

Medizinisches Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. S. Schmidt

**Regulationsverhalten von β_2 -Rezeptoren
auf Lymphozyten unter intermittierender
Bolustokolyse mit dem
 β_2 -adrenergen Agonisten Fenoterol**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Björn Christian Brunke
aus Soest i. Westf.

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Phillips-Universität Marburg
am 14. November 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. P. Schmidt-Rhode

Korreferent: Prof. Dr. H. Renz

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
2 ALLGEMEINER TEIL	7
2.1 Uteruskontraktion und Regulationsmechanismen	7
2.2 β_2 -adrenerger Rezeptor und G-Protein	9
2.3 Desensibilisierung	14
2.3.1 Desensitization	14
2.3.2 Sequestration	17
2.3.3 Down-Regulation	18
2.4 Radioligandenbindungsstudien β_2 -adrenerger Rezeptoren.....	19
2.4.1 Methode	19
2.4.1.1 Radioligand.....	20
2.4.1.2 Inkubation	20
2.4.1.3 Spezifische, unspezifische und totale Bindung	20
2.4.1.4 Trennung	21
2.5 Theorie der Liganden-Rezeptor-Interaktion.....	21
3 PATIENTINNEN, MATERIAL UND METHODE	25
3.1 Patientinnen	25
3.2 Bolustokolyse	25
3.3 Materialien.....	26
3.3.1 Chemikalien.....	26
3.3.2 Lösungen	26
3.3.3 Geräte und Materialien.....	26
3.4 Methode	27
3.4.1 Isolierung der Lymphozyten für die Bindungsstudie.....	27
3.4.2 Durchführung der Bindungsstudie	27
3.5 Analyse der Daten aus der Bindungsstudie	29
3.6 Statistische Verarbeitung der Daten.....	30

4	ERGEBNISSE	31
4.1	β_2 -Rezeptorendichte auf Lymphozyten unter Bolustokolyse	31
4.2	Frequenz und Intensität der Wehentätigkeit unter Bolustokolyse	33
4.2.1	Wehenfrequenz im Kardiotokogramm.....	33
4.2.2	Wehenfrequenz im Wehenkalender.....	35
4.2.3	Wehenstärke im Wehenkalender.....	36
5	DISKUSSION	38
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	48
7	LITERATURVERZEICHNIS	50
	TABELLARISCHER ANHHANG	67
	AKADEMISCHE LEHRER.....	74

Danksagung

Für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Schmidt-Rhode und Herrn Prof. Dr. K.-D. Schulz sowie Prof. Dr. med. S. Schmidt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. Schmidt-Rhode und Frau Dr. med. K. Obert sowie Herrn Dr. med. H. Schröder für die intensive Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit.

Für die tatkräftige Unterstützung während der Laborarbeit bedanke ich mich herzlich beim Team des Hormonlabors der Universitäts-Frauenklinik unter Leitung von Prof. Dr. rer. nat. G. Sturm. Mein besonderer Dank gilt dabei Frau K. Schlegel.

Meiner Frau Susi danke ich für Ihre unablässigen Ermutigungen und Ihre unerschöpfliche Unterstützung.

Abkürzungsverzeichnis

B	Gebundener Ligand
βARK	β-adrenerge Rezeptorkinase
Bmax	Maximum der spezifischen Bindung
BSA	Bovines Serumalbumin
°C	Grad Celsius
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
Ci	Curie
CGP	4-[3-[(1,1Dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]- 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-eins hydrochlorid
cpm	Counts per minute
CTG	Kardiotokogramm
dpm	Desintegrations per minute
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
F	Freier Ligand
g	Fallbeschleunigung
G-Protein	Guanylnukleotid-bindendes Protein
Gs-Protein	stimulatorisches G-Protein
GDP	Guanlynnukleotiddiphosphat
GRK	G-Protein-gekoppelte Kinase
GTP	Guanylnukleotidtriphosphat
ICYP	[15I]-(-) Iodocyanopindolol
i.v.	Intravenös
KD-Wert	Gleichgewichtsdissoziationskonstante
Max	Maximum
Min	Minimum
ml	Milliliter
MLCK	Myosin-Light-Chain-Kinase
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
n	Fallzahl
PBS	Phosphat Buffered Saline
PKA	cAMP-abhängige Proteinkinase A

pH	Negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
R	Rezeptor
s	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
x	Mittelwert

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Wirkungsweise der Kalziumionen bei der Aktivierung. A Aktinfilament und Myosinfilament im Längsschnitt, B im Querschnitt [Nach Rüegg 1990]. 8
- Abb. 2 Membranäre Topologie des menschlichen β_2 -adrenergen Rezeptors. Die intramembranär gelegenen α -Helices haben römische Ziffern. Extrazelluläre Domänen tragen das Präfix e-. Intrazelluläre Schleifen werden mit dem Präfix i- gekennzeichnet. Schwarze Kreise mit weißen Buchstaben entsprechen Bindungsstellen zur Phosphorylierung durch PKA und β ARK [Nach Kobilka 1992]. 10
- Abb. 3 Kreislauf der Signalübermittlung des β_2 -adrenergen Rezeptors. (1) Die Komponenten R=Rezeptor, H=Hormon, $\alpha \beta \gamma$ =Untereinheiten des G-Proteins, AC=Adenylatzyklase. (2) Rezeptoren, die an G_s gebunden sind, haben eine höhere Affinität zum Hormon. (3) Die Interaktion des Rezeptors mit dem Agonisten bewirkt strukturelle Veränderungen. Diese bewirken, dass am $G_{s\alpha}$ -Monomer GDP gegen GTP ausgetauscht wird. (4) Die Bindung von GTP an $G_{s\alpha}$ führt zur Dissoziation vom Rezeptor und von der $G_{s\beta\gamma}$ -Einheit. (5) Die GTP- $G_{s\alpha}$ -Einheit bindet und aktiviert die Adenylatzyklase, die ATP zu cAMP konvertiert. (6) Die Aktivierung der Adenylatzyklase hält an bis GTP vollständig zu GDP hydrolysiert ist. Anschließend dissoziiert GDP- $G_{s\alpha}$ von der Adenylatzyklase und reassoziert mit $G_{\beta\gamma}$ [Nach Kobilka 1992]. 12
- Abb. 4: Vergleich der beiden durch β -ARK und PKA vermittelten Mechanismen der Desensitization. Aktivierung des Rezeptors z.B. durch Epinephrin resultiert in einer Phosphorylierung des Rezeptors durch β -ARK und PKA. Phosphorylierung des Rezeptors durch β -ARK alleine ist nicht ausreichend um eine Aktivierung des G-Proteins zu unterbinden. β -Arrestin erkennt den phosphorylierten Rezeptor und verhindert die Stimulation von G_s . Phosphorylierung durch PKA verhindert direkt die Interaktion zwischen Rezeptor und G-Protein [Nach Kobilka 1992]. 16
- Abb. 5: Scatchard-Plot (B = mol spezifisch gebundenes ICYP; F = mol freies ICYP; $B_{max} = 1221$ Rezeptoren/Lymphozyt; $K_D = 5,8$ pmol ICYP/l 23
- Abb. 6: Anzahl der β_2 -Rezeptoren/Lymphozyt vor Bolustokolyse mit Fenoterol und im Therapieverlauf nach einem, drei und sieben Tagen. Angegeben sind Mittelwert (\bullet), Standardabweichung (\square), Minimum (\perp) und Maximum (T). 33
- Abb. 7: Anzahl der Wehen/30min. registriert im CTG vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten. Angegeben sind Mittelwert (\circ), Standardabweichung (\square), Minimum (\perp) und Maximum (T). 35

-
- Abb. 8 Anzahl der Wehen/30min. registriert im Wehenkalender vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten. Angegeben sind Mittelwert (o), Standardabweichung (\square), Minimum (\perp) und Maximum (T). 36
- Abb. 9 Wehenstärke nach Wehenkalender der Patientinnen vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten. Angegeben sind Mittelwert (o), Standardabweichung (\square), Minimum (\perp) und Maximum (T). 37
- Abb. 10: Anzahl der β_2 -Rezeptoren/Lymphozyt unter Bolustokolyse und unter kontinuierlicher Tokolyse. Angegeben sind jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum. 45
- Abb. 11: Vergleich der Fenoterol-Gesamtdosis an Tag 1, 3 und 7 unter Bolustokolyse und unter kontinuierlicher Tokolyse. 46

1 EINLEITUNG

Trotz des deutlichen Rückgangs der Mortalitäts- und Morbiditätsrate in der Perinatal- und Säuglingszeit ist die Frühgeburtlichkeit eines der zentralen Probleme der modernen Geburtshilfe geblieben. Obwohl nur 6-8% aller Neugeborenen zu früh geboren werden, verursachen sie 60-80% der gesamten perinatalen Mortalität und Morbidität [Spätling 1995, Briese 1995, Schneider 1994, Leonardi 1992, Graf et al. 1992, Johnson 1992, Halberstadt 1987a, Rush 1976].

Als Frühgeburt wird nach den Definitionen der World Health Organisation (WHO) und der Fédération International de Gynecologie et Obstretique (FIGO) die Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem bezeichnet. Zwar erscheint die Festlegung auf 260 Tage für eine ausreichende Tragzeit willkürlich, sie steht jedoch in guter Übereinstimmung mit einer signifikanten Abnahme der perinatalen Mortalität und Morbidität beim Übergang von der 36. zur 37. Schwangerschaftswoche [Graf et al. 1992, Jung 1981].

Infektion, Plazentationsstörungen, fetale Fehlbildungen und Uteruspathologien gelten neben einer psychosozialen Komponente als die vier wichtigsten ätiologischen Ursachen für die Auslösung vorzeitiger Wehen [Schneider 1994]. Aszendierende oder systemische Infektionen vor allem mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe B, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mykoplasma hominis, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis und Bacteroides species sowie Neisseria gonorrhoeae mit konsekutiver Chorioamnionitis führen zur Freisetzung bakterieller Endotoxine, leukozytärer Interleukine (IL1 und IL6) sowie Tumornekrosefaktor. Diese bewirken direkt und über vermehrte Freisetzung von Corticotropin-Releasinghormon eine gesteigerte Produktion von Prostaglandin-E₂, Endothelin und Leukotrienen in Amnion und Dezidua und stellen darüber einen pathogenetischen Mechanismus zur Auslösung vorzeitiger Wehen dar [Gibbs et al. 1992, Romero et al. 1989]. Der therapeutische Ansatz liegt hier in der Gabe von Antibiotika. Am meisten untersucht sind Ampicillin, Erythromycin sowie Cefuroxim, da diese

Substanzen eine gute Gewebskonzentration in der fetoplazentaren Einheit erreichen. Zusätzlich wird versucht mit Prostaglandinsynthesehemmern z.B. Indomethacin den oben beschriebenen pathogenetischen Mechanismus zu unterbrechen [Spätling 1997].

Des Weiteren sind Plazentationsstörungen und die damit verbundenen Vaskulopathien, wie sie bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie auftreten, ein wichtiges ätiologisches Moment. Im Rahmen dieser Krankheitsbilder kommt es zu einer Verschiebung des Prostacyclin-Thromboxan-Gleichgewichts, was letztlich über einem Endothelschaden und Thrombozyten-Agglutination im Bereich der Endstrombahn auch in der Plazenta zu Ischämien führt. Dies verursacht die Peroxydation von Lipiden durch Bildung von Sauerstoffradikalen. Lipidperoxydationsprodukte wie Hydroxyperoxyde, die vermehrt im peripheren Blut und im Fruchtwasser bei vorzeitiger Wehentätigkeit gefunden wurden, können Kontraktionen an glatter Muskulatur hervorrufen [Arias et al. 1993, Lettieri et al. 1993, Ludmire et al. 1993, Romero et al. 1993]. Hier bestehen Ansätze einer kausalen Therapie durch Einstellung der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie z.B mit α -Methyl-Dopa oder Dihydralazin sowie der Hemmung der Thrombozyten-Agglutination durch Acetylsalicylsäure.

Fetale Fehlbildungen und uterine Anomalien wie zum Beispiel ein Uterus Myomatosus sind neben der Mehrlingschwangerschaft weitere auslösende Faktoren für eine Frühgeburt.

Zusätzlich zu den oben genannten Ätiologien kann psychosozialer oder sozioökonomischer Stress eine vermehrte Freisetzung plazentaren Corticotropin-Releasinghormons bewirken. Dieses wirkt parakrin auf Amnion, Chorion und Dezidua und stimuliert nicht nur die Synthese von Prostaglandinen, sondern wirkt zusätzlich direkt auf das Myometrium im Sinne einer Sensibilisierung für kontraktile Einflüsse [Quatero et al. 1989]. Ein viel und erfolgreich praktizierter therapeutischer Zugang ist hier die Abschirmung der Patientin von Stressoren durch Hospitalisierung, Bettruhe, psychosoziale Betreuung gegebenenfalls unterstützt durch die Gabe von Sedativa.

In 30-40% aller Fälle von vorzeitiger Wehentätigkeit können keine auslösenden Faktoren gefunden werden, die einer unmittelbar kausalen Therapie zugänglich wären [Schneider 1994, Graf et al. 1992, Jung 1981].

Die vorzeitige Wehentätigkeit steht somit am Ende einer Kaskade von Ereignissen, die sich überwiegend der ärztlichen Einflussnahme entziehen.

Bei dieser so genannten idiopathischen vorzeitigen Wehentätigkeit, deren pathogenetische Prozesse sich einer ursächlichen Therapie entziehen, steht eine symptomatische Therapie im Vordergrund.

Zur Hemmung der Wehen, der sogenannten Tokolyse, wurden und werden die unterschiedlichsten Substanzen eingesetzt, so z. B. Ethanol, Prostaglandinantagonisten, Kalziumkanalblocker, Sedativa, Spasmolytika, Magnesiumsulfat, sowie der Oxytocinantagonist Atosiban. In neueren Studien zeigt dieses Medikament eine ähnlich wehenhemmende Wirkung bei wohl geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu β_2 -Rezeptoragonisten in herkömmlicher kontinuierlicher Tokolyse. Ein positiver Effekt auf die perinatale Mortalität und Morbidität konnte bisher allerdings auch nicht nachgewiesen werden [Wesselius-De Casparis et al. 1971, Graf 1992, Johnson 1993, Saade 1994, Thornton et al. 2001, The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group 2001]. β_2 -Sympatomimetika wie Ritodin, Terbutalin und Fenoterol finden zumeist in Kombination mit Magnesiumsulfat die breiteste klinische Anwendung [Leveno et al. 1990].

Die Wirkung der β_2 -Sympatomimetika beruht auf der Bindung an β_2 -adrenerge Rezeptoren, die über eine Stimulation der Adenylatzyklase zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels führt, was eine Relaxation der Uterusmuskulatur bewirkt [Scheid 1979, Halberstadt 1987a].

Anerkannt ist die tokolytische Wirkung der β_2 -Agonisten in den ersten 24 bis 48 Stunden ihrer Applikation. Diese Zeit kann genutzt werden, um optimale Geburtsbedingungen z. B. durch intrauterine Verlegung des Kindes in ein perinatologisches Zentrum oder die Induktion der fetalen Lungenreife durch Gabe von Glucocortikoiden zu erreichen [Steer 1991, Graf 1992, Leonardi 1992].

Umstritten jedoch ist ihre Anwendung in der Langzeittokolyse. Untersuchungen hierzu zeigen vergleichbare Ergebnisse für Tragzeitverlängerung, Geburtsgewicht und perinatale Mortalität für Fenoterol-Tokolyse im Vergleich zu Bettruhe und Placebogabe, so dass bei fraglichem Nutzen das Risiko der Nebenwirkungen in den Vordergrund rückt [Leonardi 1992, Canadian Preterm Labor Investigation Group 1992].

Diese reichen von leichter Tachykardie, Hypotonie und Hypokaliämie über Verminderung der glomerulären Filtration und vermehrte Flüssigkeitsretention bis zu Myokardnekrosen und insbesondere bei Kombination mit Glucocorticoiden zum nicht kardiogenen Lungenödem [Irmer 1986, Hermer 1986, Hatjis et al. 1988, Lampert et al. 1993, Johnson 1993, Kosasa et al. 1994, Bouillon et al. 1996].

Zudem wurden immer wieder Fälle beobachtet, in denen die Sympatomimetika ihre Wirkung völlig verfehlten beziehungsweise in ihrer Wirkung nachließen und es zu einem erneuten Einsetzen der Wehentätigkeit kam [Lye et al. 1992, Graf et al. 1992].

Dieses Phänomen könnte einerseits darauf zurückzuführen sein, dass es trotz oder sogar durch eine tokolytische Therapie zum Überwiegen wehenauslösender Mechanismen durch vermehrte Oxytocin- und Prostaglandinfreisetzung kommt. Subklinische Infektionen von Fruchtwasser Amnion oder Plazenta könnten ebenfalls diesen Prozess aggravieren. [Casper et al. 1987, Gibbs et al 1992].

Andererseits mehren sich in den letzten Jahren Hinweise, die auf eine Erschöpfung des β_2 -adrenergen Systems, die so genannte Desensibilisierung schließen lassen.

Unter Desensibilisierung versteht man das Nachlassen der rezeptorspezifischen Wirkung unter kontinuierlicher Agonisteinwirkung. Dieses Prinzip wurde bereits mehrfach an verschiedenen Modellen, unter anderem auch für den Menschen in vitro und in vivo, beschrieben [Galant et al. 1980, Meier et al. 1985, Fowler et al. 1986, Horn et al. 1988, Santala 1989 und 1990a].

Für das Myometrium konnten Anfang der 80er Jahre zunächst erniedrigte cAMP-Spiegel, erhöhte Phosphodiesterase-Aktivität, verminderte Ansprechbarkeit der Adenylatzyklase und geringere Spontanaktivität unter Terbutalintherapie nachgewiesen werden [Berg et al. 1982].

Dieselbe Arbeitsgruppe fand später verminderte β_2 -Rezeptorzahlen an Myometriumstreifen von Frauen, die mit Terbutalin behandelt worden waren [Berg et al. 1985]. Vergleichbare Ergebnisse konnten am Myometrium von Schafen erzielt werden [Carritis et al 1987].

Bei der Suche nach einem leichter zugänglichen Untersuchungsmaterial gelang es nachzuweisen, dass Lymphozyten homologe Populationen von β_2 -Rezeptoren tragen, die die Rezeptordichte des Myometriums widerspiegeln [Motulsky und Insel 1982, Brodde et al. 1986, Brodde 1988, Michel et al. 1989].

Dieses neue Modell ermöglichte es das β_2 -Rezeptorverhalten am Menschen z.B. unter tokolytischer Therapie zu untersuchen.

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass es im Verlauf einer kontinuierlichen β_2 -adrenergen Tokolyse z. B. mit Fenoterol zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit zu einer Reduktion der β_2 -Rezeptoren auf Myometrium bzw. zirkulierenden Lymphozyten um 2/3 des Ausgangswertes kommt [Caritis et al. 1987, Obert 1995].

Die oben beschriebenen Probleme in der klinischen Anwendung der Tokolyse mit β_2 -adrenergen Agonisten wie Wirkungsverlust und zahlreiche Nebenwirkungen führten dazu, dass nach alternativen Therapieformen gesucht wurde.

Ausgehend von der Vermutung, dass die Steuerung des Myometriums, wie auch die anderer physiologischer Regelkreise einem pulsatilen Kontrollmechanismus unterliegt, und dass eine Substanz, die sich aus Hormonen des Nebennierenmarks ableitet, vom Organismus besser toleriert wird, wenn sie entsprechend dem Adrenalin pulsatil appliziert wird, wurden Versuche mit intermittierender Gabe von β_2 -adrenergen Substanzen unternommen.

Es konnte gezeigt werden, dass durch diese Applikationsform mit pulsatilem Gabe eines β_2 -adrenergen Agonisten spontane Kontraktionen von Myometriumstreifen länger gehemmt werden konnten als unter kontinuierlicher Therapie [Ke et al. 1984, Casper et al. 1986].

In der klinischen Anwendung bestätigten sich diese Beobachtungen dahingehend, dass vorzeitige Wehen mit intermittierender Gabe z. B. von Fenoterol länger und mit deutlich geringeren Medikamentenmengen zu hemmen sind [Spätling et al. 1989].

Weitere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse. Es konnte an Schafen gezeigt werden, dass es unter pulsatilem Applikation von Ritodrine nicht zu einer Abnahme der β_2 -Rezeptordichte kommt [Caritis et al. 1991].

Größere klinische Untersuchungen zeigen dementsprechend, dass unter Bolustokolyse im Vergleich zur kontinuierlichen Tokolyse bei gleicher oder besserer Wirksamkeit auf die Hemmung vorzeitiger Wehen deutlich weniger Nebenwirkungen auftreten [Spätling et al. 1993, Herzog et al. 1995].

