

Prostaglandine

Gustav Kuschinsky

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz

In den dreißiger Jahren beschrieben unabhängig voneinander U. S. von Euler und M. W. Goldblatt eine Reihe bemerkenswerter Wirkungen von menschlicher Samenflüssigkeit sowie von Sekreten aus Prostata und Samenblase auf Blutdruck und glatte Muskeln. Euler extrahierte aus Prostata und Samenblase die aktive Substanz, deren Wirkungen sich eindeutig von denen anderer in Geweben gefundener Stoffe unterschied.

Diese Substanz wurde Prostaglandin genannt. Der Name wurde auch später beibehalten, obgleich der wesentliche Teil des Prostaglandins der menschlichen Samenflüssigkeit nicht aus der Prostata, sondern aus den Samenblasen herrührt. Als S. Bergström und Mitarbeiter 1960 und in den darauffolgenden Jahren die chemische Konstitution aufklärten, stellte sich heraus, daß es nicht nur ein Prostaglandin, sondern eine ganze Familie von Prostaglandinen gibt, die untereinander nahe verwandt sind.

Sie werden im Gewebe auf enzymatischem Wege aus Fettsäurevorstufen synthetisiert, sind aber auch der In-vitro-Synthese zugänglich.

Vorkommen von Prostaglandinen

Es zeigte sich bald, daß Vertreter dieser Substanzgruppe nicht nur in Samenblasen und Prostata vorhanden sind, sondern in fast allen untersuchten Organen gefunden werden konnten, zum Beispiel im gesamten Magen-Darm-Kanal, in den parenchymatösen Organen, in allen

Teilen des zentralen und peripheren Nervensystems, in Uterus, Fruchtwasser und Menstrualblut. Die gefundenen Mengen sind oft sehr gering. Ihr Nachweis gelingt nur deshalb, weil die Substanzen hochaktiv sind. Am isolierten Kaninchendarm oder am isolierten Magenfundus der Ratte etwa, können mit Hilfe biologischer Tests bereits Mengen von zwei bis fünf Nanogramm (1 Nanogramm = 0,001 Mikrogramm) extrahiert werden.

Nomenklatur

Die einzelnen Vertreter der Prostaglandin-Familie unterscheiden sich chemisch nur wenig voneinander. Trotzdem sind die Wirkungen sehr verschieden.

► Mitunter hat ein Prostaglandin sogar den entgegengesetzten Effekt eines anderen.

Es ist also sehr wichtig, bei der Beurteilung und zukünftigen therapeutischen Verwendung der Substanzen die nähere Bezeichnung zu beachten.

► Bei den natürlich vorkommenden Prostaglandinen werden die vier Typen E, F, A und B unterschieden.

Diese wiederum haben teilweise noch einen Index, wie $F_2 \alpha$, der berücksichtigt werden muß, da erst dadurch die genaue chemische Konfiguration und auch die pharmakologische Wirkung umschrieben werden kann.

Die zunächst in menschlicher Samenflüssigkeit und in Sekreten aus Prostata und Samenblasen gefundenen Prostaglandine bilden eine ganze Familie von hochwirksamen Wirkstoffen, die wohl in allen Körperorganen aus Fettsäurevorstufen gebildet werden. Die Wirkung der einzelnen Prostaglandine ist verschieden; es lassen sich Wirkungen an Herz und Gefäßen, an Bronchien, Magen-Darm-Kanal und Uterus erzielen. Die wichtigste bisher auch therapeutisch erforschte Wirkung ist die Förderung der Uteruskontraktion. Durch intravenöse, intravaginale, intrauterine und sogar orale Zufuhr kann eine Geburt in Gang gebracht oder, bei höherer Dosierung, ein Abort ausgelöst werden. Auf die Beziehung der Prostaglandine zur Entzündung und die Wirkung von Antiphlogistika wird hingewiesen.

Pharmakologische Wirkungen

Herz und Gefäße

Experimentell sind die Wirkungen der verschiedenen Prostaglandine auf Herz und Gefäße unterschiedlich. Sie üben zunächst einen fördernden Effekt auf Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens aus.

