

# Prostaglandine: Vom Labor zur Klinik (Nobel-Vortrag)\*\*

Von Sune Bergström\*

Chemie und Biochemie der Prostaglandine werden heute bereits in Lehrbüchern behandelt; ich selbst habe schon mehrere Übersichtsartikel über frühe Arbeiten auf diesem Gebiet verfaßt<sup>[1-4]</sup>. Hier möchte ich über die Anfangsphase der Prostaglandinforschung in Schweden berichten; darüber hinaus sollen einige neuere Anwendungsbereiche diskutiert werden, an deren Entwicklung ich beteiligt war.

Lassen Sie mich einen Augenblick abschweifen. Meine wissenschaftliche Laufbahn begann 1934 bei Dr. Erik Jorpes, mit dem ich gemeinsam am Heparin arbeitete. Vor allem ihm ist es zu verdanken, daß Heparin gereinigt wurde und erfolgreich klinisch angewendet werden konnte. Zu dieser Zeit war Professor Einar Hammarsten Direktor des Chemischen Laboratoriums des Karolinska-Instituts, damals eine der führenden Forschungsstätten auf dem Nucleinsäure- und Peptidhormongebiet (z.B. Secretin und Cholecystokinin).

Dr. Jorpes bedauerte, daß sich in Schweden niemand mit Lipiden oder Steroiden beschäftigte. 1938 finanzierte er mir eine Reise nach England, wo ich einige Monate zusammen mit Dr. G. A. D. Haslewood an der Hammersmith Postgraduate Medical School über Gallensäuren arbeitete. Im darauffolgenden Jahr bekam ich ein Stipendium vom British Council, um ein Jahr im Laboratorium von Dr. Marrian in Edinburgh zu verbringen. Wegen Kriegsausbruch wurde die Unterstützung vorzeitig eingestellt. Glücklicherweise bekam ich bald darauf ein schwedisch-amerikanisches Stipendium, das es mir ermöglichte, ein- bis einhalb Jahre an der Columbia-Universität und am Squibb-Institut gemeinsam mit Dr. Oskar Wintersteiner die Autoxidation von Cholesterin zu untersuchen (1940-1942). Nach meiner Heimkehr begann ich, die Autoxidation von Linolsäure zu studieren; es gelang mir, die Struktur der Hauptprodukte der Reaktion aufzuklären. Durch Verschiebung der Doppelbindungen treten diese in Konjugation; Sauerstoff wird als Hydroperoxygruppe an C-9 oder C-13 eingebaut. Ich fand außerdem, daß das von Dr. Sumner beschriebene Lipoxygenase-Enzym aus Sojabohnen die gleichen Produkte lieferte wie die Schwermetall-katalysierte Autoxidation. Zu jener Zeit arbeitete ich im Laboratorium von Dr. Hugo Theorell; wir versuchten gemeinsam, das Lipoxygenase-Enzym aus Sojabohnen zu reinigen.

Mein Interesse an Prostaglandinen begann bei der Tagung der Physiologischen Gesellschaft des Karolinska-Instituts am 19. Oktober 1945, bei der ich über die Oxidation der Linolsäure berichtete. Dr. Hugo Theorell war damals

Vorsitzender, Dr. Yngve Zotterman war Schriftführer und Dr. Ulf von Euler unterschrieb das Protokoll. Nach dieser Tagung fragte mich von Euler, ob ich Interesse hätte, seine Lipidextrakte aus den Keimdrüsen von Schafen zu untersuchen, die er noch vor Kriegsbeginn hergestellt hatte. Das interessierte mich, und wir begannen eine äußerst stimulierende und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Eine biologisch aktive Substanz im menschlichen Samen wurde zuerst in der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie der Columbia-Universität in New York beobachtet. 1930 fanden Kurzrok und Lieb (mit technischer Hilfe von Dr. Sara Ratner), daß bei künstlichen Befruchtungen von Frauen manchmal starke Uteruskontraktionen oder -relaxationen aufraten<sup>[5]</sup>. Interessanterweise hatte ich zwar während meiner Zeit an der Columbia-Universität Dr. Kurzrok getroffen und ein Jahr im selben Laboratorium wie Dr. Sara Ratner gearbeitet, doch hatte ich nie etwas über Prostaglandine gehört.

1933 hatte der britische Pharmakologe Goldblatt<sup>[6,7]</sup> berichtet, daß menschlicher Samen einen Faktor enthält, der den Blutdruck senkt und die glatte Muskulatur stimuliert. Ungefähr zur gleichen Zeit untersuchte Dr. von Euler das Vorkommen der von ihm einige Jahre zuvor entdeckten Substanz P in verschiedenen Organen. Im Samen und in Extraktten aus Keimdrüsen von Affen, Schafen und Ziegen fand er einen Faktor, der stark blutdrucksenkend wirkte und die glatte Muskulatur stimulierte, mit der Substanz P aber nicht identisch war; von Euler nannte den in Lipiden löslichen Faktor Prostaglandin. Dr. Theorell hatte gezeigt, daß sich dieser Faktor in seiner Elektrophorese-Apparatur wie eine Säure verhielt<sup>[8-10]</sup>.

Um die Aktivität dieser Substanz zu testen, benutzten wir anfangs Streifen aus dem Darm von Kaninchen. Die rohen Zellextrakte von Eulers reinigten wir durch Gegenstromextraktion. Ich hatte dafür gerade eine Apparatur aus Edelstahl von Dr. Lyman Craig mitgebracht; sie war zur Reinigung kleiner Mengen ideal geeignet. Mit dieser Technik konnten wir die Zellextrakte etwa 500fach reinigen. Die aktivsten Fraktionen bestanden aus ungesättigten Hydroxsäuren, die keinen Stickstoff enthielten<sup>[11]</sup>.

Die Arbeit wurde 1948 für einige Jahre unterbrochen, da ich am Institut für Physiologische Chemie der Universität Lund einen Lehrstuhl übernahm. Ein nahezu leeres Institut mußte wieder aufgebaut und ausgestattet werden; diese Zeit (1948) war dennoch für die biomedizinische Forschung in Schweden sehr wichtig. Unter großzügiger Förderung durch den ehemaligen Premierminister Tage Erlander konnten die biomedizinischen Wissenschaften in Schweden aufgebaut werden; der Schwedische medizinische Forschungsrat war damals gegründet worden. Günstig war zudem, daß die National Institutes of Health (NIH) in den USA zu jener Zeit ihr internationales Programm zur Unterstützung der biomedizinischen Forschung ins Leben riefen.

[\*] Prof. Dr. S. Bergström  
Karolinska Institutet  
S-104 05 Stockholm (Schweden)

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

Wir waren sehr froh, vom NIH während mehrerer Jahre kräftige Unterstützung für unsere Studien zum Steroid- und Gallensäuremetabolismus zu erhalten. Eine Gruppe talentierter Diplomanden und Doktoranden – *Bengt Borgström, Jan Sjövall, Sven Lindstedt, Henry Danielsson, Bengt Samuelsson und Rolf Blomstrand* – konnte in dieses Gebiet eingearbeitet werden. Sie hatten alle mehr oder weniger direkten Anteil an der Entwicklung der Prostaglandin-Forschung, die in den fünfziger Jahren wieder aufgenommen wurde.

Bald organisierte man in Schweden und Norwegen eine Sammlung von Schafdrüsen. Schließlich konnten 1957 durch Gegenstromfraktionierung und Trennung mit chromatographischen Methoden zwei kristalline Substanzen – Prostaglandin E<sub>1</sub> und Prostaglandin F<sub>1α</sub> – in kleinen Mengen isoliert werden<sup>[12–14]</sup>.

Die genauen Summenformeln wurden in Zusammenarbeit mit Wolfgang Kirsten bestimmt, der eine Apparatur für C, H-Analysen im Laboratorium von Dr. Einar Stenhammar in Uppsala entwickelt hatte, mit der extrem geringe Mengen von Substanzen untersucht werden konnten. Dr. Ragnar Ryhage ermittelte mit einem Massenspektrometer das Molekulargewicht. Aus beiden Befunden wurden schließlich die Formeln C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> bzw. C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> abgeleitet.

