

# **Das Verhalten des lymphatischen Gewebes während eines Immunisierungsprozesses.**

Von

**T. Hellman und G. White.**

Mit 5 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 9. März 1930.*)

Im Schrifttum wird an mehreren Stellen betont, daß eine der Hauptaufgaben des lymphatischen Gewebes darin besteht, Antikörper auszubilden. „Trotz der verschiedenen Wege, auf welchen die Autoren dem gesteckten Ziele entgegenstreben“, sagt *Matko* (1918), „ergab die Mehrzahl der Arbeiten, daß die Produktion der Schutzstoffe in den Lymphdrüsen und in der Milz innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einverleibung der Vaccine einsetzt, in den nächsten 2—3 Tagen an Intensität zunimmt und vom 4. Tage allmählich ablangt.“ Dabei soll nach *Wassermann* die Beteilung des Lymphdrüsensystems und der Milz an der Bildung der Schutzstoffe durch das Knochenmark übertroffen werden. Hingegen sprechen die Befunde von *Kusama* und *Konda*, *Tizzoni* und *Catani*, von *Schröder* u. a. dafür, daß die Milz als Hauptbildungsstätte für die Produktion der Antikörper in Betracht kommt. Nach *Francesco Scott* sind sie auch die Hauptbildungsstätte für die Hämolsine, Agglutinine und Präcipitine.“

*Pfeiffer* und *Marx* (1898) untersuchten nach Einspritzung von Choleravaccine an Tieren das Knochenmark, die Lymphknoten und die Milz in bestimmten Zwischenräumen auf das Vorhandensein bzw. die Menge von in diesen Organen gebildeten Antikörpern. Sie fanden hierbei während der ersten Tage nach der Einspritzung einen deutlichen Überschuß von Antikörpern auf allen diesen Stellen und am reichlichsten in der Milz. Hier konnten sie schon am zweiten Tag Antikörper deutlich nachweisen, während solche damals noch nicht im Blutserum aufgetreten waren. 48 und 72 Stunden nach der Vaccination war noch der „Milzsaft“ in sämtlichen Versuchen viel wirksamer als das Serum. Vom 4. Tage an veränderte sich dieses so, daß das Serum wirksamer wurde als der Milzsaft.

Spätere Untersuchungen von *Ruß* und *Kirchner* (1921) weisen auch auf die Bedeutung der Milz als Bildungsstätte der Antikörper hin. Sie untersuchten die Agglutininbildung bei entmilzten Kaninchen. Wenn

die Entmilzung 10 Tage vor der Agglutininogeneinspritzung vorgenommen wurde, wurde das Auftreten des Agglutinins im Blutserum verspätet. Eine zweite, spätere Einspritzung löste jedoch auch bei den entmilzten Tieren eine kräftige Agglutininbildung aus, die sogar rascher eintrat als bei den nicht entmilzten Tieren. Aus ihren Untersuchungen ziehen sie den Schluß, daß die Milz eine nicht unwesentliche Rolle als Bildungsstätte der Agglutinine spielt, daß diese Leistung aber hinsichtlich der Menge von anderen Organen ersetzend übernommen werden kann.

In späterer Zeit sind mehrere Untersuchungen veröffentlicht worden, die darauf hindeuten, daß das ganze retikuloendothiale System eine wesentliche Aufgabe bei der Antikörperbildung erfüllt. *Bielings* Untersuchungen (siehe später) lassen sich durch eine solche Annahme am besten erklären, was auch dieser Verfasser hervorhebt. *Ruß* und *Kirchners* Beobachtung, daß Entmilzung eine Antikörperbildung nur vorübergehend verhinderte, ist später von allen Seiten bestätigt worden. Es ist nachgewiesen worden, daß eine Ausbildung von Bakteriolysinen, Hämolyssinen und Agglutininen bei entmilzten Tieren vor sich geht. Man kann also sagen, daß die Milz für eine Antikörperbildung nicht unbedingt notwendig ist, wenn auch vieles dafür spricht, daß ihr hierbei eine nicht unbedeutende Rolle zukommt. Überhaupt muß man zugeben, daß die Untersuchungen, die bis jetzt veröffentlicht sind, darauf hindeuten, daß das lymphatische Gewebe eine Sonderstellung einnimmt, indem es mehr als anderes Gewebe bei der Antikörperbildung tätig ist, wenn auch die Untersuchungen auf diesem Gebiet noch nicht zu ganz sicheren Ergebnissen geführt haben. Es liegt indessen nahe anzunehmen, daß das lymphatische Gewebe, welchem ekto- und endogene Giftstoffe in großer Menge zugeführt werden, sicher auch eine reichliche Anzahl von Antigenen aufnimmt und daher eine kräftige antikörperbildende Funktion zu erfüllen hat.

Man hat auch durch das Studium makro- und mikroskopischer Veränderungen des lymphatischen Gewebes bei Immunisierungsvorgängen morphologisch näher in diese Frage einzudringen versucht, wobei jedoch keine sicher festgestellten Ergebnisse gewonnen worden sind.

Im allgemeinen wird angegeben, daß eine *makroskopisch* sichtbare Schwellung der lymphatischen Organe entsteht.

Nach der Verabreichung von Vaccinen ist beim Menschen oft eine Anschwellung und Reizbarkeit der regionären Lymphknoten beobachtet worden. *Matko* (1918) sagt: „Nach unseren Erfahrungen nehmen die regionären Lymphknoten während der ersten drei Tage nach der zweiten Impfung etwas an Größe zu, fühlen sich mittelderdig an und sind namentlich am 2. und 3. Tage schmerhaft. Vom 4. Tage an klingt die Schmerhaftigkeit und Schwellung der Lymphknoten allmählich ab, während eine gewisse Konsistenzerhöhung derselben noch einige Zeit anhält.“

Eine Anschwellung der Milz tritt auch oft ein. *Matko* fährt fort: „Viel häufiger wird dagegen über Anschwellungen der Milz im Anschluß an die Typhusvaccination

berichtet (*Schlesinger, Goldscherder, Dreifuss, Kammerer und Woltering, Reichmann, Matko u. a.*). *Schlesinger* und *Dreifuss* z. B. beobachteten nach der Typhusimpfung in etwa 5—8% der Fälle eine deutlich nachweisbare Größenzunahme der Milz in manchen Fällen bis zur Palpabilität derselben.“

In einer Arbeit von *Mayer* (1917) wird hervorgehoben, daß eine Milzschwellung bei Typhusimpfung besonders in solchen Fällen entsteht, wo eine längere Reizung zur Agglutinationsbildung und die Ausbildung einer Leukopenie mit relativer Lymphocytose stattfindet.

*Bieling* geht 1923/24 näher auf das Verhalten der Milz gegenüber den Antigenen überhaupt ein. Er betont, daß Spaltpilze und zellige Antigene, die in die Blutbahnen eindringen, wie übrige in den Blutbahnen vorhandene zellige Bestandteile in großer Menge in der Milz abfiltriert werden. Sie lagern sich zuerst schnell außerhalb von Zellen ab und werden dann langsam von Zellen aufgenommen und zerstört. Ein bedeutender *Milztumor* entsteht. Die Milz kann auch flüssige Antigene vom Toxintypus in sich aufnehmen, und tut dieses durchschnittlich stärker als andere Körperorgane. Diese Aufnahme ist am kräftigsten ungefähr  $\frac{1}{2}$  Stunde nach einer Einspritzung in Blutadern. Die Giftbindung ist hierbei im Anfang lose, wird aber bald fester, wonach das Gift schließlich zerstört wird. Bei diesem Vorgang entsteht *kein Milztumor*. Eine Schwellung der Milz erfolgt also bei intravenöser Einverleibung von Antigen nur in den Fällen, wo das Antigen körperlicher Natur ist.

Eine große Anzahl von Untersuchungen ist über die *mikroskopischen Veränderungen* des lymphatischen Gewebes unter der Einwirkung von Toxinen vorgenommen worden. Nähere Studien über die Vorgänge während eines Immunisierungsvorganges gibt es jedoch nicht. Die tierexperimentellen Studien *Matkos* (1918) über Typhusvaccination sind in diesem Zusammenhang beachtenswert.

Er findet nämlich hierbei in dem ganzen lymphatischen Apparate charakteristische Veränderungen, die auf eine gesteigerte Tätigkeit dieses Gewebes hindeuten. So fand er in den Lymphknoten „Erweiterung der Sinus, Einwanderung kleiner Lymphocyten und anderer Zellen in dieselben und die lebhafte Proliferation des Sinusendothels.“ „Weiter das Auftreten von Reizungs- und Plasmazellen in den Strängen, Größenzunahme der Follikel und lebhafte Tendenz der Lymphoblasten zur Bildung von Mitosen.“ Alle diese Veränderungen waren am stärksten während der drei ersten Tage nach der Vaccination, also während der Zeit, in welcher *Pfeiffer* und *Marx*, *Wassermann* u. a. eine reichliche Bildung von Antikörpern hier nachgewiesen haben wollen. *Matko* fand hierbei bei der Milz eine Zunahme des Volumens, wenn auch nur in den Fällen, wo der Impfstoff in größerer Menge verabreicht wurde. Die Milzschwellung war aber da sehr deutlich. Mikroskopisch fand er „Hyperämie und Erweiterung der Sinus, Einwanderung von acidophilen Spezialzellen und echten Eosinophilen und endlich ein stärkeres Hervortreten der Follikel.“

Bei der letzten Zusammenkunft der deutschen pathologischen Gesellschaft sagt *Epstein*, daß Untersuchungen über die Verhältnisse bei gewissen Immunisierungsvorgängen beim Kaninchen zeigen, daß „gesetz-

lich ganz exzessive Hyperplasien der retikulären (histiocytären) Elemente der Milzfollikel“ auftreten. Diese Bilder von „stark aktiven Reaktionszentren“ stellt er in entstehungsgeschichtlichen Zusammenhang mit dem Immunitätszustande. Diese Untersuchungen hat er später in *Virchows Archiv*, Bd. 273 veröffentlicht, und er beschreibt dort bedeutende Veränderungen sowohl in der Leber wie in dem lymphatischen Gewebe, besonders in der Milz. Hierüber sagt er z. B. S. 110:

„Die sehr beträchtlichen Reticulumwucherungen in Milz und Lymphknoten, sowie das Auftreten mächtiger Reaktionszentren („Keimzentren“) in den Malpighischen Körperchen der Milz ist gleichfalls aus proliferativer Reaktionserscheinung zu erklären.“

Es entstehen also in dem lymphatischen Gewebe Veränderungen während eines Immunisierungsvorganges und wir haben diese in dieser Arbeit näher studieren wollen. Wir können schon sagen, daß unsere Untersuchungen, die bei dem Erscheinen der Arbeit von *Epstein* beinahe beendigt waren, die Ergebnisse *Epsteins* bestätigen und in vielen Beziehungen weiter fortsetzen. Wir haben in dieser Arbeit klarlegen wollen, wie sich das lymphatische Gewebe bei Zufuhr von Spaltpilzen in Blutadern in makro-mikroskopischer Hinsicht verhält. Hierbei nahmen wir uns vor, nicht nur die Veränderungen des lymphatischen Gewebes der Milz, das bei einem solchen Eindringen von Spaltpilzen in Blutadern sicher hauptsächlich beteiligt war, zu untersuchen, sondern die Reaktion des ganzen lymphatischen Apparates des Versuchstieres näher zu verfolgen. Wir werden aber in dieser Arbeit nicht auf die näheren mikroskopischen Untersuchungen dieser Veränderungen eingehen.

Die Fragen, die wir daher zunächst zur Beantwortung aufgestellt haben, sind:

1. Tritt überhaupt während eines Immunisierungsvorganges eine Vermehrung des lymphatischen Gewebes ein, und wenn dem so ist, wie schnell und in welchem Grad?

2. Tritt die eventuelle Vermehrung des lymphatischen Gewebes überall in den Körper ein, oder ist sie an bestimmte, mit der gemachten Einspritzung vielleicht mehr interessierte lymphatische Gewebestellen gebunden?

3. Welches sind die größeren Strukturveränderungen des lymphatischen Gewebes bei einem Immunisierungsvorgang?

4. Wie verhalten sich besonders die Sekundärknötchen? Manche (*Hellman, Heilmann u. a.*) haben gemeint, daß die Sekundärknötchen eine große Bedeutung für die Bereitung von Immunkörpern haben, was man auch gern annehmen möchte, wenn diese, wie *Hellman* behauptet, „Reaktionszentren gegen die in das lymphatische Gewebe eindringenden Giftstoffe sind? Das lymphatische Gewebe ist ja ein für solche endo- und exogene Giftstoffe, die durch die Lymphbahnen bzw. für die Milz durch die Blutbahnen aufgenommen werden, und muß also täglich

bereit sein, gegen diese zu kämpfen. Es ist mit anderen Worten ein Gewebe, welchem Antigene in großem Ausmaß zugeführt werden.

#### *Methodik.*

Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet.

Da es für die vorliegende Arbeit wie erwähnt von Bedeutung war, eine Übersicht über das Verhalten des ganzen lymphatischen Gewebes bei einem Immunisierungsvorgang zu bekommen, ist das Hauptgewicht darauf gelegt worden, das lymphatische Gewebe dieses Tieres an so vielen Stellen wie möglich zu untersuchen. Dieses fordert eine ziemlich große Arbeit, und wir haben darum die Anzahl der Tiere etwas einschränken müssen. Bei der Untersuchung der einzelnen Tiere haben wir hauptsächlich nach derselben Methode gearbeitet, welche *Hellman* bei seiner Untersuchung über „die normale Menge des lymphatischen Gewebes bei Kaninchen in verschiedenen postfetalen Altern“ 1914 benutzte, doch mit erforderlichen Erweiterungen. Bei den in dieser Untersuchung vorgenommenen Wertbestimmungen der Menge des lymphatischen Gewebes konnte *Hellman* schätzungsweise angeben, daß er ungefähr  $\frac{9}{10}$  des ganzen lymphatischen Gewebes des Tieres mitgenommen hatte (siehe diese Arbeit, S. 310). Auch in vorliegender Untersuchung können wir also behaupten, daß wir das lymphatische Gewebe in demselben Ausmaß in Arbeit genommen haben. Es ist folglich nur ein geringer Teil der Gesamtmenge des lymphatischen Gewebes der Tiere, der nicht mitgenommen worden ist. Das Verhalten der Sekundärknötchen ist nur in der Milz und den Gaumenmandeln untersucht worden, an übrigen Stellen liegen die Verhältnisse nicht so einfach, daß wir ohne weiteres auf eine solche Untersuchung eingehen könnten.

