

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Vorstand: Prof. Dr. R. Rößle].)

Der formgebende Einfluß des Vitamins A auf das Epithel verschiedener Schleimhäute.

Von
Werner Schmidt.

(Eingegangen am 20. April 1933.)

Das Krankheitsbild der Avitaminose A ist nach den Untersuchungen zahlreicher Forscher (neueste Literaturzusammenstellung bei *Stepp* und *Kühnau*¹⁹) hauptsächlich durch zwei Erscheinungen gekennzeichnet: Einen Wachstumsstillstand und eine Augenerkrankung. Letztere kann durch Einschmelzungsvorgänge zur völligen Zerstörung beider Augen führen. Weiterhin können im Verlauf dieser Mangelkrankheit Entzündungsvorgänge an anderen Organen (Speicheldrüsen, Lungen) beobachtet werden. Das Wesen der Avitaminose A wurde auf Grund der genannten Erscheinungen als eine Störung des Stoffwechsels und eine Verminderung der Schutzkräfte des Organismus aufgefaßt. Diese Auffassung muß heute im Hinblick auf eine Reihe von Untersuchungen, welche sich mit den anatomischen Veränderungen bei der Avitaminose A im Tierexperiment befassen, abgeändert werden. Schon *Yudkin* und *Lambert*^{21, 22} erwähnen in zwei kurzen Mitteilungen histologische Veränderungen degenerativer und entzündlicher Natur in den Augenlidern und Tränendrüsen, welche zeitlich vor den Hornhautveränderungen auftraten und denken an die Möglichkeit einer ursächlichen Abhängigkeit der Augenerkrankung von diesen Veränderungen. *Mori*^{13, 14} fand an der Conjunctiva, an den Ausführungsgängen der Tränendrüsen, der Liddrüsen und der Speicheldrüsen, sowie an der Schleimhaut des Kehlkopfs und der Luftröhre Verhorngungsvorgänge am Epithel und spricht die Ansicht aus, es möchte sich hier um eine besondere Wirkung des Vitaminmangels auf den gewöhnlichen Aufbau dieser Organe handeln. Die Verhorngung des Bindegaupteithels faßt er als Folge der Austrocknung auf. Besonders eingehende Untersuchungen verdanken wir *Wolbach* und *Howe*^{18, 20}. Sie erweiterten den Kreis der krankhaft veränderten Organe bedeutend, indem sie nachwiesen, daß ein großer Teil der mit Zylinderepithel oder Übergangsepithel überkleideten Schleimhäute des Körpers eine Umwandlung des Epithels

in verhorntes Plattenepithel erleidet. Sie beschrieben solche Veränderungen an den Gängen verschiedener Drüsen (Tränendrüsen, Harder-sche Orbitaldrüsen, Meibomsche Drüsen, Speicheldrüsen), an der Bindehaut, der Nase und ihren Nebenhöhlen, der Luftröhre und den Bronchien, an der Harnblase, am Uterus, an der Prostata, den Samenblasen, den Nebenhoden und am Pankreas. Durch Ansammlung von Hornmassen kam es häufig zu Verlegungen und beträchtlichen Erweiterungen der betreffenden Organe und Drüsengänge. Auch am Schmelzapparat der wachsenden Zähne fanden sich Veränderungen. Es ist bemerkenswert, daß den letztgenannten Forschern auch beim Meerschweinchen die Erzeugung gleicher Veränderungen gelungen ist. Ferner berichten sie über gleiche epitheliale Veränderungen bei einigen Fällen von Avitaminose A beim Menschen. *Goldblatt* und *Benischek*⁶ bestätigten die an der Ratte erhobenen Befunde von *Wolbach* und *Howe*.

