

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientinnendaten und Anzahl der Messungen

Anzahl Myometriumprouben

Die Versuchsergebnisse beruhen auf Daten von Myometriumprouben von 38 schwangeren Frauen.

Insgesamt wurde Myometriumgewebe von 49 schwangeren Frauen bei primären Sectiones gewonnen. Sechs Proben wurden für Vorversuche zur Einarbeitung in die Arbeitstechniken und für die Optimierung des Versuchsaufbaus verwendet. Vier Proben konnten nicht bearbeitet werden. In einem Fall beruhte dies auf einer fehlerhaften Versuchsdurchführung. In den drei weiteren Fällen auf nicht einsetzende Spontankontraktionen des Myometriums. Nur in einem Fall konnte eine Fehlerquelle ausfindig gemacht werden. Die Pumpe für das Warmwasserbad war defekt, so dass keine optimale Versuchstemperatur gewährleistet wurde. Bei einer Schwangeren fiel der Termin des Kaiserschnittes in die 34. Schwangerschaftswoche und entsprach so nicht den Einschlusskriterien. Die gewonnenen Daten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Durch die statistische Auswertung fielen von 7 Frauen die Versuchsreihen mit Oxytocinstimulation in Gruppe B für den Vergleich der verschiedenen Tokolytika zueinander heraus. Die Patientinnendaten von den 7 Frauen bleiben im Patientinnenpool, da ihre Myometriumprouben in anderen Versuchsreihen verwendet wurden.

Indikation zur Sectio

Beckendlage BEL	17
Cephalopelvines Missverhältnis	4
Mütterliche Vorerkrankungen	4
Vorangegangene Sectio	3
Mehrlinge	3
Querlage	2
Kindliche Indikation	2
Pathologisches CTG	1
Plazenta praevia totalis	1
Traumatische Entbindung in Anamnese	1

Narkoseform

Kombiniert spinal-epidurale Anästhesie	19
Periduralanästhesie	11
Intubationsnarkose	8

Operative Eingriffe am Uterus in der Anamnese

Keine	16
Sectio	11
Curettage	10
Myomenukleation	1

Grunderkrankung der Mutter

Keine	25
Hypothyreose	3
Pyelonephritis	2
Asthma bronchiale	1
Chronische Glomerulonephritis	1
Hypertonie	1
Herzinfarkt in Anamnese	1
Vitium cordis	1
Herzrhythmusstörungen	1
Chronische Bronchitis	1
Subarachnoidalblutung in Anamnese	1

Nikotin**Zigaretten während****Schwangerschaft pro Tag**

Keine	28
1-5 pro Tag	2
6-10 pro Tag	2
11-15 pro Tag	3
16-25 pro Tag	3

Tabelle 2: Patientinnen-Daten

Patientinnendaten

Die Proben der ausgewerteten 38 Fälle stammten von Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Die Schwangerschaftsdauer lag zwischen 36 bis 41 Wochen. Drei Patientinnen hatten Wehen vor der Sectio. Nur in einem Fall waren diese zervixwirksam. Die Indikationen für den geplanten Kaiserschnitt und weitere Daten zu vorangegangenen Eingriffen am Uterus, Grunderkrankungen der Mutter, Narkoseform und Nikotin- und Alkohol-Konsum zeigt die Tabelle 2. im Überblick.

Anzahl der Messungen

Insgesamt wurden 264 Messungen an 123 Myometriumstreifen ausgewertet. Davon waren 87 Untersuchungen mit Atosiban, 87 mit Nifedipin und 90 Untersuchungen mit Fenoterol.

Eine detaillierte Auflistung der Anzahl an Untersuchungen einer Substanz in den jeweiligen drei Konzentrationen, aufgeteilt in Versuche unter Oxytocinstimulation (VO) und Versuche unter spontanen Myometriumkontraktionen (VS) sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Konzentration	Gruppe A, VO	Gruppe A, VS	Gruppe B, VS	Gesamt
Atosiban 250 ng/ml ($2,5 \times 10^{-7}$ M)	9	8	9	26
Atosiban 500 ng/ml (5×10^{-7} M)	13	9	11	33
Atosiban 1000 ng/ml (1×10^{-6} M)	7	9	12	28
Nifedipin 10 ng/ml ($2,9 \times 10^{-8}$ M)	10	9	10	29
Nifedipin 50 ng/ml ($1,5 \times 10^{-7}$ M)	10	9	10	29
Nifedipin 100 ng/ml ($2,9 \times 10^{-7}$ M)	11	8	10	29
Fenoterol 500 pg/ml ($1,65 \times 10^{-9}$ M)	10	9	10	29
Fenoterol 1000 pg/ml ($3,3 \times 10^{-9}$ M)	10	9	10	29
Fenoterol 2000 pg/ml ($6,6 \times 10^{-9}$ M)	11	10	11	32
Gesamt	91	80	93	264

Tabelle 3: Anzahl Versuche

VO = Versuche unter oxytocinstimulierten Myometriumkontraktionen, VS = Versuche unter spontanen Myometriumkontraktionen

3.2 Wirkung der Tokolytika

In ca. 80% aller Versuchsdurchläufe wurden bei den einzelnen Myometriumstreifen spontane phasische Kontraktionen beobachtet.

