

1 EINLEITUNG

In den letzten 25 Jahren hat die Geburtsmedizin eine beachtliche Entwicklung gemacht. Das Verständnis für die Prozesse der Schwangerschaft hat sich signifikant erweitert. Insbesondere und sehr eindrucksvoll spiegelt sich dies in der Reduktion der perinatalen Mortalität von rund 25% auf unter 6‰. Diese erfreuliche Entwicklung ist leider nicht wie erhofft der Reduktion der Frühgeborenenrate, sondern einer verbesserten Versorgung frühgeborener Kinder zu verdanken. Die Induktion der fetalen Organreife durch Kortikoidgabe und die antenatale Transferierung von Hochrisikoschwangeren an ein Perinatalzentrum wie auch Verbesserungen auf Neonatologieseite (z. B. Surfactantgabe, weniger invasive Beatmungsformen) haben einen entsprechenden Beitrag geleistet [1].

Wird ein Kind vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren, wird es als frühgeboren bezeichnet. Die Prävalenz der Frühgeburtlichkeit variiert von 6% bis 15% aller Geburten [2, 3], abhängig von geographischen und demographischen Gegebenheiten der untersuchten Population. Die Rate an Frühgeborenen in Deutschland wird auf ca. 6 % geschätzt. In den Vereinigten Staaten hat sich sogar ein Anstieg der Frühgeborenenrate gezeigt [2]. Dies ist vor allem auf die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften, Einsatz reproduktiver Technologien, höheres mütterliches Alter und geburtshilfliche Interventionen, die früher in der Schwangerschaft geschehen, zurückzuführen [4].

1.1 Tokolytische Therapie

Tokolytische Medikamente stellen den Grundstein im primären pharmakologischen Management der drohenden Frühgeburt dar. Die Indikation für eine tokolytische Behandlung bei vorzeitigen Wehen ist in erster Linie die Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden, um eine Behandlung mit Kortikosteroiden für die fetale Lungenreifung zu ermöglichen [5, 6]. Des Weiteren kann durch die tokolytische Behandlung ein Transport von Frauen mit vorzeitigen Wehen zu oder zwischen Krankenhäusern gewährleistet werden, damit dort eine optimale weitere Betreuung erfolgen kann [7].

Der Einsatz der Kurzzeit-Tokolyse ist zwischen 24 und 34 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen sinnvoll [8]. Nach der 34. Schwangerschaftswoche gibt es keine sichere Indikation, bei Frauen mit vorzeitigen Wehen die Schwangerschaft zu verlängern, zumal in Abwägung der Nebenwirkungen einer Behandlung [9].

Es ist wichtig zu verstehen, dass die vorzeitige Wehentätigkeit ein Symptom darstellt, hinter dem eine Vielzahl von Ursachen stehen kann. Genitale Infektionen werden mit 30% bis 40% als Hauptursache diskutiert. Viele weitere Faktoren, ob immunologischer, physikalischer, hormoneller und morphologischer Natur, können ebenfalls eine Rolle spielen. Der Einsatz von Tokolytika stellt somit eine symptomatische Therapie dar. Sie greifen nicht spezifisch in den pathophysiologischen Prozess ein.

Die Forschung an Substanzen zur tokolytischen Therapie ist von größter Wichtigkeit, um dadurch weitere Erkenntnisse über die komplexen Mechanismen der Frühgeburt zu erlangen und um die beste Therapie zum Wohl von Mutter und Kind zu ermöglichen.

1.2 Das Myometrium während Schwangerschaft und Geburt

Während einem Großteil der 40 Wochen der menschlichen Schwangerschaft bleibt der Uterus in einem relativen Ruhezustand. Die Gebärmutter dehnt sich aus um den wachsenden Fetus zu beherbergen und zu versorgen. Zum Zeitpunkt der Geburt jedoch fängt sie an sich regelmäßig und kraftvoll zu kontrahieren, um das Kind durch den Geburtskanal zu entlassen.

1.2.1 Die Rolle von Myosin-light-chain Kinase

Die Basis für die Kontraktilität des Uterus ist wie bei anderen Typen der glatten Muskulatur die Interaktion zwischen Aktin und Myosin, welches durch das Enzym der Myosin-light-chain Kinase (MLCK) reguliert wird. Durch eine Konformationsänderung dieser beider Moleküle können sich die Aktinfilamente zwischen die Myosinfilamente schieben und so zur Verkürzung der Myozyten führen.

Die MLCK ist sehr empfindlich für Ca^{2+} . Wenn der Calciumspiegel niedrig ist, befindet sich die MLCK in einem autoinhibierten Zustand. Wenn jedoch der Calciumspiegel in der Zelle steigt, wird dieses an Calmodulin gebunden und der Calcium-Calmodulin-Komplex aktiviert die MLCK. Die aktivierte MLCK wiederum führt zu einer

Phosphorylierung der regulativen leichten Ketten (light-chain) des Myosins. Das phosphorylierte Myosin interagiert mit Aktin und formt einen funktionsfähigen Struktur-Komplex, der fähig ist die chemische Energie von ATP in die mechanische Energie einer Kontraktion zu konvertieren. Diese Reaktion ist reversibel, da eine Phosphorylierung der MLCK durch die cAMP-abhängige Proteinkinase A zu einer herabgesetzten Affinität für den Calcium-Calmodulin-Komplex führt und letztlich zu einer Inaktivierung der MLCK. Der Rückfluss von Ca^{2+} durch die Plasmamembran und die Calciumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum führen zu einer schnellen Erniedrigung des intrazellulären Calciumspiegels, welche ebenfalls zu einer Inaktivierung der MLCK führt [10].

