

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 27 (1971)

**Artikel:** Katecholaminkonzentration und Aktivität der Nervenzelle : mikrofluorimetrische Untersuchungen an tubero-infundibulären Neuronen in verschiedenen neuroendokrinen Funktionszuständen

**Autor:** Lichtensteiger, W.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307866>

#### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

#### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 19.02.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich

**Katecholaminkonzentration und Aktivität der Nervenzelle.  
Mikrofluorimetrische Untersuchungen an tubero-infundibulären  
Neuronen in verschiedenen neuroendokrinen  
Funktionszuständen<sup>1</sup>**

W. LICHTENSTEIGER

Das Wissen um die Schlüsselstellung, welche das Tuber cinereum in der neuroendokrinen Regulation einnimmt, ist seit längerem medizinisches Allgemeingut geworden. Im Boden des Hypothalamus laufen die verschiedenen Kontrollbefehle, die beim Säuger die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens steuern, zusammen; ihre Weiterleitung erfolgt auf humoralem Wege: Im Bereich des Infundibulum, an dessen Kontaktfläche mit der Pars tuberalis des Hypophysenvorderlappens, hat sich ein Gefäßnetz entwickelt, das sich zu grösseren Venen vereinigt. Sie ziehen zur Pars distalis des Hypophysenvorderlappens und zweigen sich dort erneut auf. An diesem Pfortadersystem endigen Neurone, welche «releasing factors» oder auch «inhibiting factors» ins Pfortaderblut abgeben und damit die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens unmittelbar beeinflussen.

In den letzten Jahren haben nun fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen im Verein mit anderen, beispielsweise elektronenmikroskopischen und biochemischen Studien, ergeben, dass das Tuber cinereum in recht komplexer Weise mit monoaminhaltigen Neuronen versorgt wird. So stösst man in der Zona externa des Infundibulum, in der Nachbarschaft des primären Plexus des hypophysären Pfortadersystems, auf ein dichtes Geflecht von Endigungen kurzer dopaminhaltiger Neurone. Ihre Zellkörper sitzen zum grössten Teil im Nucleus arcuatus, einem Kerngebiet, das unmittelbar dorsal des Infundibulum die Wand des dritten Ventrikels bildet. Eine kleine Zahl katecholaminhaltiger Nervenzellen findet sich im Nucleus periventricularis des Hypothalamus, selten kommen sie in der Area retrochiasmatica vor. Nervenzellen dieser beiden Lokalisationen senden möglicherweise auch Axone ins Infundibulum (CARLSSON u. Mitarb., 1962; FUXE, 1964; LICHTEN-

<sup>1</sup> Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt No. 3.258.69) und der Jubiläumsspende der Universität Zürich.

STEIGER und LANGEMANN, 1965, 1966; FUXE und HÖKFELT, 1966; BJÖRK-LUND u. Mitarb., 1970; weitere Literaturangaben bei LICHTENSTEIGER, 1970a). Die dopaminhaltigen Neurone sind wahrscheinlich mit den «releasing-factor»-haltigen Neuronen nicht identisch, wenn auch diese Frage noch nicht restlos geklärt ist. Im weiteren projizieren noradrenalinhaltige Neurone in den Nucleus arcuatus und ins Infundibulum selbst. Hier verlaufen sie teils in der Zona interna, durch welche die neurosekretorischen Neurone zum Hypophysenhinterlappen ziehen, teils offenbar auch in der Zona externa, und schliesslich erreicht ein beträchtlicher Teil die Pars intermedia der Hypophyse, die direkt innerviert wird (BJÖRK-LUND, 1968). Über die Herkunft der verschiedenen noradrenergen Neurone besteht noch keine Klarheit. Serotoninhaltige Axone, die wahrscheinlich aus der Raphe des unteren Hirnstammes stammen, endigen sicher im Nucleus arcuatus (FUXE, 1965) sowie möglicherweise auch im Infundibulum selbst (CLEMENTI u. Mitarb., 1970). Vom Anatomischen her ist somit zu vermuten, dass verschiedene monoaminhaltige Systeme die Endstufe in der Steuerung des Hypophysenvorderlappens zu beeinflussen vermögen, sei es nun auf der Höhe des Nucleus arcuatus oder im Infundibulum. Nur am Rande sei vermerkt, dass auch übergeordnete Gebiete neuroendokriner Regulation, wie die Area praopticæ oder die Amygdala, Projektionen monoaminhaltiger Neurone empfangen. Die Komplexität dieser Verhältnisse sollte man unbedingt im Auge behalten, wenn man die Wirkung von Pharmaka auf neuroendokrine Regulationsvorgänge interpretiert. Es gilt dies auch für Effekte, die nach intraventrikulärer oder intrazerebraler Applikation von Substanzen zutage getreten sind.

Wir haben uns nun besonders für die *kurzen, dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone* interessiert. Sie schienen mir ein geeignetes Objekt, um daran die *mikrofluorimetrische Methode* auf ihre Brauchbarkeit hin zu prüfen. Diese Methode ist ja gerade mit dem Ziel entwickelt worden, die Analyse funktioneller Änderungen der Katecholaminkonzentration bestimmter Neuronengruppen innerhalb eines komplexeren Systems zu ermöglichen. Dabei stand zu erwarten, dass neben speziellen funktionellen Beziehungen allenfalls auch allgemeinere Grundzüge in der Reaktionsweise zentralnervöser katecholaminhaltiger Neurone sichtbar würden. Dies vielleicht mit einer Einschränkung: Es geht im vorliegenden Fall um dopaminhaltige Neurone, die sich von noradrenalinhaltigen vor allem durch ihren rascheren Aminturnover unterscheiden (vgl. COSTA und NEFF, 1966; IVERSEN und GLOWINSKI, 1966). Wir haben nun das dopaminhaltige tubero-infundibuläre System in verschiedenen neuroendokrinen Funktionszuständen untersucht.

Bevor ich darauf näher eintrete, möchte ich die dopaminhaltigen Neurone im Bild vorstellen: Wenn ein Rattengehirn entsprechend der histochemischen Fluoreszenzmethode von FALCK und HILLARP (FALCK u. Mitarb., 1962) verarbeitet worden ist, erscheinen die Endigungen der dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone als feine leuchtende Auftreibungen oder Varikositäten mit einem Durchmesser um  $1\mu$ . Sie sind sehr dicht angeordnet

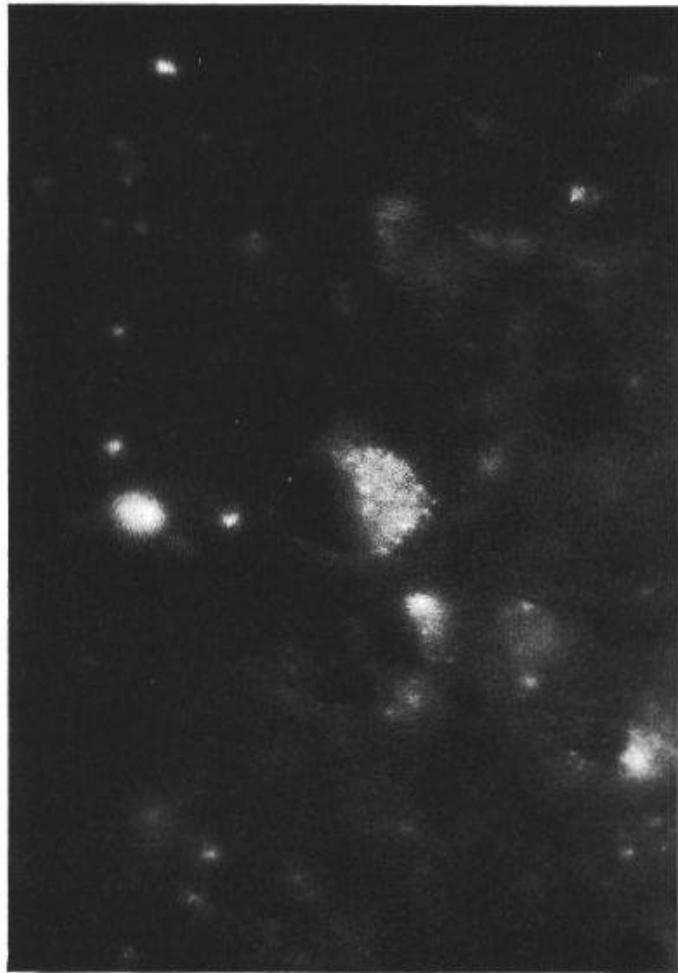


Abb. 1 a. Katecholaminhaltige Nervenzelle des Nucleus arcuatus einer weiblichen Ratte (Östrustag, 7  $\mu$ -Schnitt). Das blaugrün fluoreszierende Zytoplasma ist fein strukturiert, der dunkle Zellkern typischerweise stark exzentrisch verlagert. Die Zelle liegt inmitten von varikösen Nervenendigungen anderer katecholaminhaltiger Neuronensysteme.  $\times 850$ . (LICHENSTEIGER, 1970a, mit freundlicher Erlaubnis des Verlages).

und können deshalb nur auf dünnen Schnitten auseinandergehalten werden (Abb. 1b). Wie aus der Abbildung hervorgeht, gruppieren sie sich vorwiegend an der Basis des Infundibulum, also in der Nachbarschaft des primären Plexus des hypophysären Pfortadersystems.

