

(Aus dem Pathologisch-anatomischen und exper. Krebsforschungs-Institut der kgl. ungarischen „Pázmány“-Universität Budapest [Direktor: Prof. *E. von Balogh*] und aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Charité-Krankenhaus] [Direktor: Prof. *R. Rössle*].)

Cytologische Beiträge zur Mobilisation und zu den Transportwegen der Sekretionsprodukte der Hypophyse.

Von
Dr. K. Farkas.

Mit 12 Abbildungen [14 Einzelbildern] im Text.

(Eingegangen am 23. November 1939.)

I. Arbeitsprogramm.

Die Hauptbedingung zur cytomorphologischen Forschung ist das adäquate und verlässliche technische Verfahren. Das gilt besonders für die innersekretorischen Drüsen („chemische Organisatoren“), wo es sich um die Erklärung von feineren sekretorischen Erscheinungen handelt. Die oft umstrittenen Fragen der menschlichen Hypophyse (Hy.), so z. B. die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens zueinander, die Umgruppierung derselben, die Selbständigkeit des Zwischenteiles, die Art der Sekretion und der Transport der Sekretionsprodukte, sind mit den allgemein üblichen Methoden endgültig nicht zu entscheiden. Wir haben es unternommen, einerseits ein entsprechendes histologisches Verfahren auszuarbeiten, um die vorerwähnten Probleme am menschlichen und tierischen Material fördern zu können.

II. Material und Technik.

Das Material stammt aus dem Universitätsinstitut für pathologische Anatomie und experimentelle Krebsforschung zu Budapest. Über die Art und Weise der Verarbeitung ist hervorzuheben, daß die menschlichen Hy. in horizontaler und sagittaler Richtung meistens in Serienschnitten und im Zusammenhang mit Stiel und Zwischenhirn untersucht wurden (Abb. 1). Die tierischen Hy. wurden mit der Schädelbasis zusammen fixiert und dann frei präpariert. Ihre Verarbeitung wurde auch in horizontalen Schnitten ausgeführt. Als Kontrollmaterial dienten normale weiße Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. Außer den üblichen Färbemethoden (Häm.-Eosin, *van Gieson*, *Kraus*, *Mallory* usw.) kam in erster Linie das von uns modifizierte Dreifarbengemisch *Mallorys* zur Verwendung.

Über unsere vorläufige Ergebnisse wurde an der diesjährigen Tagung der Ungarischen path. Gesellschaft (im Juni 1939) kurz berichtet. Ich

habe die weitere histologische Verarbeitung unseres Materials im Path. Institut der Universität Berlin vollenden können, wofür ich Herrn Prof. R. Rössle zum besonderen Danke verpflichtet bin.

Vor der Beschreibung unserer Ergebnisse sei hier kurz die angewandte, modifizierte Methode *Mallorys* besprochen. Das Dreifarben-gemisch von *Mallory* wurde von den meisten Hy.-Forschern verwendet, doch weil es keine distinkte Kernfärbung und keine verlässliche Resultate lieferte, konnte es keine völlige Anerkennung erreichen. Als allerbeste



Abb. 1. Serienschritte.

von den vielfachen Bestrebungen hat sich diejenige erwiesen, welche zur entsprechenden Kernfärbung das *Weigertsche* Hämatoxylin heranzog. Diese Abänderung wurde ursprünglich von *Ladewig*¹ zur Bindegewebsfärbung empfohlen. Ihr Vorteil besteht in dem guten Kernbild und in der kontrastreichen Plasmafärbung. Nach dieser Modifikation wird in der originalen *Mallory*-Mischung 1 g Fuchsin aufgelöst. Die mit Hämatoxylin gefärbten und mit 5%igen Phosphormolybdänsäure gebeizten Schnitte werden dann mit dieser Lösung nachgefärbt. Die schöne Kern- und die farbreiche Plasmatönung dieser Methode eignet sich zu Hy.-Untersuchungen. Aber es stellte sich heraus, daß bei guter Kern-

färbung die Differenzierung des Plasmas unverläßlich ist, was durch die schnelle Färbung bzw. Differenzierung erklärt werden kann. Das kurze Auswaschen im Wasser und Alkohol gibt keine distinkten und haltbaren Bilder. Darum haben wir die Modifikation weiter entwickelt, um neben den guten Kernbildern eine verlässliche Färbung des Plasmas und des Kolloids bzw. der Granula zu erzielen. Als solche haben wir hierzu folgende Methode vorteilhaft gefunden. Wir setzten der originalen *Mallory*-Lösung statt einem, 2 g Fuchsin zu. Diese haltbare Grundlösung verdünnen wir mit einer 1,5%igen Orangelösung um das dreifache. Mit diesem Farbgemisch färben wir bedeutend länger als *Ladewig*, nämlich bis 15—30 Min. Diese längere Behandlungsdauer und nachfolgendes gründliches Auswaschen im Wasser und Alkohol, ergab schon bezüglich der kontrastreichen und beständigen Plasmafärbung der Hy. sehr gute Resultate (Abb. 1a). Da die Sekretion dieses Organs hauptsächlich mit dem Kern bzw. mit den intranuclearen Strukturen

im engsten Zusammenhang steht, versuchten wir die intranukleäre Struktur noch deutlicher hervorzuheben. Zu diesem Zwecke verwandten wir Hämalaun statt des gewöhnlichen Hämatoxylin, weil die intranukleären Tröpfchen besonders kolloid-mucinartig sind und meistens durch die kräftige Farbe des Hämatoxylins verdeckt werden. Die mildere Tönung des Hämalauns läßt die intranukleären fuchsinophilen Tröpfchen schärfer hervortreten. Bei dieser Modifizierung fallen neben den scharfen Kernstrukturen die fuchsinophilen intranukleären Kolloidtröpfchen deutlich ins Auge. Ein weiterer Vorteil des Hämalauns besteht darin, daß die nachfolgende Plasinafärbung lebhaftere Tönung liefert, und die durch das Zusammenfließen der Kolloidtröpfchen entstehende diffuse Fuchsinophilie an dem Kern gut sichtbar wird. *Ladewig* sieht einen Vorteil seiner Modifizierung noch darin, daß sie auch nach Formalinfixierung brauchbar ist. Wir haben mit unserer Modifizierung die Erfahrung gemacht, daß das beste Ergebnis nach Kaliumbichromat-Formalinfixierung erreicht werden kann. Unsere Methode verläuft also kurz zusammengefaßt folgendermaßen:

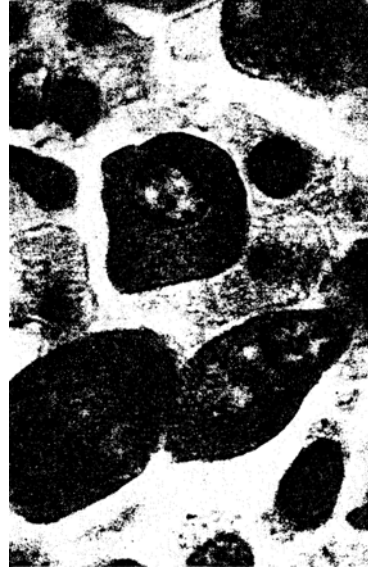


Abb. 1a. 1500 \times .