Die Gefäße in verschiedenen Gebieten, vor allem auch in der Niere, werden erweitert, der periphere Gefäßwiderstand gesenkt. Diese Ergebnisse sind mit einigen Prostaglandinen, zum Beispiel Typ A_1 , A_2 und E_1 auch beim Menschen erhoben worden. Die Substanzen müssen allerdings als Dauerinfusion zugeführt werden, da sie sehr schnell zerstört werden. Im Gegensatz zur intraarteriellen Applikation wird bei intravenöser Zufuhr der Effekt eingeschränkt, weil die Lun-

ge einen beträchtlichen Teil der Prostaglandine zerstört. Prostaglandin A wird allerdings langsamer durch die Lunge inaktiviert. Dieser Befund mag bedeutungsvoll sein, da aus dem Nierenmark ein antihypertensiv wirkendes Prostaglandin A₂ isoliert wurde, das vielleicht einmal therapeutisch wichtig werden könnte.

Bei lokaler Applikation auf die Nasenschleimhaut bewirken einige Prostaglandine eine starke Vasokonstriktion mit Abschwollen der Nasenschleimhaut. Die Wirkung ist absolut so stark wie bei Adrenalin, sie hält aber wesentlich länger an.

Bronchien und Asthma bronchiale

Untersuchungen an isolierten menschlichen Bronchien ergaben eine gute erschlaffende Wirkung von Prostaglandin E₁ und E₂, während Prostaglandin F_{2α} eine Kontraktion zur Folge hatte. Beim Menschen führt die Einatmung von Prostaglandin E₁ in Form eines Aerosols zu Hustenreiz, da es sich bei den Prostaglandinen um Säuren handelt. Für diese Art der Applikation ist also die Verwendung des Triäthionolsalzes von Prostaglandin E₁ nötig.

► Inhalation eines Aerosols von Prostaglandin E₁ führt dann bei den meisten Asthmatikern zu einer Erschlaffung der Bronchien.

Bei normalen Versuchspersonen war kein Effekt auf die Bronchialweite festzustellen. Diese Bronchialwirkung ist mit (absolut in Milligramm angeben) wesentlich niedrigeren Mengen von Prostaglandin E₁ zu erzielen als im Isoprenalin (Aludrin®).

► Den In-vitro-Ergebnissen entsprechend, kann die Einatmung von Prostaglandin F_{2α} beim Menschen einen Asthma-Anfall auslösen.

Magen-Darm-Kanal

Die Prostaglandine des E- und F-Typs führen zu Kontraktionen der Darmmuskulatur. Dabei handelt es sich um einen direkten Angriff. Nach Einnahme von zehn bis 40 Mikrogramm Prostaglandin E₁ pro Kilogramm Körpergewicht per os kann es beim Menschen zu einer Steigerung der Darmbewegungen, leichten Kolikschmerzen und Durchfällen kommen. Diese Durchfälle können nach höheren Dosen choleraartig sein.

► Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Tachykardie und Atemnot sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei der Anwendung der Prostaglandine zum Beispiel zur Einleitung des Aborts.

Uterus

Der hohe Gehalt an Prostaglandin in der menschlichen Samenflüssigkeit führt zu Überlegungen über seine physiologische Bedeutung.

► Nach intravaginaler Applikation von Prostaglandin E erschlafft der menschliche Uterus während der Ovulation, also der Zeit des Östrogenmaximums.

Der Eileiter wird durch Prostaglandin in Uterusnähe kontrahiert. Man vermutet, daß durch die Ruhigstellung des Uterus nach dem Koitus die Wanderung der Spermien erleichtert wird. Das Ei würde dann in Uterusnähe im Eileiter festhalten. So wäre die Chance der Befruchtung verbessert.

Gegen Ende des Zyklus und während der Menstruation wird der menschliche Uterus durch Prostaglandin E₂ und F_{2α} zur Kontraktion gebracht. Im Menstruationsblut fanden sich hohe Mengen von Prostaglandin F_{2α}.

