

Änderungen des Plasma-Serotoninspiegels bei Prostaglandin-induzierter Entbindung

Von

G. TÓTH, T. NAGY, A. KEREKES, I. VERMES und M. ALMÁSI

Komitatskrankenhaus Kecske-mét und Pathophysiologisches
Institut der Medizinischen Universität Szeged

(Eingegangen am 2. Februar 1979)

Bei mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ induzierten Entbindungen wurde der freie Plasma — Serotoninspiegel der Mütter und der Neugeborenen untersucht. Im Vergleich zur Serotoninkonzentration der per vias naturales auf die Welt gekommenen Neugeborenen lag der während der Austreibungsphase und der in der ersten Stunde des Lebens gemessene Serotoninwert der Neugeborenen in der programmierten Gruppe signifikant niedriger. Die Erscheinung wird mit der unterschiedlichen Lungenfiltrationswirkung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und Serotonin sowie mit der die Thrombozyten-Transportfunktion betreffenden Wirkung des Prostaglandin $F_{2\alpha}$ erklärt, während in dem späteren Anstieg vermutlich der sich nach der Metabolisation des exogenen Prostaglandins normalisierende physiologische Prozeß eine Rolle spielt.

In etwa 50% der programmierten Entbindungen können im Mangel der spontanen Wehentätigkeit bereits 1–2 Stunden nach dem Eihautstich Prostaglandine angewendet werden. Die vasoaktiven Eigenschaften sowie der den Lungenkreislauf betreffende Effekt der Prostaglandine ist wohl bekannt [8, 19, 23, 25, 26, 28, 36]. Der Anstieg der endogenen Prostaglandinproduktion bildet eine wichtige Bedingung der Anpassung zum extrauterinen Leben, während die verminderte Prostaglandinproduktion in der Entwicklung des nach Kaiserschnitt auftretenden respiratorischen Distress-Syndroms eine entscheidende Rolle spielt [11].

Der in der Initialphase des RDS bestimmte hohe Prostaglandin F_2

($PgF_{2\alpha}$)-und E-Spiegel nimmt in der späteren Phase der Krankheit ab [15]. Im Aufrechterhalten des normalen Lungenkreislaufs spielen jedoch nebst den Prostaglandinen auch andere, mit den Prostaglandinen in engem Kontakt stehende Verbindungen eine Rolle [4, 13, 14, 24, 27, 32, 37]. Wie wir darüber vorangehend berichteten, dürfte eine der auslösenden Faktoren des RDS das Serotonin sein [35], das auf den Lungenkreislauf über einen dem $PgF_{2\alpha}$ ähnlichen Effekt verfügt [1, 2, 3, 6, 7, 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 30, 31]. Zur Induktion der Wehentätigkeit wandten wir $PgF_{2\alpha}$ (Chinoin, Budapest) an, und mittels Serienuntersuchungen trachteten wir auf die Frage eine Antwort zu erhalten, in welchem Ausmaß der

Unterstützt durch den Wissenschaftlichen Forschungsrat des Ungarischen Gesundheitsministerium (4-08-0302-03-0 T)

freie Plasma-Serotoninspiegel der Mütter und der reifen Neugeborenen beeinflusst wird.

MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen fanden bei 16 mit $\text{PgF}_{2\alpha}$ programmierten Müttern und ihren Neugeborenen statt. Die Mütter erhielten 10 γ/min des Mittels in kontinuierlicher Tropfinfusion, ohne Erhöhung der Dosis. Als Kontrolle dienten 18 Mütter und ihre reifen Neugeborenen. Die Blutproben wurden von den Müttern während der Austreibungsperiode aus der Vene der noch pulsierenden Nabelschnur in heparinisierte Kunststoffkapsel entnommen. Bei den Neugeborenen fand die Blutentnahme mittels Venenpunktion in der ersten Stunde des Lebens, sodann am 1., 2., 3., 4. und 5. Lebenstag stets um 8 Uhr morgens statt. Unmittelbar nach der Entnahme wurden die Blutproben in auf -15°C abgekühlten Zentrifugenröhrchen bei 3000 g/min 10 Minuten lang zentrifugiert, dann wurde das Plasma abpipettiert und bei -15°C auf-

bewahrt. Nach maximum einer Woche wurde der freie Serotoningehalt des Plasmas mit dem Verfahren von Schellenberger und Gordon [33] bestimmt. Unter den beschriebenen Bedingungen kann das Plasma ohne die Verringerung seines Serotoningehalts gelagert werden [35]. Zu den statistischen Berechnungen diente die Studentische t Zweistichprobe.

