

- [63] B. Giese, H. Lenhardt, U. Lüning, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [64] D. I. Davies in: *Essays on Free-Radical Chemistry*. Special Publication No. 24 of the Chemical Society, London 1970, S. 201.
- [65] J. Geittner, R. Huisgen, R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 1977, 881.
- [66] B. Giese, S. Lachhein, J. Meixner, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2505.
- [67] J. Sauer, *Angew. Chem.* 79 (1967) 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 76.
- [68] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 779.
- [69] T. Alfrey, C. C. Price, *J. Polym. Sci.* 2 (1947) 101.
- [70] B. Giese, J. Meixner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 215; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 207; *Polymer Bull.* 2 (1980) 805.
- [71] H. Ito, D. C. Miller, C. G. Willson, *Macromolecules* 15 (1982) 915.
- [72] H. Ito, R. Engelbrecht, B. Giese, *Macromolecules*, im Druck.
- [73] C. S. Rondestvedt, *Org. React.* 24 (1976) 225.
- [74] H. C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem.* 84 (1972) 702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 692.
- [75] F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 165.
- [76] B. Giese, K. Heuck, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3759; B. Giese, W. Zwick, *ibid.* 112 (1979) 3766; B. Giese, G. Kretzschmar, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1015; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 965; B. Giese, H. Horler, W. Zwick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 931; B. Giese, J. A. González Gómez, *ibid.* 23 (1982) 2765.
- [77] G. Stork, N. H. Baine, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2321; S. D. Burke, W. B. Fobare, D. M. Armistaed, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3348.
- [78] B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem.* 95 (1983) 633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 622.
- [79] J. B. Bush, N. Fingbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1969) 5903; H. H. Vogel, *Synthesis* 1970, 99; E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 995; M. Okano, *Chem. Lett.* 1973, 165; G. I. Nikishin, M. G. Vinogradov, T. M. Fedorova, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 693; W. J. de Klein, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 94 (1975) 48; R. B. Mane, G. S. K. Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 1235; F. J. McQuillin, M. Wood, *ibid.* 1976, 1762; J. Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1217; M. Hajek, J. Malek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 42 (1977) 2388.
- [80] H. Schäfer, A. Alazrak, *Angew. Chem.* 80 (1968) 485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 474.
- [81] C. Walling, E. S. Huyser, *Org. React.* 13 (1963) 91.
- [82] D. Elad in O. L. Chapman: *Organic Photochemistry*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York 1969, S. 168.
- [83] F. E. Frey, H. J. Hepp, *Ind. Eng. Chem.* 28 (1936) 1139; K. Alder, O. Wolff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 576 (1952) 182; L. K. Freidlín, N. M. Nazarova, D. L. Badalova, *Neftekhimiya* 4 (1964) 839; Übersetzung: *Pet. Chem. USSR* 1964, 317; H. Pines, J. T. Arrigo, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 4958; J. O. Metzger, J. Hartmanns, P. Kölle, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1891.
- [84] A. P. Kozikowski, T. R. Nieduzak, J. Scripko, *Organometallics* 1 (1982) 675.
- [85] S. Danishefsky, S. Chackalamannil, B. J. Uang, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2231.
- [86] S. Danishefsky, E. Taniyama, R. R. Webb, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 11.
- [87] D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantsch, *Angew. Chem.* 93 (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 703.
- [88] Der von Moss [46] für Carbene geprägte Begriff sollte sich auf Radikale übertragen lassen.
- [89] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2717; *Pure Appl. Chem.* 40 (1974) 569; W. C. Herndon, *Chem. Rev.* 72 (1972) 152; R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 403.
- [90] M. J. Perkins in J. K. Kochi: *Free Radicals*, Vol. 2, Wiley, New York 1973, S. 231.
- [91] P. Martin, E. Steiner, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1937; R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3642.
- [92] H. G. Elias: *Makromoleküle*, Hüthig und Wepf, Basel 1975.
- [93] Die Reduktion von Alkoholgruppen nach der von Barton entwickelten Methode zeigt die vorteilhafte Anwendung von Radikalen in der Kohlenhydratchemie: D. H. R. Barton, W. Hartwig, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 447.

Bioassay-Abenteuer auf dem Weg zum Prostacyclin (Nobel-Vortrag)**

Von John R. Vane*

Aus der Physiologie sind viele biologische Spezialdisziplinen hervorgegangen, darunter auch mein eigenes Fachgebiet, die Pharmakologie. Niemand hat einen größeren Beitrag zur Physiologie und Pharmakologie geleistet als Sir Henry Dale (1875–1968, Nobel-Preisträger für Physiologie und Medizin des Jahres 1936). Dale beeinflußte nicht nur meine wissenschaftlichen Aktivitäten, sondern auch die britische Pharmakologie im allgemeinen. Ich habe guten Grund, mich einen wissenschaftlichen Enkel Dales zu nennen. Zu Beginn meiner Karriere als Pharmakologe wurde ich nicht nur von Dale sehr stark beeinflußt, sondern auch von seinen Kollegen Burn, Gaddum und von Euler. Es war Burn, der mich die Theorie und Praxis des Bioassays lehrte. Einige der ersten Veröffentlichungen von Gaddum beschrieben die Entwicklung spezifischer und empfindlicher Bioassay-Methoden, für die er zeit seines Lebens großes Interesse bezeugte^[1]. 1964 sagte er einmal, der Pharmako-

loge sei ein „Hansdampf in allen Gassen“, der vieles aus der Physiologie, Biochemie, Pathologie, Mikrobiologie und Statistik entlehne, aber eine Methode mit Sicherheit selbst entwickelt habe, den Bioassay^[2].

Für Detektion und Quantifizierung von Prostaglandinen wurden kostspielige und verfeinerte Techniken wie Gaschromatographie und Massenspektroskopie entwickelt. Man sollte darüber jedoch nicht vergessen, daß angefangen mit der Entdeckung und der Isolierung von Prostaglandinen durch von Euler^[3a] (siehe auch Text des Nobel-Vortrags von Bergström^[3b]) die biologischen Methoden und speziell der Bioassay sehr viel zur Entwicklung dieses Gebietes beigetragen haben. Durch Bioassays konnte nicht nur die wichtige Rolle der Lunge bei der Entfernung zirkulierender Prostaglandine geklärt werden^[4], sondern auch die Beteiligung der Prostaglandine an Entzündungsprozessen^[5,6] und an der Autoregulation der Blutversorgung der Nieren^[7–9]; weiterhin erhielt man durch Bioassays wichtige Information über den Inhibitoreffekt von Aspirin und ähnlichen Substanzen auf die Biosynthese der Prostaglandine^[10–12], die Rolle der Prostaglandine bei Pyrogen-Fieber^[13] und die Ausschüttung der Aorta-kontrahierenden Substanz beim Kaninchen (rabbit aorta-contracting sub-

[*] Dr. J. R. Vane
Wellcome Research Laboratories
Langley Court, Beckenham, Kent (England)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1983. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.

stance, RCS; heute als Thromboxan A₂, TXA₂, bezeichnet) durch die Lunge während einer Anaphylaxie^[14, 15]. Nur mit dem Bioassay konnte das neueste Mitglied der Prostaglandin-Familie, das PGX, jetzt Prostacyclin (PGI₂) genannt, entdeckt werden^[16-19]. Es ist zweifelhaft, ob die biologische Bedeutung der instabilen Produkte des Arachidonsäuremetabolismus ohne Bioassays überhaupt erkannt worden wäre. Bioassays ermöglichen es, zuverlässig und äußerst einfach zwischen den wichtigen biologisch aktiven Substanzen und ihren eng verwandten, aber biologisch inaktiven Metaboliten zu unterscheiden.

In dieser Übersicht werde ich die Entwicklungslinien der Technik des Kaskaden-Superfusions-Bioassays nachzeichnen und die bei der Anwendung gewonnenen Erkenntnisse diskutieren; besondere Aufmerksamkeit werde ich der Entdeckung von Prostacyclin und dessen physiologischer Bedeutung sowie klinischer Anwendung widmen.

1. Der Kaskaden-Superfusions-Bioassay

1.1. Die Entwicklung

Wird in einem Bioassay glatte Muskulatur eingesetzt, sind in der Regel hohe Empfindlichkeit und Spezifität wichtig. Das erreicht man erstens durch Verminderung des Volumens der Flüssigkeit, in dem das isolierte Gewebe schwimmt, und zweitens durch die Verwendung von Organen, die auf die Testsubstanz relativ empfindlich und spezifisch reagieren. Die Spezifität lässt sich durch Kombination mehrerer Gewebetypen, die in charakteristischer Weise auf die Testsubstanz oder -substanzen reagieren, noch steigern. Man macht dabei vom Prinzip des parallelen pharmakologischen Assays Gebrauch, den *Gaddum*^[20] zum Beweis der Identität einer Substanz heranzog.

Magnus^[21] legte als erster ein isoliertes Stück glatter Muskulatur in eine Kammer mit Nährflüssigkeit und maß die Änderung des Gewebetonus. Die heutigen Organbäder sind modifizierte Versionen des von *Dale* verwendeten Bades^[22]. *Gaddum*^[23] benutzte die von *Finkelman*^[24] entwickelte Versuchsanordnung zur Untersuchung geringster Mengen biologisch aktiver Substanzen. Er nannte seine Technik „Superfusion“ und unterschied sie damit von der Perfusion, bei der das untersuchte Organ von einer Flüssigkeit durchspült wird, deren Fluß sofort nach Zugabe der Testsubstanz unterbrochen wird. *Vane*^[25] führte die kaskadenartige Superfusion mehrerer Gewebe ein (gewöhnlich bis zu sechs verschiedene Gewebetypen, die in zwei Blöcken angeordnet sind; siehe Fig. 1). Diese Anordnung ist nicht nur nützlich für die simultane Untersuchung einzeln injizierter Proben, sondern ermöglicht auch die gleichzeitige Analyse von biologisch aktiven Bestandteilen der Lösung (meistens eine von *Krebs* entwickelte Lösung), die aus einem perfundierten Organ austreten.

Eine weitere von *Vane*^[25] eingeführte Verbesserung war die Verwendung von Blut als Superfusionsmedium (Vollblut-Organbad-Technik). Dem betäubten Tier wird Heparin gespritzt, und das Blut wird mit einer kontinuierlichen Geschwindigkeit von 10–15 mL/min abgenommen (bei Hund, Katze und Kaninchen). Niedrigere Flußgeschwindigkeiten werden beim Meerschweinchen erreicht^[26]. Das Blut (aus Arterie oder Vene) superfundiert das Untersu-

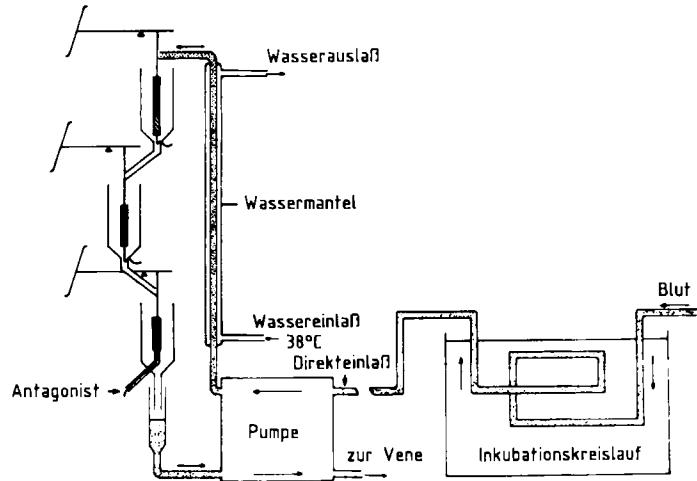


Fig. 1. Schematische Darstellung der Vollblut-Organbad-Technik. Mittels einer Pumpe wird kontinuierlich Blut aus einem Blutgefäß entnommen und durch ein Wasserbad bei 37°C gehalten; dann werden mit ihm eine Reihe von isolierten Organen superfundiert, deren longitudinale Bewegungen aufgezeichnet werden. Das Blut wird danach in einem Reservoir aufgesfangen und in das Tier zurückgeleitet. Bei einigen Versuchen floß das Blut durch ein System von Siliconschläuchen in einem Wasserbad (Inkubationskreislauf), bevor die isolierten Gewebe superfundiert wurden. Arzneimittel können dem isolierten Gewebe durch Infusion oder Injektion in das Blut direkt zugeführt werden, oder sie werden dem Inkubationskreislauf zugesetzt und erreichen die Testgewebe mit Zeitverzögerung (nach *Vane* [33], mit Genehmigung des *Br. J. Pharmacol.*).

chungsgewebe und fließt durch die Schwerkraft getrieben zurück in eine große Vene.

Wird das Perfusat eines Organs oder Tierblut für eine Superfusion genommen, dann kann eine Substanz das Probengewebe innerhalb weniger Sekunden nach ihrer Entstehung oder Ausschüttung erreichen. Diese Schnelligkeit ist ein großer Vorteil des Kaskaden-Superfusions-Bioassays, da auch die biologische Aktivität chemisch instabiler Substanzen getestet werden kann, die sonst durch den Extraktionsprozeß zerstört würde. Ein weiterer wichtiger Vorteil dieser Methode ist es, daß sie ein hohes Maß an Überraschungseffekten bietet. Die Dynamik des Bioassays ermöglicht auch die Untersuchung der Inaktivierung einer infundierten Substanz durch ein Körperorgan. Weitere Modifikationen der Bioassay-Technik wurden von *Collie*^[27], von *Ferreira* und *Souza Costa*^[28] sowie von *Gryglewski* et al.^[29] eingeführt.

