

Untersuchungen über spontan auftretende Druckschwankungen im arteriellen Gefäßsystem und im Gewebe isoliert perfundierter Rinderovarien*

L. Spätling, E. Stähler und R. Buchholz

Universitäts-Frauenklinik Marburg (Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz),
Pilgrimstein 3, D-3550 Marburg 1

Measurements of Spontaneous Pressure Changes in the Arterial Vessels and in the Tissue of Bovine Ovaries Perfused in vitro

Summary. 12 bovine ovaries were perfused in a closed circuit system using a semisynthetic hemoglobinfree perfusate. The pressure in the ovarian tissue and the arterial pressure were recorded simultaneously. Arterial and tissue pressure changes were noticed in bovine ovaries, as have been described in other species. It could be shown that pressure in the vascular system and the arterial pressure may vary independantly. It appears as if spontaneous pressure changes in the in vitro perfused ovary are more pronounced in frequency and amplitude during the phase of follicle maturation.

Key words: Ovary – Bovine – in vitro perfusion – Pressure: intraovarian, arterial.

Zusammenfassung. 12 Rinderovarien wurden in einem geschlossenen rezirkulierenden System mit halbsynthetischem hämoglobinfreiem Medium perfundiert. Dabei wurde der arterielle hydrostatische Druck und der Druck im Ovargewebe gleichzeitig aufgezeichnet. Es konnten auch im Rinderovar im Gewebe und im arteriellen Gefäßsystem Druckschwankungen nachgewiesen werden. Diese können in beiden Systemen voneinander unabhängige Verhaltensmuster zeigen. Es scheint, daß spontane Druckschwankungen in der Follikelreifungsphase eine höhere Amplitude und Frequenz aufweisen.

Schlüsselwörter: Rinderovarien – in vitro Perfusion – Gewebedruck – Arterieller Druck.

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

Sonderdruckanfragen an: Dr. L. Spätling (Adresse siehe oben)

Zahlreiche Untersuchungen der vergangenen Jahre belegen, daß Ovargewebe in der Lage ist, sich zu kontrahieren. Diese Kontraktionen treten in den Ovarien ganz spontan auf. Es konnte dabei auch gezeigt werden, daß sich diese Spontankontraktionen je nach Funktionszustand des Ovars in Frequenz und Amplitude ändern, zum anderen aber auch durch Pharmaka gehemmt bzw. stimuliert werden können. Diese Phänomene konnten an Ovarien verschiedener Tierspezies nachgewiesen werden: *Mensch* (Coutinho and Maia, 1971, 1972; Palti and Freund, 1972; Diaz-Infante et al., 1974; Okamura et al., 1974; Morikawa et al., 1977); *Affe* (Virutamasa et al., 1973; Diaz-Infante et al., 1975); *Schaf* (O'Shea and Philipps, 1974); *Katze* (Rocerto et al., 1969); *Meerschweinchen* (Gimeno et al., 1975); *Kaninchen* (Virutamasa et al., 1972; Diaz-Infante et al., 1974; Wallach et al., 1975; Virutamasa et al., 1976); *Ratte und Meerschweinchen* (Gimeno et al., 1973).

Das anatomische Substrat dazu, wie „glatte Muskelzellen“ und „kontraktile Elemente“, konnten einwandfrei dargestellt werden (Lipner and Maxwell, 1960; O'Shea, 1970; Osvaldo-Decima, 1970; Burden, 1972; Okamura et al., 1972). Als ein weiterer Beweis für Muskelzellaktivitäten fanden sich in den Ovarien elektrische Potentialänderungen (Tojo et al., 1975; Okamura et al., 1975; Gimeno et al., 1973).

Unabhängig von den im Gewebe auftretenden Druckschwankungen fanden sich im arteriellen Gefäßsystem ebenfalls erhebliche Tonusschwankungen, die vor allem präovulatorisch eine Zunahme in Frequenz und Amplitude aufweisen (Stähler et al., 1974, 1977).

Bisher lagen in der Literatur keine Hinweise über ähnliche Beobachtungen an Rinderovarien vor. Da aber die Rinderovarien in ihrem biochemischen und physiologischen Verhalten dem menschlichen Ovar sehr ähnlich sind, können hier gewonnene Ergebnisse eher auf den Menschen übertragen werden.

