

Klinische Wirksamkeit, Pharmakologie und Analytik von *Bryophyllum pinnatum*

Originaldokument gespeichert auf dem Dokumentenserver der Universität Basel
edoc.unibas.ch



Dieses Werk ist unter dem Vertrag „Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz“ lizenziert. Die vollständige Lizenz kann unter **creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.5/ch** eingesehen werden.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Regula Wächter

aus Sulz, Gemeinde Laufenburg AG

Zürich, 2011



Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz

Sie dürfen:



das Werk vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich machen

Zu den folgenden Bedingungen:



Namensnennung. Sie müssen den Namen des Autors/Rechteinhabers in der von ihm festgelegten Weise nennen (wodurch aber nicht der Eindruck entstehen darf, Sie oder die Nutzung des Werkes durch Sie würden entlohnt).



Keine kommerzielle Nutzung. Dieses Werk darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



Keine Bearbeitung. Dieses Werk darf nicht bearbeitet oder in anderer Weise verändert werden.

- Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter welche dieses Werk fällt, mitteilen. Am Einfachsten ist es, einen Link auf diese Seite einzubinden.
- Jede der vorgenannten Bedingungen kann aufgehoben werden, sofern Sie die Einwilligung des Rechteinhabers dazu erhalten.
- Diese Lizenz lässt die Urheberpersönlichkeitsrechte unberührt.

Die gesetzlichen Schranken des Urheberrechts bleiben hiervon unberührt.

Die Commons Deed ist eine Zusammenfassung des Lizenzvertrags in allgemeinverständlicher Sprache: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de>

Haftungsausschluss:

Die Commons Deed ist kein Lizenzvertrag. Sie ist lediglich ein Referenztext, der den zugrundeliegenden Lizenzvertrag übersichtlich und in allgemeinverständlicher Sprache wiedergibt. Die Deed selbst entfaltet keine juristische Wirkung und erscheint im eigentlichen Lizenzvertrag nicht. Creative Commons ist keine Rechtsanwalts-gesellschaft und leistet keine Rechtsberatung. Die Weitergabe und Verlinkung des Commons Deeds führt zu keinem Mandatsverhältnis.

Quelle: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/>

Datum: 3.4.2009

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag von

Herrn Prof. Dr. Matthias Hamburger

Herrn Prof. Dr. Kurt Hersberger

Frau Prof. Dr. Ursula von Mandach

Herrn Prof. Dr. Rudolf Brenneisen

Basel, den 22. Juni 2010

Herr Prof. Dr. Eberhard Parlow
Dekan der Philosophisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät

**ALLES IN EINEM UND AUS EINEM GLAUBTE
ICH MIT AUGEN ZU SEHEN.**

J.W. VON GOETHE



Bryophyllum calycinum, Tafel
(<http://de.wikipedia.org/wiki/brutblatter>)

aus der Erstbeschreibung von 1805

Inhaltsverzeichnis

1 ZUSAMMENFASSUNG	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 Frühgeburt	10
2.1.1 Frühgeburtenrate	11
2.1.2 Risikofaktoren	11
2.1.3 Probleme des frühgeborenen Kindes	13
2.2 Beurteilung der drohenden Frühgeburt	14
2.2.1 Myometrium	14
2.2.2 Wehen	15
2.2.3 Blasensprung	15
2.2.4 Vaginale Infektion	16
2.2.5 Fetus	16
2.3 Tokolytika	16
2.3.1 β -Sympathomimetika	16
2.3.2 Oxytozinrezeptorantagonisten	17
2.3.3 Kalzium-Antagonisten	17
2.3.4 Magnesium	19
2.3.5 Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR)	20
2.3.6 NO-Donatoren	21
2.4 Fetale Lungenreifungsinduktion	21
2.5 <i>Bryophyllum pinnatum</i>	22
2.5.1 Geschichte	22
2.5.2 Anthroposophische Charakterisierung	24
2.5.3 Botanik	25
2.5.4 Therapeutische Anwendungen in der anthroposophischen Medizin	27
2.6 Die glatte Muskulatur des Uterus	29
2.7 Ziel der Arbeit	29
3 MATERIAL UND METHODEN	30
3.1 Klinische Studie	30
3.1.1 Prüfung durch Ethikkommission; Notifizierung durch Arzneimittelbehörde (Swissmedic)	30
3.1.2 Patientinnenkollektiv	30
3.1.3 Randomisierung	31
3.1.4 Studienmedikation	32
3.1.5 Ablauf der Studie	33
3.1.6 Herkunft der Patientinnendaten	36
3.1.7 Schulung der Ärzte	36

3.1.8 Monitoring	36
3.1.9 Statistische Methoden.....	36
3.2 Pharmakologie.....	38
3.2.1 Patientinnenkollektiv	38
3.2.2 Myometrium	38
3.2.3 Der Myograph	40
3.2.4 Auswertung der Myogramme.....	44
3.2.5 Statistische Methoden.....	45
3.3 Analytik.....	46
3.3.1 <i>Bryophyllum pinnatum</i> -Presssaft	46
3.3.2 Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)	47
3.3.3 Mitteldruck-Flüssigchromatographie (MPLC)	50
3.3.4 Dünnschichtchromatographie (DC).....	52
3.3.5 Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (HPLC-MS).....	53
3.3.6 <i>Bryophyllum pinnatum</i> -Presssaft zur Verdrängung von Flunitrazepam am GABA _A -Rezeptor.....	54
3.3.7 Bindungsaffinität von <i>Bryophyllum pinnatum</i> zur GABA-binding site des GABA _A -Rezeptors.....	56
4 RESULTATE	58
4.1 Klinische Studie	58
4.1.1 Swissmedic	58
4.1.2 Ausgewählte Parameter aus dem CRF.....	58
4.2. <i>In-vitro</i> -Experimente	71
4.2.1 Patientinnenkollektiv	71
4.2.2 Amplitude	71
4.2.3 Fläche unter der Kurve.....	75
4.2.4 Frequenz.....	78
4.2.5 Vergleich von Presssaft und Fraktionen 2, 4 und 12 mit Kontrollen.....	81
4.2.6 Vergleich Presssaft mit Fraktion 4.....	82
4.2.7 Statistik	84
4.3 Analytik	85
4.3.1 HPLC	85
4.3.2 MPLC	101
4.3.3 DC.....	102
4.3.4 HPLC-MS.....	104
4.3.5 Verdrängung von Flunitrazepam am GABA _A -Rezeptor durch <i>Bryophyllum</i> <i>pinnatum</i> Presssaft	105
4.3.6 Bindungsaffinität von <i>Bryophyllum pinnatum</i> zur GABA-binding site des GABA _A -Rezeptors.....	105
5 DISKUSSION	106
5.1 Klinische Studie	106
5.2 Pharmakologie.....	110

5.3 Analytik	112
6 ANHANG.....	115
A. Patientinneninformation und Einverständniserklärung Klinische Studie	115
B. Case Report Form klinische Studie	123
C. Case Report Form klinischen Studie ab März 2009	157
D. Verwendete Testpräparationen und Chemikalien	183
E. Zusammensetzung der verwendeten Lösungen	185
F. Einstellungen des Massenspektrometers (HPLC-MS)	186
G. Tabellen zur Deskriptiven Statistik der Klinischen Studie	187
H. Begleitmedikation.....	195
I. Tabellen zur Deskriptiven Statistik Myometriumstreifen	198
J. Tabellen zu den Mixed Model Analysen der Kontraktilitätsversuche am Myometriumstreifen in vitro.....	207
K. DAD-UV-Spektren aus Rotationsverdampfermethode	211
L. HPLC-Chromatogramm des ethanolischen Bryophyllum pinnatum-Extraktes.....	212
M. HPLC-Chromatogramm der Kautabletten mit 50% <i>Bryophyllum pinnatum</i> - Presssaft.....	215
N. HPLC-Chromatogramm der EtOH-Mazeration von <i>Bryophyllum daigremontianum</i>	216
O. Resultate aus der Literaturrecherche über Inhaltsstoffe	218
P. Lebenslauf Regula Wächter	223
7 LITERATURVERZEICHNIS	225
8 DANKE.....	230

1 Zusammenfassung

Eines der grössten Probleme der modernen Geburtshilfe stellt trotz grosser Bemühungen in den letzten Jahren immer noch die vorzeitige Wehentätigkeit und die mit ihr verbundene drohende Frühgeburt dar. Es wird stets nach neuen Möglichkeiten gesucht, diese zu verhindern und die Risikofaktoren auszuschalten.

Vorzeitige Wehen werden symptomatisch mittels medikamentöser Wehenhemmung = Tokolyse behandelt. Mit Nifedipin, das zur Tokolyse weltweit im off-label verwendet wird, steht eine orale Applikation zur Verfügung, die, wenn immer möglich, aus Gründen der Vereinfachung einer intravenösen Tokolyse vorgezogen wird.

In der anthroposophischen Medizin werden zur Tokolyse seit ca. 30 Jahren Präparate verwendet, die Auszüge der Pflanze *Bryophyllum pinnatum* enthalten und in der Schweiz als anthroposophische Heilmittel gehandelt werden, im engeren Sinn aber Phytotherapeutika darstellen. Das Nebenwirkungspotenzial dieser Phytotherapeutika ist sehr klein.

Der direkte Vergleich zu einem synthetisch hergestelltem Tokolytikum wurde nun mit der klinischen Studie „*Bryophyllum pinnatum* versus Nifedipin zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit“ gezogen. An einem Patientinnenkollektiv von knapp 30 Patientinnen konnte eine gleichwertige Wirkung zur Hemmung der vorzeitigen Wehentätigkeit bezüglich der Hauptzielparameter gezeigt werden.

Der Presssaft von *Bryophyllum pinnatum*, aus dem die Kautabletten für die klinische Studie hergestellt werden, wurde gleichzeitig *in-vitro* an Myometriumstreifen von Patientinnen getestet, die sich einer Sectio caesarea am Termin unterzogen und der Forschung ein Stück Gewebe ihres Uterus zur Verfügung stellten. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Presssaft und Fraktionen davon sehr wohl in der Lage sind, Kontraktionen dieses potenten Muskelgewebes zu hemmen.

Um die Fraktionen für die Myometriumstreifenexperimente zu erhalten, wurde der Presssaft lyophilisiert und anschliessend mittels Mitteldruck-Flüssigchromatographie

(MPLC) aufgetrennt. Als stationäre Phase zur Chromatographie wurde Sephadex LH-20 eingesetzt. Das Monitoring der Fraktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (DC). Die Fraktionen wurden anschliessend entsprechend vereinigt und eingeeengt.

Der Presssaft, sowie 3 Fraktionen davon wurden mittels Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) aufgetrennt. Anhand der Diodenarray-UV-Spektren (DAD-UV) wurden einzelne Peaks der Fingerprint-Profile den jeweiligen Substanzklassen (Flavonoide, Bufadienolidderivate oder Zimtsäuren) zugeordnet.

Bevor mittels Massenspektrometrie (HPLC-MS) versucht wurde, einzelne Peaks aufgrund ihrer Massenspektren Stoffen zuzuordnen, wurde eine Literatursuche zur Bestimmung der bereits in *Bryophyllum pinnatum* bekannten Inhaltsstoffe durchgeführt.

2 Einleitung

Vorzeitige Wehentätigkeit und die mit ihr eng verbundene drohende Frühgeburt stellen die grössten Probleme der modernen Geburtshilfe dar. Oft sind vorzeitige Wehen der Auslöser für eine Frühgeburt.

2.1 Frühgeburt

Die Frühgeburt ist als Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) post menstruationem (≤ 37.0 SSW) bzw. als eine Tragzeit von weniger als 259 Tagen post menstruationem definiert (1).

Die neugeborenen Kinder werden nach Schwangerschaftsalter und Gewicht klassiert:

Schwangerschaftsalter (Wochen)

Frühgeburt	$>32.0 - \leq 37.0$
Frühe Frühgeburt	$>28.0 - \leq 32.0$
Sehr frühe Frühgeburt	$>25.0 - \leq 28.0$
Frühgeburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit	≤ 25.0

(2).

Gewicht (g)

Untergewichtiges Neugeborenes (Low Birth Weight, LBW)	< 2500
Sehr untergewichtiges Neugeborenes (Very Low Birth Weight, VLBW)	< 1500
Extrem untergewichtiges Neugeborenes (Extremely Low Birth Weight, ELBW)	< 1000

(3)

Die Überlebenschancen der Frühgeborenen nehmen mit zunehmendem Gestationsalter und zunehmendem Geburtsgewicht zu.

2.1.1 Frühgeburtenrate

In den westlichen Ländern beträgt die Frühgeburtenrate 5-10%, in der Schweiz derzeit 9%. Davon werden 1-2% der Kinder vor der 32. SSW und 0.2% vor der 28. SSW (bzw. mit einem Kindsgewicht <1000 g) geboren, also dann, wenn die perinatale Morbidität und Mortalität besonders gross sind. Diese Zahl bleibt trotz grosser Bemühungen in den westlichen Nationen konstant. Eine Erklärung dafür basiert unter anderem auf der Zunahme der artifiziellen Schwangerschaften, die per se und in ihrer Methodik mit einer erhöhten Rate von Mehrlingsschwangerschaften verbunden sind (4).

2.1.2 Risikofaktoren

Diverse mütterliche und fetale Risikofaktoren bringen ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko mit sich. Für einige der folgenden Risikofaktoren gibt es bereits Therapieoptionen:

Der wichtigste Risikofaktor ist das Alter der Frau. Ist die Schwangere jünger als 18 Jahre oder älter als 40 Jahre, ist das Risiko für eine Frühgeburt erhöht. Ebenso bilden Mehrlingsschwangerschaft, Zervixinsuffizienz, Uterusanomalien, Plazentalokalisations- und -durchblutungsstörungen, sowie Plazenta prävia, rezidivierende Blutungen während der aktuellen Schwangerschaft, Präeklampsie, Polyhydramnion und HELLP Risikofaktoren für eine Frühgeburt.

Besteht bei einer Patientin bereits eine positive Frühgeburtenanamnese, ist diese ein Risikofaktor für weitere Frühgeburten. Bereits nach einer Frühgeburt beträgt das Wiederholungsrisiko 20%.

Eine eher seltene aber oft schwerwiegend verlaufende Erkrankung ist die Schwangerschaftscholestase, deren Ursachen unbekannt sind, die jedoch mit einem erheblichen Frühgeburtsrisiko und einer erhöhten Rate an intrauterinem fetalem Tod einhergeht.

Ein Risikofaktor sind ebenfalls vaginale Infektionen. Diese können aszendieren und führen häufig zu Zystitiden, Pyelonephritiden und vorzeitigem Blasensprung. Daher ist es wichtig, dass sie frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Sehr verbreitete Risikofaktoren sind die Anämie in der Schwangerschaft, sowie Drogen- und Nikotinabusus, welche erhebliche Schäden verursachen können.

Auch Fehlfunktionen der Schilddrüse führen zu einer erhöhten Frühgeburtsrate, wobei eine Hyperthyreose meist auf einen Morbus Basedow zurückzuführen ist und eine autoantikörperbedingte Genese hat.

Die häufigste Ursache für eine Hypothyreose ist eine Autoimmunthyreoiditis (M. Hashimoto). Auch diese führt zu einer erhöhten Frühgeburtsrate.

Ca. 1% aller Schwangeren hat eine vorbestehende Herzerkrankung. Je nach Schweregrad der mütterlichen Erkrankung steigt das Risiko der chronischen Mangelversorgung und damit der intrauterinen Wachstumsretardierung und der Frühgeburt.

Bei Asthmatikerinnen mit schlecht eingestellter Medikation ist die Frühgeburtsrate erhöht.

Untergewicht der Schwangeren, niedriger sozio-ökonomischer Status der Frau oder systemische Erkrankungen der Mutter und ihre Folgen können ebenfalls zu vorzeitiger Wehentätigkeit und einer Frühgeburt des Kindes führen.

Wie in Tabelle 1 ersichtlich ist, gibt es viele mögliche Komplikationen und trotz jahrelanger Bemühungen sind fast keine befriedigenden Therapiemöglichkeiten vorhanden. Die bisher eingeführten Screeningtests bieten keine effiziente Prophylaxe. Einzig auf den Risikofaktor Mehrlingsschwangerschaft kann in der Sterilitätsbehandlung Einfluss genommen werden. Als Therapieoption bleibt meist nur die Tertiärprophylaxe Tokolyse mit Lungenreifungsinduktion (LRI) sowie die Verlegung in ein Perinatalzentrum (3).

Tabelle 1. Risikofaktoren für eine Frühgeburt

Maternal
Alter
Positive Frühgeburtsanamnese
Mehrlingsschwangerschaft
Zervixinsuffizienz
Uterusanomalien
Plazentalokalisations- und -durchblutungsstörungen
Polyhydramnion
Schwangerschaftscholestase
Vaginale Infekte
Zystitis und Pyelonephritis
Anämie
Drogenabusus (Nikotin u. a.)
Hyperthyreose und Hypothyreose
Vorbestehende Herzerkrankungen
Asthma
Fetal
Fehlbildungen mit Hydramnion

2.1.3 Probleme des frühgeborenen Kindes

Die häufigsten gesundheitlichen Probleme, unter denen Frühgeborene leiden, sind pulmonale Komplikationen, zerebrale Probleme sowie intraventrikuläre Blutungen, Herz-Kreislauf-Probleme, Sepsis und Sehstörungen. Daraus können auch Langzeitschäden hervorgehen.

2.2 Beurteilung der drohenden Frühgeburt

2.2.1 Myometrium

Der Uterus ist ein Hohlorgan und besteht aus drei Schichten. Von aussen nach innen sind dies der Peritonealüberzug (Perimetrium), der Wandanteil aus glatter Muskulatur (Myometrium) und die Schleimhaut (Endometrium). Den Hauptteil der Uteruswand bildet das Myometrium, das aus Bündeln spiraling angeordneter glatter Muskelzellen aufgebaut ist. Es ist im Bereich des Fundus und des oberen Korpusabschnittes stark ausgeprägt.

Der gravide Uterus nimmt dem Wachstum des Feten entsprechend stark an Grösse zu. Hierbei nehmen Zahl und Grösse der glatten Muskelzellen zu und das Gewicht der Gebärmutter steigt dabei von ca. 60 g auf ca. 1 kg an (5).

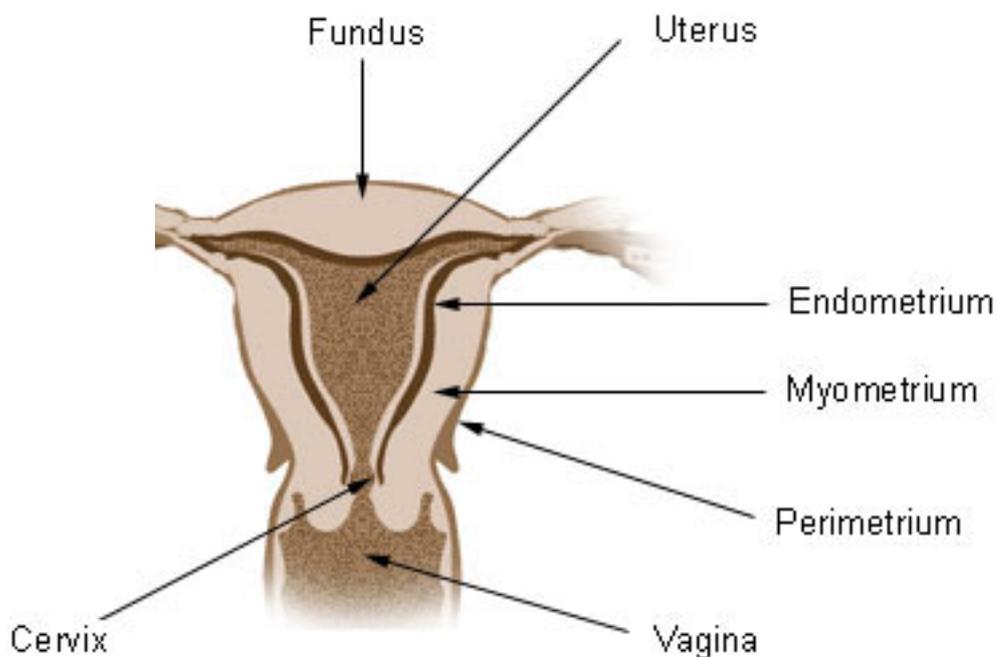


Abb. 1. Schematisches Bild eines humanen Uterus mit den verschiedenen Wandschichten Perimetrium, Myometrium und Endometrium.

2.2.2 Wehen

Uterine Kontraktionen lassen sich mittels Kardiotokographie (CTG) aufzeichnen. Für die Aufzeichnung von Amplitude und Fläche der Kontraktionen sind einige äussere Bedingungen wie Straffheit des mit der Elektrode verbundenen Gurtes, Dicke der Bauchdecke (Fettgewebe), Position der Schwangeren (Lage), körperliche Aktivität, aber auch individuelle Faktoren wie u.a. der Kreislauf der Schwangeren oder Fieber verantwortlich (2). Das CTG erlaubt keine Aussage über die Schwere (Kraft) der Kontraktionen, hingegen schon über deren Häufigkeit (Frequenz).

Von Wehen spricht man, wenn schmerzhafte, palpable, länger als 30 Sekunden dauernde und häufiger als 3 Mal pro 30 Minuten auftretende uterine Kontraktionen vorhanden sind und damit eine Zervixverkürzung und/oder -eröffnung erreicht wird bzw. verbunden ist (6). Uterine Kontraktionen ohne Zervixeinwirkung sind keine Wehen. Um herauszufinden, ob es sich um Wehen handelt oder nicht, bedarf es demnach der Beurteilung des Zervixzustandes. Die Zervix kann digital oder, in jedem Fall besser, sonographisch (Vaginalultraschall) beurteilt werden (2).

Wehen, die sich vor 37.0 SSW manifestieren, sind vorzeitige Wehen und bedeuten eine drohende Frühgeburt. Eine Untersuchung des Zervixzustandes hilft, das Risiko einer Frühgeburt abzuschätzen. Mit zunehmender Zervixverkürzung steigt das Frühgeburtenrisiko (7). Eine Zervixlänge von <25 mm gilt vor der 32. SSW als verkürzt.

2.2.3 Blasensprung

Mittels eines Festphasen-Immunoassays (QuikCheck® Ffn, CYTYC, Lausanne, Schweiz), wird die Anwesenheit von fetalem Fibronectin an der Zervix ausgeschlossen. Dieser Test hat einen hohen negativen aber einen tiefen positiven Prädiktwert, wonach bei einem negativen Testergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Geburt innerhalb der folgenden 14 Tage ausgeschlossen werden kann (8).

2.2.4 Vaginale Infektion

Da vaginale Infektionen aszendieren und damit eine Frühgeburt auslösen können, müssen sie ausgeschlossen bzw. therapiert werden. Dazu wird das Vaginalmilieu nativ und mikrobiologisch untersucht.

2.2.5 Fetus

Der Zustand des Feten (Fehlbildungen u.a.) und die Anzahl der Feten werden mittels Dopplersonographie bestimmt.

2.3 Tokolytika

2.3.1 β -Sympathomimetika

Ihre uterusrelaxierende Wirkung wird über myometriale, membranständige, β -adrenerge Rezeptoren vermittelt. In Europa verwendete Arzneistoffe dieser Gruppe sind Fenoterol (Partusisten[®], in der Schweiz ausser Handel) und Hexoprenalin (Gynipral[®]).

Wirksamkeit und Sicherheit der β -Sympathomimetika ist mit randomisierten und (da früher noch möglich) sogar placebokontrollierten Studien nachgewiesen (9). Beschriebene Nebenwirkungen für die Mutter sind Palpitationen, Tremor, Übelkeit, Kopfschmerzen und Thoraxschmerzen.

Zu den schweren maternalen Nebenwirkungen gehören Herzrhythmusstörungen und Lungenödeme (10). Prädisponierende Faktoren sind unkontrollierte übermässige Hydratation, gleichzeitige Präeklampsie oder LRI, Bluttransfusion, Mehrlingsschwangerschaften und maternale Herzerkrankungen. Die Substanzen dieser Arzneistoffgruppe wirken diabetogen (11). Da β -Sympathomimetika die Plazentaschranke passieren, sind die Nebenwirkungen für den Feten vergleichbar mit denen der Mutter.

Die Kontraindikationen ergeben sich aus den Nebenwirkungen: Maternale Herzerkrankungen, Hypertonie, Hyperthyreose und schwere Anämie. Eine relative Kontraindikation besteht bei Diabetes der Mutter.

2.3.2 Oxytozinrezeptorantagonisten

Atosiban (Tractocile®) ist ein kompetitiver, nicht selektiver Antagonist des Oxytozin- und des Arginin-Vasopressin-Rezeptors und unterdrückt deshalb oxytozininduzierte Kontraktionen. Die Wirksamkeit der Oxytozinrezeptorantagonisten ist in randomisierten Studien nachgewiesen (12, 13).

Die Food and Drug Administration (FDA) hat die Zulassung von Atosiban in den USA jedoch abgelehnt, da sich in einer Studie ein Trend zu einer höheren Rate an neonataler Sterblichkeit in der Atosibangruppe ergab (14).

Nebenwirkungen für die Mutter sind Palpitationen, Tachykardie, Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen, wobei diese aber nicht häufiger sind als jene der Placebogruppe. Schwerere Nebenwirkungen wurden unter Therapie ausschliesslich mit Atosiban bisher nicht beschrieben.

Kontraindiziert ist Atosiban nur bei bekannter Überempfindlichkeit. Eine Therapie mit dem Oxytozinrezeptorantagonisten ist jedoch sehr kostenintensiv (in der Schweiz: 1000 CHF pro Behandlungszyklus).

2.3.3 Kalzium-Antagonisten

Die Kalzium-Antagonisten werden hier etwas ausführlicher erklärt, da sie später Teil der klinischen Studie sind.

Wirkungsmechanismus

Der Kalzium-Antagonist Nifedipin (Adalat®) blockiert direkt den Influx und fördert den Efflux von Kalziumionen durch die Zellmembran. Er blockiert zudem die Freisetzung von intrazellulärem Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER). Die daraus resultierende Abnahme von intrazellulärem, freiem Kalzium führt zur Hemmung der Phosphorylierung des Enzyms Myosinkinase und letztlich zu einer Hemmung der Kontraktilität. Diese Wirkungen kommen zum Tragen in der Herzmuskelzelle, in den

glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefäße sowie bei höheren Dosen in den Zellen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems. Nifedipin wirkt daher antihypertensiv und antianginös. Der gleiche Mechanismus wirkt auch in der glatten Muskelzelle des Uterus, weshalb Nifedipin in der Schwangerschaft als effizientes Tokolytikum verwendet wird (15).

Anwendung als Tokolytikum

Weltweit ist nur die Indikation mit den Wirkungen am Herzen bzw. an den Gefäßen registriert. Die Tokolyse mit Nifedipin wird im sogenannten off-label-use durchgeführt. Trotzdem wird Nifedipin in Europa und in den USA als Tokolytikum aufgeführt und sogar empfohlen. In den „Recommendations on preterm labor“ des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) wird kein first-line-Tokolytikum aufgeführt. Die American Academy of Family Physicians gibt eine Liste der erhältlichen Tokolytika heraus und nennt dabei ohne Einschränkungen auch Nifedipin (16). Die World Health Organisation (WHO) empfiehlt in ihrer Reproductive Health Library (RHL) Kalziumantagonisten als first-line-Tokolytika in Entwicklungsländern (17).

Es existieren mehrere randomisierte Untersuchungen zur Therapie vorzeitiger Wehen mit Nifedipin vs. andere Tokolytika (v. a. Ritodrin). In einer Metaanalyse, die 12 solcher Studien umfasst (18), wurden Kalziumantagonisten im Vergleich zu β -Sympathomimetika als günstig eingestuft. In ihrer Metaanalyse von 2001 kommen Tsatsaris et al. zum Schluss, dass, unter Berücksichtigung des neonatalen Outcomes, Nifedipin effektiver sei als β -Sympathomimetika und deshalb als first-line-Tokolytikum gewählt werden sollte (19). Die im BJOG 2003 erschienene Metaanalyse von Nifedipin versus Atosiban zeigt gar eine höhere Effektivität von Nifedipin vs. Atosiban bei vorzeitiger Wehentätigkeit (20). Untersuchungen zur tokolytischen Wirksamkeit von Nifedipin vs. Placebo fehlen und werden aufgrund der fehlenden ethischen Grundlage wohl kaum je durchgeführt (15).

Dosierung

Ein von Papatsonis et al. 1997 propagiertes Dosierungsschema legt innerhalb der ersten Stunde 40 mg Nifedipin als Kaukapseln vor und im Anschluss daran eine Erhaltungsdosis von bis max. 160 mg Nifedipin/Tag in Form von slow-release-Tabletten (Adalat[®] CR) (21). In zwei Studien wurden unerwünschte Nebenwirkungen

vorwiegend in der Aufsättigungsphase beobachtet (22, 23). Es ist zu erwägen, ob in Zukunft die Aufsättigung weggelassen oder deren Dosierung reduziert werden soll. In denselben Studien zeigte eine Erhaltungsdosis mit dem langwirksamen Präparat Adalat® CR in einer Dosis von 90 mg/Tag (alle 12 Stunden einmal 30 mg bzw. 60 mg im Wechsel) eine sehr gute Verträglichkeit und eine gute tokolytische Wirksamkeit (22, 23). Ebenso konnte in keinem Fall beim Feten oder Neugeborenen unter diesen Dosen bzw. den resultierenden Blutspiegeln von Nifedipin unerwünschte Wirkungen festgestellt werden. Diese Dosierungen können somit als tokolytische Tagesdosis empfohlen werden (15).

Unerwünschte Wirkungen (UAW) bei der Tokolyse

Die maternalen UAW entsprechen der antihypertensiven Wirkung von Nifedipin, welches den mittleren arteriellen Blutdruck durch eine Relaxation der glatten Muskeln der Arteriolen senkt. Dies kann einen Anstieg der Herzfrequenz zur Folge haben. Die Blutdrucksenkung ist dosisabhängig und vor allem in der Aufsättigungsphase zu beobachten (22). Diese UAW sind bei normotensiven Patientinnen grundsätzlich geringer als bei hypertensiven (24) und weitaus weniger schwerwiegend als die Nebenwirkungen unter β -Sympathomimetika (25). Es können dosisabhängig auch Übelkeit, Flush, Kopfschmerz und Palpitationen auftreten.

Aus den bisher publizierten Studien ergeben sich keine Hinweise für eine teratogene Potenz oder eine bedeutsame Einschränkung der uteroplazentaren Perfusion (26). In einer Kasuistik wurde eine schwere maternale Hypotonie mit konstruktivem Tod des Feten beschrieben, nachdem Nifedipin gekaut worden war und der Wirkstoff dadurch sehr rasch verfügbar wurde.

Kontraindiziert ist Nifedipin bei Hypersensitivität, linksventrikulärer Dysfunktion, koronarer Herzerkrankung, kongestiven Herzfehlern oder Hypotonie der Mutter.

2.3.4 Magnesium

Magnesium ist für den Menschen ein Spurenelement und wird normalerweise durch die tägliche Nahrung in Mengen von 10-20 mmol/d aufgenommen. Es wirkt als Kofaktor vieler Enzyme. In der Herzmuskelzelle und der uterinen glatten Muskelzelle sind diese Enzyme ATPasen, die für den Kalziumausstrom aus dem Zytosol sorgen und die als Substrat Magnesium komplex an Adenosin 5'-triphosphat (ATP)

gebunden (MG-ATP) benötigen. Magnesiumsalze werden daher therapeutisch und prophylaktisch zur Tokolyse und bei diversen schwangerschaftsinduzierten Hypertonieformen wie Präeklampsie eingesetzt.

Zur oralen Anwendung eignen sich die resorbierbaren Salze organischer Säuren wie Magnesiumzitrat, -aspartat, -chlorid oder -laktat.

Zur intravenösen (i.v.) Gabe wird vorwiegend Magnesiumsulfat verwendet. Tokolytisch wirksam wird Magnesium in einer Plasmakonzentration von 1.5 mmol/l, was 4 mmol Magnesium pro Stunde entspricht (27). Wie prospektive Studien gezeigt haben, erhöht die Therapie mit Magnesium das Gestationsalter nicht stärker als eine Therapie mit dem β -Sympathomimetikum Ritodrin (28). Als Nebenwirkungen der Magnesiumtherapie sind Bradykardie, Vasodilatation mit Blutdruckabfall, Schwindel und Übelkeit zu erwarten. In höheren Dosen ist sogar mit steigender Atemdepression und Arrhythmien zu rechnen, weshalb diese Therapie ein Dauermonitoring der Mutter und insbesondere der mütterlichen Atemfrequenz verlangt. Nebenwirkungen für den Feten sind vor allem die Erhöhung der kindlichen Mortalität wenn sehr hohe Dosen angewendet werden (29). In niedrigerer Dosierung (kumulativ max. 28 g Magnesiumsulfat) zeigte der „Australasian collaborative trial of Magnesium sulphate“ allerdings einen neuroprotektiven Effekt von Magnesiumsulfat auf das fetale Zentralnervensystem, ohne die kindliche Mortalität signifikant zu beeinflussen (30). Kontraindikationen für die i.v.-Anwendung von Magnesium sind Myasthenia gravis und kongenitaler AV-Block, wobei renale Erkrankungen und Zustand nach Myokardinfarkt der Mutter als relative Kontraindikationen gelten (3, 31).

2.3.5 Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR)

NSAR, wie zum Beispiel Indomethacin (Indocid[®]), werden in speziellen Fällen als orale Tokolytika angewandt. NSAR inhibieren Cyclooxygenaseenzyme, die für die Synthese von Prostaglandinen verantwortlich sind. Ihre Wirksamkeit gegenüber Placebo ist nachgewiesen (32). Die beobachteten Nebenwirkungen sind unter Beachtung der Kontraindikationen und bei kurzer Behandlungsdauer für die Mutter gering, bei den Feten kann es zur intermittierenden fetalen Oligurie führen.

Bei einer Anwendung >48 Std. sind persistierende fetale Anurie, renale mikrozystische Läsionen und neonatale Todesfälle beschrieben. Bei Applikation von Indomethacin über mehr als 48 Std. nach 32 SSW muss in 20-50% der Fälle mit

einer Konstriktion bzw. einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli gerechnet werden (33). Ebenso wurde eine Erhöhung des Risikos für eine nekrotisierende Enterokolitis als weitere fetale bzw. neonatale Komplikation beobachtet (34).

Kontraindiziert sind NSAR bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Magen-Darm-Ulcera, medikamenteninduziertem Asthma, hämatologischen, renalen oder hepatischen Dysfunktionen.

2.3.6 NO-Donatoren

Nitroglycerin wirkt als Stickstoffmonoxid-Donator (NO-Donator) und führt zu Muskelrelaxation (35). Momentan ist diese transdermale Möglichkeit der Tokolyse noch nicht zugelassen. Eine Aussage bezüglich Wirksamkeit gegenüber Placebo ist noch nicht möglich, es gibt aber bereits wenige Daten, die auf diese neue, nebenwirkungsärmere Therapiemöglichkeit hoffen lassen (36). Die Nebenwirkungen sind gering bis mittel. Als Nebenwirkungen werden erhebliche Kopfschmerzen und (ähnlich wie bei Nifedipin) die Gefahr der arteriellen Hypotension beschrieben. Ob und in welchem Mass fetale Nebenwirkungen auftreten, ist noch nicht bekannt.

NO-Donatoren sind kontraindiziert bei bestehender Migräne, ausgeprägter Hypotonie, orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen und maternalen Herzerkrankungen.

2.4 Fetale Lungenreifungsinduktion

Während der Tokolyse vor der 34. SSW wird den Schwangeren am UniversitätsSpital Zürich meist routinemässig ein Zyklus des Glucokortikoids Betamethasonacetat (2 Mal 12 mg i.v. im Abstand von 24 Std.) verabreicht, um die Reifung der fetalen Lungen zu induzieren. Damit wird ein signifikant verbessertes neonatales Outcome bewirkt, mit Verringerung des Risikos für Atemnotsyndrom, neonatalen Tod und intraventrikuläre Hirnblutung (6).

Nach 34.0 SSW werden Geburtsbestrebungen nicht mehr aufgehalten, da die kindliche Prognose gut ist.

2.5 *Bryophyllum pinnatum*

Bryophyllum pinnatum wurde als phytotherapeutisches Tokolytikum bisher beinahe ausschliesslich in Kliniken mit anthroposophisch erweiterter Medizin verwendet. Verabreicht wird ein wässriger Auszug von *Bryophyllum pinnatum*-Blättern als 5%ige Verdünnung zur i.v.-Anwendung (Ampullen 5% zu 10 ml, Weleda AG, Arlesheim, Schweiz) oder der Presssaft in einem 50%igen Laktosegranulat zur oralen Gabe (Kautabletten, Weleda). Daneben stehen zur oralen Applikation auch der alkoholische Auszug als 33%ige Tropfen (Urtinktur 33%, Weleda) und die Rh Dilution (Weleda) zur Verfügung. Diese Arzneimittel sind Phytotherapeutika und werden nach anthroposophischen Verfahren hergestellt. Gemäss anthroposophischer Menschenkenntnis wird mit diesen Arzneimitteln die Gesundheit gefördert und nicht primär die Krankheit bekämpft. Ältere und neuere klinische Beobachtungen zur i.v.- und oralen Anwendung zur Tokolyse bestätigen eine gute Wirksamkeit und eine hohe Verträglichkeit (37-39). In einer *in-vitro*-Untersuchung wurde zudem der relaxierende Effekt von *Bryophyllum pinnatum* (wässriger Auszug) vs. Fenoterol sowohl auf spontane als auch auf mit Oxytozin stimulierte Kontraktionen bestätigt (25). Auch der Vergleich zwischen der tokolytischen Wirksamkeit von *Bryophyllum pinnatum*-Präparaten und β -Sympathomimetika bei einer neueren retrospektiven Untersuchung zeigte, dass *Bryophyllum pinnatum* bei vergleichbarer Wirksamkeit erheblich weniger Nebenwirkungen hervorruft (40).

2.5.1 Geschichte

Die ursprünglich in Madagaskar beheimatete Spezies *Bryophyllum pinnatum* ist seit gut 200 Jahren in Europa bekannt und dokumentiert. Die Pflanze wurde 1786 zum ersten Mal in der „Encyclopédie méthodique“ erwähnt. Der französische Naturforscher Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) hat die Pflanze als schmerzlindernd, wundheilend und erfrischend bezeichnet.

Johann Wolfgang von Goethe erwähnte *Bryophyllum* zum ersten Mal am 28. Oktober 1818 in seinem Tagebuch. „Vorwärts und rückwärts ist die Pflanze immer nur Blatt“,

schrieb Goethe über die Pflanze, in der er eine Illustration seiner Idee der Urpflanze sah.

Er zog sich aus den Brutknospen viele Generationen von *Bryophyllum* heran. Weil er sich so intensiv mit *Bryophyllum* beschäftigt hat, wird sie zu Ehren des Dichtersfürsten und Botanikers oft als Goethepflanze bezeichnet (41).

In der anthroposophisch erweiterten Medizin taucht *Bryophyllum* im Jahr 1921 erstmals auf. Rudolf Steiner empfahl sie für die Behandlung von Hysterie (42).

Aufgrund seiner beruhigenden Wirkung wird *Bryophyllum* auch als pflanzliches Valium bezeichnet und kommt als Mittel bei Unruhezuständen aller Art, Einschlafstörungen und bei hyperkinetischen Kindern zur Anwendung. Daneben wird die Pflanze aber auch als Zusatz in entzündungshemmenden Crèmes verwendet.

Seit 1970 wird *Bryophyllum pinnatum* in Krankenhäusern mit anthroposophisch erweiterter Medizin routinemässig zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit verwendet. Federführend dabei wirkte der damals am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke (Deutschland) amtierende Chefarzt der Klinik für Geburtshilfe, Dr. Werner Hassauer (37).

In einer retrospektiven klinischen Studie wurde 1979 bis 1984 die Wirkung von *Bryophyllum pinnatum* mit derjenigen des konventionellen Wehenhemmers Fenoterol verglichen. Im Vergleich mit der Fachliteratur über Fenoterol zeigte die Behandlung mit *Bryophyllum pinnatum* ein vergleichbar gutes Resultat und es wurden bisher keine subjektiven oder objektiven Nebenwirkungen dokumentiert (39).

In einer weiteren retrospektiven Studie wurden mit *Bryophyllum* behandelte Patientinnen der anthroposophischen Kliniken Paracelsus-Spital Richterswil, Filderklinik Stuttgart und Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke mit Patientinnen verglichen, die im UniversitätsSpital Zürich eine konventionelle Therapie mit synthetischen β -Sympathomimetika bekommen hatten. Dafür wurden 67 Paare von schwangeren Frauen gebildet, die wegen frühzeitiger Wehentätigkeit behandelt wurden und die sich bezüglich Alter der Patientin und des Ungeborenen, Anzahl bisheriger Kinder und Schwangerschaften, Muttermunddilatation, Kontraktionsfrequenz, vorzeitigem Blasensprung und anderer relevanter Faktoren nicht signifikant unterschieden. Dabei waren Verlängerung der Schwangerschaft, Alter der Neugeborenen bei Geburt und die Anzahl Spitalaufenthaltsstage vor und nach der Geburt sehr ähnlich. Der Gesundheitszustand der Neugeborenen war in der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe gleich oder besser. Eindeutig geringer war in der

Bryophyllum pinnatum-Gruppe die Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen. Zu berücksichtigen sind bei diesen Ergebnissen allerdings die verschiedenen Konzepte, mit denen die Patientinnen behandelt wurden und die sozioökonomisch unterschiedlichen Voraussetzungen der Patientinnen (40).

In einer *in-vitro*-Studie wurde *Bryophyllum pinnatum* im Vergleich zu einem herkömmlichen β -Sympathomimetikum (Fenoterol) an humaner Uterusmuskulatur getestet. Der Effekt von *Bryophyllum pinnatum* bzw. Fenoterol wurde innerhalb eines breiten Konzentrationsbereichs sowohl auf spontane, als auch auf oxytozin-induzierte Kontraktionen untersucht. Bei Proben von 14 Patientinnen wurden mit *Bryophyllum pinnatum* spontane Kontraktionen konzentrationsabhängig gehemmt. Die *in-vitro* erhobenen Daten rechtfertigen weitere *in-vivo*- und *in-vitro*-Experimente mit grösseren Kollektiven (25).

In Europa werden *Bryophyllum pinnatum*-Präparationen weiterhin praktisch exklusiv in der anthroposophischen Medizin verwendet (41, 43).

2.5.2 Anthroposophische Charakterisierung

Im anthroposophischen Fachterminus wird die Wirkung der Pflanze so erklärt (41): Das Astralische (d.h. der Blütenbereich) ist bei *Bryophyllum* mit dem Ätherischen (d.h. dem Blattbereich) verwoben. Deshalb kommt es da zur Anwendung, wo der zu starken Trennung von Ätherleib (physiologisch) und Astralleib (seelisch) entgegengewirkt werden muss.

Bryophyllum pinnatum hat die seltene Fähigkeit, aus den Kerben eines zu Boden gefallenen Blattes Brutknospen zu treiben, die sich nach einiger Zeit vom Mutterblatt lösen und zu neuen Pflanzen heranwachsen können (= vegetative Vermehrung). Kurz vor der Blüte kann dieser Vorgang auch schon an der Pflanze selber stattfinden. Fast aus jedem Teil der Pflanze kann sich unter günstigen Bedingungen eine neue Pflanze bilden. Damit nimmt *Bryophyllum pinnatum* schon im Blattbereich die Art der Reproduktion voraus, die andere Pflanzen erst in der Frucht- und Samenbildung entwickeln. Im Blatt finden sich leicht rötlich-violette Muster, die durch Anthocyane gebildet werden, eine Farbstanz, die normalerweise in Blüten vorkommt. Daran und an der Tatsache, dass *Bryophyllum pinnatum* nur sehr selten und unter speziellen Bedingungen blüht, kann man erkennen, dass die Blütenbildungstendenz in den Blattbereich verschoben ist.

Die kleinen Pflänzchen am Blattrand haben dagegen samenartigen Charakter. Das Blatt enthält in sich selbst eigentlich die ganze Pflanze, wenn auch nur andeutungsweise sichtbar (44).

Mit der verfrühten Reproduktionskraft geht das verzögerte Element des embryonal Ungestalteten, die Quellkraft des Sprosses bewahrende Sukkulenz und die entsprechend kaum metamorphosenhaft fortschreitende Blattform einher. Durch diese eigenartige Verbindung im mittleren Blattbereich von ausgeprägten keimhaften Vitalkräften mit den sich abschliessenden und neuveranlagenden Reproduktionskräften weist die Pflanze Eigenschaften auf, die therapeutisch genutzt werden können.

Was sich als Naturprozess in dieser Verbindung ausdrückt, hat seine Entsprechung zu pathologisch seelisch-geistigen Prozessen im Menschen, die unbeherrschte Stoffwechselprozesse in der unteren Organisation bedingen. Wenn Kräfte des Stoffwechsel-Gliedmassensystems nicht vom ganzen Organismus ergriffen und verwandelt werden, sondern sich als verselbständigte Willens- und Phantasiekräfte als Hyperaktivitäts- und Entzündungsprozesse manifestieren, dann kann *Bryophyllum pinnatum* diesem Krankheitsprozess entgegen wirken. Die Pflanze übernimmt für das zu starke Selbständigwerden von Bildekräften gleichsam den Krankheitsprozess im unteren Stoffwechselbereich des Menschen, so dass eine Entlastung der gestörten Kräftebereiche erreicht wird und der Organismus insgesamt wieder sein normales Gleichgewicht findet.

Als Pflanzenpräparat, vor allem als Blattpräparat spricht *Bryophyllum pinnatum* besonders den Seelenleib der rhythmischen Organisation an, wodurch dieser in seiner Durchdringung und vollen Eingliederung der Stoffwechselprozesse gefördert werden kann (44).

2.5.3 Botanik

Botanische Einordnung

Der Name der unscheinbaren Pflanze *Bryophyllum pinnatum* bedeutet bryo = ich keime und phyllum = Blatt. *Bryophyllum pinnatum* gehört in die Ordnung Saxifragales, zur Familie der Crassulaceae (Dickblattgewächse), in die Gattung der

Kalanchoë, zur Sektion *Bryophyllum*. Als Synonyme des Namens *Bryophyllum pinnatum* fungieren folgende Namen:

- *Kalanchoë pinnata* (Lamarck) Persoon
- *Crassula pinnata* (Linné) 1782
- *Cotyledon pinnata* (Lamarck) 1786
- *Vereia pinnata* (Lamarck) Sprengel 1825
- *Bryophyllum pinnatum* (Lamarck) Oken 1841
- *Bryophyllum calycinum* (Salisburg) 1805
- *Cotyledon calycina* (Salisburg) Roth 1821

(45).

In unseren Breitengraden ist etwa die Hauswurz (*Sempervivum*) ein Vertreter der Crassulaceae. Andere deutsche Namen für *Bryophyllum pinnatum* sind: Brutblatt, Keimzumpfe, Triebpflanze, Sprossblatt, Lebenszweig oder Kindlipflanze.

Natürlich kommen verschiedene *Bryophyllum*-Arten in Madagaskar, im tropischen Afrika, gemäßigten Asien, Australien, Neuseeland, Westindien, Makronesien, Galapagos, Melanesien, Polynesien und Hawaii vor, wobei jeweils verschiedene Arten der Gattung vertreten sind (46, 47). Sie werden dort von der einheimischen Bevölkerung seit langer Zeit traditionell als Arzneidroge gegen allerlei Beschwerden wie Wunden, Insektenbisse, Furunkel und Prellungen eingesetzt (25, 48).

Crassulacean acid metabolism (CAM)

Bryophyllum pinnatum besitzt den für die Familie der Crassulaceae typischen Crassulacean acid metabolism, was die Bezeichnung für den einzigartigen diurnalen Säurerhythmus ist und eine Variante des C₄-Dicarbonsäureweges darstellt (49). Die Pflanzen speichern nachts bei geöffneten Stomata CO₂ in Form von Malat, um es tagsüber wieder freizusetzen und in Ribulose-1,5-bisphosphat einzubauen. So können diese Pflanzen am Tag trotz geschlossener Spaltöffnungen Photosynthese betreiben (50).

Bekannte Inhaltsstoffe

Diverse Inhaltsstoffe von *Bryophyllum pinnatum* sind bereits bekannt und wurden zum Teil schon isoliert: Flavonoide (51, 52) und deren Glykoside, denen vor allem eine antiparasitische Wirkung zugesagt wird (53-56). Über die enthaltenen Phenole berichten Gaiind et al. (57), ebenso beschrieben sind organische Säuren (58).

Die Inhaltsstoffe mit dem vermutlich höchsten toxikologischen Potenzial sind jedoch die beschriebenen Bufadienolide (59). Diese haben am C-17 des Pregnangerüsts den ungesättigten 6-gliedrigen Lactonring, der die Herzwirksamkeit ausmacht. Nach dem Genuss der Blüten von *Bryophyllum pinnatum* (-Mazerat) zeigten Kälber nebst einer Wirkung am Herzen eine Lähmung der Kaumuskulatur. Yamagishi et al. und Supratman et al. isolierten und identifizierten diverse Bufadienolide aus *Bryophyllum pinnatum* (60, 61).

2.5.4 Therapeutische Anwendungen in der anthroposophischen Medizin

- Kindliche Hysterie
- Erethismus
- Logorrhoe
- Somnolie
- Nervöse Entzugserscheinungen
- Obstipation
- Sexuelle Reizzustände
- Psychische Erregungszustände
- Unterbindung vorzeitiger Wehen

Gemäss der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis werden *Bryophyllum pinnatum*-Präparate angewendet bei Anfälligkeit für besondere Formen von funktionellen Störungen und bei rezidivierenden Entzündungen im Bereich des Stoffwechselsystems, bei vorzeitiger Wehentätigkeit, bei Schmerzzuständen bei vitaler Schwäche, bei Unruhe- und seelischen Ausnahmezuständen und dadurch bedingten Schlafstörungen (62).

Dosierung und Anwendungshäufigkeit variieren stark und werden in der Regel dem Einzelfall individuell angepasst. Die Entscheidung, ob in der Indikation der

vorzeitigen Wehentätigkeit eine orale Verabreichung in Frage kommt oder nicht, hängt natürlich primär von der Intensität der Wehen und vom Muttermundbefund ab. Normalerweise wird bei einer Pulverapplikation, die 50% Trituratio mit Laktose enthält, alle 2 Std. 1 Messerspitze eingenommen (bei akuten Wehen alle 30 Minuten, bis maximal 8 Messerspitzen täglich). Die Tabletten, die ein Granulat enthalten, welches aus 50% Presssaft an Laktose besteht, werden zerkaut (bis 8 Kautabletten täglich).

Bryophyllum pinnatum hat zudem eine leicht sedierende Komponente, welche die wehenhemmende Wirkung unterstützt.

2.6 Die glatte Muskulatur des Uterus

Die Muskulatur des Uterus ist, wie bei anderen Hohlorganen, aus glatten Muskelzellen aufgebaut. Das Membranpotenzial der glatten Muskulatur ist meist nicht stabil, sondern ändert sich rhythmisch mit niedriger Frequenz und Amplitude. Überschreitet die langsame Erregungswelle bei der Depolarisation ein bestimmtes Schwellenpotenzial, so werden Salven von Aktionspotenzialen ausgelöst, deren Anzahl und Frequenz umso höher ist, je ausgeprägter die spontane langsame Depolarisierung ist. Je mehr solcher Salven auftreten, desto länger hält die Kontraktion an. Eine Kontraktion wird schliesslich durch den Einstrom von Kalzium ausgelöst.

Die Muskelzellen depolarisieren spontan und die Erregung breitet sich über die gap-junctions über den ganzen Muskelverband aus. Kurz vor der Geburt erhöht sich die Anzahl der gap-junctions in der Uterusmuskulatur, um die Erregung des ganzen Organs zu ermöglichen (5, 63).

2.7 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf drei Schwerpunkte:

- 1. Klinische Wirksamkeit:** In einer klinischen Studie an schwangeren Akutpatientinnen soll gezeigt werden, wie und ob sich *Bryophyllum pinnatum* oral (Kautabletten *Bryophyllum* 50%, Weleda) als Alternative zu einer Standardtherapie (Nifedipin) bei vorzeitiger Wehentätigkeit eignet.
- 2. Pharmakologie:** *In-vitro*-Untersuchungen an Myometriumstreifen sollen die Wirkung des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum* und Fraktionen davon auf die humane Gebärmuttermuskulatur charakterisieren.
- 3. Analytik:** Der Presssaft von *Bryophyllum pinnatum*-Blättern soll chemisch-analytisch bezüglich Inhaltsstoffen und deren Charakterisierung untersucht werden. Es interessieren dabei v.a. die in der Literatur bereits beschriebenen Inhaltsstoffe Bufadienolide (59), Flavonoide (51), organische Säuren (58), Zucker, Alkane, Alkaloide, Wachse und Pektine.

3 Material und Methoden

3.1 Klinische Studie

Die klinische Studie wurde unter dem Titel „*Bryophyllum pinnatum* versus Nifedipin zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit“ an der Klinik für Geburtshilfe am UniversitätsSpital Zürich (USZ) durchgeführt.

3.1.1 Prüfung durch Ethikkommission; Notifizierung durch Arzneimittelbehörde (Swissmedic)

Patientinneninformation und Einwilligungserklärung, sowie Datenerhebungsbogen (Case Report Form, CRF), (Anhänge A, B, C) wurden der kantonalen Ethikkommission des Kantons Zürich (KEK) und der Swissmedic zur Notifizierung vorgelegt und von diesen genehmigt. Die im Zusammenhang mit der Swissmedic-Inspektion geforderten Adaptationen der Studienunterlagen (CRF, Anhang C) nach GCP-Konformität wurden ebenfalls der KEK und Swissmedic vorgelegt.

3.1.2 Patientinnenkollektiv

Gemäss Poweranalyse, die vor Beginn der Studie durchgeführt wurde, sollten 140 Patientinnen (70 pro Testpräparat) in die prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie aufgenommen werden. In die Studie wurden schwangere Frauen aufgenommen, für die alle folgenden **Einschlusskriterien** zutrafen:

- Einlingsschwangerschaft
- Aufnahme in den Gebärsaal zur stationären oder ambulanten Aufsättigung mit Nifedipin zur Tokolyse bei vorzeitigen Kontraktionen
- Gestationsalter <34+1 SSW
- Bishop-Score <5
- Negativer Fibronektintest

Schwangere, für die eines oder mehrere der folgenden **Ausschlusskriterien** zutrafen, wurden nicht für die Studie rekrutiert:

- Mehrlingsschwangerschaften
- Gestationsalter > 34.0 SSW
- Bishop-Score ≥ 5
- Positiver Fibronektintest
- Vaginale Blutung, die eine Tokolyse kontraindizierte
- Sonstige Kontraindikationen für Nifedipin
- Schwere, mit der Studienmedikation interferierende Erkrankung
- Drogenabusus
- Teilnahme an einer Prüfung von Medikamenten in den letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss

Patientinnen, die alle Einschlusskriterien erfüllten und alle Ausschlusskriterien nicht erfüllten wurden durch den behandelnden Arzt über die Hintergründe und die Durchführung der Studie aufgeklärt und nach dem Lesen der Patientinneninformation und der Beantwortung allfälliger Fragen gaben diese ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

3.1.3 Randomisierung

Die Kantonsapotheke Zürich hat die Patientinnen mit dem Randomisierungsprogramm Randlist Version 1.0 (DatInf GmbH, Tübingen, Deutschland) randomisiert. Die beiden Gruppen Nifedipin bzw. *Bryophyllum pinnatum* wurden jeweils zu Blöcken mit je zehn Patientinnen randomisiert.