1.2. Die Wahl des Gewebes für einen Bioassay

Gewöhnlich ist es nicht schwer, ein Stück glatter Muskulatur zu finden, das besonders empfindlich auf das zu untersuchende Hormon reagiert und das sich anderen Substanzen gegenüber relativ unempfindlich zeigt. Wohl fast jeder Teil des Körpers wurde schon isoliert und in ein Organbad gelegt oder perfundiert, um an ihm die Effekte biologisch aktiver Substanzen zu untersuchen. Für Bioassays werden hauptsächlich Segmente aus dem Magen-Darm-Trakt oder spiraling geschnittene Streifen aus Gefäßgewebe genutzt. Solche Verfahren sind nicht nur für Bioassays, sondern auch für die klassische Pharmakologie von Bedeutung.

Figur 2 zeigt die Reaktion einiger isolierter superfundierter Gewebetypen auf verschiedene endogene Substan-

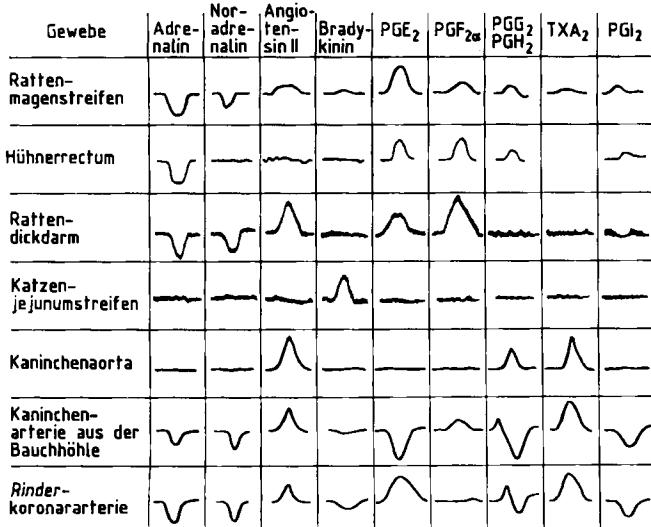


Fig. 2. Reaktion einiger Gewebe auf endogene Substanzen in Konzentrationen von 0.1–5.0 ng/mL. Die Wirkung der Catecholamine 5-Hydroxytryptamin und Histamin kann mit geeigneten Blockern unterdrückt werden.

zen in Konzentrationen, wie sie im Blut üblich sind. Man darf nicht vergessen, daß bei Superfusion mit Blut einige (aber nicht alle) Präparationen aus glatter Muskulatur einen erhöhten Tonus aufweisen, der oft während des ganzen Experiments andauert. Solch ein erhöhter Tonus vermindert die Empfindlichkeit für Substanzen, die Kontraktion bewirken, erhöht aber die Empfindlichkeit für jene Substanzen, die Relaxation induzieren.

Um die klassischen Prostaglandine nachzuweisen, werden am besten Streifen aus Rattenmagen und -dickdarm und solche aus dem Rectum des Huhns kombiniert. Zur Untersuchung von Prostaglandinendoperoxiden und später von Prostacyclin wurden zusätzlich Streifen aus coeliachen oder mesenterialen Arterien (aus der Bauchhöhle bzw. dem Gekröse^[*]) verwendet^[30]. Streifen aus der Rinderkoronararterie^[31] waren besonders nützlich, da sie nach Gabe von PGE₂ kontrahieren, aber nach Gabe von Prostacyclin relaxieren (Fig. 2).

Die Spezifität eines Bioassays kann durch Antagonisten weiter erhöht werden. Beispielsweise können die durch 5-Hydroxytryptamin induzierten Kontraktionen von Streifen aus Rattenmagen durch spezifische Antagonisten wie Methysergid verhindert werden; dadurch bleiben die Präparationen empfindlicher für Prostaglandine. Der Rattendickdarm relaxiert bei Gabe von Catecholaminen, kontrahiert aber bei Gabe von Angiotensin II. Befinden sich beide Substanzen in der Superfusionsflüssigkeit, dann reduzieren Catecholamine die durch Angiotensin II verursachten Kontraktionen. Dieses unerwünschte Zusammenwirken kann durch β -Rezeptor-Antagonisten, die die Wirkung der Catecholamine blockieren, verhindert werden. Wird mit Blut superfundiert, so kann der Antagonist beispielsweise durch das geschlossene Lumen eines Rattendickdarms perfundiert werden (Fig. 1)^[32], so daß der Blocker nur dem

Assay-Gewebe zugeführt und seine Auswirkung auf das ganze Tier minimiert wird. Die Grenzen des Kaskaden-Superfusions-Bioassays wurden von *Vane*^[33] sowie von *Moncada, Ferreira* und *Vane*^[34] ausführlich diskutiert.

1.3. Bestimmung von Substanzen durch Kaskaden-Superfusions-Bioassay

Die Technik eignet sich sowohl zur Bestimmung von Substanzen, die in den Kreislauf gelangen, wie Catecholamine und Angiotensin II, als auch zur Bestimmung des Schicksals solcher Substanzen, wenn sie an bestimmten Stellen im Kreislauf ausgeschüttet oder infundiert werden.

1.3.1. Ausschüttung von Substanzen als Antwort auf Reize

Die Ausschüttung von Catecholaminen durch das Nebennierenmark kann mit Streifen aus Rattenmagen und mit Gewebe des Hühnerrectums bestimmt und quantifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, daß zirkulierende Catecholamine für die Reflexe des arteriellen Barorezeptors eine geringe Rolle spielen^[25] und daß sie während der Anaphylaxie in den Kreislauf ausgeschüttet werden^[35]. Von den bei Anaphylaxie abgegebenen Substanzen verlassen Histamin, Bradykinin und die „slow reacting substance“ (SRS-A) die Ausschüttung von Adrenalin bei intravenöser Injektion; dabei können Speziesunterschiede im Wirkungsmechanismus und der Empfindlichkeit des Nebennierenmarks bestehen^[36–38].

Mit der Vollblut-Organbad-Technik konnte schon früh die sukzessive Ausschüttung von Angiotensin II und Catecholaminen während einer Blutung gezeigt werden^[39]. Die Abgabe von Bradykinin in die Blutbahn nach intravenöser Injektion von Kallikrein oder durch Kontakt des Blutes mit Glas konnte leicht nachgewiesen werden^[40], jedoch gelang es uns bis heute nicht, die Ausschüttung von Bradykinin nach physiologischen Manipulationen nachzuweisen. Zirkulierende Kinine wurden beim Hund nach Blutungen während der Phase niedrigen Blutdruckes nachgewiesen, und die im Blut gemessenen Konzentrationen reichten aus, um den normalen Blutdruck zu senken^[41].

1.3.2. Inaktivierung zirkulierender gefäßaktiver Substanzen

Durch Vergleich der Auswirkungen von intravenösen oder intraarteriellen Infusionen auf das Erfolgsorgan läßt sich bestimmen, wieviel Prozent einer Substanz während einer Passage aus der Blutbahn entfernt werden (Fig. 3). Mit dieser Methode konnte die Inaktivierung einiger vasoaktiver Substanzen beim Durchfluß durch Leber, Niere und Hinterbein gezeigt werden.

Angiotensin II wird beispielsweise während einer Passage durch den Lungenkreislauf weder *in vivo* noch in der isolierten Lunge aller untersuchten Spezies einschließlich Ratte, Hund, Meerschweinchen, Katze und Mensch abgebaut (siehe den Übersichtsartikel von *Bakhle* und *Vane*^[42]). Diese Substanz ist jedoch zum großen Teil (50–70%) schon nach einer Passage durch periphere Gefäßsysteme wie Leber, Niere und Hinterbein inaktiviert^[43].

[*] Anmerkung der Redaktion: Zur Erklärung der Chemikern nicht immer geläufigen medizinischen Fachausdrücke siehe z. B. W. Pschyrembel: *Klinisches Wörterbuch*, 254. Aufl., de Gruyter, Berlin 1982 oder *Duden-Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke*, Bibliographisches Institut, Mannheim und Thieme, Stuttgart 1979.

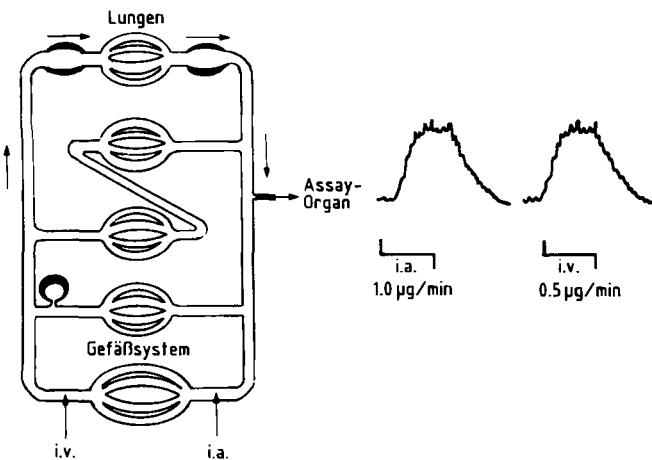


Fig. 3. Prinzip des Bioassays zur Ermittlung des Ausmaßes der Inaktivierung einer Substanz in einem bestimmten Organ. Die unterschiedlichen Antworten der Assay-Organe auf intraarterielle (i. a.) oder intravenöse (i. v.) Infusion repräsentieren das Ausmaß des Abbaus dieser Substanz während einer Passage durch das vaskuläre System. Um bei i. a.-Infusion die gleiche Antwort zu erreichen wie bei i. v.-Infusion, muß die doppelte Dosis appliziert werden.

Wir untersuchten auch das Schicksal von Adrenalin und Noradrenalin und zeigten, daß bei Hund und Katze 70–95% des intraarteriellen Infusates von Adrenalin und Noradrenalin während eines Durchflusses durch das Hinterbein verschwand. Die Lunge inaktiviert bis zu 30% des infundierten Noradrenalins, ohne die Konzentration von Adrenalin zu ändern.^[44, 45]

Bradykinin wird im Blut relativ schnell abgebaut; im Blutkreislauf von Katze und Hund hat es eine Halbwertszeit von nur 17 s. Nach Ferreira und Vane^[46] inaktiviert die Leber etwa 50% und die Lunge etwa 80% des infundierten Bradykinins.

Beobachtungen solcher Art zogen unsere Aufmerksamkeit auf die metabolische und pharmakokinetische Funktion des Lungenkreislaufs. Die hohe Selektivität der pulmonalen Inaktivierung demonstriert der Befund, daß Bradykinin durch die Lunge inaktiviert wird, andere Peptide wie Eledoisin, Substanz P, Physalaemin, Vasopressin und Oxytocin aber unverändert passieren^[42].

Der in-vivo-Metabolismus von Prostaglandinen im Lungenkreislauf wurde zuerst von Vane et al. untersucht^[4, 47]; sie konnten zeigen, daß fast das gesamte PGE₁, PGE₂ und PGF_{2α} bei einem Durchfluß durch die Lunge inaktiviert wird. McGiff et al.^[48] bestätigten durch ihre Versuche, daß PGE₁ und PGE₂ in der Hundelunge in vivo sehr schnell abgebaut werden, daß aber PGA₁ und PGA₂ unverändert den Lungenkreislauf verlassen. Selbst zwischen diesen eng verwandten Substanzgruppen kann der Inaktivierungsprozeß also unterscheiden. Interessanterweise passiert auch Prostacyclin (anders als PGE₂, siehe Fig. 4) den Lungenkreislauf unverändert, wie wir nach der Entdeckung von Prostacyclin zeigen konnten^[49]. In anderen Organen war die Inaktivierung von Prostacyclin während eines Durchflusses (50–70%) etwa der von PGE₂ vergleichbar. Prostacyclin wurde beim Durchfluß durch das Hinterbein und besonders beim Durchfluß durch die Leber abgebaut.

Prostacyclin wurde also während einer Passage zu etwa 50% inaktiviert, was eine metabolische Halbwertszeit von einer Passage (30 s) ergibt (die chemische Halbwertszeit beträgt 2–3 min). Die Inaktivierungsmechanismen von

PGE₂ und Prostacyclin^[50] sind gleichermaßen von der Prostaglandin-15-hydroxy-Dehydrogenase (PGDH) abhängig. Für die Entfernung von Prostaglandinen aus dem Lungenkreislauf sind zwei Schritte wichtig: die Aufnahme und der Abbau durch das Enzym PGDH. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß Prostacyclin in der Lunge kein Substrat für den Prozeß der Prostaglandinaufnahme ist.