Alle drei Substanzen zeigten deutliche Hemmungen bei spontanen wie auch an oxytocinstimulierten Myometriumkontraktionen mit konzentrationsabhängigen Abweichungen. Es wurde die verbleibende Restaktivität der Kontraktionen gemessen und miteinander verglichen. Alle Datenangaben beziehen sich auf diese Restkontraktionen (siehe zusammenfassende Tabelle aller Resultate im Anhang).

Kurvenanalyse der einzelnen Substanzen

Die Kontraktionen der Myometriumstreifen zeigten typische Verläufe. Nach Montage und Vorspannen setzten bei den Myometriumstreifen nach einer 60 bis 100 minütigen Erholungsphase regelmäßige, spontane Kontraktionen ein. Die Aktivität konnte von geringen Kontraktionsspitzen von 20 bis 40 mN bis zu starken Kontraktionen über 100 mN variieren. Die Myometriumstreifen hatten jeweils ihr individuelles Kontraktionsbild, das meist während des Versuchsverlaufs beibehalten wurde.

Die Zugabe von Oxytocin löste eine Erhöhung der Kontraktionsfrequenz und teilweise auch in der Amplitude aus. Nach Auswaschen des Oxytocins setzten wieder die spontanen, regelmäßigen Kontraktionen ein. Die Tokolytika hatten sowohl bei Versuchen unter spontanen Kontraktionen wie auch unter Oxytocinstimulation typische Verläufe der Kontraktionsmuster.

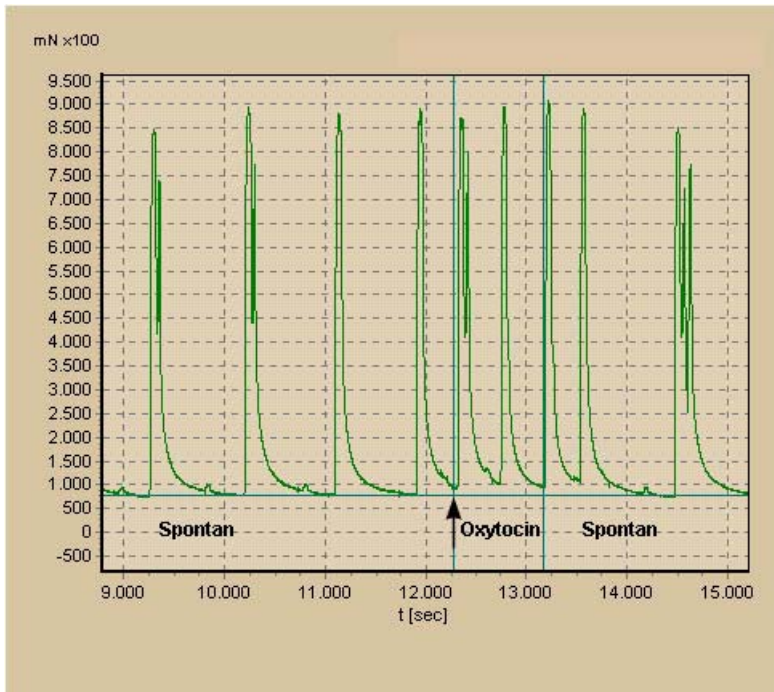
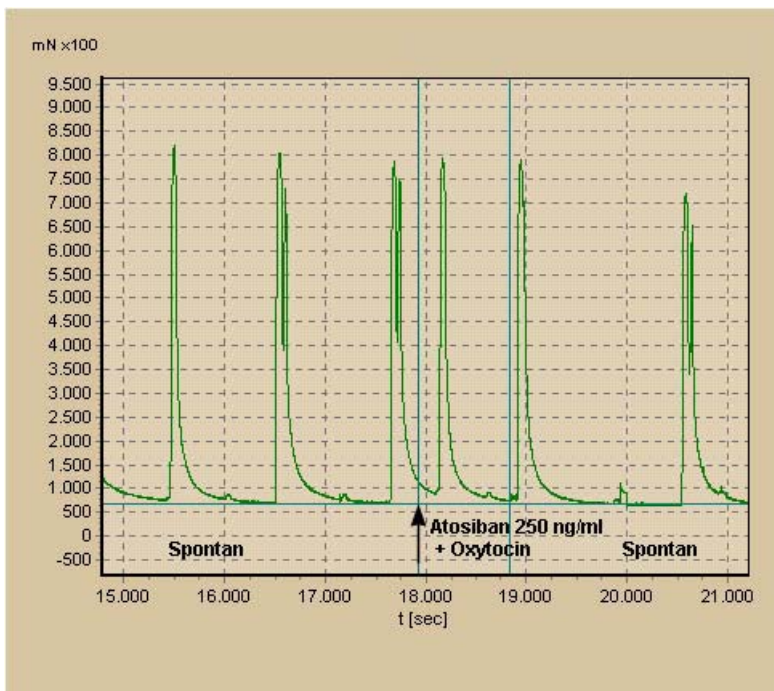
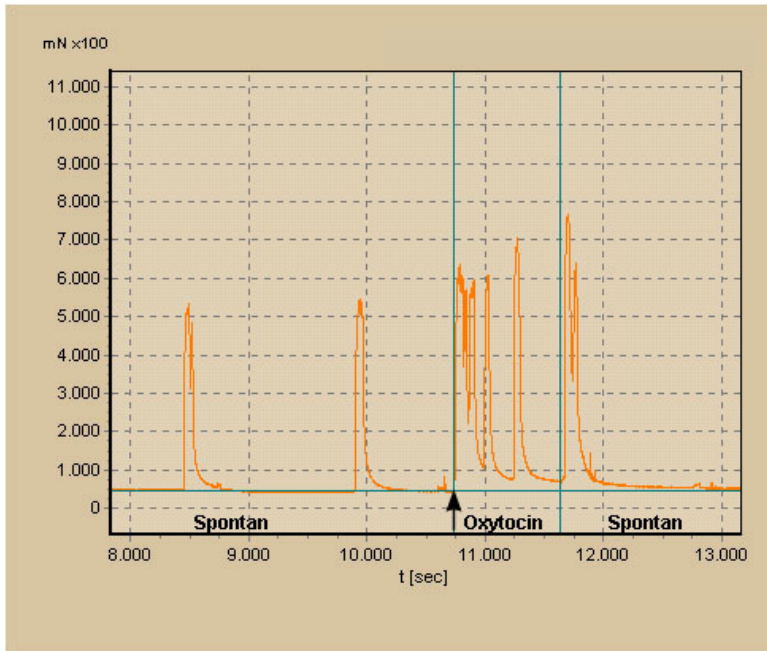


