

(Aus dem histologischen Institut Lund, Schweden [Direktor: Prof. Dr. T. Hellman].)

Experimentelle Studien über die Sekundärknötchen in den Kniekehlenlymphknoten des Kaninchens bei *Bacillus pyocyaneus*-Infektion.

Von

Alf Sjövall und Helge Sjövall.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 8. März 1930.)

Über die Sekundärknötchen¹ des lymphatischen Gewebes herrschen zwei grundsätzlich verschiedene Auffassungen. Nach der *Flemmingschen* Lehre sind die Skn die Hauptbildungsstätten der Lymphocyten. *Hellman* dagegen sieht in den Skn Reaktionszentren gegen Bakterien und andere giftige Stoffe und Körper. Die *Hellmansche* Annahme wird jetzt in ihren Hauptzügen von vielen Verfassern (*Heiberg, Heilmann, Rotter, Ehrlich* u. a.) anerkannt, obgleich man nicht über die Einzelheiten der reaktiven Vorgänge in den Skn einig ist. Einige Forscher, z. B. *Aschoff*, nehmen eine Mittelstellung zwischen *Flemming* und *Hellman* ein, und in dem Lehrbuchschritttum herrscht noch beinahe uneingeschränkt die *Flemmingsche* Lehre. Alle Verfasser sind aber seit *Flemming* darüber einig, daß die Skn flüchtige Gebilde sind, die nach ihrem Entstehen in dem lymphatischen Gewebe für eine gewisse Zeit bestehen und dann zurückgebildet werden.

Wenn die *Hellmansche* Auffassung richtig ist, so muß eine Bakterien-einspritzung im Gebiet eines Lymphknotens² unter geeigneten Bedingungen eine Neubildung von Skn hervorrufen. Wenn eine derartige Neubildung eintritt, muß sie sich in einer Vermehrung der Anzahl der Skn in den betreffenden Lkn kundgeben, und das Vorhandensein einer solchen Vermehrung ist einwandfrei am besten durch eine quantitative Methode nachzuweisen. Es muß aber hervorgehoben werden, daß der Nachweis einer Neubildung von Skn nach Bakterieneinspritzung nichts näher über die physiologischen Vorgänge in den Skn aussagt. Wenn dagegen eine Skn-Neubildung nachgewiesen werden kann, so bildet

¹ Statt Sekundärknötchen wird die Abkürzung Skn gebraucht.

² Statt Lymphknoten wird die Abkürzung Lkn gebraucht.

dieses Verhalten jedoch natürlich eine gewisse Stütze für die Richtigkeit der *Hellmanschen* Auffassung.

Es muß von Anfang an betont werden, daß ein vermehrtes Auftreten von Skn nach Spaltpilzeinspritzung nur unter gewissen Bedingungen zu erwarten ist. Erstens kann nämlich die in Frage kommende Bakterienmenge zu stark sein, um die betreffende örtliche Reaktion hervorrufen zu können. Diese Möglichkeit ist wohlbekannt. In vielen stärker entzündeten Lymphknoten wird die normale Lknstruktur völlig verwischt. Zweitens kann die Spaltpilzmengung zu schwach sein, um eine meßbare Reaktion herbeizuführen. Schließlich kann sich die Skn-Neubildung nicht in allen Stadien nach der Bakterieneinspritzung kundgeben. Die Skn müssen zunächst eine gewisse Zeit für ihre Entwicklung brauchen, ehe sie als wohlgekennzeichnete Gebilde mit dem dunklen Ring und dem hellen Zentrum hervortreten. Weiter müssen sie, nachdem sie eine gewisse Zeit bestanden haben, zurückgebildet werden, denn darüber ist man ja völlig einig, daß sie flüchtige Gebilde sind.

Es gibt gewiß im Schrifttum mehrere Angaben, daß die Skn in den Lkn manchmal bei entzündlichen Vorgängen des abhängigen Gebiets an Zahl und Größe zunehmen. Alle diese Angaben sind jedoch nur auf einzelne Beobachtungen gestützt. Wie und unter welchen näheren Umständen eine solche Vermehrung vor sich geht, darüber weiß man nichts. Eine eingehende Untersuchung, die mit einwandfreien Mengenmaßmethoden und so exakt wie möglich durchgeführt ist, fehlt noch. Kürzlich haben *Hellman* und *White* mit einer derartigen genauen Methode nachweisen können, daß nach Einspritzung von Antigen (getöteten Paratyphus B) in Blutadern sowohl die Anzahl als auch die Größe der Skn in der Milz bedeutend zunehmen. Die Hauptaufgabe unserer Arbeit ist also, so genau wie möglich mengenmäßig festzustellen, ob und wie eine Neubildung von Skn unter eben genannten Bedingungen durch Spaltpilzeinspritzung in dem abhängigen Gebiet der Lkn eintritt. Über die qualitativen mikroskopischen Veränderungen wollen wir uns hier nicht aussprechen; unten sollen nur einige Beobachtungen, die wir im Laufe unserer Arbeit gemacht haben, gestreift werden.