Es wird deutlich, dass die Aktivität von MLCK durch diejenigen intrazellulären Signalwege verändert wird, die die Höhe von Ca^{2+} und von cAMP regulieren. Sie sind von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung uteriner Kontraktionen. So bewirken Substanzen, die zu einer Aktivierung der Kontraktionen führen, für gewöhnlich einen Anstieg des intrazellulären Calciumspiegels. Dies resultiert aus einem erhöhten Einstrom von Ca^{2+} durch rezeptorabhängige Calciumkanäle oder durch die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern wie dem sarkoplasmatischen Retikulum. Hingegen wirken Substanzen, die eine Hemmung der myometralen Aktivität verursachen, durch die Erhöhung der intrazellulären Spiegel von cAMP oder cGMP, welche wiederum die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern oder die Aktivität von MLCK hemmen [11].

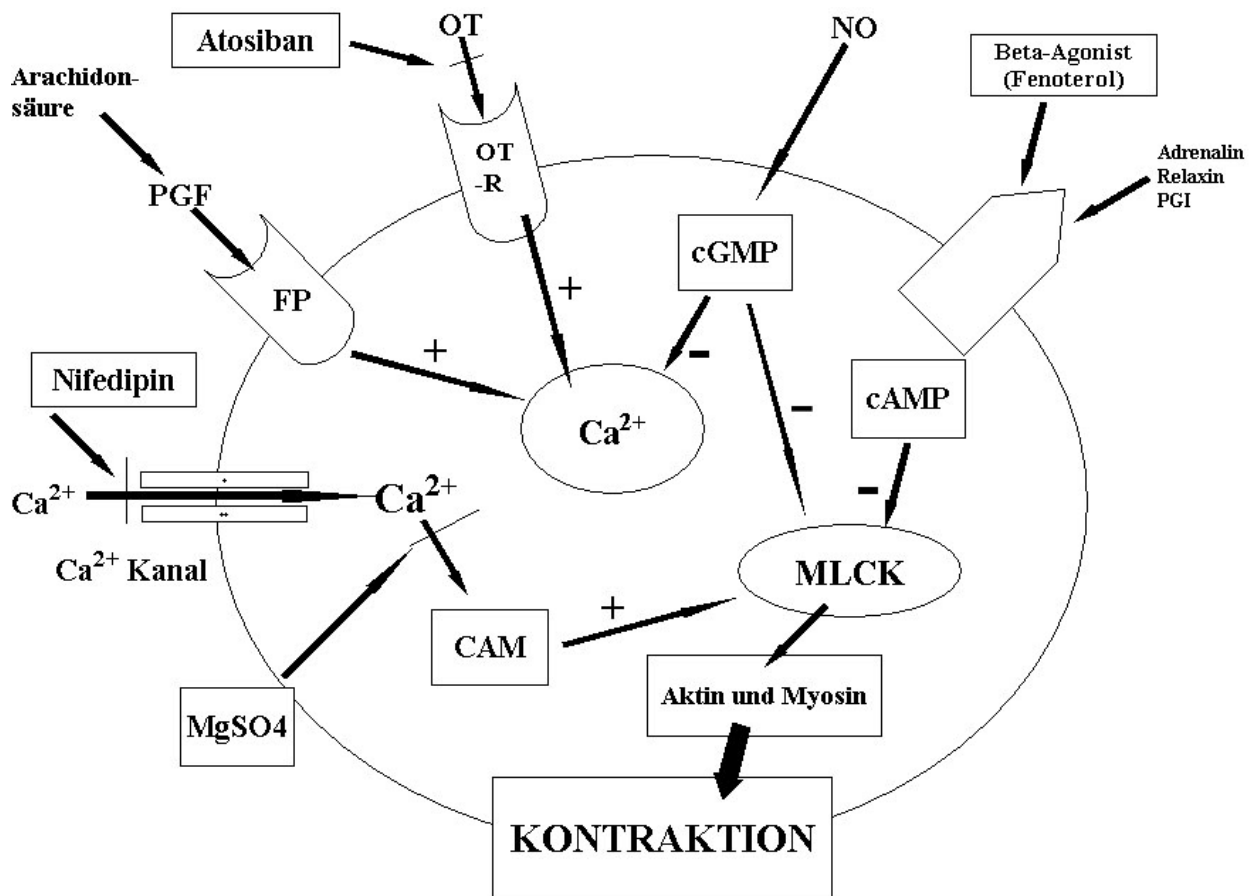


Abbildung 1: Das Aktin-Myosin-System und seine Regulatoren

Schematische Zeichnung der myometralen Zelle und der biochemischen Signalwegen in der Kontraktionsregulierung (in Anlehnung an Challis 2000). Die MLCK nimmt eine Schlüsselfunktion ein. Sie wird durch Calcium-Calmodulin (CAM) aktiviert, wenn die intrazelluläre Calcium-Konzentration ansteigt. Dieser Konzentrationsanstieg wird durch verschiedene Uterotonine induziert: PGF wirkt über den PGF-Rezeptor (FP), Oxytocin (OT) über den Oxytocin-Rezeptor (OTR). Wirkstoffe wie die β - Agonisten oder cGMP erhöhen und NO vermindern die uterine Kontraktilität [11].

1.3 Oxytocin und der Oxytocin-Rezeptor

1.3.1 Oxytocin

Oxytocin sowie sein spezifischer Rezeptor spielen als Teil eines parakrinen und endokrinen Systems eine Schlüsselrolle im Prozess vorzeitiger und normaler Wehentätigkeit. Zum einen führt die Bindung von Oxytocin an den Oxytocin-Rezeptor zu Kontraktionen des Myometriums, zum anderen wird über den Rezeptor-Liganden-Komplex die Produktion von intrauterinen Prostaglandinen (PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$) vor allem in der Dezidua und dem Myometrium stimuliert.

Oxytocin-Struktur

Oxytocin ist ein Nonapeptid und besteht aus neun Aminosäuren. Sechs von ihnen bilden einen Ring mit einer Disulfidbrücke zwischen Position 1 und 6 und einer Seitenkette aus weiteren drei Aminosäuren. Das Molekulargewicht von Oxytocin beträgt 1007 Dalton.

