

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)
(Direktor: Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS).

Experimentelle Angaben zum Farbstoffwechsel und Haarwuchs.

Hervorrufung eines Pigmenthofes um die Brustwarze bei virginalen
Kaninchen durch Verabreichung von acidotischen Verbindungen.

Von

Dr. I. Gy. FAZEKAS.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. November 1953.)

Die Frage des Farbstoffwechsels im Organismus ist noch nicht erklärt. Die Forscher beschäftigten sich hauptsächlich mit der Hautverfärbung bei graviden Frauen und Addisonkranken, und führten den Grund dafür meistens auf die Hypofunktion der Nebennieren zurück. Nach MEIROWSKY regulieren die Nebennieren den Farbstoffverkehr der Haut, indem sie gewisse Eiweißzerfallsprodukte verarbeiten. NOTHNAGEL u. a. beobachteten an Kaninchen, KÖNIGSTEIN u. a. an Hunden eine Hautpigmentation nach Entfernung der Nebennieren; JAEGER fand hingegen die Nebennieren von dunklen Pferden für größer und schwerer als die von hellen Pferden.

Auf die Rolle der Hypophyse im Farbstoffwechsel weisen die Untersuchungsergebnisse hin, daß die aus den verschiedenen Teilen der Hypophyse hergestellten Extrakte eine *melanophore* Wirkung haben. ZONDEK und KROHN stellten dieses Hormon aus dem Zwischenlappen her und nannten es deshalb „Intermedin“. Nach JORES soll das Pigmenthormon von den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet werden. PENDE und NICOLAI glauben, die Hautpigmentierung gravider Frauen hänge mit der Hypophysenfunktion zusammen; im Falle verminderter Hypophysenfunktion nimmt nämlich auch die Pigmentierung der Brustwarzen ab. Bei Schwangerschaft vermehrt sich der Melanophorenhormongehalt des Blutes infolge der gesteigerten Funktion der Hypophyse und das Hormon ist, vom normalen abweichend, auch im Urin der Gravida aufzufinden (JORES.) LIPSCHÜTZ und BLOCH beobachteten nach Ovariumtransplantation, GULDBERG nach Einspritzung von Follikelhormon die bräunliche Verfärbung einiger Hautteile, besonders der Brustwarzen und der Warzengegend an kastrierten weiblichen und männlichen Tieren. Nach Verabreichung größerer Follikelhormondosen konnte bei Frauen braune Verfärbung der Linea alba und der Schamlippen festgestellt werden. Diese Erscheinung entspricht der Schwangerschaftspigmentation und weist darauf hin, daß Pigmenthormon in der Hypophyse unter der Wirkung des Follikelhormons in gesteigertem Maße erzeugt wird.

Es ist bekannt, daß bei Frauen, die an einem mit der Hyperfunktion der Nebennierenrinde einhergehenden Hirsutismus leiden, ein erheblicher Bartwuchs auftritt. Scheinbar spricht dagegen die Angabe von BUTCHER und RICHARDS, die nach Entfernung der Nebennieren eine Anfangssteigerung des Haarwuchses beobachteten.

RALLI und GRAEF fanden, daß die Nebennierenentfernung eine starke Übergangshyperplasie der Haarzwiebel und -follikel verursacht, aber auch den Haarwuchs und die Melaninablagerung steigert, nicht nur bei den normalen, sondern auch bei den an panthoteinsäure-mangelhafter Diät gehaltenen Ratten. Sie behaupteten, daß die letzteren Tiere Haut- und Haarfarbstoffe verloren und daß die Exstirpation der Nebennieren die Farbstoffrückkehr in Haut und Haar stimuliert. Sie wiesen noch nach, daß die Einspritzung von Desoxycorticosteronacetat nach Entfernung der Nebennieren die Melaninablagerung und den Haarwuchs so bei den normalen wie bei den an panthoteinsäure-mangelhafter Diät gehaltenen Tieren in großem Maße beschränkt. Diese Versuche setzen die Rolle der Corticosteronhormone im Farbstoffwechsel voraus. Nach den Beobachtungen von DILLAHA und ROTHMANN ruft die Verabreichung von Cortison bei Menschen, die an einer Alopecia universalis leiden, in 75% einen erheblichen Haarwuchs hervor. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei Darreichung von ACTH in den Versuchen von WILSON. JULESZ verwendete eine Versäuerung mit Ammoniumchlorid auf Grund meiner Versuche bei Alopecia areata, um eine Funktionssteigerung des HVL zu erzielen, und beobachtete in einigen Fällen eine erhöhte Entleerung der 17-Ketosteroide. Damit bestätigte er meine früheren Feststellungen über die Nebennierenrindenfunktion steigernde Wirkung von Ammoniumchlorid. JULESZ beobachtete an seinen Alopecia-Kranken zugleich raschen Neuwuchs der Haare.

