

Cervixbindväven omlagras under graviditeten

Viktig process för förlossningens start och progress

Den snabba utvecklingen inom forskningen rörande östrogen/progesteron, prostaglandiner och bindväv har i hög grad ökat förståelsen av cervixutmognad och den kliniska handläggningen av ofullständig respektive vid prematur utmognad. Forskningen som sker idag är lovande vad avser ökad kunskap om de mekanismer som reglerar igångsättningen av förlossningar, där cervixutmognad utgör en central och viktig process. Detta ger förutsättningar för utvecklandet av bättre terapeutiska alternativ vid patologiska förlossningar.

Under graviditeten sker omfattande förändringar av både cervix och uterus. Uterus genomgår en anabol process och ökar avsevärt i volym. Cervix däremot ökar inte så mycket, men den i cervix dominerande bindväven omlagras kraftigt. Denna process kan identifieras som en kraftig uppmjukning av cervix.

Förändringen sker i två steg, en långsam reglerad av östrogen/progesteron och en snabb i slutet av graviditeten strax före förlossningens start. Regleringen av denna finala utmognad är inte klarlagd, men en hypotes är att fetalt fibronektin och prostaglandin- E_2 från fostret initierar frisättning av inflammatoriskt relaterade cytokiner, IGF-I, TGF- β och IL-8.

Den sistnämnda rekryterar vita blodkroppar, som neutrofiler till cervix, där de frisätter proteolytiska enzym, som

medierar den slutliga snabba bindvävsomlagringen i cervix vid partus.

Utmognadsprocessen sker strax före förlossningsstart

Lokal applikation av prostaglandin- E_2 (PGE $_2$)-beredningar används sedan 10–15 år för att »mjuka upp» (mogna) cervix inför legal abort eller vid igångsättning av förlossning. Samtidigt med utvecklingen av olika farmakologiska beredningar har betydande forskning gjorts för att kartlägga de mekanismer som är involverade i denna utmognadsprocess, som normalt sker strax före förlossningens start. Dessa forskningsresultat har givit en betydande kunskap om den normala förlossningens fysiologi, vilket resulterat i såväl effektivare metoder för igångsättning av förlossning som bättre behandling av patologiska förlossningsförlopp. Uterus, som består av corpus och cervix uteri, är anatomiskt ett organ, men funktionellt kan de betraktas som två skilda organ (Figur 1). Myometriet, som dominerar corpus uteri, har som huvuduppgift att mediera ett välkoordinerat och effektivt värkarbete vid fullgången graviditet. Cervix uteri, å andra sidan, skall vara stram och sluten och förhindra en för tidig förlossning. Under graviditeten förändras cervix successivt från en mycket fast till en mer eftergivlig vävnad. Vid förlossningsstarten förändras livmoderhalsen från en fast, stram kanal öppen 4–5 mm till en mjuk och eftergivlig vävnad, som med lätthet kan dilateras till 10 cm diameter under förlossningen. Dessa helt skilda funktionella krav förklarar den skilda anatomiska strukturen i corpus respektive cervix uteri.

Corpus uteri domineras av glatt muskulatur som aktiveras redan tidigt i graviditeten (Hickska kontraktionerna). Några veckor före förlossningen ökar myometriets kontraktilitet successivt, vilket ofta uppfattas av den blivande mamman som förvärkar. Dessa övergår i ett aktivt värkarbete vid förlossningens start. Vid etablerat värkarbete stiger oxytocinnivåerna i serum flerfaldigt, liksom antalet oxytocinreceptorer i myometriet [1]. Avgörande för ett normalt värkarbete är också etableringen av intercellulära kanaler, s k gap junc-



Figur 1. Corpus och cervix uteri är anatomiskt ett, men funktionellt två olika organ. Corpus uteri är glatt muskeldominerad medan cervix uteri består av fibrös bindväv till 85 procent.

tions [2]. Ökningen som registreras vid aktivt värkarbete regleras med största sannolikhet av östrogen och progesteron. Även om corpus uteri anatomiskt och funktionellt är ett »glattmuskelorgan» innehåller den även fibrös bindväv, vilken omlagras under graviditet och förlossning. Denna omlagring är inte lika uttalad i corpus som i cervix men är icke desto mindre väsentlig för etableringen av ett effektivt värkarbete. En ofullständig remodelering kan relateras till värksvagheter [3].

