

5 ZUSAMMENFASSUNG

Frühgeburtslichkeit trägt heute noch entscheidend zur perinatalen Morbidität und Mortalität bei. Eine Vielzahl von tokolytischen Substanzen aus verschiedenen pharmakologischen Gruppen werden heute eingesetzt, um die vorzeitige Wehentätigkeit und die Frühgeburt aufzuhalten, bis die fetale Lungenreife gewährleistet ist. In der vorliegenden Studie wurde die tokolytische Wirkung des Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten Atosiban, des Calciumkanal-Antagonist Nifedipin und des β_2 -Mimetikums Fenoterol auf humanes Myometrium von Schwangeren *in vitro* untersucht.

In dem Zeitraum von März 2000 bis März 2002 wurden von 49 gesunden schwangeren Frauen, die vor Einsetzen der Wehentätigkeit einem primären Kaiserschnitt am Termin unterzogen wurden, aus dem unteren Uterinsegment Myometriumproben gewonnen. Die Proben wurden in 2x2x10 mm große Streifen präpariert, in Organbädern aufgehängt und auf 20 mN gespannt. Mittels eines Kraftaufnehmers wurden die isometrischen Kontraktionen des Myometriums in elektronische Daten umgesetzt. Nach 60 Minuten regelmäßiger und spontaner Kontraktionen wurden über 15 Minuten spontane oder mit Oxytocin stimulierte Kontraktionen gemessen. Diese Kontraktionsstärken dienten als Referenzaktivität für die folgende Untersuchung der Substanzen. Atosiban, Nifedipin oder Fenoterol wurden an spontanen oder oxytocinstimulierten Myometriumkontraktionen untersucht. Von jeder Substanz wurden drei Konzentrationen, die um die therapeutischen Plasmakonzentration lagen, verwendet. Während der 15minütigen Messphasen wurde die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) bestimmt und mit der

Referenzaktivität in Beziehung gesetzt. Die errechneten resultierenden Aktivitäten für die jeweiligen Substanzen wurden anschließend miteinander verglichen.

Alle drei Substanzen hatten in den eingesetzten therapeutischen Plasmakonzentrationen auf spontane und durch Oxytocin stimulierte Kontraktionen eine hemmende Wirkung. Da es keine wesentlichen Unterschiede in der Hemmung zwischen den verschiedenen Konzentrationen gab, wurde für Atosiban und Fenoterol die niedrigste Konzentration im weiteren Vergleich verwendet. 250 ng/ml Atosiban zeigte bei stimulierten Myometriumkontraktionen mit einer Restaktivität von 30% (Median) die wirksamste Hemmung und war Nifedipin (63-77%) and 500 pg/ml Fenoterol (74%) signifikant überlegen. Bei spontanen Myometriumkontraktionen hingegen hatte Nifedipin die beste tokolytische Wirkung mit einer Restaktivität von 2-32% im Vergleich zu 250 ng/ml Atosiban (86%) und 500 pg/ml Fenoterol (73%).

Es zeigen sich Nifedipin bei spontanen Myometriumkontraktionen und Atosiban bei oxytocinstimulierten Kontraktionen als effektivste tokolytische Substanzen an humanem Myometrium von schwangeren Frauen *in vitro*. Da Atosiban auch eine Wirkung an spontan kontrahierendem Myometrium aufweist, kann Atosiban die Funktion eines inversen Agonisten zugeschrieben werden. Mit der Neueinführung des Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten Atosiban und der Wiederentdeckung des Calciumkanal-Antagonisten Nifedipin als neue tokolytische Prinzipien steht mit diesen *in vitro* Ergebnissen die etablierte Tokolyse mit β -Sympathomimetika auf dem Prüfstand.