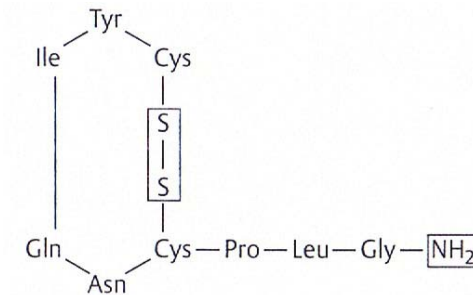


Abbildung 2: Ringstruktur von Oxytocin

Oxytocin: Bildungsorte und Funktionen

Der Hypothalamus ist der klassische Bildungsort für Oxytocin. Das aktive Hormon wird in neurosekretorische Granula zur Neurohypophyse transportiert und durch Exocytose in die Blutbahn entlassen, wo es als freies Peptid im Blut zirkuliert. Seine biologische Halbwertszeit beträgt 3 bis 10 Minuten [12].

Das Hormon Oxytocin wird bei der Frau durch neurohumorale Reflexe freigesetzt, die durch die peripheren Stimuli wie die Dehnung der Zervix, die Stimulation der Vagina und der Brustwarzen ausgelöst werden. Seine Funktionen sind die Induktion von uterinen Kontraktionen während der Geburt und die Milchausstoßung in der Laktationsphase. Da Oxytocin die stärkste bekannte uterotonische Substanz ist, wird sie allgemein in der geburtshilflichen Praxis verwendet um die Geburtswehen zu steigern oder um die postpartale Hämorrhagie zu behandeln [13].

Ein Anstieg des mütterlichen Plasma-Oxytocins während der Geburtsphase und damit als Initiator der Geburt konnte bisher nicht eindeutig belegt werden, auch wenn einige Studien [14], aber nicht alle [15] einen pulsatilen Anstieg der Plasmakonzentrationen annehmen.

Hingegen werden in der fetoplazentaren Einheit zusätzliche Quellen für weitere Oxytocinproduktion während der Geburt erwogen. Verschiedene Studien belegen eine Oxytocinausschüttung des Fötus zur mütterlichen Seite hin mit einem markanten Anstieg während der ersten Phase der Geburt, während der mütterliche Oxytocin-Plasmaspiegel nicht ansteigt [16, 17, 18, 19, 20, 21].

Amnion [22, 23], Chorion [22, 23], Plazenta [24] und Dezidua [22, 25] exprimieren das

Oxytocin-Gen und sind deswegen während der Geburt zusätzliche intrauterine Quellen für Oxytocin [20]. Deziduazellen, die am nächsten zum Myometrium lokalisiert sind, haben die höchsten Oxytocin-mRNA-Spiegel [26].

1.3.2 Oxytocin-Rezeptor

Die vielfach nachgewiesenen und vermuteten Wirkungen von Oxytocin werden nur über einen Typ von Oxytocin-Rezeptor vermittelt. Der Oxytocin-Rezeptor gehört, wie auch die Vasopressin-Rezeptoren V_{1a} , V_{1b} und V_2 der Familie der Oxytocin-Vasopressin Rezeptoren an.

