket i sin tur kan inverka på kontraktiliteten i uterus. Ökad kunskap om regleringen av myometrieaktiviteten hos icke-gravida kvinnor har lett till viktiga framsteg för förståelsen av uppkomstmekanismer och behandling av primär dysmenorré.

Referenser

- Bossmar T. Oxytocin and vasopressin in uterine activity [dissertation]. Lund: University of Lund. University Press 1996: 1-63.
- Åkerlund M, Andersson KE. Vasopressin response and terbutaline inhibition of the uterus. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 528-36.
- Bossmar T, Åkerlund M, Szamatowicz J, Laudanski T, Fantoni G, Maggi M. Receptor-mediated uterine effects of oxytocin and vasopressin in non pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 907-12.
- Åkerlund M, Batra S, Helm G. Comparison of plasma and myometrial tissue concentrations of estradiol-17 β and progesterone in non-pregnant women. *Contraception* 1981; 23: 447-55.
- Hauksson A, Ekström P, Juchnicka E, Laudanski T, Åkerlund M. The influence of a combined oral contraceptive on uterine activity and reactivity to agonists in primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 31-4.
- Åkerlund M, Andersson KE, Ingemarsson I. Effects of terbutaline on myometrial activity, endometrial blood flow, and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 673-8.
- Ekström P, Laudanski T, Mrugacz G, Forsling M, Kindahl H, Åkerlund M. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhea and after oral contraceptive treatment – effect on uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 680-4.
- Lumsden MA, Kelly RW, Baird DT. Primary dysmenorrhea: the importance of both prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 1135-40.
- Åkerlund M, Strömberg P, Forsling ML. Primary dysmenorrhea and vasopressin. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 484-7.
- Iosif CS, Åkerlund MM. Fibromyomas and uterine activity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 165-7.
- Szamatowicz J, Laudanski T, Bulkszas D, Åkerlund M. Fibromyomas and uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand*, under publ.
- Batra S. Hormonal control of myometrial function. In: Chard T, Grudzinskas JG, eds. *The Uterus*. Cambridge: University Press, 1995; 76: 173-92.
- Bossmar T, Forsling M, Åkerlund M. Circulating oxytocin and vasopressin is influenced by ovarian steroid replacement in women. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1995; 74: 544-8.
- Ekesbo R, Alm P, Ekström P, Lundberg LM, Åkerlund M. Innervations of the human uterine artery and motor responses to neuropeptides. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31: 30-6.
- Åkerlund M, Strömberg P. Comparison of ketoprofen and naproxen in the treatment of dysmenorrhea with special regard to the time of onset of pain relief. *Curr Med Res Opin* 1989; 11: 485-90.
- Hauksson A, Åkerlund M, Melin P. Uterine blood flow and myometrial activity at menstruation, and the influence of vasopressin and a synthetic antagonist. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 898-904.
- Åkerlund M. Can primary dysmenorrhea be alleviated by a vasopressin antagonist? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 459-61.
- Bossmar T, Rasmussen T, Åkerlund M. Effect of the non-peptide, vasopressin $V_1\alpha$ receptor antagonist SR 49059 and its enantiomer SR 49770 on isolated human myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 516-9.

- Bossmar T, Brouard R, Döberl A, Åkerlund M. Effects of SR 49059, an orally active vasopressin $V_1\alpha$ receptor antagonist on vasopressin-induced uterine contractions in women. *Br J Obstet Gynecol*, 1997; 104: 471-7.
- Kostzewska A, Laudanski T, Steinwall M, Bossmar T, Serradeil-Le-Gal C. Effects of the vasopressin V_1 antagonist SR 49059 on the response of human uterine arteries to vasopressin and other vasoactive substances. *Acta Obstet Gynecol Scand*, under publ.

Fullständig referenslista kan erhållas från docent Mats Åkerlund, Avdelningen för obstetrik och gynekologi, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund.

Summary

Uterine contractions in the non-pregnant woman; their regulation and significance.

Mats Åkerlund.

Läkartidningen 1997; 284-7.

Although myometrial activity in the non-pregnant woman is essential for the expulsion of shed endometrium and blood during menstruation, as well as for the transport of sperms or a newly fertilised ovum, myometrial hyperactivity is associated with primary or secondary dysmenorrhoea. Recordings of intrauterine pressure in non-pregnant women have shown the pattern and propagation of uterine contractions to vary with the phases of the menstrual cycle. The myometrial hyperactivity during dysmenorrhoea and its effect on uterine blood flow have also been clarified. The cyclical variation in myometrial activity is largely the result of the genomic and non-genomic effects of ovarian steroids. Increased secretion of vasopressin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ may be an important aetiological factor involved in the myometrial hyperactivity associated with primary dysmenorrhoea. The effect of vasopressin in the uterus is mediated via the V_1 receptor involved in the mediation of its effect in the kidney. Myometrial hyperactivity in non-pregnant women can be regulated by a combination of an oral contraceptive, a prostaglandin synthesis inhibitor and a V_1 receptor antagonist.

Correspondence: Dr. Mats Åkerlund, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Universitetssjukhuset, S-221 85 Lund.