

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst untersucht, ob der isoliert perfundierte Rinderuterus über einen bestimmten Versuchszeitraum lebensfähig gehalten werden kann. Für die Untersuchungen werden Schlachttierorgane verwendet, welche im Institut mit einer carbogenbegasteten Tyrodelösung über die Aa. uterinae perfundiert werden. Als Vitalitätsparameter dienen der Glukoseverbrauch, die Laktatproduktion und die LDH-Aktivität der Uteri über einen Versuchszeitraum von fünf Stunden. Die Vitalitätsparameter werden aus dem Perfusat, das aus den Vv. ovaricae aufgefangen wird, bestimmt. Messung der Gewichtszunahme und histologische Untersuchung der Organe nach der Perfusion geben weitere Hinweise auf Odembildung und Lebensfähigkeit der Organe. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß der isoliert perfundierte Rinderuterus über einen Zeitraum von 5 Stunden lebensfähig ist. In diesem Zeitraum tritt unter den angegebenen Versuchsbedingungen eine geringgradige Odembildung ein. Der Glukoseverbrauch steigt während der Perfusion von durchschnittlich 0,1 auf 0,21 g/h. Die Laktatproduktion sinkt im Versuchsverlauf von durchschnittlich 0,29 auf 0,21 g/h. Die LDH-Aktivität liegt durchschnittlich zwischen 3,18 und 4,70 U/h. Die Gewichtszunahme bei der Perfusion des Rinderuterus beträgt durchschnittlich 0,4 kg.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen zur Schleimhautverträglichkeit von Testsubstanzen am Modell des isoliert perfundierten Uterus. Zum Einsatz kommen Iodlösungen (5 %ige Lugolsche Lösung, 3 %ige PVP-Iodlösung und 10 %ige PVP-Iodlösung) und 0,2 %ige Peressigsäurelösung, die intrauterin appliziert werden. Die zu verschiedenen Versuchszeitpunkten entnommenen Schleimhautbiopiate werden auf ihre Zellvitalität mittels MTT-Test untersucht. Ferner wird in orientierenden Untersuchungen der Prostaglandin E₂-Gehalt der Biopiate bestimmt, um Hinweise auf ein Entzündungsgeschehen zu erhalten. Die Behandlung mit 5 %iger Lugolscher Lösung, 0,2 %iger Peressigsäure und 10 %iger PVP-Iodlösung führt bereits nach einer Stunde zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Abfall der umgesetzten Farbstoffmenge im MTT-Test. Die Verabreichung von 3 %iger PVP-Iodlösung führt erst nach drei Stunden zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Abnahme des Formazangehaltes im MTT-Test. Die histologische Untersuchung der Versuchsuteri zeigt ausgeprägte Odematisierung und Zellschädigungen nach der Behandlung 5 %iger Lugolscher Lösung, 0,2 %iger Peressigsäure und 10 %iger PVP-Iodlösung. Die Behandlung mit 3 %iger PVP-Iodlösung führt zu moderaten histologischen Veränderungen. Die intrauterine Behandlung mit Tyrodelösungen, sowie mit Procain-Penicillin führen zu keinen signifikanten Veränderungen.

im MTT-Test Die Bestimmung der Prostaglandin E₂-Gehalte gibt keine Hinweise auf eine frühe entzündliche Reaktion der Gebärmutterschleimhaut. Die Untersuchungen zeigen, daß sich das Organmodell des isoliert perfundierten Rinderuterus eignet, frühe schleimhautreizende Effekte von Testsubstanzen mit Hilfe des MTT-Tests aufzudecken

Im dritten Teil der Arbeit wird die Eignung des isoliert perfundierten Uterus für Untersuchungen der Gewebeverteilung intrauterin applizierter Testsubstanzen (Benzylpenicillin) überprüft Die orientierende Untersuchung zeigt, daß wirksame Gewebespiegel gemessen werden können.

Das Modell des isoliert perfundierten Rinderuterus kann zur Untersuchung verschiedener Fragestellungen genutzt werden und eine Ergänzung zum Tierversuch darstellen

7. Summary

Albert Mertens

Studies on irritation of test substances on the isolated perfused bovine uterus

This thesis deals with the problem whether it is possible to keep an isolated perfused bovine uterus alive in a 5 hour perfusion time. Uteri of healthy slaughtered cows are used for these experiments. The organs are perfused with a gassed Tyrode solution via the Aa uterinae. glucose consumption, lactate production and LDH-activity of the uteri over a period of 5 hours serve as vitality parameters. These vitality parameters are determined by examining the perfusate which is taken from the Vv ovaricae. The increase in weight and histological examinations of the organs after the perfusion were used as parameters for edema formation and viability of the uteri. The test results show that the isolated perfused bovine uterus is viable over a period of 5 hours. During this time no significant edema occurs with the given test conditions. Throughout the perfusion the glucose consumption rises 0.1 to 0.21 g/h on average. The lactate production falls from 0.29 to 0.21 g/h on average. The LDH-activity is between 3.18 and 4.70 U/h on average. The increase in weight during the perfusion of the bovine uterus amounts to an average of 0.4 kg.

The second part of this thesis deals with experiments to show the irritation of test substances on the mucous membrane of the isolated perfused bovine uterus. Iodine solution (5 % lugols solution, 3 % PVP iodine solution, 10 % PVP iodine solution) and 0.2 % peracetic acid solution which are applied intrauterine, are used. Mucous membrane samples which were taken at different stages of the experiment, are examined for their cell viability by means of the MTT assay. The prostaglandine E_2 content of the samples is to be determined in further tests to indicate possible inflammation. The treatment with 5 % lugols solution, 0.2 % peracetic acid solution and 10 % PVP iodine solution leads to a significant ($p < 0.05$) decrease of formazan in the MTT assay after 1 hour only. Giving 3 % PVP iodine solution leads to a significant ($p < 0.05$) decrease of formazan in the MTT assay after 3 hours. The histological examination shows the distinct edema and cell damage after treatment with 5 % lugols solution, 0.2 % peracetic acid and 10 % PVP iodine solution. The treatment with 3 % PVP iodine solution leads to moderate histological changes. The intrauterine treatment with Tyrode solution as well as with procainpenicillin does not lead to any remarkable histological changes. The determining of the prostaglandine E_2 content does not give evidence of any

early inflammatory reaction of the uterine mucous membrane. The examinations show that the organ model of the isolated perfused bovine uterus is suitable to discover early irritating effects of test substances on the mucous membrane by using the MTT assay.

In the third part of the thesis the suitability of the isolated perfused bovine uterus to test the distribution of intrauterine applied substances (benzylpenicillin) within the tissue is examined. This examination indicates that effective tissue concentrations can be measured.

The model of the isolated perfused bovine uterus can be used to examine different questions as well as it can supplement animal experiments.