Diese Unterschiede bei der Inaktivierung der gefäßaktiven Hormone durch den Lungenkreislauf veranlassen uns, sie in mindestens zwei Typen einzuteilen: „lokale“ und „zirkulierende“ Hormone. Die lokalen Hormone werden zum großen Teil durch die Lunge inaktiviert; sie erfüllen ihre physiologische Funktion am Ort der Freisetzung oder nicht weit davon entfernt. Vielleicht zirkulieren im venösen Blut noch viele unidentifizierte Substanzen, die von peripheren Organen abgegeben und von der Lunge entfernt werden, bevor sie in den arteriellen Kreislauf gelangen. Im Jahre 1970 beschrieben Gryglewski und Vane die Freisetzung einer unbekannten Substanz in das venöse Blut nach Infusion von Isoprenalin in die Hinterbeine des Hundes^[51]. Das Aktivitätsmuster dieser Substanz im Bioassay glich nicht dem der damals bekannten Prostaglandine; heute weiß man, daß es sich um Prostacyclin handelt.

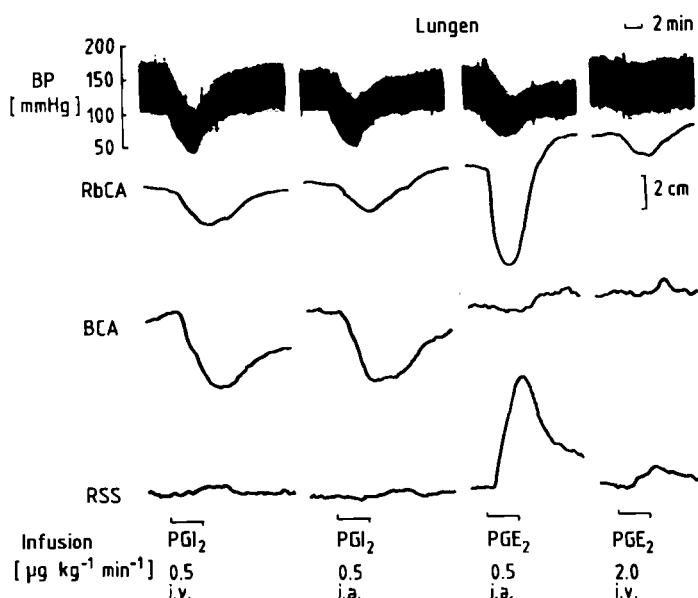


Fig. 4. Die Passage von Prostacyclin (PGI₂) und Prostaglandin E₂ (PGE₂) durch die Lunge. Spirale Streifen aus coeliaer Arterie eines Kaninchens (RbCA), Koronararterie des Rindes (BCA) und Streifen aus Rattenmagen (RSS) wurden vom arteriellen Blut eines Hundes umspült. Intraveneös infundiertes PGI₂ wirkte ähnlich auf das Assay-Gewebe und den Blutdruck (BP) wie eine Infusion in die Aortenwurzel (i. a.); PGI₂ wurde also nicht durch die Lunge entfernt. Im Gegensatz dazu wurden über 75% des PGE₂ durch die Lunge inaktiviert (siehe Dusing, Moncada und Vane [49], mit Genehmigung des Br. J. Pharmacol.).

Zirkulierende Hormone passieren die Lungen entweder unverändert (Adrenalin, Histamin, Vasopressin, Prostacyclin) oder verlassen sie mit erhöhter Aktivität. Das Renin-Angiotensin-System ist ein Beispiel für die Aktivitätserhöhung durch den Lungenkreislauf. Wir konnten zeigen^[52], daß – im Gegensatz zur weitverbreiteten Meinung – die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II nicht im Blutstrom stattfindet, sondern während des Lungenkreislaufes. Das konnte in vivo^[52–54] und in vitro bewiesen werden (Fig. 5).

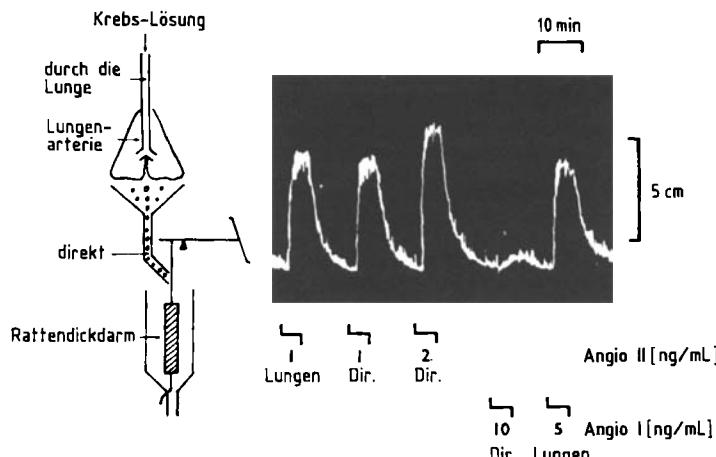


Fig. 5. Die Aktivität von Angiotensin I ist nach Durchfluß durch die isolierte Meerschweinchenlunge erhöht. Das Schema links zeigt die experimentelle Anordnung. Angiotensin II (Angio II) übt den gleichen Effekt auf den Dickdarm der Ratte aus, unabhängig davon, ob es durch die Lunge oder direkt (Dir.) in den Dickdarm infundiert wird; die Lunge baut das Angiotensin II also nicht ab. Die Antwort auf eine Infusion von Angiotensin I (Angio I) bei einer Konzentration von 10 ng/mL direkt in den Rattendickdarm war minimal; wurde aber mit der halben Konzentration nach Lungendurchfluß infundiert (5 ng/mL), dann verstärkten sich die Kontraktionen des Rattendickdarms (nach Vane [33], mit Genehmigung des *Br. J. Pharmacol.*).

1.3.3. Unsere Untersuchungen von Substanzen, die während der Anaphylaxie freigesetzt werden

Piper und Vane^[14, 55, 56] untersuchten die Abgabe von Mediatoren aus perfundierten Lungen, die aus sensibilisierten Meerschweinchen isoliert worden waren. Wie erwartet fanden wir, daß bei Kontakt mit Antigenen große Mengen Histamin freigesetzt werden. Wir beobachteten auch die erwartete Ausschüttung von SRS-A. Neu und aufregend war für uns der Befund, daß zusätzlich drei weitere Substanzen freigesetzt wurden, die noch nie in Zusammenhang mit der Anaphylaxie gebracht worden waren (Fig. 6). Mit unserem Bioassay-System fanden wir, daß Prostaglandin-ähnliche Substanzen freigesetzt wurden, bei denen es sich – wie wir später durch Dünnschicht-Chromatographie zeigen konnten – um die Prostaglandine E₂ und F_{2α} handelte. Noch aufregender war die Entdeckung einer bis dahin unbekannten Substanz, die starke Kontraktionen von Kaninchenaortastreifen verursachte; diese Substanz nennen wir ihrer Wirkung wegen „Kaninchenaorta-kontrahierende Substanz“ (rabbit aorta-contracting substance, RCS). Zwei Eigenschaften der RCS waren bemerkenswert: Sie war erstens chemisch instabil; wenn wir den Fluß des Lungenefluates um einige Minuten verzögerten, verlor sie ihre Aktivität, obwohl die von Histamin, PGE₂, PGF_{2α} und SRS-A erhalten blieb. Zweitens fanden wir, daß die Freisetzung von RCS während der Anaphylaxie selektiv von Aspirin und verwandten Substanzen verhindert wird. Piper und Vane^[14] postulierten eine Beteiligung der RCS an den Symptomen, die durch Aspirin gemildert werden. Isolierte Lungen gaben auch dann Prostaglandine in das Perfusat ab, wenn kleine Partikel ($\leq 120 \mu\text{m}$) in die Lungenarterie infundiert wurden^[57].

In dieser Zeit interessierten wir uns zunehmend für die Freisetzung von Prostaglandinen aus anderen Geweben. Alle Zelltypen von Säugetieren geben bei der kleinsten Reizung Prostaglandine ab, doch ist die Konzentration von

Prostaglandinen im Gewebe verglichen mit der freigesetzten Menge sehr gering. Beispielsweise ist aus der Milz vom Hund nicht einmal 1 µg (oder 7 ng/g Feuchtgewicht) zu extrahieren; bei Reizung setzt die Milz jedoch bis zu 10 µg Prostaglandine pro Minute frei (nachgewiesen als PGE₂). Horton et al.^[58] zeigten als erste, daß PGE₂ nach nervöser Reizung in das venöse Blut der Milz abgegeben wird. Wir interessierten uns besonders für die Charakteristik dieser Freisetzung und zeigten, daß der Output (PGE₂ und PGF_{2α}) in enger Verbindung mit der Kontraktion der Milz zu sehen ist, da er durch Adrenalin induziert und durch α -Adrenorezeptor-Antagonisten (α -Blocker) verhindert werden kann. Interessanterweise fanden wir, daß die Milz wie auch die Lunge bei Infusion von Partikeln Prostaglandine freisetzt^[59].

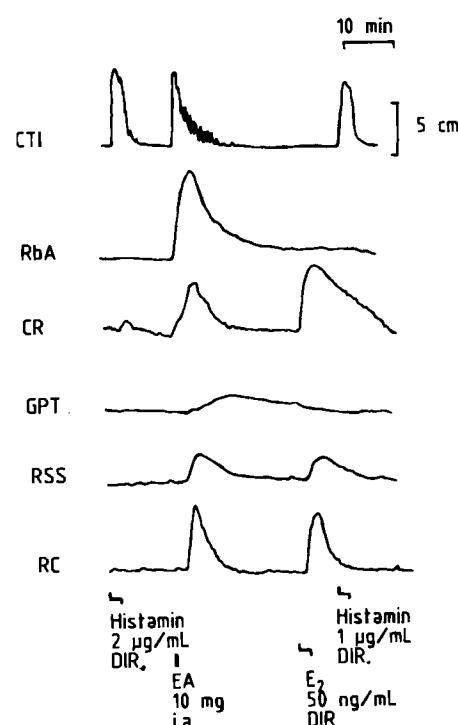


Fig. 6. Die Abgabe von Mediatoren durch isolierte Lungen aus sensibilisierten Meerschweinchen. Die Lungen wurden durch die Lungenarterie mit einer Lösung nach Krebs perfundiert, und das Effluent superfundierte ein Ileumendstück der Katze (CTI), spirale Streifen aus Kaninchenaorta (RbA), Hühnerrectum (CR), Meerschweinchenluströhre (GPT), Streifen aus Rattenmagen (RSS) und Rattendickdarm (RC). Alle Gewebe mit Ausnahme von CTI wurden mit Antagonisten von 5-Hydroxytryptamin, Catecholaminen und Histamin blockiert. Infusionen von Histamin (2 µg/mL und 1 µg/mL DIR) und PGE₂ (E₂, 50 ng/mL DIR) direkt in das Assay-Gewebe bewiesen die selektive Empfindlichkeit des Assay-Systems. Anaphylaxie in den Lungen wurde durch intraarterielle Injektionen von Ovalbumin ausgelöst (EA 10 mg i.a.). Kontraktionen des CTI bzw. der RbA bewiesen die Freisetzung von Histamin bzw. RCS; die SRS-A-Abgabe wurde durch GPT, die von Prostaglandinen durch CR, RSS und RC nachgewiesen (nach Piper und Vane in [163], mit Genehmigung von Churchill Livingstone).

2. Aspirin und die Prostaglandin-Biosynthese

In der Forschung gibt es ein Klima, das wichtige Entdeckungen fördert. Ich habe versucht, die Atmosphäre zu schildern, die um 1970 in unserem Laboratorium am Royal College of Surgeons of England herrschte. Unser Hauptinteresse galt der Aufklärung des Freisetzungsmechanismus und des weiteren Schicksals gefäßaktiver Substanzen unter besonderer Berücksichtigung der Lunge. Wir hatten mit

der RCS eine instabile Substanz entdeckt, die von den Lungen bei Anaphylaxie freigesetzt wird, und wir wußten, daß diese Freisetzung durch Aspirin und ähnliche Substanzen verhindert werden kann. Ferner interessierten wir uns für Prostaglandine, und wir vermuteten, daß jedes Gewebe bei jedweder Art von Verletzung oder Reizung Prostaglandine abgibt. Es schien mir, als hätte jedes Schwellen der Lungen eine Freisetzung von Prostaglandinen zur Folge; dies könnte helfen, den örtlichen pulmonalen Blutfluß zu regeln. Auch *Liljestrand*^[60] hatte vorgeschlagen, daß durch Freisetzung von Prostaglandinen der Blutfluß in den Lungen kontrolliert werden könnte. Bei extrem starkem Schwellen könnten Prostaglandine im arteriellen Blut nachgewiesen werden. Ich begann eine neue Versuchsreihe mit unserer Vollblut-Organbad-Technik, um diese Hypothese zu prüfen. An anästhesierten Hunden konnte einfach gezeigt werden, daß bei Hyperventilation eine RCS-ähnliche Substanz sowie PGE₂ und PGF_{2α} aus dem Lungenkreislauf in das arterielle Blut gelangen (*Vane*, unveröffentlicht). Zur selben Zeit beeindruckte mich die Wirkung einer Aspirin-Infusion auf einen hyperventilierenden Hund: Der sonst durch Hyperventilation verursachte niedrige Blutdruck war weniger stark ausgeprägt, und die Freisetzung von Prostaglandinen war reduziert. Dieser Befund brachte mich (an einem Wochenende) auf die Idee, Aspirin könnte die Prostaglandin-Biosynthese beeinflussen. Am Montagmorgen sagte ich zu *Sergio Ferreira* und *Priscilla Piper*: „Ich glaube, ich weiß jetzt, wie Aspirin wirkt“ und begann ein Experiment. *Anggard* und *Samuelsson*^[61] hatten die Präparation einer Meerschweinchenlunge beschrieben, in der ein rohes zellfreies Homogenat die Arachidonsäure in PGE₂ und PGF_{2α} umwandelt. Obwohl ich keine Erfahrung mit biochemischen Methoden hatte, denn ich war immer überzeugt, daß es besser ist, mit ganzen Tieren oder Organen zu experimentieren, homogenisierte ich einige Meerschweinchenlungen, zentrifugierte den Zelldebris ab, verteilte den Überstand auf einige Reagensgläser, setzte Arachidonsäure zu und maß mit der Bioassay-Technik, wieviel PGE₂ und PGF_{2α} gebildet worden waren. Einige Proben versetzte ich mit Aspirin, Indomethacin oder Morphin. Am Ende dieses Tages war ich davon überzeugt, daß Aspirin und Indomethacin (nicht aber Morphin) die Bildung der Prostaglandine aus Arachidonsäure stark inhibieren (siehe Fig. 7).