Den Versuchstieren wurde in eine Ohrenvene eine Aufschwemmung von Paratyphusbacillen, Stamm *Evy* aus dem hiesigen pathologischen Institut, eingespritzt. Die Aufschwemmung war so zubereitet, daß die Bacillen einer Agarkultur, in Schmierröhrchen nach 24 Stunden bei  $37^{\circ}$  ausgewachsen, in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung mit Formol im Verhältnis 1 Formol zu 700 NaCl-Lösung aufgeschwemmt wurden. Nachdem die Aufschwemmung zwecks Sterilisierung 24 Stunden bei  $37^{\circ}$  stehen gelassen worden war, wurde den Tieren hiervon von 0,3—2 ccm eingespritzt. Der Agglutinationstiter des Serums der Tiere ist dann in Zwischenräumen von einigen Tagen bestimmt worden. Hierdurch haben wir das Ansteigen des Agglutinationstitors beobachten können und bei einigen Tieren auch das Sinken desselben nach dem Aufhören der Einspritzungen. Die Tiere wurden mit Äther getötet, teils zu verschiedenen Zeitpunkten, teils bei steigendem Höchst- und bei sinkendem Titer.

Die lymphatischen Organe wurden unmittelbar der Bearbeitung unterzogen. Ihre Gewichte wurden teils unmittelbar durch Wägung der herausgenommenen Organe bestimmt, teils mittelbar durch die verschiedenen Methoden, die *Hellman* in seiner Arbeit 1914 näher beschreibt. Näheres kann demnach dieser Arbeit entnommen werden. Wir gingen kurz folgendermaßen vor:

Scapular-, Inguinal-, Hals- und Popliteallymphknoten und Pankreas *Aselli* (die alle auf bestimmten Stellen liegen, wohl abgegrenzt und leicht zu finden)

wurden unmittelbar gewogen, in *Tellyesniczkys* Flüssigkeit fixiert, in Paraffin eingebettet und in 10  $\mu$  dicke Reihenschnitte zerlegt. Jeder zweite Schnitt dieser Reihen wurde mit Hämatoxylineosin gefärbt, jeder zweite mit Hämatoxylin-Eisenalaun nach *Heidenhain*.

Wurmfortsatz und Sacculus rotundus wurden ebenfalls unmittelbar gewogen und in Formalin fixiert. Da diese Gewichte aber nicht nur das Gewicht des lymphatischen Gewebes, sondern auch das Gewicht der Schleimhaut und der Muskulatur angaben, wurden die gefundenen Zahlen in folgender Weise berücksichtigt. Der Wurmfortsatz wurde in zwei Teile der Länge nach gespalten, der eine Teil dann in 6–8 ungefähr gleichgroße Querstücke zerlegt. Diese Querstücke wurden eingelegt und in einer Dicke von 18  $\mu$  so geschnitten, daß die Schnitte zusammen einen Längsschnitt durch den ganzen Wurmfortsatz darstellten. Nach Färbung in Hämatoxylin wurden in 17facher Vergrößerung auf einem ziemlich dicken und gleichdicken, maschinen-gearbeiteten Papier teils das lymphatische Gewebe, teils die übrigen Gewebestücke in ihren Umrissen aufgezeichnet. Die verschiedenen Papierteile wurden ausgeschnitten und einzeln gewogen, und auf Grund der so erhaltenen Werte wurde berechnet, wieviel Prozente das lymphatische Gewebe im Wurmfortsatz ausmachte. Der absolute Wert des lymphatischen Gewebes wurde dann aus dem absoluten Gewicht des Wurmfortsatzes erhalten. Der Sacculus rotundus wurde in zwei Teile geteilt; die Schnittfläche des einen Teiles lieferte Material zur Berechnung der Menge des lymphatischen Gewebes nach derselben Verfahrungsweise wie für den Wurmfortsatz.

Die Gaumenmandeln sind nicht einer direkten Gewichtsbestimmung zugänglich. Ihre Gewichte sind darum durch den Umweg über die Rekonstruktion bestimmt worden. Die Mandeln wurden unmittelbar in *Tellyesniczkys* Flüssigkeit fixiert, in Paraffin eingebettet, in Reihen von 18  $\mu$  geschnitten und in Hämatoxylineosin gefärbt. Die Rekonstruktionen wurden in 17facher Vergrößerung nach der Born-schen Plattenrekonstruktionsmethode ausgeführt, und diese wurden gewogen. Mit Benutzung der von *Hellman* (1914, S. 303) bestimmten Reduktionszahl erhielt man die absoluten Gewichte der Gaumenmandeln.

Die Anzahl und Größe der Sekundärknötchen der Gaumenmandeln wurde auch bestimmt. Die Anzahl erhielt man beim Abzeichnen (Konturzeichnen) jedes 5. Serienschnittes, wobei jedes neuauftretende Sekundärknötchen numeriert wurde. Die Größe erhielt man so, daß der größte und der zu diesem größten rechtwinkelige Durchmesser des größten Querschnittes jedes Sekundärknötchens gemessen wurde. Das arithmetische Mittel dieser beiden Werte galt dann als die Größe des Sekundärknötchens<sup>1</sup>. Die Konturzeichnungen wurden auf demselben dicken Papier ausgeführt; die Gebiete, welche Sekundärknötchen bzw. ihre hellen und dunklen Teile darstellten und die das übrige Mandelgewebe vertreten, wurden für sich ausgeschnitten und gewogen. Hierdurch erhielt man das Prozentverhältnis zwischen Sekundärknötchen und dem übrigen Mandelgewebe, wie auch das Verhältnis zwischen hellen und dunklen Teilen der Sekundärknötchen. Mit Hilfe dieser Werte wurden danach die absoluten Gewichte dieser Abschnitte aus dem absoluten Gaumenmandelgewicht bestimmt.

Die Milz wurde unmittelbar gewogen und in *Tellyesniczkys* Flüssigkeit fixiert. Je nach ihrer Größe wurde sie in 4–5 Teile geteilt, und aus alle diesen wurden 2 Querschnitte und 2 Längsschnitte herausgenommen und in Hämatoxylineosin gefärbt. Die äußeren Umrisse jedes solchen Schnittes wurde in 17facher Vergrößerung aufgezeichnet, wie auch die Umrisse der weißen Milzpulpa, der Sekundärknötchen und ihrer hellen und dunklen Teile. Das Papier war dasselbe wie für die

<sup>1</sup> Mit „dem größten Diameter“ und „dem mittleren Diameter“ der Sekundärknötchen in Tabelle 1 und im folgenden meinen wir diese so berechneten Werte, die ja Durchmesserwerte sind.

übrigen Organe. Mit Hilfe der Gewichte der von sämtlichen Schnittzeichnungen ausgeschnittenen Papierteile wurde das prozentuelle Vorkommen der betreffenden Gewebeabschnitte berechnet, und die absoluten Gewichte derselben wurden dann aus dem absoluten Milzgewicht bestimmt. Wir erhielten also auf diese Weise die absoluten Gewichte der roten und der weißen Milzpulpa, der Sekundärknötchen und der hellen und dunklen Abschnitte dieser Knötchen. Die Anzahl der Sekundärknötchen in der Milz wurde nach der von Wicksell angegebenen Methode der in den bearbeiteten Schnitten gefundenen Anzahl von Sekundärknötchen berechnet (siehe Hellman 1926).

#### Material.

Das Material der Untersuchung besteht aus 23 Kaninchen, in 4 Gruppen eingeteilt (vgl. auch Tab. 1, S. 234).

*Gruppe 1* besteht aus 8 Tieren aus einem Wurfe, die in einem zwischen  $3\frac{1}{2}$  und 5 Monaten wechselnden Alter getötet wurden. Während

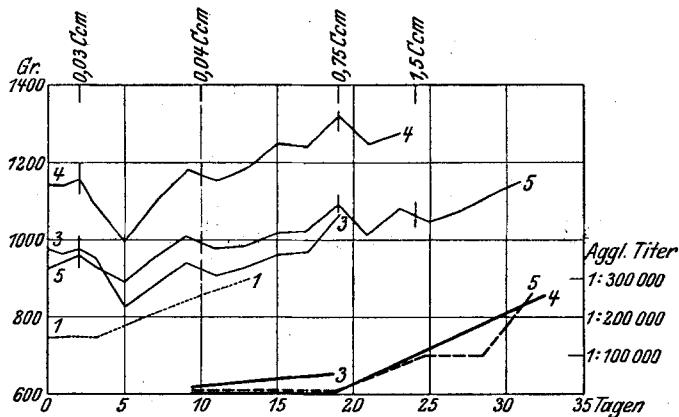


Abb. 1.

der Versuchszeit wurden sie jeden oder jeden 2. Tag gewogen; ihre Gewichtskurven sind in Abb. 1 u. 2 aufgezeichnet. Auf diesen Abbildungen sind auch die Einspritzungstage und die Stärke der Einspritzung angegeben. Auch die Kurven über das Verhalten des Agglutinationstitors während der Versuche sind auf denselben Figuren mit kräftigeren Linien angemerkt. Zu Vergleichstieren wurden das im Anfang des Versuches größte (Nr. 8) und kleinste (Nr. 1) Tier ausgewählt, von welchen jenes erst nach dem Schluß der Versuche der Untersuchung unterzogen wurde. Die Einspritzungen wurden am 3., 10., 19., 24. und 31. Tage, nachdem die Tiere von einander getrennt wurden, vorgenommen, und bei diesen Gelegenheiten wurden 0,3 bzw. 0,4, 0,75, 1,5 und 2 ccm der Aufschwemmung gespritzt. Die Tiere wurden zu verschiedenen Zeiten während des Versuches getötet. Der Agglutinationstitor wurde ungefähr jeden 7. Tag bestimmt.

*Tier 1.* (Abb. 1) Vergleichstier. Wurde 13 Tage nach dem Anfang des Versuches in einem Alter von 3 Monaten und 17 Tagen getötet. Todesgewicht 895 g, 150 g über

dem Anfangsgewicht. Die ganze Zeit tadeloser Befund. Das Todesgewicht ist jedoch geringer als das sämtlicher Versuchstiere mit Ausnahme von Tier 2.

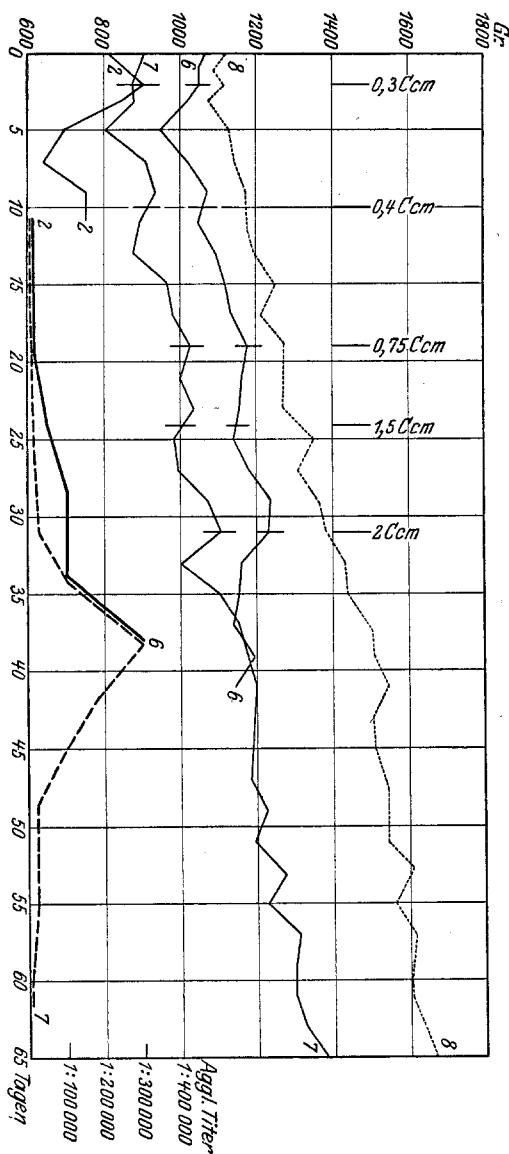


Abb. 2.

Tier 2 (Abb. 2) zeigte nach der einzigen Einspritzung, die es erhielt, eine starke Gewichtsabnahme, wurde 8 Tage danach getötet, Alter 3 Monate 14 Tage. Die Gewichtskurve war da im Steigen, das Todesgewicht 755 g, d. h. noch 55 g geringer als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1:1000.

Tier 3. (Abb. 1) erhielt die 2 ersten Einspritzungen und zeigte ebenfalls nach der ersten eine starke Gewichtsabnahme. Wurde 16 Tage nach der ersten Einspritzung bei steigender Titerkurve getötet. Alter 3 Monate 25 Tage. Todesgewicht 1065 g, 90 g mehr als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 50 000.

Tier 4 (Abb. 1) erhielt die 3 ersten Einspritzungen und zeigte nach der ersten eine starke Gewichtsabnahme. Wurde 20 Tage nach der ersten Einspritzung bei steigender Titerkurve getötet. Alter 4 Monate. Todesgewicht 1275 g, 135 g mehr als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 250 000.

Tier 5 (Abb. 1) erhielt die ersten 4 Einspritzungen und zeigte nach denselben nur unbedeutende Gewichtssenkungen. Wurde 28 Tage nach der ersten Einspritzung bei steigender Titerkurve getötet. Alter 4 Monate 7 Tage. Todesgewicht 1150 g, 225 g

mehr als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 250 000.

Tier 6 (Abb. 2) erhielt alle 5 Einspritzungen und zeigte nach denselben nur geringere Gewichtssenkungen, nach der 1. und 5. jedoch ungefähr 100 g. Wurde 38 Tage nach der ersten Einspritzung bei steigender Titerkurve getötet. Alter

4 Monate 17 Tage. Todesgewicht 1145 g, nur 80 g mehr als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 300 000.

*Tier 7* (Abb. 2) erhielt alle 5 Einspritzungen und zeigte nur nach der ersten eine etwas größere Gewichtsabnahme. Wurde 62 Tage nach der ersten Einspritzung getötet. Alter 5 Monate 11 Tage. Der Agglutinationstiter, der nach den 5 Injektionen die Zahl 1 : 300 000 erreicht hatte, nahm später ab und war beim Tode nur 1 : 10 000. Todesgewicht 1380 g, beinahe 500 g mehr als das Anfangsgewicht.

*Tier 8* (Abb. 2) Vergleichstier. Wurde 65 Tage nach dem Anfang des Versuches getötet. Alter 5 $\frac{1}{2}$  Monat. Todesgewicht 1670 g, 560 g mehr als das Anfangsgewicht. Keines der Versuchstiere hat ein so hohes Gewicht erreicht.

*Gruppe 2* besteht aus 7 Tieren aus einem Wurfe, die in einem Alter zwischen 8 und 9 Monaten getötet wurden. Dieser Versuch war im großen und ganzen auf dieselbe Weise angeordnet wie in Gruppe 1. Der Unterschied zwischen den beiden Versuchen ist durch das Alter der Tiere bedingt, und dadurch, daß die Tiere in Gruppe 2 ungefähr gleichzeitig bei hohem Agglutinationstiter getötet wurden. Die Gewichtskurven der Tiere sind in den Abb. 3 u. 4 dargestellt. Gewichtsbestimmungen sind wie in der vorigen Gruppe gemacht worden; hier wurden aber die Tiere im Verlaufe eines Monates vor dem Anfang des Versuches gewogen. Alle Tiere zeigten während dieser Zeit einen im großen und ganzen einwandsfreien Zuwachs, weshalb diese Werte nicht in die Kurven aufgenommen worden sind. Die Einspritzungstage, die Einspritzungsmengen und die Titerkurven sind in den Abbildungen angeführt. Die Einspritzungen wurden am 7., 14., 21., 28. und 35. Tage nach dem Anfang des Versuches vorgenommen, also regelmäßig jeden 7. Tag (mit Ausnahme von Tier 11). Die Einspritzungsmengen waren 0,4 resp. 0,5, 0,75, 1,5 und 2 ccm der Aufschwemmung, also eine vom Anfang an etwas größere Menge als in Gruppe 1. Die zwei größten Tiere wurden zu Vergleichstieren ausgewählt.