1. Fixierung des frischen Materials nach *Helly*.
2. Auswaschen im fließenden Wasser 24 Std.
3. Methylbenzoat-Paraffin-Einbettung (2—4 μ Schnitte).
4. Kernfärbung mit *Weigertschem* Hämatoxylin oder Hämalaun (*Mayer*).
5. Auswaschen und Beizen mit 5%igen Phosphormolybdänsäure. 5—10 Min. lang.
6. Nach gutem Auswaschen Färbung 1 Teil A. + 2 Teile B-Lösung. 15—30 Min. lang. (A-Lösung: 2 g Orange G; 0,5 g wl. Anilinblau; 2 g Fuchsin Rubin S.; 8 cem Eisessig; 100 cem dest. Wasser, gekocht und filtriert. B-Lösung: 1,5% Orange G.)
7. Gründliches Ausspülen mit dest. Wasser und dann mit 96%igem Alkohol.
8. Ölbalsam.

Für die Kernfärbung kann auch *Heidenhains* Eisenhämatoxylin verwendet werden. In diesem Falle erscheint die Kernstruktur noch deutlicher und die farbreiche Plasmafärbung wird nicht wesentlich gestört.

Die Zellen des Vorderlappens färben sich nach der oben angegebenen Methode folgenderweise: die Eosinophilen: orange-gelb; die Basophilen: blaurötlich, bestimmte Typen derselben jedoch blau und die Hauptzellen hell-grau-blau. Außer diesen Haupttypen sind noch verschiedene Übergangsformen abzusondern. Die Graviditätszellen färben sich distinkt hellblau, das Kolloid wird teils blau, teils rot und orange gefärbt. Das Bindegewebe ist blau und die roten Blutkörperchen sind orange-gelb. Die regelmäßige Orangefarbe der roten Blutkörperchen (abgesehen von den ausgelaugten oder geschrumpften Formen) kann als bester Beweis dafür gelten, daß die Färbung erfolgreich und verläßlich ausgefallen ist. Die Orangetönung der roten Blutkörperchen läßt ebenso gut die intracapillaren, wie die Hämalakunkernfärbung die intranukleären Kolloidtröpfchen darstellen. Wenn wir die Eosinophilen noch besser hervorheben wollen, so färben wir mit 1,5%iger Orangelösung vor. In diesem Falle erscheinen die Eosinophilen lebhaft-gelb. Das angegebene Verfahren ist nach unserer Erfahrung nur für die Hypophyse geeignet. Zur Untersuchung anderer innersekretorischen Drüsen möchten wir eine weitere Modifizierung, mit Veränderung der Orange-Fuchsin-Konzentration und der Färbezeit vorschlagen.

III. Untersuchungsergebnisse.

IIIa. Cytomorphologische Beobachtungen, die Art und Weise der Kolloidsekretion.

Wie oben erwähnt, ergibt die angegebene Färbung haltbare und scharfe histologische Bilder, indem einerseits die einzelnen Zellen des Vorderlappens scharf zu unterscheiden, andererseits aber auch die Übergangsformen gut zu erkennen sind. Es finden sich auf Grund des färbereichen Verhaltens Übergänge sowohl von den Eosinophilen, wie von den Basophilen zu den Hauptzellen. Wir können, hauptsächlich bei der von uns empfohlenen Färbung, diejenigen Übergangsformen erkennen, welche zwischen den Eosinophilen und Basophilen stehen und sich im Gegensatz zu der dunkelblau-rötlichen Farbe der Basophilen hellblau-rot färben. Es finden sich immerhin noch Zellen, welche im ganzen, d. h. in ihrem Plasma und ihrem Kern zugrunde gehen, und als Kolloidtröpfchen bzw. feinste Plasmakörnchen in die Acini, in die Capillaren und in die sog. „Sinusoide“ entleert werden. Diese Erscheinung kann man in erster Linie an bestimmten Vertretern der Basophilen beobachten, da dieselben sich nach einer totalen Kerninvolution im ganzen einschmelzen (Abb. 2). Seltener sehen wir eine ähnliche Einschmelzung nach einer totalen Kerninvolution der Eosinophilen. Die sog. Hauptzellen des Vorderlappens sind durch eine scharfe Kernkontur und feinkörnig zerfließendes hellgraues Plasma charakterisiert. Von diesen Zelltypen lassen sich die Hauptzellen des Hinterlappens und des

Zwischenteiles leicht unterscheiden. Letztere erweisen sich nämlich nach der Farbreaktion mit den ersteren wesentlich identisch, jedoch scheinen sie bedeutende Plasmareserve zu haben, also ihr Plasma ist noch nicht aufgelöst. Ich gewann den Eindruck, daß diese Zellen sich oft zu Basophilen verwandeln können. Die obenerwähnten Hauptzellen und auch die ähnlichen Elemente der Pars tuberalis möchte ich cytomorphologisch für identisch halten, sowie die basophilen Zellen des Vorder-Hinterlappens und Zwischenteiles untereinander. Die histochemische Reaktion und die Kernstrukturen dieser Zellen verhalten sich nämlich durchaus gleichförmig. Diese beiden Zelltypen (die Hauptzellen und Basophilen) trennen sich von zusammenhängenden großen Acini in kleine Gruppen ab und sie werden endlich einzeln in den Gewebsspalten der P. nervosa, des Stiels und der P. tuberalis, sogar selbst im Zwischenhirn aufgefunden (s. Infiltrationsart des Hinterlappens durch Mittellappenzellen von Roussy u. Mosinger⁵³).

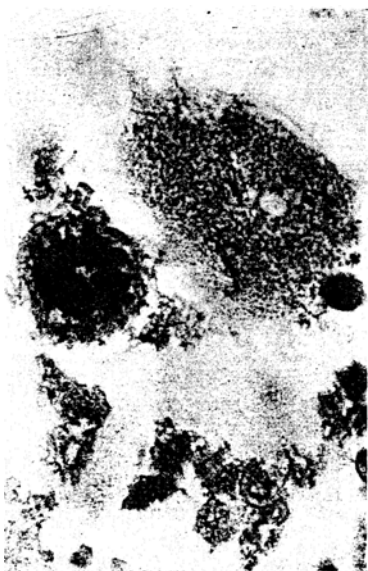
Finen anatomisch selbständigen Zwischenteil konnte ich niemals beobachten. Dieser Teil ist meines Erachtens als eine Übergangszone aufzufassen.

Die Haupt- und die Basophilzellen sind, wie oben erwähnt, von dem Vorderlappen durch den Zwischenteil bis zum Hinterlappen und von dort aus durch den Stiel bis zum Zwischenhirnboden zu verfolgen. Außer den erwähnten Zelltypen kommen auch die Eosinophilen miteinander vermengt in den Sinusoiden des Zwischenteiles bzw. P. tuberalis zu Gesicht.

