

Übersichten

Die Prostaglandine im reproduktiven System

T. H. Lippert

Universitäts-Frauenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. O. Käser)

Der Name Prostaglandine hat seinen Ursprung in der früheren Annahme, daß diese zuerst in der menschlichen Samenflüssigkeit gefundenen Substanzen in der Prostata gebildet werden. Mit Hilfe einer fraktionierten Ejakulationstechnik konnte später Eliasson (13) nachweisen, daß die Prostaglandine in den Samenblasen produziert werden.

Über eine Wirkung der Prostaglandine auf die Samenblase des Menschen ist nichts bekannt. Im Tierversuch konnten lediglich bei Meerschweinchen mit Prostaglandin E_1 Kontraktionen der Samenblase ausgelöst werden (17), bei anderen Tierarten wurde dieser Effekt nicht beobachtet.

Männlicher Genitaltrakt

Die Tatsache, daß die menschliche Samenflüssigkeit eine der reichsten Quellen für Prostaglandine darstellt, gab Anlaß zu der Vermutung, daß diese Substanzen eine physiologische Funktion ausüben. Es war naheliegend, an eine Relation zwischen Prostaglandinkonzentration und männlicher Fertilität zu denken. In einer frühen Untersuchung von Asplund (1) war es nicht gelungen, eine Beziehung zwischen der Prostaglandinkonzentration und der Samenmenge zu finden. Hawkins und Labrum (25, 26) konnten später ebenfalls keine Verbindung zwischen dem Prostaglandingehalt und der Spermienzahl erkennen, fanden jedoch eine gewisse Relation zwischen einer niedrigen Prostaglandinkonzentration und dem Vorkommen abnormer Spermien im menschlichen Ejakulat. Samuelsson berichtete über Untersuchungen bei den Männern von 76 sterilen Ehepaaren, wobei er in 17% der Fälle niedrige Prostaglandin-E-Werte vorfand (25). Auch Bygdeman (6) fand einen verminderten Prostaglandin-E-Gehalt im Samen von Männern unfruchtbarer Ehen. Ob die Prostaglandine den Metabolismus der Spermatozoen beeinflussen, ist noch nicht sicher abgeklärt. Nach Untersuchungen von Eliasson und Mitarbeitern (14) werden die Sauerstoffaufnahme und die Produktion von radioaktivem Kohlendioxid aus markierter Fructose durch die Spermien nach Prostaglandin- E_1 -Zugabe nicht verändert.

Weiblicher Genitaltrakt

Das Ovar. Bereits 1937 hatten von Euler und Hammerström (22) Prostaglandin in den Ovarien von Kühen und Schafen nachgewiesen. Dieses Ergebnis fand erst wieder Beachtung, als Pharriss und Mitarbeiter (48, 49) Ver-

suche durchführten, die darauf hinwiesen, daß die Prostaglandine in Ovarien eine luteolytische Wirkung entfalten können.

Ihre Theorie stützt sich auf folgende Versuchsergebnisse: Bei Ratten und verschiedenen anderen Tierarten verlängert eine Hysterektomie während einer Pseudoschwangerschaft die Lebenszeit des Corpus luteum. Durch subkutane Injektion von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ wurde die Pseudoschwangerschaft bei Ratten deutlich abgekürzt, und zwar um neun Tage, verglichen mit den Kontrolltieren. Nur $F_{2\alpha}$ zeigte diesen Effekt, andere Prostaglandine blieben selbst in toxisch hohen Dosen wirkungslos. In einem weiteren Versuch wurde die luteolytische Wirkung von $F_{2\alpha}$ dadurch nachgewiesen, daß die Konzentrationsänderungen von Progesteron und 20α -Hydroxy-pregn-4-en-3-on (20α -OHP) in den Ovarien der Versuchstiere bestimmt wurden. Ein Anstieg des 20α -OHP/Progesteron-Quotienten wird als ein frühes Zeichen für eine Corpus-luteum-Degeneration betrachtet (41, 42). Pharriss und Mitarbeiter fanden einen Abfall der Progesteron- und einen Anstieg der 20α -OHP-Bildung bei mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ behandelten pseudoschwangeren Ratten, somit einen weiteren Hinweis auf eine Luteolyse.

Die Autoren glauben, daß Prostaglandin $F_{2\alpha}$ physiologischerweise nach Absorption vom sekretorischen Endometrium, wo es produziert wird, seine luteolytische Aktivität entwickelt. Als Wirkungsmechanismus wird von ihnen ein venenkonstriktorischer Effekt des Prostaglandins $F_{2\alpha}$ im Ovar angenommen, der zur Degeneration des Corpus luteum führt. Inkubationsversuche mit Ovarien pseudoschwangerer Ratten zeigten, daß nicht ein direkter Angriffspunkt des Prostaglandins vorliegt; eine Luteolyse wurde nicht beobachtet. Im Gegenteil, unter dem Einfluß von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ wurde die Steroidbildung sogar stimuliert. Dieser Effekt wurde von Speroff und Ramwell (60) in In-vitro-Versuchen beim Corpus luteum der Kuh ebenfalls gesehen; nicht nur Prostaglandin $F_{2\alpha}$, sondern auch andere Prostaglandine wirkten stimulierend auf die Steroidbildung.

Kirton und Mitarbeiter (40) führten weitere Versuche über die luteolytische Wirkung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ bei Affen durch und fanden eine Bestätigung der Ergebnisse früherer Rattenversuche. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ führte bei geschwängerten Affen zu einer Rückbildung des Corpus luteum.

In diesem Zusammenhang wurde bereits darüber diskutiert, ob Prostaglandine beim Menschen eine therapeutische Bedeutung als postkonzeptionelles Schwangerschaftsverhütungsmittel erreichen könnten (Lancet 1970/I, 565, 717, 1115; 1970/II, 610).