*Tier 9* (Abb. 3). Vergleichstier, wurde nach 5 Tagen getötet. Alter 8 Monate. Todesgewicht 3300 g, Gewichtszunahme während der 5 Tage 150 g. Ein so hohes Todesgewicht hat keines der Versuchstiere, die ja sogar in späterem Alter getötet wurden, erreicht.

*Tier 10* (Abb. 4) zeigte nach der ersten Einspritzung einen kräftigen Gewichtssturz und starb nach drei Tagen. Alter ungefähr 8 Monate. Todesgewicht 2550 g, Gewichtsabnahme 450 g. Titer nicht bestimmt.

*Tier 11* (Abb. 4) erhielt nur 4 Einspritzungen. Die erste Einspritzung von 0,4 ccm wurde erst nach 14 Tagen gegeben. Nach dieser erlitt das Tier einen Shock und zeigte eine Gewichtsabnahme von 450 g. Erst nach neuen 14 Tagen wurde die zweite Einspritzung von 0,75 ccm vorgenommen. Nach dieser keine größere Gewichtssenkung. Darauf Einspritzungen von 1,5 und 2 ccm mit 7tägigen Zwischenräumen, wobei das Tier die ganze Zeit ungefähr dasselbe Gewicht zeigte. Wurde 35 Tage nach der ersten Einspritzung getötet; Alter ungefähr 9 $\frac{1}{2}$  Monate. Todesgewicht 2500 g, ungefähr 100 g weniger als am Anfang des Versuches. Agglutinationstiter 1 : 640 000, die Kurve unregelmäßig.

*Tier 12* (Abb. 3) erhielt alle 5 Einspritzungen. Nach der ersten eine Gewichtsabnahme von 450 g, nach den übrigen verhältnismäßig kleine Senkungen. Wurde 33 Tage nach der ersten Einspritzung getötet; Alter ungefähr 9 Monate. Todes-

gewicht 2400 g, ungefähr 100 g geringer als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 1 000 000, derselbe Titer wie bei der vorhergehenden Bestimmung 4 Tage früher.

*Tier 13* (Abb. 3) erhielt alle 5 Einspritzungen. Nach der ersten eine Gewichtsabnahme von 350 g, nach den übrigen kleine oder gar keine Gewichtsabnahme. Wurde 33 Tage nach der ersten Einspritzung getötet, Alter ungefähr 9 Monate. Todesgewicht 3100 g, 200 g mehr als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 2 000 000 7 Tage vor dem Tode des Tieres.

*Tier 14* (Abb. 3) erhielt alle 5 Einspritzungen, zeigte eine Gewichtsabnahme von ungefähr 200 g nach den ersten 3 Einspritzungen. Wurde 34 Tage nach der ersten

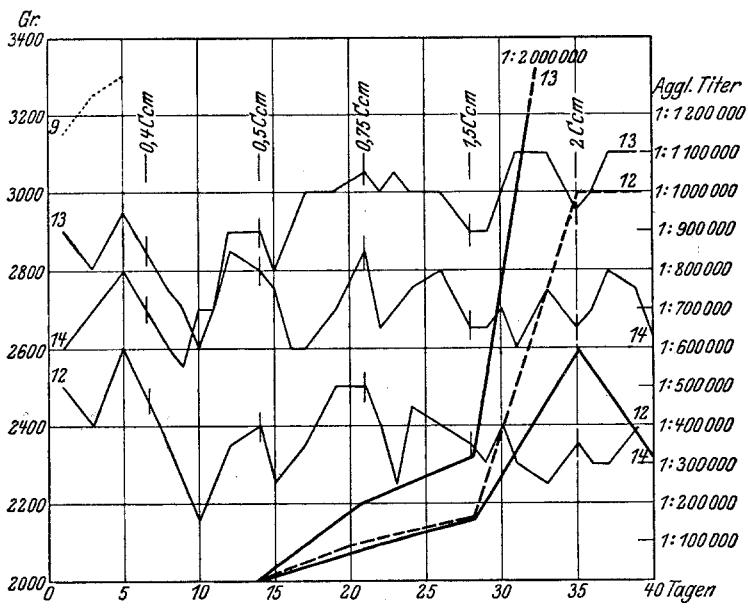


Abb. 3.

Einspritzung getötet, Alter ungefähr 9 Monate. Todesgewicht 2625 g, ungefähr dasselbe wie das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 320 000, war 5 Tage früher 1 : 600 000 gewesen.

*Tier 15* (Abb. 4) Vergleichstier, wurde 42 Tage nach dem Anfang des Versuches getötet, Alter ungefähr 9 Monate. Todesgewicht 3750 g, 450 g mehr als das Anfangsgewicht, 650 g höher als das von irgendeinem der Versuchstiere.

Gruppe 3 besteht aus 6 Tieren, alle ungefähr  $1\frac{1}{2}$  Jahr, aus 2 Würfen, die zusammen lebten. Altersunterschied beim Tode weniger als 1 Monat. Die Vergleichstiere wurden während der Versuche getötet, nur ihre Todesgewichte wurden verzeichnet. Dieses liegt für die beiden Tiere ungefähr in der Nähe des Durchschnittsgewichtes der Versuchstiere am Anfang des Versuches. Ihre Gewichtskurven sind in Abb. 5 dargestellt, auch Einspritzungszeiten, -mengen und Agglutinationstiterkurven sind dort zu finden. Die Einspritzungen wurden am 3., 10., 19., 24. und 31. Tage nach dem Anfang des Versuches vorgenommen (Ausnahme: Tier 20), und die Mengen waren 0,4 respektiv 0,5, 1,0, 2,0 und

3,0 ccm. Die Tiere wurden bei verschiedenen Zeiten während der Versuchszeit und bei verschiedenen Agglutinationstitern getötet.

*Tier 16.* Vergleichstier. Todesgewicht 2580 g.

*Tier 17* (Abb. 5) erhielt die 2 ersten Einspritzungen, nach der ersten eine Gewichtsabnahme von ungefähr 250 g, nach der zweiten keine bemerkenswerte. Wurde 16 Tage nach der ersten Einspritzung bei steigendem Agglutinationstiter

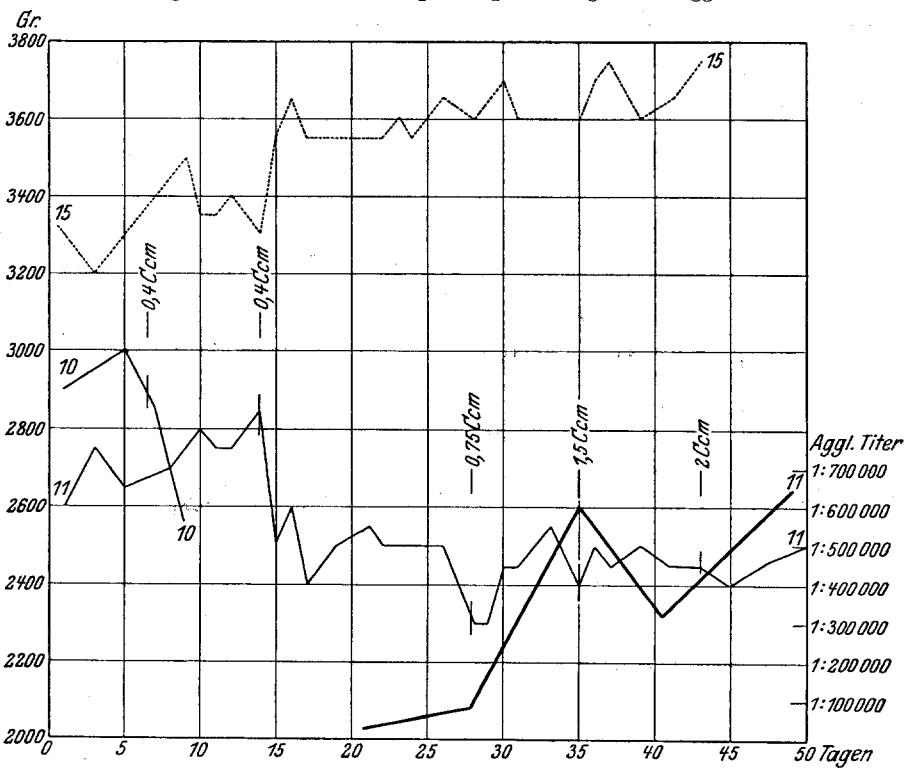


Abb. 4.

getötet. Todesgewicht 2290 g, 35 g über dem Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 50 000.

*Tier 18* (Abb. 5) erhielt die 3 ersten Einspritzungen; die größte Gewichtsabnahme (ungefähr 200 g) nach der zweiten. Wurde 21 Tage nach der ersten Einspritzung bei steigendem Agglutinationstiter getötet. Todesgewicht 2680 g, wie das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 500 000.

*Tier 19* (Abb. 5) erhielt alle 5 Einspritzungen. Der größte Gewichtsverlust (etwa 200 g) nach der zweiten und dritten Einspritzung. Wurde 35 Tage nach der ersten Einspritzung getötet. Todesgewicht 2885 g, 35 g über dem Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1 : 1 000 000 bei den beiden letzten Titerbestimmungen.

*Tier 20* (Abb. 5) erhielt nur 3 Einspritzungen; starke Gewichtsabnahme nach der zweiten. Wurde 28 Tage nach der ersten Einspritzung getötet, scheinbar bei wieder sinkender Titerkurve. Todesgewicht 2435 g, 120 g geringer als das Anfangsgewicht. Agglutinationstiter 1:100 000, war 3 Tage früher 1:300 000 gewesen.

*Tier 21.* Vergleichstier. Todesgewicht 2610 g.

*Gruppe 4* besteht aus 2 Tieren, die in dem hiesigen Pathologischen Institut zwecks Bereitung des Paratyphusserums gespritzt worden waren. Die eingespritzte Aufschwemmung bestand aus einer 24 Stunden alten Paratyphuskultur in 10 ccm 0,15%igem Formol, während einer Stunde auf 60° erwärmt. Die Tiere wurden alle 7 Tage gespritzt und nach 1 Monat und 5 Tagen getötet. Die Einspritzungsmenge war 0,4 respektiv 0,5, 1,0, 2,0 und 4,0 ccm. Diese beiden Tiere sollten nur als Vorproben dienen, weil sie aber derselben Rasse angehörten wie unsere

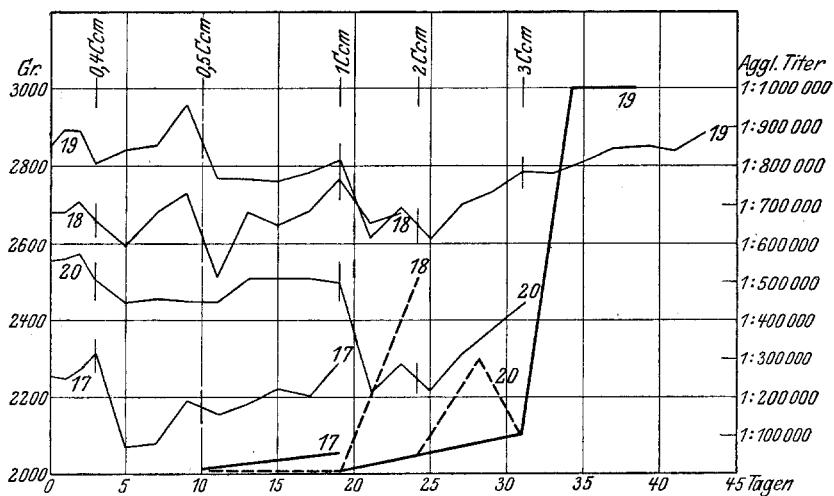


Abb. 5.

übrigen Tiere und da ihr Alter (8 Monate respektiv 2 Jahre) einen Vergleich mit den Tieren von Gruppe 2 bzw. Gruppe 3 möglich machte, haben wir sie mitgenommen. Das Körpergewicht ist während der Behandlungszeit jeden 7. Tag bestimmt worden.

*Tier 22.* 8 Monate. Todesgewicht 2190 g, 140 g über dem Anfangsgewicht. Die Gewichtskurve hat zwischen 2050 und 2300 g geschwankt. Agglutinationstiter kurz vor dem Tode des Tieres 1 : 100 000.

*Tier 23.* 2 Jahre. Todesgewicht 3400 g, 400 g weniger als das Anfangsgewicht. Die Gewichtskurve ist während der Behandlungszeit ununterbrochen gesunken. Agglutinationstiter kurz vor dem Tode des Tieres 1 : 100 000.