Es ist besonders an den im Hinterlappen gelangten Basophil- und Hauptzellen vielfach zu beobachten, daß ihr Plasma sich nach einer Kerninvolution feinkörnig auflöst (Abb. 3—4). Wir können die stufenweise Schrumpfung bzw. die Elimination des Kernes nur an einzelnen Zellen erwischen, weil viele von ihnen sich zusammen mit dem Plasma aufblähen oder infolge einer lokalen Formanpassung bizzare Gestalten annehmen (Abb. 5). Unter den letzteren finden sich solche, welche eigenartige Pseudofortsätze und in ihrem Plasma reichliche kolloidartige Stoffe beherbergen, wodurch sie an Pigmentzellen erinnern. Andere hingegen nehmen eigenartige Gestalt an; durch die an ihr Plasma dicht herangerückten Gliafasern umgeben, können sie Nervenzellen



Abb. 2. 1500×.

Abb. 3. 1500 \times .Abb. 4. 1200 \times .Abb. 5. 1200 \times .Abb. 6. 1200 \times .

vortäuschen (Abb. 6). Wenn wir die sich auflösenden Zellen weiter verfolgen, so scheint es, daß die feinen Plasmakörnchen auf den gliaartigen

Fasern des Hinterlappens bzw. Stiel sich anhäufen. Die orange bzw. fuchsinophilen Kolloidtröpfchen sind in dem involvierten oder aufgeblähten Kern der eingewanderten Zellen deutlich zu sehen. Diese kolloidartigen Tröpfchen bzw. Körnchen, welche auch in ungefärbten Schnitten gelblich erscheinen, füllen das Plasma und den Kern einzelner Zellen aus. Diese Stoffe erweisen sich auch unter dem Ultropak gelb und sie fluorescieren ebenso blaß gelblich unter dem Luminescenzmikroskop wie die von *Hamperl* beschriebenen verschiedenen fetthaltigen Stoffe. Die Lipoid-, Eisen- und Melaninreaktionen fielen negativ aus. Selten tritt statt der Fuchsinophilie eine Anilinophilie der Kolloidtröpfchen auf, und zwar mit Vorliebe nur in dem proximalen Teile des Stieles. Wiederum können wir in diesem die Vorstufen der durch den Boden des III. Ventrikels durchdringenden blauen Kolloidkugeln sehen. Die im Nucl. supraopticus nachweisbaren Zellen entsprechen im morphologischen Sinne den Basophilen des Hinterlappens bzw. der Pars tuberalis. Diese Zellen haben involvierte Kerne oder sie sind durchaus kernlos. Ihr feinkörnig-zerfließendes Plasma erscheint basophil (Abb. 7). Manchmal finden sich orange bzw. fuchsinophile Kolloidtröpfchen in den involvierten Kernen oder dicht

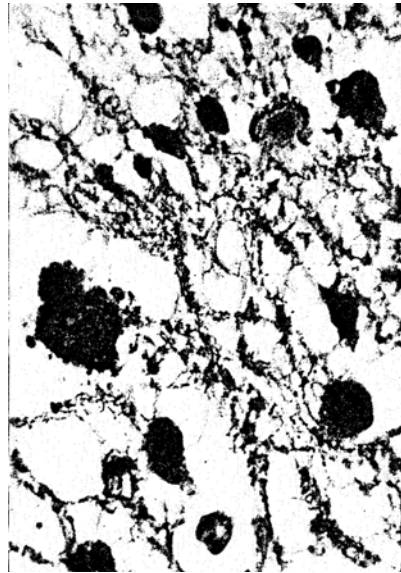


Abb. 7. 800x.

neben den in Auflösung übergehenden Zellen im Nucl. supraopticus.

Die Beschreibung des feinkörnigen und tröpfigen Zerfließens des Plasmas deutet schon das Wesen des Sekretionsvorganges an. In einzelnen ist noch zu sagen, daß das Plasma der Zellen auch im Vorderlappen im ganzen feinkörnig bzw. kolloidtröpfig einschmilzt und als ein anilinophiler Stoff den größten Teil der Kolloidmischung liefert. Das fuchsinophile intranukleäre Kolloid kann oft, hauptsächlich mit der empfohlenen Hämalaunfärbung, klar sichtbar gemacht werden, weil die fuchsinophilen Kolloidtröpfchen von der Farbe des Hämalauns nicht überdeckt werden. Die intranukleären Kolloidtröpfchen nehmen an Zahl und Größe stufenweise zu und der Kern wird endlich diffus fuchsinophil. Manchmal aber kann man das aus dem Kern herausdiffundierende bzw. sich ausstoßende Kolloid wahrnehmen. Das Kernkolloid ist noch besser zu erfassen in jenen Zellgruppen, welche in den großen Acini

des Intermediärteils der menschlichen Hy. zur Einschmelzung kommen, da die involvierten Kerne als die einzige Quelle der fuchsinophilen Kolloidtröpfchenbildung, in den diffusen anilinophilen Kolloidfeldern aufzufassen sind.

Was das Wesen der Sekretion anbetrifft, können wir mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß das fuchsinophile Kolloid überwiegend durch den Kern erzeugt wird. Auf diese Rolle des Kernes, welche als holokrine Sekretion von *Pietsch*¹⁴ bezeichnet wurde, können wir aus dem mit der vorgeschlagenen Hämalanunfärbung gemachten Beobachtungen schließen. Daß der Kern Kolloid zu produzieren die Fähigkeit besitzt, konnten wir in Tierexperimenten weiter verfolgen. Bei Tumorratten bzw. mit Blei und Quecksilber behandelten Tieren war nämlich eine Zunahme des intranukleären Kolloids sowie eine diffuse Fuchsinophilie der Kerne festzustellen.

Die kolloidartigen und die sich bei einer geeigneten Fixierung (*Champy*) als lipoidartig erweisenden Stoffe zeigen eine Weiterbeförderung nach dem Gehirn zu und werden dort endlich dispergiert.