ERGEBNISSE

Bei der Kontrollgruppe ließen sich folgende Ergebnisse verzeichnen: Wert des freien Serotonins im Plasma: $20,9 \pm 12,41 \mu\text{g}/\text{dl}$; im Blutplasma der Nabelschnur $14,1 \pm 10,94 \mu\text{g}/\text{dl}$; bei den einstündigen Neugeborenen $19,5 \pm 6,35 \mu\text{g}/\text{dl}$ (Abb. 1).

Bei programmierter Geburt lagen dagegen die Werte des freien Serotonins sowohl im mütterlichen Plasma als auch im Nabelschnurblut und im Plasma der Neugeborenen sehr nied-

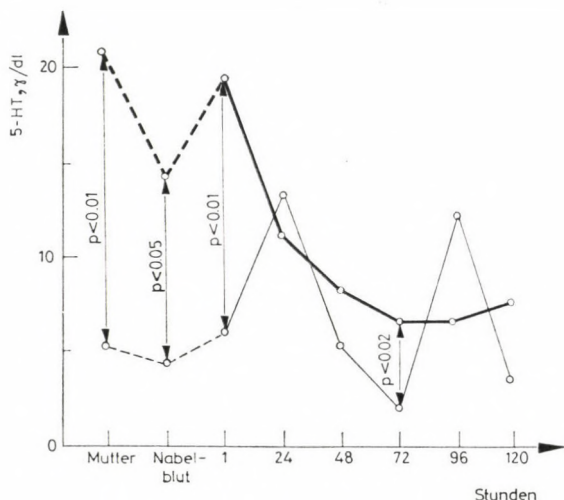


ABB. 1. — Freier Serotoninspiegel des Plasmas bei reifen Neugeborenen. — Freier Serotoninspiegel des Plasmas bei mit Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ programmierten Neugeborenen

rig. Im 1tägigen Lebensalter betrug der Serotoninwert der Programmier-ten das Mehrfache des einstündigen Wertes, d.h., daß die erhaltenen Werte fast mit denen der Kontrollgruppe übereinstimmten und daß zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied vorlag. Ein statistisch bewertbarer Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte hiernach nur im 72stündigen Alter beobachtet werden. Hinsichtlich der Thrombozytenzahl ließen sich keine statistisch bewertbaren Unterschiede registrieren.

BESPRECHUNG

Bei den mit Prostaglandin programmierter Geburtsleitung auf die Welt gekommenen Neugeborenen waren niedrige Initialwerte des freien Plasma-Serotoninspiegels vorzufinden, die den Werten der symptomfreien Frühgeborenen ähnlich waren. Bei den an RDS Verstorbenen haben sich die zu Beginn niedrigen Werte mit der Zeit extrem erhöht, woraus wir annehmen, daß einer der auslösenden Faktor des RDS das Serotonin ist [35]. Der Umstand, daß unter den mit $\text{PgF}_{2\alpha}$ programmierten Neugeborenen keines an RDS erkrankte, dürfte damit erklärt werden, daß sich unter der Wirkung von $\text{PgF}_{2\alpha}$ die Thrombozyten-Transportfunktion gebessert hat und durch das reife Enzymsystem der Einfluß des Serotonins in der Lunge eliminiert wurde. Was die die Lunge betreffende vasokonstriktive Wirkung anbelangt, sind $\text{PgF}_{2\alpha}$ und Serotonin einander ähnlich [9, 21, 34]. In