► Der schwangere Uterus kontrahiert sich nach Applikation von Prostaglandinen.

Die durch Prostaglandine ausgelösten Kontraktionen sind häufig be-

sonders schmerzhaft. Die Zufuhr kann dabei auf vaginalem, intrauterinem, intravenösem oder oralem Wege erfolgen. In Anbetracht der leichten Zerstorbarkeit des Prostaglandins ist es verständlich, daß die Dosierung je nach Zufuhrweg stark differiert.

Prostaglandine zur Geburtseinleitung

Kontrollierte Untersuchungen ergaben, daß intravenöse Dauerinfusionen von Prostaglandin E₁, E₂ und F_{2α} zur Einleitung einer Geburt geeignet sind. Prostaglandin F_{2α} wird in seiner wehenanregenden Wirkung noch durch Prostaglandin E₂ übertroffen. Prostaglandin E₂ führt bei Schwangerschaften in der 35. bis 44. Woche nach zweistündlich wiederholten Gaben, sogar bei oraler Zufuhr, fast immer innerhalb von drei bis 20 Stunden zur Entleerung des Uterus.

Ob diese Ergebnisse besser sind als nach Oxytocin und ob die Gefahr des erhöhten Wehenpausentonus auszuschließen ist, muß noch abgewartet werden. Vorläufig liegt keine Veranlassung vor, bei der Einleitung der Geburt von Oxytocin als Grundlage abzugehen. Allerdings kann Prostaglandin die Oxytocinwirkung wesentlich verstärken.

Prostaglandine in der Volksmedizin

Nach den neuen Erkenntnissen ist damit zu rechnen, daß die Prostaglandinmenge eines Ejakulats nach oraler Zufuhr ausreichen könnte, die Wehen zu fördern. Bei manchen Eingeborenenstämmen bereitete der Medizinmann mit dem dazugehörigen Ritus ein Getränk, das er, mit männlichen Samen vermischt, der Gebärenden zu trinken gab.

Eine andere Erfahrung auf diesem Gebiet habe ich selbst gemacht. Als Student beziehungsweise Hauspraktikant der Universitätsfrauenklinik hatte ich in Berlin Gelegenheit, bei Hausgeburten ärztli-

Prostaglandine

che Eingriffe kennenzulernen. Bei diesen oft noch in alten Volksbräuchen verhafteten Menschen konnte es durchaus vorkommen, daß bei schlecht fortschreitender Geburt der Vater des zu erwartenden Kindes vor unserer Ankunft versucht hatte, die Geburt durch einen Kotitus zu beschleunigen. Wir betrachteten dies damals mehr vom bakteriologischen Standpunkt.

Prostaglandine zur Einleitung eines Abortes

In der Frühschwangerschaft ist der Uterus empfindlicher für Prostaglandine als vor der Schwangerschaft. Dies gilt für die Zeit vom eigentlich zu erwartenden Menstruationstermin bis etwa zum Ende der achten Schwangerschaftswoche.

Allerdings sind selbst in dieser Zeit etwa zehnmal so hohe Dosen zur Entleerung des Uterus notwendig wie zur Einleitung der Geburt. In der Schwangerschaftsmitte, also von der 13. bis 22. Woche, wenn eine einzeitige Abortausräumung nicht mehr möglich ist, ist bei einschlägiger Indikationsstellung die Verwendung von Prostaglandin erfolgreich. Während dieser Periode ist mit einer ausreichenden Reaktion des Uterus auf Oxytocin noch nicht zu rechnen.

► Die zur Abortauslösung notwendigen Dosen von Prostaglandin E₂ werden in Höhe von zwei bis fünf Mikrogramm pro Minute durch intravenöse Dauerinfusion zugeführt. Diese Infusion muß länger als 24 Stunden laufen, um zum Erfolg zu führen. Bei oraler Zufuhr sind von Prostaglandin E₂ Dosen von 0,5 bis ein Milligramm und von Prostaglandin F_{2α} von fünf bis zehn Milligramm erforderlich.