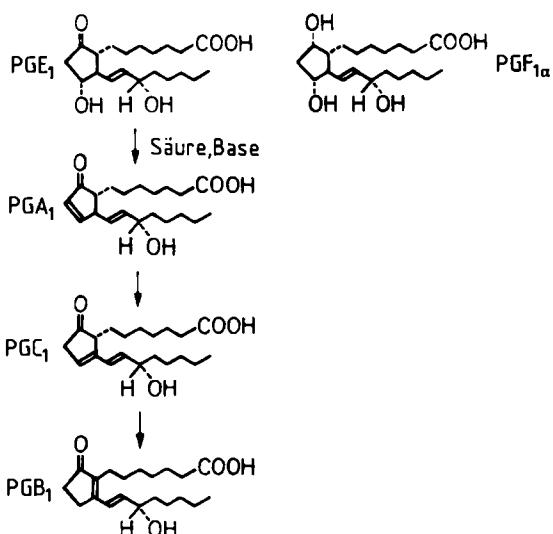


Fig. 1. Der Einfluß schwacher Säuren und Basen auf die Prostaglandine E<sub>1</sub> und F<sub>1α</sub>.

ten Abrahamson in Göteborg an einem Derivat von PGF<sub>1α</sub> aufgeklärt. Mit den damals zur Verfügung stehenden Methoden brauchte er etwa ein Jahr; heute würde man weniger als drei Wochen benötigen. Schließlich wurde die absolute Konfiguration bestimmt<sup>[25, 26]</sup>.

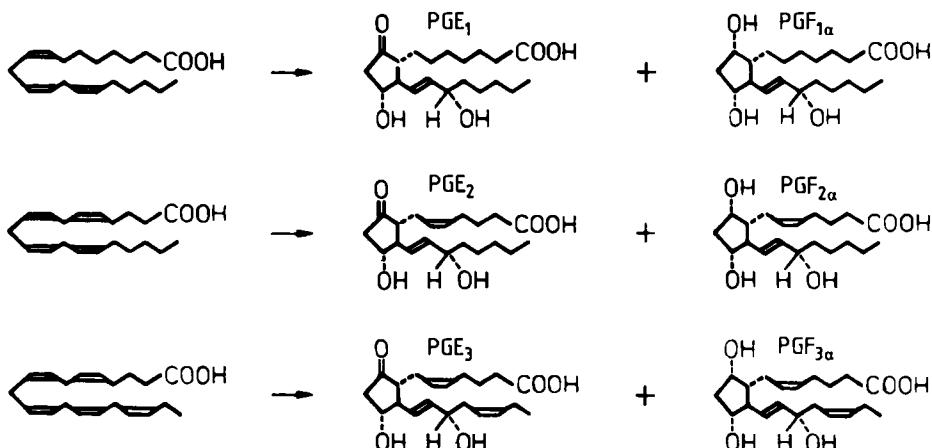


Fig. 2. Biosynthese von Prostaglandinen aus C<sub>20</sub>-Carbonsäuren mit Homogenaten aus Schafdrüsen.

Die Sammlung von Schafdrüsen wurde bald auf Schweden, Norwegen, Island, Grönland und auch die USA (durch das Hormel-Institut) ausgedehnt. Die Upjohn Co., USA, unterstützte das Projekt großzügig.

1958–1959 übersiedelte unsere gesamte Forschungsgruppe von Lund in das Chemische Laboratorium des Karolinska-Instituts in Stockholm. Eine entscheidende Rolle in der Prostaglandin-Forschung spielte die Entwicklung des Massenspektrometers durch Dr. Ragnar Ryhage. Als erster hatte er eine funktionierende Gaschromatograph-Massenspektrometer-Kombination gebaut. Die Struktur von PGE<sub>1</sub> und PGF<sub>1α</sub> wurde hauptsächlich durch massenspektrometrische Analyse der Produkte abgeleitet, die bei oxidativem Abbau dieser Prostaglandine entstehen, und die aus PGE<sub>1</sub> durch Behandlung mit schwachen Säuren oder Basen gebildet werden (Fig. 1). Die Struktur wurde bald danach bestätigt und die Stereochemie durch Dr. Six-

Figur 2 zeigt die bis 1962 isolierten Prostaglandine, deren Struktur bestimmt worden war<sup>[15–24]</sup>. Es stellte sich heraus, daß diese Prostaglandine in vielen Geweben vorkommen und nicht nur in den männlichen Fortpflanzungsorganen.

Die Doppelbindungen dieser Verbindungen mit 20 Kohlenstoffatomen befinden sich in Positionen wie in einigen essentiellen Fettsäuren. Wir vermuteten daher, daß diese Fettsäuren Vorläufer für Prostaglandine sein könnten.

Ich telefonierte daraufhin mit Dr. David von Dorp im Unilever-Forschungslaboratorium in Holland, der diese Säuren schon früher isotopenmarkiert synthetisiert hatte. Als ich ihn um markierte C<sub>20</sub>-Säuren bat, stellte sich heraus, daß auch er gerade untersuchen wollte, ob es sich um Vorläufer handelte; zu diesem Zweck hatte er markierte Dihomo-γ-linolsäure synthetisiert. Er war sehr großzügig und schickte uns Proben davon, so daß wir zur selben Zeit

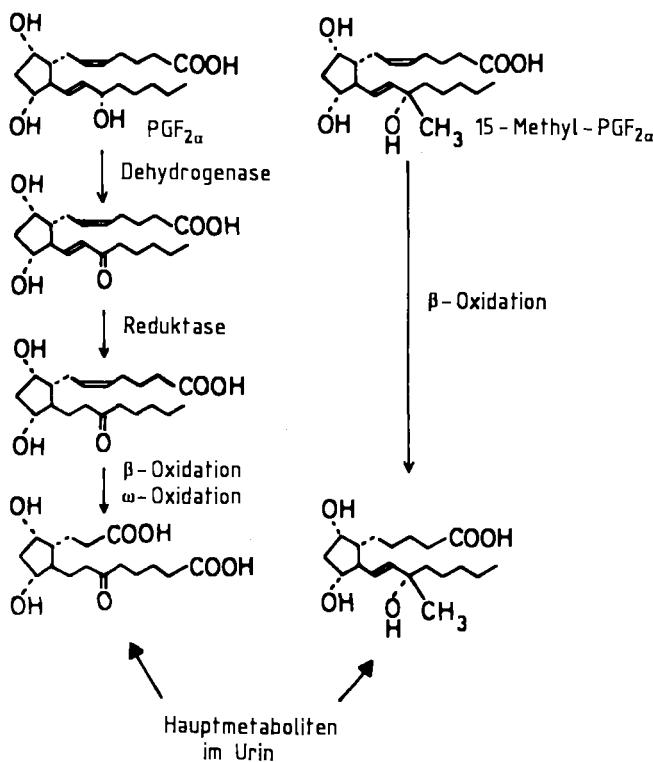
die Inkubation dieser markierten Säuren mit Homogenaten aus Schafdrüsen begannen; schon zwei Tage später konnten wir berichten, daß tatsächlich die markierten Prostaglandine E<sub>1</sub> und F<sub>1α</sub> in beträchtlichen Mengen gebildet wurden. Die Ergebnisse wurden 1964 gleichzeitig publiziert. Danach arbeiteten wir mit markierter Arachidonsäure und der in Figur 2 gezeigten Pentaensäure, aus der die Prostaglandine der Zweier- bzw. der Dreier-Serie gebildet wurden<sup>[27-30]</sup>.

Diese enzymatischen Methoden waren wichtig für die Gewinnung von mehr Material – die Ausbeuten betrugen bis zu 70% –, so daß biochemische, physiologische und pharmakologische Studien möglich wurden. Wir gewannen mehrere Gramm der verschiedenen Prostaglandine; Unilever produzierte wesentlich mehr, und Upjohn muß mehrere hundert Gramm hergestellt haben.

Trotz der Effektivität der enzymatischen Synthese wurde der Vorrat um 1970 sehr knapp, da Prostaglandine für klinische Studien gebraucht wurden und noch keine Totalsynthese im großen Maßstab entwickelt worden war. Eine unerwartete Entdeckung kam zu Hilfe: *Weinheimer* und *Spraggins*<sup>[31]</sup>, die die Biochemie mariner Organismen im Golf von Mexiko untersuchten, fanden, daß bis zu 1.5% des Trockengewichtes der Gorgonia-Koralle aus 15-Epi-prostaglandin PGA<sub>2</sub> bestand; dies kann leicht in die bekannten Prostaglandine umgewandelt werden. Daraufhin wurden einige Jahre Prostaglandine aus Korallen in klinischen Versuchen verwendet. Von 1973 an wurde der Bedarf durch Totalsynthese gedeckt.

Als die Struktur der Prostaglandine bekannt war, versuchte man sie in vielen Laboratorien durch Totalsynthese herzustellen.