3.1.4 Studienmedikation

Folgende Arzneimittel wurden für die klinische Studie verwendet:

Tabelle 2. Genaue Bezeichnungen und Chargen der Studienmedikation

Medikament	Charge
<i>Bryophyllum pinnatum</i> -Kautabletten 50% 170,6 mg (Succus ex <i>Bryophyllum</i>), (Weleda)	220708bs 220806bs 100909bs 260508bs
Nifedipin Mepha [®] 10 mg Kapseln	0850177 0650400 0950132
Adalat CR [®] 30 mg Bayer bzw. Adalat CR [®] 60 mg Bayer	100909as 220708as 260508as 220806as

Die Studie verglich die Testmedikation *Bryophyllum pinnatum*-50% Kautabletten (Weleda) mit der momentanen Standardmedikation Nifedipin (Nifedipin Mepha[®], Mepha Pharma AG, Aesch, Schweiz und Adalat CR[®], Bayer AG, Zürich, Schweiz) zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit am UniversitätsSpital Zürich (USZ). Eine Gruppe der Studienpatientinnen erhielt also in der ersten Behandlungsstunde jeweils 4 Kautabletten *Bryophyllum pinnatum* 50% alle 15 Minuten, dann alle 6 Stunden erneut 2 Kautabletten.

Die Patientinnen der anderen Gruppe erhielten Nifedipin Mepha[®]-Kapseln 10 mg (alle 15 Minuten eine Kapsel zum Zerbeißen) und 1.25 Std. nach Start eine Tablette Adalat CR[®] 60 mg. In der Folge wurden während 48 Stunden jeweils abwechslungsweise Adalat CR[®] 60 mg und Adalat CR[®] 30 mg alle 12 Std. eingenommen (= 90 mg/24 Std.).

Nach 49 Std. ab Start der Einnahme der Medikation wurde der Entscheid gefällt, wie die Patientin weiterbehandelt werden sollte.

Die Medikamente wurden in der Kantonsapotheke Zürich nach folgendem Schema (Tabelle 3) für jede Patientin verpackt:

Tabelle 3. Abpackschema der Medikamte für die *Bryophyllum pinnatum*-, bzw. die Nifedipin-Gruppe

Zeitdauer	Phase der Studie	<i>Bryophyllum pinnatum</i>-Gruppe	Nifedipin-Gruppe
49 h (2 Tage)	Phase 1 (1. Set)	4+16 = 20 Tabletten	4 x Nifedipin [®] 10 mg 3 x Adalat [®] CR 60 mg 2 x Adalat [®] CR 30 mg
10 Tage	Phase 2 (1. Set)	4 Tbl./Tag = 40 Tbl.	10 x Adalat [®] CR 60 mg 10 x Adalat [®] CR 30 mg
10 Tage	Phase 2 (2. Set)	4 Tbl./Tag = 40 Tbl.	10 x Adalat [®] CR 60 mg 10 x Adalat [®] CR 30 mg

3.1.5 Ablauf der Studie

Eintritt/Baseline

Zur Baseline-Untersuchung erschienen die Patientinnen notfallmässig, entweder nach Einweisung durch den privaten Gynäkologen, wegen Portioverkürzung oder aufgrund persistierender Kontraktionen. Die für die Studie rekrutierten Frauen waren vorgesehen für eine ambulante oder stationäre Behandlung ihrer vorzeitigen Wehentätigkeit durch Aufsättigung und Therapie mit Adalat[®] in der Klinik für Geburtshilfe des USZ.

Es erfolgte eine Erhebung der demographischen Daten, eine allgemeine Anamnese, eine geburtshilfliche Anamnese und eine Untersuchung zum allgemeinen Gesundheitszustand der Patientinnen.

Während 30 Min. wurde ein CTG aufgezeichnet und die Anzahl Kontraktionen pro Std. wurden erhoben.

Mittels einer digitalen und meist zusätzlich einer sonographischen Untersuchung wurde anhand von Tabelle 4 der Bishop-Score ermittelt, der Auskunft gibt über den Zervixzustand.

Tabelle 4. Punkteschema zum Ermitteln des Bishop-Scores

Punkte	0	1	2	3
Portiollänge	2 cm	1cm	0.5 cm	verstrichen
Portiokonsistenz	derb	mittelweich	weich	weich
Portiologie	sakral	mediosacral	zentriert	zentriert
Muttermunddilatation	zu	1-2 cm	3-4 cm	>4 cm
Höhenstand vorangehender Kindsteil	3 cm über Interspinallinie	2 cm über Interspinallinie	Kopf eingetreten	weiteres Tiefertreten

Für jeden Parameter wird der Zustand erhoben (horizontal). Die Werte werden vertikal addiert, so dass eine Summe zwischen 0 und 15 erreicht wird. Einschlusskriterium für die Studie war ein Bishop-Score von <5.

Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci gemessen und zusätzlich der Puls bestimmt.

Es erfolgte eine hämatologische Untersuchung, bestehend aus Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung, Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzählung, Bestimmung von MCV (Mittleres Volumen der einzelnen Erythrozyten), MCH (Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten), MCHC (Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration; Hämoglobinkonzentration aller zellulären Bestandteile im Blut), C-Reaktives Protein (CRP), Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST).

Um das Erfüllen der Einschlusskriterien festzustellen, wurde routinemässig bei jeder Patientin ein Fibronektintest (QuikCheck® Ffn, CYTYC, Lausanne, Schweiz), sowie ein vaginaler Abstrich für die Bestimmung der Bakterienzusammensetzung des Vaginalinhalts durchgeführt.

Es wurden Daten zur aktuellen Schwangerschaft erhoben und die aktuelle Begleitmedikation, sowie jene bis 4 Wochen vor Einschluss in die Studie ermittelt.

Nach dieser Eintrittsuntersuchung wurde den Patientinnen die randomisierte Studienmedikation gemäss Einnahmeschema (Anhang A) verabreicht.

Untersuchung 1 (0-1.0 Std.)

Messung von Blutdruck und Puls, sowie Aufzeichnen von unerwünschten Ereignissen und Erfassen eventueller Wechsel in der Begleitmedikation.

Untersuchung 2 (4.0 Std.)

Während 30 Min. wurde ein CTG aufgezeichnet und die Anzahl Kontraktionen pro Std. erhoben.

Als Hauptzielparameter wurde folgendes im Studienprotokoll festgelegt: Es gilt als Erfolg, wenn eine Patientin vier Stunden nach Beginn der Studienbehandlung „ruhig“ oder „unruhig mit Bishop-Score <5“ war. „Ruhig“ bedeutet eine Abnahme der Zahl der Kontraktionen pro Std. seit Beginn der Studienbehandlung. „Unruhig“ bedeutet, dass eine Patientin gleich viele oder mehr Kontraktionen/Std. aufwies als vor Behandlungsbeginn.

Das Ergebnis von Patientinnen, die nach vier Std. „unruhig“ waren und einen Bishop-Score von 5 oder mehr aufwiesen, wurde als Misserfolg gewertet.

Blutdruck und Puls wurden gemessen.

Es wurden allfällige unerwünschte Ereignisse protokolliert und die Begleitmedikation festgehalten.

Die Verträglichkeit des Studienmedikaments für die Patientin wurde festgehalten.

Untersuchung 3 (49.0 Std.)

49 Std. nach der ersten Applikation der Studienmedikamente gab es eine weitere Untersuchung. (Neuer CRF: Es wurde noch eine Untersuchung nach 25 Stunden eingeschoben, bei welcher ebenfalls Blutdruck, Puls, unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation und Verträglichkeit registriert wurden).

Nebst Blutdruck- und Pulsmessung wurde wiederum Blut für eine hämatologische Untersuchung entnommen.

Es wurden erneut ein vaginaler Abstrich und ein Fibronektintest durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation und Verträglichkeit der Studienmedikation wurden protokolliert.

Untersuchung 4 (Wochenbett)

Die letzte Untersuchung zum Gesundheitszustand der Patientin und des Neugeborenen wurde 24 Std. nach der Geburt bzw. bei Entlassung der Patientin nach Hause (neuer CRF) durchgeführt. Blutdruck und Puls wurden bestimmt.

Es wurden Daten zum Verlauf der Schwangerschaft seit der Untersuchung 3 erhoben, unerwünschte Ereignisse aufgezeichnet und die Begleitmedikation erfasst.

Daten zur Geburt und zum Neugeborenenzustand (Gewicht, Länge, APGAR-Score) wurden protokolliert und der Verlauf des Wochenbetts wurde festgehalten.

Wenn eine Patientin nach Untersuchung 3 bis zur Geburt noch Medikamente zur Tokolyse erhalten hat, wurde hier die Dosierung protokolliert. Auch die Begleitmedikation wurde erfasst. Ein allfälliger vorzeitiger Ausstieg aus der Studie wurde ebenfalls protokolliert.

3.1.6 Herkunft der Patientinnendaten

Die bei Eintritt in unsere Klinik in jedem Fall erhobenen Daten zur Demographie wurden aus der Krankengeschichte übernommen. Alle für die Studie erhobenen Daten sind entweder in der Krankengeschichte (Papierform), im Kliniksystem Perinat, im OB TraceVue-Web (Koninklijke Philips Electronics N.V.) oder im System des UniversitätsSpitals Zürich KISIM zu finden. Diese wurden in die entsprechenden CRFs übertragen.

3.1.7 Schulung der Ärzte

Die behandelnden Ärzte wurden gemäss ICH Guideline for Good Clinical Practice (1.5.96 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) über Kapitel 4.8 und 4.11 und über die Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (VKlin, Schweizerisches Heilmittelgesetz, HMG, 812.214.2) geschult und erhielten jeweils eine persönliche Einführung in den Ablauf der Studie.

3.1.8 Monitoring

Das regelmässige Monitoring der Studie erfolgte durch Frau Dr. A.-P. Simões-Wüst (Forschungsleiterin Paracelsusspital, Richterswil, Schweiz).

3.1.9 Statistische Methoden

Alle Daten wurden in EXCEL codiert und mit SPSS Version 16 analysiert. Die Ergebnisse der Analysen mit einem p-Wert kleiner als 0.05 (5%) wurden als statistisch signifikant interpretiert.

Um zu untersuchen, ob die erhobenen Daten normalverteilt sind, wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Es wurden mittels deskriptiver Statistik der erhobenen quantitativen Merkmale die Mittelwerte, Standardabweichungen (SA), sowie beobachtete Anzahlen mit den entsprechenden relativen Häufigkeiten berechnet.

Ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben wurde angewandt, um die Unterschiede in den quantitativen Merkmalen und den beobachteten Anzahlen zwischen den beiden Behandlungsgruppen Nifedipin und *Bryophyllum pinnatum* zu untersuchen.

Bei der Analyse der qualitativen Merkmale in Abhängigkeit vom Behandlungsfaktor (Nifedipin/*Bryophyllum pinnatum*) wurde ein Chi²-Test (bzw. ein exakter Test nach Fisher) angewendet.

Für die Analyse der Dauer Eintrittsuntersuchung bis Geburt in Tagen in Abhängigkeit vom Behandlungsfaktor (Nifedipin/*Bryophyllum pinnatum*), korrigiert für das Gestationsalter, wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt.

Für die Analyse des APGAR-Score nach 1, 5 und 10 Minuten, in Abhängigkeit vom Behandlungsfaktor (Nifedipin/*Bryophyllum pinnatum*), korrigiert für das Gestationsalter, wurden die ordinalen logistischen Regressionen angewandt.

Um einen Unterschied zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 2 in Bezug auf die Anzahl der Kontraktionen und den Bishop-Score in jeder Behandlungsgruppe separat herauszufinden, wurde ein t-Test für eine Stichprobe aus den Differenzen berechnet. Dies entspricht einem gepaarten t-Test. Das entsprechende 95%-Vertrauensintervall (VI) für die mittlere Differenz wurde ermittelt.

Um einen Unterschied zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 3 in Bezug auf die Anzahl Leukozyten, die Anzahl Thrombozyten, AST, ALT, CRP, Blutdruck (BD) und Puls in jeder Behandlungsgruppe separat herauszufinden, wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt.

Um einen Unterschied zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 1, bzw. zwischen Baseline-Untersuchung und Wochenbett-Untersuchung in Bezug auf BD und Puls in jeder Behandlungsgruppe separat herauszufinden, wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt.

Um einen Unterschied zwischen Eintrittsuntersuchung und Wochenbett-Untersuchung in Bezug auf eine behandlungsbedürftige Anämie in jeder Behandlungsgruppe separat herauszufinden, wurde ein MC Nemar-Test durchgeführt.

Um herauszufinden, ob ein Unterschied in der Wirkung der Behandlungen auf die mittlere Verringerung der Anzahl der Kontraktionen bzw. die Veränderung des Bishop-Score zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 2 vorhanden ist, wurde ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben angewandt.

Ein Chi²-Test wurde angewandt um die Unterschiede in den Häufigkeiten der verabreichten Begleitmedikation zwischen den Behandlungsfaktoren (Nifedipin/*Bryophyllum pinnatum*) und den verschiedenen Medikamenten-Gruppen zu entdecken.

3.2 Pharmakologie

Es wurden *in-vitro*-Experimente an Myometriumstreifen durchgeführt, um die kontraktionshemmende Wirkung des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum* und Fraktionen davon auf die humane Gebärmuttermuskulatur am Geburtstermin zu untersuchen.

3.2.1 Patientinnenkollektiv

Das für die Versuche verwendete Gewebe wurde während primären Sectiones caesareae aus der Uterotomie entnommen, sodass für die Patientinnen keine zusätzlichen Narben und Schmerzen entstanden. Dafür wurde jeweils am Vorabend der Sectio caesarea eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen eingeholt.

Es wurde ausschliesslich Myometrium von Einlingsschwangerschaften entnommen. Die Teilnehmerinnen durften zudem in den 2 Wochen vor der Sectio caesarea keine Tokolyse erhalten haben und mussten einen negativen HIV-Test ausweisen.

3.2.2 Myometrium

Das Myometriumprombenstück war jeweils ca. 5x1x1 cm gross. Dieses wurde sofort nach Entnahme in Ringerlösung (Zusammensetzung Anhang E) gelegt und ins Labor transportiert, wo es mittels einer feinen, geraden, spitzen Schere in Streifen (ca. 15x2x1 mm) geschnitten wurde. Obwohl Uterusmuskulatur grundsätzlich zu Kontraktionen in allen Richtungen fähig ist, wurde jeweils mit der Längsrichtung der Muskelfasern geschnitten, da die Kontraktionen erfahrungsgemäss so am besten abzuleiten sind.



Abb. 2. Aus der Uterotomie entnommenes, frisches Myometriumstück (ca. 5x1x1 cm) in Krebslösung.

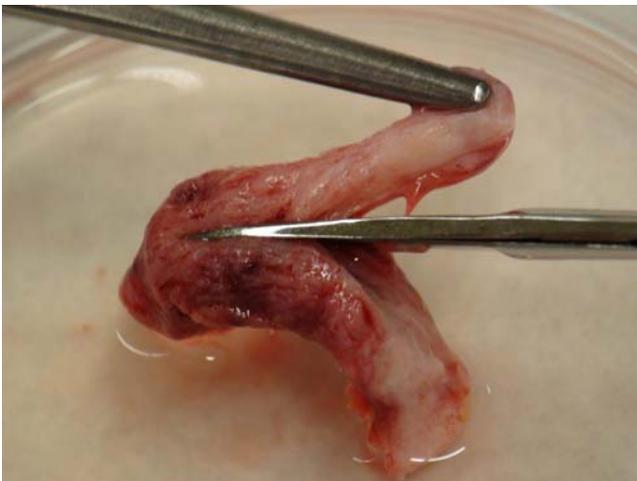


Abb. 3. Mit einer feinen, geraden, spitzen Schere wird eine glatte und frische Oberfläche zur besseren Präparation der Versuchsstreifen geschnitten.

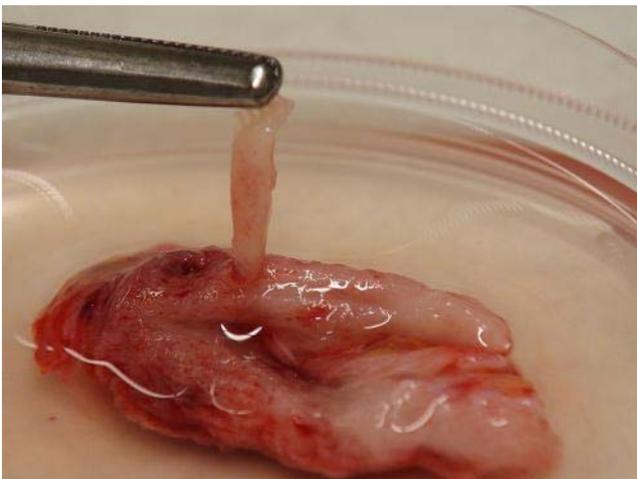


Abb. 4. Die grobe anatomische Pinzette hält einen präparierten Myometriumstreifen ca. 15x2x1 mm.



Abb. 5. Die vier für ein Experiment vorbereiteten Myometriumstreifen liegen in Krebslösung zum Einspannen bereit.

3.2.3 Der Myograph

Mittels Myograph DMT800MS (Muscle Strip Myograph System, DMT, Dänemark, Lieferant ADInstruments GmbH, Spechbach, Deutschland) wurden die Kontraktionen der präparierten und eingespannten Myometriumstreifen aufgenommen und mittels Transducer (Power Lab 4/30) auf den Computer übertragen, wo sie mit der Software Chart 5, Lab Chart Pro dargestellt werden konnten. Der Myograph besteht aus einem Block mit vier unabhängigen aufgesetzten Messkammern aus Aluminium (Abb. 6-8). Die Vertiefungen sind mit rostfreiem Stahl ausgekleidet und haben je 7 ml Inhalt. Diese Vertiefungen waren jeweils während des Versuchs mit Krebslösung (pH = 7.40) (Zusammensetzung Anhang E) gefüllt. Eine Heizung mit Thermostat garantiert eine konstante Versuchstemperatur von 37.0°C in den Versuchskammern. In jeder dieser Myographkammern befinden sich 2 Haltevorrichtungen, mit welchen der Myometriumstreifen eingespannt und festgeschraubt wurde. Die eine Seite ist fest montiert und mit einer Mikrometerschraube versehen, um eine gute Startspannung des Muskelgewebes einzustellen, damit die vom Muskelgewebe vollzogenen Kontraktionen überhaupt aufgezeichnet werden können. Die andere Haltevorrichtung ist mit dem Transducer verbunden und nimmt die Kontraktionen auf, um sie an diesen weiterzuleiten. Von dort werden die gemessenen Kräfte an den Computer weitergeleitet und mittels Chart 5 als Kontraktionen dargestellt.

Durch einen kleinen Plastikschlauch an der Halterung der Mikrometerschraube kann kontinuierlich Oxycarbon (95% Sauerstoff, 5% Kohlendioxid, Pangs, Dagmarsellen, Schweiz) in die Myographkammer geleitet werden.



Abb. 6. Der Myograph mit 4 Kammern zur Messung der Muskelkontraktionen. An der rechten Seite jeder Kammer ist der Plastikschlauch für die Gaszufuhr zu erkennen.



Abb. 7. Leere Myographkammer, rechts das Anschlusskabel zum Myographen (Datenübertragung an den Transducer). Links ist das schwarze Ende der Mikrometerschraube sichtbar, mit welcher die Spannung des Muskelgewebes eingestellt wird.

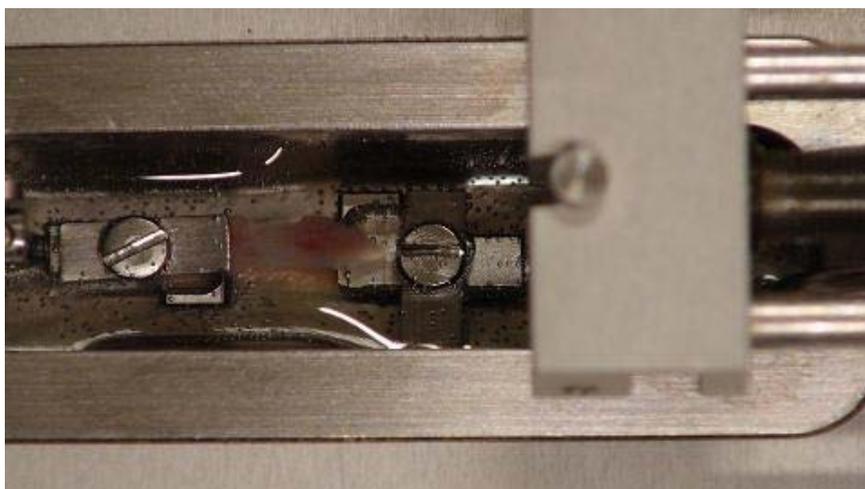


Abb. 8. Nahaufnahme einer Myographkammer mit links bereits eingespanntem Muskelstreifen. Rechts ist die Halteplatte zur Seite geschoben, damit sichtbar ist, wie der Muskel aufliegt. Die Kammer ist mit Krebslösung gefüllt.

Nachdem die Muskelstreifen eingespannt und die mit Krebslösung gefüllte Kammer regelmässig mit Oxycarbon versorgt wurde, musste gewartet werden, bis die Myometriumbstreifen regelmässig kontrahierten. Dazu wurde jeweils von Auge abgeschätzt, ab wann die Fläche unter der Kontraktionskurve (AUC) von Kontraktion zu Kontraktion gleich blieb. Die verdunstete Krebslösung wurde stets aufgefüllt. Nach 5 regelmässigen Kontraktionen eines Muskelstreifens wurden 2 µl (experimentell ermittelt) der jeweiligen Kontroll- oder Testlösung der Krebslösung in der Myographkammer mittels Pipette Pipetman (Gilson) zugegeben. Als Testlösungen wurden sowohl der Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum* filtriert (Faltenfilter No 595^{1/2} Schleicher und Schuell AG, Feldbach, Schweiz), als auch die Fraktionen 2, 4, und 12 aus der MPLC-Fraktionierung (Kap. 3.3.3), verwendet. Alle Lösungen wurden in ihren Anfangskonzentrationen, das heisst Presssaft, Fraktion 2 (100 mg/ml), Fraktion 4 (100 mg/ml), Fraktion 12 (100 mg/ml) und je als 10%ige, 5%ige, 2%ige und 1%ige Lösung in DMSO (99.9%, Sigma, St. Louis, Lieferant Sigma-Aldrich, Schweiz) verwendet. Als Kontrolllösung diente Krebslösung, die in der gleichen Menge zugegeben wurde. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der verwendeten Lösungen.

Tabelle 5. Die verwendeten Kontroll- und Testlösungen

Lösung	Konzentration
Krebslösung	unverdünnt
Presssaft <i>Bryophyllum pinnatum</i>	unverdünnt
Presssaft <i>Bryophyllum pinnatum</i>	10%
Presssaft <i>Bryophyllum pinnatum</i>	5%
Presssaft <i>Bryophyllum pinnatum</i>	2%
Presssaft <i>Bryophyllum pinnatum</i>	1%
Fraktion 2	unverdünnt
Fraktion 2	10%
Fraktion 2	5%
Fraktion 2	2%
Fraktion 2	1%
Fraktion 4	unverdünnt
Fraktion 4	10%
Fraktion 4	5%
Fraktion 4	2%
Fraktion 4	1%
Fraktion 12	unverdünnt
Fraktion 12	10%
Fraktion 12	5%
Fraktion 12	2%
Fraktion 12	1%

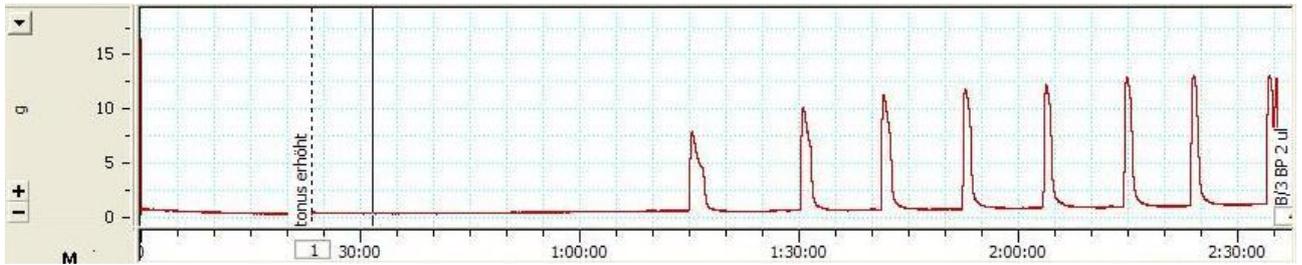


Abb. 9. Myometriumstreifen während des Experiments. Auf der x-Achse (Zeitachse Std.) ist ersichtlich, dass der Streifen nach ca. 1.25 Std. zu kontrahieren begann und nach 2 Std. 35 Min. die ersten 5 regelmässigen Kontraktionen abgeschlossen hatte und die erste Zugabe der Testlösung (hier B/3 BP 2 µl, d. h. Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum*) erfolgte. Die Kraft, mit der der Muskelstreifen kontrahiert ist auf der y-Achse in g angegeben.

Nach jeweils 5 weiteren Kontraktionen erfolgte eine erneute Zugabe der gleichen Testlösung. Bei jedem Myometriumstreifen wurde diese Zugabe wiederholt, bis er nicht mehr aufzeichnenbar kontrahierte.

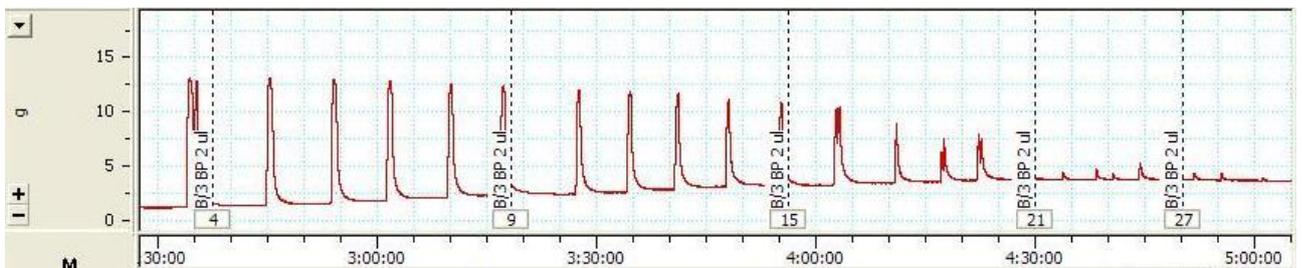


Abb. 10. Gleicher Myometriumstreifen wie oben: Mit jeder Probenzugabe (siehe 4, 9, 15, 21 und 27) abnehmende Kontraktionen, welche bei diesem Experiment nach ca. 5 Std. nicht mehr aufzeichnenbar waren.

Um sicherzustellen, dass die Muskelzellen nicht zerstört oder bloss ermüdet sind und aus diesem Grund aufhören zu kontrahieren, sondern die Kontraktionen effektiv gehemmt sind, wurde nach 1 Std. Latenzzeit ohne Kontraktionen die Krebslösung entfernt, der Myometriumstreifen 3 Mal mit Krebslösung gewaschen und anschliessend die Versuchskammer mit frischer Krebslösung gefüllt und erneute Kontraktionen abgewartet.

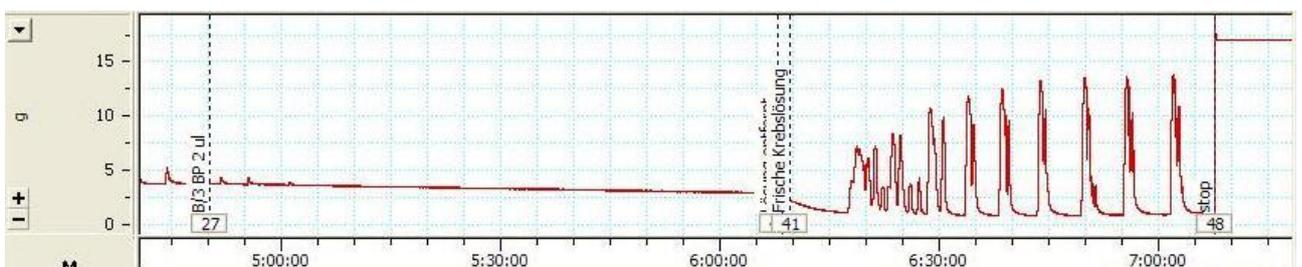


Abb. 11. Latenzzeit von 1 Std. (zwischen 5:00:00 Std. und 6:00:00 Std.). Bei 41 wurde der Streifen 3 Mal mit Krebslösung gewaschen und die Versuchskammer mit frischer Krebslösung gefüllt. Bei 6 Std. 17 Min. ist ersichtlich, dass der Muskelstreifen erneut zu kontrahieren begann. Bei „stop“ wurde dieser Versuch beendet.

Nach jedem Versuch wurden die Kammern des Myographen mit 8%iger Essigsäure und anschliessend mit destilliertem Wasser gereinigt.

3.2.4 Auswertung der Myogramme

Die mittels Chart 5 aufgezeichneten Myogramme wurden für Amplitude, AUC und Kontraktionsfrequenz ausgewertet.

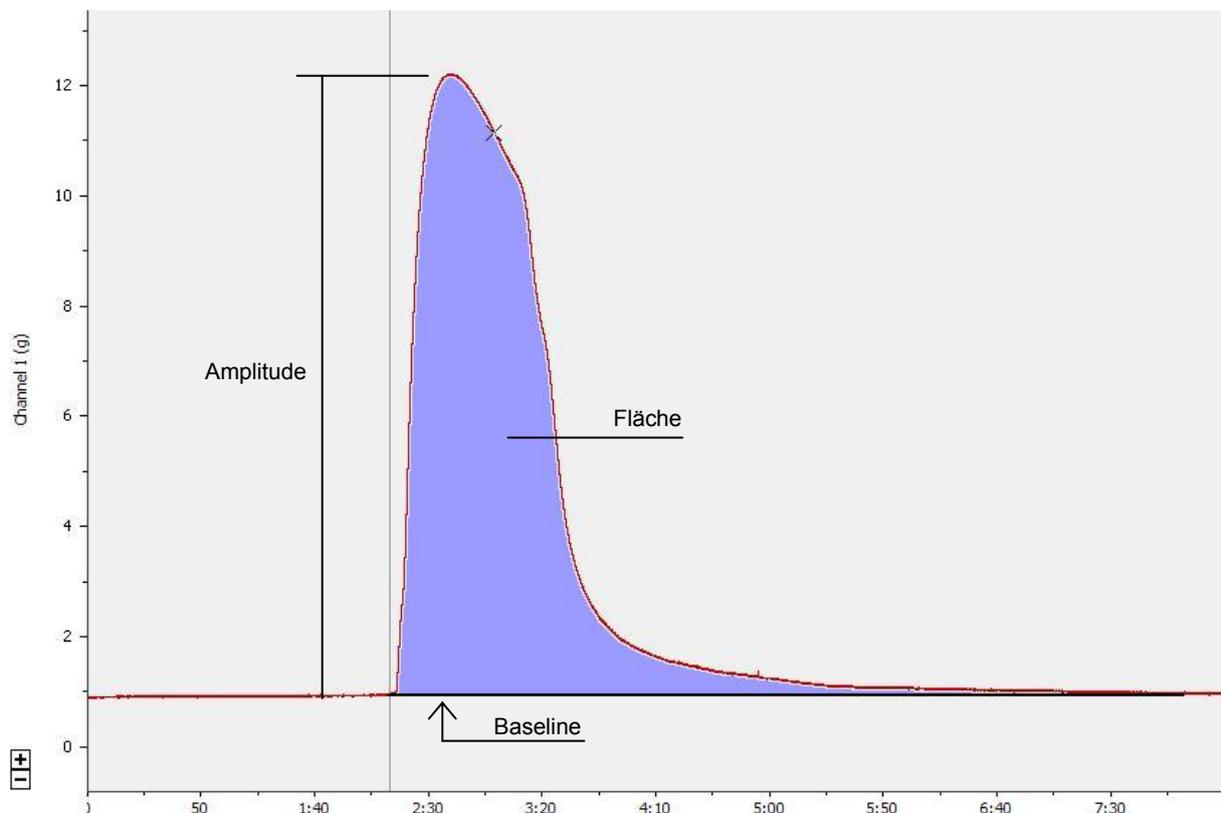


Abb. 12. Peak (Kontraktion) eines Myometriumstreifens mit der Zeitachse (x-Achse) und der gemessenen Kraft in g (y-Achse). Als AUC wurde jeweils die Fläche unter der Kurve bis zur Baseline gemessen und als Amplitude die Distanz zwischen Baseline und dem höchsten Punkt des Peaks.

Da sich jedes Gewebe anders verhält, nur die natürlich entstandenen Kontraktionen gemessen wurden und auf jegliche kontraktionsanregenden Stoffe verzichtet wurde, konnten nicht die absolut gemessenen Amplituden und AUCs für die Auswertung der Daten verwendet werden. Die Mittelwerte der ersten fünf regelmässigen Kontraktionen jedes Myometriumstreifens wurden jeweils als 100% gesetzt. Von den darauf folgenden fünf Kontraktionen wurde jeweils der Mittelwert berechnet und dieser in Prozent des Ausgangswerts angegeben. Die so gewonnenen relativen Werte der einzelnen Muskelstreifen konnten miteinander verglichen werden.

Um die Frequenz der Muskelkontraktionen zu bestimmen, wurde die Zeit anfangs der ersten Kontraktion eines Fünfer-Blocks bis zum Ende der fünften Kontraktion gemessen, durch fünf geteilt und in Kontraktionen pro Min. ausgerechnet. Hier wurde ebenfalls der Wert des ersten Fünfer-Blocks als 100% gesetzt und die folgenden Frequenzen in Prozent des Ausgangswerts ausgedrückt.

3.2.5 Statistische Methoden

Mittels deskriptiver Statistiken der demographischen Variablen wurden die gemessenen Daten analysiert. Es wurden die Mittelwerte und die SA, sowie beobachtete Anzahlen mit den entsprechenden Häufigkeiten berechnet.

Die prozentualen Veränderungen in Amplitude, AUC und Frequenz gegenüber den Ausgangswerten wurden berechnet. Bei jeder Behandlung und bei jeder Zugabe wurde der Mittelwert der prozentualen Veränderungen zusammen mit dem entsprechenden 95%-VI angegeben. Diejenigen 95%-VI, die den Wert 100% nicht enthielten, wiesen darauf hin, dass auf dem Signifikanzniveau von 5% ein Unterschied zwischen dem Anfangswert und dem gemessenen Wert nach einer Zugabe bestand.

Lineare gemischte Modelle wurden angewandt, um die Tatsache zu berücksichtigen, dass eine Probe bei verschiedenen Zugaben gemessen wurde. Somit sind die longitudinalen Beobachtungen innerhalb der gleichen Probe voneinander abhängig. Innerhalb der gleichen Behandlungsart (Kontrolle mit Krebslösung, Presssaft, Fraktion 2, Fraktion 4 oder Fraktion 12) wurde der Einfluss der verschiedenen Konzentrationen (unverdünnt, 10%-, 5%-, 2%-, 1%- Verdünnung) und der Zugaben auf die prozentualen Veränderungen von Amplitude, AUC und Frequenz untersucht. Dabei wurde die Wechselwirkung zwischen Konzentration und Zugabe mitberücksichtigt.

Ferner wurde der Unterschied zwischen Presssaft und Fraktion 4 innerhalb jeder Konzentration separat auf die prozentualen Veränderungen in Amplitude, AUC und Frequenz mit jeder Zugabe analysiert.

Der Unterschied der Wirkung zwischen Kontrolle und Presssaft bzw. Fraktion 2, Fraktion 4 und Fraktion 12 jeweils unverdünnt separat auf die prozentualen Veränderungen in Amplitude, AUC und Frequenz mit jeder Zugabe wurde analysiert.

Um festzustellen, ob die gewonnenen Daten normalverteilt sind, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet.

3.3 Analytik

3.3.1 *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft

Der in dieser Arbeit verwendete Presssaft von *Bryophyllum pinnatum* wurde aus in Brasilien kultivierten und dort sofort nach der Ernte gefrorenen Pflanzen in der Schweiz durch mechanisches Abpressen gewonnen (*Bryophyllum pinnatum*-Presssaft folium rec 26.3.2007, Weleda). Aus einem g frischer Pflanze resultierten 580 mg Presssaft.

Bis 2006 wurde zur Qualitätskontrolle des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum* eine in der Firma Weleda entwickelte Methode verwendet. Diese Methode wurde optimiert und aufgrund der tiefen Anteile an Bufadienoliden in den Rohextrakten wurde zur Probenvorbereitung eine Festphasen-Extraktion durchgeführt. Diese diente dazu, polare Substanzen wie Flavonoide oder Zimtsäurederivate abzutrennen und die Bufadienolide zur besseren Detektierbarkeit mittels Diodenarraydetektor (DAD) anzureichern (64).

In der vorliegenden Arbeit sollte die Methode so angepasst werden, dass eine chemische Analyse möglichst vieler Bestandteile des Presssaftes eine Art chromatographisches Profiling bzw. Fingerprinting möglich und keine oder nur sehr wenig Probenvorbereitung notwendig war.



Abb. 13. *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft.
Links: filtriert; rechts: unfiltriert.

3.3.2 Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)

Die Hochleistungs-Flüssigchromatographie (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) ist eine chromatographische Methode, bei der die stationäre Phase in Form einer Säule vorliegt. Die Bewegung der mobilen Phase erfolgt durch Pumpen, welche Drücke von >40 bis 400 bar aufwenden müssen, um den Widerstand der stationären Phase zu überwinden.

Meistens werden in der analytischen HPLC Säulen verwendet, die aus speziellem, innen völlig glattpoliertem Chrom-Nickel-Molybdän-Stahl bestehen. Die Durchmesser betragen 2-5 mm und sie sind 5-25 cm lang.

Als stationäre Phase enthalten Säule und Vorsäule Kieselgel, das mit Octadecylgruppen derivatisiert ist. Durch mehrere Derivatisierungsschritte erhält die Oberfläche eine Bedeckung mit lipophilen Alkylgruppen. Diese stationäre Phase zeichnet sich aus durch gute Stabilität auch im niedrigen pH-Bereich. Moderne Umkehrphasen zeichnen sich aus durch hohe Trennleistung und hohe Peaksymmetrie aufgrund kleiner Partikelgrößen (typischerweise 3-5 μm) und hoher Packungsdichte.

Die aufzutragende Probe muss sich jeweils in der mobilen Phase lösen und vor dem Einspritzen ins Gerät filtriert werden. Die HPLC kann zur Trennung und qualitativen Analytik, als auch zur quantitativen Analytik eingesetzt werden.

Als Ergebnis der Trennung wird im HPLC-Chromatogramm die Intensität des Detektorsignals in Abhängigkeit von der Zeit registriert.

Mit dem korrekten Einsatz eines internen Standards können Fehlerquellen bei der Probenvorbereitung und der Analyse minimiert werden. Der interne Standard muss allen Eich- und Messlösungen in gleicher Konzentration zugegeben werden. Interne Standards müssen sich möglichst gleich verhalten wie die zu bestimmenden Komponenten. Zudem sollten sie möglichst in der Mitte des Chromatogramms oder in der Nähe des interessierenden Peaks eluiert werden und eher nicht ganz zu Beginn oder ganz am Ende der Trennung.

Einzelne Peaks können genauer charakterisiert werden, indem die UV/VIS-Spektren analysiert und mit jenen von zu erwartenden Stoffen verglichen werden. Dazu wird der Diodenarray-Detektor (DAD) verwendet.

Hier wird sichtbares und UV-Licht durch die Probe geschickt und dessen Energie von bestimmten organischen Molekülen teilweise absorbiert und regt π - und n-

Elektronen an. Die durch graphische Auftragung der Lichtabsorption gegen die Wellenlänge erhaltenen Absorptionsspektren des sichtbaren und UV-Bereichs dienen der qualitativen und quantitativen Analyse von Arzneistoffen.

Die Methode der HPLC hat den Vorteil, dass sie praktisch universell einsetzbar ist. Deshalb ist sie heute die am meisten genutzte Trennmethode in der pharmazeutischen Analytik (65-69).



Abb. 14. Agilent 1100 HPLC-System mit Autosampler, Kapillarpumpen und Diodenarray-Detektor, sowie Lösungsmittelhalterung, Entgaser und Computer zur Datenverarbeitung.

Damit die im Presssaft vorhandenen Inhaltsstoffe entsprechenden Substanzklassen oder sogar einzelnen Stoffgruppen zugeordnet werden können, wurden als interne Standards Hesperidin (für Flavonoide) und Bufalin (für Bufadienolide) verwendet.

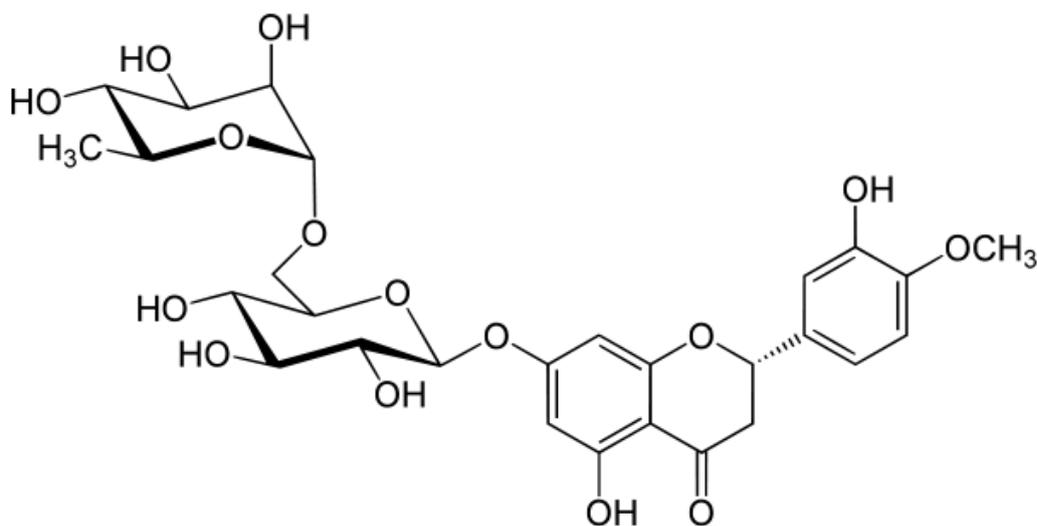


Abb. 15. Strukturformel von Hesperidin (Hesperetin 7-rhamnoglucosid) als interner Standard für im Presssaft vorhandene Flavonoide und Flavonoidglykoside (70).

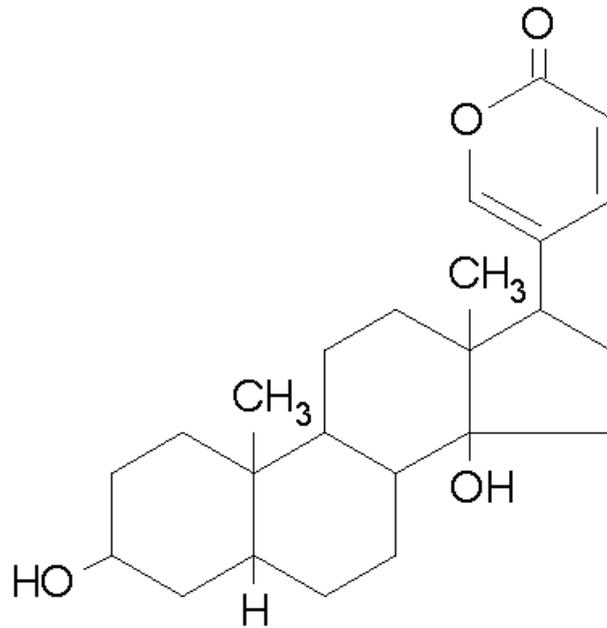


Abb. 16. Strukturformel von Bufalin (3 β ,14-Dihydroxy-5 β ,20(22)-bufadienolid, 5 β ,20(22)-Bufadienolid-3 β ,14-diol)(71).

Es wurde eine Lösung von genau 0.2 mg/ml Hesperidin (Abb. 15; H-5254 Hesperetin 7-rhamnoglucosid, Sigma-Aldrich) in MeOH (Methanol G Chromasolv 34885, Sigma) hergestellt = Interne Standard-Lösung 1 (I.S.-1).

Eine Lösung von genau 0.2 mg/ml Bufalin (Abb. 16; Calbiochem, Lieferant Roth AG, Arlesheim, Schweiz) in MeOH wurde hergestellt = Interne Standard-Lösung 2 (I.S.-2).

Es wurden 1 ml I.S.-1, 0.5 ml I.S.-2 und 2.15 ml filtrierter Presssaft (B/3 BP 26.3.07 Weleda) in ein Reagenzglas pipettiert und anschliessend mittels Stickstoffevaporation (Turbo Vap LV Evaporator, Zymark) das MeOH entfernt. Die Probe wurde über Nacht bei -20°C gefroren und während 88 h lyophilisiert (Lyolab A, LSL Secfroid AG, Aclens, Schweiz).

Das weisse Lyophilisat wurde in 1 ml MeOH aufgenommen, 10 min im Ultraschallbad behandelt und nach Filtration (8804C-RC-4 Cronus Filter, Infochroma) mittels HPLC unter den unten genannten Bedingungen analysiert. Die Proben wurden bei -20°C gelagert.

Alternativ wurde die Lyophilisation durch eine Stickstoff-Evaporation oder durch Einengen am Rotationsverdampfer (Büchi B480, 30°C, 40 mbar) ersetzt.

Alle HPLC-Analysen wurden mittels eines Agilent Series 1100 HPLC-Gerätes durchgeführt (Agilent, Waldbronn, Deutschland). Dieses besteht im Wesentlichen aus einer Kapillarpumpe (CapPump B1376a), einem Diodenarray-Detektor (DAD

G1315b), einem Autosampler und einem PC zur Datenverarbeitung (Abb. 14). Zur Trennung wurde eine Waters sun Fire C18 Säule (150 mm x 3 mm i. d. 3.5 µm Partikelgrösse) mit Vorsäule (Waters sun Fire C18 3 x 20 mm, Waters, Baden-Dättwil, Schweiz) verwendet.

Die mobile Phase setzte sich zusammen aus

A: 0.1% Ameisensäure

Herstellung: 999 ml H₂O ultrapur (18.2 MΩ, ELGA Purelab ultra genetic, Labtec AG, Wohlen, Schweiz) und 1 ml Ameisensäure (98-100%, pro analysi, Merck, Darmstadt, Deutschland)

B: Acetonitril (Acetonitrile Chromasolv 34851, Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz). Die Chromatographie erfolgte mittels linearem Gradienten 0-30 min 5-100% B in A. Der Fluss betrug 500 µl/min bei 25°C. Es wurden die DAD-Spektren bei 298 nm aufgenommen und 190-400 nm gespeichert.

3.3.3 Mitteldruck-Flüssigchromatographie (MPLC)

Beim Verfahren der MPLC werden Drücke von ca. 10-40 bar angewandt. Das Prinzip der chromatographischen Trennung von Substanzen ist das gleiche wie bei der HPLC.

Um möglichst wenig Inhaltsstoffe des Presssaftes zu verlieren, wurde dieser nicht filtriert.

Es wurden 1829 g Presssaft von *Bryophyllum pinnatum* lyophilisiert und 78.9 g Lyophilisat erhalten. Diese wurden in MeOH aufgeschlemmt und filtriert (Faltenfilter Schleicher und Schuell AG, Feldbach, Schweiz).

Der Rückstand wurde 3 Mal mit MeOH gewaschen, alle MeOH-Fractionen vereinigt und mittels Rotationsverdampfer eingeeengt. Es wurden 5.93 g einer dickflüssigen, leicht braunen Masse erhalten. Diese wurde in 10 ml MeOH gelöst.

Sephadex LH-20

Als stationäre Phase für die MPLC-Trennung diente Sephadex LH-20. Das ist ein aufgereihtes, vernetztes Dextran mit Partikelgrössen von 25-100 µm. Die daran gebundenen Hydroxypropylgruppen ergeben stationäre Phasen mit sowohl

hydrophilem als auch lipophilem Charakter. Das Material quillt in Wasser und einigen organischen Lösungsmitteln etwa auf das 4-fache seines Volumens.

Über Nacht wurde Sephadex LH-20 in MeOH im Überschuss in einem separaten Gefäß quellen gelassen und mittels eines Füllreservoirs in die Chromatographiesäulen gefüllt.

Mittels einer Büchi-Apparatur, bestehend aus 3 Glassäulen C-690 100 x 25 mm, 2 Pump-Modulen C-605, Pump-Manager C-615 und Fraction-Collector C-660 (Abb. 17) wurde die Lösung fraktioniert.

Das Totvolumen der Säule betrug 800 ml, weshalb das Sammeln der Fraktionen mit 5 Std. 20 Min. Latenzzeit nach Probenaufgabe gestartet wurde. Als mobile Phase wurde MeOH verwendet. Pro Sammelfraktion wurde während 6 Min. (Flussrate 2.5 ml/Min.) gesammelt, wobei der Maximaldruck der Pumpen 2.5 bar nicht übersteigen durfte.



Abb. 17. Anlage zur Trennung des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum* mittels Sephadex LH-20. Im Hintergrund die Trennsäulen, im Vordergrund die Büchi-Apparatur mit Pumpen und Fraktionensammler.

3.3.4 Dünnschichtchromatographie (DC)

Die DC dient zur Trennung sowie zur qualitativen und quantitativen Analyse von Substanzen. Als stationäre Phasen dienen Feststoffe oder an Feststoffe adsorbierte Flüssigkeiten, als mobile Phasen werden Flüssigkeiten verwendet. Die Trennung erfolgt je nach stationärer Phase durch Adsorption und/oder Verteilung.

Die Analysesubstanz wird als Lösung auf eine Zone am unteren Rand der Platte aufgetragen und die Platte in eine Entwicklungskammer gestellt, die die mobile Phase enthält. Die zu untersuchenden Substanzen werden unterschiedlich weit transportiert. Ihre Position auf der DC-Platte wird durch ihren Retardierungsfaktor (R_F -Wert) beschrieben (65).

$$R_F - \text{Wert} = \frac{\text{Entfernung zwischen Start und Substanzposition}}{\text{Entfernung zwischen Start und Front der mobilen Phase}}$$

Die erhaltenen Sammelfractionen aus der MPLC-Trennung wurden mittels DC-Monitoring (Alugram RP-18 W/UV₂₅₄ 5x20 cm, Macherey und Nagel, Düren, Deutschland und HPTLC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ für Nano-DC, Merck, Darmstadt, Deutschland) verglichen, entsprechend vereinigt und mittels Rotationsverdampfer eingeeignet und anschliessend gewogen.

Für die DC wurden jeweils auf 2 DC-Platten 5-10 µl der nicht einrotierten Fraktion aufgetragen und über eine Laufstrecke von 10 cm mit folgenden mobilen Phasen aufgetrennt:

1. Dichlormethan (DCM)
2. MeOH-EtOAc (1:3, v/v)

3.3.5 Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (HPLC-MS)

Um einzelne Substanzen im Presssaft und in den mit MPLC hergestellten Fraktionen zu identifizieren, wurde das Verfahren der Massenspektrometrie angewandt. Dabei wird ein Strahl mit ionisierten Teilchen eines Analyten durch ein elektrisches Feld beschleunigt und nach den verschiedenen Massen/Ladungsverhältnissen aufgetrennt.

Da organische Substanzen und somit komplexe Stoffgemische untersucht werden sollten, wurden die Proben mittels HPLC aufgetrennt, bevor sie dem Massenspektrometer zugeführt wurden.

Der Eluent aus dem HPLC wurde mit einem Elektronenspray-Ionisations (ESI) Ionisator ionisiert (72) und in die Gasphase überführt, bevor dann der Teilchenstrahl im Vakuum über eine Transferkapillare zum Massenspektrometer geleitet wurde.

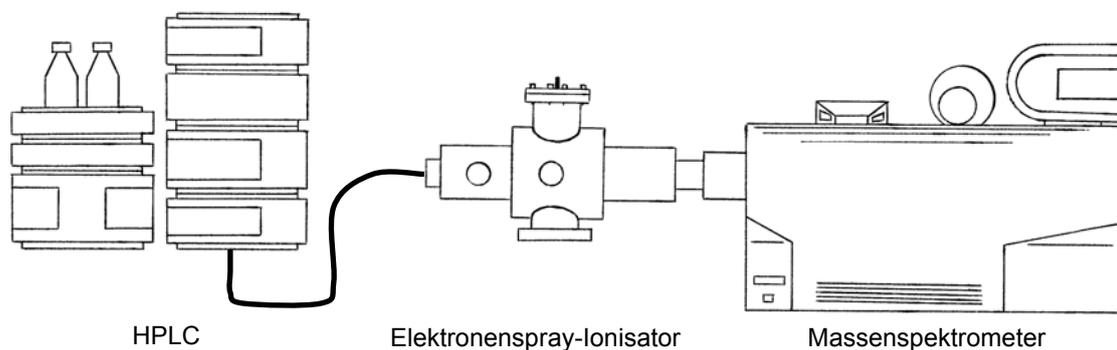


Abb. 18. Schematische Darstellung HPLC-MS.

Mittels HPLC-MS wurden der Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum* und dessen Fraktionen 2, 4 und 12 aus der Sephadex-Trennung untersucht. Dazu wurde ein Agilent 1100 HPLC-Gerät und LCQ Thermo Fischer (Pharmakognosie, UniGE) verwendet. Die HPLC-Bedingungen entsprachen den obengenannten HPLC-DAD-Bedingungen.

Die genauen Einstellungen des Massenspektrometers sind in Anhang F aufgeführt. Es wurde eine systematische Literatursuche mittels Scifinder[®] nach bekannten chemischen Strukturen und bisher bereits isolierten Inhaltsstoffen in *Bryophyllum pinnatum* durchgeführt.

3.3.6 *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft zur Verdrängung von Flunitrazepam am GABA_A-Rezeptor

Der folgende Versuch wurde am Institut für Biochemie und molekulare Medizin der Universität Bern (Gruppe Prof. Dr. E. Sigel) durchgeführt.

Um die Bindungs-Eigenschaften und so eine mögliche Wirkungsweise des Presssaftes aus *Bryophyllum pinnatum* besser zu verstehen, wurde ein Versuch zur Verdrängung von Flunitrazepam an den GABA-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors durchgeführt.

Flunitrazepam ist ein Benzodiazepin, das seine Verwendung vor allem als Schlafmittel findet. Es bindet an die Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor, was eine verstärkte GABAerge Hemmung zur Folge hat (73).

Dazu wurden 500 µl Kuhhirnmembran homogenisiert (Glas/Teflon-Homogenisator, 10x auf und ab) und 3000 µl Kpi-Puffer (Phosphat-Puffer (10 mM KH₂PO₄, 100 mM KCl, 0.1 mM K-EDTA, pH 7.4)) zugefügt.

Es wurden 7 Lösungen zu je 340 µl Membranhomogenisat aliquotiert (Nummern 1-7).

Die Stammlösung (Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum*) hatte einen Gehalt von 40 mg/ml.

