

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Marzo 2007

numero 3

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Il parto (Parte prima)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il parto e la sua fisio-patologia sono di stretta competenza ostetrica: ne consegue che i pediatri non ne conoscono che in parte i meccanismi che lo regolano, mentre i neonatologi, che vivono spalla a spalla con gli ostetrici, ne conoscono gli aspetti pratici più evidenti. Eppure anche i pediatri sono direttamente interessati a farsi carico, sia pure in ritardo di qualche giorno, del frutto umano del parto, per cui penso sia opportuno che anche essi ne conoscano i meccanismi più fini, aggiornati al massimo.

Una recente revisione dell'argomento ne offre l'opportunità: Roger Smith. Parturition. N Engl J Med 2007;356:271-83.

Il termine Parturition è il nome, tipicamente americano, con il quale si indica il parto; il termine inglese, presente in tutta la letteratura ufficiale, è invece quello di Delivery.

I meccanismi che determinano il parto negli umani sono stati a lungo misconosciuti, ma oggi alcune parti del puzzle hanno cominciato a combaciare. Il primo importante riconoscimento è stato che il parto della specie umana è un evento precipuamente tipico degli umani: i modelli animali possono avere una qualche importanza solo per chiarire alcune circostanze. Ne consegue che i ricercatori in questo campo debbono concentrare il loro interesse nella donna che sta per partorire, nonostante le difficoltà etiche nel condurre studi che interessino le donne al parto.

E' ormai acquisizione comune che minore è la durata della gestazione (prematuranza) e maggiore è l'associazione con

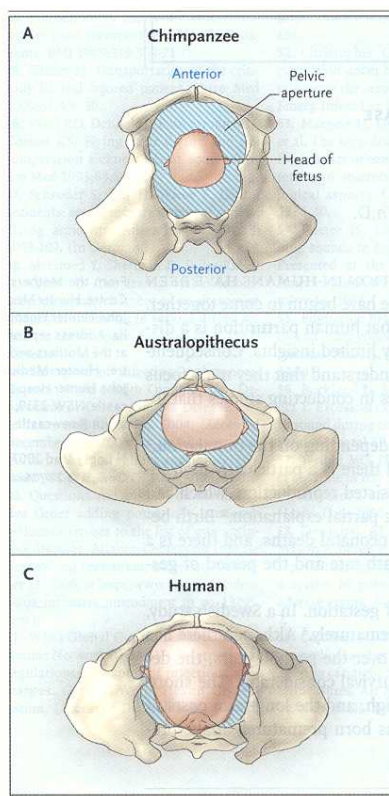
la mortalità perinatale e con la morbidità infantile: da un recente studio svedese (Himmelman K et al. Acta Paediatr 2005;94:287-94) risulta che il 50% dei bambini con paralisi cerebrale sono nati prematuramente.

**LE CARATTERISTICHE UNICHE DEL PARTO
NELLA SPECIE UMANA**

Mentre fra i mammiferi sono presenti numerosissimi punti di contatto nei confronti di numerosi aspetti anatomico-funzionali, essi si differenziano notevolmente per quanto riguarda la riproduzione. Lo sviluppo della placenta è un aspetto comune nella maggioranza dei mammiferi, mentre le differenze sulle modalità del parto sono molto forti. L'analisi genomica comparativa ha messo in evidenza che circa il 95% delle sequenze del DNA sono a comune fra gli umani e gli chimpanzé: una delle maggiori differenze fra le due specie sta proprio nei geni deputati alla riproduzione. Inoltre esistono forti differenze nell'anatomia della pelvi del sesso femminile, con la comparsa della postura eretta dell'australopiteco (un antenato degli umani) e del volume della testa del feto, in coincidenza dell'evoluzione moderna degli umani: ambedue questi aspetti hanno dirette conseguenze al momento del parto (vedi Figura 1).

Figura 1. Pelvi dello scimpanzé, dell'*Australopithecus* e degli umani.

La larga apertura della pelvi dello chimpanzé (quadro A) permette il facile passaggio della relativamente piccola testa del feto in posizione occipite posteriore. Nell'australopiteco (quadro B) l'ampiezza dell'osso iliaco, associato alla statura eretta e al restringimento antero-posteriore dell'apertura della pelvi, richiede per la fuoriuscita della testa una posizione laterale. La pelvi umana (quadro C) ha un'apertura appena sufficiente a permettere il passaggio della testa del feto in posizione occipite anteriore.



