

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wirksamkeitsüberprüfung der  
Tokolytika Fenoterol, Nifedipin und  
Atosiban *in vitro***

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotta Zacharias

aus Bulongwa, Tansania

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. U. Büscher
2. Priv.-Doz. Dr. med. M. David
3. Priv.-Doz. Dr. med. K.-J. Bühling

Datum der Promotion: 7. Dezember 2007

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
1.1 Tokolytische Therapie	8
1.2 Das Myometrium während Schwangerschaft und Geburt	9
1.2.1 Die Rolle von Myosin-light-chain Kinase	9
1.3 Oxytocin und der Oxytocin-Rezeptor	12
1.3.1 Oxytocin	12
1.3.2 Oxytocin-Rezeptor	14
1.3.3 Oxytocininduzierte uterine Kontraktion	15
1.3.4 Oxytocin und die Initiierung der Geburt	16
1.4 Tokolytika	17
1.4.1 Atosiban	17
1.4.2 Nifedipin	19
1.4.3 Fenoterol	23
1.5 Modell der <i>in vitro</i> -Testung von Pharmaka	27
1.6 Arbeitshypothese	28
1.7 Fragestellung	29
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>30</b>
2.1 Die Geräte	31
2.2 Die Myometriumprobe	35
2.2.1 Aufklärung der Patientinnen	35
2.3 Die Substanzen	38
2.3.1 Pharmakologische Substanzen	38
2.3.2 Modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung	41
2.3.3 Weitere Substanzen	41
2.4 Der Versuch	42
2.4.1 Versuchsaufbau	42
2.4.2 Versuchsdurchführung	43
2.5 Die Auswertung	47

2.5.1	Auswertung Kraft-Zeit-Diagramm	47
2.5.2	Berechnung der Restaktivität	48
2.5.3	Statistische Auswertung	50
2.5.4	Korrektur des Versuchskonzeptes	50
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientinnendaten und Anzahl der Messungen</b>	<b>51</b>
<b>3.2</b>	<b>Wirkung der Tokolytika</b>	<b>55</b>
<b>3.3</b>	<b>Wirkungsvergleich bei stimulierten und spontanen Kontraktionen</b>	<b>60</b>
<b>3.4</b>	<b>Tokolytika im Vergleich</b>	<b>62</b>
3.4.1	Versuche an oxytocinstimulierten Kontraktionen	64
3.4.2	Versuche an spontanen Kontraktionen	66
<b>3.5</b>	<b>Zusammenfassung der Hauptergebnisse</b>	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Atosiban</b>	<b>71</b>
4.1.1	Atosiban, stärkstes Tokolytikum bei Oxytocinstimulation	71
4.1.2	Inhibitorische Wirkung von Atosiban: ein möglicher Inverser Agonist?	72
<b>4.2</b>	<b>Nifedipin</b>	<b>76</b>
4.2.1	Nifedipin, stärkstes Tokolytikum bei spontanen Kontraktionen	76
<b>4.3</b>	<b>Fenoterol</b>	<b>79</b>
4.3.1	Fenoterol ein schwaches, von Oxytocin unabhängiges Tokolytikum	79
<b>4.4</b>	<b>Diskussion des <i>in vitro</i> Modells</b>	<b>83</b>
<b>4.5</b>	<b>Bedeutung für <i>in vivo</i> Situation</b>	<b>85</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>89</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>91</b>
	<b>ERKLÄRUNG AN EIDES STATT</b>	<b>92</b>
	<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>93</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>94</b>
	<b>ANHANG</b>	<b>100</b>
	<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>107</b>

## **Widmung**

„Das, was Du einmal gelernt hast, kann Dir niemand nehmen“.

In Erinnerung an Gertrud Fricke-Garke

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
CAM	Calmodulin
cAMP	zyklisches Adenosin-3', 5'-monophosphat
cDNA	complementäre Dexoxyribonucleinsäure
cGMP	zyklisches Guanodinmonophosphat
CI	Confidence interval
DAG	Diacylglycerol
Fa.	Firma
FP	PGF-Rezeptor
GTN	Glyceroltrinitrat
i.v.	Intravenös
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-Triphosphat
MLCK	Myosin-light-chain Kinase
mRNA	Messenger Ribonucleinsäure
n.s.	Nicht signifikant
NO	Stickstoffmonoxid
OT	Oxytocin
OTR	Oxytocin-Rezeptor
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin der Serie E
PGF <sub>2α</sub>	Prostaglandin der Serie F
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKC	Proteinkinase C
PPLC <sub>β</sub>	Phospholipase C <sub>β</sub>
SSW	Schwangerschaftswoche
VO	Versuch unter Oxytocinstimulation
VS	Versuch unter Spontankontraktionen

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Büscher danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Frank Chen möchte ich besonderen Dank aussprechen, der geduldig und engagiert mich mit Rat und Tat unterstützt hat.