#### *Allgemeine Übersicht des Materials.*

Die primären Ergebnisse, zu denen diese Untersuchungen geführt haben, sind in Tab. 1 zusammengestellt. Wir finden dort in den ersten Reihen Angaben über das Alter, das Geschlecht und das Körpergewicht (das Todesgewicht) der Tiere. Daneben sind Gewichtsangaben und Wertbestimmungen betreffs des lymphatischen Gewebes angegeben

Von den Einzelgewichten der Lymphknoten ist nur das Gewicht des Pancreas Aselli aufgenommen. Statt dessen ist das gesammelte Gewicht sowohl der übrigen kleinen Lymphknoten wie auch aller Lymphknoten angeführt, wie auch die Verteilung dieses letzten Gewichtes auf Kilo Körpergewicht. Für Wurmfortsatz und Sacculus rotundus haben wir sowohl die Gewichte angegeben, als auch die durch eingehendere Bearbeitung erhaltenen absoluten Gewichtszahlen des in ihnen befindlichen lymphatischen Gewebes, wie auch die Prozentzahl dieses Gewebes. Weil die Därme des Kaninchens, außer den erwähnten Bildungen, nur wenig lymphatisches Gewebe enthalten (nur einige kleinere *Peyersche Platten* in dem Dünndarm weit von einander entfernt), kann man durch Summierung dieser Werte eine ungefährliche Bestimmung der Menge des lymphatischen Gewebes des Darmkanals im ganzen erhalten. Diese Werte sind auch angegeben, wie auch der Gewichtswert dieses lymphatischen Gewebes auf Kilo Körpergewicht. Für die Gaumenmandeln sind die durch das erwähnte Rekonstruktionsverfahren erhaltenen absoluten Gewichte aufgezeichnet nebst Angaben über die Menge, in welcher das Grundgewebe bzw. das Sekundärknötchengewebe in diesem Gewicht mit einbegriffen ist. In welchem Grad die Sekundärknötchen von hellen oder dunklen Teilen aufgebaut sind, kann in ein paar folgenden Spalten abgelesen werden. Die Angaben über die Anzahl und die Größe der Sekundärknötchen, die wir hier hervorlegen, sind ganz genau, da jedes Sekundärknötchen in den reihengeschnittenen Mandeln numeriert und sein größter Querschnitt direkt aufgemessen worden ist. Zuletzt ist das gesammelte Gewicht der beiden Gaumenmandeln, auf Kilo Körpergewicht berechnet, angegeben. Für die Milz sind das absolute Gewicht des Organes, die absoluten Gewichte der roten und der weißen Milzpulpa und ihr prozentuelles Verhältnis angegeben. Außerdem wird das Gewicht des Sekundärknötchengewebes und sein Anteil an der weißen Milzpulpa angegeben. Die annähernde Anzahl der Sekundärknötchen in der ganzen Milz und auf Gramm Milzparenchym, wie auch ihr größter und ihr mittlerer Durchmesser sind in den folgenden zwei Reihen angeführt. Dann folgen in der nächsten Angaben über das Milzgewicht und das Gewicht der weißen Milzpulpa auf Kilo Körpergewicht. In der vorletzten Reihe ist das Gesamtgewicht des bei der Untersuchung mitgenommenen lymphatischen Gewebes angegeben. Wie früher hervorgehoben, geben diese Werte mit Sicherheit das Gewicht des allergrößten Teils des lymphatischen Gewebes der Tiere an (sicher etwa  $\frac{9}{10}$  desselben). Wir meinen daher berechtigt zu sein, diese Werte unter der Rubrik „Totalbestand des lymphatischen Gewebes“ einzutragen. Die Werte der Menge dieses Gewebes auf Kilo Körpergewicht werden in derselben Reihe wiedergefunden. Zuletzt ist das bei der Obduktion direkt gemessene Gewicht der Thymus angegeben. Eine nähere Analyse dieses Organes nach der *Hammarschen* Methode haben wir nicht

Nr.	Tiere Versuchszeit Letzter Aggl.-Titer	Alter	Geschlecht	Lymphknoten Gr.			Wurm- fortsatz Gr.	Sacc. rot. Gr.	App. + Sacc. Lymph. Gew. Gr.					
				Körpergewicht Gr.	Kleine Lymphknoten	Pancreas AseII	Summe auf Kg. Körpergew.		Totales Gewicht	Gew. des lymph. Gewebes	1. Gewicht, 2. % auf Kg. Körpergew.			
<b>Gruppe I.</b>														
1	Vergleichstier	3 M. 17 Tg.	♂	895	0,42	1,09	1,51	1,69	1,49	0,70	0,50	0,31	1,01	1,13
2	1 Einspr. 7 Tage Titer 1: 1,000	3 M. 14 Tg.	♀	755	0,41	1,40	1,81	2,40	1,03	0,50	0,42	0,21	0,71	0,94
3	2 Einspr. 16 Tage Titer 1: 50,000	3 M. 25 Tg.	♂	1065	0,42	1,78	2,20	2,07	2,11	0,87	0,82	0,40	1,27	1,19
4	3 Einspr. 21 Tage Titer 1: 250,000	4 M.	♀	1275	0,33	1,81	2,14	1,68	2,15	1,54	0,80	0,44	1,98	1,55
5	4 Einspr. 28 Tage Titer 1: 250,000	4 M. 7 Tg.	♀	1150	0,47	1,20	1,67	1,45	1,28	0,73	0,78	0,39	1,12	0,97
6	5 Einspr. 38 Tage Titer 1: 300,000	4 M. 17 Tg.	♀	1145	0,33	1,21	1,54	1,34	0,87	0,45	0,44	0,21	0,66	0,58
7	5 Einspr. 64 Tage Titer 1: 10,000	5 M. 11 Tg.	♂	1380	0,87	1,24	2,11	1,53	3,53	2,13	1,22	0,78	2,91	2,11
8	Vergleichstier	5 M. 10 Tg.	♀	1670	0,68	1,91	2,59	1,55	5,23	3,81	1,92	1,24	5,05	3,02
<b>Gruppe II.</b>														
9	Vergleichstier	8 M.	♀	3300	1,01	1,90	2,91	0,88	7,75	5,08	2,85	2,08	7,16	2,17
10	1 Einspritzg. Tot nach 3 Tagen	8 M.	♂	2550	1,25	2,15	3,40	1,33	4,80	2,92	1,62	1,00	3,92	1,54
11	4 Einspr. 36 Tage Titer 1: 640,000	9 M.	♂	2500	1,53	1,85	3,29	1,32	5,19	3,35	2,04	1,22	4,57	1,83
12	5 Einspr. 33 Tage Titer 1: 1,000,000	9 M.	♀	2400	1,10	1,35	2,45	1,01	3,55	2,14	1,37	0,90	3,04	1,27
13	5 Einspr. 33 Tage Titer 1: 2,000,000	9 M.	♀	3100	1,11	3,32	4,43	1,43	5,56	4,14	2,18	1,44	5,58	1,80
14	5 Einspr. 34 Tage Titer 1: 320,000	9 M.	♂	2625	0,91	1,65	2,56	0,98	6,54	4,21	2,49	1,59	5,80	2,21
15	Vergleichstier	9 M.	♀	3750	0,85	2,60	3,45	0,92	8,07	6,37	2,77	1,85	8,22	2,19
<b>Gruppe III.</b>														
16	Vergleichstier	1 J. 2 M.	♀	2580	0,93	1,82	2,75	1,07	6,85	5,09	3,88	2,61	7,70	2,98
17	2 Einspr. 16 Tage Titer 1: 50,000	1 J. 1 M.	♂	2290	0,75	1,38	2,13	0,93	4,28	3,16	1,57	0,93	4,09	1,79
18	3 Einspr. 21 Tage Titer 1: 500,000	1 J. 1 M.	♀	2680	0,63	2,28	2,91	1,09	7,49	4,87	2,86	1,84	6,71	2,50
19	4 Einspr. 33 Tage Titer 1: 1,000,000	1 J. 2 M.	♂	2885	0,96	1,89	2,85	0,99	5,00	3,30	2,95	1,51	4,81	1,67
20	3 Einspr. 28 Tage Titer 1: 100,000	1 J. 1½ M.	♀	2435	0,89	2,24	3,13	1,29	4,88	3,05	2,68	1,50	4,55	1,87
21	Vergleichstier	1 J. 2 M.	♀	2610	0,79	1,80	2,59	0,99	7,72	5,53	3,65	2,18	7,76	2,97
<b>Gruppe IV.</b>														
22	5 Einspr. 36 Tage Titer 1: 100,000	8 M.	—	2190	1,04	1,95	2,99	1,27	5,34	3,60	2,12	1,04	5,00	2,28
23	5 Einspr. 36 Tage Titer 1: 100,000	2 J.	—	3400	1,44	2,66	4,10	1,21	5,17	3,45	3,08	1,77	3,49	1,03

\* Alle Lymphknoten wegen Blutung nicht gefunden.



ausgeführt. Diese Gewichtsangaben können also nur eine gewisse Anleitung zur Beurteilung des allgemeinen Ernährungs- und Gesundheitszustandes der Tiere liefern. Ein größeres Gewicht sagt uns z. B. mit einer gewissen Sicherheit, daß das betreffende Tier sich in einer im großen und ganzen einwandfreien Verfassung befunden hat, ein kleineres Gewicht, daß es damit schlechter bestellt war.

In der Tabelle sind die Werte durch verschiedene Typen ausgedrückt. Die Gewichte der Vergleichstiere sind kursiv gedruckt, die Gewichte der Versuchstiere, die das höchste Gewicht der beiden Vergleichstiere der betreffenden Gruppen übersteigen, mit fetten Typen und alle übrigen Werte mit gewöhnlichen Typen. Hierdurch erhält man leichter einen allgemeinen Überblick über die Gewichtsveränderungen der Versuchstiere.

In Gruppe 1 sind Tiere einbegriffen, die sich in einem starken Zuwachs befanden. Es zeigt sich auch, daß das Vergleichstier, das 65 Tage nach Anfang des Versuches gelebt hatte, während dieser Zeit mehr als  $\frac{1}{2}$  Kilo zugenommen hatte. Bei den Versuchstieren ist die nach der ersten Einspritzung regelmäßige vorkommende, nicht unbedeutende Gewichtsabnahme bemerkenswert. Im folgenden kann man auch einen etwas verspäteten Zuwachs feststellen. Dies tritt weniger deutlich bei den Tieren 4, 5 und 7 hervor sehr deutlich dagegen bei Tier 6, das während 41 Tagen nur 80 g zugenommen hatte. Tier 2, das 8 Tage nach der ersten Einspritzung getötet wurde, konnte während dieser Zeit die bei dieser Gelegenheit eingetretene Gewichtsabnahme nicht wieder einholen. Besonders diese zwei letztgenannten Tiere haben sich also sicher in einer weniger guten Verfassung befunden, worauf auch die niedrigen Thymusgewichte hindeuten.

Gruppe 2 besteht aus 8—9 Monate alten Tieren, und auch sie befinden sich also im Zuwachs. Das eine Vergleichstier, das 43 Tage nach Anfang des Versuches gelebt hatte, hat auch 450 g an Gewicht zugenommen. Die lymphatische Gewebsmenge des Tieres hat bei diesem Alter schon ihre größte Entwicklung erreicht (siehe Hellman 1914). Das Gewicht dieses Gewebes ist daher normaliter in diesen Monaten ungefähr dasselbe. In dieser Gruppe zeigt sich eine regelmäßige und noch stärkere Abnahme des Körpergewichtes nach der ersten Einspritzung. Fast regelmäßig ist auch eine solche Gewichtsabnahme bei allen Tieren nach jeder folgenden Einspritzung eingetreten. Darum hat man nur bei einem der Versuchstiere, Tier 13, einen Zuwachs (200 g in 39 Tagen) feststellen können. Bei den Tieren 11, 12 ist das Todesgewicht 100 g geringer als das Anfangsgewicht, bei Tier 14 bei beiden Gelegenheiten ungefähr dasselbe. Betrachtet man die Thymusgewichte, so sind die der Vergleichstiere wesentlich höher als die der Versuchstiere, und besonders Tier 12 zeigt ein kleines Thymusgewicht. Man dürfte darum annehmen können, daß die Verfassung des letztgenannten Tieres schlechter

gewesen ist als die der übrigen dieser Gruppe, worauf auch eine schlechte Entwicklung des ganzen lymphatischen Gewebes hinzudeuten scheint. Tier 10 hätte man vielleicht von der Untersuchung ausschließen sollen, da es 3 Tage nach der ersten Einspritzung nach einer Gewichtsabnahme von 450 g starb (s. S. 229). Es scheint uns jedoch lehrreich zu sein, es zum Vergleich mit den übrigen mitzunehmen. In der Tabelle ist es eingeklammert.

Gruppe 3 umfaßt ausgewachsene Tiere. Für die Vergleichstiere ist darum nur das Todesgewicht verzeichnet worden. Die Versuchstiere zeigen auch alle ein Todesgewicht, das dem Anfangsgewicht ziemlich nahe kommt. Gewichtsabnahme ist auch in dieser Gruppe nach der ersten Einspritzungen so gut wie regelmäßig aufgetreten, aber nur bei ein paar Gelegenheiten von höherem Grade; so bei Tier 17 nach der ersten und bei Tier 20 nach der zweiten Einspritzung. Die Thymusgewichte der Versuchstiere sind nicht unwe sentlich geringer als die der Vergleichstiere, Tier 19 ausgenommen, dessen Thymusgewicht das der Vergleichstiere nicht unbedeutend übersteigt.

Die beiden Tiere der Gruppe 4 zeigen beim Vergleich mit den Versuchstieren der Gruppe 2 bzw. Gruppe 3 in den genannten Beziehungen im großen und ganzen eine gute Übereinstimmung. Dazu muß man jedoch bemerken, daß Tier 23 ungefähr  $\frac{1}{2}$  Jahr älter ist als die Tiere der Gruppe 3 und diese an Körperf gewicht mit ungefähr 1 kg übertrifft.

Es geht also ganz deutlich hervor, daß wir beim Beurteilen der Ergebnisse dieser Versuche im Auge behalten müssen, daß, was wir hier finden, nicht notwendig von dem eingespritzten Antigen allein abhängt. Zu den eventuellen örtlichen Wirkungen des Antigens gesellt sich nämlich eine Veränderung der ganzen Verfassung des Tieres, und diese Beeinflussung ist bei verschiedenen Tieren verschieden stark. Bisweilen wird das Tier in einen ganz ernstlichen Krankheitszustand versetzt, was sogar, wie bei Tier 10, zum Tode führen kann, bisweilen tritt eine solche allgemeine krankhafte Einwirkung weniger deutlich hervor. Beinahe durchgehend scheint jedoch eine unmittelbar nach den Einspritzungen hervortretende Störung des normalen Zustandes zu sein, eine Störung, die eine Gewichtsabnahme von größerem oder kleinerem Grad verursacht, und die sich gewöhnlich nach der ersten Einspritzung am meisten geltend macht. Die Ursache dieser Gewichtsabnahme muß man schon teilweise in einer Beeinflussung des Stoffwechsels von seiten des Giftes suchen, größtenteils aber in einer während des Krankheitszustandes verminder ten Nahrungsaufnahme.

Den Einfluß, den ein allgemeiner Krankheitszustand mit verminderter Nahrungsaufnahme auf das lymphatische Gewebe ausübt, kennen wir der Hauptsache nach schon. Wir wissen, daß hierbei eine akzidentelle Rückbildung dieses Gewebes eintritt, das Gewebe nimmt an Menge ab, wenn auch nicht in demselben Grade wie das Thymusgewebe. Würden

sich also nur die jetzt genannten, im Verhalten zu der Giftwirkung des Antigens, sekundären Einflüsse bei unseren Versuchstieren geltend machen, dann müßten wir bei ihnen ohne Zweifel eine verminderte Menge lymphatischen Gewebes im Vergleich zu den nicht gespritzten Tieren finden. Bei der Beurteilung der direkten Einwirkung des Antigens auf das lymphatische Gewebe müssen wir also immer dieses Verhalten berücksichtigen.

Die Aufmerksamkeit muß also bei der Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse immer auch auf die Verfassung des betreffenden Tieres gerichtet sein. Wie aus dem oben Erwähnten hervorgeht, können wir mit einer gewissen Sicherheit diesen Faktor vor allem in der Gewichtskurve ablesen, in gewissem Grad aber auch an dem Thymusgewicht. Von diesem ausgehend können wir also von Anfang an feststellen, daß die Tiere 2, 6, 10 und 12 während der Versuchszeit durchgehend eine ziemlich schlechte Verfassung aufwiesen, die Tiere 5, 7, 13 und 19 eine ziemlich gute. Alle übrigen Versuchstiere nehmen in dieser Hinsicht eine Zwischenstellung zwischen diese beiden Gruppen ein.