Auf anderem Wege kam *Evans*^{3, 4, 5} zu der Feststellung, daß sich das Fehlen des Vitamins A an Änderungen des Epithelwachstums bemerkbar macht. Er fand bei Untersuchungen über alimentäre Beeinflussungen des Brunstzyklus der Nager, daß bei der Ratte das Scheidenepeithel schon in einem frühen Stadium des Vitamin A-Mangels dauernd verhornte Zellen abstößt. Daß es sich hierbei nicht um den Ausdruck einer Dauerbrunst handeln könne, ging daraus hervor, daß auch kastrierte Tiere diese Erscheinung beobachten ließen. Nach *Evans* ist die Dauerverhornung des Scheidenepeithels das früheste und zuverlässigste Symptom der Avitaminose A. Zufuhr kleiner Vitaminmengen bringt dieses Symptom in wenigen Tagen, nicht selten in weniger als 24 Stunden zum Verschwinden. Dies wurde in vollen Umfang von *Macy* und Mitarbeitern¹², von mir in Gemeinschaft mit *C. L. A. Schmidt*¹⁷ und weitgehend von *Coward* und Mitarbeitern¹ bestätigt. Die Angabe von *Reiß*^{15, 16}, daß die Dauerverhornung in Beziehung zur Avitaminose B stehe, wird durch keine der hier erwähnten Untersuchungen gestützt.

Die Untersuchungen, über die hier berichtet werden soll, befassen sich zuerst mit dem Aufbau des Scheidenepeithels der Ratte bei der Avitaminose A; weiterhin wurde versucht, bei Ratten die zuerst von *Wolbach* und *Howe* an verschiedenen Organen beschriebenen Veränderungen zu erzeugen.

Es wurden zwei Futtermischungen verwendet:

1. Ungereinigtes Casein, gepulvert	25 Teile
Rohrzucker	63 "
Hefe	8 "
Salzmischung	4 "
2. Ungereinigtes Casein, gepulvert und 24 Stunden. trocken auf 100—110 Grad erhitzt	15 Teile
Rohrzucker	73 "
Hefe	8 "
Salzmischung	4 "

Die Salzmischung bestand aus 2 Teilen Natriumchlorid und einem Teil Calciumcarbonat. Diese Futtermischungen sind bezüglich der organischen und der anorganischen Bestandteile einfacher zusammengesetzt, als die von *Wolbach* und *Howe* verwendeten. Die Tiere wurden im Alter von 4 Wochen von der Mutter entfernt und auf diese Rationen gesetzt. Ration 1 enthält im Casein noch eine gewisse Menge des Vitamins, die Verarmung des Körpers an dieser Substanz geht daher langsam vor sich. Nach 2—3 Monaten treten im Scheidenabstrich täglich verhornte Zellen auf. In diesem Zustand wurden die Tiere verschieden lang erhalten und dann zwecks mikroskopischer Untersuchung der Scheide getötet. Ration 2 ist wegen des geringeren Caseinanteils und durch Erhitzen des Caseins schärfer von Vitamin A gereinigt. Es gelang, vier Tiere mit dieser Ration über 3 Monate am Leben zu erhalten. Bei diesen Tieren wurden folgende Organe mikroskopisch untersucht: Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Kehlkopf und Luftröhre, Lungen, Harnblase, Harnröhre, Scheide und Uterus bzw. Nebenhoden, *ductus deferens*, Samenblasen und Prostata.

Vergleichende Untersuchungen des Scheidenaufbaues bei den mit Ration 1 ernährten Tieren und bei der normal ernährten, im Östrus befindlichen Ratte zeigen folgendes: In beiden Fällen trägt die Schleimhaut ein stark verhorntes Plattenepithel und beträchtliche Hornmassen sind in die Lichtung abgestoßen worden. Direkt unter der kernlosen Hornschicht findet sich eine schmale Lage platter Epithelzellen, welche an vielen Stellen mit feinen Eleidinkörnchen beladen sind. Die Gesamtdicke des Epithels ist bei beiden Zuständen die gleiche. Der einzige erkennbare Unterschied besteht darin, daß während des Östrus das Epithel einen vollkommenen Abschluß gegen die in der Scheidenschleimhaut stets reichlich vorhandenen Leukocyten bildet, im Zustand der Avitaminose nicht selten oder minder zahlreiche Leukocyten durch das verhornte Epithel hindurchwandern und dann neben den Hornlamellen auch im Abstrich am lebenden Tier zu finden sind. Die Auffassung von *Hohlweg* und *Dohrn*⁷, daß es sich bei der Avitaminose um ein „geschrumpftes inaktives Epithel“ handle, „welches in den obersten Schichten austrocknet“ und daß dieser Vorgang von dem echten Verhornungsvorgang verschieden sei, kann ich nicht teilen.