Dr. E. J. Corey, der uns stereospezifisch markiertes Cholesterin für unsere Arbeiten mit Gallensäuren zur Verfügung gestellt hatte, war als erster erfolgreich. 1968/69 be-



**Fig. 3.** Normaler Metabolismus von PGF<sub>2α</sub> und seine Inhibition durch Ersatz des H-Atoms an C-15 durch eine Methylgruppe.

schrieb er in einer Anzahl klassischer Publikationen elegante Methoden, die noch heute die Grundlage für Prostaglandin-Synthesen bilden<sup>[32-37]</sup>. Viele pharmazeutische Firmen interessierten sich nun für Prostaglandine und begannen mit umfangreichen Programmen zur Synthese von Prostaglandin-Analoga. Mehr als 5000 solcher Analoga wurden bis heute hergestellt und geprüft.

Als man die Biosynthese aus Vorläufersäuren mit Lungenhomogenaten durchführte, zeigte sich, daß die gebildeten Prostaglandine durch Reduktion der Doppelbindung zwischen C-13 und C-14 und Dehydrierung an C-15 weiter zu inaktiven Substanzen metabolisiert werden (Fig. 3)<sup>[38-41]</sup>. In vivo sind diese Reaktionen so wirkungsvoll, daß die Prostaglandine gewöhnlich bei einer Passage durch die Lunge fast vollständig inaktiviert werden. Spätere in-vivo-Untersuchungen zeigten, daß diese inaktiven Substanzen vor ihrer Exkretion in  $\beta$ - und  $\gamma$ -Position weiteroxidiert werden. Die Dehydrierung an C-15 kann blockiert werden, wenn das Wasserstoffatom an C-15 durch eine Methylgruppe ersetzt wird. Die 15-Methylprostaglandine, die bei Upjohn<sup>[42]</sup> hergestellt wurden, erwiesen sich für klinische Studien sehr nützlich; 15-Methyl-PGF<sub>2a</sub> ist heute als Arzneimittel registriert. Figur 4 zeigt einige der Analoga, die in klinischen Studien Verwendung fanden. Man versucht weiterhin, längerwirkende und spezifischere Verbindungen zu finden.

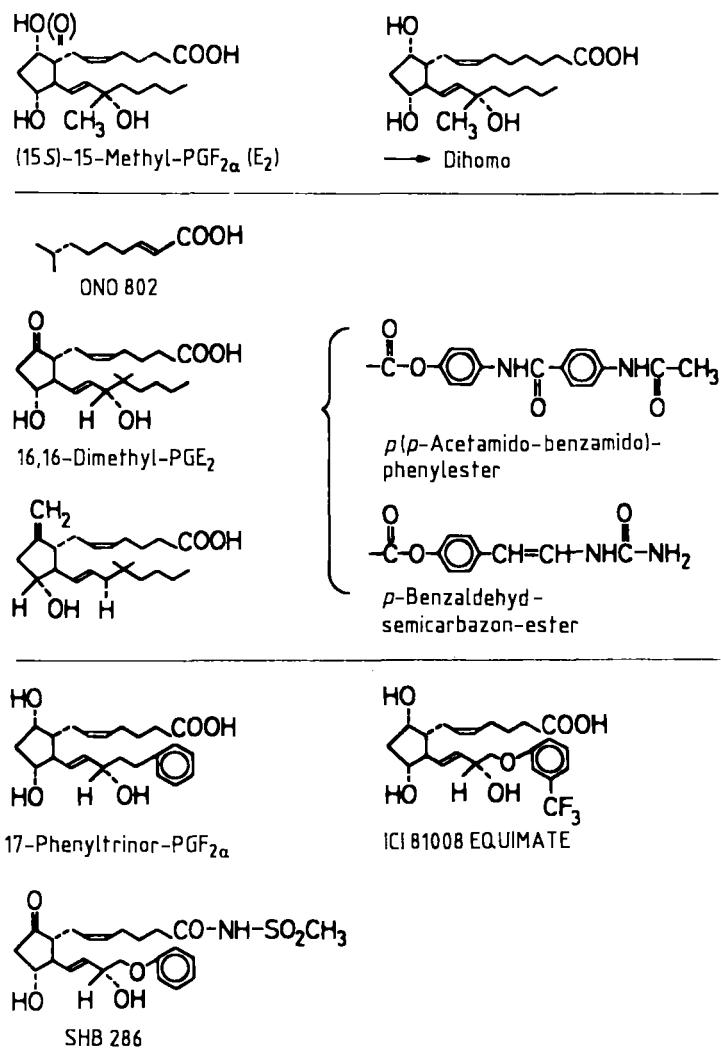


Fig. 4. Einige der Prostaglandin-Analoga, deren klinische Anwendung untersucht wurde.

In den frühen sechziger Jahren war es schwierig, Kollegen zu überreden, die Eigenschaften der Prostaglandine in ihren unterschiedlichen pharmakologischen und physiologischen Systemen zu untersuchen. Das änderte sich, nachdem Drs. *Dan Steinberg, Martha Vaughan* und *Jack Orloff* am NIH<sup>[43-47]</sup> Studien durchgeführt hatten. Sie arbeiteten mit Fettgewebe aus Ratten, das bei Stimulation mit Adrenalin, Noradrenalin, Glucagon oder adrenocorticotropem Hormon (ACTH) durch verstärkte Lipolyse Glycerin und Fettsäuren freisetzt. PGE<sub>1</sub> und PGE<sub>2</sub> hemmen diese Wirkung stark. PGE<sub>1</sub> und PGE<sub>2</sub> inhibieren in vivo auch die durch Adrenalin ausgelöste Lipolyse sowie seine Wirkung auf den Blutdruck. Später fand man, daß diese Wirkungen auf der Senkung des cAMP-Spiegels der Fettgewebezellen beruht. In den meisten anderen Zelltypen wird der cAMP-Spiegel durch die E-Prostaglandine erhöht. In einigen Fällen konnte gezeigt werden, daß die F-Prostaglandine den cGMP-Spiegel beeinflussen. Ich möchte hierauf nicht weiter eingehen, aber hervorheben, daß diese Befunde erklären, warum verschiedene Prostaglandine den Metabolismus unterschiedlicher Zelltypen beeinflussen. 1968 wurde eine ausführliche Zusammenfassung der frühen Arbeiten über die biologischen Wirkungen der Prostaglandine veröffentlicht<sup>[48]</sup>.

So unterschiedlich die Wirkung der verschiedenen Prostaglandine und ihrer Analoga ist, so verschieden reagieren auch die einzelnen Tierspezies auf sie. Erst in klinischen Untersuchungen konnten die physiologische Rolle und das therapeutische Potential dieser Verbindungen klar erkannt werden.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkungen der reinen Prostaglandine auf das cardiovasculäre System des Menschen wurden am Karolinska-Institut durchgeführt<sup>[49,50]</sup>. PGE<sub>1</sub> verursachte beim Menschen ein Sinken des Blutdrucks und einen Anstieg der Herzschlagfrequenz. Meine Kollegen Drs. *Lars A. Carlson, Bengt Pernow* und *Lennart Kaijser* sowie deren Mitarbeiter haben großen Anteil an den frühen grundlegenden Arbeiten über die Wirkungen der verschiedenen Analoga auf das cardiovasculäre System des Menschen<sup>[51-54]</sup>. Dr. *Carlson* und seine Mitarbeiter zeigten, daß bei intraarterieller Gabe von nur 0.01 mg PGE<sub>1</sub> der Blutfluß durch einen Arm auf das Zehnfache gesteigert wird (Fig. 5). Im anderen Arm war keine Wirkung festzustellen, da die Verbindung während der Passage durch die Lungen inaktiviert wird<sup>[55]</sup>. In Zusammenarbeit mit Dr. *Anders Olsson* entwickelte er eine Thera-

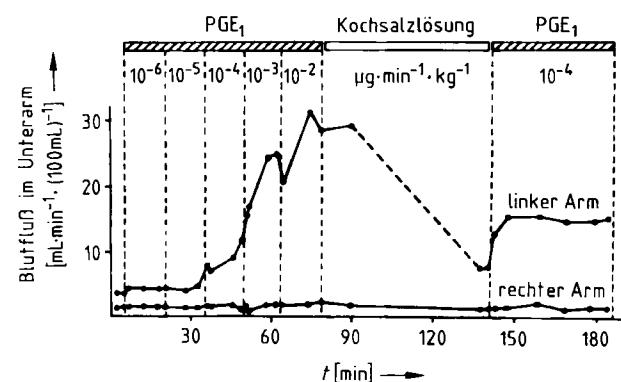


Fig. 5. Verhalten des Blutflusses im Unterarm bei Infusion von PGE<sub>1</sub> in die Arteria brachialis.

pie für Erkrankungen der peripheren Gefäße; dabei wurden oft gute Erfolge erzielt.

