

(Aus dem Histologischen Laboratorium der staatlichen Universität Kasan, RSFSR.
Direktor: Prof. A. N. Mislawsky.)

Experimentell-morphologische Studie über die Veränderungen im Hirnanhang bei Avitaminose B.

Von

Dr. S. A. Satwornitzkaja und Dr. W. S. Simnitzky.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1927.)

Wenn dem Zustand einiger endokriner Drüsen bei Avitaminose B (wie etwa dem der Hoden, Nebennieren und Schilddrüsen) seitens einer ganzen Forscherreihe Beachtung in nicht geringem Maße geschenkt worden ist, so läßt sich das gleiche bezüglich der Morphologie der Veränderungen, wie sie bei dieser Erkrankung im Hirnanhang erfolgen, nicht behaupten.

Hierüber sind die Angaben überaus spärlich und unvollständig, ja, mitunter sogar einander widersprechend. So verzeichneten *Funk* und *Douglas*¹⁷ (1914) bei Tauben nach Entziehung des Faktors B stark ausgeprägte Atrophie und Erscheinungen von Degeneration im Parenchym der Hypophyse zugleich mit Abnahme der Zahl ihrer Zellen.

*McCarrison*²⁶ (1919) fand bei seinen B-Avitaminoseversuchen an Tauben und Affen unbedeutende Gewichtszunahme der Hirnanhänge der Versuchstiere. Die Erklärung dafür erblickt er in einer gesteigerten Blutstauung im Organ. Was aber die mikroskopischen Veränderungen der Drüse anbelange, so erscheine als deren wichtigster Zug eine mäßige Entzündung.

Histologisch trete das in einer Erweiterung der Blutgefäße sowie im Erscheinen von hämorrhagischen Infiltrationsbezirken im Drüsenparenchym zutage. Allein über die cytologischen Veränderungen in den Hypophysen der des Faktors B beraubten Tiere sind die Angaben *McCarrisons*²⁶ überaus spärlich.

Die Zellkerne der Hirnanhänge sollen fast gar keine Veränderungen erfahren, Karyolysen und Karyorrhexis sehr selten sein, und das einzige, was er hervorhebt, ist die Zunahme der Kernzahl der Versuchsdrüsen innerhalb des Gesichtsfeldes, wie sie im Vergleich zur Kontrolle bei gleicher Schnittdicke und gleicher mikroskopischer Vergrößerung zu beobachten sei. Hierbei betont er, daß er Teilungsfiguren nicht wahrgenommen habe.

Ferner gibt der Autor an, daß in den Taubendrüsen eine Verminderung des Kolloidtropfengehaltes in den Zellsträngen vor sich gehe.

Den Zustand des Hinterlappens der Hypophysen bei Avitaminose B hat *McCarrison*²⁶ nicht untersucht.

*Ogata, Kawakita, Oka und Kagoshima*³² (1921) verzeichnen gleichfalls Vergrößerung der Hypophysen bei der Geflügelreiskrankheit (Tauben und Hühner), finden jedoch, daß solche Größenzunahme des Organes nicht durch Blutstauung in letzterem bedingt sein kann. Diesen Forschern zufolge liege die Ursache der genannten Erscheinung in einer Zunahme des Kolloides in den Zellsträngen sowie in dem im Protoplasma der Drüsenzellen erfolgenden Auftreten einer neuen intracellulären Kolloidsubstanz in Gestalt verschieden großer Tropfen. Allein genau zu bestimmen, in welchen Zellen dieses Kolloid erscheint, vermochten die genannten Forscher nicht, ebenso wie sie keine bestimmte Aussage darüber geben können, ob die Zunahme des extra- und intracellulären Kolloids einen Hinweis auf Sekretstauung in der Drüse bilde oder eine pathologische Äußerung von erhöhter Funktion ihrer Zellen sei. Wir bemerken, daß sie quantitative Veränderungen im Zellbestand des Organes nicht gefunden haben.

Weiter haben wir Angaben über Gewichtszunahme der Hypophyse bei Avitaminose B in den Untersuchungen von *Portier*³⁵, *v. Driel*¹¹, *Bierry*, *Portier* und *Randois*⁶ und ebenfalls von *Plaut*³⁴.

Auf die gleiche Erscheinung wiesen *Nagayo*²⁸ und *Katsunuma*²⁹ bei Beriberi hin, wobei der letztere in einem Fall Lymphocyten und Plasmazellen im Mittellappen der Hypophyse sowie Blutstauung fand, die im Vorderlappen stärker ausgeprägt war als im Hinterlappen.

In jüngster Zeit verzeichnet *Kihn*²¹ bei Nagern im Beginn der Avitaminose eine gleichmäßige Verödung des Epithels, das gleichsam ausgelaugt wird und an Färbbarkeit verliert. In weit vorgesetzten Avitaminosefällen erfolgt partieller Ersatz des Defektes durch Bindegewebe.

Im Hinterlappen gehen teilweise fortschreitende Umwandlungen der dort vorhandenen Giateile vor sich, die in einer Dehnung der Fortsätze der letzteren zu langen dünnen Fäden zum Ausdruck kommen.

Aus allem Dargelegten ersieht man, daß uns genaue und klare Angaben über die morphologischen Veränderungen der uns angehenden Drüse bei Avitaminose B, geschweige denn über den funktionellen Zustand ihrer Zellelemente, bisher fehlen.

Tatsächlich ist in den Arbeiten von *Funk* und *Douglas*¹⁷, ebenso von *McCarrison*²⁶ von atrophischen, degenerativen und entzündlichen Veränderungen die Rede. Darüber schreibt in letzter Zeit auch *Kihn*²¹.

*McCarrison*²⁶ fand Verringerung des Kolloidgehaltes in den Hypophysen B-avitaminosekranker Tiere.

Dagegen fanden *Ogata, Kawakita, Oka und Kagoshima*³² weder entzündliche noch atrophische noch degenerative Veränderungen in dem in Rede stehenden Organ und weisen auf eine Kolloidzunahme in der Drüse bei der genannten Erkrankung hin, reden sogar vom Auftreten einer neuen Art Kolloidsubstanz — eines Kolloides im Innern der Zellen.

Andere Forscher endlich handeln auf Grund von Gewichtsbefunden von einer Hypertrophie der Hiranhänge bei der Avitaminose (*Portier*³⁵, *v. Driel*¹¹, *Bierry*, *Portier* und *Randois*⁵, *Plaut*³⁴).

Daher nimmt es uns nicht wunder, daß wir auch in den großen maßgebenden Monographien (z. B. von *K. Funk*¹⁶ und *R. Berg*⁵²) diametral entgegengesetzte Angaben über den Zustand der Hypophysen von des Faktors B beraubten Tieren finden.

So spricht *R. Berg*⁵² von Hypertrophie der Hirnanhänge, *K. Funk*¹⁸ aber von degenerativen und atrophischen Veränderungen in ihnen.