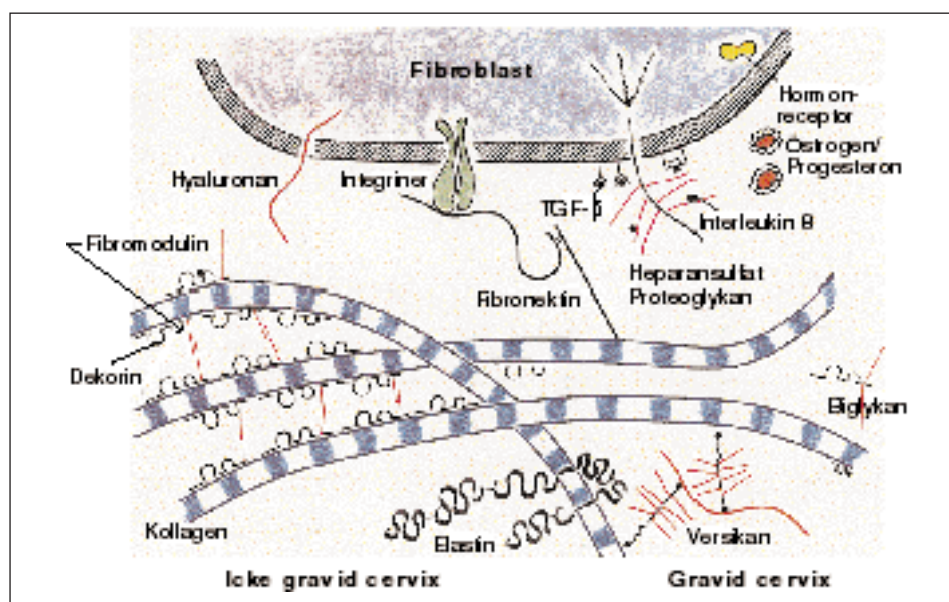
Den fibrösa bindväven möjliggör processen

Redan 1947 visade Danforth att cervix uteri till skillnad från corpus uteri endast innehåller 10–12 procent glatt muskulatur [4]. Huvuddelen av cervix uteri utgörs av fibrös bindväv, vilket är en förutsättning för den uttalade uppmjukning av vävnaden som sker under graviditet och framför allt vid förlossning [5]. Denna omfattande förändring av vävnadens konsistens och elasticitet hade inte varit möjlig om cervix varit ett organ dominerat av glatt muskulatur.

Författare

GUNVOR EKMAN-ORDEBERG
docent, förlossningsöverläkare,
kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

ANDERS MALMSTRÖM
docent, institutionen för cell- och
molekylärbiologi, Lunds universitet.



Figur 2. Schematisk skiss över cervixbindvävens omstrukturering vid utmognadsprocessen under graviditet och förlossning.

Den fibrösa bindväven i cervix består till 80 procent av kollagen av typ I (70 procent) och typ III (30 procent), arrangerat i fibriller (Figur 2) [5]. Andra för bindväv typiska komponenter är proteoglykaner, vilka består av en proteinkärna substituerad med polysackaridkedjor, glykosaminoglykaner, arrangerade i en eller flera sidokedjor. Proteoglykanerna interagerar med olika bindvävskomponenter, vilket påverkar vävnadens fysikaliska egenskaper. Fyra proteoglykaner har identifierats i human cervix: dekorin, biglykan, versikan och fibromodulin (Figur 2) [6]. Den kvantitativt dominerande proteoglykanen är dekorin, som är en liten dermatansulfatproteoglykan (DS) med en sidokedja. Biglykan är en något större DS-proteoglykan med två sidokedjor som finns i betydligt lägre koncentration. En stor kondroitinsulfatproteoglykan med många polysackaridkedjor, versikan, har också identifierats i liten mängd (2–3 procent). Dekorin och fibromodulin interagerar med kollagen på olika positioner på kollagenmolekylen, vilket påverkar kollagenets fibrillisering och därmed vävnadens egenskaper. Versikan kan genom sin förmåga att interagera med hyaluronsyra bilda stora komplex och genom sina sidokedjors negativa laddning immobilisera positiva joner, vilket resulterar i ett ökat svällnadstryck (Figur 2) [7].