Regulierung der Expression des Oxytocin-Rezeptors

Der Oxytocin-Rezeptor wird beim Menschen vor allem im Myometrium und den myoepithelialen Zellen des Mammagewebes exprimiert. Anders als viele andere Mitglieder der Super-Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren unterliegt die Oxytocin-Rezeptor-Expression dramatischen und zellspezifischen Hoch- und Runterregulierungen. Im Uterus wird die Oxytocin-Rezeptor-Expression während der Schwangerschaft um das 100fache hochreguliert. Dies führt zu einer starken Erhöhung der uterinen Sensitivität gegenüber Oxytocin [27]. Nach der Entbindung kommt es zu einer rapiden Reduzierung der uterinen Oxytocin-Bindungsstellen, während in den Drüsen der Mamma die Oxytocin-Rezeptor-Expression während der gesamten Laktation erhöht bleibt [27, 28]. Östrogene erhöhen die Rezeptorneubildung und Progesteron führt zu vermehrter Rezeptor-Inaktivierung [12].

1.3.3 Oxytocininduzierte uterine Kontraktion

Nach Bindung von Oxytocin aktiviert der Oxytocin-Rezeptor das Guanosin Bindungsprotein (G-Protein), welches der Subfamilie $G\alpha_q$ angehört. Das aktivierte $G\alpha_q$ -Protein stimuliert die Phospholipase C_β (PPLC $_\beta$). Dieses Enzym hydrolysiert Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP $_2$) zu Inositol-1,4,5-Triphosphat (IP $_3$) und Diacylglycerol (DAG). IP $_3$ bewirkt eine Mobilisation und Freisetzung von gespeichertem intrazellulären Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma. Der Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} wird durch Zunahme des Ca^{2+} Einstroms durch Calciumkanäle der Membran aus dem extrazellulären Raum unterstützt. Der erhöhte Calciumspiegel bewirkt in der glatten Muskelzelle die Phosphorylierung von MLCK, welches schließlich zur Interaktion von Myosin und Aktin und damit zur Kontraktion führt [29].

Die Interaktion von Oxytocin mit seinem Rezeptor führt des Weiteren in der Dezidua zu einer Freisetzung von Prostaglandinen, PGE $_2$ und vor allem von PGF $_{2\alpha}$. Das DAG, welches durch die Aktivierung von PIP $_2$ durch PPLC $_\beta$ entsteht, stimuliert die Protein-Kinase C (PKC). Dadurch kommt es zum Anstieg des intrazellulären freien Arachidonsäurespiegels, welcher die Steigerung der Prostaglandinsynthese ermöglicht [30, 31]. Diese lokal produzierten Prostaglandine erhöhen die Sensitivität des Uterus gegenüber Oxytocin und die Anzahl der Gap-Junctions im benachbarten Myometrium. So wird Oxytocin als Trigger für die Myometriumkontraktionen angesehen [29].

Bei der Vermittlung von Myometriumkontraktionen hat Oxytocin eine Doppelrolle, bestehend in der direkten Stimulation myometraler Kontraktionen und der indirekten

Wirkung über eine Steigerung der Prostaglandin-Synthese durch das Deziduagewebe [32, 33].

1.3.4 Oxytocin und die Initiierung der Geburt

Die Relation zwischen Oxytocin und seinem Rezeptor ermöglicht die übergreifende Balance der uterinen Aktivität. Diese Balance zwischen Aufrechterhaltung der Ruhe und Stimulation uteriner Kontraktionen kann mit einer „Oxytocin-Schaukel“ übersetzt werden [12]. Sind nur wenige Oxytocin-Rezeptoren vorhanden, werden große Mengen an Oxytocin benötigt um uterine Kontraktionen zu produzieren. Dies ist in der frühen Schwangerschaft zu beobachten und das Gegenteil trifft am Geburtstermin zu [34]. Liegt der Oxytocinspiegel andererseits unterhalb seiner Wirkungsschwelle, ist mit wenig oder keiner uterinen Aktivität zu rechnen auch wenn eine große Anzahl von Rezeptoren vorhanden ist. Trotz des Fehlens eines erhöhten mütterlichen Plasmaoxytocinspiegels zu Beginn und während der ersten Phase der Geburt [18], könnte bei der Initiierung und Aufrechterhaltung uteriner Kontraktionen kindliches Oxytocin [16, 19] oder Oxytocin aus parakriner Produktion und Dezidua eine Rolle spielen.

Oxytocin hat eine duale Rolle in der Initiierung der Geburt. Einerseits in der direkten Wirkung auf uterine Kontraktionen über die Oxytocin-Rezeptor vermittelten intrazellulären biochemischen Signalwege und indirekt durch die Stimulation der PGE₂ und PGF_{2α} Synthese in Amnion und Dezidua.

1.4 Tokolytika

1.4.1 Atosiban

Struktur

Atosiban ist ein synthetisches Nonapeptid mit einer Ringstruktur. Als Analogon von Oxytocin wurde es an den Positionen 1, 2, 4 und 8 modifiziert. Die chemische Struktur ist 1-(3-Mercaptopropionsäure)-2-[3-(p-Ethoxyphenyl)-D-Alanin]-4-L-Threonin-8-L-Ornithin-Oxytocin (abgekürzt Mpa¹D-Tyr(Et)²Thr⁴Orn⁸-Oxytocin).