Aufgrund dieser Erkenntnisse lag die Frage nah, ob die guten klinischen Ergebnisse der Bolustokolyse auf eine veränderte Rezeptorkinetik unter Bolustokolyse zurückzuführen sind.

In der vorliegenden Studie sollte

- 1.) das Regulationsverhalten β_2 -adrenerger Rezeptoren unter intermittierender Tokolyse zum ersten Mal am Menschen untersucht werden,
- 2.) die Ergebnisse mit denen unter kontinuierlicher Tokolyse verglichen werden und
- 3.) die klinische Wirksamkeit der Bolustokolyse dokumentiert werden.

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 Uteruskontraktion und Regulationsmechanismen

Die Kontraktilität des Myometriums basiert auf zellulärer und intrazellulärer Ebene auf den gleichen physiologischen Gegebenheiten wie in allen anderen Muskelgeweben.

Die mechanische Verkürzung der Muskelzelle (Kontraktion) wird durch eine elektrische Erregung (Aktionspotential) ausgelöst. Diese führt zunächst zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration im Bereich der Myofibrillen auf das 100- bis 500fache des Ausgangswertes [Halberstadt 1987b]. Dieser Konzentrationsanstieg des freien zytoplasmatischen Kalziums wird durch Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und durch Austausch mit dem Extrazellulärraum erreicht [Husslein 1987]. Oxytocin und Prostaglandine fördern, zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und Progesteron hemmen die Kalziumfreisetzung.

Das Kalzium verbindet sich mit Troponin, wodurch Tropomyosin seine hemmende Wirkung auf die Aktin-Myosin-Verbindung verliert und es zu einem Aneinanderlagern der kontraktilen Elemente kommt (Abbildung 1). Voraussetzung hierfür ist die Phosphorylierung der Myosinleichtkette durch die Myosin-Light-Chain-Kinase (MLCK). Niedrige Kalzium- und hohe cAMP-Spiegel hemmen die Aktivität der MLCK und führen darüber zu einer Verminderung der Uteruskontraktilität [Chacko et al. 1977, Janis et al. 1981]. Diese Regulation geschieht einerseits über eine cAMP-abhängige Proteinkinase, die durch Phosphorylierung zu einer Inaktivierung der MLCK führt, andererseits über einen Kalzium-abhängigen Regulator, in dessen Abwesenheit die MLCK inaktiv ist [Adelstein et al. 1978].

Aktin kann jetzt die ATP-ase des Myosinkopfes aktivieren, wodurch das an ihn gebundene ATP gespalten wird. Die dabei freiwerdende Energie kippt die Myosinköpfchen aus ihrer 90°-Stellung in eine 45°-Stellung, was dazu führt, dass Aktin- und Myosin-Filamente aneinander vorbeigleiten und es so zur Kontraktion der Muskelzelle kommt.

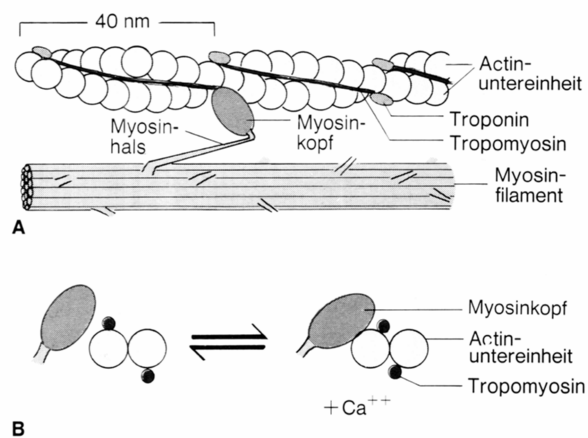


Abb. 1: Wirkungsweise der Kalziumionen bei der Aktivierung.
 A Aktinfilament und Myosinfilament im Längsschnitt,
 B im Querschnitt [Nach Rüegg 1990].

Diese lokalen Regulationsmechanismen werden, wie oben teilweise aufgezeigt, auf übergeordneter meist hormoneller Ebene durch Steroidhormone, Oxytocin, Prostaglandine und über das adrenerge System gesteuert. So führt z. B. die Stimulation von β_2 -Rezeptoren zu einem cAMP-Anstieg in der Muskelzelle [Halberstadt 1987b, Graafsma et al. 1990, Cohen-Tannoudji et al. 1991, Boulet et al. 1988, Casper et al. 1987, Lohse 1996].

Auf intrazellulärer Ebene erfolgt die Erregungsübertragung zwischen den Myometriumzellen mittels so genannter gap junctions. Diese Zellverbindungen erlauben die Ausbreitung der elektrischen Erregung über den gesamten Uterus mit einer Geschwindigkeit von bis zu 10cm/s. Die Anzahl dieser gap junctions im Myometrium variiert im Verlauf der Schwangerschaft erheblich. So führen Progesteronentzug und vermehrte Östrogen- und Prostaglandinsynthese gegen Ende der Schwangerschaft zu einer erhöhten Syntheserate von Connexin 43 dem Hauptprotein der gap junctions und Connexin 43 mRNA. Zusätzlich sind die Wehentätigkeit unter der Geburt, sowie die vorzeitige Wehentätigkeit weitere Stimuli zur Ausbildung von gap junctions. Dies wiederum resultiert in einer koordinierteren und synchronisierteren Wehentätigkeit. Dieser positive Feedback-Mechanismus könnte dann einer der Schritte zur Beendigung der

Schwangerschaft sein [Garfield et al. 1980 und 1981, Kocan et al. 1993, Keelan et al. 1997].

2.2 β_2 -adrenerger Rezeptor und G-Protein

Der menschliche β_2 -Rezeptor ist ein integrales Membranglykoprotein, bestehend aus 413 Aminosäuren. Diese bilden sieben hydrophobe, intramembranär gelegene, hoch konservierte α -Helices, verbunden durch jeweils drei intra- und extrazelluläre hydrophile Schleifen (Abbildung 2). Das extrazellulär gelegene Aminoende trägt mehrere Asparagin-vermittelte Möglichkeiten zur Glykolysierung, während das intrazelluläre Karboxylende mehrere potentielle Stellen zur Phosphorylierung durch zytoplasmatische Kinasen trägt [Dixon et al. 1986, Hausdorff et al. 1991, Strasser et al. 1992, Koblík 1992].

Der β_2 -Rezeptor gehört zur großen Familie der an G-Proteine gekoppelten Rezeptoren. Zu dieser Superfamilie gehören ebenso wie die übrigen adrenergen Rezeptoren (β_1 -, β_3 -, α_{1A} -, α_{1B} -, α_{1C} -, α_{2A} -, α_{2B} -, und α_{2C} -Rezeptor) unter anderem die Rezeptoren für Dopamin, Azetylcholin, Prostaglandin E_1 , Rhodopsin und die olfaktorischen und muskarinischen Rezeptoren [Lohse et al. 1993].

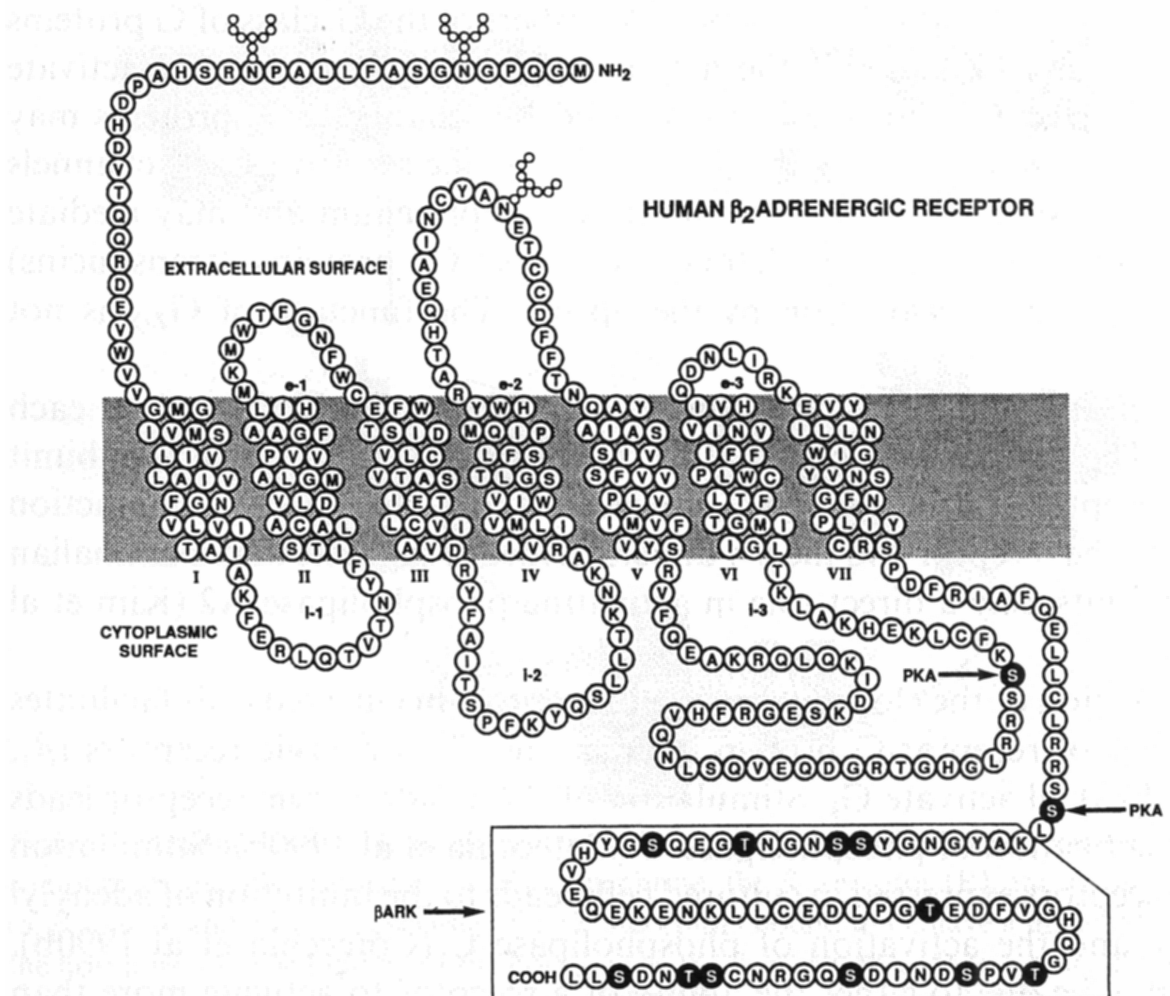


Abb. 2 Membranäre Topologie des menschlichen β_2 -adrenergen Rezeptors. Die intramembranär gelegenen α -Helices haben römische Ziffern. Extrazelluläre Domänen tragen das Präfix e-. Intrazelluläre Schleifen werden mit dem Präfix i- gekennzeichnet. Schwarze Kreise mit weißen Buchstaben entsprechen Bindungsstellen zur Phosphorylierung durch PKA und β ARK [Nach Kobilka 1992].

Die G-Proteine sind heterotrimer, aus einer G_α , G_β und G_γ Untereinheit bestehende Proteine des Zytosols, die an Guanylnukleotide (GTP/GDP) binden. Sie dienen als intrazelluläre Signalüberträger der hormonellen Botschaft an das Effektorenzym. Von den sechs bekannten funktionellen Gruppen von G-Proteinen (G_s , G_i , G_o , G_{olf} , G_t , $G_{z/x}$) aktiviert der β_2 -adrenerge Rezeptor das G_s -Protein und dieses wiederum die Adenylatzyklase und Kalzium-Kanäle [Kobilka 1992].

Neben den oben genannten funktionellen Gruppen der G-Proteine können durch Genanalyse unterschiedliche Subtypen der einzelnen Monomere (α_{1-21} , β_{1-4} , γ_{1-6}) identifiziert werden, deren Vielfalt die Frage nach spezifischen Funktionen der Isomere aufwirft [Müller et Lohse 1995].

Durch Komplexbildung mit den β_2 -Rezeptoren verändern die G-Proteine sowohl ihre eigenen Bindungsstellen als auch die des Rezeptors und erhöhen dadurch unter anderem dessen Affinität für den Agonisten. Bindet dieser nun an den Rezeptor-G-Protein-Komplex wird an der $G_{s\alpha}$ -Untereinheit GDP gegen GTP ausgetauscht und der so entstandene $G_{s\alpha}$ -GTP-Komplex dissoziiert vom Rezeptor und dem $\beta\gamma$ -Dimer des G-Proteins. Er bindet jetzt an das ebenfalls membranständige Enzym Adenylatzyklase und aktiviert dieses solange, bis GTP vollständig zu GDP hydrolysiert ist. Das Enzym Adenylatzyklase katalysiert nun die Synthese von cAMP, das in der Zelle die β_2 -adrenerge Wirkung, z.B. die Hemmung der Wehentätigkeit, vermittelt [Hepler und Gilman 1992].

Die hierbei entstandene $G_{s\alpha}$ -GDP-Einheit reassoziert wieder mit der $G_{s\beta\gamma}$ -Untereinheit, und das G-Protein steht für einen neuen Erregungszyklus des β_2 -Rezeptors zur Verfügung (Abbildung 3).

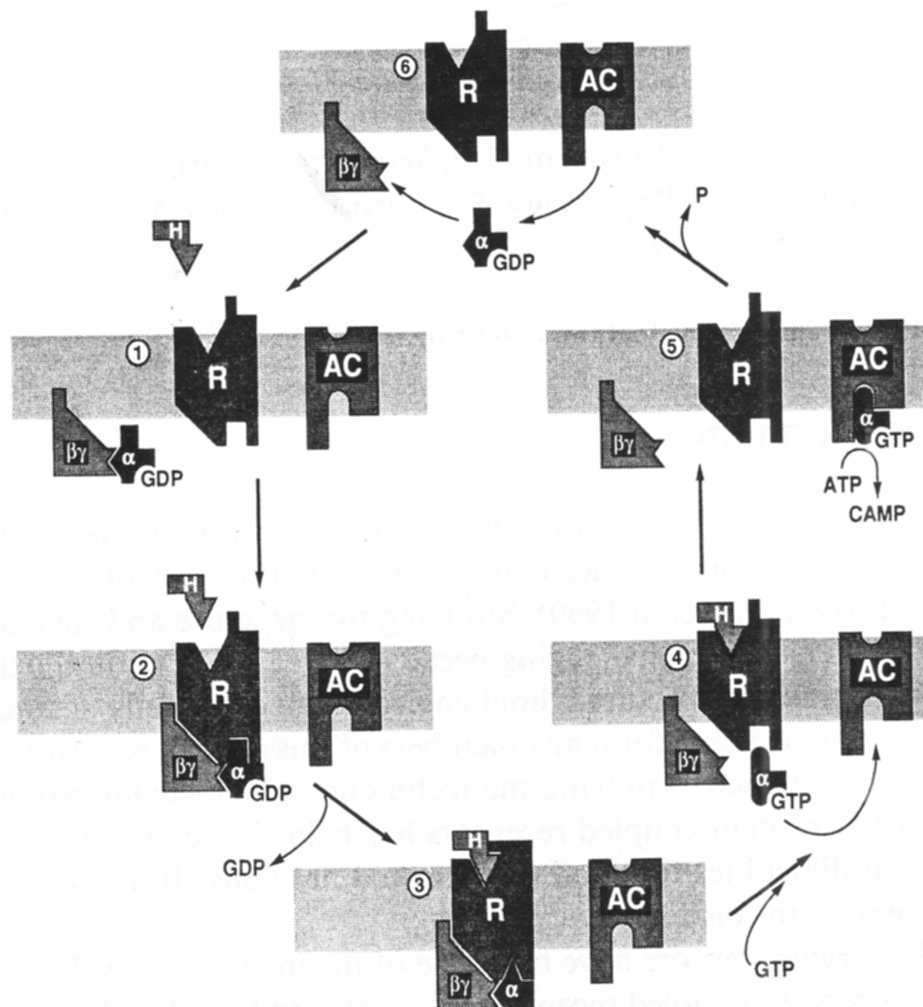


Abb. 3 Kreislauf der Signalübermittlung des β_2 -adrenergen Rezeptors. (1) Die Komponenten R=Rezeptor, H=Hormon, α β γ =Untereinheiten des G-Proteins, AC=Adenylatzyklase. (2) Rezeptoren, die an G_s gebunden sind, haben eine höhere Affinität zum Hormon. (3) Die Interaktion des Rezeptors mit dem Agonisten bewirkt strukturelle Veränderungen. Diese bewirken, dass am $G_{s\alpha}$ -Monomer GDP gegen GTP ausgetauscht wird. (4) Die Bindung von GTP an $G_{s\alpha}$ führt zur Dissoziation vom Rezeptor und von der $G_{s\beta\gamma}$ -Einheit. (5) Die $GTP-G_{s\alpha}$ -Einheit bindet und aktiviert die Adenylatzyklase, die ATP zu cAMP konvertiert. (6) Die Aktivierung der Adenylatzyklase hält an bis GTP vollständig zu GDP hydrolysiert ist. Anschließend dissoziiert $GDP-G_{s\alpha}$ von der Adenylatzyklase und reassoziert mit $G_{\beta\gamma}$ [Nach Kobilka 1992].

Neben der $G_{s\alpha}$ -Untereinheit wird neuerdings auch dem $G_{s\beta\gamma}$ -Dimer eine eigenständige Funktion in der Aktivierung respektive Hemmung der Adenylatzyklase zugesprochen. So konnte nachgewiesen werden, dass die Isoformen II und IV der Adenylatzyklase, wie sie in Insektenzellen exprimiert werden, durch $G_{s\beta\gamma}$ -Untereinheiten stimuliert werden, während die Isoform I der Adenylatzyklase inhibiert wird [Hepler und Gilman 1992, Birnbaumer 1992, Müller et Lohse 1995].

Sinn dieser Reaktionskaskade ist die Möglichkeit der Zelle die Reaktion auf einen Stimulus in Dauer und Intensität zu modulieren [Lohse et al. 1993].

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die $G_{s\alpha}$ -Untereinheit im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Konzentrationsschwankungen unterworfen ist. So wurde nachgewiesen, dass vor und unter Wehentätigkeit die $G_{s\alpha}$ -Konzentration rapide abnimmt und so durch die Abnahme der cAMP-Produktion ein weiterer wehenauslösender Mechanismus zur Verfügung steht [Keelan et al. 1997].

Bezüglich des Regulationsverhaltens der G-Proteine unter Tokolyse gibt es unterschiedliche Untersuchungen. So wurden sowohl konstante wie auch steigende $G_{s\alpha}$ -Konzentrationen nach Behandlung mit β_2 -adrenergen Substanzen gefunden [Engelhardt et al. 1997, Lécrivain et al. 1998].

Der β_2 -adrenerge Rezeptor und das G-Protein sind somit keine passiven Elemente, die die sympathomimetische Aktivierung in eine zelluläre Antwort übersetzen, sondern Teil eines komplexen und vielfach regulierten Signalapparates, über den die Zielzelle ihre Empfindlichkeit für den Stimulus reguliert.

Ein Verlust der Sensitivität (Desensibilisierung) als Reaktion auf medikamentöse oder endogene prolongierte Stimulation könnte auch ein Grund für das Versagen einer tokolytischen Therapie sein.

2.3 Desensibilisierung

Die Prozesse, die auf zellulärer Ebene die Antwort auf ein Hormonsignal modifizieren, betreffen in erster Linie den Rezeptor selbst, aber auch das G-Protein sowie das Effektorenzym. Sie stellen negative Feedback-Mechanismen dar, über die die Zelle bei lang anhaltender oder wiederholter Agonisteinwirkung in der Lage ist, die rezeptorspezifische Antwort abzuschwächen. Dieses Phänomen der Desensibilisierung kann nach verschiedenen Kriterien unterteilt werden. Unterschieden werden nach Art des auslösenden Stimulus homologe und heterologe und nach dem zeitlichen Ablauf schnell und langsame Desensibilisierung sowie nach dem Mechanismus mit Verlust der Rezeptorfunktion oder Verlust der Rezeptorzahl einhergehende Regulationsprozesse. Dabei sind die verschiedenen Unterteilungen komplementär, so ist z. B. die Phosphorylierung durch β_2 -adrenerge Rezeptorkinase homolog, schnell und geht mit einem Verlust der Rezeptorfunktion einher.