Metalloproteinaser (MMP) är en grupp enzym som degraderar olika bindvävskomponenter. MMP-1 (kollagenas), MMP-4 (stromelysin) och MMP-8 (elastas) har identifierats i human cervixbindväv [5, 8].

Cellulära komponenter utgör endast några procent av den fibrösa bindväven i cervix. Fibroblasten har en viktig metabol funktion och aktiveras under graviditet och förlossning. Under gravi-

diteten producerar den ett förändrat extracellulärt matrix. I framför allt sen graviditet ökar frisättningen av cytokiner och degradativa enzymer, viktiga för den finala cervixutmognaden.

Konsistensförändring redan i tidig graviditet

Under graviditeten sker en successiv utmognad av cervix. Kliniskt kan den palperas som en uppmjukning av portio redan i tidig graviditet. Den för förlossningens start och progress så viktiga finala utmognadsprocessen registreras vid palpation av cervix som en uppmjukning och dilatation av livmoderhalsen.

Resultat från ett flertal studier visar att denna kliniskt diagnostiserade konsistensförändring motsvaras av en mycket uttalad rekonstruktion av bindväven (Figur 2). Den totala kollagenkoncentrationen minskar till 30 procent fram till sen graviditet jämfört med icke-gravid cervix [5]. Kollagenomsättningen ökar, vilket resulterar i ett kollagen med färre tvärbindingar och förändrade vävnadsegenskaper. Den totala proteoglykankoncentrationen minskar till 50 procent, och omsättningen ökar sex till åtta gånger i sen graviditet jämfört med icke-gravid [6]. Detta resulterar i en proteoglykansammansättning där främst dekorin koncentrationen minskar [5]. mRNA-nivåerna för dekorin och biglykan är oförändrade medan mRNA nivån för versikan ökar drygt trefaldigt fram till partus, vilket motsvaras av en fyrfaldig ökning av versikan-koncentrationen [9].

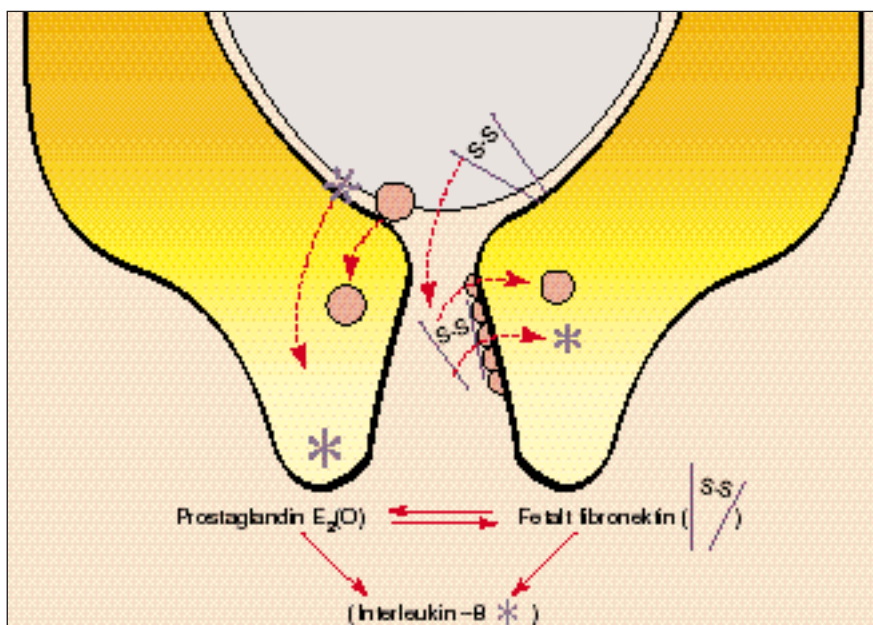
Mekanismen för dessa förändringar kan inte förklaras av en minskad syntes, eftersom mRNA för kollagen och deko-