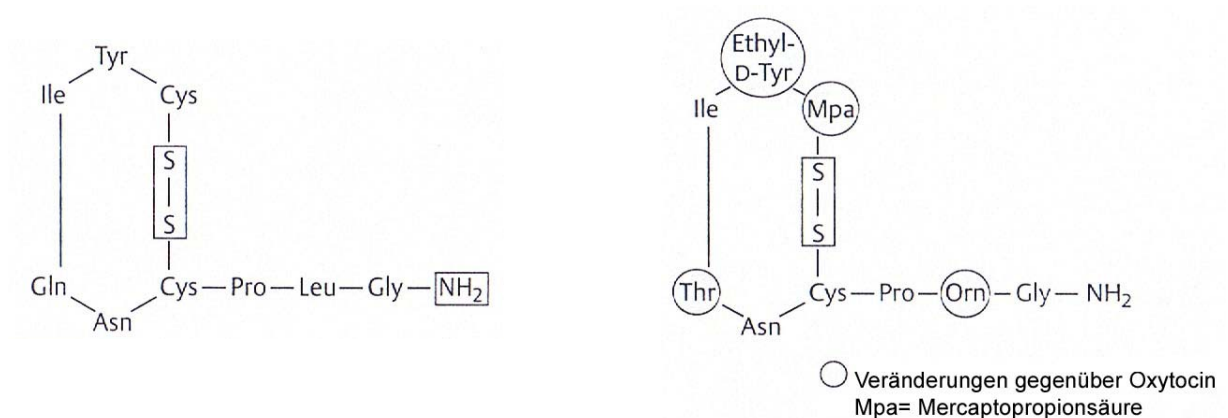


Abbildung 3: Oxytocin und Atosiban

Pharmakodynamische Eigenschaften

Atosiban wirkt als kompetitiver Oxytocin-Antagonist durch Konkurrenz an den Oxytocin-Rezeptoren im Myometrium und Dezidua [30]. Durch die Inhibition der Ca^{2+} -Ionen-Freisetzung aus den intrazellulären Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums und durch die Blockierung des Ca^{2+} -Ionen Einstroms in die Myometriumzelle wird der für die Kontraktion benötigte intrazelluläre Anstieg von Ca^{2+}

blockiert. Das Resultat ist eine dosisabhängige Unterdrückung der uterinen Kontraktion. Die Affinität von Atosiban am Oxytocin-Rezeptor ist geringer als die von Oxytocin. Es ändert nicht die myometrale Sensitivität für Oxytocin [35].

Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde, nicht-schwangere Probandinnen, denen Atosiban-Infusionen (10-300 µg/min über 12 Stunden) verabreicht wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Steady-state Plasmakonzentrationen. Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit waren nicht dosisabhängig [36].

Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, denen Atosiban als Infusion (300 µg/min für 6 bis 12 Stunden) verabreicht wurde, erreichten die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach Beginn der Infusion (Mittelwert 442 ± 73 ng/ml, Bereich 298 bis 533 ng/ml) [37].

Atosiban ist plazentagängig. Nach Infusion von 300 µg/min bei gesunden Schwangeren am Termin ergab sich ein Atosiban-Konzentrationsverhältnis von 0,12 zwischen Fötus und Mutter [38].

Potentielle Risiken und Nebenwirkungen

Obwohl Atosiban auch eine Affinität zu Vasopressin-Rezeptoren (V_{1a} , V_{1b} und V_2) besitzt, gibt es keine klinischen Daten, die auf unerwünschte Wirkungen des kardiovaskulären, renalen oder zentralnervösen Systems deuten [39]. Das Risiko

einer Störung der Milchejektion scheint bei Frauen antepartum gering zu sein, da die Wirkung von Atosiban reversibel ist und es eine vergleichsweise kurze Halbwertszeit von 18 Minuten besitzt [37]. Es gibt des weiteren keine Evidenz für unerwünschte Wirkungen, die zu einer uterinen Atonie oder postpartale Haemorrhagie führen könnten [39]. In großen randomisierten vergleichenden Studien mit β -Agonisten hatte Atosiban Nausea (11% vs. 5% Placebo) als einzige Nebenwirkung [40].

1.4.2 Nifedipin

Struktur

Der Wirkstoff Nifedipin gehört zu einer in den Bayer-Laboratorien entwickelten Substanzklasse der 1,4-Dihydropyridin-Derivate. Seine chemische Bezeichnung ist 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester.

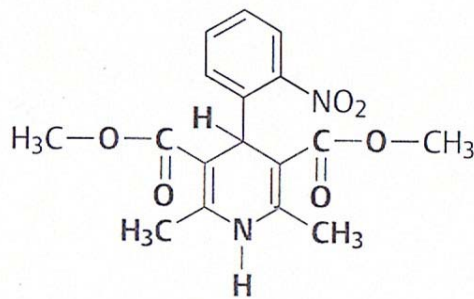


Abbildung 4: Nifedipin

L-Typ Calciumkanal

L-Typ Calciumkanäle wurden in vaskulären und nicht-vaskulären glatten Muskelzellen, im Herzmuskel und in einer Anzahl nicht-kontraktiler Gewebe wie Pankreas, gastrische Mukosa und in adrenalen Drüsen gefunden [41]. Im schwangeren Uterus sind Calciumkanäle von entscheidender Rolle im Ablauf der Geburt. Während der Wehentätigkeit benötigen die myometralen Kontraktionen einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Dieses geschieht zu größten Teil durch L-Typ Calciumkanäle [42].