Die Axone der tubero-infundibulären Neurone sind wie jene anderer monoaminhaltiger Systeme normalerweise nicht sichtbar. Man kann sich aber zu ihrer Darstellung den Umstand zunutze machen, dass das Infundibulum ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt. Entleert man die endogenen Katecholamine mit Reserpin und bietet man dann unter dem Schutz eines Monoaminoxidasehemmers exogenes Noradrenalin über die Blutbahn an, so kommt es zu einer extragranulären Anreicherung von Noradrenalin im ganzen Neuron, die gestattet, die Axone auf ihrem Verlauf von den Zellkörpern im Nucleus arcuatus bis hinunter zur Zona externa des Infundibulum zu verfolgen (LICHENSTEIGER und LANGEMANN, 1965, 1966). Die Existenz tubero-infundibulärer Neurone ist im übrigen auch mit Läsionsexperimenten nachgewiesen worden (FUXE und HÖKFELT, 1966; BJÖRKLUND und Mitarb.,

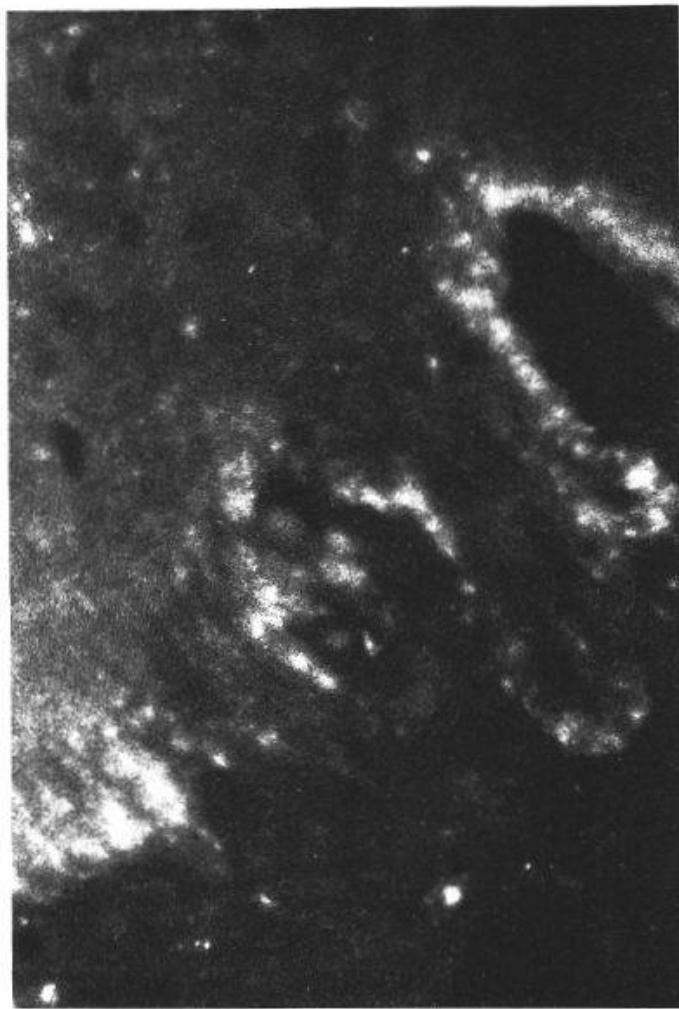


Abb. 1b. Zona externa infundibuli einer weiblichen Ratte (Diöstrustag 1,  $2\mu$ -Schnitt). Zahlreiche feine, blaugrün fluoreszierende variköse Nervenendigungen gruppieren sich am ventralen Rand des Infundibulum an der Grenze zur Pars tuberalis des Hypophysenvorderlappens (unten), in der Nachbarschaft des primären Plexus des hypophysären Pfortadersystems.  $\times 900$ . (LICHENSTEIGER, 1970a, mit freundlicher Erlaubnis des Verlages).

1970). Die Zellkörper dieser Neurone nehmen sich bei unbehandelten Ratten, wie etwa beim Weibchen der Abb. 1a, vergleichsweise bescheiden aus. Es handelt sich um ein kleinzelliges System mit Zelldurchmessern um  $15\mu$ . Diese dopaminhaltigen Nervenzellen liegen inmitten von katecholaminhaltigen Nervenendigungen anderer Systeme. Aus Abb. 1a lässt sich deutlich ersehen, wie dicht die verschiedenen Systeme ineinandergreifen. Katecholaminhaltige Varikositäten liegen dabei nur sehr selten dopaminhaltigen Zellkörpern an; ob allenfalls axodendritische Kontakte bestehen, ist indessen nicht auszumachen, da die Dendriten beim unbehandelten Tier nicht sichtbar sind.

Wir haben nun die Fluoreszenzintensität der katecholaminhaltigen Nervenzellen des Nucleus arcuatus und des angrenzenden Nucleus periventricularis hypothalami in einem quadratischen Ausschnitt von  $3\mu$  Seitenlänge bestimmt und den Absolutwert mit der Intensität eines noradrenalinhaltigen

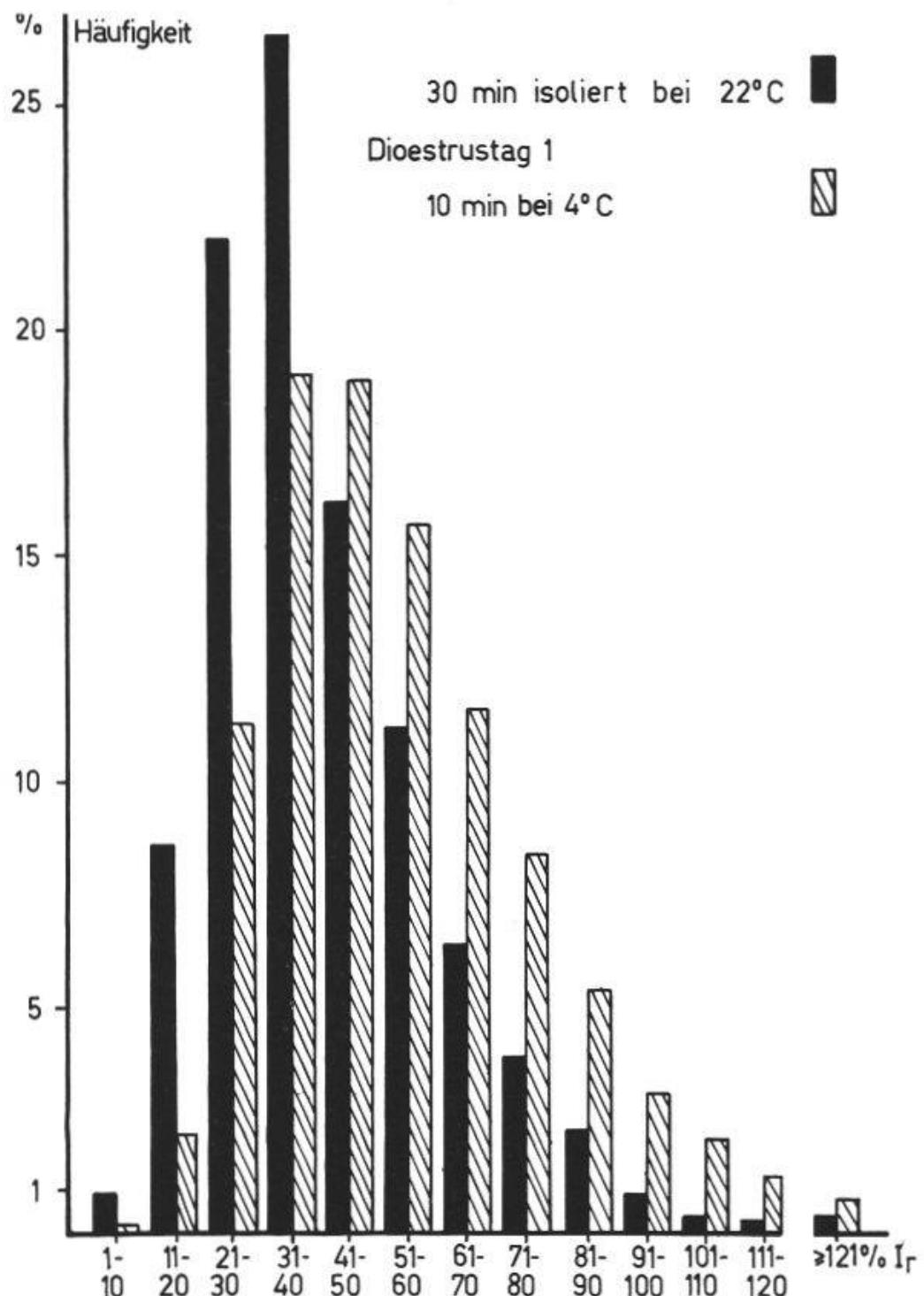


Abb. 2. Häufigkeitsverteilungen katecholaminhaltiger Nervenzellen des Tuber von je 5 um 14 Uhr untersuchten weiblichen Ratten. – Abszisse: Klassen relativer Intensität der Katecholaminfluoreszenz in Prozenten der Fluoreszenzintensität des noradrenalinhaltigen Standards. Ordinate: Häufigkeit der Zellen in Prozenten der Gesamtzahl der Zellen jeder Gruppe. Charakteristisch ist die Asymmetrie (Schiefe) der Häufigkeitsverteilungen. – Am ersten Dioestrustag ist die Häufigkeitsverteilung stark nach Klassen niedriger Intensität verlagert. Ein Aufenthalt bei 4°C während 10 min bewirkt eine beträchtliche Verschiebung der Verteilung nach höheren Intensitätsklassen. (LICHENSTEIGER, 1969b, 1970a, mit freundlicher Erlaubnis des Verlages).

Gelatinestandards verglichen (LICHENSTEIGER, 1969a, 1970a). Dieser Standard ist stets zusammen mit dem Gehirn verarbeitet worden. Nach Berücksichtigung der Intensität der unspezifischen Fluoreszenz von Hirngewebe und Standard ergeben sich Werte relativer Intensität der Katecholaminfluoreszenz für die einzelnen Nervenzellen. Gruppiert man alsdann die Zellen entsprechend ihrer relativen Fluoreszenzintensität, so erhält man schiefe (asymmetrische) Häufigkeitsverteilungen (Abb. 2). Sie sind vor einiger Zeit genau untersucht worden (LICHENSTEIGER, 1970a), da eine zuverlässige Beschreibung der Häufigkeitsverteilungen und damit der Funktionszustände wesentlich davon abhängt, ob der asymmetrische Verteilungstyp genau erfasst werden kann. Es hat sich herausgestellt, dass die logarithmisch-normale (lognormale) Verteilung eine sehr gute Approximation der beobachteten Häufigkeitsverteilungen liefert. Aus diesem Grunde werde ich mich bei meinen weiteren Ausführungen auf die Mittelwerte der logarithmisch transformierten Verteilungen stützen<sup>2</sup>. Sie beruhen in unseren Untersuchungen auf jeweilen rund 800-2500 Messwerten von 5 Ratten. Die katecholaminhaltigen Nervenzellen des Nucleus arcuatus und des Nucleus periventricularis werde ich im folgenden unter dem Begriff der *tuberalen Zellgruppe* zusammenfassen.

