

(Mitteilung aus dem Hygienischen Institut [Direktor: Prof. A. v. Jeney] und aus dem Anatomisch-Biologischen Institut [Direktor: Prof. A. v. Jankovich] der kgl. ung. Tisza István-Universität in Debrecen.)

## Die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Faserbildung in Fibroblastkulturen.

Von

Dr. A. v. Jeney und Dr. E. Törö.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juni 1936.)

Wie es in früheren Versuchen durch einen von uns (*Jeney*) beobachtet wurde, zeigten die Hautwunden von skorbutleidenden Meerschweinchen auch noch am 17. bis 23. Tage keine Heilungsneigung. Die mit Schorfen bedeckte Wunde kann man nach dem Entfernen der Klammern leicht auseinanderziehen und den Wundrand vom Grunde leicht aufheben, so daß unter diesem eine Beutelbildung zum Vorschein kommt. Es bildet sich zwar Neugewebe, welches aber zum Zusammenhalten der Wundränder nicht geeignet ist; in nach *van Gieson* gefärbten Schnitten entwickeln sich am Rande der Wunde keine kollagenen Fasern und auch keine Capillarknospen. In der Wand der Capillaren sind zwar Mitosen zu beobachten, doch ordnen sich die Zellen nicht so, daß ein Capillarlumen entstehen könnte, offenbar deswegen, weil im skorbutleidenden Organismus der Stoff, welcher zwischen den Endothelzellen als Klebsubstanz eine Rolle spielt, mangelhaft erzeugt wird (*Aschoff, Koch, Höjer*). Deswegen treten auch Blutungen auf. *Höjer* beschreibt in seinen Skorbutfällen eine Atrophie der kollagenen Fasern in den Bindegeweben der verschiedenen Organe und den Capillaren. Auch nach ihm ist der Grund der Blutungen hier zu suchen.

*Wohlbach* nimmt, sich den Behauptungen der erwähnten Verfasser anschließend, ebenfalls an, daß die Bindegewebszellen im skorbutleidenden Organismus den notwendigen neuen intracellulären Stoff zu erzeugen und den schon bestehenden zu erhalten, nicht imstande sind. Er fand bei an Antiskorbutdiät gehaltenen Meerschweinchen die Organisation am Wege der Fibroblasten und die Entwicklung der Capillarsproßlinge normal. Die Fibroblastbildung war schon am 3. Tage lebhaft. Die Bindegewebszellen, die in das faserige Exsudat und in das Blutgerinnsel der Verwundung eingedrungen waren, bildeten Kollagen. In seinen Versuchen bildeten sich auch bei an Skorbutdiät gehaltenen Tieren Fibroblasten, die zwar Zeichen einer Wanderung aufweisen, doch war kaum,

oder überhaupt keine Spur von Kollagenbildung zu finden und neue Capillaren bildeten sich auch keine. 9 Tage nach der Operation fand er in dem zelligen Narbengewebe nur Spuren von Kollagen. Bei skorbutleidenden Tieren zeigen die in die Knochenspalten eingedrungenen fibroblastartigen Zellen auch bei der Knochenheilung keine Kollagenbildung. Osteoblasten sind keine zu sehen, es gibt keine Knochenmatrixbildung und auch im Knochenmark ist die Heilung ein „avaskulärer“ Vorgang.

Der skorbutleidende Organismus entbehrt also ein Agens, welches allen Stützgeweben eigen ist. *Wohlbach* nimmt an, daß dieser Stoff aus dem flüssigen Grundstoff entsteht, welcher bei skorbutleidenden Tieren in dem ödematösen Gerüstmark und im Dentin zu finden ist.

