

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

DISSERTATION

**Vergleichende in vitro-Studie zur Relaxationswirkung von
Atosiban, Glyceroltrinitrat und Nifedipin auf das Myometrium von prämenopausalen
Frauen (mit klinischem Bezug zur Dysmenorrhoe)**

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von Julia Wölker
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Büscher

2. Prof. Dr. H. Hopp

3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Luttkus

Datum der Promotion:

INHALT

1. EINLEITUNG	<u>Seite:</u>
1.1 In vitro-Studien zur Relaxation glatter Muskulatur als Versuchsmodelle und physiologische Grundlagen	6
1.2 Dysmenorrhoe	13
1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie in Analogie zur Wehenentstehung	13
1.2.2 Therapie der Dysmenorrhoe	19
1.3 Atosiban	21
1.4 Glyceroltrinitrat	21
1.5 Nifedipin	21
1.6 Arbeitshypothesen	22
1.7 Fragestellung	22
2. MATERIAL UND METHODEN	
2.1 Zur in vitro-Testung von Pharmaka	23
2.2 Myometriumgewebe	23
2.3 Probandinnen	24
2.4 Substanzen	25
2.5 Geräte	25
2.6 Computer und Programme	26
2.7 Versuchsapparatur	26
2.8 Experimenteller Ablauf	27
2.8.1 Herstellung der Organbadlösung	27
2.8.2 Präparation der Myometriumstreifen	28
2.8.3 Versuchsdurchführung	28
2.8.4 Kontrollversuche	29
2.9 Auswertung und Statistik	30
2.9.1 Begriffserklärungen	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1 Versuche mit Atosiban	33
3.1.1 Versuche mit Atosiban nach wiederholter Substanzapplikation	34
3.1.2 Darstellung einzelner Kontraktionskurven bei Applikation von Atosiban	35
3.2 Versuche mit Glyceroltrinitrat	37
3.2.1 Versuche mit GTN nach wiederholter Substanzapplikation	38
3.2.2 Darstellung einzelner Kontraktionskurven bei Applikation von GTN	39
3.3 Versuche mit Nifedipin	41
3.3.1 Versuche mit Nifedipin nach wiederholter Substanzapplikation	43
3.3.2 Darstellung einzelner Kontraktionskurven bei Applikation von Nifedipin	43
3.4 Kontrollmessungen	46
3.5 Übersicht der Ergebnisse	50

4. DISKUSSION	
4.1 Übertragbarkeit auf die Klinik	52
4.2 Myometriumrelaxation durch Atosiban	52
4.3 Myometriumrelaxation durch GTN	57
4.4 Myometriumrelaxation durch Nifedipin	63
4.5 Besondere Beobachtungen	67
4.6 Zukünftige Forschungsziele	68
5. ZUSAMMENFASSUNG	70
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
7. LITERATURVERZEICHNIS	74
8. ANLAGE	89
9. DANKSAGUNG	89
10. LEBENS LAUF	90

ABKÜRZUNGEN

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon = Vasopressin = AVP
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
AVP	siehe ADH
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CGRP	calcitonin gene- related peptid
COX	Cyclooxygenase
d.h.	das heißt
EDRF	endothelial derived relaxing factor
GTN	Glyceroltrinitrat
GTP	Guanosintriphosphat
HWZ	Halbwertszeit
IL	Interleukin
IP ₃	Inositoltrisphosphat
MLCKase	Myosin-light-chain-kinase
MLCP	Myosin-light-chain-phosphatase
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthetase
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PG	Prostaglandin
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PKG	Proteinkinase G
PTH	Parathormon
RNA	ribonucleic acid
RNS	Ribonukleinsäure
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSW	Schwangerschaftswoche
z.B.	zum Beispiel