Große Oestrogendosis gilt als Hemmnis für den Haarwuchs von Ratten, Hunden und Meerschweinchen (FORBES, GARDNER und DE VITA, v. WATTENWYLL). Wenn Androgen mit Oestrogen verabreicht wird, gleicht das Maß des Haareuwuchses nach dem Scheren im wesentlichen dem von unbehandelten Ratten (HOOKER und PFEIFFER). HOUSSAY und HIGGINS beobachteten, daß die Funktion der Geschlechtsdrüsen den Haarwuchs verhindert. Nach INGLE und BAKER hemmt die Oestrogenzufuhr den Haarwuchs so bei normalen wie auch bei adrenaletomierten, mit Nebennierenrindenextrakten behandelten Ratten, bleibt aber ohne Wirkung auf den Haarwuchs bei Tieren mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Ihrer Ansicht nach hemmt die Oestrogenverabreichung den Haarwuchs adrenaletomierter Ratten, der Haarwuchs der mit Oestrogen nicht behandelten, aber mit Nebennierenrindenextrakt behandelten adrenaletomierten Tiere blieb hingegen ungestört. Es kann also daraus geschlossen werden, daß der Haarwuchs durch das Eierstockhormon gehemmt, durch das Nebennierenrindenextrakt aber befördert wird. GERSTL, LUSTIG und GOLDFARB beobachteten an Mäusen an Vitamin B-mangelhafter Diät, daß das Grauwerden an männlichen Tieren von höherem Grad ist als an weiblichen. Sie folgerten daraus, daß die Geschlechtshormone im Farbstoffwechsel eine Rolle spielen. Nach FORBES ruft die Oestrogenplantation in die Haut eine lokale Hautverfärbung hervor, bis das Testosteronpropionat in dieser Hinsicht ohne Erfolg bleibt.

Die Thyroidektomie verhindert bei Kaninchen (FURUYA KIYOSHI) und bei Ratten (CHANG HSI CHUN und DIEKE), die Verabreichung von Thyroxin hingegen beschleunigt den Haarwuchs bei thyroidektomierten Ratten (CHANG HSI CHUN), bei unzulänglich ernährten und bei adrenaletomierten Tieren (BUTCHER). Nach FREUD sowie SNOW und WHITEHEAD wird der Haarwuchs durch eine Hypophysektomie gehindert, durch Einspritzung von Hypophysenhormon aber bei solchen Tieren aufs normale zurückgestellt. KYLIN wies nach, daß eine Hypophysentransplantation den Haarwuchs bei Kaninchen erhöht.

Im nachstehenden sollen unsere Beobachtungen über den Farbstoffwechsel und Haarwuchs bei 171 weiblichen virginalen Kaninchen erörtert werden. In früheren Arbeiten wurde festgestellt (FAZEKAS), daß durch andauernde Verabreichung von acidotisch wirkenden Verbin-

