

6 Schlußfolgerung

Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen, daß die **Superfusion** ein *ex vitro*-Modell darstellt, um verschiedene Effekte am isolierten Uterus der Maus zu ermitteln. Der direkte Kontakt der Testsubstanz mit dem Gewebe bewirkt, im Vergleich zu anderen Verfahren, vermutlich einen schnelleren Wirkungseintritt. Als Testsubstanzen dienten Östradiol- und Progesteron-Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen.

Befindet sich der Uterus im Östrus, unterliegt er verstärkt dem Einfluß von Östradiol. Östradiol hat eine ausgeprägtere Wirkung auf die Freisetzung der **Proteine** als Progesteron. Die Proteine der uterinen Flüssigkeit sind u.a. für die Ernährung der Zygote notwendig. Die befruchtete Eizelle benötigt nach der Passage des Eileiters verschiedene Nährstoffe, u.a. auch Proteine, da eine sofortige Implantation meist nicht stattfindet. Diese Nährstoffe werden meist durch Diffusion aufgenommen, weshalb viele kleine Moleküle notwendig sind.

Durch Progesteron wird nur wenig Protein frei, da im Östrus die Konzentration des Östradiols überwiegt und Progesteron kaum einen Einfluß hat.

In einem längeren Versuch kann ermittelt werden, ob die Proteinfreisetzung unter Östradiol noch stärker ansteigt oder nach einem kurzen Anstieg gleichmäßig freigesetzt wird. Bei Progesteron kann untersucht werden, ob die Freisetzung stets kontinuierlich erfolgt, oder ob die Adaptationszeit des Uterus länger ist und erst später vermehrt Proteine frei werden.

Weiterhin kann man analysieren, ob die Proteine neu synthetisiert werden, aus den Drüsen oder dem Endometrium stammen bzw. aus den Gefäßen frei werden.

Bei beiden Hormonen wurde elektrophoretisch und massenspektrometrisch **Maus-Serumalbumin** und **Laktoferrin** als größte Fraktionen ermittelt. Vermutlich erfolgt die Freisetzung des Maus-Serumalbumins aus den Gefäßen des Uterus durch eine erhöhte Permeabilität, die durch Östradiol und Progesteron unterschiedlich gefördert wird (Beier, 1974; Arvidson, 1977). Dieser Effekt ist bei Östradiol stärker als bei Progesteron.

Aufgrund der geringen Konzentration von **Laktoferrin** in den Superfusaten war es nicht möglich, den Einfluß der Östradiol- und Progesteronkonzentrationen auf Laktoferrin zu beurteilen. Um genaue Angaben über die Synthese und Sekretion zu treffen, sind die Superfusate mittels ELISA auf Laktoferrin zu untersuchen. In den Uteri könnte durch *in situ*-Hybridisierung die mRNA von Laktoferrin nachgewiesen werden.

Die Expression des **Progesteronrezeptors** (PR) war mäßig. Die einzelnen Gewebe des Uterus reagieren verschieden. Im Epithel des Endometriums sind keine Rezeptoren nachweisbar, was vermutlich mit dem Zyklusstadium und parakrin wirkenden Faktoren des Stromas zusammenhängt (Ohta et al., 1993; Kurita et al., 2000a; Kurita et al., 2000b). In den Epithelien der Drüsen lassen sich ebenfalls nur wenige PRs darstellen. Stroma und Myometrium reagieren am stärksten. Östradiol führt bei hoch dosierten und physiologischen Konzentrationen zu einer Zunahme der PRs. Dadurch wird der Uterus im Falle einer Gravidität auf steigende Progesteronkonzentrationen vorbereitet. Progesteron kann sofort an den Rezeptoren angreifen und eine Proliferation beider Gewebe bewirken. Im Stroma ruft Progesteron bei hoch und niedrig dosierten Konzentrationen eine starke Zunahme seiner eigenen Rezeptoren hervor. Im Myometrium führen steigende Konzentrationen zu einem Abfall der PRs. Hohe Progesteronspiegel weisen u.a. auf eine Gravidität hin. Um die Wirkung des Progesterons zu vermindern und damit die Kontraktion des Myometriums zu senken, werden weniger Rezeptoren gebildet.

Der Nachweis von **CytochromP26** (CYP26) im Uterus der Maus gelang nicht. Das liegt daran, daß keine graviden Mäuse verwendet wurden, bei denen eine Regulation der Retinsäure notwendig ist, um embryonale Schäden zu vermeiden. Weiterhin war die Versuchsdauer zu kurz, um eine Enzyminduktion zu gewährleisten (Sonneveld und van der Saag, 1998).

Zur Präzisierung der Ergebnisse sollten weitere Untersuchungen mit der Superfusion durchgeführt werden. Dabei sollten die verwendeten Mäuse im Zyklusstadium des Östrus sterilisiert werden, um Schwankungen der Hormonkonzentrationen im Serum zu vermeiden. Weiterhin kann durch eine längere Versuchsdauer der Einfluß der Hormon auf die Proteinkonzentration bzw. den PR besser dargestellt werden.