2.3.1 Desensitization

Mit dem Begriff Desensitization werden zwei unterschiedliche durch Phosphorylierung vermittelte Mechanismen der Desensibilisierung beschrieben. Der schnellste ($t_{1/2} = 0,1-1$ min) und quantitativ wichtigste (50-70 %) Mechanismus der Desensibilisierung geht mit einem Funktionsverlust des Rezeptors einher und wird ausgelöst durch die Phosphorylierung des Rezeptors durch die rezeptorspezifische β -adrenerge Rezeptorkinase (β -ARK). Sie phosphoryliert nur aktivierte Rezeptoren und stellt damit einen homologen Desensibilisierungsmechanismus dar. Die β -ARK bindet an das membrangebundene $\beta\gamma$ -Dimer des G-Proteins und bringt sich so in räumliche Nähe zum Rezeptor [Premont et al. 1995]. Hierbei scheint die γ -Untereinheit für die Bindung mit der Kinase, das β -Monomer für die Erkennung der β -ARK-spezifischen Sequenz am distalen Teil des Karboxylendes des Rezeptors verantwortlich zu sein [Pitcher et al. 1992a, Koch et al. 1993, Lohse 1993, Inglese et al. 1993]. Ist der Rezeptor phosphoryliert, steigt seine Affinität für das

inhibitorische Protein β -Arrestin, durch dessen Bindung an den Rezeptor die Interaktion zwischen Rezeptor und G-Protein verhindert und die Signalkette unterbrochen wird (Abbildung 4) [Lohse et al. 1992].

Die β -ARK gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Kinasen (GRK's), einer Gruppe von sechs Serin/Threonin Proteinkinasen, die ausschließlich aktivierte, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren phosphorylieren. Sie werden nach Aminosäuresequenz und Funktion in drei Familien unterteilt:

- 1.) Die Rhodopsin-Kinase (GRK 1), die den aktivierten Rhodopsin-Rezeptor der Stäbchen und Zapfen der Retina inaktiviert.
- 2.) Die β -adrenergen Rezeptorkinasen β -ARK-1 und 2 (GRK 2 und 3), von denen die β -ARK-1 eine ungefähr doppelt so große Affinität zum β_2 -Rezeptor aufweist wie die β -ARK-2.
- 3.) Die Rezeptorkinasen GRK 4-6, deren Funktion noch unklar ist [Inglese et al. 1993, Premont et al. 1995].

Auch vom β -Arrestin bestehen mindestens zwei Isotypen, β -Arrestin 1 und 2, deren Wirkung auf den β_2 -Rezeptor dieselbe ist. Benannt wurden beide nach dem ihnen strukturell verwandten Arrestin, das die durch Rhodopsinkinase induzierte Desensibilisierung des Lichtrezeptors vermittelt [Attramadal 1992].

Neben der Phosphorylierung durch seine spezifische Rezeptorkinase existiert ein zweiter potentiell heterologer Desensibilisierungsmechanismus über Phosphorylierung durch die cAMP-abhängigen Effektorinasen A und C (PKA und PKC) [Hausdorff et al. 1989]. Diese stellen somit einen Mechanismus dar, über den der β -Rezeptor in seiner inaktivierten Form auch durch andere mit der Adenylatzyklase gekoppelte Rezeptoren reguliert werden kann (Abbildung 4) [Blake et al. 1987].

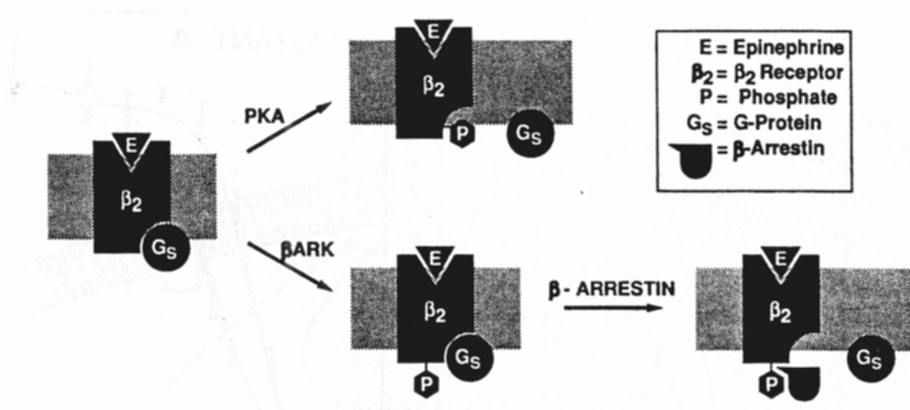


Abb. 4: Vergleich der beiden durch β -ARK und PKA vermittelten Mechanismen der Desensitization. Aktivierung des Rezeptors z.B. durch Epinephrin resultiert in einer Phosphorylierung des Rezeptors durch β -ARK und PKA. Phosphorylierung des Rezeptors durch β -ARK alleine ist nicht ausreichend um eine Aktivierung des G-Proteins zu unterbinden. β -Arrestin erkennt den phosphorylierten Rezeptor und verhindert die Stimulation von G_s . Phosphorylierung durch PKA verhindert direkt die Interaktion zwischen Rezeptor und G-Protein [Nach Kobilka 1992].

Die bevorzugten Domänen für diese Phosphorylierung sind dabei die dritte intrazelluläre Schleife sowie das proximale Ende des Karboxylendes mit klarer Präferenz für die dritte intrazelluläre Schleife (Abbildung 2). Da diese Regionen auch für die Bindung des G-Proteins verantwortlich sind, scheint diese Form der Phosphorylierung schon aus allosterischen Gründen ausreichend für eine suffiziente Unterbrechung der Signalkette zu sein. Eine β -Arrestin Beteiligung konnte dementsprechend auch nicht nachgewiesen werden [Blake et al. 1987, Kobilka 1992].

Die Wirkung der beiden Effektorinasen (PKA und PKC) ist allerdings im Gegensatz zu der Wirkung der Rezeptorkinasen (β -ARK 1 und 2) durch hohe Magnesium-Konzentrationen hemmbar [Lohse et al. 1992, Pitcher et al. 1992b].

Unter physiologischen Bedingungen ist das Ausmaß der durch PKA / PKC vermittelten Desensibilisierung (Verlust von 40-50% der Rezeptorfunktion) vergleichbar mit der durch β -ARK / β -Arrestin bedingten Phosphorylierung (Verlust von 50-70% der Rezeptorfunktion). Allerdings ist der Wirkungseintritt der PKA-, PKC-vermittelten Desensibilisierung ($t_{1/2}$ 1-3min) deutlich später als

beim β -ARK Effekt ($t_{1/2}$ 0,1-1min) [Roth et al. 1991]. Darüber hinaus beginnt die durch die Effektorinasen PKA und PKC bedingte Desensibilisierung schon bei niedrigeren Agonistkonzentrationen im nanomolaren Bereich wie sie im Plasma bei leichtem Stress oder oral verabreichten Betamimetika auftritt. Bei höheren Agonistkonzentrationen im mikromolaren Bereich, wie sie im synaptischen Spalt oder bei hochdosierter intravenöser Applikation von β_2 -Sympathomimetika vorkommt, tritt zusätzlich die Phosphorylierung durch β -ARK ein [Hausdorff et al. 1990, Liggett 1991].

2.3.2 Sequestration

Neben den oben beschriebenen Wegen der funktionellen Entkoppelung des β_2 -Rezeptors von seinem G-Protein besteht ein weiterer Desensibilisierungsmechanismus, der mit der Translokation des membranständigen β_2 -Rezeptors in intrazelluläre Endosome einhergeht. Durch diesen, Sequestration genannten Prozess sind die Rezeptoren nicht mehr in der Lage mit dem β_2 -Agonisten oder G-Protein zu reagieren. Obwohl nicht völlig klar ist wohin die Rezeptoren sequestriert werden, spricht vieles für eine Internalisierung in Clathrin-Vesikel und einen Transport in zytoplasmatische Lysosomen. Sequestrierte Rezeptoren sind so nur für lipophile, nicht aber für hydrophile Liganden erreichbar. Als Hinweis hierfür gilt, dass sequestrierte Rezeptoren in einer leichteren Elektrophorese-Fraktion wiedergefunden werden als der üblichen Membranfraktion. Darüberhinaus kann mit Hemmstoffen der Clathrin-vermittelten Endozytose Sequestration von β_2 -Rezeptoren unterbunden werden [Lohse 1993b, Gagnon et al. 1998].

Nach Beendigung der Agonisteinwirkung können die Rezeptoren wieder an der Zelloberfläche nachgewiesen werden [Mahan et al. 1985a, Hertel et al. 1990].

Die Mechanismen, die zur Translokation des Rezeptors in das Zellinnere führen, sind nicht endgültig geklärt. Unklar ist, ob vorzugsweise nur aktivierte Rezeptoren internalisiert werden, und hierzu weder Phosphorylierung noch Koppelung an das G-Protein nötig ist [Mahan et al. 1985a, Campbell et al. 1991, Hausdorff et al. 1991], oder, wie neuere Untersuchungen zeigen, durch

die hohe Affinität von β -Arrestin und Arrestin 3 zu Clathrin diese als Adapter fungieren, um G-Protein gekoppelte und phosphorylierte Rezeptoren an Clathrin-Vesikel zu binden, und so Endozytose zu vermitteln [Gagnon et al. 1998].

Aufgrund des relativ späten Wirkungseintritts der Sequestration ($t_{1/2}$ 1-60 min) und der niedrigen Intensität (10–60 % Rezeptorverlust) mit großen Schwankungen bei unterschiedlichen Geweben ist die Rolle der Sequestration im Prozess der Desensibilisierung weiter unklar. So sprechen neuere Untersuchungen dafür, dass Endozytose der bereits inaktivierten Rezeptoren der Resensibilisierung durch Abspaltung von Phosphatgruppen dient [Gagnon 1998].

2.3.3 Down-Regulation

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Wegen der Phosphorylierung und Sequestration besteht ein dritter Mechanismus der Desensibilisierung, der mit einer Verminderung der Gesamtrezeptorzahl der Zelle einhergeht.

Dieser Down-Regulation genannte Prozess wird sowohl durch vermehrten Rezeptorabbau als auch durch verminderte Rezeptorneusynthese vermittelt. Dabei existieren für den vermehrten Rezeptor-Abbau sowohl ein homologer, Agonist-induzierter als auch ein heterologer, PKA-abhängiger Mechanismus.

Für den ersten, Agonist-abhängigen Prozess scheint dabei eine Bindung an das G-Protein zumindest förderlich zu sein, während durch Versuche an mutierten Zellreihen gezeigt werden konnte, dass Adenylatzyklase, PKA / PKC oder β -AKR1 und 2 in diesem Desensibilisierungsvorgang keine Rolle spielen [Mahan et al. 1985, Campbell et al. 1991].

Weitere Untersuchungen an mutierten β_2 -Rezeptoren zeigten, dass ohne Phosphorylierung durch PKA diese zu einem wesentlich geringeren Grad der Down-Regulation unterworfen sind als Wildtyp- β_2 -Rezeptoren, während Phosphorylierung durch β -ARK bei diesem Prozess keine Rolle zu spielen scheint.

Der anschließende proteolytische Abbau erfolgt langsam mit einem Maximum der Down-Regulation nach ungefähr 24 h ($t_{1/2}$ 0.5-24 h). Erholung erfolgt in gleichen Zeiträumen und erfordert Proteinneusynthese [Mahan et al 1985, Hertel et al. 1985, Hausdorff et al. 1991, Campell et al. 1991, Collins et al. 1992, Lohse 1993b].

Zusätzlich wird die Down-Regulation auch über eine Verkürzung der Halbwertszeit der mRNA des β_2 -Rezeptors von je nach Methode 2,7 – 12 h auf 1,1 – 5 h erzielt, was zu einer verminderten Translation führt, während die Transkriptionsrate unverändert bleibt [Tittelbach et al. 1998]. Es wurden sowohl cAMP-abhängige RNA-bindende Proteine als auch spezifische Sequenzen der β_2 -Rezeptor-mRNA identifiziert [Hadock et al. 1989, Danner et al. 1997]

Trotzdem bleiben die Mechanismen, die zu Auslösung dieses Prozesses führen, weiter unklar.

2.4 Radioligandenbindungsstudien β_2 -adrenerger Rezeptoren

2.4.1 Methode

Zur qualitativen und quantitativen Identifizierung β_2 -adrenerger Rezeptoren wird das zu untersuchende Gewebe mit einem radioaktiv markierten Liganden inkubiert. Nach einer definierten Inkubationszeit wird der nicht an das Gewebe gebundene Ligand durch Filtration oder Zentrifugation separiert und die zurückgebliebene Aktivität gemessen. Diese entspricht der totalen Bindung des Liganden und enthält neben der gesuchten spezifischen auch die so genannten unspezifische Bindung an umgebendes Gewebe, Glas oder Papier. Diese unspezifische Bindung wird durch Parallelmessungen quantifiziert, die in Gegenwart hoher Konzentrationen eines nicht markierten Liganden durchgeführt werden, der hochselektiv an den β_2 -adrenergen Rezeptoren bindet. Aus der Differenz der bestimmten Radioaktivitäten für totale und unspezifische Bindung berechnet sich die spezifische Bindung des Radioliganden an der Membranfraktion. Diese Bindung des Liganden an den Rezeptor ist sättigbar. Die spezifische Bindung erreicht ein Maximum (B_{max}),

das der Zahl der vorhandenen Rezeptoren entspricht. Die Konzentration an Radioliganden, bei der eine halbmaximale Sättigung erreicht wird, ist die Dissoziationskonstante (K_D -Wert), diese ist ein Maß für die Affinität des Rezeptors für den Liganden.

2.4.1.1 Radioligand

Der Ligand (\pm)- 125 Iodocyanopindolol (ICYP) ist als Agonist und Antagonist biologisch aktiv und wird unter den Versuchsbedingungen nicht metabolisiert. Der Ligand weist eine hohe Affinität zu β_2 -adrenergen Rezeptoren auf und erlaubt es so, mit niedrigen Konzentrationen zu arbeiten, wodurch die Möglichkeit für unspezifische Bindungen verringert wird. ICYP besitzt eine hohe spezifische Aktivität und ermöglicht es dadurch, mit geringeren Gewebemengen zu arbeiten, auch wenn die absolute Rezeptorzahl im zu untersuchenden Gewebe gering ist [Brodde et al. 1981, Motulski und Insel 1982]. Die Dissoziationsrate ist klein genug, um die Trennung des gebundenen vom freien Liganden mit herkömmlichen Methoden zu ermöglichen [Williams und Lefkowitz 1978].

2.4.1.2 Inkubation

Die Inkubation des Gewebes mit dem Radioliganden erfolgt bei physiologischen Bedingungen. Hierbei werden pH-Wert, Temperatur, Ionenzusammensetzung und Inkubationszeit konstant gehalten.

2.4.1.3 Spezifische, unspezifische und totale Bindung

Die spezifische Bindung des Radioliganden an den β_2 -Rezeptor ist definiert als die Differenz zwischen totaler und unspezifischer Bindung.

Unspezifische Bindung entsteht, da der Radioligand außer an den β_2 -Rezeptor auch an andere zelluläre Strukturen sowie an Glas und Filterpapier binden kann. Sie tritt sofort auf, ist um so größer, je höher die verwendete Ligandenkonzentration ist und ist nicht sättigbar.

Um sie zu bestimmen, werden in Parallelversuchen Radioligand und Gewebe mit und ohne Zugabe eines unmarkierten Liganden inkubiert. Dieser bindet

spezifisch an den β_2 -Rezeptor, so dass in seiner Anwesenheit nur unspezifische Bindungsstellen radioaktiv besetzt werden können. Die unspezifische Bindung ist also definiert als der Anteil an der gemessenen Radioaktivität, der nicht durch adrenerge Agonisten oder Antagonisten inhibiert wird. Sie sollte in Bindungsexperimenten möglichst niedrig gehalten werden, um zuverlässige Messdaten erheben zu können.

Die so gemessene unspezifische Bindung wird von der im Parallelversuch (ohne Ligand) ermittelten totalen Bindung abgezogen, um die spezifische Bindung zu ermitteln.

2.4.1.4 Trennung

Am Ende der Inkubationszeit muss die Reaktion, die sich in einem dynamischen Gleichgewicht befindet, so unterbrochen werden, dass freier und gebundener Ligand getrennt werden, ohne dass es zu einer entscheidenden Verschiebung des Gleichgewichts durch Assoziation oder Dissoziation des Liganden kommen kann.

Nur so kann sicher gestellt werden, dass die gemessene Aktivität dem am Ende der Reaktion gebunden vorliegenden Liganden entspricht.

Dies wird zum Beispiel durch schnelle Filtration unter Saugwirkung gewährleistet.

2.5 Theorie der Liganden-Rezeptor-Interaktion

Die Kinetik einer Radioligandenbindungsstudie ähnelt der einer Enzym-Substrat-Interaktion.

Der Ligand (F) reagiert mit einem Rezeptor (R) und bildet einen Komplex (B).



Es wird angenommen, dass jede molekulare Interaktion eine bimolekulare ist. In Anlehnung an das Massenwirkungsgesetz gilt im Gleichgewicht

$$(R) \times (F) / (B) = K_D \quad (\text{Fig. 2})$$

K_D ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Komplexes. Die Konzentration aller Rezeptoren (B_{max}) ist dann gleich $(R) + (B)$ und

$$(B_{max} - B) \times (F) / (B) = K_D \quad (\text{Fig. 3})$$

Dies kann umgeformt werden zu

$$(B) / (B_{max}) = (F) / (K_D) + (F) \quad (\text{Fig. 4})$$

Der Quotient $(B) / (B_{max})$ stellt den Anteil der besetzten Rezeptoren an allen Rezeptoren dar. Bei halbmaximaler Bindung ist $(B) / (B_{max}) = 1/2$ und $K_D = (F)$. Die Konzentration des Liganden, die für halbmaximale Bindung erforderlich ist, entspricht also K_D . Weiteres Umformen ergibt

$$B = B_{max} \times F / K_D + F \quad (\text{Fig. 5})$$

Dies ist eine hyperbole Funktion, in der $(B) = 0$, wenn $(F) = 0$ und sich (B) (B_{max}) nähert, wenn (F) sehr groß ist. Die Ableitung dieser Gleichung ist der für die klassische Michaelis-Menton-Gleichung analog. Experimentell werden ansteigende Konzentrationen des Liganden mit fixen Rezeptorkonzentrationen versetzt.

Das Niveau an Bindungen, das bei hohen Ligandkonzentrationen erreicht wird, entspricht B_{max} . Die Konzentration an freiem Ligand, die einer Bindung gleich $B_{max}/2$ entspricht, ist K_D .

Für diese Analyse muss angenommen werden, dass die Reaktion eine bimolekulare ist und dass die Messungen der Bindung im Gleichgewicht erfolgen. Es muss betont werden, dass in der Gleichung (Fig. 5) als Konzentration des Liganden (F) die Konzentration des freien Liganden angenommen wird. Wenn nur ein kleiner Anteil des Liganden (F) gebunden wird, kann die Konzentration des gesamten Liganden benutzt werden, um die Konzentration des freien Liganden (F) zu beschreiben.

Diese Bedingung trifft zu, wenn die totale Bindungsstellen-Konzentration wesentlich niedriger ist als K_D des Liganden für die Bindungsstelle [Williams und Lefkowitz 1978]. Gleichung (Fig. 3) kann umgeformt werden zu

$$(B) / (F) = (B_{\max} - B) \times K_D^{-1} \quad (\text{Fig. 6})$$

und stellt die von Scatchard entwickelte Gleichung dar [Scatchard 1949]. Demnach ergibt das Auftragen des Quotienten B/F gegen die Konzentration des gebundenen Liganden (B) eine Gerade mit der Steigung K_D^{-1} und einem Schnittpunkt mit der Abszisse von (B_{\max}) (Abbildung 5).

Der Vorteil des Scatchard-Plots ist, dass er die Daten linearisiert. Das ist besonders wertvoll in Bindungssystemen, die einen hohen Anteil an unspezifischer Bindung aufweisen. In diesen Systemen ist es nämlich wegen des hohen Anteils an unsättigbarer, unspezifischer Hintergrundbindung bei hohen Radioligand-Konzentrationen schwierig, die maximale Bindung durch Gleichung (Fig. 5) zu ermitteln.