rin inte förändras. Den minskade kollagen- och proteoglykanmängden kan i stället förklaras av en ökad aktivitet av proteolytiska enzym, som kollagenas (MMP-1) och elastas (MMP-8), vilka ökar flerfaldigt mest uttalat vid den finala utmognaden [5, 8, 10].

Dessa förändringar tillsammans med minskningen av dekorinkoncentrationen resulterar i en förändring av kollagenfibrillernas organisation, då den ökande versikan-koncentrationen tillsammans med hyaluronan ökar svällningstrycket med en disintegration av kollagenfibrillerna som följd (Figur 2). Detta ger en mjukare och mer elastisk vävnad, vilket kliniskt kan identifieras som den finala utmognaden, då livmoderhalsen palperas dilaterad 2–3 cm och med en mjuk och eftergivlig inre modernmun.

Hormonernas roll inte fullt utredd

Under graviditet och förlossning sker uttalade hormonella förändringar (Figur 2 och 3). Östadiol- och progesteronnivåerna i serum ökar flerfaldigt. Vilken betydelse de förändrade hormonnivåerna har för cervixutmognadsprocessen är inte kartlagt. Stjernholm och medarbetare har kunnat visa att östadiol(ER)- och progesteron(PR)-receptorkoncentrationerna i cervixbindväven sjunker fram till sen graviditet till 14 respektive 25 procent jämfört med icke gravid cervix [11]. Vid den finala utmognaden fram till förlossningen registreras en ytterligare sänkning. Där emot är mRNA-nivåerna för östadiol och progesteron oförändrade. mRNA-nivån för insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) ökar fyrfaldigt till sen graviditet för att vid partus sjunka till hälften [11, 12]. Detta indikerar att IGF-I sannolikt är en mediator för den endokrina



Figur 3. Mediatorer av cervixbindvävens remodelering vid cervix utmognad under graviditet och förlossning.

regleringen av cervix utmognad. Hur dessa lokala hormonförändringar påverkar bindvävens remodelering är inte känt, men östradiol kan via flera intranukleära steg inducera frisättning av enzymer som kollagenas, som är essentiellt för den finala cervixutmognaden.

De gonadala steroidernas betydelse vid cervix utmognad och »onset of labor» stöds av kliniska studier där anti-progestin givits för att inducera abort i andra trimestern alternativt vid induktion av förlossning vid fullgången tid [13]. Antiprogestin inducerar en ökad myometriecontraktilitet men också en utmognad av cervix.

Prostaglandiner har kliniskt använts sedan 1970-talet för att utmogna cervix och inducera förlossning. Prostaglandin- E_2 (PGE_2) och prostaglandin- $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) har kunnat identifieras i amnion och decidua. De förändringar som induceras i den humana cervixbindväven efter lokal PGE_2 -applikation finns dokumenterade i flera studier [14, 15]. Intracervikal applikation av PGE_2 ger indirekt en ökad proteoglykan- och kollagensyntes, men också en ökad degradation [14].

Dramatisk ökning av cytokiner i graviditetens slutskede

Den långsamma cervixutmognaden från konceptionen till sen graviditet regleras sannolikt av östrogen-/progesteronförändringar (Figur 2 och 3). Även cytokiner som IGF-I och TGF- β är viktiga för den finala utmognaden bl a genom att stimulera syntes av den stora proteoglykanen versikan. I slutet av graviditeten sker också en dramatisk ökning av flera inflammatoriskt relate-

rade cytokiner som IL-8 (Figur 3 och 4). Koncentrationen ökar cirka tiofaldigt fram till sen graviditet och ytterligare tio gånger vid partus [16]. En av de främsta funktionerna hos IL-8 är att kemotaktiskt attrahera neutrofiler, monocyter och eosinofiler. Dessa celler frisätter proteolytiska enzymer (MMP), främst leukocytelastas och kollagenas, som effektivt bryter ned resterande kollagenfibrer. IL-8 nedreglerar även kollagensyntesen. Förutom IL-8 har också IL-6 och GCSF (granylocyt colony-

stimulating factor) visats öka medan cytokiner som startar inflammationsprocessen IL-1 och TGF- α är oförändrade (Figur 2).