dungen bei Kaninchen Hypertrophie und gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde, Blutdrucksteigerung, Fettwerden (1, 2, 3), Vergrößerung der Ovarien, gesteigerte Follikelreifung, Gelbkörperbildung (4), Uterus- (6) und Brustvergrößerung, monatelang dauernde Milchsekretion (5), sowie Vergrößerung der Nebenschilddrüse (7) und der Hypophyse erzielt werden konnten. Nachstehende Verbindungen wurden bei diesen Versuchen verabfolgt: Ammoniumhydroxyd, -hydrophosphat, -chlorid, -sulfat, -karbonat, -acetat, -laktat, Natrium-Ammoniumphosphat, Calciumchlorid, Salzsäure, Milchsäure, Essigsäure, Natriumdihydrophosphat. Mit jeder einzelnen Verbindung wurden vorerst 5—7 weibliche, virginale, geschlechtsreife Chinchillakaninchen mit 2100—2500 g Anfangskörpergewicht behandelt. Jedes Tier bekam 2tägig in 50—100 cm³ Trinkwasser in allmählich zunehmenden Dosen 0,2—0,3—0,4—0,5—0,6—0,7 g Wirkungsstoff pro Dosi (0,1—0,2 g je Kilogramm). Nach einer 3wöchigen Behandlung folgte immer eine Behandlungspause von je 1 Woche zuerst 6 Monate hindurch, dann nach einer 3monatigen behandlungsfreien Periode eine Fortsetzung der Behandlung während 7 Monate (Abb. 1 und 2).

Im Laufe der 16monatigen Behandlung bekam jedes Tier 90 bis 100 Dosen von den entsprechenden Verbindungen. Ein bis drei Wochen nach Einstellung der Behandlung wurden die Tiere getötet, in jeder Gruppe 2—3 (35 von 70) Kaninchen gefunden, an denen bei Sezierung um die Brustwarzen ein dunkelgrau-schwarzer ringförmiger Pigmenthof beobachtet wurde. Die Pigmentringe befanden sich 6—12 mm von den Warzen entfernt, zwischen ihnen und den Brustwarzen lag ein pigmentfreies oder blasser pigmentiertes Gebiet. Die Breite und Pigmentationsintensität der Verfärbungshöfe war immer um das letzte Brustwarzenpaar am größten (4—6 mm); um die vor ihnen befindlichen Brustwarzenpaare aber allmählich schmaler (2—3 mm) und blasser. Diese Erscheinung weist darauf hin, daß sich die Pigmentringe zuerst um das letzte und nur stufenweise um die übrigen Brustwarzenpaare ausbilden. Unsere mit denselben Verbindungen vorgenommenen, 26 Monate dauernden neueren Versuche ergaben viel seltener Pigmenthöfe um die Brust (von 96 Kaninchen bei 20), was dadurch erklärt werden kann, daß, bis in den vorigen Versuchen zwecks Untersuchung der Milchsekretion, die Brüste wöchentlich einmal mit 2 Fingern zusammengedrückt (gemolken) worden sind, bei den letzteren Tieren solche Brustmassage nicht ausgeübt wurde. Es wird daran gedacht, daß die Brustmassage durch Nervenreiz eine größere Funktionssteigerung des HVL und dadurch eine gesteigerte Melanophorenhormonbildung ausgelöst habe, was dann die Bildung von Pigmentringen noch besser beförderte.

Histologische Untersuchung. Bei den Kontrollkaninchen ist unter der Epithelschicht der die pigmentfreie Brust umgebenden Haut je ein

Haarfollikel oder eine kleinere Haarfollikelgruppe in kleiner Tiefe, mehr oder weniger voneinander entfernt, zu sehen. Diese sind entweder ganz pigmentfrei oder enthalten nur sehr wenig Pigmentkörnchen in der Marksubstanz. Die Hauptmasse des Coriums besteht aus kollagenen Fasern. Im Bereiche der Pigmentringe bei den *behandelten Kaninchen* hingegen lagern die Haarfollikel in 3—6 Schichten, in den ein-

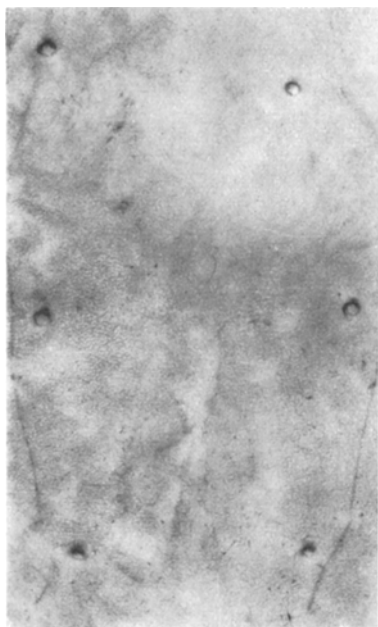


Abb. 1.