Wir erinnern daran, daß wir die Sekundärknötchen nur in den Gaumenmandeln und in der Milz bearbeitet haben. In den Lymphknoten ist auch eine solche Bearbeitung möglich, eine sichere Methode der Bestimmung ihrer Anzahl und Größe mußte aber zuerst ausgearbeitet werden, was bei dem Durchführen unserer Arbeit nicht der Fall war. Später ist eine solche Methode von *A. und H. Sjövall* vorgelegt worden (siehe nächster Artikel dieser Zeitschrift). Weil bei unseren Versuchstieren aber keine augenfällige Gewichtsveränderung der Lymphknoten eingetreten war, und also diese Knoten wahrscheinlich im großen und ganzen von dem Immunisierungsvorgang wenig beeinflußt werden, haben wir die große Arbeit einer solchen Zahl- und Größenbestimmung auch nicht später aufgenommen. In dem lymphatischen Gewebe des Darmes des Kaninchens sind die Sekundärknötchen so undeutlich abgegrenzt, daß keine sichere Bestimmung in dieser Hinsicht vorgenommen werden kann.

Wir wollen schon hier hervorheben, daß die Gewichtswerte des lymphatischen Gewebes, die wir bei verschiedenen Agglutinationstitern und zu verschiedenen Zeiten des Immunisierungsvorganges erhalten haben, so verschieden sind, daß wir aus ihnen keine Schlüsse über eine eventuelle Änderung der Menge des lymphatischen Gewebes im Anschluß dieser Faktoren ziehen können. Wir gehen daher im folgenden nicht auf diese Frage ein, sondern stellen nur einen Vergleich an zwischen den Versuchstieren einerseits und den Vergleichstieren andererseits.

Die Versuchszeit hat für die Gruppe 1 zwei Monate betragen, da eines der Tiere erst zu einer Zeit getötet wurde, wo der Agglutinationstiter nach Aufhören der Einspritzungen auf einen sehr geringen Grad gesunken war. Die beiden Vergleichstiere, die am Anfang und am Schluß des

Versuches getötet wurden, zeigen daher einen Altersunterschied von etwa 2 Monaten. Das Alter der Versuchstiere verteilt sich innerhalb dieser 2 Monate, doch so, daß das obengenannte Tier das einzige ist, dessen Alter innerhalb des zweiten Monates fällt. Da es sich hier aber um Tiere, die in starkem Wachstum begriffen sind, handelt, sagt ein Vergleich zwischen den erhaltenen Werten der Vergleichs- und Versuchstiere nur wenig aus, wenn diese Werte nicht eine bedeutende Abweichung von einander zeigen. Schlüsse über ein verändertes Verhalten des lymphatischen Gewebes innerhalb dieser Gruppe müssen darum mit größter Vorsicht gezogen werden. Zu Gruppe 2 und 3 dagegen ist die Zunahme des lymphatischen Gewebes in den fraglichen Altern, entweder beinahe oder ganz abgeschlossen (vgl. Hellman 1914), so daß der Altersunterschied dieser Tiere, der sich höchstens auf einen Monat be tragen kann, ohne Belang ist. Hier kann man also aus einem Vergleich zwischen den verschiedenen Werten der Vergleichs- und Versuchstiere sichere Schlüsse ziehen.

Das Hauptgewicht muß also bei der Beurteilung der Vergleichstabellen, die im folgenden mitgeteilt werden, auf Gruppe 2 und 3 gelegt werden. Die Werte der Gruppe 1 sagen im allgemeinen wenig, doch zeigt es sich, daß auch in dieser Gruppe die Unterschiede der Werte so bedeutend sein können, daß die vorliegende Frage durch sie eine gewisse und nicht unwesentliche Beleuchtung erhält.

#### *Die Lymphknoten.*

Bei den Sektionen wurden die verschiedenen Lymphknoten und Lymphgruppen einzeln gewogen (siehe S. 225). Diese Sondergewichte, außer den Gewichten der großen Lymphknotenansammlung Pancreas Aselli, haben wir wie gesagt in der Tabelle 1 nicht mitgenommen, da sie über die vorliegende Frage nichts Besonderes aussagen. Der gemeinsame Gewichtswert der übrigen ist unter der Rubrik „Kleine Lymphknoten“ eingetragen worden.

Einige Zahlen wollen wir jedoch hier anführen. Für die Versuchstiere werden im folgenden die Höchst- und Mindestgewichte mitgeteilt. Scapularlymphknoten: *Gruppe 1.* Vergleichstier (K): 0,06 und 0,17; Versuchstier (E): 0,03—0,11; Inguinallymphknoten K: 0,02 und 0,08, E: 0,02—0,06; Cervicallymphknoten K: 0,27 und 0,30, E: 0,11—0,48; Popliteallymphknoten K: 0,07 und 0,13, E: 0,06—0,22. *Gruppe 2.* Scapularlymphknoten K: 0,23 und 0,12, E: 0,12—0,27; Inguinallymphknoten K: 0,20 und 0,11, E: 0,13—0,26; Cervicallymphknoten K: 0,30 und 0,32, E: 0,27—0,70; Popliteallymphknoten K: 0,28 und 0,30, E: 0,20—0,39. *Gruppe 3.* Scapularlymphknoten K: 0,25 und 0,15, E: 0,09—0,23; Inguinallymphknoten K: 0,16 und 0,10, E: 0,05—0,13; Cervicallymphknoten K: 0,30 und 0,27, E: 0,30—0,38; Popliteallymphknoten K: 0,22 und 0,27, E: 0,22—0,30.

In Tab. 1 finden wir also die Gewichtswerte teils der mitgenommenen kleinen Lymphknoten, teils des Pancreas Aselli, nebst dem Gewicht aller Lymphknoten zusammengenommen. Die kleineren Lymphknoten, die

wir in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt haben, sind einige kleine Hautlymphknoten und die paraaortalen Knoten, deren Gesamtgewicht bei einem ausgewachsenen Tiere, so weit man nach einzelnen Wägungen urteilen kann, sicher nicht 0,50 g übersteigt. Daß diese Lymphknoten in der Untersuchung nicht mitgenommen wurden, hat seinen Grund darin, daß sie unregelmäßig gelagert und daher schwer exakt wiederzufinden sind.

Tabelle 2.

	Gewicht sämtlicher Lymphknoten Gr.	Gewicht der kleinen Lymphknoten Gr.	Gewicht der Pancreas Aselli Gr.	Gewicht sämtlicher Lymphknoten pro Kg Körpermengen
<b>Gruppe I.</b>				
Durchschnittswerte . . . .	2,05	0,55	1,50	1,62
Vergleichstiere . . . . .	1,51 2,59	0,42 0,68	1,09 1,91	1,69 1,55
Versuchstiere . . . . .	1,54—2,20	0,33—0,87	1,20—1,81	1,34—2,40
Durchschnittswerte . . . .	1,91	0,47	1,44	1,74
<b>Gruppe II.</b>				
Durchschnittswerte . . . .	3,18	0,93	2,25	0,90
Vergleichstiere . . . . .	2,91 3,45	0,85 1,01	1,90 2,60	0,88 0,92
Versuchstiere . . . . .	2,45—4,43	0,91—1,53	1,35—3,32	0,98—1,43
Durchschnittswerte . . . .	3,23	1,18	2,06	1,22
<b>Gruppe III.</b>				
Durchschnittswerte . . . .	2,67	0,86	1,81	1,03
Vergleichstiere . . . . .	2,59 2,75	0,79 0,93	1,80 1,82	0,99 1,07
Versuchstiere . . . . .	2,13—3,13	0,63—0,96	1,38—2,24	0,93—1,29
Durchschnittswerte . . . .	2,76	0,81	1,95	1,08

In Tab. 2 wird eine Zusammenstellung der gefundenen Gewichtswerte vorgelegt. Für jede Gruppe sind die Werte der beiden Vergleichstiere und die Mindest- und Höchstwerte der Versuchstiere angegeben. Außerdem sind in beiden Fällen die Mittelwerte ausgerechnet. Für Gruppe I kann ein solches Verfahren, wie schon hervorgehoben, recht bedeutungslos erscheinen; es läßt sich jedoch einigermaßen unter anderem dadurch begründen, daß das mittlere Alter der beiden Vergleichs- und der Versuchstiere beinahe übereinstimmen (4 Monate und 13 bzw. 7 Tage), teils dadurch, daß auch diese Werte sich im folgenden als bezeichnend erweisen können. Die Mittelwerte der Versuchstiere, die größer sind als die der Vergleichstiere, sind fett gedruckt.

Aus Tab. 2 geht hervor, daß in allen Gruppen die Lymphknoten der Vergleichstiere und der Versuchstiere an Gewicht nicht mehr von einander abweichen wie die normalen Schwankungen zulassen. Eine ins einzelne gehende Untersuchung der Werte der Tab. 1 hat dasselbe

Ergebnis. Das einzige Tier, das eine etwas größere Abweichung innerhalb seiner Gruppe aufweist, ist Tier 13. Der hohe Wert unter „Summe Lymphknoten“ ist hauptsächlich durch ein großes Pancreas Aselli bedingt, nicht durch eine allgemeine Vergrößerung der Lymphknoten. Er muß also seine Entstehung hauptsächlich einer örtlichen Ursache verdanken. Das mangelhafte Gewicht der kleinen Lymphknoten bei Tier 13 dürfte nicht mehr als höchstens 20 eg betragen. Es ist aber zu bemerken, daß dieses Tier den höchsten Agglutinationstiter zeigte, der während der Versuche erhalten wurde.

Man findet keine sichere allgemeine Verschiebung der Gewichtswerte der Versuchstiere gegenüber den Vergleichstieren, weder in positiver noch in negativer Richtung. Auch die berechneten Mittelzahlen gehen in keiner bestimmten Richtung wie auch nichts Sichereres zu ersehen ist, wenn man auf die schlechte Verfassung einiger Tiere Rücksicht nimmt. Die Lymphknotengewichte, auf Kilo Körpergewicht berechnet, sind bei den Versuchstieren der Gruppe 2 durchgehend höher als bei den Vergleichstieren. Solch etwas kommt nicht in den anderen Gruppen vor. In Gruppe 2 sind indessen die Vergleichstiere den Versuchstieren an Gewicht nicht unbedeutend überlegen, was vielleicht das gefundene Verhalten erklären kann. Hellman fand nämlich (1914) bei normalen Kaninchen, daß größere Tiere eine verhältnismäßig etwas geringere Menge lymphatischen Gewebes besaßen als die kleineren. Was die Tiere der Gruppe 4 betrifft, so weicht Tier 22 hier in keiner Hinsicht von den Tieren der Gruppe 2 ab; es hat wie die Versuchstiere dieser Gruppe ein recht hohes Lymphknotengewicht auf Kilo Körpergewicht. Tier 23 zeigt überall höhere absolute Lymphknotengewichte als in Gruppe 3, sowie ein ziemlich hohes Lymphknotengewicht auf Kilo Körpergewicht.

Wenn man also hinsichtlich der Lymphknoten keinen sicheren Unterschied zwischen den Vergleichs- und den Versuchstieren finden kann, so erhält man dennoch die bestimmte Auffassung, daß die Lymphknoten bei diesem Immunisierungsvorgang nicht an Gewicht abnehmen, wenn auch im allgemeinen keine Gewichtszunahme festgestellt werden konnte. Es ergibt sich deshalb die Frage, ob man hieraus etwaige Schlüsse darüber ziehen kann, inwiefern sie überhaupt von der Immunisierung beeinflußt werden. Wir wollen hierbei wiederum darauf hinweisen, daß die Immunisierung die Verfassung der Tiere deutlich beeinflußt, in einigen Fällen mehr, in anderen weniger. Nach jeder Einspritzung nehmen die Tiere im großen und ganzen mehr oder weniger an Gewicht ab, und bei den wachsenden Tieren sieht man, wie der Zuwachs hierdurch mehr oder weniger gestört wird; die Tiere werden während der Immunisierung in schlechtere Bedingungen versetzt als normal. Wir wissen, daß ein normales Tier, in solche Ernährungsverhältnisse versetzt, daß sein Wachstum gestört wird, bald eine Ver-

minderung der lymphatischen Gewebemenge aufweist; eine akzidentelle Rückbildung tritt, wenn auch in geringem Grade, auf. Unter solchen Umständen ist es bemerkenswert, daß die Lymphknoten unserer Versuchstiere keine Gewichtsabnahme aufweisen, sondern sich statt dessen hinsichtlich ihres Gewichtes gut mit dem der Vergleichstiere messen lassen. Die Möglichkeit kann erörtert werden, ob dieses sich dadurch erklären läßt, daß die eingespritzten Toxine einen solchen Reiz auf die Lymphknoten ausübt, daß eine sonst erwartete Gewichtszunahme ausbleibt.

In diesem Zusammenhang wollen wir daran erinnern, daß Hellman (1921) gefunden hat, daß das lymphatische Gewebe im Darm des Menschen bei infolge Unglücksfalls plötzlich gestorbenen Individuen ebenso gut ausgebildet ist wie bei Personen, die an verschiedenen Infektionskrankheiten (Scarlatina, Diphtherie usw.) gestorben sind. Hierüber sagt er:

„Unter den gemachten Beobachtungen findet sich eine Tatsache, welche auf den ersten Blick schwer erklärlch zu sein scheint. Das lymphatische Gewebe scheint bei Infektionskrankheiten und septischen Zuständen nicht reichlicher ausgebildet zu sein als unter normalen Umständen. Man hätte eher erwartet, unter diesen Umständen eine Vermehrung des lymphatischen Gewebes zu finden. Ich glaube jedoch, daß sich diese Tatsache möglicherweise befriedigend erklären läßt. Bei jeder Infektionskrankheit dürfte man mit zwei miteinander konkurrierenden Momenten zu rechnen haben, welche für Ausbildung des lymphatischen Gewebes von Bedeutung sind; dies ist einerseits das infektiöse Moment, andererseits das der Inanition. Das erstere dürfte in dem Sinne auf das lymphatische Gewebe einwirken, daß dieses sich vermehrt, das letztere so, daß es sich vermindert. Es ist das Schlußresultat dieser Konkurrenz, was man gelegentlich bei der Obduktion zu sehen bekommt.“

Eine ähnliche Erklärung kann sehr gut auch hier gegeben werden. Es ist möglich, daß die sozusagen „normalen“ Gewichtswerte, die wir bei den Versuchstieren finden, die sich doch in schlechteren Bedingungen befunden haben als die Vergleichstiere, das Ergebnis eines Widerstreits zwischen der Einwirkung einer akzidentellen Rückbildung und der eines Immunisierungsvorganges darstellen.