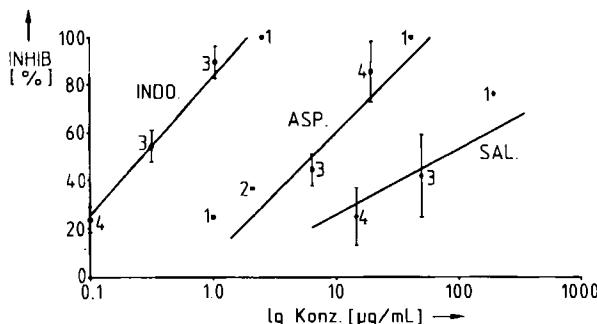


Fig. 7. Die Inhibition der Prostaglandinsynthese (als PGF_{2α} am Dickdarm der Ratte gemessen) in Abhängigkeit von der Konzentration (μg/mL) von Indomethacin (INDO.), Aspirin (ASP.) und Salicylat (SAL.) (logarithmische Auftragung). Die neben den Punkten stehenden Zahlen bezeichnen die Zahl der Experimente; wurden drei oder mehr Werte gemittelt, so ist der Standardfehler angegeben (nach *Vane* [10], mit Genehmigung von *Nature*).

Während ich dieses erste Experiment ausbaute, untersuchten *Ferreira* und *Moncada*^[12] die Wirkung von Aspirin und Indomethacin auf die Freisetzung von Prostaglandinen durch die Milz (Fig. 8). Unabhängig davon studierten *Smith* und *Willis* unter Verwendung von Blutplättchen die Wirkung von Aspirin auf die Prostaglandin-Biosynthese. Die Ergebnisse dieser drei Untersuchungen wurden 1971 gleichzeitig veröffentlicht^[10-12]. *Vane*^[10] entwickelte die Hypothese, daß die therapeutische Wirkung von Aspirin und ähnlichen Arzneimitteln auf ihrer Beeinflussung der Prostaglandin-Biosynthese beruht.

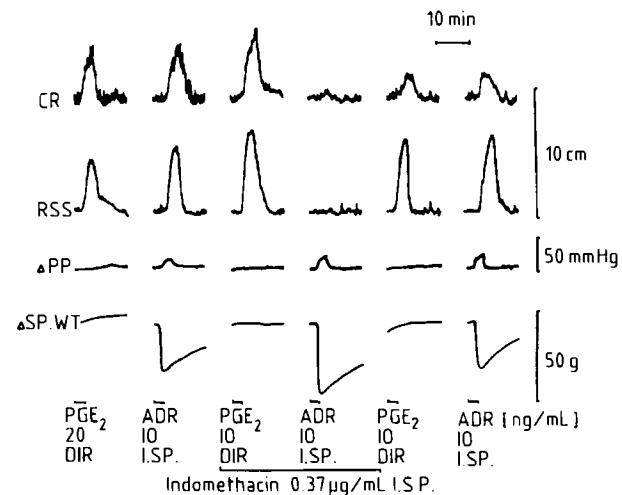


Fig. 8. Die Milz eines Hundes wurde mit der Dextran-Lösung von *Krebs* mit einer Geschwindigkeit von 20 mL/min perfundiert. Mit einem Teil des Effluates, dem man Histamin-, 5-Hydroxytryptamin- und Catecholamantagonisten zusetzte, wurden kontinuierlich (10 mL/min) die Assay-Gewebe superfundiert. Die Figur zeigt die Wirkung von Prostaglandinen auf Hühnerrectum (CR) und auf Streifen aus Rattenmagen (RSS). Darunter sind die Änderungen des Perfusionldruckes (ΔPP) und des Milzgewichtes (ΔSP.WT) gezeigt. Wurde Indomethacin nicht in die Milz infundiert (I.S.P.), dann wurde es dem Milzeffluat direkt (DIR) zugesetzt (0.37 μg/mL). Von links nach rechts ist folgendes dargestellt: Prostaglandin E₂ (20 ng/mL DIR) verursacht Kontraktionen von CR und RSS. Bei Infusion von Adrenalin in die Milz (ADR 10 ng/mL I.S.P.) sinkt das Milzgewicht, erhöht sich der Perfusionldruck und steigt die Abgabe von Prostaglandinen (entsprechend der Konzentration von 20 ng/mL PGE₂). Dann wurde Indomethacin in die Milz infundiert (0.37 μg/mL). Während der ersten 25 min relaxierten die Assay-Gewebe (hier nicht gezeigt) und wurden empfindlicher gegenüber PGE₂ (10 ng/mL DIR); Adrenalin (40 min nach Beginn der Infusion von Indomethacin) verursachte jetzt einen größeren Anstieg des Perfusionldruckes, eine größere Abnahme des Milzgewichtes, aber keine Prostaglandinabgabe. Nach Beendigung der Indomethacininfusion in die Milz nahm die Reaktivität der Assay-Gewebe langsam ab, und die Abgabe von Prostaglandin – ausgelöst durch Adrenalininfusion in die Milz – begann wieder langsam. Die Stimulierung durch Adrenalin (ganz rechts) geschah 70 min nach Beendigung der Indomethacingabe (nach *Ferreira*, *Moncada* und *Vane* [12], mit Genehmigung von *Nature*).

Lange Zeit führte man die therapeutische Wirkung von Aspirin und ähnlichen Substanzen auf die Inhibition spezifischer Enzyme und biologischer Funktionen zurück. Obwohl diese Substanzen eine große Anzahl enzymatischer Reaktionen in vitro inhibieren, konnte kein Zusammenhang zwischen einer solchen Inhibition und der entzündungshemmenden, fiebersenkenden und analgetischen Wirkung gefunden werden. Das lag hauptsächlich an den für Enzyminhibitoren nötigen hohen Konzentrationen. Als wir entdeckten, daß Aspirin und ähnliche Arzneimittel die Biosynthese von Prostaglandinen schon in sehr geringen Konzentrationen hemmen, hatten wir einen starken Hinweis darauf, daß Prostaglandine an der Pathogenese von Entzündungen und Fieber mitwirken. Dies bestärkte

unsere Ansicht, daß die Inhibierung der Prostaglandin-Biosynthese die Ursache der Aspirinwirkung ist. In den Jahren nach diesen ersten Beobachtungen konnten viele Befunde zur Stützung dieser Hypothese zusammengetragen werden. Man weiß heute viel über den Entzündungs-vorgang und vor allem auch über die Beteiligung der Prostaglandine daran.

Die Inhibierung der Prostaglandin-Biosynthese ist eine charakteristische Eigenschaft von Aspirin und ähnlichen Arzneimitteln; viele pharmakologisch aktive Substanzen inclusive der Opiate, Antihistaminika, α - und β -Blocker und der Antagonisten von Acetylcholin und 5-Hydroxy-tryptamin haben keine Wirkung auf dieses Enzymsystem. Das gleiche gilt für die entzündungshemmenden Steroide, auch wenn diese die Prostaglandin-Biosynthese durch Inhibition der Phospholipase A₂ hemmen (siehe dazu die Übersicht von Flower, Blackwell, Di Rosa und Parente in [62]).

Jede Hypothese, die die Wirkung eines Arzneimittels als Wirkung auf ein Enzymsystem erklärt, muß zwei grund-sätzliche Kriterien erfüllen: Erstens müssen die im Plasma erreichten Konzentrationen hoch genug sein, um das Enzym zu hemmen. Zweitens muß eine vernünftige Korrelation zwischen der enzymhemmenden Aktivität und der therapeutischen Wirkung gegeben sein. Beide Kriterien sind mehr als hinreichend erfüllt, d.h. man kann mit gutem Grund annehmen, daß die therapeutische Dosierung von Aspirin und ähnlichen Arzneimitteln die Prostaglandin-Biosynthese im Menschen hemmt (siehe dazu die Übersicht von Vane, Flower und Salmon [63]).

3. Prostacyclin

3.1. Die Entdeckung der Prostaglandinendoperoxide und des Prostacyclins

Die Isolierung der Prostaglandinendoperoxide durch Samuelsson et al. in den frühen siebziger Jahren war ein entscheidender Schritt in der Erforschung der Prostaglandine (siehe Text des Nobel-Vortrags von Samuelsson [64]). Der Beweis, daß die Aggregation der Blutplättchen durch diese Endoperoxide verursacht wird und die Tatsache, daß die Endoperoxide in den Blutplättchen in TXA₂ umgewandelt werden, ließen uns und andere vermuten, daß ein Großteil der Wirkung von RCS auf TXA₂ beruht [65] (Fig. 9).

Wir wußten durch die Arbeiten von Samuelsson, daß TXA₂ von Blutplättchen freigesetzt werden kann. Wir isolierten das Enzym aus der mikrosomalen Fraktion von Blutplättchen und konnten durch unsere Bioassay-Techniken zeigen, daß damit inkubierte Endoperoxide (sogar bei 0°C) schnell in TXA₂ umgewandelt werden, das eine starke Kontraktion der Kaninchenaorta verursacht und die Aggregation der Blutplättchen induziert. Wir nannten dieses Enzym „Thromboxan-Synthetase“ [66, 67]; es ist heute das Objekt vieler zielgerichteter Entwicklungen von Arzneimitteln mit anti-thrombotischem Effekt.

Moncada, Gryglewski und Bunting begannen bald, nach anderen TXA₂-freisetzenen Geweben zu suchen. Mit dem Kaskaden-Superfusions-Bioassay erforschten sie die Bil-dung der klassischen stabilen Prostaglandine E₂ und F_{2 α}

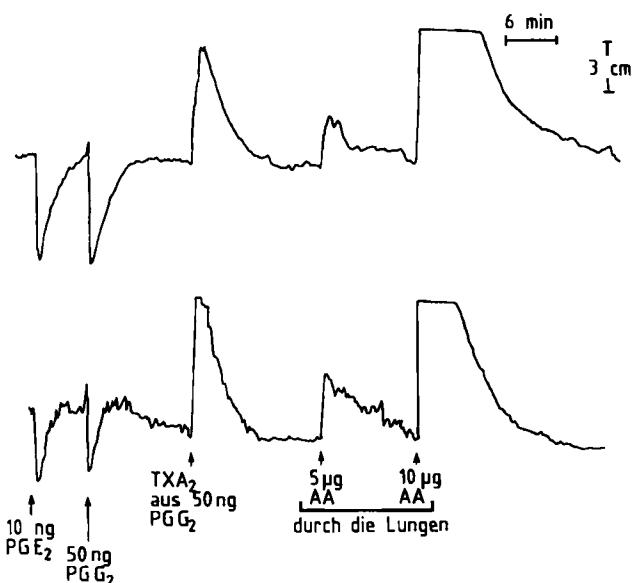


Fig. 9. Streifen aus coeliaischen (oben) und mesenterischen Arterien von Kaninchen (unten) wurden mit dem Effluat aus zwei Meerschweinchenlungen, die mit einer Lösung nach Krebs (10 mL/min) perfundiert wurden, superfundiert. Beide Gewebe wurden sowohl von PGE₂ (10 ng) als auch von PGG₂ relaxiert. Thromboxan A₂, aus 50 ng PGG₂ gebildet, löste eine Kontraktion aus. Wurde den Lungen Arachidonsäure (AA, 5 und 10 µg) gegeben, bewirkte das eine dosisabhängige Freisetzung von TXA₂-ähnlicher Substanz (nach Moncada und Vane [65b], mit Genehmigung von Academic Press).

und von TXA₂ in der mikrosomalen Fraktion verschiede-ner Gewebe. Moncada schlug vor, die Biosynthese in den Gefäßwänden näher zu untersuchen, da Endothel und Blutplättchen ähnliche strukturelle Eigenschaften haben. Tatsächlich fanden wir nach einigen Wochen, daß bei Inkubation der mikrosomalen Fraktion aus Schweinaorta mit Endoperoxiden keine klassischen Prostaglandine entstanden, obwohl die Endoperoxid-Aktivität (als RCS gemessen) verschwand. Wir schlossen daraus, daß das Endoperoxid in ein unbekanntes Prostaglandin umgewandelt wird; diese Substanz nannten wir PGX. Gewebe, die wir gerade zuvor für unsere Bioassay-Technik benutzt hatten, wie z.B. coeliale und mesenteriale Arterien von Kaninchen [30], ermöglichten uns die Unterscheidung zwischen den Endoperoxiden, die eine biphasische Wirkung haben, und PGX, das eine relaxierende Wirkung zeigt. Im Gege-nen-satz zu TXA₂ inhibierte PGX die Aggregation der Blut-plättchen; es war instabil wie TXA₂ und hatte eine Halbwertszeit von 2 min bei 37°C; die Aktivität wurde durch 15 Sekunden langes Kochen vollständig zerstört.

