

systems (SMITH, SYVERTON, and COXE<sup>3</sup>; SMITH and COXE<sup>10</sup>; DODD and DANIEL<sup>8</sup>) and with those obtained in vivo, that is, a vasoconstriction in the femoral and mesenteric vessels and a vasodilatation in the coronary vessels. However, these experiments give evidence that the coronary vessels are dilated by a direct action of the two amines rather than by an indirect metabolic action as BLAINE<sup>5</sup> concluded. The variability of the responses to histamine cannot be explained on the basis of the present evidence.

These results, when compared to those obtained previously (CARRIER et al.<sup>6,7</sup>) with oxygen-lack and pH changes, show that the blood vessels in the various areas of the body respond to vital metabolic agents such as oxygen and hydrogen ions in much the same manner.

However, each is capable of displaying its own individual response to other exogenous stimuli.

*Zusammenfassung.* Acetylcholin verursachte in den Coronar-, Femoral- und Mesenterialarterien, Catecholamine in den Femoral- und Mesenterialgefässen Konstriktionen, in den Coronargefässen hingegen Dilatation.

O. CARRIER JR.

*Department of Pharmacology, University of Mississippi Medical Center, Jackson (Mississippi USA),  
March 8, 1965.*

<sup>10</sup> D. J. SMITH and J. W. COXE, *Am. J. Physiol.* 167, 732 (1951).

## Zur Frage der Neubildung von Primordialfollikeln aus dem Keimepithel während der Geschlechtsreife im menschlichen Ovar

In den Lehr- und Handbüchern der Embryologie und Anatomie<sup>1</sup> wird übereinstimmend angegeben, dass die Bildung der Oogonien beim Menschen mit der Geburt oder spätestens zu Beginn des dritten Lebensjahres abgeschlossen ist. Eine spätere Neubildung von Oogonien aus dem Keimepithel des Ovariums soll nicht vorkommen. Dieser Lehrmeinung stehen die Ansichten verschiedener Autoren<sup>2,3</sup> entgegen. Diese Forscher lassen entweder die Möglichkeit einer späteren Neubildung offen<sup>2</sup> oder bezeichnen diese Neubildung als die alleinige Quelle der während der Reproduktionsperiode zur Reife gelangenden, befruchtungsfähigen Eizellen<sup>3</sup>.

Bei experimentellen Untersuchungen, bei welchen die Wirkung von Östrogenen auf das Ovarium an verschiedenen Säugern geprüft wurde, konnte festgestellt werden, dass die durchschnittliche Zahl von Primordialfollikeln in den Ovarien der behandelten Tiere grösser ist als in denjenigen von gleichaltrigen nicht behandelten Kontrolltieren<sup>4,5</sup>. Die histologische Untersuchung der Ovarien von Tieren, die mit Östrogenen behandelt worden waren, führte zum Schluss, dass eine Neubildung von Oogonien aus dem Keimepithel erfolgen müsse<sup>4</sup>. Auch bei juvenilen, nicht geschlechtsreifen weiblichen Ratten konnte die Vermehrung der Primordialfollikel unter der Einwirkung von Östrogenen gezeigt werden, wobei mit einer viel geringeren Hormondosierung der gleiche Effekt wie beim geschlechtsreifen Tier erzielt wurde<sup>5</sup>.

Unter der Einwirkung der Progestagene, welche in den Progestagen-Östrogen-Kombinationspräparaten enthalten sind, wird die gonadotrope Hormonproduktion der Hypophyse gehemmt<sup>6,7</sup>. Damit liegt in bezug auf die Gonadotropinsekretion der Hypophyse ein Zustand vor, der mit dem einer juvenilen Hypophyse vergleichbar ist. Da in diesen Präparaten auch Östrogene vorhanden sind, dürfen wir erwarten, dass das Keimepithel wie beim juvenilen Ovar neue Oogonien bilden wird. Auf Grund dieser Überlegungen haben wir das Keimepithel der uns zur Verfügung stehenden Proboexzisionen von menschlichen Ovarien geschlechtsreifer Frauen, die mit solchen Progestagen-Östrogen-Kombinationen behandelt worden waren, eingehend mikroskopisch-anatomisch untersucht.