Die Frage der Faserbildung der Bindegewebe ist auch heutzutage noch kein klargestelltes Problem der Histologie, trotzdem sich eine Reihe von Forschern mit ihr befaßten. Die Auffassungen können im allgemeinen in zwei Gruppen geteilt werden. Der ersten nach werden die Bindegewebsfasern unbedingt durch Zellen, und zwar Fibroblastzellen erzeugt, indem die Fasern nichts anderes wären als Ausläufer, Exoplasmen der Zellen (*Schwann, Flemming, Spalteholz, Heidenhain, Hansen, Held, Studnicka, Orsós, Hueck, Wassermann* usw.). Der andere Teil der Forscher ist der Meinung, daß die Fasern aus der die Zwischenräume der Zellen ausfüllenden Eiweißflüssigkeit auf Wirkung chemischer (*Nageotte*) oder physikalischer (*Huzella*) Faktoren entstehen. Auch die Arbeiten von *Maximow, Olivo, Momigliano-Levi* sprechen für die ausschließliche Entstehung des Mesenchymfibrille außerhalb der Zelle. Zwischen den beiden entgegengesetzten Meinungen steht die Auffassung (*Eberhardt, Merckel, Alfejew, Plenk*), nach welcher der intercelluläre, eine Struktur entbehrende Stoff, aus welchem die Fasern entstehen, nur durch die Zellen abgesondert gewesen sein konnte und so unbedingt als von denen herstammend betrachtet werden kann. Nach *Huzella* kann das Fibrin in Bindegewebsfasern direkt umgeschaltet werden dadurch, daß die an den Fibrinfäden weiterkletternden Zellen die Fasern mit ihrem Sekret überziehen, die somit zum Imprägnieren geeignet gemacht werden. *Huzella* ist es gelungen mittelst einer aus den sich im Schwanz der Ratten befindenden Sehnen hergestellten Kollagenlösung mit völligem Ausschluß der Zellen, nach dem Beispiel der bei der Krystallbildung auftretenden Wirkungskräfte, eine imprägnierbare Faserstruktur auszubilden. Dies weist darauf hin, daß das Auftreten der im Gewebe darstellbaren Fasern im Zusammenhang mit der kolloidalen Grundveränderung des Eiweißes steht, ohne Rücksicht darauf, ob wir die extracelluläre oder die intracelluläre Entstehung der Fasern annehmen. Die Frage ist um so mehr einer Beachtung wert, da der Mechanismus der Faserbildung bei der Wundheilung eine wichtige Rolle spielt.

In einer sehr eingehenden Arbeit aus dem Pathologischen Institut Berlin beschäftigten sich *L. Doljanski* und *Fr. Roulet* unlängst (1933) mit

dieser Frage und nach ihren Erfahrungen an Gewebekulturen vertreten sie mit Entschiedenheit die Ansicht, daß: „Die Fibrillen nie in der Zelle selbst entstehen“ . . . ., „die Bildung derselben doch die Funktion der Zellkolonie“ ist, weil „das intercelluläre Milieu unter dem Einfluß von den Zellen ausgeschiedenen Sekreten sich zu Kollagen umwandelt“. Dieser Vorgang geht, wie dieselben Verfasser mit eigenen Methoden nachgewiesen haben, als eine „humorale Fernwirkung“ auf die Plasmabestandteile „ohne unmittelbare Gegenwart von Zellen“, einher.

Törö stellte in seinen Regenerationsversuchen der Cornea fest, daß die Struktur des späteren Gewebsregenerates durch die sich zwischen den Wundrändern ausspannenden Eiweißfädchen (Fibrin) determiniert wird. Das im späteren Regenerat anwesende Fasergewebe sieht ganz so aus wie ein aus Fibrinfäden umgestaltetes Fasergeflecht. Sehr schwer ist die Frage zu beantworten, ob hier, gelegentlich der Einwanderung der Zellen in das sich regenerierende Gewebe, die Fibrinfäden in kollagene Fasern umgestaltet werden, oder ob die kollagenen Bündel aus den eingewanderten Zellen entstehen.

Man kann nicht ableugnen, daß die Zellelemente in der Gestaltung der Faserstruktur eine große Rolle spielen. Aus den Zellen entspringen nämlich Ausläufer, weiter wird durch sie eine eiweißhaltige Flüssigkeit abgesondert, aus welcher sich Fasern entwickeln können, so daß sich die Ausläufer dann als zu dem Zellenkörper gehörige Fasern mit den von der intracellulären Substanz herstammenden Fasern verflechten. Ein separates Problem bildet die Frage, ob diese Fasern in ihrer chemischen Zusammensetzung einander gleichen, was zu beantworten noch die schwierigste Aufgabe ist.