L'ormone che libera la corticotrofina e il momento del tempo della nascita

La gravidanza negli umani dura circa 38 settimane dal concepimento (40 dalla data dell'ultima mestruazione), con minime variazioni fra i diversi gruppi etnici.

Mentre nel gatto il momento del parto è strettamente legato alla maturazione del polmone fetale, negli umani la definizione del tempo della nascita è associata allo sviluppo della placenta e in particolare all'espressione del gene dell'ormone che libera la corticotrofina (CRH) da parte della placenta: si parla a questo proposito di orologio placentare.

L'ORMONE MATERNO LIBERANTE LA CORTICOTROFINA (CRH)

Nella donna in stato di gravidanza l'ormone liberante la corticotrofina è secreto dalla placenta. Con l'avanzare della gravidanza i livelli di CRH aumentano in modo esponenziale. Nelle donne che presentano un parto pretermine, l'aumento esponenziale è rapido, mentre nelle donne che partoriscono in ritardo, l'aumento è più lento (McLean M et al. *Nat Med* 1995;1:460-3; Torricelli M et al. *Eur J Endocr* 2006;154:281-5). Questi rilievi confermano che esiste un orologio placentare, che determina il momento temporale del parto

La produzione di CRH da parte della placenta è presente solo nei primati. Nelle scimmie si hanno livelli medi di CRH, ma solo nelle grandi scimmie avviene un aumento esponenziale, quale quello che si vede negli umani. Gli umani e le grandi scimmie producono anche una proteina circolante che lega il CRH (CRHBP). Alla fine della gravidanza i livelli di CRHBP

cadono, per cui aumenta la biodisponibilità del CRH. I glicocorticoidi stimolano l'espressione del gene CRH e quindi la produzione di CRH da parte della placenta. Il CRH stimola l'ipofisi a produrre corticotrofina (ACTH) che spinge la corteccia surrenale a produrre cortisolo (idrocortisone).

La produzione di CRH da parte della placenta modifica anche i livelli di estrogeni, progesterone e acido nitrico che esplicano un'azione inibitoria, e di alcuni neuropeptidi ad azione stimolante.

Ma è bene ricordare che non tutti i parti pretermine sono dovuti a cambiamenti nella produzione placentare di CRH: vanno ricordate in primo luogo le infezioni intrauterine, che inducono il parto pretermine senza accompagnarsi a un aumento del CRH.

D'altra parte una singola determinazione del livello di CRH non è sufficiente per predire un parto pretermine: è molto più importante la constatazione di un aumento progressivo del CRH, come predittore del parto. D'altra parte per la valutazione del CRH è necessario tener conto della razza e del gruppo etnico. Le nere americane hanno livelli più bassi delle donne bianche.

I RECETTORI DEL CRH

Il CRH viene secreto prevalentemente nel sangue della madre, ma entra anche nella circolazione fetale.

Il CRH agisce principalmente legandosi al recettore tipo 1 del CRH, un membro delle 7 superfamiglie recettoriali delle proteine-transmembrana. Nella madre i recettori del CRH sono presenti nell'ipofisi, nel miometrio e probabilmente nelle ghiandole surrenaliche. Il CRH stimola inoltre le cellule della zona fetale surrenalica (che moltiplica per cinque volte il

volume del surrene), che mancando di 3β -idrossisteroide deidrogenasi, non porta alla formazione del DHEA, il precursore placentare degli estrogeni. Come sappiamo, dopo la nascita, la zona fetale della ghiandola surrenale va incontro a un'involuzione rapida in seguito all'allontanamento della placenta; tutto questo indica che fattori placentari, come il CRH, aumentano il volume della zona fetale del surrene e ne determinino la riduzione quando la placenta venga espulsa (vedi Figura 2). Il CRH può stimolare la steroidogenesi surrenale, fornendo il substrato alla produzione placentare di estrogeni, che favorisce il parto, inducendo la contrazione.

Insomma è evidente che esiste un feedback positivo nella madre e nel feto, legato a un aumento nella produzione di CRH con l'avanzare della gestazione. L'aumentata produzione placentare di CRH determina come conseguenza un cambiamento nella concentrazione di cortisolo fetale, nella maturazione del polmone fetale, nelle proteine del liquido amniotico, nei fosfolipidi e nell'espressione dei recettori del miometrio, che inducono il travaglio e il parto.