Abb. 1. Die enthaarte Haut am Bauch eines 2jährigen, nichtbehandelten, weiblichen, vaginalen Kontrollkaninchens. — Die Umgebung der Brustwarzen ist pigmentfrei.



Abb. 2.

Abb. 2. Die enthaarte Haut am Bauch eines 2jährigen, vaginalen, weiblichen Kaninchens nach einer 16 Monate dauernden Behandlung mit Natriumdihydrophosphat. — Um die Brustwarzen befindet sich ein ringförmiger Pigmenthof.

zelen Schichten verhältnismäßig dicht und gruppenweise. Die Follikelgruppen der tieferen Schichten befinden sich zwischen je 2 Gruppen der darüberliegenden Schicht, und so sind vom Epithel her keine haarfollikelfreien Gebiete zu sehen. Die einzelnen Gruppen und darin auch die einzelnen Haarfollikel sind in den oberen Schichten größer und ausgebildeter als in den unteren oder als bei den Kontrollen. In den Gruppenmitten der oberen Schicht befindet sich in der Regel ein auffallend großer Follikel, der von 6—12, in manchen Fällen sogar von 18—20 kleineren umgeben ist. In der Marksubstanz der Haarfollikel ist aus dunkelbraunen, groben Schollen oder Körnchen bestehendes Pigment

vorhanden. Die Pigmentkörnchen sind in den tieferen Schichten dunkler, größer und massenhafter, in der tiefsten Schicht aber schwarz und ihre homogene Masse füllt die ganze Marksubstanz aus. Die Rindensubstanz der größeren Haarfollikel besteht aus 6—12 Epithelzellschichten, die der kleineren aus 2—3. Die Marksubstanz der vorigen ist 4—5mal größer als die der letzteren. Außerhalb der Haarfollikel konnten Pigmentkörnchen in der Epithel- und Coriumschicht weder bei den Kontrollen, noch bei den behandelten Tieren vorgefunden werden. Die Hauptmasse der Coriumschicht im Bereiche der Pigmentringe bildeten die in mehreren Schichten lagernden Haarfollikel. Die Pigmentkörnchen der Haarfollikel wurden bei Behandlung mit Silbernitrat schwarz, unter dem Einfluß von Wasserstoffsuperoxyd verblaßten sie, d. h. die Pigmentkörnchen erwiesen sich als Melanin. (BLAZSÓ fand an anderen Hautgebieten normaler Kaninchen Pigmentflecken mit gleichem histologischem Bild.) Weder bei normalen Kontrollen, bei trächtigen bzw. säugenden Tieren, noch bei männlichen, acidotisch behandelten Kaninchen konnten um die Brustwarzen ähnliche Pigmentringe vorgefunden werden (Abb. 3 und 4).

Das makroskopische Bild der beschriebenen Pigmentringe ähnelt in gewissem Grade dem der Brustpigmentation bei graviden Frauen. Auf Grund des mikroskopischen Bildes aber unterscheidet es sich vollkommen von der Hautpigmentierung bei Schwangerschaft bzw. Addisonkrankheit, in den letzteren liegt nämlich das Pigment in den Epithelzellen und gewissen Zellen der Coriumschicht, bei unseren Versuchstieren demgegenüber war an diesen Stellen kein Pigment zu sehen, sondern es häufte sich nur in den in größerer Anzahl vorhandenen und in mehreren Schichten lagernden Haarfollikeln an.