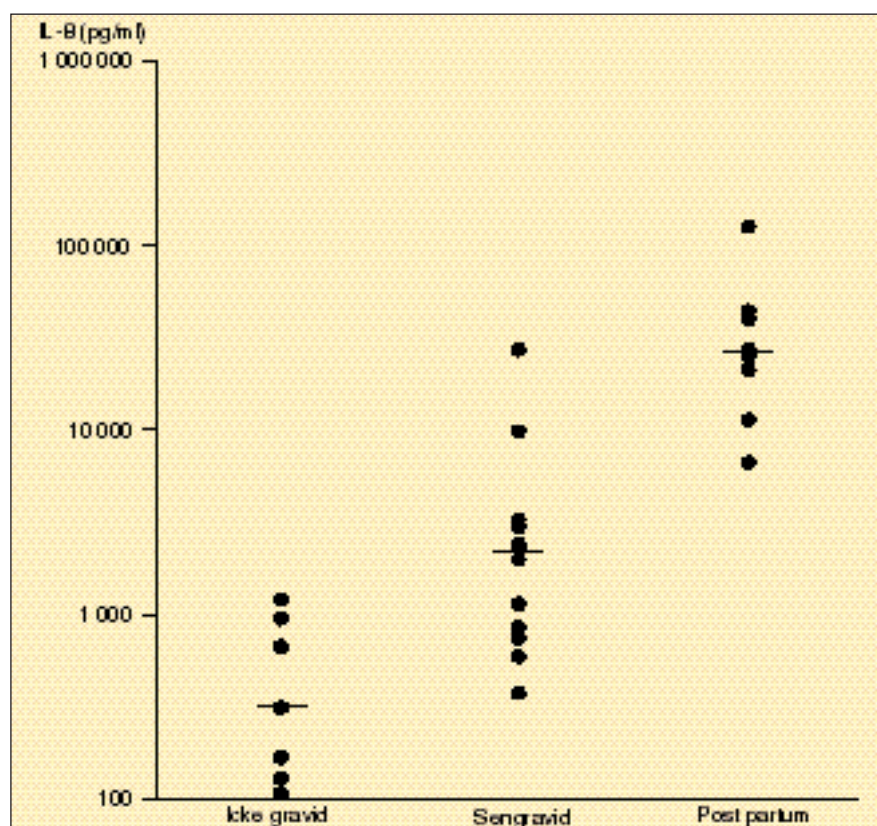
Fetal influens har påvisats

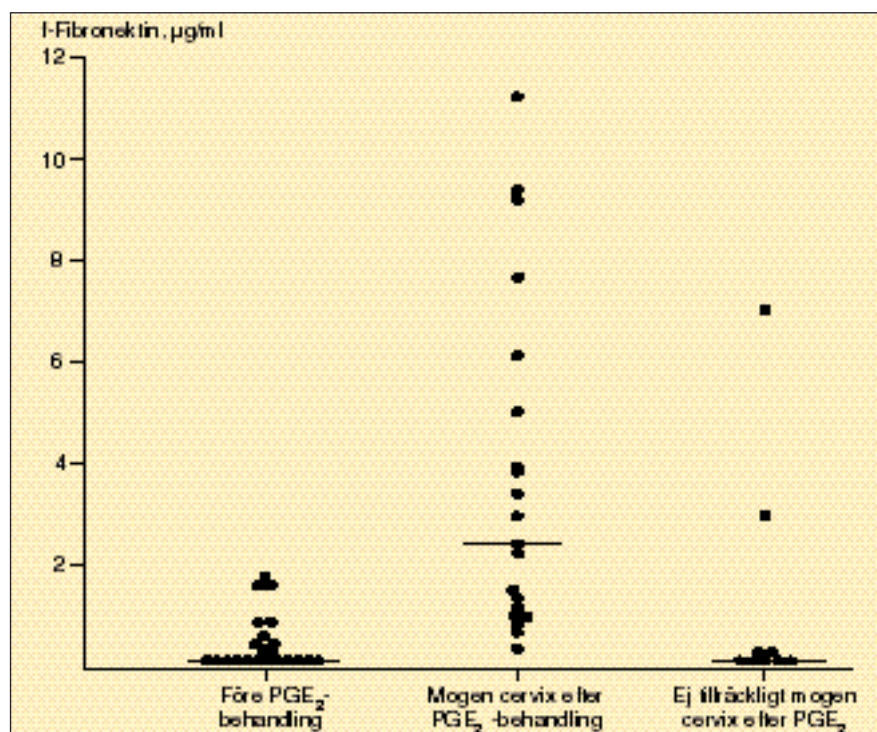
En gammal tanke är att fostret spelar en aktiv roll för förlossningens start. Fetalt fibronectin är ett glykoprotein med en molekylvikt på drygt 400 kDa. Det kan identifieras i fosterhinnorna, amnion och korion, samt i fostervattnet. Då fetalt fibronectin kan interagera via receptorer med flera bindvävskomponenter är den ökning av fetalt fibronectin som registreras i cervixsekret under sen graviditet intressant och väcker frågan om fetalt fibronectin är en mediator av bindvävsremodelleringen under den finala cervixutmognaden.

Fetalt fibronectin identifieras i cervix och vaginalsekret, och förhöjda nivåer kan relateras till prematur förlossning [17].

I fullgången graviditet kan fetalt fibronectin relateras till cervixmognad [18]. Nivåerna ökar även flerfaldigt vid lyckad PGE_2 -inducerad utmognad (Figur 5). I preliminära studier har vi visat att det fetala fibronectinet i cervix kan lokaliseras i epitelet. Fibronectin binder till integriner och heparansulfat-

Figur 4. Interleukin-8-nivåer i humana cervixbiopsier tagna från sengravid med omogen cervix och vaginalförlösta efter spontan utmognad. Cervixbiopsier från icke-gravida kvinnor är kontroller.