- | | |
|--|------------------------------|
| 1) 101 µl Kpi-Puffer + 10 µl Pflanzenextrakt | (Endkonzentration 100 µg/ml) |
| 2) 90 µl Kpi-Puffer + 10 µl (1) | (Endkonzentration 10 µg/ml) |
| 3) 90 µl Kpi-Puffer + 10 µl (3) | (Endkonzentration 1 µg/ml) |
| 4) 30 µl Kpi + 1 µl Pflanzenextrakt | (Endkonzentration 30 µg/ml) |
| 5) 90 µl Kpi + 10 µl (4) | (Endkonzentration 3 µg/ml) |

Eine Lösung mit 144 nM [³H]fluni ([³H]Flunitrazepam) wurde vorbereitet (Endkonzentration 4 nM).

Tabelle 6. Pipettierschema des Versuchs zur Verdrängung von Flunitrazepam am GABA_A-Rezeptor

Aliquot	Stammlösung	Kpi	[³ H] Flunitrazepam	Flunitrazepam
1) Nicht spezifisch	-	10 µl	10 µl	1.5 µl (5 mM)
2) Total	-	10 µl	10 µl	-
3) 100 µg/ml	10 µl (1)	-	10 µl	-
4) 30 µg/ml	10 µl (4)	-	10 µl	-
5) 10 µg/ml	10 µl (2)	-	10 µl	-
6) 3 µg/ml	10 µl (5)	-	10 µl	-
7) 1 µg/ml	10 µl (3)	-	10 µl	-

Als erstes wurde die Stammlösung zugegeben und 15 Min. später [³H]Flunitrazepam. Die Aliquots wurden für 1 Std. auf Eis inkubiert.

Die Endproteinkonzentration betrug 0.1 bis 1 mg Protein/ml. Die Gesamtbindung wurde bei 4 nM [³H] Flunitrazepam gemessen. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart von 21 µM nicht markiertem Flunitrazepam bestimmt. Die Membranen wurden mittels Schnellfiltration über GF/C-Filter gesammelt, die zuvor mit Kpi-Puffer getränkt wurden. Nach dreimaligem Waschen mit je 5 ml Kpi-Puffer wurde die auf dem Filter verbleibende Radioaktivität mittels Flüssig-Scintillation (Packard Tri carb 2100 TR) gemessen.

3.3.7 Bindungsaffinität von *Bryophyllum pinnatum* zur GABA-binding site des GABA_A-Rezeptors

Das folgende Experiment wurde durch die Firma Vitaplant AG, Witterswil, Schweiz durchgeführt.

Damit wurde die Bindungsaffinität des Presssaftes aus *Bryophyllum pinnatum* an die GABA-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors untersucht.

Der Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum* (Weleda) wurde bei -20° C gelagert, Aliquots wurden bei 4° C gelagert. Das Trockengewicht des Presssaftes betrug 43.8 mg/ml.

Das Testgemisch und die Kontrolle wurden für 60 Min. inkubiert, es wurden jeweils n=3 Versuche mit den Konzentrationen 3, 10, 30, 100 µg/ml durchgeführt. Das verwendete Modell war das GABA_A-Rezeptormodell mit Rattencerebellum. Als Radioligand wurde ³H-Muscimol verwendet.

Für die Gewinnung des Rattencerebellums wurden eingefrorene Rattengehirne in Cerebellum und Kortex getrennt. Die Cerebelli wurden in Zentrifugenröhrchen eingewogen und auf Eis während 5-10 Min. aufgetaut. 15-20 ml eiskalter Sucrose-Tris-Puffer wurden beigefügt und die Mischung für weitere 10-15 Min. auf Eis gelagert. Ein Proteaseinhibitor Gemisch wurde zugefügt, auf Eis homogenisiert und bei 1200 g und 4° C für 10 Min. zentrifugiert. Der flüssige Überstand mit den Rezeptoren wurde in ein kaltes Ultrazentrifugenröhrchen gegeben und auf Eis gelegt. Das Pellet wurde nochmals extrahiert, um den Anteil an Rezeptor zu erhöhen. Die beiden Überstände wurden vereint.

Zur Aufreinigung wurde bei 40000 g und 4° C für 20 Min. zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und zum Rückstand eiskalter Sucrose-Tris Puffer (50 mM, pH 7.4) gegeben und schnell homogenisiert. Diese Aufreinigung wurde 3 Mal wiederholt. Das verbliebene Pellet wurde in Tris Puffer homogenisiert, die Proteinkonzentration wurde mittels BCA (bicinchonic acid) protein assay kit und dazu passenden Lösungen gemessen.

Die an den Rezeptor gebundene Fraktion wurde mittels Filtration mit Glasfaserfiltermatten isoliert. Die an den Rezeptor gebundene Menge des

Radioliganden wurde mittels Tri-Carb 1900 TR Flüssigszintillationsmessung (Packard, USA) bestimmt.

Gesamtbindung (TB): Inkubation des Radioliganden mit dem Rezeptor.

Nicht spezifische Bindung (NSB): Inkubation mit grosser Menge des nicht radioaktiven Liganden, des Radioliganden und des Rezeptors.

Spezifische Bindung (SB): $(SB) = (TB) - (NSB)$

Kompetitive Bindung (CB): Inkubation des Presssaftes mit Radioligand und Rezeptor in verschiedenen Konzentrationen.

Nicht spezifische kompetitive Bindung (NSCB): Inkubation mit hoher Konzentration des nicht radioaktiv markierten Liganden, dem Presssaft bei verschiedenen Konzentrationen, dem Radioliganden und dem Rezeptor.

Spezifische kompetitive Bindung: $(SCB) = (CB) - (NSCB)$

Spezifische Bindung des Radioliganden in Gegenwart des Presssaftes: $= (SCB) / (SB) \times 100\%$

4 Resultate

4.1 Klinische Studie

4.1.1 Swissmedic

Die klinische Studie „*Bryophyllum pinnatum* versus Nifedipin zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit“ wurde am 23.9.2008 durch Swissmedic inspiziert. Aufgrund des Inspektionsberichtes wurden an Studiendesign, CRF und praktischer Ausführung der Studie einige Adaptationen vorgenommen. Diese wurden von Swissmedic geprüft und positiv bewertet. Nach einem damit verbundenen Unterbruch konnte die Studie am 10. März 2009 wieder aufgenommen werden. Zur Auswertung gelangen in dieser Arbeit die bei allen Patientinnen erhobenen Parameter.

4.1.2 Ausgewählte Parameter aus dem CRF

Eine ausführliche Auflistung der erfassten Parameter der klinischen Studie ist in Anhang F zu finden. Nachfolgend sind die für einen Therapieerfolg entscheidendsten Parameter separat ausgewertet. Als signifikant gelten p-Werte ≤ 0.05 .

Es konnten zwischen Dezember 2006 und November 2009 n=27 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. 14 davon wurden für die *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe, 13 Patientinnen für die Nifedipin-Gruppe randomisiert.

Eine Patientin aus der Nifedipin-Gruppe hat aus persönlichen Gründen die Teilnahme zurückgezogen und ist ab der Untersuchung 3 nicht mehr in den aufgeführten Daten enthalten.

Folgende Parameter sind bei allen Patientinnen in beiden Gruppen (100%) gleichermassen charakterisiert (Tabelle 7): Einschlusskriterien vorhanden (z.B.

Fibronektintest negativ, vorzeitiger Blasensprung fehlend), keine Totgeburten und Spätaborte in der Anamnese der Studienpatientinnen. Bei keiner der in die Studie eingeschlossenen Frauen wurde eine Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) oder eine Plazenta praevia festgestellt. Bei allen Patientinnen konnte bei der Eintrittsuntersuchung ein bakteriologischer Vaginalabstrich durchgeführt werden. Anlässlich der Wochenbettuntersuchung wurde bei keiner Patientin ein Harnwegsinfekt, eine Subinvolutio uteri, eine Endometritis, eine Mastitis oder andere Komplikationen festgestellt.

Tabelle 7. Parameter die bei 100% der Patientinnen zutrafen

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
Spätabort-Anamnese nein	14 (100%)	13 (100%)
IUGR-Anamnese nein	14 (100%)	13 (100%)
Plazenta praevia nein	14 (100%)	13 (100%)
Fibronektin negativ	14 (100%)	13 (100%)
Wochenbettuntersuchung		
Harnwegsinfekt nein	14 (100%)	12 (100%)
Subinvolutio uteri nein	14 (100%)	12 (100%)
Endometritis nein	14 (100%)	12 (100%)
Mastitis nein	14 (100%)	12 (100%)
Andere Komplikationen nein	14 (100%)	12 (100%)

Werte: n(%)

4.1.2.1 Bishop-Score und Anzahl Kontraktionen

Bishop-Score

Gemäss Studienprotokoll besteht ein Erfolg nach 4 Std. , wenn die Patientin 4 Std. nach Beginn der Studienbehandlung „ruhig“ oder „unruhig mit einem Bishop-Score <5“ ist. „Ruhig“ bedeutet, dass eine Patientin gleich viele oder weniger Kontraktionen/Std. aufweist als vor Behandlungsbeginn.

Misserfolg besteht bei den Patientinnen, die nach 4 Std. „unruhig“ sind und einen Bishop-Score von 5 oder mehr Punkten aufweisen.

Es gibt keinen Unterschied zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 2 in Bezug auf den Bishop-Score und zwar beträgt für die *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe (p=0.636) die mittlere Veränderung 0.15 mit 95%-VI (-0.53, 0.84) und für die Nifedipin-Gruppe (p=0.429) beträgt die mittlere Veränderung -0.25 mit 95%-VI (-0.92,

0.42). Es konnte kein Unterschied in der Wirkung der Behandlungen auf die mittlere Veränderung des Bishop-Score zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 2 ($p=0.37$) gefunden werden (Tabelle 8).

Anzahl Kontraktionen

Es gibt einen Abfall der Anzahl Kontraktionen zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 2 und zwar beträgt für *Bryophyllum pinnatum* ($p=0.019$) der mittlere Abfall 5.1 (Kontraktionen pro Std.) mit 95%-VI (0.9, 9.2) und für Nifedipin ($p=0.011$) beträgt der mittlere Abfall 4.5 (Kontraktionen pro Std.) mit 95%-VI (1.2, 7.8).

Es konnte kein Unterschied in der Wirkung der Behandlung auf die Verringerung der Anzahl der Kontraktionen zwischen Eintrittsuntersuchung und Untersuchung 2 ($p=0.819$) gefunden werden (Tabelle 8).

Tabelle 8. CTG und Bishop-Score der Studienpatientinnen bei Eintritt (Baseline) und nach 4 Std. Behandlung (Untersuchung 2)

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
CTG (Kontraktionen/Std.)	9.6 ± 5.6	7.7 ± 5.9
Bishop-Score	2.1 ± 1.2	1.4 ± 1.3
Untersuchung 2		
CTG (Kontraktionen/Std.)	4.5 ± 4.2	3.8 ± 3.2
Bishop-Score	2.1 ± 1.3	1.3 ± 0.8

Werte: Mittelwert ± SA

4.1.2.2 Hämatologische Untersuchung

Leukozyten- und Thrombozytenzählung

Sowohl bei der Eintrittsuntersuchung, als auch in der Untersuchung 3 wurden im Blut der Patientinnen die Anzahl Leukozyten und Thrombozyten bestimmt. Die beiden Werte zeigen sich nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen und auch nicht zwischen der ersten und zweiten Bestimmung in jeder Gruppe separat (Tabelle 9).

Bestimmung AST und ALT

Die Leberparameter ALT und AST wurden ebenfalls zweimal (bei der Eintrittsuntersuchung und bei Untersuchung 3) bei jeder Patientin bestimmt. Die

Werte der ALT unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen und auch nicht zwischen den beiden Messungen jeder Gruppe separat. Die Werte der AST haben in der Nifedipin-Gruppe die Tendenz ($p=0.089$) zu Sinken von der ersten zur zweiten Messung. In der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe und zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 9).

CRP

Das CRP wird in der Leber synthetisiert. Seine Serumkonzentration kann bei bakteriellen sowie nichtinfektiösen, entzündlichen und nekrotisierenden Prozessen infolge einer gesteigerten und wahrscheinlich durch humorale Faktoren stimulierten Synthese innerhalb von Stunden bis zum 1000fachen ansteigen.

Die Messungen des CRP erfolgten bei der Eintrittsuntersuchung vor der ersten Applikation der Studienmedikation und in Untersuchung 3. Es konnte bei beiden Untersuchungen weder zwischen den Gruppen (*Bryophyllum pinnatum* bzw. Nifedipin), noch innerhalb jeder Gruppe zwischen der ersten und zweiten Bestimmung des CRP ein Unterschied gefunden werden (Tabelle 9).

Tabelle 9. Hämatologische Parameter bei Eintritt (Baseline) und nach 49 Std. (Untersuchung 3)

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
Leukozyten (1E3/ μ l)	11.7 \pm 2.5	10.8 \pm 2.6
Thrombozyten (1E3/ μ l)	278 \pm 59.3	251 \pm 35.4
AST (U/l)	19.7 \pm 4.9	23.9 \pm 4.3
ALT (U/l)	18.9 \pm 12.9	16.7 \pm 6.5
CRP (mg/l)	5.3 \pm 4.8	10.1 \pm 11.8
Untersuchung 3		
Leukozyten (1E3/ μ l)	12.2 \pm 3.3	11.1 \pm 3.8
Thrombozyten (1E3/ μ l)	271 \pm 54	253 \pm 39
AST (U/l)	20.9 \pm 8.3	22.3 \pm 4.9
ALT (U/l)	19.1 \pm 10.2	16.2 \pm 5.6
CRP (mg/l)	6.6 \pm 5.2	8.4 \pm 4.1

Werte: Mittelwert \pm SA

4.1.2.3 Allgemeine Bakteriologie

Der bei Eintritt und bei Untersuchung 3 durchgeführte Vaginalabstrich wurde allgemein bakteriologisch untersucht.

In Bezug auf das Vorhandensein einer normalen Vaginalflora gab es zwischen den beiden Studiengruppen keinen Unterschied, weder bei der Eintrittsuntersuchung, noch 49 Std. nach Studienbeginn, bei Untersuchung 3.

In der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe war kein Unterschied festzustellen zwischen den Resultaten der beiden Untersuchungen. In der Nifedipin-Gruppe gab es eine Tendenz ($p=0.054$) zu weniger normaler Vaginalflora bei der Untersuchung 3 im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (Tabelle 10).

Tabelle 10. Befunde der bakteriologischen Kultur der normalen Vaginalflora, aus dem Vaginalabstrich vorgenommen bei Eintritt (Baseline) und bei 49 Std. (Untersuchung 3)

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
Normale Vaginalflora Kultur keine	9 (64.3%)	6 (46.2%)
Normale Vaginalflora Kultur vereinzelt	0	1 (7.7%)
Normale Vaginalflora Kultur mässig	3 (21.4%)	3 (23.1%)
Normale Vaginalflora Kultur reichlich	2 (14.3%)	3 (23.1%)
Untersuchung 3		
Normale Vaginalflora Kultur keine	5 (35.7%)	10 (83.3%)
Normale Vaginalflora Kultur vereinzelt	1 (7.1%)	0
Normale Vaginalflora Kultur mässig	5 (35.7%)	0
Normale Vaginalflora Kultur reichlich	3 (21.4%)	2 (16.7%)

Werte: n (%)

4.1.2.4 Fibronektintest

Der Test auf fetales Fibronektin war bei allen rekrutierten Frauen zu Beginn der Studie gemäss den Einschlusskriterien negativ. Bei der Untersuchung 3 war der Test bei einer Patientin der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe positiv (7.1%). Alle anderen wiesen wiederum einen negativen Fibronektintest auf (Tabelle 11).

Tabelle 11. Resultate der Fibronektintests vorgenommen bei Eintritt (Baseline) und bei 49 Std. (Untersuchung 3)

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
Fibronektin negativ	14 (100%)	13 (100%)
Fibronektin positiv	0	0
Fibronektintest nicht durchgeführt	0	0
Untersuchung 3		
Fibronektin negativ	13 (92.9%)	11 (91.7%)
Fibronektin positiv	1 (7.1%)	0
Fibronektintest nicht durchgeführt	0	1 (8.3%)

Werte: n (%)

4.1.2.5 Blutdruck- und Pulsmessung

In Bezug auf die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und die zeitgleich gemessenen Pulswerte der Studienpatientinnen wurden jeweils die Werte der Untersuchung 2, 3 und jene der Wochenbettuntersuchung mit den Werten der Eintrittsuntersuchung verglichen (Tabelle 12).

Zwischen Baselineuntersuchung und Untersuchung 2 stiegen die systolischen Blutdruckwerte der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe an ($p=0.018$). Ebenso stiegen in der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe die diastolischen Blutdruckwerte zwischen Eintritt und Untersuchung 2 an ($p=0.004$).

Alle anderen Vergleiche zwischen den Studiengruppen und zwischen den einzelnen Untersuchungen in jeder Studiengruppe separat zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12. Blutdruckwerte (mm Hg) und Pulsfrequenz (n/Min.) bei Eintritt, bei Untersuchung 1, 2 und 3 sowie bei der Wochenbettuntersuchung

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
Blutdruck systolisch	110 ± 10.3	111 ± 13.6
Blutdruck diastolisch	59 ± 10.6	63 ± 11.1
Puls	79 ± 7.8	81 ± 14.4
Untersuchung 1		
Blutdruck systolisch	108 ± 10.6	104 ± 7.5
Blutdruck diastolisch	66 ± 11.7	58 ± 11.6
Puls	80 ± 10.6	89 ± 13.3
Untersuchung 2		
Blutdruck systolisch	111 ± 9.3	111 ± 15.7
Blutdruck diastolisch	66 ± 7.6	66 ± 16.5
Puls	78 ± 13.8	87 ± 8.4
Untersuchung 3		
Blutdruck systolisch	108 ± 11.6	107 ± 9.3
Blutdruck diastolisch	62 ± 10.8	63 ± 3.5
Puls	85 ± 15.2	82 ± 7.6
Wochenbettuntersuchung		
Blutdruck systolisch	115 ± 8.1	110 ± 11.0
Blutdruck diastolisch	70 ± 7.9	64 ± 13.0
Puls	73 ± 14.9	76 ± 10.9

Werte: Mittelwert ± SA

4.1.2.6 Tokolyse zwischen Untersuchung 3 und Geburt

Die beiden folgenden Tabellen zeigen, welche Patientinnen wie lange welche Tokolyse erhielten zwischen Untersuchung 3 und der Geburt ihres Kindes. Tabelle 13 bezieht sich auf die Patientinnen der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe, Tabelle 14 auf jene der Nifedipin-Gruppe. Gibt es in einem Feld ein n. d. , bedeutet dies, dass die Dokumentation zu ungenau war.

Tabelle 13. Tokolytika, die zwischen Untersuchung 3 und Geburt in der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe verabreicht wurden

Randomnr.	Anzahl Tage der Tokolyse	Anzahl Kautabletten <i>Bryophyllum pinnatum</i>	Anzahl Kapseln Nifedipin Mepha® 10 mg	Anzahl Tabletten Adalat® CR 60mg	Anzahl Tabletten Adalat® CR 30mg	Anzahl Ampullen Gynipral
3	16	81	0	0	0	0
5	17	102	0	0	0	0
6	36	192-256	0	4	0	0
9	82	36	0	146	0	0
10	73	110	4	1	58	0
11	28	84-168	0	0	0	0
12	62	124	0	0	0	0
18	n.d.	80	0	0	0	0
19	35	26	0	0	60	0
20	0	0	0	0	0	0
22	23	89	0	0	0	0
24	9	0	0	2	0	0
26	25	150	0	0	0	0
27	n.d.	n.d.	0	0	0	0

Tabelle 14. Tokolytika, die zwischen Untersuchung 3 und Geburt in der Nifedipin-Gruppe verabreicht wurden

Randomnr.	Anzahl Tage der Tokolyse	Anzahl Kapseln Nifedipin Mepha® 10 mg	Anzahl Tabletten Adalat® CR 60mg	Anzahl Tabletten Adalat® CR 30mg	Anzahl Ampullen Gynipral
1	35	0	35-70	35	0
2	80	0	14	2	576
4	76	0	95	50	18
7	0	0	0	0	0
8	32	0	4	52	0
13	19	0	13	27	0
14	0	0	0	0	0
15	19	0	19	19	0
16	0	0	19	19	0
17	103	0	103	103	0
21	n.d.	0	0	2xtäglich	0
23	24	0	24	24	0
25	0	0	0	0	0

4.1.2.7 Gestationsalter bei Geburt im Vergleich zum Studienbeginn

Die Gestationsalter der Patientinnen unterschieden sich bei Studienbeginn nicht zwischen den beiden Gruppen. Ebenfalls unterschieden sich die Gestationsalter der beiden Studiengruppen bei Geburt nicht voneinander.

Der Einfluss des Gestationsalters ist in beiden Behandlungsgruppen homogen (-7.2, $p < 0.001$) und die Interaktion zwischen der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe und dem Gestationsalter ebenfalls ($p = 0.125$) (Tabelle 15). Mit jeder Gestationswoche verringert sich die Dauer im Mittel um 7.2 Tage. Es besteht kein Unterschied zwischen *Bryophyllum pinnatum* und Nifedipin ($p = 0.368$) unter Berücksichtigung des Gestationsalters. Es gibt keine Hinweise dafür, dass *Bryophyllum pinnatum* die Dauer zwischen Eintrittsuntersuchung und Geburt stärker verringert, als die Nifedipin-Behandlung oder umgekehrt.

Tabelle 15. Das Gestationsalter bei Studienbeginn und bei Geburt (SSW)

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Baseline		
Gestationsalter	29.4 ± 3.2	27.8 ± 3.8
Wochenbettuntersuchung		
Gestationsalter	38.71 ± 2.1	37.42 ± 1.7

Mittelwerte ± SA

4.1.2.8 Geburtsmodus

Die Studienpatientinnen haben entweder spontan, mittels Sectio caesarea oder vaginal operativ entbunden. Es war kein Unterschied zwischen der *Bryophyllum pinnatum*- und der Nifedipingruppe in der Häufigkeit des Geburtsmodus festzustellen (Tabelle 16).

Tabelle 16. Geburtsmodus

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Sectio	5 (35.7%)	8 (66.7%)
spontan	8 (57.1%)	3 (25%)
vaginal operativ	1 (7.1%)	1 (8.3%)

Werte: n (%)

4.1.2.9 Komplikationen während der Geburt

Es war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Komplikationen während der Geburt festzustellen (Tabelle 17).

Tabelle 17. Komplikationen während der Geburt

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Komplikationen bei Geburt ja	3 (21.4%)	5 (41.7%)
Komplikationen bei Geburt nein	11 (78.6%)	7 (58.3%)

Werte: n (%)

4.1.2.10 Komplikationen während des Wochenbetts

Es wurden die Parameter gestörte Wundheilung (nur alter CRF), Harnwegsinfekt, Subinvolutio uteri, Endometritis, Mastitis, putride Lochien, behandlungsbedürftige Anämie, Stillprobleme und andere Komplikationen erhoben. Es gab keine Unterschiede zwischen der *Bryophyllum pinnatum*- und der Nifedipingruppe in Bezug auf diese Parameter (Tabelle 18).

Tabelle 18. Komplikationen während des Wochenbetts

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Gestörte Wundheilung ja	0	0
Gestörte Wundheilung nein	12 (85.7%)	12 (100%)
Gestörte Wundheilung (im neuen CRF nicht erhoben)	2 (14.3%)	0
Harnwegsinfekt ja	0	0
Harnwegsinfekt nein	14 (100%)	12 (100%)
Subinvolutio uteri ja	0	0
Subinvolutio uteri nein	14 (100%)	12 (100%)
Putride Lochien ja	1 (7.1%)	0
Putride Lochien nein	13 (92.9%)	12 (100%)
Endometritis ja	0	0
Endometritis nein	14 (100%)	12 (100%)
Stillprobleme ja	2 (14.3%)	1 (8.3%)
Stillprobleme nein	12 (85.7%)	11 (91.7%)
Mastitis ja	0	0
Mastitis nein	14 (100%)	12 (100%)
*Behandlungsbedürftige Anämie ja	4 (28.6%)	6 (50%)
*Behandlungsbedürftige Anämie nein	10 (71.4%)	6 (50%)
Andere Komplikationen ja	0	0
Andere Komplikationen nein	14 (100%)	12 (100%)

Werte: n (%)

* Der durchgeführte Mc Nemar-Test wies keine Signifikanz auf zwischen den Resultaten der Eintrittsuntersuchung und jenen der Wochenbettuntersuchung bezüglich behandlungsbedürftiger Anämie für jede Gruppe separat.

4.1.2.11 Neugeborenenzustand

Der Zustand der Neugeborenen wird nebst Länge und Gewicht mit dem APGAR-Score angegeben. Dieser wird jeweils 1, 5 und 10 Min. nach der Geburt erhoben.

Es wurde kein Einfluss des Gestationsalters auf den APGAR-Score (APGAR 1 Min. $p=0.136$, 5 Min. $p=0.325$, 10 Min. $p=0.98$) festgestellt. Ausserdem konnten keine Unterschiede zwischen *Bryophyllum pinnatum*- und Nifedipin-Gruppe (1 Min. $p=0.253$, 5 Min. $p=0.817$, 10 Min. $p=0.84$) unter Berücksichtigung des Gestationsalters gefunden werden.

Ebenso bestehen keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Länge und Gewicht der Neugeborenen (Tabelle 19).

Tabelle 19. Neugeborenenzustand

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Länge (cm)	49.29 ± 2.6	47.96 ± 2.8
Gewicht (g)	3246 ± 580	2957 ± 478
APGAR 1'	8.00 ± 0.96	8.17 ± 0.94
APGAR 5'	9.07 ± 0.73	9.08 ± 0.67
APGAR 10'	9.29 ± 0.47	9.25 ± 0.45

Werte: Mittelwert ± SA.

4.1.2.12 Hospitalisationsdauer

Die Hospitalisationsdauer nach der Geburt betrug in der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe 4.57 ± 1.3 Tage, was deutlich ($p=0.047$) kürzer ist als in der Nifedipin-Gruppe. Dabei betrug die mittlere Differenz zwischen den Gruppen 1.012 Tage mit einem 95% VI von (0.013, 2.011) (Tabelle 20).

Tabelle 20. Dauer der Hospitalisation vor und nach der Geburt

	<i>Bryophyllum pinnatum</i>	Nifedipin
Hospitalisation ante partum (Tage)	9.36 ± 9.7	10.42 ± 20.5
Hospitalisation post partum (Tage)	4.57 ± 1.3	5.58 ± 1.2

Werte: Mittelwert ± SA.

4.1.2.13 Begleitmedikation

Die zusätzlich zur Studienmedikation verabreichten Medikamente wurden ebenfalls erhoben und gemäss ATC-Code (74) gruppiert (Anhang H).

Es wurden keine Unterschiede in den Häufigkeiten der verabreichten Medikamente zwischen den Behandlungsgruppen *Bryophyllum pinnatum* und Nifedipin ($p=0.877$) gefunden.

4.1.2.14 Unerwünschte Ereignisse

Während der Dauer der Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse dokumentiert, die den Studienmedikationen zuzuschreiben wären.

4.1.2.15 Normalverteilung der Daten

Der durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test (alle $p>0.159$) ergab eine Normalverteilung aller in der klinischen Studie erhobenen Daten.

4.2. *In-vitro*-Experimente

4.2.1 Patientinnenkollektiv

Es wurde eine deskriptive Statistik des Patientinnenkollektivs erstellt (Tabelle 21).

Tabelle 21. Charakterisierung der Patientinnen (n=50), die einen Myometriumsstreifen zur Verfügung stellten

Alter (Jahre)	32.80 ±5.80
Gestationsalter bei Sectio (Wochen)	38.13 ± 0.69
Gravidität (n)	2.38 ± 1.40
Parität (n)	1.86 ± 0.73
Sectioart primär	50 (100%)
Sectio	24 (48%)
Resectio	22 (44%)
Reresectio	3 (6%)
Rererectio	1(2%)

Werte: Mittelwert ± SA bzw. n (%)

4.2.2 Amplitude

Die Zugabe von *Bryophyllum pinnatum*-Lösungen (Presssaft, Fraktionen) führt zu einer Abnahme der Amplitude der Muskelkontraktion. In der Gruppe der Kontrollexperimente sinkt die Amplitude zwar bei der dritten Zugabe ab, um sich aber nach der 4. Zugabe zu stabilisieren. Es kann keine kontinuierliche Abnahme verzeichnet werden.

Sämtliche Werte (Mittelwerte der prozentualen Veränderungen der Amplituden gegenüber dem Ausgangswert mit den entsprechenden 95%-VI) sind tabellarisch im Anhang I (Tabelle A) aufgelistet. Jene 95%-VI, die den Wert 100% nicht enthalten, weisen auf eine signifikante Veränderung der Amplitude nach einer Zugabe gegenüber dem Ausgangswert hin. Signifikante Veränderungen der Amplitude gegenüber dem Ausgangswert sind blau markiert.

Nachfolgend sind die Resultate der Kontrollexperimente (Abb. 19) und der Experimente mit unverdünntem *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft (Abb. 20) sowie jene mit den unverdünnten Fraktionen (Abb. 21-23) graphisch dargestellt. Die Mediane der prozentualen Veränderungen der Amplituden gegenüber dem

Ausgangswert mit den 25%- und 75%-Werten und die Minimal- und Maximalwerte sind aufgeführt.

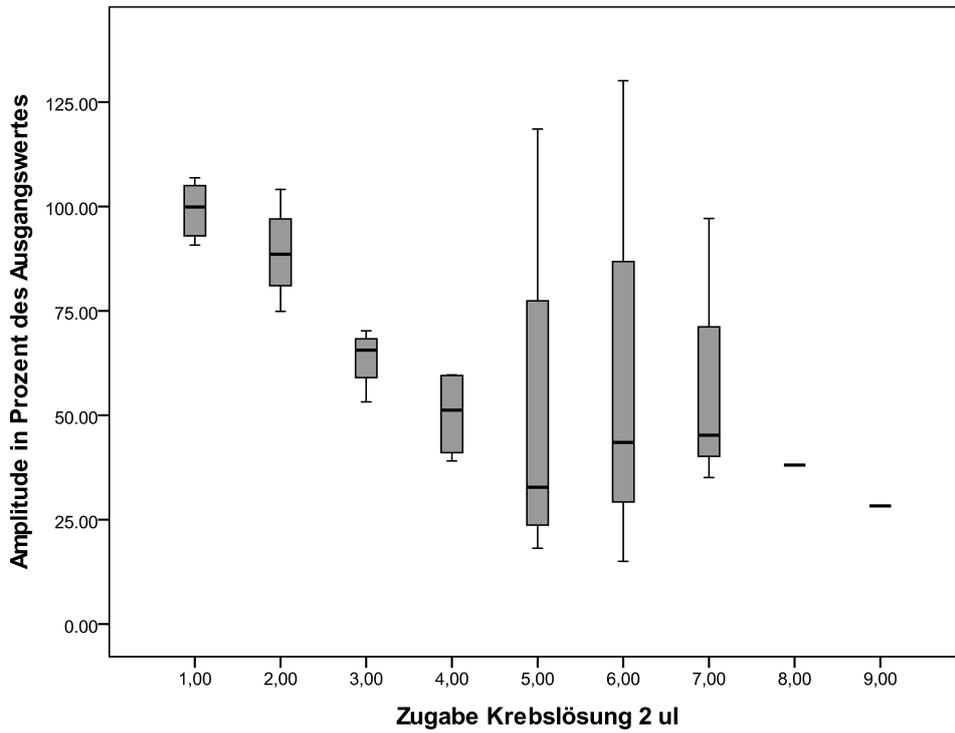


Abb. 19. Verlauf der Amplitude der Muskelstreifen-Kontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); Anzahl der Zugaben (x-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Krebslösung (Kontrollen).

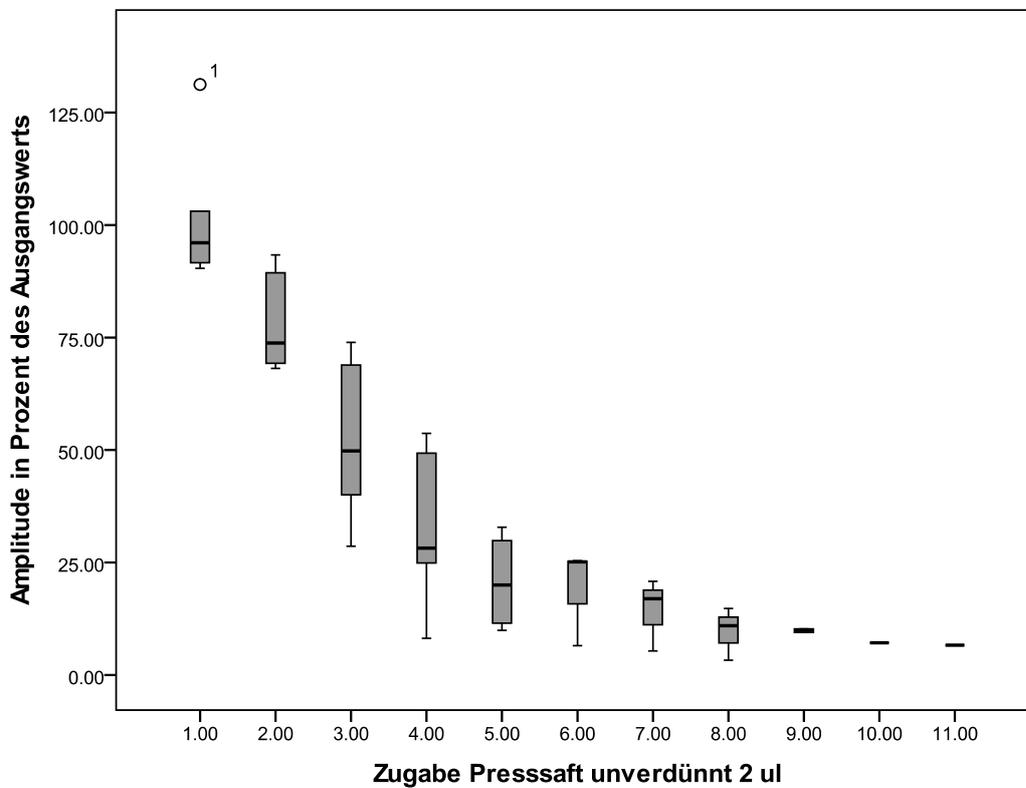


Abb. 20. Verlauf der Amplitude der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Presssaft unverdünnt, jeweils 2 µl (Tabelle A, Anhang I).

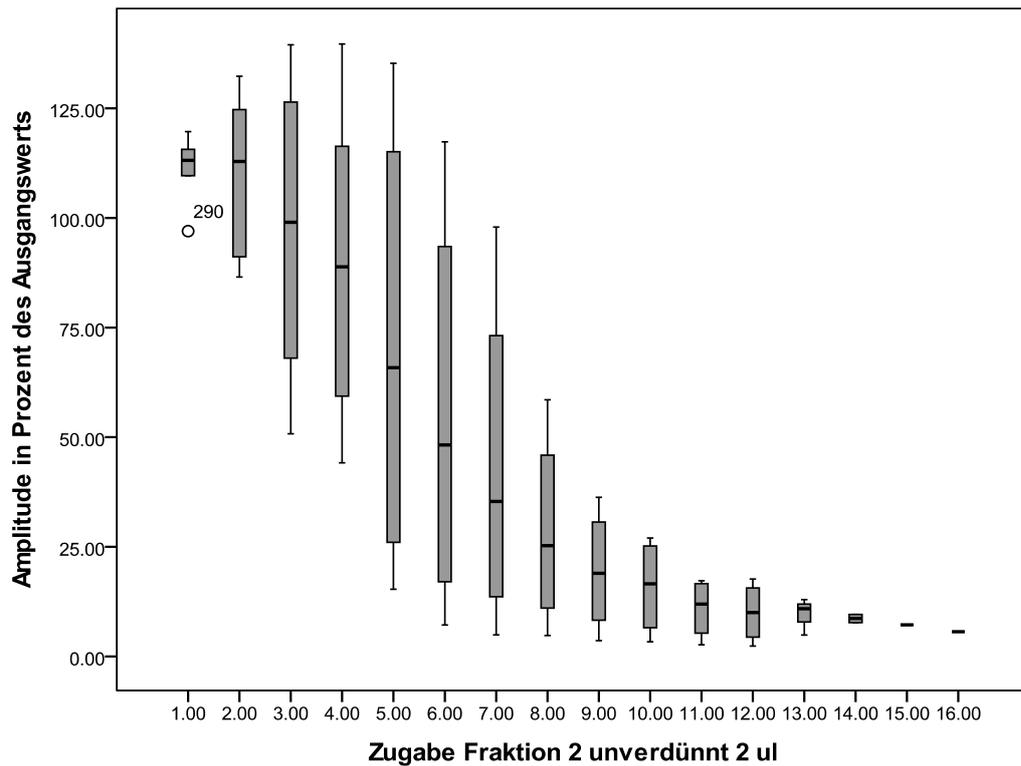


Abb. 21. Verlauf der Amplitude der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 2 unverdünnt (vermutlich Bufadienolide).

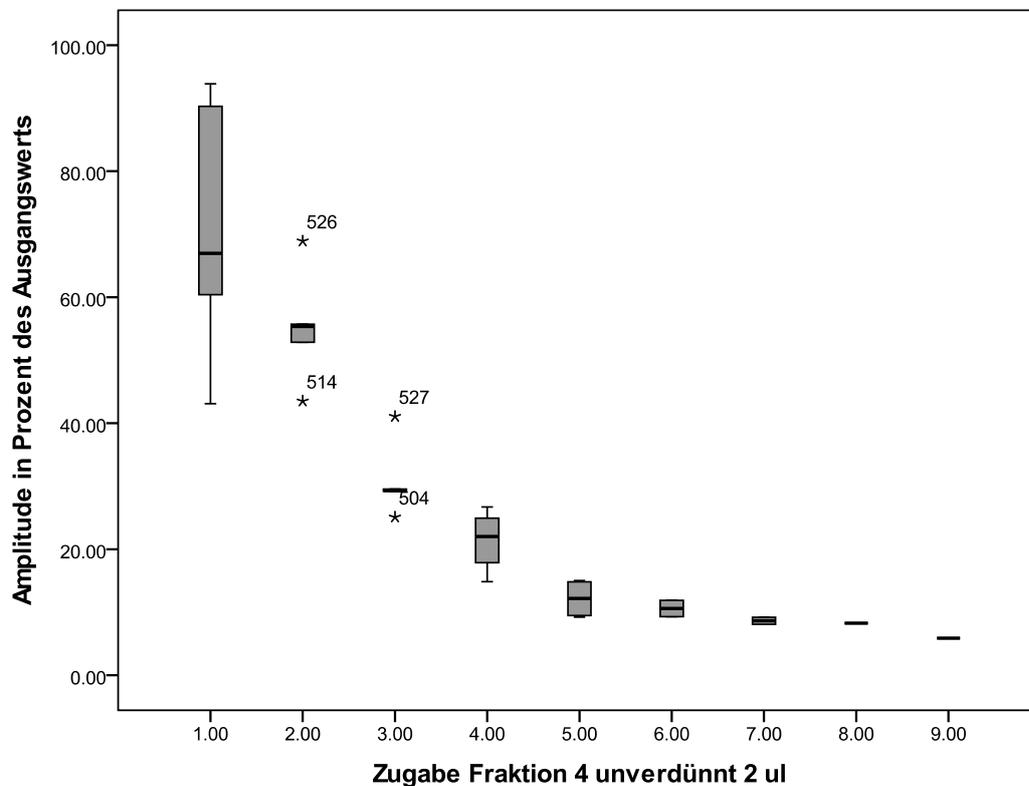


Abb. 22. Verlauf der Amplitude der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 4 (vermutlich Flavonoide).

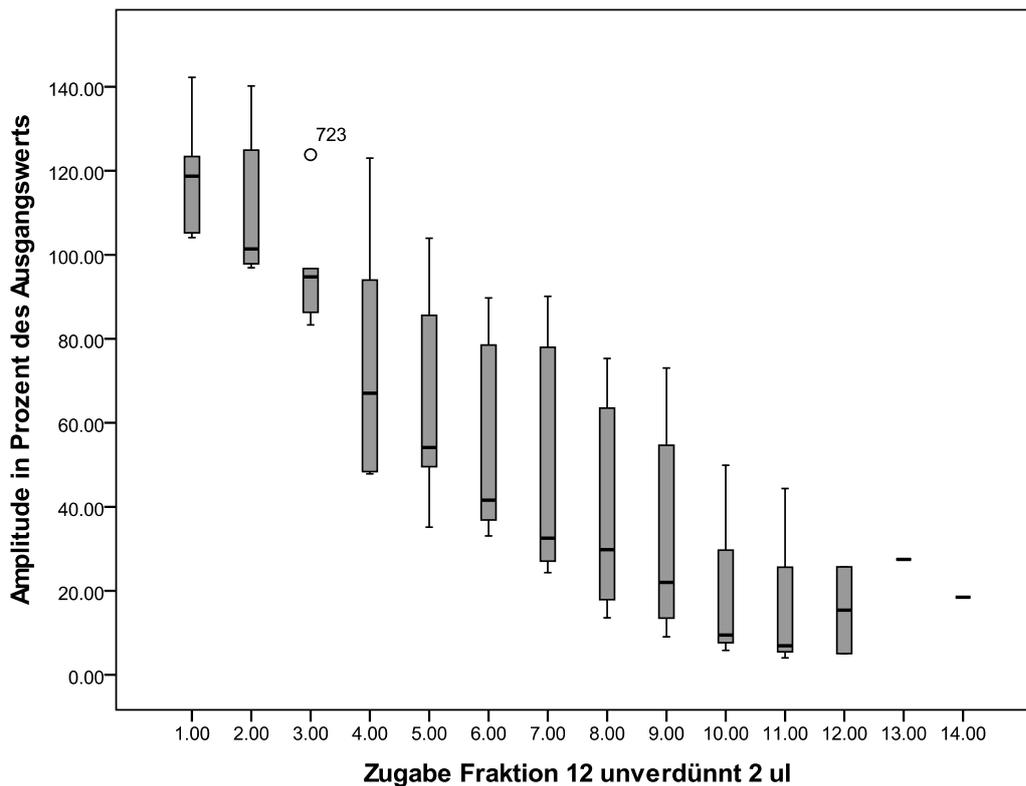


Abb. 23. Verlauf der Amplitude der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 12 (vermutlich Zimtsäurederivate).

4.2.3 Fläche unter der Kurve

Die Zugabe von *Bryophyllum pinnatum*-Lösungen (Presssaft, Fraktionen) führt zu einer Abnahme der AUC der Muskelkontraktion nach der fünften Zugabe. In der Gruppe der Kontrollexperimente sinkt die AUC zwar ab, stabilisiert sich dann aber wieder. Es kann keine kontinuierliche Abnahme festgestellt werden.

Sämtliche Werte (Mittelwerte der prozentualen Veränderungen der AUCs gegenüber dem Ausgangswert mit den entsprechenden 95%-VI) sind tabellarisch im Anhang I (Tabelle B) aufgelistet. Jene 95%-VI, die den Wert 100% nicht enthalten, weisen auf eine signifikante Veränderung der AUC nach einer Zugabe gegenüber dem Ausgangswert hin. Signifikante Veränderungen der AUC gegenüber dem Ausgangswert sind blau markiert.

Nachfolgend sind die Resultate der Kontrollexperimente (Abb. 24) und der Experimente mit unverdünntem *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft (Abb. 25) sowie jene mit den unverdünnten Fraktionen (Abb. 26-28) graphisch dargestellt. Die Mediane der prozentualen Veränderungen der AUC gegenüber dem Ausgangswert mit den 25%- und 75%-Werten und die Minimal- und Maximalwerte sind aufgeführt.

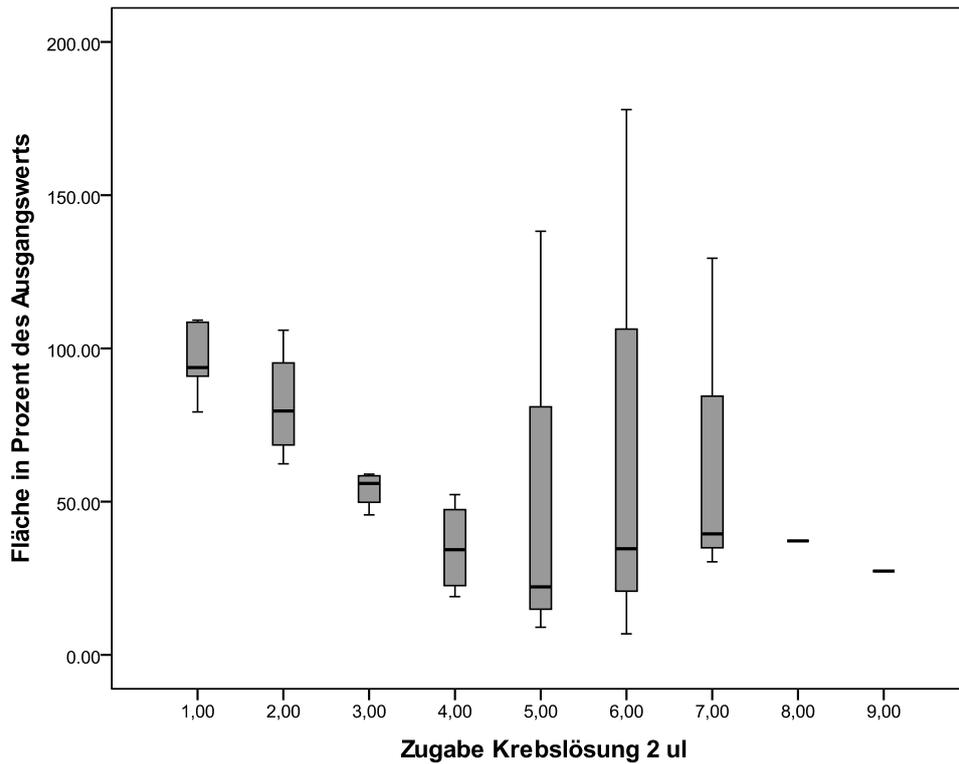


Abb. 24. Verlauf der AUC der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Krebslösung (Kontrolle).

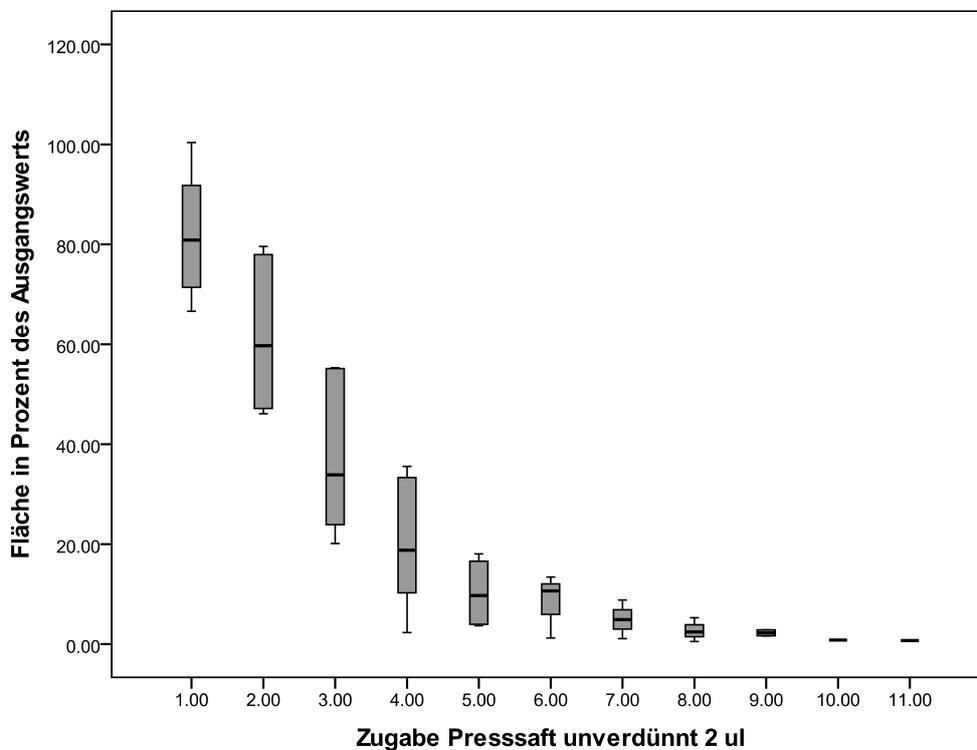


Abb. 25. Verlauf der AUC der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft unverdünnt.

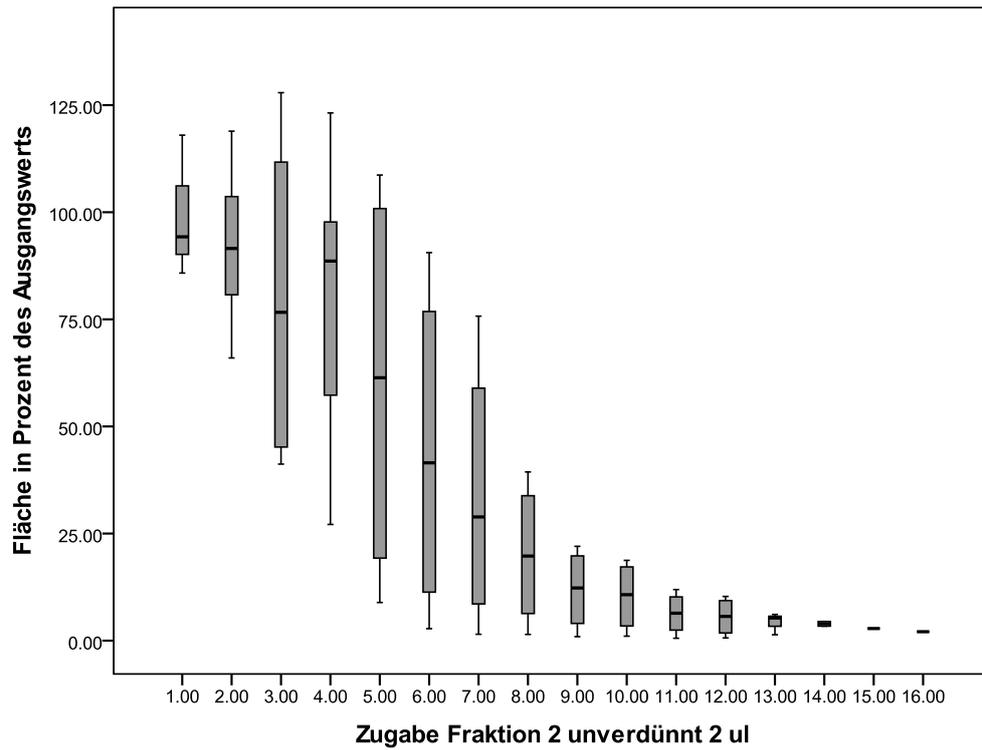


Abb. 26. Verlauf der AUC der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 2 (vermutlich Bufadienolide) unverdünnt.

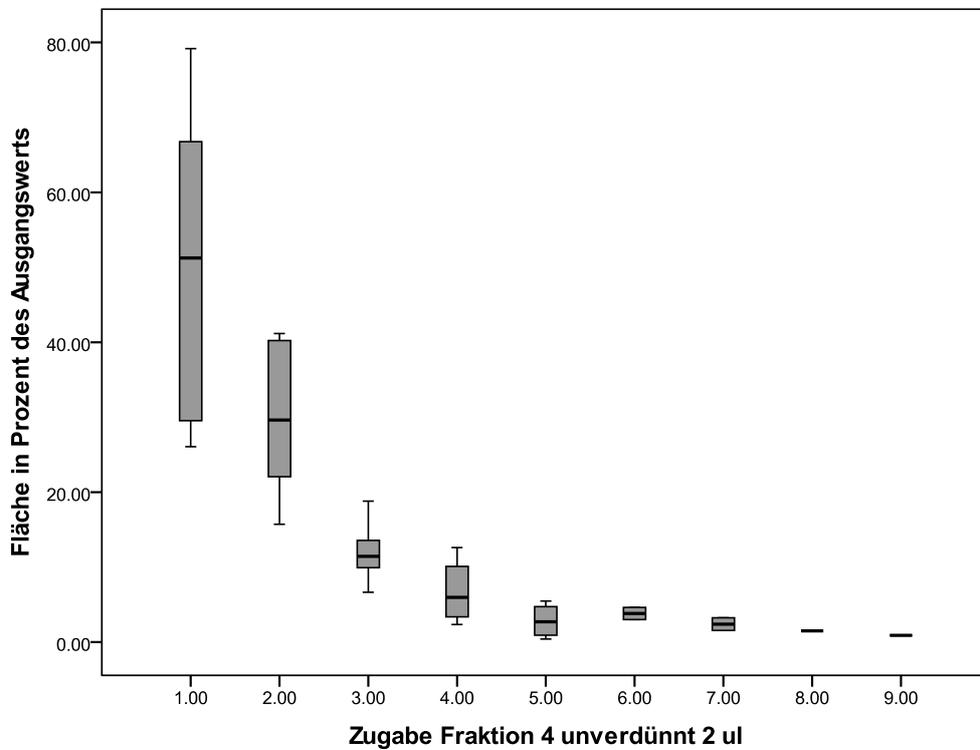


Abb. 27. Verlauf der AUC der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 4 (vermutlich Flavonoide) unverdünnt.

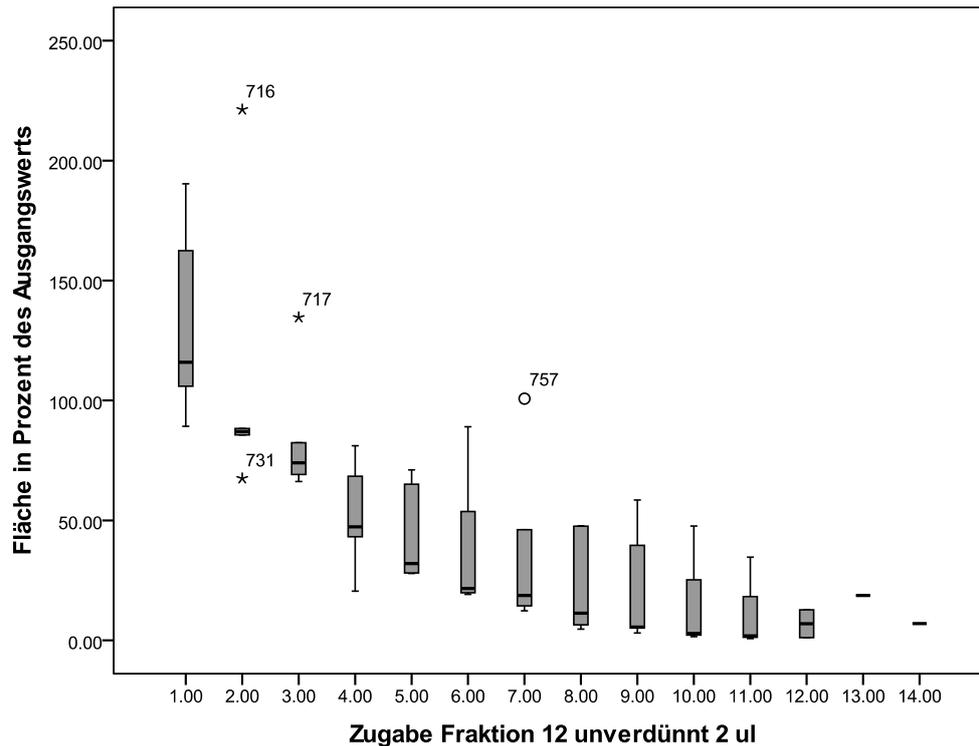


Abb. 28. Verlauf der AUC der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 12 (vermutlich Zimtsäurederivate) unverdünnt.