In den Vordergrund meiner heutigen Ausführungen möchte ich eine *akute Reaktionsform* stellen, auf die wir bei unseren Untersuchungen an katecholaminhaltigen Nervenzellen des Tuber und neuerdings – in anderem Zusammenhang – auch des Mittelhirns gestossen sind. Diese akute Reaktion erlaubt präzisere Aussagen über funktionelle Zusammenhänge, als uns dies auf Grund früherer Untersuchungen möglich war. Die Abb. 2 vermittelt einen Eindruck von der charakteristischen Häufigkeitsverteilung der tuberalen Zellgruppe, wie sie am ersten Tag des Diöstrus um 14.00 Uhr bei weiblichen Ratten beobachtet wird, die unter einem regelmässigen Hell-Dunkel-Rhythmus leben. Die Häufigkeitsverteilung ist in diesem Stadium stark nach Klassen tiefer Fluoreszenzintensität verschoben. Setzt man nun eine Ratte in diesem Stadium während 10 min einer *Umgebungstemperatur von 4°C* aus, so verschiebt sich die Häufigkeitsverteilung beträchtlich nach Klassen höherer Fluoreszenzintensität. Dies äussert sich in einem signifikanten Anstieg des Mittelwertes (Abb. 3). Nach einer 30minütigen Kälteexposition findet sich derselbe Wert (LICHENSTEIGER, 1969b). Es stellt sich nun zunächst die Frage, was ein solcher Intensitätsanstieg über eine allfällige Änderung im Funktionszustand des Neurons auszusagen vermag. Soweit wir das gegenwärtig beurteilen können, zeigt der Intensitätsanstieg im Zellkörper eine Zunahme der Katecholaminkonzentration an. Man kann sich vorstellen, dass eine solche entweder durch eine Stimulation der Aminsynthese oder durch eine Verlangsamung des Amintransportes ins Axon zustande kommen könnte. Nun ist wiederholt eine Steigerung der Katecholaminsynthese nach elek-

<sup>2</sup> Es handelt sich um die Mittelwerte lognormaler Zwei-Parameter-Verteilungen. Zur Anwendung lognormaler Vier-Parameter-Verteilungen, mit welchen beidseitig begrenzte Verteilungen beschrieben werden können, vgl. LICHENSTEIGER (1970a).

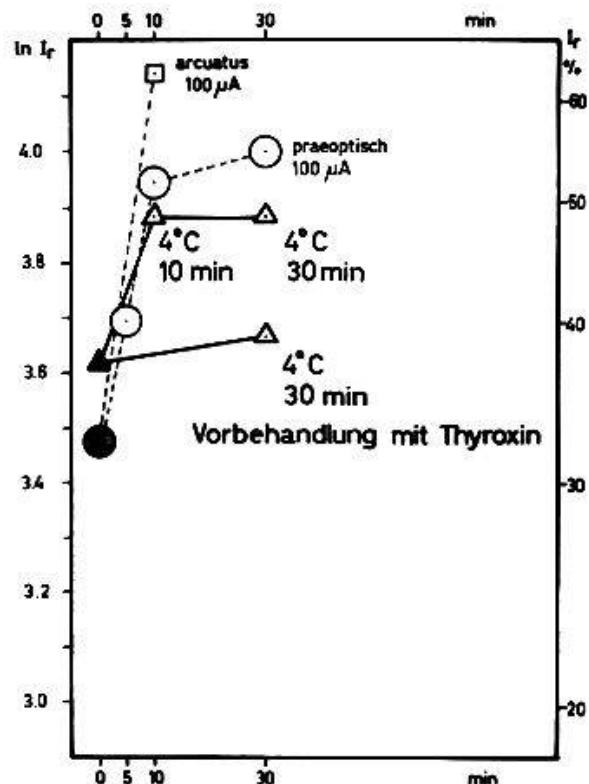


Abb. 3. Wirkung einer akuten Kälteexposition auf die Fluoreszenzintensität der katecholaminhaltigen tuberalen Nervenzellgruppe weiblicher Ratten im Stadium des ersten Diöstrustages (14.00 h). – Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Mittelwerte der logarithmisch transformierten Häufigkeitsverteilungen (2-Parameter-Verteilungen) in natürlichen Logarithmen und als Prozente der Intensität des Noradrenalinstandards. – Bei 22°C gehaltene Kontrolltiere ( $\blacktriangle$ ) zeigen eine niedrige mittlere Fluoreszenzintensität. Kälteexposition ( $\Delta$ ) führt zu einem Intensitätsanstieg, der durch Vorbehandlung mit Thyroxin (50  $\mu$ g/kg s.c. 3 Stunden vor Beginn der Kälteexposition) verhindert wird. Zum Vergleich ist die Reaktion auf elektrische Reizung eingetragen.

trischer Reizung peripherer adrenerger Nerven beobachtet worden, dort allerdings ohne Anstieg der Aminkonzentration (ALOUSI und WEINER, 1966; GORDON u. Mitarb., 1966; ROTH u. Mitarb., 1966; AUSTIN u. Mitarb., 1967; SEDVALL und KOPIN, 1967; WEINER und RABADJIJA, 1968). Es schien nun durchaus denkbar, dass im Fall des Zellkörpers eine in ähnlicher Weise durch eine Erhöhung der neuronalen Aktivität bedingte Steigerung der Aminsynthese zu einem Anstieg der Aminkonzentration führen könnte.

Wir haben deshalb untersucht, welche Wirkung eine *elektrische Reizung des Nucleus arcuatus* selbst auf die Fluoreszenzintensität der tuberalen Nervenzellgruppe ausüben würde (LICHENSTEIGER, 1971). Um von einer gut definierten Häufigkeitsverteilung ausgehen zu können, haben wir auf Grund früherer Erfahrungen (LICHENSTEIGER u. Mitarb., 1969; LICHENSTEIGER, 1970b) die Ratten genau 3 Wochen vor dem Experiment ovariekтомiert und einen Tag vorher mit 5  $\mu$ g Östradioldipropionat und 2mg Progesteron (s.c.) behandelt. Die mittlere Fluoreszenzintensität liegt dann etwas tiefer als am ersten Diöstrustag (Abb. 4). Stimuliert man bei solchen Ratten den Nucleus arcuatus, wo der überwiegende Teil der katecholaminhaltigen

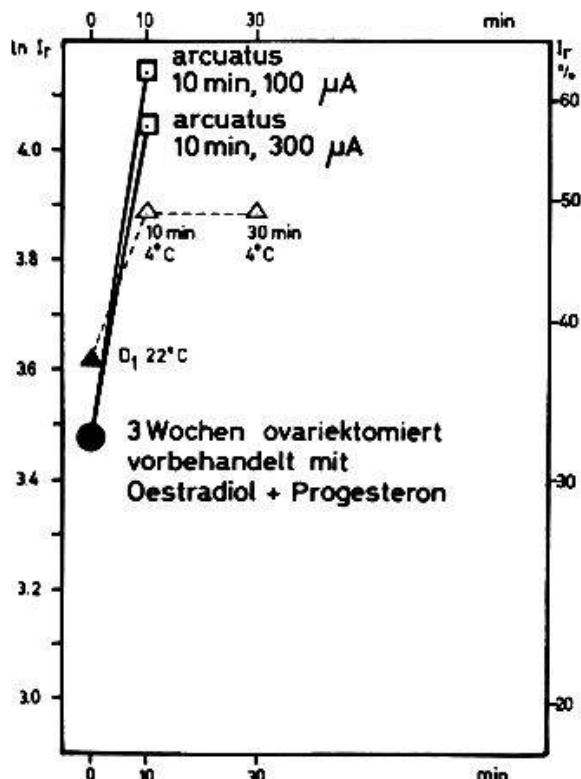


Abb. 4. Intermittierende unilaterale elektrische Reizung im Nucleus arcuatus (□) von ovariektomierten und mit Östrogen und Progesteron vorbehandelten Ratten (nicht gereizte, scheinoperierte Kontrollgruppe ●). – Abszisse und Ordinate wie in Abb. 3. – Eine Stimulation im Gebiet, das die katecholaminhaltige tuberale Zellgruppe enthält, verursacht innerhalb 10 min einen starken Intensitätsanstieg, wie er sich in weniger ausgeprägter Form nach Kälteexposition findet.

tuberale Nervenzellen liegt, so stellt man nach 10 min einen starken Anstieg der mittleren Fluoreszenzintensität dieser Zellgruppe fest. Abgesehen von etwas niedrigeren Stromstärken entsprechen die Stimulationsparameter jenen, die von TERASAWA und SAWYER (1969) bei normalen Ratten zur Ovulationsauslösung verwendet worden sind (intermittierende unilaterale Reizung mit bipolarer konzentrischer Stahlelektrode mit Zentraldraht als Kathode, Frequenz  $100\text{ sec}^{-1}$ , Impulsdauer 0,5 msec, Impulsfolgen von 15 sec Dauer unterbrochen von 15 sec Intervallen). Sowohl mit Stromstärken von 300 als auch von  $100\text{ }\mu\text{A}$  sind Intensitätswerte erzielt worden, die zu den höchsten gehören, die wir bisher in dieser Zellgruppe beobachtet haben. Aufällig ist die Ähnlichkeit dieser Reaktion mit dem Intensitätsverlauf bei akuter Kälteexposition. Nachdem dieses Experiment gezeigt hatte, dass ein Intensitätsanstieg durch direkte elektrische Reizung des Kerngebietes hervorzurufen war, blieb die Frage nach einer allfälligen Beziehung zur Aminsynthese.

Um hierüber Auskunft zu erhalten, haben wir die Katecholaminsynthese mit einem *Hemmstoff der Tyrosinhydroxylase,  $\alpha$ -Methyl-tyrosin*, gehemmt. Es wurden Paarversuche durchgeführt, bei welchen nicht gereizte und gereizte Ratten der Wirkung des Synthesenhemmstoffs genau gleich lang ausge-

setzt blieben. Bei den nicht gereizten Tieren ist es unter dieser Behandlung nach durchschnittlich 74 min zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenzintensität, von  $\ln I_r = 3,476$  auf  $\ln I_r = 3,142$ , gekommen. Reizte man im Nucleus arcuatus während 10 min, mit Beginn der Reizung durchschnittlich 64 min nach Verabreichung des Synthetehemmers, so blieb der sonst beobachtete Anstieg der Fluoreszenzintensität aus. Stattdessen lag die mittlere Fluoreszenzintensität noch etwas tiefer als bei den nicht gereizten Ratten ( $\ln I_r = 3,092$ ). Wenn auch die beiden Mittelwerte sich statistisch nicht unterscheiden, so macht ihr Vergleich jedenfalls deutlich, dass unter Synthetehemmung die elektrische Stimulation eher eine zusätzliche Beschleunigung der Fluoreszenzabnahme hervorgerufen hat. In diesem Zusammenhang sei noch kurz vermerkt, dass der Abfall der Katecholaminfluoreszenz der nicht gereizten Gruppe zu einer vorläufigen Berechnung der Turnoverzeit für Katecholamine (hier Dopamin) im Zellkörper herangezogen werden kann. Setzt man einen einfach exponentiellen Abfall voraus, wie er in biochemischen Untersuchungen gefunden worden ist (vgl. COSTA und NEFF, 1966), so errechnet sich eine Turnoverzeit von 3,7 Stunden, ein Wert, der im Bereich der aus biochemischen Bestimmungen für Dopamin im Gehirn ermittelten liegt. -- Im ganzen dürfte die Wirkung einer Hemmung der Katecholaminsynthese doch stark zugunsten der Annahme sprechen, dass die initiale Reaktion des Zellkörpers auf Stimulation tatsächlich mit einer Steigerung der Aminsynthese verbunden ist.