Wenn wir die Rolle der Fibroblasten bei der Faserbildung untersuchen wollen, so müssen wir danach trachten, solche Versuchsbedingungen zu schaffen, bei welchen wir die Faserbildungsfähigkeit der Fibroblasten steigern können, um so von den sich miteinander verflochtenen Fasern ein deutlicheres Bild gewinnen zu können.

Im Leben einer jeden Zellenart und so auch in dem der Fibroblasten sind periodisch auftretende Erscheinungen zu beobachten. Auch die Faserbildung ist so eine periodische Erscheinung, welche man als die Differenzierung der Zellen ansehen kann. Allein schon durch diese Erscheinung, vielmehr aber durch die Entstehung der Keloide wird die Aufmerksamkeit dahin gelenkt, daß es einen Faktor geben muß, welcher die Faserbildungsfähigkeit der Fibroblasten beeinflusst, reguliert, um so mehr, da es Menschen gibt, bei denen das Auftreten der Keloide im ganzen Körper, eine oft zum Vorschein gelangende Erscheinung ist. Diese Veränderungen weisen darauf hin, daß bei diesen Menschen ein Faktor fehlt, welcher eben in der Regulation der Faserbildung sonst nicht entbehrt wird.

Die mit den Zellen in Verbindung stehende Faserbildung können wir am deutlichsten in Epithelialgewebskulturen beobachten. In Gewebskulturen ist es nämlich eine leicht zur Beobachtung gelangende Erscheinung, daß sich Fasern nicht nur im Bindegewebe, sondern auch im Epithelialgewebe bilden und daß all diese Fasern Ausläufer des sich voneinander entfernenden und durch einen langen Ausläufer verbundenen Protoplasmas sind. Diese Erscheinung kann man stark zum Ausdruck bringen, wenn man zu den Epithelialgewebskulturen großmolekuläre Stoffe (Oberflächenaktivität) hinzusetzt. Aber auch im Organismus ist das sog. retikuläre Epithel bekannt, welches eine weniger ausdrückliche Form der erwähnten Erscheinung ist. Dagegen ist es in Gewebskulturen äußerst leicht zu beobachten, daß auf vollständig zellenfreiem Gebiete sich auf Silberimprägnation eine reiche und regelmäßige Netzstruktur aufweisende Fasern bilden. Wir können Fasern sehen, welche mit Zellen in Zusammenhang stehen und solche, die zweifellos aus dem Nährboden der Gewebskultur hervorkamen, also vollständig zellenfreie Fasern sind. Beide Arten gleichen einander insofern, daß sie sich mit Silber nicht schwarz, sondern nur braun färben. Diese Fasern sind also von einer anderen Art als jene, welche im Präparat als schwarze scharfe Linien erscheinen. Man kann in beiden Fällen beobachten, daß die Fasern anfangs in Form von breiten, blassen, später sich immer mehr verdunkelnden Platten erscheinen, die später in Fasern geteilt werden. Auf die Entwicklung der Faserstruktur sind hier unbedingt die physikalischen Einwirkungen entscheidend. Je älter die Kultur ist, umso schärfer treten die sich auf dem zellenfreien Gebiete entwickelnden Fasern aus der Umgebung hervor, was dafür spricht, daß sie sich allmählich verändern. Am besten sieht man das an Stellen, wo das aus den braunfarbigen Platten sich entwickelnde Fasergebilde stufenweise in eine aus tief-schwarz gefärbten isolierten Fasern bestehende Struktur übergeht. Untersuchen wir diese Kulturen aus dem Gesichtspunkte der Zellen, so können wir sehen, daß die *schwarzen, scharf hervortretenden Fasern dem zellenhaltigen Gebiete entsprechen*. Die Fasern werden also auf zellenfreiem Gebiete entwickelt, sie nehmen eine spezielle Struktur auf. *Zur Imprägnation geeignet werden sie nur dann, wenn auf diesem Gebiet die Zellen erscheinen*. Dadurch wird Huzellas vorher erwähnte Auffassung voll bestätigt.