Die Eileiter. Die Wirkung der Prostaglandine auf die Tubenmotilität ist komplex. In umfangreichen In-vitro-Versuchen (55–58) konnten Sandberg und Mitarbeiter

eine kontrahierende Wirkung der $F_{1\alpha}$ - und $F_{2\alpha}$ -Prostaglandine auf die Längsmuskulatur aller Segmente der menschlichen Tube beobachten. Die E_1 - und E_2 -Prostaglandine andererseits hatten eine kontrahierende Wirkung lediglich auf das uterusnahe Segment, die restlichen drei Viertel reagierten mit einer Relaxation. E_3 hatte eine entspannende Wirkung auf den gesamten Eileiter, also auch auf den uterusnahen Teil. Da die E_1 - und E_2 -Prostaglandine in der menschlichen Samenflüssigkeit überwiegen, vermuten Sandberg und Mitarbeiter, daß ihre Wirkung, nämlich Kontraktion des proximalen Segmentes und Entspannung des Restes der Tube, physiologischerweise mittels eines Saugmechanismus zur Anziehung und Retention des Eies führt. In-vivo-Experimente waren nicht sehr aufschlußreich, nicht zuletzt deshalb, weil der Nachweis einer Wirkung ziemlich schwierig ist. Eliasson und Posse (16) fanden bei Messungen des Tubenwiderstandes mittels Gasinsufflation bei sieben Versuchspersonen nach intravaginaler Applikation von menschlicher Samenflüssigkeit nur bei drei Frauen eine Erhöhung des Widerstandes.

Der nichtschwängere Uterus. Die Erforschung der Prostaglandinwirkung auf das Myometrium erwies sich wegen unterschiedlicher Reaktionen verschiedener Tierspecies, verbunden mit einer Abhängigkeit der Wirkung vom jeweiligen sexuellen Hormonstand, als schwierig. Trotz einer Fülle verwirrender Ergebnisse kristallisierte sich beim Menschen schließlich ein zusammenhängendes Wirkungsbild heraus. Die Erkenntnisse stützen sich dabei primär auf In-vitro-Versuche am isolierten Muskelstreifen des Uterus (5, 7, 8).

Von den natürlicherweise vorkommenden Prostaglandinen wirken im allgemeinen diejenigen der E-Gruppe hemmend auf die spontane Motilität des nichtschwangeren menschlichen Myometriums, während die $F_{1\alpha}$ - und $F_{2\alpha}$ -Prostaglandine eine gegensätzliche Wirkung entfalten: Stimulation von Tonus und Amplitude der Kontraktionen. Diese beiden Wirkungen sind in ihrer Intensität abhängig vom Menstruationszyklus (5, 13, 52, 59).

Zur Zeit der Ovulation entwickeln die E-Prostaglandine die stärkste Hemmung auf das Myometrium, während die spastische Wirkung der F-Prostaglandine relativ schwach ist. Später im Zyklus nimmt die Ansprechbarkeit auf die Hemmwirkung der E-Prostaglandine langsam ab, und kurz vor und während der Menstruation reagiert der Uterus am stärksten auf die kontrahierende Wirkung der F-Prostaglandine. Die Reaktion der Zervixmuskulatur des nichtschwangeren Uterus auf Prostaglandine wurde von Najak und Mitarbeitern (46) untersucht. Isolierte Zervixstreifen, die sich spontan, isotonisch und isometrisch meßbar kontrahierten, reagierten auf Prostaglandin E_2 mit einer Relaxation, die Wirkung auf Prostaglandin $F_{2\alpha}$ war variabel.

Die Zahl der In-vivo-Versuche über die Prostaglandinwirkung auf die Motilität des nichtschwangeren Uterus ist gering. Karlson (39) beobachtete nach Instillation von Samen in die Vagina eine Zunahme der Uterusmotilität mit gleichzeitiger Abnahme der Aktivität im Be-

reich der Zervix. Eliasson und Posse (15) sahen nach Instillation von Prostaglandinen in die Vagina ebenfalls eine Zunahme der Uterusaktivität, wobei die Intensität der Wirkung eine gewisse Zyklusabhängigkeit zeigte.

Inwieweit Östrogene und Progesterone die Sensibilität der Uterusmuskulatur ändern können, ist bis jetzt noch nicht geklärt. In In-vitro-Versuchen konnten sowohl Progesteron als auch Östriol die Prostaglandin- E_1 -Wirkung auf die menschliche Uterusmuskulatur herabsetzen, allerdings in nicht physiologischen Konzentrationen. Ein weiterer Hinweis darauf, daß Sexualhormone die Uterussensibilität beeinflussen, ist die verminderte Ansprechbarkeit des Uterus auf Prostaglandine in der Menopause (5, 7).

Während die E-Prostaglandine in der menschlichen Samenflüssigkeit quantitativ dominieren, werden im menschlichen Endometrium und im Menstrualblut neben E_2 - vorwiegend $F_{2\alpha}$ -Prostaglandine angetroffen (12, 52). Wie Pickles und Mitarbeiter (52) zeigen konnten, nimmt im Endometrium die Produktion der Prostaglandine von der proliferativen Phase zur sekretorischen Phase zu. Im Menstruationsblut erreicht der Gehalt an $F_{2\alpha}$ ein Maximum und ist etwa zehnmal größer als im sekretorischen Endometrium. Die Autoren nehmen an, daß entweder eine erhöhte Bildung kurz vor oder während der Menstruation stattfindet oder aber der Abbau während dieser Zeit herabgesetzt ist.