Material und Methode

Die Ovarien stammten von gesunden, hormonell nicht vorbehandelten, maximal 6 Jahre alten Rindern. Sie wurden gleich nach der Tötung der Tiere im Schlachthof entnommen und im eisgekühlten Medium ins Laboratorium gebracht. Dort wurde unter aseptischen Bedingungen die Ovarialarterie kanüliert und mit heparinisiertem Medium blutfrei gespült. Wie schon früher berichtet (Stähler und Huch, 1971; Stähler et al., 1974) wurde in einem geschlossenen, rezirkulierenden System mit einem halbsynthetischen hämoglobinfreien Medium bei 36,5° C und einer Durchströmungsgeschwindigkeit von ca. 2 ml/min/g perfundiert. Die Messung des arteriellen Perfusionsdruckes und des Gewebedruckes im Ovar wurden mit Stathamelementen Db 23 und dem Elektromanometer MA 83 (Hellige-Freiburg) durchgeführt. Die Registrierung erfolgte auf einem Mehrkanalschreiber (Rikadenki, Hellige-Freiburg). Der arterielle hydrostatische Perfusionsdruck wurde direkt vor dem Ovar abgeleitet. Bei einem Teil der Versuche wurde der Ovargewebedruck mit einer Sonde (\varnothing 0,9 mm), die ca. 3 mm von der Peripherie des Ovars tangential eingestochen wurde, auf ein zweites Stathamelement (Db 23) übertragen und gleichzeitig mit dem arteriellen hydrostatischen Perfusionsdruck registriert.

Ergebnisse

1. Spontan auftretende Schwankungen des arteriellen hydrostatischen Perfusionsdruckes

Bei konstantem Perfusionsdruck können registrierte Schwankungen des arteriellen hydrostatischen Perfusionsdruckes nur durch eine Tonusänderung der Arterienwand hervorgerufen werden. Wie Abbildung 1 zeigt, liegen die Druckschwankungen im Bereich zwischen 20 und 80 mm Hg.

Bei der Einstellung des optimalen Perfusionsdruckes berücksichtigen wir das Verhältnis von Perfusionsvolumen zum perfundierten Gewebe, das 2 ml/g/min Ge-

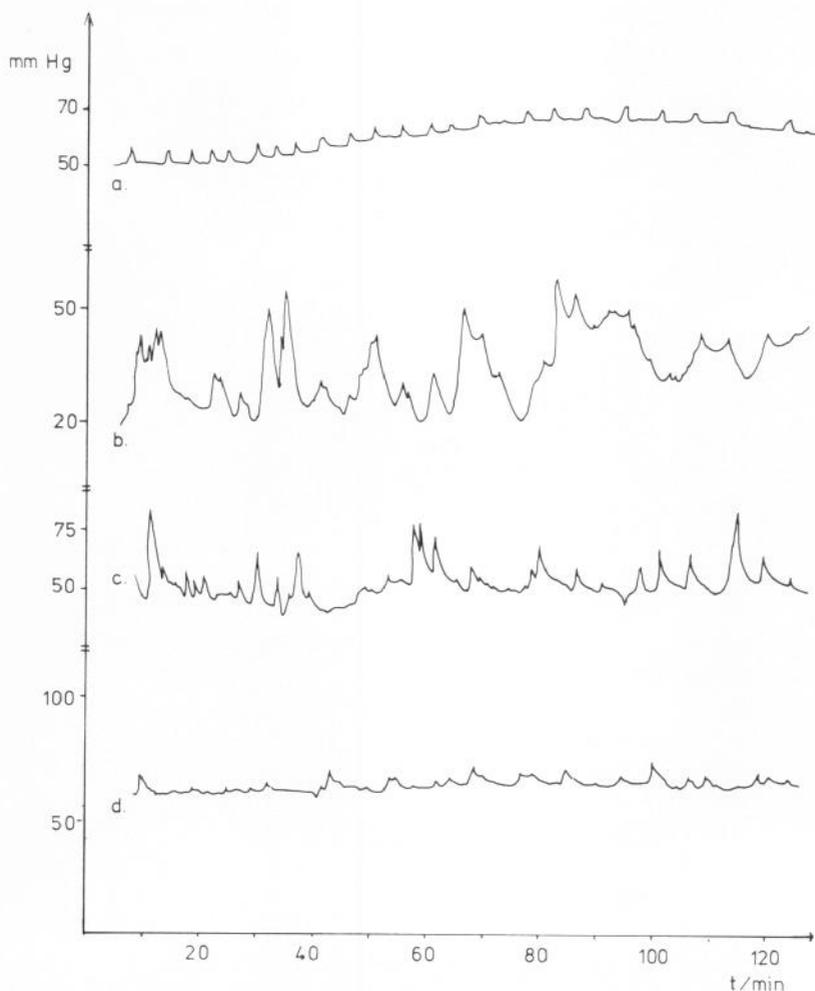


Abb. 1. Schwankungen des arteriellen hydrostatischen Druckes in isoliert perfundierten Rinderovarien. a + b mit Graafischem Follikel, c + d mit einem Corpus luteum

webe betragen soll. Während eines Perfusionsversuches wurde die einmal eingestellte Durchströmungsgeschwindigkeit nicht mehr verändert.