Nach diesen Voraussetzungen möchte ich nun zu der cytomorphologischen Deutung der einzelnen Zelltypen Stellung nehmen. Die Zellen des Vorderlappens zeigen nach unserem Färbeverfahren verschiedene Übergänge untereinander, und zwar scheinbar je nach der Art ihrer jeweiligen verschiedenen aktuellen Sekretionsphase². Es waren in unseren Präparaten die einzelnen Phasen scharf abzutrennen, und die Übergangsformen gut zu erkennen. Wie die Zellen von einer Phase zu der anderen übergehen, diese Frage ist schwer zu beantworten. Ich möchte annehmen, daß hier zwei Möglichkeiten bestehen können, daß nämlich einerseits die Eosinophilen und die Basophilen sich zu Hauptzellen zu verwandeln mögen und andererseits auch umgekehrt. Weniger wahrscheinlich scheint es (im Gegensatz zu *Pijeskow*³), daß aus den Basophilen Eosinophile hervorgehen können. Hingegen scheint viel dafür zu sprechen, daß die Eosinophilen sich in Basophile umwandeln können. Es ist zweifellos, daß sich nicht alle Zellen in ihrem Werdegang nach diesem Schema richten werden, sondern viele von ihnen am Gipfelpunkt der Sekretion durch die Sekretionsvorgänge zugrunde gehen und als Kolloidtröpfchen bzw. feinste Plasmakörnchen in die Acini, in die Capillaren und in die Sinusoide übertreten. Ich möchte die Basophilie als eine Endstufe der funktionellen und morphologischen Ausreifung ansehen, weil ihre Zellrepräsentanten physiologisch nach einer totalen Kerninvolution und im ganzen in Form einer völligen Einschmelzung häufig untergehend (Abb. 2) etwa das Schicksal der veralteten und ihre Funktion eingebüßenden Zellen darstellen. Demnach kann ich die Ansicht von *Lusman*⁴ nicht annehmen, daß die Basophilen die Vertreter der Regeneration seien. Seltener schmelzen, nach einer totalen Kerninvolution, selbst die Eosinophilen ein. Wir können aus diesem Grunde

eher annehmen, daß die Hauptzellen zum großen Teil aus den Eosinophilen und zum kleinen Teil aus den Basophilen hervorgehen können. Ich möchte die Hauptzellen des Vorderlappens als solche auffassen, welche im Zustande der Basophilie den großen Teil ihres Plasmas für die Sekretion aufgeopfert haben. Die Hauptzellen des Hinterlappens und des Zwischenteiles haben aber noch bedeutende Plasmareserve, welche in dem Hinterlappen abgegeben wird. Die Verwandtschaft der Basophilen und der vorerwähnten Hauptzellen ist naheliegend auf Grund der Angaben von *Attwell*⁵, wonach in ihren *Golgi*-Apparaten keine bedeutende Differenzen bestehen. Ich halte die Basophilen des Vorder-Hinterlappens und Zwischenteils morphologisch identisch (im Gegensatz zu *Rasmussen*⁶ und *Schönig*, aber übereinstimmend mit *Berblinger*⁷ u. a.). Sie waren von dem Vorderlappen aus von Etappe zu Etappe bis zum Zwischenhirn zu verfolgen, und das schließt auch die Möglichkeit ihrer ortseigenen Abstammung von der Pars intermedia aus. Das bezieht sich naturgemäß auch auf die in der Pars nervosa befindlichen Zellen. Die widersprechenden Beiträge von namhaften Forschern sind in dieser Frage hauptsächlich durch die Unsicherheit der bisherigen histologischen Verfahren zu erklären, welche die erwähnten Zellen zu identifizieren nicht erlaubten⁸⁻⁹. Wir können auch den Zwischenteil der tierischen Hy. nur im anatomischen Sinne absondern, weil seine Zellen den obenerwähnten plasmareichen Hauptzellen der menschlichen Hy. im funktionellen Sinne entsprechen. Diese Auffassung von uns kann auch durch experimentelle Beobachtungen unterstützt werden. Bei den Tieren, welche anatomisch einen selbständigen Zwischenteil haben, ist wahrzunehmen, daß die Zellen dieser Zone ebenso wie die entsprechenden Hauptzellen der menschlichen Hy. nach dem Hinterlappen befördert, schließlich darin eingeschmolzen werden. In Tierexperimenten (Krebsratten, mit Pb., Hg., Porphyrin usw. behandelte Tiere) kann man feststellen, daß diese Zellen stufenweise zur Basophilie übergehen. Demnach können wir die anatomische Selbständigkeit zeigenden Zellen der tierischen Hy. in funktionellem Sinne nicht absondern, ebensowenig wie die entsprechenden Zellen der menschlichen Hy., welche nach meinen Eindrücken keine anatomische Selbständigkeit zeigen. Es scheint das Schicksal oder die Rolle einzelner Zellen zu sein, in einer jeweils bestimmten Sekretions- und Lebensperiode abgestoßen und mit dem Saftstrom weiterbefördert zu werden. Jene von diesen Zellen, welche eigenartige Pseudofortsätze und in ihrem Plasma zunehmende kolloidartige Stoffe haben, wurden von mehreren Autoren als Pigmentzellen bezeichnet oder fälschlich als Nervenzellen aufgefaßt¹⁰. Ihre pigmentartigen Stoffe aber gaben keine Lipoid-, Eisen- oder Melaninreaktionen. Sie sind vielleicht mit den von *Roussy* und *Mosinger* als „pigment jaune“ bezeichneten Stoffe⁵⁰ gleichzustellen. Ich möchte annehmen, daß die im Nucleus supraopticus vorkommenden

Zellen eingeschleppte Elemente sind. Diese Zellen erinnern an die von *Gaup* und *Scharrer*¹¹⁻¹² als sezernierende Nervenzellen beschriebenen Formen, aber ihre von uns nachgewiesene Transportierung spricht für die Ansicht jener Forscher (*Herzog*¹³ u. a.), die die Vermutung von *Scharrer* und *Gaup* bezweifelten. Wir konnten in menschlichen Fällen keine Sekretion seitens solcher Zellen beobachten, welche sicher als Nervenzellen anzusehen sind. Man kann nicht ausschließen, daß diese Erscheinung keine andere ist, wie der von *Roussy* und *Mosinger* beschriebene Degenerationsprozeß der Ganglienzellen⁵¹.

IIIb. Transportwege der Sekretionsprodukte.

Der Weg des Kolloidtransportes nach dem Hirn ist durch die Gefäße, Gewebsspalten, Glia-Nervenfaser und durch den Rec. inf.

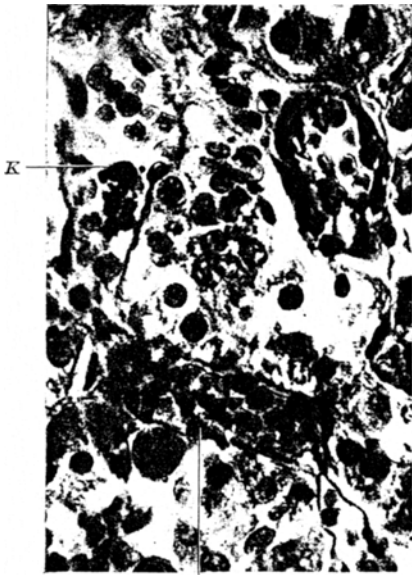


Abb. 8. 400 \times .