Ob die Prostaglandine im Zyklus der Frau eine physiologische Funktion ausüben, ist bis jetzt nicht sicher. Das Vorkommen der Prostaglandine im Endometrium sowie ihre Freisetzung bei der Menstruation könnten für eine Beteiligung am Menstruationsmechanismus sprechen. Als eine Dysfunktion dieses Mechanismus könnte weiterhin die primäre Dysmenorrhoe betrachtet werden. Es ist schon lange bekannt, daß die Dysmenorrhoe mit erhöhter Frequenz und Amplitude uteriner Kontraktionen einhergeht. Diese Hyperaktivität ist nicht nur auf das Myometrium beschränkt, sondern wird auch in anderen muskulösen Organen beobachtet (23, 43). Pickles und Mitarbeiter (52) konnten feststellen, daß die primäre Dysmenorrhoe mit einer erhöhten Prostaglandin-F-Produktion verbunden ist und somit vermehrt spasmogene Substanzen gebildet werden. Die Annahme, daß Prostaglandin-F-Überproduktion die Ursache der primären Dysmenorrhoe ist, wird unterstützt durch das Ergebnis (50), daß im Menstruationsblut ovulatorischer Zyklen mehr $F_{2\alpha}$ -Prostaglandin gefunden wurde als in dem anovulatorischer Zyklen. Eine erhöhte Resorption der F-Prostaglandine, bedingt durch verzögerte Menstruationsblutausscheidung (nach dyskoordinierter Aktivität von Funduskontraktion und isthmischer Entspannung), könnte ebenfalls als Ursache für dysmenorrhoeische Beschwerden in Frage kommen. Ein solcher Mechanismus könnte in diesen Fällen vorliegen, in denen eine Dilatation der Zervix die Beschwerden beseitigt.

Eine weitere Frage ist die Rolle, die die Prostaglandine beim Befruchtungsvorgang spielen. Da keine direkte Wirkung der im menschlichen Samen vorkommenden

Prostaglandine auf die männlichen Geschlechtsdrüsen festgestellt wurde, wird vielfach angenommen, daß sie lediglich eine Wirkung auf den weiblichen Genitaltrakt ausüben. Es ist denkbar, daß sie nach Absorption durch die Vagina die Uterusaktivität beeinflussen und dadurch am passiven Transport der Spermien beteiligt sind. Experimente bei Tieren und Menschen zeigten, daß Spermien den Ort der Befruchtung hauptsächlich durch passiven Transport erreichen, sehr wahrscheinlich unter dem Einfluß uterotubaler Kontraktionen (44, 45). Pickles (51) nimmt an, daß bei einer Entspannung des Uterus, hervorgerufen durch Prostaglandin E, der Samen in das Uterusinnere angesaugt wird. Die erhöhte Sensibilität der Uterusmuskulatur auf die entspannende E-Wirkung während der Ovulation spricht für diese Vorstellung. Untersuchungen von Moghissi (45) widersprechen jedoch dieser Auffassung, da der zervikale Schleimpfropf einer solchen Saugwirkung im Wege steht.

Der schwangere Uterus. Die Wirkung der Prostaglandine auf den schwangeren Uterus ist wesentlich einheitlicher als auf den nichtschwangeren. So reagiert die Uterusmuskulatur in jedem Stadium der Schwangerschaft sowohl auf die E- als auch auf die F-Prostaglandine mit Kontraktionen. Es gibt dabei Unterschiede in der Ansprechbarkeit der Uterusregionen: Die Sensibilität auf Prostaglandine ist im Bereich des Fundus bzw. im oberen Uterinsegment hoch, das untere Segment verhält sich dagegen weitgehend inaktiv (21). Diese in vitro durchgeführten Versuche erhielten ihre Bestätigung durch zahlreiche In-vivo-Versuche.

Bereits die ersten Ergebnisse über die Wirkung der Prostaglandine auf den schwangeren Uterus ließen die Frage nach der therapeutischen Anwendbarkeit und der physiologischen Funktion der Prostaglandine in der Schwangerschaft aufkommen. Die Tatsache, daß mit einer im Organismus selbst produzierten Substanz Wehen zu erzeugen sind, führte zu intensiven Untersuchungen über das Vorkommen von Prostaglandinen im schwangeren Uterus, in den mütterlichen wie auch in den fetalen Anteilen.

Amnionflüssigkeit. Karim und Devlin (31) fanden im Fruchtwasser sowohl zur Zeit normaler Wehentätigkeit am Termin als auch beim spontanen Abort vier Prostaglandine: E₁, E₂, F₁ und F₂. An Konzentration überwogen die F-Prostaglandine. Im Fruchtwasser von Frauen ohne Wehen und vor dem Termin waren entweder keine oder nur geringe Mengen E₁ oder E₂ nachzuweisen. Der Prostaglandingehalt der Amnionflüssigkeit scheint demnach in gewisser Beziehung zur Wehentätigkeit zu stehen oder von ihr abzuhängen.

Mütterliches Blut. Ein dem Fruchtwasserbefund analoges Ergebnis fand Karim im mütterlichen venösen Blut (29). Außerhalb der Wehentätigkeit war bei Schwangeren kein Prostaglandin im Blut nachzuweisen, bei Wehentätigkeit jedoch wurde F_{2α} gefunden. Karim stellte weiterhin fest, daß eine enge Korrelation zwischen einzelner Wehe und Blutgehalt an F_{2α} besteht: Kurz vor und während der Wehe war der F_{2α}-Gehalt am höch-

sten, in der Wehenpause sank er auf nicht meßbare Beträge zurück. Beim Vergleich der einzelnen Wehenstadien wurde trotz großer Streuungen im allgemeinen im zweiten Stadium die höchste F_{2α}-Konzentration gemessen. Diese Resultate lassen auf eine physiologische Rolle des Prostaglandins F_{2α} bei der Wehentätigkeit schließen. Es ist jedoch nicht möglich, Aussagen darüber zu machen, ob die Anwesenheit von F_{2α} im Blut während der Wehe als Folge der Wehentätigkeit anzusehen ist oder ob ein Kausalzusammenhang zwischen F_{2α}-Ausschüttung und Wehe besteht.