Aus zwölf Perfusionsversuchen wurden vier Druckverläufe ausgewählt. Kurve a + b stammen von einem follikeltragenden Ovar, Kurve c + d von einem Ovar mit einem Corpus luteum. In Kurve a finden sich fast regelmäßige ($3-5 \times$ in 10 min) Schwankungen des arteriellen hydrostatischen Drucks von ca. 8 mm Hg Schwankungsbreite.

Kurve b dagegen, die auch von einem follikeltragenden Ovar stammt, zeigt einen ganz unregelmäßigen Schwankungsverlauf, wobei aber die Amplitudenhöhe ca. 30 mm Hg beträgt. Ähnlich unregelmäßig, aber mit einer deutlich geringeren Schwankungsamplitude von ca. 20 mm Hg ist der Kurvenverlauf c, der von einem Corpus luteum-tragenden Ovar stammt. Auf der Kurve d (Ovar ebenfalls mit einem Corpus luteum) haben Schwankungshöhe und Frequenz des arteriellen hydrostatischen Perfusionsdruckes deutlich gegenüber dem Kurvenverlauf c abgenommen.

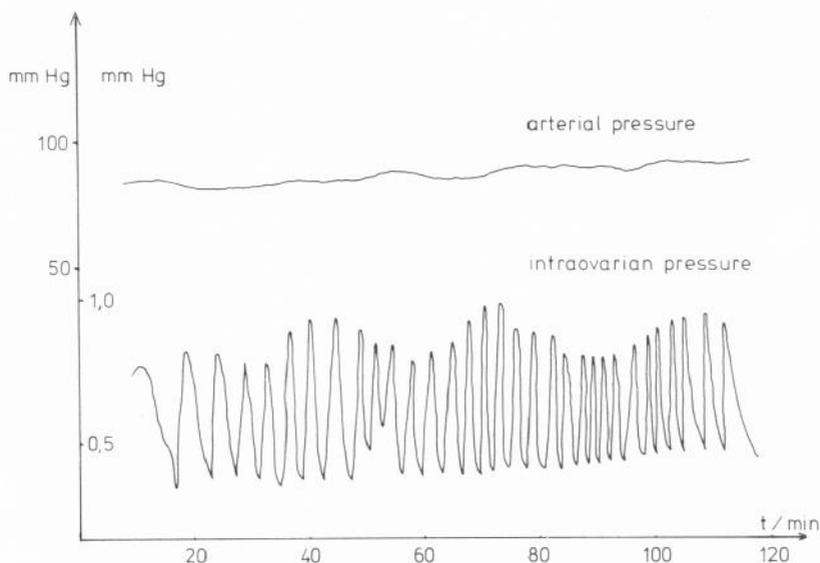


Abb. 2. Spontane Druckschwankungen im follikeltragenden Rinderovar bei konstantem arteriellem hydrostatischem Perfusionsdruck

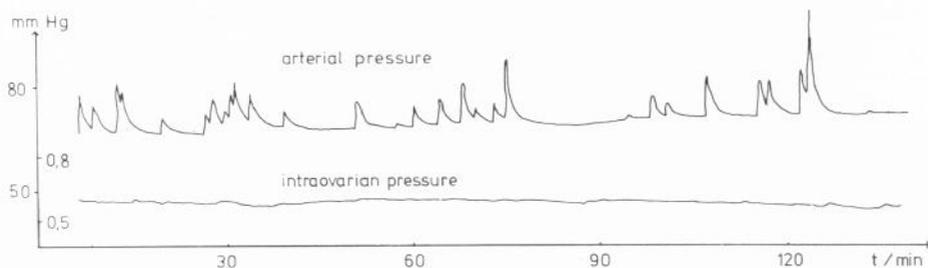


Abb. 3. Spontane Schwankungen des arteriellen hydrostatischen Druckes bei konstantem intraovariellen Druck in einem follikeltragenden Rinderovar

2. Spontane Druckschwankungen im Ovargewebe

In den Versuchen, bei denen der arterielle hydrostatische Druck und der Druck im Ovargewebe parallel aufgezeichnet wurden, fand sich folgendes:

Obwohl der arterielle hydrostatische Druck keine meßbaren Änderungen zeigte, wies der intraovarielle Druck ganz deutlich spontan auftretende Änderungen auf. Das umgekehrte Phänomen ließ sich bei einigen anderen Versuchen beobachten.