*Untersuchungsmaterial.* Für unsere Untersuchungen standen uns Proboexzisionen von insgesamt 10 Frauen im Alter von 18 bis 42 Jahren zur Verfügung. In verdankenswerter Weise erhielten wir von Herrn Dr. H. ERB<sup>7</sup> (Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung des Kantonsospitals Liestal fünf Exzysate (O 1–5) und weitere fünf (F1–5) von Frau Dr. M. MALL<sup>8</sup> (Frauenspital, Basel). Das Material wurde sofort nach der Entnahme, die jeweils zwischen dem 21. bis 25. Zyklustag erfolgte, in CARNOYScher Flüssigkeit fixiert und in der für die Herstellung histologischer Präparate üblichen Weise in Paraffin eingebettet. Von den Blöcken wurden lückenlose Serien von 7µ Schnittdicke hergestellt. Die Schnitte wurden alternierend nach folgenden Methoden gefärbt: Azan, Silberimprägnation nach GÖMÖRI zur Darstellung der argyrophilen Fasern, PAS-Reaktion, Methylgrün-Pyronin und Glykogenreaktion nach BAUER.

*Befunde.* In allen untersuchten Ovarien finden sich stellenweise im Keimepithel Proliferationsherde, in denen das

<sup>1</sup> W. NAGEL, in K. VON BARDELEBEN, *Handbuch der Anatomie des Menschen* (Gustav Fischer, Jena 1896), Vol. 7/II/1. – W. WALDEYER, in O. HERTWIG, *Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere* (Gustav Fischer, Jena 1906), Vol. 1/1. – E. WITSCHI, *Development of Vertebrates* (W. B. Saunders Company, Philadelphia, London 1956). – D. STARCK, *Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage* (Georg Thieme, Stuttgart 1955). – M. WATZKA, in VON MÖLLENDOFF, *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* (Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957), Ergänzung zu Vol. VII/1.

<sup>2</sup> V. VON EBNER, in A. KOELLIKER, *Handbuch der Gewebelehre des Menschen* (Wilhelm Engelmann, Leipzig 1902), 6. umgearbeitete Aufl., Vol. 3.

<sup>3</sup> H. M. EVANS und O. SWEZY, *Mem. Univ. Calif.* 9, 119 (1931).

<sup>4</sup> W. BURKL, G. KELLER, H. LINDNER und K. SPRINGER, *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* 61, 37 (1955).

<sup>5</sup> J. C. DE WIT, *Acta endocr., Copenh.* 12, 123 (1953). – S. CROESBUTH, F. J. A. PAESI und S. E. DE JONGH, *Acta endocr., Copenh.* 32, 399 (1959).

<sup>6</sup> J. A. LORRAINE und E. T. BELL, *Lancet* 1963 ii, 902.

<sup>7</sup> H. ERB und K. S. LUDWIG, *Exper.* 21, 159 (1965).

<sup>8</sup> M. MALL-HAEFELI, K. S. LUDWIG, M. KELLER und S. CLOEREN, *Gynaecologia*, im Druck.

Epithel zwei- oder mehrschichtig ist (Figur 1, 2). Im Ovarialbindegewebe unter diesen mehrschichtigen Epithelherden sind die tangential zur Ovaroberfläche angeordneten Bindegewebsfasern an gewissen Stellen unterbrochen (Figur 1). In diesen entstehen trichterartige Gebilde dadurch, dass keine Fasern mehr tangential, sondern alle senkrecht zur Oberfläche verlaufen. Die Mitosen, die in diesen Proliferationsherden des Keimepithels vorkommen, zeigen eine senkrecht zur Ovaroberfläche orientierte Polachse, d.h. die Äquatorialplatte steht parallel zur Oberfläche. Die aus einer derartig orientierten Mitose hervorgehenden Tochterzellen differenzieren sich nicht gleichartig weiter (Figur 2). Die oberflächlich gelegene Tochterzelle plattet sich ab und erhält einen chromatinreichen platten Kern. Die gegen das Stroma zu gelegene Zelle ist grösser und mehr oder weniger kugelig. Sie besitzt ein helles Cytoplasma und einen rundlichen chromatinarmen bläschenförmigen Kern. Sie buchtet sich gegen das Stroma hin vor (Figur 2). Diese grossen kugeligen Zellen nehmen weiter an Volumen zu. Ihr Cytoplasma wird fein granuliert. Der Kern wächst intensiv und wird nicht nur absolut, sondern auch relativ zur Cytoplasmamenge grösser. Er ist bläschenförmig, chromatinarm und zeigt ein deutliches Chromatingerüst mit einem grossen Nucleolus. Damit haben wir den Bau einer typischen Oogonie vor uns (Figur 3). Die abgeplatteten Zellen sowie die der Oogonie anliegenden Zellen des Keimepithels differenzieren sich zu Follikelepithelzellen (Figur 3). Damit ist ein neuer Primordialfollikel entstanden. Er liegt vorerst im Keimepithel und wandert dann zwischen den senkrecht

zur Ovaroberfläche angeordneten Fasern des Bindegewebes der Tunica albuginea in die Tiefe, um in die Rindenschicht des Ovars zu gelangen (Figur 3). Da aus jeder Proliferationsstelle des Keimepithels eine Vielzahl von Primordialfollikeln entsteht, liegen die letzteren beim