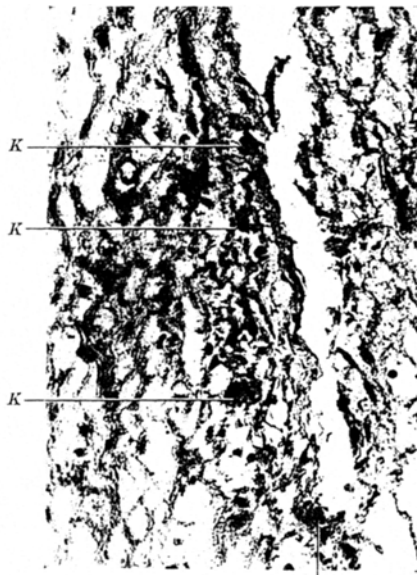


Abb. 9. 350 \times .

gesichert. Kolloidtröpfchen (K) sind im Vorder-Hinterlappen und in dem Stiel in dünnwandigen, erweiterten Gefäßen, ebenso in Gewebsspalten von allen Teilen der Hy. und auch vom Zwischenhirnboden zu beobachten (Abb. 8). Die Gefäße ergeben ein dichtes Geflecht und reichen vielfach tief in den Stiel hinein, was hauptsächlich in Serienschnitten ausgezeichnet zu sehen ist. Kolloidtröpfchen, feine Plasmakörperchen und noch nicht völlig aufgelöste Zellen sind auch in diesen Gefäßen wahrzunehmen. Eine andere Eigenschaft der Hy.-Gefäße besteht darin,

daß sie eine mehrfächerige, perivaskuläre Scheide haben, in der die einzelnen Zellen bzw. schon die Kolloidtröpfchen weiter geschleppt werden können.

Ein anderer umstrittener Weg des Hormontransportes ist das direkte Aufsteigen bis zum III. Ventrikel. Wir konnten in horizontalen und sagittalen Serienschnitte von unseren Fällen wiederholt beobachten, daß der III. Ventrikel direkt mit dem Hinterlappen in Verbindung tritt. Und zwar so, daß der Recessus inf. in dem proximalen Drittel



Abb. 9a. 250×.

des Stieles unscharf begrenzt ausläuft. Das Ependym wird stufenweise dünner und endlich bildet es keine zusammenhängende Schicht mehr, der Rec. inf. ist durch die lockeren Schichten des Stiels deutlich bis zur Pars nervosa zu verfolgen. Da das faserige Gewebe des Stiels in der Nähe des Rec. inf. aufgelockert ist, wird es eigentlich als ein Filter zwischen dem Rec. inf. und dem angrenzenden faserigen Gewebe aufzufassen sein (Abb. 9). Ebenso sehen wir aufgelockerte Strukturen an dem Gehirnboden neben dem Recessus des III. Ventrikels. An dieser Stelle finden sich größere Gruppen von zerfließenden Zellen und von Kolloidtröpfchen (K) (Abb. 9—9a). Die bis zum Rec. inf. und dem Hirnboden verfolgbaren Kolloidtröpfchen zerfallen allmählich feiner und feiner und werden in Gemeinschaft mit Plasmakörnchen in den Gewebsspalten weiter befördert. Die Plasmakörnchen können auch den Gliafasern entlang endlich in den III. Ventrikel, d. h. direkt in den Liquor gelangen.

Es war interessant zu beobachten, daß das Chiasma opt. zottenartige Bildungen besitzt. Diese Bildungen und die umgebenden lockeren Bindegewebsfasern verflechten sich bzw. die gliaartigen Fasern des Stiels fließen mit den bedeckenden Bindegewebsfasern diffus zusammen. Ich konnte in Schnittpräparaten vielfach verfolgen, daß abgetrennte Hy.-Zellen und Kolloidtröpfchen zwischen diesen Bindegewebsfasern, oder daß zwischen den Fasern oft große zusammengeballte Kolloidkugeln aufzufinden sind (Abb. 10).



Abb. 10. 350 \times .

Es kann nicht die Aufgabe der Morphologie sein zu entscheiden, ob die kolloidartigen bzw. lipoidartigen Stoffe mit den Hormonen der Hy. identisch sind oder diese in sich einschließen. Diese Stoffe werden nach dem Gehirn zu weiter befördert und endlich dort dispergiert. Die Kenntnis des funktionellen Zusammenhanges von Hy. und Zwischenhirn läßt keinen Zweifel darüber auftauchen, daß auch gewisse kontinuierliche anatomische Wege existieren müssen, wodurch der Kolloidtransport erfolgen kann. Dieses System besteht aus den Gefäßen, den Gewebsspalten, den Glia-, Nervenfasern, aus dem Fortsatz des III. Ventrikels, aus den zottenartigen Bildungen des Chiasma opt. und aus dem zusammenfließenden Fasersystem des Stiels bzw. des umgebenden Bindegewebes.

Diese beide letzteren Formen werden von mir als ein aufsaugender Apparat aufgefaßt. Die Gefäße wurden schon von *Poppe* und *Fielding*¹⁵ ein besonderes Gefäßsystem genannt und wir sind (im Gegensatz zu *Pietsch*) mit diesen beiden Forschern darin einverstanden, daß diese Gefäße eine besondere funktionelle Bedeutung haben müssen. Es kann wohl kein Zufall sein, daß der Zwischenteil der Hy. und der Stiel so besonders reich vascularisiert sind.

Die zahlreichen eigenartigen dünnwandigen Gefäße sind meines Erachtens nicht so sehr für die Blutversorgung als vielmehr für den Hormontransport da. Daß diese Gefäße eine Rolle in dem Hormontransport spielen müssen, darauf läßt der Umstand schließen, daß in diesen Gefäßen Kolloidtröpfchen, kleine Plasmakörperchen und noch nicht völlig aufgelöste Zellen aufzufinden sind. Demnach können wir einen offenen Zusammenhang dieser Gefäße mit den angrenzenden Acini annehmen und sie in diesem Sinne als „Sinusoide“ bezeichnen.

Für die offene Kommunikation spricht auch der Umstand, daß oft rote Blutkörperchen im Hinterlappen im Stiel, außerhalb der Gefäße gefunden werden. Eine andere charakteristische Eigenschaft der Hy.-Gefäße besteht darin, daß sie eine mehrfächerige perivasculäre Scheide haben. *Collins*¹⁶ Befunde unterstützen diese unsere Beobachtungen. Hingegen konnten wir *Kylins*¹⁷⁻¹⁸ Annahme, daß der Rec. inf. durch den Stiel bis zum Hinterlappen zu verfolgen ist, nicht bestätigen, weil wir eine direkte Fortsetzung des mit dem Ependym ausgekleideten III. Ventrikels in den Hinterlappen nie beobachten konnten. Den Übergang zwischen dem Rec. inf. und dem angrenzenden faserigen Gewebe möchte ich eher als eine filterartige Konstruktion auffassen (s. Abb. 9). In diesen Schichten finden wir die größeren Gruppen der auflösenden Zellen und der Kolloidtröpfchen. *Weinberger*¹⁹ sieht einen örtlichen Zusammenhang zwischen den großen, sich auflösenden Zellgruppen und den Nervenendigungen und meint, daß diese Zellen sich mit Vorliebe um die Nervenendigungen herumgruppieren. Daß die Hormonstoffe direkt in den Liquor gelangen können²⁰, wurde von *Hering* 1908 und *Cushing* 1910 angenommen. Es ist auch annehmbar, daß die feinen Kolloid- bzw. Plasmakörperchen an die im Stiel verlaufenden Nervenfasern anhaftend eine direkte Wirkung durch die Nervenwege ausüben können. In diesem Sinne sprechen *Roussy* und *Mosinger* von „Neurocrinie“²². Der oft beobachtete eigentümliche ödemartige Zustand der Faser des Nucl. supraopticus wurde auch schon von *Cushing* als eine Kolloidspeicherung aufgefaßt.