Eine andere Erscheinung, die ebenfalls auf eine Form des Faserbildungsmechanismus hinweist, kann man an den Stellen der Kulturen beobachten, wo auf Wirkung der in der Kultur herrschenden expansiven Kräfte ein Zellenzerfall einsetzt. Aus der zugrunde gehenden, verflüssigten Zellenmasse treten, den expansiven Kräften entsprechend, sich vom Grunde scharf abhebende Fasern hervor. Wenn wir dieses Bild betrachten, wird der Gedanke naheliegend, *daß als Grundstoff der Fasern die von den zugrunde gehenden Zellen herstammenden Stoffe dienen, oder wird in*

*der eiweißhaltigen Flüssigkeit die Faserbildung durch die beim Zugrundegehen der Zelle sich auslösenden Stoffe aktiviert.* Dies steht auch damit in Zusammenhang, daß die Stoffe, welche gelegentlich der Verwundung aus den zerstörten Zellen austreten, als Fibroblastreize die Faserbildung und so die Heilung in Gang setzen (*Haberlandtsches Wundhormon*).

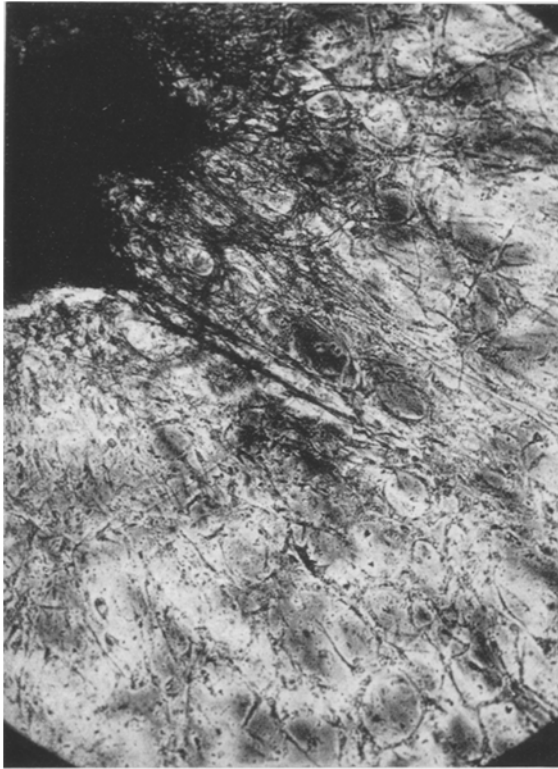


Abb. 1. Aus 7tägigem Hühnerembryoherz gezüchtete, 18mal transplantierte reine Fibroblastkultur. Hühnerblutplasma + Hühnerembryo-Preßsaft. Silberimprägnation nach *Pap.* Verhältnismäßig wenig Fasern.

Jene Beobachtung von *Jeney*, nach welcher bei Skorbut die Wundheilung mangelhaft ist und diese durch Ascorbinsäure wiederhergestellt, sogar befördert wird, regt zu der Annahme an, daß die Ascorbinsäure auf die Faserbildungstätigkeit der Fibroblasten eine stimulierende Wirkung besitzt. Diese Frage untersuchten wir an Gewebskulturen, die aus 7tägigem Hühnerembryoherz gezüchteten und durch 1½ Monate hindurch mit Transplantation am Leben gehaltenen Fibroblastkulturen bestanden. Die Kultur wurde entzweitgeteilt. Die erste Hälfte (a) in eine aus Plasma + Embryoauszug bestehende Mischung transplantiert, die andere in ein

solches Plasma, welchem neben dem Embryoauszug eine entsprechende Menge Ascorbinsäure zugesetzt wurde. Bei einem Teil der Kulturen fertigten wir die „b“-Kultur ohne Embryoauszug, so daß der Nährboden nur aus Hühnerblutplasma und entsprechend verdünnter Ascorbinsäure bestand. Nachdem durch 0,1%ige Ascorbinsäure das Eiweiß in dem

