

6. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten Regulationsmechanismen der Wachstumshormonsekretion durch porcine Lymphozyten in vitro untersucht werden. Insbesondere sollte geprüft werden, ob die hypothalamischen Kontrollfaktoren, Growth Hormon-Releasing Hormon (GHRH) und Somatostatin (SRIF), eine ähnliche Rolle bei der Hormonsekretionen durch Immunozyten übernehmen. Der Einfluß des Opioidsystems auf eine Ausschüttung von GH durch Immunzellen sollte ebenfalls Gegenstand dieser Untersuchungen sein. Lymphozyten aus Blut frisch geschlachteter Schweine der Rassen Deutsches Landschwein und Göttinger Miniaturschwein wurden deshalb isoliert, kultiviert und mit den folgenden Substanzen behandelt: Lektin (Phytohämagglutinin), GRF, SRIF, Dalargin (ein Enkephalinanalog), und Naloxon (ein Opioid-Antagonist). Diese Substanzen wurden in verschiedenen Dosen einzeln und in Kombination appliziert. Behandlungen erfolgten entweder am Beginn der Inkubation (5-6 d) oder wurden täglich wiederholt. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Kultivierte Lymphozyten sezernieren Wachstumshormon auch ohne Stimulation in einer Konzentration von $4,1 \pm 0,4$ ng GH/1 Millionen Zellen bei einer Inkubationszeit von 5 bis 6 Tagen.
2. Bei Behandlung mit Lektin ergibt sich ein dosisabhängiger Sekretionsanstieg, der bei einer Konzentration von 10 µg Lektin tendenziell ($p < 0,08$) und 100 µg Lektin signifikant ($p < 0,003$) ist.
3. Eine Behandlung mit GRF verursacht in einmaliger und täglicher Behandlung einen signifikanten GH-Sekretionsanstieg ($p < 0,03$), der auch bei gleichzeitiger Gabe von Lektin nicht zu steigern ist.
4. Sowohl Einzelbehandlungen, als auch täglich wiederholte Behandlungen mit SRIF haben keinen Einfluß auf die GH-Sekretion.
5. Der synthetische Opioidagonist Dalargin bewirkt nur in einmaliger Applikation eine signifikante Steigerung der Wachstumshormonproduktion durch Lymphozyten ($p < 0,008$), gleichzeitige Behandlung mit Lektin führt auch hier zu keiner weiteren Steigerung der GH-Sekretion.

6. Naloxonbehandlung (einmalig und täglich) ändert weder die basale Sekretion von GH durch Lymphozyten, noch die Dalargin-stimulierte Ausschüttung.

7. Die tendenzielle Erhöhung der GH-Sekretion durch Lektin (10 µg) wurde bei gleichzeitiger Gabe von SRIF bzw. Naloxon aufgehoben.

8. Es läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen einmaliger und täglicher Behandlung bei allen Testsubstanzen feststellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die untersuchten Peptide, die auf hypophysärer Ebene einen positiven Einfluß auf die GH-Freisetzung haben, wie GRF und Dalargin, sich auch im Immunsystem fördernd auf die Wachstumshormonsekretion auswirken. Im Gegensatz dazu zeigen zentral inhibitorisch-wirkende Substanzen, wie SRIF und Naloxon, bei diesen Versuchen keinen eindeutigen Einfluß auf die Hormonsekretion der Immunzellen, so daß anzunehmen ist, daß nur der stimulierend-wirkende Teil des Regulationsmechanismus von Lymphozyten dem des hypophysären Systems entspricht. Als möglicher inhibitorischer Einfluß auf die lymphozytäre GH-Produktion wird die ACTH-Nebennieren-Achse zur Diskussion gestellt. Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Resultate zeigen erste Ansätze der Regulation der Wachstumshormonproduktion durch Immunzellen *in vitro* auf.

Carsten Görner

Studies on immune-endocrine interactions in the pig: Growth hormone-secretion in immune cells

7. Summary

The present study was performed to investigate the regulatory-mechanism of growth hormone secretion by porcine lymphocytes in vitro. Of special interest was the question whether hypothalamic factors controlling pituitary GH-release, growth hormone-releasing hormone (GHRH) and somatostatin (SRIF), play a similar role in secretion of GH by immunocytes. The influence of the opioid system on the release of GH by immune cells was another topic of this work. Lymphocytes extracted from the trunk blood of freshly slaughtered German Landrace and Göttinger Miniature Pigs were cultured and treated with the following substances: lectin (phytohemagglutinin), GRF, SRIF, dalargin (an enkephalin-analog) and naloxone (an opioid-antagonist). These substances were applied in different doses alone or in combination. Treatments occurred either once at the beginning of the incubation period (5-6 d) or were repeated daily. The results can be summarized as follows:

- 1.** Over an incubation period of 5 to 6 days cultivated lymphocytes release $4,1 \pm 0,4$ ng GH/1 million cells growth hormone even without stimulation.
- 2.** Treatment with lectin results in a dose-dependent increase of secretion (10 μ g lectin: $p < 0,08$ and with 100 μ g lectin: $p < 0,03$).
- 3.** Both single and repeated treatments with GRF cause a significant increase of GH-secretion ($p < 0,03$), which is not augmented by concomitant treatment with lectin.
- 4.** Both single and repeated daily treatments with SRIF had no effect on GH-secretion.
- 5.** Only a single treatment with the synthetic opioid-agonist dalargin results in a significant increase of growth hormone-production by lymphocytes ($p < 0,008$), which is also not augmented by concomitant treatment with lectin.

6. Single or repeated treatments with naloxone alter neither the basal secretion of GH by lymphocytes nor do they inhibit the dalargin-stimulated release.
7. The tendency for an increased GH-secretion by lectin (10 μ g) was abolished by concomitant treatment with either SRIF or naloxone.
8. The effects of each substance on GH-secretion was not dependent on the type of application (single or daily).

In conclusion, those of the examined peptides (GRF and dalargin) which have a stimulatory effect on pituitary GH-secretion also promote GH-secretion by cells of the immune system. In contrast, peptides inhibitory to pituitary GH-secretion (SRIF, naloxone) do not have the same clear-cut effect on the GH-release by immune cells. It is, therefore, feasible, that only the stimulatory regulation in lymphocytes corresponds to the regulatory-mechanisms prevalent in the pituitary. Instead, peptides of the ACTH-adrenal-axis are discussed as an alternative inhibitory-mechanism for GH-secretion by immune cells. The results reflect the first steps towards a detailed knowledge on the regulation of growth hormone-secretion by immune cells in vitro.