Sehr wenig ist auch in dem jüngst erschienenen Sammelband von *Stepp* und *György*⁴⁶ über den Zustand der Hypophyse gesagt.

Das Widersprechende der Angaben und ihre Unzulänglichkeit hat uns nun bewogen, mit den Ergebnissen unserer Befunde bezüglich des morphologischen Zustandes der Hypophyse bei Avitaminose B an die Öffentlichkeit zu treten.

In der Tat dürfte die Klärung derart wichtiger und interessanter Fragen notwendig sein, wie: Haben wir es bei jener Erkrankung mit einem Steigen oder Sinken der Tätigkeit der Drüsenelemente des Hirnanhangs zu tun? Verlaufen diese Prozesse normal oder werden sie von Entzündungs-, Degenerations-, Atrophieerscheinungen überlagert? Und schließlich: Worin äußern sie sich cytologisch?

Eigene Beobachtungen.

a) Versuchsmaterial und Technik.

Zu Versuchstieren bedienten wir uns gewöhnlicher geschlechtsreifer grauer Tauben (Männchen) sowie weißer Ratten im Alter von 1 Jahr und junger, $1\frac{1}{2}$ Monate alter Ratten (Männchen). Wir wollen uns bei der Methode zur Erzielung des Avitaminosezustandes nicht weiter aufhalten (sie ist dargelegt in unseren früheren Untersuchungen — *Simnitzky*⁴³, *Lasowsky* und *Simnitzky*²³, *Satwornitzkaja* und *Simnitzky*³⁹), sondern bloß bemerken, daß wir insgesamt über 35 Versuchstauben, 15 normale und 25 Versuchsratten nebst der entsprechenden Anzahl von Kontrolltieren gleichen Geschlechts und Wurfs verfügten. Sowohl Tauben wie Ratten wurden in verschiedenen Intervallen getötet, um den Vorgang der Veränderungen in den Hirnanhängen zeitlich zu gliedern. Die Hypophysen wurden zusammen mit dem Gehirn aus der Sella turcica herausgehoben, in Zenker-Formol mit Zusatz von Essigsäure nach *Mislawsky* (ZFE), nach *Champy* (Ch) sowie in 10 proz. Formalin fixiert und nach *Kolatschew* behandelt. Darauf wurden die Drüsen nach Alkoholhärtung in üblichem Verfahren in Paraffin eingebettet, die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, Azur-Eosin, Wasserblau-Eosin, nach *Wright* und der *Heidenhainschen* Modifikation des *Mallory*-Verfahrens (Azanfärbung), nach *Mallory* sowie mit Säurefuchsin nach *Kull* gefärbt und nach der Urannitratmethode auf das Golgibinnennetz behandelt. Die in 10 proz. Formalin fixierten Drüsen wurden mittels Gefriermikrotom geschnitten und mit Sudan III und Hämatein-nachfärbung nach *Ehrlich-Mann* gefärbt.

b) Die Tauben.

Der normale Bau des Vorderlappens ist folgender: Er wird bei den Tauben von Epithelzellenansammlungen in Gestalt anastomosierender Stränge gebildet, die durch feine Bindegewebsfaserchen voneinander getrennt sind. Zwischen den einzelnen Strängen liegt ein gut ausgebildetes Capillarnetz. Mittels entsprechender Färbungen können wir im Epithel des Vorderlappens je nach dem verschiedenen Verhalten gegen die Farbstoffe 3 Arten von Zellen unterscheiden, und zwar: Eosinophile, Basophile und Hauptzellen. Wir bemerken jedoch, daß die Differenzierung dieser Elemente in den Taubenhypophysen nicht so deutlich und scharf ist wie in denen der Säuger. Die Eosinophilen lagern vorzugsweise im hinteren Abschnitt und zu seitens des Vorderlappens, die Basophilen im vorderen Abschnitt

und unten, während die Hauptzellen keine streng lokalisierte Anordnung zeigen. Alle diese Zellen unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Säugetierhypophyse.

Zwischen Hauptzellen und Eosinophilen wie Basophilen gibt es Übergangsformen.

Im Zentrum einiger Stränge lassen sich zwischen den Zellen der letzteren liegende, verschieden große Tröpfchen und Tropfen Kolloidsubstanz wahrnehmen, die bei Azanfärbung nach *Heidenhain* ein starkes Blau, bei Färbung mit Wasserblau-Eosin ein ebensolches Violett-Rot und mit Eisenhämatoxylin ein tiefes Schwarz annehmen. Mitunter erreichen diese Tropfen eine stattliche Größe und dann sind sie vom Strangeepithel ringförmig umgeben, ähnlich einem Follikel in der Schilddrüse. Stellenweise erscheint solch ein großer Tropfen gleichsam als Konglomerat einer Anzahl kleiner Tröpfchen und aus diesen zusammengesetzt. Einige Basophile in den normalen Taubenhypophysen sind vakuolisiert.

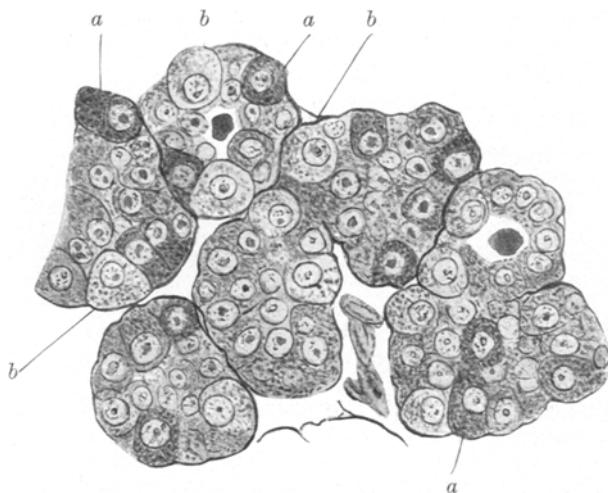


Abb. 1. Hypophyse einer normalen Taube. Fixierung: ZFE. Azanfärbung. *a* = normale Eosinophile; *b* = normale Basophile. Reichert, Ok. 4, Homog. Imm. $1/10$. Tubus 170 mm.

In ihrem Zellleib (Fixation ZFE) finden wir kleine Vakuolen in einer Anzahl von 1—2—3, die sich selten zu einer größeren Vakuole verschmelzen.

Diese Vakuolen scheinen leer oder mit einer lockeren netzartigen Masse angefüllt zu sein und nur an ihren Rändern finden sich kleine Körnchen in Form einer Punktierlinie. Stellenweise liegen soleche Körnchen in vereinzelten Klümpchen auch im Vakuoleninneren.

Diese Klümpchen nehmen bei Azanfärbung eine tiefrote, mit Wasserblau-Eosin eine hellrote Färbung an. Jedoch bei anderen Fixationen (*Champy*, Uran-nitratmethode, *Kolatschew*) sehen wir, daß der Inhalt dieser Vakuolen als homogene Tropfenmasse aus offenbar Eiweißcharakter tragender Kolloidsubstanz erscheint. Diese Tropfen lassen sich weder mit Osmiumsäure noch mit Sudan III färben.