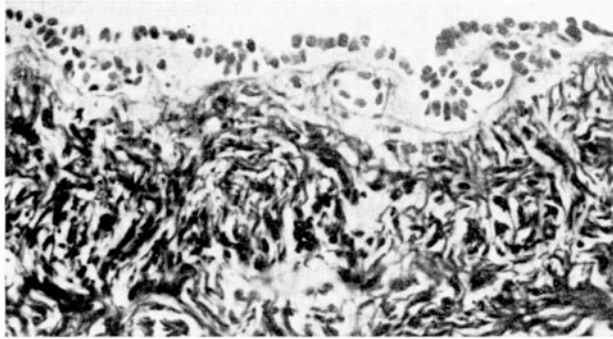


Fig. 1. Ovar F5, 37jährige Frau. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan.  $\times 320$ . Proliferationsherd des Keimepithels. Im darunter liegenden Bindegewebe finden sich trichterartige Stellen, in denen alle Bindegewebsfasern senkrecht zur Oberfläche orientiert sind.

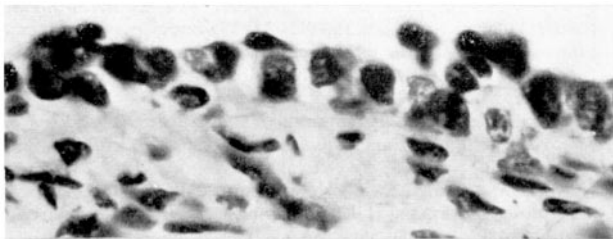


Fig. 2. Ovar O4, 23jährige Frau. Fixation: Carnoy. Färbung: PAS-Reaktion.  $\times 800$ . In den zweischichtigen Stellen des Keimepithels besteht die oberflächliche Schicht aus abgeplatteten Zellen. Darunter liegen die Eizellen. Die grösseren Eizellen buchten sich gegen das Bindegewebe vor. An diesen Stellen ist keine Basalmembran mehr nachweisbar.

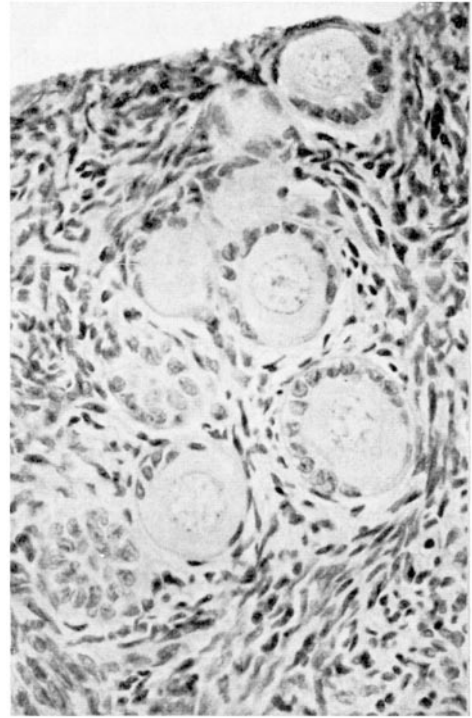


Fig. 3. Ovar F2, 33jährige Frau. Fixation: Carnoy. Färbung: Glykogenreaktion nach BAUER.  $\times 400$ . Die Primordialfollikel bilden einen traubenförmigen Strang in die Rindenschicht hinein. Die am oberflächlichsten gelegene Eizelle wird direkt von abgeplatteten Zellen des Keimepithels bedeckt.