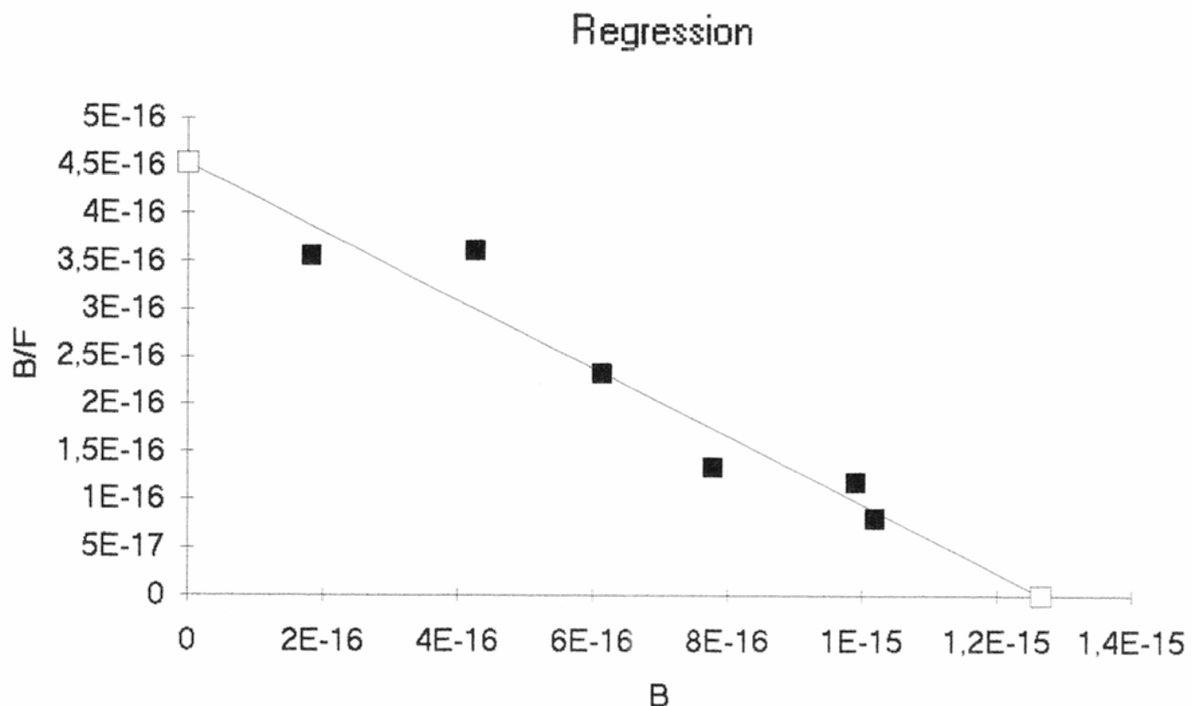


Abb. 5: Scatchard-Plot (B = mol spezifisch gebundenes ICYP; F = mol freies ICYP; $B_{\max} = 1221$ Rezeptoren/Lymphozyt; $K_D = 5,8$ pmol ICYP/l)

Auch können die Daten für die Scatchard-Analyse bei niedrigen und mittleren Ligand-Konzentrationen gewonnen und die Kurve extrapoliert werden, um B_{\max} und K_D zu ermitteln [Williams und Lefkowitz 1978].

3 PATIENTINNEN, MATERIAL UND METHODE

3.1 Patientinnen

In der vorliegenden Studie wurden 14 Frauen mit idiopathischer vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 27. und 34. Schwangerschaftswoche untersucht.

Die vorzeitige Wehentätigkeit wurde anhand von klinischen Kriterien, wie Beschwerden der Patientin, tastbare Kontraktionen, Fortschreiten des Muttermundbefundes, sowie mit Hilfe von kardiokographischen Aufzeichnungen diagnostiziert.

Ein Blasensprung oder pathologische materno-fetale Zustände (fetale oder maternale Fehlbildungen, Gestose, Gemini, Gestationsdiabetes,...) führten zum Ausschluss aus der Studie.

Nach ausführlicher Aufklärung über die Ziele der Untersuchung gaben alle Probandinnen ihr schriftliches Einverständnis. Die erste Blutentnahme erfolgte vor Beginn der Therapie. Weitere Blutentnahmen folgten an den Tagen 1, 3 und 7 nach Therapiebeginn. Es wurden jeweils 30ml venöses Blut in mit Heparin beschichteten Röhrchen entnommen.

Die Lagerung des Blutes erfolgte bei Raumtemperatur für maximal 5 Stunden. Danach wurde mit dem Rezeptorassay begonnen.

3.2 Bolustokolyse

Die Bolustokolyse erfolgte mit dem Perfusor[®] Bolustokolyse und den Original-Perfusor[®]-Spritzen 50 ml der Firma B.Braun Melsung AG, Melsung. Die Spritzenfüllung bestand aus 2 Ampullen Partusisten[®] (0,5mg/10ml) der Firma Boehringer, Ingelheim, 2 Ampullen 0,9% NaCl-Lösung (10ml) sowie 1000 IE Heparin. Die Bolusgrößen zwischen 3 und 7 µg wurde dem Gewicht der Patientin angepasst (80kg KG = 4µg), die Intervalle von 2 bis 24 Minuten der Wehentätigkeit. Alle Patientinnen erhielten eine orale Magnesium-Substitution mit 3 x 250mg sowie eine orale Dexamethason-Lungenreifung mit 3 x 1,5mg über 2 Tage.

3.3 Materialien

3.3.1 Chemikalien

-[¹²⁵I]-(-)Iodocyanopindolol

(NEN-Research-Products, DuPont, Dreieich)

(±)-CGP-12177A Hydrochlorid

(Research Biochemicals Incorporated, Natick, USA)

Ficoll-Trennlösung

(Seromed, Biochrom KG, Berlin)

3.3.2 Lösungen

Phosphated Buffered Saline (PBS) (pH 7.4)

40g NaCl, 1g KCl, 1g KH₂PO₄, 7.2g Na₂HPO₄·2H₂O auf 5 l Aqua dest.

Inkubationspuffer für Lymphozyten (pH 7.2)

12mM Tris-HCl, 154mM NaCl, 30mM Phentolamin (Regitin, Ciba-Geigy, Wehr), 0.55mM Ascorbinsäure

Waschpuffer (pH 7.4)

10mM Tris-HCl, 154mM NaCl

Bovines Serumalbumin (BSA)

2%-ig in Waschpuffer

3.3.3 Geräte und Materialien

Vielfach-Filtriergerät (Fa. Millipore, Eschborn)

Multi-Crystal-Gamma-Counter Lb 2104 (Fa. Berthold)

Mikroglasfaserscheiben AP 40 (Fa. Millipore, Eschborn)

Monovetten 10ml mit 15I.E. Heparin / ml Blut (Fa. Sarstedt)

Polypropylen Reagenzröhrchen (Fa. Sarstedt)

3.4 Methode

3.4.1 Isolierung der Lymphozyten für die Bindungsstudie

Zunächst erfolgte die Isolierung der Lymphozyten aus 30ml venösem Blut nach der Methode von Böyum [Böyum 1968].

Dazu wurde das Blut zu gleichen Teilen mit PBS verdünnt und über die Ficoll-Trennlösung geschichtet. Dieser Ansatz wurde 20 Minuten bei 20°C mit 700g zentrifugiert. Hierbei sedimentierten Erythrozyten und Granulozyten aufgrund ihrer größeren Dichte durch die Ficoll'sche Lösung an den Boden des Reagenzglases. Oberhalb der Trennlösung sammelte sich das Plasma mit den Thrombozyten. Im unteren Teil dieses Überstandes bildeten mononukleäre Leukozyten eine deutlich abgrenzbare Schicht. Der Anteil der Lymphozyten in dieser Fraktion lag bei etwa 90%, der der Monozyten bei 10%.

Der oben genannte lymphozytenhaltige Ring wurde abpipetiert und dreimal gewaschen. Dies geschah zweimal durch Resuspension mit PBS sowie einmal mit Inkubationspuffer und jeweils anschließender Zentrifugation. Diese wurde mit 800g bei 20°C 20 Minuten lang durchgeführt.

Die so gewonnenen Lymphozyten wurden mit Inkubationspuffer resuspendiert, mit Türks-Reagenz gefärbt und in einer Zählkammer nach Neubauer ausgezählt. Auf diese Weise wurde die Menge Inkubationspuffer ermittelt, die zu der Zellsuspension hinzu gegeben werden musste, um stets eine Konzentration von ca. 6 Millionen Lymphozyten je Milliliter Lösung zu erhalten.

3.4.2 Durchführung der Bindungsstudie

Für die Bestimmung der β_2 -Rezeptorenzahl pro Lymphozyt wurden zwei Liganden verwendet: Markiertes [125 I]-(-)Iodocyanopindolol (ICYP) zur Bestimmung der totalen Bindung und unmarkiertes (\pm)-CGP-12177A Hydrochlorid (CGP) zur Bestimmung der unspezifischen Bindung.

Der von uns verwendete Radioligand ICYP besitzt eine spezifische Aktivität von 2200 Ci/mmol. Allerdings wurde er in von Charge zu Charge leicht

schwankenden Konzentrationen geliefert, was vor Erstellung der Verdünnungsreihe berücksichtigt werden musste. Diese wurde für die Inkubation in den folgenden 6 Konzentrationen erstellt:

12,5; 25; 50; 100; 150; 200pM ICYP.

Da beim Arbeiten mit ICYP ein Aktivitätsverlust auftrat, musste dieser mathematisch korrigiert werden. Dazu wurden 100µl jeder Verdünnung im Gamma-Counter ausgezählt und so die realen Konzentrationen im Rahmen der Versuchsdurchführung ermittelt.

Die 6 Ansätze zur Bestimmung der totalen Bindung bestand aus 100µl der verschiedenen ICYP-Lösungen, 100µl Lymphozytensuspension (600.000 Zellen), sowie 100µl Inkubationspuffer.

Die Bestimmung der unspezifischen Bindung erfolgte in einer Parallelreihe, in der zu 100µl ICYP-Lösung und 100µl Zellsuspension 100µl einer 1µM CGP-Lösung hinzugegeben wurden. Die Ansätze beider Versuchsreihen hatten so ein Volumen von 300µl. Jeder Versuch wurde als Doppelbestimmung durchgeführt.

Die Inkubation beider Ansatzreihen erfolgte bei 37°C 60 Minuten lang. Danach wurde die Reaktion durch Verdünnung mit 5ml Inkubationspuffer und sofortiges Vakuumfiltrieren beendet. Die dazu verwendeten Millipore AP 40 Filter waren vorher für ca. 4 Stunden in 2%iger Rinderalbuminlösung eingeweicht worden. Dadurch sollte die Bindung von freien Liganden an Membranbestandteile verhindert werden, um die unspezifische Bindung niedrig zu halten. Die Filter wurden mit weiteren 5ml Inkubationspuffer gespült, um Reste von ungebundenen Radioliganden zu entfernen.

Die Radioaktivität der noch feuchten Filter wurde im Gamma-Counter gemessen und als counts per minute (cpm) angegeben.

3.5 Analyse der Daten aus der Bindungsstudie

Ziel der Studie war es, die maximale Zahl der Bindungsstellen (B_{\max}) pro Zelle und den K_D -Wert zu ermitteln.

Dafür wurde zuerst die Differenz der im Gamma-Counter gemessenen cpm-Werte für totale und unspezifische Bindung berechnet. Es ergaben sich sechs Werte für spezifische Bindung (cpm) bei sechs verschiedenen ICYP-Konzentrationen.

Da der Gamma-Counter nur 75% der radioaktiven Zerfälle misst, mussten entsprechend counts per minute in desintegrations per minute umgerechnet werden.

Ausgehend von der Tatsache, dass $2,22 \times 10^6$ dpm $1\mu\text{Ci}$ entsprechen, konnte auf diese Weise aus den gemessenen dpm die Aktivität des im Filter zurückgebliebenen ICYP in Ci berechnet werden. Bei einer spezifischen Aktivität des ICYP von 2200 Ci/mmol ließ sich dann die Konzentration des gebundenen ICYP ermitteln. Hierbei musste auch noch der Zerfallsfaktor des ^{125}I beachtet werden (aktuelle Aktivität zum Zeitpunkt der Messung). Es ergab sich die Konzentration des gebundenen ICYP (B).

Auf demselben Weg wurde die Konzentration des freien Liganden (F) ermittelt. Ausgangswert hierfür waren die cpm-Werte von 100 μl jeder ICYP-Lösung der Verdünnungsreihe.

Im letzten Schritt wurde B (mol ICYP gebunden) durch F (pmol ICYP ungebunden) geteilt.

Die so berechneten Werte wurden in einen Scatchard-Plot eingebracht, wobei F auf der Abszisse und B/F auf der Ordinate aufgetragen wurden. Die Gerade durch die sechs Punkte konnte mittels linearer Regression ermittelt werden.

Der Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse war B_{\max} , also die Menge ICYP in mol, die an 600.000 Zellen gebunden war. Da ein mol 6.23×10^{23} Teilchen enthält und man davon ausgeht, dass genau ein Teilchen eine Bindungsstelle besetzt, konnte die Zahl der Bindungsstellen/Zelle ermittelt werden.

K_D , die Dissoziationskonstante des Systems, war negativ reziprok zur Steigung der Regressionsgeraden.

3.6 Statistische Verarbeitung der Daten

Die Gleichgewichtsdissoziationskonstante (K_D -Wert) für ICYP und die Rezeptorzahlen (B_{max}) wurden durch Scatchard-Plots (Abbildung 3) wie oben beschrieben ermittelt.

Die im Text, in Abbildungen und Tabellen angegebenen Daten sind Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen bzw. Median, Minimum und Maximum von n Experimenten.

Die Signifikanz von Unterschieden in zwei verschiedenen Gruppen wurde mit Hilfe des U-Tests von Mann und Whitney beurteilt.

Die Frage des Einflusses verschiedener unabhängiger Variablen auf eine Zielvariable wurde durch multiple lineare Regressionanalysen berechnet.

Unterschiede in den Mittelwerten stetiger Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen beurteilt, sollten mehr als zwei Variablen miteinander verglichen werden, benutzten wir die Rangvarianzanalyse von Friedmann sowie den Post-hoc-Test [Sachs 1997].

4 ERGEBNISSE

In der hier vorliegenden Studie wurden 14 Frauen mit idiopatischer vorzeitiger Wehentätigkeit auf das Regulationsverhalten von β_2 -Rezeptoren unter intermittierender Bolustokolyse mit Fenoterol untersucht.

Dazu wurde die β_2 -Rezeptorendichte auf Lymphozyten vor Therapiebeginn sowie nach einem, drei und sieben Tagen bestimmt.

Parallel registrierten wir die Wehenfrequenz mittels kardiotokographischer Aufzeichnungen. Zusätzlich führten die Patientinnen einen Wehenkalender, in dem Frequenz und Intensität, letztere in schwach mittel und stark nach eigenem Empfinden unterteilt, dokumentiert wurden. Zur Auswertung kamen jeweils die 30 Minuten CTG beziehungsweise Wehenkalender eines Tages mit den meisten registrierten Wehen.

Die Ergebnisse sind in Tabellen 1 und 2, die Einzelergebnisse im tabellarischen Anhang aufgeführt. Im Text werden Mittelwerte (\bar{x}), Standardabweichungen (s) und in Klammern der Median angegeben.

4.1 β_2 -Rezeptorendichte auf Lymphozyten unter Bolustokolyse

Die Patientinnen waren bei Aufnahme 31 ± 5 (28,5) Jahre alt, in der $30. \pm 3,7$ (28) Schwangerschaftswoche, die Therapiedauer betrug $20,5 \pm 14,6$ (14) Tage.

Vor Beginn der Therapie betrug die Rezeptorzahl 2111 ± 1532 (1607) Rezeptoren / Lymphozyt und der K_D -Wert $11,9 \pm 7,2$ (8,7) pmol ICYP / l.

Bei der ersten Kontrolle nach 24 Stunden hatten die Patientinnen im Mittel $2,3 \pm 0,5$ (1,9) g Fenoterol erhalten und es waren noch immer 2038 ± 1247 (1602) Rezeptoren / Lymphozyt, entsprechend 96,5% des Ausgangswertes nachweisbar. Der K_D -Wert betrug zu diesem Zeitpunkt $24,8 \pm 19,8$ (17,6) pmol ICYP / l.

Nach drei Tagen waren $6,9 \pm 1,4$ (6,7) g Fenoterol verabreicht worden und die Rezeptorzahl lag mit 2148 ± 1936 (1544) Rezeptoren / Lymphozyt bei 101,7%

des Ausgangswertes. Der K_D -Wert betrug zu diesem Zeitpunkt $26,6 \pm 23,1$ (19,3) pmol ICYP / l.

Therapiedauer (d)	Vor Therapie	Tag 1	Tag 3	Tag 7
Fallzahl (n)	14	14	14	14
Gesamtdosis Fenoterol (mg)				
Mittelwert \pm s	----	$2,3 \pm 0,4$	$6,8 \pm 1,3$	$15,1 \pm 3,4$
Median	----	1,9	6,3	13,8
Min – Max	----	1,9 - 2,9	5,8 - 10,1	9,5 – 21,6
B_{max}				
Mittelwert \pm s	2111 ± 1532	2038 ± 1247	2148 ± 1936	1437 ± 737
Median	1607	1602	1544	1105
Min – Max	528 - 6073	625 - 5264	494 - 6550	636 - 3077
Prozent des Ausgangswerts				
Mittelwert \pm s	100	$96,5 \pm 85,2$	$101,7 \pm 94,8$	68,0
Median	----	116,9	95,8	42,3
Min – Max	----	18,9 - 363,3	18,8 - 363,4	16,8 - 146,2
K_D -Wert				
Mittelwert \pm s	11,9	24,8	26,6	20,2
Median	8,7	17,6	19,3	11,5
Min – Max	4,1 - 26,6	6,8 - 75,7	4,6 - 83,5	5,1 - 51,0

Tab. 1: Rezeptordichte und K_D -Werte im Therapieverlauf

Nach sieben Therapietagen betrug die mittlere Gesamtdosis Fenoterol $15,2 \pm 3,4$ (14,4) g und es ließen sich $1437,3 \pm 737$ (1105) Rezeptoren / Lymphozyt nachweisen, immerhin noch 68 % des Ausgangswertes. Der K_D -Wert lag bei $20,2 \pm 17,1$ (11,5) pmol ICYP / l (Abbildung 6 und Tabelle 1).

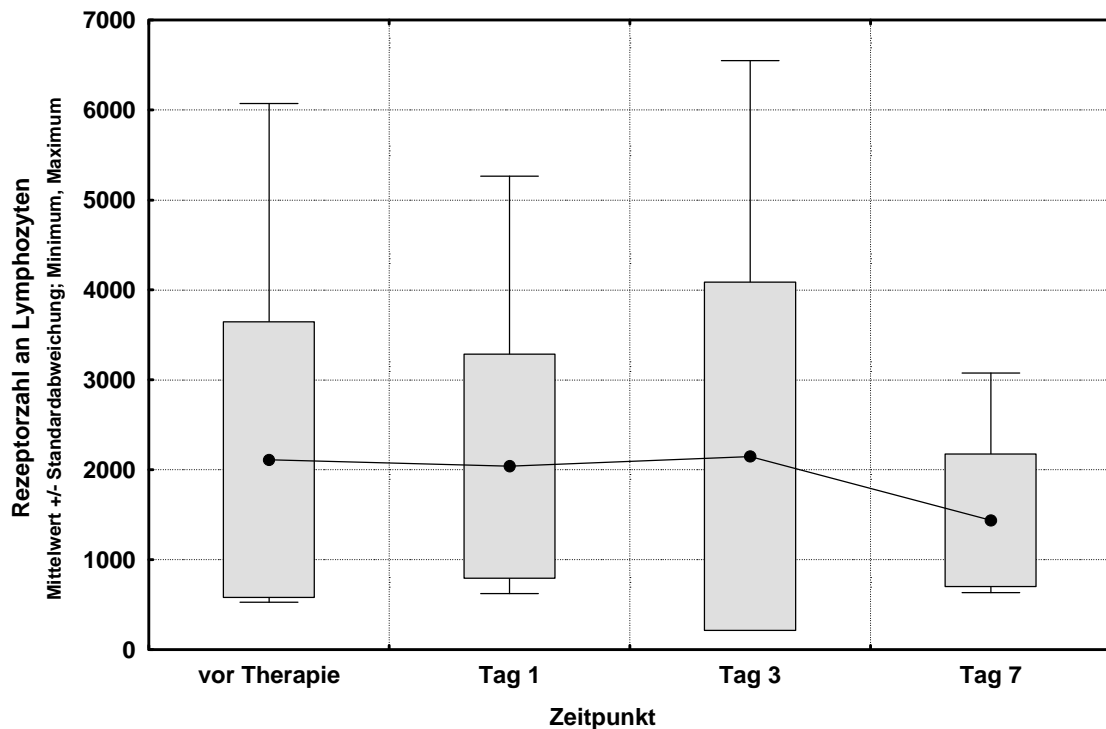


Abb. 6: Anzahl der β_2 -Rezeptoren/Lymphozyt vor Bolustokolyse mit Fenoterol und im Therapieverlauf nach einem, drei und sieben Tagen. Angegeben sind Mittelwert (●), Standardabweichung (□), Minimum (⊥) und Maximum (T).