So dürften diese Vakuolen mit ihren Klümpchen und Körnchen nichts anderes sein als das Ergebnis ungleichmäßiger Gerinnung der Kolloidsubstanz mit anscheinend hoher Dispersität, entstanden unter dem Einfluß der Fixierung, die ein Kolloidtröpfchen ins Gel ausfällt (Körner und Klümpchen), infolgedessen an Stelle desselben eine Vakuole mit der geschilderten Körnung sich einstellt.

Ein für allemal wollen wir hier vorausschicken, daß wir da, wo im weiteren von Vakuolisierung und Vakuolen in den Zellen des Vorderlappens die Rede ist, den Vorgang des Auftretens von Tropfen im Protoplasma der letzteren, die unter dem Einfluß der von uns am meisten verwandten Fixierungen (ZFE) die Gestalt von Vakuolen angenommen haben, meinen.

Die Größe solcher vakuolisierten Basophilen übertrifft in der Norm die der nebenan liegenden nichtvakuolisierten basophilen Gebilde um ein wenig, und einige derselben färben sich etwas blasser als die letzteren. Ihre Kerne sind etwas größer, bläschenförmig und chromatinarm. Jedoch ist zu betonen, daß solche Basophile mit Vakuolen bzw. Tröpfchen im Protoplasma in den Hypophysen normaler Tauben wenig vorkommen (am meisten noch im Frühjahr).

Der Hinterlappen der Hypophyse wird bei den Tauben bekanntlich von Bindegewebe, gemischt mit Neuroglia, gebildet, dabei überwiegen diese erheblich.

In den Verflechtungen der Gliazellfortsätze liegt hier eine besondere Substanz in Gestalt von Tropfen mannigfacher Größe, die bei Azanfärbung *Heidenhain* hellblau erscheinen, während Eisenhämatoxylin sie schwarz und Eosin rosa färbt.

Diese Tropfen dürfen nun das sein, was man mit Kolloid des Hinterlappens der Hypophyse bezeichnet hat.

Der Gehalt an letzterem in der normalen Taubenhypophyse ist zwar einigen Schwankungen unterworfen, trotzdem aber sehr reich, und auf den Präparaten des normalen Hinterlappens erblicken wir eine beträchtliche Menge von Kolloidtropfen und -tröpfchen mannigfacher Größe.

Die Veränderungen in den Drüsen deravitaminosekranken Tauben seien an der Hand der am meisten charakteristischen Versuche geschildert. Jedoch müssen wir hier die Vorbemerkung machen, daß diese Versuche lediglich einzelne Staffeln des Gesamtorganges darstellen und wir manchmal in einer Taubendrüse mit längerer Versuchsdauer die gleichen Veränderungen hatten wie bei kürzerer Dauer und umgekehrt.

Zuvörderst fassen wir die freie Fütterung ins Auge und beginnen mit der Darlegung des Protokolls eines 15 tägigen Versuches, da die Hypophysen der Tauben, die im Verlauf von 10 Tagen auf polierten Reis angewiesen gewesen sind, in ihrem Bau den Drüsen der Vergleichsvögel gewöhnlich völlig entsprechen oder sich nur wenig von ihnen unterscheiden.

Versuch Nr. 16. 15. Tag der freien Fütterung mit poliertem Reis. Taube, Männchen, wiegt 281 g, getötet 27. V. Anfangsgewicht am 12. V. 323 g.

Das erste, was an der Drüse des vorliegenden Versuches auffällt, ist die Zunahme der vakuolisierten Zellen an Zahl. In zahlreichen Strängen sehen wir in den sie bildenden Zellen (vorerst freilich nur vereinzelt in jedem der Stränge auftretend) kleine Vakuolen im Protoplasma erscheinen. Im Bau unterscheiden sich diese Vakuolen nicht von den oben beschriebenen Vakuolen in der normalen Drüse. In einigen vorerst noch wenigen Zellen verschmelzen sich diese Vakuolen und bilden eine große Vakuole, die den Kern zur Peripherie der Zelle abdrängt. Zuweilen liegt in den Basophilen zwischen dem Kern einer solchen grob vakuolisierten Zelleinheit (Fixation ZFE) und der Vakuole eine tiefer gefärbte Zone, die ihrer Lage nach dem Binnennetz entspricht. Bei Behandlung der Drüsenträger mit der entsprechenden Vakuolisierung (nach *Kolatschek*, Urannitratmethode) kann man sich an dieser unschwer davon überzeugen, wie das Golgi-Binnennetz zusammen mit dem Kern durch ein wachsendes Kolloidsubstanztröpfchen zur Peripherie der Zelle verdrängt wird, zwischen dieser und dem Kern zu liegen kommt und in dem Maße als der Tropfen wächst, zusammengepreßt wird, wobei sein Maschenwerk im unteren Teil immer größer wird.

Schließlich wandelt sich das Binnennetz in mehreren Zellen mit großen Vakuolen in ein kompaktes Klümpchen und der Kern wird pyknotisch. Die Kerne sind in den vakuolisierten Zellen größer, bläschenartig und arm an Chromatinsubstanz, ihre Zelleiber aber etwas größer als die der benachbarten unverändert gebliebenen Zellen.

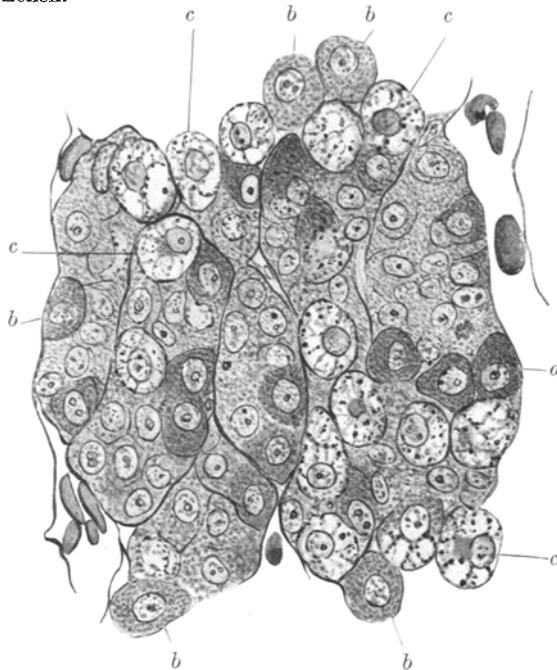


Abb. 2. Hypophyse einer Avitaminosetaube am 15. Tage. Versuch Nr. 16. Fixierung: ZFE. Azanfärbung. a = Eosinophile; b = Basophile; c = feinvakuolisierte Basophile. Reichert: Ok. 4, Homog. Imm. $1/12$. Tubus 170 mm.



Abb. 3. Verschiedene Stadien der Vakuolenbildung in den Basophilen bei Avitaminose B der Tauben. Fixierung: ZFE. Azanfärbung nach *M. Heidenhain*. Reichert, Comp. Ok. 18. Homog. Imm. 18 a +. Tubus 160 mm.