Eine andere therapeutische Möglichkeit ergibt sich im Zusammenhang mit offenem Ductus arteriosus. Normalerweise verschließt er sich bald nach der Geburt. Bei manchen Geburtsfehlern wurden E-Prostaglandine eingesetzt, um den Ductus noch einige Tage offen zu halten, so daß ein chirurgischer Eingriff ohne große Gefahren durchgeführt werden kann. Weiterhin kann die Schließung des offenen Ductus durch Cyclooxygenase-Inhibitoren wie Aspirin, Indomethacin etc., die die lokale Prostaglandin-Synthese verhindern, unterstützt werden.

Ich wende mich jetzt den Wirkungen der Prostaglandine auf den gastrointestinalen Trakt zu; auf diesem Gebiet war Dr. *Robert* (Upjohn) sehr aktiv. Er fand in Tierexperimenten, daß durch orale Gabe oder Injektion von Prostaglandinen des E-Typs die Darmsekretion inhibiert werden kann. Die Methyl-Analoga (15S)-15-Methyl-PGE<sub>2</sub> und 16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub> waren wesentlich aktiver als PGE<sub>2</sub> selbst<sup>[56]</sup>. Frühe Untersuchungen wurden in Stockholm von Dr. *Sven Andersson* und Dr. *B. Nylander* durchgeführt<sup>[57]</sup>. Sie fanden, daß beim Menschen die orale Gabe von nur 80 µg 16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub>-methylester die von Pentagastrin stimulierte gastrische Sekretion für mehrere Stunden praktisch blockierte (Fig. 6). Diese Arbeiten wurden von Dr. *Catja Johansson* und ihren Mitarbeitern weitergeführt. Umfangreiche klinische Versuche in vielen Ländern bewiesen die heilende Wirkung, die verschiedene Analoga auf Magengeschwüre haben (neuere Übersicht siehe<sup>[58]</sup>).

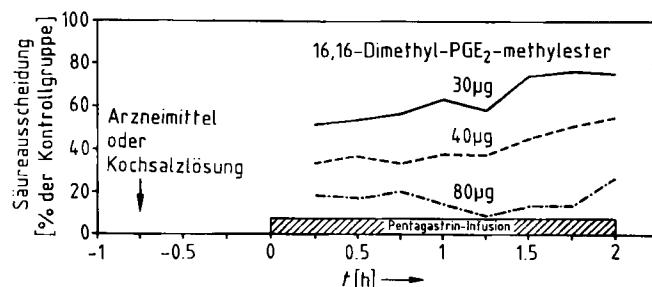


Fig. 6. Beeinflussung der Magensekretion durch 16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub>-methylester.

Eine weitere wichtige Beobachtung von Dr. *Robert* war ein Phänomen, das er „Cytoprotektion“ nannte. Erhalten Ratten hohe Dosen von Indomethacin oder Aspirin oder wird kochendes Wasser oder eine starke Säure oder Base anästhesierten Ratten oral appliziert, entstehen stark blutende Verätzungen oder Verbrennungen der Magenschleimhaut, so daß die Tiere gewöhnlich innerhalb weniger Tage sterben. Wird aber 30 Minuten vor der Applikation dieser Substanzen weniger als 1 µg 16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub> oral gegeben, so ist die Schleimhaut geschützt. Ein interessanter Befund von *Robert* et al.<sup>[59]</sup> ist, daß auch milde Reizmittel wie verdünntes Ethanol protektiv wirken können. Wahrscheinlich beruht dies auf der Stimulation der Schleimhautzellen zur verstärkten Biosynthese von Prostaglandinen. Cytoprotektion wird bei solchen Dosen und jenen Prostaglandinen beobachtet, die die Säuresekretion nicht inhibieren. Manche Prostaglandine stimulieren die Sekretion von Schleim und Hydrogencarbonat. Der Mechanismus der Cytoprotektion ist unklar<sup>[58]</sup>. Die Wir-

kung ist nicht auf die gastrointestinale Mucosa beschränkt: Durch Gabe von 16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub> können auch Leber- und Nierenzellen bis zu einem gewissen Grad vor Nekrose, wie sie z. B. durch Tetrachlorkohlenstoff hervorgerufen wird, geschützt werden<sup>[60]</sup>.

Es war daraufhin selbstverständlich, den Einfluß der cytoprotektiven Prostaglandine auf die Nebenwirkungen von Indomethacin und Aspirin zu untersuchen. Der Mensch verliert durch den Darm etwa 1 mL Blut pro Tag. Die normale therapeutische Indomethacin-Dosis erhöht dieses Volumen auf 3–5 mL und verursacht in manchen Fällen auch schwere Blutungen. Hier am Karolinska-Institut wurde zum erstenmal gezeigt, daß 1/3 mg PGE<sub>2</sub> oder 40 µg 15-Methyl-PGE<sub>2</sub><sup>[61,62]</sup> dreimal täglich den Patienten vollständig vor diesen Blutungen schützen (Fig. 7). Es ist aber

Dr. Marc Bygdeman hatte gerade mit seiner Doktorarbeit bei Dr. von Euler begonnen, als die reinen Prostaglandine verfügbar wurden. Zusammen mit Dr. Nils Wiqvist untersuchte er die Wirkung der verschiedenen Prostaglandine, zuerst in vitro und danach in vivo, in der Abteilung von Dr. Ulf Borell am Karolinska-Institut. Sie zeigten als erste in klinischen Versuchen, daß PGE<sub>1</sub> bei Injektion kleiner Mengen Uteruskontraktionen verursacht. Dies ließ vermuten, daß durch Gabe von Prostaglandinen Wehen eingeleitet und Schwangerschaftsunterbrechungen durchgeführt werden können<sup>[63–65]</sup>. Dr. Sultan Karim berichtete als erster über die klinische Verwendung von Prostaglandinen zur Weheneinleitung.

Im Mai 1969 wurde am Karolinska-Institut erstmals eine Schwangerschaft mit PGF<sub>2α</sub> unterbrochen. In jenem Som-

	PGE <sub>2α</sub>	PGE <sub>2</sub>	(15S)-15-Methyl-PGF <sub>2α</sub>	16,16-Dimethyl-PGE <sub>2</sub>
intravenös	ca. 100mg (50–100µg/min)	ca. 5mg 5µg/min	ca. 5mg 5µg/min	ca. 0.5mg 0.5µg/min
intramniotisch	40–50mg (1×)	5–10mg (1×)	2.5mg (1×)	
	ca. 5mg (ca. 9×0.75mg)	1–2mg (6×)	1mg (1×)	
Zäpfchen intravaginal	[ 250mg ] (5×50mg)	60–80mg (3–4×20mg)	ca. 3mg (Me-ester) (1×3mg)	ca. 4mg (4×1mg)
intramuskulär	—	—	2mg (6×0.3)	—
oral	—	—	—	0.2–0.6mg (60% Erfolg)

Fig. 8. Zusammenfassung der Ergebnisse der frühen klinischen Untersuchungen zur Schwangerschaftsunterbrechung mit Prostaglandinen.

noch zu früh, um die therapeutische Wirkung von Prostaglandinen auf Nebenwirkungen solcher Art genau einzuschätzen.

Als Letztes will ich die Bedeutung der Prostaglandine für Geburtshilfe und Gynäkologie diskutieren. Dort wurden Prostaglandine entdeckt, und dort finden sie auch ihren bis jetzt größten Anwendungsbereich.

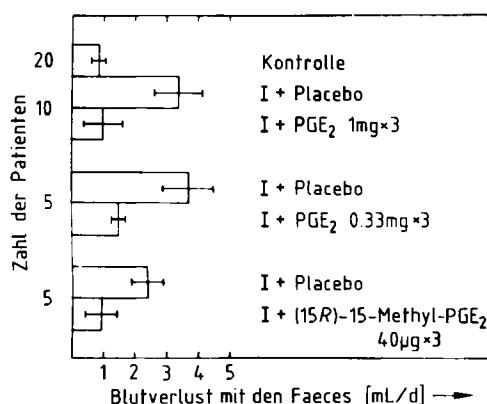


Fig. 7. Beeinflussung des Blutverlusts mit den Faeces während einer Indomethacin-Therapie. I = 3 × 50 mg Indomethacin; Versuchsdauer jeweils eine Woche; die Daten beziehen sich jeweils auf die letzten drei Tage eines Veruchs.

mer besuchte Dr. Karim Stockholm, wo wir ihm diese Befunde mitteilten. Zu Hause in Uganda bestätigte er diese ersten Versuchsergebnisse, und er zeigte, daß auch mit PGE<sub>2</sub> Schwangerschaften unterbrochen werden können. Beide Gruppen veröffentlichten ihre Arbeiten in derselben Ausgabe von Lancet im Januar 1970<sup>[66,67]</sup>. In der ganzen Welt wurden daraufhin ähnliche Versuche mit normalen Prostaglandinen und später mit deren Analoga (Fig. 4) durchgeführt. Figur 8 faßt die Ergebnisse der frühen klinischen Versuche in Stockholm zusammen<sup>[66–73]</sup>.

