

The dopamine contained in the effluent fluids was determined spectrophotofluorimetrically^{6,8}.

Bipolar electrodes were directed to the substantia nigra and to nucleus centralis centralis, and square-wave stimuli of 0.1 msec duration delivered to them. The strength of the stimulus was such as to give a maximal evoked potential in the putamen (see below), using the outer tube of the cannula, which was insulated except at the tip, as a monopolar recording electrode.

At the conclusion of the experiments, the brains were removed and examined to verify cannula and electrode placements. All of the methods have earlier been described in greater detail⁶.

Results and discussion. The Table sets forth the results which have been obtained. The resting output of dopamine from the putamen was rather variable, averaging 380 pg/min, somewhat less than previously reported from the caudate⁶. Stimulation of nucleus centralis centralis, which had caused consistently an increased output of dopamine from the caudate, had little effect upon that from the putamen, although a projection from this nucleus to the putamen is known⁹. On the other hand, stimulation of the substantia nigra at 4–8 pulses/sec in every experiment increased the dopamine output, to an average of 720 pg/min. When individual experiments

were considered, the average increase was about three-fold. It has not been determined whether this range of frequency of stimulation is optimal. The Table also shows, however, that when trains of pulses giving about the same average frequency (0.5 sec of 20/sec, repeated every 2 sec) were used, a much less marked enhancement of dopamine output was found.

The evoked potentials recorded from the putamen in response to stimulation of the substantia nigra were complex. At higher intensities of stimulation, such as were used during the experiments discussed above, the response of longest latency indicated a maximum conduction in the pathway of 1.5–2 m/sec. ANDÉN et al.⁴ have stated that the dopamine containing fibres are poorly myelinated, and therefore would be expected to have a slow conduction velocity. That the 2 m/sec group is that probably responsible for the extra liberation of dopamine from the putamen, is further indicated by the fact that reduction in the strength of the stimulating current to the point where the slowest response dropped out of the evoked potential record abolished the enhanced output.

The present results therefore appear to provide a neurochemical confirmation of the existence of the 'dopaminergic' pathway described on histochemical evidence by ANDÉN et al.^{4,10}.

Zusammenfassung. Der Ruhertrag des Dopamins aus dem erregten Katzenputamen wurde bei genügender Niederfrequenzreizung der Substantia nigra mehr als verdoppelt. Mit dieser Beobachtung wird der histochemische Nachweis des nigro-neostriatalen dopaminergischen Weges gestützt.

H. McLENNAN

Department of Physiology, University of British Columbia, Vancouver (Canada), June 26, 1965.

⁸ E. G. McGEER and P. L. McGEER, Can. J. Biochem. Physiol. 40, 1141 (1962).
⁹ T. P. S. POWELL and W. M. COWAN, Brain 79, 364 (1956).
¹⁰ This work was supported by the Medical Research Council of Canada. Thanks are due to R. WALKER for his excellent assistance.

Über die morphologischen Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung eines hormonalen Antikonzeptivums

ERB et al.^{1,2} haben festgestellt, dass während der ersten drei Behandlungscyclen mit einem hormonalen Antikonzeptivum (Lyndiol 2,5[®]: 2,5 mg Lynestrenol: 0,075 mg Mestranol¹; Noracyclin[®]: 5 mg Lynestrenol + 0,15 mg Mestranol²) im Gegensatz zur allgemein verbreiteten Meinung³ Corpora lutea gebildet werden, welche durch eine Hypoplasie oder Aplasie der Thecaluteinzellen charakterisiert sind. Weiterhin konnten diese Autoren nachweisen, dass die Theca interna auch in den Bläschen-follikeln und atretischen Follikeln unterentwickelt ist^{1,2}. Wir hatten nun Gelegenheit, die Ovarien einer während zweier Cyclen mit einem weiteren hormonalen Antikon-

zeptivum (Anovlar[®]: 4 mg Norethisteronacetat + 0,05 mg 17 α -Äthinylöstradiol) behandelten Frau histologisch zu untersuchen⁴.

