

Ursachen der geschlechtsunterschiedlichen Milchdrüsengewebsentwicklung bei Ratten

Die Milchdrüse und die Milchdrüsensfunktion unterliegen nicht nur im Erwachsenenalter der Kontrolle durch Sexualhormone, vielmehr haben eine Reihe tierexperimenteller Befunde gezeigt, dass auch die Differenzierung dieses Organs durch Sexualhormone gesteuert wird. So werden zum Beispiel nur bei weiblichen Mäusen und Ratten Saugwarzen angelegt¹, nicht aber bei den Männchen. Werden aber bei den männlichen Tieren Androgene in der Phase der Differenzierung nicht wirksam, dann bilden sich ebenfalls Saugwarzen aus. Diese hormonale Situation kann erreicht werden durch die Zerstörung der Gonaden mittels Röntgenstrahlen vor Eintritt in die Differenzierungsphase² oder noch einfacher durch Behandlung der graviden Mütter über diese Phase mit einem Androgenantagonisten, etwa Cyproteronacetat (6-Chlor-17 α -hydroxy-1 α , 2 α -methylene-4,6-pregnadien-3,20-dion-17 α -acetat)³. Umgekehrt treten nach Androgenbehandlung gravider Ratten oder Mäuse bei den weiblichen Jungen keine Saugwarzen auf⁴.

Bei männlichen Mäusefoeten kommt es zu einer Zerstörung des primären Drüsensprosses in seinem proximalen Bereich. Nach Ausschaltung der Androgene unterbleibt dieser Prozess⁵.

Offenbar hängt die Differenzierung der Milchdrüsen in weibliche oder männliche Richtung nur davon ab, ob in einer bestimmten Phase der Foetalentwicklung Androgene wirksam werden oder nicht. Dies gilt auch für die spätere Drüsengewebsentwicklung. So liegen zum Beispiel die Milchdrüsengewichte erwachsener männlicher Ratten unter denen weiblicher Tiere. Man könnte meinen, dass dafür Unterschiede in der Sexualhormonsekretion verantwortlich sind. Dies ist aber nicht der Fall. Auch unter experimentell geschaffenen gleichen hormonalen Bedingungen (nach Kastration und anschliessender Hormonsubstitution mit Östradiol und Progesteron) bestehen diese Unterschiede. Die Unterschiede in der Ausbildung des Drüsengewebes hängen also ebenfalls ausschliesslich davon ab, ob in der Phase der Milchdrüsendifferenzierung

Androgene wirksam werden oder nicht. Wenn zum Beispiel weibliche Rattenfoeten einer Androgenwirkung ausgesetzt sind – durch Androgenbehandlung der graviden Mütter – so ist das Milchdrüsengewicht im Erwachsenenalter, nach entsprechender Stimulierung durch weibliche Sexualhormone, ähnlich gering wie bei normalen männlichen Tieren⁶. Umgekehrt ist das Milchdrüsengewicht männlicher Nachkommen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit einem Antiandrogen behandelt wurden, sehr viel ausgeprägter als das männlichen Kontrollen⁷. Für die geschlechtsunterschiedliche Milchdrüsengewichtsunterschiede im Erwachsenenalter kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: 1. Könnte bei männlichen Tieren beziehungsweise unter der Einwirkung von Androgenen primär weniger Drüsengewebe angelegt werden, das heisst es wäre dann einfach weniger «Substrat» vorhanden, das auf einen entsprechenden hormonalen Stimulus mit Wachstum reagieren kann⁸. 2. Könnte das Drüsengewebe männlicher Tiere oder von weiblichen Tieren, die in der Phase der Milchdrüsendifferenzierung