4.2.4 Frequenz

Die Zugabe von *Bryophyllum pinnatum*-Lösungen (Presssaft, Fraktionen) führt zu einer Zunahme der Frequenzen der Muskelkontraktionen. Die gemessenen Frequenzen steigen über den Ausgangswert 100% an. Auch die Frequenz der Kontrollen steigt im zeitlichen Verlauf kurz an, sinkt jedoch nach 2 Zugaben wieder ab.

Sämtliche Werte (Mittelwerte der prozentualen Veränderungen der Frequenzen gegenüber dem Ausgangswert mit den entsprechenden 95%-VI) sind tabellarisch im Anhang I (Tabelle C) aufgelistet. Jene 95%-VI, die den Wert 100% nicht enthalten, weisen auf eine signifikante Veränderung der Frequenz nach einer Zugabe gegenüber dem Ausgangswert hin. Signifikante Veränderungen der Frequenz gegenüber dem Ausgangswert sind blau markiert.

Nachfolgend sind die Resultate der Kontrollexperimente (Abb. 29) und der Experimente mit unverdünntem *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft (Abb. 30) sowie jene mit den unverdünnten Fraktionen (Abb. 31-33) graphisch dargestellt. Die Mediane der prozentualen Veränderungen der Frequenz gegenüber dem

Angangswert mit den 25%- und 75%-Werten und die Minimal- und Maximalwerte sind aufgeföhrt.

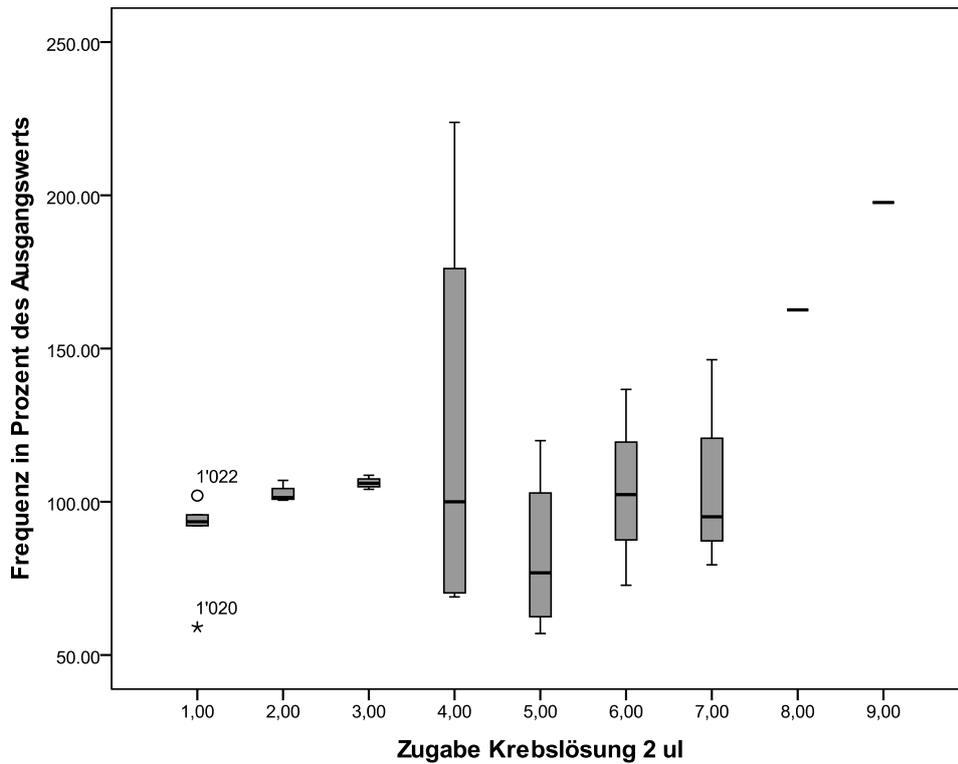


Abb. 29. Verlauf der Frequenz der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Krebslösung (Kontrolle).

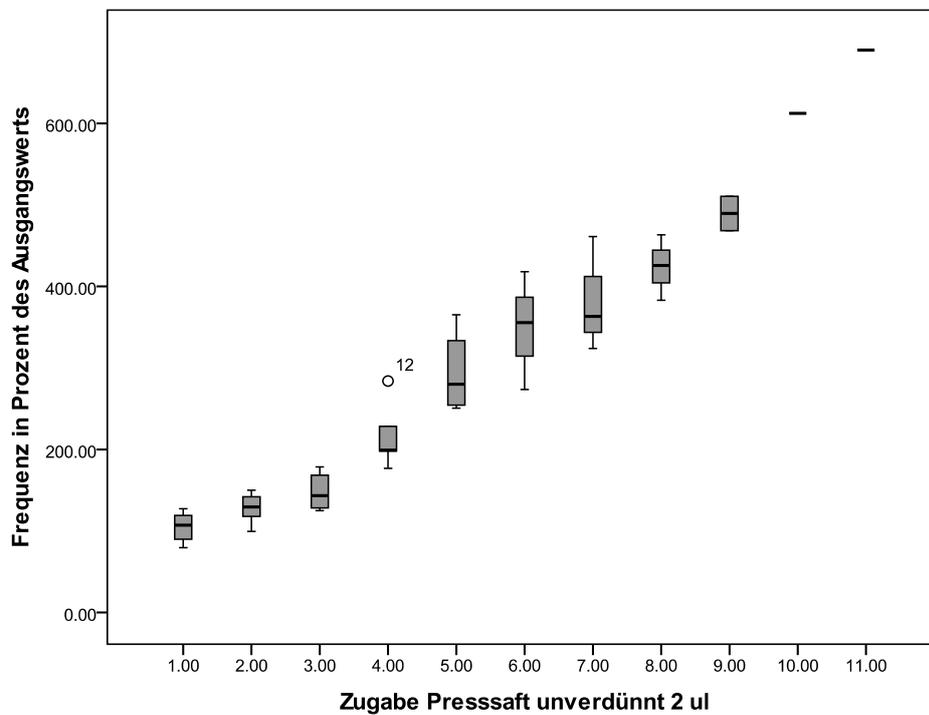


Abb. 30. Verlauf der Frequenz der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Presssaft.

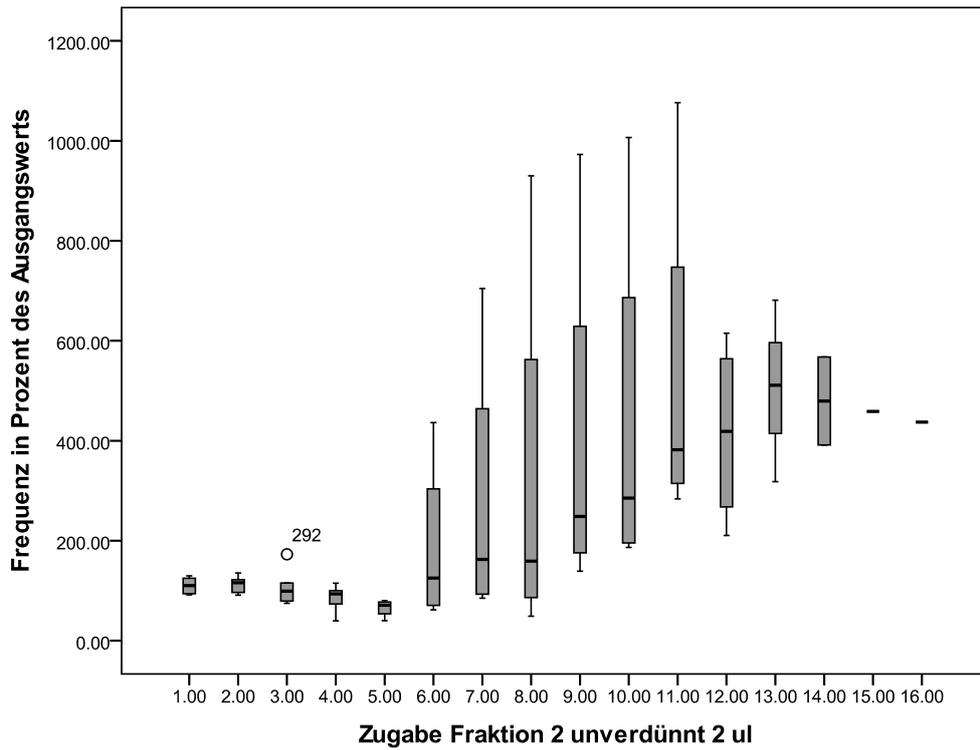


Abb. 31. Verlauf der Frequenz der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 2 (vermutlich Bufadienolide).

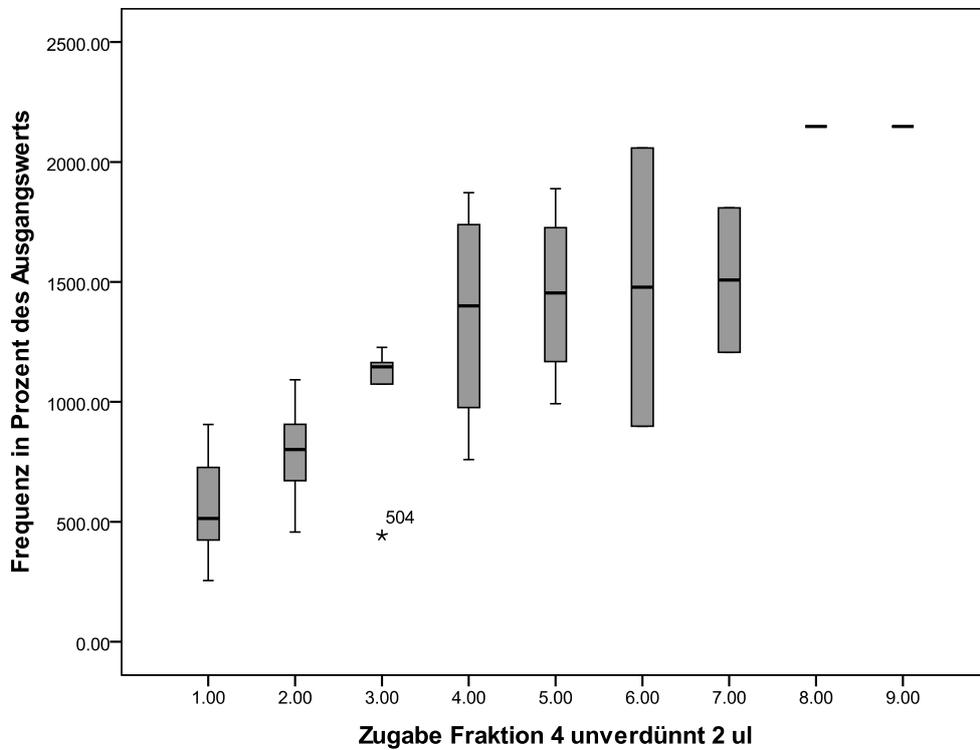


Abb. 32. Verlauf der Frequenz der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25%- und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 4 (vermutlich Flavonoide).

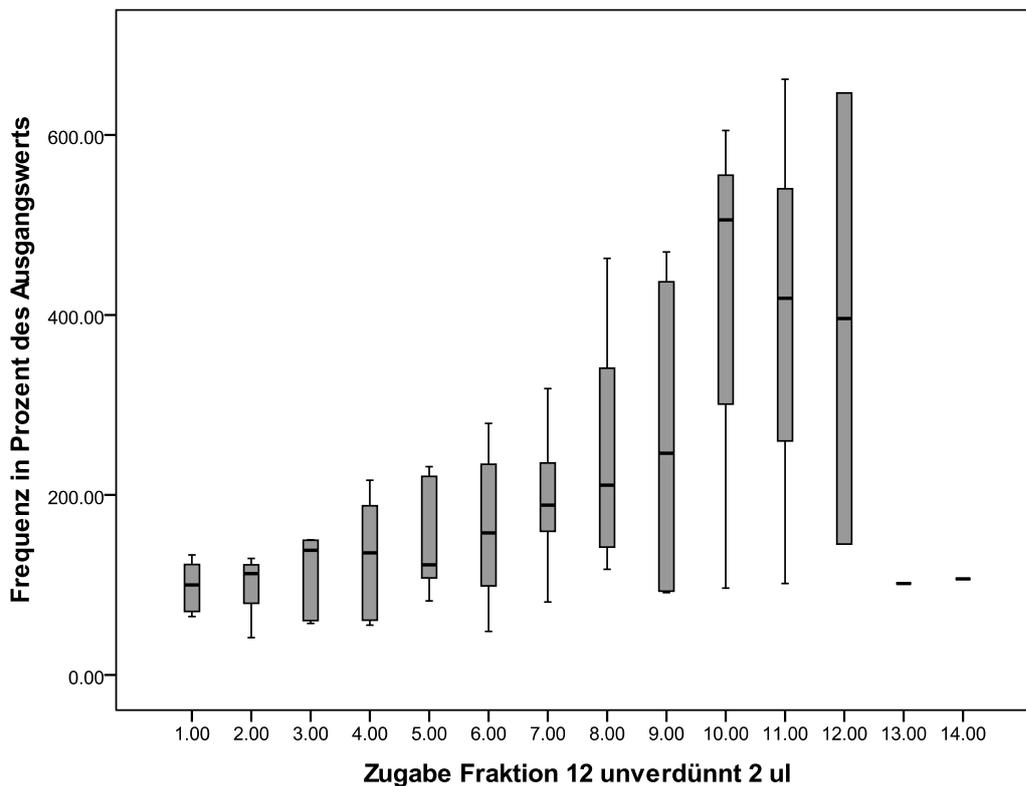


Abb. 33. Verlauf der Frequenz der Muskelstreifenkontraktionen in Prozent des Ausgangswertes (y-Achse); (Median, 25% und 75%-Werte, Minimal- und Maximalwerte) unter kontinuierlicher Zugabe von jeweils 2 µl Fraktion 12 (vermutlich Zimtsäurederivate).

4.2.5 Vergleich von Presssaft und Fraktionen 2, 4 und 12 mit Kontrollen

Tabelle D (Anhang J) zeigt die Mixed Models Statistik über die Resultate der Experimente mit den unverdünnten Fraktionen 2, 4 und 12 sowie Presssaft verglichen mit jenen der Kontrollstreifen.

Der unverdünnte Presssaft von *Bryophyllum pinnatum* zeigt eine grössere Wirkung bezüglich Amplitude ($p=0.02$), AUC ($p=0.042$) und Frequenz ($p<0.001$) im Vergleich zu den Kontrollen. (Tabelle 22).

Vergleicht man die Ergebnisse der Experimente mit Krebslösung als Kontrolle mit jenen der Fraktion 2, ist bei Amplitude und AUC kein Unterschied in den Wirkungen zu erkennen (Tabelle 22). Fraktion 2 lässt die Frequenz im Vergleich zur Kontrolle ($p=0.002$) ansteigen. Das mittlere Niveau der Frequenzen ist aber bei den Kontrollen und den mit Fraktion 2 behandelten Muskelstreifen nicht unterschiedlich.

Die Amplituden der mit Fraktion 4 behandelten Muskelstreifen werden im Vergleich zu jenen der Kontrollstreifen grundsätzlich kleiner ($p=0.044$), jedoch passiert dies

nicht schneller als bei den Kontrollstreifen. Die Frequenz steigt jedoch signifikant ($p < 0.001$) steiler an, wenn die Myometriumstreifen mit Fraktion 4 behandelt werden (Tabelle 22).

Die Fraktion 12 bewirkt gegenüber der Kontrolle keine Veränderung auf Amplitude und AUC. Die Frequenz steigt im zeitlichen Verlauf an ($p = 0.013$) (Tabelle 22).

Tabelle 22. Vergleich der Resultate der Kontrollstreifen mit den Streifen, die mit Presssaft und den unverdünnten Fraktionen 2, 4 und 12 behandelt wurden. Die signifikanten Werte sind blau unterlegt

Parameter	Ampl. Proz.			Fläche Proz			Freq. Proz		
	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert
Presssaft unverdünnt									
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*Presssaft)	-4.9	2.09	0.02	-5.5	2.62	0.042	47.96	4.07	<0.001
Fraktion 2 unverdünnt									
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*F2)	-3.6	1.88	0.056	-4.4	2.25	0.056	38.1	12.08	0.002
Fraktion 4 unverdünnt									
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*F4)	-3.4	2.33	0.155	-3.1	3.21	0.345	181.5	21.85	<0.001
Fraktion 12 unverdünnt									
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*F12)	-2.9	1.70	0.094	-5.4	2.74	0.053	18.7	7.34	0.013

4.2.6 Vergleich Presssaft mit Fraktion 4

In Tabelle E (Anhang J) wird die Wirkung des Presssafts mit jener von Fraktion 4 für verschiedene Konzentrationen verglichen. Blau unterlegt sind diejenigen Werte, die signifikant grösser bzw. kleiner sind als die Ausgangswerte, deren Behandlung also eine Wirkung zeigte.

Ebenso wurde untersucht, welchen Einfluss nur die Zugabe einer Testlösung hat. Gegenüber den jeweiligen unverdünnten Lösungen sind bei der Frequenz alle anderen weniger schnell gestiegen, was auch der deskriptiven Statistik entspricht. Bei Amplitude und AUC hat die Zugabe keinen signifikanten Effekt (Tabelle 23).

Die Amplituden der mit der unverdünnten Fraktion 4 behandelten Muskelstreifenkontraktionen sinken jeweils mit jeder Zugabe um 10.7% ($p < 0.001$). Sie sind bei den geringeren Konzentrationen von der unverdünnten Gabe nicht unterscheidbar. Die mittlere Amplitude in Prozent ist bei der Behandlung mit der unverdünnten Fraktion am kleinsten 71.1% ($p < 0.001$). Bei allen anderen Konzentrationen ist die mittlere Amplitude höher.

Im zeitlichen Verlauf (Fraktion 4 (F4 x Zugabe)) ($p = 0.139$) zwischen Presssaft und Fraktion 4 in Bezug auf die AUC wurden keine Unterschiede gefunden. Das mittlere Niveau der AUC in Prozent des Ausgangswerts liegt bei den mit Fraktion 4 behandelten Muskelstreifen 30% tiefer als bei den mit Presssaft behandelten ($p = 0.001$).

Die Frequenzen der mit der unverdünnten Fraktion 4 behandelten Muskelstreifen steigen mit jeder Zugabe um 185.2% ($p < 0.001$) an. Die niedrigeren Konzentrationen machen diese Wirkung faktisch zunichte ($p < 0.001$). Auch das mittlere Niveau der prozentualen Frequenzen ist bei den unverdünnten Behandlungen am höchsten ($p < 0.001$) und wird durch die geringeren Konzentrationen nichtig gemacht.

Es konnte zudem ein Unterschied im zeitlichen Verlauf (F4 x Zugabe) ($p < 0.001$) zwischen Presssaft und Fraktion 4 gefunden werden. Unter Behandlung mit Fraktion 4 steigt die Frequenz 131% schneller an als unter der Behandlung mit Presssaft. Das mittlere Niveau der prozentualen Frequenzen liegt 423.7% höher als bei den mit Presssaft behandelten ($p = 0.001$). Somit hat Fraktion 4 eine viel ausgeprägtere Wirkung auf die Frequenzen der Myometriumstreifen als der *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft (Tabelle 23).

Tabelle 23. Vergleich der Behandlungen mit Presssaft und Fraktion 4 in verschiedenen Konzentrationen

Parameter	Ampl. Proz.			Fläche Proz.			Freq. Proz.		
	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert
unverdünnt									
Achsenabschnitt	95.00	5.57	<0.001	76.00	5.62	<0.001	17.00	88.81	0.850
F4	-24.10	8.42	0.007	-30.00	8.42	0.001	423.70	129.50	0.005
Zugabe	-11.70	0.96	<0.001	-10.40	0.89	<0.001	54.10	10.25	<0.001
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	1.40	1.67	0.389	2.30	1.55	0.139	131.00	17.91	<0.001
10%									
Achsenabschnitt	121.30	10.51	<0.001	114.40	11.73	<0.001	86.20	22.27	0.001
F4	-7.20	15.10	0.640	-7.30	16.88	0.671	-56.60	32.94	0.097
Zugabe	-10.50	0.72	<0.001	-10.60	0.86	<0.001	7.50	2.57	0.004
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	-1.50	1.24	0.238	-1.16	1.48	0.279	23.80	4.45	<0.001
5%									
Achsenabschnitt	103.40	11.15	<0.001	89.90	11.51	<0.001	76.00	31.89	0.020
F4	15.50	14.62	0.302	16.30	15.35	0.304	-19.30	38.74	0.620
Zugabe	-18.20	2.63	<0.001	-17.30	2.41	<0.001	17.00	10.10	0.096
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	5.90	2.76	0.035	5.10	2.53	0.047	11.10	10.58	0.300
2%									
Achsenabschnitt	119.90	11.67	<0.001	101.10	10.68	<0.001	33.30	45.98	0.480
F4	-25.10	16.52	0.154	-18.20	15.12	0.252	99.80	65.15	0.146
Zugabe	-11.40	0.67	<0.001	-10.60	0.65	<0.001	35.50	3.76	<0.001
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	3.00	0.99	0.003	2.20	0.95	0.020	-28.70	5.50	<0.001
1%									
Achsenabschnitt	118.70	8.05	<0.001	111.20	11.12	<0.001	18.20	38.29	0.640
F4	-1.30	12.33	0.920	7.00	17.25	0.690	-82.40	60.28	0.183
Zugabe	-9.10	0.62	<0.001	-9.50	0.94	<0.001	32.40	3.50	<0.001
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	-5.40	1.83	0.004	-6.10	2.74	0.029	41.70	10.16	<0.001

4.2.7 Statistik

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine Normalverteilung der ermittelten Daten.

4.3 Analytik

4.3.1 HPLC

Es wurden von *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft diejenigen HPLC-Profile miteinander verglichen, deren Probenvorbereitungen sich unterschieden.

Die HPLC-Profile des *Bryophyllum pinnatum*-Presssafts sind nachfolgend zuerst ohne und anschliessend mit Zugabe der internen Standards Hesperidin und Bufalin aufgezeigt. Sämtliche bei 298 nm detektierbaren Peaks, bei denen durch manuelle Integration die Retentionszeiten sowie DAD-Spektren im Bereich 190-400 nm zugeordnet werden konnten. Die einzelnen Peaks sind nummeriert.

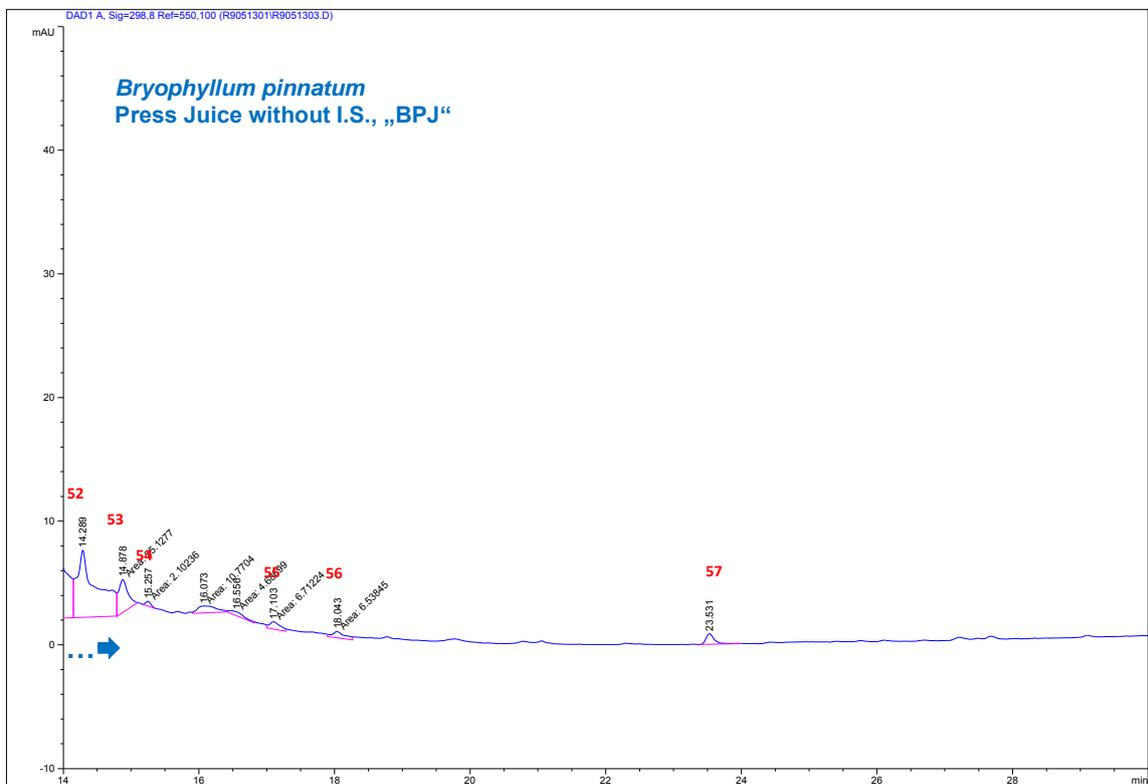
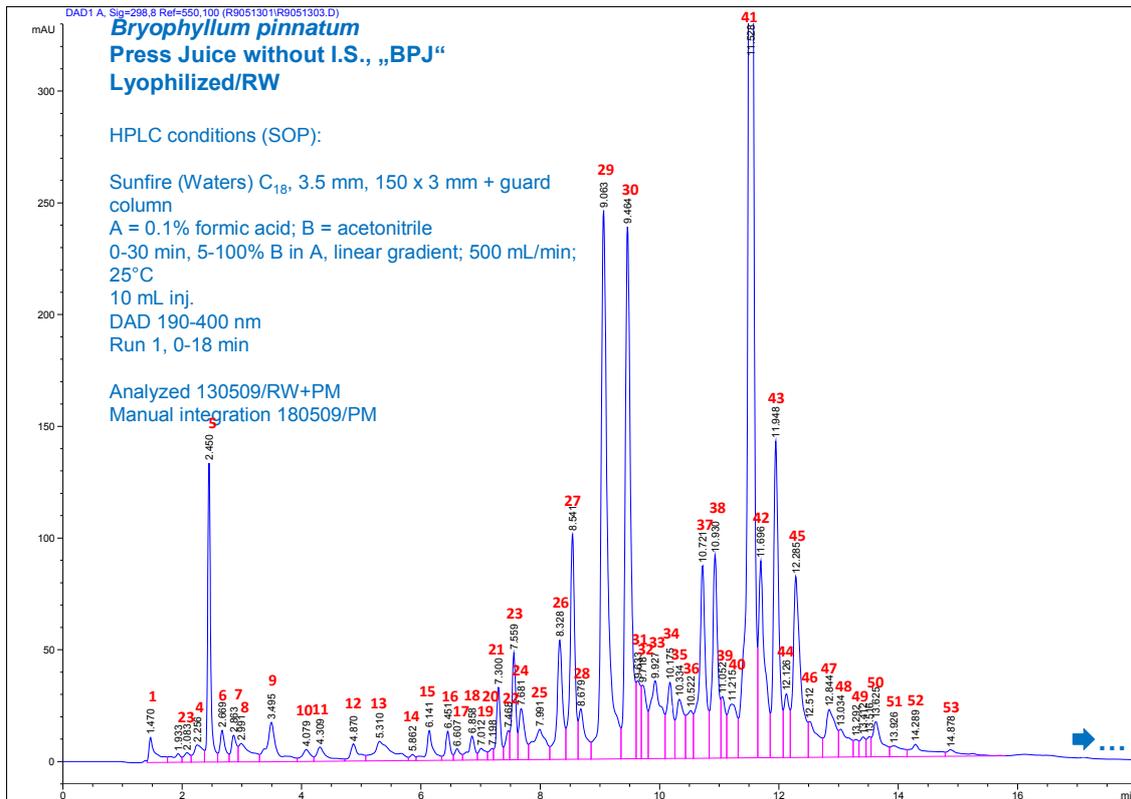


Abb. 34. HPLC-Chromatogramm in zwei Teilen nach Probenaufbereitung des *Bryophyllum pinnatum*-Presssaftes mit Lyophilisation, ohne interne Standards, nach Standard-HPLC-Bedingungen.

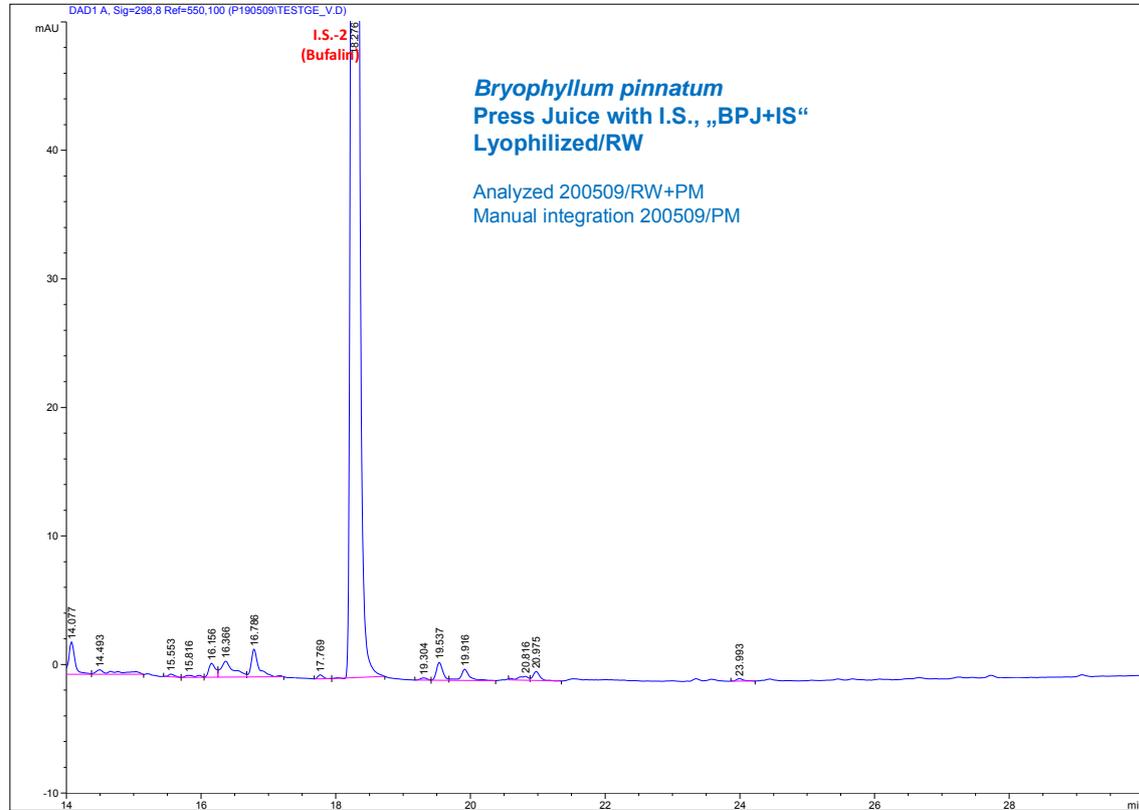
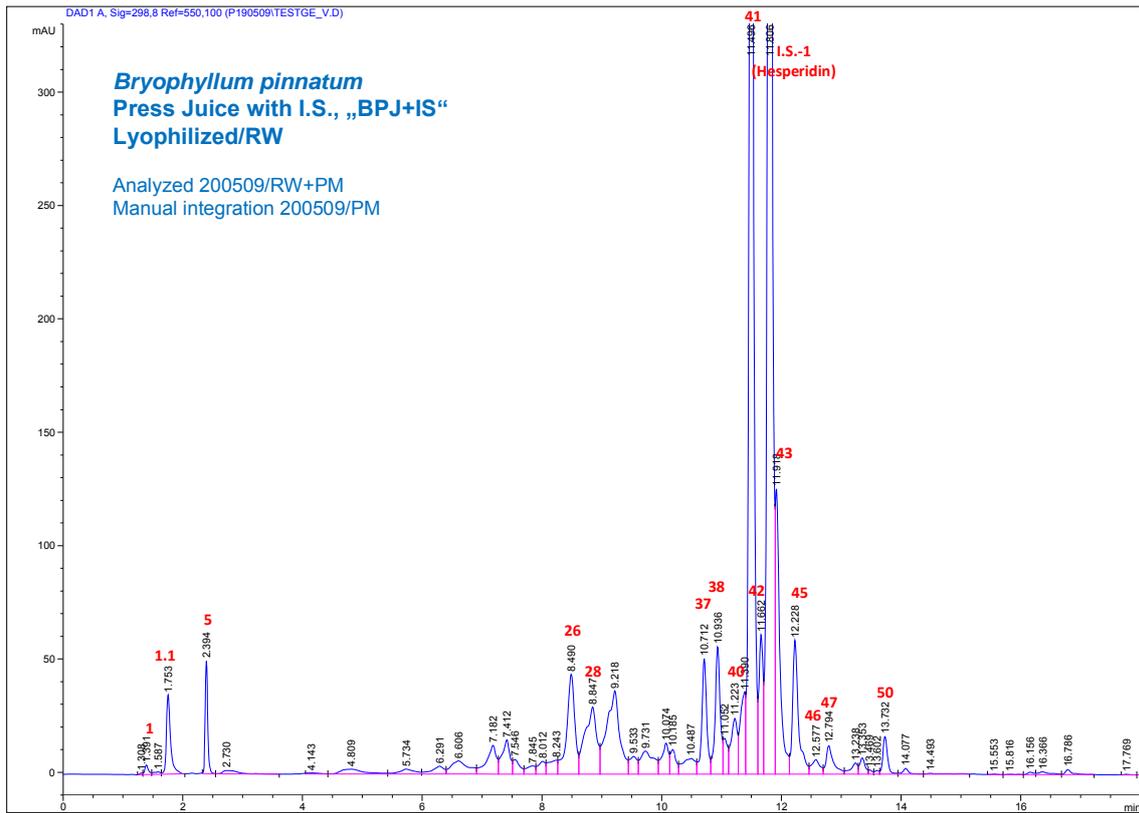


Abb. 35. HPLC-Chromatogramm in zwei Teilen des *Bryophyllum pinnatum*-Presssaftes mit den zugefügten internen Standards Hesperidin (I.S.-1) und Bufalin (I.S.-2). Die Probenaufarbeitung war hier ebenfalls Lyophilisation.

Die DAD-UV-Spektren aller nummerierten Peaks sind nachfolgend aufgeführt. Die Nummern der Peaks in den Chromatogrammen der Fraktionen entsprechen den Peaks in den Chromatogrammen des Presssaftes.

Bryophyllum pinnatum
 Press Juice „BPJ“
 0-30 min
 Analyzed 130509/RW+PM180509
 DAD 200509/PM

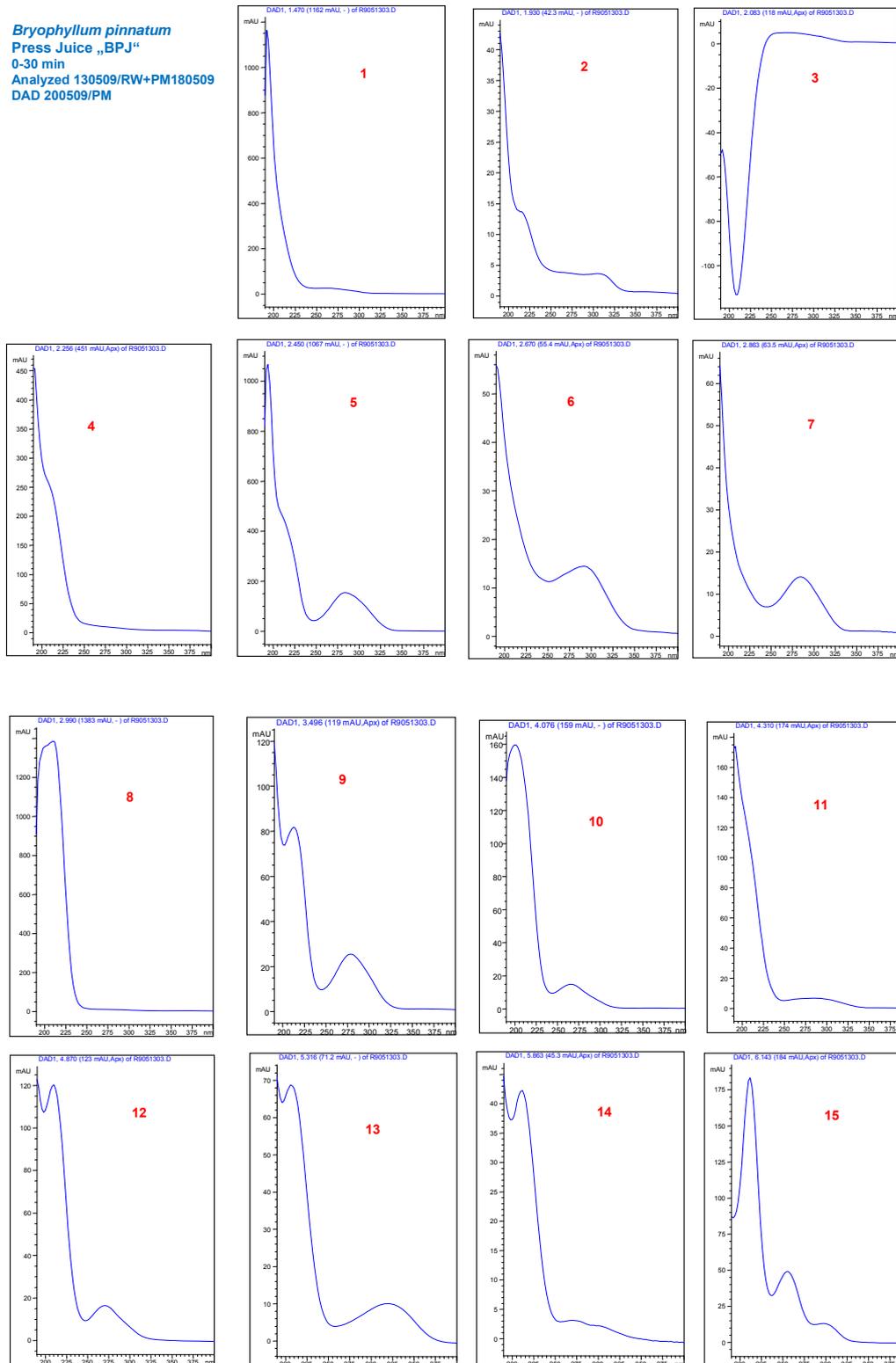


Abb. 36. DAD-UV-Spektren der Peaks Nr. 1-15 aus dem Profiling des Presssaftes aus *Bryophyllum pinnatum*.

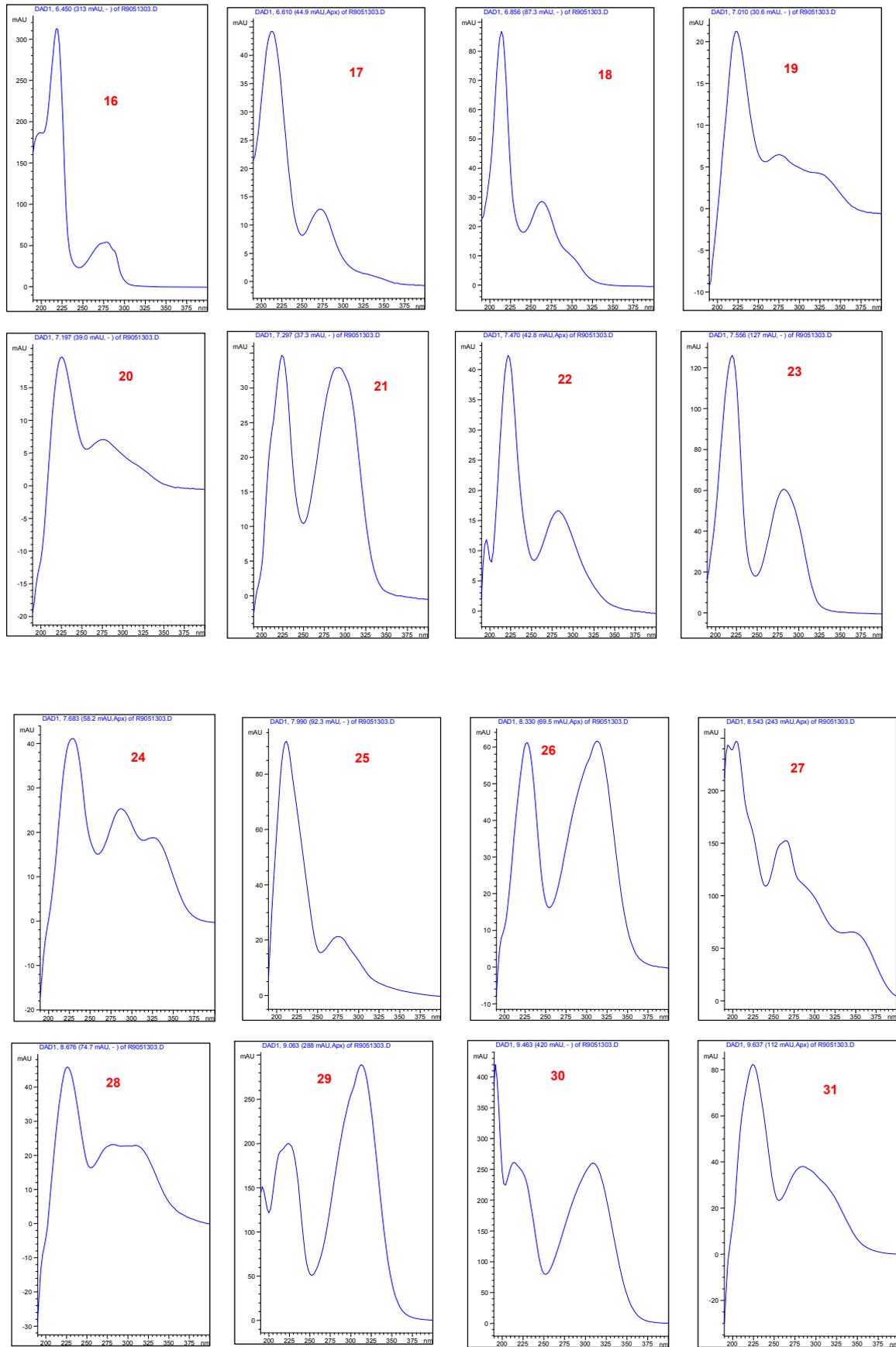


Abb. 37. DAD-UV-Spektren der Peaks Nr. 16-31 aus dem Profiling des Presssaftes aus *Bryophyllum pinnatum*.

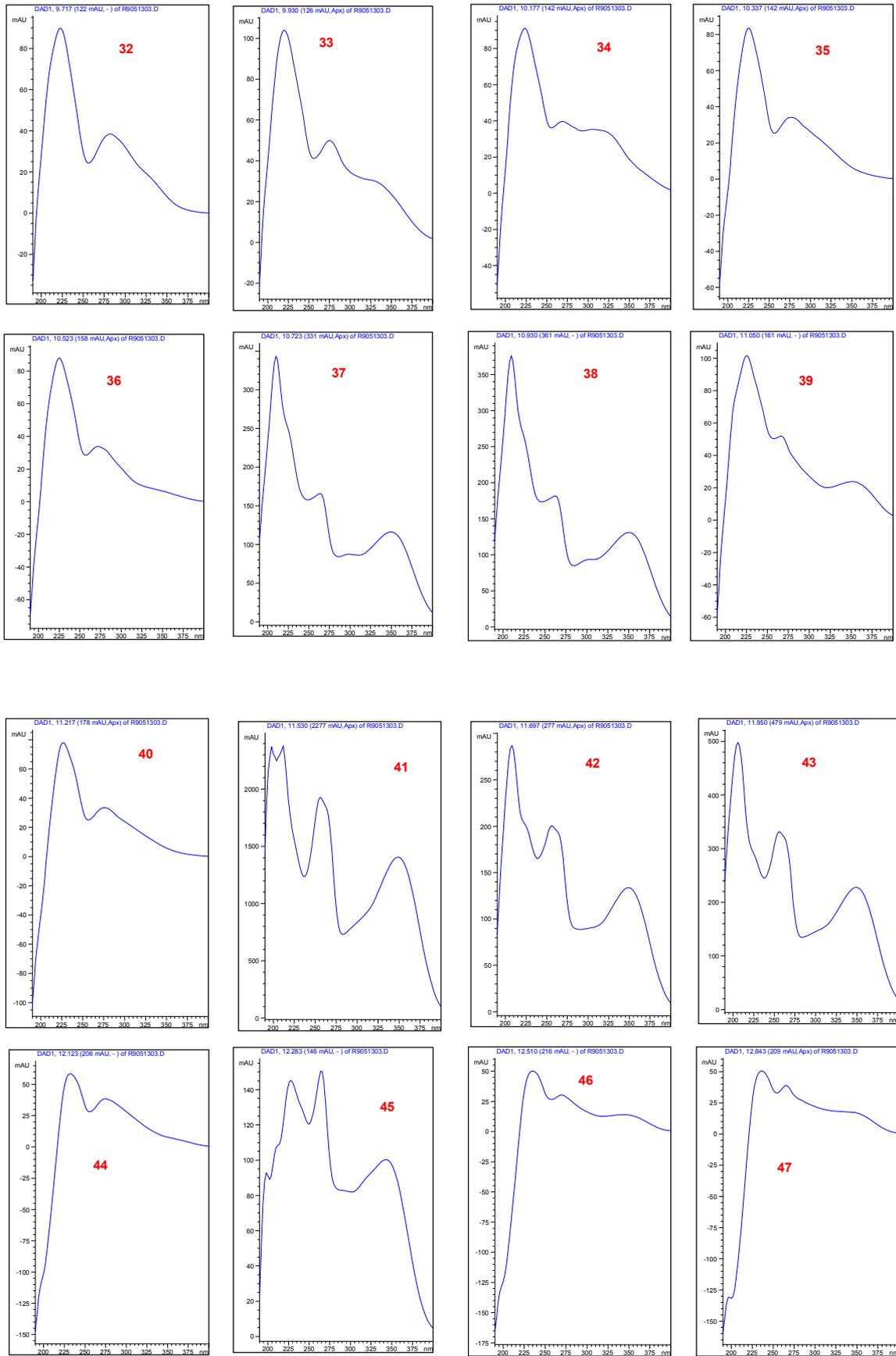


Abb. 38. DAD-UV-Spektren der Peaks Nr. 32-47 aus dem Profiling des Presssaftes aus *Bryophyllum pinnatum*.

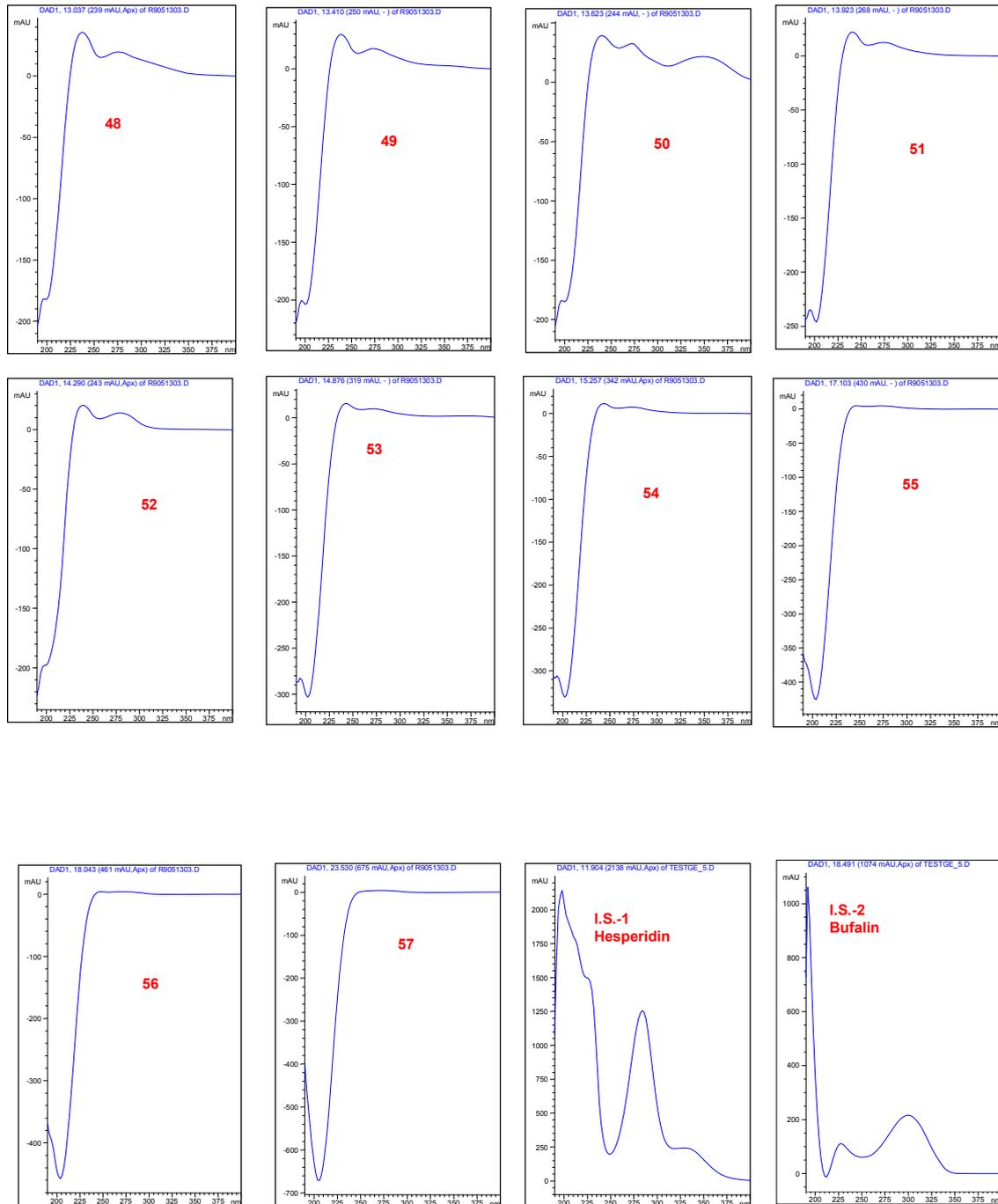


Abb. 39. DAD-UV-Spektren der nummerierten Peaks Nr. 48-57 und der internen Standards Hesperidin und Bufalin.

Die Spektren der Peaks 21, 22 und 23 weisen Maxima um 225 und 300 nm auf, was ein Hinweis auf Bufadienolide sein könnte (siehe Bufalin). Ebenso gibt es diese Maxima bei den Peaks Nr. 26, 29 und 30. Die Peaks Nr. 41-43 weisen drei Maxima in den DAD-UV-Spektren auf und zeigen ein für Flavonoide typisches Spektrum (siehe Hesperidin).

Die nach der Fraktionierung mit Sephadex LH-20 erhaltenen Fraktionen (Fraktionen 2, 4 und 12) wurden ebenfalls mit der gleichen HPLC-Methode analysiert.

Bufadienolid-Fraktion (Fraktion 2)

Das Chromatogramm der Fraktion 2 weist einige angereicherte Peaks (Nr. 50-54.3) im Retentionsbereich von 13-16 Min. auf. Die DAD-Spektren, soweit interpretierbar, lassen mit Maxima bei 225 und 300 nm Bufadienolidderivate vermuten.

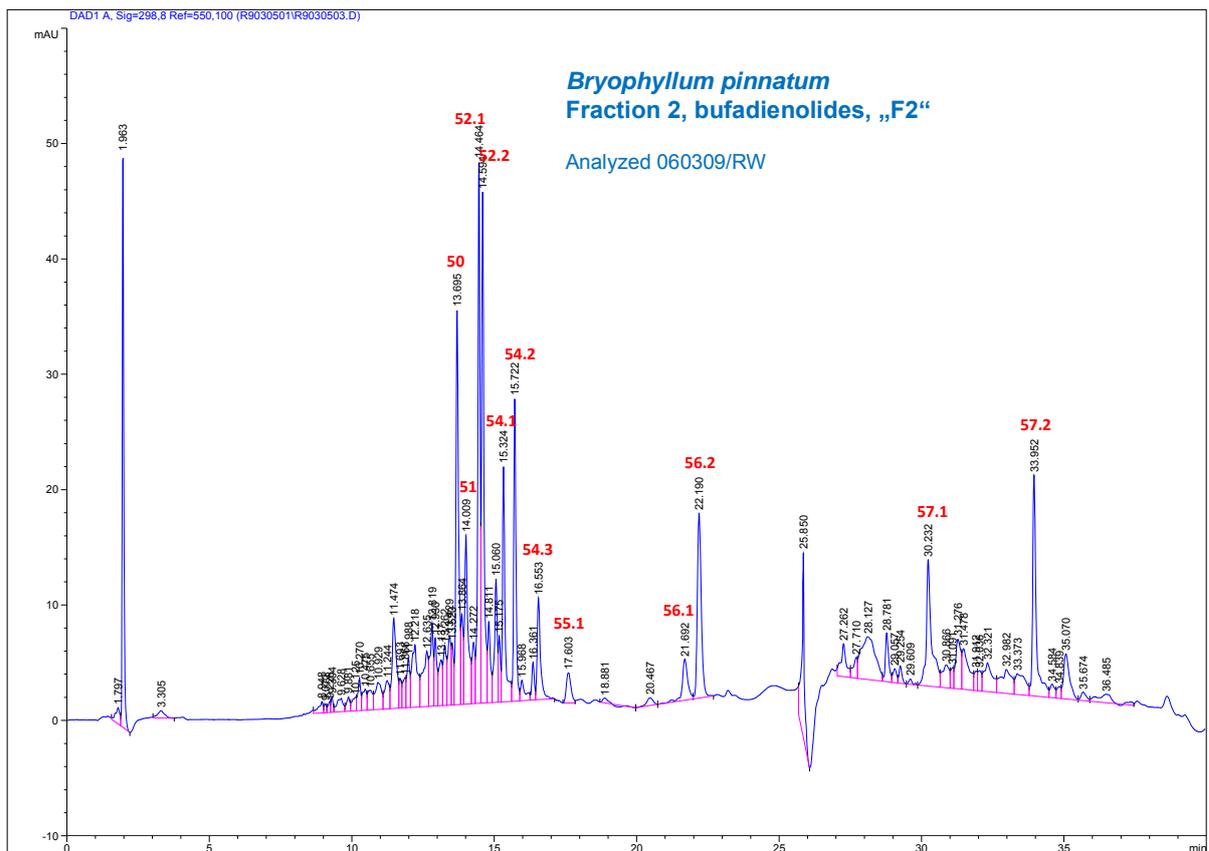


Abb. 40. HPLC-Chromatogramm der Fraktion 2.