Die feineren morphologischen Vorgänge bei der Umwandlung des normalen ortsständigen Epithels in das verhornde sind an verschiedenen Schleimhäuten von *Wolbach* und *Howe* beschrieben worden. Es finden sich im frühesten Stadium in der Tiefe des Epithels an zahlreichen Stellen kleine Schichtungskugeln aus platten Epithelzellen, welche das normale Epithel abheben und unterminieren. Durch Konfluenz dieser Kugeln entsteht eine kontinuierliche Schicht von platten Epithelien, welche zur Oberfläche vordringt und verhornt. Für die Scheide ist dieser Umwandlungsprozeß noch nicht so genau in seine Stadien zerlegt worden. Auf Grund von täglichen Scheidenabstrichen bei Ratten in frühen Stadien der Avitaminose konnte ich folgendes beobachten: Der Übergang zur Dauervermehrung vollzieht sich in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 24 Stunden. Meist geht ihr das kurze, nur wenige Stunden dauernde Rundzellenstadium voraus, welches beim vollwertig ernährten Tier den

Beginn jeder Brunst kennzeichnet*. Anscheinend wird die Dauerverhornung durch einen Östrus eingeleitet, dessen Scheidenbild dann ohne erkennbare Grenze in das der Dauerverhornung übergeht. Über die Art und Weise, wie sich der Übergang zur Dauerverhornung bei kastrierten Tieren vollzieht, liegen noch keine genaueren Beobachtungen vor. Es ist nicht bekannt, ob die Epithelumwandlung hier, ebenso wie an anderen Schleimhäuten, herdförmig beginnt. Da diese Umwandlung beim einzelnen Tier verhältnismäßig rasch, wahrscheinlich in weniger als 24 Stunden vor sich geht, da aber ihr Zeitpunkt bei verschiedenen unter gleichen Ernährungsbedingungen gehaltenen Tieren um Tage bis Wochen schwanken kann, liegt die Schwierigkeit auf der Hand, ein Frühstadium zu erfassen. Das Studium der Histogenese des Epithelumbaus scheint auf Grund folgender Überlegung wichtig: Für den Umbau beim Östrus ist es erwiesen, daß er durch das *Hinzutreten* einer Substanz, nämlich des Brunsthormons, verursacht wird. Da der *Wegfall* einer anderen Substanz, nämlich des Vitamins A, denselben Umbau bewirkt, so ließe sich dies durch die Annahme deuten, daß unter den krankhaft veränderten Bedingungen der Avitaminose A eine Substanz zur Wirkung kommt, die das Scheidenepithel im gleichen Sinne beeinflußt, wie das Brunsthormon. Ob diese fragliche Substanz im Organismus gebildet oder ob sie von außen zugeführt wird, mag dahingestellt bleiben. Ein Nachweis, daß der Umbau des Epithels beim Östrus und bei der Avitaminose in ähnlicher Form vor sich geht, würde auf eine ähnliche Ursache für beide Vorgänge hinweisen. Ein ähnlicher Gedanke liegt einer Arbeit von *Dragstedt* und *Cooper*² zugrunde. Von zwei durch Parabiose vereinigten Ratten ernährten sie eine Vitamin A-frei bis zum Auftreten von Mangelsymptomen. Der vollwertig ernährte Partner wies bei dieser Versuchsanordnung niemals Zeichen einer Erkrankung auf. Für die Annahme einer „Toxämie“ ließ sich in diesen Versuchen daher keine Stütze finden.

Es besteht jedoch die Möglichkeit, den Epithelumbau bei der Avitaminose als „Mangelsymptom“ in dem Sinne aufzufassen, wie wir die Erkrankung des ganzen Organismus als „Mangelkrankheit“ betrachten. Eine solche Auffassung würde durch Befunde gestützt werden, welche im Sinne einer direkten formativen Beeinflussung des Epithels durch das Vitamin A sprächen. Zu einer experimentellen Prüfung dieser Frage gibt es mehrere Möglichkeiten. Einmal kann das Vitamin in die Scheide einer Ratte im Zustand der Dauerverhornung direkt eingebracht und seine Wirkung beobachtet werden. Ein Verschwinden der Verhornung habe ich unter diesen Umständen einige Male gesehen. Jedoch kann ein solcher Versuch nur dann als beweiskräftig gelten, wenn gezeigt wird, daß die lokal wirksame Menge des Vitamins bei einer anderen Form der

* Wegen Einzelheiten über den Brunstzyklus der Ratte sei auf die Monographie von *Long* und *Evans*¹¹ verwiesen.