- 1 A. RAYNAUD, in *Milk* (Eds. S. K. KON und A. T. COWIE; Academic Press, New York und London 1961), p. 3–46.
- 2 A. RAYNAUD und M. FRILLEY, Bull. Soc. zool. Fr. 74, 156 (1949).
- 3 F. NEUMANN und W. ELMER, J. Endocr. 36, 347 (1966).
- 4 A. RAYNAUD, in *Acta Scientifique et Industrielles* (Eds. Hermann et Cie, Paris 1942), Nos. 925 und 926. – F. NEUMANN und W. ELMER, in *Advances in the Biosciences*, Schering Symp. on Endocrinology, Berlin 1967 (Ed. G. RASPÉ; Pergamon Press-Vieweg, London 1967), p. 80–107.
- 5 A. RAYNAUD, in *Milk* (Eds. S. K. KON und A. T. COWIE; Academic Press, New York und London 1961), p. 3–46.
- 6 F. NEUMANN, W. ELMER und H. STEINBECK, J. Reprod. Fertil. Suppl. 7, 9 (1969).
- 7 F. NEUMANN und W. ELMER, Europ. J. Pharmac. 1, 120 (1967).
- 8 F. NEUMANN und W. ELMER, Europ. J. Pharmac. 1, 120 (1967).

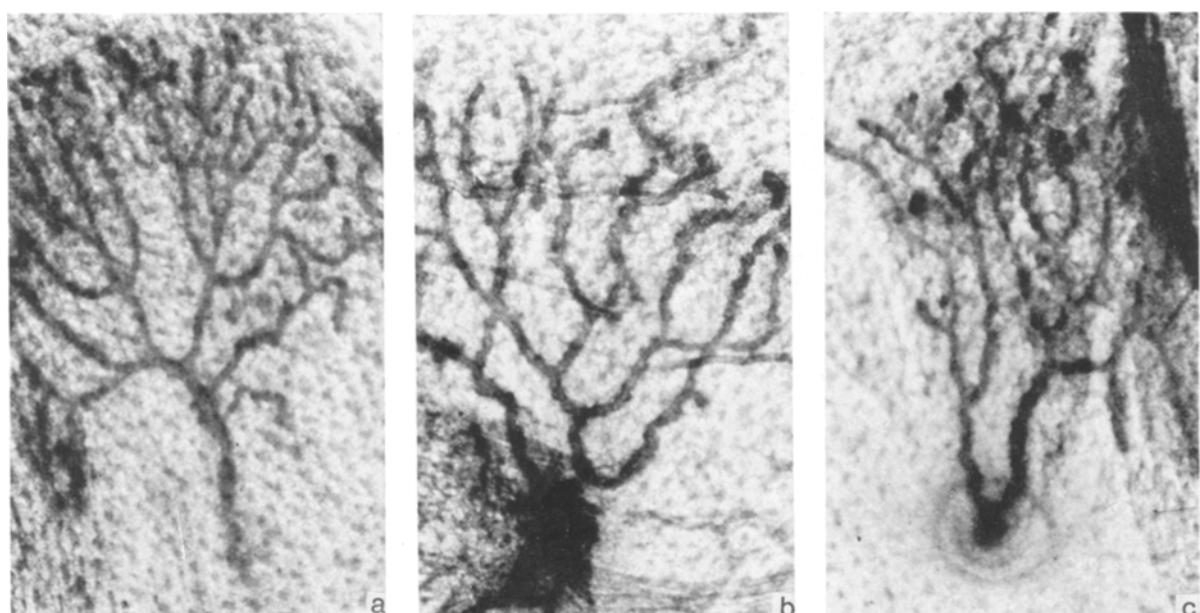


Fig. 1. Milchdrüsenganzdarstellungen neugeborener Ratten. ca. $\times 35$. a) Männliche Kontrolle (2. pectorale Milchdrüse, links). b) Männliches Tier, die Mutter wurde vom 13.–21. Tag der Gravidität mit täglich 30 mg/Tier Cyproteronacetat s.c. behandelt (2. pectorale Milchdrüse, rechts). c) Weibliche Kontrolle (1. pectorale Milchdrüse, rechts).

der Wirkung von Androgenen ausgesetzt waren, im Erwachsenenalter auf einen hormonalen Stimulus weniger empfindlich (mit Wachstum) reagieren als das weiblicher Tiere.