In den Zellen mit mehreren Vakuolen pressen diese hier und da den Kern zusammen und geben ihm dadurch eine unregelmäßig vieleckige Form.

Wir müssen jedoch betonen, daß in diesem Versuch Mengenzunahme hauptsächlich der feinvakuolisierten Gebilde vorliegt, während die grobvakuolisierten Zellen vorerst nur vereinzelt auftreten.

Die Mehrzahl der veränderten Bestandteile des Hirnanhangs bilden in diesem Versuche Basophile und Übergangsformen und nur stellenweise erfahren auch die

Eosinophilen einen vom soeben geschilderten etwas verschiedenen Vakuolisationsprozeß. Gerade bei den Eosinophilen sehen wir im Protoplasma (Fixierung *Champy*) eine Reihe kleiner runder, dem Anschein nach leerer Vakuolen, die am Rande keine so deutlich ausgeprägte Körnung wie in den basophilen Zellen zeigen. Der Inhalt dieser Vakuolen besteht keinesfalls aus Fetten (mit Osmiumsäure und Sudan III nicht färbbar) und ließ sich zugleich in keinem der von uns verwandten

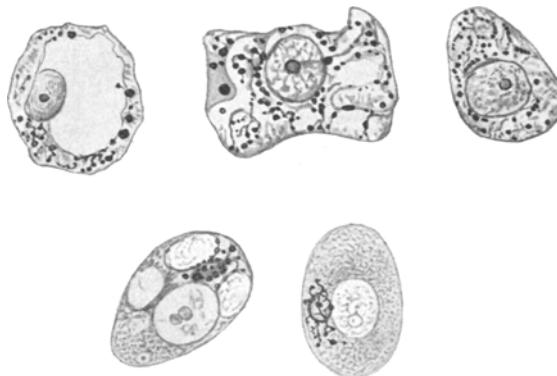


Abb. 4. Binnennetz (Fixierung nach *Kolatschew*) und Chordariom (Fixierung *Champy*, Färbung nach *Kuha*) in normaler (links) und bei Avitaminose B vakuolisierten (rechts) Basophilen der Tauben. Reichert, Comp. Ok. 18. Homog. Imm. 18a++. Tubus 160 mm.

Mittel fixieren. Nur hier und da kommen bei den Eosinophilen in einigen wenigen Vakuolen aus geronnenem Inhalt entstandene Klümpchen vor. Zuweilen, jedoch selten bilden diese Vakuolen in den Eosinophilen, indem sie sich verschmelzen, eine größere Vakuole, die die Zellkerne zum Rande drängt.

Endlich haben wir noch eine Abnahme des Kolloids innerhalb der Drüsenträne zu verzeichnen, was aber den Hinterlappen der Drüse anbelangt, so enthält er in diesem Versuch im Vergleich mit der Norm bedeutend weniger Kolloid und vorwiegend in Gestalt kleiner Tröpfchen.

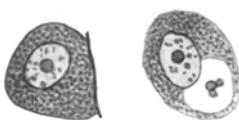


Abb. 5. Durch Avitaminose B veränderter (rechts) und normaler (links) Eosinophil einer Taube. Fixierung: ZFE. Azanfärbung. Reichert, Comp. Ok. 18. Homog. Imm. 18a++. Tubus 160 mm.

noch geringer geworden, was sich auch bezüglich des Hinterlappens sagen läßt.

Versuch Nr. 30. Dauer 25 Tage. Männliche Taube im Gewicht von 231 g, getötet 30. V. Anfangsgewicht 327 g.

Die Hypophyse dieses Versuches kennzeichnet sich durch den außerordentlich starken Vakuolisationsprozeß in den Teilen ihres Vorderlappens, so daß auf den Präparaten des letzteren bereits bei schwacher Vergrößerung eine Masse großer, heller, wabiger Zellen, die der Drüse ein eigenartiges, von der Norm verschiedenes Aussehen verleihen, sichtbar wird.

Tatsächlich ist eine beträchtliche Anzahl der Zellen in den Strängen solchem Vorgang der Protoplasmavakuolisierung anheimgefallen und in ihnen überwiegen die einzelstehenden großen Vakuolen, während feinvakuolierte Zellen in diesem Versuch bedeutend seltener vorkommen. In vielen Läppchen sind die meisten der sie bildenden Zellen vakuolisiert.

Da die großen Vakuolen einen großen Teil des Zelleibes einnehmen und lediglich von einem schmalen Protoplasmagürtel umgeben sind, so ist es bei den meisten von ihnen sehr schwierig zu bestimmen, zu welchen der 3 den Vorderlappen bildenden Teile diese Zellen zu stellen sind.

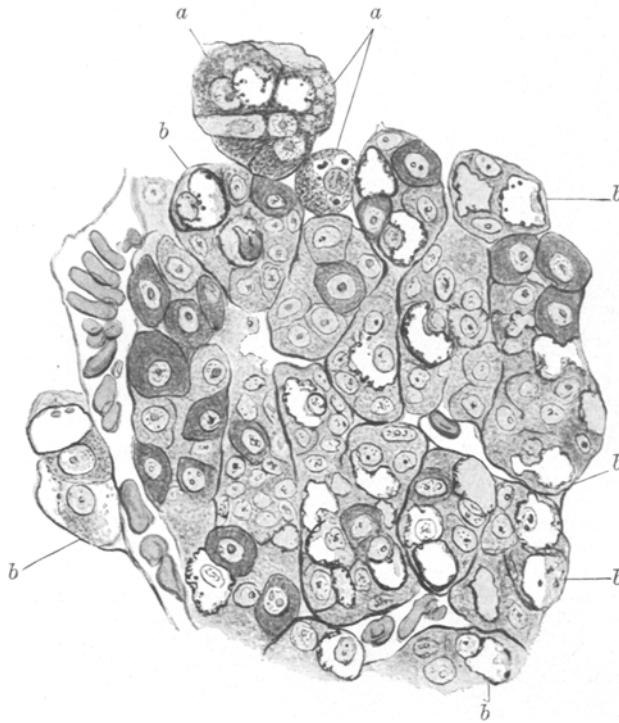


Abb. 6. Hypophyse einer Avitaminosetaube am 25. Tage. Versuch Nr. 90. Fixierung: ZFE. Azanfärbung. *a* = veränderte Eosinophile; *b* = grobvakuolisierte Basophile. Reichert, Ok. 4. Homog. Imm. $1/12$. Tubus 170 mm.

Immerhin aber läßt sich einigermaßen erkennen, daß diese veränderten Gebilde Basophile vorstellen. Was die Eosinophilen anlangt, so ist die Zahl der veränderten eosinophilen Zellen noch gewachsen und in vielen derselben gibt es im Protoplasma neben einer Reihe kleiner Vakuolen bereits solche von beträchtlicher Größe.