Wie sieht nun der *zeitliche Verlauf dieser Reaktion* aus? Wir haben diese Frage mit einer zweiten verknüpft, nämlich jener nach der Wirkung einer *elektrischen Reizung der medialen Area praeoptica* (LICHENSTEIGER, 1970b, 1971). Von diesem Gebiet ist bekannt, dass es insbesondere bei der Kontrolle phasischer Sekretionsvorgänge im Hypophysenvorderlappen eine wichtige Rolle spielt, so bei der Ovulationsauslösung oder auch im Rahmen der Reaktion auf akute Kälteexposition. Es schien deshalb interessant, zu untersuchen, ob die dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone von der medialen Area praeoptica aus beeinflusst werden könnten. Wie auf Abb. 5 zu erkennen ist, löst eine unilaterale elektrische Reizung in der medialen Area praeoptica schon bei geringer Stromstärke binnen 5 min einen Intensitätsanstieg in der katecholaminhaltigen tuberalen Zellgruppe aus. Der Verlauf der Reaktion ist jenem bei Stimulation des Nucleus arcuatus sehr ähnlich. Ich würde daraus den Schluss ziehen, dass die betreffenden Neurone von der Area praeoptica aus stimuliert worden seien. Reizt man länger als 10 min, so ändert sich die Intensität zunächst wie bei der akuten Kälteexposition wenig. Nach 60minütiger Reizung ist sie dann aber auf einen Wert abgesunken, der noch unter jenem der Kontrollgruppe liegt. Wir wissen zur Zeit nicht, ob dieser *biphasische Intensitätsverlauf* auf die Bedingungen des Experiments zurückzuführen ist – Art der Vorbehandlung und indirekte Reizung über die Area praeoptica –, oder ob er auch in anderen Fällen auftreten kann. Es scheint mir jedoch wichtig, dass man an diese Möglichkeit bei der Interpretation von Konzentrationsänderungen denkt.

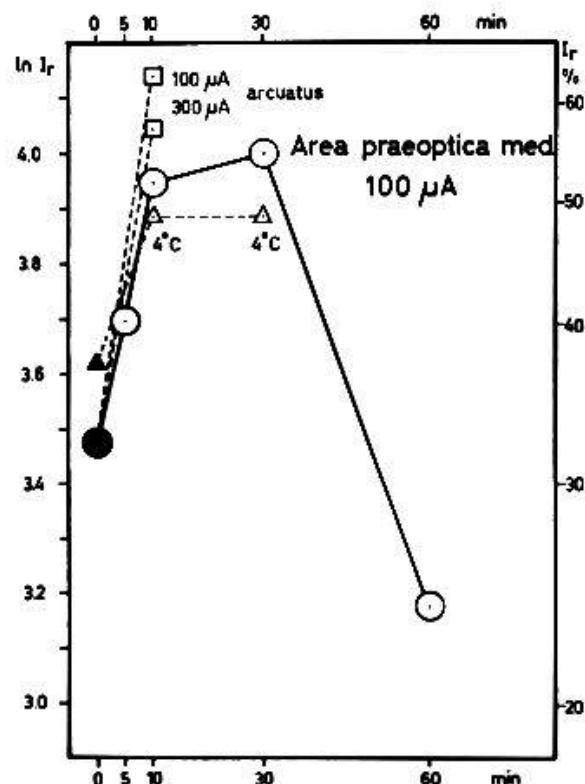


Abb. 5. Intermittierende unilaterale elektrische Reizung der medialen Area praeoptica (○) von ovariextomierten und mit Östrogen und Progesteron vorbehandelten Ratten (nicht gereizte Kontrollgruppe = ●). – Abszisse und Ordinate wie in Abb. 3. – Wie bei Reizung im Nucleus arcuatus oder bei akuter Kälteexposition kommt es zunächst zu einem initialen Anstieg der Fluoreszenzintensität. Nach 60minütiger Reizung folgt ein Wiederabfall der Intensität unter den Mittelwert der Kontrollgruppe.

Auf Grund der Ergebnisse der Stimulationsexperimente würde ich den nach *akuter Kälteexposition* beobachteten Anstieg der mittleren Fluoreszenzintensität als Zeichen einer Aktivierung der dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone deuten (Abb. 3). Diese Aktivierung könnte zur Freisetzung von «thyrotropin releasing factor» (TRF), die ebenfalls sehr rasch einsetzt (GUILLEMIN u. Mitarb., 1969), und damit zur verstärkten Sekretion von Thyreotropin in Beziehung stehen. In dieser Richtung scheint die Wirkung einer Vorbehandlung der Ratten mit 50  $\mu$ g/kg Thyroxin zu weisen: Sie unterbindet den kältebedingten Intensitätsanstieg (LICHENSTEIGER, 1969b).

Es bestehen nun aber nicht etwa nur Hinweise auf eine Bedeutung der dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone für die Kontrolle der Thyreotropinsekretion. Starke Schwankungen der mittleren Fluoreszenzintensität finden sich namentlich auch während des *Östruszyklus* (LICHENSTEIGER, 1967, 1969 a). Abb. 6 gibt den Verlauf der mittleren Fluoreszenzintensität wieder, wie er in der tuberalen Nervenzellgruppe während des viertägigen Östruszyklus der Ratte zur Beobachtung gelangt. Die Werte beziehen sich auf den Zustand, wie er um 14 Uhr besteht. Gesamthaft gesehen steigt die Intensität vom ersten Diöstrustag über den zweiten Diöstrustag und den Proöstrustag bis zum Östrustag an. Dabei unterscheiden sich die beiden

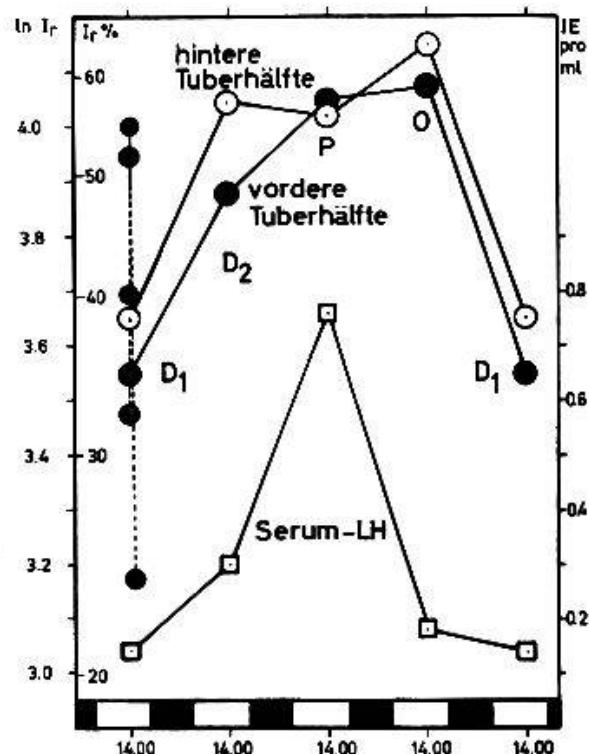


Abb. 6. Mittlere Intensität der Katecholaminfluoreszenz der tuberalen Nervenzellgruppe und Serumkonzentration des luteinisierenden Hormons (LH) während des viertägigen Östruszyklus der Ratte. – Abszisse: Zeit in Tagen, mit Angabe des Hell-Dunkel-Rhythmus (weiss-schwarze Balken). Je 5 Ratten wurden um 14.00 h untersucht. Ordinate: Mittelwerte der logarithmisch transformierten Häufigkeitsverteilungen relativer Fluoreszenzintensität wie in Abb. 3 und Serumkonzentration von LH in IE/ml. – Gesamthaft gesehen stellt man einen Anstieg der Fluoreszenzintensität zwischen erstem Diöstrustag und Östrustag fest, mit Unterschieden zwischen vorderer (●) und hinterer (○) Tuberhälfte (s. Text). Beim Serum-LH findet sich erwartungsgemäss ein Konzentrationsmaximum am Nachmittag des Proöstrustages. Am linken Bildrand ist masstabgerecht die Intensitätsreaktion aufgetragen, wie sie durch elektrische Reizung der medialen Area praopticæ ausgelöst wird (vgl. Abb. 5). D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> = erster und zweiter Diöstrustag, P = Proöstrustag, O = Östrustag.

Tuberhälften etwas, indem die Fluoreszenzintensität in der hinteren Hälfte des Gebietes rascher zum zweiten Diöstrustag ansteigt und am Östrustag einen höheren Wert erreicht. Es ist dies bis anhin immer noch der einzige Fall, in welchem wir unterschiedliche Reaktionen in den beiden Tuberhälften beobachtet haben. Bei den gleichen Ratten haben wir die Gonadotropinkonzentrationen im Serum bestimmt<sup>3</sup> (s. LICHTENSTEIGER u. Mitarb., 1969). Erwartungsgemäss fand sich ein Peak in der Konzentration des luteinisierenden Hormons am Nachmittag des Proöstrustages (Abb. 6). Auf den ersten Blick stellt man nun eine überraschende Korrelation zwischen dem Anstieg der Fluoreszenzintensität und dem Anstieg des luteinisierenden Hormons im Serum fest. Dennoch müssen wir mit der Deutung des Intensitätsverlaufs etwas zurückhalten. Zunächst möchte ich Sie auf die masstabgerecht eingetragene Reaktion der tuberalen Zellgruppe auf elektrische Reizung aufmerksam

<sup>3</sup> Diese Bestimmungen sind von meinem Kollegen PD. Dr. PAUL J. KELLER von der Zürcher Frauenklinik durchgeführt worden.

machen: Angesichts der Möglichkeit solch kurzfristiger Schwankungen kann offensichtlich nicht ohne weiteres aus den im Abstand von einem Tag erhobenen Zyklusbefunden auf den jeweiligen Funktionszustand der Neurone geschlossen werden. Im weiteren wird in Abb. 6 deutlich, dass Fluoreszenzintensität und Konzentration von luteinisierendem Hormon am Östrustag nicht mehr übereinstimmen. Es scheint mir nicht ausgeschlossen, dass diese Divergenz mit dem Umstand zusammenhängt, dass während des Östruszyklus verschiedene Hypophysenvorderlappenhormone Schwankungen in ihrer Sekretion aufweisen (Literatur bei LICHTENSTEIGER, 1970a). So steigt parallel zum luteinisierenden und folikelstimulierenden Hormon auch das Thyreotropin an. Ferner beobachtet man eine vermehrte Prolaktinfreisetzung in der zweiten Zyklushälfte. Gerade letztere könnte mit dem hohen Intensitätswert, wie er relativ spät im Östrus gefunden worden ist, in Zusammenhang stehen: Vielleicht zeigt die hohe Fluoreszenzintensität den Beginn einer vermehrten Sekretion von «prolactin inhibiting factor» an. Eine Zuordnung der Intensitätsänderungen zur Sekretion eines bestimmten Hypophysenvorderlappenhormons ist jedenfalls auf Grund der Zyklusbefunde allein nicht möglich.