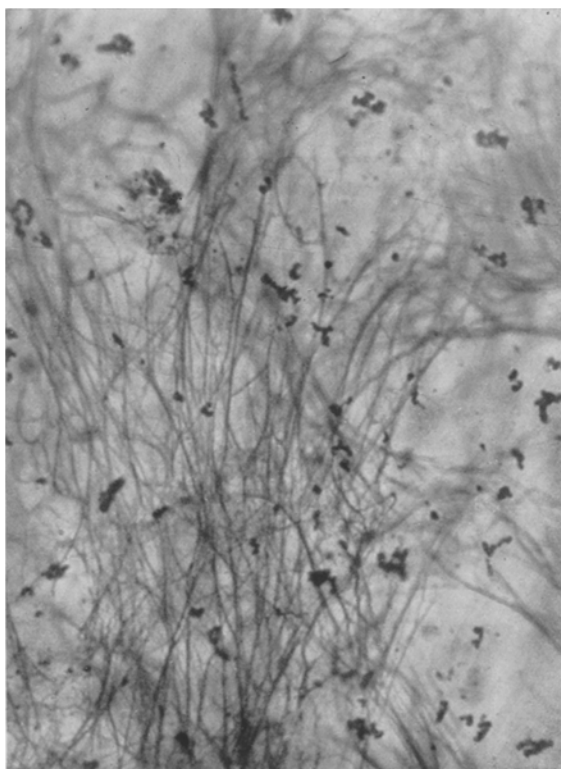


Abb. 2. Aus dem Randteil der Abb. 1. Parallel verlaufende dünne lichtere Fasern.

Embryoextrakt ausgefällt wird, haben wir bei dieser Verdünnung den Niederschlag abzentrifugiert und so zum Plasma klare Lösung gegeben. Wir arbeiteten mit 0,000625%—0,18% ascorbinsäurehaltigen Nährböden. Nach 48stündiger Bebrütung wurden die Kulturen in Formalin fixiert und dann teils nach *Hortega*, teils nach *Pap* mit Silber imprägniert.

Wer mit Silberimprägnation gearbeitet hat, ist sich dessen bewußt, daß das Ergebnis hinsichtlich der Menge der dargestellten Fasern nur mit gewissen Bedenken zu verwerten ist. Wenn uns in einer Kultur die Darstellung der Fasern nicht gelingt, bedeutet das nicht, daß uns dies in einem anderen Falle nicht gelingen wird, oder daß es dort tatsächlich

keine Fasern gibt. Eben mit Rücksicht darauf können wir nur auf Grund der Vergleichung von mehreren Kulturen mit genügender Wahrscheinlichkeit ein Urteil fassen. Abb. 1 zeigt einen Teil von einer Herzfibroblastkultur nach *Pap* imprägniert. Man kann die spärlichen, strahlenartig geordneten feinen Fasern sehen, die man auch ganz auf das zellen-

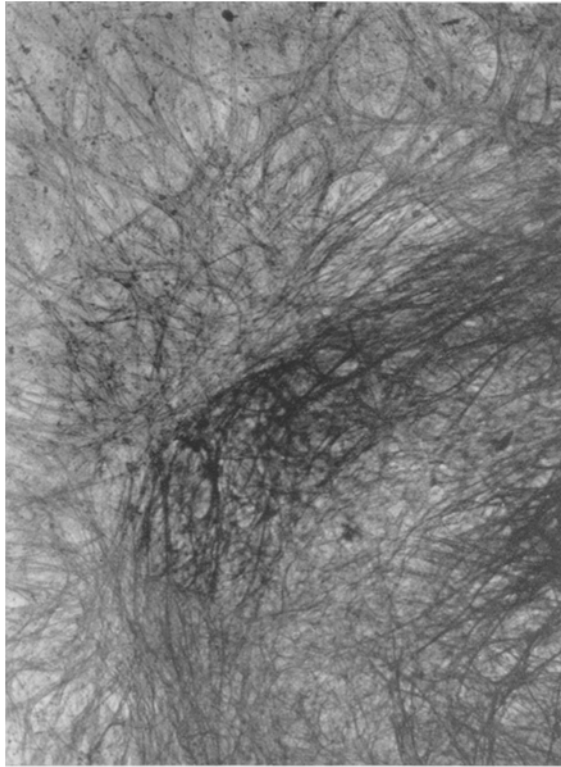


Abb. 3. Aus 7tägigem Hühnerembryoherz gezüchtete, 18mal transplantierte eine Fibroblastkultur. 0,168 % Ascorbinsäure enthaltendes Hühnerblutplasma. Silberimprägnation nach *Pap*. Ausgebreitetes, außerordentlich reiches Fasernetz. Die einzelnen Fasern sind dicker, dunkler und verflochten.

freie Gebiet der Kultur verfolgen kann. Die dünnen, lichtereren Fasern verlaufen parallel (Abb. 2).