In einigen vorerst noch wenigen basophilen wie eosinophilen grobvakuolisierten Gebilden zeigen die durch den wachsenden Tropfen zum Zellrande gedrängten und zusammengepreßten Kerne verschiedene Stadien der Pyknose.

Was das intercellulare Kolloid betrifft, so ist der Gehalt desselben in der Drüse im Vergleich zur Norm ein sehr spärlicher. Nur stellenweise haben wir innerhalb vereinzelter Stränge — und solcher Stränge gibt es sehr wenige —

Kolloidtröpfchen vor uns, die zudem an Größe erheblich geringer sind als in den Drüsen der Vergleichsvögel.

Der Kolloidgehalt im Hinterlappen ist etwas größer als im vorhergehenden Versuch.

Versuch Nr. 10. Freie Fütterung. Versuchsdauer 30 Tage. Taube getötet 11. V. mit Opisthotonuserscheinungen. Anfangsgewicht 332 g, Endgewicht 225 g.

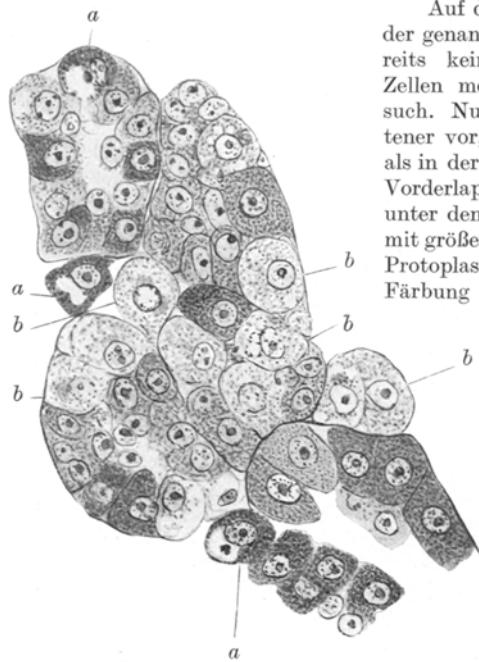


Abb. 7. Hypophyse einer Avitaminosetaube am 30. Tage. Versuch Nr. 10. Fixierung: ZFE. Azanfärbung. a = vakuolierte Eosinophile; b = Übergangszellformen zwischen vakuolierten Basophilen und normalen Zelltypus. Reichert, Ok. 4. Homog. Imm. $1/12$. Tabus 170 mm.

Auf den Präparaten der Hypophyse mit der genannten Versuchsdauer finden wir bereits keine solche Menge vakuolisierte Zellen mehr wie im vorhergehenden Versuch. Nunmehr kommen sie bedeutend seltener vor, obwohl immerhin etwas häufiger als in der Norm. Statt dessen sehen wir im Vorderlappen des Hirnanhangs am 30. Tage unter den normalgebauten Zellen eine Reihe mit größeren Ausmaßen mit hellem lockeren Protoplasma, in dem eine Körnung von blasser Färbung zerstreut liegt.

In diesen vereinzelt vorhandenen Zellen zeigen die Kerne sämtliche Stadien der Pyknose.

Man kann sich unschwer davon überzeugen, daß diese Zellen Abkömmlinge von vakuolierten Zellen, ihr Endstadium vorstellen, da sich zwischen ihnen und den letzteren sämtliche Übergangsformen auffinden lassen. Gerade diese Zellen bilden die letzte Entwicklungsstufe des Vakuoleninhalts bzw. der Tröpfchen nach der Ausscheidung aus dem Zelleib und erscheinen als Übergang zum ruhenden Zelltypus.

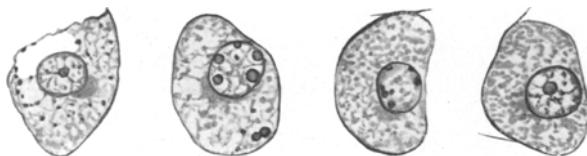


Abb. 8. Übergangszellformen zwischen vakuolierten Basophilen und dem normalen Zelltypus aus der Hypophyse der Versuchstaube Nr. 10. Fixierung: ZFE. Azanfärbung. Reichert, Comp. Ok. 18. Homog. Imm. 18a++. Tabus 160 mm.

Wir bemerken, daß wir sie in Gestalt vereinzelter Exemplare auch in Versuch Nr. 30 beobachtet haben.

Das intercellulare Kolloid fehlt im Vorderlappen fast vollständig und kommt nur hier und da in Gestalt äußerst kleiner vereinzelter Tröpfchen vor, was aber den Hinterlappen betrifft, so unterscheidet sich hier der Kolloidgehalt von dem des vorhergehenden Versuches nur wenig.

Versuch Nr. 22. Zwangsfütterung. 16. Tag der Avitaminose. Taube, Männchen, wiegt 245 g, getötet unter stärksten Opisthotonuserscheinungen 19. VI. Anfangsgewicht 350 g.

Die Drüse dieser Taube zeigt trotz der geringen Versuchsdauer das gleiche histologische Bild wie Versuch Nr. 30. Wir sehen hier in denselben Gebilden den gleich starken Vorgang der Protoplasmavakuolisierung und das gleiche Überwiegen vereinzelt stehender großer Vakuolen in den meisten der veränderten Zellen. Den einzigen Unterschied gegenüber dem genannten Versuch bildet hier der im Vergleich zur Norm reichliche Gehalt an intercellularem Kolloid im Hirnanhang, das in Gestalt von Tröpfchen und Tropfen mannigfacher Größe, die oft sehr stattliche Ausmaße erreicht, zu sehen ist. Im Hinterlappen ist die Kolloidmenge sehr groß.

c) *Die Ratten.*

Wir sehen hier von einer histologischen Beschreibung der Befunde nach den einzelnen Niederschriften über den Gehirnanhang der erwachsenen und jungen Avitaminoseratten ab und geben bloß eine zusammenfassende Schilderung der Veränderungen, wie sie beim genannten Zustand eintreten.

Ebenso wollen wir uns nicht beim normalen Bau der Rattenhypophyse aufhalten, da die Interessenten das Nötige bei *Kojima*⁸ finden können.

Das erste, was wir bezüglich der Versuchsrattendrüsen hervorzuheben haben, ist, daß bei ihnen im Gegensatz zu den Tauben im Vorderlappen fast gar keine qualitativen cytologischen Veränderungen wahrzunehmen sind und hier lediglich von einer Störung der Mengenwechselbeziehungen in den diesen Lappen bildenden Teilen die Rede sein kann.

In der Tat finden wir bei der B-Avitaminose der Ratten keinen derart grellen und starken Vakuolisierungsvorgang in den Struktureinheiten der Hypophyse, wie wir ihn an den Tauben beobachtet haben. Das einzige, was wir zu verzeichnen hätten, wäre, daß in den Drüsen der Versuchsratten und -rattenjungen, zumal in der Anfangs- und der mittleren Periode der Erkrankung, vakuolisierte Basophile etwas häufiger anzutreffen sind als bei den Vergleichstieren.