Die erste Veröffentlichung über PGX erschien im Okto-ber 1976 in *Nature*; als Autoren zeichneten Moncada, Gry-glewski, Bunting und Vane [68]. Obwohl damals die Struktur noch unbekannt war, konnten doch viele Eigenschaften von PGX und einige wichtige Konzepte beschrieben wer-den. PGX unterschied sich von anderen Produkten der Prostaglandinendoperoxide, und seine biologische Aktivität in isolierten Geweben, seine Instabilität und seine starke aggregationshemmende Wirkung unterschied es von PGD₂, PGE₂, PGF_{2 α} , TXA₂ und TXB₂. PGX wirkt relaxie-rend auf Gewebe aus mesenterialen und coeliaischen Arterien von Kaninchen und kontrahierend auf Rattenmagen, Hüh-nerrectum, Meerschweinchentrachea und -ileum, auch wenn seine Aktivität nicht die der klassischen Prostaglan-dine erreicht. Auf den Rattendickdarm übt es keine kon-

trahierende Wirkung aus, spontane Bewegungen nehmen sogar ab.

In dieser ersten Veröffentlichung verglichen wir die Umwandlung von Prostaglandinendoperoxiden in Blutplättchen und in den Mikrosomen der Blutgefäßwände: In jenen werden sie in TXA₂ umgewandelt, das Blutplättchenaggregation und Gefäßkontraktion bewirkt, in diesen werden sie in PGX übergeführt, das starke aggregationshemmende und gefäßrelaxierende Wirkung hat. Es wurde vorgeschlagen, daß das Konzentrationsgleichgewicht zwischen TXA₂ aus Blutplättchen und PGX aus Gefäßwänden der entscheidende Faktor bei der Thrombenbildung ist. Diese anti-thrombotische Wirkung der Arterienwände erinnerte uns an die vitalistische Ansicht der Zeiten vor *Lister*, nach der die Arterien das Blut flüssig halten.

Weiterhin vermuteten wir, daß Blutplättchen bei dem Versuch, sich an Gefäßwände anzuheften, Prostaglandinendoperoxide abgeben, die dann in den Wänden die Bildung von PGX induzieren, was wiederum ein weiteres Verklumpen der Blutplättchen verhindert oder wenigstens limitiert. Wir vermuteten außerdem, daß eine Klumpenbildung an den Gefäßwänden der Arterien den Zugang von Endoperoxiden aus den Blutplättchen zum PGX-bildenden System verhindert. Alle diese Befunde und Vorstellungen sind heute akzeptiert und etabliert (siehe die Übersicht von *Moncada* und *Vane*^[68]).

Durch ein gemeinsames Forschungsprogramm von Wissenschaftlern der Upjohn Company in Kalamazoo und der Wellcome Foundation Ltd. in Beckenham^[19] konnte die Struktur von PGX aufgeklärt werden. Dies führte zur ersten Synthese der jetzt Prostacyclin (PGI₂) genannten Verbindung^[19, 69].

Heute gibt es viele Namen für Prostacyclin. Der IUPAC-Name lautet 5-[(1S,3Z,5R,6R,7R)-7-Hydroxy-6-[(1E,3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-3-yliden]pentansäure. Das gefriergetrocknete pharmazeutische Präparat heißt Epoprostenol, Handelsnamen sind Flolan (Wellcome) und Cyclo-prostin (Upjohn). Um der Einheitlichkeit der wissenschaftlichen Literatur willen sollte der Trivialname Prostacyclin wenn immer möglich benutzt werden.

3.2. Bildung und Eigenschaften von Prostacyclin

In allen bisher getesteten Gefäßtypen, auch in denen des Menschen, ist Prostacyclin das Hauptprodukt des Arachidonsäuremetabolismus (Fig. 10). Die Fähigkeit der Gefäßwände, Prostacyclin zu synthetisieren, ist am größten in der Intima (innerste Schicht der Gefäßwand) und nimmt zur Adventitia (dritte, äußerste Schicht der Gefäßwand) hin ab^[70]. Mit Zellkulturen aus Gefäßwänden konnte gezeigt werden, daß Endothelialzellen die Hauptproduzenten von Prostacyclin sind^[71, 72].

Durch Prostacyclin können isolierte Streifen aus Gefäßgewebe relaxiert werden; es ist ein starkes blutdrucksenkendes Agens, da es eine Vasodilatation in allen Organen einschließlich der Lunge und des Gehirns verursacht (siehe Übersicht von *Moncada* und *Vane*^[73]). Einige Autoren vermuten, daß vermehrte Prostacyclin-Bildung die Ursache der funktionellen Hyperämie ist, oder daß sie daran zumindest beteiligt ist^[74].

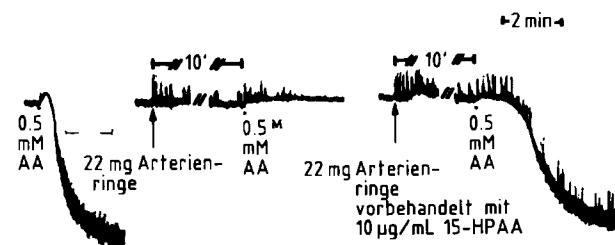


Fig. 10. Inhibierung der Aggregation von Blutplättchen durch Ringe aus menschlichem Gefäßgewebe. Ringe (15–30 mg), die bei 37°C in blutplättchenreichem menschlichem Plasma 10 min inkubiert wurden, inhibierten die Aggregation, die durch 0.5 mmol Arachidonsäure (AA) verursacht worden war. Wurden die Ringe vorher 5 min bei 22°C mit 15-Hydroperoxyarachidonsäure (15-HPAA) (10 µg/mL) inkubiert und dann zu dem gleichen Plasma gegeben, so konnte nach Gabe von 0.5 mmol AA wieder Aggregation beobachtet werden (nach *Moncada, Higgs* und *Vane* [164], mit Genehmigung von *Lancet*).

Prostacyclin ist der stärkste endogene Inhibitor der Aggregation von Blutplättchen. *In vivo* dauert dieser Effekt nur kurz und verschwindet innerhalb von 30 Minuten nach intravenöser Gabe^[75]. Prostacyclin löst vorhandene Aggregate in vitro^[16, 76] und im Kreislauf des Menschen auf^[77]. Mehr noch, es inhibiert auch die Thrombenbildung in Modellsystemen: der Karotis des Kaninchens^[76] und der Koronararterie des Hundes^[78]; es schützt Kaninchen vor tödlichem Schlaganfall, der durch Aggregation von Blutplättchen, ausgelöst durch intravenöse Gabe von Arachidonsäure, verursacht wird^[79], und es inhibiert bei örtlicher Anwendung die Blutplättchenaggregation in den Gehirnhautgefäßern der Maus^[80].

Prostacyclin inhibiert die Aggregation von Blutplättchen durch Stimulation der Adenylyl-Cyclase, was zu einem Anstieg des cAMP-Spiegels in den Plättchen führt^[81, 82]. In dieser Beziehung ist Prostacyclin wirksamer als PGE₁ oder PGD₂, und sein Effekt hält länger an. Im Gegensatz zu TXA₂ unterstützt Prostacyclin die Ca²⁺-Kompartimentierung in den Membranen der Blutplättchen^[83]. Eine Hemmung der Phospholipase^[84, 85] und der Cyclooxygenase^[86] wurde auch schon beschrieben. Alle diese Wirkungen beruhen auf der Fähigkeit von Prostacyclin, den cAMP-Spiegel in Blutplättchen zu erhöhen. Prostacyclin kontrolliert die Aggregation von Blutplättchen, indem es mehrere Schritte bei der Aktivierung des Arachidonsäuremetabolismus inhibiert.

Prostacyclin erhöht auch den cAMP-Spiegel in anderen Zellen (siehe Übersicht von *Moncada*^[87]); es stellt sich die Frage, ob in diesen Zellen das Gleichgewicht mit dem Thromboxan-System eine ähnliche homöostatische Kontrolle des Zellverhaltens ausübt wie in den Blutplättchen. Das System Prostacyclin/TXA₂ könnte von allgemeiner Bedeutung für die Zellregulation sein. Beispielsweise inhibiert Prostacyclin die Anheftung von weißen Blutkörperchen an die Gefäßwand^[88, 89], an Nylonfäden und an endotheliale Monoschichten in vitro^[90]. Da Prostacyclin den cAMP-Spiegel in Endothelzellen reguliert, könnte eine negative Rückkopplung die Prostacyclin-Biosynthese im Endothel kontrollieren^[91–93].

Eine der Eigenschaften des intakten Gefäß-Endothels ist seine Reaktionsträgheit gegenüber Blutplättchen; es ist klar, daß die Bildung von Prostacyclin an dieser Thromboresistenz einen großen Anteil haben könnte. Mehr noch, die Konzentration, bei der Prostacyclin die Aggregation

von Blutplättchen verhindert (Wechselwirkung zwischen Blutplättchen), liegt wesentlich niedriger als die Konzentration, die zur Inhibierung der Adhäsion nötig ist (Wechselwirkung zwischen Blutplättchen und Collagen)^[94]. Prostacyclin ermöglicht also die Anheftung der Blutplättchen an das Gefäßgewebe und damit die Reparatur beschädigter Gefäßwände; die Bildung von Thromben wird dabei aber verhindert oder mindestens limitiert.

3.3. Prostacyclin und die Cytoprotektion

Zusätzlich zu seiner gutbekannten gefäßerweiternden und aggregationshemmenden Wirkung zeigt Prostacyclin wie auch andere Prostaglandine eine noch nicht weiter definierte cytoprotektive Aktivität, die gewöhnlich unter Verwendung von Magengeschwüren untersucht wird^[95]. Diese dritte Eigenschaft machen wir für bestimmte therapeutische Wirkungen verantwortlich^[68, 96]. Beispielsweise reduziert Prostacyclin an Modellen die Stärke eines myokardialen Infarktes^[97-99], Arrhythmien^[100] und den Sauerstoffbedarf sowie die Enzymausschüttung aus Infarktgewebe^[101]. Prostacyclin schützt die Lungen von Schafen vor Schäden, die durch Endotoxine verursacht werden^[102]. Bei Hund^[103] und Katze^[104] mildert Prostacyclin den Endotoxinschock, indem es den Blutfluß zu den Eingeweiden unterstützt und die Bildung und Freisetzung lysosomaler Hydrolasen reduziert. In der isolierten perfundierten Leber der Katze verringert es die durch Hypoxie (Sauerstoffunerversorgung) verursachten Schäden^[105]. Die Leber aus Hunden kann noch nach 48 Stunden transplantiert werden, wenn man Kühlung, die Lösung von Sacks und Prostacyclin einsetzt^[106].

In diesem Licht lassen sich auch die neueren Ergebnisse von Moncada et al. sehen^[107]. Setzt man den Blutplättchen während der Abtrennung aus dem Blut und dem nachfolgenden Waschen Prostacyclin zu, so kann man ihre in-vitro-Funktion deutlich verbessern. Bei Gabe von Prostacyclin bleiben sie länger als 72 Stunden funktionstüchtig (normalerweise nur 6 Stunden)^[107]. Da der cAMP-Spiegel dabei nicht erhöht ist, ist dieser Effekt unabhängig von der klassischen aggregationshemmenden Wirkung zu sehen^[108]. Untersuchungen an einem Modellsystem der akuten myokardialen Ischämie mit einem Prostacyclin-Analogon zeigten, daß die aggregationshemmende und die cytoprotektive Wirkung unabhängig voneinander bestehen^[109].

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß einige der therapeutischen Effekte von Prostacyclin auf seiner Fähigkeit zur Cytoprotektion beruhen; dies läßt eine breitere Anwendung von Prostacyclin für Zell- und Gewebe- protektion in vivo und in vitro erwarten.

3.4. Prostacyclin und die Atherosklerose

Lipidperoxide wie die 15-Hydroperoxy-arachidonsäure (15-HPAA) sind starke und selektive Inhibitoren der Prostacyclin-Biosynthese in den Mikrosomen der Gefäßwände oder in frischem Gefäßgewebe (siehe Fig. 10)^[17, 18, 110, 111]. Fortgeschrittene atherosklerotische Veränderungen weisen einen hohen Gehalt an Lipidperoxiden auf^[112]. Die durch freie Radikale induzierte Peroxidation

von Lipiden tritt bei Vitamin-E-Mangel, während des Alterungsprozesses und wahrscheinlich auch bei der die Hyperlipidämie begleitenden Atherosklerose auf^[113]. Die Akkumulation von Lipidperoxiden in atheromatösen Veränderungen könnte eine Thrombenbildung durch Inhibition der Prostacyclin-Biosynthese in den Gefäßwänden bei unverminderter Synthese von TXA₂ durch die Blutplättchen unterstützen. Außerdem wird die Aggregation der Blutplättchen durch die 15-HPAA induziert, und diese Aggregation wird nicht von PGE₁ oder Adenosin inhibiert^[114]. Atheromatöse Veränderungen des Menschen produzieren kein Prostacyclin^[115, 116]. Im normalen Kaninchen kann die Prostacyclin-Biosynthese durch die Lumenoberfläche der Aorta durch Entfernung des Endothels unterbunden werden; sie setzt langsam mit der Neubildung des Endothels während eines Zeitraumes von ungefähr 70 Tagen wieder ein; nicht so bei Kaninchen mit Cholesterinreicher Nahrung^[117]. Diese Befunde lassen es lohnend erscheinen zu untersuchen, ob durch Inhibition der Lipidperoxidation die Entwicklung einer Atherosklerose und arterieller Thrombosen beeinflußt werden kann.