Decidua. Als Quelle für die Prostaglandine sowohl im Fruchtwasser als auch im Blut kann die Decidua angesehen werden (31). Decidua von Schwangeren vor dem Termin und ohne Wehen enthielt lediglich E₁-Prostaglandine in einer Konzentration, die etwa 10- bis 30mal höher war als in der Amnionflüssigkeit. In der Decidua von Schwangeren mit Wehen ließen sich jedoch die bereits im Fruchtwasser bei Wehen gefundenen vier Prostaglandine E₁, E₂, F_{1α} und F_{2α} nachweisen. Aus In-vitro-Versuchen ist außerdem bekannt, daß die menschliche Decidua in der Lage ist, Prostaglandine aus Vorstufen zu bilden (47).

Nabelschnur. Prostaglandine wurden in der Nabelschnur normal ausgetragener Feten gefunden. Es handelte sich um die vier Prostaglandine E₁, E₂, F_{1α} und F_{2α}, die in den Blutgefäßen lokalisiert waren (28). In den großen Placentagefäßen konnten diese vier Prostaglandine ebenfalls nachgewiesen werden. Versuche zur Aufklärung ihrer Wirkung zeigten an der isolierten Nabelschnurarterie, daß E₂, F_{1α} und F_{2α} konstringierend, E₁ dagegen dilatierend wirkte (27). In der Zusammensetzung, in der die vier Prostaglandine in den Gefäßen vorgefunden wurden, waren nur Konstriktionen auszulösen. Nabelschnurarterien von unreifen Feten zeigten im allgemeinen keinerlei Reaktion.

Über die Funktion der Prostaglandine in den Nabelschnur- und Placentagefäßen kann noch nicht viel ausgesagt werden. Seitdem kürzlich Nervenfasern in der menschlichen Nabelschnur nachgewiesen werden konnten (24), ist es denkbar, daß eine Freisetzung der Prostaglandine durch nervöse Stimuli während der Geburt erfolgen kann.

Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf fetales Blut am Termin, auf Placentaextrakte und auf Neugeborenenurin. Prostaglandine konnten darin nicht nachgewiesen werden (35).

Therapeutische Anwendung

Untersuchungen über die therapeutische Anwendbarkeit der Prostaglandine konzentrierten sich bisher hauptsächlich auf das Gebiet der Frauenheilkunde, und zwar speziell auf die Geburtshilfe.

So wurden in In-vivo-Versuchen die bereits in vitro beobachtete oxytocische Prostaglandinwirkung auf Spezifität und Nebenwirkungen hin untersucht und mit der Wirkung von gebräuchlichen Medikamenten verglichen.

Bergström und Mitarbeiter (3, 4) fanden, daß Prostaglandin-Infusionen in höherer Dosierung Blutdruckabfall, erhöhte Herzfrequenz, Kopfschmerzen und Abdominalkrämpfe hervorrufen können. In den In-vivo-Versuchen wurden deshalb die Dosierungen so gewählt, daß sie unterhalb dieser toxisch wirkenden Dosen lagen. Karim und Mitarbeiter (36) hatten bei Versuchen zur Klärung der Toxizität von $F_{2\alpha}$ bei Dosierungen, die 40-mal größer waren als die zur Induktion von Wehen verwendeten, keine Änderungen von Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung beobachtet.

Erste Versuche bestätigten bereits, daß die oxytocische Wirkung in vivo mit kleinen, nicht toxischen Dosen auszulösen war. Bygdeman und Mitarbeiter (10) testeten die Wirkung von kurzdauernden Infusionen von E_1 und E_2 bei neun Frauen im zweiten Drittel der Schwangerschaft und bei acht Frauen am Termin. Beide Prostaglandine stimulierten den Uterus gleich stark, wie aus Messungen des intraamniotischen Druckes hervorging. Der Uterus reagierte empfindlicher bei Frauen im zweiten Drittel der Schwangerschaft als am Termin. Als Schwellendosis zur Auslösung von Kontraktionen fanden sie für die Schwangerschaftsmitte eine Dosis von 2–4 μg pro min und für das Ende 4–8 $\mu\text{g}/\text{min}$. Die Wirkung am Uterus der Mittschwangerschaft war charakterisiert durch einen Anstieg des Basaltonus mit unregelmäßigen Kontraktionen, am Ende der Schwangerschaft bestand der Effekt mehr in der Auslösung wehenartiger Kontraktionen, jedoch häufig verbunden mit einer unphysiologischen Tonuserhöhung.

Dieselbe schwedische Arbeitsgruppe (63) testete die Wirkung verschiedener Applikationsarten von Prostaglandin E_1 auf den menschlichen Uterus der Mittschwangerschaft. Sie fand, daß intraamniotische und intravaginale Verabreichung selbst von hohen Dosen, im Gegensatz zu intravenösen und intramuskulären Injektionen, keinerlei Wirkung auf den Uterus ausübte. Als Schwellendosis wurde von ihnen für die intravenöse Injektion eine Dosis von 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ angegeben. Bei Überschreitung von 50 μg wurden als Nebenerscheinungen Übelkeit und Tachykardien, jedoch keine anhaltenden Blutdruckveränderungen beobachtet. Die Wirkung auf den Uterus trat im Gegensatz zu den Infusionen sofort ein und hielt lange an.