Dagegen beobachteten wir in den Hypophysen der des Faktors B beraubten Ratten in dem Maße, als sich die Vitaminmangelerscheinungen entwickelten, ein unbestreitbares Steigen der Zahl der basophilen Zellen sowie das Auftreten von Übergangsformen zwischen ihnen und den Hauptzellen.

Was die Eosinophilen betrifft, so schien in den späten Versuchsterminen (6—8 Monate) eine zahlenmäßige Verminderung desselben stattgefunden zu haben.

Freilich ist es mangels objektiver Methoden zur Zählung der die Drüse bildenden Teile überaus gewagt, über die Abnahme der

Eosinophilen mit der gleichen Sicherheit wie über die Zunahme der Basophilen zu urteilen.

In der Tat kann in Anbetracht der Zunahme der Drüsenmasse die Mengenabnahme der Eosinophilen eine nur bedingte sein (siehe die ziffermäßigen Befunde hinsichtlich des Gewichtes des Organs bei den von uns angeführten Verfassern).

Jedoch die Vergleichung einer Reihe Präparate von Versuchs- und Kontrollratten gleichen Geschlechts, Wurfes und Versuchstermins ergibt immerhin bis zu einem gewissen Grade den Eindruck, daß sich die Eosinophilen an Zahl etwas vermindern.

Endlich bemerken wir, daß in den Hypophysen der Versuchstiere die Nekrobirose der Drüsen in dem Maße, als sich die Avitaminose entwickelt, etwas zunimmt, obgleich nicht derart stark, daß von einer beherrschenden spezifischen Rolle dieser Erscheinung im Bilde der Drüsenveränderungen die Rede sein könnte.

Dieser Abnutzungsprozeß der Drüsenzellen verläuft im Organ einfach etwas heftiger als in der Norm und das ist verständlich, da ja das Organ unter Verhältnissen seine Arbeit leistet, wo die Bedingungen des Stoffwechsels eine schroffe Veränderung erfahren haben, wie das bei Avitaminose B der Fall ist.

Fassen wir das über die in den Rattenhypophysen unter dem Einfluß des B-Faktormangels erfolgenden Veränderungen Gesagte kurz zusammen, so können wir sagen, daß hier eine Mengenzunahme der basophilen Elemente nebst Erscheinen von Übergangsformen zwischen ihnen und den Hauptzellen, ferner eine gewisse Mengenzunahme der vakuolisierten Basophilen und anscheinend eine Abnahme der Eosinophilen vor sich geht. Die Vorgänge der Nekrobiose — der Zellabnutzung sind hier etwas stärker ausgeprägt als in der Norm.

Erörterung der erhaltenen Befunde.

So ist denn das erste, was aus unseren Versuchen mit unzweifelhafter Klarheit hervorgeht, daß bei der Avitaminose B die Veränderungen in den Taubenhypophysen etwas andere sind als bei den Ratten.

In der Tat finden wir bei den avitaminosekranken Tauben deutlich und kräftig ausgesprochene Strukturveränderungen in den Zellen der genannten Drüsen — es erscheinen in den Zellen Tröpfchen und Tropfen einer besonderen Substanz, die anscheinend Eiweißcharakter tragen, bzw. Vakuolen, während bei den Ratten vorwiegend nur Mengenveränderungen in den gegenseitigen Beziehungen der ihre Hypophysen bildenden Zellen zu beobachten sind.

Und unwillkürlich entsteht die Frage nach der Gleichheit der Erscheinungen in den Drüsen der des Faktors B beraubten Tauben und Ratten, eine Frage, deren Lösung natürlich voraussetzt, daß man sich

über das Wesen der hierbei in den Hypophysen jener Tiere erfolgenden morphologischen Vorgänge klar geworden sei.

Wie aus den angeführten Protokollen ersichtlich, ist bei den Tauben das Wesentliche der Veränderungen in dem mit der Dauer des Versuches sich steigernden Auftreten von Vakuolen zu suchen, die im Protoplasma der basophilen Hypophysezellen erscheinen und mit einer flüssigen, leicht gerinnbaren Substanz angefüllt sind. Gleichlaufend mit diesem Vakuolisierungsprozeß der Basophile erfahren auch, wenngleich in weniger ausgesprochenem Grade, die Eosinophile die geschilderten Veränderungen. Gewöhnlich erreichten die Veränderungen in den Taubenhypophysen bei den Versuchen mit freier Fütterung ihren Kulminationspunkt am 25. Tage, in den Versuchen mit Zwangsfütterung aber entwickelten sie sich schneller (s. Vers. Nr. 30 und 32).

Dieser Vorgang der Vakuolenbildung stellt keineswegs ein Novum vor, das der normalen Taubendrüse fremd wäre, wie *Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*³² meinen, wenn sie vom Intrazellularkolloid sprechen, sondern er findet sich auch in den Drüsen normaler Vögel (zumal im Frühjahr), wenngleich nur in einzelnen wenigen Zellen.

So findet bei Avitaminose B lediglich Steigerung eines auch in der Norm sich abspielenden Vorganges statt, nämlich der Vakuolenbildung innerhalb der Zellen (Intrazellularkolloid). Daß die Dinge so stehen und daß man es hier nicht mit einer Kolloidverhaltung im Zellinnern, einer Retention desselben, d. h. einer Sekretstauung, zu tun hat, dafür spricht der Umstand, daß wir am Ende des Versuches im Augenblick der höchsten Entfaltung der Avitaminoseerscheinungen eine erhebliche Abnahme der Zahl dieser veränderten Zellen im Vergleich mit den vorhergehenden Versuchsterminen vor uns haben (Vers. Nr. 30 und 10). Dafür mag auch der Umstand sprechen, daß wir in dem Maße, als sich die Vakuolisierung der Elemente des Vorderlappens verstärkt, eine progressiv stets zunehmende Verminderung des Kolloids innerhalb der Drüsenstränge sehen.

Daher läßt sich vermuten, daß der Ausstoßungsvorgang des Kolloids bei der Avitaminose B derart schnell verläuft, daß das Sekret aus dem Organ ausgeschieden wird, ohne sich in den Läppchen abzulagern, vielmehr aus demselben auf irgendeinem Wege entfernt wird.

Endlich haben wir hervorzuheben, daß dieser Vorgang nichts für die Avitaminose B Spezifisches vorstellt, da eine Zunahme solcher bläschenhaltiger Gebilde von einer ganzen Reihe Forscher bei partieller Thyreoidektomie (*Rogowitsch*³⁶, *Stieda*⁴⁵, *Tschassownikow*⁴⁹, *Trautmann*⁴⁸, *Satwornitzkaja*³⁷), Kastration (*Marrossini* und *Luciani*²⁵, *Zacherl*⁵¹, *Biedel*⁵, *Schönberg* und *Sakaguchi*⁴², *Addison*², *Obrossow*³⁰, *Nukarija*⁵³, *Izumi*²⁰, *Satwornitzkaja*³⁸) und Pilocarpinisierung (*Satwornitzkaja*³⁷) beobachtet worden und offenbar als Äußerung der erhöhten Tätigkeit

des Organs anzusprechen ist, wie sich diese unter dem Einfluß der Veränderungen im Gesamtzustand des Organismus, irgendwelcher bestimmter Störungen im Stoffwechsel, die bei allen solchen Zuständen vorliegen, einzustellen pflegt (*Satwornitzkaja*³⁸).