Die Verwendung von Vitamin E, das ein Antioxidans ist, bei Erkrankung der Arterien^[118-120] ist somit auch biochemisch sinnvoll. Die Bedeutung von Prostacyclin und TXA₂ bei anderen Erkrankungen wird von Moncada und Vane^[68] diskutiert.

3.5. Klinische Anwendung von Prostacyclin

Zur Anwendung am Menschen wird ein stabiles, gefriergetrocknetes Prostacyclin (Epoprostenol) angeboten. Intravenöse Infusion von Prostacyclin verursachte bei gesunden Freiwilligen dosisabhängig Hemmung der Blutplättchenverklebung, Auflösung zirkulierender Blutplättchenaggregate, Induzierung arterieller Vasodilatation, Erhöhung der Hauttemperatur, Gesichtsröte und manchmal Kopfschmerz^[87, 121]. Die Prostacyclin-Infusion bei migräne-empfindlichen Patienten und bei solchen, die unter Cluster-Kopfschmerz leiden, rief eine andere Art als den gewöhnlichen Kopfschmerz hervor^[122].

Extracorporeale Zirkulation bringt das Blut meistens in Berührung mit künstlichen Oberflächen, die kein Prostacyclin bilden können. Im Verlauf solcher Prozeduren treten Thrombocytopenie (Blutplättchenmangel) und Verlust der Plättchenhomöostase auf; die Folgen sind Blutungen bei Hämoperfusion über Aktivkohle und bei längerem cardiopulmonalem Bypass. Die Bildung von Mikrothromben während eines cardiopulmonalen Bypasses könnte auch an auftretenden cerebralen Komplikationen beteiligt sein. So wohl im Tiermodell als auch beim Menschen konnten der Schaden an Blutplättchen und eine Thrombocytopenie während extracorporaler Zirkulation durch Prostacyclin verhindert werden^[87, 121].

In Patienten mit fulminantem Leberversagen konnten das bei Kontrollpatienten während einer Hämoperfusion über Aktivkohle beobachtete^[123] Absinken der Blutplättchenzahl und die Erhöhung des β-Thromboglobulin-Spiegels durch Prostacyclin-Infusion verhindert werden. Gimson et al. führten täglich fast 200 Kohle-Hämoperfusionen an 76 Patienten mit fulminantem Leberversagen durch und gaben Prostacyclin zur Protektion der Blutplättchen^[124].

Bemerkenswerte Überlebenshäufigkeiten (65%) wurden bei den 31 Patienten erreicht, die früh behandelt wurden, und bei denen schon während der Anzeichen von Encephalopathie 3. Grades (die Patienten sind nicht erregbar und können oder können nicht auf schmerzhafte Reize reagieren) mit den Hämoperfusionen begonnen wurde. Die Autoren hielten das für den Hauptgrund der höheren Überlebenshäufigkeit; sie machten Prostacyclin für die bessere Biokompatibilität verantwortlich, das es ermöglichte, Patienten in einem früheren Stadium zu behandeln. Aus der Gruppe, die erst bei Encephalopathie 4. Grades behandelt wurde, überlebten 20%, so daß die durchschnittliche Überlebenshäufigkeit aller 76 Patienten 38% betrug. Ein Vergleich dieser Zahlen mit der Überlebenshäufigkeit von 15% bei den mit Standardmethoden behandelten Patienten fällt eindeutig aus.

Einige Ergebnisse von Doppelblindversuchen mit Prostacyclin bei cardiopulmonalem Bypass wurden publiziert^[125-131]. In den behandelten Gruppen konnten Zahl und Funktion der Blutplättchen erhalten und der Blutverlust in den ersten 18 Stunden nach der Operation reduziert werden. Longmore et al. konnten in ihren Versuchen den Blutverlust halbieren^[130]. Walker et al.^[129] verwendeten Filter und zeigten, daß – im Gegensatz zu Placebo-Patienten – die mit Prostacyclin behandelten Patienten keine Blutplättchen-Aggregate gebildet hatten (Fig. 11). Die Heparin-ersetzende Wirkung von Prostacyclin konnte bestätigt werden, und der gefäßweiternde Effekt störte nicht weiter. Noback et al. schlugen sogar vor^[131], den Überdruck im Bypass damit zu regulieren. Der Gebrauch von Prostacyclin oder von seinen Analoga bedeutet einen großen Fortschritt für die Methodologie des extracorporalen Kreislaufs.

Die Einschätzung des therapeutischen Nutzens von Prostacyclin steht erst am Anfang, und viele Untersuchungen dazu sind im Gang; die ersten, vorläufigen Ergebnisse deuten jedoch die Bedingungen an, unter denen eine Prostacyclin-Therapie erfolgreich sein kann. Mit Prostacyclin konnte schon Patienten mit Erkrankungen des peripheren

Gefäßsystems geholfen werden, und zwar sowohl durch Linderung des ischämischen Schmerzes als auch durch besseres Abheilen von Geschwüren^[132-137]. Zur Zeit werden Blindversuche durchgeführt; die ersten Ergebnisse sind sehr ermutigend^[138]. Von den 13 Patienten, die vier Tage ein Placebo intravenös erhielten, zeigten drei Schmerzlinderung noch nach fünf Tagen, zwei noch nach einem Monat und ein Patient noch nach sechs Monaten. Nach sechs Monaten waren drei Patienten gestorben, und fünf mußten sich einer Operation unterziehen. Von den 15 Patienten, die vier Tage Prostacyclin (durchschnittlich 7 ng/kg/min intravenös) erhielten, empfanden alle noch nach fünf Tagen eine Schmerzlinderung. Nach einem Monat zeigten neun Patienten immer noch deutliche Besserung, nach sechs Monaten noch sieben Patienten. Bis dahin mußten sich zwei Patienten dieser Gruppe operieren lassen, und einer war gestorben. Zygułska-Mach et al.^[139] infundierte drei Patienten, die an plötzlicher Blockade der zentralen Netzhautvenen erkrankt waren, mit Prostacyclin: Die beiden Patienten, die in den ersten 48 Stunden behandelt worden waren, zeigten deutliche Besserung.

Durch Prostacyclin wurde auch schon langfristige Besserung bei Raynaud-Krankheit erzielt. Durch 72stündige intravenöse Infusion konnten Häufigkeit, Dauer und Schwere der Krämpfe bei 21 von 24 Patienten reduziert werden. Die Besserung dauerte im Durchschnitt 9–10 Wochen, und drei Patienten verspürten noch sechs Monate nach der Infusion eine Besserung. Das hervortretendste Merkmal war eine Schmerzlinderung, die wahrscheinlich durch den erhöhten Blutfluß, bemerkbar an erhöhten Temperaturen von Händen und Fingern, verursacht wurde^[140]. Belch et al. berichteten über die erfolgreiche Behandlung von vier von fünf Patienten^[141]. Durch Doppelblindversuche konnten jetzt die Ergebnisse bei Behandlung der Raynaud-Krankheit bestätigt werden^[142]: Nach sechs Wochen waren sechs der sieben Patienten, die Prostacyclin erhalten hatten, in einem besseren Zustand; aber nur einer der sieben Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, zeigte eine Besserung. Bei den Prostacyclin-Patienten nahmen während der sechs Wochen nach Infusion die Zahl und die Dauer der Anfälle signifikant ab; der Zustand der Placebo-Patienten änderte sich dagegen nicht.

Gryglewski et al. in Krakau – sie demonstrierten zum ersten Mal die positive Wirkung von Prostacyclin-Infusionen bei ischämischen Erkrankungen der Beine – erzielten jetzt drastische Verbesserungen durch Prostacyclin-Infusionen bei zehn Herzinfarkt-Patienten^[143]. Patienten mit vorübergehenden ischämischen und mit hämorrhagischen Anfällen wurden nicht einbezogen. Früher als erwartet verringerten sich bei allen zehn Patienten die Symptome nach Prostacyclin-Behandlung, und bei sechs Patienten konnte schon während der ersten sechs Infusionsstunden eine Besserung erreicht werden. Ein Patient starb zwei Wochen danach an einem zweiten Infarkt, bei den anderen neun Patienten aber blieb die Funktion über (bis jetzt) sechs Monate erhalten.

In einigen Fällen konnte Prostacyclin bei pulmonaler Hypertonie erfolgreich eingesetzt werden; es erwies sich effektiver als PGE₁^[144-146]. Untersuchungen von Einzelfällen gaben Anlaß zu der Vermutung, daß mit Prostacyclin auch Erfolge bei der Behandlung von offenem Ductus arteriosus^[147] und Präekklampsie erzielt werden können^[148].

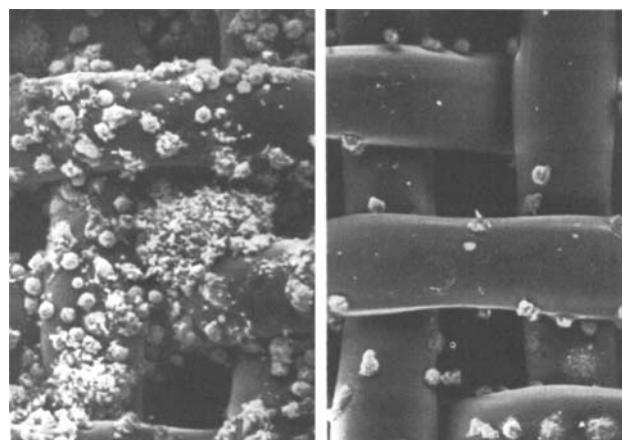


Fig. 11. Elektronenmikroskopische Aufnahme der Oberfläche von Filtern aus dem arteriellen Strom bei cardiopulmonalem Bypass-Operationen am Menschen. Das linke Bild (der Patient erhielt ein Placebo) zeigt, daß sich Blutplättchen-Aggregate gebildet haben, von denen einige die Filterporen ($40 \pm 5 \mu\text{m}$) verstopfen. Das rechte Bild (der Patient erhielt Prostacyclin) zeigt keine Adhäsion von Blutplättchen. Die wenigen Zellen am Filter sind Leukozyten. (Die Aufnahmen wurden von Dr. N. Read und Mr. P. J. Astbury, Wellcome Research Laboratories, zur Verfügung gestellt.)

Vorteilhafte Wirkungen von intravenöser Infusion von Prostacyclin konnten an neun Patienten mit schwerem Herzversagen beobachtet werden, die nicht auf eine Behandlung mit Digitalis oder Diuretika ansprachen^[149]. Der mittlere pulmonale und systemische Blutdruck und der Gefäßwiderstand waren verringert, die Herzschlagfrequenz, der Herzindex und der Schlagindex waren während der Infusion gestiegen; als Nebenwirkung trat einzig Gesichtsröte auf.

Bergman et al.^[150] verabreichten Patienten mit Erkrankungen der Koronararterien intravenöse Prostacyclin-Infusionen und erzielten damit keine nachteiligen Wirkungen; Herzschlagfrequenz und Herzindex waren erhöht, der mittlere Blutdruck sowie der systemische und pulmonale Widerstand fielen. Die mittlere Zeit zwischen Vorhofstimulation und Herzkrampf verlängerte sich von 142 auf 241 Sekunden. Die Autoren schlossen, daß die Verabreichung von Prostacyclin bei Angina pectoris ähnliche Wirkung hat wie die schnellwirkenden Nitrat. Bei fünf Patienten mit Erkrankungen der Koronararterien wurde Prostacyclin direkt in die betroffene Arterie infundiert^[151]; auch bei Patienten mit instabiler Angina pectoris konnten Besserungen durch intravenöse Gabe von Prostacyclin erreicht werden^[137]. Prostacyclin hatte jedoch keinen Einfluß auf Dauer, Zahl und Schwere ischämischer Anfälle bei acht von neun Patienten mit veränderlicher Angina pectoris; nur bei einem Patienten konnte ein langfristiger Erfolg erzielt werden^[152].

Ein Prostacyclin-Mangel wurde bei Purpura thrombopenica beobachtet^[153]; Prostacyclin-Infusionen bei zwei Patienten führten nicht zu einem Ansteigen der Blutplättchenzahl^[153, 154]. FitzGerald et al.^[155] berichteten jedoch von einem Anstieg der Zahl zirkulierender Blättchen und von verbessertem neurologischem Zustand eines Patienten während einer 18-tägigen Prostacyclin-Infusion. Sie schlossen daraus auf eine begründete Gabe von Prostacyclin bei dieser Krankheit.