6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen:	Seite:
<i>Abbildung 1: Formeln von Oxytocin und Vasopressin.....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 2: Schema der Versuchsanordnung.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 4: Beispiel für die Auswertung einer Messung.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 5: Graphische Darstellung der durch Atosiban erzielten Restaktivitäten in % des Ausgangswertes, Mediane.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 6: Kurvenverlauf bei Applikation von Atosiban in einer Konzentration im Organbad von 250 ng/ml bei 6815 s und 1100 ng/ml bei 11.000 s.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 7: Kurvenverlauf nach Applikation von Atosiban in einer Konzentration im Organbad von 1500 ng/ml bei t= 6900s und 3333 ng/ml bei t= 11060 s.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 8: Graphische Darstellung der durch GTN erzielten Restaktivitäten in % des Ausgangswertes, Mediane.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 9: Kurvenverlauf bei Applikation von GTN in ansteigenden Konzentrationen bei t= 6620, 10715 und 1458s.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 10: Beispiel für einen typischen Kurvenverlauf bei Applikation von GTN in den höchsten Konzentrationen bei 6725 und 10935s.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 11: Graphische Darstellung der durch Nifedipin erzielten Restaktivitäten in % des Ausgangswertes, Mediane.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 12: Typischer Kurvenverlauf bei Applikation von Nifedipin in einer Organbadkonzentration von 10 ng/ml bei t= 7145 s und 50 ng/ml bei t= 11218 s.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 13: Kurvenverlauf bei Applikation von Nifedipin in einer Organbadkonzentration von 100 ng/ml bei t= 7150 s und 1000 ng/ml bei t= 11.265 s.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 14: Spontanes Kontraktionsverhalten der Myometriumstreifen im Versuchsaufbau ohne Substanzapplikation (Kontraktilität in Phase II entspricht 100%).....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 15: Spontanes Kontraktionsverhalten im Versuchsaufbau ohne Substanzapplikation, Frequenz der Kontraktionen.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 16: Typischer Kurvenverlauf der Spontankontraktionen ohne Substanzapplikation.....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 17: Übersicht der Ergebnisse.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 18: Formeln von Oxytocin und Atosiban.....</i>	<i>53</i>

Tabellen:	Seite:
<i>Tabelle 1: Patientinnenkollektiv</i>	24
<i>Tabelle 2: Begriffserklärungen</i>	31
<i>Tabelle 3: Anzahl der Messungen</i>	32
<i>Tabelle 4: Restaktivitäten nach Zugabe von Atosiban in % des Ausgangswertes, Mediane (25.-75. Perzentile)</i>	34
<i>Tabelle 5: Konzentrationsabhängige Restaktivitäten nach wiederholter Atosibanzugabe, Mediane (Anzahl der Messungen)</i>	34
<i>Tabelle 6: Restaktivitäten nach Zugabe von GTN in % des Ausgangswertes, Mediane (25.-75. Perzentile)</i>	38
<i>Tabelle 7: Konzentrationsabhängige Restaktivitäten nach wiederholter GTN-Applikation, Mediane (Anzahl der Messungen)</i>	38
<i>Tabelle 8: Restaktivitäten nach Zugabe von Nifedipin in % des Ausgangswertes, Mediane (25.-75. Perzentile)</i>	43
<i>Tabelle 9: Konzentrationsabhängige Restaktivitäten nach wiederholter Nifedipin-Applikation, Mediane Anzahl der Messungen</i>	43

9. DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. med. U. Büscher für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Darüber hinaus danke ich Dr. med. Donata von Dehn für die Einarbeitung in die Methodik, ohne sie wäre ich nicht zu dieser Arbeit gekommen.

Mein Betreuer Dr. med. F. Chen war jederzeit sehr hilfsbereit und hat einen großen Teil zum Vorankommen meiner Versuche und zum Gelingen der Arbeit beigetragen, vielen Dank.

Anja Fröhlich danke ich für die intensive freundschaftliche Zusammenarbeit.

Ich bin außerdem sehr dankbar für die freundliche Aufnahme und Unterstützung durch das Labor für perinatale Medizin am CVK: Josie Carandang, Marion Marksteiner und Petra Weid haben für eine positive Arbeitsatmosphäre gesorgt und standen mir sehr aufgeschlossen jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung.

Ohne die Vorversuche von Carola Hamann, E. Riesenkampff, Donata von Dehn, Lotta Zacharias und Julia Machinek wäre diese Arbeit ebenfalls nicht entstanden.

Mein besonderer Dank geht auch an meine Familie. Insbesondere mein Vater Detlef Wölker hat nicht nur den besten Drucker, sondern stand mir jederzeit zuverlässig mit Rat und Tat bei PC-Problemen zur Seite und fand in jeder Situation die richtigen, aufmunternden Worte.

10. LEBENSLAUF

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

Erklärung

Ich, Julia Wölker, geb. am 03.04.1978 in Berlin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vergleichende in vitro-Studie zur Relaxationswirkung von Atosiban, Glyceroltrinitrat und Nifedipin auf das Myometrium von prämenopausalen Frauen mit klinischem Bezug zur Dysmenorrhoe“ 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.

Berlin, 12.12.2006

Unterschrift