

and 122 mg, respectively, as evaluated from the probit plot of the dose-response.

From the very onset of administration DEN brings about an increase in the number of mitoses in the liver. The Table shows that the mitotic index gradually increases during administration and reaches the highest level at 13 weeks, which is beyond the tumorigenesis threshold. Since the animal experiments were already terminated at the time when the mitotic indexes were read, no tissue sample was taken beyond 20 weeks of administration. Thus, further experiments will be necessary to ascertain whether the 13-week mitotic index represents the beginning of a plateau or a true maximum (as suggested by the Table) beyond which the mitotic index of liver tissue gradually decreases. The here observed gradual increase of the hepatic mitotic index in guinea-pigs during DEN-carcinogenesis is in agreement with the findings in rats⁸.

Unlike 3'-Me-DAB² (inactive in the guinea-pig), DEN which is highly carcinogenic toward the liver of this species also brings about drastic changes in the swelling of liver mitochondria (Figures 2a and 2b). However, the DEN-elicited alterations of mitochondrial swelling response in the guinea-pig are much more complex than the simple monophasic change observed with 3'-Me-DAB in the rat^{3,5}. With DEN in the guinea-pig the patterns elicited by the swelling-inducer agents studied here can be grouped in 2 classes: (A) those showing an early sharp maximum at 2 or 3 weeks followed by a decrease of swelling and, again, a subsequent appreciable rise terminating at 8–10 weeks (Figure 2a); and (B) those

showing no change of swelling, or a gradual very small increase up to 11–13 weeks, at which time a marked decrease of swelling begins. While the exact biochemical significance of the 2 types of swelling responses is not understood at the present time, the changes (observed with inducers of class A) terminating at 8–10 weeks and the changes (observed with inducers of class B) beginning at 11–13 weeks, appear to mark the conclusion and onset, respectively, of 2 consecutive processes of mitochondrial alterations both required to bring about the neoplastic state. In fact, the time of transition between the 2 processes – at 8–10 weeks (shaded region in Figure 2b) – exactly coincides with the minimum time of DEN administration necessary to induce liver tumors in the guinea-pig (Figure 1).

Résumé. La corrélation préalablement établie entre l'incidence de tumeurs hépatiques induits par le 3'-méthyl-4-diméthylaminoazobenzène et le gonflement de mitochondries dans le rat a été étendue à la cancérogenèse induite par la diéthylnitrosamine dans le cobaye.

J. C. ARCOS, MARY F. ARGUS
and JOYCE B. MATHISON

*Seamen's Memorial Research Laboratory,
U.S. Public Health Service Hospital,
New Orleans (Louisiana 70118, USA),
and Department of Medicine (Biochemistry),
Tulane University School of Medicine,
New Orleans (Louisiana 70112, USA), 9 October 1968.*

Über die Chemodifferenzierung der Stammganglien der Ratte

Die Stammganglien sind ontogenetisch verschiedener Herkunft. Claustrum, Striatum und Nucleus amygdalae entwickeln sich aus der Anlage des Telencephalon, die Nuclei subthalamicus und endopeduncularis aus der des Diencephalon. Über die Abstammung des Pallidum bestehen verschiedene Ansichten. Für das menschliche Gehirn vertreten GRÜNTAL^{1,2} die Meinung, das Pallidum gehöre entwicklungsgeschichtlich zum Telencephalon, SPATZ³, RICHTER⁴ u. a. zum Diencephalon. Für das tierische Gehirn besteht eine vergleichbare Diskussion⁴. Unsere Untersuchung greift diese Fragestellung für die Ratte auf, wobei ausser färberisch-lichtmikroskopischen vor allem fermenthistochemische Methoden verwendet werden. Ferner soll geprüft werden, ob ähnlich wie bei der Morphodifferenzierung die Chemodifferenzierung der genannten Strukturen in einer bestimmten Richtung fortschreiten und in welcher Entwicklungsperiode die Stammganglien ihre endgültige Ausgestaltung erfahren. Untersucht wurden 108 Ratten zwischen dem 18. Embryonaltag und dem 45. Lebenstag sowie 11 erwachsene Tiere.