Prostacyclin-Infusionen schützen bei Hunden transplantierte Nieren vor einer Hyperimmunreaktion^[156]; bei Menschen, die Nierentransplantate chronisch abstoßen, wird dieser Vorgang unterdrückt^[157].

Es ist klar, daß es viele Krankheiten gibt, die auf eine Behandlung mit Prostacyclin ansprechen könnten; seine Bedeutung (und die seiner chemisch stabilen Analoga) für die Therapie wird in den nächsten Jahren deutlich werden. Behandelt werden könnten unter anderem Präekklampsie^[158], hämolytische urämische Syndrome^[159], Magengeschwüre^[160], thrombotische Komplikationen bei Abstoßung von Transplantaten^[156] und Lungenembolien^[162]; die Metastasierung von Tumoren könnte verhindert werden^[161].

Während vieler Jahre hatte ich eine Gruppe bemerkenswert begabter und produktiver Kollegen. Sie kamen aus allen Teilen der Welt einschließlich Australien (Greg Dusting, Bob Hodge), Belgien (Arnold Herman), Brasilien (Sergio Ferreira), Großbritannien (Mick Bakhle, Rod Flower, Gerry und Annie Higgs, John Hughes, Robert Lowe, Priscilla Piper, John Salmon, Ivor Williams), Holland (Franz Nijkamp), Honduras (Salvador Moncada), Italien (Domenico Regoli), Polen (Krystyna Herbaczynska-Cedro, Richard Gryglewski, Janina Staszewska-Barczak), Singapur (Kevin Ng) und den

USA (Jim Aiken, Alan Block, Nobby Gilmore, Jack McGiff, Phil Needleman). Sie alle und viele andere waren an den hier beschriebenen Untersuchungen beteiligt. Einige kehrten mehrere Male in mein Laboratorium zurück; andere begannen als Techniker und sind jetzt promovierte Mitarbeiter. Prostacyclin wurde in der Prostaglandin-Forschungsabteilung der Wellcome Research Laboratories unter Leitung von Dr. Salvador Moncada unter Mitarbeit von Richard Gryglewski und Stuart Bunting entdeckt. Die weitere vorklinische Untersuchung von Prostacyclin in unserem Laboratorium wurde zum großen Teil ebenfalls von Dr. Salvador Moncada geleitet. Ich möchte allen diesen Freunden und Mitarbeitern für ihre Hilfe und für ihre Zusammenarbeit während dieser Zeit danken. Mein Dank gilt auch Mrs. A. Higgs und Mrs. A. Skinner für ihre Hilfe bei der Herstellung dieses Manuskripts.

Eingegangen am 31. Mai 1983 [A 469]
Übersetzt von Christiane Koszka, Wien

- [1] W. Feldberg: *John Henry Gaddum, Biogr. Mem. Fellows R. Soc.* 13 (1967) 57.
- [2] J. H. Gaddum in P. Talalay: *Drugs in our Society*, The John Hopkins Press, Baltimore, MD, USA 1964, S. 17–26.
- [3] a) U. S. von Euler, *Biochim. Biophys. Acta* 499 (1936) 48; b) S. Bergström, *Angew. Chem.* 95 (1983), im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983), im Druck.
- [4] S. H. Ferreira, J. R. Vane, *Nature London* 216 (1967) 868.
- [5] A. L. Willis, *J. Pharm. Pharmacol.* 21 (1969) 126.
- [6] A. L. Willis in P. Mantegazza, E. W. Horton: *Prostaglandins, Peptides and Amines*, Academic Press, New York 1969, S. 31–38.
- [7] K. Herbaczynska-Cedro, J. R. Vane, *Circ. Res.* 33 (1973) 428.
- [8] A. J. Lonigro, H. D. Itskovitz, K. Crowshaw, J. C. McGiff, *Circ. Res.* 32 (1973) 712.
- [9] A. J. Lonigro, N. A. Terragno, K. U. Malik, J. C. McGiff, *Prostaglandins* 3 (1973) 595.
- [10] J. R. Vane, *Nature London New Biol.* 231 (1971) 232.
- [11] J. B. Smith, A. L. Willis, *Nature London New Biol.* 231 (1971) 235.
- [12] S. H. Ferreira, S. Moncada, J. R. Vane, *Nature London New Biol.* 231 (1971) 237.
- [13] W. Feldberg, K. P. Gupta, A. S. Milton, S. Wendlandt, *J. Physiol. London* 234 (1973) 279.
- [14] P. J. Piper, J. R. Vane, *Nature London* 223 (1969) 29.
- [15] M. Hamberg, J. Svensson, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72 (1975) 2994.
- [16] S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Nature London* 263 (1976) 663.
- [17] R. J. Gryglewski, S. Bunting, S. Moncada, R. J. Flower, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12 (1976) 685.
- [18] S. Moncada, R. J. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12 (1976) 715.
- [19] R. A. Johnson, D. R. Morton, J. H. Kinner, R. R. Gorman, J. R. McGuire, F. F. Sun, N. Whittaker, S. Bunting, J. Salmon, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12 (1976) 915.
- [20] J. H. Gaddum, *Pharmacol. Rev.* 11 (1959) 241.
- [21] R. Magnus, *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. Exp. Pharmakol.* 2 (1903) 637.
- [22] H. H. Dale, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 4 (1912) 167.
- [23] J. H. Gaddum, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 8 (1953) 321.
- [24] B. Finkleman, *J. Physiol. London* 70 (1930) 145.
- [25] J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 23 (1964) 360.
- [26] M. A. Palmer, P. J. Piper, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 49 (1973) 226.
- [27] J. G. Collier, *Br. J. Pharmacol.* 44 (1972) 383.
- [28] S. H. Ferreira, F. S. Souza Costa, *Eur. J. Pharmacol.* 39 (1976) 379.
- [29] R. J. Gryglewski, R. Korbut, A. C. Oonetkiewicz, *Nature London* 273 (1968) 765.
- [30] S. Bunting, S. Moncada, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 57 (1976) 462 P.
- [31] P. Needleman, S. D. Bronson, A. Wyche, M. Sivakoff, K. C. Nicolaou, *J. Clin. Invest.* 61 (1978) 839.
- [32] R. L. Hodge, R. D. Lowe, J. R. Vane, *J. Physiol. London* 185 (1966) 613.
- [33] J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 35 (1969) 209.
- [34] S. Moncada, S. H. Ferreira, J. R. Vane, *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 5 (1978) 211.
- [35] P. J. Piper, H. O. Collier, J. R. Vane, *Nature London* 213 (1967) 838.

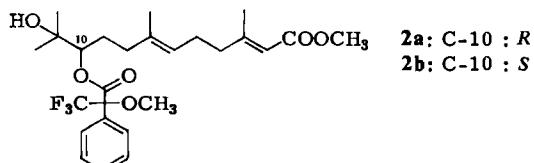
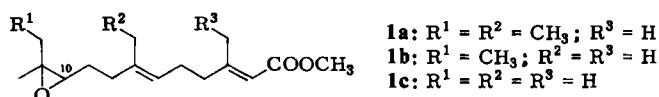
- [36] J. Staszewska-Barczak, J. R. Vane, *J. Physiol. London* 177 (1965) 57 P.
- [37] J. Staszewska-Barczak, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 25 (1965) 728.
- [38] J. Staszewska-Barczak, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 30 (1967) 655.
- [39] D. Regoli, J. R. Vane, *J. Physiol. London* 183 (1966) 513.
- [40] S. H. Ferreira, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 29 (1967) 367.
- [41] H. E. Berry, J. G. Collier, J. R. Vane, *Clin. Sci.* 39 (1970) 349.
- [42] Y. S. Bakkle, J. R. Vane, *Physiol. Rev.* 54 (1974) 1007.
- [43] R. L. Hodge, K. K. F. Ng, J. R. Vane, *Nature London* 215 (1967) 138.
- [44] J. R. Vane, *Pharmacol. Rev.* 18 (1966) 317.
- [45] R. W. Ginn, J. R. Vane, *Nature London* 219 (1968) 740.
- [46] S. H. Ferreira, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 30 (1967) 417.
- [47] P. J. Piper, J. R. Vane, J. H. Wyllie, *Nature London* 225 (1970) 600.
- [48] J. C. McGiff, N. A. Terragno, J. C. Strand, J. B. Lee, A. J. Lonigro, K. K. F. Ng, *Nature London* 223 (1969) 742.
- [49] G. J. Dusting, S. Moncada, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 64 (1978) 315.
- [50] J. C. McGuire, F. F. Sun, *Arch. Biochem. Biophys.* 189 (1978) 92.
- [51] R. Gryglewski, J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol.* 39 (1970) 573.
- [52] K. K. F. Ng, J. R. Vane, *Nature London* 216 (1967) 762.
- [53] K. K. F. Ng, J. R. Vane, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.* 239 (1968) 2.
- [54] K. K. F. Ng, J. R. Vane, *Nature London* 218 (1968) 144.
- [55] P. J. Piper, J. R. Vane in P. Mantegazza, E. W. Horton: *Prostaglandins, Peptides and Amines*, Academic Press, New York 1969, S. 15–19.
- [56] P. Piper, J. R. Vane, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180 (1971) 363.
- [57] H. E. Lindsey, J. H. Wyllie, *Br. J. Surg.* 57 (1970) 738.
- [58] B. N. Davis, E. W. Horton, P. G. Withrington, *Br. J. Pharmacol.* 32 (1968) 127.
- [59] N. Gilmore, J. R. Vane, J. H. Wyllie in P. Mantegazza, E. W. Horton: *Prostaglandins, Peptides and Amines*, Academic Press, New York 1969, S. 21–29.
- [60] G. Liljestrand in S. Bergström, B. Samuelsson: *Nobel Symposium 2, Prostaglandins, Almqvist und Wiksell*, Stockholm 1967, S. 107–108.
- [61] E. Anggard, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* 239 (1964) 4097.
- [62] R. J. Flower, G. Blackwell, M. D. Rosa, L. Parente in G. P. Lewis, M. Ginsburg: *Mechanisms of Steroid Action*, Macmillan, London 1981, S. 97 ff.
- [63] J. R. Vane, R. J. Flower, J. A. Salmon, *Prostaglandins Rel. Lipids* 2 (1982) 21.
- [64] B. Samuelsson, *Angew. Chem.* 95 (1983) Nr. 11; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) Nr. 11.
- [65] a) J. Svensson, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Acta Physiol. Scand.* 94 (1975) 222; b) S. Moncada, J. R. Vane in N. Karasch, J. Fried: *Biochemical Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes*, Academic Press, New York 1977, S. 155–177.
- [66] P. Needleman, S. Moncada, S. Bunting, J. R. Vane, M. Hamberg, B. Samuelsson, *Nature London* 261 (1976) 558.
- [67] S. Moncada, P. Needleman, S. Bunting, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12 (1976) 323.
- [68] S. Moncada, J. R. Vane in *Harvard Medical School Bicentennial Celebration Proceedings*, Wiley, Chichester 1983, im Druck.
- [69] N. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2805.
- [70] S. Moncada, A. G. Herman, E. A. Higgs, J. R. Vane, *Thromb. Res.* 11 (1977) 323.
- [71] B. B. Weksler, A. J. Marcus, E. A. Jaffe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 (1977) 3922.
- [72] D. E. MacIntyre, J. D. Pearson, J. L. Gordon, *Nature London* 271 (1978) 549.
- [73] S. Moncada, J. R. Vane, *Pharmacol. Rev.* 30 (1979) 293.
- [74] B. J. R. Whittle in L. P. Fielding: *Gastro-intestinal Mucosal Blood Flow*, Churchill Livingstone, London 1980, S. 180–191.
- [75] L. Axelrod, L. Levine, *Diabetes* 30 (1981) 163.
- [76] F. B. Ubatuba, S. Moncada, J. R. Vane, *Thromb. Diath. Haemorrh.* 41 (1979) 425.
- [77] A. Szczeklik, R. J. Gryglewski, R. Nizankowski, J. Musial, R. Pieton, J. Mruk, *Pharmacol. Res. Commun.* 10 (1978) 545.
- [78] J. W. Aiken, R. R. Gorman, R. J. Shebuski, *Prostaglandins* 17 (1979) 483.
- [79] B.-L. Bayer, K. E. Blass, W. Forster, *Br. J. Pharmacol.* 66 (1979) 10.
- [80] W. I. Rosenblum, F. El Sabban, *Stroke* 10 (1979) 399.
- [81] R. R. Gorman, S. Bunting, O. V. Miller, *Prostaglandins* 13 (1977) 377.
- [82] J. E. Tateson, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* 13 (1977) 389.
- [83] R. Kaser-Glanzmann, M. Jakabova, J. George, E. Luscher, *Biochim. Biophys. Acta* 466 (1977) 429.
- [84] E. G. Lapetina, C. J. Schmitges, K. Chandrabose, P. Cuatrecasas, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 76 (1977) 828.
- [85] M. Minikes, M. Stanford, M. Chi, G. Roth, A. Raz, P. Needleman, P. Majerus, *J. Clin. Invest.* 59 (1977) 449.
- [86] C. Malmsten, E. Granström, B. Samuelsson, *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 68 (1976) 569.
- [87] S. Moncada, *Br. J. Pharmacol.* 76 (1982) 3.
- [88] G. A. Higgs, S. Moncada, J. R. Vane, *J. Physiol. London* 280 (1978) 55 P.
- [89] G. A. Higgs in A. G. Herman, P. M. van Houtte, H. Demolin, A. Goossens: *Cardiovascular Pharmacology of the Prostaglandins*, Raven Press, New York 1982, S. 315–325.
- [90] L. A. Boxer, J. M. Allen, M. Schmidt, M. Yoder, R. L. Baehner, *J. Lab. Clin. Med.* 95 (1980) 672.
- [91] N. K. Hopkins, R. R. Gorman, *J. Clin. Invest.* 67 (1981) 540.
- [92] A. I. Schafer, M. A. Gimbrone Jr., R. I. Handin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 96 (1980) 1640.
- [93] A. A. F. Brotherton, J. C. Hoak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (1982) 495.
- [94] E. A. Higgs, S. Moncada, J. R. Vane, J. P. Caen, H. Michel, G. Tobalem, *Prostaglandins* 16 (1978) 17.
- [95] B. J. R. Whittle, *Brain Res. Bull. 5, Suppl. 1* (1980) 7.
- [96] J. R. Vane, *Adv. Prostaglandin, Thromboxane Leukotriene Res.* 11 (1983) 449.
- [97] B. F. Jugdutt, G. M. Hutchins, B. H. Bulkley, L. C. Becker, *Clin. Res.* 27 (1979) 177 A.
- [98] M. L. Ogletree, A. M. Lefer, J. B. Smith, K. C. Nicolaou, *Eur. J. Pharmacol.* 56 (1979) 95.
- [99] L. G. T. Ribeiro, T. A. Brandon, D. G. Hopkins, L. A. Reduto, A. A. Taylor, R. R. Miller, *Am. J. Cardiol.* 47 (1981) 835.
- [100] V. A. Starnes, R. K. Primm, R. L. Woolsey, J. A. Oates, J. W. Hammon, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 (1982) 765.
- [101] R. Ohlendorf, E. Perzborn, K. Schröder, *Thromb. Res.* 19 (1980) 447.
- [102] R. H. Demling, M. Smith, R. Gunther, M. Gee, J. Flynn, *Surgery* 89 (1981) 257.
- [103] J. R. Fletcher, P. W. Ramwell, *Circ. Shock* 7 (1980) 299.
- [104] A. M. Lefer, J. Tabas, E. F. Smith III, *Pharmacology* 21 (1980) 206.
- [105] H. Araki, A. M. Lefer, *Am. J. Physiol.* 238 (1980) H 176.
- [106] M. Monden, J. G. Fortner, *Ann. Surg.* 196 (1982) 38.
- [107] S. Moncada, M. Radomski, J. R. Vargas, *Br. J. Pharmacol.* 75 (1982) 165 P.
- [108] G. J. Blackwell, M. Radomski, J. R. Vargas, S. Moncada, *Biochim. Biophys. Acta* 718 (1982) 60.
- [109] K. Schröder, R. Ohlendorf, H. Darius, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 219 (1981) 243.
- [110] S. Bunting, R. Gryglewski, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12 (1976) 897.
- [111] J. A. Salmon, D. R. Smith, R. J. Flower, S. Moncada, J. R. Vane, *Biochim. Biophys. Acta* 523 (1978) 250.
- [112] J. Glavind, S. Hartmann, J. Clemmesen, K. E. Jessen, H. Dam, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 30 (1952) 1.
- [113] T. F. Slater: *Free Radical Mechanisms in Tissue Injury*, Pion, London 1972.
- [114] H. S. Mickel, J. Horbar, *Lipids* 9 (1974) 68.
- [115] V. D'Angelo, S. Villa, M. Mysliewic, M. B. Donati, G. De Gaetano, *Thromb. Diath. Haemorrh.* 39 (1978) 535.
- [116] H. Sinzinger, W. Feigl, K. Silberbauer, *Lancet II* (1979) 469.
- [117] A. Eldor, D. J. Falcone, D. P. Hajjar, C. R. Minick, B. B. Weksler, *Am. J. Pathol.* 107 (1982) 186.
- [118] A. M. Boyd, J. Marks, *Angiology* 14 (1963) 198.
- [119] K. Haeger, *Vasc. Dis.* 5 (1968) 199.
- [120] J. Marks, *Vitam. Horm.* 20 (1962) 573.
- [121] J. R. Vane, *J. Endocrinol.* 95 (1982) 3 P.
- [122] R. C. Peatfield, M. J. Gawel, F. Clifford Rose, *Headache* 21 (1981) 190.
- [123] A. E. S. Gimson, R. D. Hughes, P. J. Mellon, H. F. Woods, P. G. Langley, J. Canalese, R. Williams, M. J. Weston, *Lancet I* (1980) 173.
- [124] A. E. S. Gimson, S. Braude, P. J. Mellon, J. Canalese, R. Williams, *Lancet II* (1982) 681.
- [125] J. G. Bennett, D. B. Longmore, J. O'Grady in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 201–208.
- [126] S. Bunting, J. O'Grady, J.-N. Fabiani, E. Terrier, S. Moncada, J. R. Vane in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 181–193.
- [127] J. Chelly, A. Tricot, A. Garcia, J.-C. Boucherie, J.-N. Fabiani, J. Passelecq, Ch. Dubost in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 209.
- [128] K. Radegran, N. Egberg, C. Papaconstantinou, *Scand. J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 15 (1981) 263.
- [129] I. D. Walker, J. F. Davidson, A. Faichney, D. Wheatley, K. Davidson in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 195–199.
- [130] D. B. Longmore, J. G. Bennett, P. M. Hoyle, M. A. Smith, A. Gregory, T. Osivand, W. A. Jones, *Lancet I* (1981) 800.
- [131] C. R. Noback, J. H. Tinker, M. P. Kaye, G. R. Holcomb, J. R. Pluth, *Circulation* 62 Suppl. 3 (1980) 1242.
- [132] D. Negus in R. M. Greenhaugh: *Hormones and Vascular Disease*, Pitman Medical, London 1981, S. 181.
- [133] A. G. Olsson, *Lancet II* (1980) 1076.
- [134] B. J. H. Pardy, J. D. Lewis, H. H. G. Eastcott, *Surgery* 88 (1980) 826.