Ich danke Donata von Dehn für die Einarbeitung an der Apparatur und die MTAs Frau Josie Carandang und Frau Marion Marksteiner für die freundliche Unterstützung im Labor.

Ganz herzlich Danke ich meiner Kollegin Julia Machinek, die mit kühlem Kopf und motivierend immer mir zur Seite stand!

Ein großer Dank richtet sich an meine Familie und meine Freunde für ihre Unterstützung beim Vollenden dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank richtet sich an die Mütter, ohne deren Mithilfe die vorliegende Studie nicht hätte durchgeführt werden können.

## **Erklärung an Eides Statt**

Ich, Charlotta Zacharias, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Wirksamkeitsüberprüfung der Tokolytika Fenoterol, Nifedipin und Atosiban *in vitro*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.



## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Das Aktin-Myosin-System und seine Regulatoren	11
Abbildung 2: Ringstruktur von Oxytocin	12
Abbildung 3: Oxytocin und Atosiban	17
Abbildung 4: Nifedipin	19
Abbildung 5: Fenoterol	23
Abbildung 6: Photo der Apparatur	32
Abbildung 7: Versuchsaufbau	35
Abbildung 8: Versuchsaufbau für Versuche unter Oxytocinstimulation	45
Abbildung 9: Versuchsaufbau für Versuche unter spontanen Kontraktionen	47
Abbildung 10: Kraft-Zeit-Diagramm, Atosiban bei Oxytocinstimulation.	56
Abbildung 11: Kraft-Zeit-Diagramm, Fenoterol bei Oxytocinstimulation.	57
Abbildung 12: Kraft-Zeit-Diagramm, Nifedipin unter spontanen Kontraktionen.	58
Abbildung 13: Kraft-Zeit-Diagramm, Atosiban unter spontanen Kontraktionen	58
Abbildung 14: Kraft-Zeit-Diagramm, Fenoterol unter spontanen Kontraktionen	59
Abbildung 15: Wirkungsvergleich bei stimulierten versus spontanen Kontraktionen	61
Abbildung 16: Tokolytika im Vergleich an oxytocinstimulierten oder spontanen Kontraktionen	63
Tabelle 1: Zusammensetzung Krebs-Henseleit-Lösung 2000 ml	42
Tabelle 2: Patientinnen-Daten	52
Tabelle 3: Anzahl Versuche	54
Tabelle 4: Vergleich der Restkontraktion VO versus VS	62
Tabelle 5: Konzentrationsvergleich bei Versuchen unter Oxytocinstimulation	64
Tabelle 6: Vergleich der Tokolytika bei Versuchen unter Oxytocinstimulation	65
Tabelle 7: Konzentrationsvergleich bei Versuchen unter Spontankontraktionen	67
Tabelle 8: Vergleich Tokolytika bei Versuchen unter Spontankontraktionen	68

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **Wissenschaftliche Arbeit und Kongresse**

*Forschungsaufenthalt in Malawi 10.07. – 09.09.2007:*

Studie: "LAKE CHILWA, MALAWI, Food security and access to ARV treatment for people in marginalised fishing communities"

*"12th European Students´ Conference" in Berlin, 21.11.-25.11. 2001:*

Poster: Nifedipine on spontaneous contractions and Atosiban on oxytocin induced contractions act as strong tocolytic substances on human myometrium of pregnant women *in vitro*.

*"20. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin" in Berlin, 29.11.-01.12.2001:*

Vortrag: Atosiban bei Oxytocin-stimulierten und Nifedipin bei unstimulierten Kontraktionen als stärkste tokolytische Substanzen an humanem Myometrium von Schwangeren *in vitro*.

*AMEE Conference 2002 in Lisboa, Portugal, 29.9-1.10.2002:*

Poster: Contribution of students assistants to a Skills Lab.

Vortrag: Communication skills training in foreign languages for medical students in exchange.