Abbildung 10: Kraft-Zeit-Diagramm, Atosiban bei Oxytocinstimulation.

Ein Myometriumstreifen in zwei verschiedenen Zeitfenstern: verstärkte Kontraktionen sind unter Oxytocin zu sehen während durch Atosiban im Vergleich eine deutliche Hemmung hervorgerufen wird. Typisch für Atosiban war eine kleine Pause nach dem Auswaschen vor Einsetzen der spontanen Kontraktionen.





Ein Myometriumstreifen in zwei verschiedenen Zeitfenstern: zuerst die alleinige Wirkung von Oxytocin mit einer typischen kraftvollen zweiten Kontraktionsspitze. Fenoterol kann eine Hemmung hervorrufen, jedoch überwiegt die stimulierende Wirkung durch Oxytocin.

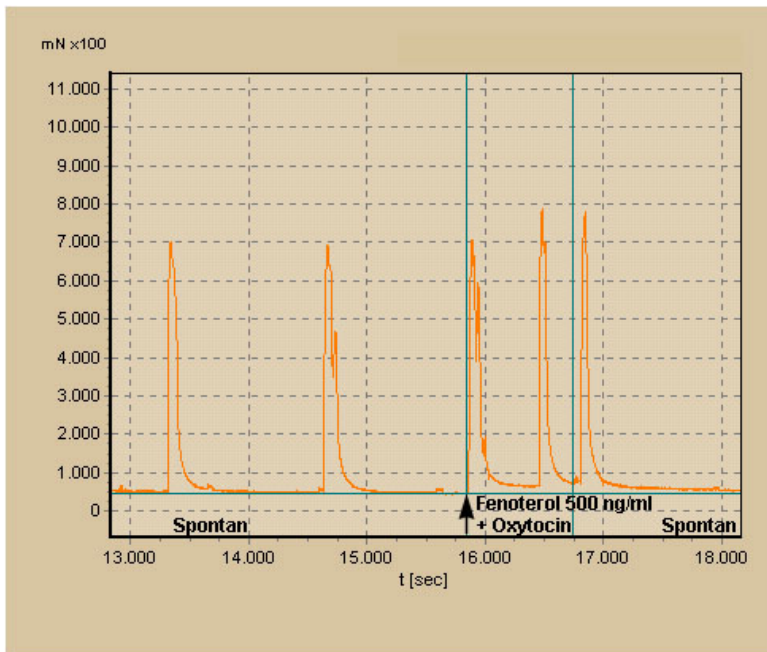


Abbildung 11: Kraft-Zeit-Diagramm, Fenoterol bei Oxytocinstimulation.