4.2 Frequenz und Intensität der Wehentätigkeit unter Bolustokolyse

4.2.1 Wehenfrequenz im Kardiotokogramm

Die Quantifizierung der Wehentätigkeit im Kardiotokogramm vor und unter laufender Therapie ergab, dass die Patientinnen vor Therapiebeginn $3 \pm 2,3$ (2,5) Wehen / 30min. CTG zeigten.

Nach 24 Stunden wurden noch $0,8 \pm 1,7$ (0) Wehen / 30min CTG aufgezeichnet.

Therapiedauer (d)		Tag 0	Tag 1	Tag 3	Tag 7
Fallzahl (n)		14	14	14	14
Wehen im CTG	Mittelwert \pm s	3,0 \pm 2,3	0,8 \pm 1,7	0,1 \pm 0,3	0,8 \pm 1,9
	Median	2,5	0	0	0
	Min – Max	0 – 9	0 – 6	0 – 1	0 – 6
Wehen im Wehenkalender	Mittelwert \pm s	1,3 \pm 1,6	0,6 \pm 0,9	0,4 \pm 0,8	0,2 \pm 0,6
	Median	1	0	0	0
	Min – Max	0 – 5	0 – 2	0 – 3	0 – 2

Tab. 2: Anzahl der Wehen/30min registriert im CTG und Wehenkalender vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten.

Drei Tage nach Therapiebeginn registrierten wir 0,1 \pm 0,3 (0) Wehen / 30min. CTG.

Nach sieben Tagen Therapie wurden in 30min CTG 0,8 \pm 1,9 (0) Wehen aufgezeichnet (Abbildung 7 und Tabelle 2).

Eine Rangvarianzanalyse mittels Friedman-Test zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Untersuchung ($p < 0,00003$). Der Post-Hoc Test zeigt, dass die Unterschiede nur zwischen dem Zeitpunkt vor Therapie und allen Zeitpunkten nach Therapiebeginn nachzuweisen sind (Rangsummen-Differenz $< 8,34$).

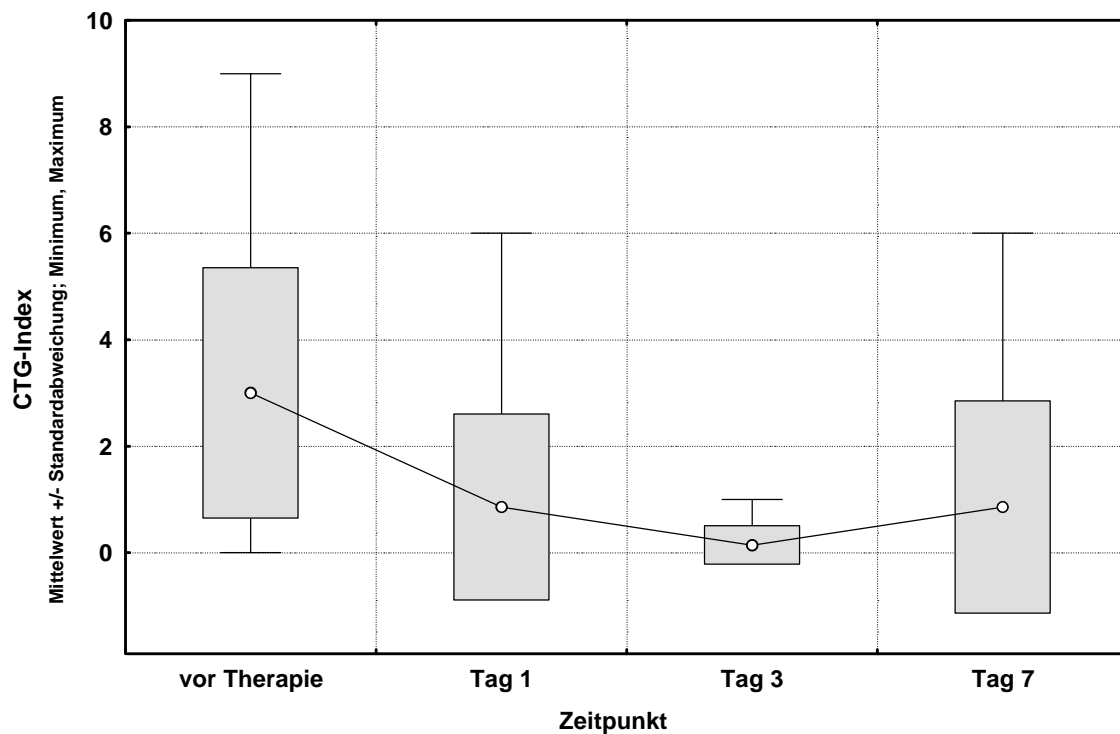


Abb. 7: Anzahl der Wehen/30min. registriert im CTG vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten. Angegeben sind Mittelwert (o), Standardabweichung (□), Minimum (⊥) und Maximum (T).

4.2.2 Wehenfrequenz im Wehenkalender

Die Registrierung der Wehen im Wehenkalender der Patientinnen zeigt eine mit zunehmender Dauer der Therapie kontinuierliche Abnahme der Wehentätigkeit. Statistisch war dieser Rückgang jedoch knapp nicht signifikant ($p < 0,05077$).

Notierten die Patientinnen vor Therapiebeginn $1,3 \pm 1,7$ (1) Wehen / 30min waren es nach 24 Stunden Therapie $0,6 \pm 0,9$ (0) Wehen und nach drei Therapietagen $0,4 \pm 0,8$ (0) Wehen. Nach sieben Tagen Bolustokolyse verspürten die Patientinnen nur noch $0,2 \pm 0,6$ (0) Wehen (Abbildung 8 und Tabelle 2)

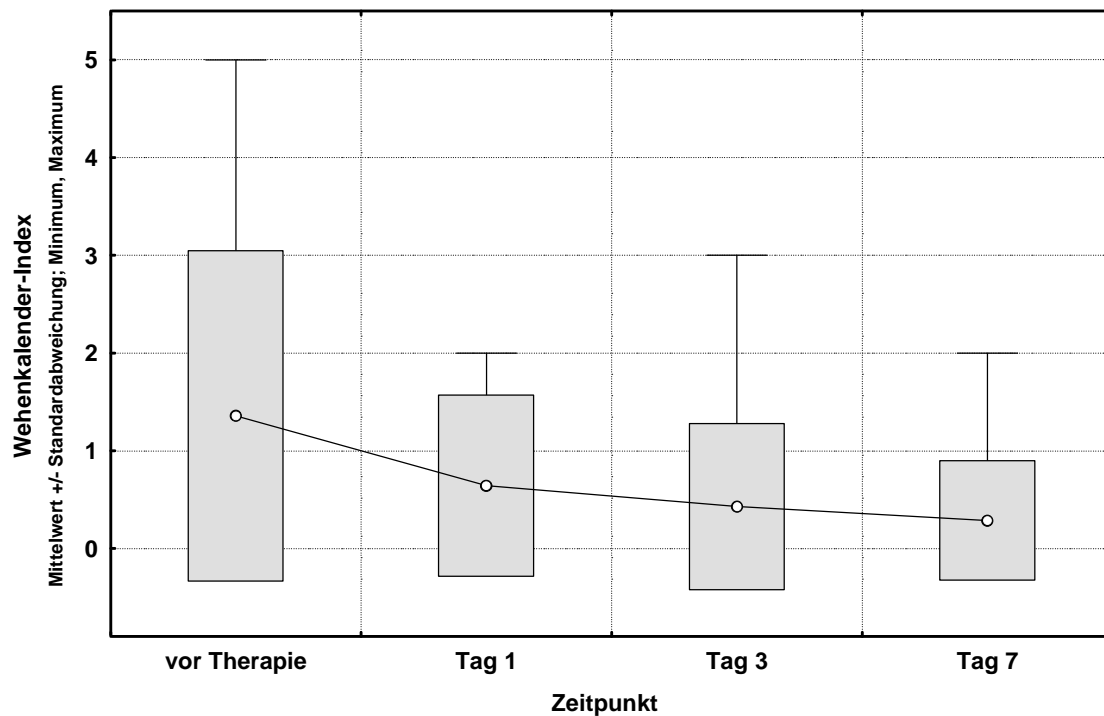


Abb. 8 Anzahl der Wehen/30min. registriert im Wehenkalender vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten. Angegeben sind Mittelwert (o), Standardabweichung (\square), Minimum (\perp) und Maximum (T).

4.2.3 Wehenstärke im Wehenkalender

Für die von den Patientinnen registrierte Wehenstärke zeigt der Friedmann-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten ($p < 0,00067$) (Abbildung 9). Der Post-Hoc Test zeigt, dass die Unterschiede nur zwischen dem Zeitpunkt vor Therapie und allen Zeitpunkten nach Beginn der Therapie nachzuweisen sind. Für die Wehenstärke nach Beginn der Therapie untereinander lassen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Rangsummen-Differenz $< 8,34$).

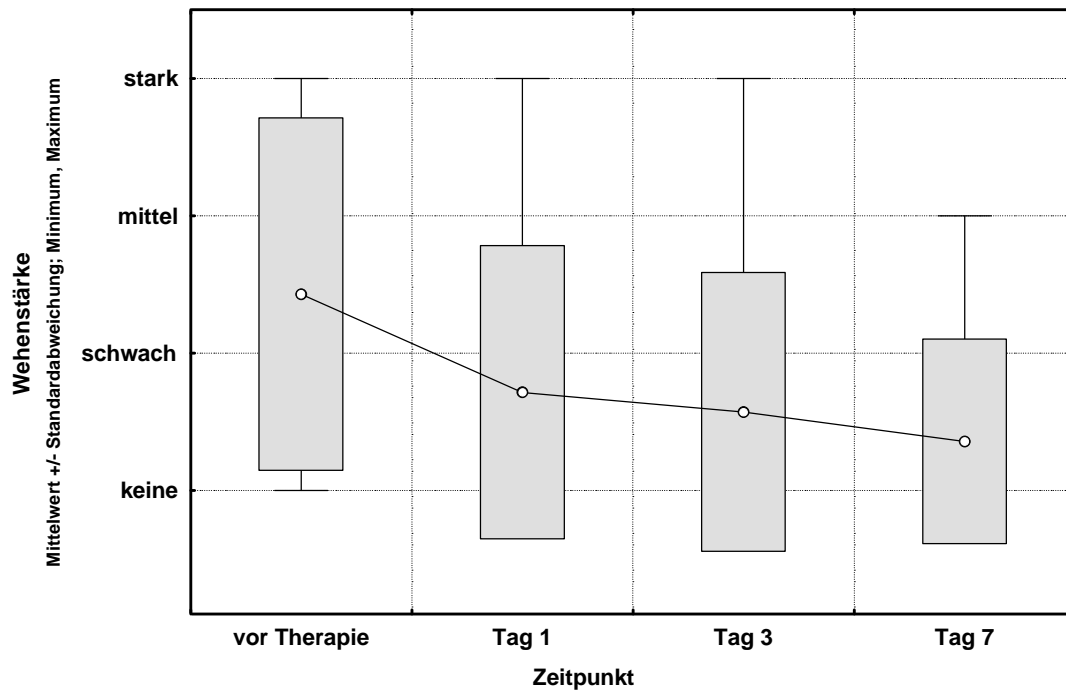


Abb. 9 Wehenstärke nach Wehenkalender der Patientinnen vor und unter Bolustokolyse mit Partusisten. Angegeben sind Mittelwert (o), Standardabweichung (□), Minimum (⊥) und Maximum (T).

5 DISKUSSION

Die drohende Frühgeburt ist heute eines der dringlichsten geburtshilflichen Probleme. Denn unverändert stellen Frühgeburten vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche den bei weitem größten Teil der perinatalen Morbidität und Mortalität dar. Sie sind neben dem Leid für das Neugeborene und seine Eltern, gerade auch durch die in den letzten Jahren deutlich verbesserten perinatologischen Therapiemöglichkeiten und in Zeiten knapper werdender Ressourcen, ein erheblicher volkswirtschaftlicher Faktor [Briese 1995, Graf et al. 1992, Rush et al. 1976].

Die Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit, als dem Hauptsymptom der in ihren pathophysiologischen Vorgängen weithin unverstandenen Frühgeburt, stellt einen der wichtigsten therapeutischen Zugänge dar.

Seit den sechziger Jahren gibt es die unterschiedlichsten Therapieansätze zur Hemmung dieser Wehen. Sie reichen von einfacher Bettruhe, Flüssigkeitssubstitution und Magnesiumgabe bis zu intensiven Therapien mit unterschiedlichsten Medikamenten, wie z.B. Sedativa, Kalziumantagonisten und Sympathomimetika [Wesselius-De Casparis et al. 1971].

Die breiteste Anwendung finden seit den achtziger Jahren β_2 -Sympatomimetika wie z.B. Fenoterol [Lam et al. 1998, Kosasa et al. 1994].

Ihre Anwendung in Form hochdosierter kontinuierlicher intravenöser Applikation gerät aber seit einigen Jahren zunehmend in die Kritik. Dies ist vor allem auf drei Punkte zurückzuführen:

- 1.) Es konnte trotz intensivstem fast weltweitem Einsatz der β_2 -Sympatomimetika seit über 20 Jahren kein positiver Effekt auf Frühgeburtenraten und perinatale Mortalität nachgewiesen werden [Sciscione et al. 1998, Johnson 1993, The Canadian Preterm Labor Investigators Group 1992, Leveno et al. 1990, King et al. 1988].
- 2.) Die Nebenwirkungen einer intensiven intravenösen β_2 -sympatomimetischen Tokolyse reichen von leichter Tachykardie über

Stenokardien bis hin zum plötzlichen Herztod [Bader 1998, Lampert 1993, Hatjis 1988, Hermer 1986, Irmer 1986].

- 3.) Ihre Potenz Wehen zu hemmen ist zeitlich limitiert und es muss nach anfänglicher Unterdrückung der Wehen mit einem erneuten Einsetzen der Wehen gerechnet werden [Lye et al. 1992].

Dieser Wirkungsverlust, der im klinischen Alltag mangels Therapiealternativen und unter dem Leidensdruck der werdenden Eltern häufig zu einer Dosissteigerung mit den oben beschriebenen Nebenwirkungen führt, war Anlass über alternative Applikationsmöglichkeiten mit niedrigeren Dosierungen und somit geringeren Nebenwirkungen nachzudenken. Im Rahmen dieser Studie sollten die physiologischen Grundlagen solcher Therapieformen untersucht werden.

Bereits 1982 beschrieben Berg et al. eine verminderte Terbutalinwirkung am Myometrium von Frauen, die mit β_2 -Sympatomimetika vorbehandelt waren. Als Ursache fanden sie verminderte cAMP-Spiegel sowie verminderte cAMP-Produktion nach Stimulation bei gleichzeitig erhöhten Phosphodiesterase-Konzentrationen.

1985 verglich dieselbe Arbeitsgruppe den β_2 -Rezeptorbesatz des Myometriums von Frauen, die in ihrer Schwangerschaft mit Terbutalin behandelt worden waren, mit dem des Myometriums von Frauen die nicht behandelt worden waren. Sie fanden eine um 50% verminderte Rezeptorzahl auf Myometriummembranen in der mit Terbutalin behandelten Gruppe, die im Fundusbereich am stärksten ausgeprägt war, bei insgesamt unveränderter Gleichgewichtskonstante.

Ähnliche Ergebnisse erzielten 1987 Caritis et al. bei Untersuchungen am Uterus schwangerer Schafe. Sie wiesen eine um 50% gesenkte Rezeptorzahl sowie eine um 70% verminderte Ansprechbarkeit der Adenylatzyklase nach.

Vergleichbare Ergebnisse erzielten Studien, die den β_2 -Rezeptorbesatz am Myokard unter Agonisteinwirkung untersuchten [Fowler et al. 1986].

Eines der Hauptprobleme dieser Rezeptorstudien ist, dass die zu untersuchenden Gewebe schwer zugänglich sind und somit nur mit großem Aufwand ausreichende Mengen des Gewebes und genügend große Fallzahlen zu erlangen sind.

1986 allerdings konnten Brodde et al. eine Korrelation zwischen dem β_2 -Rezeptorbesatz auf zirkulierenden Lymphozyten und dem von Myokardgewebe nachweisen.

Dass dieses Modell auch für das Myometrium zutreffend ist, zeigten 1989 Michel et al.. Sie fanden korrelierende Rezeptorzahlen an Lymphozyten und Myometrium sowohl bei Frauen unter tokolytischer Therapie als auch bei solchen, die keine Therapie erhalten hatten.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse 1993 von von Mandach et al., die 16 schwangere Frauen (3 unter tokolytischer und 13 ohne Therapie) hinsichtlich des β -Rezeptorbesatzes auf Lymphozyten und Myometrium untersuchten und eine Korrelation fanden.

Ebenfalls 1993 konnten Brodde et al. zeigen, dass gerade das Agonist-induzierte Regulationsverhalten des β_2 -Rezeptors am Myometrium und am Myokard aus dem Bereich des rechten Ventrikels durch den Rezeptorbesatz auf Lymphozyten, genau wiedergegeben wird.

1995 untersuchten Obert et al. 12 Frauen hinsichtlich einer lymphozytären Korrelation myometraner β_2 -Rezeptoren und konnten unter gleichen Bedingungen, unter denen auch die vorliegende Studie durchgeführt wurde, die Ergebnisse von Michel et al. und von von Mandach et. al. bestätigen.

Somit ist eine Möglichkeit gegeben, das Regulationsverhalten von β_2 -Rezeptoren unter physiologischen und pathophysiologischen z.B. medikamenteninduzierten Bedingungen schnell und wenig invasiv zu beobachten.

Angaben zur physiologischen β_2 -Rezeptordichte im Verlauf einer Schwangerschaft variieren in der Literatur stark.

So beschrieb Hatjis 1985 am Uterus schwangerer Meerschweinchen einen Anstieg der β_2 -Rezeptordichte und der Adenylatzyklaseaktivität mit Fortschreiten der Schwangerschaft. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Rezeptorzahl erzielte 1996 Kaneko et al. bei allerdings steigender Dissoziationskonstante, so dass sie davon ausgingen, dass die Affinität des β_2 -Rezeptors für Agonisten im Verlauf der Schwangerschaft abnimmt.

Dattel et al. konnten 1986 konstante Rezeptorzahlen am Myometrium von Frauen ohne Wehen, mit Wehentätigkeit am Termin sowie mit vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche nachweisen. Diese Ergebnisse konnten 1990 von Santala et al. bestätigt werden. Seine Untersuchungen an Lymphozyten ergaben einen gleichbleibenden Rezeptorbesatz im Verlauf der gesamten Schwangerschaft.

Von Mandach et al. fanden 1993 unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen einen Abfall der β_2 -Rezeptordichte auf Lymphozyten während der Schwangerschaft und auch einen verminderten Isoprenalin-induzierten cAMP-Anstieg ab der 29. Schwangerschaftswoche.

Es gibt also zur Zeit keine verlässlichen Normwerte für die β_2 -Rezeptordichte des Myometriums bei Schwangeren, die zudem noch einer erheblichen physiologischen Schwankungsbreite unterliegen dürften. Es ist daher unerlässlich für Bindungsstudien β -adrenerger Rezeptoren im Verlauf einer z.B. tokolytischen Therapie vor Therapiebeginn Ausgangswerte zu bestimmen, mit denen die im Verlauf ermittelten Werte verglichen werden müssen.

Zusätzlich können andere hormonelle Faktoren wie Prostaglandine und im besonderen Glukokortikoide die β_2 -Rezeptor-Down-Regulation durch β_2 -Sympatomimetika beeinflussen.

1982 konnten Hui et al. mit einer Untersuchung an Asthmatikern zeigen, dass Methylprednisolon einen Einfluss auf die β_2 -Rezeptordichte speziell an Lymphozyten nach vorheriger Down-Regulation besitzt. Sie stellten fest, dass die Zahl der β_2 -Rezeptoren auf Lymphozyten, die nach drei bis fünf Wochen Terbutalin-Therapie um ca. 50% gesunken war, nach einmaliger Gabe von Methylprednisolon bereits nach 16 Stunden wieder Ausgangswerte erreichte,

während ohne Kortisongabe noch nach zwei Wochen reduzierte Rezeptorzahlen gefunden werden konnten. An einer unbehandelten Kontrollgruppe zeigten sie indessen, dass alleinige Gabe von Methylprednisolon keinen Effekt auf die β_2 -Rezeptordichte besitzt.