Die Abb. 3 stellt eine solche, nach *Pap* imprägnierte Kultur dar, wo dem Nährboden 0,168% Ascorbinsäure zugesetzt wurde, ohne Embryonenzug. Dieses Bild zeigt außerordentlichen und der Anordnung der Zellen auffallend entsprechenden Faserreichtum. Ein so reiches und regelmäßiges Fasernetz konnten wir in keiner Herzfibroblastkulturkontrolle erreichen. Bei mehrmaliger Wiederholung des Versuches kamen wir immer zum Schluß, daß die reichste Faserbildung in solchem

Nährboden zu finden ist, welcher aus 0,168 % Ascorbinsäure + Hühnerplasma ohne Embryoauszug bestand. Auch die Imprägnation ist hier in größerem Prozentsatz gelungen. Ein noch viel interessanteres Bild gibt bei diesen Kulturen die Imprägnation nach *Hortega*, wo man außer den Fasern auch die Zellen gut sehen kann und dadurch das zwischen den Fasern und Zellen bestehende Verhältnis besonders gut zum Vorschein kommt. Auf der Abb. 4 zeigt das Fasergebilde eine ausgezeichnete Form eines aus 5 Zellen bestehenden syncytialen Gebildes, bei welchem

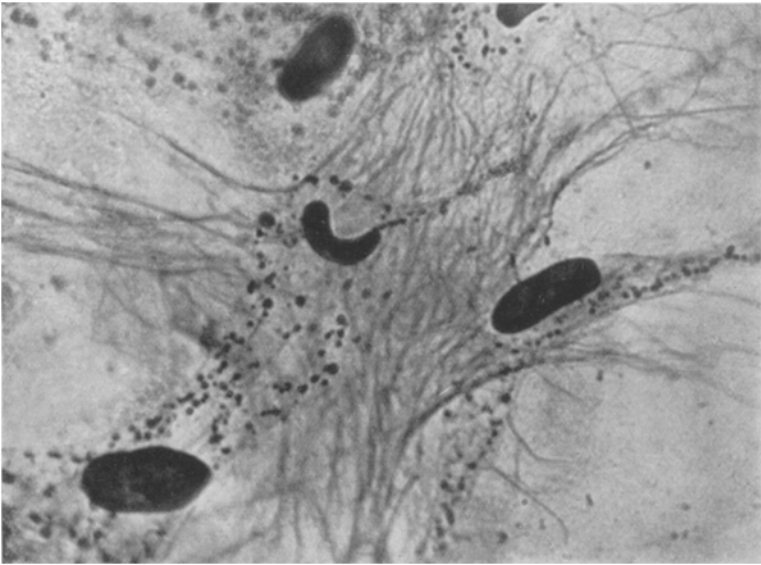


Abb. 4. Aus 7tägigem Hühnerembryoherz gezüchtete, 18mal transplantierte reine Fibroblastkultur. 0,168 % Ascorbinsäure enthaltendes Hühnerblutplasma. Silberimprägnation nach *Hortega*. In diesem Präparate sind auch die Zellenkörner sichtbar und so das Verhältnis der Fasern zu den Zellen bemerkbar. Auf dem Bilde ist ein aus vier Zellen bestehendes syncytiales Gebilde zu beobachten, um welches sich die Fäden des Fasernetzes erstrecken.

Das Fasernetz gestaltet sich nach der Form der Zellen, welche es netzartig umgibt.

man den Eindruck hat, daß sich die Fasern auf der Oberfläche der Zellen ausstrecken. Man kann sie weit in das Fasernetz verfolgen, wo es schon keine Zellen mehr gibt. Die Abb. 5 zeigt ein bogenförmiges Faserbündel, welches ganz den Weg der in ähnlicher Form verlaufenden und sich eng an die Fasern schmiegenden Zellen verfolgt. Die Entstehung des Fasergebildes in dieser Form zeigt, daß hier die Fasern und die Zellen genetisch ganz zueinander gehören und man kann sich diese Struktur nur so vorstellen, daß die Fasern dort schon vorher anwesend waren und den Weg der Zellenbewegung bestimmten.