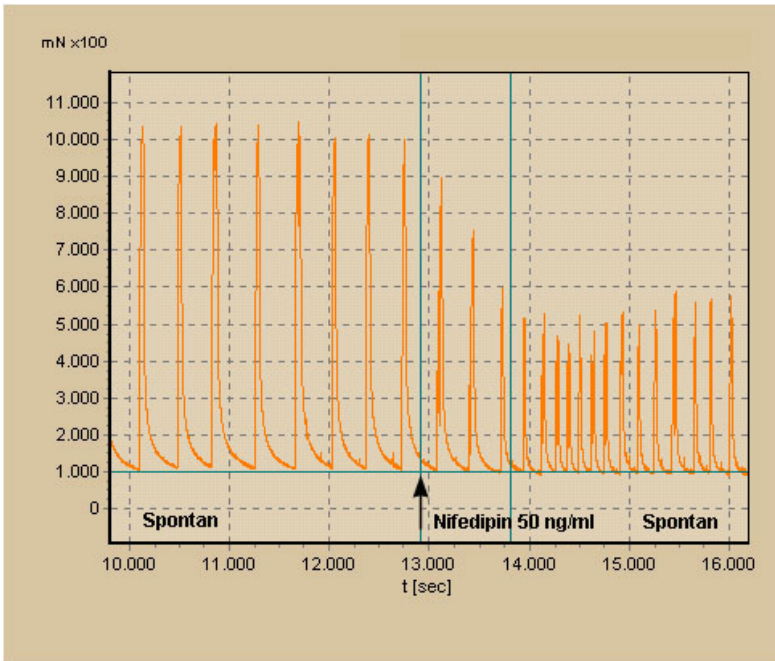


Abbildung 12: Kraft-Zeit-Diagramm, Nifedipin unter spontanen Kontraktionen.

Der Kurvenverlauf ist typisch für Nifedipin mit einer stufenförmigen Verminderung der Kontraktionskurve nach Gabe des Tokolytikums. Nach dem Auswaschen kommt es zu einer erhöhten Frequenz und einer wieder aufsteigenden Amplitude.

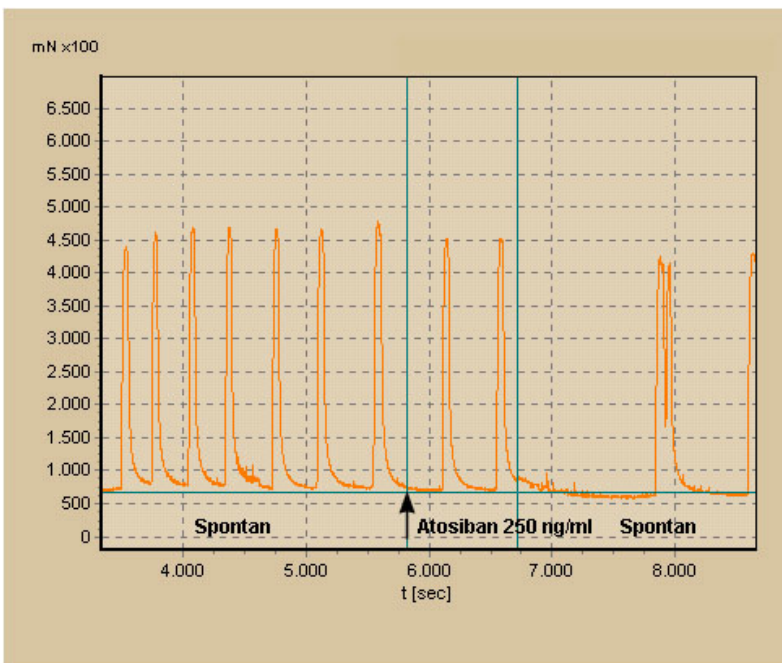
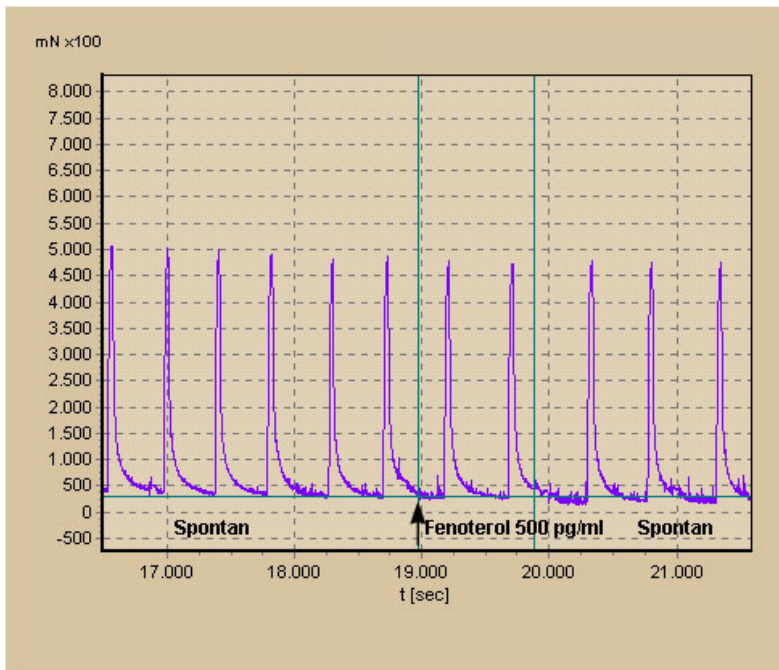


Abbildung 13: Kraft-Zeit-Diagramm, Atosiban unter spontanen Kontraktionen

Atosiban zeigt eine Hemmung. Die Wirkstärke ist im Vergleich zu Nifedipin sichtbar schwächer. Es ist wieder die typische kleine Pause nach dem Auswaschen zu sehen.



Der Kurvenverlauf von Fenoterol zeigt keine sichtbare Hemmung.