Tierexperimenten wurde gezeigt, daß sich in der Lunge, dem Serotonin ähnlich, 5–10% des $\text{PgF}_{2\alpha}$ an dasselbe Gefäßendothel bindet, während die übrige Menge dem Lungenkreislauf ohne Hindernisse passiert. In Hinblick auf Serotonin ist die Filtrationswirkung der Lungen ausgeprägter, weil sich 60–90% der zirkulierenden Menge an die Endothelzellen bindet [20]. Unter Wirkung der sich im Kreislauf in großen Mengen befindlichen $\text{PgF}_{2\alpha}$ kommt es zur signifikanten Abnahme des ADP-Spiegels und der Thrombozytenaggregation [4, 5, 12, 29, 38]. Die Folge dieser Erscheinungen ist das niedrige Plasma-serotonin; da es durch die Thrombozyten nicht freigesetzt wird, kann seine vasokonstriktive Wirkung nicht zur Geltung kommen. Der Umstand, daß der Serotoninspiegel der eintägigen Programmier-ten dem der reifen Neugeborenen ähnlich ist, kann damit erklärt werden, daß sich das exogene Prostaglandin metabolisierte und aus den Thrombozyten in dieser Periode der Adaptation den Normalverhältnissen entsprechende Serotoninmengen freigesetzt wurden. Das Neugeborene mit reifem Enzymsystem baut unter der Wirkung des in den Gefäßendothelzellen anwesenden Monoaminoxidase das sich an dieser Stelle in physiologischer Menge bindende Serotonin ab.

LITERATUR

1. BLOCK, E. R., FISHER, A. B.: Depression of serotonin clearance by rat lungs during oxygen exposure. *J. appl. Physiol.* **42**, 33 (1977).

2. BLOCK, E. R.: Recovery from hyperoxic depression of pulmonary 5-hydroxytryptamine clearance. Effect of inspired O_2 tension. *Lung* **155**, 131 (1979).
3. BORST, H. G., BERGLUND, E., MCGREGOR, M.: The effects of pharmacologic agents on the pulmonary circulation in the dog. Studies on epinephrine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, acetylcholine, histamine and aminophylline. *J. clin. Invest.* **36**, 669 (1957).
4. BRIEL, R. C., KIDESS, E., KUNZ, S.: Veränderungen von Thrombozytenfunktion, Gerinnung und Fibrinolyse bei Geburtseinleitung mit $PgF_{2\alpha}$ und Oxytozin. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **182**, 238 (1978).
5. BRIEL, R. C., KIDESS, E., KUNZ, S., DIETER, B.: Studies on platelet function during different modes of administration of $PgF_{2\alpha}$ in obstetrics and gynaecology. *Arch. Gynäk.* **225** 201 (1978).
6. BRIGHAM, K. L., OWEN, P. J.: Mechanism of the serotonin effect on lung transvascular fluid and protein movement in awake sheep. *Circulat. Res.* **36**, 761 (1975).
7. BRODY, J. S., STEMMLER, E. J.: Differential reactivity in the pulmonary circulation. *J. clin. Invest.* **47**, 800 (1968).
8. CASSIN, S., TYLER, T., WALLIS, R.: The effects of prostaglandin E_1 on fetal pulmonary vascular resistance. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **148**, 584 (1975).
9. CROSS, S. A. M., ALABASTER, V. A., BAKHLE, Y. S., VANE, J. R.: Sites of uptake of 3H -5-hydroxytryptamine in rat isolated lung. *Histochemistry* **39**, 83 (1974).
10. CSABA, G., KOVÁCS, P.: Selective 5-HT uptake by epithelial cells of the rat lung. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **23**, 235 (1975).
11. CSABA, I. F., SÜLYÖK, E., HADNAGY, J.: Caesarean section and respiratory distress syndrome. *Brit. med. J.* **1**, 977 (1977).
12. DESHMUKH, S. V., MEYER, J. S.: Cyclic changes and the pathogenesis and prophylaxis of migraine. *Headache* **17**, 101 (1977).
13. DILLON, M. J., RAJANI, K. B., SHAH, V., RYNESS, J. M., MILNER, R. D. G.: Renin and aldosterone response in human newborns to acute change in blood volume. *Arch. Dis. Childh.* **53**, 461 (1978).
14. FISHMAN, A. P.: The pulmonary circulation. *J. Amer. med. Ass.* **239**, 1299 (1978).
15. FRIEDMAN, Z., DEMERS, L. M.: Essential fatty acids, prostaglandins and respiratory distress syndrome. *Pediatrics* **61**, 341 (1978).
16. GARATTINI, S., VALZELLI, L.: Serotonin. Elsevier Publishing Co., Amsterdam—London—New York 1965.
17. GLAZIER, J. B., MURRAY, J. F.: Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J. clin. Invest.* **50**, 2550 (1971).
18. GILLIS, C. N., HUXTABLE, R. J., ROTH, R. A.: Effects of monocrotaline pretreatment of rats on removal of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline by perfused lung. *Brit. J. Pharmacol.* **63**, 435 (1978).
19. GREEN, K., BYDEMAN, M., TOPPOZADA, M., WIOUST, N.: The role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human parturition. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **120**, 25 (1974).
20. JUNOD, A. F.: Metabolism of vasoactive agents in lung. *Amer. Rev. resp. Dis.* **115**, 51 (1977).
21. KATZ, F., H., BECK, P., MAKOWSKI, E. L.: The renin aldosterone system in mother and fetus at term. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **118**, 51 (1974).
22. KABINS, S. A., MOLINA, C., KATZ, L. N.: Pulmonary vascular effects of serotonin (5-OH-tryptamine) in dogs: Its role in causing pulmonary edema. *Amer. J. Physiol.* **197**, 955 (1959).
23. KARIM, S. M. M.: Appearance of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human blood during labour. *Brit. med. J.* **4**, 618 (1968).
24. LAMMINTAUSTA, R., ERONEN, M., ERKKOLA, R.: The effect of normal labor on the renin-angiotensin system in mother and fetus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **127**, 390 (1977).
25. LUCAS, A., MITCHELL, M. D.: Plasma prostaglandins in pre-term neonates before and after treatment for patent ductus arteriosus. *Lancet* **2**, 130 (1978).
26. MCGIFF, J. C., TERRANGO, N. A., STRAUD, J. C., LEE, J. B., LONIGRO, A. J., NG, K. K. F.: Selective passage of prostaglandins across the lung. *Nature (Lond.)* **223**, 742 (1969).
27. PARK, M. K., RISHOR, C., DYER, D. C.: Vasoactive actions of prostaglandins and serotonin on isolated human umbilical arteries and veins. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **50**, 393 (1972).
28. PIPER, P. J., VANE, J. R., WYLLIE, J. H.: Inactivation of prostaglandin by the lungs. *Nature (Lond.)* **225**, 600 (1970).
29. RENDU, F.: The effect of aspirin on 5-hydroxytryptamine uptake and release by human platelets. *Brit. J. Pharmacol.* **57**, 149 (1976).