Figur 5. Fetala fibronektinnivåer i cervixsekret hos kvinnor före och efter intracervikal PGE₂-gel. Mogen cervix $\geq 5p$.

proteoglykaner på epitelytor, och bindning till dessa receptorer kan potentiellt via signaltransduktion stimulera cellerna. Detta skulle kunna bidra till initiering av den finala utmognaden och starten på förlossningsarbetet.

Prostaglandiner används för farmakologisk utmognad

Lokal applikation av PGE₂-gel i cervix eller vagina är idag en rutinmetod för att utmognad cervix (Figur 5) [19]. Den intracervikala applikationen med 0,5 mg PGE₂ är vedertagen behandling hos kvinnor med mycket omogen cervix motsvarande cervix score ≤ 3 poäng (p) [19].

En grupp där det är särskilt viktigt är kvinnor som induceras på grund av misstänkt fetal tillväxthämning. I dessa fall är det väsentligt att undvika en aktivering av myometriet, vilket ökar med den större dosen PGE₂ som ges vid vaginal applikation. Med strikt intracervikal applikation av den låga dosen PGE₂ (0,5 mg) finns förutsättningar för en utmognad och för att en mjuk och eftergivlig cervix erhålls innan värkarbetet induceras. Detta skapar förutsättningar för en mjuk och skonsam förlossning.