Brodde et al. beschrieben 1985 die Wirkung von Prednison und Ketotifen, einem H_1 -Antagonisten, auf die β_2 -Rezeptor-Down-Regulation an Lymphozyten gesunder Probanden unter Terbutalin-Therapie. Sie konnten eine schnellere Erholung nach Down-Regulation bei Gabe von Prednison bzw. Ketotifen und ein Ausbleiben der Down-Regulation bei gleichzeitiger Gabe von Prednison und Ketotifen nachweisen.

Hadock et al. beobachteten 1989 eine Counter-Regulation von Glukokortikoiden und β_2 -adrenergen Agonisten. Sie zeigten, dass Kortikoide die Transkriptionsrate von β_2 -Rezeptor-mRNA erhöhen und so der Down-Regulation durch Agonist-Einwirkung entgegenwirken können.

Kocan et al. untersuchten 1993 das adrenerge System am Rattenuterus. Sie konnten zeigen, dass Dexamethason signifikant die wehenhemmende Wirkung von Isoproterenol verlängerte und durch Up-Regulation der β_2 -Rezeptordichte die desensibilisierende Wirkung β_2 -adrenerger Agonisten teilweise antagonisierte.

1994 bestätigte dieselbe Arbeitsgruppe die Unterstützung von Dexamethason auf die wehenhemmende Wirkung von Isoproterenol bei jedoch unveränderten β_2 -Rezeptorzahlen. Sie vermuteten, dass Kortison über Veränderungen im Prostaglandinstoffwechsel die Adenylatzyklase-vermittelte heterologe Desensibilisierung hemmt und so mehr funktionell gekoppelte β_2 -Rezeptoren erhalten bleiben [Herman-Gnjidic et al. 1994].

In der vorliegenden Studie erhielten alle Patientinnen während der ersten Tage der tokolytischen Therapie Dexametason zur Induktion der fetalen Lungenreife. Da diese im Management der drohenden Frühgeburt unerlässlich ist, konnte auch im Rahmen dieser Studie nicht darauf verzichtet werden und es kann deswegen auch keine Kontrollgruppe geben. Über die Auswirkungen der Kortison-Gabe kann deshalb nur spekuliert werden.

Santala und Castrén beschrieben 1990 erstmals den Verlauf der β_2 -Rezeptordichte auf menschlichen Lymphozyten unter tokolytischer Therapie. An acht untersuchten Frauen, die wegen vorzeitiger Wehen einer tokolytischen Therapie mit Buphenin, einem β -Sympatomimetikum, unterzogen wurden, sank die β_2 -Rezeptordichte signifikant ab, bei allerdings anhaltendem therapeutischem Erfolg. Im Beobachtungszeitraum blieben die Frauen wehenfrei, ohne dass die Buphenindosis erhöht werden musste. Bei der niedrigen Fallzahl müssen klinische Schlussfolgerungen jedoch kritisch betrachtet werden.

Lye et al konnten 1992 an Versuchen mit schwangeren Schafen zeigen, dass eine durch Mifepriston ausgelöste vorzeitige Wehentätigkeit durch Ritodrin nur vorübergehend zu hemmen war und die Therapie nicht zu einer signifikanten Tragzeitverlängerung führte. Sie führten diesen Wirkungsverlust auf einen gleichzeitig gemessenen Abfall der β -Rezeptordichte auf Lymphozyten sowie eine verminderte Isoprenalin-induzierte cAMP-Produktion zurück.

1995 führten Obert et al. Untersuchungen an Lymphozyten von Frauen durch, die wegen vorzeitiger Wehentätigkeit mit Feneterol behandelt wurden. Sie stellten eine Reduktion des ursprünglichen Rezeptorbesatzes auf 35% nach 72 Stunden Therapie fest, der sich auch im Verlauf mehrerer Wochen nicht wieder regenerierte.

Zusammenfassend zeigen alle Untersuchungen eine verminderte Ansprechbarkeit der β_2 -adrenergen Rezeptor-Kaskade nach längerer Agonisteinwirkung, die sich z. B. im Wiedereinsetzen vorzeitiger Wehen unter Fenoterol-Therapie zeigt. Sie führen dieses Phänomen auf eine Desensibilisierung des β_2 -adrenergen Systems zurück, die mit Reduktion sowie verminderter Ansprechbarkeit der β_2 -Rezeptoren einhergeht.

Bereits Mitte der achtziger Jahre zeigten verschiedene Studien, dass mit einer pulsatilen, diskontinuierlichen Applikationsform β_2 -adrenerger Substanzen spontane Kontraktionen an Myometriumstreifen länger hemmbar waren als unter kontinuierlicher Therapie [Ke et al. 1984, Casper et al. 1986].

Klinische Studien an Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit bestätigten diese Ergebnisse dahingehend, dass gezeigt werden konnte, dass unter intermittierender Tokolyse eine bessere Hemmung vorzeitiger Wehen unter Verwendung geringerer Medikamentendosen erzielt werden konnte [Spätling et al. 1989, Spätling et al. 1993, Herzog et al. 1995].

1991 zeigte Caritis et al. an Lymphozyten schwangerer Schafe, dass es unter intermittierender Tokolyse nicht zu einer Abnahme der β_2 -Rezeptordichte innerhalb der ersten 24 Stunden kommt.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals das Regulationsverhalten lymphozytärer β_2 -Rezeptoren unter Bolustokolyse am Menschen dokumentiert.

Dazu untersuchten wir 14 Frauen, die zwischen der 29. und 35. Schwangerschaftswoche wegen vorzeitiger Wehentätigkeit zur Aufnahme kamen. Nach Bestätigung der Diagnose einer drohenden Frühgeburt durch kardiotokegraphische Wehenregistrierung und Erhebung des geburtshilflichen Befundes, wurden alle Patientinnen bei fehlenden Ausschlusskriterien einer intermittierenden Bolustokolyse mit Fenoterol zugeführt. Dabei wurde die Bolusgröße zwischen 3 und 7 μg dem Gewicht der Patientin und die Frequenz mit Intervallen zwischen 2 und 24 Minuten der Wehentätigkeit angepasst.

Mit 4 $\mu\text{g}/3\text{min}$ (80 $\mu\text{g}/\text{h}$) bei Therapiebeginn entsprach die durchschnittliche Dosierung der einer üblichen kontinuierlichen Tokolyse mit z.B. 4 Ampullen Partusisten[®] auf 500ml NaCl-Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 20ml/h.

Entscheidend war hierbei die Wahl des Therapeutikums. Fenoterol (Partusisten[®]) ist eines der am häufigst verwendeten Tokolytika in Deutschland. Seine kurze Halbwertszeit von 22 Minuten prädestiniert es für den Einsatz in der Bolustokolyse. Alle Patientinnen erhielten eine orale Magnesium-Substitution (3 x 250mg).

Die β_2 -Rezeptordichte wurde vor Therapiebeginn sowie nach einem, drei und sieben Tagen bestimmt. Auf weitere Messungen wurde verzichtet, da vorhergehende Studien gezeigt hatten, dass bereits nach drei Therapietagen die Down-Regulation des β_2 -adrenergen Systems ihr Maximum erreicht und bei weiterer Therapie die Rezeptorzahl konstant niedrig bleibt.

Wir beobachteten bis zum dritten Tag eine unveränderte Rezeptorzahl sowie eine Downregulation der β_2 -Rezeptordichte am siebten Therapietag auf ca. 75% des Ausgangswertes.

Bei gleicher Rezeptorzahl vor Beginn der Therapie zeigen sich zu allen drei Zeitpunkten signifikant höhere Rezeptorzahlen unter Bolustokolyse ($p < 0,05$) als unter kontinuierlicher Tokolyse (Abbildung 10).

Auffallend ist eine größere Streuung der Rezeptorzahlen in der Gruppe der Patientinnen, die eine Bolustokolyse erhalten hatten. Wir führen dies darauf zurück, dass bei den Blutentnahmen unter Bolustokolyse eine Synchronisation des Blutentnahmezeitpunktes mit definiertem Intervall zum Fenoterolbolus nicht möglich war und so die größere Streuung therapiebedingt ist.

Ziel der Studie war es vergleichbare Bedingungen zu der Untersuchung von Obert et al. zu erreichen. Sie hatte 10 Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit mit kontinuierlicher Tokolyse behandelt und ebenfalls β_2 -Rezeptordichte auf Lymphozyten bestimmt.

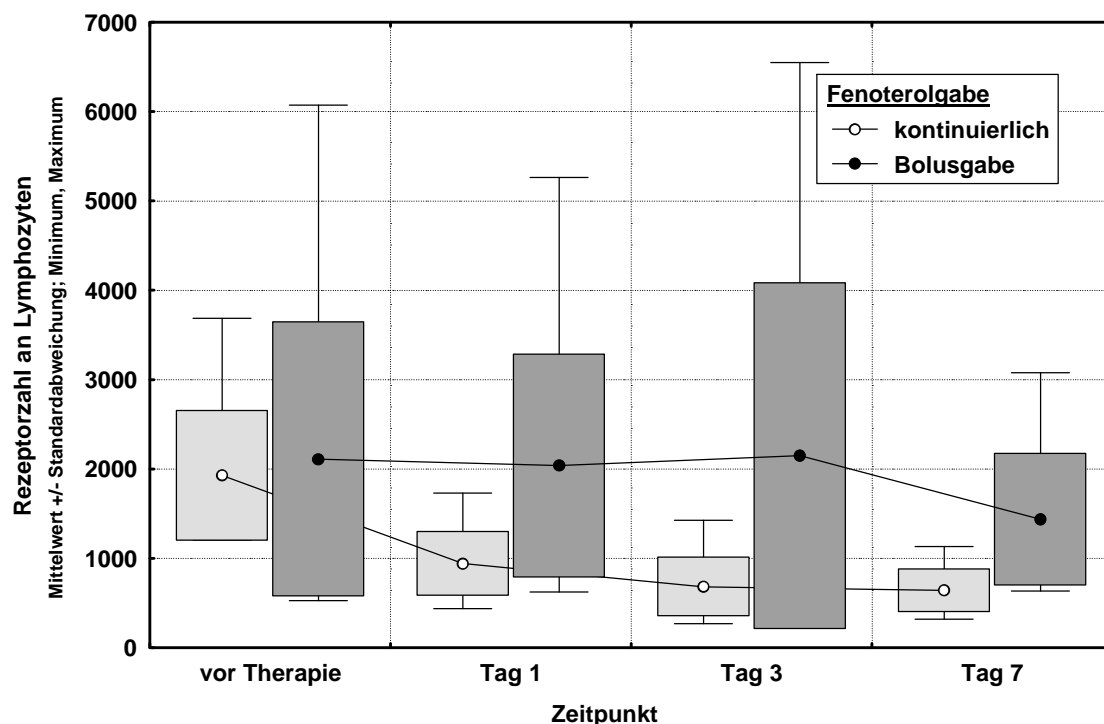


Abb. 10: Anzahl der β_2 -Rezeptoren/Lymphozyt unter Bolustokolyse und unter kontinuierlicher Tokolyse. Angegeben sind jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Merkmale Alter, Parität, Schwangerschaftsalter und β_2 -Rezeptorzahl / Lymphozyt vor Therapiebeginn ($p > 0.05$).

Eine abschließende Auswertung der Datenlage ergab jedoch einen signifikanten Unterschied für die Gesamtfenoteroldosis zu allen drei Zeitpunkten der Untersuchung (Abbildung 11). Wir führen dies auf eine bessere Wirksamkeit der Bolustokolyse zurück, die eine frühzeitige Reduzierung der Fenoteroldosis erforderlich macht, um die Patientinnen nicht unnötig hohen Dosen eines mit Nebenwirkungen behafteten Medikaments auszusetzen.

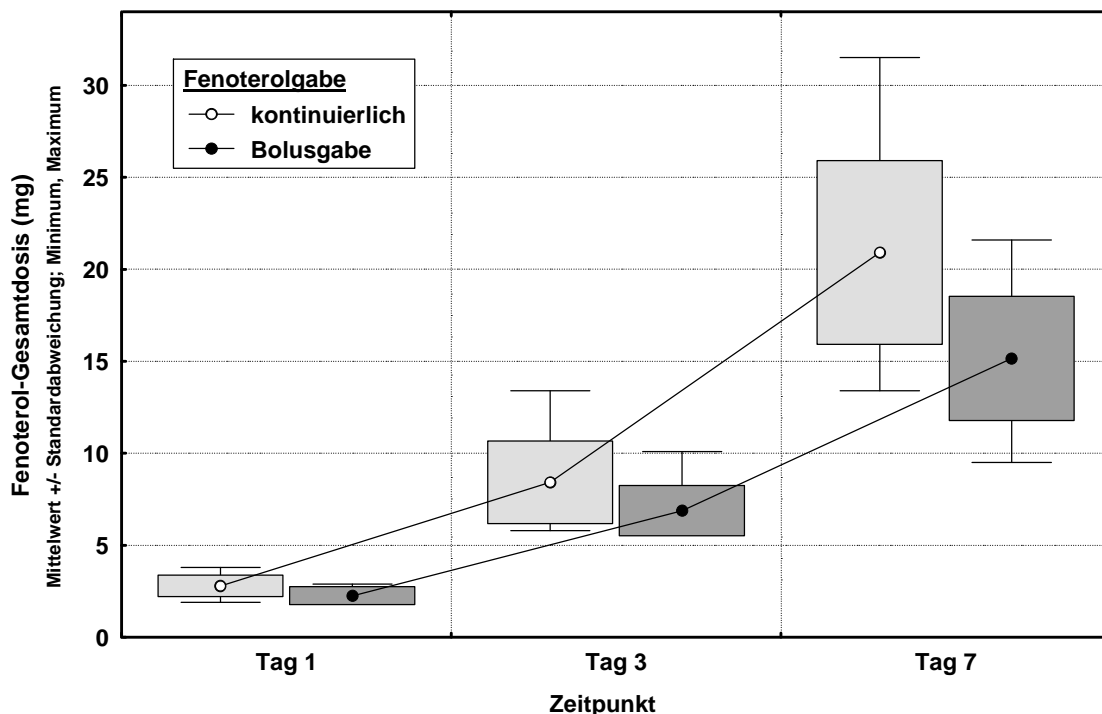


Abb. 11: Vergleich der Fenoterol-Gesamtdosis an Tag 1, 3 und 7 unter Bolustokolyse und unter kontinuierlicher Tokolyse.

Eine daraufhin durchgeführte multivariante Auswertung zeigt aber, dass in keinem Fall ein statistisch signifikanter Einfluss der Fenoterol-Dosis auf die Rezeptorzahl nachzuweisen ist (Tag1 $p = 0,13$; Tag3 $p = 0,96$; Tag7 $p = 0,67$). Dagegen ist der Einfluss der Applikationsform für die Tage 1 und 7 statistisch signifikant ($p < 0,05$) und für Tag 3 nur knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,065$).

Bemerkenswert, wenn auch statistisch nicht signifikant, ist die Tatsache, dass an Tag 7 mit abnehmender Rezeptorzahl auch die im Kardiotokogramm registrierten Wehen wieder zunahmen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass mit der Bolustokolyse ein effizientes und nebenwirkungsarmes Therapeutikum zur Verfügung steht, dass es ermöglicht den Indikationsbereich einer intravenösen Tokolyse mit β_2 -adrenergen Substanzen neu zu definieren.

Die Problematik der in den vergangenen Jahrzehnten unverändert hohen Frühgeburtlichkeitsraten verlangt neue Strategien sowohl im Bereich der Prävention und Früherkennung als auch bei der Therapie.

In Betracht kommt hierbei das große Kollektiv von Patientinnen mit hohem Frühgeburtlichkeitsrisiko und speziell solcher mit so genannter drohender Frühgeburt.

In der klinischen Situation besteht hier stets das Problem bei Wehentätigkeit vor Einsatz einer nebenwirkungsreichen β_2 -adrenergen Tokolyse zunächst auf die Zervixwirksamkeit der Wehen zu warten, um nicht zu viele Patientinnen mit einer ohnehin umstrittenen Therapie unnötig zu behandeln. Dadurch könnte allerdings wertvolle Zeit für eine effektive Wehenhemmung verstreichen und so die Erfolgsrate der Therapie gesenkt werden.

Zukünftige Studien sollten alle relevanten klinischen Aspekte der Frühgeburt und deren pathophysiologischen Mechanismen untersuchen, um wirksame Mittel zur Reduzierung der Frühgeburtlichkeitsraten zu finden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Trotz aufwendiger Methoden der Prävention, der Früherkennung und der Therapie ist es in den letzten 20 Jahren nicht gelungen die Frühgeburtlichkeitsraten zu reduzieren.

Als Standardtherapeutika stehen β_2 -adrenerge Substanzen wie Fenoterol zur Verfügung, die über Stimulation der membranständigen β_2 -Rezeptoren eine Relaxation des Myometriums bewirken. Ihr Einsatz in Kombination mit Magnesium-Substitution und Bettruhe ist weltweit etabliert und ihre Wirkung in den ersten 24 Stunden der Therapie anerkannt.

Leider ist der Einsatz der β_2 -Mimetika von Nebenwirkungen begleitet und ihr wehenhemmender Effekt häufig zeitlich limitiert.

Untersuchungen über das Regulationsverhalten des β_2 -Rezeptors führen diesen Wirkungsverlust auf das Phänomen der Desensibilisierung zurück. Dabei führt prolongierte kontinuierliche Stimulation des β_2 -adrenergen Systems zur Inaktivierung der Rezeptoren durch Phosphorylierung sowie zahlenmäßige Reduktion durch Eliminierung von der Zelloberfläche.

So konnte sowohl am Tiermodell als auch am Menschen eine Abnahme der β_2 -Rezeptordichte unter tokolytischer Therapie auf bis zu 30% des Ausgangswertes registriert werden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, das Regulationsverhalten β_2 -adrenerger Rezeptoren unter Bolustokolyse erstmals am Menschen zu untersuchen und die Ergebnisse mit den guten klinischen Erfolgen dieser Therapie in Beziehung zu setzen.

Wir untersuchten 14 Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit unter einer intermittierenden Bolustokolyse mit Fenoterol.

Im Verlauf der ersten 72 Stunden der Therapie zeigte sich keine Veränderung der Rezeptorzahlen. Lag die Rezeptorzahl vor Therapiebeginn bei im Mittel 2111 Rezeptoren / Zelle waren nach einem Therapietag noch 2038 Rezeptoren vorhanden und am dritten Tag der Therapie 2148 Rezeptoren nachweisbar. Erst nach sieben Tagen zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der

β_2 -Rezeptordichte auf 1437 Rezeptoren / Lymphozyt, 68 % des Ausgangswertes.

Die statistisch signifikant geringere Down-Regulation der β_2 -Rezeptordichte als in der Kontrollgruppe mit kontinuierlicher Tokolyse konnte durch multiple lineare Regression eindeutig auf die Applikationsform und in keinem Fall auf die Dosierung zurückgeführt werden.

Die parallel durchgeführte Registrierung der Wehenfrequenz und Wehenintensität zeigt einen statistisch signifikanten Rückgang der Wehentätigkeit unter Bolustokolyse sowohl im Tokogramm als auch im Wehenkalender der Patientin.

Weiterführende Studien müssen jetzt zeigen, ob durch neu definierte Indikationsbereiche für eine nebenwirkungsarme Bolustokolyse ein positiver Einfluss auf die Frühgeburtlichkeitsraten ausgeübt werden kann.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ADELSTEIN, R.S.; CONTI, M.A.; HATHAWAY, D.R.

Phosphorylation of Smooth Muscle Myosin Light Chain Kinase by the Catalytic Subunit of Adenosine 3': 5'-Monophosphate-Dependent Protein Kinase
J. Biol. Chem. 1978;253(23): 8347-8350

ARIAS, F.; RODRIQUEZ, L.; RAYNE, S. C.; KRAUS, F.T.

Maternal Placental Vasculopathy and Infection: Two Distinct Subgroups Among Patients with Preterm Labor and Preterm Ruptured Membranes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;168: 585-591

ATTRAMADAL, H.; ARRIZA, J.L.; AOKI, C.; DAWSON, T.M.; CODINA, J.; KWATRA, M.M.; SNYDER, S.H.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.

β -Arrestin2, a Novel Member of the Arrestin/ β -Arrestin Gene Family
J. Biol. Chem. 1992;267(25): 17882-17890

BADER, A.-M.; BOUDIER, E.; MARTINEZ, C.; LANGER, B.; SACREZ, J.; CHERIF, Y.; MESSIER, M.; SCHLAEDER, G.