Abbildung 14: Kraft-Zeit-Diagramm, Fenoterol unter spontanen Kontraktionen

3.3 Wirkungsvergleich bei stimulierten und spontanen Kontraktionen

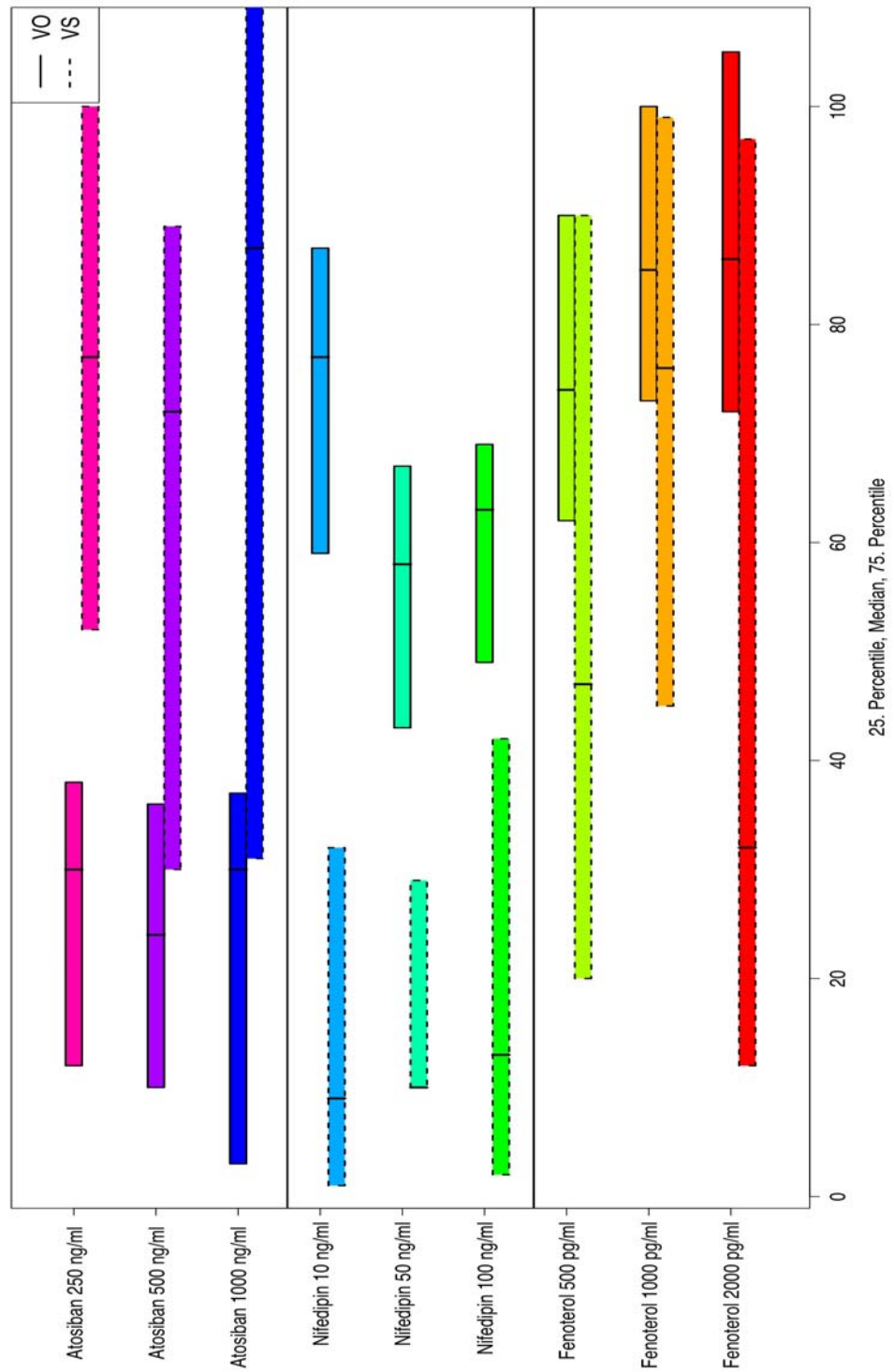
Die hemmenden Wirkungen der verschiedenen Tokolytika-Konzentrationen auf spontanen oder oxytocinstimulierten Myometriumkontraktionen wurden einander Gegenübergestellt um zu untersuchen, ob die Anwesenheit von Oxytocin eine Rolle für die Wirkung der tokolytischen Substanzen spielt.

Bei allen drei Konzentrationen der Atosiban-Gruppe war die Hemmung unter den oxytocinstimulierten Messungen (VO) am stärksten, mit einer verbleibenden Restkontraktion jeweils unter 30% im Vergleich zu einer Restkontraktion von über 70% bei den Messungen unter Spontankontraktionen (VS).

Hingegen war bei Nifedipin die Hemmung in allen drei Konzentrationen bei spontankontrahierendem Myometrium (VS) deutlich am stärksten mit verbleibender Restaktivität von unter 13% versus über 58 % bei oxytocinstimulierten Myometrium.

Nur in der Fenoterol-Gruppe ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Untersuchungen am stimulierten oder spontan kontrahierenden Myometrium.