Als Schlußergebnis unserer Untersuchungen über die *Lymphknoten* können wir nur hervorheben, daß diese während einer durch Einspritzung von Paratyphusbakterien in Blutadern verursachten Immunisierung *keine sichere Veränderung in ihrem Gewicht aufweisen trotz der im allgemeinen schlechteren Verfassung der Versuchstiere.*

#### *Das lymphatische Gewebe des Darms.*

Betrachtet man in Tab. 1 die erhaltenen Werte für das Gewicht des lymphatischen Gewebes in Wurmfortsatz und Sacculus rotundus und die zusammengelegten Werte des lymphatischen Gewebes dieser beiden Organe, so findet man, daß die Gewichtszahlen dieses lymphatischen

Gewebes in Gruppe 2 und 3 bei den Versuchstieren regelmäßig und meistens recht wesentlich, sogar unter den geringsten Werten der Vergleichstiere liegen. Dasselbe ist auch überall der Fall mit den Werten der prozentuellen Menge des lymphatischen Gewebes dieser Darmteile (Ausnahme: Tiere 13 und 17), mit den Werten des Sacculus rotundus (Ausnahme: Tier 18) wie auch mit den Werten der lymphatischen Gewebsmenge des Darms, auf Kilo Körpergewicht berechnet (Ausnahme: Tier 14). Es ist auch zu bemerken, daß die Tiere, die die schlechteste Verfassung aufwiesen, also Tier 2, 6, 10 und 12 auch die kleinsten Gewichte haben, sowohl absolut als auch prozentuell und auf Kilo Körpergewicht berechnet. Werden die Tiere 22 und 23 der Gruppe 4 in die Gruppen 2 und 3 eingeordnet, so liegen auch ihre Werte unter denen der Vergleichstiere. Hieraus dürfte also deutlich hervorgehen, daß das lymphatische Gewebe des Darms bei einem Immunisierungsvorgang dieser Art an Menge abnimmt. Man kann auch in Gruppe 1 eine Verminderung der Menge des lymphatischen Gewebes der Versuchstiere verspüren, trotz der früher betonten Schwierigkeit, in dieser Gruppe Vergleiche anzustellen.

Man kann diese Verminderung des lymphatischen Gewebes der Därme der Versuchstiere noch leichter aus der Tab. 3 ersehen. Diese ist wie Tab. 2 aufgestellt und gibt für die Gruppen 1—3 teils das Gewicht des lymphatischen Gewebes des Wurmfortsatzes und des Sacculus rotundus, teils das zusammengelegte Gewicht dieses Gewebes in den beiden Organen an. Außerdem werden die entsprechenden prozentuellen Werte des lymphatischen Gewebes dieser Darmteile angegeben, wie auch die Menge dieses Gewebes auf Kilo Körpergewicht berechnet. Für die Vergleichstiere sind die individuellen Werte eingetragen, für die Versuchstiere Mindest- und Höchstwerte. Zur weiteren Beleuchtung dieser Werte werden auch die mittleren Werte mitgeteilt.

Diese Tabelle zeigt deutlich, wie bedeutend die Verschiebung nach der Minusseite bei den Versuchstieren ist, und zwar sowohl für die absoluten Gewichte, für die Prozentzahlen als auch für das Gewicht auf Kilo Körpergewicht. Besonders tritt die Verschiebung in den absoluten Gewichtswerten hervor. Die mittleren Werte beleuchten dies Verhältnis noch mehr, und es ist besonders zu bemerken, daß keine grundsätzliche Änderung eintritt, selbst wenn man die Tiere ausschließt, die sich in schlechterer Verfassung befanden. Ein Vergleich mit den Tabellen 2, 4 und 5 sagt auch, daß in der vorliegenden Tabelle zum Unterschiede von jenen keine einzige Zahl fett gedruckt ist; die Versuchstiere können also in keinem Falle einen höheren Wert aufweisen als die Vergleichstiere.

Sucht man nach der Ursache dieser bedeutenden Verminderung des lymphatischen Gewebes der Versuchstiere, so kommt man ohne Zweifel zu dem Schluß, daß diese darin zu erblicken ist, daß die Tiere sich während der Versuchszeit in einer schlechteren Verfassung befunden

Tabelle 3.

	Gewicht des lymph. Gewebes des Darms		Gewicht des lymph. Gewebes der App.		Gewicht des lymph. Gewebes des Sacc. rot.		Gewicht des lymph. Gewebes des Darms pro Kg Körpergewicht
	Gr.		Gr.		Gr.		
	abs. Gew.	% des Org.	abs. Gew.	% des Org.	abs. Gew.	% des Org.	Sacc. + App.
<b>Gruppe I.</b>							
Durchschnittswerte . . . .	3,03	66	2,26	67	0,78	64	2,08
Vergleichstiere . . . .	1,01 5,05	55 69	0,70 3,81	47 73	0,31 1,24	62 65	1,13 3,02
Versuchstiere . . . .	0,66–2,91	45–62	0,45–2,13	41–72	0,21–0,78	48–64	0,94–2,11
Durchschnittswerte . . . .	1,44	56	1,04	57	0,41	55	1,22
<b>Gruppe II.</b>							
Durchschnittswerte . . . .	7,69	72	5,73	72	1,97	70	2,18
Vergleichstiere . . . .	7,16 8,22	68 78	5,08 6,37	66 79	1,85 2,08	67 73	2,17 2,19
Versuchstiere . . . .	3,04–5,80	61–72	2,14–4,21	60–74	0,90–1,59	60–66	1,27–2,21
Durchschnittswerte . . . .	4,58	65	3,35	65	1,23	63	1,73
<b>Gruppe III.</b>							
Durchschnittswerte . . . .	7,73	70	5,34	73	2,40	64	2,98
Vergleichstiere . . . .	7,70 7,76	66 71	5,09 5,58	72 74	2,18 2,61	60 67	2,98 2,97
Versuchstiere . . . .	4,09–6,71	59–67	3,0–54,87	62–74	0,93–1,84	51–64	1,67–2,50
Durchschnittswerte . . . .	5,04	64	3,60	67	1,45	58	1,96

haben. Es muß sich also hier um eine akzidentelle Rückbildung handeln. Bei den Lymphknoten konnten wir keine solche Rückbildung verspüren, warfen jedoch die Frage zur Erörterung auf, ob nicht eine solche vorhanden war, obwohl die Lymphknoten durch einen gleichzeitigen Reiz von seiten der eingespritzten Toxine zu einer gewissen Vermehrung ihres Volumens gebracht worden waren. Wenn wir im Anschluß an die auf Seite 241 und 242 gemachte Erläuterung annehmen, daß auch hier zwei Einflüsse für die Ausbildung der bei der Sektion vorhandenen lymphatischen Gewebsmenge der Därme verantwortlich gewesen sind, so müssen wir hier unbedingt den Schluß ziehen, daß die schlechtere Verfassung das lymphatische Gewebe in viel höherem Grade beeinflußt hat als ein eventueller in gewebsvermehrender Richtung wirkender Toxinreiz. Die oben erwähnte Untersuchung Hellmans (1921) zeigte auch, daß ein mit Unterernährung verbundener, wenn auch infektiöser Krankheitszustand die Menge des lymphatischen Gewebes sehr schnell vermindern konnte.

Tabelle 4.

	Gewicht der Tonsillen	Gewicht des Grundgewebes	Gewicht des Sekundär-gewebes	Gewicht der hellen Partien der Sekundär-knöpfchen	Gewicht der dunklen Partien der Sekundär-knöpfchen	Anzahl der Sekundär-knöpfchen	Mittlerer Diam. der Sekundär-knöpfchen	Tonsillen-gewebe pro kg Körper-gewicht
<b>Gruppe I.</b>								
Durchschnittswerte . . . . .	27,7	20,6	7,1	3,3	3,9	165	360	20,8
Vergleichstiere . . . . .	16,2	12,8	28,4	3,4	5,1	151	420	18,1 23,5
Versuchstiere . . . . .	13,1—41,2	11,0—31,7	2,1—9,5	0,7—3,1	1,4—6,4	115—256	270—350	12,7—29,9
Durchschnittswerte . . . . .	24,9	19,9	5,0	1,8	3,2	163	310	21,4
<b>Gruppe II.</b>								
Durchschnittswerte . . . . .	29,1	22,2	6,9	4,4	2,5	214	285	8,4
Vergleichstiere . . . . .	32,6	23,6	20,8	9,0	4,8	215	260	9,9 6,8
Versuchstiere . . . . .	28,8—63,6	20,4—44,5	6,4—19,1	4,0—12,9	2,4—6,2	187—328	300—360	9,3—25,4
Durchschnittswerte . . . . .	39,7	29,0	10,7	7,1	3,6	225	330	15,4
<b>Gruppe III.</b>								
Durchschnittswerte . . . . .	33,6	24,0	9,6	5,4	4,2	181	400	13,0
Vergleichstiere . . . . .	35,3	23,5	24,5	11,8	7,4	174	380	13,7 12,2
Versuchstiere . . . . .	45,8—60,5	35,5—47,4	7,9—13,1	3,1—6,9	4,8—6,2	290—362	270—340	16,9—22,6
Durchschnittswerte . . . . .	51,5	41,0	10,6	5,1	5,5	318	315	20,1

Als Schlußergebnis dieser Untersuchung über *das lymphatische Gewebe der Därme* können wir also feststellen, daß dieses Gewebe während eines durch Einspritzung von Paratyphusbakterien in Blutadern hervorgerufenen Immunisierungsvorganges *wesentlich an Menge abnimmt*. Eine Einwirkung in gewebevermehrender Richtung kann durch den Immunisierungsvorgang nicht beobachtet werden.

#### *Die Gaumenmandeln.*

Wenn wir im folgenden den Bau der Mandeln bei den Vergleichstieren mit dem der Versuchstiere vergleichen, so gehen wir von den Gesamtwerten der beiden Mandeln aus, betrachten also diese beiden als eine Gewebeeinheit. In Tab. 1 sind freilich die Werte der einzelnen Mandeln vermerkt mit Ausnahme der Angaben über die Größe der Sekundärknötchen und das Gewicht des Mandelgewebes auf Kilo Körpergewicht, aber der verschiedene Druck der Zahlen (siehe S. 240) beziehen sich auf die zusammengelegten Mandelwerte.

Ein Überblick über die Mandelwerte in Tab. 1 zeigt, daß diese in Gruppe 3 im allgemeinen größer sind bei den Versuchstieren als bei den Vergleichstieren. Sowohl das absolute Gewicht der Gaumenmandeln als auch das Gewicht des Grundgewebes und *die Anzahl* der Sekundärknötchen liegen bei allen Versuchstieren höher und oft recht wesentlich höher als bei den Vergleichstieren. Hinsichtlich des Gewichtes des Sekundärknötchengewebes dagegen findet man ein umgekehrtes Verhältnis (mit Ausnahme von Tier 18). Danach sollte sich also in dieser Versuchsreihe eine nicht geringe Anzahl kleinerer Sekundärknötchen bei den Versuchstieren ausgebildet haben, was auch durch die im Verhältnis zu den Vergleichstieren geringen Werte der Durchmesser der Sekundärknötchen (in der zweitletzten Reihe für die Mandeln) bestätigt wird. Das Gewicht der hellen und dunklen Teile der Sekundärknötchen verhält sich wie das Sekundärknötchengewebe.

In Gruppe 2 ist dieses Verhalten nicht so regelmäßig. Zwei von den Versuchstieren zeigen durchgehend höhere Werte als die Vergleichstiere (mit Ausnahme der Zahl der Sekundärknötchen des einen Falles), ein drittes Tier (Nr. 13) hat größere Gaumenmandeln und reichlicheres Grundgewebe, aber weniger Sekundärknötchen und eine geringere Zahl von Sekundärknötchen als die Vergleichstiere. Die Werte der übrigen zwei Versuchstiere aber liegen überall unter denen der Vergleichstiere. Von diesen beiden war das eine, Nr. 10, das Tier, welches 3 Tage nach der ersten Einspritzung nach ununterbrochener und starker Gewichtsabnahme starb, das andere, Nr. 13, war jedoch in verhältnismäßig guter Verfassung.

Die Tiere der Gruppe 4 zeigen Werte, die regelmäßig über denen der Vergleichstiere der Gruppe 2 bzw. Gruppe 3 liegen.

Aus Gruppe 1 kann nichts Sichereres ersehen werden. Die Werte der Versuchstiere, die in dem ersten Versuchsmonate getötet wurden, sind zwar kleiner als die des im zweiten Monate getöteten Vergleichstieres, aber dieses ist ja auch wegen seines Alters bedeutend größer als die erstgenannten. Das mit dem größeren Vergleichstiere gleichaltrige Versuchstier weist dagegen im allgemeinen höhere Werte auf.

Es geht schon bei diesem Vergleich hervor, daß die verschiedenen Gewichte des Mandelgewebes eine ziemlich bestimmte Neigung zeigen, bei den Versuchstieren höhere Werte zu erreichen als bei den Vergleichstieren. Das Gewicht des Mandelgewebes auf Kilo Körpergewicht verhält sich fast durchweg ebenso, besonders in den Gruppen 2 und 3.

Die Zusammenstellung in Tab. 4 zeigt dieses Verhalten noch deutlicher. In Gruppe 2 zeigen alle Werte der Versuchstieren eine Verschiebung ins Positive, Gruppe 3 verhält sich ebenso, von dem Gewichte der hellen Teilen der Sekundärknötchen und dem mittleren Durchmesser abgesehen. In Gruppe 1 sind die Werte des ältesten Vergleichstieres so groß, daß die Werte der Versuchstiere eine, freilich überall kleine, aber doch durchgehende Verschiebung nach der negativen Seite hin erhalten. Das Gewicht des Mandelgewebes auf Kilo Körpergewicht liegt aber auch in Gruppe 1 bei den Versuchstieren ein wenig über dem Gewicht der Vergleichstiere.

Über das Verhalten des Gaumenmandelgewebes bei diesem Immunisierungsvorgang kann man also das allgemeine Urteil aussprechen, daß dieses eine bestimmte Neigung zu Vermehrung zeigt, und zwar trotz der schlechteren Verfassung der Vergleichstiere. Dieses Verhalten, das betreffs der Lymphknoten nicht direkt aus den erhaltenen Werten zu ersehen war, jedoch mit gewisser Wahrscheinlichkeit zu vermuten war, tritt hier mit genügender Deutlichkeit hervor. Die Ursache ist ohne Zweifel vor allem darin zu sehen, daß die Reizstoffe, die bei den Bakterieneinspritzungen dem Tierkörper zugeführt worden sind, das lymphatische Gewebe zu einer Vermehrung angetrieben haben. Die Rückbildungsvorgänge haben diese Vermehrung nicht ausgleichen können. Und daß Rückbildungsvorgänge bei den Versuchstieren vorhanden sind, haben wir deutlich in dem lymphatischen Gewebe des Darmes dieser in verschlechterter Verfassung stehenden Tiere feststellen können.

Als Schlußergebnis dieser Untersuchung über die Gaumenmandeln können wir also anführen, daß *eine bestimmte Neigung zur Vermehrung aller Bestandteile dieses Gewebes während dieses Immunisierungsvorganges hervorgetreten ist*, eine Vermehrung, die ohne Zweifel zunächst durch den Reiz verursacht ist, den das eingespritzte Antigen hervorgerufen hat.