In der Tat haben wir bei der Avitaminose B eine schroff und scharf ausgesprochene Störung des Kohlehydratwechsels, verbunden mit Verminderung der Assimilationsfähigkeit des Organismus für die Kohlehydrate und sehr hohem Niveau derselben im Blut (*Funk* und *Schönborn*¹¹, *Findlay*¹⁴, *Ogata*³¹, *Abderhalden*¹, *Collazo*⁹, *Schinoda*⁴¹, *Alpern* und *Collazo*³, *Palladin* und *Kudrjawzewa*³³).

Ebenso ist auch eine gewisse Herabsetzung der Kohlehydratassimilation bei der partiellen Thyreoidektomie mit obligatorischer Entfernung eines Teiles der Parathyreoideen (d. h. bei der Methodik der zitierten Autoren) (*Falkenberg*¹³, *Hirsch*¹⁹, *Underhill*⁵⁰ und besonders *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*¹²) sowie bei der Kastration (*Stolper*⁴⁷) zu beobachten. Diese Befunde geben uns nun die Möglichkeit, die von uns in den Hypophysen des Faktors B beraubter Tauben erzielten Veränderungen mit den dabei im Organismus auftretenden Störungen des Kohlehydratwechsels in Zusammenhang zu bringen und die Vermutung auszusprechen, daß jene Veränderungen ein Ausdruck der infolge dieser Störungen des Metabolismus sich einstellenden erhöhten Funktion des Organs sind. Eine Bestätigung dafür liefern bis zu einem gewissen Grade die Arbeiten von *Aschner*⁴, *Borchard*⁷, *Lawrence* und *Hewlett*²⁴, *Franchini*¹⁵, *Cushing*¹⁰ und *Miller*²⁷), die davon reden, daß der Hirnanhang in seiner Tätigkeit als Antagonist der Bauchspeicheldrüse erscheine.

Weiter sei hervorgehoben, daß dieser Vorgang der Vakuolenbildung offenbar als Gradmesser für die Schnelligkeit der Funktionssteigerung des Organs, die sich weiterhin ausgleicht, angesehen werden kann, dementsprechend wir bei den Tauben vom 25. Tage der freien Fütterung an die Anzahl der vakuolisierten Gebilde gewöhnlich beträchtlich abnehmen und statt ihrer eine Reihe heller blaßgefärbter Zellen erscheinen sehen, die den Übergang von den verstärkt arbeitenden vakuolisierten Zellen zum gewöhnlichen Zelltyp darstellen.

Eine Bestätigung dafür haben wir auch in den an den Rattendrüsen erzielten Veränderungen.

Die Ratten sind als Omnivoren vom Kohlehydratwechsel weniger abhängig als die Tauben (Granivoren) und daher verläuft bei ihnen die Avitaminose B in einem bedeutend längeren Zeitraum und entwickelt sich milder als bei den Tauben.

Daher hatten wir in den Rattendrüsen keinerlei Erscheinungen von akuter Steigerung der Funktion des Organes, keine irgend erhebliche Zunahme des Vakuolenbildungsvorganges in den Zellen des Vorderlappens, vielmehr gingen hier hauptsächlich nur zahlenmäßige Ver-

änderungen innerhalb der den Vorderlappen bildenden Zellen vor sich — bei der Avitaminose B erfolgte hier Abnahme der Zahl der Eosinophilen und Zunahme der Basophilen.

Diese Veränderungen dürfen wir ebenfalls mit — bloß langsamer verlaufenden — Störungen des Kohlehydratwechsels in Zusammenhang bringen, da die gleichen Befunde von *E. Kraus*²² an Hypophysen bei der Zuckerkrankheit erhalten worden sind.

Endlich sei die Bemerkung gestattet, daß die im Vergleich mit der Norm etwas stärker ausgeprägten nekrobiotischen Vorgänge in den Hypophysen bei Avitaminose B nichts für diesen Zustand Charakteristisches darstellen und durch die verstärkte Tätigkeit der Zellen bedingt werden, wie sie infolge der bei dieser Erkrankung stattfindenden schroffen Veränderungen des Stoffwechsels und der dadurch hervorgerufenen Ernährungsstörungen eintritt.

Schließlich erwähnen wir noch, daß die Veränderungen bei den männlichen Tauben stärker ausgesprochen als bei den Weibchen und im Frühjahr und Sommer beträchtlicher sind als im Winter. Die Erklärung dafür ist offenbar darin zu suchen, daß im Stoffwechsel abhängig vom Geschlecht der Tiere zunächst, sodann aber auch mit dem bei den Vögeln statthabenden jahreszeitlichen Dimorphismus zusammenhängend ein gewisser Unterschied besteht.

Zusammenfassung.

1. Bei der Avitaminose B geht in den Taubenhypophysen eine Vakuolenbildung vor sich resp. es erscheinen im Protoplasma der basophilen Zellen Tropfen eines offenbar Eiweißcharakter tragenden Stoffes. Den Höhepunkt der Entwicklung erreicht dieser Vorgang am 25. Tage der Erkrankung.

2. Vom 25. Tage an geht die Vakuolenbildung gewöhnlich zurück und in den Drüsen erscheinen helle Zellformen, die sämtliche Übergänge von den vakuolisierten bis zum normalen Zelltypus darstellen.

3. Dem Vorgang der Basophilenvakuolisierung parallel gehen in den Taubenhypophysen, bloß etwas weniger ausgesprochen als in den basophilen Zellen, Veränderungen der Eosinophilen vor sich, die darin zum Ausdruck kommen, daß im Protoplasma dieser Zellen eine Reihe kleiner und großer Vakuolen erscheinen, deren Inhalt mit keinem der von uns gebrauchten Mittel zu fixieren gelang. Der Vakuolengehalt ließ sich weder mit Sudan III noch mit Osmiumsäure färben.

4. Mit steigender Entwicklung der Avitaminose geht in den Taubenhypophysen bis zum 25. Tage eine Abnahme des Intralobularkolloides fast bis zum völligen Verschwinden vor sich, dann aber sehen wir zum Ende des Krankheitsverlaufes eine gewisse Zunahme desselben, die aber beträchtlich hinter der Norm zurückbleibt. Im Hinterlappen ist der

Kolloidgehalt im Vergleich mit den Vergleichstauben gewöhnlich etwas niedrig.

5. Die Vakuolenbildung in den Zellen der Drüse spricht dafür, daß sich ihre Funktion bei der Avitaminose B anscheinend erhöht, und steht offenbar mit dem Zustand des Kohlehydratstoffwechsels in Zusammenhang, der bei der genannten Erkrankung eintritt.