Eine funktionelle Beziehung der Intensitätsschwankungen in der tuberalen Zellgruppe zur Steuerung des Hypophysenvorderlappens scheint indessen doch zu bestehen. So verhält sich die Fluoreszenzintensität der ebenfalls dopaminhaltigen Zellgruppe der *Substantia nigra* während des Östruszyklus ganz anders: Sie bleibt weitgehend auf dem gleichen Niveau (LICHTENSTEIGER, 1969a). Im weiteren werden die zyklischen Intensitätsschwankungen der tuberalen Zellgruppe durch *Ovariektomie* unterbrochen (LICHTENSTEIGER u. Mitarb., 1969): Ovariektomiert man Ratten, die vorher einen regelmässigen viertägigen Östruszyklus gezeigt haben, am ersten Tag des Diöstrus, so beobachtet man vier, sieben und acht Tage später in der tuberalen Zellgruppe Fluoreszenzintensitäten, die bei einer Fortdauer des regelmässigen Rhythmus nicht auftreten dürften (Abb. 7). Drei Wochen nach der Ovariektomie hat sich die Fluoreszenzintensität auf einen mittleren Wert eingestellt. Inzwischen sind die Gonadotropinkonzentrationen im Serum angestiegen, besonders jene des folikelstimulierenden, weniger ausgeprägt jene des luteinisierenden Hormons. In diesem Stadium haben wir untersucht, ob die dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone auf Feedback-Wirkungen von Sexualsteroiden ansprechen. Aus Abb. 7 geht hervor, dass Östrogen (auf indirektem oder direktem Wege) die Katecholaminkonzentration der tuberalen Zellgruppe zu beeinflussen vermag. Eine Injektion von 10 µg Östradiol-dipropionat hat binnen 24 Stunden einen Abfall der Fluoreszenzintensität bewirkt. Gleichzeitig sind die Serumkonzentrationen von luteinisierendem und folikelstimulierendem Hormon abgesunken. Andererseits fand sich die mittlere Fluoreszenzintensität nach Verabreichung von 2 mg Progesteron an zwei Tagen 24 Stunden nach der zweiten Dosis auf dem Niveau der ovariektomierten Kontrollen, und zugleich liess sich kein eindeutiger Einfluss auf die Konzentration von luteinisierendem Hormon nachweisen (FSH wurde

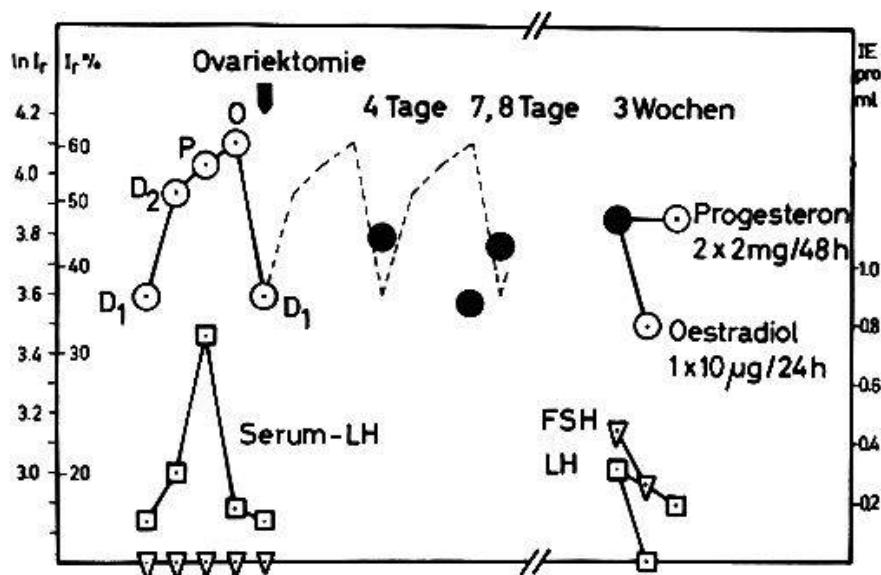


Abb. 7. Einfluss von Ovariektomie und Feedback-Wirkungen von Sexualsteroiden auf die Katecholaminfluoreszenz der tuberalen Nervenzellgruppe und die Serumkonzentrationen von follikelstimulierendem (FSH,  $\Delta$ ) und luteinisierendem Hormon (LH,  $\square$ ). – Abszisse: Zeit in Tagen. Ordinate: Mittelwerte der logarithmisch transformierten Häufigkeitsverteilungen relativer Fluoreszenzintensität wie in Abb. 3 und Serumkonzentrationen von FSH und LH in IE/ml. – Mittlere Fluoreszenzintensität 4, 7 und 8 Tage sowie 3 Wochen nach Ovariektomie = ●, nach zusätzlicher Steroidbehandlung = ○. D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> = erster und zweiter Diöstrustag, P = Proöstrustag, O = Östrustag. Weitere Erklärungen im Text.

nicht bestimmt). Beide Steroide haben im übrigen auch die Varianz der Häufigkeitsverteilungen relativer Fluoreszenzintensität beeinflusst, worauf ich an anderer Stelle näher eingegangen bin (LICHENSTEIGER, 1970a).

Wiederum zeigt sich somit eine gewisse Beziehung der Fluoreszenzintensität der tuberalen Zellgruppe zur Gonadotropinsekretion. Nun müssen Änderungen der Katecholaminkonzentration aber nicht notwendigerweise durch Änderungen der neuronalen Aktivität allein bedingt sein. Es bestehen auch Anhaltspunkte für direkte metabolische Wirkungen von Hormonen auf den Katecholaminstoffwechsel (Literatur bei LICHENSTEIGER, 1970a). Aus den soeben geschilderten Befunden scheint zunächst einmal hervorzugehen, dass keine direkte Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität vom Östrogenspiegel im Blut besteht: So sind am ersten Diöstrustag, an welchem die Östrogenwerte bekanntermassen noch tief sind, und nach Injektion von  $10\text{ }\mu\text{g}$  Östradiol-dipropionat nahezu identische Fluoreszenzintensitäten gefunden worden. Andererseits ist die Möglichkeit einer Abhängigkeit der Katecholaminkonzentration von der Gonadotropinkonzentration im Blut nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Effekte dieser Art sind bei noradrenalinhaltigen Neuronen beschrieben worden: Injektionen von follikelstimulierendem Hormon haben in diesem Fall eine Beschleunigung des Umsatzes von markiertem Noradrenalin im Rattengehirn bewirkt (ANTON-TAY u. Mitarb., 1969). Wie im folgenden noch zu zeigen sein wird, ist etwas Ähnliches in unserm Fall aber doch nicht sehr wahrscheinlich.

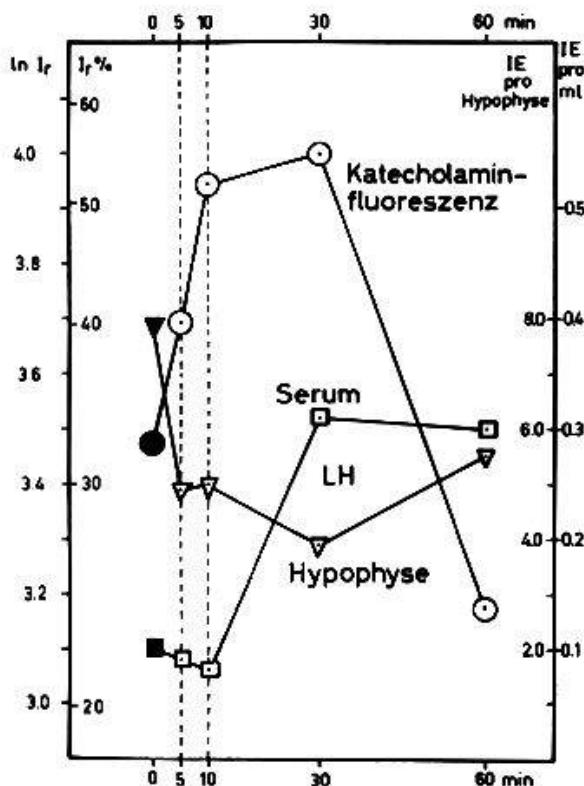


Abb. 8. Fluoreszenzintensität der katecholaminhaltigen tuberalen Nervenzellgruppe (○) und Konzentrationen von luteinisierendem Hormon (Δ) und Serum (□) nach elektrischer Reizung in der medialen Area praopticica. – Abszisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Mittelwerte der logarithmisch transformierten Häufigkeitsverteilungen relativer Fluoreszenzintensität wie in Abb. 3 und LH-Konzentrationen in IE pro Hypophyse bzw. pro ml Serum. Die entsprechenden Werte der nicht gereizten Kontrollgruppe sind durch schwarze Symbole gekennzeichnet. – Die Reaktion der tuberalen Zellgruppe ist begleitet von einer Freisetzung von LH aus dem Hypophysenvorderlappen, wobei die Zunahme der LH-Konzentration im Serum dem Anstieg der Fluoreszenzintensität mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung folgt.