Verabreichung (peroral oder durch Injektion) infolge der Verteilung im Körper und der damit verbundenen Verdünnung ohne Wirkung bleibt. Hierzu sind ausgedehnte Reihenversuche notwendig. Eine zweite Möglichkeit bestünde darin, durch Transplantation von Scheidengewebe an eine andere Körperstelle zwei räumlich getrennte Erfolgsorgane für die Vitaminwirkung zu schaffen und deren Verhalten bei verschiedenen Zufuhrwegen des Vitamins zu prüfen. Solche Transplantationsversuche habe ich gemacht, ohne bisher zu verwertbaren Ergebnissen gelangt zu sein. Die Schwierigkeit, ein funktionierendes Transplantat zu erhalten, ist bei den in ihrer Gesundheit geschwächten vitaminfreien Tieren nicht gering.

Von den vier Tieren, welche bei Fütterung mit der zweiten, fast ganz vitaminfreien Ration länger als 3 Monate am Leben geblieben waren, zeigten zwei einen Befund, der hier etwas ausführlicher wiedergegeben sei:

1. Männlich, 93 Tage vitaminfrei ernährt.

Die Auskleidung der Harnröhre besteht im oberen Drittel aus stark verhorndem Plattenepithel, welches am Harnblasenausgang in das normale geschichtete Harnblasenepithel, nach unten in das normale Harnröhrenepithel übergeht. Im Bereich des Blasenausgangs finden sich in dem noch unveränderten Epithel kleine, kugelige oder ovale, aus mehreren Zellen bestehende Einschlüsse (Parasiten). Sie sind zum Teil aus dem Blasenepithel ausgetreten und liegen frei in der Blasenlichtung. Das periurethrale Gewebe ist nicht entzündet.

2. Weiblich, 97 Tage vitaminfrei ernährt.

Die Lichtung der *Harnröhre* ist in allen Teilen erweitert und mit Hornschuppen und -lamellen gefüllt, denen häufig Leukocyten beigemengt sind. Die Auskleidung der Harnröhre besteht in ihrer ganzen Länge aus verhorndem Plattenepithel. Unterhalb des *Stratum corneum* enthalten die Epithelzellen hie und da Eleidin-körnchen. Das periurethrale Gewebe ist aufgelockert, von vermehrter Flüssigkeit und stark von Leukocyten durchsetzt, hie und da eitrig eingeschmolzen. Im Bereich letzterer Stellen ist das Epithel zugrunde gegangen. Im untersten Teil der Harnröhre finden sich zwischen den abgestoßenen Hornmassen einige der bei Tier 1 erwähnten Parasiten.

An den übrigen in die histologische Untersuchung einbezogenen Organen aller vier Tiere finden sich keine Veränderungen an den Epithelauskleidungen. In den Lungen ist an verschiedenen Stellen die Wand und die Umgebung größerer Bronchien stark kleinzellig durchsetzt. Die Augen zeigen im fixierten Zustand keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen*.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß bei zwei von vier Versuchstieren, welche länger als 3 Monate mit einer an Vitamin A sehr armen Kost gefüttert worden waren, das mehrschichtige Übergangsepithel der Harnröhre sich ganz oder streckenweise in verhorndes Plattenepithel umgewandelt hatte. Bei einem dieser beiden Tiere findet sich außerdem eine ausgedehnte phlegmonöse Entzündung. Beide Tiere zeigen ferner Einschlüsse im Epithel der Harnblase, die nach ihrer Struktur als Para-

* Leider konnte ich die Tiere während der letzten 4 Wochen des Versuchs nicht selbst beobachten. Sie wurden mir in fixiertem Zustand übergeben.

siten anzusprechen sind. Ihre Klassifizierung ist nicht mit Sicherheit gelungen. Ob sie in den Harnwegen der Ratte ein häufigeres Vorkommnis darstellen, ist mir nicht bekannt. Einen Zusammenhang der Epithelumwandlung mit diesen Einschlüssen möchte ich ablehnen; denn sie liegen überall in noch unverändertem Harnblasenepithel und ihre Umgebung, sowohl das sie umschließende Epithel als das darunterliegende Bindegewebe, ist frei von reaktiven Veränderungen. In den verhornten Epithelabschnitten der Harnröhre und direkt an den Übergangsstellen zum unveränderten Epithel fehlen die parasitären Einschlüsse.