Die Hypophyse der Kontrollkaninchen betrug 40—50 mg, die der behandelten Tiere aber 60—90 mg. Besonders die Vergrößerung des HVL mit Vermehrung der basophilen Zellen war auffallend. Vergleicht man dieses Ergebnis mit dem Befund der Nebennieren, Ovarien, Brüste und der Nebenschilddrüse, so steht es außer Zweifel, daß die Hypophyse der Versuchstiere in mehreren Richtungen gesteigert funktionierte. Unter dem Einfluß der acidotischen Behandlung gelangte also das innersekretorische Drüsensystem unserer Versuchstiere in ein polyglanduläres Hyperfunktionsstadium. Es ergibt sich nun die Frage, welche Drüse oder welche Drüsen zusammen die Vermehrung der Haarfollikelzahl und ihres Pigmentgehaltes verursachten.

Laut Schrifttumsangaben gilt, wie gesagt, die Ovarialfunktion als Hemmnis für den Haarwuchs, bei unseren Versuchstieren hingegen funktionierten die Ovarien gesteigert und es kam doch eine Haarfollikelvermehrung zustande. Die Literaturangaben über die Entfernung der Nebennieren in Betracht genommen, könnte daran gedacht

werden, daß die Nebennierenrindensubstanz infolge der längeren Behandlung zufällig vermindert funktionierte. Dagegen spricht aber ihre histo-

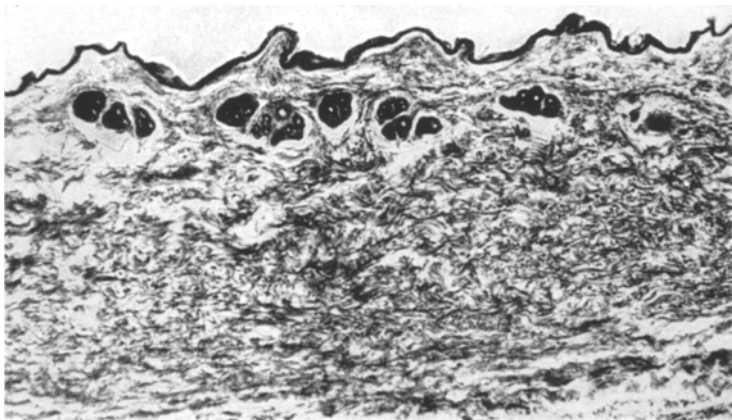


Abb. 3. Hautschnitt der pigmentfreien Brustumgebung eines 2jährigen, nichtbehandelten, virginalen, weiblichen Kontrollkaninchens. — Unter der dünnen Epithelschicht sind die Haarfollikel nur in einer Reihe nachzuweisen. Das Corium besteht größtenteils aus kollagenen Fasern. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

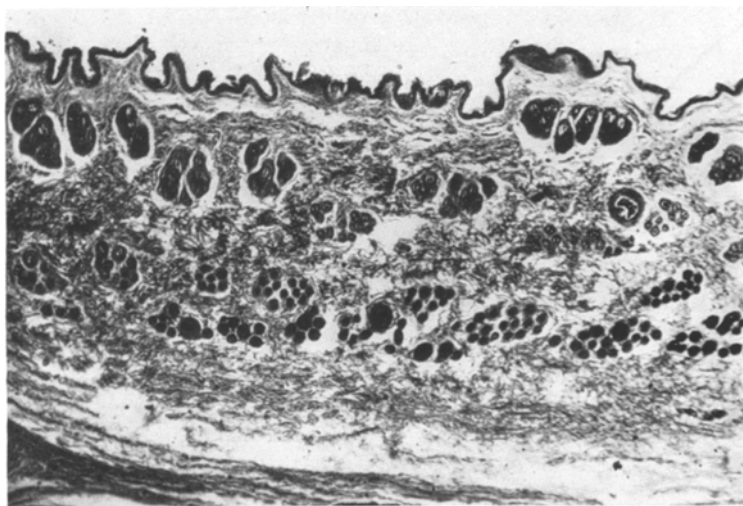


Abb. 4. Schnitt der pigmentierten Hautfläche um die Brust eines virginalen, weiblichen Kaninchens nach einer 16monatigen Behandlung mit Natriumammoniumphosphat. — Die Haarfollikel vermehrten sich, liegen in mehreren Reihen vor, sind in den unteren Reihen weniger ausgebildet und pigmentreich als in den oberen. Die Hauptmenge des Coriums besteht aus Haarfollikeln. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

logische Untersuchung: in allen 3 Rindenschichten konnte Lipoidreichtum nachgewiesen werden, es zeigten sich Zellteilungserscheinungen,