Wir haben die Frage einer *Einflussnahme der dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone auf die Gonadotropinsekretion* auch in unseren *Stimulationsexperimenten* weiterverfolgt (KELLER und LICHTENSTEIGER, 1971). Dabei scheinen mir die Ergebnisse nach präoptischer Reizung interessanter, weil da eine direkte Reizung «releasing-factor»-haltiger Neurone weniger wahrscheinlich ist (zu dieser Frage s. KELLER und LICHTENSTEIGER, 1971). Bereits 5 min nach Beginn der präoptischen Stimulation (Abb. 8) haben wir eine Abnahme des luteinisierenden Hormons in der Hypophyse gefunden, während ein starker Anstieg der Konzentration dieses Hormons im Serum nach 30 min nachzuweisen war. Ich habe weiter oben dargelegt, dass der akute Anstieg der mittleren Fluoreszenzintensität, wie er während dieser Zeit in der tuberalen Zellgruppe zu beobachten war, auf eine Stimulation der tubero-infundibulären Neurone von Seiten der medialen Area praopticica hinweist. Im Zusammenhang mit dieser Stimulation ist es nun zu einer recht beträchtlichen Freisetzung von luteinisierendem Hormon gekommen. Dabei geht der Anstieg der Fluoreszenzintensität jenem des luteinisierenden

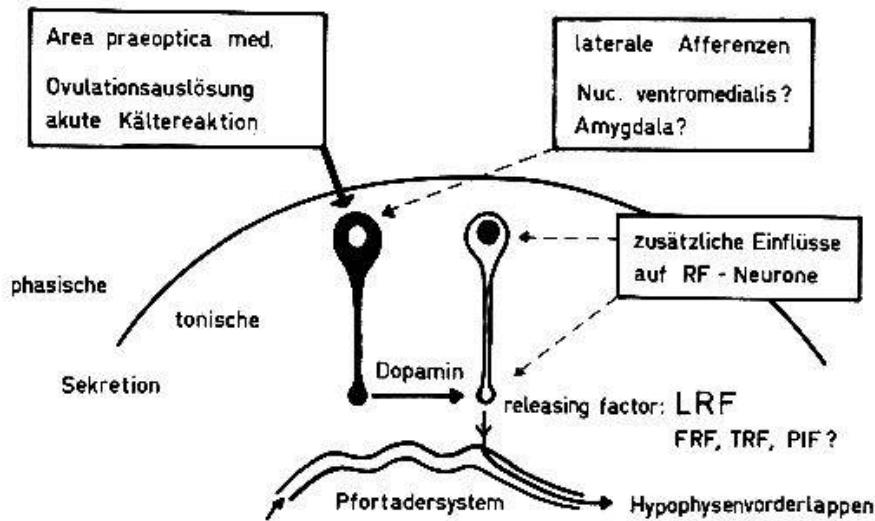


Abb. 9. Funktionelle Stellung der dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone. Diese scheinen Signale, die aus der medialen Area praeoptica und möglicherweise noch aus anderen Gebieten stammen, an gewisse «releasing-factor»-haltige Neurone weiterzugeben. Die bogenförmige Linie symbolisiert die Deafferenzierung des Tuber cinereum, durch welche auch die dopaminhaltigen Neurone von übergeordneten Zentren abgeschnitten werden.

Hormons im Serum zeitlich etwas voraus (Abb. 8), ein Umstand, der gegen eine direkte Abhängigkeit der Katecholaminkonzentration von der Gonadotropinkonzentration und für eine kausale Beziehung zwischen Stimulation der betreffenden Neurone und Freisetzung von luteinisierendem Hormon spricht. Somit scheint aus diesen Befunden nun doch ziemlich klar hervorzugehen, dass die dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone zur Auslösung der Freisetzung von luteinisierendem Hormon bzw. des entsprechenden «releasing factor» eingesetzt werden können. In bezug auf das follikelstimulierende Hormon sind unsere Befunde weniger eindeutig, was möglicherweise mit der geringeren Empfindlichkeit und Genauigkeit der verwendeten Nachweismethode zusammenhängt.

Zum Abschluss möchte ich anhand eines Schemas (Abb. 9) das Konzept erläutern, das wir uns gegenwärtig von der *funktionellen Stellung der dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone* machen. Sie endigen, wie eingangs erwähnt, zusammen mit «releasing-factor»-haltigen Neuronen am primären Plexus des hypophysären Pfortadersystems. Eine Reihe von Inkubations- und Injektionsversuchen lassen es nun als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass in diesem Bereich freigesetztes Dopamin die Abgabe von «releasing factors» ans Pfortaderblut beeinflusst (SAFFRAN und SCHALLY, 1955; SCHNEIDER und McCANN, 1969, 1970; KAMBERI u. Mitarb. 1970a, b; weitere Literatur bei LICHTENSTEIGER, 1970a). Ob allenfalls direkte Katecholaminwirkungen auf Höhe des Hypophysenvorderlappens physiologischerweise auch vorkommen, ist allerdings eine Frage, die immer noch nicht abschliessend zu beantworten ist (vgl. KOCH u. Mitarb., 1970 und Diskussion der früheren Literatur bei LICHTENSTEIGER, 1970a).

Unsere älteren und neueren Ergebnisse sprechen für eine *Förderung der Freisetzung des «releasing factor» für luteinisierendes Hormon (LRF)* durch Dopamin. Diese Annahme deckt sich mit der Interpretation, die KORDON und GLOWINSKI (1969) für die Ovulationshemmung durch  $\alpha$ -Methyldopa und  $\alpha$ -Methyl-tyrosin gegeben haben, und mit den Resultaten der meisten Inkubationsversuche (s.o.). Sie steht andererseits im Gegensatz zur These von FUXE u. Mitarb. (1967, 1969), die auf Grund qualitativer fluoreszenzmikroskopischer Untersuchungen eine Hemmwirkung der dopaminhaltigen Neurone auf die Freisetzung von LRF postuliert haben. Diese Divergenzen sind wohl zum Teil methodisch bedingt; sie könnten aber im weiteren auch darauf beruhen, dass die dopaminhaltigen Neurone auf die Freisetzung verschiedener «releasing factors» einzuwirken vermögen. Ich glaube, dass besonders Einflüsse auf die «releasing factors» für folikelstimulierendes Hormon und Thyreotropin (akute Kälteexposition!) und auf den «inhibiting factor» für Prolaktin in Betracht zu ziehen sind. Daraus ergibt sich eine Vielzahl möglicher Interaktionen zwischen den verschiedenen hormonellen Systemen, so dass eine einigermassen zuverlässige Deutung von Pharmakonwirkungen und biochemischen oder histo-chemischen Befunden nur mit einer genauen Analyse der zeitlichen Verhältnisse und gleichzeitigen Hormonbestimmungen möglich wird. Es ist dies mit ein Grund, weshalb wir in jüngster Zeit vor allem akute Phänomene studiert haben.

Unsere Stimulationsexperimente haben nun gezeigt, dass die dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone offenbar in die Achse «mediale Area praeoptica - Tuber» eingeschaltet sind (Abb. 9). Dieser Befund lässt einen vermuten, dass sie vor allem auch für die *Kontrolle phasischer Sekretionsvorgänge*, wie etwa die Ovulationsauslösung oder die Reaktion auf akute Kälteexposition, eingesetzt werden dürften. Es ist bekannt, dass solche Vorgänge unterbunden werden, wenn man die vorderen Afferenzen zum Tuber durchtrennt (HALÁSZ und GORSKI, 1967). Die Wirkung einer solchen Operation könnte wenigstens zum Teil darauf beruhen, dass die dopaminhaltigen Neurone von übergeordneten Zentren abgeschnitten werden. Die Afferenz aus der Area praeoptica ist nun aber nicht notwendigerweise die einzige: Wir haben bei zwei Tieren zufälligerweise einen sehr starken Intensitätsanstieg bei elektrischer Reizung ventral vom Nucleus ventromedialis hypothalami beobachtet (LICHENSTEIGER, 1971), was an die Existenz lateraler Afferenzen denken lässt. Auf die Möglichkeit einer Beeinflussung der Ovulation aus dem Gebiet des Nucleus ventromedialis ist schon früher hingewiesen worden (GREER, 1951; BARRNETT und MAYER, 1954; KORDON, 1967).

Es dürfte aus meinen bisherigen Ausführungen klar geworden sein, dass mit dem dopaminhaltigen tubero-infundibulären System allein, so wie es hier beschrieben worden ist, noch keine selektive Kontrolle der Sekretion bestimmter Hypophysenvorderlappenhormone gewährleistet werden kann. Dazu ist einmal zu sagen, dass die Kontrolle phasischer Sekretionsvorgänge offenbar gar nicht immer sehr spezifisch ist, indem neben dem im Vordergrund stehenden Hypophysenvorderlappenhormon noch andere vermehrt

freigesetzt werden, wie etwa Thyreotropin während des Östruszyklus (FELDMAN, 1956; BOCCABELLA und ALGER, 1961, 1967; BROWN-GRANT, 1962 a, b), Prolaktin bei Kälteexposition (NICOLL u. Mitarb., 1960) oder Prolaktin, ACTH, Wachstumshormon und möglicherweise Thyreotropin unter dem Einfluss des Saugreizes (GROSVENOR u. Mitarb., 1968; SAR und MEITES, 1969). Im weiteren ist dann aber auch durchaus zu vermuten, dass die «releasing-factor»-haltigen Neurone noch zusätzlichen Einflüssen ausgesetzt sind, sei es auf Höhe des Zellkörpers und seiner Dendriten oder auf Höhe der Endigung. Auf diese Weise könnte ihre Ansprechbarkeit auf Dopamin modifiziert werden. In diesem Zusammenhang sei auf die anderen monoaminhaltigen Neurone in diesem Gebiet hingewiesen, insbesondere auf die serotonininhaltigen (vgl. KORDON, 1969).

Ich hoffe, dass meine Ausführungen insgesamt gezeigt haben, wie sich die mikrofluorimetrische Methode zur Aufklärung der funktionellen Stellung bestimmter katecholaminhaltiger Neuronensysteme einsetzen lässt. Als besonders günstig für solche Zwecke hat sich der initiale Anstieg der Fluoreszenzintensität erwiesen, wie er im Zellkörper nach akuter Stimulation beobachtet wird. Es ist denkbar, dass sich diese Reaktion als «evozierte Reaktion» ähnlich wie ein evoziertes Potential auch in anderen Fällen zur Aufklärung funktioneller Zusammenhänge verwenden liesse. Vom Neurobiologischen her interessiert nun auch die biochemische Seite gerade dieser Reaktion. Über ihre Grundlagen haben wir indessen zur Zeit noch keine klaren Vorstellungen, weshalb ich mit einer Diskussion dieser Frage zurückhalten will. Es sei lediglich darauf hingewiesen, dass es unter anderen Bedingungen, nämlich nach akuter Morphinapplikation, zu einem Intensitätsanstieg ähnlicher Art gekommen ist (HEINRICH u. Mitarb., 1970, 1971). Diese Reaktionsform des Nervenzellkörpers könnte demnach doch eine allgemeinere Geltung haben.

