Die Rolle der Oxytocin- und Vasopressinrezeptoren bei der Luteolyse von Mensch und Rind

H.		Helmer ^a
O.		Behrens ^b
C.M.		Barros ^c
M.J.		Fields ^c
A.-R.		Fuchs ^d

^aUnivers.-Frauenklinik Abt. Geburtsh. Gynäk. (Vorst.: Univ.-Prof. Dr. P. Husslein)

^bFrauenklinik d. Med. Hochschule Hannover ^cDepartment of Animal Science, University of Florida, USA ^dCornell University Medical College, New York, NY. USA

Dr. H. Helmer, Univers.-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Fragestellung

Oxytocin (OT) wirkt bei all jenen Tierarten, bei denen der Uterus eine wichtige Rolle in der Bestimmung der Zykluslänge spielt, hemmend auf die Lutealfunktion. So konnte beim Schaf im Endometrium eine mit der OT-Rezeptoren-Konzentration (OT-R) korrelierende, luteolytische Prostaglandin F_{2D} (PGF_{2α})-Produktion gefunden werden. Immunneutralisierung von zirkulierenden OT-Molekülen führte im Tierexperiment zur Verlängerung des Zyklus, was ebenso für eine physiologisch bedeutende Wirkung von OT bezüglich der Zykluslänge spricht. Beim Rind konnte ebenfalls eine OT-abhängige Freisetzung von PGF_{2α} nachgewiesen werden, es gibt jedoch widersprüchliche Aussagen über Wirkung auf den Zyklus sowie über uterine OT-R Schwankungen. Ziel dieser Studie war es nun, zum Nachweis der luteolytischen OT-Wirkung spezifische Bindungsstellen für OT sowie Rezeptor-Konzentrationsunterschiede zwischen nicht trächtigem und beginnend trächtigem uterinen Gewebe nachzuweisen. Da es bei Primaten, bei denen der Uterus keinen Einfluß auf die Zykluslänge hat, eine ovarielle OT-Produktion gibt, untersuchten wir auch die OTR-Konzentration des Ovars beim Menschen. In alien Geweben wurde auch die Arginin-Vasopressin-Rezeptoren-Konzentration (AVP-R) bestimmt, da auch AVP eine Freisetzung von PGF_{2α} bewirkt.

Material und Methoden

Wir verwendeten humanes Ovarialgewebe von 9 prämenopausalen Frauen, die wegen gutartiger Erkrankungen ovariectomiert wurden. Das Gewebe wurde entsprechend der Zyklusphase in 3 Gruppen (Tag 6-7, 14-18 und 19-28) gepoolt. Bovines Endometrium- und Myometriumgewebe wurde von 15 nichtgraviden bzw. 10 graviden Hereford-Kühen gewonnen. Die Kühe wurden jeweils am Tag 0, 7, 14, 17 und 21 (jeweils 3) des Zyklus sowie an den entsprechenden Tagen nach Befruchtung (jeweils 2) geschlachtet. Die bovinen Ovarien stammten von den zyklierenden Kühen. Von jedem Tier wurde eine Blutprobe zur Bestimmung von zirkulierenden OT-, AVP-, Östradiol- und Progesteronspiegeln durch Radioimmuno-Assay genommen. Das Gewebe wurde durch physikalische und chemische Methoden homogenisiert. Zur Spaltung bestehender Hormon-Rezeptor-Bindungen wurde EDTA-hältige Pufferlösung verwendet. Die freien Bindungsstellen wurden mit Tritium-

markierten [H]OT sowie pH]AVP-Molekülen in steigenden Konzentrationen zwischen 10^{-10} bis 10^{-8} M gesättigt und die dadurch bestimmten Verhältnisse von gesättigten zu nicht gesättigten Bindungsstellen ergab unter Verwendung des Scatchard Plots die Konzentrationen und das Bindungsverhalten der Rezeptoren. Rezeptor-Konzentrationen wurden nach Bestimmung des Proteingehaltes des Gewebes durch die Methode von Lowry in Femtomol/mg Protein sowie nach Feststellung des DNA-Gehaltes nach Burton in fmol/mg DNA angegeben.