Zellzerstörungen waren aber nicht festzustellen. Gegen die Rindenhypofunktion der Nebennieren spricht noch das Bestehen der Milchsekretion und das Fettwerden der Tiere. GOMEZ und TURNER sowie andere wiesen nach, daß die Milchbildung bei laktierenden Tieren nach Exstirpation der Nebennieren erlischt, setzt sich aber wieder in Gang, wenn den Tieren Nebennierenrindenhormon eingespritzt wird. Es ist bekannt, daß bei ADDISONscher Krankheit sowie nach Entfernung der Nebennieren eine Gewichtsabnahme, ein Abmagern, zustande kommt, unsere Versuchstiere aber wurden durchgehends fett. Da bei unseren Tieren verschiedene Anzeichen der gesteigerten Nebennierenrindenfunktion (Fettwerden, Blutdrucksteigerung, hypertrophische, lipoid- und cholesterinreiche Nebennierenrinde, erhöhter Rindenhormongehalt usw.) nachgewiesen werden konnten, kann darauf gefolgert werden, daß die beträchtliche Haarfollikelvermehrung im Bereiche der Pigmentringe um die Brustwarze mit der gesteigerten Funktion der Nebennierenrinde im Zusammenhang steht, wie es beim Hirsutismus der Fall ist. Dafür sprechen auch die Beobachtungen von DILLAHA und ROTHMANN, WILSON sowie JULESZ. Die größere Pigmentanhäufung der neugebildeten Haarfollikel führen wir auf die Funktionssteigerung der Hypophyse, namentlich auf die gesteigerte Melanophorenhormonbildung, zurück. Es kann angenommen werden, daß auch die Hautverfärbung bei Addisonkranken durch die gesteigerte Hypophysenfunktion bedingt sei, welche Funktion durch das Zugrundegehen der Nebennierenrindensubstanz ausgelöst wird, um dadurch die noch bestehende Rindensubstanz zu einer Hypertrophie und zur Bildung der nötigen Rindenhormone zu zwingen, inzwischen wird aber auch das Melanophorenhormon in größerer Menge gebildet. Gleichfalls mit der gesteigerten Hypophysenfunktion könnte die gesteigerte Pigmentbildung im Haar und in der Haut nach Exstirpation der Nebennieren oder bei verminderter Nebennierenrindenfunktion von Tieren an panthoteinsäure-mangelhafter Diät erklärt werden (RALLI und GRAEF). Gleichfalls kann auch die unter dem Follikelhormoneinfluß reicher gewordene Haut- und Haarpigmentierung mit der gesteigerten Melanophorenhormonbildung erklärt werden (GULDBERG, FORBES). Es hat den Anschein, daß außer dem Nebennierenrindenhormon auch die Hypophyse am Haarwuchs beteiligt ist. Die Beobachtung von RALLI und GRAEF, daß die Verabreichung von Nebennierenrindenhormon den Haarwuchs und Farbstoffgehalt der Haare herabsetzt, könnte darin eine Erklärung finden, daß die hochgradige Zufuhr des Rindenwirkstoffes die Hypophysenfunktion vermindert, infolgedessen dann die Abnahme des Haarwuchses und Farbstoffgehalts der Haare erfolgt. Das steht im vollen Einklang mit der Beobachtung, daß die dauerhafte Verabreichung von Nebennierenrindenhormon die

ACTH-Bildung der Hypophyse herabsetzt, was dann die Atrophie der Nebennierenrinde zur Folge hat.