Abbildung 15: Wirkungsvergleich bei stimulierten versus spontanen Kontraktionen



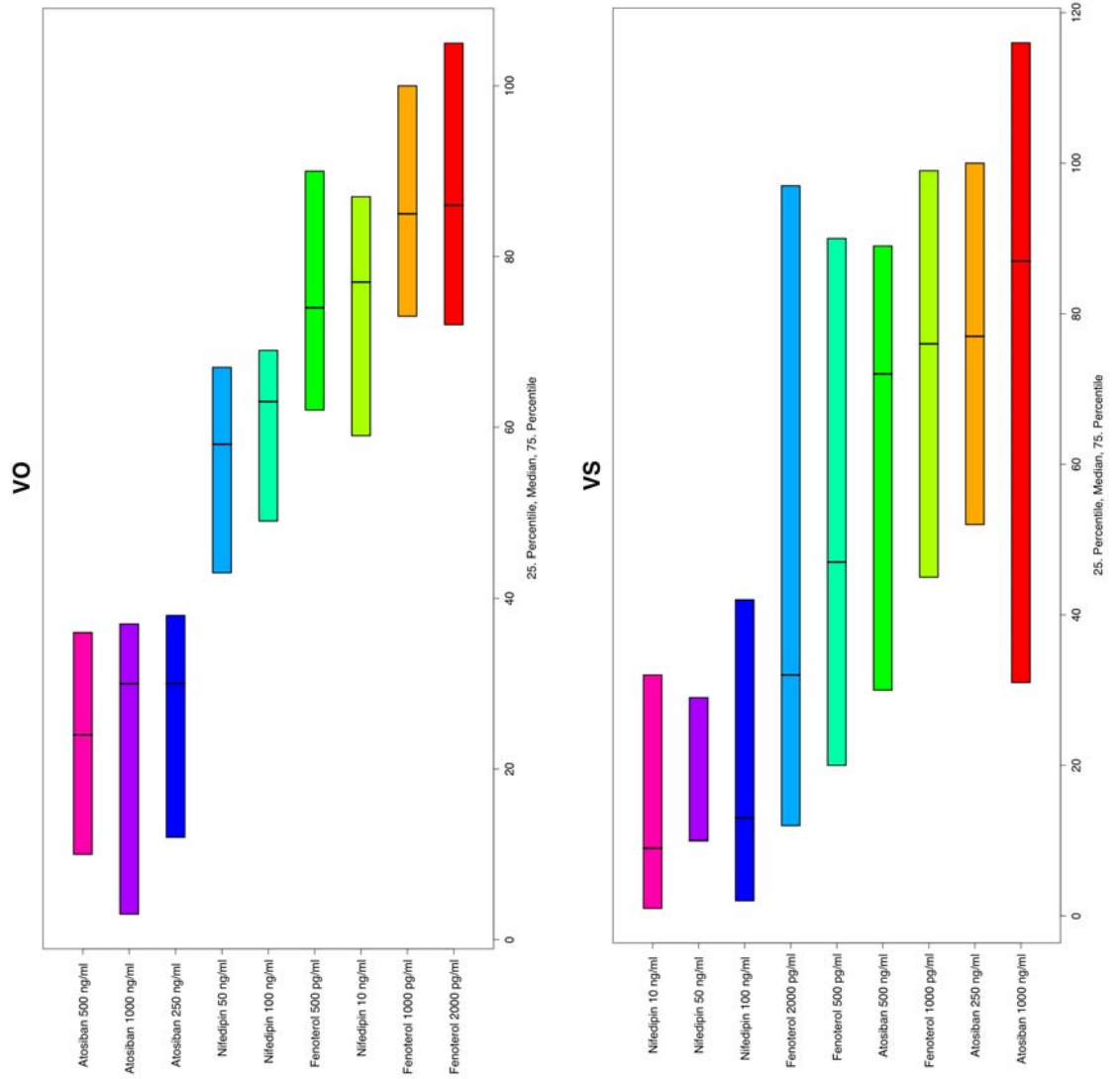
N	Gruppe A, VO (Median, 25. - 75. Perzentile in %)		versus	n	Gruppe A, VS (Median, 25. - 75. Perzentile in %)	P
9	Atosiban 250 ng/ml 30 (12-38)	<		8	Atosiban 250 ng/ml 77 (52-100)	<0,005
13	Atosiban 500 ng/ml 24 (10-36)	<		9	Atosiban 500 ng/ml 72 (30-89)	n.s.
7	Atosiban 1000 ng/ml 30 (3-37)	<		9	Atosiban 1000 ng/ml 87 (31-116)	<0,05
10	Nifedipin 10 ng/ml 77 (59-87)	>		9	Nifedipin 10 ng/ml 9 (1-32)	<0,001
10	Nifedipin 50 ng/ml 58 (43-67)	>		9	Nifedipin 50 ng/ml 1 (10-29)	<0,01
11	Nifedipin 100 ng/ml 63 (49-69)	>		8	Nifedipin 100 ng/ml 13 (2-42)	<0,001
10	Fenoterol 500 pg/ml 74 (62-90)	>		9	Fenoterol 500 pg/ml 47 (20-90)	n.s.
10	Fenoterol 1000 pg/ml 85 (73-100)	>		9	Fenoterol 1000 pg/ml 76 (45-99)	n.s.
11	Fenoterol 2000 pg/ml 86 (72-105)	>		10	Fenoterol 2000 pg/ml 32 (12-97)	n.s.