Aus diesen Präparaten soll vom Mechanismus der Faserbildung folgendes festgestellt werden: In Gewebskulturen entwickelt sich auf



Wirkung der physikalischen Kräfte aus dem Fibrin des Plasmas ohne Mitwirkung der Zellen eine spezielle Faserstruktur, deren Kolloidzustand allmählich verändert wird und mit Silber imprägniert als lichtet, bräunliches Fasernetz erscheint. Das Fasernetz besteht zuerst ganz aus plattenartigen Gebilden und geht nur später in eine immer feinere Faser-

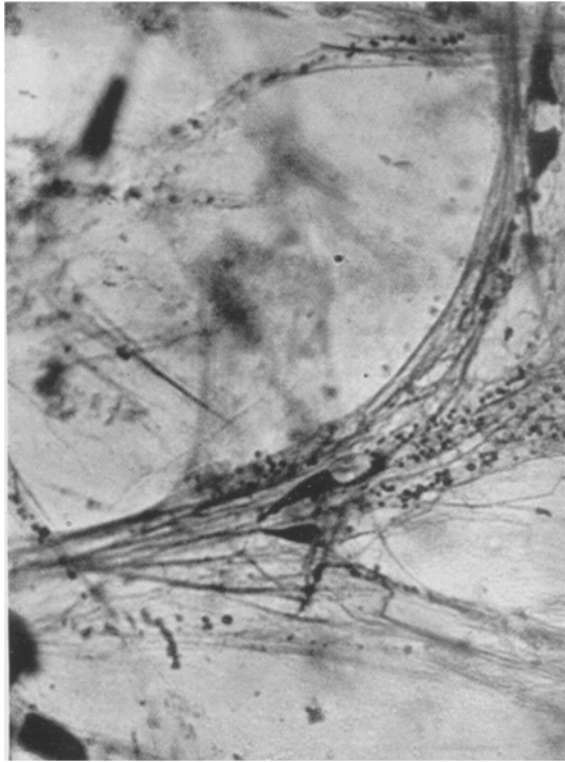


Abb. 5. Dasselbe wie Abb. 4. Bogenartig herablaufende Fasern, die ganz den Weg der Zellen verfolgen.

struktur über. Diese sind aber noch keine kollagenen Fasern; zu solchen werden sie nur unter der Wirkung der sich entwickelnden Zellen umgestaltet. Der aus den Zellen zu dieser Zeit austretende Stoff, dessen Austritt durch den Zellenzerfall beschleunigt wird, spielt bei der Entwicklung der mit Silberimprägnation darstellbaren Fasern etwa die Rolle eines Entwicklers, da er die unsichtbare oder nur sehr unklar darstellbare Faserstruktur sichtbar macht.

Die Faserbildung ist sowohl eine Frage der Kolloidchemie wie die der Cytologie, und eben deswegen kann man weder auf die eine noch auf die andere eine kategorische Antwort geben. Auf Grund der Beobachtungen

in Gewebeskulturen können wir uns dahin äußern, daß der lebende Zellenvorrat der Kultur und sein Nährboden eng zusammengehörnde Einheiten sind, wo der Nährboden dem zu entwickelnden Stoffe angehört und daß das Explantat und dessen einzelne Zellen die den Entwicklungsreiz auslösenden Faktoren sind. *Doljanski* und *Fr. Roulet* kommen in ihrer Arbeit gleichfalls zum Schluß, daß: „Der Vorgang der Explantation selbst ein auslösendes Moment für intensivste Fibrillenproduktion darstellt“. Nachdem die Zelle zum Aufbau ihres Protoplasmas den Nährbodenstoff benützt, sollten biochemisch beide als zwei Phasen einer Zustandsveränderung angesehen werden. Wie also Fasern aus dem zellenfreien Gebiete entwickelt werden konnten, ebenso können sie auch im Zellenprotoplasma entstehen, sogar in beiden gleichzeitig, auf Wirkung ein und desselben äußeren Faktors. Die Regelung der Faserbildung ist natürlich die Aufgabe der innerhalb der physikalisch determinierten Struktur lebenden Zellen. Auf Wirkung der aus den zerfallenden Zellen austretenden Stoffe kann sich aus den sich auflösenden Fasern ein neues und den physikalischen Bedingungen entsprechendes Fasernetz entwickeln. Durch die Tatsache, daß in unseren Versuchen die Fasern auf Wirkung der Ascorbinsäure in größeren Mengen darstellbar gewesen waren, fühlen wir uns zu der Annahme berechtigt, daß *die Ascorbinsäure eine faserbildende Fähigkeit besitzt*, wodurch die Vermutung erlaubt zu sein scheint, daß im Gewebsleben die Ascorbinsäure der Stoff ist, welcher die Faserbildung in den Dienst eines einheitlichen Mechanismus stellt.