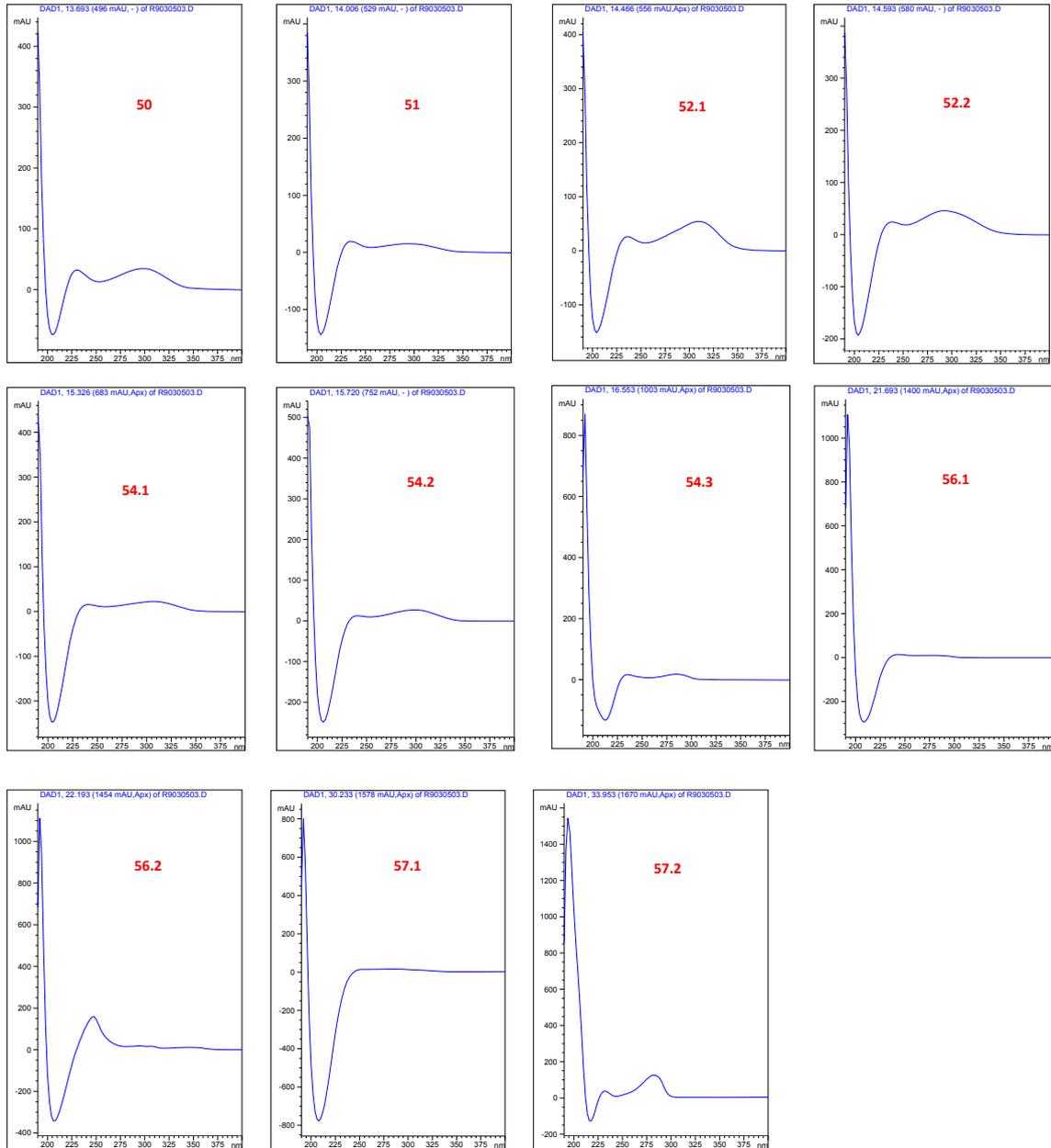


Abb. 41. DAD-UV-Spektren der in der vorherigen Abb. (Chromatogramm der Fraktion 2) nummerierten Peaks.

Flavonoid-Fraktion (Fraktion 4)

Fraktion 4 zeigt deutliche Peaks zwischen 10 und 13 Min. Aufgrund der DAD-UV-Spektren sind es vermutlich Flavonoidderivate (2-3 Maxima bei 215-225, 285, 330 nm; vgl. Kämpferol, Hesperidin).

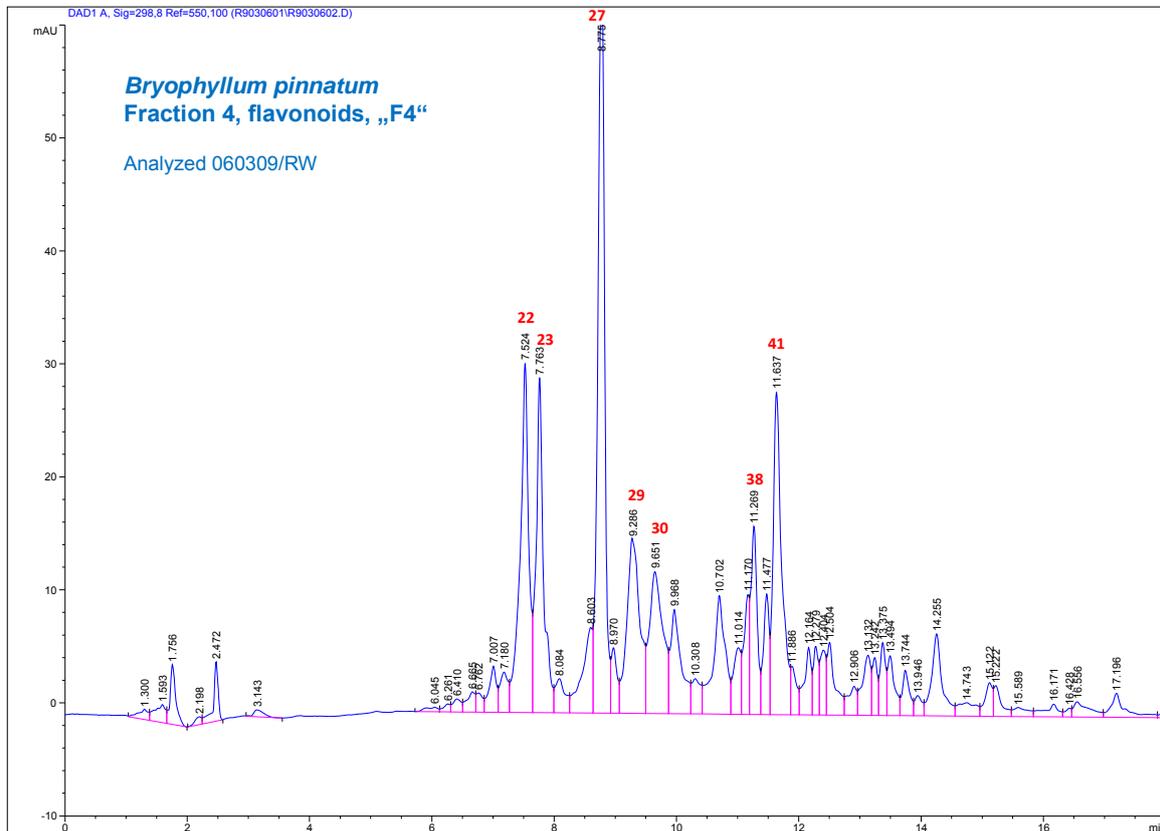


Abb. 42. HPLC-Chromatogramm der Fraktion 4 mit den auffallenden, wahrscheinlich Flavonoiden zuzuordnenden Peaks Nr. 22, 23 und 27.

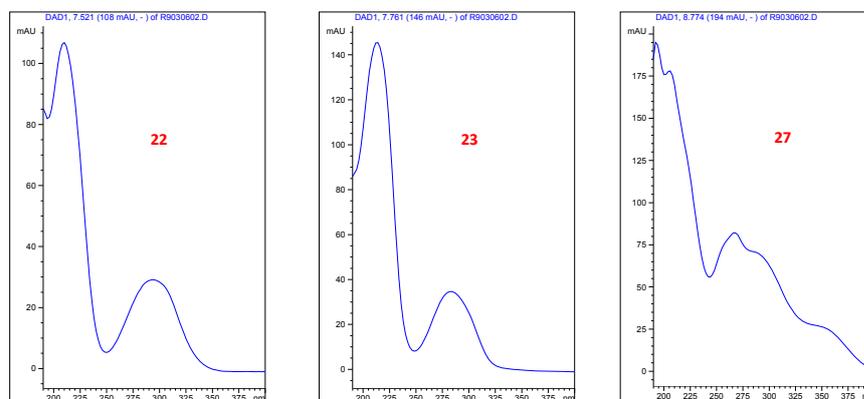


Abb. 43. DAD-UV-Spektren der Peaks Nr. 22, 23 und 27 mit 2-3 Maxima bei 215-225, 285, 300nm.

Zimtsäurederivate-Fraktion (Fraktion 12)

Fraktion 12 zeigt zwischen 8 und 9 Min. eine Peakanreicherung. Die 3 mit dem Chromatogramm der lyophilisierten Probe übereinstimmenden Peaks weisen 2 UV-Maxima bei 225 bzw. 235 nm auf und könnten somit zur Stoffklasse der Zimtsäurederivate gehören.

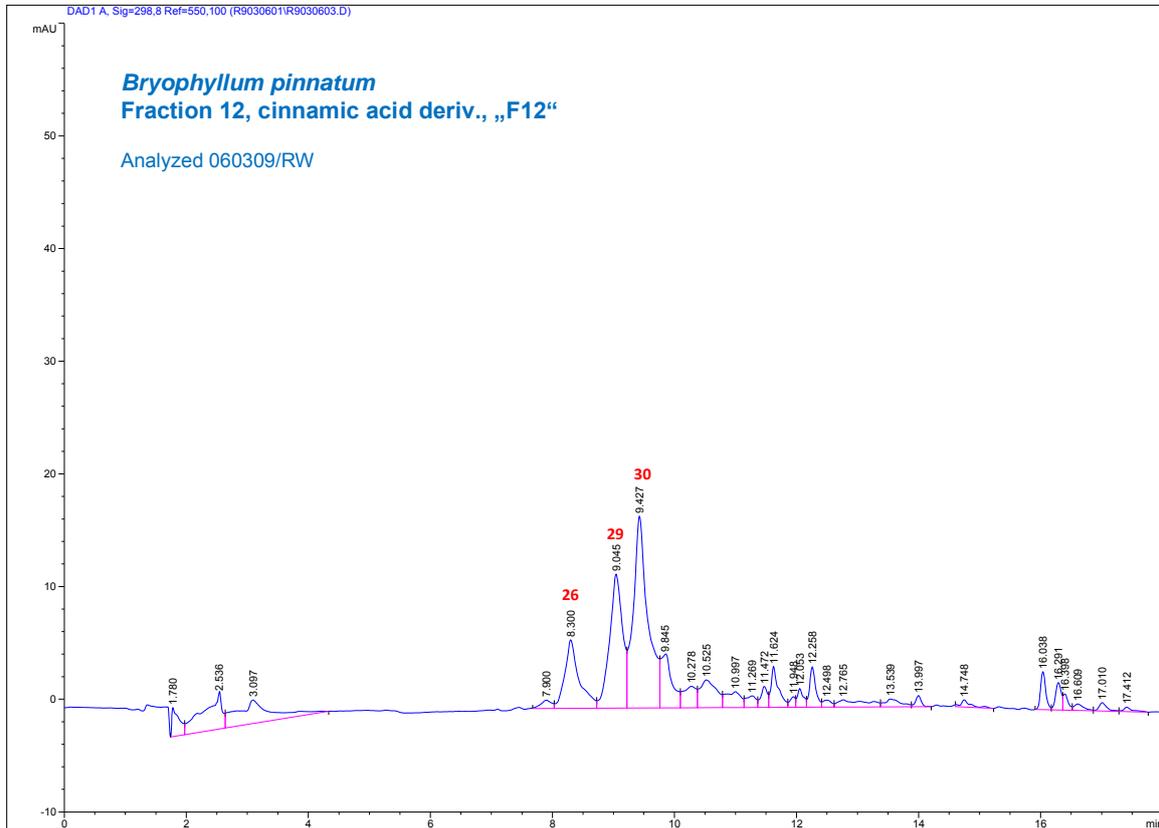


Abb. 44. HPLC-Chromatogramm der Fraktion 12 mit drei auffälligen Peaks (Nr. 26, 29 und 30).

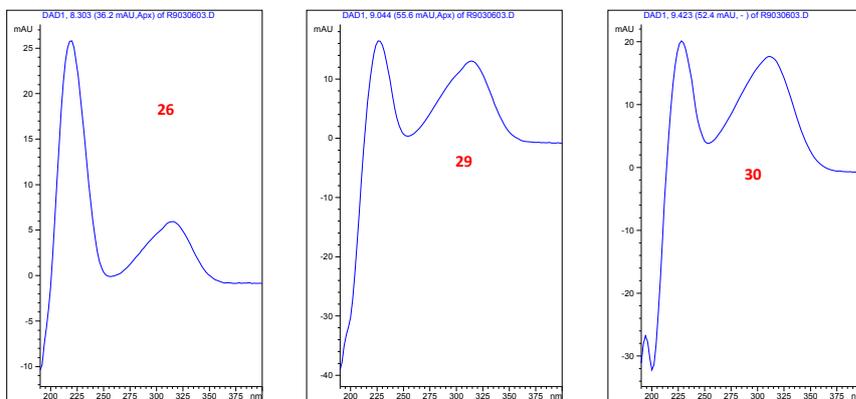


Abb. 45. DAD-UV-Spektren der oben erwähnten Peaks, deren Maxima bei 225 und 325 nm Zimtsäurederivate vermuten lassen.

Um die Probenaufarbeitung schonender zu gestalten, wurden zudem andere Methoden erarbeitet, deren HPLC-Chromatogramme anschliessend aufgeführt sind. Dazu wurde die Lyophilisation durch Evaporation mittels Stickstoff (N₂) ersetzt. Dabei wurde ersichtlich, dass das HPLC-Chromatogramm nach der Probenaufarbeitung mit Lyophilisation wesentlich mehr Peaks und grössere Peakflächen der einzelnen Peaks aufweist als nach der N₂-Evaporation. Die Peaks Nr. 29 und 30 sind sehr viel grösser bei der Lyophilisationsmethode, als bei der N₂-Evaporation. Es ist gleichzeitig keine Abnahme anderer Peaks feststellbar, was eher auf eine Anreicherung gewisser Substanzen und nicht auf entstandene Zersetzungsprodukte hindeutet.

Als zweite Alternativmethode wurde der *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft mittels Rotationsverdampfer (Rotavap) evaporiert. Hier ergeben sich im HPLC-Chromatogramm grössere Peakflächen als nach der N₂-Evaporation. Auffällig sind vor allem die Peaks Nr. 21, 23, 27, 29 und 30, die aufgrund ihrer DAD-UV-Spektren vermutlich Flavonoide sind (Anhang K).

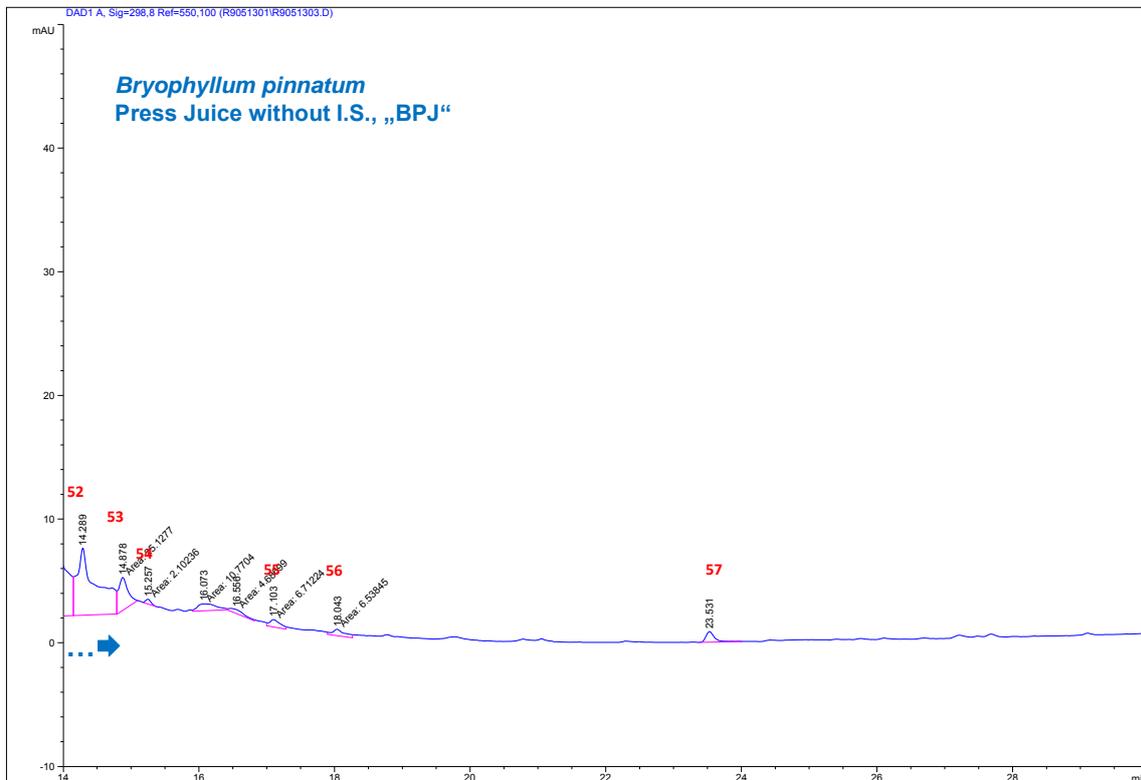
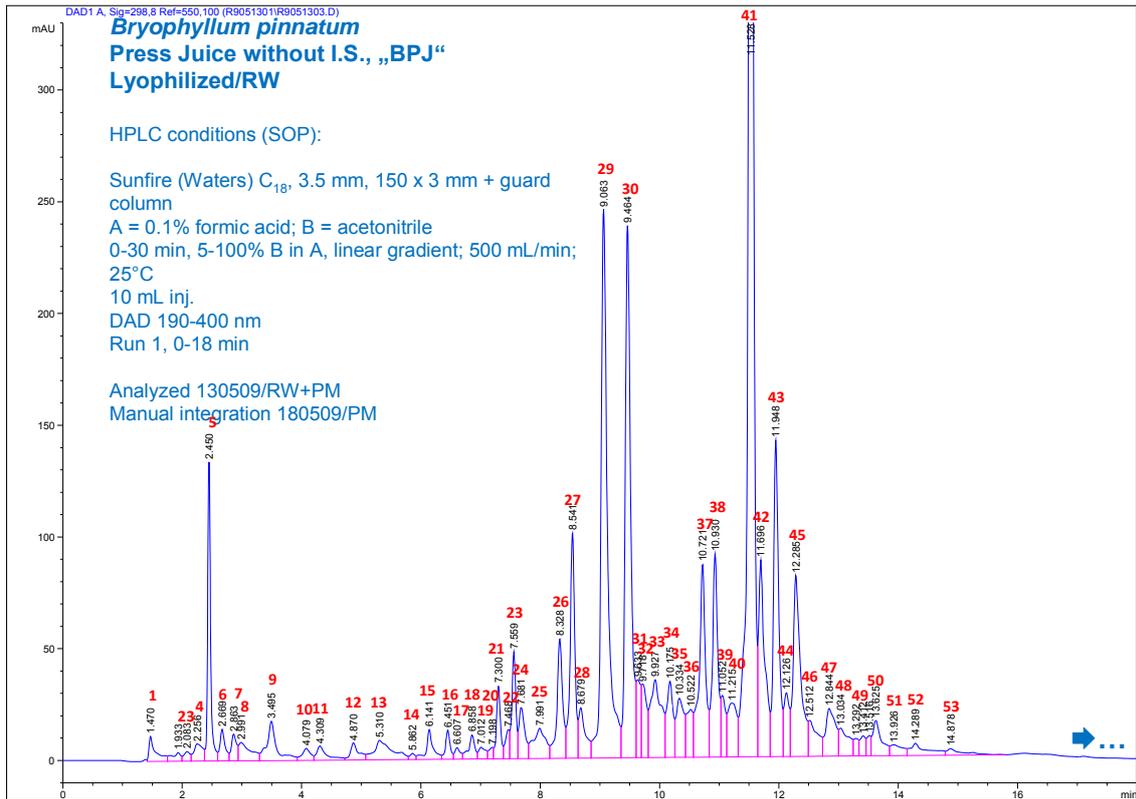


Abb. 46. HPLC-Chromatogramm nach Probenaufbereitung des *Bryophyllum pinnatum*-Presssaftes mit Lyophilisation.

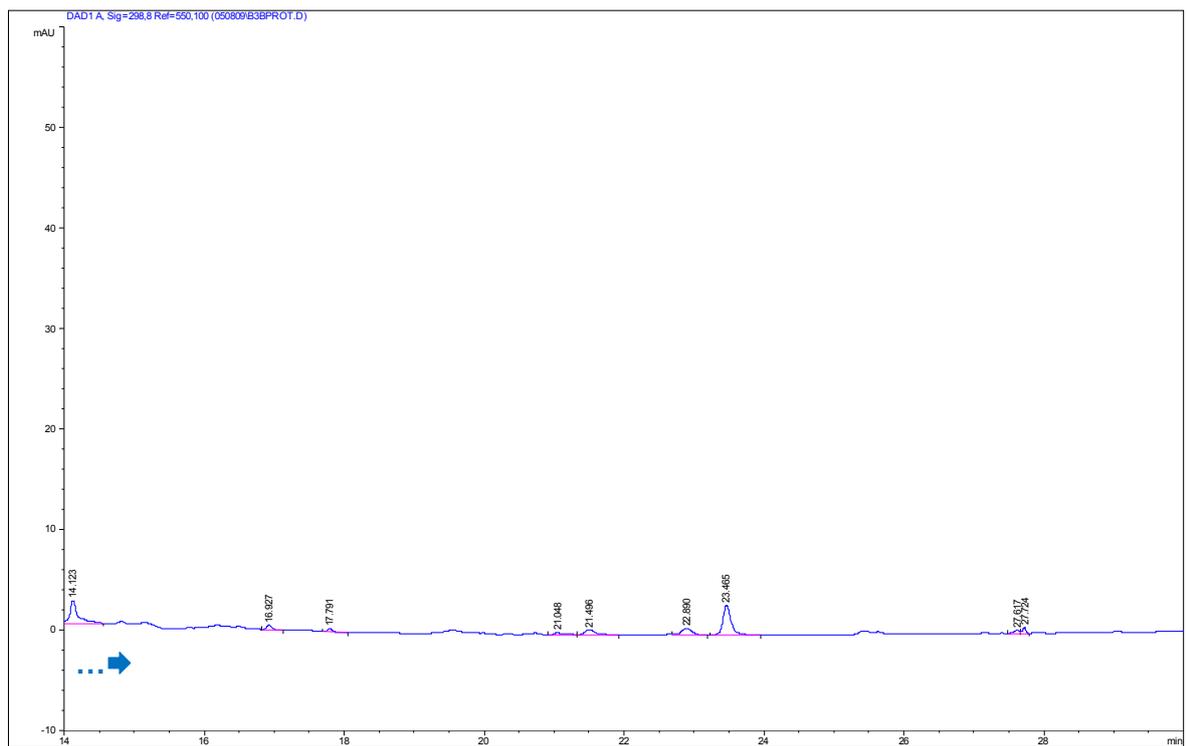
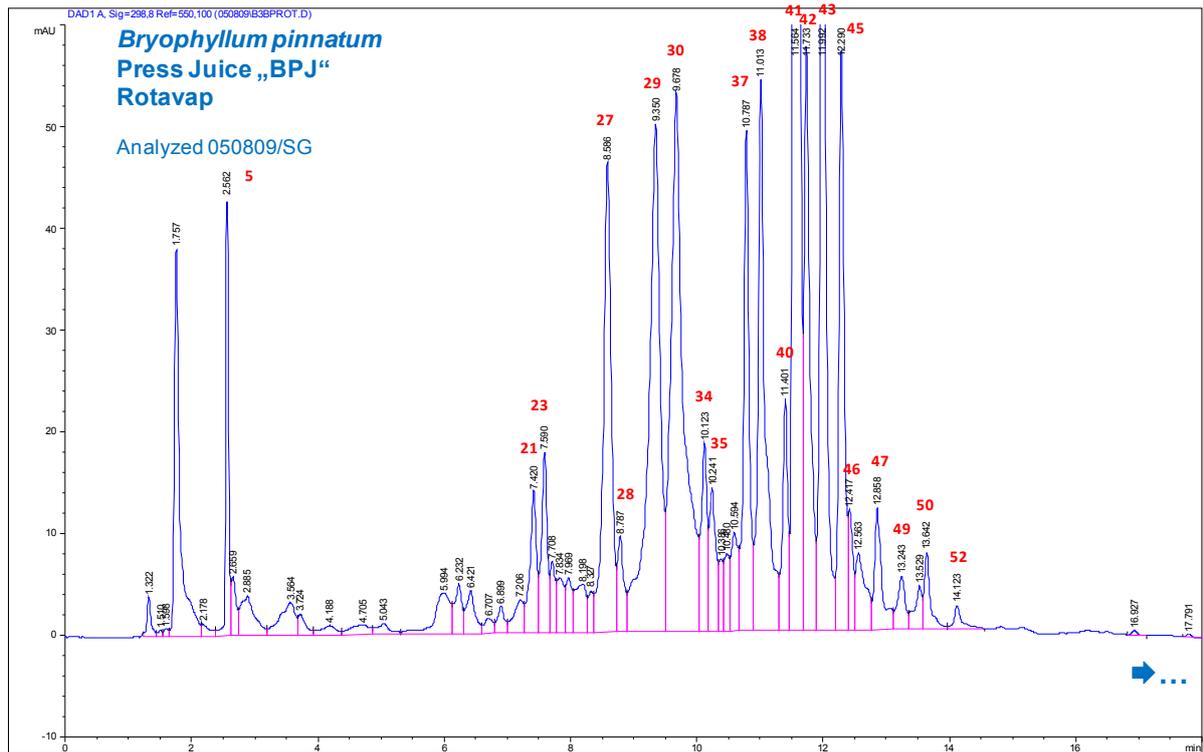


Abb. 48. HPLC-Chromatogramm des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum*, der mittels Rotationsverdampfer-Methode aufgearbeitet wurde.

Zur besseren Übersicht über die verschiedenen Präparationen von *Bryophyllum pinnatum* wurden deren HPLC-Chromatogramme ebenfalls miteinander verglichen. Dabei wird ersichtlich, dass im ethanolischen (EtOH-) Extrakt von *Bryophyllum pinnatum* gegenüber dem Presssaft viel mehr Peaks vorhanden sind. Dies, weil unter anderem im hydrophilen Presssaft weniger lipophile Inhaltsstoffe, z.B. Aglyka, als im ethanolischen Extrakt vorhanden sind. So sind die Flavonoid-Aglyka Quercetin (Peak Nr. 53) und Kämpferol (Peak Nr. 58) nur im EtOH-Extrakt nachweisbar (Anhang L). Viele Peaks mit Retentionszeiten zwischen 10 und 16 Min. weisen für Flavonoide typische DAD-UV-Spektren auf.

Die in der klinischen Studie verwendeten Tabletten wurden ebenfalls nach der Rotationsverdampfer-Methode aufgearbeitet und mit der gleichen HPLC-Methode chromatographiert. Dieses wurde mit dem Chromatogramm des Presssaftes verglichen (Anhang M). Die Peaks mit Retentionszeiten bis 10 Min. sind viel kleiner bzw. teilweise nicht existent. Die DAD-UV-Spektren der Peaks mit Retentionszeiten zwischen 10 und 14 Min. sind nicht sehr aussagekräftig.

Werden die Chromatogramme von verschiedenen Präparationen von *Bryophyllum pinnatum* mit denjenigen von *Bryophyllum daigremontianum* (EtOH-Mazeration), einer anderen Pflanze der gleichen Familie, die in der anthroposophischen Medizin ebenfalls verwendet wird, verglichen, gibt es diverse Unterschiede im HPLC-Profil (Anhang N): *Bryophyllum daigremontianum* zeigt im Retentionsbereich von 10-13 Min. weniger Peaks und bei 17.8 Min. einen zusätzlichen Peak. Das DAD-UV-Spektrum weist Maxima bei 225 und 300 nm auf (Vergleich I.S. Bufalin), was auf ein Bufadienolid-Derivat hindeutet.

4.3.2 MPLC

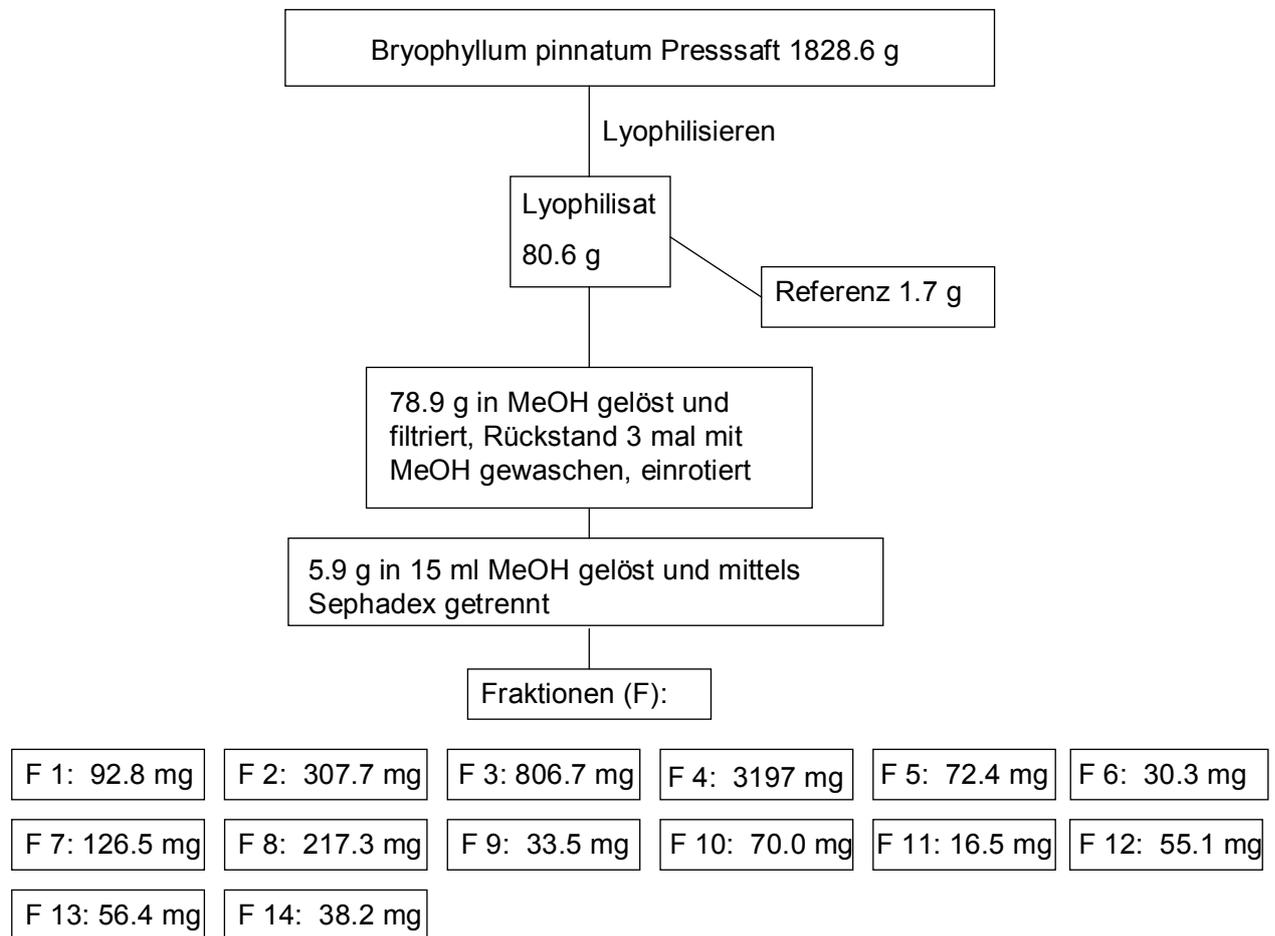


Abb. 49. Trennungsschema ausgehend vom Presssaft über Lyophilisation und Trennung mit Sephadex LH-20 (MPLC) bis zur Vereinigung der Fraktionen. Die einzelnen Fraktionen sind mit F und der entsprechenden Zahl angegeben, Ausbeute in mg.

Fraktion 4 war diejenige mit der grössten Ausbeute. Eine Übersicht aller Fraktionen und deren Ausbeuten gibt Tabelle 24.

Tabelle 24. Die resultierten Mengen der Fraktionen

Fraktion 1	92.8 mg
Fraktion 2	307.7 mg
Fraktion 3	806.7 mg
Fraktion 4	3197 mg
Fraktion 5	72.4 mg
Fraktion 6	30.3 mg
Fraktion 7	126.5 mg
Fraktion 8	217.3 mg
Fraktion 9	33.5 mg
Fraktion 10	70.0 mg
Fraktion 11	16.5 mg
Fraktion 12	55.1 mg
Fraktion 13	56.4 mg
Fraktion 14	38.2 mg

4.3.3 DC

Monitoring der Sephadex-Fraktionen

Die einzelnen DC-Spots wurden unter dem Licht zweier Wellenlängen ($\lambda=254$ nm bzw. $\lambda=366$ nm) markiert (Fluoreszenzlöschung bzw. Fluoreszenz), die R_F -Werte jedes Spots berechnet und entsprechend Fraktionen aus der MPLC vereinigt. Die zur DC verwendeten mobilen Phasen waren EtOAc/MeOH (3:1; mobile Phase 1) bzw. Dichlormethan (DCM; mob. Phase 2). Die R_F -Werte der Spots jeder Fraktion sind in der folgenden Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25. DC-Spots und ihre R_F-Werte der Fraktionen und des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum*

Fraktion (F)	Spot Nr.	RF-Wert	Wellenlänge λ (nm)	Mobile Phase
F1	Startspot ändert Farbe je nach mobiler Phase			
F2	4	0.11	366	2
F3	5	0.10	254	2
	6	0.90	254	2
	7	0.13	366	2
F4	10	0.11	254	2
	11	0.24	366	2
F5	12	0.17	366	2
F6	15	0.20	366	2
F7	17	0.23	366	2
F8	20	0.25	366	2

Fraktion (F)	Spot Nr.	RF-Wert	Wellenlänge λ (nm)	Mobile Phase
Presssaft	1	0.41	254	1
	2	0.50	254	1
	3	0.78	254	1
F4	8	0.60	254	1
	9	0.66	254	1
F6	13	0.41	254	1
	14	0.49	254	1
F7	16	0.38	254	1
F8	18	0.63	254	1
	19	0.80	254	1
F9	21	0.93	254	1
	22	0.94	366	1
F10	23	0.71	254	1
	24	0.81	254	1
	25	0.73	366	1
F11	26	0.90	366	1
F12	Startspot intensiver hellblau als alle anderen			
	27	0.80	366	1
	28	0.90	366	1
F13	29	0.88	366	1
F14	30	0.93	254	1
	31	0.94	366	1

4.3.4 HPLC-MS

Es wurde eine Literatursuche mit Scifinder gemacht und nach *Kalanchoë* und *Bryophyllum* gesucht. Dabei lag der Fokus auf Artikeln, die einzelne Inhaltsstoffe von *Bryophyllum pinnatum* und deren Massen enthielten, um einen Überblick zu erhalten, welche Inhaltsstoffe bereits bekannt sind.

Da es für die HPLC-MS-Methode noch keine ausgereiften Bibliotheken für Vergleichsspektren gibt, wurde eine gezielte Suche nach den Massen der aus der Pflanze bekannten Inhaltsstoffe durchgeführt. Die in der Literatur gefundenen Stoffe (Name, Formel, Stoffklasse und Molgewicht) sind in der Tabelle in Anhang O zusammengestellt.

Als Inhaltsstoffe wurden Flavonoide, Bufadienolide, Säuren, Triterpene und Phenanthrene gefunden. Die zugehörigen Molgewichte und die Referenzliteratur sind ebenfalls in Anhang O zu finden.

In der darauffolgenden Analyse mittels HPLC-MS wurden Stoffe mit den Molgewichten 579, 595, 563, 447, 609 und 741 gefunden.

Die Ionen mit den Masse/Ladungsverhältnissen m/z 579 ergaben Fragmente mit m/z 301, was auf Hesperetinglykoside hinwies. Jene mit m/z 595 fragmentierten zu 463, 316, 271, was auf ein Aglykon vom Typ Naringenin und als Zucker eine Pentose mit Rhamnose, z. B. Arabinose-Rhamnose (Ara-Rha) hindeutete. Die Ionen m/z 563 ergaben Fragmente der Grösse 413, 285, 255, was auf den Aglykon-Typ Luteolin hinwies. Hier gibt es keine Vermutung für die Natur der Zucker.

Ionen mit m/z 447 ergaben Fragmente der Masse m/z 285, was auf Aglyka des Typs Kämpferol/Luteolin schliessen liess. Der Zucker dürfte eine Hexose, z. B. Glucose (Glc) sein. Die Ionen m/z 741 fragmentierten zu 579, 462, 301, 271 was auf Hesperetinglykoside hindeutete, der Aglykon-Typ war Hesperetin, der angehängte Zucker Hexose-Pentose-Rhamnose.

Es konnten mittels HPLC-MS keine Bufadienolidderivate gefunden werden, dies weder im Presssaft von *Bryophyllum pinnatum*, noch in den Fraktionen 2, 4 oder 12.

4.3.5 Verdrängung von Flunitrazepam am GABA_A-Rezeptor durch *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft

Es war weder eine Stimulation noch eine Inhibition bis 0.1 mg/ml (Endkonzentration Presssaft) zu messen. Es konnte somit keine Verdrängung/Bindung an die GABA-Bindungsstelle der zwei häufigsten Isoformen des GABA_A-Rezeptors festgestellt werden.

4.3.6 Bindungsaffinität von *Bryophyllum pinnatum* zur GABA-binding site des GABA_A-Rezeptors

Die ermittelten IC₅₀ -Werte für die GABA_A-Rezeptorbindung sind:

Für Presssaft 97.6 µg/ml mit einem 95%-VI (µg/ml) von 54.1-176.2 und für die Kontrolle GABA 57.8 nM mit einem 95%-VI (nM) von 27.0-123.8.

Diese Resultate beziehen sich auf die Bestimmung der Affinität zum Rezeptor. Es ist hiermit noch nicht geklärt, ob es sich um einen Antagonisten oder einen Agonisten handelt.

5 Diskussion

5.1 Klinische Studie

Die klinische Studie „*Bryophyllum pinnatum* versus Nifedipin zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit“ sollte gemäss Poweranalyse mit 69 Patientinnen je Gruppe durchgeführt werden. Für die vorliegende Arbeit wurden nur die Daten der Patientinnen ausgewertet, von denen bis zum 30.11.2009 abgeschlossene CRFs existierten. Das waren insgesamt n=27 Patientinnen. Für diese kleine Fallzahl gibt es mehrere Gründe.

1. Im Moment des Auftretens vorzeitiger Wehentätigkeit wird die Geduld und Ruhe einer werdenden Mutter auf die Probe gestellt. Sie meldet sich beim Arzt und es muss rasch geholfen werden. Ist die 34. SSW noch nicht erreicht und es droht eine Frühgeburt, muss die Schwangere an ein Zentrum überwiesen werden, wo im Notfall auch dem Frühgeborenen angemessene medizinische Hilfe zuteil werden kann. Bei Aufnahme wird die Schwangere untersucht und sie wird, falls für sie eine orale Tokolyse in Frage kommt, über den off-label-use von Nifedipin zur Tokolyse aufgeklärt. In dieser Notfallsituation, wo Angst, Hoffnung und Spannung über den Ausgang der Schwangerschaft im Vordergrund stehen, ist es sehr schwierig und eine zusätzliche Belastung, auch noch über die Teilnahme an einer Studie zu entscheiden. Dennoch sind viele Schwangere froh, wenn sie genau in diesem Moment erfahren, dass es nebst der Tokolyse mit Nifedipin, einem synthetischen Arzneimittel, das dosisabhängig den Kreislauf der Mutter belasten kann, noch die Möglichkeiten des natürlichen Medikamentes gibt. Mit *Bryophyllum pinnatum* können sie ihre vorzeitigen Kontraktionen vermindern, ohne dabei Blutdruckabfälle befürchten zu müssen, da das Nebenwirkungspotenzial sehr gering ist.

2. Viele Patientinnen wurden bereits mit einer intravenösen Tokolyse überwiesen, sodass kein Spielraum für eine eventuelle Studienteilnahme bestand.

3. Manche Ärzte befürchteten, dass ein Phytotherapeutikum nicht genügend wirkt.

Diese Befürchtung kann durch das Studiendesign entkräftet werden, da bereits nach 4 Std. eine erneute Beurteilung der geburtshilflichen Situation stattfindet, wobei der

Bishop-Score eindeutig Auskunft gibt, ob eine (weitere) Reifung der Zervix / und oder Öffnung des Muttermundes stattgefunden hat oder nicht. Leider war es ungebrochen schwierig, die am UniversitätsSpital tätigen Ärztinnen und Ärzte zu motivieren, ihre Patientinnen für die Studie zu begeistern. Inwieweit die Einstellung der Schulmedizin gegenüber der Komplementärmedizin zum Tragen kommt, muss offen bleiben. In Anbetracht der Tatsache, dass eine Mehrheit der Bevölkerung sich im Jahre 2009 klar für die Komplementärmedizin ausgesprochen hat, sind Studien wie diese berechtigt und notwendig. Nur Untersuchungen, die den Anforderungen der Behörden genügen, vermögen langfristig Effizienz und Daseinsberechtigung von Phytotherapeutika wie *Bryophyllum pinnatum*-Kautabletten zu sichern.

4. Ein weiterer Punkt stellt das Kollektiv an einem Universitätsspital dar. Die kulturellen Unterschiede zwischen den einzelnen Patientinnen spielen bei der Patientinnen-Rekrutierung eine grosse Rolle. In vielen Familien entscheidet in der Praxis immer noch der Mann alleine darüber, welche Medikamente seine Ehefrau einnehmen darf und welche nicht.

5. Die von Swissmedic nach der Inspektion verlangten Modifikationen des Studienprotokolls bedingten eine Pause von einigen Monaten, in denen nicht rekrutiert werden konnte. Dies hatte im schnelllebigen Klinikalltag zur Folge, dass die Studie quasi von Null wieder begonnen werden musste. Leider dauert es jeweils viel zu lange, bis alle Beteiligten wieder daran denken, auch in der Notfallsituation der vorzeitigen Kontraktionen an eine laufende Studie zu denken.

Innerhalb des für die Auswertung zur Verfügung stehenden Kollektivs von n=27 Patientinnen können folgende Aussagen gemacht werden:

1. Hauptzielparameter: Nach 4 Std. Behandlung ruhig; Bishop Score < 5.

Die Anzahl Kontraktionen nimmt in beiden Gruppen zwischen der Eintritts- und der 4 Stunden Untersuchung signifikant ab (*Bryophyllum* p=0.019, *Nifedipin* p=0.011). Hier zeigt sich gemäss Studienprotokoll ein klarer Erfolg für beide Gruppen.

Der Bishop-Score verändert sich zwischen der Eintrittsuntersuchung und der 4 Stunden Untersuchung nicht signifikant; der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls nicht signifikant.

Die Bedingung für einen Erfolg (Hauptzielparameter) ist somit in beiden Gruppen erfüllt.

2. Nebenzielparameter

Die systolischen wie auch die diastolischen Blutdruckwerte steigen in der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe zwischen der Eintrittsuntersuchung und der 4 Stunden Untersuchung an (Systole $p=0.018$, Diastole $p=0.004$), nicht jedoch in der Nifedipingruppe. Dies ist aber kein Nachteil, da es in der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe keinen Anstieg in hypertone Bereiche gibt.

Im Hinblick auf Aussagen zur Verträglichkeit und Toxizität kann festgestellt werden, dass sich die hämatologischen und hepatologischen Parameter zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterscheiden und im Laufe der Behandlung mit den Studienmedikamenten keine Anstiege zu verzeichnen waren. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Belastung der Leber als wichtigstes metabolisierendes Organ durch keines der Studienmedikamente festzustellen ist.

Eine normale Vaginalflora kam in beiden Gruppen gleich häufig vor.

Das Gestationsalter unterschied sich zwischen den Gruppen weder bei Eintritt in die Studie, noch zum Zeitpunkt der Geburt. Ebenfalls wurde kein Unterschied festgestellt in der Dauer zwischen Einschluss und Geburt. Hier muss jedoch angemerkt werden, dass einige Patientinnen zwischen der Untersuchung 3 und der Geburt zusätzlich zur Studienmedikation Adalat oder Gynipral zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit erhielten. Das Kollektiv von 27 Patientinnen ist zu klein, um hier eine Aussage machen zu können über die tokolytische Wirksamkeit der beiden Präparate über 49 Stunden hinaus.

Die Geburtsmodi der Studienpatientinnen unterschieden sich nicht signifikant. Während der Geburt gab es in keiner Gruppe mehr Komplikationen als in der anderen.

Allgemein waren sehr wenige Komplikationen während des Wochenbetts zu beobachten und wenn sie vorkamen, dann in beiden Gruppen gleich häufig.

Die Parameter zum Neugeborenenzustand unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht.

Die Hospitalisationsdauer post partum der Patientinnen der *Bryophyllum pinnatum*-Gruppe war deutlich kürzer ($p=0.047$), als jene der Nifedipin-Gruppe. Dies ist positiv zu werten und kann vielleicht mit einer allgemein entspannteren Situation vor der Geburt in Zusammenhang gebracht werden.

Für einen regelmässigen, in der täglichen Routine des Klinikalltags möglichen Einsatz von *Bryophyllum pinnatum* als Tokolytikum ist die Durchführung einer klinischen Studie unabdingbar. Die Studie müsste aber eine Kollektivgrösse aufweisen, die einer zugrundeliegenden Poweranalyse entspricht (in dieser Studie waren ursprünglich geplant $n=140$). Mit den Resultaten aus einer solchen klinischen Studie könnte eine Arzneimittel-Registrierung der *Bryophyllum pinnatum*-Kautabletten bei Swissmedic erreicht werden. Für eine Folgestudie müssen jedoch die beobachteten Schwierigkeiten bei der Rekrutierung berücksichtigt werden:

- Die Rekrutierung muss in jedem Fall durch einen motivierten Oberarzt in der Gebärabteilung aktiv unterstützt werden.

- Es ist zu überlegen, ob anstelle des off-label verwendeten Nifedipins ein anderes Vergleichspräparat gewählt werden soll. Dabei besteht die Schwierigkeit, dass die zur Indikation Tokolyse offiziell zugelassenen Präparate Atosiban (Tractocile®) und Hexoprenalin (Gynipral®) nur i.v. einsetzbar sind (Gynipral® ist oral applizierbar aber nicht effizient genug), und *Bryophyllum pinnatum* in einer Vergleichsstudie ebenfalls i.v. verwendet werden müsste.

- Viele Patientinnen kommen bereits vortokolysiert ins USZ, was an der vorliegenden Studie eine Teilnahme verunmöglichte. Es müsste daher ein Studiendesign gewählt werden, bei dem das Studienpräparat zusätzlich zur Vortokolyse verabreicht wird und das Vortokolytikum ausgeschlichen werden kann.

- Bei einer multizentrischen Durchführung der Studie mit Teilnahme kleinerer Spitäler, eventuell sogar mehrerer Kantone, könnten bereits in den zuweisenden Spitälern die Patientinnen über eine Studie informiert und rekrutiert werden.

- Es müsste eine Möglichkeit geschaffen werden, direkt bei den Patientinnen eine Information zur Studie zu platzieren, noch ausserhalb einer Notfallsituation. Dies könnte z.B. in Wartezimmern der Gynäkologen mittels Flyern oder durch die Hebammen beim Geburtsvorbereitungskurs stattfinden.

- Die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), welche uns bereits eine Plattform geboten hat, *Bryophyllum pinnatum* an ihrer Jahrestagung

zu präsentieren, ist aufgerufen, ihre Mitglieder aktiv zum Einsatz des nebenwirkungsarmen Phytotherapeutikums *Bryophyllum pinnatum* zu animieren.

5.2 Pharmakologie

Obschon viele Patientinnen bereit waren, ein Stück ihres Myometriums zu Forschungszwecken zur Verfügung zu stellen, waren die Gewebeproben unterschiedlich gut verwendbar. Nach Möglichkeit wurde Gewebe von Frauen verwendet, die das erste Mal eine Sectio caesarea erhielten. War dies nicht möglich, musste von Fall zu Fall entschieden und ausprobiert werden, ob das zum Teil vernarbte Gewebe noch zu messbaren Kontraktionen fähig war.

Damit die verwendeten Myometriumstreifen die richtige Grösse hatten, um im Myographen eingespannt werden zu können, brauchte es Routine. Auch zur Beurteilung der Güte der jeweils ersten 5 aufgezeichneten Kontraktionen eines Myometriumstreifens bedarf es Übung.

Vergleicht man die Ergebnisse der Experimente, bei welchen Presssaft oder die Fraktionen 2, 4 und 12 als kontraktionshemmende Präparationen zugegeben wurden, mit jenen, die nur mit Krebslösung behandelt wurden und deshalb als Kontrollen gelten, so fällt auf, dass die wirksamsten Testlösungen die Fraktion 4 und der Presssaft sind. Vor allem in der unverdünnten Anwendung weisen diese beiden Lösungen eine Wirkung sowohl gegenüber den Kontrollen, als auch gegenüber den Fraktionen 2 und 12 auf. Im direkten Vergleich zwischen den Wirkungen von Presssaft und Fraktion 4 zeigt sich, dass Fraktion 4 in Bezug auf die AUC sowie die Amplitude der Kontraktionen, die im Verlauf des Experiments abnehmen und bezüglich Frequenzsteigerung eine grössere Wirkung zeigt als der Presssaft. Dies ist vermutlich mit einer durch die Fraktionierung erreichten Anreicherung der wirkungsbestimmenden Stoffe zu erklären, wobei diese noch nicht identifiziert sind. Vermutlich handelt es sich um Flavonoide.

In den verdünnten Anwendungen konnten keine konzentrationsabhängigen Wirkungen beobachtet werden. Es kann daran liegen, dass die Lösungen zu stark verdünnt waren und deshalb kein Effekt mehr zu messen war. Dies könnte mit

Experimenten verifiziert werden, die mit mehreren Verdünnungen, aber geringerer Konzentrationsunterschiede durchgeführt werden.

Bei allen Testlösungen, die einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen zeigten fällt auf, dass im Verlauf der Zugabe der Testlösungen Amplitude und AUC der Kontraktionen abnehmen und die Frequenzen ansteigen, bevor die messbaren Kontraktionen sistieren.

Simões et al. (75) haben festgestellt, dass der Presssaft von *Bryophyllum pinnatum* einen Effekt auf mit Oxytozin stimulierte humane Myometriumzellen hat. Oxytozin steuert bekannterweise durch einen Anstieg der intrazellulären freien Kalziumkonzentration die uterine Kontraktion. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum* den oxytozininduzierten Anstieg von Ca^{2+} in den Testzellen dosisabhängig verhindert. Eine solche spezifische Wirkung würde die seltenen und milden Nebenwirkungen einer gut wirksamen Tokolyse mit *Bryophyllum pinnatum* erklären. Die in den Myometriumexperimenten gezeigten Resultate zeigen einerseits, dass die Frequenz der Kontraktionen zunimmt, was auf weitergehende Depolarisationen hindeutet. Andererseits nehmen Amplitude und AUC ab, was darauf hinweisen könnte, dass die Depolarisationen am Muskel keinen Effekt mehr erzielen, sei dies durch den oben erwähnten erniedrigten Kalziumeinstrom in die Zellen oder durch einen anderen Mechanismus. Für die klinische Praxis ist jedoch wichtig, dass grundsätzlich gezeigt werden konnte, dass die Kontraktionen mit *Bryophyllum pinnatum* reversibel gehemmt werden können.

Die Fraktion 4 sollte noch weiter aufgetrennt werden, um einzelne Inhaltsstoffe zu identifizieren und in anschliessenden Myometriumstreifenexperimenten ihre Wirkung zu testen. Es wäre denkbar, einzelne Inhaltsstoffe auch auf Toxizität zu prüfen. Hierzu bedarf es in Zukunft aber viel grösserer Mengen Presssaft und Fraktionen im Grammbereich. Die in der vorliegenden Arbeit für die *in-vitro*-Experimente verwendete Presssaft-Charge sollte unbedingt mit Chargen anderer Erntezeitpunkte oder Anbauorte verglichen werden, um zu beobachten, ob diese den gleichen Effekt auf die Muskelstreifen erzielen.

Sehr interessant wäre auch der Vergleich der Wirkung der Fraktionen (ev. einzelner Inhaltsstoffe) aus Presssaft von *Bryophyllum daigremontianum* auf die Kontraktionen von Myometriumstreifen.

5.3 Analytik

Die HPLC-DAD-Methode erlaubt ein über Monate reproduzierbares instrumentalanalytisches Profiling („chromatographisches Fingerprinting“) von *Bryophyllum*-Präparationen. Dies gewährleistet auch einen Vergleich verschiedener Chargen und/oder Ernten von Presssaft. HPLC-DAD ist deshalb die Methode der Wahl für die Qualitätskontrolle und den Vergleich von *Bryophyllum*-Präparationen (z.B. *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft), -Chargen, -Provenienzen, -Species etc. Die Bedingungen hierfür sind natürlich gleiche Analysenbedingungen wie in Kap. 3 Material und Methoden beschrieben.

Gemäss den erhaltenen Resultaten aus den Vergleichen der verschiedenen Probenaufarbeitungen (Lyophilisation, Rotationsverdampfer oder N₂-Evaporation) kann in Zukunft mit der weniger aufwendigen, aber trotzdem schonenden Methode der Einengung mittels Rotationsverdampfer gearbeitet werden, alternativ eignet sich auch die N₂-Evaporation.

Mit der gewählten Methode der Standardisierung (I.S.-1 und -2) ist gewährleistet, dass relative Retentionszeiten (RRT) berechnet und verglichen werden können. Anhand der Peakflächen ist eine grobe Abschätzung der Konzentration relativ zur Menge der internen Standards möglich. Angesichts der chromatographischen Langzeitstabilität gilt dies vor allem für die Bufadienolide, da diese für die Peakzuordnung allein nicht unbedingt nötig sind. Eventuell reicht es, nur I.S.-1 (Hesperidin) einzusetzen. I.S.-2 (Bufalin) ist kommerziell schwierig zugänglich und zudem sehr teuer. Es ist momentan noch nicht möglich, einzelne Komponenten zu quantifizieren, hierzu müssen zuerst Peaks (einzelne Inhaltsstoffe) identifiziert und mittels entsprechender Standards kalibriert werden.

Anhand der Diodenarray-UV-Spektren lassen sich in den HPLC-Profilen die 3 Hauptinhaltsstoffklassen Flavonoide (Aglyka und Glykoside), Bufadienolide und Zimtsäurederivate ansatzweise zuordnen.

Die definitive Identifikation einzelner Inhaltsstoffe des Presssaftes ist nur durch gekoppelte massenspezifische Detektion (HPLC-DAD-MS) und/oder Isolierung mit nachfolgender offline-Spektroskopie (MS, NMR) möglich. Dabei sind Referenzsubstanzen (analytische Standards) sehr hilfreich, leider aber kommerziell

meistens nicht zugänglich. Die in der GC/MS routinemässig eingesetzten und gut zugänglichen Datenbanken sind für HPLC-MS noch weitgehend im Aufbau begriffen. HPLC-MS ist ausserdem sehr aufwendig, komplex und teuer und deshalb nicht für den Routineeinsatz geeignet.