### Zusammenfassung

Im Gebiet des Tuber cinereum endigen verschiedene monoaminhaltige Neuronensysteme. Die kurzen dopaminhaltigen tubero-infundibulären Neurone nehmen ihren Ursprung vor allem im Nucleus arcuatus hypothalami und verlaufen zur Zona externa des Infundibulum, wo sie neben «releasing-factor»-haltigen Neuronen am primären Plexus des hypophysären Pfortadersystems endigen. Mit Hilfe einer mikrofluorimetrischen Methode wurde die Intensität der Katecholaminfluoreszenz in den Zellkörpern dieser Neurone bei der Ratte gemessen und zu derjenigen eines noradrenalinhaltigen Standards in Beziehung gesetzt. Studien an dieser tuberalen Zellpopulation haben ergeben, dass die Intensität der Katecholaminfluoreszenz bzw. die Katecholaminkonzentration im Zellkörper sehr rasche Schwankungen aufweisen kann. Bei akuter Kälteexposition, aber auch nach direkter elektrischer Reizung im Nucleus arcuatus oder nach Reizung der medialen Area praopticica, steigt die Intensität in 5–10 min auf hohe Werte an, wenn Tiere in Funktionsstadien mit niedriger Fluoreszenzintensität untersucht werden.

Der durch Stimulation des Nucleus arcuatus ausgelöste Intensitätsanstieg unterbleibt bei Hemmung der Katecholaminsynthese, was darauf hinweist, dass er auf einer Steigerung der Aminsynthese beruhen dürfte. Länger-dauernde Reizung der Area praoptic a verursachte einen Wiederabfall der Intensität, dessen Grundlagen noch nicht näher bekannt sind. Die nach elektrischer Reizung erhobenen Befunde gestatten es, die Reaktion auf akute Kälteexposition als Zeichen einer Aktivierung der tubero-infundibulären Neurone zu deuten. Auch die in der tuberalen Zellgruppe, nicht aber in der Substantia nigra, beobachteten Schwankungen der Fluoreszenzintensität während des Östruszyklus und der Einfluss der Ovaricktomic sowie Feed-back-Wirkungen von Östradiol weisen auf eine Bedeutung der tubero-infundibulären Neurone für die zentralnervöse Steuerung der Hypophysenvorderlappentätigkeit hin. Da nun nach präoptischer Reizung auf den stimulationsbedingten Anstieg der Fluoreszenzintensität in der tuberalen Zellgruppe mit geringer zeitlicher Verzögerung eine deutliche Zunahme der Serumkonzentration von luteinisierendem Hormon folgte, scheint die Annahme einer Förderung der Freisetzung des betreffenden «releasing factor» durch die dopaminhaltigen Neurone gerechtfertigt. Diese Neurone scheinen in die von der Area praoptic a zum Infundibulum verlaufende Achse eingeschaltet zu sein, die vor allem zur Kontrolle phasischer Sekretionsvorgänge im Hypophysenvorderlappen eingesetzt wird.

### Résumé

Dans la région tubérale de l'hypothalamus plusieurs systèmes de neurones contenant des monoamines s'entremèlent. Les neurones tubéro-infundibulaires qui contiennent de la dopamine prennent leur origine avant tout dans le noyau arqué de l'hypothalamus et entrent dans la zone extérieure de l'éminence médiane, où ils aboutissent avec d'autres neurones contenant des releasing factors au plexus primaire du système porte hypophysaire. A l'aide d'une méthode microfluorimétrique, l'intensité de la fluorescence des catécholamines a été mesurée, chez le rat, dans les corps cellulaires de ces neurones et a été comparée avec celle d'un standard contenant de la noradrénaline. Les études faites sur les cellules de la région tubérale ont montré que l'intensité de la fluorescence de catécholamines, et donc la concentration en catécholamines, peut subir des variations très rapides dans les corps cellulaires. Lors d'une exposition aiguë au froid, mais aussi après une stimulation électrique directe du noyau arqué ou après stimulation de l'aire préoptique médiale, l'intensité monte en 5 à 10 min à des valeurs élevées chez des animaux dont l'état fonctionnel est caractérisé par une faible intensité de la fluorescence du groupe tubéral. L'élévation de l'intensité qu'on observe après stimulation du noyau arqué est bloquée par l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des catécholamines, ce qui semble démontrer que la réaction du corps cellulaire dépend de la synthèse des amines. Lors d'une stimulation prolongée de l'aire préoptique médiale, on

assiste à une chute de l'intensité, phénomène encore inexpliqué. Les phénomènes observés lors de la stimulation électrique permettent de conclure que la réaction de l'intensité au froid est due à une activation des neurones tubéro-infundibulaires. Les variations de l'intensité de fluorescence dans le groupe cellulaire tubéral pendant le cycle ovarien, ainsi que leur absence dans le noyau noir, l'influence de l'ovariectomie et les effets de feedback de l'œstradiol, soulignent l'importance des neurones tubéro-infundibulaires pour la régulation de l'activité du lobe antérieur de l'hypophyse. Puisque l'élévation de l'intensité de fluorescence après stimulation préoptique est suivie très rapidement d'une augmentation de la concentration sérique de l'hormone lutéinisante, il paraît que les neurones tubéro-infundibulaires dopaminergiques facilitent la libération du releasing factor correspondant. Ces neurones semblent intercalés dans l'axe allant de la région préoptique à l'éminence médiane, un axe qui est particulièrement important pour le contrôle de changements phasiques de la sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse.

### Riassunto

Nella regione del tuber cinereum terminano diversi sistemi di neuroni contenenti monoammine. I neuroni tubero-infondibolari, corti e contenenti dopamina, hanno inizio in primo luogo nella regione del nucleo arcuato dell'ipotalamo e vanno verso la zona esterna dell'infundibulum per terminare assieme a dei neuroni contenenti i releasing factors nella regione del plesso primario del sistema portale ipofisario. Grazie ad un metodo microfluorimetrico, si misurò su dei ratti l'intensità della fluorescenza dovuta alla catecolamina nei corpi cellulari di questi neuroni e la si comparò con quella di uno standard contenente noradrenalina. Dalle ricerche su queste popolazioni di cellule tuberali risultò che, nel corpo della cellula, l'intensità della fluorescenza dovuta alle catecolamine può essere molto variabile. In seguito ad esposizione acuta al freddo come pure dopo stimolazione elettrica diretta della regione del nucleo arcuato o dopo stimolazione dell'area praе-optica media, se si esaminano degli animali allo stadio funzionale con intensità di fluorescenza ridotta, tale intensità raggiunge dei valori elevati nello spazio di 5-10 min. L'aumento di intensità provocato dalla stimolazione del nucleo arcuato non ha luogo se si inibisce la sintesi delle catecolamine. Ciò dimostra che esso dovrebbe risultare dall'aumento della sintesi delle amine. Dopo stimolazione prolungata dell'area praе-optica si constatò di nuovo una diminuzione dell'intensità, la cui causa ancora non è ben conosciuta. I risultati ottenuti dopo stimolazione elettrica permettono di interpretare la reazione dovuta ad una esposizione acuta al freddo quale segno di un'attivazione dei neuroni tubero-infondibolari. Anche le variazioni nell'intensità di fluorescenza osservate nel gruppo cellulare tuberale e non nella substantia nigra durante il ciclo ovarico, come pure l'influsso dell'ovariectomia e l'azione feedback della diidrofollicolina, dimostrano l'importanza dei neuroni tubero-infondibolari nella regolazione nervosa dell'azione del lobo anteriore

dell'ipofisi. Dato che dopo stimolazione preottica si potè dimostrare che l'aumento dell'intensità di fluorescenza nel gruppo cellulare tuberale era seguito con lieve ritardo da un aumento evidente della concentrazione dell'ormone luteinizzante nel siero, l'ipotesi di una liberazione del releasing factor corrispondente, dovuta a dei neuroni contenenti dopamina, sembra giustificata. Sembra che questi neuroni si trovino nell'asse che dall'area praoptică conduce all'infundibulum e che serve specialmente al controllo dei fenomeni secretori fasici del lobo anteriore dell'ipofisi.

### Summary

The region of the tuber cinereum shows a rather complex innervation by various monoamine-containing neurone systems. The short dopamine-containing tubero-infundibular neurones arise mainly in the arcuate nucleus of the hypothalamus and run to the external layer of the median eminence where they terminate, beside releasing factor-containing neurones, at the primary plexus of the hypophysial portal system. With the aid of a microfluorimetric method, the intensity of the catecholamine fluorescence in the cell bodies of these neurones was measured in the rat and related to that of a noradrenaline-containing standard. Studies of this tuberal cell population have shown that the intensity of the catecholamine fluorescence, i.e. the catecholamine concentration, in the cell body can show very rapid oscillations. After acute exposure to cold, and also after direct electrical stimulation of the arcuate nucleus or after stimulation of the medial preoptic area, the intensity rises within 5-10 min to high values in animals examined in a functional state with low fluorescence intensity. The rise in intensity caused by stimulation of the arcuate nucleus is suppressed by inhibition of catecholamine synthesis, which indicates that it depends on an enhancement of amine synthesis. Long-lasting stimulation of the preoptic area causes the intensity to fall again. The reason for this biphasic change is as yet unknown. In view of the results obtained with electrical stimulation, the response to acute exposure to cold is interpreted as indicating an activation of the tubero-infundibular neurones. The fluorescence intensity of the tuberal nerve cell group is further influenced by the oestrous cycle, by ovariectomy and by oestrogen. These changes also point to a role of the tubero-infundibular dopamine neurones in the central nervous control of the anterior pituitary, especially since another dopamine-containing system which is located in the substantia nigra, behaves in a different way. Since after preoptic stimulation a marked increase in the serum concentration of luteinizing hormone follows the stimulation-induced rise in the fluorescence intensity of the tuberal nerve cell group with a short time interval, it appears that under these conditions the dopamine-containing neurones have promoted the release of luteinizing hormone-releasing factor. Thus, they seem to transmit signals they receive from the preoptic region to releasing factor-containing neurones that terminate in the median eminence.

This implies that they are involved in the control of phasic changes in anterior pituitary secretion.