Ferner wurde die Wirkung der F-Prostaglandine mit derjenigen der E-Reihe verglichen (9). Dosen derselben Größenordnung wie die Schwellendosis von E_1 und E_2 zeigten keinerlei Effekt; erst nach erheblichen Dosissteigerungen war ein Einfluß auf die Uterusmotilität zu verzeichnen. Das Wirkungsbild war dann jedoch genau dasselbe wie dasjenige der E-Prostaglandine. Als Schwellendosis für Prostaglandin $F_{1\alpha}$ fanden sie eine Dosis von 200–500 μg und für Prostaglandin $F_{2\alpha}$ von 100 μg .

Weheneinleitung

Im Jahre 1968 unternahmen Karim und Mitarbeiter (38) bei zehn schwangeren Frauen in der 34. bis 44. Schwangerschaftswoche den Versuch, eine therapeutische We-

heneinleitung durchzuführen. Die Indikationen zur Weheneinleitung waren klinischer Art und bestanden außer bei zwei Fällen von intrauterinem Fruchttod hauptsächlich in Übertragungen. Da Karim in vorausgegangenen Arbeiten nachweisen konnte, daß Prostaglandin $F_{2\alpha}$ normalerweise während der Wehen im mütterlichen Blut erscheint, wählten die Autoren zur Weheninduzierung $F_{2\alpha}$. Es wurden Infusionen in einer Dosierung von 0,025 bis 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ gegeben. Nach einer Latenzperiode von etwa 20 Minuten traten in allen Fällen Uteruskontraktionen auf, die in ihrer Form normalen Wehen entsprachen. Der Ruhetonus zwischen den einzelnen Wehen wurde nicht erhöht. Die Infusionen wurden so lange fortgesetzt, bis starke regelmäßige Wehen eingetreten waren und der Muttermund auf 5–6 cm dilatiert war. Nach anschließend normalem Geburtsverlauf wurden lebensfrische Kinder geboren. Die durchschnittliche Infusionszeit betrug 3 Stunden und 40 Minuten, die Zeitspanne zwischen Einleitung und Geburt 6 Stunden und 40 Minuten. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Eine Bestätigung dieser anfänglichen Erfolge brachten weitere Untersuchungen bei einer größeren Zahl von Frauen (37). So führte die Weheneinleitung mit $F_{2\alpha}$ bei 29 von 35 Schwangeren nach einmaliger Infusion und in drei Fällen nach Wiederholung der Infusion zum gewünschten Erfolg.

Karim und Mitarbeiter (34) prüften auch die weheninduzierende Wirkung von Prostaglandin E_2 . Die Versuche erstreckten sich auf 50 Schwangere der 34. bis 44. Schwangerschaftswoche. Prostaglandin E_2 wurde ebenfalls in kontinuierlicher Infusion verabreicht, allerdings in geringerer Dosis (0,005–0,01 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$). Das Wirkungsbild war im allgemeinen dasselbe wie bei Prostaglandin $F_{2\alpha}$: Nach einer Latenzperiode von etwa 15 Minuten setzten unregelmäßige Kontraktionen ein, die mit der Fortdauer der Infusion in regelmäßige, starke Wehen übergingen. Längere unphysiologische Tonuserhöhungen wurden nicht beobachtet. Bei 46 von 50 Frauen war die Einleitung nach einmaliger Infusion erfolgreich und führte zur Vaginalentbindung. Nur in zwei Fällen mußte die Infusion am nächsten Tag wiederholt werden. In einem Fall von »fetal distress« und einem Fall von Disproportion zwischen Kopf und Becken wurde die Geburt durch Sectio beendet. Bei den 48 vaginal entbundenen Frauen betrug die durchschnittliche Infusionszeit $5\frac{1}{2}$ Stunden, die Zeitspanne zwischen Infusion und Geburt 10 Stunden. Ernste Nebenwirkungen wurden weder bei der Mutter noch beim Kind beobachtet. Speziell in Fällen, in denen der Kopf noch beweglich und nicht ins Becken eingetreten und die Zervix unreif war, somit bei einer sehr ungünstigen Voraussetzung für eine Weheneinleitung, waren mit Prostaglandin E_2 gute Resultate zu erzielen.

Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erfolgte auch von anderer Seite. Embrey (19) verwandte zur Geburtseinleitung, nach anfänglichen Versuchen mit den Prostaglandinen F_1 , F_2 , E_1 und E_2 (18), wegen der höheren Wirksamkeit nur noch die Prostaglandine E_1 und E_2 .

Bei 23 von 25 Schwangeren am Schwangerschaftsende konnte er mit Prostaglandin-Infusionen ein positives Resultat erzielen. Er empfiehlt Infusionen von 0,5–2 µg pro min als sichere Methode zur Weheneinleitung ohne unerwünschte Nebenwirkungen für Mutter und Kind.

Beazley und Mitarbeiter (2) berichteten über Erfahrungen mit Prostaglandin E₂ bei 40 Patienten in der 29. bis 42. Schwangerschaftswoche. Sie verwandten Infusionen von etwa 0,005–0,01 µg/kg · min, die bei Bedarf auf das Vierfache gesteigert wurden. Die Weheneinleitung war bei 37 Patienten erfolgreich, in drei Fällen mußte wegen nur schwacher oder ungenügender Wirkung die Geburt durch Sectio beendet werden. Nach Ansicht der Autoren ist die zur Auslösung von Wehen erforderliche Dosis höher als diejenige zur Aufrechterhaltung der Wehen.

Bygdeman und Mitarbeiter (11) verglichen bei Weheneinleitungen die Kontraktionen, die durch Prostaglandine ausgelöst wurden, mit denjenigen, die durch Oxytocin induziert wurden. Sie stellten dabei fest, daß mit Oxytocin mehr koordinierte Kontraktionszyklen erzielt wurden. Als weiterer Unterschied wurde von ihnen hervorgehoben, daß die Sensibilität des Uterus auf Prostaglandine weitgehend unabhängig vom Stadium der Schwangerschaft ist, während der Uterus im frühen Stadium der Schwangerschaft auf Oxytocin kaum anspricht.