ATTIVAZIONE DEL MIOMETRIO AL TERMINE DELLA GRAVIDANZA

Un importante evento nel travaglio è l'espressione di un gruppo di proteine, chiamate "proteine associate alla contrazione". Queste proteine agiscono entro l'utero, che si trova in

stato di rilassamento durante la maggior parte della gravidanza, inducendo forti contrazioni ritmiche che spingono il feto attraverso la cervice rilasciata. Ci sono tre tipi di proteine associate alla contrazione:

- Quelle che aumentano l'interazione fra le proteine actina e miosina, che causano la contrazione muscolare;
- Quelle che aumentano l'eccitabilità delle singole cellule del miometrio;
- Quelle che promuovono la connessione intercellulare, che permette lo sviluppo delle contrazioni sincrone (vedi Figura 3)

Figura 2. Interazione materno-fetale

Nello spazio intervilloso, i sinciziotrofoblasti liberano CRH, progesterone ed estrogeni nel sangue materno e nel sangue fetale. Il cortisolo passa attraverso un'arteria materna ed entra nello spazio intervilloso, dove stimola la produzione di CRH da parte dei sinciziotrofoblasti. Una vena ombelicale del feto porta il CRH nella circolazione fetale, stimolando l'ipofisi fetale a sintetizzare corticotropina (ACTH) e a stimolare la sintesi di cortisolo surrenalico fetale e di DHEAS. Il cortisolo e il CRH stimolano i polmoni fetali a produrre la proteina A surfattante, che passa dal liquido amniotico all'ammion, dove stimola la produzione di ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) e la sintesi di prostaglandine E₂. Essi passano attraverso il corion e la decidua per stimolare le sottostanti cellule del miometrio a sintetizzare ancora COX-2 e prostaglandina F₂ α .