Zuerst wurden die Wirkungen der beiden natürlichen Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> ausführlich untersucht. Wurden sie intravenös injiziert, so verursachten sie sehr starke Nebenwirkungen. Bei intraamniotischer<sup>[\*]</sup> oder extraamniotischer Gabe waren die Nebenwirkungen tolerabel. (15S)-15-Methyl-PGF<sub>2α</sub> (Upjohn) erwies sich als wesentlich aktiver und mit weniger Nebenwirkungen belastet; es konnte intramuskulär injiziert werden. Wir entwick-

[\*] 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.

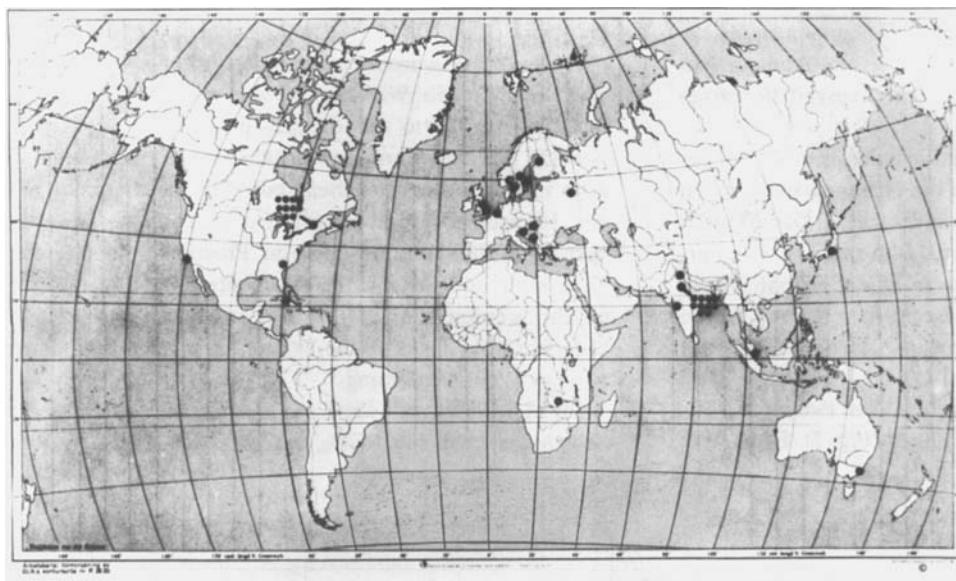


Fig. 9. Kliniken, die am WHO-Spezialprogramm zur Untersuchung von Prostaglandinen (1972–1977) teilnahmen.

kelten Vaginalzäpfchen, die den Methylester enthielten; (15S)-15-Methyl-PGF<sub>2α</sub> ist heute in vielen Ländern als registriertes Medikament im Handel.

16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub> erwies sich als noch aktiver; mitunter wirkten schon orale Gaben von weniger als 1 mg. Die Nebenwirkungen waren jedoch stärker und die Stabilität geringer. Seit kurzem wird ein Analogon von 16,16-Dimethyl-PGE<sub>2</sub> untersucht, in dem die Carbonylgruppe im Fünfring durch eine Methylengruppe ersetzt ist; es verbindet hohe Aktivität mit Stabilität und geringen Nebenwirkungen<sup>[74]</sup>.

Zu jener Zeit wurde von der Swedish International Development Agency (SIDA) ein wichtiges Entwicklungsprogramm initiiert. In den sechziger Jahren hatte die SIDA ein Unterstützungsprogramm für Familienplanung in Entwicklungsländern. Da jedoch die Methoden der Familienplanung viel zu wünschen übrig ließen, überlegte man, wie Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet gefördert werden könnten. *Ernst Michanek*, der Direktor der SIDA, und *Carl Wahren* hatten schon sehr weitgehende Pläne zur Gründung einer internationalen Forschungsgesellschaft mit Sitz am Karolinska-Institut. Aus mehreren Gründen

entschied man sich jedoch dafür, eine gemeinsame Studie mit der Ford Foundation und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchzuführen; ich hatte die Ehre, auch daran teilzunehmen. Aus diesen Aktivitäten ging die Gründung des WHO-Spezialprogramms zur menschlichen Fortpflanzung hervor (1971–1977). Die Projekte sollten sich vor allem an den Bedürfnissen der Entwicklungsländer orientieren. In kurzer Zeit wurden für das Programm mehr als 10 Millionen US-Dollar gespendet, von denen über die Hälfte aus Schweden kam. Ein Teil des Programms war der Untersuchung der möglichen Verwendung von Prostaglandinen zur Schwangerschaftsunterbrechung gewidmet. Während der ersten fünf Jahre hatte ich den Vorsitz der sich mit dieser Aufgabe beschäftigenden Expertenkommision. Die Voruntersuchungen von Dr. *Karims* Gruppe und von der Gruppe am Karolinska-Institut hatten die Grundlage für diese große internationale klinische Studie geschaffen; die Medikamente wurden von Upjohn zur Verfügung gestellt. Figur 9 zeigt die geographische Verteilung der beteiligten Kliniken, Figur 10 gibt die Zahl der Patienten an. Die Kommission führt ihr Programm unter dem Vorsitz von Dr. *Bygeman* weiter.

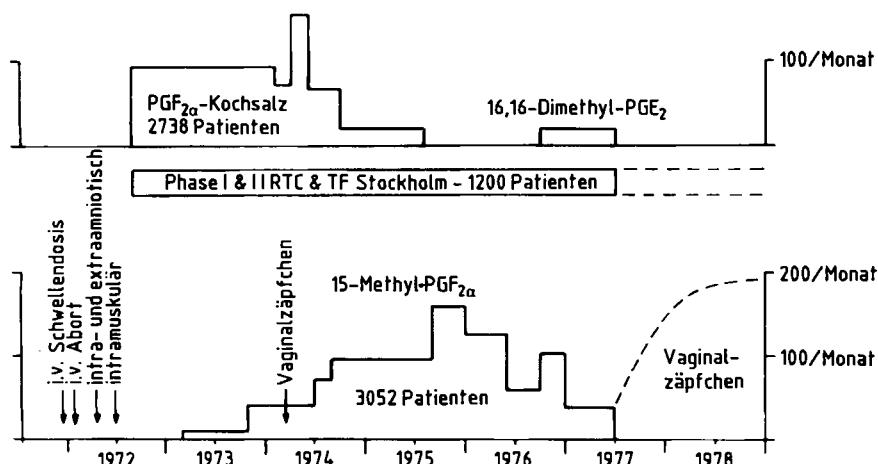


Fig. 10. Zahl der Patienten beim WHO-Spezialprogramm zur Untersuchung von Prostaglandinen.

Die wichtigste Neuentwicklung war die Möglichkeit zur Schwangerschaftsunterbrechung während der „postkonzeptionalen“ Phase, also in den ersten drei Wochen nach Ausbleiben der Menstruation. Ich erinnere mich gut an einen Abend in Bombay, als Dr. Borell, Dr. Bygeman und ich die Ergebnisse von Abtreibungen in verschiedenen Schwangerschaftswochen zusammenstellten; die Erfolgsquote in dieser Phase betrug praktisch 100% (siehe Fig. 11). Dr. Bygeman et al. beendeten gerade eine Versuchsreihe mit 100 Patientinnen in Stockholm, die sich das Medikament selbst zu Hause verabreichten. Das Potential dieser Methode ist offensichtlich sehr groß, besonders in den Entwicklungsländern.

chende Ergebnisse wurden von der Behandlung von Eklampsie mit PGA berichtet. Figur 12 gibt einen Überblick über die Verwendung von Prostaglandinen auf diesem Gebiet.

