

## Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen am Hypothalamus männlicher Ratten nach Behandlung mit einer antimaskulin wirkenden Substanz

NEUMANN et al.<sup>1-4</sup> konnten feststellen, dass Antiandrogene, wenn sie in den ersten 3 Lebenswochen appliziert werden, männlichen Ratten ein irreversibles weibliches Sexualverhalten aufprägen. Diese Befunde liessen vermuten, dass die hypothalamischen Sexualzentren ein wichtiges Erfolgsorgan für Antiandrogene sind. Zu den Sexualzentren gehören die kleinzelligen Kerngebiete im vorderen Hypothalamus und vor allem der Nucleus arcuatus<sup>5-7</sup>. Da bisher nichts Näheres über den Angriff der Antiandrogene am Hypothalamus bekannt ist, versuchten wir mit Cyproteron-Azetat (CA), einem starken Antiandrogen, in die vom Dienzephalon gesteuerten Regelmechanismen der Sexualfunktion einzugreifen.

Wir haben männlichen Ratten, beginnend am 1. Lebenstag, täglich 1 mg CA s.c. injiziert und uns zum Nachweis der Wirkung des CA auf den Hypothalamus der fluoreszenzmikroskopischen Darstellung von Katecholaminen am Kryostatschnitt<sup>8</sup> bedient. Es waren Verschiebungen im Katecholamingehalt des Zwischenhirns zu erwarten, da bekannt ist, dass bei weiblichen Ratten zyklusabhängige Schwankungen biogener Amine im Hypothalamus auftreten<sup>9</sup>.

Durch die Behandlung mit CA wird das Auftreten optimaler Fluoreszenz während der postnatalen Entwicklung um etwa 10 Tage vorverlegt – vom 35. Lebenstag beim Normaltier auf den 25. beim behandelten Tier. Ferner kommt es zu einer bemerkenswerten Fluoreszenzzunahme im Bereich des vorderen Hypothalamus sowie der Nuclei peri-, paraventricularis und supraopticus. Die Fluoreszenzvermehrung erfolgt in erster Linie in den Nervenfasern. In den kleinzelligen hypothalamischen Kernen tritt sie auch in einzelnen Ganglienzellen auf, während in den grosszelligen Arealen die Perikarya stets fluoreszenzfrei sind. Nach CA-Behandlung erscheinen an der Oberfläche der Nervenzellen in den magnozellularen Gebieten vermehrt punktförmig endende katecholaminreiche Nervenfasern. Die Region des Nucleus paraventricularis ist katecholaminreicher als die des Nucleus supraopticus. – Die beim Normaltier stark fluoreszierende Zona externa der Eminentia mediana leuchtet nach Antiandrogenbehandlung noch stärker. Ausserdem ist die fluoreszierende Zone gegenüber der Norm stark verbreitert, und es treten zahlreiche katecholaminhaltige Nervenfasern mit den Spezialarterien der Zona interna in Verbindung. – Die gleichen Befunde konnten wir bei männlichen Ratten nach Kastration am 1. Lebenstag erheben. Diese Beobachtung deckt sich mit dem biochemischen Nachweis eines vermehrten Katecholaminvorkommens im vorderen Hypo-

thalamus nach Kastration<sup>10</sup> und der elektronenoptisch nachweisbaren Zunahme monaminhaltiger Granula<sup>11</sup>. Ferner bestätigen unsere Befunde die von NEUMANN et al.<sup>3</sup> getroffene Feststellung, dass die Behandlung mit CA in den ersten Lebenswochen einer Kastration am ersten Lebenstag gleicht<sup>12</sup>.

Aus unseren Versuchen ist zu folgern, dass die hypothalamischen Sexualzentren über den durch das Antiandrogen gestörten Feed-back-Mechanismus in einen Zustand der Überfunktion geraten, die mit einer vermehrten Katecholaminproduktion verbunden ist. Hiermit geht wahrscheinlich eine vermehrte Produktion von Gonadotropin-«releasing-factors» einher, die möglicherweise nach CA-Behandlung in der gleichen Form wie nach Kastration<sup>3</sup> abläuft.<sup>12</sup>

**Summary.** In new-born male rats daily injections of a strong antiandrogenic substance led to an increase of the catecholamine content in the parvicellular perikarya as well as in nerve fibres leading to the paraventricular and supraoptic nuclei. The same effect was observed in male rats castrated immediately after birth. A possible relationship between gonadotropic releasing factors and the catecholamine content of the hypothalamic nuclei is discussed.

D. W. MEINHARDT und T. H. SCHIEBLER

Anatomisches Institut der Universität Würzburg,  
87 Würzburg (Deutschland), 7. März 1969.

<sup>1</sup> F. NEUMANN, K. D. RICHTER und P. GÜNZEL, Zentbl. VetMed. 12, 171 (1965).

<sup>2</sup> F. NEUMANN und W. ELGER, Endokrinologie 50, 209 (1966).

<sup>3</sup> F. NEUMANN, W. ELGER, R. v. BERSWORDT-WALLRABE und M. KRAMER, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 255, 221 (1966).

<sup>4</sup> F. NEUMANN, J. D. HAHN und M. KRAMER, Acta endocrin. 54, 227 (1967).

<sup>5</sup> B. FLERKÓ und J. SZENTÁGOTHAI, Acta endocrin. 26, 221 (1957).

<sup>6</sup> L. HEIMER und K. LARSSON, Brain. Res. 3, 248 (1967).

<sup>7</sup> H. SPATZ, Acta neuroveg. 3, 1 (1951).

<sup>8</sup> R. HEENE, Histochemie 14, 324 (1968).

<sup>9</sup> W. LICHTENSTEIGER, Helv. physiol. Acta 25, 423 (1967).

<sup>10</sup> A. O. DONOSO, F. J. E. STEFANO, A. M. BISCARDI und J. CUKIER, Am. J. Physiol. 212, 737 (1967).

<sup>11</sup> D. ZAMBRANO und E. DE ROBERTIS, Z. Zellforsch. 86, 487 (1968).

<sup>12</sup> Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

## Inhibition of Adrenal Cortical Hormones by an Extract of Lymphoid Tissue

ACTH and adrenal corticosteroids have a dramatic, favorable effect in allergic states and in 'collagen' diseases. These hormones also cause a decrease and dissolution of lymphocytes with release of lymphocytic cellular constituents<sup>1,2</sup>. These observations suggest that the favorable effect of ACTH and corticosteroids in hypersensitivity and in the diseases of the connective tissue might be mediated by some components of the lymphoid tissue. If this be true, it might be possible to isolate a substance or substances from the lymphoid tissue with therapeutic properties of corticosteroids and, hopefully,

without the undesirable side effects of these hormones. This would also imply that lymphoid tissue represents a target organ in a hypothalamus-anterior pituitary-cortical adrenal-lymphopoietic tissue system. In such a system

<sup>1</sup> T. F. DOUGHERTY, in *Kinetics of Cellular Proliferation* (Grune-Stratton, New York 1959), p. 264.

<sup>2</sup> J. H. HUMPHREY and R. G. WHITE, in *Immunology*, 2nd edn (F. A. Davis Co., Philadelphia 1964), p. 373.