In den HPLC-MS-Messungen wurden keine Bufadienolide gefunden, weder im Presssaft von *Bryophyllum pinnatum* noch in den untersuchten Fraktionen. Dies kann einerseits bedeuten, dass keine Bufadienolide in der Probe vorhanden sind bzw. deren Konzentration für einen Nachweis zu tief ist. Im Zusammenhang mit der Option, Bufadienolide als Leitsubstanz für die Toxizität von *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft (bzw. deren Produkte) zu definieren, müsste das Toxizitätspotential als sehr gering eingestuft werden.

Andererseits muss aber offen bleiben, ob das HPLC-MS-System mit entsprechender Datenbank zwar sehr gut auf Flavonoide nicht aber auf andere Stoffklassen optimiert ist (Ref: Dr. K. Ndjoko, Universität GE). In diesem Sinne müsste als quantitative Leitsubstanz nicht ein Bufadienolid sondern ein Flavonoid definiert werden. Zukünftige weitergehende Untersuchungen werden diesen Punkt klären.

Durchgeführte GC-MS-Analysen des Presssaftes von *Bryophyllum pinnatum* und der Fraktionen (Meyer P. et al. unveröffentlicht) zeigen ebenfalls eine Abwesenheit der Bufadienolide.

Das Experiment zur Verdrängung von Muscimol durch *Bryophyllum pinnatum* am GABA_A-Rezeptor zeigte eine IC₅₀ von 97.6 µg/ml. Dieses Experiment lieferte jedoch noch keine Antwort auf die Frage, ob der *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft als Agonist oder Antagonist am GABA_A-Rezeptor wirkt, sondern zeigte lediglich die Affinität zum Rezeptor.

Beim Versuch der Verdrängung von Flunitrazepam vom GABA_A-Rezeptor durch den Presssaft aus *Bryophyllum pinnatum* war weder Inhibition noch Stimulation zu messen.

In jedem Fall ist hier aber zu beachten, dass, falls GABA im Presssaft natürlicherweise enthalten wäre, die mit den angewandten Mengen (Kautablette 50% *Bryophyllum pinnatum*) erzielten Konzentrationen im Körper viel zu klein wären, um einen Effekt zu erreichen.

Für eine gute Qualitätskontrolle bei der Herstellung der *Bryophyllum pinnatum*-Kautabletten ist im Hinblick auf eine ev. Registrierung eine gute Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Ernten verschiedener Orte und Zeitpunkte notwendig. Um den Presssaft von *Bryophyllum pinnatum* mehrerer Chargen miteinander zu vergleichen, sollte ein Profiling von diesen durchgeführt werden und die in der Sephadex-Trennung erhaltenen Fraktionen noch genauer untersucht werden. Für die Feintrennung und Isolierung im Mikrogramm- und tiefen Milligrammbereich ist präparative HPLC nötig. Die Strukturaufklärung bedingt schliesslich den Einsatz von Kernresonanzspektroskopie (NMR), Massenspektrometrie (MS) und Infrarotspektroskopie (IR).

Auch hier wäre ein direkter Vergleich der beiden Spezies *Bryophyllum pinnatum* und *Bryophyllum daigremontianum* vor allem in Bezug auf das Vorkommen von Bufadienoliden von Interesse.

6 Anhang

A. Patientinneninformation und Einverständniserklärung Klinische Studie

Patientinneninformation und Einwilligungserklärung:

PATIENTINNENINFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

PATIENTINNENINFORMATION

**Titel: Bryophyllum pinnatum versus Nifedipin
zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit**

Name des Hauptprüfers: Prof. Dr. med. R. Zimmermann, Direktor Klinik für Geburtshilfe, Univ.Spital Zürich, 8091 Zürich

Praktisch durchführende Doktorandin: dipl. pharm. Regula Wächter
Forschung Geburtshilfe, Univ.Spital Zürich, 8091 Zürich

Tel: 044/ 255 51 01 (Sekretariat Prof. R. Zimmermann); Tel Mobile 078 723 40 44 (R. Wächter, Doktorandin)

Adresse: Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich

1 ZIEL

Sehr geehrte Patientin

Bei Ihnen wurden vorzeitige Wehen festgestellt, weshalb eine Behandlung mit einem wehenhemmenden Medikament notwendig ist. In den letzten 4 Jahren haben wir dazu Präparate mit dem Wirkstoff Nifedipin verwendet. Nun möchten wir in einer Untersuchung die Wirkung eines pflanzlichen Präparates prüfen, das den Presssaft der Blätter von Bryophyllum (B.) pinnatum (befiedertes Brutblatt) enthält. B. pinnatum wurde bisher in Kliniken mit anthroposophisch erweiterter Medizin zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit eingesetzt und zeigte dort eine gute Wirksamkeit und hohe Verträglichkeit. Wir haben unsererseits die Eigenschaften von B. pinnatum in

zwei vorangegangenen Untersuchungen bestätigen können (1. Hemmung der Gebärmuttermuskel-Kontraktionen und 2. rückblickende Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, in einer vorausblickenden Studienanordnung die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer medikamentösen Wehenhemmung mit *B. pinnatum* im Vergleich zum herkömmlichen Nifedipin während 49 Stunden zu prüfen. Die Zuordnung zu der Gruppe Nifedipin bzw. der Gruppe Bryophyllum erfolgt nach dem Zufallsprinzip. Nifedipin wird als Kapseln (Nifedipin-Mepha®) 10 mg bzw. als Tabletten (Adalat CR® von Bayer) 30 und 60 mg verabreicht. Bryophyllum wird als Tabletten (Bryophyllum Tabletten à 350 mg von Weleda) entsprechend 170 mg Bryophyllum Frischpflanze gegeben. Das Dosierungsschema mit den Studienpräparaten richtet sich nach unseren bisherigen Erfahrungen/Anwendungen (siehe 3. Ablauf der Studie). Nach der 4. Behandlungsstunde wird aufgrund Ihres Befindens und der Anzahl Kontraktionen auf dem Wehenschreiber (CTG) die Wirksamkeit des Präparates beurteilt. Zeigt sich eine Verbesserung des Zustandes, wird mit dem begonnenen Wirkstoff weitergefahren; zeigt sich keine Veränderung oder eine Verschlechterung wird vaginal untersucht und je nach Befund auf ein anderes Präparat gewechselt. Bei gleich gebliebenem Befund wird auf das Präparat der anderen Studiengruppe gewechselt, bei Verschlechterung des Befundes wird mit einem Präparat ausserhalb der Studie weiterbehandelt (mit Gynipral® oder mit Tractocile®). Nach der vollendeten 49. Stunde wird je nach klinischer Situation und Ihrem Wunsch über die Art der Weiterbehandlung diskutiert.

Zur weiteren Beurteilung der Wirksamkeit dienen uns das Blutbild und die Prüfung des Scheidenabstrichs auf Bakterien, die wir vor Beginn der Studie und zusätzlich am Ende der Studie durchführen sowie Daten zur Entbindungsart, zum Zustand des Neugeborenen und zum Wochenbettverlauf.

Die Verträglichkeit wird anhand von Blutdruck, Puls und mittels eines Fragebogens erhoben, der während der Studie in einem Interview ausgefüllt wird.

2 BEGRÜNDUNG DER STUDIE

Mit der vorliegenden Untersuchung versuchen wir herauszufinden, ob sich *Bryophyllum pinnatum* eignet, um eine vorzeitige Wehentätigkeit möglichst wirkungsvoll und mit geringen Nebenwirkungen zu behandeln.

3 ABLAUF DER STUDIE

- Während der ganzen Studiendauer werden Sie von Ihrem/Ihrer behandelnden Arzt/Ärztin betreut.
- In einem **gemeinsamen Gespräch** mit dem/der behandelnden Arzt/Ärztin werden Sie rechtzeitig über die Studie aufgeklärt und haben so Gelegenheit, ausreichend Fragen zu stellen. Wenn Sie sich eine Teilnahme überlegt haben und damit einverstanden sind, werden Sie die Einverständniserklärung unterschreiben.
- Liegt das Einverständnis vor, werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Studiengruppen zugeordnet.
- 1. Blutentnahme und 1. Abstrich der Scheidenwand erfolgen.
- **Beginn der medikamentösen Therapie (siehe Anhang) :**
- **Beurteilung der Wirkung 4 Std. nach der 1. Medikamenteneinnahme aufgrund des geburtshilflichen Befundes:**
 - Wirkung gut (=Verbesserung des Zustandes): Weiterbehandlung mit Medikament der zugeteilten Gruppe bis zur 49. Stunde.
 - Wirkung mittelmässig (gleich gebliebener Zustand): Wechseln auf Medikament der nicht zugeteilten Gruppe. Weiterbehandlung gemäss dortigem Dosierungsschema beginnend bei 0 Std. und Ende bei total 49 Std. nach erster (ursprünglicher) Medikamenteneinnahme.
 - Wirkung ungenügend (=Verslechterung des Zustandes): Weiterbehandlung mit Nicht-Studienpräparaten. Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin entscheidet über das geeignete Präparat.
- 2. Blutentnahme und 2. Abstrich der Scheidenwand unmittelbar nach der Medikamenteneinnahme bei 49 Std. erfolgen.
- **Ende der Studie:** Nach der 2. Blutentnahme bzw. dem 2. Scheidenabstrich bei 49 Std. Ihr behandelnder Arzt/Ihre behandelnde Ärztin entscheidet zusammen mit Ihnen über die Art der Weiterbehandlung.

4 MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN UND RISIKEN

- Zu den häufigsten Beschwerden bei Nifedipin zählen Kopfschmerzen und Schwindel, wobei das Ausmass bei der in der Studie vorgesehenen Dosierung gemäss unseren Erfahrungen sehr gering sein dürfte. Mit Bryophyllum pinnatum

wurden bisher extrem selten Nebenwirkungen festgestellt; dabei wurde ebenfalls v.a. über Kopfschmerzen und Schwindel geklagt. Zu erwähnen ist, dass diese Nebenwirkungen unabhängig vom Präparat im Zusammenhang mit der vorzeitigen Wehentätigkeit bzw. der speziellen Hormonlage stehen kann.

- Bei unzureichender Wirkung eines der Studienpräparate nach 4 Stunden entscheidet Ihr behandelnder Arzt/Ihre behandelnde Ärztin aufgrund des geburtshilflichen Befundes, mit welchem Medikament bzw. Dosierungsschema Sie weiterbehandelt werden.

5 VORTEILE

- Die Teilnahme bringt für Sie keine direkten Vorteile. Das Behandlungskonzept innerhalb der Studie entspricht unserem standardisierten Vorgehen bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit (siehe Punkt 10). Mit Ihrer Teilnahme leisten Sie jedoch einen wichtigen Beitrag, die Sicherheit der Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit mittels eines allopathischen (chemischen) und eines pflanzlichen Arzneimittels genauer zu beurteilen zu können.

6 VERTRAULICHKEIT

- Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten werden in anonymisierter Form (nur Initialen ohne Namensnennung) weitergegeben. Der Prüfarzt sowie sämtliche an der Studie beteiligten Personen unterliegen der Verschwiegenheitsverpflichtung.
- Der abschliessende Studienbericht kann veröffentlicht werden. Auch dabei bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet. Die Beachtung des Datenschutzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

7 VERSICHERUNG

Sollten Sie bzw. Ihr (ungeborenes) Kind im Rahmen dieser Studie irgendwelche Schäden erleiden, ersetzt Ihnen der Sponsor dieser Studie (Firma Weleda, Arlesheim) diese Schäden. Zu diesem Zweck hat Weleda eine Versicherung bei den Winterthur Versicherungen abgeschlossen (Police Nr. 14.040.908/ZRH). Stellen Sie während oder nach dem klinischen Versuch gesundheitliche Probleme oder andere Schäden fest, so wenden Sie sich bitte an den Hauptprüfer (Prof. R. Zimmermann).

Sie wissen über die geltende Gesetzgebung Bescheid, verfügt über die entsprechenden Unterlagen und wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

8 KOSTEN

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen Ihnen und Ihrer Krankenkasse keine Kosten.

9 FREIWILLIGE TEILNAHME

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig, kann aber nur erfolgen, wenn Sie in den letzten 4 Wochen nicht an einer anderen klinischen Studie zur Erforschung eines Medikamentes oder einer Behandlungsmethode teilgenommen haben. Sie können jederzeit und ohne Vorbehalte die Teilnahme zurückziehen. Dadurch entstehen Ihnen keine Nachteile in der Weiterbehandlung.

10 ANDERE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Die Behandlung mit Nifedipin (Nifedipin-Mepha® bzw. Adalat CR®), wie wir sie für eine der beiden Gruppen in der Studie vorgesehen haben, entspricht unserer Standardbehandlung, die wir als erste Wahl bei jeder Patientin ausserhalb der Studie anwenden würden. Das für jede Studienpatientin beschriebene Vorgehen (Beurteilung der Wirksamkeit nach 4 Std., eventueller Wechsel der Behandlung) entspricht ebenfalls dem Standardverfahren.

11 NEUE ERKENNTISSE AUS DER STUDIE

Neue Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikamente werden wir Ihnen umgehend mitteilen. Sie haben auch danach jederzeit die Möglichkeit, Ihre Einverständniserklärung zurückzuziehen, ohne dass Ihnen Nachteile in der Weiterbehandlung entstehen.

12 ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN

Unsere Doktorandin sowie der Prüfarzt, deren Adressen und Telefonnummern Sie auf der ersten Seite finden, können Ihnen jederzeit zusätzliche Informationen geben

13 ANHANG

Dosierungsschema Nifedipin Gruppe:

0-1.0 Std.:	alle 15. Min. eine Kapsel Nifedipin-Mepha 10 mg (also total 4 Kapseln).
1 Std. 15 Min.:	1 Tablette Adalat CR 60 mg
13.0 Std.:	1 Tablette Adalat CR 30 mg
25.0 Std.:	1 Tablette Adalat CR 60 mg
37.0 Std.:	1 Tablette Adalat CR 30 mg
49.0 Std.:	1 Tablette Adalat CR 60 mg

Dosierungsschema Bryophyllum Gruppe:

0-1.0 Std.:	alle 15 Min. eine Tablette Bryophyllum Weleda 170 mg (also total 4 Tabletten)
7.0 Std.:	2 Tabletten Bryophyllum Weleda 170 mg
Alle weiteren 6 Std. bis 49.0 Std.:	2 Tabletten Bryophyllum Weleda 170 mg

1. Original vom Prüfarzt 15 Jahre archivieren
2. Kopie der Patientin mitgeben

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

von

Name:.....

Vorname.....

(Patientin)

Geburtsdatum (TT/MM/JJ):...../...../...../

**zur Teilnahme an der Studie Bryophyllum pinnatum versus Nifedipin
zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit**

1. Ich habe die von Herrn / Frau Dr.
 unternommene Aufklärung über Art, Durchführung sowie Risiken der betreffenden Studie verstanden und ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ferner hatte ich die Gelegenheit, die studienspezifische Patienteninformation in Ruhe durchzulesen und dazu allfällige Fragen zu stellen. Die von mir gestellten Fragen wurden vollumfänglich beantwortet. Ich konnte mir genügend Zeit nehmen, bevor ich meine Entscheidung zur Teilnahme an der Prüfung getroffen habe.
2. Für den Fall des Auftretens einer Schäden infolge meiner Teilnahme an der Prüfung besteht im Rahmen der Versicherungsbedingungen ein Versicherungsschutz.
3. Die Teilnahme ist freiwillig. Sie haben jederzeit die Möglichkeit, die Studie abubrechen, ohne dass Ihnen Nachteile in der Weiterbehandlung entstehen.
4. Neue Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikamente werden wir Ihnen umgehend mitteilen. Sie habe auch danach die Möglichkeit, Ihre Einverständniserklärung zurückzuziehen
5. Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Eine schriftliche Patientinneninformation datiert vom 30.01.09 wurde mir ausgehändigt.
6. Im Rahmen der Studie werden meine Daten/Krankheitsdaten anonymisiert aufgezeichnet und zur Auswertung den Auftraggebern der Studie zur Verfügung gestellt. Zur Ueberprüfung der ordnungsgemässen Durchführung der Studie bin ich einverstanden, dass inländische Behörden Einblick in die Daten nehmen.

7. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die dargelegte Studie einschliesslich der notwendigen ärztlichen Untersuchungen an mir durchgeführt wird und ich stimme der Aufzeichnung meiner Daten / Krankheitsdaten sowie der Einsichtnahme in meine Krankenakte in der oben beschriebenen Form zu.

.....

.....

Datum

Unterschrift Patientin

Wichtig: muss von der Patientin ausgefüllt werden

Ich habe die Patientin über Art, Zweck und Risiken dieser klinischen Prüfung unterrichtet.

.....

.....

Datum

Unterschrift Prüfarzt

B. Case Report Form klinische Studie

Patientenerhebungsbogen

Bryophyllum pinnatum versus Nifedipin zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit

Protocol Nein. CI-C-64-Wel-06 Endfassung 30. Juni 2006

Sponsor:
Weleda AG
Dychweg 14
4144 Arlesheim, Schweiz

Principal Investigator:
Prof. Dr. med. Roland Zimmermann
Direktor Klinik für Geburtshilfe
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Initialen	<input type="text"/>
	FN/LN
Patientennummer	<input type="text"/>

Patientenerhebungsbogen, Endfassung (30. Nov. 2006)

Allgemeine Richtlinien

Bitte beachten Sie folgende Hinweise

- Die Einträge sollen mit **schwarzem** Kugelschreiber erfolgen.
- **Alle** Fragen müssen beantwortet werden. Wenn eine Untersuchung nicht vorgenommen wurde, sollte an entsprechender Stelle "n.d." für „nicht durchgeführt“ eingetragen werden.
- Bitte alle Einträge gut leserlich, möglichst in Blockschrift vornehmen.
- Falsche Einträge sollen einfach durchgestrichen werden. Der korrekte Wert mit Datum und Unterschrift werden in unmittelbarer Nähe eingetragen. Der Originaleintrag muss lesbar bleiben.
- Keine Korrekturflüssigkeit verwenden.
- Jede Seite muss vom Prüfarzt unterschrieben werden.
- Krankheiten, Indikationen und Nebenwirkungen sollen mit der international gebräuchlichen Nomenklatur beschrieben werden.
- Hinweise zum Ausfüllen:



Eintrag von Ziffern oder Buchstaben

1 2 3

zutreffende Antwort ankreuzen

Notfallanweisungen

- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und**
 - **Unerwünschte Ereignisse, die die Sicherheit und das Wohlbefinden des Studienteilnehmers oder den Verlauf der Studie selbst beeinflussen können,**
- Müssen binnen 24 Stunden gemeldet werden an:**

Dr. med. Mac H. Ramos
Weleda AG
Dychweg 14
4144 Arlesheim, Schweiz
Mobiltelefon: +41 79 332 71 65
Fax: +41 61 705 20 02

Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses:

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder eine schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Studienablaufdiagramm

Untersuchung/Parameter	vor	während					nach
	der Studie						
	Eintritt	Baseline	0-1. 0 Std.	4.0 Std.	49.0 Std.	>49.0 Std.	
Demographie	X						
Einverständniserklärung	X						
Allgemeine Anamnese		X					
Geburtshilfliche Anamnese		X					
Status		X					
CTG		X		X			
Bishop's score		X		X			
Blutdruck		X	X	X	X	X	
Puls		X	X	X	X	X	
kleines Blutbild + Thrombozyten		X			X		
CRP		X			X		
ALT		X			X		
AST		X			X		
Vaginaler Abstrich: Fibronectin		X					
Vaginaler Abstrich (allg. Bakt.)		X			X		
Daten zur Schwangerschaft (elektronisch)		X				X	
Verifizierung von Ein- und Ausschlusskriterien		X					
Behandlung mit Studienmedikamenten			X	X	X	(X)	
Subj. Nebenwirkungen (Fragebogen)			X	X	X	X	
Begleiterkrankung		X	X	X	X	X	
Begleitmedikation		X	X	X	X	X	
Verträglichkeit				X	X		
Daten Tokolyseweiterbehandlung						X	
Daten zur Geburt						X	
Daten zum Neugeborenenzustand						X	
Daten zum Wochenbett						X	

Patientennummer

Initialen

Eintritt Stationäre Aufnahme

Datum
Tag Monat Jahr

Demographie

Initialen
VN/NN

Geburtsdatum
Tag Monat Jahr

Grösse cm Gewicht aktuell kg
Gewicht vor SS

Herkunft der Patientin

CH	<input type="checkbox"/>	P	<input type="checkbox"/>	A	<input type="checkbox"/>	Süd/mittelamerika	<input type="checkbox"/>	Naher Osten	<input type="checkbox"/>
I	<input type="checkbox"/>	YU	<input type="checkbox"/>	Sonst. Europ	<input type="checkbox"/>	Nordamerika	<input type="checkbox"/>	AUS	<input type="checkbox"/>
E	<input type="checkbox"/>	TK	<input type="checkbox"/>	Asien	<input type="checkbox"/>	Afrika	<input type="checkbox"/>	ungeklärt	<input type="checkbox"/>

Die Patientin ist über die Art und Durchführung der Studie informiert und hat ihr Einverständnis gegeben ja nein

Der Patientin wurden das Aufklärungsblatt sowie eine Kopie der Einverständniserklärung ausgehändigt ja nein

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Untersuchung 1 Baseline

Allgemeine Anamnese

Bestehen relevante nicht gynäkologische Vorerkrankungen?

ja
nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung	Erstdiagnose (tt/mm/jj)	bestand bis (tt/mm/jj)	besteht derzeit
			<input type="checkbox"/>

Wurden relevante chirurgische Eingriffe vorgenommen?

ja
nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Intervention/Indikation	Datum (jjjj)

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Geburtshilfliche Anamnese

Bestehen relevante gynäkologische Vorerkrankungen?

ja
nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung	Erstdiagnose (tt/mm/jj)	bestand bis (tt/mm/jj)	besteht derzeit
			<input type="checkbox"/>

Mutterschaften (Anzahl Geburten über 28 Wochen, tot oder lebendig)

Lebendgeburten

Frühaborte (bis 16. SSW)

Totgeburten

Spätaborte (bis 22 SSW)

Inter.

Frühgeburtsanamnese (<37 Wochen) in früheren Schwangerschaften

ja
nein

Anamnese mit Kindern mit IUGR in früheren Schwangerschaften

ja
nein

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Allgemeinstatus

Status	Normal	Abnormal	n.d.	Befund	klin. relevant	
					ja	nein
Psychatisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lymphatisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HNO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herz/Kreis- lauf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ödeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magen/Darm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewegungs- apparat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen

Gibt es aktuelle Begleiterkrankungen oder nimmt die Patientin derzeit oder in den letzten 4 Wochen Medikamente ein?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Daten zur Schwangerschaft

Beobachtung	ja	nein
Intrauterine Wachstumsretardierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vorzeitiger Blasensprung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amnioninfektionssyndrom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Placenta praevia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behandlungsbedürftige Anämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Körperliche Untersuchung

Gestationsalter (Wochen)

CTG (Kontraktionen/halbe Stunde)

Bishop's score (siehe unten)

Zervixscore	0	1	2	3
Portiollänge	2 cm	1 cm	0.5 cm	verstrichen
Portiokonsistenz	derb	mittelweich	weich	weich
Portiolage	sakral	mediosakral	zentriert	zentriert
Muttermundsdilatation	zu	1-2 cm	3-4 cm	> 4cm
Höhenstand vorangehender Kindsteil	3 cm über Interspinallinie	2 cm über Interspinallinie	Kopf eingetreten	weiteres Tieferetreten

Vaginaler Abstrich

Wurde ein vaginaler Abstrich durchgeführt?

ja

nein

Fibronektin: ng/ml

Resultate der bakteriologischen Untersuchung auf dem Rücken dieser Seite beiheften!

Blutdruck/Puls

Messung imLiegen

Blutdruck_{systolisch/diastolisch}: / mmHg

Pulsfrequenz /min

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Labor

Datum der Blutabnahme

tt

mm

jj

Tageszeit

h

min

Parameter	Gemessener Wert	Einheit	Bewertung*
Hämoglobin	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Hämatokrit	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Erythrocyten	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
MCV	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
MCH	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
MCHC	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Leukocyten	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Thrombocyten	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
AST	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
ALT	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
CRP	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>

*Bewertung: 0 = normal, 1 = abnormal, aber klinisch irrelevant,
2 = abnormal, klinisch relevant, ND = nicht durchgeführt

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Einschlusskriterien

Schwangere Patientin nach erfolgter Aufnahme in die
Gebärabteilung der Klinik für Geburtshilfe USZ zur stationären
oder ambulanten Behandlung und vorgesehener Aufsättigung mit
Nifedipin

Einlings-Schwangerschaft

ja

nein

ja

nein

Gestationsalter ≤ 34.0 Schwangerschaftswoche

ja

nein

Bishop Score < 5

ja

nein

Fibronektin negativ

ja

nein

Alle Fragen müssen mit "ja" beantwortet sein. Ist eine oder mehrere Fragen mit "nein" zu beantworten, ist die Patientin nicht geeignet, in die Studie aufgenommen zu werden.

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Ausschlusskriterien

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Mehrlings-Schwangerschaft | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Gestationsalter >34.0 Schwangerschaftswoche | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Bishop Score ≥ 5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Fibronektin positiv | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Vaginale Blutung grundsätzlich kontraindiziert für Tokolyse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Es bestehen eine oder mehrere Kontraindikationen für Adalat® | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Es bestehen schwere, mit der Studienbehandlung interferierende Erkrankungen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Es besteht Drogenabusus | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |
| Die Patientin hat an einer klinischen Prüfung von Medikamenten in den letzten 4 Wochen teilgenommen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ja | nein |

Alle Fragen müssen mit "nein" beantwortet sein. Ist eine oder mehrere Fragen mit "ja" zu beantworten, ist die Patientin nicht geeignet, in die Studie aufgenommen zu werden.

Patienteneinschluss

- Die Patientin wird in die Untersuchung aufgenommen ja nein
- erhält die Randomnummer
- Und wird behandelt mit Bryophyllum Nifedipin

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Untersuchung 2

Innerhalb der ersten Stunde

Begleiterkrankungen

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleiterkrankung ergeben

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosierung	Behandlungsdauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Unerwünschte Begleiterscheinungen

Sind unerwünschte Begleiterscheinungen aufgetreten?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o. i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o. i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o. i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o. i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Blutdruck/Puls

Messung im Liegen

Blutdruck_{systolisch/diastolisch} : / mmHg

Pulsfrequenz /min

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Untersuchung 3 Nach 4 Stunden

Begleiterkrankungen

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleiterkrankung ergeben

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Unerwünschte Begleiterscheinungen

Sind unerwünschte Begleiterscheinungen aufgetreten?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

CTG

CTG (Kontraktionen/halbe Stunde)

Körperliche Untersuchung

Bishop's score (siehe unten)

Wenn 5 oder mehr, muss Therapiewechsel vorgenommen werden!

Zervixscore	0	1	2	3
Portiollänge	2 cm	1 cm	0,5 cm	verstrichen
Portiokonsistenz	derb	mittelweich	weich	weich
Portiolage	sakral	mediosakral	zentriert	zentriert
Muttermundsdilatation	zu	1-2 cm	3-4 cm	> 4cm
Höhenstand vorangehender Kindsteil	3 cm über Interspinallinie	2 cm über Interspinallinie	Kopf eingetreten	weiteres Tiefertreten

Blutdruck/Puls

Messung im Liegen

Blutdruck_{systolisch/diastolisch} : / mmHg

Pulsfrequenz /min

Verträglichkeit

Verträglichkeit der Studienmedikation

Sehr gut	<input type="checkbox"/>
Gut	<input type="checkbox"/>
Mässig	<input type="checkbox"/>
Schlecht	<input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Weiterbehandlung

Es wird ein Therapiewechsel vorgenommen

ja

nein

Die Patientin erhält

Bryophyllum

Nifedipin

ODER alternativ

Tractocile®

Gynipral®

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Untersuchung 4 Nach 49 Stunden

Begleiterkrankungen

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleiterkrankung ergeben

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosierung	Behandlungsdauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Unerwünschte Begleiterscheinungen

Sind unerwünschte Begleiterscheinungen aufgetreten?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Vaginaler Abstrich

Wurde ein vaginaler Abstrich durchgeführt?

ja
nein

Fibronektin: ng/ml

Resultate der bakteriologischen Untersuchung auf dem Rücken dieser Seite beiheften!

Blutdruck/Puls

Messung imLiegen

Blutdruck_{systolisch/diastolisch}: / mmHg

Pulsfrequenz /min

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Labor

Datum der Blutabnahme
tt mm jj

Tageszeit
h min

Parameter	Gemessener Wert	Einheit	Bewertung*
Hämoglobin	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Hämatokrit	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Erythrocyten	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
MCV	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
MCH	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
MCHC	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Leukocyten	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
Thrombocyten	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
AST	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
ALT	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>
CRP	<input type="text"/> . <input type="text"/>		<input type="text"/>

*Bewertung: 0 = normal, 1 = abnormal, aber klinisch irrelevant,
2 = abnormal, klinisch relevant, ND = nicht durchgeführt

Verträglichkeit

Verträglichkeit der Studienmedikation

Sehr gut

Gut

Mässig

Schlecht

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Untersuchung 5 24 Stunden nach der Geburt

Datum

Tag

Monat

Jahr

Daten zum Wochenbett

Beobachtung	ja	nein
Gestörte Wundheilung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, bitte spezifizieren

Beobachtung	ja	nein
Harnwegsinfekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subinvolutio uteri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Putride Lochien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endometritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stillprobleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mastitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behandlungsbedürftige Anämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Begleiterkrankungen

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleiterkrankung ergeben

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosierung	Behandlungsdauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungsform			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Unerwünschte Begleiterscheinungen

Sind unerwünschte Begleiterscheinungen aufgetreten?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung/ Indikation	Medikation		Dosie- rung	Behandlungs- dauer
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>
	INN			Beginn (tt/mm/jj) <input type="text"/>
Datum der Diagnose (tt/mm/jj) <input type="text"/>	Darreichungs- form			Ende (tt/mm/jj) or <input type="text"/>
	Administration (p.o, i.v. etc)			bestehend <input type="checkbox"/>

Blutdruck/Puls

Messung im Liegen

Blutdruck_{systolisch/diastolisch} : / mmHg

Pulsfrequenz /min

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Tokolyse-Weiterbehandlung

Wurde die Tokolyse nach der 49. Stunde fortgesetzt?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Medikamente _____

Ende der Behandlung

tt
mm
jj

Tageszeit

h
min

Daten zur Geburt

Geburtsmodus:

Spontan

Sectio

Vaginale Operation

Sind während der Geburt Komplikationen aufgetreten?

ja

nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Hospitalisationsdauer vor der Entbindung

Tage

Hospitalisationsdauer nach der Entbindung

Tage

Unterschrift des Prüfarztes

Patientennummer

Initialen

Neugeborenenzustand

Länge
cm

Gewicht
g

APGAR-Index nach 1 Minute

APGAR-Index nach 5 Minuten

APGAR-Index nach 10 Minuten

Apgar-Index :

Beobachtung	Punkte		
	0	1	2
Atmung	Keine Atmung vorhanden	Verlangsamte, flache, unregelmässige Atmung	Regelmässige Atmung, kräftiges Schreien
Puls	Kein Herzschlag	Herzschlag < 100/min	Herzschlag > 100/min
Grundtonus	Schlaff, kein Tonus	Leichter Tonus, Beugung der Arme und Beine	Kräftige, aktive Bewegung
Aussehen	Blass-blaue Hautfarbe	Körper rosig, Extremitäten bläulich	Körper und Extremitäten rosig
Reflexe	keine Reaktion	leichte Reaktion wie Grimassieren	kräftige Reaktion wie Bewegen oder Schreien

Unterschrift des Prüfarztes

Vorzeitiger Studienabbruch

Patientennummer

Initialen

Vorzeitiger Studienabbruch

Ist die Patientin vorzeitig aus der Studie ausgeschieden?

ja

nein

Wenn ja, bitte folgende Fragen beantworten

Letzte Untersuchung was Nummer

Letzter Zeitpunkt der Applikation der Studienmedikation

J
h
J
min

Wer hat die Studie beendet?

Prüfarzt

Patientin

Sponsor

Warum wurde die Behandlung beendet?

Medizinische Gründe (z.B. Nebenwirkungen)

neues Auftreten eines Ausschlusskriteriums

relevante Abweichungen vom Protokoll

Rücknahme des Patienteneinverständnisses

Entscheidung des Sponsors

andere Gründe (z.B. Geburt)

Bemerkungen:

Unterschrift des Prüfarztes

C. Case Report Form klinischen Studie ab März 2009

Patientenerhebungsbogen

Fassung 13.03.2009 (Visiten 13.03.2009; Anhänge 10.03.2009)

Bryophyllum pinnatum versus Nifedipin zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit

Protocol Nr. CI-C-64-Wel-06

Sponsor

Weleda AG
Dychweg 14
4144 Arlesheim, Schweiz

Principal Investigator

Prof. Dr. med. Roland Zimmermann
Direktor Klinik für Geburtshilfe
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Initialen:

Zentrumsnummer:

Screeningcode:

Randomisationscode:

Behandlungsgruppe: Bryophyllum Nifedipin

Allgemeine Richtlinien

Bitte beachten Sie folgende Hinweise

- Die Einträge sollen mit schwarzem Kugelschreiber erfolgen.
- Alle Fragen müssen beantwortet werden. Wenn eine Untersuchung nicht vorgenommen wurde, sollte an entsprechender Stelle "n.d." für „nicht durchgeführt“ eingetragen werden.
- Bitte alle Einträge gut leserlich, möglichst in Blockschrift vornehmen.
- Falsche Einträge sollen einfach durchgestrichen werden. Der korrekte Wert wird mit Datum und Unterschrift in unmittelbarer Nähe eingetragen. Der Originaleintrag muss lesbar bleiben.
- Keine Korrekturflüssigkeit verwenden.
- Bitte füllen Sie eventuell vorhandene Leerstellen mit Nullen auf.
- Am Ende der Baseline-Visite und bei der Abschlussvisite muss der Patientenerhebungsbogen vom Prüfarzt unterschrieben werden. Ebenfalls werden die einzelnen Anhänge des des Patientenerhebungsbogens unterschrieben.
- Krankheiten, Indikationen und Nebenwirkungen sollen mit der international gebräuchlichen Nomenklatur beschrieben werden.
- Datumsformat entspricht Angabe Tag/Monat/Jahr; Uhrzeitformat entspricht Angabe hh:mm

Notfallanweisungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die die Sicherheit und das Wohlbefinden des Studienteilnehmers oder den Verlauf der Studie selbst beeinflussen können, müssen binnen 24 Stunden nach Bekanntwerden gemeldet werden an:

Dr. med. A. M. Worel
Weleda AG
Dychweg 14
4144 Arlesheim, Schweiz
Telefon: +41 61 705 22 36
Fax: +41 61 705 23 10

Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses:

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder eine schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die

- tödlich oder lebensbedrohend ist oder
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Studienablaufdiagramm

Untersuchung	Eintritt	Baseline	Stunden					>49.0 bis Austritt Wo-bett
			0-1.0	4.0	25.0	49.0		
Demographie	X							
Einverständniserklärung	X							
Allg. Anamnese		X						
Geburtshilfliche Anamnese		X						
Status		X						
CTG		X		X				
Bishop's score		X		X				
Blutdruck / Puls		X	X	X	X	X	X	X
kleines Blutbild + Thromb.		X					X	
CRP		X					X	
AST		X					X	
ALT		X					X	
Fibronektin		X						
Allg. Bakteriologie		X					X	
Daten zur Schwangerschaft (Akten)		X						X
Ein- und Ausschlusskriterien		X						
Behandlung mit Studienmedikamenten			X	X	X	X	X	(X)
Unerwünschte Ereignisse			X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation		X	X	X	X	X	X	X
Verträglichkeit				X	X	X		
Tokolyseweiterbehandlung								X
Daten zur Geburt								X
Daten zum Neugeborenenzustand								X
Daten zum Wochenbett								X

Zentrums-Nr.:

Untersuchungsdatum: / /

Screeningcode:

Aufklärung

Aufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung der Patientin vor Studienbeginn

Die Patientin wurde über die Studienteilnahme aufgeklärt und hat ihre Einwilligung schriftlich am _____ erklärt (das entsprechende Formblatt ist im Prüfarztordner aufzubewahren). Der Patientin wurde das Aufklärungsblatt sowie eine Kopie der Einverständniserklärung ausgehändigt.

Allgemeine Anamnese

Demographische Daten

Geburtsdatum: / /

Initialen:
Vor-/Nachname

Grösse: cm

Gewicht (aktuell): , kg

Gewicht (vor SS): , kg

Ethnische Zugehörigkeit: weiss schwarz asiatisch andere: _____

Bitte diese Seite nach dem Screening an folgende Nummer faxen:

044 787 23 51

Zentrums-Nr.:

Untersuchungsdatum: / /

Screeningcode:

U1 (1) Allgemeine Anamnese

Bestehen relevante nicht gynäkologische Vorerkrankungen? ja nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung	Zeitraum (Tag/Monat/Jahr)
1. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
2. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
3. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
4. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
5. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
6. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>

Wurden relevante chirurgische Eingriffe vorgenommen? ja nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Intervention/Indikation	Datum (Tag/Monat/Jahr)
1. _____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
2. _____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
3. _____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

Medikation vor / bei Studienbeginn

Medikamenteneinnahme aktuell oder innerhalb der letzten 4 Wochen? ja * nein
 ⇒ * siehe Anhang

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U1 (2) Geburtshilfliche Anamnese

Bestehen relevante gynäkologische Vorerkrankungen? ja nein

Wenn ja, bitte spezifizieren

Erkrankung	Zeitraum (Tag/Monat/Jahr)
1. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
2. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
3. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
4. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
5. _____ _____	Beginn: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>

Geburten

Keine:

Ja: Anzahl der Geburten (über 23 Wochen, tot oder lebendig):

Lebendgeburten: Totgeburten:

Aborte

Keine:

Ja: Frühaborte (bis 16. SSW): Spätaborte (bis 22. SSW):

Interruptions

Keine:

Ja: Anzahl:

Weitere Anamnese

Frühgeburten (<37 Wochen) in früheren Schwangerschaften ja nein

Kinder mit IUGR in früheren Schwangerschaften ja nein

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U1 (3) Allgemeinstatus

Nicht untersucht	Normal/kein Befund	abnormal	Befund	Klinisch relevant	
				ja	nein
Haut					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lunge					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herz/Kreislauf					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ödeme					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

U1 (4) Daten zur Schwangerschaft

Intrauterine Wachstumsretardierung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Amnioninfektionssyndrom	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Placenta praevia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorzeitiger Blasensprung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Behandlungsbedürftige Anämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Beobachtungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Beschreibung weitere Beobachtungen: _____

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U1 (5) Körperliche / Geburtshilfliche Untersuchungen

Gestationsalter (Wochen)

CTG (Kontraktionen/halbe Stunde)

Bishop's Score
 Zutreffendes bitte ankreuzen

Zervixscore	0	1	2	3
Portiollänge	2 cm <input type="checkbox"/>	1 cm <input type="checkbox"/>	0,5 cm <input type="checkbox"/>	Verstrichen <input type="checkbox"/>
Portiokonsistenz	Derb <input type="checkbox"/>	Mittelweich <input type="checkbox"/>	Weich <input type="checkbox"/>	Weich <input type="checkbox"/>
Portiologie	Sakral <input type="checkbox"/>	Mediosakral <input type="checkbox"/>	Zentriert <input type="checkbox"/>	Zentriert <input type="checkbox"/>
Muttermundsdilatation	Zu <input type="checkbox"/>	1-2 cm <input type="checkbox"/>	3-4 cm <input type="checkbox"/>	> 4cm <input type="checkbox"/>
Höhenstand vorangehender Kindsteil	3 cm über Interspinallinie <input type="checkbox"/>	2 cm über Interspinallinie <input type="checkbox"/>	Kopf eingetreten <input type="checkbox"/>	weiteres Tiefertreten <input type="checkbox"/>

Uhrzeit: :

Ermittelter Gesamtscore:

Bakteriologische Untersuchung
 (Anonymisierte Kopie der Untersuchung bitte im Anhang abheften)

Wurde ein vaginaler Abstrich durchgeführt? ja nein

Fibronektin-Test positiv negativ

Vitalparameter
 (Messungen im Liegen)

Blutdruck: / mmHg
systolisch diastolisch

Pulsfrequenz: /min

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U1 (6) Labor

Datum / Uhrzeit der Blutabnahme: / / :

Datum Uhrzeit

Bewertung Labor *
 0 = normal, 1 = abnormal, aber klinisch irrelevant, 2 = abnormal, klinisch relevant, ND = nicht durchgeführt

Parameter	Nicht bestimmt	Gemessener Wert	Einheit	Bewertung*
Hämoglobin	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hämatokrit	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Erythrocyten	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MCV	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MCH	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MCHC	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Leukocyten	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Thrombocyten	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AST	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ALT	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CRP	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U1 (7) Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	ja	nein
1. Schwangere Patientin zur stationären oder ambulanten Behandlung und gemäss behandelndem Arzt vorgesehene Aufsättigung mit Nifedipin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Einlings-Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Gestationsalter ≤ 34.0 Schwangerschaftswoche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bishop Score < 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Fibronektin negativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ausschlusskriterien		
	ja	nein
1. Mehrlings-Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Gestationsalter > 34.0 Schwangerschaftswoche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bishop Score ≥ 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Fibronektin positiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Vaginale Blutung grundsätzlich kontraindiziert für Tokolyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Es bestehen eine oder mehrere Kontraindikationen für Adalat®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es bestehen schwere, mit der Studienbehandlung interferierende Erkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Es besteht Drogenabusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Die Patientin hat an einer klinischen Prüfung von Medikamenten in den letzten 4 Wochen teilgenommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

U1 (8) Patienteneinschluss

Alle **Einschlusskriterien** wurden mit ja und alle **Ausschlusskriterien** mit nein beantwortet. Die Patientin wird in die Studie aufgenommen. ja nein

Randomnummer: Uhrzeit Stunde 0 *:
* Beginn der Studienmedikation

Behandlungsgruppe: Bryophyllum Nifedipin

Datum / Unterschrift des Prüfarztes: _____

SDV

7 / 16

Zentrums-Nr.:

Untersuchungsdatum: / /

Screeningcode:

U2 (1) Unerwünschte Ereignisse

Sind unerwünschte Ereignisse innerhalb der letzten Stunde aufgetreten? ja nein

Falls ja, handelt es sich um ein UE ⁽¹⁾ SUE ⁽²⁾

UE-Nr: , , , , ,
 , , , , ,

(1) UEs bitte im Anhang „UEs“ dokumentieren, UE-Nr. bitte angeben
(2) Bitte Bogen für SUE ausfüllen und an den Sponsor faxen

U2 (2) Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben? ja * nein

⇒ * siehe Anhang

U2 (3) Körperliche Untersuchung

Vitalparameter
(Messungen im Liegen)

Blutdruck: / mm Hg
systolisch diastolisch

Pulsfrequenz: /min

Untersuchungsdatum: / /

Zentrums-Nr.:

Zeitpunkt: :

Screeningcode:

U3 (1) Unerwünschte Ereignisse

Sind unerwünschte Ereignisse seit der letzten Untersuchung aufgetreten? ja nein

Falls ja, handelt es sich um ein UE⁽¹⁾ SUE⁽²⁾

UE-Nr: , , , , ,
 , , , , ,

(1) UEs bitte im Anhang „UEs“ dokumentieren, UE-Nr. bitte angeben
(2) Bitte Bogen für sUE ausfüllen und an den Sponsor faxen

U3 (2) Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben? ja * nein

⇒ * siehe Anhang

U3 (3) Körperliche / Geburtshilfliche Untersuchungen

Vitalparameter
(Messungen im Liegen)

Blutdruck: / mm Hg
systolisch diastolisch

Pulsfrequenz: /min

CTG

CTG (Kontraktionen/halbe Stunde)

Abnahme der Anzahl der Kontraktionen/ halbe Stunde seit Beginn der Studienbehandlung? (wenn nein, Ermittlung des Bishop's Score)

ja nein

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

Bishop's Score (Zutreffendes bitte ankreuzen)

Bishop's Score durchgeführt? ja nein

Zervixscore	0	1	2	3
Portiollänge	2 cm <input type="checkbox"/>	1 cm <input type="checkbox"/>	0,5 cm <input type="checkbox"/>	Verstrichen <input type="checkbox"/>
Portiokonsistenz	Derb <input type="checkbox"/>	Mittelweich <input type="checkbox"/>	Weich <input type="checkbox"/>	Weich <input type="checkbox"/>
Portiollage	Sakral <input type="checkbox"/>	Mediosakral <input type="checkbox"/>	Zentriert <input type="checkbox"/>	Zentriert <input type="checkbox"/>
Muttermundsdilatation	Zu <input type="checkbox"/>	1-2 cm <input type="checkbox"/>	3-4 cm <input type="checkbox"/>	> 4cm <input type="checkbox"/>
Höhenstand vorangehender Kindsteil	3 cm über Interspinallinie <input type="checkbox"/>	2 cm über Interspinallinie <input type="checkbox"/>	Kopf eingetreten <input type="checkbox"/>	weiteres Tiefertreten <input type="checkbox"/>

Uhrzeit: :

Ermittelter Gesamtscore*:

**Wenn 5 oder mehr, muss Therapiewechsel vorgenommen werden!*

U3 (4) Verträglichkeit

Verträglichkeit der Studienmedikation in den ersten 4 Stunden der Studie

Sehr gut

Gut

Mässig

Schlecht

U3 (5) Weiterbehandlung

Es wird ein Therapiewechsel vorgenommen ja nein

Die Patientin erhält Bryophyllum Nifedipin

ODER alternativ Tractocile® Gynipral®

Untersuchungsdatum: / /

Zentrums-Nr.:

Zeitpunkt: :

Screeningcode:

U4 (1) Unerwünschte Ereignisse

Sind unerwünschte Ereignisse seit der letzten Untersuchung aufgetreten? ja nein

Falls ja, handelt es sich um ein UE ⁽¹⁾ SUE ⁽²⁾

UE-Nr: , , , , ,
 , , , , ,

(1) UEs bitte im Anhang „UEs“ dokumentieren, UE-Nr. bitte angeben
(2) Bitte Bogen für sUE ausfüllen und an den Sponsor faxen

U4 (2) Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben? ja * nein

⇒ * siehe Anhang

U4 (3) Körperliche Untersuchung

Vitalparameter
(Messungen im Liegen)

Blutdruck: / mm Hg
systolisch diastolisch

Pulsfrequenz: /min

U4 (4) Verträglichkeit

Verträglichkeit der Studienmedikation seit der letzten Untersuchung

Sehr gut	<input type="checkbox"/>
Gut	<input type="checkbox"/>
Mässig	<input type="checkbox"/>
Schlecht	<input type="checkbox"/>

Untersuchungsdatum: / /

Zentrums-Nr.:

Zeitpunkt: :

Screeningcode:

U5 ⁽¹⁾ Unerwünschte Ereignisse

Sind unerwünschte Ereignisse seit der letzten Untersuchung aufgetreten? ja nein

Falls ja, handelt es sich um ein UE ⁽¹⁾ SUE ⁽²⁾

UE-Nr: , , , , ,
 , , , , ,

(1) UEs bitte im Anhang „UEs“ dokumentieren, UE-Nr. bitte angeben
(2) Bitte Bogen für sUE ausfüllen und an den Sponsor faxen

U5 ⁽²⁾ Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben? ja * nein

⇒ * siehe Anhang

U5 ⁽³⁾ Körperliche / Geburtshilfliche Untersuchungen

Bakteriologische Untersuchung
(Anonymisierte Kopie der Untersuchung bitte im Anhang abheften)

Wurde ein vaginaler Abstrich durchgeführt? ja nein

Fibronektin-Test positiv negativ

Vitalparameter
(Messungen im Liegen)

Blutdruck: / mm Hg
systolisch diastolisch

Pulsfrequenz: /min

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U5 (4) Labor

Datum / Uhrzeit der Blutabnahme: / / :

Bewertung Labor *
 0 = normal, 1 = abnormal, aber klinisch irrelevant, 2 = abnormal, klinisch relevant, ND = nicht durchgeführt

Parameter	Nicht bestimmt	Gemessener Wert	Einheit	Bewertung*
Hämoglobin	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hämatokrit	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Erythrocyten	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MCV	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MCH	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
MCHC	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Leukocyten	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Thrombocyten	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AST	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ALT	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CRP	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> . <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

U5 (5) Verträglichkeit bei Patientinnen ohne Therapiewechsel

Verträglichkeit der Studienmedikation seit der letzten Untersuchung

Nicht zutreffend Sehr gut Gut mässig Schlecht

U5 (6) Verträglichkeit bei Patientinnen mit Therapiewechsel

Verträglichkeit der Studienmedikation seit der letzten Untersuchung (nur Bryophyllum bzw. Nifedipin)

Nicht zutreffend Sehr gut Gut mässig Schlecht

Zentrums-Nr.:

Untersuchungsdatum: / /

Screeningcode:

U6 (1) Unerwünschte Ereignisse

Sind unerwünschte Ereignisse seit der letzten Untersuchung aufgetreten? ja nein

Falls ja, handelt es sich um ein UE⁽¹⁾ SUE⁽²⁾

UE-Nr: , , , , ,
 , , , , ,

(1) UEs bitte im Anhang „UEs“ dokumentieren, UE-Nr. bitte angeben
(2) Bitte Bogen für sUE ausfüllen und an den Sponsor faxen

U6 (2) Begleitmedikation

Haben sich seit der letzten Untersuchung Änderungen in der Begleitmedikation ergeben? ja * nein
⇒ * siehe Anhang

U6 (3) Daten zum Wochenbett

Gestörte Wundheilung? ja * nein

* Wenn ja, bitte spezifizieren

	ja	nein		ja	nein
Harnwegsinfekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stillprobleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subinvolutio uteri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mastitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Putride Lochien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Behandlungsbedürftige Anämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endometritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Andere Beobachtungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

U6 (4) Vitalparameter

Vitalparameter (Messungen im Liegen)

Blutdruck: / mmHg
systolisch diastolisch

Pulsfrequenz: /min

SDV 14 / 16

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U6 (5) Tokolyse-Weiterbehandlung

Wurde die Tokolyse nach der 49. Stunde fortgesetzt? ja * nein

* Wenn ja, bitte im Medikationsanhang spezifizieren

Ende der Behandlung: / / : Datum Uhrzeit

U6 (7) Daten zur Geburt

Gestationsalter (Wochen)

Geburtsmodus Spontan Sectio vaginale Operation

Sind während der Geburt Komplikationen aufgetreten? ja * nein

*Wenn ja, bitte spezifizieren

Hospitalisationsdauer vor der Entbindung: Tage

Hospitalisationsdauer nach der Entbindung: Tage

U6 (8) Neugeborenenzustand

Länge cm Gewicht: g

APGAR-Index nach 1 Minute

APGAR-Index nach 5 Minuten

APGAR-Index nach 10 Minuten

Beobachtung	Apgar-Index		
	Punkte		
	0	1	2
Atmung	Keine Atmung vorhanden	Verlangsamte, flache, unregelmässige Atmung	Regelmässige Atmung, kräftiges Schreien
Puls	Kein Herzschlag	Herzschlag < 100/min	Herzschlag > 100/min
Grundtonus	Schlaff, kein Tonus	Leichter Tonus, Beugung der Arme und Beine	Kräftige, aktive Bewegung
Aussehen	Blass-blaue Hautfarbe	Körper rosig, Extremitäten bläulich	Körper und Extremitäten rosig
Reflexe	keine Reaktion	leichte Reaktion wie Grimassieren	kräftige Reaktion wie Bewegungen oder Schreien

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

U6 ⁽⁹⁾ Vorzeitiger Studienabbruch

Ist die Patientin vorzeitig aus der Studie ausgeschieden? ja nein

Wenn ja, bitte folgende Fragen beantworten

Nummer der letzten Untersuchung:

Letzter Zeitpunkt der Applikation
der Studienmedikation: / / :
Datum Uhrzeit

Wer hat die Studie beendet? Prüfarzt Patientin Sponsor

- Gründe für vorzeitigem Studienabbruch:
- medizinische Gründe (z.B. Nebenwirkungen)
 - neues Auftreten eines Ausschlusskriteriums
 - relevante Abweichungen vom Protokoll
 - Rücknahme des Patienteneinverständnisses
 - Entscheidung des Sponsors
 - andere Gründe (z.B. Geburt)

Bemerkungen

U6 ⁽¹⁰⁾ Dokumentation / Anzahl der Seiten

Begleitmedikation: Studienmedikation:

UEs: sUEs

Datum / Unterschrift des Prüfarztes: _____

SDV

16 / 16

Zentrums-Nr.: Screeningcode:

1. Zeile: Medikament 2. Zeile: Indikation / Applikationsart *	Dosierung (Dosis / Einheit / Intervall)	Beginn (Tag / Monat / Jahr)	Ende (Tag / Monat / Jahr) bzw. bestehend bei Wochenbettaustritt
Med.: _____ Ind.: _____ / * <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ____ / ____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
Med.: _____ Ind.: _____ / * <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ____ / ____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
Med.: _____ Ind.: _____ / * <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ____ / ____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
Med.: _____ Ind.: _____ / * <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ____ / ____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>
Med.: _____ Ind.: _____ / * <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ____ / ____	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> oder anhaltend <input type="checkbox"/>

* Applikationsart: 1 oral; 2 s.c.; 3 i.m.; 4 i.v.; 5 inhalativ; 6 rektal; 7 Pflaster; 8 Sonstiges (z.B. nasal, buccal, etc.)

Datum/Unterschrift des Prüfarztes: _____

Seite: von:

SDV

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

Randomisationscode:

Dokumentation der Bryophyllum-Behandlungsgruppe

Stunde	Dosierung	Verabreicht	Datum der Einnahme	Uhrzeit der Einnahme	Abweichende Dosis
0-1	4 x 1 Tab.				
	1. Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
	2. Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
	3. Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
	4. Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
7.0	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	1 x 2 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>

Abweichungen von dem Therapieschema bzw. Einnahme der Rescue-Medikation bitte im Anhang Begleitmedikation dokumentieren!

Datum / Unterschrift des Prüfarztes: _____

SDV

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

Randomisationscode:

Dokumentation der Nifedipin-Behandlungsgruppe

Stunde	Dosierung	Verabreicht	Datum der Einnahme	Uhrzeit der Einnahme	Abweichende Dosis
10 mg Nifedipin Mepha®					
0-1	4 x 1 Kaps.				
	1. Kaps.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
	2. Kaps.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
	3. Kaps.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
	4. Kaps.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
60 mg Adalat CR®					
01:15	1 x 1 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
30 mg Adalat CR®					
13:00	1 x 1 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
60 mg Adalat CR®					
25:00	1 x 1 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
30 mg Adalat CR®					
37:00	1 x 1 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>
60 mg Adalat CR®					
49:00	1 x 1 Tab.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="text"/>

Abweichungen von dem Therapieschema bzw. Einnahme der Rescue-Medikation bitte im Anhang Begleitmedikation dokumentieren.