Nach Untersuchungen von Roberts und Mitarbeitern (53) hat Prostaglandin gegenüber Oxytocin den Vorteil, keine antidiuretische Wirkung zu entfalten. Bei Einleitungsversuchen mit gleichzeitig induzierter Wasserdiurese hatten sie die Wirkung von Oxytocin- und Prostaglandin-F_{2α}-Infusionen verglichen und nur bei Oxytocin Wasserretentionen beobachtet. Sie schlossen daraus, daß die Prostaglandine bei der Weheneinleitung Schwangerer mit Präeklampsie sowie mit Nieren- oder Herzerkrankungen dem Oxytocin vorzuziehen sind.

Therapeutischer Abort

Ein weiteres therapeutisches Wirkungsfeld für die Prostaglandine eröffnet sich in der Anwendung ihrer wehenauslösenden Eigenschaften zur Einleitung therapeutischer Aborte. Obwohl die bis jetzt durchgeführten Untersuchungen sich nur auf eine geringe Anzahl von Patienten beschränken, haben die Resultate gezeigt, daß die Verwendung von Prostaglandinen zur Unterbrechung einer Schwangerschaft im ersten und zweiten Trimester ein einfaches und sicheres Verfahren darstellt.

Bei ersten Versuchen mit den Prostaglandinen E₁ und F_{2α} wurden von Roth-Brandel und Mitarbeitern (54) bereits positive Resultate erzielt. Obwohl die Erfolgsquote noch gering war – von elf Frauen hatten nur drei abortiert –, meinen die Autoren, daß bei genügend langen Infusionen mit ausreichender Dosierung in den meisten Fällen eine Ausstoßung der Frucht zu erreichen sei. Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen seien durch individuelle Dosierungen zu vermeiden. Außerdem sei Prostaglandin F_{2α} den E-Prostaglandinen vorzuziehen, da es weniger Nebeneffekte erzeuge.

Im folgenden wurden daher F_{2α}-Infusionen entsprechend der Ansprechbarkeit des Uterus stufenweise erhöht, im allgemeinen mit 20 µg/min beginnend bis zu einem Maximalwert von 360 µg/min (61). Die Infusionsdauer betrug 7 Stunden; trat bis dahin der Abort nicht ein, wurde die Infusion am nächsten Tag wiederholt. Das Wirkungsbild bestand in einer anfänglichen Tonuserhöhung, die später in wehenähnliche Kontraktionen überging. In frühen Stadien der Schwangerschaft, vor der achten Schwangerschaftswoche, kam es wenige Stunden nach Beginn der Infusion zu Blutungen. Eine Unterbrechung der Schwangerschaft wurde in jedem dieser Fälle bereits am ersten Tag erreicht. Von den zwölf Frauen hatten insgesamt zehn abortiert.

Karim und Filshie (32) benutzten anfangs ebenfalls F_{2α}-Infusionen zur Induktion therapeutischer Aborte. Es handelte sich um Dauerinfusionen mit 50 µg/min. Von 15 Schwangeren der 9. bis 22. Schwangerschaftswoche abortierten 14. Auch hier wurden als Nebenerscheinungen Diarrhoe und Erbrechen beobachtet, die jedoch gut auf symptomatische Behandlung ansprachen. Wie die Autoren bemerkten, scheint es sich bei diesen hohen Prostaglandindosen oft nicht mehr um eine selektive Wirkung des Prostaglandins auf den Uterus zu handeln; auch der Gastrointestinaltrakt wird in Mitleidenschaft gezogen.

Später berichteten Karim und Filshie (33) über Erfahrungen mit Prostaglandin E₂ bei 52 Schwangeren. Mit Dauerinfusionen in der Dosierung von 5 µg/min gelang es ihnen, bei 50 Patientinnen den Abort einzuleiten. Als Nebeneffekte wurden ebenfalls Erbrechen und Diarrhoe gesehen. Die Autoren hoben jedoch hervor, daß E₂ wesentlich weniger Nebenwirkungen erzeuge als F_{2α}. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu den Erfahrungen von Roth-Brandel und Mitarbeitern (54), die, wie bereits erwähnt, Prostaglandin F_{2α} den Vorzug gaben.

Embrey (20) berichtete über Versuche bei elf Patientinnen mit Prostaglandin-E-Infusionen im Dosisbereich, in dem er Geburtseinleitungen am Termin durchgeführt hatte. Bei dieser Dosierung wurden zwar längere Infusionszeiten nötig, dafür aber keine unerwünschten Nebenwirkungen gesehen. In neun von elf Fällen war der Versuch der therapeutischen Schwangerschaftsunterbrechung erfolgreich.

Wiqvist und Bygdeman (62) wandten Prostaglandine zur Interruptio auch lokal an. Sie instillierten Prostaglandin F_{2α} oder E₂ mittels eines dünnen Polyäthylenkatheters via Zervix zwischen Eihäute und Uteruswand. Im Vergleich mit der Infusionstherapie brachte die lokale Anwendung folgende Vorteile: Zur Aborteinleitung war nur etwa ein Zehntel der bei Infusionen verwandten Dosis erforderlich. Generalisierte Nebenwirkungen traten nicht auf, so daß die Patientin weniger Überwachung benötigte. Außerdem war der Einleitungsversuch in jedem Falle (n = 12) erfolgreich.