Auch in der Tierzucht werden Prostaglandine benutzt, besonders für die „Synchronisation“ von Viehherden. Werden Kühen zur rechten Zeit 25 mg PGF<sub>2α</sub> injiziert, so wird ihr Zyklus unterbrochen, und die ganze Herde kann drei Tage später besamt werden.

Die Vorläuferverbindungen und die Enzymsysteme scheinen in praktisch jeder Zelle vorhanden zu sein. So können je nach Zelltyp und Bedingungen charakteristische Prostaglandinmischungen synthetisiert werden. Da die

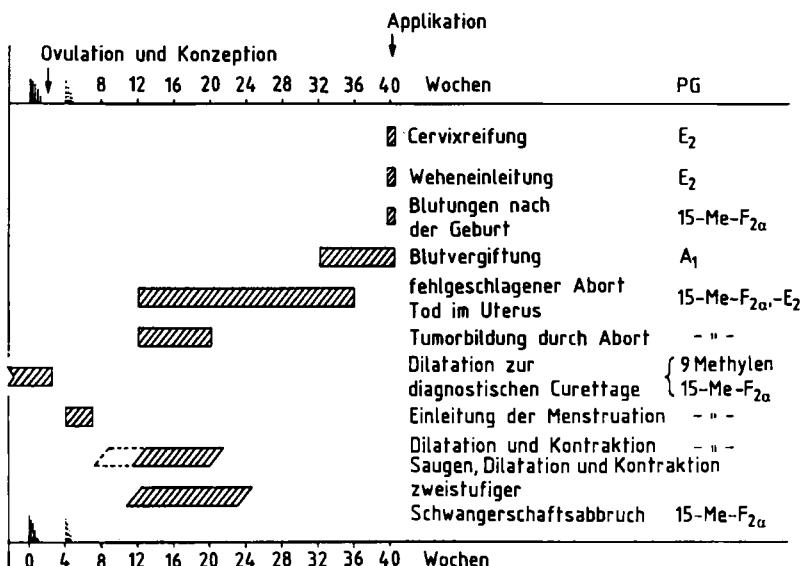


Fig. 12. Zusammenfassung der möglichen therapeutischen Verwendung von Prostaglandinen in der Gynäkologie und bei der Geburtshilfe.

Der therapeutische Nutzen von Prostaglandinen ist nicht auf die Schwangerschaftsunterbrechung beschränkt. Sie werden zur Einleitung der Wehen eingesetzt, bei der Behandlung schwerer Blutungen nach der Geburt und zur Dilatation während diagnostischer Curettage. Vielverspre-

höchsten Konzentrationen bei den Entwicklungsgeschichtlich niederen Tierarten gefunden werden, kann angenommen werden, daß schon früh in der Entwicklungsgeschichte die Leichtigkeit, mit der Vorläufersäuren oxidiert werden, zur Nutzung der Prostaglandine für die Kontrolle und Steuerung des Metabolismus führte. Es wurde berichtet, daß die Autoxidation Prostaglandine auch noch in Spuren erzeugt<sup>[75]</sup>. Prostaglandine sind hauptsächlich lokale Regulatoren, auch wenn PGF<sub>2α</sub> in Schafen ein Hormon im klassischen Sinn ist; es wird am Ende des Zyklus im Uterus synthetisiert und durch das Blut zu den Ovarien transportiert, wo es die Luteolyse auslöst. Die Komplexität des Arachidonsäuremetabolismus macht die Untersuchungen der Funktionen von Prostaglandinen in Organen wie Niere, Lunge etc. zu einer schwierigen und herausfordernden Aufgabe.

Figur 13 zeigt die Entwicklung dieses Gebietes von den Anfängen, als nur wenige Publikationen über Isolierung, Struktur und Biosynthese pro Jahr erschienen; heute sind es jährlich mehr als 5000 Veröffentlichungen! Wie bekommen alle die Wissenschaftler ihre Prostaglandine? Auch darauf gibt Figur 13 eine Antwort: Upjohn versandte während dieser Zeit etwa 75 000 Proben; es wird deutlich, daß die meisten Versuche, die mit diesen Proben durchgeführt wurden, auch publiziert worden sind; bis 1970 besteht eine deutliche Korrelation zwischen beiden Kurven. Dann wur-

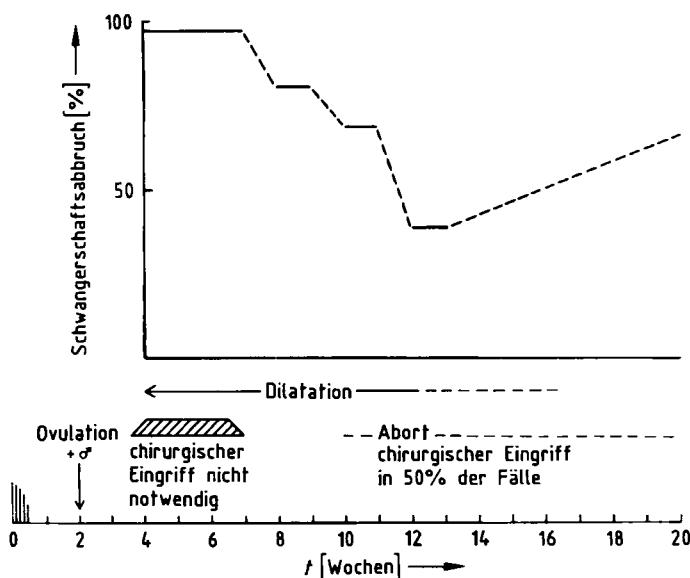


Fig. 11. Anteil an vollständigen Aborten nach Schwangerschaftsunterbrechung mit Prostaglandinen zu verschiedenen Zeiten.

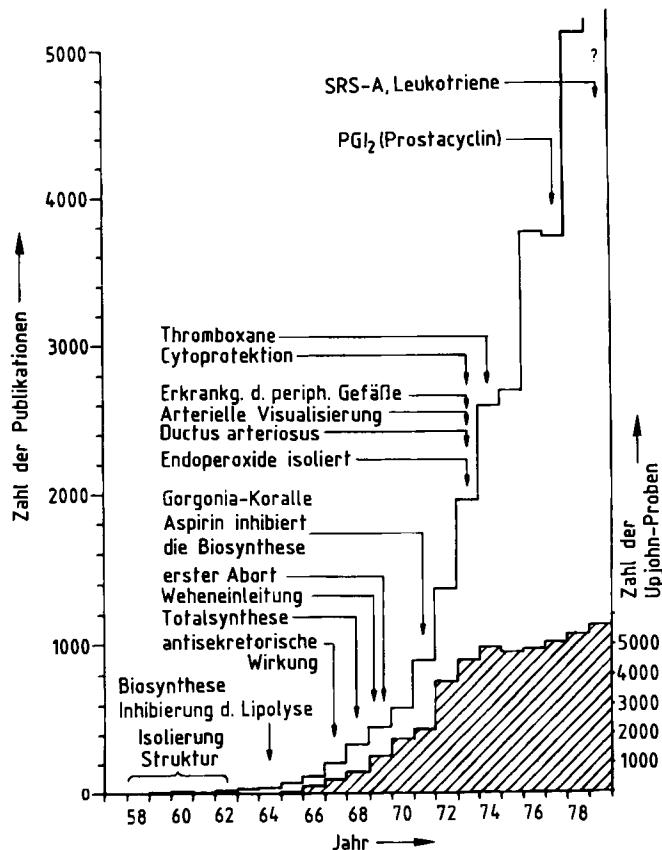


Fig. 13. Zahl der jährlichen Publikationen, die sich mit Prostaglandinen beschäftigen (linke Ordinate) und Zahl der jährlich von Upjohn kostenlos zur Verfügung gestellten Prostaglandin-Proben (rechte Ordinate).

den die Prostaglandin-enthaltenden Korallen im Golf von Mexiko gefunden. Viele pharmazeutische Firmen sammelten Korallen und begannen mit Syntheseprogrammen; sie versorgten daraufhin die Wissenschaftler ebenfalls mit Proben. Es muß betont werden, daß die Prostaglandin-Forschung wesentlich langsamer vorangekommen wäre, hätte es nicht die hervorragende, von Dr. David Weisblat geleitete Forschung und Entwicklung bei Upjohn gegeben.

Die Geschichte der Prostaglandin-Forschung demonstriert einmal mehr, wie wichtig die Zusammenarbeit zwischen pharmazeutischer Industrie und Wissenschaftlern der biomedizinischen Disziplinen ist. In diesem Fall trug auch das Spezialprogramm der WHO zur menschlichen Fortpflanzung viel dazu bei, daß Forschungs- und Entwicklungsmöglichkeiten in Ländern der dritten Welt geschaffen werden konnten.