Datum / Unterschrift des Prüfarztes: _____

SDV

Zentrums-Nr.:

Screeningcode:

Dokumentation von Unerwünschten Ereignissen

UE-Nr.	Beobachtete Reaktion	Dauer des UE: Datum	Dauer Uhrzeit	Intensität	Zusammenhang mit Testmedikation	Ausgang	Testmedikation	Gegen- maßnahmen (Wenn ja, bitte siehe 2) (dokumentieren)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Beginn: <input type="text"/> : <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> : <input type="text"/> Zur Abschlussvisite anhaltend: <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
1) Ursache: <input type="text"/>			2) Gegenmaßnahmen: <input type="text"/>					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Beginn: <input type="text"/> : <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> : <input type="text"/> Zur Abschlussvisite anhaltend: <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
1) Ursache: <input type="text"/>			2) Gegenmaßnahmen: <input type="text"/>					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Beginn: <input type="text"/> : <input type="text"/> Ende: <input type="text"/> : <input type="text"/> Zur Abschlussvisite anhaltend: <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
1) Ursache: <input type="text"/>			2) Gegenmaßnahmen: <input type="text"/>					

Datum/Unterschrift des Prüfarztes:

Seite: von:

SDV

Zentrums-Nr.:

Datum der Meldung: / /

Screeningcode:

Erstmeldung (Seite 2) **Komplettmeldung (Seite 2)**

Werden aktuell Medikamente eingenommen?	nein	ja
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, welche:

	Überdosierung		Kausalität* zum sUE
	nein	ja	
Medikament 1 (generic / Handelsname):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Medikament 2 (generic / Handelsname):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Medikament 3 (generic / Handelsname):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Medikament 4 (generic / Handelsname):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Medikament 5 (generic / Handelsname):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Medikament 6 (generic / Handelsname):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

* 0 : ohne Beziehung 1 : unwahrscheinlich 2 : möglich 3 : wahrscheinlich 4 : sicher 5 : nicht zu beurteilen

Relevante Begleiterkrankungen?	nein	ja
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, welche:

1. _____
2. _____
3. _____

Andere wichtige Informationen zur Krankheitsgeschichte:

Gegenmassnahmen?	nein	ja
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stempel des Prüfarztes

Datum / Unterschrift des Prüfarztes

Zentrums-Nr.:

Datum der Meldung: / /

Screeningcode:

Follow-up-Meldung

Zutreffendes bitte ankreuzen.

Abschlussmeldung

Bitte machen Sie eine Abschlussmeldung spätestens 15 Tage nach der Erstmeldung. Falls dies nicht möglich ist, da das sUE noch nicht abschließend beurteilbar ist, machen Sie bitte ein Follow-up-Meldung. Faxen Sie in beiden Fällen diese Seite und heften es wieder im CRF ab.

Dr. med. Andreas Worel

Fax: +41 61 705 23 10

Ende des sUE: / /
Tag Monat Jahr

Zur Abschlussvisite anhaltend:

Verlauf des sUE:

Aktualisieren / präzisieren Sie im Folgenden Ihre Einschätzungen der Erstmeldung und beschreiben Sie den Ausgang bzw. den Verlauf des sUE.

Schweregrad: <input type="checkbox"/>	CTC-Grad 1 – 4 (siehe Prüfartzordner)	bzw.	Def. auf Schreibunterlage 1 : leicht 3 : schwer 2 : mittel 4 : lebensbedrohlich
---------------------------------------	--	------	---

Kausalität: <input type="checkbox"/>	0 : ohne Beziehung 1 : unwahrscheinlich 2 : möglich	3 : wahrscheinlich 4 : sicher 5 : nicht zu beurteilen
--------------------------------------	---	---

wahrscheinlichste Ursache des sUE:

Studienmedikation: <input type="checkbox"/>	1 : fortgesetzt 2 : Dosis reduziert 3 : unterbrochen	4 : abgesetzt 5 : Therapiewechsel 6 : nicht zutreffend
---	--	--

Ausgang: <input type="checkbox"/>	1 : Patient wiederhergestellt 2 : sUE gebessert 3 : sUE unverändert 4 : sUE verschlimmert	5 : bleibender Schaden 6 : Missbildung 7 : Tod 8 : unbekannt
-----------------------------------	--	---

Wenn verstorben, Ursache:

Weitere Informationen:

Weitere Gegenmaßnahmen im Verlauf: nein ja wenn ja, welche:

Stempel des Prüfartztes

Datum / Unterschrift des Prüfartztes

D. Verwendete Testpräparationen und Chemikalien

Alkoholischer Auszug 30% G/G (Schwäbisch Gmünd) Urtinktur F141-05 Herstellung 31.1.06 Art. Nr. 82144500 (interne Bezeichnung: D/1 BP)

Fermentierter wässriger Auszug (Schwäbisch Gmünd) Rh 056-05 Herstellung 28.10.05 Art Nr. 890295500

Kalanchoë pinnata, Fol. Rec. 1:1,1 F145-05 Art. Nr. 19215600 (interne Bezeichnung: D/2 BP)

Mazeratio *Bryophyllum daigremontiana* Folia 50%, Ethanol ca. 20% (m/m) 50921-01 Herstellung 21.9.05 (interne Bezeichnung: CH/1 BD)

Pulver *Bryophyllum daigremontiana* Folia 33% mit Laktose 61206-02 Herstellung 6.12.06 (interne Bezeichnung: CH/2 BD)

Bryophyllum Rh Urtinktur (Folium) Rh 048-04 25.8.04 Art. Nr. 89029500 (interne Bezeichnung: D/3 BP)

Weleda *Bryophyllum* 50% Pulvis 1332/05 Art. Nr. 01002905A (interne Bezeichnung: B/1 BP)

Bryophyllum 50% Trituratio 5061 (interne Bezeichnung: D/4 BP)

Bryophyllum 33% Pulver 50919-A1 (interne Bezeichnung: CH/3 BD)

Bryophyllum Tabletten 50% 60412 Art Nr. 101109 (interne Bezeichnung: B/2 BP)

Presssaft Folium rec. Herstellung 26.3.07 (interne Bezeichnung: B/3 BP)

Bryophyllum Fol. Rec. Presssaft Herstellung 18.9.07 (interne Bezeichnung: D/5 BP)

Bryophyllum 1:1, 1 Folium Aqua ad injectabilia 07-F00160 Herstellung 21.9.07 Art. Nr. 19500900 (interne Bezeichnung: D/6 BP)

Bryophyllum daigremontana Herstellung 22.10.07 (interne Bezeichnung: CH/4 BD)

DMSO (D8418, Dimethyl sulfoxide, for molecular biology, >99.9%, Sigma, USA)

NaCl, Art. Nr. A2942, AppliChem, Darmstadt, Deutschland

NaHCO₃, Art. Nr. 1.06329, Merck, Darmstadt, Deutschland

KCl, Art. Nr. 4936, Merck, Darmstadt, Deutschland

KH₂PO₄, Art. Nr. 4873, Merck, Darmstadt, Deutschland

CaCl₂, Art. Nr. 21079, Fluka Chemie, Buchs, Schweiz

MgSO₄, Art. Nr. 5886, Merck, Darmstadt, Deutschland

D(+)-Glucose wasserfrei, Art. Nr. 49138, Fluka Chemie, Buchs Schweiz

EDTA (Ethyldiamintetraacetat), Art. Nr. E-5134, Sigma-Aldrich, Steinheim
Deutschland

Ringerfundin, B.Braun, Sempach, Schweiz

Oxycarbon med., O₂/CO₂ 95/5, PanGas, Dagmarsellen, Schweiz

Dichlormethan, Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz

MeOH, Chromasolv, Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz

EtOAc, Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz

E. Zusammensetzung der verwendeten Lösungen

Zusammensetzung der Krebslösung:

NaCl	118 mmol/l	Mw: 58.44 g/mol
NaHCO ₃	24.9 mmol/l	Mw: 84.01 g/mol
KCl	4.7 mmol/l	Mw: 74.56 g/mol
KH ₂ PO ₄	1.24 mmol/l	Mw: 136.09 g/mol
CaCl ₂	2.48 mmol/l	Mw: 110.99 g/mol
MgSO ₄	1.21 mmol/l	Mw: 246.48 g/mol
Glucose	10.0 mmol/l	Mw: 180.16 g/mol
EDTA	0.034 mmol/l	Mw: 372.2 g/mol

pH-Wert 7.4 (wenn nötig eingestellt mit 1 N HCl- oder 10 M NaOH-Lösungen)

Lagerung im Kühlschrank.

(25)

Zusammensetzung Ringerfundin B. Braun (B. Braun Medical SA, Sempach, Schweiz):

Na ⁺	140 mmol/l
K ⁺	4.0 mmol/l
Ca ²⁺	2.5 mmol/l
Mg ²⁺	1.0 mmol/l
Malat ⁻	5.0 mmol/l
Acetat	24.0 mmol/l
Cl ⁻	127.0 mmol/l

Steril, pyrogenfrei

F. Einstellungen des Massenspektrometers (HPLC-MS)

BPJISMS1	
Segment: 1	
Capillary Temp (°C)	250.00
APCI Vaporizer Temp (°C)	0.00
AGC	On
AGC Off Ion time (ms)	5.00
Sheath Gas Flow	70.00
Aux Gas Flow	0.00
Source Type	ESI
Injection Waveforms	Type 2
Positive Polarity	
Source Voltage (kV)	3.00
Source Current (uA)	80.00
Capillary Voltage (V)	33.00
Tube Lens Offset (V)	20.00
Multipole RF Amplifier (Vp-p)	400.00
Multipole 1 Offset (V)	-3.00
Multipole 2 Offset (V)	-7.00
InterMultipole Lens Voltage (V)	-16.00
Trap DC Offset Voltage (V)	-10.00
Zoom Micro Scans	5
Zoom AGC Target	10000000.00
Zoom Max Ion Time (ms)	50.00
Full Micro Scans	3
Full AGC Target	50000000.00
Full Max Ion Time (ms)	200.00
SIM Micro Scans	5
SIM AGC Target	20000000.00
SIM Max Ion Time (ms)	200.00
MSn Micro Scans	3
MSn AGC Target	20000000.00
BPJ_neg1	
Segment: 1	
Capillary Temp (°C)	200.00
APCI Vaporizer Temp (°C)	0.00
AGC	On
AGC Off Ion time (ms)	5.00
Sheath Gas Flow	70.00
Aux Gas Flow	0.00
Source Type	ESI
Injection Waveforms	Type 2
Positive Polarity	
Source Voltage (kV)	0.00
Source Current (uA)	5.00
Capillary Voltage (V)	33.00
Tube Lens Offset (V)	20.00
Multipole RF Amplifier (Vp-p)	850.00
Multipole 1 Offset (V)	-2.00
Multipole 2 Offset (V)	-12.50
InterMultipole Lens Voltage (V)	-16.00
Trap DC Offset Voltage (V)	-10.00
Zoom Micro Scans	5
Zoom AGC Target	10000000.00
Zoom Max Ion Time (ms)	50.00
Full Micro Scans	3
Full AGC Target	50000000.00
Full Max Ion Time (ms)	200.00
SIM Micro Scans	5
SIM AGC Target	20000000.00
SIM Max Ion Time (ms)	200.00
MSn Micro Scans	3
MSn AGC Target	20000000.00

G. Tabellen zur Deskriptiven Statistik der Klinischen Studie

Tabelle E. Resultate der deskriptiven Statistik der erhobenen Parameter der klinischen Studie „*Bryophyllum pinnatum* versus Nifedipin zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit“. Aufgeführt sind jeweils die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und Anzahlen mit den entsprechenden Prozentzahlen. Für alle hier aufgeführten Parameter wurde die Bonforoni-Korrektur berücksichtigt und es gelten daher p-Werte <0.005 als signifikant.

Klinische Studie Charakteristik des Patientinnenkollektivs		
	Nifedipin	<i>Bryophyllum pinnatum</i>
Baseline/Eintritt		
Alter der Mutter bei Einschluss (J)	30.85 ± 5.4	32.86 ± 5.4
Grösse der Mutter (cm)	164 ± 7.7	166 ± 7.1
Gewicht der Mutter bei Einschluss (kg)	71.4 ± 10.9	68.3 ± 9.1
Gewicht der Mutter vor der Schwangerschaft (kg)	62.2 ± 10.0	57.7 ± 8.0
Gewichtszunahme bis zum Einschluss (kg)	9.2 ± 4.7	10.6 ± 3.9
BMI vor der Schwangerschaft (kg/m ²)	23.3 ± 5.2	21.0 ± 3.2
Herkunft der Patientinnen		
Schweiz	2 (15.4%)	3 (21.4%)
Türkei	2 (15.4%)	0
Asien	1 (7.7%)	2 (14.3%)
Sonstiges Europa	2 (15.4%)	1 (7.1%)
Länder des ehemaligen Jugoslawien	4 (30.8%)	3 (21.4%)
Süd-/Mittelamerika	1 (7.7%)	2 (14.3%)
Afrika	1 (7.7%)	0
Naher Osten	0	1 (7.1%)
weiss (neuer CRF)	0	2 (14.3%)
Anzahl Mutterschaften		
keine	8 (61.5%)	8 (57.1%)
1	4 (30.8%)	4 (28.6%)
2	1 (7.7%)	1 (7.1%)
3	0	1 (7.1%)
Anzahl Lebendgeburten		
keine	8 (61.5%)	8 (57.1%)
1	4 (30.8%)	4 (28.6%)
2	1 (7.7%)	1 (7.1%)
3	0	1 (7.1%)
Anzahl Interruptiones		
keine	13 (100%)	12 (85.7%)
1	0	1 (7.1%)

2	0	1 (7.1%)
Frühaborte		
0	12 (92.3%)	9 (64.3%)
1	0	5 (35.7%)
2	1 (7.7%)	0
Spätaborte		
0	13 (100%)	14 (100%)
Frühgeburtsanamnese		
ja	1 (7.7%)	1 (7.1%)
nein	12 (92.3%)	13 (92.9%)
IUGR-Anamnese		
ja	0	0
nein	13 (100%)	14 (100%)
Blutungen		
ja	2 (15.4%)	1 (7.1%)
nein	11(84.6%)	13 (92.9%)
Vorzeitiger Blasensprung		
ja	0	0
nein	13 (100%)	14 (100%)
Amnioninfektsyndrom		
ja	0	0
nein	13 (100%)	14 (100%)
Plazenta prävia		
ja	0	0
nein	13 (100%)	14 (100%)
Behandlungsbedürftige Anämie		
ja	1 (7.7%)	3 (21.4%)
nein	12 (92.3%)	11 (78.6%)
Gestationsalter bei Einschluss (Wochen)	27.8 ± 3.8	29.4 ± 3.2
CTG bei Einschluss (Kontraktionen/h)	7.7 ± 5.9	9.6 ± 5.6
Bishop Score bei Einschluss	1.4 ± 1.3	2.1 ± 1.2
Fibronektin negativ	13 (100%)	14 (100%)
Fibronektin positiv	0	0
Fibronektintest nicht durchgeführt	0	0
Bakteriologischer Vaginalabstrich ja	12 (100%)	14 (100%)
Bakteriologischer Vaginalabstrich nein	0	0
Ergebnisse des bakteriologischen Vaginalabstrichs		
Epithelzellen gram direkt keine	0	0
Epithelzellen gram direkt vereinzelt	6 (46.2%)	5 (35.7%)
Epithelzellen gram direkt mässig	2 (15.4%)	3 (21.4%)
Epithelzellen gram direkt reichlich	5 (38.5%)	6 (42.9%)
Leukozyten gram direkt keine	1 (7.7%)	2 (14.3%)
Leukozyten gram direkt vereinzelt	8 (61.5%)	7 (50%)
Leukozyten gram direkt mässig	1 (7.7%)	2 (14.3%)
Leukozyten gram direkt reichlich	3 (23.1%)	3 (21.4%)
Lactobacillus sp gram direkt keine	0	2 (14.3%)
Lactobacillus sp gram direkt vereinzelt	0	0
Lactobacillus sp gram direkt mässig	6 (46.2%)	6 (42.9%)
Lactobacillus sp gram direkt reichlich	7 (53.8%)	6 (42.9%)

Gramlabile Stäbchen direkt keine	12 (92.3%)	13 (92.9%)
Gramlabile Stäbchen direkt vereinzelt	0	0
Gramlabile Stäbchen direkt mässig	1 (7.7%)	0
Gramlabile Stäbchen direkt reichlich	0	1 (7.1%)
Grampositive Kokken keine	0	0
Grampositive Kokken vereinzelt	0	0
Grampositive Kokken mässig	0	0
Grampositive Kokken reichlich	0	0
Grampositive Kokken in Ketten direkt keine	13 (100%)	13 (92.9%)
Grampositive Kokken in Ketten direkt vereinzelt	0	1 (7.1%)
Grampositive Kokken in Ketten direkt mässig	0	0
Grampositive Kokken in Ketten direkt reichlich	0	0
Grampositive Kokken in Haufen keine	0	0
Grampositive Kokken in Haufen vereinzelt	0	0
Grampositive Kokken in Haufen mässig	0	0
Grampositive Kokken in Haufen reichlich	0	0
Grampositive Stäbchen direkt keine	13 (100%)	13 (92.9%)
Grampositive Stäbchen direkt vereinzelt	0	0
Grampositive Stäbchen direkt mässig	0	1 (7.1%)
Grampositive Stäbchen direkt reichlich	0	0
Normale Vaginalflora Kultur keine	6 (46.2%)	9 (64.3%)
Normale Vaginalflora Kultur vereinzelt	1 (7.7%)	0
Normale Vaginalflora Kultur mässig	3 (23.1%)	3 (21.4%)
Normale Vaginalflora Kultur reichlich	3 (23.1%)	2 (14.3%)
Hefezellen direkt keine	0	0
Hefezellen direkt vereinzelt	0	0
Hefezellen direkt mässig	0	0
Hefezellen direkt reichlich	0	0
Gramnegative Stäbchen keine	0	0
Gramnegative Stäbchen vereinzelt	0	0
Gramnegative Stäbchen mässig	0	0
Gramnegative Stäbchen reichlich	0	0
Pseudohyphen keine	0	0
Pseudohyphen vereinzelt	0	0
Pseudohyphen mässig	0	0
Pseudohyphen reichlich	0	0
Lactobacillus sp Kultur keine	12 (92.3%)	13 (92.9%)
Lactobacillus sp Kultur vereinzelt	0	0
Lactobacillus sp Kultur mässig	1 (7.7%)	0
Lactobacillus sp Kultur reichlich	0	1 (7.1%)
Enterobacter aerogenes Kultur keine	0	0
Enterobacter aerogenes Kultur vereinzelt	0	0
Enterobacter aerogenes Kultur mässig	0	0
Enterobacter aerogenes Kultur reichlich	0	0
Enterococcus sp Kultur keine	0	0
Enterococcus sp Kultur vereinzelt	0	0
Enterococcus sp Kultur mässig	0	0
Enterococcus sp Kultur reichlich	0	0
E. coli Kultur keine	13 (100%)	13 (92.9%)

E. coli Kultur vereinzelt	0	0
E. coli Kultur mässig	0	1 (7.1%)
E. coli Kultur reichlich	0	0
Aerobe Mischflora keine	13 (100%)	13 (92.9%)
Aerobe Mischflora vereinzelt	0	0
Aerobe Mischflora mässig	0	1 (7.1%)
Aerobe Mischflora reichlich	0	0
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur keine	12 (92.3%)	14 (100%)
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur vereinzelt	1 (7.7%)	0
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur mässig	0	0
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur reichlich	0	0
Coryneforme Bakterien Kultur keine	12 (92.3%)	14 (100%)
Coryneforme Bakterien Kultur vereinzelt	1 (7.7%)	0
Coryneforme Bakterien Kultur mässig	0	0
Coryneforme Bakterien Kultur reichlich	0	0
Candida albicans keine	0	0
Candida albicans vereinzelt	0	0
Candida albicans mässig	0	0
Candida albicans reichlich	0	0
β -hämolisierende Streptokokken Gruppe B keine	12 (92.3%)	11 (78.6%)
β -hämolisierende Streptokokken Gruppe B nach Anreicherung vorhanden	0	0
β -hämolisierende Streptokokken Gruppe B vereinzelt	0	2 (14.3%)
β -hämolisierende Streptokokken Gruppe B mässig	1 (7.7%)	0
β -hämolisierende Streptokokken Gruppe B reichlich	0	1 (7.1%)
Hefen Kultur keine	12 (92.3%)	13 (92.9%)
Hefen Kultur vereinzelt	1 (7.7%)	1 (7.1%)
Hefen Kultur mässig	0	0
Hefen Kultur reichlich	0	0
Klebsiella pneumoniae keine	0	0
Klebsiella pneumoniae vereinzelt	0	0
Klebsiella pneumoniae mässig	0	0
Klebsiella pneumoniae reichlich	0	0
Blutdruck systolisch	111 \pm 13.6	110 \pm 10.3
Blutdruck diastolisch	63 \pm 11.1	59 \pm 10.6
Puls	81 \pm 14.4	79 \pm 7.8
Hämoglobin (g/dl)	11.9 \pm 0.9	11.9 \pm 1.1
Hämatokrit (%)	33.9 \pm 2.6	33.9 \pm 3.1
Erythrocyten (1E6/ μ l)	3.8 \pm 0.2	3.9 \pm 0.3
MCV (fl)	88.3 \pm 3.6	88.0 \pm 6.3
MCH (pg)	31.1 \pm 1.4	30.9 \pm 2.5
MCHC (g/dl)	35.2 \pm 0.8	35.1 \pm 0.8
Leukozyten (1E3/ μ l)	10.8 \pm 2.6	11.7 \pm 2.5
Thrombozyten (1E3/ μ l)	251 \pm 35.4	278 \pm 59.3
AST (U/l)	23.9 \pm 4.3	19.7 \pm 4.9

ALT (U/l)	16.7 ± 6.5	18.9 ± 12.9
CRP (mg/l)	10.1 ± 11.8	5.3 ± 4.8
Untersuchung 2 (0-1.0 Stunde)		
Blutdruck systolisch	104 ± 7.5	108 ± 10.6
Blutdruck diastolisch	58 ± 11.6	66 ± 11.7
Puls	89 ± 13.3	80 ± 10.6
CTG (Kontraktionen/h)	3.8 ± 3.2	4.5 ± 4.2
Bishop Score	1.3 ± 0.8	2.1 ± 1.3
Untersuchung 3 (4.0 Stunden)		
Blutdruck systolisch	111 ± 15.7	111 ± 9.3
Blutdruck diastolisch	66 ± 16.5	66 ± 7.6
Puls	87 ± 8.4	78 ± 13.8
Verträglichkeit der Therapie mässig	3 (25%)	0
Verträglichkeit der Therapie gut	8 (66.7%)	5 (35.7%)
Verträglichkeit der Therapie sehr gut	1 (8.3%)	9 (64.3%)
Weiterbehandlung nach 4 h ja	12 (92.3%)	12 (85.7%)
Weiterbehandlung nach 4 h nein	1 (7.7%)	0
Therapiewechsel auf Nifedipin nach 4 h	0	2 (14.3%)
Untersuchung 4 (49 Stunden)		
Fibronektin negativ	11 (91.7%)	13 (92.9%)
Fibronektin positiv	0	1 (7.1%)
Fibronektintest nicht durchgeführt	1 (8.3%)	0
Bakteriologischer Vaginalabstrich ja	12 (100%)	13 (92.9%)
Bakteriologischer Vaginalabstrich nein	0	1 (7.1%)
Ergebnisse des bakteriologischen Vaginalabstrichs		
Epithelzellen gram direkt keine	0	0
Epithelzellen gram direkt vereinzelt	2 (16.7%)	2 (14.3%)
Epithelzellen gram direkt mässig	3 (25%)	2 (14.3%)
Epithelzellen gram direkt reichlich	7 (58.3%)	9 (64.3%)
Leukozyten gram direkt keine	3 (25%)	4 (28.6%)
Leukozyten gram direkt vereinzelt	3 (25%)	8 (57.1%)
Leukozyten gram direkt mässig	5 (41.7%)	2 (14.3%)
Leukozyten gram direkt reichlich	1 (8.3%)	0
Lactobacillus sp gram direkt keine	1 (8.3%)	2 (14.3%)
Lactobacillus sp gram direkt vereinzelt	0	0
Lactobacillus sp gram direkt mässig	2 (16.7%)	5 (35.7%)
Lactobacillus sp gram direkt reichlich	9 (75%)	7 (50%)
Gramlabile Stäbchen direkt keine	11 (91.7%)	14 (100%)
Gramlabile Stäbchen direkt vereinzelt	0	0
Gramlabile Stäbchen direkt mässig	0	0
Gramlabile Stäbchen direkt reichlich	1 (8.3%)	0
Grampositive Kokken keine	11 (91.7%)	14 (100%)
Grampositive Kokken vereinzelt	1 (8.3%)	0
Grampositive Kokken mässig	0	0
Grampositive Kokken reichlich	0	0
Grampositive Kokken in Ketten direkt keine	10 (83.3%)	13 (92.9%)
Grampositive Kokken in Ketten direkt vereinzelt	1 (8.3%)	1 (7.1%)
Grampositive Kokken in Ketten direkt mässig	0	0
Grampositive Kokken in Ketten direkt reichlich	1 (8.3%)	0

Grampositive Kokken in Haufen keine	12 (100%)	13 (92.9%)
Grampositive Kokken in Haufen vereinzelt	0	1 (7.1%)
Grampositive Kokken in Haufen mässig	0	0
Grampositive Kokken in Haufen reichlich	0	0
Grampositive Stäbchen direkt keine	0	0
Grampositive Stäbchen direkt vereinzelt	0	0
Grampositive Stäbchen direkt mässig	0	0
Grampositive Stäbchen direkt reichlich	0	0
Hefezellen direkt keine	12 (100%)	13 (92.9%)
Hefezellen direkt vereinzelt	0	0
Hefezellen direkt mässig	0	0
Hefezellen direkt reichlich	0	1 (7.1%)
Gramnegative Stäbchen keine	11 (91.7%)	13 (92.9%)
Gramnegative Stäbchen vereinzelt	1 (8.3%)	0
Gramnegative Stäbchen mässig	0	0
Gramnegative Stäbchen reichlich	0	1 (7.1%)
Pseudohyphen keine	12 (100%)	13 (92.9%)
Pseudohyphen vereinzelt	0	1 (7.1%)
Pseudohyphen mässig	0	0
Pseudohyphen reichlich	0	0
Aerobe Mischflora keine	0	0
Aerobe Mischflora vereinzelt	0	0
Aerobe Mischflora mässig	0	0
Aerobe Mischflora reichlich	0	0
Lactobacillus sp Kultur keine	9 (75%)	13 (92.9%)
Lactobacillus sp Kultur vereinzelt	1 (8.3%)	1 (7.1%)
Lactobacillus sp Kultur mässig	0	0
Lactobacillus sp Kultur reichlich	2 (16.7%)	0
Enterobacter aerogenes Kultur keine	12 (100%)	13 (92.9%)
Enterobacter aerogenes Kultur vereinzelt	0	0
Enterobacter aerogenes Kultur mässig	0	0
Enterobacter aerogenes Kultur reichlich	0	1 (7.1%)
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur keine	10 (83.3%)	13 (92.9%)
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur vereinzelt	2 (16.7%)	1 (7.1%)
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur mässig	0	0
Staphylococcus Koagulase neg. Kultur reichlich	0	0
Coryneforme Bakterien Kultur keine	12 (100%)	14 (100%)
Coryneforme Bakterien Kultur vereinzelt	0	0
Coryneforme Bakterien Kultur mässig	0	0
Coryneforme Bakterien Kultur reichlich	0	0
β-hämolisierende Streptokokken Gruppe B keine	11 (91.7%)	11 (78.6%)
β-hämolisierende Streptokokken Gruppe B nach Anreicherung vorhanden	0	1 (7.1%)
β-hämolisierende Streptokokken Gruppe B vereinzelt	0	0
β-hämolisierende Streptokokken Gruppe B mässig	0	2 (14.3%)
β-hämolisierende Streptokokken Gruppe B	1 (8.3%)	0

reichlich		
E. coli Kultur keine	10 (83.3%)	13 (92.9%)
E. coli Kultur vereinzelt	0	0
E. coli Kultur mässig	1 (8.3%)	0
E. coli Kultur reichlich	1 (8.3%)	1 (7.1%)
Hefen Kultur keine	0	0
Hefen Kultur vereinzelt	0	0
Hefen Kultur mässig	0	0
Hefen Kultur reichlich	0	0
Enterococcus sp Kultur keine	12 (100%)	14 (100%)
Enterococcus sp Kultur vereinzelt	0	0
Enterococcus sp Kultur mässig	0	0
Enterococcus sp Kultur reichlich	0	0
Normale Vaginalflora Kultur keine	10 (83.3%)	5 (35.7%)
Normale Vaginalflora Kultur vereinzelt	0	1 (7.1%)
Normale Vaginalflora Kultur mässig	0	5 (35.7%)
Normale Vaginalflora Kultur reichlich	2 (16.7%)	3 (21.4%)
Candida albicans keine	11 (91.7%)	12 (85.7%)
Candida albicans vereinzelt	1 (8.3%)	1 (7.1%)
Candida albicans mässig	0	1 (7.1%)
Candida albicans reichlich	0	0
Klebsiella pneumoniae keine	11 (91.7%)	14 (100%)
Klebsiella pneumoniae vereinzelt	0	0
Klebsiella pneumoniae mässig	0	0
Klebsiella pneumoniae reichlich	1 (8.3%)	0
Blutdruck systolisch	107 ± 9.3	108 ± 11.6
Blutdruck diastolisch	63 ± 3.5	62 ± 10.8
Puls	82 ± 7.6	85 ± 15.2
Hämoglobin (g/dl)	11.6 ± 1.1	11.7 ± 1.4
Hämatokrit (%)	32.7 ± 3.1	33.3 ± 3.7
Erythrocyten (1E6/ μ l)	3.7 ± 0.3	3.8 ± 0.4
MCV (fl)	88.4 ± 4.1	88.4 ± 5.6
MCH (pg)	31.3 ± 1.7	31.0 ± 2.6
MCHC (g/dl)	35.4 ± 1.2	35.1 ± 1.0
Leukozyten (1E3/ μ l)	11.1 ± 3.8	12.2 ± 3.3
Thrombozyten (1E3/ μ l)	253 ± 39	271 ± 54
AST (U/l)	22.3 ± 4.9	20.9 ± 8.3
ALT (U/l)	16.2 ± 5.6	19.1 ± 10.2
CRP (mg/l)	8.4 ± 4.1	6.6 ± 5.2
Verträglichkeit der Therapie gut	8 (66.7%)	5 (35.7%)
Verträglichkeit der Therapie sehr gut	1 (8.3%)	9 (64.3%)
Verträglichkeit der Therapie mässig	2 (16.7%)	0
Verträglichkeit der Therapie schlecht	1 (8.3%)	0
Untersuchung 5 (24Stunden nach Geburt/Austritt Wochenbett)		
Gestörte Wundheilung ja	0	0
Gestörte Wundheilung nein	12 (100%)	12 (85.7%)
Gestörte Wundheilung im neuen CRF nicht erhoben	0	2 (14.3%)
Harnwegsinfekt ja	0	0

Harnwegsinfekt nein	12 (100%)	14 (100%)
Subinvolutio uteri ja	0	0
Subinvolutio uteri nein	12 (100%)	14 (100%)
Putride Lochien ja	0	1 (7.1%)
Putride Lochien nein	12 (100%)	13 (92.9%)
Endometritis ja	0	0
Endometritis nein	12 (100%)	14 (100%)
Stillprobleme ja	1 (8.3%)	2 (14.3%)
Stillprobleme nein	11 (91.7%)	12 (85.7%)
Mastitis ja	0	0
Mastitis nein	12 (100%)	14 (100%)
Behandlungsbedürftige Anämie ja	6 (50%)	4 (28.6%)
Behandlungsbedürftige Anämie nein	6 (50%)	10 (71.4%)
Andere ja	0	0
Andere nein	12 (100%)	14 (100%)
Blutdruck systolisch	110 ± 11.0	115 ± 8.1
Blutdruck diastolisch	64 ± 13.0	70 ± 7.9
Puls	76 ± 10.9	73 ± 14.9
Tokolysebehandlung nach 49 h durchgeführt	11 (91.7%)	12 (85.7%)
Tokolysebehandlung nach 49 h keine durchgeführt	1 (8.3%)	1 (7.1%)
Geburtsmodus		
Sectio	8 (66.7%)	5 (35.7%)
spontan	3 (25%)	8 (57.1%)
vaginal operativ	1 (8.3%)	1 (7.1%)
Komplikationen bei Geburt ja	5 (41.7%)	3 (21.4%)
Komplikationen bei Geburt nein	7 (58.3%)	11 (78.6%)
Vorzeitiger Studienabbruch ja	1 (7.7%)	0
Vorzeitiger Studienabbruch nein	12 (92.3%)	14 (100%)
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	37.42 ± 1.7	38.71 ± 2.1
Hospitalisation ante partum (d)	10.42 ± 20.5	9.36 ± 9.7
Hospitalisation post partum (d)	5.58 ± 1.2	4.57 ± 1.3
Kind		
Länge (cm)	47.96 ± 2.8	49.29 ± 2.6
Gewicht (g)	2957 ± 478	3246 ± 580
APGAR 1'	8.17 ± 0.94	8.00 ± 0.96
APGAR 5'	9.08 ± 0.67	9.07 ± 0.73
APGAR 10'	9.25 ± 0.45	9.29 ± 0.47
Dauer Eintrittsuntersuchung bis Geburt (d)	66.25 ± 26.0	61.29 ± 29.7
Dauer Eintrittsuntersuchung bis Geburt (h)	1590 ± 624	1471 ± 713

H. Begleitmedikation

Medikament	<i>Bryophyllum pinnatum</i>-Gruppe	Nifedipin-Gruppe	ATC Code	
Alucol	0	2	A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
Zantic	0	1	A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
Antra Mups	0	1	A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
Nexium	0	1	A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
Cytotec	5	0	A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
Flatulex	1	2	A03	Mittel bei funktionellen GI-Störungen
Paspertin	4	4	A03	Mittel bei funktionellen GI-Störungen
Primperan	0	1	A03	Mittel bei funktionellen GI-Störungen
Buscopan	7	2	A03	Mittel bei funktionellen GI-Störungen
Itinerol	2	2	A04	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit
Bulboid	1	0	A06	Laxanzien
Duphalac	0	1	A06	Laxanzien
Paraffinemulsion	2	2	A06	Laxanzien
Imodium	0	1	A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva
Perenterol	2	1	A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva
Kalium	0	1	A12	Mineralstoffe
Magnesiocard	11	9	A12	Mineralstoffe
Fragmin	10	11	B01	Antithrombotische Mittel
Fraxiparine	1	1	B01	Antithrombotische Mittel
Liquemin	4	6	B01	Antithrombotische Mittel
Duofer fol	1	0	B03	Antianämika
Ferinject	1	0	B03	Antianämika
Gynotardyferon	5	8	B03	Antianämika
Maltofer/Maltofer fol	2	2	B03	Antianämika
Venofer	1	1	B03	Antianämika

Elevit	12	8	B03	Antianämika
Venofundin	0	1	B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen
Voluven	0	2	B05	Blutersatzmittel und Perfusionslösungen
Beloc Zok	1	0	C07	Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten
Clotrimazol	2	1	D01	Antimykotika zur dermatologischen Anwendung
Daktarin	0	1	D01	Antimykotika zur dermatologischen Anwendung
Fluomizin	2	1	G01	Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika
Vagihex	1	1	G01	Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika
Gyno Canesten	1	0	G01	Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika
Gynopevaryl	2	1	G01	Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika
Utrogestan	1	1	G03	Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems
Gynoflor	1	1	G03	Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems
Syntocinon	11	10	H01	Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga
Celestone	7	4	H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung
Dexamethason	1	0	H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung
Euthyrox	0	1	H03	Schilddrüsentherapie
Augmentin	5	1	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Bactrim forte	1	0	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Co AmoxiMepha	1	0	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Erysec	1	2	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Monuril	0	1	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Penicillin	1	0	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Rocephin	3	4	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Zinacef	0	2	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Zithromax	1	0	J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung
Diflucan	1	0	J02	Antimykotika zur systemischen Anwendung
Mefenacid/Ponstan	8	8	M01	Antiphlogistika und Antirheumatika
Lysthenon	1	0	M03	Muskelrelaxanzien
Tracrium	1	0	M03	Muskelrelaxanzien
Sintenyl	2	3	N01	Anästhetika
Sufenta	0	1	N01	Anästhetika

Bupivacain	3	4	N01	Anästhetika
Carbostesin	6	8	N01	Anästhetika
Disoprivan	1	0	N01	Anästhetika
Etomidate	1	0	N01	Anästhetika
Naropin	7	2	N01	Anästhetika
Xylocain	1	0	N01	Anästhetika
Dafalgan/Panadol	7	8	N02	Analgetika
Fentanyl	2	4	N02	Analgetika
Morphin	4	6	N02	Analgetika
Perfalgan	6	7	N02	Analgetika
Pethidin	1	0	N02	Analgetika
Tramal/Tramadol	2	4	N02	Analgetika
Tramundin	0	1	N02	Analgetika
Aphenylbarbit	0	1	N03	Antiepileptika
Temesta	1	2	N05	Psycholeptika
Ephedrin	0	2	R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen
Resyl	0	1	R05	Husten- und Erkältungspräparate
Resyl plus	1	1	R05	Husten- und Erkältungspräparate
Fenistil	0	1	R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung
Leucovorin	1	0	V03	Alle übrigen Therapeutischen Mittel

I. Tabellen zur Deskriptiven Statistik Myometriumstreifen

Tabelle A. Die deskriptive Statistik der *in vitro*-Tests (Myometriumstreifen-Untersuchungen) der gemessenen Amplituden. In der Spalte ganz links ist jeweils die Testlösung (Presssaft, Fraktion 2, 4, 12) bzw. Krebslösung als Kontrolle mit den jeweiligen Konzentrationen aufgeführt. Bei jeder Zugabe ist mit n=6, 5, 4 die Stichprobengrösse angegeben, die zu diesem Wert führt und deren Resultate im angegebenen Mittelwert einbezogen sind. Der Mittelwert vor der ersten Zugabe wurde als 100% definiert. Die Amplituden wurden in Gramm gemessen und in Prozent des Ausgangswerts umgerechnet. In Klammern stehen die 95%-VI. Alle Resultate, deren 95%-VI 100% nicht enthalten, unterscheiden sich signifikant von 100% und sind blau unterlegt.

Deskriptive Statistik in vitro Tests Myometriumstreifen													
Amplitude													
	Zugabe 1	Zugabe 2	Zugabe 3	Zugabe 4	Zugabe 5	Zugabe 6	Zugabe 7	Zugabe 8	Zugabe 9	Zugabe 10	Zugabe 11	Zugabe 12	Zugabe 13
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4								
unverdünnt	101 (85,117)	78 (77,89)	52 (34,70)	33 (10,56)	21 (3,38)								
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5							
10%	107 (93,122)	105 (80,131)	95 (57,134)	84 (42,127)	66 (15,117)	63 (8,118)							
Presssaft	n=6	n=6	n=6										
5%	88 (69,108)	62 (45,79)	49 (8,91)										
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4				
2%	106 (85,127)	106 (80,132)	92 (55,129)	75 (40,110)	56 (16,95)	49 (12,86)	36 (0,72)	27 (0,70)	24 (0,79)				
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5			
1%	114 (91,137)	108 (89,127)	104 (72,137)	83 (58,109)	64 (32,97)	62 (32,92)	46 (26,67)	37 (16,58)	28 (16,40)	23 (6,40)			

Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	
unverdünnt	111 (103,120)	110 (91,129)	97 (61,134)	90 (41,139)	71 (0,158)	55 (0,133)	43 (0,108)	28 (0,65)	19 (0,42)	16 (0,34)	11 (0,22)	10 (0,21)	
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4							
10%	96 (73,119)	78 (42,114)	70 (33,107)	58 (25,92)	44 (0,103)	38 (0,99)							
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4							
5%	100 (82,119)	86 (36,136)	77 (9,145)	68 (0,161)	64 (0,182)	46 (0,132)							
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4					
2%	96 (78,114)	110 (86,133)	91 (61,120)	66 (26,107)	50 (21,80)	38 (8,68)	35 (5,64)	27 (8,47)					
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5							
1%	108 (93,122)	89 (59,119)	62 (25,98)	53 (15,91)	41 (8,75)	33 (9,74)							
Fraktion 4	n=6	n=5	n=5	n=4	n=4								
unverdünnt	70 (50,90)	55 (44,67)	31 (23,38)	21 (13,29)	12 (7,17)								
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4							
10%	118 (109,127)	99 (85,112)	79 (69,89)	53 (25,82)	73 (6,69)	22 (0,52)							
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4					
5%	107 (95,119)	103 (84,122)	86 (55,118)	70 (29,111)	50 (12,88)	42 (3,82)	30 (3,56)	23 (0,15)					
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=4						
2%	97 (81,113)	84 (48,119)	67 (30,104)	59 (21,96)	48 (10,87)	33 (0,67)	37 (0,78)						
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=4									
1%	117 (88,146)	88 (65,110)	67 (32,101)	43 (0,92)									
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5				
unverdünnt	119 (104,133)	110 (92,129)	97 (82,112)	75 (44,105)	64 (37,91)	54 (28,79)	50 (12,89)	40 (6,75)	34 (0,69)				
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4
10%	132 (91,173)	128 (69,186)	134 (59,210)	127 (52,203)	107 (26,187)	109 (25,194)	93 (8,178)	74 (1,147)	61 (1,121)	52 (0,111)	64 (0,163)	39 (0,86)	31 (0,72)
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4				
5%	119 (100,137)	115 (82,148)	106 (69,143)	91 (52,130)	82 (24,140)	65 (21,110)	47 (18,76)	36 (9,63)	28 (3,53)				

Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4	n=4					
2%	103 (93,113)	92 (68,117)	82 (56,108)	76 (53,100)	67 (43,92)	56 (31,81)	44 (26,61)	33 (20,45)					
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=4	n=4						
1%	126 (76,175)	146 (75,216)	124 (36,213)	127 (37,216)	101 (21,181)	133 (0,298)	80 (0,187)						
Krebslösung	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4								
unverdünnt (Kontrolle)	99 (90,108)	89 (70,108)	64 (52,75)	50 (33,67)	51 (0,124)								

Tabelle B. Die deskriptive Statistik der *in-vitro*-Tests (Myometriumstreifen-Untersuchungen) der gemessenen AUCs. In der Spalte ganz links ist jeweils die Testlösung (Presssaft, Fraktion 2, 4, 12) bzw. Krebslösung als Kontrolle mit den jeweiligen Konzentrationen aufgeführt. Bei jeder Zugabe ist mit n=6, 5, 4 die Stichprobengrösse angegeben, die zu diesem Wert führt und deren Resultate im angegebenen Mittelwert einbezogen sind. Der Mittelwert vor der ersten Zugabe wurde als 100% definiert. Die AUCs wurden gemessen in Gramm x Sekunden und dann in Prozent des Ausgangswerts umgerechnet. In Klammern stehen die 95%-VI. Alle Resultate, deren 95%-VI 100% nicht enthalten, unterscheiden sich signifikant von 100% und sind blau unterlegt.

Deskriptive Statistik in vitro Tests Myometriumstreifen													
Fläche													
	Zugabe 1	Zugabe 2	Zugabe 3	Zugabe 4	Zugabe 5	Zugabe 6	Zugabe 7	Zugabe 8	Zugabe 9	Zugabe 10	Zugabe 11	Zugabe 12	Zugabe 13
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4								
unverdünnt	82 (69,95)	62 (47,77)	37 (20,54)	20 (2,38)	10 (0,22)								
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5							
10%	102 (73,130)	99 (65,133)	86 (38,133)	79 (30,128)	59 (3,115)	52 (0,114)							
Presssaft	n=6	n=6	n=6										
5%	76 (50,102)	50 (32,68)	38 (3,73)										
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4				
2%	90 (27,112)	90 (60,119)	73 (30,116)	56 (15,97)	39 (1,76)	35 (0,72)	24 (0,55)	17 (0,50)	14 (0,54)				
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5			
1%	114 (81,148)	100 (67,132)	102 (45,159)	72 (39,105)	49 (12,87)	48 (11,86)	33 (9,56)	27 (0,56)	15 (6,24)	13 (0,30)			
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	
unverdünnt	98 (86,111)	92 (73,111)	80 (41,119)	79 (33,125)	60 (0,137)	44 (0,108)	34 (0,86)	20 (0,47)	12 (0,27)	10 (0,24)	6 (0,14)	6 (0,13)	

Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4								
10%	85 (61,108)	67 (30,103)	56 (27,85)	45 (16,73)	30 (0,80)	25 (0,73)								
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4								
5%	100 (63,138)	70 (28,112)	66 (0,135)	52 (0,122)	48 (0,144)	33 (0,107)								
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4						
2%	92 (77,106)	107 (82,131)	89 (51,126)	56 (18,93)	42 (9,75)	31 (2,60)	24 (0,53)	18 (0,39)						
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5								
1%	127 (91,164)	96 (40,153)	66 (14,119)	46 (12,79)	33 (4,62)	19 (0,48)								
Fraktion 4	n=6	n=5	n=5	n=4	n=4									
unverdünnt	51 (27,74)	30 (16,44)	12 (6,18)	7 (0,14)	3 (0,7)									
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4								
10%	123 (109,137)	87 (63,111)	63 (55,72)	39 (11,66)	31 (0,64)	16 (0,47)								
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4						
5%	93 (72,115)	88 (59,116)	72 (33,112)	57 (11,102)	40 (0,81)	29 (0,60)	24 (0,54)	19 (0,52)						
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=4							
2%	86 (62,110)	74 (38,110)	58 (29,87)	44 (14,75)	34 (7,61)	20 (0,41)	23 (0,49)							
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=4										
1%	119 (65,173)	81 (53,110)	60 (21,99)	51 (0,152)										
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5					
unverdünnt	130 (90,170)	106 (46,166)	83 (56,111)	51 (29,74)	43 (22,64)	38 (8,67)	38 (0,85)	24 (0,51)	22 (0,54)					
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4	
10%	125 (75,176)	119 (53,185)	129 (32,226)	119 (39,198)	89 (3,174)	91 (3,186)	71 (0,157)	51 (0,115)	37 (0,79)	31 (0,72)	30 (0,72)	22 (0,53)	16 (0,42)	
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4					
5%	122 (91,153)	121 (79,163)	115 (62,167)	81 (44,117)	74 (8,140)	40 (9,71)	28 (20,37)	20 (7,32)	14 (1,26)					
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4	n=4						
2%	92 (81,102)	70 (44,96)	59 (32,85)	52 (27,77)	42 (14,70)	33 (9,57)	29 (3,55)	18 (1,34)						

Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=4	n=4						
1%	121 (63,179)	145 (66,225)	120 (36,204)	122 (44,200)	121 (27,215)	154 (0,351)	71 (0,149)						
Krebslösung	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4								
unverdünnt (Kontrolle)	96 (81,112)	82 (52,111)	54 (45,64)	35 (11,59)	48 (0,144)								

Tabelle C. Die deskriptive Statistik der *in-vitro*-Tests (Myometriumstreifen-Untersuchungen) der gemessenen Frequenzen. In der Spalte ganz links ist jeweils die Testlösung (Presssaft, Fraktion 2, 4, 12) bzw. Krebslösung als Kontrolle mit den jeweiligen Konzentrationen aufgeführt. Bei jeder Zugabe ist mit n=6, 5, 4 die Stichprobengröße angegeben, die zu diesem Wert führt und deren Resultate im angegebenen Mittelwert einbezogen sind. Der Mittelwert vor der ersten Zugabe wurde als 100% definiert. Die Frequenz wurde als Kontraktionen pro Minute bestimmt und in Prozent des Ausgangswertes umgerechnet. In Klammern stehen die 95%-VI. Alle Resultate, deren 95%-VI 100% nicht enthalten, unterscheiden sich signifikant von 100% und sind blau unterlegt.

Deskriptive Statistik in vitro Tests Myometriumstreifen													
Frequenz	Zugabe 1	Zugabe 2	Zugabe 3	Zugabe 4	Zugabe 5	Zugabe 6	Zugabe 7	Zugabe 8	Zugabe 9	Zugabe 10	Zugabe 11	Zugabe 12	Zugabe 13
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4								
unverdünnt	105 (68,124)	128 (108,148)	148 (124,172)	217 (166,269)	294 (210,378)								
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5							
10%	98 (80,116)	92 (64,121)	91 (68,114)	99 (71,126)	116 (70,163)	151 (27,276)							
Presssaft	n=6	n=6	n=6										
5%	113 (66,160)	102 (71,133)	109 (86,132)										
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4				
2%	97 (68,125)	126 (82,170)	140 (72,209)	158 (82,235)	197 (74,320)	206 (69,342)	272 (47,496)	293 (50,536)	320 (0,651)				
Presssaft	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5			
1%	110 (87,133)	107 (91,124)	125 (82,169)	145 (98,192)	164 (130,198)	177 (120,235)	209 (125,293)	251 (101,400)	309 (136,482)	351 (180,522)			
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	
unverdünnt	110 (93,127)	113 (96,130)	107 (96,144)	84 (48,120)	65 (37,94)	187 (0,462)	297 (0,741)	324 (0,974)	402 (0,1010)	441 (0,1050)	531 (0,1120)	416 (127,706)	
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4							

10%	82 (69,96)	125 (69,180)	171 (0,355)	115 (59,171)	169 (17,320)	198 (0,403)							
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4							
5%	110 (62,159)	193 (44,343)	173 (47,299)	210 (0,440)	403 (0,945)	540 (0,1410)							
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4					
2%	103 (77,130)	94 (70,117)	48 (65,104)	99 (64,135)	133 (33,234)	154 (0,317)	112 (75,148)	121 (81,160)					
Fraktion 2	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5							
1%	94 (64,123)	90 (63,117)	162 (17,308)	154 (71,236)	145 (70,219)	284 (27,540)							
Fraktion 4	n=6	n=5	n=5	n=4	n=4								
unverdünnt	557 (316,797)	786 (488,1080)	1000 (611,1400)	1400 (583,2100)	1400 (848,2000)								
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4							
10%	95 (74,116)	99 (80,118)	108 (78,138)	125 (98,153)	151 (90,212)	208 (65,351)							
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4					
5%	128 (110,146)	129 (97,160)	137 (97,177)	152 (101,203)	182 (101,263)	222 (92,352)	194 (125,263)	220 (83,357)					
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=4						
2%	101 (63,139)	137 (48,226)	160 (66,253)	163 (71,256)	193 (47,339)	222 (65,378)	146 (95,196)						
Fraktion 4	n=6	n=6	n=6	n=4									
1%	120 (99,142)	89 (58,119)	123 (77,169)	129 (66,192)									
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5				
unverdünnt	99 (68,129)	100 (65,135)	116 (69,162)	132 (64,200)	148 (82,213)	163 (72,253)	197 (87,306)	255 (75,435)	268 (42,493)				
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4
10%	118 (72,164)	129 (76,181)	135 (87,183)	129 (88,169)	175 (82,268)	198 (0,405)	247 (0,520)	283 (0,623)	228 (50,405)	255 (54,456)	384 (0,1030)	553 (0,1700)	703 (0,2300)
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=5	n=4	n=4	n=4				
5%	89 (76,102)	100 (76,123)	115 (78,153)	129 (70,188)	162 (62,262)	227 (59,396)	270 (52,488)	323 (45,601)	361 (29,693)				
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=5	n=4	n=4	n=4					
2%	111 (92,131)	141 (95,188)	140 (90,191)	139 (114,163)	159 (99,202)	190 (80,300)	178 (111,244)	222 (104,336)					
Fraktion 12	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=4	n=4						

1%	112 (78,177)	102 (77,128)	110 (77,144)	108 (65,152)	98 (46,150)	99 (22,176)	102 (66,139)						
Krebslösung	n=5	n=4	n=4	n=4	n=4								
unverdünnt (Kontrolle)	88 (68,109)	103 (98,107)	106 (103,109)	123 (8,238)	83 (39,126)								

J. Tabellen zu den Mixed Model-Analysen der Kontraktilitätsversuche am Myometriumstreifen *in-vitro*

Tabelle D. Zeigt die Mittelwerte von Amplituden (Ampl.Proz.), AUC (FlächeProz) und Frequenz (Freq.Proz.), Standardabweichungen und p-Werte des Vergleichs der Kontrolleexperimente (Krebslösung) mit Presssaft, F2, F4 und F12 jeweils alle unverdünnt. Die signifikanten Werte sind blau unterlegt.

Presssaft und Fraktionen 2 (F2), 4 (F4) und 12 (F12) verglichen mit den Kontrollen									
Parameter	Ampl.Proz.			Fläche Proz			Freq. Proz.		
Presssaft unverdünnt	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert
Achsenabschnitt	96.5	9.48	<0.001	86.1	12.36	<0.001	83.0	15.41	<0.001
Zugabe	-7.0	1.68	<0.001	-5.0	2.11	0.02	5.88	3.33	0.082
Kontrolle (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Presssaft	-1.0	12.36	0.93	-9.9	16.18	0.55	-65.12	19.68	0.002
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*Presssaft)	-4.9	2.09	0.02	-5.5	2.62	0.042	47.96	4.07	<0.001
Fraktion unverdünnt 2									
Achsenabschnitt	96.7	11.84	<0.001	86.3	13.51	<0.001	85.9	70.37	0.233
Zugabe	-6.9	1.75	<0.001	-4.9	2.10	0.022	3.9	11.30	0.729
Kontrolle (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Fraktion 2 unv.	25.2	15.16	0.115	17.6	17.20	0.320	-91.2	89.23	0.318
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*F2)	-3.6	1.88	0.056	-4.4	2.25	0.056	38.1	12.08	0.002
Fraktion unverdünnt 4									
Achsenabschnitt	96.5	8.86	<0.001	86.1	12.60	<0.001	85.9	109.81	0.446

Zugabe	-7.05	1.61	<0.001	-5.1	2.21	0.026	3.7	14.97	0.808
Kontrolle (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Fraktion 4 unv.	-25.6	12.10	0.044	-39.8	17.19	0.029	354.9	149.42	0.030
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*F4)	-3.4	2.33	0.155	-3.1	3.21	0.345	181.5	21.85	<0.001
Fraktion 12 unverdünnt									
Achsenabschnitt	96.7	10.52	<0.001	86.2	15.05	<0.001	85.9	44.65	0.067
Zugabe	-6.9	1.54	<0.001	-5.0	2.49	0.049	3.8	6.68	0.571
Kontrolle (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Fraktion 12 unv.	24.7	13.59	0.087	28.6	19.16	0.150	-33.1	57.54	0.572
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (Kontrolle*F12)	-2.9	1.70	0.094	-5.4	2.74	0.053	18.7	7.34	0.013

Tabelle E. Zeigt die Mittelwerte von Amplituden (Ampl.Proz.), AUC (FlächeProz.) und Frequenz (Freq.Proz.), Standardabweichungen und p-Werte des Vergleichs von Presssaft mit Fraktion 4 unverdünnt und in den Konzentrationen 10%, 5%, 2% und 1%. Die signifikanten p-Werte sind blau unterlegt.