Das „Sinusoidsystem“ einerseits, die weiteren anatomischen Zusammenhänge zwischen der Pars nerv., dem Stiel und dem Zwischenhirn ermitteln den direkten Weg des Hormontransports zu dem Zwischenhirn. Viele Forscher lehnen die Möglichkeit ab, daß die Hormone direkt in den Liquor gelangen können²¹. Wir fühlen uns jedoch veranlaßt zu sagen, daß es uns geglückt ist, über die Morphologie der Transportwege der Hy.-Sekrete im großen und ganzen einen Aufschluß zu geben. Diese Befunde von uns möchten wir hiermit Nachprüfungen empfehlen.

IIIc. Experimentelle Untersuchungen.

Die tierischen Hy. entstammen: 1. von Tumorratten bzw. von 2. mit Porphyrin, 3. Blei, 4. Quecksilber, 5. Thyroxin, 6. Jod, 7. CO-behandelten weißen Ratten.

Zuerst möchten wir das normale histologische Bild der Ratten-Hy. besprechen. Es sind 10 normale Tiere verarbeitet worden. Wir fanden mit *Berblinger* übereinstimmend, daß die Eosinophilen und Hauptzellen sich zahlenmäßig die Waage halten. Die typischen Basophilen kommen nur selten und wenig vor. Die Eosinophilen sind auch nicht so ausgeprägt wie in der menschlichen Hy. Wir können sagen, daß der Vorderlappen der Ratten-Hy. relativ einfacher gebaut ist als der menschliche.

Der Zwischenteil ist anatomisch scharf begrenzt und seine Zellen sind hauptzellenartig. Wir erwähnten schon, daß diese Zellen im funktionellen Sinne von den anderen schwer abzusondern sind. Zwischen dem Vorderlappen und dem intermediären Teil liegt ein Kolloidraum. In den Hinterlappen, wohin die Zellen des ersteren hineinraten können, geht der Zwischenteil ohne scharfe Grenze über. Der Hinterlappen entspricht dem menschlichen. Ebenso gleichartig ist das Wesen der Sekretion, wobei es auffällt, daß die sich einschmelzenden Zellen mehr hauptzellenartig sind und sich entlang der Capillaren anordnen, in welche sie ihre Sekretionsprodukte entleeren. Wir sehen größere extracelluläre Kolloidtröpfchen nur in den Capillaren und sonst nur in dem Kolloidraum an der Lappengrenze.

Ein ganz anderes Bild kann man bei den Krebsratten und bei den mit Schwermetallen usw. behandelten Tieren beobachten. Die Vorbehandlungen und Stoffwechseluntersuchungen von diesen Tieren sind von Dr. *Martha Farkas* ausgeführt worden⁴⁸.

1. Krebsratten (I.—IX. A—B-Serie und mit ED bezeichnete Tiere). Es wurden die Hy. von 20 Ratten untersucht, die mit dem Stamm „Budapest 1938“ (mit einem heterotransplantierten *Ehrlich*schen Mäusekrebs) in unserem experimentellen Krebsforschungsinstitut der Budapester Universität geimpft wurden. Diese Ratten zeigten eine gewisse Stoffwechselsteigerung, welche möglicherweise mit der Größe des Tumors bzw. der seiner Nekrose meist parallel ging. Die histologische Untersuchung der Hy. ergab ein, von dem normalen wesentlich abweichendes Bild. Es fallen die ausgeprägten Basophilen sofort ins Auge, welche sich meistens in größeren Gruppen und entlang den Capillaren anordnen. Auffällige Kernveränderungen waren zu notieren, nämlich: eine grobe Kerninvolution, große intranukleäre Kolloidtröpfchen und meistens diffuse Fuchsinophilie. In den Capillaren, deren entlang die Basophilen sitzen, finden sich reichliche Kolloidtröpfchen (Abb. 11). Im allgemeinen gibt es viel intracapillares Kolloid, sogar in der Pars nervosa. Die Zahl der Eosinophilen ist verringert bzw. normal. Im letzteren Fall ist ihre Eosinophilie deutlich ausgeprägt. Wenn die Eosinophilen verringert sind, ist die Schwellung der Hauptzellen auffällig. Das Plasma der Zellen des intermediären Teiles neigt zur Basophilie und in ihren Kernen finden sich geschwollene fuchsinophile Tröpfchen. Die Basophilie ist noch auffälliger in den, in den Hinterlappen eingeschleppten Zellen. Neben den intracapillaren Kolloidtröpfchen liegen im Hinterlappen auch noch in Auflösung begriffene Zellen mit intranukleären oder mit schon ausgestoßenen Kolloidtröpfchen.

2. Mit Porphyrin behandelte Ratten. 8 Tiere bekamen subcutan an jedem 2. Tag, 10—20 Tage hindurch von einer 0,001%igen Lösung des *Schuchardtschen* Porphyrins, welches in n/100 NaOH gelöst wurde. Der Grundumsatz zeigte eine 30—40%ige Steigerung. Das histologische Bild der Hy. entsprach dem der Krebsratten, aber die Basophilie, Kern-

involution und Metachromasie erschienen noch ausgeprägter. Das intracapilläre Kolloid war auch sehr reichlich vorhanden (Abb. 12).

3. 7 Tiere wurden mit einer 1%igen Lösung von Plumbum aceticum per os (15—20 Tage) täglich 1 cem pro 100 g Körpergewicht behandelt. Eine mäßige (20—30%) Stoffwechselsteigerung war zu beobachten. Histologisch fanden wir bei 5 Tieren eine Basophilie und bei zweien eine Eosinophilie. Bei letzteren Fällen trat eine eigenartige Kernverdichtung

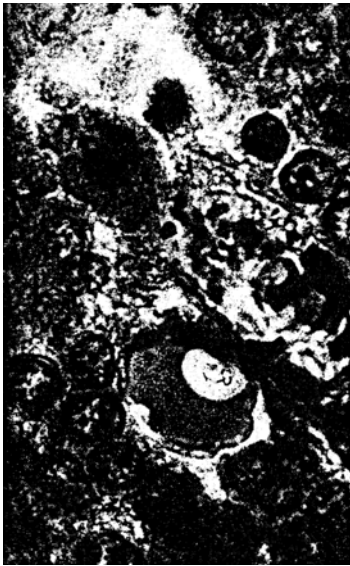


Abb. 11. 1200×.