Eingegangen am 1. August 1983 [A 475]  
Übersetzt von Christiane Koszka, Wien

- [1] S. Bergström: „The Prostaglandins“. *Recent Prog. Horm. Res.* 22 (1966) 153–175.
- [2] S. Bergström: „Prostaglandins: Members of a New Hormonal System“. *Science* 157 (1967) 382–391.
- [3] S. Bergström: „Isolation, Structure and Action of the Prostaglandins“ in S. Bergström, B. Samuelsson: *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*. Almqvist & Wiksell und Interscience, Stockholm bzw. New York 1967, S. 21–30.
- [4] S. Bergström, B. Samuelsson: „Prostaglandins“. *Annu. Rev. Biochem.* 34 (1965) 101–108.
- [5] R. Kurzrok, C. C. Lieb: „Biochemical Studies of Human Semen. II. The Action of Semen on the Human Uterus“. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 28 (1930) 268–272.
- [6] M. W. Goldblatt: „A Depressor Substance in Seminal Fluid“. *J. Soc. Chem. Ind. London* 52 (1933) 1056–1057.
- [7] M. W. Goldblatt: „Properties of Human Seminal Plasma“. *J. Physiol. London* 81 (1935) 208–218.
- [8] U. S. von Euler: „Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extraktaten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen“. *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.* 175 (1934) 78–81.
- [9] U. S. von Euler: „A Depressor Substance in the Vesicular Gland“. *J. Physiol. London* 84 (1935) 21P.
- [10] U. S. von Euler: „On the Specific Vasodilating and Plain Muscle Stimulating Substances From Accessory Genital Glands in Man and Certain Animals (Prostaglandin and Vesiglandin)“. *J. Physiol. London* 88 (1937) 213–234.
- [11] S. Bergström: „Prostaglandins kemi“. *Nord. Med.* 42 (1949) 1465–1466.
- [12] S. Bergström, J. Sjövall: „The Isolation of Prostaglandin“. *Acta Chem. Scand.* 11 (1957) 1086.
- [13] S. Bergström, J. Sjövall: „The Isolation of Prostaglandin F from Sheep Prostate Glands“. *Acta Chem. Scand.* 14 (1960) 1693–1700.
- [14] S. Bergström, J. Sjövall: „The Isolation of Prostaglandin E from Sheep Prostate Glands“. *Acta Chem. Scand.* 14 (1960) 1701–1705.
- [15] S. Bergström, F. Dressler, L. Krabisch, R. Ryhage, J. Sjövall: „The Isolation and Structure of a Smooth Muscle Stimulating Factor in Normal Sheep and Pig Lungs“. *Ark. Kemi* 20 (1962) 63–66.
- [16] S. Bergström, F. Dressler, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall: „The Isolation of two Further Prostaglandins from Sheep Prostate Glands“. *Ark. Kemi* 19 (1962) 563–567.
- [17] S. Bergström, L. Krabisch, B. Samuelsson, J. Sjövall: „Preparation of Prostaglandin F from Prostaglandin E“. *Acta Chem. Scand.* 16 (1962) 969–974.
- [18] S. Bergström, L. Krabisch, J. Sjövall: „Smooth Muscle Stimulating Factors in Ram Semen“. *Acta Chem. Scand.* 14 (1960) 1706–1710.
- [19] S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall: „The Structure of Prostaglandin E<sub>1</sub>, F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub>“. *Acta Chem. Scand.* 16 (1962) 501–502.
- [20] S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall: „Degradation Studies on Prostaglandins“. *Acta Chem. Scand.* 17 (1963) 2271–2280.
- [21] S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, J. Sjövall: „The Structures of Prostaglandin E<sub>1</sub>, F<sub>1a</sub> and F<sub>1b</sub>“. *J. Biol. Chem.* 238 (1963) 3555–3564.
- [22] S. Bergström, B. Samuelsson: „Isolation of Prostaglandin E<sub>1</sub> from Human Seminal Plasma“. *J. Biol. Chem.* 237 (1962) PC3005–PC3006.
- [23] B. Samuelsson: „The Structure of Prostaglandin E<sub>3</sub>“. *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 1878–1879.
- [24] B. Samuelsson: „Isolation and Identification of Prostaglandins from Human Seminal Plasma“. *J. Biol. Chem.* 238 (1963) 3229–3234.
- [25] S. Abrahamsson, S. Bergström, B. Samuelsson: „The Absolute Configuration of Prostaglandin F<sub>2a</sub>“. *Proc. Chem. Soc.* 1962, 332.
- [26] D. H. Nugteren, D. A. van Dorp, S. Bergström, M. Hamberg, B. Samuelsson: „Absolute Configuration of the Prostaglandins“. *Nature London* 212 (1966) 38–39.
- [27] S. Bergström, H. Danielsson, D. Klenberg, B. Samuelsson: „The Enzymatic Conversion of Essential Fatty Acids into Prostaglandins“. *J. Biol. Chem.* 239 (1964) PC4006–PC4008.
- [28] S. Bergström, H. Danielsson, B. Samuelsson: „The Enzymatic Formation of Prostaglandin E<sub>1</sub> from Arachidonic Acid“. *Biochim. Biophys. Acta* 90 (1961) 207–210.
- [29] D. A. van Dorp, R. K. Beertuhs, D. H. Nugteren, H. Vonkeman: „The Biosynthesis of Prostaglandins“. *Biochim. Biophys. Acta* 90 (1964) 204–207.
- [30] D. A. van Dorp, R. K. Beertuhs, D. H. Nugteren, H. Vonkeman: „Enzymatic Conversion of all-cis-Polyunsaturated Fatty Acids into Prostaglandins“. *Nature London* 203 (1964) 839–941.
- [31] A. J. Weinheimer, R. L. Spraggins: „The Occurrence of Two New Prostaglandin Derivatives in the Gorgonian Plexora Homomalla. Chemistry of Coelenterates. XV.“ *Tetrahedron Lett.* 1969, 5185–5188.
- [32] E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding: „A New Total Synthesis of Prostaglandins of the E<sub>1</sub> and F<sub>1</sub> Series Including 11-Epiprostaglandins“. *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 3247.
- [33] E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedje, I. Vlattas, R. E. K. Winter: „Total Synthesis of Prostaglandins. Synthesis of the Pure dl-E<sub>1</sub>, -F<sub>1a</sub>, -F<sub>1b</sub>, -A<sub>1</sub> and -B<sub>1</sub> Hormones“. *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 3245–3247.
- [34] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Shaaf, W. Huber: „Stereo-controlled Synthesis of Prostaglandins F<sub>1a</sub> and E<sub>2</sub> (dl)“. *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 5675–5677.
- [35] E. J. Corey, I. Vlattas, K. Harding: „Total Synthesis of Natural (lev) and Enantiometric (dextro) Forms of Prostaglandin E<sub>1</sub>“. *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 535–536.
- [36] E. J. Corey, Z. Arnold, J. Hutton: „Total Synthesis of Prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2a</sub> (dl) via a Tricarbocyclic Intermediate“. *Tetrahedron Lett.* 1970, 307–310.
- [37] E. J. Corey, R. Noyori, T. K. Schaaf: „Total Synthesis of Prostaglandins F<sub>1a</sub>, E<sub>1</sub>, F<sub>2a</sub>, and E<sub>2</sub> (Natural Forms) from a Common Synthetic Intermediate“. *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 2586–2587.
- [38] E. Ånggård, K. Green, B. Samuelsson: „Synthesis of Tritium-labeled Prostaglandin E<sub>1</sub> and Studies on its Metabolism in Guinea Pig Lung“. *J. Biol. Chem.* 240 (1965) 1932–1940.

