

Studien zur Ontogenese der LH-Sekretion beim Schwein:
Einfluß des Opioid-Systems bei chronisch katheterisierten Feten

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Aspekt der pränatalen Ontogenese der Regulation der hypophysären LH-Sekretion beim Schwein, nämlich die Interaktion zwischen dem endogenen Opioid-System und den die LH-Freisetzung regulierenden Mechanismen, untersucht.

Ein Einfluß des Opioid-Systems auf die Kontrolle der fetalen LH-Sekretion in der späten Trächtigkeit sollte durch Applikation des Opioid-Agonisten Morphin und des Opioid-Antagonisten Naloxon an chronisch katheterisierte Schweinefeten und nachfolgende Bestimmung der Plasma-LH-Spiegel überprüft werden.

Insgesamt wurden 82 tragende Sauen der Deutschen Landrasse (Trächtigkeitsdauer=114±1 Tage) verwendet. Am 99. Trächtigkeitstag (Tag 97-100) wurde die Vena jugularis externa eines Fetus pro Sau katheterisiert. Die Feten wurden nach ihrem Geschlecht unterschieden (43 weibliche und 39 männliche) und zufällig auf eine der folgenden Behandlungsgruppen oder die Kontrollgruppe verteilt.

- | | | | |
|----|------------------------------------|----------|--------------------------|
| a) | 0,1 mg Morphin | je Fetus | (n = 6 weibl.; 6 männl.) |
| b) | 1,0 mg Morphin | " | (n = 6 weibl.; 7 männl.) |
| c) | 0,1 mg Naloxon | " | (n = 7 weibl.; 6 männl.) |
| d) | 1,0 mg Naloxon | " | (n = 9 weibl.; 5 männl.) |
| e) | 0,1 mg Naloxon +
0,1 mg Morphin | " | (n = 8 weibl.; 7 männl.) |
| f) | Kontrollgruppe | | (n = 7 weibl.; 8 männl.) |

Am 102. Trächtigkeitstag wurde mit der Behandlung und Blutentnahme begonnen. Von den Feten wurden über einen Zeitraum von 105 min in 15minütigen Intervallen Blutproben genommen. Nach Entnahme von zwei basalen Proben wurde die jeweilige

Substanz i.v. injiziert. Die Behandlung (jeweils gleichbleibend) und Blutentnahme wurde in 48stündigen Abständen wiederholt, solange die Katheter gängig waren. Im Plasma wurde mittels RIA der LH-Gehalt bestimmt.

Sowohl Kurzzeiteffekte (Veränderungen der LH-Spiegel an den einzelnen Behandlungstagen) als auch Langzeiteffekte (Veränderungen der basalen Plasma-LH-Konzentrationen über den gesamten Behandlungszeitraum) der Behandlung wurden berücksichtigt.

Kurzzeiteffekte

Morphin induzierte in einer Dosierung von 1,0 mg/Fetus eine Inhibition der LH-Sekretion sowohl weiblicher als auch männlicher Feten. In der niedrigeren Dosierung hatte Morphin keinen eindeutigen Effekt. Bei den mit 0,1 mg Naloxon, 1,0 mg Naloxon sowie 0,1 mg Naloxon + 0,1 mg Morphin behandelten Feten erfolgte an den einzelnen Behandlungstagen keine akute signifikante Veränderung der LH-Spiegel.

Langzeiteffekte

Wiederholte Applikation beider Dosierungen von Morphin hatte nur bei weiblichen Feten über den gesamten Behandlungszeitraum einen inhibierenden Effekt auf die basalen LH-Spiegel. Coadministration mit 0,1 mg Naloxon blockierte die bei weiblichen Feten durch 0,1 mg Morphin allein ausgelöste Reduktion der basalen LH-Werte. Naloxon rief in der höheren Dosierung eine Abnahme der basalen LH-Spiegel männlicher Feten hervor, hatte jedoch bei weiblichen Feten keinen Effekt.

Diese Ergebnisse zeigen, daß beim fetalen Schwein während der letzten zwei Wochen der Trächtigkeit eine funktionelle Interaktion zwischen dem Opioid-System und den die LH-Sekretion kontrollierenden Mechanismen besteht.

Ursache und physiologische Bedeutung des bei den langfristigen Effekten von Morphin und Naloxon auf die LH-Sekretion beobachteten Geschlechtsunterschiedes können anhand der vorliegenden Untersuchungen nicht geklärt werden.

Studies on the ontogeny of LH secretion in the pig: Influence of the opioid system in chronically catheterized fetuses

6. SUMMARY

The present study was performed to investigate an aspect of the prenatal ontogeny of the control of LH secretion.

An influence of the opioid system on the regulation of fetal LH secretion during late pregnancy was to be examined by administration of the opioid agonist morphine and the opioid antagonist naloxone to chronically catheterized pig fetuses, followed by determination of plasma LH levels.

A total of 82 pregnant German Landrace sows (length of gestation=114±1 days) was used. On day 99 of gestation (range 97-100) one fetus per sow was chronically catheterized (Vena jugularis externa). Fetuses were separated according to their sex and randomly assigned to one of the following treatment groups or the control group.

- | | | | |
|----|--------------------------------------|-----------|--------------------------|
| a) | 0.1 mg morphine | per fetus | (n = 6 females; 6 males) |
| b) | 1.0 mg morphine | " | (n = 6 females; 7 males) |
| c) | 0.1 mg naloxone | " | (n = 7 females; 6 males) |
| d) | 1.0 mg naloxone | " | (n = 9 females; 5 males) |
| e) | 0.1 mg naloxone +
0.1 mg morphine | " | (n = 8 females; 7 males) |
| f) | control | | (n = 7 females; 8 males) |

Treatment and bloodsampling started on day 102 of gestation. Blood samples were taken from the fetuses in intervals of 15 min over a period of 105 min (a total of 8 samples). After withdrawal of two basal samples, substances were injected i.v. Treatment and bloodsampling was repeated every 48 hours as long as catheters were patent. Fetuses always remained in the same treatment group. Plasma LH levels were determined by RIA. Short-term effects (changes in LH levels on single treatment days) as well as long-term effects (changes in basal LH levels

throughout the entire treatment period) of treatment were investigated.

Short-term effects

Morphine at a dosage of 1.0 mg/fetus inhibited LH secretion in both, female and male fetuses. The lower dosage of morphine had no effect. In fetuses treated with 0.1 mg naloxone, 1.0 mg naloxone or 0.1 mg naloxone + 0.1 mg morphine, there was no significant change in plasma LH levels.

Long-term effects

Repeated administration of both dosages of morphine had an inhibitory effect on basal LH levels over the entire treatment period in female fetuses only. Coadministration with 0.1 mg naloxone abolished the decrease in basal LH levels observed in female fetuses after long-term treatment with 0.1 mg morphine alone. The higher dosage of naloxone resulted in decreasing basal LH levels in male fetuses, but had no effect in females.

These results demonstrate, that in the pig fetus there is a functional link between the opioid system and mechanisms controlling LH secretion during the last two weeks of gestation.

The origin and physiological significance of the sex difference in the long-term effects of morphine and naloxone can not be explained on the grounds of the present studies.