Was die Reihenfolge der von der Epithelumwandlung befallenen Organe bei der Avitaminose A betrifft, so steht an erster Stelle stets die Scheide. Zu den nach verhältnismäßig großem zeitlichem Abstand darauf folgenden Organen gehören nach *Wolbach* und *Howe* in wechselnder Reihenfolge Luftwege und Harnwege. Etwas später folgen die Speicheldrüsen, das Auge mit den dazugehörigen Drüsen und die übrigen genannten Organe. Spät und selten erkrankt das Pankreas. Wie schon anfangs erwähnt wurde, ist diese Epithelwirkung des Vitamin A-Mangels nicht spezifisch für die Ratte; auch beim Meerschweinchen und beim Menschen konnte sie beobachtet werden. Beispiele aus der menschlichen und aus der experimentellen Pathologie zeigen uns, daß gerade in den Harnwegen und in den Luftwegen unter verschiedenen Bedingungen nicht selten Plattenepithel auftritt. Es sei hier auf derartige Befunde bei bronchioktatischen Kavernen und bei verschiedenen entzündlichen Vorgängen in der Lunge, sowie bei chronischer Cystitis hingewiesen (Literatur hierüber siehe bei *Krompecher*¹⁰). *Kawamura*⁸ konnte bei Hunden und Kaninchen nach Excision kleiner Stückchen der Luftröhrenschleimhaut die Bildung von Plattenepithel im Verlauf der Heilung beobachten. An anderen Organen ist das Auftreten von Plattenepithel unter krankhaften Bedingungen seltener. Beschrieben wurde dieser Vorgang von *Konschegg*⁹ am Nebenhoden bei Epididymitis und von *Kawamura*⁸ am Ductus Wirsungianus bei Distomiasis desselben. Weitere Fälle an Pankreasgang, Parotis, Ductus deferens, Brustdrüse und anderen Organen sind bei *Krompecher*¹⁰ zusammengestellt.

Diese Übersicht zeigt, daß in Beantwortung verschiedenartiger Reize einige Schleimhäute häufiger, andere seltener ortsfremdes Plattenepithel bilden. Erstere reagieren auch auf den Reiz der Vitaminentziehung häufiger und früher, letztere seltener und später. Dabei muß berücksichtigt werden, daß gerade die Luft- und die Harnwege verhältnismäßig häufig Sitz entzündlicher Veränderungen sind. Immerhin deuten diese Befunde auf eine gewisse Gesetzmäßigkeit bezüglich der Reaktionsbereitschaft hin. Dabei scheint die *Art* des auslösenden Reizes von untergeordneter Bedeutung zu sein, maßgebend erscheint vielmehr die *Stärke* des Reizes oder bei gleich starken Reizen der Grad der Empfindlichkeit. Die verschiedenen Empfindlichkeitsstufen werden durch die Reihenfolge,

in der die Epithelumwandlung bei der Avitaminose A die von ihr betroffenen Organe befällt, besonders anschaulich dargestellt. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob eine Gesetzmäßigkeit in der hier ange deuteten Form besteht, insbesondere ob sie auch für die Scheide gilt, die durch ihr Verhalten gegenüber dem Ovarialhormon besondere Verhältnisse bietet. Es sollte hier nur darauf hingewiesen werden, in welcher Richtung das Problem der „Epithelmetaplasie“ durch die Vitamin untersuchungen eine Förderung erfahren kann.