An sich sind also orale Gaben wirksam. Die erforderlichen Dosen sind aber sehr hoch. Außerdem sind die Nebenwirkungen am Magen-Darm-Kanal (Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle) noch wesentlich stärker als bei intravenöser Zufuhr.

► Intravaginale Applikation von 20 Milligramm Prostaglandin E₂ oder 50 Milligramm F_{2α} alle zweieinhalb Stunden führte in einer Serie von 45 untersuchten Fällen immer zum Abort.

Da die Nebenwirkungen bei der intravaginalen Zufuhr anscheinend geringer sind als bei anderen Applikationsformen, könnte wohl eine direkte Wirkung auf den Uterus beteiligt sein, auch wenn mit einer Resorption von Prostaglandin aus der Vagina gerechnet werden kann.

Intrauterine Injektionen

Wegen der langen Zeitspanne bis zur Entleerung des Uterus, vor allem aber wegen der oft schwer erträglichen Nebenwirkungen, wurde versucht, durch intrauterine Instillation von Prostaglandin die Zeit abzukürzen und die Nebenwirkungen zu vermindern.

Prostaglandin E₂ und F_{2α} wurden in zahlreichen Fällen intraamnial und in anderen extraamnial in den Uterus eingeführt. Die Dosisangaben für diese Zufuhrart sind sehr verschieden. Bei intraamniarer Injektion reicht wohl eine Einzelgabe von zehn Milligramm Prostaglandin E₂ beziehungsweise 50 Milligramm F_{2α} meistens aus, eventuell muß diese Dosis nach 24 Stunden wiederholt werden.

Häufige Wiederholungen der Zufuhr von kleinen Dosen führen bei intra- und extraamniarer Zufuhr gleichfalls zum Erfolg.

In 50 Fällen, in denen die Menses elf Tage verspätet waren, führte eine 20 Minuten dauernde intrauterine Injektion von einem Milligramm Prostaglandin E₂ beziehungsweise fünf Milligramm F_{2α} stets zur Entleerung des Uterus. Am 31. Tag kam es zur spontanen Menstruation.

Auch mit intravenöser Zufuhr von 20 Milligramm Prostaglandin E₂ zweimal im Abstand von vier Stun-

den wurden bis zum siebenten Tag nach Ausbleiben der Regelblutung analoge Erfahrungen gemacht.

Zur Geburtenkontrolle durch Prostaglandine

Wenn man einer Frau einmal monatlich zum Zeitpunkt der zu erwartenden Menstruation eine ausreichende Menge von Prostaglandin intravaginal appliziert, wird eine Blutung ausgelöst. Dabei wird die Schleimhaut ohne Rücksicht auf ein etwa vorhandenes Ei abgestoßen. Bei diesem Verfahren ist im Einzelfall nicht zu klären, ob es sich um einen eventuellen Abbruch einer noch nicht diagnostizierten Schwangerschaft handelt oder nur um die Abstoßung des ohnehin zur Menstruation fälligen Endometriums.

Physiologische beziehungsweise pathophysiologische Bedeutung der Prostaglandine

Die vorstehenden Ausführungen sollten nur einen kleinen Teil der bekannten Wirkungen der Prostaglandine beschreiben. Es ist offensichtlich, daß diese Substanzen bei zahlreichen Organfunktionen am Orte der Entstehung eine Rolle spielen. Die große Bedeutung der Prostaglandine bei der Entstehung von entzündlichen Exsudaten wird bei der Analyse des Wirkungsmechanismus der Antiphlogistika erkennbar. Dabei zeigte sich, daß die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die Antiphlogistika zu einer Hemmung oder Beseitigung der erzeugten Entzündungserscheinungen führt*).

Aspekte der praktischen Anwendung von Prostaglandinen

Ein großer Nachteil bei systemischer (intravenöser und oraler) Zufuhr von Prostaglandinen ist die

*) siehe DEUTSCHES ARZTEBLATT Heft 19/1974, Seite 1400

unter Umständen sehr starke und mitunter nicht tolerable Wirkung auf Magen-Darm-Kanal und Kreislauf. Vorläufig kann man nur auf die Entwicklung von Analogpräparaten hoffen. Dies gilt auch für die Möglichkeit einer antihypertensiven Therapie.