30. RUDOLPH, A. M., PAUL, M. H.: Pulmonary and systematic vascular response to 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Fed. Proc.* **16**, 110 (1957).
31. RUDOLPH, A. M., KURLAND, M. D., AULD, P. A., MILTON, H. P.: Effects of vasodilator drugs on normal and serotonin constricted pulmonary vessels of the dog. *Amer. J. Physiol.* **197**, 617 (1959).
32. RUDOLPH, A. M.: Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Amer. Rev. resp. Dis.* **115**, 11 (1977).
33. SHELLENBERGER, M. K., GORDON, J. H.: A rapid, simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine from discrete brain areas. *Ann. Biochem.* **39**, 356 (1971).
34. STRUM, J. M., JUNOD, A. F.: Radioautographic demonstration of 5-hydroxytryptamine-³H uptake by pulmonary endothelial cells. *J. Cell Biol.* **54**, 456 (1972).
35. TÓTH, G.: Changes of plasma free serotonin level in newborn and premature infants during adaptation to extrauterine life and its significance in RDS syndrome. 6th European Congress of Perinatal Medicine, Vienna 1978.
36. WEIR, E. K.: Does normoxic pulmonary vasodilatation rather than hypoxic vasoconstriction account for the pulmonary pressor response to hypoxia. *Lancet* **1**, 476 (1978).
37. WEISS, H. U.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function. *New Engl. J. Med.* **293**, 531 (1975).
38. WICKS, T. C., RAMWELL, P. W., KOT, P. A., ROSE, J. C.: Inhibition of prostaglandin-induced pulmonary vasoconstriction by organic acid transport inhibitors. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **157**, 677 (1978).

DR. G. TÓTH

Izsáki út 5.

H-6000 Kecskemét, Ungarn