

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden mit Hilfe eines MDS und der Zellkulturtechnik die Effekte von Steroiden, Peptiden und des Prostaglandins  $F_{2\alpha}$  auf die Progesteron- und  $E_2$ -Sekretion im porcinen Sexualzyklus in der mittleren bis späten Lutealphase und bis zur Lutealregression untersucht.

Das Dialysesystem wurde in einzelne CL von Göttinger Miniaturschweinen am Tag 8 des Zyklus implantiert und die Versuche über die folgenden 8 Tage durchgeführt. Mit Hilfe dieses Systems war es möglich in vivo die parakrinen und autokrinen Effekte der Substanzen OXT,  $E_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$  und  $TNF_{\alpha}$ , die über das Dialysesystem verabreicht wurden, auf die ovarielle Ausschüttung von Steroiden zu Beginn der Luteolyse zu studieren.

Drei wesentliche Beobachtungen konnten gemacht werden:

1.) OXT in einer physiologischen Dosis über das MDS appliziert, führt zu einer intralutealen Stimulation der  $E_2$ - und der Progesteronsynthese. Die Applikation von  $E_2$  über das MDS führt ebenfalls zu einer Stimulation der Progesteronsynthese.

2.) Die pulsatile Applikation von  $PGF_{2\alpha}$  über das MDS führt bei intakten und bilateral hysterektomierten Tieren zu einer Verringerung der intralutealen Progesteronsynthese. Dabei wird das luteolytische Potential von  $PGF_{2\alpha}$  erst mit einer zeitlichen Verzögerung wirksam, was darauf hindeutet, daß weitere Faktoren zunächst aktiviert werden müssen. D.h. bei der Betrachtung aller Ergebnisse im Zusammenhang scheint es nun, als ob nicht ein solitäres Ereignis zur Luteolyse führt, sondern das Zusammenspiel vieler Faktoren.

3.) In der vorliegenden Arbeit kann zum ersten Mal der inhibitorische Effekt von  $TNF_{\alpha}$  auf die luteale Steroidsekretion in vivo und in vitro gezeigt werden.

$\text{TNF}_\alpha$  ist in vivo (MDS) und in Lutealzellkulturen ein potenter Inhibitor der Progesteron- und  $\text{E}_2$ -Sekretion, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß wichtige Schlüsselenzyme für die Steroidsynthese, u. a. die Aromatase, beeinflußt werden. Da es ebenfalls Hinweise gibt, daß  $\text{TNF}_\alpha$  von Lutealzellen produziert wird, wird angenommen, daß  $\text{TNF}_\alpha$  zusätzlich zu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  im CL luteolytisch wirkt.

## Summary

Cieslar, S. (1992):

Investigations of the experimentally induced luteolysis of the porcine CL

In the present study the in vivo and in vitro effects of steroids, peptides and the eicosanoid  $\text{PGF}_{2\alpha}$  on the progesterone and  $\text{E}_2$  secretion in the middle and late luteal phase of the porcine sexual cycle were investigated by means of MDS and cell culture technique.

The dialysis system was implanted in individual porcine CL of Göttinger miniature pigs at day 8 of the estrous cycle, and dialysis experiments were performed throughout the next 8 days. The system was used to apply locally the paracrine/autocrine acting substances OXT,  $\text{E}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  and  $\text{TNF}_\alpha$  into the CL in order to study their in vivo effects on ovarian steroid release at the time of beginning luteolysis.

Three major observations were made:

1.) During intraluteal application of a physiological dose of OXT applicated secretion of progesteron and  $\text{E}_2$  was stimulated. Similarly  $\text{E}_2$ , as applied through MDS, enhances secretion of progesterone.

2.) Pulsatile application of  $\text{PGF}_{2\alpha}$  by means of MDS into intact and bilaterally hysterectomized gilts decreased, but not completely inhibited Prog secretion. Apparently  $\text{PGF}_{2\alpha}$  requires additional factors to decrease Prog secretion. Thus it appears that not a single event like the presence of  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in the CL induces luteolysis.

3.) In the present study for the first time the inhibitory effect of  $\text{TNF}_\alpha$  on luteal steroid release could be demonstrated in vitro and in vivo.

In vivo and in luteal cell cultures  $\text{TNF}_\alpha$  strongly inhibits Prog and  $\text{E}_2$  secretion which may be due to interference of the cytokine with key steroid biosyntheses like aromatase inhibition. Since there is now evidence that  $\text{TNF}_\alpha$  is produced by luteal cells, it is suggested that  $\text{TNF}_\alpha$  in addition to  $\text{PGF}_{2\alpha}$  acts as a luteolytic factor produced by the CL.