Ob es lohnt, die abschwellende Wirkung auf die Nasenschleimhaut therapeutisch auszunutzen, mag dahingestellt bleiben. Dasselbe gilt für die Hemmung der Magensekretion, die nach oraler Zufuhr beobachtet wird und auf einem direkten Angriff beruht.

Größere Bedeutung bei der Therapie des Asthma bronchiale könnte die Inhalation des Prostaglandin E₁ oder E₂ als Aerosol gewinnen.

Hier ist die lokale Wirkung ohne größere resorptive Nebenwirkung ausnutzbar.

► Andererseits ist daran zu denken, das Prostaglandin F_{2α} unter Umständen einen Asthma-Anfall auslösen könnte.

Die Wirkung der Prostaglandine E und F_{2α} auf den Uterus ist zur Zeit die wichtigste, die für die praktische Therapie ausgenutzt werden kann. Während bei der Einleitung der Geburt die Überlegenheit von Prostaglandin über Oxytocin noch nicht erwiesen ist, lassen sich zur Auslösung von Aborten Prostaglandine einsetzen. Auch bei eintretendem Fruchttod, Blasenmole und missed abortion können sie zur Entleerung des Uterus verabreicht werden.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Gustav Kuschinsky
65 Mainz
Obere Zahlbacher Straße 67

Spätfolgen nach Lungenresektion

Beschwerden und Behandlung

Ingolf Vogt-Moykopf, Dieter Krumhaar, Helmut Lüllig und Manuehr Moshtaghi

Aus der thoraxchirurgischen Spezialklinik Heidelberg-Rohrbach (Direktor: Professor Dr. med. Ingolf Vogt-Moykopf)

Nach Lungenresektionen, insbesondere nach Pneumonektomien, ist mit zahlreichen Spätfolgen zu rechnen. Abgesehen von echten Komplikationen (Empyemen), ist eine symptomatische Behandlung aber nur selten erforderlich. Allerdings sind Patienten mit derartigen Folgezuständen laufend zu beobachten; gegebenenfalls sollte die gemeinsame Betreuung mit der Klinik abgesprochen werden. Keinesfalls dürfen diese postoperativen Folgen Anlaß zur Resignation gegenüber der Pneumonektomie sein.

Operative Eingriffe im Thorax werden nicht zuletzt wegen der immer größer werdenden Zahl der Fälle mit Bronchialkarzinom immer häufiger vorgenommen. Die Resektion stellt hier immer noch die einzige reelle Behandlungschance dar. Nach Abschluß der operativen Behandlung kommen die Patienten mit Thoraxveränderungen (Tabelle 1) in die Sprechstunde des niedergelassenen Arztes.

Empyem mit und ohne Bronchusfistel

Beim Empyem mit und ohne Bronchusfistel ist zwischen Resthöhlen nach Segmentresektionen und Lobektomien mit mangelhafter Ausfüllung der Thoraxresthöhle durch das verbliebene Lungenparenchym und dem Empyem nach Pneumonektomien zu unterscheiden. Nach Lungenresektion können folgende Ursachen für ein Spätempyem vorhanden sein:

- Die intraoperative Keimverschleppung (Bronchuseröffnung, Mikroabszesse, scharfe Parenchymdurchtrennung)
- Bronchusstumpfsuffizienz
- Parenchymfisteln (nach scharfer Durchtrennung nicht vorhandener Lappenspalte, Segmentresektion)
- Mangelhafte Ausdehnung der Restlunge mit sekundärem Infekt im Restcavum.

Therapie

Bei Patienten mit postoperativem Empyem sind bei adäquat liegender Sperrdrainage regelmäßige Spülungen mit einem lokal wirksamen Antibiotikum (zum Beispiel Nebacetin®) und einem Streptokinas-Präparat (bei guter Ansprechbarkeit vorübergehender Temperaturanstieg) erforderlich. Praxis und Klinik sollten eng zusammenar-