Etiology and Prevention of Pulmonary Complications Following Betamimetic Mediated Tocolysis
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998;80: 133-137

BERG, G.; ANDERSSON, R.G.G.; RYDÉN, G.

Effects of Selective Beta-Adrenergic Agonists on Spontaneous Contractions, cAMP Levels and Phosphodiesterase Activity in Myometrial Strips from Pregnant Women Treated with Terbutaline
Gynecol. Obstet. Invest. 1982;14: 56-64

BERG, G.; ANDERSSON, R.G.G.; RYDÉN, G.

β -Adrenergic Receptors in Human Myometrium During Pregnancy: Changes in the Number of Receptors After β -Mimetic Treatment
Am. J. Obstet. Gynecol. 1985;151(3): 392-396

BIRNBAUMER, L.

Receptor-to-Effector Signaling Through G Proteins: Roles for $\beta\gamma$ Dimers as well as α Subunits
Cell 1992;71: 1069-1072

-
- BLAKE, A.D.; MUMFORD, R.A.; STROUT, H.V.; SLATER, E.E.; STRADER, C.D.
Synthetic Segments of the Mammalian β AR are Preferentially Recognized by
cAMP-Dependent Protein Kinase and Protein Kinase C
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1987;147(1): 168-173
- BOULET, A.P.; FORTIER, M.A.
Sex Steroid Regulation of β -Adrenergic Sensitive Adenylate Cyclase in Rabbit
Myometrial Cells in Primary Culture
Life Sciences 1988;42(7): 829-840
- BOULLION, T.; MEINECKE, I.; PORT, R.; HILDEBRAND, R.; GÜNTHER, K.;
GUNDERT-REMY, U.
Concentration-Effekt Relationship of the Positive Chronotropic and
Hypocalcaemic Effects of Fenoterol in Healthy Women of Childbearing Age
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996;51: 153-160
- BÖYÜM, A.
Isolation of Mononuclear Cells and Granulocytes from Human Blood
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968;21: 77-89
- BRIESE, V.
Aktuelle Aspekte zur Frühgeburt
Zentralbl. Gynäkol. 1995;117: 393-401
- BRODDE, O.-E.; ENGEL, G.; HOYER, D.; BOCK, K.D.; WEBER, F.
The β -Adrenergic Receptor in Human Lymphocytes: Subclassification by the
Use of A New Radio-Ligand, (\pm)-¹²⁵Iodocyanopindolol
Life Science 1981;29: 2189-2198
- BRODDE, O.-E.; BRINKMANN, M.; SCHEMUTH, R.; O'HARA, N.; DAUL, A.
Terbutaline-Induced Desensitization of Human Lymphocyte β_2 -Adrenoceptors -
Accelerated Restoration of β -Adrenoceptor Responsiveness by Prednisone and
Ketotifen
J. Clin. Invest. 1985;76: 1096-1101
- BRODDE, O.-E.; KRETSCH, R.; IKEZONO, K.; ZERKOWSKI, H.-R.; REIDEMEISTER,
J.C.
Human β -Adrenoceptors: Relation of Myocardial and Lymphocyte β -
Adrenoceptor Density
Science 1986;231: 1584-1585

BRODDE, O.-E.

Die Rolle adrenerger alpha-und beta-Rezeptoren in der Pathogenese von Hypertonie und Herzerkrankungen

Internist 1988;29: 397-413

BRODDE, O.-E.; MICHEL-REHER, M.; OEFLER, D.; SARIKOUCH, S.; MICHEL, M.C.

Terbutaline-Induced Downregulation of β_2 -Adrenoceptors Without G_i -Protein Alterations in Human Lymphocytes

J. Cardiovasc. Pharm. 1992;20: 785-789

BRODDE, O.-E.; MICHEL, M.C.; NOHLEN, N.; WANG, X. L.; ZERKOWSKI, H.-R.

The Relevance of Determination of Lymphocyte β_2 -Adrenoceptors as Index for β -Adrenoceptors in Other Human Tissues

Brit. J. Pharm.1988;93(Suppl.): 27P

CAMPBELL, P.T.; HNATOWICH, M.; O'DOWD, B.F.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.; HAUSDORFF, W.P.

Mutations of the Human β_2 -Adrenergic Receptor That Impair Coupling to G_s

Interfere with Receptor Down-Regulation but Not Sequestration

Mol. Pharmacol. 1991;39: 192-198

CANADIAN PRETERM LABOR INVESTIGATION GROUP

Treatment of Preterm Labor with the Beta-Adrenergic Agonist Ritodrine

N. Engl. J. Med. 1992;327(5): 308-312

CARITIS, S.N.; CHIAO, J.P.; MOORE, J.J.; WARD, S.M.

Myometrial Desensitization After Ritodrin Treatment

Am. J. Physiol. 1987;253: E410-E417

CARITIS, S.N.; CHIAO, J.P.; KRIDGEN, P.

Comparison of Pulsatile and Continuous Ritodrine Administration: Effects on Uterine Contractility and β -Adrenergic Receptor Cascade

Am. J. Obstet. Gynecol. 1991;164(4): 1005-1012

CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.

Solubilisation and Characterization of the β -Adrenergic Receptor Binding Sites of Frog Erythrocytes

J. Bio. Chem. 1976;251: 2374-2384

CASPER, R.F.; LYE, S.J.

Myometrial Desensitization to Continuous but not to Intermittent β -Adrenergic Infusion in the Sheep

Am. J. Obstet. Gynecol. 1986;154(2): 301-305

CASPER, R.F.; LYE, S.J.

β -Adrenergic Receptor Agonist Infusion Increases Plasma Prostaglandin F Levels in Pregnant Sheep

Am. J. Obstet. Gynecol. 1987;157: 998-1003

CHACKO, S.; CONTI, M.A.; ADELSTEIN, R.S.

Effect of Phosphorylation of Smooth Muscle Myosin on Actin Activation and Ca^{2+} Regulation

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1977;74(1): 129-133

COHEN-TANNOUDJI, J.; VIVAT, V.; HEILMANN, J.; LEGRAND, C.; MALTIER, J.P.

Regulation by Progesterone of the High-Affinity State of Myometrial β -Adrenergic Receptor and of Adenylate Cyclase Activity in the Pregnant Rat

J. Mol. Endocrinol. 1991;6: 137-145

COLLINS, S.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.

From Ligand Binding to Gene Expression: New Insights Into the Regulation of G-Protein-coupled Receptors

TIBS 1992;17(1): 37-39

DANNER, S.; FRANK, M.; LOHSE, M.J.

Agonist Regulation of Human β_2 -Adrenergic Receptor mRNA Stability occurs via a Specific AU-rich Element

J. Biol. Chem. 1998;273(6): 3223-3229

DATTEL, B.J.; LAM, F.; ROBERTS, J.M.

Failure to Demonstrate Decreased β -Adrenergic Receptor Concentration or Decreased Agonist Efficacy in Term or Preterm Human Parturition

Am. J. Obstet. Gynecol. 1986;154(2): 450-456

-
- DIXON, R.A.F.; KOBILKA, B.K.; STRADER, D.J.; BENOVIC, J.L.; DOHLMAN, H.G.;
FRIELLE, TH.; BOLANOWSKI, M.A.; BENNET, C.D.; RANDS, E.; DIEHL, R.E.;
MUMFORD, R.A.; SLATER, E.E.; SIGAL, I.S.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ,
R.J.; STRADER, C.D.
Cloning of the Gene and cDNA for Mammalian β -Adrenergic Receptor and
Homology Rhodopsin
Nature 1986;321: 75-79
- ENGELHARDT, S.; ZIEGER, W.; KASSUBEK, J.; MICHEL, M.C.; LOHSE, M.J.;
BRODDE, O.E.
Tocolytic Therapie with Fenoterol Induces Selective Down-Regulation of β -
Adrenergic Receptors in Human Myometrium
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82(4): 1235-1242
- FOWLER, M.B.; LASER, J.A.; HOPKINS, G.L.; MINOBE, W.; BRISTOW, M.R.
Assessment of the β -Adrenergic Receptor Pathway in the Intact Failing Human
Heart: Progressive Receptor Down-Regulation and Subsensitivity to Agonist
Response
Circulation 1986;74(6): 1290-1302
- GAGNON, A.W.; KALLAL, L.; BENOVIC, J.L.
Role of Clathrin-mediated Endocytosis in Agonist-induced Down-regulation of
the β_2 -Adrenergic Receptor
J.Biol. Chem. 1998;273(12): 6976-6981
- GALANT, S.P.; DURISETI, L.; UNDERWOOD, S.; ALLRED, S.; INSEL, P.A.
Beta Adrenergic Receptors of Polymorphonuclear Particulates in Bronchial
Asthma
J. Clin. Invest. 1980;65: 577-585
- GARFIELD, R.E.; HAYASHI, R.H.
Appearance of Gap Junctions in the Myometrium of Women During Labor
Am. J. Obstet. 1981;140(3): 254-260
- GIBBS, R.S.; ROMERO, R. HILLIER, S.L.; ESCHENBACH, D.A.; SWEET, R.L.
A Review of Premature Birth and Subclinical Infection
Am. J. Obstet. Gynecol. 1992;166(5): 1515-1528

GRAAFSMA, S.J.; HECTORS, M.P.C.; TITS, L.J.H.v.; MIRANDA, J.F.R.d.; THIEN, T.

The Relationship Between Adrenaline and β_2 -Adrenoceptors on Human Lymphocytes

Br. J. clin. Pharmac. 1990;30: 145S-147S

GRAF, R.A.; PEREZ-WOODS, R.

Trends in Preterm Labor

J. Perinatol. 1992;12(1): 51-58

HADCOCK, J.R.; WANG, H.; MALBON, C.C.

Agonist-Induced Destabilization of β -Adrenergic Receptor mRNA. Attenuation of Glucocorticoid-Induced Up-Regulation of β -Adrenergic Receptors

J. Biol. Chem. 1989;264(33): 19928-19933

HALBERSTADT, E.

Definition und Bedeutung der Frühgeburt

In: Wulf, K.H.; Schmidt-Matthiesen, H. (Hrsg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe 1987a;6: 4-9. Urban & Schwarzenberg, München

HALBERSTADT, E.

Pathogenese und Diagnose der Frühgeburt In: Wulf, K.H.; Schmidt-Matthiesen, H. (Hrsg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe 1987b;6: 41-69. Urban & Schwarzenberg, München

HATJIS, C.G.

β -Adrenergic-Receptor and Adenylate Cyclase Properties in Pregnant and Nonpregnant Guinea Pig Myometrium

Am. J. Obstet. Gynecol. 1985;151(7): 943-950

HATJIS, C.G.; SWAIN, M.

Systemic Tocolysis for Premature Labor is Associated with an Increased Incidence of Pulmonary Edema in the Presence of Maternal Infection

Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;159(3): 723-728

HAUSDORFF, W.P.; BOUVIER, M.; O'DOWD, B.F.; IRONS, G.P.; CARON, M.G.;

LEFKOWITZ, R.J.

Phosphorylation Sites on Two Domains of the β_2 -Adrenergic Receptor are Involved in Distinct Pathways of Receptor Desensitization

J. Biol. Chem. 1989;264(21): 12657-12665

-
- HAUSDORFF, W.P.; LOHSE, M.J.; BOUVIER, M.; LIGGETT, S.B.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.
Two Kinases Mediate Agonist-Dependent Phosphorylation and Desensitization of the Beta 2-Adrenergic Receptor
Symp. Soc. Exp. Biol. 1990;44: 225-240
- HAUSDORFF, W.P.; CAMPBELL, P.T.; OSTROWSKI, J.; YU, S.S.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.
A Small Region of the β -Adrenergic Receptor is Selectively Involved in its Rapid Regulation
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1991;88: 2979-2983
- HEPLER, J.R.; GILMAN, A.G.
G Proteins
Trends Biochem. Sci. 1992;17: 383-387
- HERMAN-GNJIDIC, Z.; MACLUSKY, N.J.; LYE, S.J.
Dexamethasone Partially Protects the Myometrium against β -Adrenergic Agonist-Induced Desensitization in Vivo in the Rat
Am. J. Obstet. Gynecol. 1994;171(6): 1651-1659
- HERMER, M.
Herz-Kreislauf-Wirkungen des β_2 -Sympathomimetikums Partusisten auf die Schwangere (II)*
Med. Welt 1986;37: 735-739
- HERZOG, S.; CUNZE, T.; OSMER, R.; KUHN, W.
Vergleichende Untersuchung maternaler Nebenwirkungen verschiedener Formen der intravenösen Therapie mit Fenoterol bei vorzeitiger Wehentätigkeit
Gynäkol. Geburtshilf. Rundsch. 1995;35(Suppl): 73-79
- HERTEL, C.; COULTER, S.J.; PERKINS, J.P.
A Comparison of Catecholamine-Induced Internalization of β -Adrenergic Receptors and Receptor-mediated Endocytosis of Epidermal Growth Factor in Human Astrocytoma Cells
J. Biol. Chem. 1985;260(23): 12547-12553

- HORN, E.M.; CORWIN, S.J.; STEINBERG, S.F.; CHOW, Y.K.; NEUBERG, G.W.;
CANNON, P.J.; POWERS, E.R.; BILEZIKIAN, J.P.
Reduced Lymphocyte Stimulatory Guanine Nucleotide Regulatory Protein and
 β -Adrenergic Receptors in Congestive Heart Failure and Reversal with
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy
Circulation 1988;78(6): 1373-1379
- HÜBSCHEN, K.
Die Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit mit Partusisten
Med. Welt 1975;26(24): 1188-1192
- HUI, K.K.P.; CONOLLY, M.E.; TASHKIN, D.P.
Reversal of Human Lymphocyte β -Adrenoceptor Desensitization by
Glucocorticoids
Clin. Pharmacol. Ther. 1982;32(5): 566-571
- HUSSLEIN, P.; REISENBERGER, K.; LEITICH, C.
Sinn und Unsinn der Tokolyse
Zentralbl. Gynäkol. 1995;117: 300-303
- IGLESE, J.; FREEDMAN, N.J.; KOCH, W.J.; LEFKOWITZ, R.J.
Structure and Mechanism of the G Protein-Coupled Receptor Kinases
J. Biol. Chem. 1993;268(32): 23735-23738
- IRMER, M.
Nebenwirkungen der Beta-2-Adrenergika auf Stoffwechsel und Herz-Kreislauf-
System
Therapiewoche 1986;36: 106-115
- JANIS, R.A.; BÁRÁNY, K.; BÁRÁNY, M.; SARMIENTO, J.G.
Association Between Myosin Light Chain Phosphorylation and Contraction of
Rat Uterine Smooth Muscle
Mol. Physiol. 1981;1: 3-11
- JOHNSON, P.
Suppression of Preterm Labour - Current Concepts
Drugs 1993;45 (5): 684-692
- JUNG, H.
Die Frühgeburt. In: Käser, O.; Friedberg, V.; Thomsen, Ober, K.G.; Thomsen,
K.; Zander, J. (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe 1981;2: 9.12-9.28. Thieme,
Stuttgart-New York

-
- KEELAN, J.A.; COLEMAN, M.; MITCHELL, M.D.
The Molecular Mechanisms of Term and Preterm Labor: Recent Progress and Clinical Implications
Clin. Obstet. Gynecol. 1997;40(3): 460-478
- KE, R., VOHRA, M.; CASPER, R.
Prolonged Inhibition of Human Myometrial Contractility by Intermittent Isoproterenol
Am. J. Obstet. Gynecol. 1984;15: 841-844
- KING, J.F.; GRANT, A.; KEIRSE, M.J.N.C.; CHALMERS, I.
Beta-Mimetics in Preterm Labour: An Overview of the Randomized Controlled Trials
Br. J. Obstet. Gynecol. 1988;95: 211-222
- KOBILKA, B.K.; KOBILKA, T.S.; DANIEL, K.; REGAN, J.W.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.
Chimeric α_2 - β_2 -Adrenergic Receptors: Delineation of Domains Involved in Effector Coupling and Ligand Binding Specificity
Science 1988;240: 1310-1316
- KOBILKA, B.K.
Adrenergic Receptors As Models for G Protein-Coupled Receptors
Annu. Rev. Neurosci. 1992;15: 87-114
- KOBILKA, B.; GETHER, U.; SEIFERT, R.; LIN, S.; GHANOUNI, P.
Examination of Ligand-Induced Conformational Changes in the β_2 -Adrenergic Receptor
Life Sci. 1998;62(17/18): 1509-1512
- KOCAN, L.H.; MACLUSKY, N.J.; LYE, S.J.
Dexamethasone Reverses the Labor-Associated Myometrial Desensitization to β -Adrenergic Agonists in the Rat
Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;168(3): 961-968
- KOCH, W.J.; INGLESE, J.; STONE, W.C.; LEFKOWITZ, R.J.
The Binding Site for the $\beta\gamma$ Subunits of Heterotrimeric G Proteins on the β -Adrenergic Receptor Kinase
J. Biol. Chem. 1993;268(11): 8256-8260

-
- KOSASA, T.S.; BUSSE, R.; WAHL, N.; HIRATA, G.; NAKAYAMA, R.T.; HALE, R.W.
Long-Term Tocolysis With Combined Intravenous Terbutaline and Magnesium Sulfate: A 10-Year Study of 1000 Patients
Obstet. Gynecol. 1994;84(3): 369-373
- LAM, F.; ELLIOT, J.; JONES, J.S.; KATZ, M.; KNUPPEL, R.A.; MORRISON, J.; NEWMAN, R.; PHELAN, J.; WILCOURT, R.
Clinical Issues Surrounding the Use of Terbutaline Sulfate for Preterm Labor
Obstet. Gynecol. Surv. 1998;53(11): S85-S95
- LAMPERT, M.B.; HIBBARD, J.; WEINERT, L.; BRILLER, J.; LINDHEIMER, M.; LANG, R.M.
Peripartum Heart Failure Associated with Prolonged Tocolytic Therapy
Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;168(2): 493-495
- LÉCRIVAIN, J.-L.; COHEN-TANNOUDJI, J.; ROBIN, M.-T.; COUDOUEL, N.; LEGRAND, C.; MALTIER, J.-P.
Molecular Mechanisms of Adenyl Cyclase Desensitization in Pregnant Rat Myometrium following In Vivo Administration of the β -Adrenergic Agonist, Isoproterenol
Biol Reprod 1998;59: 45-52
- LEFKOWITZ, R.J.; CARON, M.G.
Adrenergic Receptors - Models for the Study of Receptors Coupled to Guanine Nucleotide Regulatory Proteins
J. Biol. Chem. 1988;263(11): 4993-4996
- LEONARDI, M.R.; HANKINS, G.D.V.
What's New in Tocolytics?
Clin. Perinat. 1992;19(2): 367-384
- LEVENO, K.J.; LITTLE, B.B.; CUNNINGHAM, F.G.
The National Impact of Ritodrine Hydrochloride for Inhibition of Preterm Labor
Obstet. Gynecol. 1990;76(1): 12-15
- LEVITZKI, A.
From Epinephrine to Cyclic AMP
Science 1988;241: 800-806

LIGETT, S.B.

Desensitization of the β -Adrenergic Receptor: Distinct Molecular Determinants of Phosphorylation by Specific Kinases

Pharm. Res. 1991;24 (Suppl.1): 29-41

LOHSE, M.J.; ANDEXINGER, S.; PITCHER, J.; TRUKAWINSKI, S.; CODINA, J.;

FAURE, J.-P.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.

Receptor-Specific Desensitization with Purified Proteins - Kinase Dependence and Receptor Specificity of β -Arrestin and Arrestin in the β_2 -Adrenergic Receptor and Rhodopsin Systems

J. Biol. Chem. 1992;267(12): 8558-8564

LOHSE, M.J., STRASSER, R.H.; HELMREICH, E.J.M.

The β -Adrenoceptors. In: Hucho, F.; (Hrsg): New Comprehensive Biochemistry 1993a: 137-180. Elsevier, Amsterdam

LOHSE, M.J.

Molecular Mechanisms of Membrane Receptor Desensitization

Biochimica et Biophysica Acta 1993b;1179: 171-188.

LOHSE, M.J.

Mechanismen der Regulation β -adrenerger Rezeptoren

Z. Kardiol. 1996;85(Suppl.7): 1-3.

LUDMIRE, J.; ALVAREZ, J.

Increased Plasma and Amniotic Fluid Levels of Lipid Peroxydation Products in Woman with Preterm Labor.

40th Annual Meeting SGI 1993;P81: 223 [Abst]

LYE, S.J.; DAYES, B.A.; FREITAG, C.L.; BROOKS, J.; CASPER, R.F.

Failure of Ritodrine to Prevent Preterm Labor in the Sheep

Am. J. Obstet. Gynecol. 1992;167(5): 1399-1408

LYE, S.; BERNSTEIN, P.; OSKAMP, M.