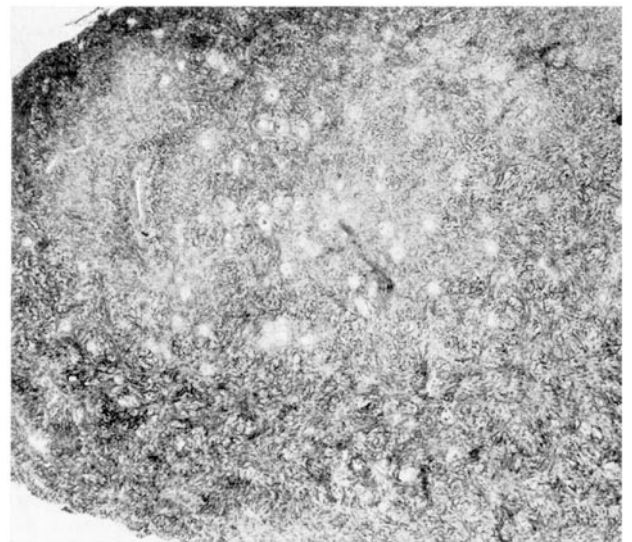


Fig. 4. Ovar F4, 29jährige Frau. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan.  $\times 50$ . Die Rindenschicht enthält massenhaft Primordialfollikel.

Vordringen in die Rindenschicht dicht beieinander und bilden eine Traube (Figur 3). In der Rindenschicht werden dann die einzelnen Primordialfollikel durch Bindegewebe auseinander gedrängt (Figur 4). Nach dem uns bis jetzt vorliegenden Material scheint der Reichtum an Primordialfollikeln für diejenigen Ovarien, deren Trägerinnen längere Zeit mit Progestagen-Östrogen-Kombinationspräparaten behandelt worden waren, typisch zu sein.

**Ergebnisse.** Unsere Befunde am Ovar des Menschen bestätigen die bei tierischen Ovarien gefundene Tatsache<sup>4,5</sup>, dass das Keimepithel unter der Einwirkung von Östrogenen fähig ist, neue Eizellen zu bilden. Die Frage, ob aus dem Keimepithel auch bei der geschlechtsreifen Frau unter normalen Bedingungen neue Eizellen gebildet werden, können wir vorläufig nicht beantworten. Doch lassen unsere Befunde den Schluss zu, dass die Neo-Oogenese während der Reproduktionsperiode bei der Frau prinzi-

piell möglich ist. Entsprechende Untersuchungen sind im Gange.

**Summary.** Findings in the human ovary confirmed the fact already pointed out in animal ovaries that under the influence of oestrogens the germinal epithelium is capable of forming new oocytes. Whether the germinal epithelium of the mature woman can form new oocytes under normal conditions cannot be determined as yet, but the present findings allow the conclusion that neo-oogenesis during the reproductive period of women seems possible. Further investigations, now in progress, are required to determine this possibility.

K. S. LUDWIG

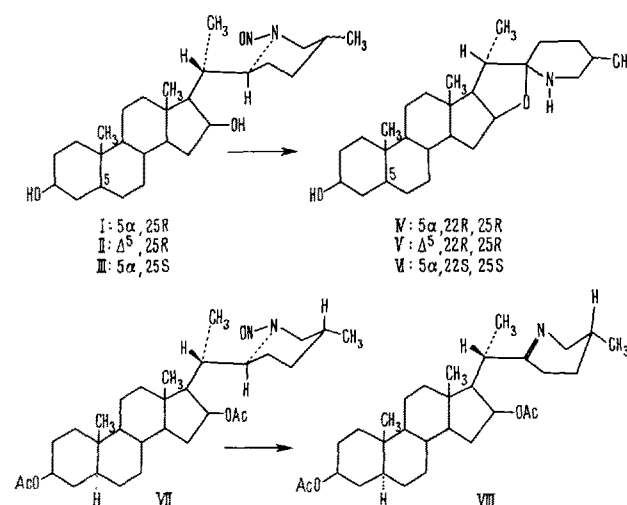
Anatomisches Institut der Universität Basel (Schweiz),  
27. März 1965.