Untersuchungsmaterial. Für unsere Untersuchungen stand uns je eine Probeexcision aus jedem Ovar einer 32-jährigen Frau zur Verfügung. Die Frau war während zweier Cyclen mit Anovlar[®] behandelt worden und wurde

¹ H. ERB und K. S. LUDWIG, Exper. 21, 159 (1965).
² M. MALL-HAEFELI, K. S. LUDWIG, M. KELLER und S. CLOEREN, Gynaecologia, im Druck.
³ G. PINCUS, The Control of Fertility (Academic Press, New York-London 1965).
⁴ Herrn Dr. H. AEPPLI, Chefarzt der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kantonsspitals Schaffhausen, möchten wir für die Übersendung des Materials unseren besten Dank aussprechen.

am Ende des zweiten Behandlungscyclus aus anderweitigen Gründen laparotomiert. Die makroskopische Inspektion der Ovarien während der Operation ergab: normales Aussehen der Eierstöcke; es konnten keine Corpora lutea festgestellt werden; auf der rechten Seite fand sich ein Corpus albicans, welches mitexcidiert wurde. Die Excisate wurden sofort in Carnoyscher Flüssigkeit fixiert und in der für die Herstellung histologischer Präparate üblichen Weise in Paraffin eingebettet. Von den beiden Blöcken wurden lückenlose Serien von 7 μ Schnittdicke hergestellt. Die Schnitte wurden alternierend nach folgenden Methoden gefärbt: Azan, Silberimprägnation nach GÖMÖRI zur Darstellung der Bindegewebsfasern, PAS-Reaktion, Methylgrün-Pyronin und Glykogennachweis nach BAUER.

Befunde. Die nicht sehr zahlreich vorhandenen Bläschenfollikel wölben die Oberfläche der Ovarien kaum mehr vor. Die Membrana granulosa dieser Follikel besteht aus zwei bis vier Zellagen (Figur 1). Mitosen sind vorhanden, wenn auch nicht sehr zahlreich. Die Theca interna der Bläschenfollikel besteht aus zwei bis drei Lagen von abgeplatteten spindelförmigen Zellen. Die typischen epitheloiden Theca-interna-Zellen fehlen (Figur 1). In der Methylgrün-Pyronin-Färbung fällt auf, dass die Theca interna im Vergleich zur Granulosazellschicht nicht stärker pyroninophil ist, als dies für einen normalen Bläschenfollikel sonst typisch ist.

In den atretischen Follikeln tritt normalerweise eine Hyperplasie der Theca interna auf, die dem Gebilde den Namen «Corpus luteum atreticum» eingetragen hat. In den vorliegenden Präparaten fehlt diese Hyperplasie der Theca interna vollständig (Figur 2). An ihrer Stelle findet sich eine hyaline Masse, in welcher kleinere Gefässe und histiocytäre Zellelemente neben einzelnen zugrunde gehenden Zellen vorkommen (Figur 2).

Im rechten Ovar ist ein schon weitgehend zurückgebildetes Corpus luteum von 10 · 5 · 2 mm Grösse vorhanden. Die ehemaligen Granulosaluteinzellen sind durch eine intensiv gefärbte hyaline Masse ersetzt. Zwischen der relativ locker gebauten bindegewebigen Kapsel und dieser hyalinen Masse befindet sich an denjenigen Stellen, an welchen normalerweise die Wucherungen der Theca-interna-Zellen zu finden sind, eine weitere, bedeutend weniger kräftig gefärbte hyaline Degeneration. In dieser finden sich Blutgefässe und einzelne Bindegewebszellen (Figur 3).