Ergebnisse

Es konnten in allen untersuchten Geweben Bindungsstellen mit hoher Affinität zu [H]OT und [3H]AVP gefunden werden. Im humanen Ovarialgewebe fanden wir mit zunehmender Zykluslänge signifikant ansteigende OT-R Konzentrationen von 71 ± 5 (Proliferationsphase) über 157 ± 60 (Zyklusmitte) bis 652 fmol/mg DNA. Die AVP-R Konzentration wurde nur in der Zyklusmitte mit 244 fmol/mg DNA bestimmt. Im bovinen Ovar fand sich ebenfalls ein signifikanter OT-R Konzentrationsunterschied zwischen Früh- (70 ± 15) und Spätphase (195 ± 41 fmol/mg DNA) des Zyklus. Im bovinen Endometrium konnte sowohl für OT als auch für AVP ein signifikanter Rezeptoren-Konzentrationsunterschied zwischen Zyklusmitte (OT+AVP < 100 fmol/mg Protein) und Zyklusende (OT: 1900 ± 300 , AVP: 1100 ± 300 fmol/mg Protein) gefunden werden. Bei beginnender Trächtigkeit verhielt sich die OT-R und AVP-R Konzentration am Tag 7 und 14 nach Befruchtung wie die der nicht-trächtigen Kühe, jedoch blieb der Konzentrationsanstieg am Tag 17 und 21 aus. Im bovinen Myometrium zeigten die OT-R und AVP-R Konzentrationen im Vergleich Zyklus zu Trächtigkeit einen dem Endometrium ähnlichen, jedoch nicht signifikant unterschiedlichen Trend. Die OT-R Konzentration des trächtigen Myometriums unterschied sich vom zyklischen nur am Tag 21 signifikant. Endometriale OT-R und AVP-R Konzentrationen zeigten für den Zyklus

HUMANE OVARIEN

BOVINE ENDOMETRIEN

X¹⁸O tmcI/mcONA 100 i

x« tmcHmi DNλ 100

Abb. 1.

0.1

14 17 21

0.1-

jLJLl

1 < 17

eine hochgradig negative Korrelation zum Plasma-Progesteronspiegel. Zum Östradiolspiegel fand sich hier keine Korrelation. Im Myometrium zyklischer Kühe sowie Endo- und Myometrium trächtiger Kühe fanden wir hingegen eine signifikant negative Korrelation zu Östradiol, aber keine zu Progesteron. Plasma-OT-Spiegel waren während der Lutealphase erhöht. Plasma AVP-Spiegel zeigten keine Veränderungen während des Zyklus.

Diskussion

Die von uns gefundenen, hohen Rezeptorkonzentrationen für OT und AVP in den untersuchten Geweben zeigen, daß

diese Zielorgane für neurohypophysäre Hormone darstellen. Die starke Rezeptorkonzentrationszunahme des bovinen zyklischen Endometriums im Gegensatz zur Frühträchtigkeit läßt vermuten, daß durch die korrespondierende vermehrte Bildung von PGF_{2α} die Luteolyse mitbeeinflußt wird. Der steuernde Einfluß der Steroidhormone ist für Endo- und Myometrium unterschiedlich. Die Aufgabe der erstmals im menschlichen Ovar gefundenen OT- und AVP-Rezeptoren sehen wir in einer Mitwirkung an der Luteolyse, gesteuert durch einen parakrinen Wirkmechanismus durch Freisetzung von PGF_{1/8}.

Literatur

Newcomb R, Booth WD, Roswon LEA: The effect of oxytocin treatment on the levels of PGF in the blood of heifers. J Reprod Fertil

1977; 49: 17-24.

McCracken JA: Hormone receptor control of prostaglandin F_{2α} secretion by the ovine uterus.

Adv Prostaglandin Thromb Res 1980; 8: 1329-1343.

Armstrong DT, Hansel W: Alteration of the oestrus cycle cycle with oxytocin. J. Dairy Sci 1959; 42: 533-542.

Soloff MS, Fields MJ: Changes in the uterine oxytocin receptor concentrations throughout the estrus cycle of the cow. Biol Reprod 1989; 40: 283-287

170

Helmer/Behrens/Barros/Fields/Fuchs

Die Rolle der Oxytocin- und Vasopressin-rezeptoren bei der Luteolyse von Mensch und Rind