Es wurde bereits erwähnt, daß sich auch die Nebenschilddrüsen unter dem Einfluß acidotischer Behandlung vergrößern, sogar nach unserer neueren Behauptung, während der Behandlungszeit auch gesteigert funktionieren. Im Schrifttum liegen keine Angaben darüber vor, daß die Nebenschilddrüsen im Haarwuchs oder im Farbstoffwechsel eine Rolle spielen, obzwar das auch nicht ausgeschlossen werden kann. GERLEI beobachtete bei Hirsutismus Vergrößerung der Nebenschilddrüse und der Schilddrüse neben Nebennierenrindenadenomen und hochgradigem Bartwuchs. Die Schilddrüse unserer Tiere mit Pigmentringen um die Brustwarze war meistens auch vergrößert (60—145 cg), an den Schilddrüsen der Tiere ohne Pigmentringe hingegen war entweder gar keine, oder nur eine mäßige Vergrößerung zu beobachten. Diese Tatsache steht im Einklang mit den Literaturangaben, laut denen das Thyroxin den Haarwuchs befördert. Es ist höchstwahrscheinlich, daß die Schilddrüse ihren Einfluß auf dem Wege über die Nebennierenrinde ausübt. Bei Thyroxinverabreichung verbreitert sich nämlich die Nebennierenrinde, wird lipoidreicher (GERLEI), was auf eine gesteigerte Rindenfunktion hinweist.

Es gelang also, durch dauerhafte acidotische Behandlung um die Brustwarzen virginaler weiblicher Kaninchen einen bisher unbekannten ringartigen Pigmenthof hervorzurufen, der durch die Haarfollikelbildung in mehreren Reihen und durch das darin in großem Maße angehäuften Pigment (Melanin) bedingt worden ist. Die Bedeutung unserer Behauptung besteht darin, daß sich durch acidotische Behandlung, also durch einen äußeren (chemischen) Eingriff, ohne Hormondarreichung, gewisse Haarfollikelgruppen der Tiere erheblich vermehren und darin eine Farbstoffvermehrung erzielt werden konnte.

Weiteres Studium dieser Frage ermöglicht vielleicht die Erkenntnis des Farbstoffwechsels im Organismus und der experimentellen Steigerung des Haarwuchses. Das wäre einerseits aus therapeutischem (Heilung des Grauwerdens, der Kahlheit), andererseits aus wirtschaftlichem Gesichtspunkt (Erhöhung der Pelz-, Feder- und Wollerzeugung) von großer Bedeutung. Über die Ergebnisse unserer weiteren diesbezüglichen Versuche berichten wir anderswo.

Zusammenfassung.

1. Nach Verabreichung von acidotisch wirkenden, organischen und anorganischen, ammoniakalischen und nichtammoniakalischen Verbindungen während 16—18 Monate bildete sich ein Pigmenthof um die Brustwarzen virginaler weiblicher Kaninchen.

2. Im Gebiete der Pigmentringe vermehrten sich die Haarfollikel und ordneten sich in 3—6 Reihen, bei den nichtbehandelten Kontrollkaninchen hingegen waren die Haarfollikel nur in einer einzigen Reihe vorhanden.

3. Die Haarfollikel der unteren Schichten waren kleiner, jünger und pigmentreicher als die Follikel der oberen Schichten bzw. der Kontrolltiere.

4. Die Vermehrung der Haarfollikel wird auf die infolge der Behandlung auftretende, gesteigerte Nebennierenrindenfunktion, der größere Pigmentgehalt der Haarfollikel aber auf die gesteigerte Melanophorenhormonbildung des HVL zurückgeführt. Auf Grund unserer Beobachtung wird auch die Hautpigmentierung bei Schwangeren sowie bei Addisonkranken auf die gesteigerte Melanophorenhormonbildung der Hypophyse zurückgeführt.

5. Unsere Beobachtung kann ebenso vom Gesichtspunkt der Therapie wie der Volkswirtschaft (Pelz- und Wollerzeugung) für beachtenswert gehalten werden.

Literatur.