- [39] E. Ånggård, B. Samuelsson: „Biosynthesis of Prostaglandins from Arachidonic Acid in Guinea Pig Lung“. *J. Biol. Chem.* 240 (1965) 3518–3521.
- [40] E. Ånggård, B. Samuelsson: „The Metabolism of Prostaglandins in Lung Tissue“ in S. Bergström, B. Samuelsson: *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*, Almqvist & Wiksell und Interscience, Stockholm bzw. New York 1967, S. 97–106.
- [41] E. Ånggård, B. Samuelsson: „Metabolism of Prostaglandin E<sub>1</sub> in Guinea Pig Lung: The Structure of Two Metabolites“. *J. Biol. Chem.* 239 (1964) 4097–4102.
- [42] G. L. Bundy, F. H. Lincoln, N. A. Nelson, J. E. Pike, W. P. Schneider: „Novel Prostaglandin Syntheses“. *Ann. N. Y. Acad. Sci., Prostaglandins* 180 (1971) 76–79.
- [43] D. Steinberg, M. Vaughan, P. Nestel, S. Bergström: „Effects of Prostaglandin E Opposing those of Catecholamines on Blood Pressure and on Triglyceride Breakdown in Adipose Tissue“. *Biochem. Pharmacol.* 12 (1963) 764–766.
- [44] D. Steinberg, M. Vaughan, P. J. Nestel, O. Strand, S. Bergström: „Effects of the Prostaglandins on Hormone-induced Mobilization of Free Fatty Acids“. *J. Clin. Invest.* 43 (1964) 1533–1540.
- [45] J. Orloff, J. S. Handler, S. Bergström: „Effect of Prostaglandin (PGE<sub>1</sub>) on the Permeability Response of the Toad Bladder to Vasopressin, Theophylline and Adenosine 3',5'-monophosphate“. *Nature London* 205 (1965) 397–398.
- [46] J. Orloff, J. Grantham: „The Effect of Prostaglandin (PGE<sub>1</sub>) on the Permeability Response of Rabbit Collecting Tubules to Vasopressin“ in S. Bergström, B. Samuelsson: *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*, Almqvist & Wiksell und Interscience, Stockholm bzw. New York 1967, S. 143–146.
- [47] J. Orloff, J. Handler: „The Role of Adenosine 3',5'-phosphate in the Action of Antidiuretic Hormone“. *Am. J. Med.* 47 (1967) 757–768.
- [48] S. Bergström, L. A. Carlson, J. R. Weeks: „The Prostaglandins: A Family of Biologically Active Lipids“. *Pharmacol. Rev.* 20 (1968) 1–48.
- [49] S. Bergström, H. Dunér, U. S. von Euler, B. Pernow, J. Sjövall: „Observations on the Effects of Infusion of Prostaglandin E in Man“. *Acta Physiol. Scand.* 45 (1959) 145–151.
- [50] S. Bergström, R. Eliasson, U. S. von Euler, J. Sjövall: „Some Biological Effects of Two Crystalline Prostaglandin Factors“. *Acta Physiol. Scand.* 45 (1959) 133–144.
- [51] L. A. Carlson: „Metabolic and Cardio-vascular Effects in vivo of Prostaglandins“ in S. Bergström, B. Samuelsson: *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*, Almqvist & Wiksell und Interscience, Stockholm bzw. New York 1967, S. 123–132.
- [52] L. A. Carlson, L.-G. Ekelund, L. Orö: „Clinical and Metabolic Effects of Different Doses of Prostaglandin E<sub>1</sub> in Man“. *Acta Med. Scand.* 183 (1968) 423–430.
- [53] L. A. Carlson, D. Hallberg: „Basal Lipolysis and Effects of Noradrenaline and Prostaglandin E<sub>1</sub> on Lipolysis in Human Subcutaneous and Ommental Adipose Tissue“. *J. Lab. Clin. Med.* 71 (1968) 368–377.
- [54] L. A. Carlson, E. Irion, L. Orö: „Effect of Infusion of Prostaglandin E<sub>1</sub> on the Aggregation of Blood Platelets in Man“. *Life Sci.* 7 (1968) 85–90.
- [55] S. Bevegård, L. Orö: „Effect of Prostaglandin E<sub>1</sub> on Forearm Blood Flow“. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 23 (1969) 347–353.
- [56] A. Robert: „The Inhibitory Effects of Prostaglandins on Gastric Secretion“ in G. B. J. Glass: *Prog. in Gastroenterol.* 3 (1977) 777–801.
- [57] B. Nylander, S. Andersson: „Gastric Secretory Inhibition Induced by Three Methyl Analogs of Prostaglandin E<sub>2</sub> Administered Intragastrically to Man“. *Scand. J. Gastroenterol.* 9 (1974) 751–758.
- [58] C. Johansson, S. Bergström: „Prostaglandins and Protection of the Gastrointestinal Mucosa“. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 77 (1982) 21–46.
- [59] A. Robert, C. Lancaster, A. J. Hanchar, J. E. Nezamis: „Mild Irritants Prevent Gastric Necrosis through Prostaglandin Formation: Histological Study“. *Gastroenterology* 74 (1978) 1086.
- [60] M. J. Ruwart, B. D. Rush, N. M. Friedle, R. C. Piper, G. J. Kolaja: „Protective Effects of 16,16-dimethyl PGE<sub>2</sub> on the Liver and Kidney“. *Prostaglandins* 21 (1981) 97–102.
- [61] C. Johansson, B. Kollberg, R. Nordemar, B. Samuelsson, S. Bergström: „Protective Treatment with Prostaglandin E<sub>2</sub> in the Gastrointestinal Tract during Indomethacin Treatment of Rheumatic Patients“. *Gastroenterology* 76 (1980) 479–483.
- [62] M. M. Cohen, G. Cheung, D. M. Lyster: Prevention of Aspirin-Induced Faecal Blood Loss by Prostaglandin E<sub>2</sub>. *Gut* 21 (1980) 602–606.
- [63] M. Bygdeman, R. Eliasson: „A Comparative Study on the Effect of Different Prostaglandin Compounds on the Motility of the Isolated Human Myometrium“. *Med. Exp.* 9 (1963) 409–415.
- [64] M. Bygdeman: „The Effect of Different Prostaglandins on Human Myometrium in vitro“. *Acta Physiol. Scand.* 63, Suppl. 242 (1964) 1–78.
- [65] M. Bygdeman, S. Kwon, N. Wiqvist: „The Effect of Prostaglandin E<sub>1</sub> on Human Pregnant Myometrium in vivo“ in S. Bergström, B. Samuelsson: *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*, Almqvist & Wiksell und Interscience, Stockholm bzw. New York 1967, S. 93–96.
- [66] U. Roth-Brandel, M. Bygdeman, N. Wiqvist, S. Bergström: „Prostaglandins for Induction of Therapeutic Abortion“. *Lancet* 1970 I, 190–191.
- [67] S. M. M. Karim, G. M. Filshie: „Therapeutic Abortion Using Prostaglandin F<sub>2α</sub>“. *Lancet* 1970 I, 157.
- [68] N. Wiqvist, M. Bygdeman: „Therapeutic Abortion by Local Administration of Prostaglandins“. *Lancet* 1970 II, 716–717.
- [69] M. Bygdeman, N. Beguin, M. Toppozada, M. Wiqvist, S. Bergström: „Intra-Uterine Administration of 15(S)-15 Methyl PGF<sub>2α</sub> for Induction of Abortion“. *Lancet* 1972 I, 13–36.
- [70] M. Bygdeman, K. Green, M. Toppozada, N. Wiqvist, S. Bergström: „The Influence of Prostaglandin Metabolites on the Uterine Response to PGF<sub>2α</sub>: A Clinical and Pharmacokinetic Study“. *Life Sci.* 14 (1974) 5631.
- [71] M. Bygdeman, J. N. Martin, N. Wiqvist, K. Gréen, S. Bergström: „Reassessment of Systematic Administration of Prostaglandins for Induction of Midtrimester Abortion“. *Prostaglandins* 8 (1974) 157–169.
- [72] M. Bygdeman, K. Gréen, V. Lundström, M. Ramadan, S. Fotiou, S. Bergström: „Induction of Abortion by Vaginal Administration of 15(S)-15-Methyl Prostaglandin F<sub>2α</sub> Methyl Ester. A Comparison of Two Delivery Systems“. *Prostaglandins* 12 (1976) 27–51.
- [73] M. Bygdeman, A. Ganguli, K. Kinoshita, V. Lundström: „Development of a Vaginal Suppository Suitable for Single Administration for Interruption of Second Trimester Pregnancy“. *Contraception* 15 (1977) 129–141.
- [74] K. Gréen, O. Vesterqvist, M. Bygdeman, N. J. Christensen, S. Bergström: „Plasma Levels of 9-Deoxo-16,16-dimethyl-9-methylene-PGE<sub>2</sub> in Connection with its Development as an Abortifacient“. *Prostaglandins* 24 (1982) 451–466.
- [75] D. H. Nugteren, H. Vonkeman, D. A. van Dorp: „Non-Enzymatic Conversion of all-cis 8,11,14-Eicosatrienoic Acid into Prostaglandin E<sub>1</sub>“. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 86 (1967) 1237–1245.