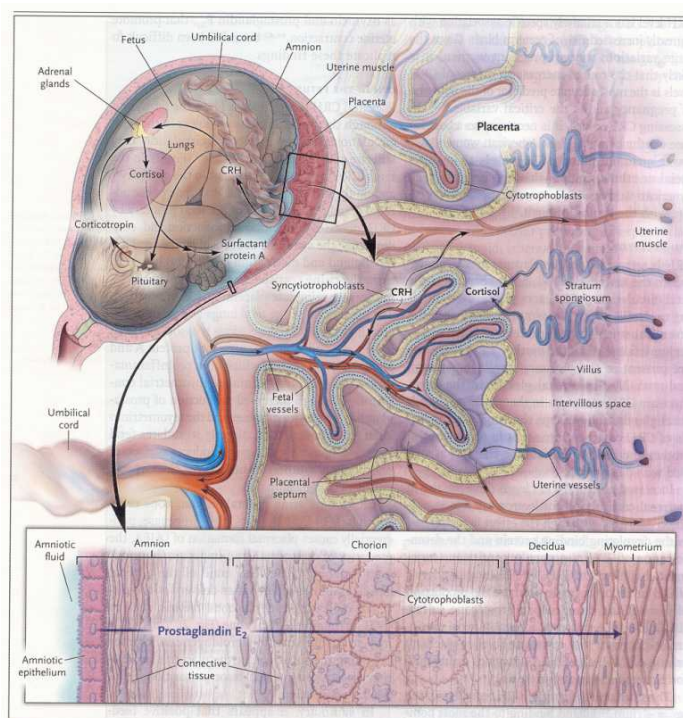


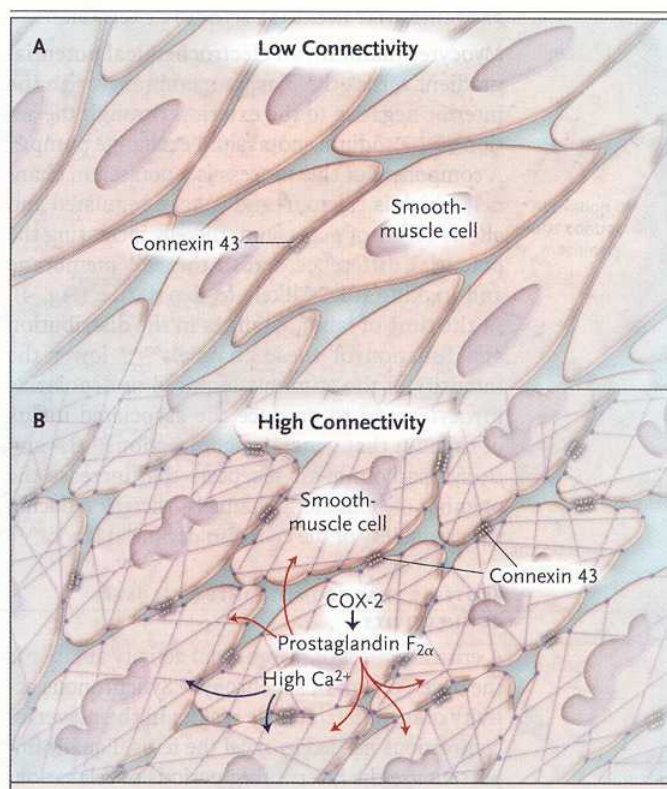
Figura 3. Il miometrio uterino durante il travaglio

Durante il parto il miometrio uterino è trasformato da un tessuto con relativamente bassa connessione fra i singoli miociti (quadro A) a un tessuto con estese connessioni fra le diverse componenti cellulari (quadro 2). Le connessioni fisiche avvengono attraverso pori formati da multimeri di connessina

43. Le connessioni fra i miociti durante il travaglio sono formate anche dalla liberazione paracrina di prostaglandina F₂ e la locale liberazione di calcio. Queste estese connessioni fisiche e biochimiche portano alla depolarizzazione dei singoli miociti, che passa alle cellule vicine in modo da formare una

grande onda di depolarizzazione e contrazione in ampie aree dell'utero. Queste cause aumentano la pressione intrauterina

e la distensione progressiva della cervice, che porta alla fine all'espulsione del feto.



Proteine che promuovono la contrattilità dei miociti

La contrattilità dei miociti è determinata dall'actina e dalla miosina.

Perché avvengano le interazioni è necessario che l'actina sia convertita in una forma globulare e filamentosa. L'actina inoltre deve anche attaccarsi al citoscheletro in un punto focale della membrana cellulare, perché possa svilupparsi la contrazione; questi punti focali collegano la cellula alla matrice sottostante. Il partner dell'actina, la miosina, viene attivata quando viene fosforilata dalla miosin-chinasi a catena leggera. Questo enzima è attivato dalla calmodulina e dall'aumento del calcio intracellulare. Dopo la depolarizzazione dei miociti l'arrivo del calcio extracellulare, lungo i canali del calcio, e la liberazione di calcio dalle scorte portano a un aumento del calcio intracellulare, che promuove l'interazione actina-miosina e di conseguenza determina la contrazione.

La nifedipina, un agente che inibisce il travaglio, blocca i canali del calcio. I canali si aprono quando la prostaglandina riduce il gradiente elettrochimico attraverso la membrana del miocita (vedi figura 4). Questi canali, che rilasciano il calcio dalle scorte intracellulari, sono attivati infatti dalle prostaglandine, attraverso i recettori E ed F e attraverso la ositocina, che attiva le proteine $G\alpha_2$ legate alla fosfolipasi C. A sua volta la fosforilasi C attivata, stimola la proteinchinasi C e libera inositol trifosfato.

Lo stiramento del miometrio, in seguito alla crescita del feto, può contribuire alla contrattilità dei miociti, attraverso l'azione della protein-chinasi mitogeno-attivata. I sistemi che promuovono il rilasciamento, attraverso la via $G\alpha_2$ si oppongo-

no all'aumento intracellulare dell'AMP ciclico e attivano la proteinchinasi A. Questi enzimi inattivano la miosin chinasi a catena leggera. Al momento del travaglio, uno spostamento nel bilanciamento di questi opposti sistemi determina la contrazione dei miociti.