Intrauteriner Fruchttod

Ein weiteres Anwendungsgebiet für die Prostaglandine ergibt sich in der Behandlung von »missed abortion«

und »missed labour«. Karim (30) berichtete über Versuche bei sechs Fällen von »missed abortion« (Absterben der Frucht im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft) und bei 15 Fällen von »missed labour« (intrauteriner Fruchttod im letzten Schwangerschaftsdrittel). In allen Fällen war die Frucht bereits seit mindestens vier Wochen abgestorben und im Uterus retiniert. Die Behandlung bestand aus Prostaglandin- E_2 -Infusionen, bei »missed abortion« von 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ und bei »missed labour« von 0,5 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Bei »missed abortion« wurde das bereits bekannte Wirkungsbild, anfängliche Basaltonuserhöhung mit nachfolgenden rhythmischen Kontraktionen, beobachtet. In allen sechs Fällen führte die Behandlung zur Ausstoßung der Frucht.

Bei den »missed labour«-Fällen, die wie normale Geburtseinleitungen behandelt wurden, war in sieben Fällen eine Steigerung der Dosis auf das Doppelte bis Vierfache des Ausgangswertes nötig, um Wehen zu erzeugen. In 14 Fällen wurde eine Ausstoßung der Frucht erreicht. Der eine Versager war nicht auf schlechte Wehentätigkeit, sondern auf ein Nichteröffnen der Zervix zurückzuführen. Der Blutverlust war in allen Fällen minimal. Nebenwirkungen wie Erbrechen traten nur in zwei Fällen, bei »missed abortion«, auf.