6. Die Veränderungen in den Drüsen der männlichen Tauben sind schärfer ausgeprägt als bei den Weibchen und erfolgen in der Frühjahrs- und Sommerszeit in stärkerem Grade als im Winter.

7. Bei den Ratten findet bei Avitaminose B in den Hypophysen Mengenzunahme der Basophilen und anscheinend Abnahme der Eosinophilen statt. Qualitative Zellveränderungen in den Drüsen sind hier fast gar nicht vorhanden, da sich bei den Ratten die Erscheinungen der Avitaminose B im Verlauf eines beträchtlichen Zeitraumes entwickeln.

Die Veränderungen in den Rattenhypophysen stehen ebenso wie bei den Tauben mit einem gewissen Zustand des Kohlehydratmetabolismus in Zusammenhang.

8. Die Nekrobioseerscheinungen in den Zellen der Tauben- und Rattendrüsen bei Avitaminose B bilden kein Charakteristikum für diesen Zustand, sind hier nur unerheblich stärker als in der Norm ausgeprägt und stellen nichts anderes vor als die Folge gestörter Ernährung der Drüsenzellen, die sich zudem dank der Störung des Stoffwechsels in erhöhter Tätigkeit befinden.

Zum Schluß erfüllen wir eine angenehmen Pflicht, wenn wir unserem hochgeschätzten Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. N. Mislawsky, für seine Anleitung bei der Erledigung vorstehender Arbeit sowie unserem werten Kollegen und Freund, Dr. N. G. Kolossow, für seine wertvollen Ratschläge und freundschaftliche Beihilfe in der Laboratoriumsarbeit unseren verbindlichsten Dank darbringen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Abderhalden*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**. 1921; **195**. 1922. —
- ² *Addison*, Journ. of comp. neurol. **28**, Nr. 2. 1917. — ³ *Alpern* und *Collazo*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **35**, H. 4/6. 1923. — ⁴ *Aschner*, Handbuch der inneren Sekretion. Bd. II, Liefg. 2. Berlin: Julius Springer 1927. — ⁵ *Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. Berlin 1916. — ⁶ *Bierry*, *Portier* und *Randois*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 845. 1920. Chem. Zentralbl. **91**, 3. 1920. — ⁷ *Borchard*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 20. — ⁸ *Kojima*, Quart. journ. of exp. physiol. **11**. 1917. —
- ⁹ *Collazo*, Biochem. Zeitschr. **134**. 1922; **136**. 1923. — ¹⁰ *Cushing*, zit. nach *Vinogradow*, Acta med.; *Vracebnoe delo* (russisch) 1926. — ¹¹ *v. Driel*, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **64**, 1350. 1920. — ¹² *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909; Verhandl. d. 25. Kongr. f. inn. Med. 1908. — ¹³ *Falkenberg*, Verhandl. d. 10. Kongr. f. inn. Med. 1891. — ¹⁴ *Findlay*, Practitioner **9**, 8, 69. 1917; zit. nach *K. Funk*, Die Vitamine. — ¹⁵ *Franchini*, Berlin. klin. Wochenschr. 1910,

- Nr. 14/16. — ¹⁶ *Funk, K.*, Die Vitamine. 1922. — ¹⁷ *Funk und Douglas*, Journ. of physiol. **47**, 475. 1914. — ¹⁸ *Funk und Schonbörn*, Journ. of physiol. **48**, 328. 1914. — ¹⁹ *Hirsch*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **3**. 1906; ibid. 1908. — ²⁰ *Izumi*, Japan. med. Wochenschr. **2**, Nr. 7. 1922; zit. nach den Ber. über d. ges. Physiol. **16**. 1922. — ²¹ *Kihn*, Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: J. Springer 1927. — ²² *Kraus, E. I.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**, H. 1. 1923. — ²³ *Lasowsky und Simnitzky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **262**, H. 1. 1926. — ²⁴ *Lawrence und Hewlett*, Brit. med. journ. 1925, Nr. 3361. — ²⁵ *Marrossini und Luciani*, Arch. ital. de biol. **56**. 1911. — ²⁶ *McCarriison*, Indian journ. of med. research 1919. — ²⁷ *Miller*, zit. nach *Vinogradow*, Acta med. (russ.) 1926. — ²⁸ *Nagayo*, Separatabdr. a. d. Verhandl. d. japan. pathol. Ges. 2. Tag., 1912, zit. nach *Shimazono*. — ²⁹ *Katsunuma*, zit. nach *Shimazono*, Beriberi, Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. 1927. — ³⁰ *Obrossow*, Arch. russes d'anat., d'histol., d'embryol. **2**, 1. 1918. — ³¹ *Ogata*, Japan. Ber. f. Pathol. **10**. 1920; Japan. med. Wochenschr. (japanisch), zit. nach *Schinoda*. — ³² *Ogata, Kawakita, Oka* und *Kagoshima*, Mitt. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokyo **21**, H. 3. 1921. — ³³ *Palladin* und *Kudrjawzewa*, Biochem. Zeitschr. **154**, H. 1/2. 1924. — ³⁴ *Plaut*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, H. 1/4. 1923. — ³⁵ *Portier*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **110**, 735. 1920; zit. nach *R. Berg*. — ³⁶ *Rogowitsch*, Arch. de physiol. norm. et de pathol. 1888. — ³⁷ *Satwornitzkaja*, Zeitschr. f. mikroskop. anat. Forsch. **6**, H. 3/4. 1926. — ³⁸ *Satwornitzkaja*, Ibid. **8**, H. 3/4. 1927. — ³⁹ *Satwornitzkaja* und *Simnitzky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **266**, H. 2. 1926. — ⁴⁰ *Simnitzky und Lasowsky*, Arch. russes d'anat., d'histol. et d'embryol. **5**, 2. 1927. — ⁴¹ *Schinoda*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **203**, H. 1/4. 1924. — ⁴² *Schönberg* und *Sakaguchi*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **20**, H. 3. 1917. — ⁴³ *Simnitzky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **261**, H. 1. 1926. — ⁴⁴ *Stendell*, Arch. f. mikroskop. Anat. **82**. 1913. — ⁴⁵ *Stieda*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **7**. 1890. — ⁴⁶ *Stepp und György*, Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: J. Springer 1927. — ⁴⁷ *Stolper*, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels **6**, Nr. 21. 1911. — ⁴⁸ *Trautmann*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **18**. 1916; Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde Suppl.-Bd. **44**. 1918. — ⁴⁹ *Tschassownikow*, Zur Morphologie des Hirnanhangs (Hypophysis cerebri). Tomsk 1915. (Russisch.) — ⁵⁰ *Underhill*, Journ. of biol. chem. **10**. 1911/12. — ⁵¹ *Zacherl*, zit. nach *Biedl*. — ⁵² *Berg, R.*, Die Vitamine. 1927. — ⁵³ *Nukarija*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 27.