Presssaft verglichen mit Fraktion 4 für verschiedene Konzentrationen									
Parameter	Ampl.Proz.			Fläche Proz			Freq. Proz.		
	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert	beta	std error	p-Wert
unverdünnt									
Achsenabschnitt	95.00	5.57	<0.001	76.00	5.62	<0.001	17.00	88.81	0.850
F4	-24.10	8.42	0.007	-30.00	8.42	0.001	423.70	129.50	0.005
Presssaft (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Zugabe	-11.70	0.96	<0.001	-10.40	0.89	<0.001	54.10	10.25	<0.001
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	1.40	1.67	0.389	2.30	1.55	0.139	131.00	17.91	<0.001
Psaft*Z (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
10%									
Achsenabschnitt	121.30	10.51	<0.001	114.40	11.73	<0.001	86.20	22.27	0.001
F4	-7.20	15.10	0.640	-7.30	16.88	0.671	-56.60	32.94	0.097
Presssaft (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Zugabe	-10.50	0.72	<0.001	-10.60	0.86	<0.001	7.50	2.57	0.004
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	-1.50	1.24	0.238	-1.16	1.48	0.279	23.80	4.45	<0.001
Psaft*Z (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
5%									
Achsenabschnitt	103.40	11.15	<0.001	89.90	11.51	<0.001	76.00	31.89	0.020
F4	15.50	14.62	0.302	16.30	15.35	0.304	-19.30	38.74	0.620

Presssaft (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Zugabe	-18.20	2.63	<0.001	-17.30	2.41	<0.001	17.00	10.10	0.096
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	5.90	2.76	0.035	5.10	2.53	0.047	11.10	10.58	0.300
Psaft*Z (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
2%									
Achsenabschnitt	119.90	11.67	<0.001	101.10	10.68	<0.001	33.30	45.98	0.480
F4	-25.10	16.52	0.154	-18.20	15.12	0.252	99.80	65.15	0.146
Presssaft (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Zugabe	-11.40	0.67	<0.001	-10.60	0.65	<0.001	35.50	3.76	<0.001
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	3.00	0.99	0.003	2.20	0.95	0.020	-28.70	5.50	<0.001
Psaft*Z (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
1%									
Achsenabschnitt	118.70	8.05	<0.001	111.20	11.12	<0.001	18.20	38.29	0.640
F4	-1.30	12.33	0.920	7.00	17.25	0.690	-82.40	60.28	0.183
Presssaft (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	
Zugabe	-9.10	0.62	<0.001	-9.50	0.94	<0.001	32.40	3.50	<0.001
Einfluss des zeitlichen Verlaufs (F4*Z)	-5.40	1.83	0.004	-6.10	2.74	0.029	41.70	10.16	<0.001
Psaft*Z (baseline)	0.00	0.00		0.00	0.00		0.00	0.00	

K. DAD-UV-Spektren aus Rotationsverdampfermethode

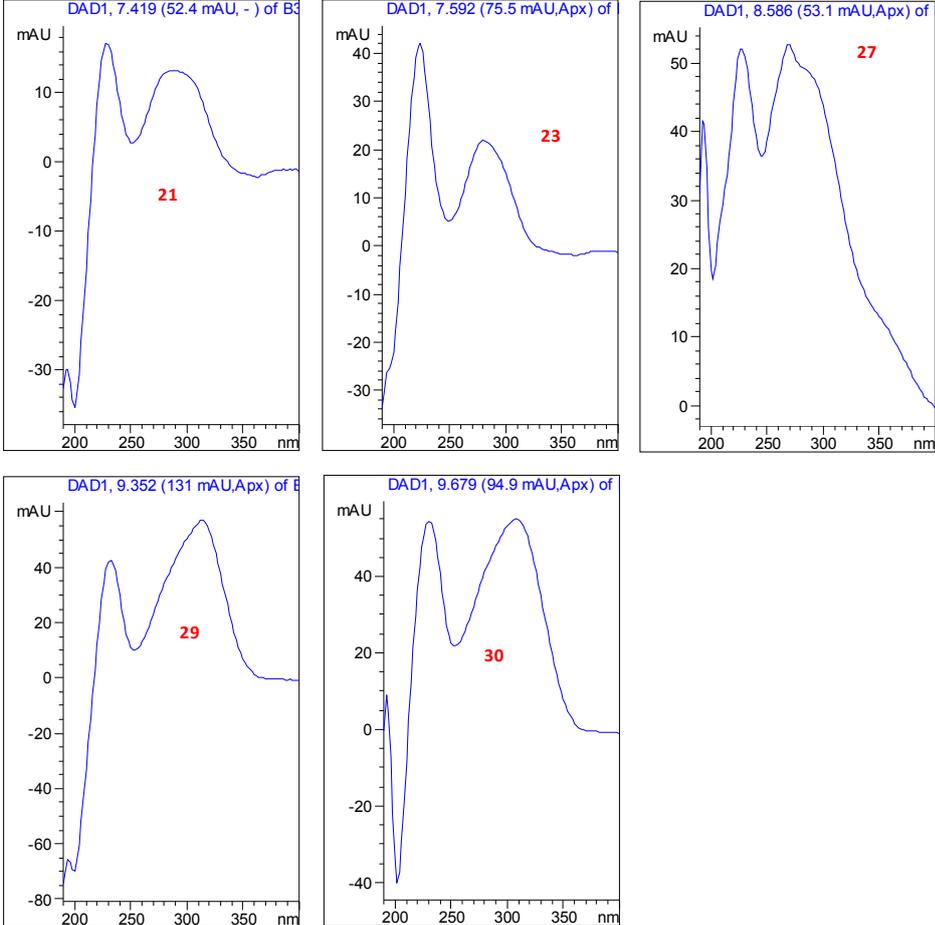


Abb. 50. DAD-UV-Spektren der erwähnten auffälligen Peaks, die auf Flavonoide hinweisen.

L. HPLC-Chromatogramm des ethanolschen *Bryophyllum pinnatum*-Extraktes

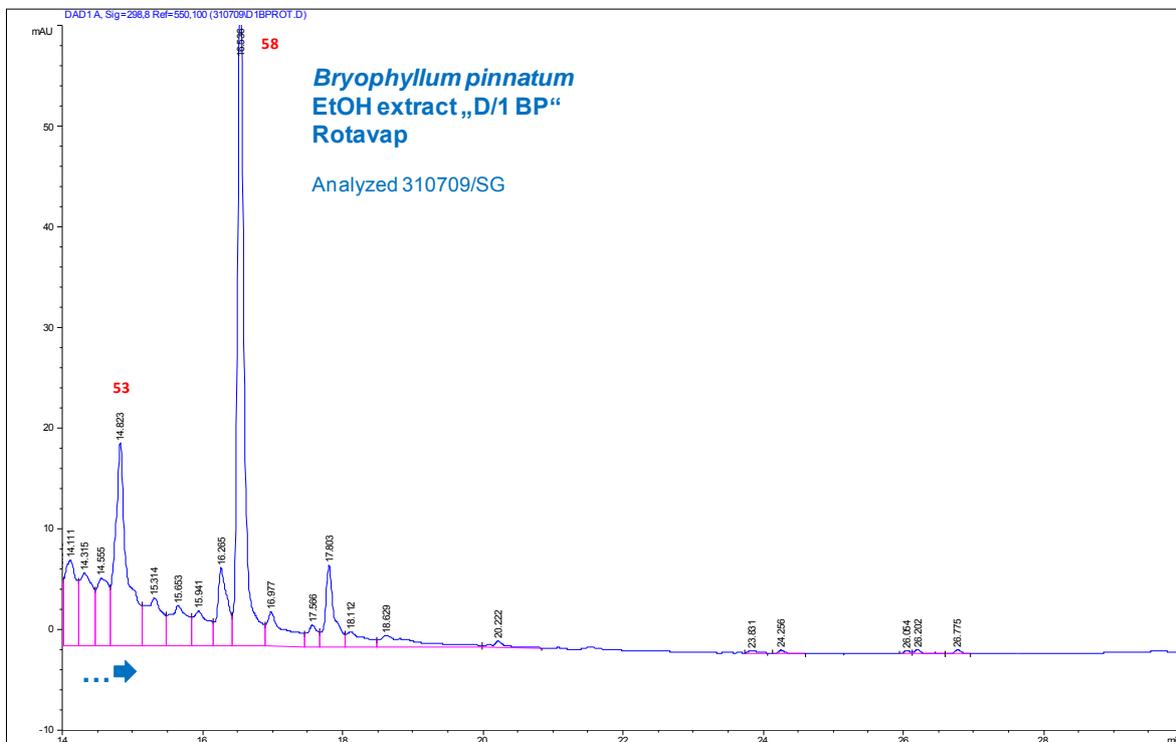
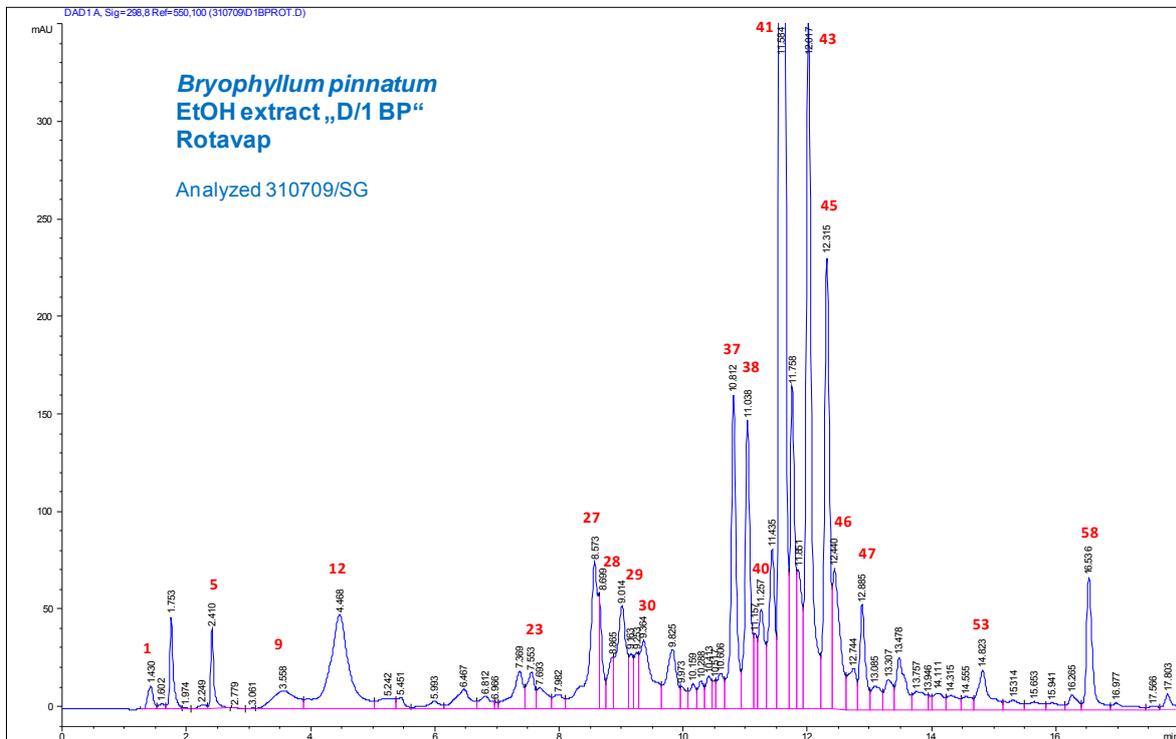


Abb. 51. HPLC-Chromatogramm des ethanolschen *Bryophyllum pinnatum*-Extraktes mit den auffälligsten Peaks, die im Chromatogramm des Presssaftes auch vorhanden und hier entsprechend nummeriert sind.

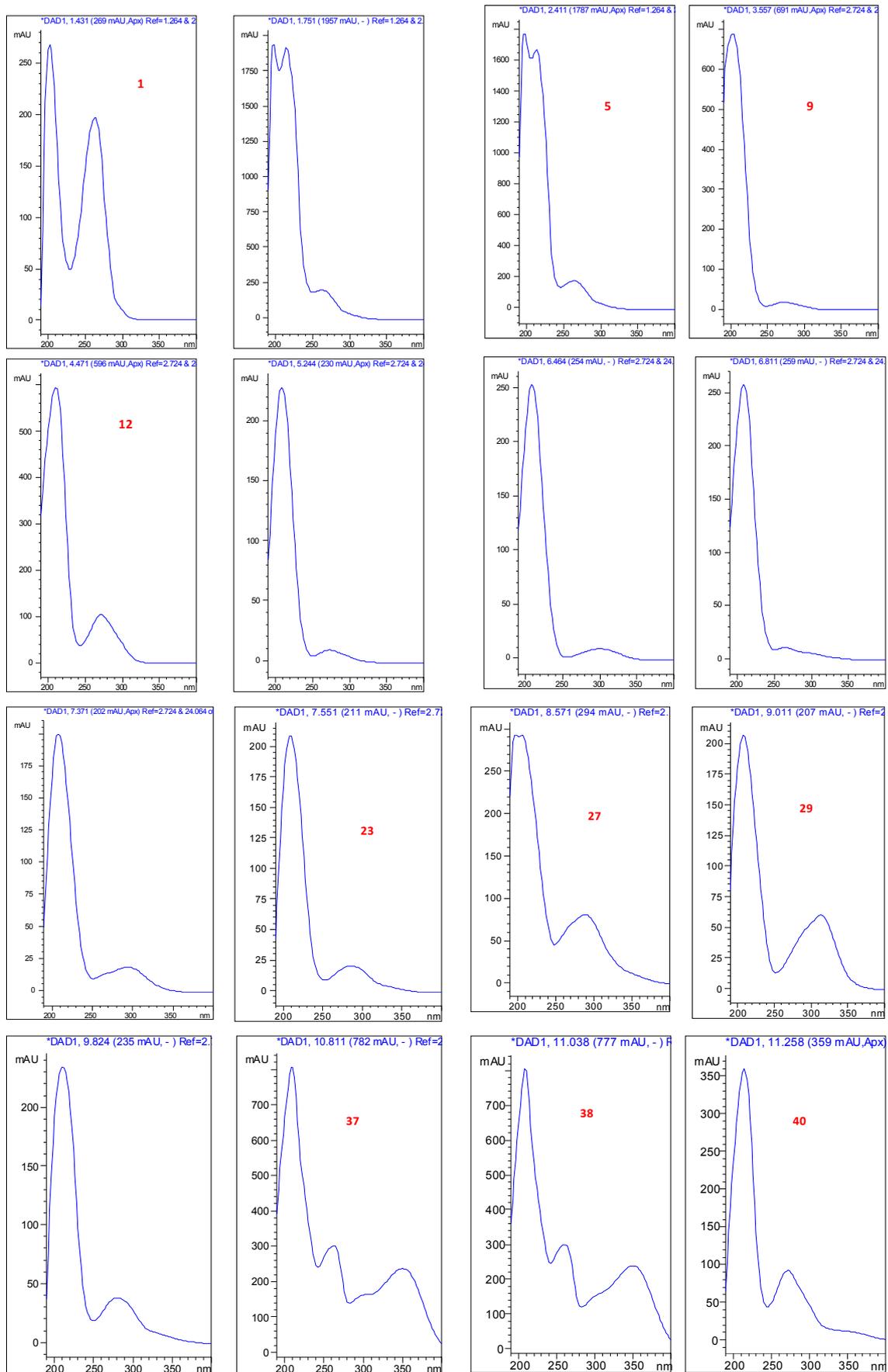


Abb.52. DAD-UV-Spektren der einzelnen Peaks im HPLC-Chromatogramm des ethanolischen *Bryophyllum pinnatum*-Auszuges.

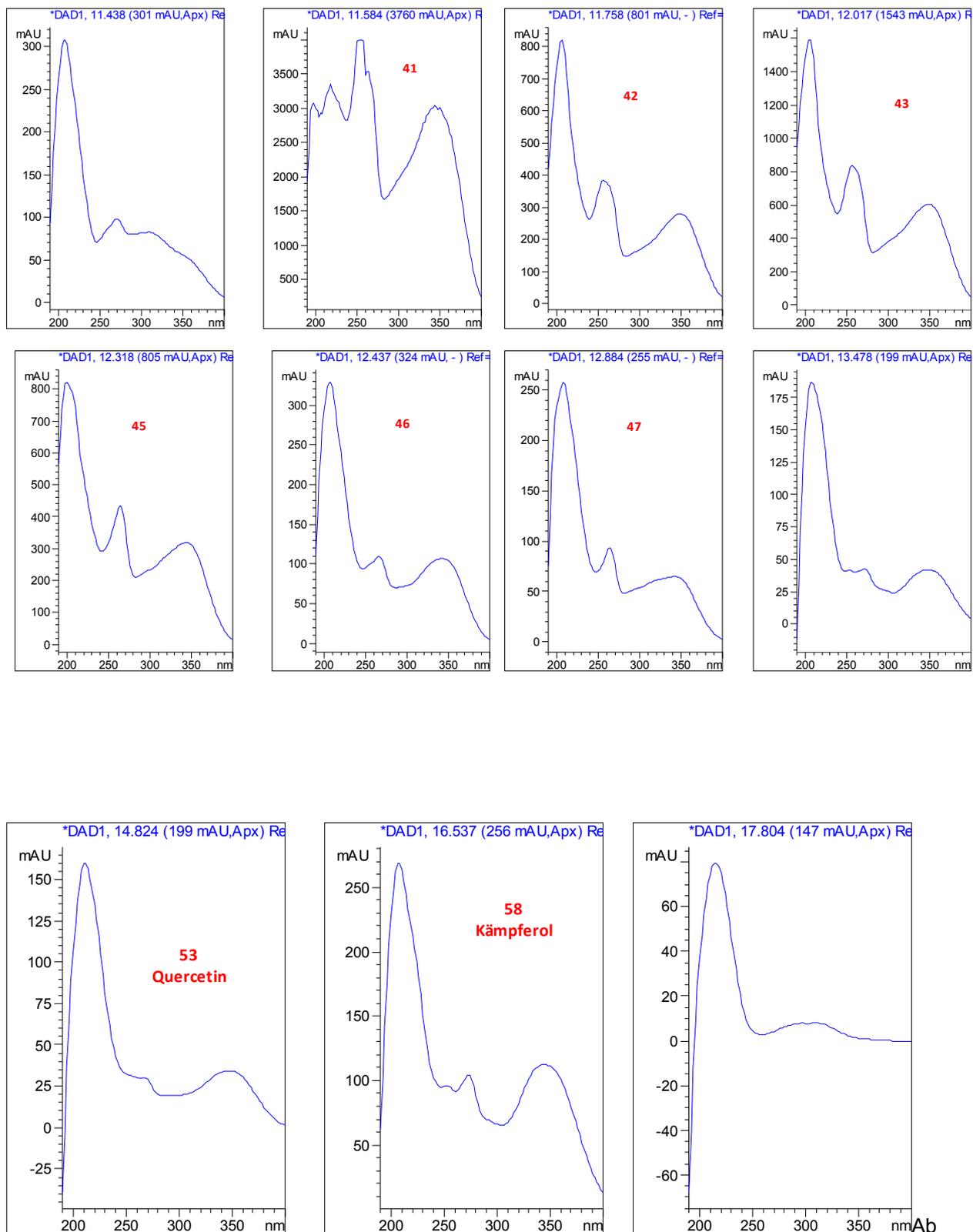


Abb. 53. DAD-UV-Spektren einzelner Peaks aus dem ethanolischen Auszug aus *Bryophyllum pinnatum* der Flavonoid-Referenzsubstanzen Quercetin und Kämpferol.

M. HPLC-Chromatogramm der Kautabletten mit 50% *Bryophyllum pinnatum*-Presssaft

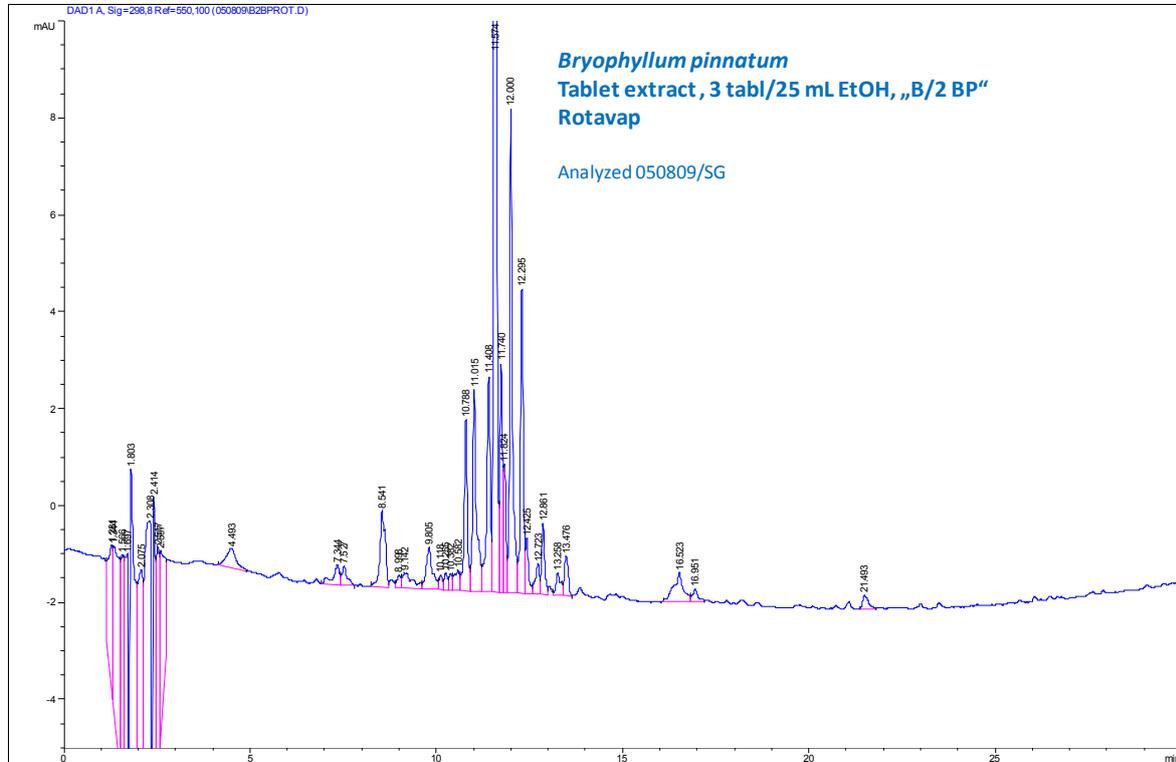


Abb. 54. HPLC-Chromatogramm mit Fingerprints aus einer Probenaufarbeitung. Dazu wurden 3 Kautabletten *Bryophyllum pinnatum* 50% (Weleda, Arlesheim, Schweiz) in 25 ml EtOH gelöst und gemäss der Methode „Rotationsverdampfer“ aufgearbeitet.

N. HPLC-Chromatogramm der EtOH-Mazeration von *Bryophyllum daigremontianum*

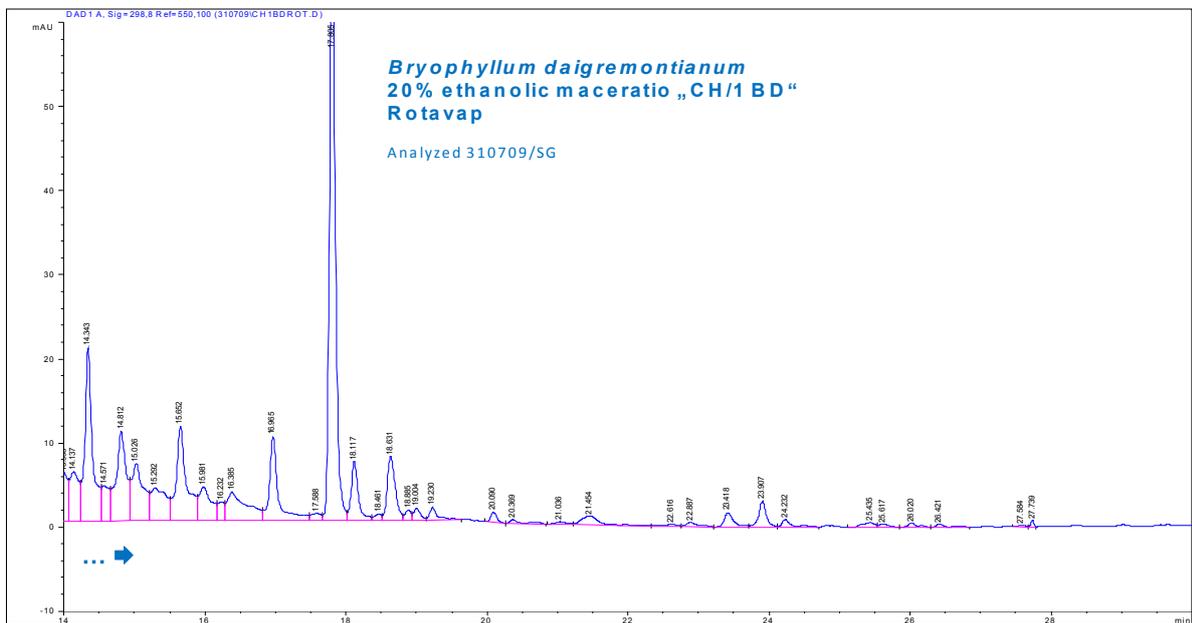
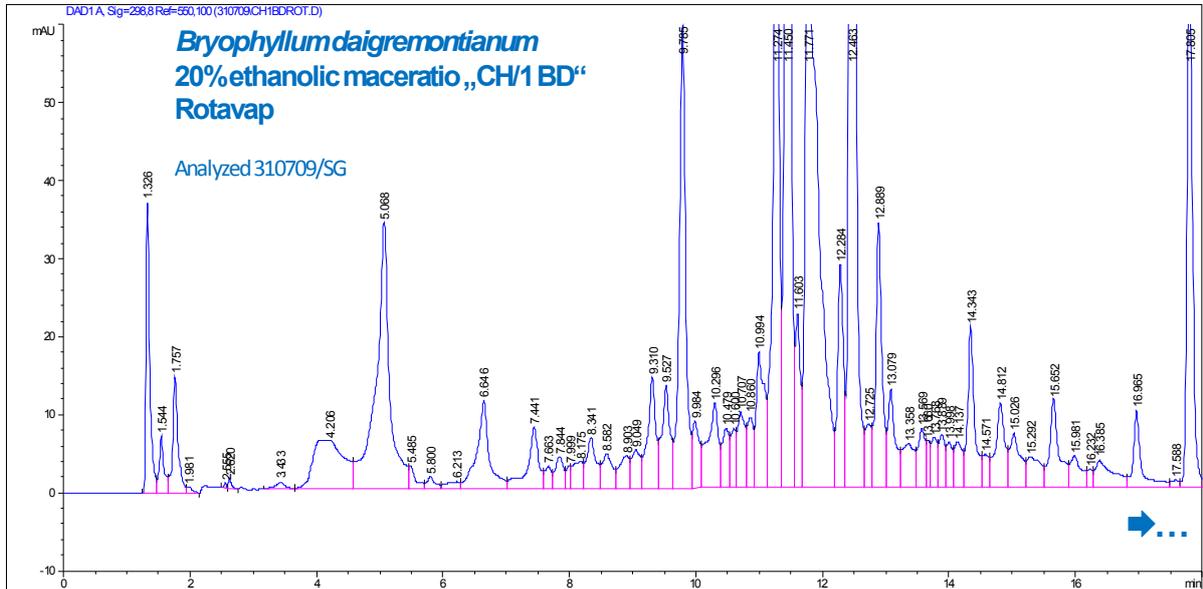


Abb. 55. HPLC-Chromatogramm mit Fingerprints des ethanolschen Auszuges aus *Bryophyllum daigremontianum*.

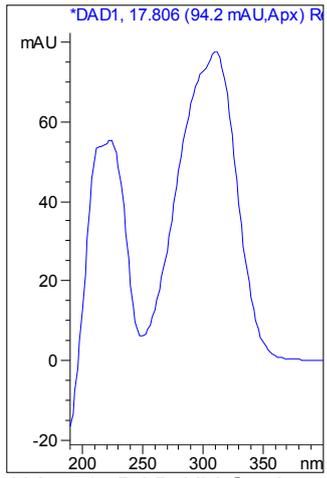


Abb. 56. DAD-UV-Spektrum des zusätzlichen, in *Bryophyllum pinnatum* nicht vorkommenden Peaks. Das Spektrum lässt auf ein Bufadienolid schließen.

O. Resultate aus der Literaturrecherche über Inhaltsstoffe

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in der Literaturrecherche mittels Scifinder gefundenen Substanzen und Stoffklassen mit den entsprechenden Molgewichten und den Referenzen im Literaturverzeichnis.

Substanz Formel	Stoffklasse	Molgewicht (MW)	Literaturangabe
Quercitrin C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	Flavonoid Glykosid	448	(55)
4H-1-Benzopyran-4-one, 3- [(2-O-α-L-arabinopyranosyl- 6-deoxy-α-L- mannopyranosyl)oxy]-2-(3,4- dihydroxyphenyl)-5,7- dihydroxy- C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅	Flavonoid Glykosid	580	(55)
4H-1-Benzopyran-4-one, 3- [(2-O-α-L-arabinopyranosyl- 6-deoxy-α-L- mannopyranosyl)oxy]-5,7- dihydroxy-2-(4- hydroxyphenyl)-	Flavonoid Glykosid	564	(55)
b-D-Glucopyranoside, 1- ethenylhexyl 6-O-α -L-arabinopyranosyl- C ₁₉ H ₃₄ O ₁₀	Glykosid	422	(76)
4H-1-Benzopyran-4-one, 3- [(2-O-α-L-arabinopyranosyl- 6-deoxy-α-L- mannopyranosyl)oxy]-2-(3,4- dihydroxyphenyl)-5,7- dihydroxy- C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅	Flavonoid Glykosid	580	(56)
4H-1-Benzopyran-4-one, 7- (β-D-glucopyranosyloxy)-5- hydroxy-2-(4-hydroxy-3- methoxyphenyl)-8-methoxy- C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	Flavonoid Glykosid	492	(56)
4H-1-Benzopyran-4-one, 3- [(2-O-α-L-arabinopyranosyl- 6-deoxy-α-L- mannopyranosyl)oxy]-5,7- dihydroxy-2-(4- hydroxyphenyl)- C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	Flavonoid Glykosid Kapinnatoid	564	(56)
4H-1-Benzopyran-4-one, 2- (3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7- trihydroxy-	Flavonoid Quercetin	302	(56)

C ₁₅ H ₁₀ O ₇			
4H-1-Benzopyran-4-one, 3- [(6-deoxy-α-L- mannopyranosyl)oxy]-5,7- dihydroxy-2-(4- hydroxyphenyl)- C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	Flavonoid Glykosid Kämpferol Rhamnosid	432	(56)
4H-1-Benzopyran-4-one, 3- [(6-deoxy-α-L- mannopyranosyl)oxy]-2-(3,4- dihydroxyphenyl)-5,7- dihydroxy- C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	Flavonoid Glykosid	448	(56)
Bufa-20,22-dienolide, 3- (acetyloxy)-1,5,14- trihydroxy-19-oxo-, (1β,3β,5β)- C ₂₆ H ₃₄ O ₈	Bufadienolid Bersaldegenin 3 acetat	475	(77) (78) (61)
Bufa-20,22-dienolide, 1,3,5- [(1R)-ethylidynetris(oxy)]- 11,14,19-trihydroxy-, (1β,3β,5β,11α)- (9CI) C ₂₆ H ₃₄ O ₈	Bufadienolid Bryophyllin C	475	(76) (78) (61)
Chola-20,22-dien-24-oic acid, 14,21-epoxy-1,3,5- [ethylidynetris(oxy)]-11,12- dihydroxy-19-oxo-, methyl ester, (1β,3β,5β,11α,12α,14β,22E)- (9CI) C ₂₇ H ₃₄ O ₉	Bufadienolid	503	(77) (78)
Bufa-20,22-dienolide, 1,3,5- [(1R)-ethylidynetris(oxy)]-14- hydroxy-19-oxo-, (1β,3β,5β)- (9CI) C ₂₆ H ₃₂ O ₇	Bufadienolid	457	(77) (78) (61)
Bufa-20,22-dienolide, 1- (acetyloxy)-3,5,14- trihydroxy-19-oxo-, (1β,3β,5β)- C ₂₆ H ₃₄ O ₈	Bufadienolid Bersaldegenin 1 acetate	475	(77) (78)
Bufa-20,22-dienolide, 1,3,5- [(1R)-ethylidynetris(oxy)]- 11,14-dihydroxy-12,19- dioxo-, (1β,3β,5β,11α)- (9CI) C ₂₆ H ₃₀ O ₉	Bufadienolid Daigremontianin	487	(77) (78)
Bufa-20,22-dienolide, 1,3,5- [(1R)-ethylidynetris(oxy)]- 11,14-dihydroxy-19-oxo-, (1β,3β,5β,11α)- C ₂₆ H ₃₂ O ₈	Bufadienolid Bryotoxin C	473	(77) (78)

Hexadecanoic acid C ₁₆ H ₃₂ O ₂	Säure	256	(79)
Octadecanoic acid C ₁₈ H ₃₆ O ₂	Säure	284	(79)
Docosanoic acid C ₂₂ H ₄₄ O ₂	Säure	341	(79)
Eicosanoic acid C ₂₀ H ₄₀ O ₂	Säure	313	(79)
Benzoic acid, 3,4,5-trihydroxy- C ₇ H ₆ O ₅	Säure	170	(80) (81)
4H-1-Benzopyran-4-one, 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy- C ₁₅ H ₁₀ O ₆	Flavonoid	286	(81)
2H-1-Benzopyran-3-ol, 3,4-dihydro-2-phenyl- C ₁₅ H ₁₄ O ₂	(Flavonoid) 3-Flavanol	226	(81)
Benzoic acid, 4-hydroxy-3,5-dimethoxy-, (2R,3R)-3,4-dihydro-5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran-3-yl ester C ₂₄ H ₂₂ O ₁₁	Flavonoid	486	(81)
Stigmast-5-en-3-ol, (3β)- C ₂₉ H ₅₀ O	Steroidderivat b-Sitosterol	415	(82)
Stigmasta-5,22-dien-3-ol, (3β,22E)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat b-stigmasterol	413	(82)
Ergost-5-en-3-ol, (3β,24R)- C ₂₈ H ₄₈ O	Steroidderivat	401	(82)
Ergosta-5,24(28)-dien-3-ol, (3β)- C ₂₈ H ₄₆ O	Steroidderivat Ostreasterol	399	(82)
Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol, (3β,24Z)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Stigmasta-5,25-dien-3-ol, (3β,24S)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Ergost-5-en-3-ol, (3β)- C ₂₈ H ₄₈ O	Steroidderivat	401	(82)
Stigmasta-7,25-dien-3-ol, (3β,5α)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Stigmasta-7,24(28)-dien-3-ol, (3β,5α,24Z)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Stigmasta-7,25-dien-3-ol, (3β,24S)- (9CI) C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)

Stigmasta-5,24-dien-3-ol, (3 β)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Stigmasta-7,24-dien-3-ol, (3 β ,5 α)- C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Ergosta-5,25-dien-3-ol, (3 β)- C ₂₈ H ₄₆ O	Steroidderivat	399	(82)
Ergosta-5,24(28)-dien-3-ol, 25-methyl-, (3 β)- (9Cl) C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Stigmasta-5,25-dien-3-ol, (3 β)- (9Cl) C ₂₉ H ₄₈ O	Steroidderivat	413	(82)
Stigmast-25-en-3-ol, (3 β ,5 α ,24S)- C ₂₉ H ₅₀ O	Steroidderivat	415	(82)
Stigmast-24-en-3-ol, (3 β ,5 α)- C ₂₉ H ₅₀ O	Steroidderivat	415	(82)
Ergost-24(28)-en-3-ol, 25- methyl-, (3 β ,5 α)- (9Cl) C ₂₉ H ₅₀ O	Steroidderivat	415	(82)
Bufa-20,22-dienolide, 1,3,5- [(1R)-ethylidynetris(oxy)]- 11,14-dihydroxy-19-oxo-, (1 β ,3 β ,5 β ,11 α)- C ₂₆ H ₃₂ O ₈	Bufadienolid Bryophyllin A Bryotoxin C	473	(83)
Bufa-20,22-dienolide, 1- (acetyloxy)-11,19-epoxy- 3,5,14,19-tetrahydroxy-, (1 β ,3 β ,5 β ,11 α ,19R)- (9Cl) C ₂₆ H ₃₄ O ₉	Bufadienolid	491	(83)
Urs-20-en-3-ol, (3 β ,18 α ,19 α)- C ₃₀ H ₅₀ O	Triterpen Taraxasterol	427	(84)
Olean-12-en-3-ol, (3 β)- C ₃₀ H ₅₀ O	Triterpen b- Amyrin	427	(84)
Urs-12-en-3-ol, (3 β)- C ₃₀ H ₅₀ O	Triterpen a- Amyrine	427	(84)
Urs-12-en-3-ol, 3-acetate, (3 β)- C ₃₂ H ₅₂ O ₂	Triterpen a- Amyrine-acetat	487	(84)
Olean-12-en-3-ol, 3-acetate, (3 β)- C ₃₂ H ₅₂ O ₂	Triterpene b- Amyrin-acetate	487	(84)
Stigmast-5-ene-3,25-diol, (3 β)- C ₂₉ H ₅₀ O ₂	Steroidderivat	431	(84)
Oleanane, (18 α)- C ₃₀ H ₅₂	Triterpen	413	(84)
Phenanthrene, 2-(9-decen-1-	Phenanthren	316	(84)

yl)- C ₂₄ H ₂₈				
Phenanthrene, 2-(10- undecen-1-yl)- C ₂₅ H ₃₀	Phenanthren	331	(84)	
Ursa-12,20-dien-11-one, 3- hydroxy-, (3β)- (9CI) C ₃₀ H ₄₆ O ₂	Triterpen	439	(84)	
Cholestane-3,6,14-triol, 6- acetate, (3β,5α,6β)- (9CI) C ₂₉ H ₅₀ O ₄	Steroidderivat Bryophyllol	463	(84)	
Ursa-9(11),19-dien-28-oic acid, 22-oxo- (9CI) C ₃₀ H ₄₄ O ₃	Steroidderivat Bryophyllon	453	(84)	
4,7,10,12-Tricosatetraene- 3,6,9-trione, 5,7-dihydroxy-, (4E,7E,10Z,12Z)- C ₂₃ H ₃₄ O ₅		391	(84)	
Bufa-20,22-dienolide, 3- (acetyloxy)-1,5,14- trihydroxy-19-oxo-, (1β,3β,5β)- C ₂₆ H ₃₄ O ₈	Bufadienolid	475	(60)	
Bufa-20,22-dienolide, 1,3,5- [(1R)-ethylidynetris(oxy)]- 11,14-dihydroxy-19-oxo-, (1β,3β,5β,11α)- C ₂₆ H ₃₂ O ₈	Bufadienolid	473	(60)	

P. Lebenslauf Regula Wächter

Personalien

Name	Wächter
Vorname	Regula
Titel	Eidg. diplomierte Apothekerin
Geburtsdatum	1.12.1978
Geburtsort	Brugg AG
Heimatort	Sulz Gemeinde Laufenburg AG
Anschrift privat	Habsburgerstrasse 31, 5200 Brugg
Telefon	078 723 40 44

Besuchte Schulen

1985-1990	Primarschule Brugg
1990-1994	Bezirksschule Brugg
1994-1998	Neue Kantonsschule Aarau, Maturität Typus D

Hochschulstudium

1998-2006	Studium der Pharmazie an der ETH Zürich
2002-2003	Praktikumsjahr in der City Apotheke Kuhn in Brugg mit Assistentenprüfung für Apotheker
2006	Staatsexamen an der ETH Zürich zur
2006-2010	Doktorandin Universität Basel, Institut für Pharmazeutische Biologie, Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Prof. Dr. Matthias Hamburger; Praktische Arbeiten: UniversitätsSpital Zürich, Forschung Geburtshilfe, Frau Prof. Dr. Ursula von Mandach und Universität

Bern Departement Klinische Forschung, Prof. Dr. R.
Brenneisen.

Praktische Tätigkeit

Seit 2003

Teilzeitanstellung in der Apotheke Drogerie Kuhn in
Brugg

7 Literaturverzeichnis

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* Jan;88(1):31-8.
2. Uhl B, editor. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung.* 3. ed. Stuttgart, New York: Thieme;S. 216, 225, 234, 237; 2006.
3. EVEScript (EgoneValidEscript) für Medizinstudierende zur Lehrveranstaltung Geburtshilfe in Basel B, Lausanne und Zürich. 2005.
4. Verstraelen H, Goetgeluk S, Derom C, Vansteelandt S, Derom R, Goetghebeur E, et al. Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study. *BMJ.* 2005 Nov 19;331(7526):1173.
5. Thews G, Mutschler E, Vaupel P, editors. *Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen.* 5. ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; S. 537; 1999.
6. Zimmermann R, editor. *Handbuch Geburtshilfe UniversitätsSpital Zürich.* 1. ed: Verein zur Förderung der Geburtshilfe am USZ; ea Druck + Verlag AG Einsiedeln; 2006.
7. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Nov;12(5):312-7.
8. Stevens AO, Chauhan SP, Magann EF, Martin RW, Bofill JA, Cushman JL, et al. Fetal fibronectin and bacterial vaginosis are associated with preterm birth in women who are symptomatic for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1582-7; discussion 7-9.
9. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD004352.
10. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77.
11. Fisher JE, Smith RS, Lagrandeur R, Lorenz RP. Gestational diabetes mellitus in women receiving beta-adrenergics and corticosteroids for threatened preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec;90(6):880-3.
12. Lamont RF. The development and introduction of anti-oxytocic tocolytics. *BJOG.* 2003 Apr;110 Suppl 20:108-12.
13. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Oct;98(2):177-85.
14. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1173-83.
15. Von Mandach U. Monographie Nifedipin. www.sappinfo.ch. 2009.
16. Weismiller DG. Preterm labor. *Am Fam Physician.* 1999 Feb 1;59(3):593-602.
17. Özmen. Tocolytics for preterm labour RHL commentary (last revised 27 January 2006). The WHO Reproductive health Library Geneva, World Health Organisation. 2006.

18. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD002255.
19. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):840-7.
20. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG*. 2003 Dec;110(12):1045-9.
21. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*. 1997 Aug;90(2):230-4.
22. Juon AM, Kuhn-Velten WN, Burkhardt T, Krahenmann F, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis--tolerance and pharmacokinetic profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Sep;140(1):27-32.
23. Silberschmidt AL, Kuhn-Velten WN, Juon AM, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis. *BJOG*. 2008 Mar;115(4):480-5.
24. Ferguson JE, 2nd, Dyson DC, Holbrook RH, Jr., Schutz T, Stevenson DK. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):788-95.
25. Gwehenberger B, Rist L, Huch R, von Mandach U. Effect of Bryophyllum pinnatum versus fenoterol on uterine contractility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Apr 15;113(2):164-71.
26. Briggs GG FR, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation* Eighth edition. 2009;Williams and Wilkins, Baltimore.
27. Jirapinyo M, Thuvasethakul P, Leelaphiwat S. Prospective study on premature labor with magnesium sulfate. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1990 Jun;16(2):91-6.
28. Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Mar;156(3):631-7.
29. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD001060.
30. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2669-76.
31. Von Mandach U. *Medikamentöse Wehenhemmung unter besonderer Berücksichtigung experimenteller Untersuchungen mit Betamimetika und Magnesium* Habilitationsschrift 1994.
32. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2;357(5):477-87.
33. Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May;168(5):1350-3.

34. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1602-7.
35. Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, Fang L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Investig.* 1998 Mar-Apr;5(2):58-67.
36. Schleussner E, Moller A, Gross W, Kahler C, Moller U, Richter S, et al. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jan 10;106(1):14-9.
37. Hassauer W. SK, von der Decken D. Bryophyllum-Ein neuer Weg in der tokolytischen Therapie. *Erfahrungsheilkunde.* 1985;34(9):684-90.
38. Vilaghy I. Senkung der Frühgeburtenrate mit Phytotherapie-Ergebnisse aus der Praxis. *Therapeutische Umschau.* 2002;59(12).
39. Daub E, editor. *Vorzeitige Wehentätigkeit Ihre Behandlung mit pflanzlichen ubstanzen Eine klinische Studie.* Stuttgart: Verlag Urachhaus 1989.
40. Plangger N, Rist L, Zimmermann R, von Mandach U. Intravenous tocolysis with Bryophyllum pinnatum is better tolerated than beta-agonist application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Feb 1;124(2):168-72.
41. Rist L. Zum Verständnis von Bryophyllum als Pflanze und Medikament. *Medizinische Zeitschrift der Merkurstab.* 2006;4.
42. Daems W. Kurzgefasst Bryophyllum-Chronologie. *Korrespondenzblätter für Ärzte* 1982;Arlesheim 105.
43. Hamre HJ, Witt CM, Glockmann A, Troger W, Willich SN, Kiene H. Use and safety of anthroposophic medications in chronic disease: a 2-year prospective analysis. *Drug Saf.* 2006;29(12):1173-89.
44. Merckens H. Bryophyllum-Eine Heilpflanzenbetrachtung. *Weleda Hebammenforum.* 2003.
45. Eggli U. *Illustrated Handbook of Succulent Plants: Crassulaceae.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Hong Kong, London, Milan, Paris, Tokyo. 2003.
46. Yadav NP, Dixit VK. Hepatoprotective activity of leaves of Kalanchoe pinnata Pers. *J Ethnopharmacol.* 2003 Jun;86(2-3):197-202.
47. Lans CA. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2006;2:45.
48. Ojewole JA. Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiabetic effects of Bryophyllum pinnatum (Crassulaceae) leaf aqueous extract. *J Ethnopharmacol.* 2005 May 13;99(1):13-9.
49. Kluge C. Die Sukkulente: Spezialisten im CO₂ Gaswechsel. *Biologie unserer Zeit* 1972;8.
50. Nultsch W, editor. *Allgemeine Botanik.* 10. ed: Thieme Verlag Stuttgart, New York; S. 304; 1996.
51. Cao H, Xia J, Xu D, Lu B, Chen G. [The separation and identification of the flavonoids from the leaves of Bryophyllum pinnatum]. *Zhong Yao Cai.* 2005 Nov;28(11):988-90.
52. Muzitano MF, Tinoco LW, Guette C, Kaiser CR, Rossi-Bergmann B, Costa SS. The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from Kalanchoe pinnata. *Phytochemistry.* 2006 Sep;67(18):2071-7.
53. Gaiand KN, Gupta RL. Flavonoid glycosides from Kalanchoe pinnata. *Planta Med.* 1971 Dec;20(4):368-73.

54. Muzitano MF, Falcao CA, Cruz EA, Bergonzi MC, Bilia AR, Vincieri FF, et al. Oral metabolism and efficacy of *Kalanchoe pinnata* flavonoids in a murine model of cutaneous leishmaniasis. *Planta Med.* 2009 Mar;75(4):307-11.
55. Cruz EA, Da-Silva SA, Muzitano MF, Silva PM, Costa SS, Rossi-Bergmann B. Immunomodulatory pretreatment with *Kalanchoe pinnata* extract and its quercitrin flavonoid effectively protects mice against fatal anaphylactic shock. *Int Immunopharmacol.* 2008 Dec 10;8(12):1616-21.
56. Muzitano MF, Cruz EA, de Almeida AP, Da Silva SA, Kaiser CR, Guette C, et al. Quercitrin: an antileishmanial flavonoid glycoside from *Kalanchoe pinnata*. *Planta Med.* 2006 Jan;72(1):81-3.
57. Gaiind KN, Gupta RL. Phenolic components from the leaves of *Kalanchoe pinnata*. *Planta Med.* 1973 Mar;23(2):149-53.
58. Marriage PB, Wilson DG. Analysis of the organic acids of *Bryophyllum calycinum*. *Can J Biochem.* 1971 Mar;49(3):282-96.
59. McKenzie RA, Franke FP, Dunster PJ. The toxicity to cattle and bufadienolide content of six *Bryophyllum* species. *Aust Vet J.* 1987 Oct;64(10):298-301.
60. Yamagishi T, Yan XZ, Wu RY, McPhail DR, McPhail AT, Lee KH. Structure and stereochemistry of bryophyllin-A, a novel potent cytotoxic bufadienolide orthoacetate from *Bryophyllum pinnatum*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1988 Apr;36(4):1615-7.
61. Supratman U, Fujita T, Akiyama K, Hayashi H. New insecticidal bufadienolide, bryophyllin C, from *Kalanchoe pinnata*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000 Jun;64(6):1310-2.
62. *Bryophyllum*, Anthroposophische Arzneimittel, Monographien Kommission C. 1986.
63. Silbernagel S, Despopoulos A, editors. *Taschenatlas der Physiologie.* 4. ed. Stuttgart, New York: Thieme Verlag ; S. 34-44; 268-269; 1991.
64. Erni P. *Bryophyllum pinnatum: Präanalytik von wässrigem Auszug, Presssaft und Urtinktur.* Diplomarbeit. 2006.
65. Rucker G, Neugebauer M, Willems G, editors. *Instrumentelle pharmazeutische Analytik Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysenmethoden.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; S. 356-362; 392; 441-456; 468; 2001.
66. Meyer V, editor. *Fallstricke und Fehlerquellen der HPLC in Bildern* 3. ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2006.
67. Unger K, editor. *Handbuch der HPLC, Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker.* Darmstadt: GIT Verlag 1989.
68. Gottwald W, editor. *RP-HPLC für Anwender.* Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo: VCH Verlag 1993.
69. Aced G, Möckel HJ, editors. *Liquidchromatographie.* Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo: VCH Verlag 1991.
70. Wikipedia. *The Free Encyclopedia.*
71. Sigma. www.sigmaaldrich.com/switzerland-schweiz.html.
72. Fenn JB, Mann M, Meng CK, Wong SF, Whitehouse CM. Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules. *Science.* 1989 Oct 6;246(4926):64-71.
73. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, editors. *Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 2. ed. München: Elsevier GmbH ; S. 45-46; 2009.

74. Documed. Arzneimittelkompendium der Schweiz online. www.documed.ch. 2010.
75. Simões-Wüst AP, Grãos M, Duarte CB, Brenneisen R, Hamburger M, Mennet M, et al. Juice of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) inhibits oxytocin-induced increase of the intracellular calcium concentration in human myometrial cells. *Phytomedicine*. 2010.
76. Almeida APM, Michelle F.; Costa, Sonia S. 1-Octen-3-O- α -L-arabinopyranosyl-(1 @ 6)- β -glucopyranoside, a minor substance from the leaves of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae); Nucleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*; Publisher: Sociedade Brasileira de Farmacognosia, CODEN: RBFAEL ISSN: 0102-695X Journal written in English CAN 147:272733 AN 2007:189430 CAPLUS 2006 16(4):485-9.
77. Supratman U, Fujita T, Akiyama K, Hayashi H. Insecticidal compounds from *Kalanchoe daigremontiana* x *tubiflora*. *Phytochemistry*. 2001 Sep;58(2):311-4.
78. Supratman U, Fujita T, Akiyama K, Hayashi H, Murakami A, Sakai H, et al. Anti-tumor promoting activity of bufadienolides from *Kalanchoe pinnata* and *K. daigremontiana* x *tubiflora*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001 Apr;65(4):947-9.
79. Almeida AP, Da Silva SA, Souza ML, Lima LM, Rossi-Bergmann B, de Moraes VL, et al. Isolation and chemical analysis of a fatty acid fraction of *Kalanchoe pinnata* with a potent lymphocyte suppressive activity. *Planta Med*. 2000 Mar;66(2):134-7.
80. Bar WP, P.; Dettner, K; Universitat Bayreuth. Intra- and interspecific allelochemical effects in three *Kalanchoe*-species. *Zeitschrift fuer Naturforschung, C: Biosciences*; Verlag der Zeitschrift fuer Naturforschung, CODEN: ZNCBDA ISSN: 0341-0382 Journal written in English CAN 127:245618 AN 1997:590706 CAPLUS 1997; 52(7/8) 441-9.
81. Ogungbamila FOO, G. O.; Adeosun, O. Faculty Pharmacy, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria. A new acylated flavan-3-ol from *Bryophyllum pinnatum*. *Natural Product Letters*; Harwood, CODEN: NPLEEF ISSN: 1057-5634 Journal written in English CAN 127:253038 AN 1997:558438 CAPLUS 1997;10(3):201-3.
82. Akihisa TK, W. C. M. C.; Tamura, Toshitake; Matsumoto, Taro; Coll. Sci. Technol., Nihon Univ., Tokyo, Japan. Lipids. Sterols of *Kalanchoe pinnata*: first report of the isolation of both C-24 epimers of 24-alkyl-D25-sterols from a higher plant. CODEN: LPDSAP ISSN: 0024-4201 Journal written in English CAN 115:275736 AN 1991:675736 CAPLUS 1991;26(8)(. . . (), , .):660-5.
83. Yamagishi T, Haruna M, Yan XZ, Chang JJ, Lee KH. Antitumor agents, 110. Bryophyllin B, a novel potent cytotoxic bufadienolide from *Bryophyllum pinnatum*. *J Nat Prod*. 1989 Sep-Oct;52(5):1071-9.
84. Siddiqui SF, Shaheen; Siddiqui, Bina S.; Sultana, Naheed. Triterpenoids and phenanthrenes from leaves of *Bryophyllum pinnatum*. *Res Inst Chem, Univ Karachi, Karachi, Pak Phytochemistry*; CODEN: PYTCAS ISSN: 0031-9422 Journal written in English CAN 112:52267 AN 1990:52267 CAPLUS 1989;28(9)() :2433-8.

8 Danke

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinen Förderern und Betreuern Frau Prof. Dr. U. von Mandach, Herrn Prof. Dr. R. Brenneisen und Herrn Prof. Dr. M. Hamburger für ihren Einsatz für das Bryophyllumprojekt und die Betreuung und Unterstützung meiner Dissertation.

Den Mitgliedern der Bryophyllum Study Group, Herrn Dr. M. Schnelle, Herrn Dr. A. Worel, Frau Dr. Monica Mennet und Frau Dr. A.-P. Simões Wüst danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. R. Zimmermann und das Team des Gebärsaals für die gute Zusammenarbeit.

Ein spezieller Dank geht an Frau Dr. Tina Fischer für den unermüdlichen Einsatz für unsere Studie.

Ein herzlicher Dank geht an die Mitarbeiter und die ehemaligen Mitarbeiter der Forschungsabteilung Geburtshilfe USZ, den Informatikern der Geburtshilfe und den Mitarbeitern der Forschungsgruppe Prof. Brenneisen an der Universität Bern für die jahrelange gute Zusammenarbeit und Kollegschaft.

Ganz besonders danke ich Frau Alexandra Dolder Behna (Biologielaborantin) für ihre exakte und ausdauernde Arbeit im Labor und die schöne Zeit, die wir gemeinsam verbrachten.

Frau Dr. M. Roos vom Institut für Sozial- und Präventivmedizin danke ich für ihre Geduld und Hilfe beim Erstellen der Statistik.

Den Herren Oberheinrich und Kierstein danke ich für die Einführung und den tadellosen Support am Myographen.

Den Mitarbeitern der Kantonsapotheke Zürich, Frau J. Adank, Frau S. Buffoni und Herrn R. Oberholzer danke ich für die gute Zusammenarbeit und die grosszügigen Einblicke in den Betrieb.

Frau P. Erni, Frau Dr. B. Seitz, Herrn Prof. Dr. E. Sigel und Herrn B. Lüscher danke ich für ihre geleistete Arbeit am Bryophyllumprojekt und die Hilfe.

Herzlichen Dank an das HPLC-MS-Team der Gruppe Hostettmann/Wolfender der Universität Genf für die Zusammenarbeit.

Ganz besonders herzlich danke ich meiner Familie und Tobias für ihre Unterstützung, Geduld und ihr Verständnis während meiner Studiums- und Dissertationszeit.