Abb. 12. 1200×.

und statt der gewöhnlichen Fuchsinophilie der intranukleären Kolloidtröpfchen eine deutliche Anylinophilie in den Eosinophilen auf. Weiterhin konnten wir eine fuchsinophile Kerninvolution in den basophilartigen Zellen des Zwischenteils und in der Pars nervosa viele auffällige große extracelluläre (in vielen aufgeblähten Zellen aber auch intracelluläre) fuchsinophile Kolloidtröpfchen beobachten.

4. 5 mit $\frac{1}{1000}$ %iger Quecksilberacetatlösung behandelte Tiere. Die Ratten bekamen 0,5 cem von dieser Lösung täglich subcutan, durch 20 Tage. Es fand sich eine Steigerung des Grundumsatzes um 20 bis 52% und dabei zeigten die Hy. eine ausgesprochene Basophilie und Eosinophilie, d. h. die Basophilen und Eosinophilen waren in einem Zustand der Hypersekretion. In den basophilen Zellen fielen die Kerninvolution und -metachromasie ins Auge. Die Zellen des Zwischenstückes waren vorherrschend basophilartig und eine Kolloidabgabe in die P. nervosa konnte beobachtet werden. Wenn die Basophilie nicht so ausgeprägt war, fanden wir geschwollene Hauptzellen und sehr reichlich intracapillares Kolloid sogar in der Pars nervosa.

5. In der folgenden Versuchsreihe handelte es sich um 6 Ratten, welche mit CO vergiftet wurden. 4 Tiere wurden durch 15 Tage täglich 14 Min. einer hochkonzentrierten Leuchtgasmischung und 2 Tiere durch 10 Tage ebenso täglich aber 1—2 Std. lang in einer Gasmischung von etwas niedriger Konzentration gehalten. Eine Stoffwechselsteigerung von 20—30% war bei allen bei diesen Tieren festzustellen. Das histologische Bild der Hy. war dasselbe wie das bei den mit Quecksilber behandelten Tieren. Wir möchten hervorheben, daß die Ausbildung des intranukleären Kolloids von kleinen Tröpfchen bis zur diffusen Fuchsinophilie des Kernes deutlich zu sehen war.

6. 6 Ratten wurden mit einer 0,1%igen Lösung von JK behandelt (10 Tage, jeden 2. Tag 0,2 ccm subcutan). Der Stoffwechsel von 4 Tieren blieb unverändert und nur bei zweien war er um 10—15% gesteigert. Das histologische Bild der Hy. von den zwei letzteren Ratten zeigte eine Basophilie, während bei den anderen 4 Tieren das Bild der ruhenden Sekretion zu notieren war.

7. 5 Ratten wurden mit „Ext. Thyreoidea“ sec. Richter behandelt (wöchentlich $1 \times 0,25$ ccm; — 1 ccm = 1 g getrocknetes Thyreoideagewebe). Außer gewisser Steigerung des Grundumsatzes (30—36%) fiel bei allen Tieren die Vergrößerung der Hy. auf. In den Schnittpreparaten waren die Capillaren sehr eng, die Eosinophilen und Hauptzellen ungefähr zahlenmäßig gleich, die Basophilen jedoch in Minderzahl. Die Kerne der im allgemeinen geschwollenen Hauptzellen waren sehr klein und dicht. Entlang der Capillaren haben wir keine basophilen Zellen und sehr wenig Kolloid gefunden. Die geschwollenen Hauptzellen des Vorderlappens waren schwer von den Zellen des Zwischenlappens bzw. des Hinterlappens abzutrennen.

Aus den obigen Befunden möchten wir vorläufig nur folgende Schlüsse ziehen. Es fanden sich bei den mit Schwermetallen, Porphyrin und CO vergifteten Ratten eine ausgesprochene Basophilie, Kerninvolution und -metachromasie bzw. beträchtliche Kolloidproduktion. Diese Erscheinungen können als die Zeichen einer Hyperfunktion aufgefaßt werden.

Keine Steigerung der Hypophysensekretion konnten wir neben einer ausgeprägten Steigerung des Grundumsatzes bei der Thyroxinbehandlung histologisch beobachten.

Die Befunde der mit dem Thyroxin behandelten Tiere sind auch sonst von Interesse. Es wurde schon erwähnt, daß die Vergrößerung der Hy. auffällig war und zusammen mit dem histologischen Befunde an die Schwangerschaft-Hy. erinnerte. Wenn wir die Ursache dieser Veränderungen suchen, müssen wir daran denken, daß die Tätigkeit der Hy. bei dieser Form der Stoffwechselsteigerung zum Teil überflüssig wird und dadurch, infolge der mangelhaften Abnützung der Sekretionsprodukte, eine Hypertrophie entsteht. Dies ist verständlich, wenn wir bedenken, daß die Funktion der Hy. mit einer Zelleinschmelzung

einhergeht. *Zuckermann*²⁸ und *Stieda* beschrieben eine ähnliche Hy.-Veränderung bei der Hypoplasie bzw. totalen Entfernung der Schilddrüse. *Biedl* aber beobachtete bei einem ähnlichen Fall eine Vergrößerung des Zwischenteils. Ich meine, daß die Hy.-Funktion in diesen Fällen als zum Teil überflüssig nicht zum Ausdruck kam.

Bei der Erklärung des Verhaltens der Schwangerschaft-Hy. könnten wir noch an einen Faktor denken, welcher die Funktion der mütterlichen Hy. wenigstens zum Teil überflüssig machen könnte. Als solcher Faktor könnte vielleicht die Hy. des Fetus angenommen werden. Zweifellose histologische Tatsachen weisen darauf hin, daß in der fetalen Hy. charakteristische sczernierende Zelltypen vorhanden sind. Aber wir dürfen es nicht vergessen, daß der schwangere Organismus überhaupt eine vollkommen veränderte hormonale Einstellung aufweist.

Obwohl unsere Beobachtungen auf eine ganz besondere innersekretorische Rolle der Hy. von Tieren hinzuweisen scheinen, so ist es nicht unbedingt notwendig, in ihr etwa ein selbständiges neues Organ zu supponieren. Und somit sehen wir keinen Widerspruch zu der *Jores*-schen Auffassung, daß die Hy. („Master-gland“ nach den Engländern) nur ein Umschaltungsort für verschiedene Reize (hormonaler, nervöser Art) wäre. Wir können diese Auffassung für die tierischen Hy. um so mehr annehmen, da es sich herausstellte, daß die Exstirpation der Hy. um so geringere Störung auslöst, je weniger differenziert das betroffene Tier ist, wogegen die Entfernung der menschlichen Hy. tödlich ist, da sie eine sehr komplizierte Umschaltungszentrale in dem hochdifferenzierten Organismus darstellt.

Zusammenfassung.