Literatur

- (1) Asplund, J.: Some preliminary experiments in connection with the effect of prostaglandin on the uterus and tube in vivo. *Acta physiol. scand.* 13 (1947), 109.
- (2) Beazley, M., C. J. Dewhurst, A. Gillespie: The induction of labour with prostaglandin E_2 . *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 77 (1970), 193.
- (3) Bergström, S., L. A. Carlson, L. G. Ekelund, L. Orö: Cardiovascular and metabolic response to infusions of prostaglandin E_1 and to simultaneous infusions of noradrenaline and prostaglandin E_1 in man. *Acta physiol. scand.* 64 (1965), 332.
- (4) Bergström, S., H. Dunér, U. S. von Euler, B. Pernow, J. Sjövall: Observations on the effects of infusions of prostaglandin E in man. *Acta physiol. scand.* 45 (1959), 145.
- (5) Bygdeman, M.: The effect of different prostaglandins on the human myometrium in vitro. *Acta physiol. scand. Suppl.* 242, 63 (1964), 1.
- (6) Bygdeman, M.: Prostaglandins in human seminal fluid and their correlation to fertility. *Int. J. Fertil.* 14 (1969), 228.
- (7) Bygdeman, M., R. Eliasson: The effect of prostaglandin from human seminal fluid on the motility of the non-pregnant human uterus in vitro. *Acta physiol. scand.* 59 (1963), 43.
- (8) Bygdeman, M., M. Hamberg: The effect of eight new prostaglandins on human myometrium. *Acta physiol. scand.* 69 (1967), 320.
- (9) Bygdeman, M., S. U. Kwon, T. Mukherjee, U. Roth-Brandel, N. Wiquist: The effect of the prostaglandin F compounds on the contractility of the pregnant human uterus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 106 (1970), 567.
- (10) Bygdeman, M., S. U. Kwon, T. Mukherjee, N. Wiquist: Effect of intravenous infusion of prostaglandin E_1 and E_2 on motility of the pregnant human uterus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102 (1968), 317.
- (11) Bygdeman, M., U. Roth-Brandel, N. Wiquist: Induction of labour by intravenous infusion of prostaglandin. Nr. 150 of Abstracts of 6th World Congress of Gynaecology and Obstetrics, April 1970.
- (12) Eglinton, G., R. A. Raphael, G. N. Smith, W. J. Hall, V. R. Pickles: The isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid. *Nature (Lond.)* 200 (1963), 960, 993.
- (13) Eliasson, R.: Prostaglandin properties, actions and significance. *Biochem. Pharmacol.* 12 (1963), 405.
- (14) Eliasson, R., R. N. Murdoch, I. G. White: The metabolism of human spermatozoa in the presence of prostaglandin E_1 . *Acta physiol. scand.* 73 (1968), 379.
- (15) Eliasson, R., N. Posse: The effect of prostaglandin on the non-pregnant human uterus in vivo. *Acta obstet. gynec. scand.* 39 (1960), 112.
- (16) Eliasson, R., N. Posse: Rubin's test before and after intravaginal application of prostaglandin. *Int. J. Fertil.* 10 (1965), 373.
- (17) Eliasson, R., P. L. Risley: Potentiated response of isolated seminal vesicles to catecholamines and acetylcholine in the presence of PGE_1 . *Acta physiol. scand.* 67 (1966), 253.
- (18) Embrey, M. P.: The effect of prostaglandins on the human pregnant uterus. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 76 (1969), 783.
- (19) Embrey, M. P.: Induction of labour with prostaglandins E_1 and E_2 . *Brit. med. J.* 1970/2, 256.
- (20) Embrey, M. P.: Induction of abortion by prostaglandins E_1 and E_2 . *Brit. med. J.* 1970/2, 258.
- (21) Embrey, M. P., D. L. Morrison: The effect of prostaglandins on human pregnant myometrium in vitro. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 75 (1968), 829.
- (22) von Euler, U. S., S. Hammerström: Über das Vorkommen des Prostaglandins in Tierorganen. *Skand. Arch. Physiol.* 77 (1937), 96.
- (23) Fochem, K.: Über den Einfluß der Menstruation auf die Motilität des Magens. *Med. Klin.* 50 (1955), 2088.
- (24) Fox, H., H. N. Jacobson: Innervation of the human umbilical cord and umbilical vessel. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 103 (1969), 384.
- (25) Hawkins, D. F.: Relevance of prostaglandins to problems of human subfertility. In: Ramwell, P. W., J. E. Shaw (Hrsg.): Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology (New York 1968).
- (26) Hawkins, D. F., A. H. Labrum: Semen prostaglandin levels in fifty patients attending a fertility clinic. *J. Reprod. Fertil.* 2 (1961), 1.
- (27) Hillier, K., S. M. M. Karim: Effects of prostaglandins E_1 , E_2 , $\text{F}_{1\alpha}$, $\text{F}_{2\alpha}$ on isolated human umbilical and placental blood vessels. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 75 (1968), 667.
- (28) Karim, S. M. M.: The identification of prostaglandins in human umbilical cord. *Brit. J. Pharmacol.* 29 (1967), 230.
- (29) Karim, S. M. M.: Appearance of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ in human blood during labour. *Brit. med. J.* 1968/4, 618.
- (30) Karim, S. M. M.: Use of prostaglandin E_2 in the management of missed abortion, missed labour and hydatidiform mole. *Brit. med. J.* 1970/3, 196.
- (31) Karim, S. M. M., J. Devlin: Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 74 (1967), 230.
- (32) Karim, S. M. M., G. M. Filshie: Therapeutic abortion using prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. *Lancet* 1970/1, 157.
- (33) Karim, S. M. M., G. M. Filshie: Use of prostaglandin E_2 for therapeutic abortion. *Brit. med. J.* 1970/3, 198.
- (34) Karim, S. M. M., K. Hillier, R. R. Trussell, R. C. Patel, S. Tamusange: Induction of labour with prostaglandin E_2 . *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 77 (1970), 200.
- (35) Karim, S. M. M., M. Sandler, E. D. Williams: Distribution of prostaglandins in human tissues. *Brit. J. Pharmacol.* 31 (1967), 340.
- (36) Karim, S. M. M., K. Somers, K. Hillier: Cardiovascular actions of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ infusion in man. *Europ. J. Pharmacol.* 5 (1969), 117.
- (37) Karim, S. M. M., R. R. Trussell, K. Hillier, R. C. Patel: Induction of labour with prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 76 (1969), 769.
- (38) Karim, S. M. M., R. R. Trussell, R. C. Patel, K. Hillier: Response of pregnant human uterus to prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -induction of labour. *Brit. med. J.* 1968/4, 621.
- (39) Karlson, S.: The influence of seminal fluid on the motility of the nonpregnant human uterus. *Acta obstet. gynec. scand.* 38 (1959), 503.
- (40) Kirton, K. T., B. B. Pharriss, A. D. Forbes: Luteolytic effects of prostaglandin F_2 in primates. Program 135th Meeting Amer. Ass. Advanc. Sci. (Dallas 1968), S. 248; zitiert in *J. Amer. med. Ass.* 207 (1969), 481.
- (41) Lindner, H. R., M. C. Shelesnyak: Effect of ergocornine on ovarian synthesis of progesterone and 20 α -hydroxy-pregn-4-en-3-one in the pseudopregnant rat. *Acta endocr. (Kbh.)* 56 (1967), 27.
- (42) Lindner, H. R., A. Zmigrod: Microdeterminations of progesterin in rat ovaries: progesterone and 20 α -hydroxy-pregn-4-en-3-one content during proestrus, oestrus and the pseudopregnancy. *Acta endocr. (Kbh.)* 56 (1967), 16.
- (43) McCance, R. A., V. R. Pickles: Cyclical variations in intestinal activity in women. *J. Endocr.* 20 (1960), 27.
- (44) Moghissi, K. S.: Human and bovine sperm migration. *Fertil. and Steril.* 19 (1968), 118.
- (45) Moghissi, K. S.: Sperm migration in the human female genital tract. *J. Reproduct. Med.* 3 (1969), 156.
- (46) Najak, Z., K. Hillier, S. M. M. Karim: The action of prostaglandins on the human isolated non-pregnant cervix. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 77 (1970), 701.
- (47) Nugteren, D. H., R. K. Beerthuis, D. A. van Dorp: The enzymic conversion of all-cis-8,11,14-eicosatrienoic acid into prostaglandin E_1 . *Rec. Trav. Chem.* 85 (1966), 405.
- (48) Pharriss, B. B., L. J. Wyngarden: The effect of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 130 (1969), 92.
- (49) Pharriss, B. B., L. J. Wyngarden, G. D. Gutknecht: Biological interactions between prostaglandins and luteotropins in the rat. In: Rosenberg Geron, X. (Hrsg.): Gonadotropins (Los Altos, Calif. 1968), S. 121.
- (50) Pickles, V. R.: Prostaglandins in the human endometrium. *Int. J. Fertil.* 12 (1967), 335.
- (51) Pickles, V. R.: Uterine suction during orgasm. *Brit. med. J.* 1967/1, 427.
- (52) Pickles, V. R., W. J. Hall, F. A. Best, G. N. Smith: Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 72 (1965), 185.
- (53) Roberts, G., A. Anderson, J. McGarry, A. C. Turnbull: Absence of antidiuresis during administration of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. *Brit. med. J.* 1970/2, 152.
- (54) Roth-Brandel, U., M. Bygdeman, N. Wiquist, S. Bergström: Prostaglandins for induction of therapeutic abortion. *Lancet* 1970/1, 190.
- (55) Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, L. Lindgren, G. Ryden: In vitro effects of prostaglandin on different parts of the human Fallopian tube. *Nature (Lond.)* 193 (1962), 781.
- (56) Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, G. Ryden: The effect of prostaglandin E_1 on the human uterus and the Fallopian tubes in vitro. *Acta obstet. gynec. scand.* 42 (1963), 269.
- (57) Sandberg, F., A. Ingelman-Sundberg, G. Ryden: The effect of prostaglandin E_2 and E_3 on the human uterus and Fallopian tubes in vitro. *Acta obstet. gynec. scand.* 43 (1964), 95.