#### *Die Milz.*

Das Antigen wurde bei diesem Immunisierungsvorgang unmittelbar in das Blut eingespritzt. Man konnte also schon von Anfang an erwarten,

daß die Milz vor allen anderen lymphatischen Geweben des Organismus gegen die eindringenden Giftstoffe reagieren sollte. Man findet, wenn man die verschiedenen Werte der Milz in Tab. 1 mustert, daß dies auch der Fall ist. Schon in Gruppe 1 finden wir, daß außer in einem Falle, die Milzen sämtlicher Versuchstiere das Gewicht der Milz des älteren und an Körpergewicht allen Versuchstieren überlegenen Vergleichstieres an Gewicht nicht unbedeutend übertreffen. Dasselbe ist hier das Verhalten mit der roten Milzpulpa; die weiße Milzpulpa ist dagegen bei den Versuchstieren in 3 Fällen besser ausgebildet als bei dem älteren Vergleichstiere, in 1 Falle ist der Wert derselbe, in 2 Fällen ein wenig niedriger, was jedoch mit Rücksicht auf den großen Altersunterschied ohne Bedeutung ist. Ein Vergleich mit dem ersten mit diesen zwei Tieren mehr gleichalterigen Vergleichstiere gibt auch für diese höhere Werte. Das Sekundärknötchengewebe ist bei den Versuchstieren in keinem Falle schlechter, in 3 Fällen kräftiger als beidem älteren Vergleichstier ausgebildet. Wir finden hier aber keine Vermehrung der Anzahl der Sekundärknötchen, die dies erklären kann, sondern es scheint von einer Größenzunahme derselben abhängig zu sein. So wohl das Gewicht der Milz als das der weißen Milzpulpa auf Kilo Körpergewicht ist bei allen Versuchstieren dieser Gruppe höher und in der Regel bedeutend höher als bei den Vergleichstieren. Es ist ganz deutlich, daß die in das Blut eingespritzten Giftstoffe eine so kräftige Reaktion hervorgerufen haben, daß dies sich sogar in den Gewichtswerten der Milz bei diesen weniger ausgewachsenen Versuchstieren im Verhältnis zu dem bedeutend mehr ausgewachsenen älteren Vergleichstiere hat geltend machen können.

In Gruppe 2 zeigt Tier 10 niedrige Werte. Wenn wir jetzt einen allgemeinen Vergleich zwischen diesem Tiere und den übrigen Versuchstieren machen, so können wir sicher sagen, daß dieses Tier unter allen anderen eine ganz besondere Stellung einnimmt. Das lymphatische Gewebe desselben hat sicher in keiner Weise gegen das eingespritzte Gift reagiert, sondern das Tier ist nach 3 Tagen ohne Reaktion und Widerstandskraft und in immer schlechterer Verfassung dem Gift erlegen. In der Tat wäre dieses Tier eigentlich und am besten aus den Zusammenstellungen auszuschließen. Unsere bei dieser Untersuchung gewonnenen Ergebnisse wären dadurch noch besser hervorgehoben worden. Da wir indes nicht das Recht gehabt haben, es aus der individuellen Übersicht in Tab. 1 auszuschließen, haben wir es auch in den folgenden Tabellen mitgenommen. Die Gewichtswerte dieses Tieres beleuchten übrigens sehr gut den Einfluß einer verschlechterten Ernährung auf das lymphatische Gewebe.

Von Tier 10 abgesehen, liegen alle absoluten Werte der Versuchstiere in Gruppe 2 über und am häufigsten bedeutend über den der Vergleichstiere, abgesehen von dem Milzgewicht von Tier 12 und einigen Häufig-

Tabelle 5.

	Gewicht der Milz	Gewicht der roten Pulpa	Gewicht der weißen Pulpa	Gewicht des Sekundär-gewebes	Anzahl der Sekundärkrötchen		Mittlerer Durchm. der Sekundär-krötchen	Milzgewicht pro kg Körper-gewicht	Weiße Pulpa pro kg Körper-gewicht
					total	pro cem Parenchym			
<b>Gruppe I.</b>									
Durchschnittswerte . . . . .	0,53	0,42	0,11	0,02	2800	5000	200	0,41	0,08
Vergleichstiere . . . . .	0,38	0,67	0,32	0,52	0,06	0,15	0,01	0,42	0,07
Versuchstiere . . . . .	0,61—1,16	0,48—1,01	0,11—0,20	0,02—0,04	1900—3500	1900—5500	190—260	0,48—1,00	0,10—0,17
Durchschnittswerte . . . . .	0,90	0,75	0,15	0,03	2900	3500	230	0,82	0,14
<b>Gruppe II.</b>									
Durchschnittswerte . . . . .	1,76	1,40	0,37	0,05	7900	4500	200	0,50	0,11
Vergleichstiere . . . . .	1,82	1,70	1,46	1,33	0,36	0,37	0,05	0,55—0,45	0,11
Versuchstiere . . . . .	1,13—4,43	0,95—3,48	0,18—0,95	0,02—0,26	3600—12600	2800—5500	190—330	0,44—1,43	0,07—0,31
Durchschnittswerte . . . . .	2,47	1,90	0,56	0,16	8800	3800	270	0,91	0,21
<b>Gruppe III.</b>									
Durchschnittswerte . . . . .	0,87	0,77	0,10	0,10					
Vergleichstiere . . . . .	0,89	0,85	0,79	0,75	0,10	0,10			
Versuchstiere . . . . .	1,72—2,63	1,34—1,92	0,33—0,72	0,08—0,14	5900—1100	3200—4400	240—270	0,70—1,03	0,16—0,30
Durchschnittswerte . . . . .	2,19	1,65	0,54	0,11*	8300	3800	260	0,85	0,21

\* Obs. mehr als „weiße Milzpulpa“ bei den Experimentieren.

keitszahlen der Sekundärknötchen. Was das geringere Milzgewicht von Tier 12 betrifft, ist dieses auf eine Verminderung der roten Milzpulpa zurückzuführen, braucht also nur einen verminderteren Blutgehalt zu bedeuten. Die weiße Milzpulpa ist auch in diesem Falle vermehrt. Auf die Frage über die Anzahl der Sekundärknötchen wollen wir später eingehen.

In Gruppe 3 liegen alle vorgelegten absoluten Gewichtswerte der Milz der Versuchstiere ohne Ausnahme bedeutend über den Werten der Vergleichstiere. Sekundärknötchen haben wir bei den Vergleichstieren *gar nicht* ausgebildet gefunden, oder wenigstens haben wir keine mit einer solchen Abgrenzung gesehen, daß wir sie mit Sicherheit als Sekundärknötchen erkennen konnten.

Diese scheinen sich also in der Kaninchenmilz ungefähr zu verhalten wie in der Menschenmilz, d. h. sie fehlen am häufigsten bei älteren Tieren, wobei die Altersgrenze in einem verhältnismäßig frühen Alter liegt. Über das Verhalten der menschlichen Milz sagt Hellman, 1926, S. 385: „Schon im Alter von 20—30 Jahren findet man, daß das Sekundärknötchengewebe in einer nicht geringen Anzahl von Fällen (in ungefähr 25%) entweder vollständig fehlt oder in einer so geringen Menge vorhanden ist, daß es mit der hier angewandten Bestimmungsmethode<sup>1</sup> nicht gemessen werden konnte. Im Alter von 30—40 Jahren ist dies in etwas über 30%, im Alter von 40—50 Jahren in nahezu 60% und im Alter über 50 Jahren in ungefähr 70% der Fall“. Die Tiere dieser Gruppe waren ungefähr 14 Monate alt. Es ist also gut möglich, daß die Sekundärknötchen der Milz in diesem Alter beim Kaninchen fehlen können, was also bei diesen beiden Vergleichstieren der Fall gewesen ist. Möglich ist, daß, wenn wir mehrere Kontrolltiere in Arbeit genommen hätten, wir bei einigen Tieren Sekundärknötchen gefunden hätten, wenn auch, — wenn wir es hier wagen sollten, die Verhältnisse der Menschenmilz auf die Kaninchenmilz zu übertragen — gewöhnlich in ziemlich geringer Menge. Jedenfalls müssen die hohen Sekundärknötchenwerte, die wir bei allen unseren Versuchstieren in Gruppe 3 gefunden haben, ohne Zweifel durch den fortdauernden Immunisierungsvorgang verursacht sein.

Die Staffelung in Abb. 6 zeigt deutlicher als die Tabellen, in welchem hohen Grade die Milz durch diesen Immunisierungsvorgang beeinflußt wird. Die Vergleichstiere sind mit gestrichelten, die Versuchstiere mit schwarzgezogenen Staffeln bezeichnet. Nach den Vergleichstieren sind in Gruppe 2 und 3 die Tiere der Gruppe 4 eingetragen worden. Tier 10 ist in dieser Staffelung nicht mitgenommen.

Vor allem ist es die weiße Milzpulpa, sowie das Sekundärknötchengewebe, die sich vermehren. Besonders bedeutend ist die Vermehrung des Sekundärknötchengewebes. Schon in Gruppe 1 übertrifft dieses

---

<sup>1</sup> Dieselbe, die bei dieser Untersuchung angewandt worden ist.

Gewebe bei nicht weniger als 3 der an Alter jüngeren Versuchstiere den Wert des älteren Vergleichstieres um die Hälfte oder ums Doppelte, in Gruppe 2 liegt dieser Unterschied in allen Fällen über dem Doppelten, in 3 Fällen über dem Dreifachen und in Gruppe 3 ist, wie genannt, eine bedeutende Menge solchen Gewebes bei den Versuchstieren vorhanden, bei den Vergleichstieren dagegen kein sicher Wahrnehmbares.

In Tab. 5 ist eine Zusammenstellung der gefundenen Werte vorgenommen worden in derselben Weise wie in den Tab. 2—4. Wir finden hier bei den Versuchstieren fast überall eine Verschiebung nach der positiven Seite, und die gefundenen Mittelwerte derselben übersteigen in der ganzen Tabelle die Mittelwerte der Vergleichstiere (mit Ausnahme der Werte für die Zahl der Sekundärknötchen auf Kilo Parenchym in den Gruppen 1 und 2). Betrachtet man diese Mittelwerte näher, so findet man also unter anderem, daß die weiße Milzpulpa der Versuchstiere in Gruppe 3 mehr als 5mal reichlicher vorhanden ist als bei den Vergleichstieren. Das lymphatische Gewebe bei diesen verhältnismäßig alten Tieren, das normalerweise in diesem Alter schon wesentlich verringert ist (ungefähr 20%, siehe Hellman, 1914) hat also infolge des Reizes sein Volumen in bedeutendem Grade vermehrt.

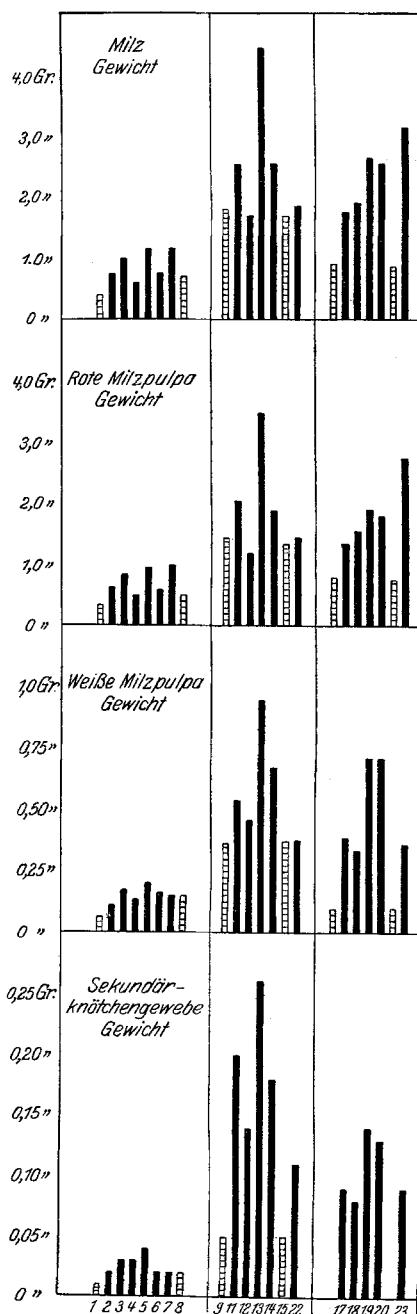


Abb. 6.

Es ist früher erwähnt, daß das Sekundärknötchengewebe der Versuchstiere sich überall verhältnismäßig stärker vermehrt hat als die übrigen Bestandteile der Milz. Die hier vorgelegten durchschnittlichen Werte bestätigen diese bereits bei den Primärwerten gemachte Beobachtung. In Gruppe 1 findet man den mittleren Wert des Sekundärknötchengewebes der Versuchstiere beinahe verdoppelt, in Gruppe 2 ungefähr 4mal größer als bei den Vergleichstieren; in Gruppe 3, wo kein deutliches Sekundärknötchengewebe bei den Vergleichstieren vorhanden war, war dieses bei den Versuchstieren so reichlich, daß das Mittelgewicht desselben über dem Gewicht der ganzen weißen Milzpulpa der Vergleichstiere lag. Offenbar tritt eine sehr starke Aktivierung des Sekundärknötchengewebes während dieses Immunisierungsvorganges ein.

Es ist also deutlich, daß die Milz während der Immunisierung bei intravenöser Zufuhr von Paratyphus B sich bedeutend vergrößert, und daß diese Vergrößerung durch eine Vermehrung von allen in der Milz vorhandenen Geweben bedingt ist. Diese Vermehrung trifft jedoch die weiße Milzpulpa stärker als die rote, und das Sekundärknötchengewebe stärker als die weiße Milzpulpa als Ganzes.

Durch das Feststellen der Anzahl und Größe der Sekundärknötchen der Milz bei der Untersuchung kann diese Vermehrung des Sekundärknötchengewebes näher analysiert werden. In gewissen Fällen kann die Gesamtzahl der Sekundärknötchen bei den Versuchstieren größer sein als bei den Vergleichstieren, so bei Fall 13 und 14 in Gruppe 2. Die Vermehrung der Anzahl ist bei diesen Tieren so bedeutend, daß auch die Mittelanzahl für die Versuchstiere in dieser Gruppe nicht unwesentlich größer wird. Auch in Gruppe 1 ist die Mittelanzahl etwas, aber unbedeutend größer. Keines der Versuchstiere erreicht aber die Sekundärknötchenanzahl, welche das Vergleichstier Nr. 8 aufweisen kann. In Gruppe 3 ist dagegen infolge des Reizes eine bedeutende Neubildung der Sekundärknötchen bei den Versuchstieren eingetreten; denn normalerweise sind offenbar die Sekundärknötchen in diesem Alter oft der Zahl nach sehr vermindert oder vielleicht ganz verschwunden.