Pharmakodynamische Eigenschaften

Nifedipin ist ein Typ 2 Calciumkanal-Antagonist, dass den Durchtritt von Ca^{2+} durch den L-Typ Calciumkanal verhindert und dadurch eine Relaxation des glatten Muskels fördert. Dem jeweiligen Zielorgan entsprechend führt Nifedipin zur Relaxation von Gefäßen (vorzugsweise Arterien statt Venen), des Uterus (tokolytische Wirkung) und der glatten Muskulatur der Harnblase. Charakteristisch für Nifedipin ist eine fehlende Tachyphylaxie und eine reversible Wirkung nach Beendigung der Behandlung [43]. Anders als bei Typ 1 Calciumkanal-Antagonisten haben Antagonisten am Typ 2-Calciumkanal nur minimale Wirkung auf das kardiale Reizleitungssystem [44].

Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme wird Nifedipin schnell und fast vollständig im Gastrointestinaltrakt absorbiert. Jedoch werden durch den First-Pass Metabolismus in der Leber 40% in ein inaktives Produkt konvertiert. Die Metabolite werden in Urin (70-80%) und Faeces (20-30%) ausgeschieden [45]. Nifedipin wirkt innerhalb von 20 Minuten und erreicht seine Peak-Plasmakonzentration zwischen 30 und 60 Minuten. Die Eliminierungs-Halbwertszeit liegt ungefähr bei 2 bis 3 Stunden [46].

Die Pharmakokinetik von Nifedipin bei schwangeren Frauen wurde von Ferguson et al. untersucht [47]. Nach Gabe von 10mg Nifedipin sublingual wurden durchschnittliche Peak-Serum-Konzentrationen von 97 µg/L (23.4 bis 197.9 µg/L) erreicht. Nach oraler Einnahme von 10mg Nifedipin lagen die Peak-Serum-Konzentrationen bei $38,6 \pm 18$ µg/L nach 40 Minuten. 6 Stunden nach der letzten oralen Dosis lagen die Konzentrationen zwischen 1,5 und 21 µg/L, (Durchschnittlich 7,2 µg/L). Die Eliminations-Halbwertszeit betrug nach initialer sublingualer Gabe 81 Minuten [47]. Im Vergleich zu Nicht-Schwangeren sind während der Schwangerschaft die Peak-Serum-Konzentrationen und die Halbwertszeit herabgesetzt, während die Clearance-Rate erhöht ist. Wegen dieser Differenzen, ist die Wirkzeit von Nifedipin auf 6 Stunden limitiert [48].

Nifedipin passiert die Plazentaschranke und konnte in Nabelschnurblut, fetalem Blut und im Amnion nachgewiesen werden. Das Verhältnis von Nifedipin-Konzentrationen in Nabelschnurblut zu mütterlichem Serum beträgt 0.93 [44].

Potentielle Risiken und Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Nifedipin werden vor allem durch die Wirkung der Tonussenkung auf glatte Gefäßmuskulatur bedingt. Die häufigsten mütterlichen Nebenwirkungen sind eine flüchtige Gesichtsrötung und/oder Kopfschmerzen (bis zu 40% der Patientinnen, diese werden auch als am meisten belästigend angegeben) und seltener Tachykardie, Hypotension, Brustschmerz, Palpitationen und geringfügige gastrointestinale Beschwerden [49].

Im Allgemeinen ist im Vergleich zu β -Agonisten die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und Behandlungsabbrüchen auf Grund der Nebenwirkungen bei Ca^{2+} -Antagonisten geringer [49].

Nifedipin passiert die Plazentaschranke. Typ 2 Calciumkanal-Antagonist zu dem auch Nifedipin gehört haben ein geringes teratogenes oder fetotoxisches Potential [50]. Therapeutische Konzentrationen von Nifedipin in der Mutter sind nicht für eine fetale Hypotension verantwortlich [51, 52]. Es konnten sonographisch keine Veränderungen im fetalen oder utero-plazentaren Blutfluss nachgewiesen werden. Jedoch gibt es Berichte von akuter Hypotension verbunden mit fetalem Distress bei hohen Konzentrationen, vor allem bei sublingualer Gabe von Nifedipin bei hypertensiven Patientinnen [53, 54, 55].

1.4.3 Fenoterol

Fenoterol, ein β_2 -Mimetikum, ist im deutschsprachigen Raum lange das Standardtokolytikum gewesen. Es ist seit 1974 als Tokolytikum zugelassen. Eine Reihe weiterer β -Agonisten wurde und wird als Tokolytikum verwendet: Terbutalin, Hexoprenalin, Isoxsuprin, Orciprenalin und Salbutamol. Im englischsprachigen Raum wurde im Jahre 1980 nach ausführlicher Untersuchung von der Federal Drug Administration (FDA) Ritodrin zur tokolytischen Behandlung zugelassen [7].