- ANSELMINO, K. F., u. FR. HOFFMANN: Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. In HEFFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.werk, Bd. 9. Berlin: Springer 1941. — ÁRVAY, S.: A nő endokrinológiája. Debrecen: Egyetemi Nyomda 1948. — BLAZSÓ, S.: Magy. orv. Arch. **33**, 381 (1932). — BLOCH: Das Pigment. In JADDASONS Handbuch, Bd. I/1. Berlin: Springer 1927. — BUTCHER, E. O.: Amer. J. Physiol. **120**, 427 (1937); **129**, 553 (1940). — BUTCHER, E. O., and R. A. RICHARDS: Endocrinology **25**, 787 (1939). — CHANG HSI CHUN: Amer. J. Physiol. **77**, 562 (1926). — DIEKE, S. H.: Endocrinology **40**, 123 (1947); **42**, 315 (1948). — DILLAHA, C. F., and S. ROTHMANN: J. Invest. Dermat. **18**, 5 (1952). — FAZEKAS, I. Gy.: (1) Endokrinol. **21**, 315 (1939). — Magy. orv. Arch. **40**, 256 (1939). — (2) Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **198**, 165 (1941). — Magy. orv. Arch. **42**, 155 (1941). — (3) Mästung durch Steigerung der Nebennierenrindenfunktion. Acta med. Szeged **12**, H. 2 (1949). — (4) Orv. Hetil. (ung.) **1949**, 777. — Endokrinol. (im Druck). — (5) Magy. orv. Lapja **12**, 267 (1949). — Endokrinol. **30**, 45 (1953). — (6) Orv. Hetil. (ung.) **1950**, 815. — Endokrinol. (im Druck). — (7) Orv. Hetil. (ung.) **1951**, 1181. — FORBES, T. R.: Endocrinology **30**, 465 (1942). — FREUD, J.: Acta brev. neerl. **4**, 99 (1934). — FURUYA KIYOSHI: Biochem. Z. **147**, 425 (1924). — GARDNER, W. U., and DE VITA: Yale J. Biol. a. Med. **13**, 213 (1940). — GERLEI, F.: Magy. Path. Társaság Munkálatai **3**, 103 (1934). — Endokrinol. **19**, 387 (1938). — GERSTL, LUSTIG and GOLDFARB: Science (Lancaster, Pa.) **96**, 447 (1942). — GOMEZ, E. T., and C. W. TURNER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **34**, 404 (1936); **35**, 365 (1936). — GULDBERG, G.: Virchows Arch. **294**, 213 (1935). — HOOKER, C. W., and C. A. PFEIFFER: Endocrinology **32**, 69 (1943). — HOUSSAY, A. B., and G. M. HIGGINS: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **24**, 269 (1949). — INGLE, D. J., and B. L. BAKER: Endocrinology **48**, 764 (1951). — JAEGER, A.: Virchows Arch. **198**, 62 (1909). — JORES, A.: Vitamine und Hormone. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1941. — JULESZ, M.: Orv. Hetil. (ung.) **93**, 1121 (1952). — KÖNIGSTEIN, B.: Wien. klin. Wschr. **1910**, 616. — KYLIN, E.: Zit. bei HOUSSAY-HIGGINS. — LIPSCHÜTZ, A.: Pflügers Arch. **207**, 548 (1925);

211, 305, 722 (1926). — Virchows Arch. **276**, 665, 676 (1930). — MEIROWSKY, E.: Frankf.Z. Path. **2**, 438 (1909). — Virchows Arch. **199**, 561 (1910). — NOTHNAGEL, H.: Z. klin. Med. **1**, 77 (1879). — PENDE, N., e L. NICOLA: Atti Soc. ital. Ostetr. **31**, 468 (1934). Ref. Ber. ges. Gynäk. **31**, 100 (1936). — RALLI, E. P., and J. GRAEF: Endocrinology **32**, 1 (1943); **37**, 252 (1945). — Amer. J. Physiol. **140**, 713 (1943). — RÓNAI, M.: Constitutio melanotica. Budapest 1927. — SNOW, J. S., and R. W. WHITEHEAD: Endocrinology **19**, 88 (1935). — WATTENWYL, H. v.: Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1131. — WILSON, R. A.: Lancet **1952**, 646. — ZONDEK, B., u. H. KROHN: Klin. Wschr. **1932**, 405, 849, 1293.

Professor Dr. I. GY. FAZEKAS, Szegedi Tudományegyetem Törvényszéki
Orvostani Intézete, Kossuth Lajos-súgarút 40, Szeged (Ungarn).