Trotz deutlicher ovarieller hydrostatischer Druckschwankungen sieht man, wie in Abbildung 3 dargestellt, keine äquivalente Druckschwankung im Ovargewebe.

Diskussion

Wie aus der Literatur zu ersehen ist, wurden ovarielle Spontankontraktionen bei verschiedenen Säugerspezies nachgewiesen. Nun konnte durch Untersuchung an isoliert perfundierten menschlichen Ovarien gezeigt werden, daß auch der arterielle hydrostatische Druck – vor allem präovulatorisch – erheblichen Schwankungen mit Anstieg des Druckniveaus unterworfen ist. Frequenz und Amplitude der Druckänderungen werden dabei vom Funktionszustand der Ovarien beeinflusst (Stähler et al., 1974, 1977).

Die Stimulierung mit Pharmaka (z. B. $\text{PGF}_{2\alpha}$, Catecholamine) ergab weiterhin, daß Änderungen im arteriellen Gefäßsystem und im Ovargewebe unabhängig voneinander auftreten können, ein Phänomen, das bislang noch nicht bekannt war. Da sich glatte Muskelzellen und „kontraktile Elemente“ nicht nur in der Wand der Ovararterien befinden (Clark, 1900; Sohma, 1908; Delson et al., 1949; Reynolds, 1950), sondern auch im Stroma der Ovarien selbst nachgewiesen werden konnten (Lipner and Maxwell, 1960; O'Shea, 1970; Burden, 1972; Okamura et al., 1972), hat man nun in diesem morphologischen Substrat die Ursache dafür, daß der Tonus im Gefäßsystem und im Gewebe sich auch unabhängig voneinander ändern kann. Das allerdings müßte bedeuten, daß die Ansprechbarkeit auf stimulierende (z. B. Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, Catecholamine, Oxytocin) oder hemmende Pharmaka (z. B. Indomethacin, Isoproterenol, Phenoxybenzamin) in den kontraktilen Elementen der Gefäße und des Gewebes unterschiedlich ist. Aufgrund elektronenmikroskopischer und histochemischer Untersuchungen weiß man, daß die kontraktilen Elemente in ihrer Struktur nicht genau identisch sind, und es wäre demnach denkbar, daß auch die entsprechenden Rezeptoren ein unterschiedliches Verhalten aufweisen.

Gedacht werden muß auch an die Möglichkeit, daß Konzentrationsunterschiede eine Rolle spielen, denn zugeführte Pharmaka haben zunächst ihre Höchstkonzentration im Bereich der Gefäße und gelangen dann erst, je nach Konzentrationsgefälle und Diffusionsquotient, in das Gewebe. Von den Prostaglandinen z. B. ist ja bekannt, daß sie je nach Dosis sogar gegensätzliche Wirkungen entfalten können.

Die Tonusänderung im Gefäßsystem und im Gewebe sind bei den biophysikalischen Vorgängen der Ovulation sicher von essentieller Bedeutung, denn sie bewirken über Liquoreinstrom und spontan auftretende Kontraktionen Änderungen in der folliculären Wandspannung, die zur Ovulation notwendig sind. Somit kann über die

weitere Erforschung des Verhaltens von Druckparametern im Gefäßsystem, Gewebe und Follikel mit Hilfe der isolierten Ovarperfusion ein weiterer Beitrag zur Aufklärung der physiologisch-biochemischen Zusammenhänge der Ovulation gegeben werden.