Is the Attenuation of β -Adrenergic Agonist Efficacy during Labor caused by elevated Prostaglandin E Levels ?

Am. J. Obstet. Gynecol. 1998,179(5): 1168-1174

MÄKI, T.; KONTULA, K.; HÄRKÖNEN, M.

The Beta-Adrenergic System in Man: Physiological and Pathophysiological Response - Regulation of Receptor Density and Functioning

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1990;50(Suppl.201): 25-43

-
- MAHAN, L.C.; KOACHMAN, A.M.; INSEL, P.A.
Genetic Analysis of β -Adrenergic Receptor Internalization and Down-Regulation
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985a;82: 129-133
- MAHAN, L.C.; MOTULSKY, H.J.; INSEL, P.A.
Do Agonists Promote Rapid Internalization of β -Adrenergic Receptors?
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985b;82: 6566-6570
- MANDACH, U.v.; GUBLER, H.P.; ENGEL, G.; HUCH, R.; HUCH, A.
Lymphocyte β_2 -Adrenoceptors and Adenosine 3':5'-Cyclic Monophosphate
During and After Normal Pregnancy
Br. J. Pharmacol. 1993;108: 356-362
- MEIER, K.E.; SPERLING, D.M.; INSEL, P.A.
Agonist-Mediated Regulation of α_1 - and β_2 -Adrenergic Receptors in Cloned
MDCK Cells
Am. J. Physiol. 1985;249(Cell. Physiol.18): C69-C77
- MICHEL, M.C.; PINGSMANN, A.; NOHLEN, M.; SIEKMANN, U.; BRODDE, O-E.
Decreased Myometrial β -Adrenoceptors in Women Receiving β_2 -Adrenergic
Therapy: Correlation with Lymphocyte β -Adrenoceptors
Clin. Pharmacol. Ther. 1989;45: 1-8
- MICKEY, J.; TATE, R.; LEFKOWITZ, R.J.
Subsensitivity of Adenylate Cyclase and Decreased β -Adrenergic Receptor
Binding After Chronic Exposure to (-)-Isoproterenol in Vitro
J. Biol. Chem. 1975;250(14): 5727-5729
- MOTULSKI, H.J.; INSEL, P.A.
Adrenergic Receptors in Men - Direct Identification, Physiologic Regulation, and
Clinical Alteration
N. Engl. J. Med. 1982;307(1): 18-29
- MOTULSKY, H.J.; CUNNINGHAM, E.M.S.; DEBLASI, A.; INSEL, P.A.
Desensitization and Redistribution of β -Adrenergic Receptors on Human
Mononuclear Leucocytes
Am. J. Physiol. 1986;250(Endocrinol. Metab.13): E583-590

MÜLLER, S.; HEKMAN, M.; LOHSE, M.J.

Specific Enhancement of β -Adrenergic Receptor Kinase Activity by Defined G-Protein β and γ subunits

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993;90: 10439-10443

MÜLLER, S.; LOHSE, M.J.

The Role of G-Protein $\beta\gamma$ Subunits in Signal Transduction

Biochem. Soc. Transactions 1995;23: 141-148

OBERT, K.

Regulationsverhalten von β_2 -Rezeptoren auf Myometriummembranen und Lymphozyten unter tokolytischer Therapie mit dem β_2 -adrenergen Agonisten Fenoterol

Marburg, Universität, Med. Fak., Diss. 1995

PITCHER, J.A.; INGLESE, J.; HIGGINS, J.B.; ARRIZA, J.L.; CASEY, P.J.; KIM, C.;

BENOVIC, J.L.; KWATRA, M.M.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.

Role of $\beta\gamma$ Subunits of G Proteins in Targeting the β -Adrenergic Receptor Kinase to Membrane-Bound Receptors

Science 1992a;257: 1264-1267

PITCHER, J.A.; Lohse, M.J.; CODINA, J.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.

Desensitization of the Isolated β_2 -Adrenergic Receptor by β -Adrenergic Receptor Kinase, cAMP-Dependent Protein Kinase, and Protein Kinase C Occurs via Distinct Molecular Mechanisms

Biochemistry 1992b;31: 3193-3197

PREMONT, R.T.; INGLESE, J.; Lefkowitz, R.J.

Protein Kinases that Phosphorylate Activated G Protein-Coupled Receptors

FASEB 1995;9: 175-182

QUATERO, H.W.P.; FRY, Ch.

Placental Corticotropin-Releasing Factor may Modulate Parturition

Placenta 1989;10: 439-443

ROMERO, R.; SIRTORI, M.; OYARZUN, E.; AVILA, C.; MAZOR, M.; CALLAHAN, R.;

SABO, V.; ATHANASSIADIS, A.P.; HOBBS, J.C.

Infection and Labor. V. Prevalence, Microbiology, and Clinical Significance of Intraamniotic Infection in Woman with Preterm Labor and Intact Membranes

Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;161: 817-824

- ROMERO, R.; SEPULVEDA, W.; BAUMANN, P.; YOON, B.H.; BRANDT, F.; GOMEZ, R.; MAZOR, M.; SOROKIN, Y.; COTTON, D.B.
The Preterm Labor Syndrom. Biochemical Cytologic Immunologic, Microbiologic and Clinical Evidence that Preterm Labor is a Heterogenous Disease
Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;168:288 [Abst]
- ROTH, N.S.; CAMPPELL, P.T.; CARON, M.G.; LEFKOWITZ, R.J.; LOHSE, M.J.
Comparative Rates of Desensitization of β -Adrenergic Receptors by the β -Adrenergic Receptor Kinase and the Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991;88(Biochem.): 6201-6204
- RÜEGG, J.C.
Muskelphysiologie
In: Schmidt, R.F.; Thews, G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen 1990 Springer-Verlag, Berlin
- RUSH, W.; KEIRSE, M.J.N.C.; HOWAT, P.; BAUM, J.D.; ANDERSON, A.B.M.; TURNBULL, A.C.
Contribution of Preterm Delivery to Perinatal Mortality
Br. Med. J. 1976;2: 965-968
- RUSH, R.W.; DAVEY, D.A.; SEGALL, M.L.
The Effect of Preterm Delivery on Perinatal Mortality
Br. J. Obstet. Gynecol. 1978;85: 806-811
- SAADE, G.R.; TASKIN, O.; BELFORT, M.A.; ERTURAN, B.; MOISE, K.J.
In Vitro Comparison of Four Tocolytic Agents, Alone and in Combination
Obstet. Gynecol. 1994;84(3): 374-378
- SACHS, L.
Angewandte Statistik.
Springer, Berlin (8.Auflage, 1997)
- SANTALA, M.; CARSTEN, O.; SAARIKOSKI, S.; PENTTILÄ, I.
Effect of Freezing and Ultrasonication on the Density of Human Lymphocyte β -Adrenoceptors
Scand J Lab Invest 1989;49: 323-327
- SANTALA, M.; VILSKA, S.; SAARIKOSKI, S.; CASTRÉN, O.
Lymphocyte β -Adrenoceptor Density During Menstrual Cycle and Pregnancy, in Delivery and Puerperium
Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1990a;34: 79-87

SANTALA, M.; SAARIKOSKI, S.; CASTRÉN, O.

Decreased Numbers of Lymphocyte β_2 -Adrenoceptors in Pregnant Women
Receiving β_2 -Adrenergic Agonist

Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1990b;69: 17-21

SCATCHARD, G.

The Attraction of Proteins for Small Molecules and Ions

Ann. NY. Acad. Sci. 1949;51. 660-672

SCHEID, C.R.; HONEYMAN, T.W.; FAY, F.S.

Mechanism of Beta-Adrenergic Relaxation of Smooth Muscle

Nature 1979;277: 32-36

SCHNEIDER, H.; NAIEM, A.; MALEK, A.; HÄNGGI, W.

Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die
Prävention

Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1994;54: 12-19

SCHUHMANN, R.

Medikamentöse Therapie der drohenden Frühgeburt

In: Wulf, K.H.; Schmidt-Matthiesen, H. (Hrsg.) Klinik der Frauenheilkunde und
Geburtshilfe 1987;6: 73-99. Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore

SCISCIONE, A.C.; STAMILIO, D.M.; MANLEY, J.S.; SHLOSSMAN, P.A.; GORMAN,
R.T.; COLORGEN, G.H.C.

Tocolysis of Preterm Contractions does not Improve Preterm Delivery Rate or
Perinatal Outcomes

Am. J. Perinatol. 1998;15(3): 177-181

SPÄTLING, L.; FALLENSTEIN, F.; SCHNEIDER, H.; DANCIS, J.

Bolus Tocolysis: Treatment of Preterm Labor with Pulsatile Administration of a
 β -Adrenergic Agonist

Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;160(5): 713-717

SPÄTLING, L.; FALLENSTEIN, F.

Bolustokolyse im Konzept der Therapie vorzeitiger Wehen

Gynäkol. Prax. 1993;17: 635-641

SPÄTLING, L.; SCHNEIDER, H.

Tokolyse - Pharmaka, Indikation und Wertung

Gynäkologie 1995;28:192-202

SPÄTLING, L.

Tokolyse

Z. Geburtsh. Neonatol. 1997;201: 25-29

STEER, P.J.

Premature Labour

Arch. Dis. Child. 1991;66: 1167-1170

STRASSER, R.H.; IHL-VAHL, R.; MARQUETANT, R.

Molecular Biology of Adrenergic Receptors

J. Hyperten. 1992;10: 501-506

STROBEL, E.

Frühgeburt - zentrales Problem der modernen Geburtshilfe

Fortschr. Med. 1997;19: 28-31

TITTELBACH, V.; VOLFF, J.-N.; GIRAY, J.; RATGE, D.; WISSER, H.

Agonist-Induced Down-Regulation of the β_2 -Adrenoceptor and its mRNA in Human Mononuclear Leucocytes

Biochem. Pharmacol. 1998;56: 967-975

TASLIMI, M.M.; SIBAI, B.M.; AMON, E.; TASLIMI, CH.K.; HERRICK, C.N.

A National Survey on Preterm Labor

Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;160(6): 1352-1360

THORNTON, S.; VATISH, M.; SLATER, D.

Oxytocin Antagonists: Clinical and Scientific Considerations

Exp. Physiol. 2001 Mar;86(2): 297-302

VIVAT, V.; COHEN-TANNOUJJI, J.; REVELLI, J.-P.; MUZZIN, P.; GIACOBINO, J.-P.;

MALTIER, J.P.; LEGRAND, C.

Progesterone Transcriptionally Regulates the β_2 -Adrenergic Receptor Gene in Pregnant Rat Myometrium

J. Biol. Chem. 1992;267(12): 7975-7978

WESSELIUS-DE CASPARIS, A.; THIERY, M.; YO LE SIAM, A.; BAUMGARTEN, K.;

BROSENS, I.; GAMISANS, O.; STOLK, J.G.; VIVIER, W.

Results of Double-Blind Multicentre Study with Ritrodrene in Premature Labour

Br. Med. J. 1971;3: 144-147

WINKLER, M.; FENDEL, H.; SKOPNIK, H.; BURO, K.

Zur Wertigkeit adjuvanter Ampicillin-Therapie bei idiopathischer vorzeitiger Wehentätigkeit

Z. Geburtsh. u. Perinat. 1992;196: 114-117

WORLDWIDE ATOSIBAN VERSUS BETA-AGONISTS STUDY GROUP

Effectiveness and Safty of the Oxytocin Antagonist Atosiban Versus Beta-adrenergic Agonists in the Treatment of Preterm Labour

BJOG. 2001;108(2): 133-42

ZAHN, V.

Physiologie der Uteruskontraktionen

Z. Geburtsh. u. Perinat. 1978;182: 263-268

ZELLER, G.; DUDENHAUSEN, J.W.

Die Indikation zur Tokolyse - Eine prospektive Untersuchung

Zent. bl. Gynäkol. 1986;108: 1473-1481

TABELLARISCHER ANHHANG

Patientin Nr 1									
Diagnose: 36 jährige I Gravida, 32/1 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit									
Entbindung: Spontanpartus aus vHHL, 39/3 SSW									
Kind: Junge, 3800g, 56cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,2									
Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _D -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifeung (mg Celestan®)
Vor Therapie	--	--	1650		20,5	4	3	mittel	
1	120	2,9	3054	185,2	37,4	2	2	mittel	8
2	150								8
3	150	10,1	1505	91,2	26,8	0	1	mittel	
4	120								
5	120								
6	120								
7	120	21,6	1105	66,9	11,5	0	0	keine	

Patientin Nr 2									
Diagnose: 26 jährige III Gravida II Para, 29/2 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit									
Entbindung: Spontanpartus aus vHHL, 40/3 SSW									
Kind: Mädchen, 3350g, 54cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,31									
Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _D -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifeung (mg Celestan®)
Vor Therapie			2769		20,5	2	1	stark	
1	80	1,9	2500	90,2	36,6	0	1	schwach	8
2									8
3	80	5,8	5131	185,3	39,3	1	3	schwach	
4									
5									
6									
7	80	13,4	3077	111,1	45,6	5	2	schwach	

Patientin Nr 3

Diagnose: 24 jährige I Gravida, 29/7 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit

Entbindung: Forceps aus vHHL, 37/2 SSW

Kind: Junge, 2510g, 48cm, Apgar 9/9/10, NA-pH 7,31

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1802		8,5	6	5	stark	
1	80	1,9	1602	88,9	21,3	6	2	stark	4,5
2									6
3	120	7,7	6550	363,4	83,5	1	1	mittel	1,5
4									
5									
6									
7	120	19,2	2331	129,3	42,4	6	1	mittel	

Patientin Nr 4

Diagnose: 26 jährige II Gravida I Para 32/6 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervizitis

Entbindung: Spontanpartus aus vHHL, 37/1 SSW

Kind: Mädchen, 3200g, 51cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,33

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1582		8,9	4	0	schwach	
1	80	1,9	3100	195,9	32,8	0	0	keine	6
2									6
3	80	5,8	1389	87,8	23,3	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	150	14,2	1990	125,9	25,4	0	0	keine	

Patientin Nr 5

Diagnose: 29 jährige II Gravida I Para 30/6 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit, V.a. Gestose

Entbindung: Forceps aus vHHL, 39/2 SSW

Kind: Mädchen, 3430g, 52cm, Apgar 7/7/9, NA-pH 7,28

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1440		5,1	2	0	keine	
1	80	1,9	2005	139,2	17,6	0	0	keine	6
2									6
3	80	5,8	1995	138,5	39,6	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	15	9,5	2106	146,2	11,5	0	0	keine	

Patientin Nr 6

Diagnose: 37 jährige IV Gravida V Para, 29/4 SSW, vorzeitige Wehen, Cervixinsuffizienz

Entbindung: Sectio caesarea aus SL, 35/6 SSW

Kind: Junge, 2700g, 48cm, Apgar 9/9/8, NA-pH 7,31

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1450		5,8	9	0	keine	
1	120	2,9	5264	363,3	75,5	0	0	keine	6
2									6
3	80	6,7	3549	244,7	50,3	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	14,4	917	88,4	8,7	0	0	keine	

Patientin Nr 7

Diagnose: 40 jährige II Gravida I Para 23/1 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervizitis

Entbindung: Sectio caesarea aus SL 35/1 SSW

Kind: 2420g, 49cm, Apgar 8/9/9, NA-pH 7,36

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1222		5,8	0	4	mittel	
1	80	1,9	1426	116,9	8	0	2	mittel	6
2									6
3	80	5,8	1612	131,9	12,7	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	13,4	1081	88,4	6,6	0	0	keine	

Patientin Nr 8

Diagnose: 26 jährige I Gravida, 29/5 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit

Entbindung: VE aus vHHL, 37/1 SSW

Kind: Junge, 2350g, 48cm, Apgar 7/8/8, NA-pH 7,33

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			2842		8,2	3	4	stark	
1	80	1,9	1169	41,1	8,8	0	2	keine	6
2									6
3	80	6,7	765	26,9	12,3	0	0	stark	
4									
5									
6									
7	40	12,5	736	25,8	5,1	1	0	mittel	

Patientin Nr 9

Diagnose: 28 jährige I Gravida, 30/6 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit, Zervizitis

Entbindung: VE aus vHHL, 42/2 SSW

Kind: Junge, 3570g, 53cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,3

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			577		4,1	3	0	keine	
1	80	1,9	927	160,6	9,7	0	0	keine	6
2									6
3	80	5,8	553	95,8	4,6	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	13,4	770	133,4	8,1	0	0	keine	

Patientin Nr 10

Diagnose: 36 jährige III Gravida II Para, 29/3 SSW, vorzeitige Wehen, Plazenta praevia

Entbindung: Sectio caesarea aus SL, 36/1 SSW

Kind: Junge, 3230g, 52cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,28

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _b -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			6073		26,6	1	0	keine	
1	80	1,9	1141	18,9	6,8	0	0	keine	8
2									8
3	80	5,8	1582	26,0	10,2	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	13,4	1023	16,8	11,4	0	0	keine	

Patientin Nr 11

Diagnose: 40 jährige II Gravida I Para, 26/5 SSW, vorzeitige Wehen, V.a. Plazentainsuffizienz

Entbindung: Sectio caesarea aus SL, 35/1 SSW

Kind: Mädchen, 2420g, 49cm, Apgar 8/9/9, NA-pH 7,36

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _D -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifeung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1419		12,6	1	0	keine	
1	120	2,9	1355	95,5	10,4	1	0	keine	
2									
3	120	8,4	1506	106,1	5,6	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	120	20,2	1024	72,1	6,8	0	0	keine	

Patientin Nr 12

Diagnose: 29 jährige II Gravida 0 Para, 35/3 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit, SIH

Entbindung: Spontanpartus aus vHHL, 37/2 SSW

Kind: Junge, 2620g, 50cm, Apgar 10/10/10, NA-pH7,36

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _D -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifeung (mg Celestan®)
Vor Therapie			4571		14	4	3	schwach	
1	120	2,9	2332	51,0	42,9	0	0	keine	6
2									6
3	80	7,7	862	18,8	8,3	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	15,4	1584	34,6	6,3	0	0	keine	

Patientin Nr 13

Diagnose: 29 jährige II Gravida I Para, 29/2 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit

Entbindung: Spontanpartus aus vHHL, 37/5 SSW

Kind: Mädchen, 3420g, 51cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,34

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _D -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			528		7	1	1	stark	
1	80	1,9	625	118,3	14,7	3	2	mittel	6
2									6
3	80	5,8	494	93,5	16,9	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	13,4	636	120,4	34,5	0	0	keine	

Patientin Nr 14

Diagnose: 33 jährige II Gravida 0 Para, 32/6 SSW, vorzeitige Wehentätigkeit

Entbindung: Sontanpartus aus vHHL, 36/7

Kind: Mädchen, 2980g, 47cm, Apgar 9/10/10, NA-pH 7,4

Therapiedauer (d)	Dosierung Fenoterol (µg/h)	Gesamtdosis Fenoterol (mg)	B _{max} (Rez. / Lympho.)	% des Ausgangswertes	K _D -Wert (pmol ICYP / l)	Wehen / 30min CTG	Wehen / 30min Wehenkalender	Wehenintensität	Lungenreifung (mg Celestan®)
Vor Therapie			1632		20,3	2	1	mittel	
1	120	2,9	1744	106,8	18,7	0	0	keine	6
2									6
3	120	8,4	658	40,3	21,7	0	0	keine	
4									
5									
6									
7	80	18,2	1329	81,4	51	0	0	keine	

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg

Amon, Arnold, Aumüller, Aziz, Basler, Bauer, Baum, Beato, Blankenburg, Bode, Daume, Dombrowski, Doss, Drenckhahn, Effendy, Egbrink, Eichhorn, Enoms, Eschenbach, Friederich, Fruhsdorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Gieler, Golenhofen, Grzeschik, Gotzen, Gressner, Griss, Grundner, Habermehl, Happle, Havemann, Hess, Hielscher, Hilgermann, Hildebrand, Huffmann, Hutschenreiter, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koecke, Kroll, Krause, Kretschmer, Kuni, Lange, Lauer, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mannheim, Mannherz, Massarrat, Mennel, Netter, Oepen, Paul, Pfab, Pflüger, Pohlen, Priebe, Remschmidt, Riedmiller, Rieger, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schmidt-Rhode, Schmitz-Moormann, Schroeder, Schüffel, Schulz, Schulze, Schwerk, Seyberth, Seitz, Siegrist, Slenzka, Steinmetz, Stinner, Stempel, Sturm, Thomas, Ulshöfer, Unsicker, Vohland, Voigt, Wagner, Weidenbach, Willenbockel, von Wichert