Saure Phosphatase, Thiaminpyrophosphatase, Monoaminooxidase, unspezifische Esterase, Cholinesterase, Bernsteinsäuredehydrogenase, Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase und NADH zeigen in den diencephalen Strukturen etwa um den 20. Embryonaltag eine erste starke Aktivitätszunahme. Eine vergleichbare Steigerung erfolgt in den telencephalen Teilen der Stammganglien erst 2–3 Tage später. Ähnliche zeit-

liche Unterschiede bestehen auch hinsichtlich der Morphodifferenzierung. Stets verhält sich das Pallidum wie ein diencephaler Gehirnabschnitt. – Saure Phosphatase und Thiaminpyrophosphatase nehmen unter den genannten Fermenten eine Sonderstellung ein. Ihre Aktivität, die ausschliesslich an das Zytoplasma der Nervenzellen gebunden ist, bleibt auch bei fortschreitender Entwicklung in den diencephalen Arealen höher als in den telencephalen. Auch diesbezüglich erweist sich das Pallidum als diencephales Areal: einschliesslich der erwachsenen Tiere ist die Aktivität für saure Phosphatase und Thiaminpyrophosphatase im Pallidum höher als in Claustrum, Striatum und Nucleus amygdalae. Bei den anderen Fermenten (unspezifische Esterase, Cholinesterase, Succinodihydrogenase, Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase, NADH) gleichen sich die Aktivitäten in den di- und telencephalen Strukturen zwischen dem 3. und 10. Lebenstag einander an, wenn auch für die verschiedenen Fermente zu unterschiedlicher Zeit. Nach dem 10. Lebenstag steigt die Aktivität dieser Fermente

¹ E. GRÜNTAL, Schweiz. med. Wschr. 71, 498 (1941).

² E. GRÜNTAL, in *Beiträge zur Entwicklungsgeschichte und normalen Anatomie des Gehirns* (Ed. K. FEREMUTSCH und E. GRÜNTAL; Karger, Basel 1952).

³ H. SPATZ, Anat. Anz. 60, 54 (1925).

⁴ E. RICHTER, Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiat. 108 (1965).

in den telencephalen Strukturen über die der dienzephalen an. – Ein weiterer Unterschied zwischen den Stammganglien besteht darin, dass in den dienzephalen Nuclei subthalamicus und endopeduncularis die Fermentreaktionen mit dem Auftreten der Morphodifferenzierung positiv werden, wogegen in den telencephalen Kerngebieten die Chemodifferenzierung erst kurze Zeit nach Anlage der Gebiete beginnt. Dadurch ist hier das Fortschreiten der Differenzierung von frontolateral nach kaudomedial besonders gut zu verfolgen. In den dienzephalen Teilen der Stammganglien ist die Entwicklung von kaudomedial nach frontolateral gerichtet. Auch in diesem Zusammenhang erweist sich das Pallidum als dienzephaler Teil. – Besondere Bedeutung hat die Entwicklung um den 10. Lebenstag. Zu dieser Zeit beginnen sich die bleibenden Aktivitätsrelationen zwischen den verschiedenen Arealteilen zu entwickeln, z. B. beim Pallidum zwischen Internum und Externum. Die 2. Lebenswoche dürfte auch in funktioneller Hinsicht für die Entwicklung der Stammganglien bedeutungsvoll sein, da etwa ab 10. Lebenstag eine Koordination der extrapyramidal gesteuerten Bewegungen beobachtet wird⁵.

Summary. In foetal rat stem ganglia originating from the diencephalon, chemodifferentiation and morphogenesis take place earlier than in those from the telencephalon. Between 3 and 10 days postnatally, enzyme activities of all regions largely level up; later, the structures from the telencephalon show higher activities. Exceptions are acid phosphatase and thiamine pyrophosphatase, whose activities are higher in the stem ganglia from the diencephalon than in those from the telencephalon. The globus pallidus behaves in every respect like the structures from the diencephalon.

T. H. SCHIEBLER und TH. WIKSTRÖM

*Anatomisches Institut der Universität,
87 Würzburg (Deutschland), 18. November 1968.*

⁵ Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Melanocyte Precursor Cells in the Hair Follicle Germ During the Dormant Stage (Telogen)

The melanocytes responsible for hair pigmentation have long been characterized as being visible in the hair bulb at a certain stage of the hair cycle, namely Anagen III–IV, when they begin actively producing melanin granules. The origin of this new generation of melanocytes, which arises periodically in adult mammalian skin, has been in question because neither typical melanocytes nor recognizable precursor cells have been observed in the dormant stage (telogen)¹ of untreated follicles.

Observations of the hair follicle during telogen and early anagen have been confined either to thick paraffin

sections viewed with the light microscope, or thin sections, highly enlarged, viewed with electron microscope. In the first case the technique is not sufficiently refined to diagnose certain cell types. In the second case, 2 problems arise: (1) The high degree of magnification with the consequent limitation of the field obscures the

¹ T. B. FITZPATRICK, M. MIYAMOTO and K. ISHIKAWA, in *Advances in Biology of Skin. VIII. The Pigmentary System* (Ed. W. MONTAGNA and F. HU; Pergamon Press, New York 1966), p. 28.