Tabelle 4: Vergleich der Restkontraktion VO versus VS

3.4 Tokolytika im Vergleich

Für den Vergleich der Substanzen Atosiban, Nifedipin und Fenoterol wurden die Versuchsdaten für oxytocinstimulierte und spontane Kontraktionen getrennt betrachtet.

Abbildung 16: Tokolytika im Vergleich an oxytocin-stimulierten oder spontanen Kontraktionen



3.4.1 Versuche an oxytocinstimulierten Kontraktionen

Konzentrationsvergleich der einzelnen Substanzen

Der Vergleich der verschiedenen Konzentrationen ergab für Atosiban keinen signifikanten Unterschied. Für Nifedipin wurden dosisabhängig signifikante Unterschiede in den Restkontraktionen zwischen allen drei Konzentrationen erhoben. Dabei war Nifedipin mit 100 ng/ml signifikant stärker wirksam als Nifedipin mit 50 ng/ml und dieses signifikant stärker als mit 10 ng/ml.

Die drei Konzentrationen von Fenoterol zeigten im Vergleich zueinander keine signifikanten Unterschiede.

N	VO (Median, 25. - 75. Perzentile in %)		versus	n	VO (Median, 25. - 75. Perzentile in %)		p
9	Atosiban 250 ng/ml	30 (12-38)	>	13	Atosiban 500 ng/ml	24 (10-36)	n.s.
9	Atosiban 250 ng/ml	30 (12-38)	<	7	Atosiban 1000 ng/ml	30 (3-37)	n.s.
13	Atosiban 500 ng/ml	24 (10-36)	<	7	Atosiban 1000 ng/ml	30 (3-37)	n.s.
10	Nifedipin 10 ng/ml	77 (59-87)	>	10	Nifedipin 50 ng/ml	58 (43-67)	0,075
10	Nifedipin 10 ng/ml	77 (59-87)	>	11	Nifedipin 100 ng/ml	63 (49-69)	0,072
10	Nifedipin 50 ng/ml	58 (43-67)	<	11	Nifedipin 100 ng/ml	63 (49-69)	n.s.
10	Fenoterol 500 pg/ml	74 (62-90)	<	10	Fenoterol 1000 pg/ml	85 (73-100)	n.s.
10	Fenoterol 500 pg/ml	74 (62-90)	<	11	Fenoterol 2000 pg/ml	86 (72-105)	n.s.
10	Fenoterol 1000 pg/ml	85 (73-100)	<	11	Fenoterol 2000 pg/ml	86 (72-105)	n.s.

Tabelle 5: Konzentrationsvergleich bei Versuchen unter Oxytocinstimulation

Atosiban als stärkstes Tokolytikum bei oxytocinstimulierten Myometriumkontraktionen

Die Gegenüberstellung der Substanzen, die unter Oxytocinstimulation getestet wurden, erbrachte, dass 250 ng/ml Atosiban mit einer Restkontraktion von 30 % die stärkste Hemmung zeigte sowohl im Vergleich zu den drei Nifedipin-Konzentrationen wie auch gegenüber 500 pg/ml Fenoterol.

Bei dem Vergleich der drei Nifedipin-Konzentrationen versus 500 pg/ml Fenoterol ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

N	VO (Median, 25. - 75. Perzentile in %)		versus	n	VO (Median, 25. - 75. Perzentile in %)	P
9	Atosiban 250 ng/ml 30 (12-38)	<		10	Nifedipin 10 ng/ml 77 (59-87)	< 0,001
9	Atosiban 250 ng/ml 30 (12-38)	<		10	Nifedipin 50 ng/ml 58 (43-67)	< 0,001
9	Atosiban 250 ng/ml 30 (12-38)	<		11	Nifedipin 100 ng/ml 63 (49-69)	< 0,001
9	Atosiban 250 ng/ml 30 (12-38)	<		10	Fenoterol 500 pg/ml 74 (62-90)	0,001
10	Nifedipin 10 ng/ml 77 (59-87)	>		10	Fenoterol 500 pg/ml 74 (62-90)	n.s.
10	Nifedipin 50 ng/ml 58 (43-67)	<		10	Fenoterol 500 pg/ml 74 (62-90)	n.s.
11	Nifedipin 100 ng/ml 63 (49-69)	<		10	Fenoterol 500 pg/ml 74 (62-90)	n.s.

Tabelle 6: Vergleich der Tokolytika bei Versuchen unter Oxytocinstimulation

3.4.2 Versuche an spontanen Kontraktionen

Konzentrationsvergleich der einzelnen Substanzen

In den Versuchen unter Spontankontraktionen ergaben sich zwischen den unterschiedlichen Konzentrationen für Atosiban keine signifikanten Unterschiede in den Restkontraktionen. Für den weiteren Vergleich mit den beiden anderen Substanzen wurde daher die geringste Konzentration von Atosiban mit 250 ng/ml verwendet. Die drei Nifedipin-Konzentrationen unterschieden sich dosisabhängig in ihrer hemmenden Wirkung. Somit wurden alle drei Konzentrationen mit den beiden anderen Substanzen verglichen.