Die Folgen der Bildung verhornten Plattenepithels sind für die erkrankten Organe einschneidend. Die Ansammlung der abgestoßenen Hornmassen bedingt eine Sekretstauung und die Voraussetzungen für die Ansiedlung und Vermehrung von Bakterien sind günstig. So kann die periurethrale Entzündung bei dem einen meiner Versuchstiere zwanglos als Folge der Epithelumwandlung aufgefaßt werden. Ebenso macht das Versiegen der Sekretion der paraokularen Drüsen zusammen mit Verhornungsvorgängen in der Con junctiva das Auftreten von Keratomalacie und Panophthalmie verständlich. Es ist jedoch nicht erwiesen, daß entzündliche Vorgänge bei der Avitaminose A stets eine Folge von Epithelveränderungen sind. Für die häufigen Komplikationen seitens der Lungen bei der menschlichen und der experimentellen Avitaminose A müßte diese Frage noch durch besondere Untersuchungen geprüft werden. Bei den vier Tieren der Gruppe 2 konnte ich an den größeren Bronchien eine mehr oder minder starke chronische Bronchitis und Peribronchitis feststellen, wobei das Epithel an den erkrankten Stellen überall den normalen Aufbau zeigte. Es lassen sich demnach Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß bei der Avitaminose A eine verminderte Abwehrfähigkeit gegenüber Infektionen besteht, die auch ohne die begünstigende Mitwirkung epithelialer Veränderungen zu entzündlichen Erkrankungen führen kann.

Die Gewichtskurve Vitamin A-frei ernährter Ratten zeigt zu dem Zeitpunkt, wo die Dauerverhornung der Scheide beginnt, in der Regel schon eine leichte Abflachung, der völlige Gewichtsstillstand tritt erst etwas später ein. Die Epithelveränderungen an anderen Organen treten stets später auf, als das Nachlassen der Wachstumsgeschwindigkeit. Das gestörte Wachstum kann daher nicht als Folge der Störung einer Organfunktion auf dem Weg über Epithelveränderungen aufgefaßt werden; die Wachstumswirkung des Vitamins ist vielmehr von seiner Epithelwirkung unabhängig.

Schrifttum.

- ¹ Coward, K. H., B. G. E. Morgan and F. J. Dyer: J. of Physiol. **69**, 349 (1930).
² Dragstedt and Cooper: Amer. J. Physiol. **67**, 48 (1923). — ³ Evans, H. M. and K. S. Bishop: Anat. Rec. **23**, 17 (1922). — ⁴ Evans, H. M. and K. S. Bishop: Anat. Rec.

- ²⁵, 129 (1923). — ⁵ *Evans, H. M.*: J. of biol. Chem. **77**, 651 (1928). — ⁶ *Goldblatt, H.* and *M. Benischek*: J. of exper. Med. **46**, 699 (1927). — ⁷ *Hohlweg, W. u. M. Dohrn*: Proc. 2^d internat. Congr. Sex. Res., London 1930. — ⁸ *Kawamura, R.*: Virchows Arch. **203**, 420 (1911). — ⁹ *Konschegg, Th.*: Virchows Arch. **259**, 89 (1926). — ¹⁰ *Krompecher, E.*: Beitr. path. Anat. **72**, 163 (1924). — ¹¹ *Long, J. A.* and *H. M. Evans*: The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena, Memoirs of the University of California, vol. 6, 1922. — ¹² *Macy, J. G.*, *J. Outhouse, M. L. Long* and *A. Graham*: J. of biol. Chem. **73**, 153 (1927). — ¹³ *Mori, S.*: Hopkins Hosp. Bull. **33**, 357 (1922). — ¹⁴ *Mori, S.*: J. amer. Med. Assoc. **79**, 197 (1922). — ¹⁵ *Mori, S.* and *M. Reiß*: Endokrinol. **1**, 418 (1928). — ¹⁶ *Reiß, M. u. S. Perény*: Endokrinol. **1**, 411 (1928). — ¹⁷ *Schmidt, W.* and *C. L. A. Schmidt*: Univ. California Publ. Physiol. **7**, 211 (1930). — ¹⁸ *Stepp, W. u. I. Kühnau*: Klin. Fortbild. Ergänzungsbd. **1**, 41 (1933). — ¹⁹ *Wolbach, S. B.* and *P. R. Howe*: J. of exper. Med. **42**, 753 (1925). — ²⁰ *Wolbach, S. B.* and *P. R. Howe*: Arch. Path. a. Labor. Med. **5**, 239 (1928). — ²¹ *Yudkin, A. M.* and *R. A. Lambert*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 375 (1921/22). — ²² *Yudkin, A. M.* and *R. A. Lambert*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 376 (1921/22).