Sehen wir Anfangs von der Gruppe 3 ab, so ist es deutlich, daß eine Neubildung der Sekundärknötechen der Milz bei einem Immunisierungsvorgang gar nicht notwendig eintreten muß. Man findet auch, wenn man die Werte der Anzahl auf Gramm Milzparenchym betrachtet, daß die Anzahl in den 2 ersten Gruppen in allen Fällen (Ausnahme Tier 12) geringer ist als die höchste der Vergleichstiere. Bei Tier 12 ist wie gesagt die rote Milzpulpa in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden, was zu einem recht niedrigen Milzgewicht geführt hat. In beiden Gruppen ist jedoch der mittlere Durchmesser wie auch der größte gefundene Durchmesser der Sekundärknötchen bei den Versuchstieren (Ausnahme Tier 6 und Tier 10) größer als bei den Vergleichstieren. Die Vermehrung des Sekundärknötchengewebes der Milz bei den Versuchstieren kann

also nach dem Angeführten zu urteilen, auch dadurch verursacht werden, daß die Sekundärknötchen bei diesem Immunisierungsvorgang nicht zahlreicher, sondern größer werden.

Bei den verhältnismäßig alten Tieren in Gruppe 3 gibt es, wie schon hervorgehoben worden ist, keine Sekundärknötchen bei den Vergleichstieren. Bei den Versuchstieren sind sie dagegen sehr zahlreich und auch ihre Größe ist bedeutend. Es handelt sich daher hier wahrscheinlich um ein Wiederaufleben des Sekundärknötchengewebes, das also, wenn die Verhältnisse es so fordern, neugebildet wird.

Wir wollen inzwischen hier an das Verhalten der Sekundärknötchen in den Gaumenmandeln erinnern (S. 246). Wir haben dort ganz genaue Bestimmungen über Anzahl und Größe machen können, haben also nicht nur, wie bei dieser Milzuntersuchung, annähernde Werte erhalten. Nur in Gruppe 3 ist bei den Mandeln eine Vermehrung der Anzahl bei gleichzeitiger Verminderung des Volumens der Sekundärknötchen festzustellen, in den anderen Gruppen kann man nichts hierüber aussagen. Der Gifltreiz war aber in den Mandeln nach allem zu urteilen nur sehr mäßig.

Es könnte lehrreich und von nicht geringer Bedeutung sein, diese hier gemachten verschiedenen Beobachtungen über Anzahl- und Größenveränderungen der Sekundärknötchen zur Beleuchtung der Frage von der Entstehung, der Lebensdauer und der Rückbildung der Sekundärknötchen zu erörtern, da aber diese Frage außerhalb des Rahmens dieser Arbeit fällt, haben wir hier nur diese Beobachtungen vorlegen wollen, ohne uns auf eine solche Erörterung einzulassen.

Als Schlußergebnis dieser Untersuchung über die Milz können wir also anführen, daß sie sich bei dem im Versuch hervorgerufenen Immunisierungsvorgang *bedeutend vergrößert, eine Vergrößerung, die durch eine Vermehrung aller ihrer hier untersuchten Gewebeanteile bedingt ist. Die kräftigste Vermehrung trifft das Sekundärknötchengewebe. Die weiße Milzpulpa vermehrt sich verhältnismäßig stärker als die rote. Die Zunahme des Sekundärknötchengewebes kann nach allem zu urteilen in der Milz durch eine Vergrößerung der Sekundärknötchen bedingt sein; eine Vermehrung der Anzahl kann ausbleiben.*

#### *Untersuchungsergebnis.*

Es ist bei dieser Untersuchung zunächst festgestellt worden, daß bei aktiver Immunisierung von Kaninchen gegen intravenös verabreichte Paratyphus B die Tiere in nicht unwesentlichem Grade in ihrer Verfassung beeinflußt werden. Mit großer Regelmäßigkeit tritt nach jeder Einspritzung eine kleinere oder größere Gewichtsverminderung ein, und die Schädigung kann bei einer einzigen Einspritzung so bedeutend werden, daß das Tier nach kurzer Zeit stirbt (Tier 10). Diese wieder-

holten Gewichtssenkungen machen sich ganz natürlich an dem Wachstum der Tiere geltend, und die Versuchstiere, die noch nicht ausgewachsen sind, sind daher gegenüber den Vergleichstieren rückständig. Dies muß berücksichtigt werden, wenn wir den Einfluß des Immunisierungsvorganges auf das lymphatische Gewebe beurteilen wollen. Dieses Gewebe ist einer Störung der allgemeinen Verfassung gegenüber sehr empfindlich. Wird die Verfassung verschlechtert, stellt sich bald eine akzidentelle Rückbildung ein. Bei der Beurteilung muß berücksichtigt werden, daß die Antigeneinspritzung zwei Wirkungen hat — eine, die zu einer Verschlechterung des Gesamtkörperzustandes und daher Rückbildung des lymphatischen Gewebes führt und eine, die das lymphatische Gewebe — besonders die Sekundärknötchen — zur Vergrößerung und Vermehrung reizt.

Deswegen glauben wir, daß *auch alles andere lymphatische Gewebe des Organismus durch ein in beschriebener Weise eingeführtes Antigen beeinflußt wird*, wenn auch in bedeutend geringerem Grade als in „dem Lymphknoten des Blutes“, der Milz. Die Beurteilung wird nur dadurch erschwert, daß die akzidentelle Rückbildung auf diese anderen Stellen kräftiger als der Toxinreiz einzuwirken vermag. Besonders ausgeprägt ist dies am lymphatischen Apparat des Darmes, wo wir nicht die geringste Spur einer Antigenwirkung bei der hochgradigen akzidentellen Rückbildung finden. Trotzdem ist anzunehmen, daß eine Reaktion gegen das Antigen auch hier stattfindet.

Das lymphatische Gewebe wird also bei einem Immunisierungsvorgange zu einer bedeutend größeren Arbeit getrieben. Die Beobachtungen hierüber, die unter anderen Matko, Bieling und Epstein gemacht haben, sind also durch diese Untersuchungen bestätigt worden, indem die Volumenvermehrung durch genaue Methoden festgestellt worden ist. Es hat sich auch gezeigt, daß bei der Einführung des Antigens in das Blut die Reaktion hauptsächlich in der Milz auftritt.

Es war unsere Hoffnung, daß wir zu verschiedenen Stadien des Immunisierungsvorganges einen Unterschied in der Ausbildung des lymphatischen Gewebes würden feststellen können. Es ist uns nicht gelungen. Diesem negativen Befund ist jedoch keine größere Bedeutung zuzuschreiben, denn die Anzahl der benutzten Versuchstiere ist sehr gering.

Betreffs des Verhaltens der Sekundärknötchen bei einem Immunisierungsvorgange können wir aus dem, was wir in den beiden Organen, Gaumenmandeln und Milz, gefunden haben, wo diese Bildungen untersucht worden sind, keine für diese beiden Organe übereinstimmenden Ergebnisse vorlegen. Bei den Mandeln haben wir zwar in einer Gruppe eine Vermehrung der Zahl gefunden, die jedoch in der Regel nicht zur Vermehrung des Sekundärknötchengewebes im ganzen geführt hat. In den anderen Gruppen sind die Ergebnisse sehr wechselnd. Bei der

Milz ist dagegen die Reaktion des Sekundärknötchengewebes sehr kräftig, kräftiger als in den übrigen Gewebssteilen dieses Organes. Eine Neubildung der Sekundärknötchen haben wir jedoch in der Regel nicht bei den Tieren nachweisen können, bei welchen man annehmen muß, daß die Anzahl der Sekundärknötchen schon am Anfang des Versuches groß war. Hier scheint statt dessen eine bedeutende *Vergrößerung* eingetreten zu sein. Bei den Tieren dagegen, bei denen man wegen des Alters des Tieres annehmen kann, daß die Zahl der Sekundärknötchen am Anfang des Versuches gering oder gleich Null gewesen ist, hat eine bedeutende *Neubildung und Vergrößerung* der Sekundärknötchen stattgefunden.

Unsere Schlüsse über das Verhalten der Sekundärknötchen bei einer Immunisierung können wegen der wechselnden Befunde in den Gaumenmandeln und in der Milz nicht näher im einzelnen ausgeformt werden. Was aus der Untersuchung der Mandeln hervorgegangen ist, scheint uns für die Sekundärknötchenfrage im ganzen keine größere Bedeutung zu haben. Bei dem Immunisierungsvorgang ist hier nur eine Neigung zur Gewebsvermehrung zu beobachten. „Der Reiz“ des Antigens ist hier verhältnismäßig gering gewesen, weshalb die akzidentelle Rückbildung in höherem Grade das Gewebe hat beeinflussen können. Es ist sehr möglich, daß die ausgebliebene Vermehrung des Sekundärknötchengewebes in den Mandeln dadurch erklärt werden kann. In der Milz ist dagegen „der Reiz“ kräftig gewesen, die Reaktion ist mit voller Deutlichkeit hervorgetreten. Dies Organ war es, das bei der hier gemachten Versuchsanordnung vor allem zur Arbeit angestachelt wurde, und daher können wir besonders in diesem Organe die Verteidigungsarbeit gut untersuchen. Wir meinen auch, auf die Befunde in diesem Organe gestützt, sagen zu können, daß die Sekundärknötchen bei einer Immunisierung sehr lebhaft in Funktion treten, und daß diese als sehr wichtige Verteidigungsplätze gegen das Antigen betrachtet werden müssen. Damit wollen wir jedoch nicht gesagt haben, daß die weiße Milzpulpa hierbei ohne Bedeutung sein sollte — die Reticulumzellen haben unzweifelhaft auch hier wie in den Sekundärknötchen dieselbe Leistung zu erfüllen — aber es ist wohl zweifellos, daß sie gerade hauptsächlich auf die Reticulumherde — Sekundärknötchen — konzentriert ist. Über die Bedeutung der roten Milzpulpa bei dem betreffenden Vorgang können wir uns nicht äußern. Auch hier lag eine Gewebsvermehrung vor, welche jedoch durch eine stärkere Durchblutung dieser Teile, von einer stärkeren Arbeit der weißen Pulpa hervorgerufen, erklärt werden kann.

Die Reaktion in den Sekundärknötchen ist nach unserer Auffassung mit größter Sicherheit, wie unter anderem *Hellman* und *Epstein* früher betont haben, eine Reaktion der Reticulumzellen. Diese Reaktion ist also als ein Teil der Reaktion des ganzen reticuloendothelialen Systems im Kampfe gegen die Giftstoffe zu betrachten. Da die Bildung der

Antikörper mit dieser Kampfreaktion ohne Zweifel eng zusammenhängt, so muß man auch den Schluß ziehen können, daß die Sekundärknötchen an der Ausbildung dieser Antikörper einen wesentlichen Anteil nehmen. In der folgenden Arbeit von A. und H. Sjövall, die über das Verhalten der Lymphknoten bei der Zufuhr von Spaltpilzen auf dem Lymphwege berichten, sind weitere Erläuterungen zu diesen Fragen zu finden.

Schließlich scheint uns diese Untersuchung gewissermaßen eine neue Stütze für die Theorie Hellmans geben zu können, daß die Sekundärknötchen Reaktionszentren gegen fremde Stoffe und Körper sind, und daß sie kräftig an der Immunisierungsarbeit des Organismus teilnehmen.

### Zusammenfassung.

Untersuchungen an 23 Kaninchen, die nach Alter und Versuchs-anordnung in 4 Gruppen geteilt wurden, über die Rolle des lymphatischen Gewebes bei aktiver Immunisierung gegen Bac. paratyphus B hatten folgendes Ergebnis:

1. Es wird vor allem die Milz beeinflußt. Sie wird größer, was durch eine sehr kräftige Zunahme des Sekundärknötchengewebes, eine starke Vermehrung der weißen Milzpulpa und eine mäßige Zunahme der roten Milzpulpa bedingt ist.

2. Auch das ganze übrige lymphatische Gewebe des Körpers dürfte wohl beeinflußt werden, wenn auch in bedeutend geringerem Grade. Bei den Gaumenmandeln kann man eine sehr bestimmte Neigung zu Gewebsvermehrung nachweisen, bei den Lymphknoten findet man nur ein Ausbleiben der akzidentellen Rückbildung, beim lymphatisch Gewebe des Darms tritt diese allein und stark hervor.

3. Besonders auf Grund der Milzbefunde erscheint der Schluß berechtigt, daß das lymphatische Gewebe zu einer bedeutend gesteigerten Arbeit gereizt wird. Vor allem die retikulären Teile treten in einen Tätigkeitszustand ein, was sich besonders durch starke Ausbildung des Sekundärknötchengewebes offenbart. Die Sekundärknötchen selbst nehmen hauptsächlich an Größe zu, aber auch eine Vermehrung der Zahl kann eintreten.

4. Die Aufgabe des retikuloendothelialen Apparates in dem lymphatischen Gewebe scheint demnach bei der Immunisierung teils darin zu bestehen, daß er eine Verteidigungsfunktion ausübt, teils darin, daß er Antikörper bildet.

5. Diese Leistungen dürften, wie Hellman seit langem betont hat, vor allem den Sekundärknötchen zufallen.

### Schrifttum.

*Bieling, R.:* Die Bedeutung der Milz für die Wirkung der Antigene im Körper. Z. Immun.forschg. **38**, 193—246 (1923/1924). — *Epstein, E.:* Beitrag zur Theorie und Morphologie der Immunität. Histiocyteneaktivierung in Leber, Milz und Lymphknoten des Immuntieres (Kaninchen). Virchows Arch. **273**, 89—115 (1929). — *Hellman, T.:* Den lymfoida vävnadens normala mängd hos kanin i olika postfetala åldrar. Uppsala Läk.för. Förh. Suppl. **1914**, 1—408. — Studier över den lymfoida vävnaden. II. Sekundärfolliklarna i kanintonsillar. Uppsala Läk.för. Förh. **24**, 217—282 (1919). — Studien über das lymphoide Gewebe. III. Die Bedeutung der Sekundärfollikel. Beitr. path. Anat. **68**, 333—363. 1920. — Studien über das lymphoide Gewebe. IV. Zur Frage des Status lymphaticus. Untersuchungen über die Menge des lymphoiden Gewebes, besonders des Darmes, beim Menschen mittels einer quantitativen Bestimmungsmethode. Z. Konstit.lehre **8**, 191—219 (1921). Die Alteranatomie der menschlichen Milz. Studien besonders über die Ausbildung des lymphoiden Gewebes und der Sekundärknötchen in verschiedenen Altern. Z. Konstit.lehre **12**, 270—415 (1926). — *Matko, J.:* Der lymphatische Apparat und seine Beziehungen zur Vaccination. I. Typhusimpfstoff. Z. f. exper. Path. **19**, 437—482 (1918). — *Mayer, A.:* Klinische Beobachtungen bei der Typhusschutzimpfung. Berlin. klin. Wschr. **1917**, 536. — *Pfeiffer u. Marx:* Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Z. f. Hyg. **27**, 272—297 (1898). — *Russ, V., K. u. L. Kirschner:* Experimentelle Studien über die Funktion der Milz bei der Agglutininproduktion. Z. Immun.forschg. **32**, 113—136 (1921).

---