In dieser Untersuchung sollen diese beiden Möglichkeiten überprüft werden. Zu diesem Zweck wurden Milchdrüsenganzdarstellungen – sogenannte «whole mount-preparation» – bei neugeborenen Ratten und bei Ratten im Alter von 30 Tagen (vor Eintritt der Pubertät) angefertigt. Insgesamt wurden vier Gruppen untersucht.

1. Weibliche Tiere, deren Mütter vom 13.-21. Tag der Gravidität täglich 0,3 mg Testosteronpropionat s.c. erhielten.

2. Männliche Tiere, deren Mütter vom 13.-21. Tag der Gravidität täglich 30 mg Cyproteronacetat (6-Chlor-17 α -hydroxy-1 α , 2 α -methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion-17 α -acetat) s.c. erhielten.

3. Weibliche Kontrollen. 4. Männliche Kontrollen. Aus jeder Gruppe wurden von mindestens 5 Tieren «whole mounts» angefertigt.

Bei den neugeborenen Ratten bestanden keine Geschlechtsunterschiede in der Ausbildung des Milchdrüsenge-

gewebes. Unabhängig vom Geschlecht und unabhängig von der Hormonbehandlung der Mütter war das Bild einheitlich. Die Milchdrüsen sind von baumartiger Struktur, von einem Primärspross zweigen Sekundär-, Tertiär- und mitunter auch Quartärsprosse ab (siehe Figur 1, a, b und c).

Bei 30 Tage alten Tieren ist das Milchdrüsengewebe weiterverzweigt, aber auch zu diesem Zeitpunkt, das heißt wenige Wochen vor Eintritt der Pubertät, bestehen keinerlei Geschlechtsunterschiede (siehe Figur 2, a und b).

Die unterschiedliche Entwicklung des Milchdrüsengewebes bei männlichen und weiblichen erwachsenen Ratten ist also nicht, wie angenommen wurde, darauf zurückzuführen, dass bei männlichen Tieren primär weniger Drüsengewebe angelegt ist. Vielmehr scheint durch die Einwirkung von Androgenen in der Phase der Milchdrüsendifferenzierung die Ansprechbarkeit des Drüsengewebes im Erwachsenenalter (Wachstum nach hormonaler Stimulierung) herabgesetzt zu sein. Diese und einige Beobachtungen anderer Untersucher⁹ sprechen dafür, dass der positive Rückkopplungsmechanismus zwischen Östrogenen und Prolaktin bei männlichen und weiblichen Ratten unterschiedlich arbeitet und zwar in der Art, dass der Prolaktinhemmefaktor bei weiblichen Ratten durch Östrogene stärker gehemmt wird als bei männlichen und dass in Konsequenz davon bei gleichen Östrogenkonzentrationen bei weiblichen Tieren mehr Prolaktin ausgeschüttet wird als bei männlichen; mit dem Resultat eines stärkeren Milchdrüsengewachstums (Östrogene wirken nicht direkt auf die Milchdrüse ein, sondern die östrogene Wirkung auf die Milchdrüse kommt über eine vermehrte hypophysäre Prolaktinsekretion zustande. Die Prolaktinsekretion wird wiederum durch einen sogenannten hypothalamischen Prolaktinhemmefaktor kontrolliert).

Ob diese Vermutung richtig ist, lässt sich durch Prolaktinbestimmungen im Serum männlicher und weiblicher erwachsener Tiere bei gleichartiger hormonaler Stimulierung feststellen. Auch bleibt abzuwarten, inwieweit diese an Ratten gewonnenen Erkenntnisse auf andere Spezies übertragen werden können.