Den högre dosen PGE₂ (2 mg) som läggs vid vaginal applikation medför mer påverkan på myometriet. Hos kvinnor med en inte helt omogen cervix ($\geq 4p$) är denna myometrieaktivering inte någon nackdel. Den vaginal applikationen kan därför med framgång ges till kvinnor med inte helt omogen cer-

vix, där indikationen för igångsättning är stort barn eller flerbörd. Det är väl känt att dessa grupper har en ökad risk att få värksvaghet under förlossningen. Om man senare måste ge även oxytocin får man en synergistisk effekt med det tidigare givna prostaglandinet, vilket ökar möjligheterna att behandla värksvagheten framgångsrikt.

Biokemiskt inducerar PGE₂ en ökad bindvävsomsättning, men också en förändrad proteoglykansammansättning [14]. Vidare ökar kollagenasnivåerna, vilket indikerar en ökad degradation efter PGE₂-behandling [15].

Stor andel lyckade induktioner med antiprogesterin

Antalet lyckade induktioner efter peroral behandling med antiprogesterin till kvinnor med omogen cervix har visat signifikant större andel lyckade induktioner jämfört med såväl placebo som oxytocin intravenöst [13]. Antiprogesterin ger en östrogen dominans vilket sannolikt bidrar till en ökad IL-8-sekretion. Ytterligare studier krävs för att kartlägga de mekanismer som är involverade.

Referenser

1. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 734-41.
2. Garfield RE, Sims S, Daniel EE. Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science* 1977; 98: 958-60.
3. Granström L, Ekman G, Malmström A. Insufficient remodeling of uterine connective tissue in women with protracted labor.

Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 1212.

4. Danforth DN. The fibrous nature of the human cervix and its relation to the isthmic segment in gravid and nongravid uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1947; 53: 541-60.
5. Ulldberg N, Ekman G, Malmström A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 662-6.
6. Norman M, Ekman G, Ulmsten U, Barchan K, Malmström A. Proteoglycan metabolism in the connective tissue of pregnant and non-pregnant human cervix. *Biochem J* 1991; 275: 515-20.
7. Hedbom E, Heinegård D. Interaction of a 59-kDa connective tissue matrix protein with collagen I and collagen III. *Biol Chem* 1989; 264: 6898-905.
8. Osmers R, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Kuloczik M, Szeverenyi M et al. Origin of cervical collagenase during parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1455-60.
9. Norman M. Proteoglycan metabolism in the human cervix during pregnancy and parturition [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet, 1993.
10. Granström L, Ekman G, Malmström A, Ulmsten U, Woessner JF Jr. Serum collagenase levels in relation to the state of the human cervix during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1284-8.
11. Stjernholm Y, Sahlin L, Åkerberg S, Elinder A, Eriksson H, Malmström A et al. Cervical ripening in humans: Potential roles of estrogen, progesterone, and insulin-like growth factor-I. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1065-71.
12. Stjernholm Y, Sahlin L, Malmström A, Barchan K, Eriksson H, Ekman G. Potential roles for gonadal steroids and insulin-like growth factor I during final cervical ripening. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 375-80.
13. Frydman R, Baton C, Leladier C, Vial M, Bourget PH, Fernandez H. Labor induction in women at term with mifepristone. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 972-5.
14. Norman M, Ekman G, Malmström A. Prostaglandin E₂-induced ripening of the human cervix involves changes in proteoglycan metabolism. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 1013-20.
15. Ekman G, Ulldberg N, Malmström A, Ulmsten U. Increased postpartum collagenolytic activity in cervical connective tissue from women treated with prostaglandin E₂. *Gynecol Obstet Invest* 1983; 16: 292-8.
16. Sennström M, Brauner A, Jing Lu, Granström L, Malmström A, Ekman G. Human cervical ripening is associated with elevation of interleukin-8. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 89-92.
17. Lockwood CJ, Seneyei A, Dische R, Casal D, Kumadini S, Thung S et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretion as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-74.
18. Ekman G, Granström L, Sennström M, Malmström A, Svensson J. Cervical foetal fibronectin correlates to cervical ripening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 698-701.
19. Ekman G, Forman A, Marsal K, Ulmsten U. Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel for cervical priming and induction of labor at term patients with unfavorable cervical state. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 657-61.