Mit einer modifizierten *Mallory*-Färbung wurden menschliche Hy. zum Teil mit Stiel und Zwischenhirn in Sagittal- und Horizontalschnitten untersucht (75 Fälle). Dieses Verfahren liefert außer scharfen Kernstrukturen eine farbreiche und zuverlässige Plasmafärbung. Auf Grund des färberischen Verhaltens ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Eosinophilen und Basophilen sich in Hauptzellen umwandeln können. Der Gipfelpunkt der Sekretion scheint die Basophilie zu sein. Es spricht viel dafür, daß die Hauptzellen cytomorphologisch zum großen Teil aus den Basophilen abzuleiten sind. Losgewordene Hauptzellen und Basophilen können aus dem Vorderlappen durch den Zwischenteil in die *P. nervosa* bzw. selbst in das Zwischenhirn gelangen. Man kann deshalb mit aller Wahrscheinlichkeit eine ortseigene Selbständigkeit des Zellbestandes des Zwischenteils bezweifeln. Die Zellen des Hinterlappens werden als eingeschleppte Vorderlappenzellen aufgefaßt. Die Einschleppung wurde nicht nur für Basophile und Hauptzellen, sondern manchmal auch von Eosinophilen beobachtet. Einige formbizarrere Zellen des Hinterlappens, welche fälschlicherweise von manchen Autoren

als Pigmentzellen oder als Nervenzellen gedeutet wurden, wären eher als Folgen einer Lokalanpassung der hingeschleppten Zellen zu erklären. Die von *Scharrer* und *Gaup* beschriebenen sog. sezernierenden Zellen des Nucl. supraopticus machen den Eindruck von hingerateten Vorderlappenzellen. Kolloidsezernierende Nervenzellen waren nicht festzustellen. An dem Sekretionsprozeß nimmt auch der Kern einen regen Anteil. Der Kolloidtransport erfolgt durch die Gefäße und präformierte Gewebsspalten. Die eigenartigen „Sinusoide“ scheinen vornehmlich der Hormonweiterbeförderung zu dienen. Der andere viel umstrittene Weg des Hormontransportes führt durch die siebartig angeordneten, feinmaschigen Gewebe des Hypophysenstieles direkt nach dem III. Ventrikel hin. Weiter ist anzunehmen, daß Kolloidtröpfchen, den in dem Stiel verlaufenden Nervenfasern anhaftend, ihre Wirkung auch auf dem Nervenwege ausüben können. Der experimentelle Teil bezieht sich auf die Hy. solcher Tiere, bei welchen nach verschiedener Einwirkung eine gewisse Erhöhung der Schilddrüsenfunktion vorlag. Es zeigten sich dabei in den Hy. ausgesprochene Basophilie, Kerninvolution und -metachromasie bzw. erhöhte Kolloidproduktion, mit Ausnahme der thyroxinbehandelten Ratten. Die mitgeteilten Ergebnisse warten auf Nachprüfung.

Literatur.

- ¹ *Ladewig*: Z. Mikrosk. 55. — ² *Kiyono*: Virchows Arch. 259. — ³ *Pjesskow*: Z. allg. Path. 55. — ⁴ *Lusman*: Endocrinology 19. — ⁵ *Atwell*: Anat. Rec. 42. Ref. Z. allg. Path. 49, 210. — ⁶ *Rasmussen*: Endocrinology 1936. — ⁷ *Berblinger*: Beitr. path. Anat. 35. — ⁸ *Aschoff*: Beitr. path. Anat. 84. — ⁹ *Hubermann*: Beitr. path. Anat. 100. — ¹⁰ *Kraus*: In *Henke-Lubarsch*: Innersekretion, S. 816—817. — ¹¹ *Gaup*: Klin. Wschr. 1934 II, 1012. — ¹² *Scharrer*: Frankf. Z. Path. 47. — ¹³ *Herzog*: Beitr. path. Anat. 101. — ¹⁴ *Pietsch*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 22 (1930). — ¹⁵ *Popa-Fiedling*: Lancet 1930 I, 238. — ¹⁶ *Collin*: Z. allg. Path. 48. — ¹⁷ *Kylin*: Klin. Wschr. 1935. — ¹⁸ *Kylin*: Acta med. scand. (Stockh.) 1935. — ¹⁹ *Weinberger*: Endokrinol. 13. — ²⁰ *Collin*: Arch. Anat. macrosc. 1929. — ²¹ *Simon*: Magy. orv. Arch. 33. — ²² *Jores*: Klin. Wschr. 1938. — ²³ *Jores*: Zbl. inn. Med. 1935. — ²⁴ *Baader*: Arch. Gewerbepath. 7 (1936). — ²⁵ *Guerini*: Zbl. Path. 16 (1905). — ²⁶ *Poppjak*: Verh. ung. path. Ges. Szeged 1939. — ²⁷ *Loeser et Thompson*: Endokrinol. 14, 148. — ²⁸ *Zuckermann, H.*: Frankf. Z. Path. 14. — ²⁹ *Franck*: Acta path. et mikrobiol. 14. Ref. Endokrinol. 20. — ³⁰ *Franck*: Ber. Physiol. 103. — ³¹ *Lichwitz*: Schweiz. med. Wschr. 1937. — ³² *Horneck*: Z. klin. Med. 1935. Ref. Endokrinol. — ³³ *Sturm u. Schönig*: Endokrinol. 16. — ³⁴ *Berblinger*: Verh. dtsh. path. Ges. 1914. — ³⁵ *Sóos*: Gyógyászat (ung.) 1930. — ³⁶ *Burgdorf*: Endokrinol. 16. — ³⁷ *Müller*: Endokrinol. 18. — ³⁸ *Scriba*: Virchows Arch. 297. — ³⁹ *Graef, J.*: Beitr. path. Anat. 101. — ⁴⁰ *Berblinger*: Schweiz. Z. Path. I, H. 1/2 (1938). — ⁴¹ *Anselmino*: Klin. Wschr. 1933. — ⁴² *Anselmino u. Hoffmann*: Klin. Wschr. 1934. — ⁴³ *Reiß, M.*: Klin. Wschr. 1939. — ⁴⁴ *Lebedeva*: Arch. f. exper. Path. 1936. — ⁴⁵ *Meesen*: Beitr. path. Anat. 95. — ⁴⁶ *Berblinger u. Burgdorf*: Zbl. Path. 63, 267. — ⁴⁷ *Sóos*: Frankf. Z. Path. 47. — ⁴⁸ *Farkas, M.*: Verh. ung. path. Ges. Szeged 1939. — ⁴⁹ *Farkas, K.*: Verh. ung. path. Ges. Szeged 1939. — ⁵⁰⁻⁵³ *Roussy et Mosinger*: Ann. Méd. 33, No 3. — C. r. Soc. Biol. Paris 118 (1935). Ref. Zbl. Path. 63, 222. — Ann. d'Anat. path. 14 (1937). Ref. Zbl. Path. 68, 202. — Ann. d'Anat. path. 11 (1934). Ref. Zbl. Path. 62, 141.