Im linken Ovar ist ein in Rückbildung begriffenes weiteres Corpus luteum vorhanden, das sich über 1,575 mm

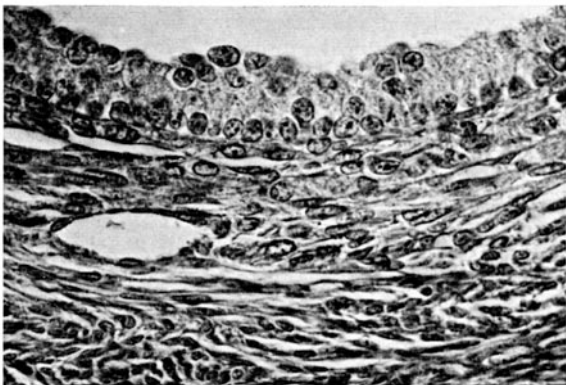


Fig. 1. Ausschnitt aus der Wand eines Bläschenfollikels. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan. $\times 400$. Man beachte die Hypoplasie der Theca interna.

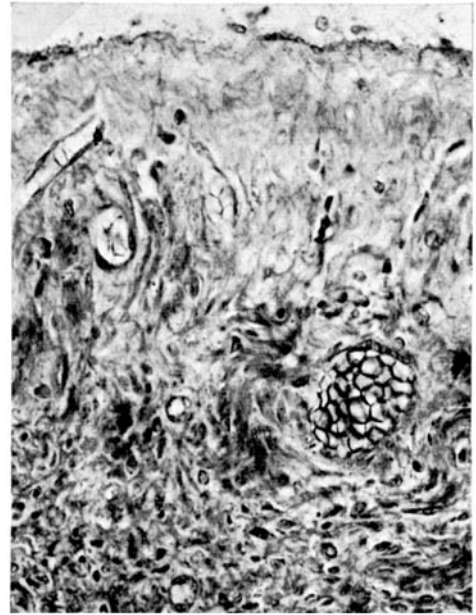


Fig. 2. Ausschnitt aus der Wand eines atretischen Follikels. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan. $\times 400$. Die hyaline Degeneration der Theca interna sowie das Fehlen der typischen epitheloiden Thecazellen ist deutlich zu erkennen.

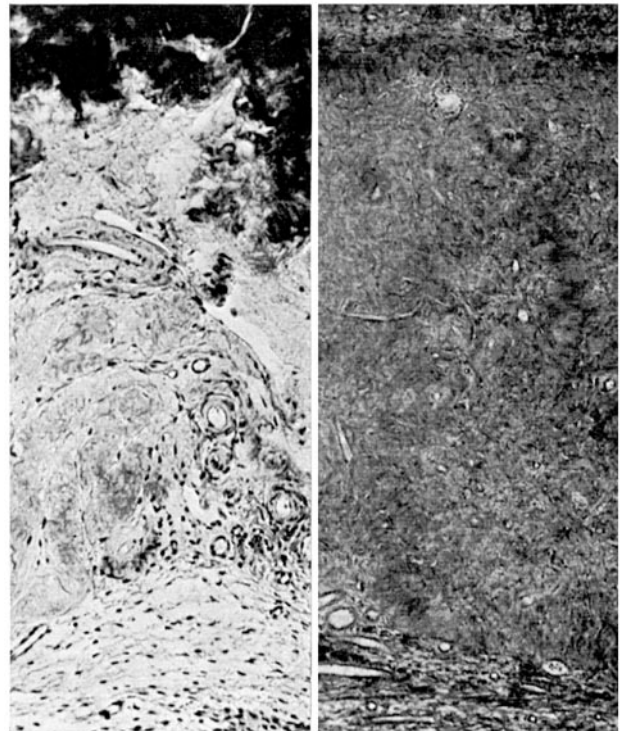


Fig. 3. Ausschnitt aus dem degenerierenden Corpus luteum des letzten Cyclus vor Behandlungsbeginn. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan. $\times 125$. Oben im Bild die sehr stark hyalinisierte Granulosaschicht, unten die sehr lockere Bindegewebskapsel, dazwischen die degenerierten, hyalinisierten Thecawucherungen.