Summary. Under the same hormonal conditions, mammary gland growth in adult female rats is more pronounced than in males. Since there are no differences in the glandular development of both sexes, either at birth or at 30 days of life, it is assumed that male rats react less sensitively than female rats in response to a hormonal stimulus with regard to mammary gland growth. It is presumed that androgen influence during the differentiation stage is responsible for the fixation of a decreased sensitivity of the positive feedback-mechanism between estrogens and prolactin secretion in males. Thus changes in sensitivity would be the reason for mammary gland growth in males being smaller than in females under the same hormonal conditions.

U. RIESER¹⁰, U. SCHULZ
und F. NEUMANN

*Hauptlaboratorium der Schering AG.,
Abteilung für Endokrinologie,
D-1 Berlin 65 (Deutschland), 6. April 1970.*

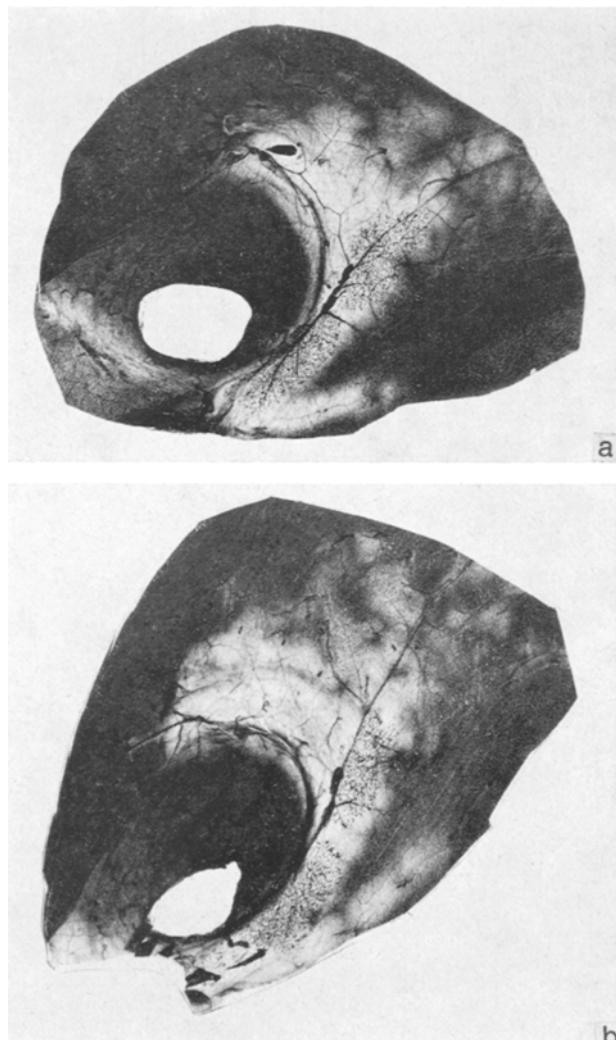


Fig. 2. Milchdrüsenganzdarstellungen bei 30 Tage alten Ratten (jeweils 1. und 2. pectoraler Milchdrüsengebiet, rechts). ca. $\times 10$. a) Männliche Kontrolle. b) Weibliches Tier, die Mutter wurde vom 13.-21. Tag der Gravidität mit täglich 0,3 mg/Tier Testosteronpropionat s.c. behandelt.

⁹ S. HAYASHI, J. Fac. Sci., Tokyo Univ. 11, 227 (1967). – S. HAYASHI, J. Fac. Sci., Tokyo Univ. 11, 235 (1967). – S. HAYASHI, Annates zool. jap. 42, 13 (1969). – M. KURZ, K. KOVACS, T. TIBOLDI und A. OROSZ, Acta endocr. Copen. 54, 663 (1967).

¹⁰ Dieser Arbeit liegen zum Teil die Untersuchungsergebnisse einer Schüler-Facharbeit von U. RIESER zugrunde.