- ALOUSI A. und WEINER N.: The regulation of norepinephrine synthesis in sympathetic nerves; effect of nerve stimulation, cocaine and catecholamine-releasing agents. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **56**, 1491-1496 (1966).
- ANTON-TAY F., PELHAM R. W. und WURTMAN R. J.: Increased turnover of <sup>3</sup>H-norepinephrine in rat brain following castration or treatment with ovine follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* **84**, 1489-1492 (1969).
- AUSTIN L., LIVETT B. G., und CHUBB I. W.: Increased synthesis and release of noradrenaline and dopamine during nerve stimulation. *Life Sci.* **6**, 97-104 (1967).
- BARNETT R. J. und MAYER J.: Endocrine effects of hypothalamic lesions. *Anat. Rec.* **118**, 374-375 (1954).
- BJÖRKLUND A.: Monoamine-containing fibres in the pituitary neuro-intermediate lobe of the pig and rat. *Z. Zellforsch.* **89**, 573-589 (1968).
- BJÖRKLUND A., FALCK B., HROMEK F., OWMAN C. und WEST K. A.: Identification and terminal distribution of the tubero-hypophyseal monoamine fibre systems in the rat by means of stereotaxic and microspectrofluorimetric techniques. *Brain Res.* **17**, 1-23 (1970).
- BOCCABELLA A. V. und ALGER E. A.: Thyroid: Serum radioiodide concentration ratio during the estrous cycle of the mouse. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **108**, 484-486 (1961).
- BOCCABELLA A. V. und ALGER E. A.: Quantitative variations in serum thyrotropin levels during the estrous cycle of the rat. *Endocrinology* **81**, 121-124 (1967).
- BROWN-GRANT K.: Changes in thyroid gland activity during the oestrous cycle in rats. *J. Physiol. (Lond.)* **161**, 557-574 (1962a).
- BROWN-GRANT K.: Variations in thyroid gland activity during the oestrous cycle in guinea-pigs. *J. Endocr.* **25**, 405-406 (1962b).
- CARLSSON A., FALCK B. und HILLARP N.-Å.: Cellular localization of brain monoamines. *Acta physiol. scand.* **56**, Suppl. **196**, 1-28 (1962).
- CLEMENTI F., CECCARELLI B., CERATI E., DEMONTE M. L., FELICI M., MOTTA M. und PECILE A.: Subcellular localization of neurotransmitters and releasing factors in the rat median eminence. *J. Endocr.* **48**, 205-213 (1970).
- COSTA E. und NEFF N. H.: Isotopic and non-isotopic measurements of the rate of catecholamine biosynthesis, in E. COSTA, L. J. CÔTE and M. D. YAHR (eds.): *Biochemistry and Pharmacology of the Basal Ganglia*, pp. 141-155. Raven Press, Hewlett, New York 1966.
- FALCK B., HILLARP N.-Å., THIEME G. und TORP A.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.* **10**, 348-354 (1962).
- FELDMAN J. D.: Effect of estrus and estrogen on thyroid uptake of <sup>131</sup>I in rats. *Endocrinology* **58**, 327-337 (1956).
- FUXE K.: Cellular localization of monoamines in the median eminence and the infundibular stem of some mammals. *Z. Zellforsch.* **61**, 710-724 (1964).
- FUXE K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta physiol. scand.* **64**, Suppl. **247**, 37-85 (1965).
- FUXE K. und HÖKFELT T.: Further evidence for the existence of tubero-infundibular dopamine neurons. *Acta physiol. scand.* **66**, 245-246 (1966).
- FUXE K., HÖKFELT T. und NILSSON O.: Activity changes in the tubero-infundibular dopamine neurons of the rat during various states of the reproductive cycle. *Life Sci.* **6**, 2057-2061 (1967).
- FUXE K., HÖKFELT T. und NILSSON O.: Castration, sex hormones, and tubero-infundibular dopamine neurons. *Neuroendocrinology* **5**, 107-120 (1969).

- GORDON R., REID J. V. O., SJOERDSMA A. und UDENFRIEND S.: Increased synthesis of norepinephrine in the rat heart on electrical stimulation of the stellate ganglion. *Mol. Pharmacol.* 2, 610-613 (1966).
- GREER M. A.: The effect of daily injections of progesterone on the persistent oestrus produced in rats by hypothalamic lesions. *J. clin. Endocr.* 71, 785 (1951).
- GROSVENOR C. E., KRULICH L. und McCANN S. M.: Depletion of pituitary concentration of growth hormone as a result of suckling in the lactating rat. *Endocrinology* 82, 617-619 (1968).
- GUILLERMIN R., BURGUS R. und VALE W.: TSH releasing factor: an RF model study, in C. GUAL (ed.): *Progress in Endocrinology*, pp. 517-583. Excerpta Medica International Congress Series, Amsterdam, 1969.
- HALÁSZ B. und GORSKI R. A.: Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. *Endocrinology* 80, 608-622 (1969).
- HEINRICH U., LANGEMANN H. und LICHTENSTEIGER W.: Morphine-induced changes in catecholamine content of nerve cells in mouse brain. *Experientia (Basel)* 26, 690 (1970).
- HEINRICH U., LICHTENSTEIGER W. und LANGEMANN H.: Effect of morphine on the catecholamine content of midbrain nerve cell groups in rat and mouse. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, im Druck (1971).
- IVERSEN L. L. und GLOWINSKI J.: Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover of catecholamines in various brain regions. *J. Neurochem.* 13, 671-682 (1966).
- KAMBERI I. A., MICAL R. S. und PORTER J. C.: Prolactin-inhibiting activity in hypophysial stalk blood and elevation by dopamine. *Experientia (Basel)* 26, 1150-1151 (1970a).
- KAMBERI I. A., MICAL R. S. und PORTER J. C.: Follicle stimulating hormone releasing activity in hypophysial portal blood and elevation by dopamine. *Nature (Lond.)* 227, 714-715 (1970b).
- KELLER P. J. und LICHTENSTEIGER W.: Stimulation of tubero-infundibular dopamine neurones and gonadotrophin secretion. *J. Physiol. (Lond.)*, im Druck (1971).
- KOCH Y., LU K. H. und MEITES J.: Biphasic effects of catecholamines on pituitary prolactin release *in vitro*. *Endocrinology* 87, 673-675 (1970).
- KORDON C.: Contrôle nerveux du cycle ovarien. *Arch. Anat. microsc.* 56, Suppl. 1, 458-474 (1967).
- KORDON C.: Effects of selective experimental changes in regional hypothalamic monoamine levels on superovulation in the immature rat. *Neuroendocrinology* 4, 129-138 (1969).
- KORDON C. und GLOWINSKI J.: Selective inhibition of superovulation by blockade of dopamine synthesis during the «critical period» in the immature rat. *Endocrinology* 85, 924-931 (1969).
- LICHTENSTEIGER W.: Mikrofluorimetrische Studien an katecholaminhaltigen hypothalamischen Nervenzellen der Ratte in den verschiedenen Phasen des viertägigen Oestruszyklus. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 25, CR 423-CR 425 (1967).
- LICHTENSTEIGER W.: Cyclic variations of catecholamine content in hypothalamic nerve cells during the estrous cycle of the rat, with a concomitant study of the substantia nigra. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 165, 204-215 (1969a).
- LICHTENSTEIGER W.: The catecholamine content of hypothalamic nerve cells after acute exposure to cold and thyroxine administration. *J. Physiol. (Lond.)* 203, 675-687 (1969b).
- LICHTENSTEIGER W.: Katecholaminhaltige Neurone in der neuroendokrinen Steuerung. Prinzip und Anwendung der Mikrofluorimetrie. *Progr. Histochem. Cytochem.* 1, 185-276 (1970a).
- LICHTENSTEIGER W.: Effects of endocrine manipulations on the metabolism of hypothalamic monoamines, in L. MARTINI (ed.): *Neurochemical Aspects of Hypothalamic Function*, pp. 101-133, Academic Press, New York 1970b.

- LICHTENSTEIGER W.: Effect of electrical stimulation on the fluorescence intensity of catecholamine-containing tuberal nerve cells. *J. Physiol. (Lond.)*, im Druck (1971).
- LICHTENSTEIGER W. und LANGEMANN H.: Aufnahme exogener Katecholamine in monoaminhaltige Neurone des ZNS. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 23, C 31-C 33 (1965).
- LICHTENSTEIGER W. und LANGEMANN H.: Uptake of exogenous catecholamines by monoamine-containing neurons of the central nervous system: Uptake of catecholamines by arcuato-infundibular neurons. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 151, 400-408 (1966).
- LICHTENSTEIGER W., KORPELA K., LANGEMANN H. und KELLER P. J.: The influence of ovariectomy, estrogen, and progesterone on the catecholamine content of hypothalamic nerve cells in the rat. *Brain Res.* 16, 199-214 (1969).
- NICOLL C. S., TALWALKER P. K. und MEITES J.: Initiation of lactation in rats by non-specific stresses. *Amer. J. Physiol.* 198, 1103-1106 (1960).
- ROTH R. H., STJÄRNE L. und von EULER U. S.: Acceleration of noradrenaline biosynthesis by nerve stimulation. *Life Sci.* 5, 1071-1075 (1966).
- SAFFRAN M. und SCHALLY A. V.: The release of corticotrophin by anterior pituitary tissue *in vitro*. *Canad. J. Biochem.* 33, 408-415 (1955).
- SAR M. und MEITES J.: Effects of suckling on pituitary release of prolactin, GH, and TSH in postpartum lactating rats. *Neuroendocrinology* 4, 25-31 (1969).
- SCHNEIDER H. P. G. und McCANN S. M.: Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor. *Endocrinology* 85, 121-132 (1969).
- SCHNEIDER H. P. G. und McCANN S. M.: Release of LH-releasing factor (LRF) into the peripheral circulation of hypophysectomized rats by dopamine and its blockage by estradiol. *Endocrinology* 87, 249-253 (1970).
- SEDVALL G. C. und KOPIN I. J.: Acceleration of norepinephrine synthesis in the rat submaxillary gland *in vivo* during sympathetic nerve stimulation. *Life Sci.* 6, 45-51 (1967).
- TERASAWA E. und SAWYER C. H.: Electrical and electrochemical stimulation of the hypothalamo-adenohypophysial system with stainless steel electrodes. *Endocrinology* 84, 918-925 (1969).
- WEINER N. und RABADJIJA M.: The effect of nerve stimulation on the synthesis and metabolism of norepinephrine in the isolated guinea-pig hypogastric nerve - vas deferens preparation. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 160, 61-71 (1968).

Adresse des Autors: PD Dr. W. Lichtensteiger, Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, Gloriastrasse 32, CH-8006 Zürich.