- [135] O. Soreide, L. Segadahl, A. Trippestad, H. Engedal, *Scand. J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* 16 (1982) 71.
- [136] A. Szczeklik, R. Nizankowski, S. Skawinski, J. Szczeklik, P. Gluszko, R. J. Gryglewski, *Lancet I* (1979) 1111.
- [137] A. Szczeklik, R. Gryglewski in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 159–167.
- [138] J. J. F. Belch, A. McKay, B. McArdle, P. Lieberman, J. G. Pollock, G. D. O. Lowe, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice, *Lancet I* (1983) 315.
- [139] H. Zyguńska-Mach, E. Kostka-Trabka, A. Niton, R. J. Gryglewski, *Lancet II* (1980) 1075.
- [140] P. M. Dowd, M. F. R. Martin, E. D. Cooke, S. A. Bowcock, R. Jones, P. A. Dieppe, J. D. T. Kirby, *Br. J. Dermatol.* 106 (1982) 81.
- [141] J. J. F. Belch, P. Newman, J. K. Drury, H. Capell, P. Leiberman, W. B. James, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice, *Thromb. Haemostasis* 45 (1981) 255.
- [142] J. J. F. Belch, P. Newman, J. K. Drury, F. McKenzie, H. Capell, P. Leiberman, C. D. Forbes, C. R. M. Prentice, *Lancet I* (1983) 313.
- [143] R. J. Gryglewski, S. Nowak, E. Kostka-Trabka, K. Bieron, A. Dembinska-Kiec, B. Blaszczyk, J. Kusmiderski, E. Markowska, S. Szmatała, *Pharmacol. Res. Commun.* 14 (1982) 879.
- [144] W. D. Watkins, M. B. Peterson, R. K. Crone, D. C. Shannon, L. Levine, *Lancet I* (1980) 1083.
- [145] L. J. Rubin, B. M. Groves, J. T. Reeves, M. Frosolono, F. Handel, A. E. Cato, *Circulation* 66 (1982) 334.
- [146] J. Szczeklik, A. Szczeklik, R. Nizankowski, *Lancet II* (1980) 1076.
- [147] J. E. Lock, P. M. Olley, F. Coceani, P. R. Swyer, R. D. Rowe, *Lancet I* (1979) 1343.
- [148] J. Fidler, M. J. Bennett, M. de Swiet, C. Ellis, P. J. Lewis, *Lancet II* (1980) 31.
- [149] Y. Yui, H. Nakajima, C. Kawai, T. Murakami, *Am. J. Cardiol.* 50 (1982) 320.
- [150] G. Bergman, R. Daly, L. Atkinson, M. Rothman, P. J. Richardson, G. Jackson, D. E. Jewitt, *Lancet I* (1981) 569.
- [151] R. J. C. Hall, H. A. Dewar, *Lancet I* (1981) 949.
- [152] S. Chierchia, C. Patrono, F. Crea, G. Ciabattoni, R. de Caterina, G. A. Cinotti, A. Distante, A. Maseri, *Circulation* 65 (1982) 470.
- [153] C. N. Hensby, P. J. Lewis, P. Hilgard, G. J. Mufti, J. Hows, J. Webster, *Lancet II* (1979) 748.
- [154] G. T. Budd, R. M. Bukowski, F. V. Lucas, A. E. Cato, D. M. Cocchetto, *Lancet II* (1980) 915.
- [155] G. A. Fitzgerald, L. J. Roberts II, D. Maas, A. R. Brash, J. A. Oates in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 81.
- [156] A. R. Mundy, M. Bewick, S. Moncada, J. R. Vane, *Prostaglandins* 19 (1980) 595.
- [157] C. Leithner, H. Sinzinger, M. Schwarz, *Prostaglandins* 22 (1981) 783.
- [158] J. Fidler, C. Ellis, M. J. Bennett, M. de Swiet, P. J. Lewis in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 141–143.
- [159] J. Webster, L. K. Borysiewicz, A. J. Rees, P. J. Lewis in P. J. Lewis, J. O'Grady: *Clinical Pharmacology of Prostacyclin*, Raven Press, New York 1981, S. 77–80.
- [160] B. J. R. Whittle, G. L. Kauffman, S. Moncada, *Nature London* 292 (1981) 472.
- [161] K. V. Honn, B. Cicone, A. Skoff, *Science* 212 (1981) 1270.
- [162] T. Utsunomiya, M. M. Krausz, C. R. Valeri, D. Shepro, H. B. Hechtman, *Surgery* 88 (1980) 25.
- [163] J. R. Vane in R. Porter, J. Birch: *Identification of Asthma*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1971, S. 121–131.
- [164] S. Moncada, E. A. Higgs, J. R. Vane, *Lancet I* (1977) 18.

ZUSCHRIFTEN

Autoren, die einen Beitrag in der Rubrik „Zuschriften“ veröffentlichen wollen, werden gebeten, sich bei der Abfassung ihres Manuskriptes an die Richtlinien zu halten, die am Anfang eines jeden Heftes nach dem Inhaltsverzeichnis wiedergegeben sind.

vorhandene Hormon-Bindungsprotein bevorzugt mit (10R)-1c assoziiert. Die Konfiguration wurde mit etablierten Methoden^[2] unter Verwendung von racemischem [10-3H] 1c an den diastereomeren Derivaten 2 bestimmt, die sich durch HPLC an Silicagel trennen ließen.



Umkehr der Enantioselektivität bei der enzymatischen Hydrolyse von Juvenilhormon als Ergebnis einer Proteinfraktionierung**

Von Martin G. Peter*, Hans-Peter Stupp und Klaus-Ulrich Lentes

Professor Peter Karlson zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Juvenilhormone 1a–c werden im Blut von Insekten enzymatisch zu den biologisch inaktiven Säuren hydrolysiert. Bei der Hydrolyse von racemischem 1c im Blut der Wanderheuschrecke *Locusta migratoria* wird ein Umsatz von 40–60% erreicht^[1]. Das umgesetzte Edukt enthält einen Überschuß an natürlich konfiguriertem (10R)-1c (e.e. 47.2%). Wir konnten zeigen, daß das in der Hämolymphe

Es ist uns nun gelungen, nach Versetzen der Hämolymphe der Wanderheuschrecke mit 2-Mercaptoethanol vom Hormon-Bindungsprotein eine Esterase abzutrennen, die die Hydrolyse von 1c katalysiert (HPLC an einer 0.7 × 60 cm TSK-G-3000-SW-Gel-Permeations-Säule, Elution mit 0.1 M Kaliumphosphatpuffer pH 6.8; 0.2 mL/min). Überraschenderweise setzt die gereinigte Esterase bevorzugt (10R)-1c um: Das nach partieller Hydrolyse von racemischem 1c zurückgewonnene Hormon 1c enthält einen Überschuß an (10S)-1c (e.e. 34.4%). Demnach hat die Esterase eine chirale Bindungsstelle, an der sie die Konfiguration des vom Reaktionszentrum weit entfernten Oxirans erkennt. Aus der höheren Affinität des Enzyms für das natürliche Enantiomer resultiert dessen be-

[*] Priv.-Doz. Dr. M. G. Peter, H.-P. Stupp, K.-U. Lentes
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.