### Zusammenfassung.

1. Aus dem Herzen von 7tägigen Hühnerembryonen gezüchtete und anderthalb Monate durch Anpflanzung am Leben erhaltene Fibroblastenkulturen wurden in 2 Hälften geteilt. Die eine Hälfte der Kulturen wurde in eine Mischung (a) von homologem Plasma und Embryoauszug überpflanzt. Die andere Hälfte kam in Plasma (b), welchem neben dem Embryoauszug Ascorbinsäure zugegeben wurde.

2. Die zugefügte Menge der Ascorbinsäure entsprach einer Verdünnung von 0,000625—0,18%. Falls in den den Embryoauszug enthaltenden Röhren (nämlich in denen, wo der Ascorbinsäuregehalt nahe an 0,1% war) auf Wirkung der Ascorbinsäure sich die geringste Ausfällung zeigte, wurde das reine Plasma mittels Zentrifugieren getrennt.

3. Die Züchtung geschah durch 48 Stunden bei 37° C, dann Fixation in Formalin. Silberimprägnation teils nach *Hortega*, teils nach *Pap*.

4. Die bestgelungenen Imprägnationen und die stärkste Faserbildung wurden in solchen Fällen beobachtet, wo ohne Anwendung von Embryoauszug das Hühnerplasma mit 0,168% Ascorbinsäure versetzt worden war.

5. Man kann annehmen, daß die Ascorbinsäure der Stoff ist, ohne welchen die Stützgewebe keinen zwischenzelligen Klebstoff, also keine zusammenhaltenden Fasern bilden können.

---

#### Schrifttum.

*Alfejew, S.*: Z. Zellforsch. **3** (1936). — *Aschoff, L. u. W. Koch*: Scorbut, eine pathologisch-anatomische Studie. Jena: Gustav Fischer 1919. — *Doljanski, L. u. F. Roulet*: Virchows Arch. **291**, H. 1/2, 260 (1932). — *Roux*: Arch. **131**, H. 3, 512 (1934). — *Eberhardt, J.*: Fol. haemat. (Lpz.) **8** (1909). — *Hansen, F.*: Anat. Anz. **16** (1899). — *Heidenhain, M.*: Plasma und Zelle. Jena: Gustav Fischer 1907 und 1911. — *Höjer, J. A.*: Acta paediatr. (Stockh.) Suppl. **3**, 8 (1924). — *Hueck, W.*: Beitr. path. Anat. **66** (1920). — *Huzella, T.*: Z. Zellforsch. **2** (1925). — Anat. Anz. **1931**. — Z. Kristallogr. **1932**. — *Jeney, A. v. u. B. v. Korpássy*: Zbl. Chir. **61**, Nr 49, 2836 (1934). — *Maximow, A.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **17** (1929). — *Merckel, F.*: Anat. H. **38** (1909). — *Nageotte*: Ann. d'Anat. path. **1931**. — *Nageotte et Guyon*: Archives de Biol. **4**, 41 (1930). — *Orsós, Fr.*: Beitr. path. Anat. **41** (1907). — *Plenk, H.*: Erg. Anat. **27** (1929). — *Studnicka, F.*: Anat. H. **21** (1903). — *Törö, E.*: Z. Anat. **98** (1932). — *Wolbach, B., Percy R. Howe*: Arch. of Path. **1**, Nr 1, Jan., 1926).

---