Literatur

- Burden, H. W.: Ultrastructural observations on ovarian perifollicular smooth muscle in the cat, guinea pig and rabbit. *Amer. J. Anat.* **133**, 125 (1972)
- Clark, J. G.: The origin, development and degeneration of the blood vessels of the human ovary. *Johns Hopk. Hosp. Rep.* **9**, 594 (1900)
- Coutinho, E. M., Maia, H. S.: The contactile response of the human uterus, fallopian tubes, and ovary to prostaglandins in vivo. *Fertil and Steril.* **22**, 539 (1971)
- Coutinho, E. M., Maia, H. S.: Effects of gonadotropins on motility of human ovary. *Nature (Lond.) New Biol.* **235**, 94 (1972)
- Delson, B., Lubin, S., Reynolds, S. M. R.: Vascular patterns in the human ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **57**, 842 (1949)
- Diaz-Infante, A., Jr., Virutamasen, P., Connaughton, J. F.: In vitro studies of human ovarian contractility. *Obstet. and Gynec.* **44**, 830 (1974)
- Diaz-Infante, A., Jr., Wright, K. H., Wallach, E. E.: Effects of indomethacin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ on ovulation and ovarian contractility in the rabbit. *Prostaglandins* **5**, 562 (1974)
- Diaz-Infante, A., Jr., Wright, K. H., Wallach, E. E.: Influence of estrogen and progesterone treatment on ovarian contractility in the monkey. *Fertil. and Steril.* **26**, 101–110 (1975)
- Gimeno, M. F., Borda, L. S., Rettori, V., Borda, E., Gimeno, A. L.: In vitro contractile activity of rat and guinea pig ovaries. Effects of oxytocin and electrical stimulation. *Acta physiol. lat.-amer.* **23**, 363–370 (1973)
- Lipner, H. J., Maxwell, B.: Hypothesis concerning the role of follicular contractions in ovulation. *Science* **131**, 1731 (1960)
- Morikawa, H., Okamura, H., Motohoshi, T., Nishimura, T.: Effect of histamine on human ovarian contractility in vitro. *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.* **29**, 173–176 (1977)
- Okamura, H., Virutamasen, P., Wright, K. H., Wallach, E. E.: Ovarian smooth muscle in the human being, rabbit, and cat. Histochemical and electron microscopic study. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **112**, 183 (1972)
- Okamura, H., Okazaki, T., Nakajima, A.: Human ovarian contractility in vitro. *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.* (1974)
- Okamura, H., Okazaki, T., Nakajima, A.: Effects of electrical stimulation on human ovarian contractility. *Obstet. and Gynecol.* **45**, 557–561 (1975)
- O'Shea, J. D.: An ultrastructural study of smooth muscle like cells in the theca externa of ovarian follicles in the rat. *Anat. Rec.* **167**, 127 (1970)
- O'Shea, J. D., Phillips: Contractility in vitro of ovarian follicles from sheep and the effects of drugs. *Biol. Reprod.* **10**, 370–379 (1974)
- Osvaldo-Decima, L.: Smooth muscle in the ovary of the rat and monkey. *J. Ultrastruct. Res.* **29**, 218 (1970)
- Palti, Z., Freund, M.: Spontaneous contractions of human ovary in vitro. *J. Reprod. Fertil.* **28**, 113–115 (1972)
- Reynolds, S. M. R.: The vasculature of the ovary and ovarian function. *Recent progr. horm. res.*, Vol. V, p. 100. New York: Academic Press 1950
- Rocereto, T., Jakobowitz, D., Wallach, E. E.: Observations of spontaneous contractions of the cat ovary in vitro. *Endocrinology* **84**, 1336 (1969)
- Sohma, M.: Über die Histologie der Ovarialgefäße in den verschiedenen Lebensaltern unter besonderer Berücksichtigung der Menstruations- und Ovulationssklerose. *Arch. Gynäk.* **84**, 372 (1908)
- Stähler, E., Huch, A.: Untersuchungen an isoliert perfundierten Ovarien des Rindes. *Arch. Gynäk.* **211**, 527 (1971)

- Stähler, E., Spätling, L., Bethge, H. D., Daume, E., Buchholz, R.: Induction of ovulation in human ovaries perfused in vitro. *Arch. Gynäk.* **217**, 1–15 (1974)
- Stähler, E., Spätling, L., Daume, E., Buchholz, R.: Untersuchungen über das Verhalten des intrafollikulären Druckes in Abhängigkeit vom Druck im ovariellen Gefäßsystem und Gewebe. Durchgeführt an in vitro perfundierten menschlichen Ovarien. *Arch. Gynäk.* **223**, 41–53 (1977)
- Tojo, S., Fukunishi, H., Tsuchihashi, I., Shimura, T., Mikami, K., Kaku: Electrical activity recorded from ovarian tissue in perfused human utero-tubo-ovarian unit. *J. Reprod. Fertil.* **44**, 587–589 (1975)
- Virutamasen, P., Wright, K. H., Wallach, E. E.: Effects of catecholamines on ovarian contractility in the rabbit. *Obstet. and Gynec.* **39**, 225 (1972)
- Virutamasen, P., Wright, K. H., Wallach, E. E.: Monkey ovarian contractility – its relationship to ovulation. *Fertil. and Steril.* **24**, 763–771 (1973)
- Virutamasen, P., Smitasiri, Y., Fuchs, A. R.: Intraovarian pressure changes during ovulation in rabbits. *Fertil. and Steril.* **27**, 188–196 (1976)
- Wallach, E. E., Wright, K. H., From, E.: Studies of rabbit ovarian contractility using chronically implanted transducers. *Fertil. and Steril.* **26**, 206 (1975)

Eingegangen am 13. Januar 1978

