

7 Zusammenfassung

Das im Bereich des Genitaltrakts von Vertebraten bis dato wohl am wenigsten untersuchte Phänomen ist die Peristaltik des Nebenhodengangs (Ductus epididymidis). Während ihrer mehrere Tage andauernden passiven Passage durch den D. epididymidis erlangen die aus dem Hoden eingeschleusten Spermien ihre volle Bewegungs- und Befruchtungsfähigkeit. Dies setzt eine adäquate Synchronisation der epithelabhängigen Spermienreifungsprozesse mit der spontanen rhythmischen Aktivität der periduktalen Wandmuskulatur voraus. Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit stand die Frage nach den für die Steuerung der epididymalen Peristaltik beim Hausbullen maßgeblichen Strukturen und systemischen wie lokalen Faktoren unter Einbeziehung des NO/cGMP-Systems und dessen zellulärer Wirkmechanismen. Isometrische Kontraktionsstudien an isolierten Gangsegmenten und immunologische Methoden zum Nachweis und zur Lokalisation von Komponenten des NO/cGMP-Systems kamen zur Anwendung. Zudem wurde eine eigens entwickelte Isolierung und biophysikalische Charakterisierung der kontraktilen Zellen verschiedener Regionen des Nebenhodengangs vorgenommen.

Die epididymale Spontankontraktilität (SK) beim Hausbullen war durch eine basale, organabschnittspezifische Rhythmik mit einer vom Caput zur proximalen Cauda hin abnehmenden SK-Frequenz bei zunehmender SK-Amplitude gekennzeichnet. Eine COX-2-vermittelte epitheliale Synthese exzitatorisch wirksamer Prostaglandine stellte sich als entscheidende Triggerkomponente der epididymalen SK heraus. Auch luminale Faktoren nahmen Einfluss auf die SK, was für eine direkte oder indirekte (epithelvermittelte) Modulation der Muskelaktivität in Abhängigkeit vom Spermiengehalt des Ductuslumens spricht. Bei der Initiierung der SK spielten ein äußerer Ca^{2+} -Einstrom durch spannungsabhängige L-Typ- und nicht-selektive Kationenkanäle sowie MAP-Kinase-vermittelte Signalwege eine tragende Rolle. Die Autorhythmizität war hingegen weitgehend unabhängig von der Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR, welchem (wie auch den Mitochondrien) vorrangig eine Ca^{2+} -puffernde Funktion zuzukommen scheint.

In der Gesamtschau der Wirkprofile aller getesteten, physiologisch relevanten Agonisten war eine vom Caput kaudalwärts zunehmende Gewichtung relaxierender gegenüber kontraktionsfördernden Mechanismen bei der Steuerung der regionären Muskelaktivität ableitbar. Hinsichtlich der Koordination von Spermientransport und -reifung kann daraus auf den physiologischen Nutzen einer schnellen Passage der Spermien durch das Caput geschlossen werden. Im Bereich des Corpus hingegen scheint die Steuerung der Gangmuskulatur auf einen langsameren und gleichmäßigen,

der regulatorischen Kontrolle des Epithels unterliegenden Spermientransport ausgerichtet zu sein. An ihrer Koordination könnte das in den epithelialen Basalzellen des Corpus lokalisierbare NO/cGMP-System beteiligt sein, dessen Komponenten ansonsten nur in der Muskelwand nachgewiesen werden konnten.

Als potentielle Zielproteine von cGMP, auf dessen Synthese auch die SK-relaxierende Wirkung exogener natriuretischer Peptide und des NO-Donors SNP hauptsächlich zurückging, konnten CNG-Kanäle, cGMP-abhängige Phosphodiesterasen und v. a. die Proteinkinase G I (PKG I) ermittelt werden. Die PKG-induzierte Relaxation schien eine Aktivierung Ryanodin-sensitiver SR-Ca²⁺-Kanäle und/oder der SR-Ca²⁺-ATPase, von BK-Kanälen und der Na⁺/K⁺-Pumpe in den kontraktilen Zellen sowie der COX-1 im Epithel zu involvieren.

Bei Segmenten distal der proximalen Cauda waren nur mehr dehnungsreaktive Kontraktionen feststellbar, was die klare Dominanz eines neurogenen Kontraktionsmodus belegt. Mit Ausnahme eines Abschnitts am Übergang zwischen D. epididymidis und D. deferens, der aufgrund einer stark reduzierten Kontraktilität eine Sonderstellung einnahm, waren ab der medialen Cauda kaudalwärts abnehmend kontraktionsfördernde Effekte der ejakulationsrelevanten Agonisten Noradrenalin und Oxytocin wie auch des parakrinen Faktors Endothelin zu beobachten. Dies scheint einen anterograden Spermientransport und –auswurf bei der Ejakulation zu garantieren.

Bei enzymatischer Zellvereinzellung konnten innerhalb der proximalen Gangabschnitte zwei morphologisch und auch elektrophysiologisch unterscheidbare kontraktile Zelltypen identifiziert werden. Am häufigsten anzutreffen war ein Zelltyp, der wahrscheinlich den bekannten Myofibroblasten entspricht. Der zweite, hier erstmals beschriebene und als ATM (‘atypische’ Muskelzelle) bezeichnete Zelltyp wies lange, fadenförmige Zellfortsätze und eine gegenüber den Myofibroblasten deutlich geringere Kontraktilität auf. In beiden Zelltypen wurden bei depolarisierenden Spannungspulsen K⁺-Auswärtsströme induziert, die insbesondere im Falle der ATM nach Gabe von 8-Br-cGMP deutlich zunahmen. Innerhalb der Cauda konnten ‘typische’ glatte Muskelzellen, aber keine ATM isoliert werden, was auf eine Bedeutung letzterer für die Initiierung und/oder Orchestrierung der epididymalen SK hinweisen könnte.

Zusammenfassend belegen die Befunde regionär unterschiedliche Mechanismen der epididymalen Kontraktionssteuerung, was auf die Existenz mehrerer Spermienreifungsphasen in den proximalen Gangabschnitten hindeuten könnte und die Funktion des Nebenhodenschweifs als Spermienreservoir unterstreicht.