Struktur

Fenoterol hat die chemische Struktur (\pm) -1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-[1-(4-hydroxyphenyl)-2-propyl]amino-ethanol.

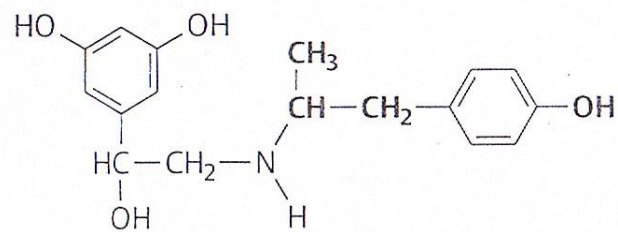


Abbildung 5: Fenoterol

β -adrenerge Rezeptoren

Alle adrenerge Rezeptoren sind typische Vertreter der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Es gibt drei Typen von β -adrenergen Rezeptoren, β_1 , β_2 und β_3 -Subtypen [56]. In der Verwendung von β -Mimetika zur tokolytischen Therapie sind die β_1 - und β_2 -adrenergen Rezeptoren für die tokolytische Wirkung und Nebenwirkungen verantwortlich. β_1 -adrenerge Rezeptoren werden in erster Linie im Herzmuskel gefunden, wo sie chronotrope und ionotrope Eigenschaften haben, im glatten Muskel des gastrointestinalen Traktes, wo sie zu einer Entspannung der Muskulatur führen und im Fettgewebe. β_2 -adrenerge Rezeptoren werden überwiegend auf der äußeren Membran der glatten Muskelzelle von Gefäßen, Bronchiolen und Myometrium gefunden. Sie regulieren die Relaxation dieser Zellen [57].

Pharmakodynamische Eigenschaften

Fenoterol ist ein Sympathomimetikum mit größerer Affinität zu β_2 -Adrenozeptoren (Bronchialsystem, Uterus, Gefäßmuskulatur) als zu β_1 -Adrenozeptoren (z.B. Herz).

Durch die Bindung an den Rezeptor verursacht Fenoterol eine Erschlaffung der glatten Muskulatur. Aufgrund der hohen β_2 -Rezeptordichte des Myometriums bewirkt Fenoterol eine Uterusrelaxation.

In der Schwangerschaft ist dieser Effekt stärker ausgeprägt, wodurch die Anwendung von Fenoterol zur Tokolyse begünstigt ist. Die Relaxation der glatten Muskulatur ist dosisabhängig. Die Relaxation wird über das Adenylatzyklase-System vermittelt. Die Bindung des β -Agonisten an seinen Rezeptor führt über das Guanosin-bindendes

Protein zur Aktivierung der Adenylatzyklase. Erhöhtes intrazelluläres cAMP führt zur Proteinphosphorylierung (Proteinkinase A) und damit zur Relaxation der glatten Muskulatur.

Ferner hat Fenoterol Wirkung auf das Herz (direkte und/oder reflektorische positiv-inotrope und chronotrope Effekte), die quergestreifte Muskulatur (Tremor), den Stoffwechsel von Lipiden und Zucker (Lipolyse, Glykogenolyse und Hyperglykämie) und den Serumkaliumspiegel (passagere, initiale, relative Hypokaliämie durch Verschiebung von Kalium von extra- nach intrazellulär). Diese pharmakologischen Effekte kommen in der Regel erst unter höheren Dosen zur Geltung. Fenoterol zeichnet sich dadurch aus, dass es bereits in niedriger Dosierung effektiv ist, und dass wegen seiner β_2 -Selektivität ein für ein β -Sympathomimetikum günstiges Verhältnis zwischen der tokolytischen Wirksamkeit einerseits und der Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems andererseits besteht [58].

Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Anwendung am Menschen setzt die tokolytische Wirkung einer intravenösen Gabe von Fenoterol nach wenigen Minuten ein. Das Wirkungsmaximum wird nach etwa 10 min erreicht. Bei einer i.v. Infusion von 2 $\mu\text{g}/\text{min}$ Fenoterol stellt sich ein Steady-state-Plasmaspiegel von 1100 pg/ml ein. Die uterusrelaxierende Wirkung von Fenoterol setzt bei Plasmaspiegeln von 200 pg/ml ein.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal. Insgesamt folgt die Elimination von Fenoterol aus dem Plasma einem 3-Compartment-Modell mit Halbwertszeiten von

$t_{\alpha} = 0,42$ min, $t_{\beta} = 14,3$ min und $t_{\gamma} = 3,2$ Stunden. Die relativ kurze Halbwertszeit der Elimination bedingt die gute Steuerbarkeit von Fenoterol bei intravenöser Applikation. Fenoterol kann in nicht metabolisiertem Zustand die Plazenta passieren. Sympathomimetische Effekte beim Fötus können auftreten. Nach Langzeitinfusion weist das fetale Blut durchschnittlich 40% des mütterlichen Fenoterolplasmaspiegels auf. Beim Frühgeborenen ist die Fenoterolelimination gegenüber der Ausscheidung beim Erwachsenen verzögert [58].