### Photolyse von N-Nitroso-22,26-imino-cholestanen: Eine neue Synthese von Spirosolan-Alkaloiden<sup>1</sup>

Die von uns kürzlich gefundene photochemische Fragmentierung von N-Chlor-22,26-imino-cholestanen führt unter Abspaltung des Piperidinringes zu stereoisomeren 20-Chlor-pregnan-Derivaten und eröffnet einen neuen Weg zum Abbau von Spirosolan-Alkaloiden<sup>2</sup>. In Fortführung dieser Untersuchungen erschien uns das photochemische Verhalten entsprechender N-Nitroso-22,26-imino-cholestanen von Interesse, wobei zunächst ein analoger Reaktionsverlauf, d.h. die Bildung von 20-Oximino-pregnanen, erwartet wurde. Wie im folgenden dargelegt wird, zeigen jedoch Verbindungen dieses Typs ein völlig anderes Reaktionsverhalten. Bei UV-Bestrahlung von (22S:25R)-N-Nitroso-22,26-imino-5 $\alpha$ -cholestan-3 $\beta$ ,16 $\beta$ -diol (N-Nitroso-tetrahydrosolasodin, I) vom Smp. 255 bis 257°C und  $[\alpha]_D^{20} + 10,5^{\circ}$  mit einem 500 W Quecksilberhochdruckbrenner in absolutem Äthanol (20–30°, Argonstrom) lag das Ausgangsmaterial nach 2,5 h grösstenteils unverändert vor. Jedoch trat bei Bestrahlung in 0,07 *n* absolut äthanolischer HCl unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen vollständige Umsetzung der Nitrosoverbindung ein. Nach Chromatographie des Photolyseprodukts an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wurde in 60%iger Ausbeute eine Verbindung vom Smp. 206–208°C und  $[\alpha]_D^{19} - 52,8^{\circ}$  isoliert, die sich in allen Eigenschaften mit dem Spirosolan-Alkaloid Soladulcidin (IV) als identisch erwies. In ähnlicher Weise ergab die UV-Bestrahlung des entsprechenden  $\Delta^5$ -ungesättigten (22S:25R)-Nitrosamins II vom Smp. 256–258°C und  $[\alpha]_D^{20} - 40,7^{\circ}$  in 65%iger Ausbeute Solasodin (V) sowie die (22S:25S)-Verbindung III vom Smp. 215°C und  $[\alpha]_D^{20} - 6,1^{\circ}$  in 52%iger Ausbeute Tomatidin (VI). Als Nebenprodukte liessen sich in allen Fällen die entsprechenden 22,26-Imino-cholestan-3 $\beta$ ,16 $\beta$ -dirole isolieren.

Um näheren Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu erhalten, wurde (22S:25R)-N-Nitroso-3 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetoxy-22,26-imino-5 $\alpha$ -cholestan (VII) vom Smp. 158 bis 160°C und  $[\alpha]_D^{19} + 42,7^{\circ}$  unter gleichen Reaktionsbedingungen der UV-Bestrahlung unterworfen. In dieser Verbindung ist die 16 $\beta$ -Hydroxy-Gruppe durch Acetylierung blockiert, so dass ein Ringschluss zum Spiroamino-ketal nicht eintreten kann. Die Photolyse von VII lieferte zwei Hauptprodukte: Die unpolare Verbindung vom

Rf = 0,40<sup>5</sup> zeigte nach Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Chromatographie Smp. 136° bis 139°C und  $[\alpha]_D^{20} + 84,1^{\circ}$  und war in allen Eigenschaften mit dem von uns bereits früher auf anderem Wege dargestellten (25R)-3 $\beta$ ,16 $\beta$ -Diacetoxy-22,26-imino-5 $\alpha$ -cholestan-22(N)-en (VIII)<sup>6</sup> identisch. Die zweite Substanz vom Rf = 0,14 wurde über das Hydrochlorid vom Smp. 305° bis 308°C (Zers.) abgetrennt und erwies sich als das bekannte (22S:25R)-3 $\beta$ ,16 $\beta$ -Diacetoxy-22,26-imino-5 $\alpha$ -cho-



<sup>1</sup> Photochemische Reaktionen, 5. Mitteilung. – 3. und 4. Mitteilung vgl. <sup>2</sup>. – Die vorliegende Arbeit ist zugleich 62. Mitteilung der Reihe *Solanum-Alkaloide*.

<sup>2</sup> G. ADAM und K. SCHREIBER, *Tetrahedron, Letters* 1965, 923; *Chem. Ind.*, 1965, 989.

<sup>3</sup> K. SCHREIBER und G. ADAM, *Justus Liebigs Ann.* 666, 155 (1963). In dieser Arbeit wurden versehentlich die Konstanten für III unrichtig angegeben.

<sup>4</sup> L. H. BRIGGS und R. H. LOCKER, *J. chem. Soc.* 1950, 3020; Smp. 250–251°C.

<sup>5</sup> Dünnschichtchromatographie an Kieselgel G (Merck) bei Entwicklung mit CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95:5; zur Sichtbarmachung diente Jodreagens.

<sup>6</sup> G. ADAM, Dissertation Univ. Jena 1961.