PROTEINE CHE ATTIVANO L'ECCITABILITÀ DEI MIOCITI

I miociti mantengono un gradiente elettrochimico potenziale attraverso la membrana cellulare, con interno negativo verso l'esterno, attraverso l'attività della pompa di scambio sodio-potassio. Un componente di questa pompa è un canale del potassio, che è calcio- e voltaggio-regolato e porta all'efflusso di potassio, aumentando le differenze di potenziale attraverso la membrana cellulare e rendendo meno facile la depolarizzazione (vedi Figura 4). Al momento del travaglio i cambiamenti nella distribuzione e nella funzione di questi canali abbassa l'intensità dello stimolo richiesto per la depolarizzazione dei miociti e determina l'ingresso di calcio, che porta alla contrazione. I recettori β_2 e β_3 simpaticomimetici aumentano l'apertura dei canali del potassio, riducendo l'eccitabilità della cellula.

PROTEINE CHE PROMUOVONO LA CONNESSIONE FRA LE CELLULE

Un aspetto fondamentale dell'attività del miometrio al momento del travaglio è lo sviluppo della sincronia. Infatti l'at-

tività contemporanea delle cellule del miometrio si accompagna alle forti contrazioni che sono necessarie per l'espulsione del feto. Altrettanto importanti sono i periodi di rilasciamento, che permettono al sangue di raggiungere il feto (durante la contrazione il sangue che giunge al feto diminuisce e durante il rilasciamento aumenta). Man mano che ci si avvicina al parto, aumenta la sincronizzazione dell'attività elettrica dell'utero.

A livello cellulare questa sincronia è realizzata dalla conduzione elettrica attraverso la connessione delle miofibrille, che trasmettono l'attività elettrica alle fibre muscolari vicine.

I miociti attivati producono prostaglandine, che agiscono in modo paracrina a depolarizzare i miociti circostanti. Questo processo porta a un'onda di attività, quanti più miociti sono reclutati nella contrazione. Dopo la contrazione i miociti si rilasciano e divengono refrattari a una successiva stimolazione.

Le tipiche contrazioni uterine consistono di un lento aumento e di una caduta di tensione della durata di un minuto.

Figura 4. Rilasciamento e contrazione dei miociti dell'utero

Nel quadro A, prima che inizi il travaglio, il miocita mantiene una relativamente alta elettronegatività interna, che riduce la facilità della depolarizzazione e della contrazione. Il potenziale di membrana a riposo è determinato dalla pompa sodio-potassio ATPase dipendente, che allontana dalla cellula 3 ioni sodio ogni due ioni di potassio che entrano nella cellula. I canali aperti del potassio, permettono al potassio di lasciare la cellula.

Al momento del travaglio avviene la depolarizzazione, quando la prostaglandina $F2\alpha$ e l'ossitocina si legano ai recettori della superficie cellulare, promuovendo l'apertura dei canali del calcio. L'attivazione di questi recettori promuove la liberazione degli ioni calcio dai depositi presenti nel reticolo

sarcoplasmico. Appena il calcio entra nella cellula, la caduta della elettronegatività promuove l'apertura di un gran numero dei canali del calcio, producendo un rapido movimento di ioni calcio all'interno della cellula e favorendo quindi la depolarizzazione.

Nel quadro B, prima del parto, i miociti dell'utero sono mantenuti in stato di rilasciamento da un insieme di fattori che aumentano l'AMP ciclico (cAMP) intracellulare. L'aumento del cAMP attiva la proteinchinasi A, che promuove l'attività della fosfodiesterasi e la defosforilazione della miosina chinasi a catena leggera. La defosforilazione della catena della miosina a catena leggera è determinante per la contrazione dei miociti dell'utero. Il rilasciamento è quindi promosso da processi che tendono a mantenere l'actina in una forma globulare per prevenire la formazione di fibrille di actina, necessarie per la contrazione.

Al momento del parto questi processi sono invertiti. All'interno dei miociti l'actina acquista una forma fibrillare. Il calcio entra nelle cellule depolarizzante e si combina con la calmodulina a formare complessi che attivano la miosin chinasi a catena leggera, che a sua volta fosforilizza la miosina a catena leggera. La fosforilazione della miosina a catena leggera determina la comparsa dell'attività dell'ATPasi, che promuove lo scivolamento della miosina sui filamenti di actina e i movimenti che costituiscono la contrazione.

PKA = proteina chinasi A attiva catalitica

R-PKA inattiva PKA

IP3 = inositoltrifosfato

PIP3 = fosfatidil-inositoltrifosfato

PLC = fosfolipase C

DAG = diacilglicerolo