Eine längere kontinuierliche Gabe von β -Agonisten führt zu einer Down-Regulation der β -adrenergen Rezeptoren im humanen Myometrium [59]. Dieser Effekt wird nicht beobachtet wenn β -Agonisten intermittierend verwandt werden.

Potentielle Risiken und Nebenwirkungen

Es sind vor allem die Nebenwirkungen, die Ursache für einen Abbruch einer tokolytischen Behandlung darstellen. Die Stimulation von β -adrenergen Rezeptoren führt bei Frauen in Behandlung mit β -Agonisten zu einer gesteigerten Frequenz von mütterlichem Herzklopfen (48% vs. 5% unter Placebo), Tremor, (39% vs. 4%), Hyperglykämie (39% vs. 6%), Kopfschmerz (23% vs. 6%), Nausea (20% vs. 12%), Dyspnoe (14% vs. 1%), Erbrechen (13% vs. 8%) and Brustschmerz (10% vs. 1%) [60]. Es kommt selten zur Entwicklung eines Lungenödems, welches aber letal enden kann [60, 61].

β_2 -Agonisten können die Plazentaschranke überqueren und können beim Fötus ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen wie bei der Mutter (Tachykardie etc.).

Metabolische Komplikationen können Hyperinsulinämie und Hypoglykämie sein. Einige Studien haben ein erhöhtes Risiko für eine intraventrikuläre Hämorrhagie gezeigt [62, 63].

1.5 Modell der *in vitro*-Testung von Pharmaka

Die Muskulatur des Uterus ist eine „phasische“ Muskulatur, d.h. es können spontane Kontraktionen entstehen, die unabhängig von der Innervation der glatten Muskelzellen sind [64]. Ähnlich wie der Herzmuskel enthält das Myometrium Schrittmacherzellen, die allerdings bisher anatomisch nicht lokalisiert worden sind. Diese Eigenaktivität des Myometriums ist Voraussetzung für das hier durchgeführte Versuchsmodell, da sich auch in der *in vitro* Situation regelmäßige Kontraktionen des Myometriums in einer Frequenz von etwa 2-6 / 10 min je nach Muskelstreifenpräparat einstellen (siehe Abbildung 10, Seite 56) [65].

Das Modell der *in vitro*-Untersuchung von kontraktionshemmenden Pharmaka an Myometriumgewebe und an glatter Gefäßmuskulatur ist etabliert. So beschreiben Diamond et al. bereits 1969 das Organbadmodell für eine Untersuchung der kontraktiven Aktivität an Rattenmyometrium [66].

1.6 Arbeitshypothese

Die hier präsentierte Studie ist eine Fortführung von Untersuchungen verschiedener tokolytischer Substanzen, die mit einem ähnlichen Versuchsaufbau am humanen Myometrium durchgeführt wurden. In einer vorangehenden Arbeit [67] wurde für den Oxytocin-Antagonisten Atosiban eine dosisabhängige Hemmung an oxytocinstimulierten Myometriumkontraktionen gezeigt. Hohe Dosen von Atosiban ergaben eine Hemmung der Kontraktionsaktivität, die im Ergebnis unterhalb der zur Kontrolle gemessenen spontanen Kontraktionsaktivität ohne Oxytocinstimulation vom gleichen Myometriumstreifen lag. Es wurde die These aufgestellt, dass Atosiban auch einen Einfluss auf die basale Aktivität des glatten uterinen Muskels habe. Aus dieser Überlegung entwickelte sich das Konzept dieser Arbeit tokolytische Substanzen nicht nur an oxytocinstimulierten, sondern auch an spontankontrahierendem Myometrium zu untersuchen.

Atosiban, als neuer Wirkstoff zur effektiven Hemmung vorzeitiger Wehen, wurde in Vergleich gesetzt zu dem in der Bundesrepublik Deutschland am häufigsten eingesetztem Tokolytikum Fenoterol und zu Nifedipin, ein für die Tokolyse nicht zugelassenes, doch inzwischen häufig verwendetes Medikament, mit bekannter myometriumrelaxierender Eigenschaft.

1.7 Fragestellung

In dieser Untersuchung sollten folgenden Fragestellungen geprüft werden:

1. Wirken die Substanzen Atosiban, Nifedipin und Fenoterol an humanem Myometriumgewebe von Schwangeren am Termin kontraktionshemmend?
2. Bestehen zwischen Atosiban, Nifedipin und Fenoterol in therapeutischen Konzentrationen Unterschiede in der myometriumrelaxierenden Wirkung?
3. Ist die Wirkung der jeweiligen Substanz dosisabhängig?
4. Sind für die jeweilige Substanz Unterschiede in der Wirkung zu sehen, je nachdem ob sie an oxytocinstimulierten und spontanen Kontraktionen geprüft wurden?