Fig. 4. Ausschnitt aus dem degenerierenden Corpus luteum des ersten Behandlungszyklus. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan. $\times 125$. Oben im Bild der Fibrinkern, unten die Bindegewebskapsel, dazwischen die degenerierte und hyalinisierte Granulosaschicht. Die Theca-interna-Wucherungen fehlen (vgl. mit Figur 3).

in den Schnitten verfolgen lässt. Seine grösste Ausdehnung beträgt $5 \cdot 2$ mm. Zwischen dem zentralen Fibrinkern und der bindegewebigen Kapsel ist eine gleichartige hyaline Masse vorhanden, in welcher kleinere Gefässe, einzelne Bindegewebszellen sowie einige Zellen mit PAS-positiven Körnchen enthalten sind (Figur 4). Die leicht angefärbte, direkt auf der Kapsel liegende hyaline Masse, die beim in Rückbildung begriffenen Corpus luteum der rechten Seite vorhanden ist, fehlt bei diesem Corpus luteum der linken Seite vollkommen (vgl. Figur 4 mit Figur 3).

Weiterhin findet sich im linken Ovar ein etwa 10 Tage altes, noch keine Rückbildungserscheinungen aufweisendes Corpus luteum. Diesem fehlen die normalerweise an die Kapsel angrenzenden Wucherungen der Theca-interna-Zellen (Figur 5). Es besteht nur aus Granulosa-luteinzellen mit zahlreichen Kapillaren. In seinem Zentrum liegt ein Fibrinkern, in dem Bindegewebszellen und einige wenige Kapillaren vorkommen; hämosiderinhaltige Zellen konnten wir keine nachweisen. Die grösste Ausdehnung dieses Corpus luteum beträgt $4 \cdot 2$ mm. Es lässt

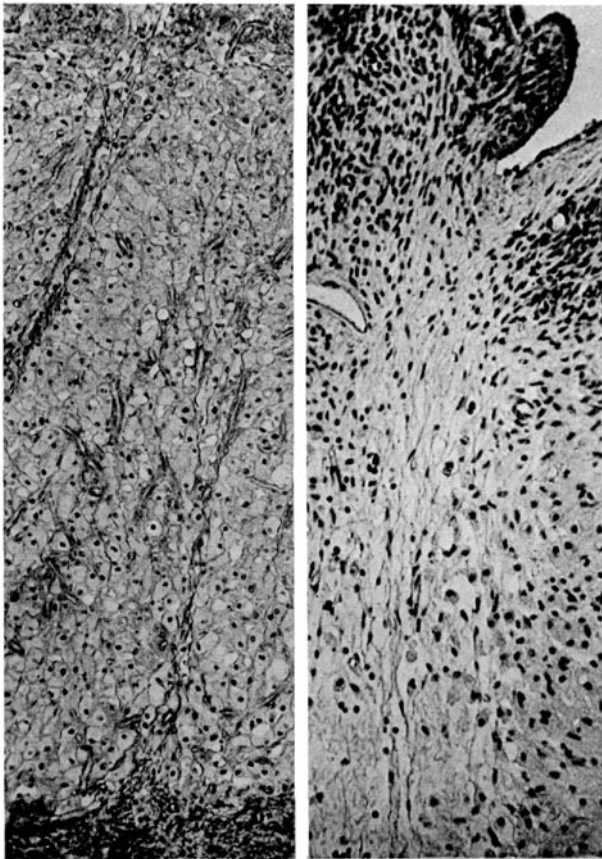


Fig. 5. Ausschnitt aus dem frischen Corpus luteum des zweiten Behandlungscyclus. Fixation: Carnoy. Färbung: Azan. $\times 125$. Oben im Bild der Fibrinkern, unten die Bindegewebskapsel, dazwischen die keine Degenerationszeichen aufweisenden Granulosa-luteinzellen. Die normalerweise vorkommenden Wucherungen der Theca-interna-Zellen fehlen.