Die Prüfung der unterschiedlichen Fenoterol-Konzentrationen gegeneinander zeigten keine signifikanten Unterschiede. Es wurde die kleinste Menge 500 pg/ml Fenoterol zum weiteren Vergleich herangezogen. Die Werte sind in Tabelle 7, Seite 67 dargestellt.

Nifedipin als stärkstes Tokolytikum bei spontanen Myometriumkontraktionen

Für die Versuche unter spontanen Myometriumkontraktionen zeigte sich in diesem Schritt der Substanzvergleiche sehr eindeutig, dass Nifedipin gegenüber Atosiban sowie Fenoterol das stärkere Tokolytikum ist (siehe Tabelle 8, Seite 68).

Mit einer Signifikanz p kleiner 0,001 hat Nifedipin in allen drei Konzentrationen gegenüber 250 ng/ml Atosiban eine geringere Restkontraktion, also die stärkere Hemmung.

n	VS		versus	n	VS		P
(Median, 25. – 75. Perzentile in %)				(Median, 25. - 75. Perzentile in %)			
17	Atosiban 250 ng/ml	86 (51-104)	>	20	Atosiban 500 ng/ml	80 (32-90)	n.s.
17	Atosiban 250 ng/ml	86 (51-104)	<	21	Atosiban 1000 ng/ml	93 (40-120)	n.s.
20	Atosiban 500 ng/ml	80 (32-90)	<	21	Atosiban 1000 ng/ml	93 (40-120)	n.s.
19	Nifedipin 10 ng/ml	32 (3-58)	>	19	Nifedipin 50 ng/ml	2 (0,4-39)	0,046
19	Nifedipin 10 ng/ml	32 (3-58)	>	18	Nifedipin 100 ng/ml	12 (0,1-47)	n.s.
19	Nifedipin 50 ng/ml	2 (0,4-39)	<	18	Nifedipin 100 ng/ml	12 (0,1-47)	n.s.
19	Fenoterol 500 pg/ml	73 (20-92)	>	19	Fenoterol 1000 pg/ml	69 (10-101)	n.s.
19	Fenoterol 500 pg/ml	73 (20-92)	<	21	Fenoterol 2000 pg/ml	76 (15-94)	n.s.
19	Fenoterol 1000 pg/ml	69 (10-101)	<	21	Fenoterol 2000 pg/ml	76 (15-94)	n.s.

Tabelle 7: Konzentrationsvergleich bei Versuchen unter Spontankontraktionen

Auch in der Gegenüberstellung zu 500 pg/ml Fenoterol führten alle drei Nifedipin-Konzentrationen zu signifikant kleineren Restkontraktionen.

Die Prüfung von 500 pg/ml Fenoterol (73%) gegen 250 ng/ml Atosiban (86%) ergab hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Restkontraktion (73 vs. 86 %).

Nifedipin übte in seinen drei Konzentrationen die stärkste Hemmung auf die Kontraktilität des Myometriums aus.

N	VS (Median, 25. - 75. Perzentile in %)		versus	n	VS (Median, 25. - 75. Perzentile in %)	p
17	Atosiban 250 ng/ml 86 (51-104)	>		19	Nifedipin 10 ng/ml 32 (3-58)	<0,001
17	Atosiban 250 ng/ml 86 (51-104)	>		19	Nifedipin 50 ng/ml 2 (0,4-39)	< 0,001
17	Atosiban 250 ng/ml 86 (51-104)	>		18	Nifedipin 100 ng/ml 12 (0,1-47)	< 0,001
17	Atosiban 250 ng/ml 86 (51-104)	>		19	Fenoterol 500 pg/ml 73 (20-92)	n.s.
19	Nifedipin 10 ng/ml 32 (3-58)	<		19	Fenoterol 500 pg/ml 73 (20-92)	<0,05
19	Nifedipin 50 ng/ml 2 (0,4-39)	<		19	Fenoterol 500 pg/ml 73 (20-92)	< 0,001
18	Nifedipin 100 ng/ml 12 (0,1-47)	<		19	Fenoterol 500 pg/ml 73 (20-92)	0,003

Tabelle 8: Vergleich Tokolytika bei Versuchen unter Spontankontraktionen

3.5 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass Atosiban das stärkste Tokolytikum bei Versuchen unter Oxytocinstimulation an Myometriumgewebe von Schwangeren war. Bei Versuchen unter Kontraktionen ohne Stimulation hingegen zeigte Atosiban keine signifikant bessere Wirkung als Fenoterol.

Bei Versuchen unter spontanen Myometriumkontraktionen erwies sich Nifedipin als stärkstes Tokolytikum. Dagegen konnte Nifedipin bei Versuchen unter Oxytocinstimulation keine signifikant bessere Wirkung im Vergleich zu Fenoterol erzielen.

Fenoterol war in allen Versuchsreihen das schwächste Tokolytikum.