Fig. 6. Die in Vernarbung begriffene Risstelle des frischen Corpus luteum des zweiten Behandlungscyclus. Fixation: Carnoy. Färbung: PAS-Reaktion. $\times 125$. In der ehemaligen Risstelle findet sich ein lockeres Granulationsgewebe. Die Epithelialisierung der Oberfläche ist noch nicht vollständig. In den Granulosa-luteinzellen sind keine PAS-positiven Granula nachzuweisen.

sich in der Schnittserie über 5,25 mm verfolgen. Die ehemalige Risstelle ist noch nicht vollständig epithelialisiert (Figur 6). PAS-positives Material ist in den Granulosa-luteinzellen nicht nachzuweisen (Figur 6).

Diskussion. Unsere histologischen Befunde an den Ovarien einer mit Anovlar® während zweier Cyclen behandelten Frau stimmen vollständig mit denjenigen überein, die wir zusammen mit ERB¹ und MALL-HAEFELI et al.² an Ovarien von während zweier Cyclen mit Lyndiol 2,5® oder Noracyclin® behandelten Frauen erheben konnten. Besonders auffällig sind die Hypoplasie der Theca interna sowie die Schädigung der vor der Behandlung gebildeten Thecaformationen.

Die drei beschriebenen Corpora lutea sind auf Grund ihrer Theca-interna-Anteile folgendermassen zu datieren: Beim in fortgeschrittener Rückbildung begriffenen Corpus luteum der rechten Seite, welches eine deutliche Hyalinisierung und Schädigung der Theca interna zeigt, muss es sich um dasjenige Corpus luteum handeln, das sich im letzten Cyclus vor Behandlungsbeginn gebildet hat. Die beiden auf der linken Seite gefundenen Corpora lutea zeigen keine Theca-interna-Zellen mehr, müssen also unter der Behandlung entstanden sein, da die Hemmung der normalerweise vorkommenden Thecaproliferationen für die Einwirkung dieser Gestagen-Östrogen-Kombinationen typisch ist^{1,2}. Dabei wurde dasjenige Corpus luteum, das Regressionserscheinungen zeigt, im ersten Behandlungscyclus gebildet. Das andere Corpus luteum, dessen Granulosa-luteinzellen noch keine Rückbildungserscheinungen erkennen lassen, muss im zweiten Behandlungscyclus entstanden sein. Die vernarbten oder in Vernarbung begriffenen Risstellen an der Oberfläche des Ovars beweisen, dass es sich um echte Corpora lutea handeln muss.

Die Hemmung der Theca-interna-Bildungen bei den Bläschenfollikeln sowie bei den unter der Behandlung entstandenen Corpora lutea dürfte auf der stark herabgesetzten Ausschüttung von FSH aus der Hypophyse beruhen, die durch die verabreichten Gestagene bewirkt werden kann³. Die Rückbildung der Thecawucherungen, welche vor der Behandlung entstanden waren, könnte einerseits auf die stark verminderte FSH-Ausschüttung der Hypophyse, andererseits auf die direkte Einwirkung der verabreichten Östrogene auf die normalen Östrogenproduzenten, d.h. auf die Theca-interna-Zellen, zurückzuführen sein. Doch sind weitere Untersuchungen notwendig, um diese Auffassung zu stützen.

Summary. Under the effect of Anovlar®, which had been administered during two cycles, one Corpus luteum per cycle developed; characteristic of each was the theca-hypoplasia. The typical epitheloid Theca interna cells were lacking in the Theca interna of the existing vesicular follicles. Theca interna growth in the atretic vesicular follicles could not be demonstrated.

K. S. LUDWIG

Anatomisches Institut der Universität Basel (Schweiz),
30. September 1965.

⁵ G. A. OVERBEEK und J. DE VISSER, Acta endocr., Copenh., Suppl. 90, 179 (1964).