Die Kniekehlenlkn des Kaninchens eignen sich sehr gut für eine quantitative Bestimmung der Anzahl und prozentuellen Häufigkeit der Skn. Wir haben daher an diesen Lkn solche Bestimmungen vorgenommen, teils beiderseits an völlig normalen Tieren, teils beiderseits an Tieren, die in einiger Entfernung von der Fossa poplitea eine Aufschwemmung von *Bacillus pyocyaneus* ins *eine* Hinterbein unter die Haut gespritzt bekamen. Im letzten Fall wurden die Tiere nach verschieden langer Zeit nach der Einspritzung getötet. Die beiden Kniekehlenlkn wurden dann herausgenommen und untersucht. Ein Vergleich der Mengenwerte der Lkn normaler Tiere mit denen der Eingespritzten, sowie die Werte der beiden Lkn dieser unter sich, wird die aufgestellte

Frage beleuchten können. Man muß natürlich damit rechnen, daß der der Einspritzungsstätte am nächsten liegende Lkn von der Bakterieneinwirkung, wenn nicht allein, so doch am stärksten betroffen wird.

Methodik der Mengenbestimmung der Lymphknoten.

Nachdem die Tiere mit Äther getötet worden waren, wurden die Lkn aus der Fossa poplitea herausgeschnitten und von Fett und Bindegewebe freipräpariert. Dies gelingt sehr gut, wie man sich an den mikroskopischen Präparaten überzeugen kann. Die Lkn wurden dann sogleich gewogen. Der zuerst herauspräparierte Lkn wurde während des Herauspräparierens des anderen bis zur Wägung in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Die Wägung geschah auf Zentigramm. Der höchste Wägungsfehler war also $\pm 0,5$ cg. Die Lkn wurden dann in *Tellyesniczky's* Gemisch oder Formol fixiert, entwässert, in Paraffin eingebettet und in $10\ \mu$ dicken Schnitten in vollständigen Reihen geschnitten. Färbung in Hämatoxylin-Eosin oder Hämatoxylin *van Gieson*. Jeder fünfte Schnitt der Schnittreihe wurde im Zeichenapparat bei 18mal Vergrößerung auf gewöhnliches, dünnes Zeichenpapier abgezeichnet. Der ganze Schnitt, die Grenze zwischen Mark und Rinde sowie die Skn wurden im Umriß gezeichnet. Nur ganz deutliche Skn, d. h. solche mit einem dunklen Ringe und einem hellen Zentrum wurden mitgenommen. Das Aussehen dieser Schnittzeichnungen geht aus den Abb. 4 usw. hervor, wenn man von der Tuscheausfüllung der Markabschnitte absieht. Die Skn wurden numeriert. Jeder Skndurchschnitt erhielt in sämtlichen Schnitten, wo er beobachtet werden konnte, dieselbe Nummer. In der Schnittreihe neu hinzukommende Skn erhielten eine folgende höhere Nummer. Die Nummer des letzten Skns der Schnittreihe gab also die Anzahl der Skn in den Lkn an. Um die Prozentzahlen der verschiedenen Gewebsbestandteile des Lkns zu bestimmen, wurden dann die Schnittzeichnungen auf homogenes Zeichenpapier kopiert. In dieser Kopie wurden Rinde und Mark der Skn getrennt, mit einer scharfen Stahlfeder auf einer Glasplatte ausgeschnitten und dann jedes für sich gewogen. Die Wägung geschah auf Zentigramm, der höchste Wägungsfehler war also $\pm 0,5$ cg. Aus den erhaltenen Papiergewichten und deren Summe läßt sich der Prozentgehalt der Lkn an Skngewebe, Rinde und Mark, wie auch das absolute Gewicht dieser verschiedenen Gewebe leicht berechnen. Bei unseren Untersuchungen haben wir indessen hauptsächlich mit den Prozentzahlen gearbeitet, da die absoluten Zahlen sich für den Vergleich zwischen den Tieren weniger geeignet zeigten.

Das oben beschriebene Verfahren zur Mengenbestimmung der Lkn ist mit verschiedenen Fehlerquellen behaftet. Nur jeder fünfte Schnitt der Lkn wurde in Arbeit genommen. Es läßt sich da zunächst vermuten, daß nicht alle Skn in der ganzen Schnittreihe mitkommen würden. Skn, die so klein sind, daß sie sich nicht über fünf Schnitte in der Reihe

erstrecken, könnten fortgelassen werden. Nun sind die Skn aber, wie wir uns vielfach überzeugt haben, im allgemeinen in den untersuchten Fällen etwa 100—500 μ , und diejenigen Skn, die überhaupt als solche bei der angewandten Vergrößerung im Zeichenapparat wahrgenommen werden können, sind auch, wenn sie etwas eiförmig sind, in keinem Durchmesser kleiner als 50 μ . Die Schnitte waren 10 μ dick und jeder fünfte Schnitt wurde konturgezeichnet. Zwischen zwei nach einander folgenden gezeichneten Schnitten fielen also nur 40 μ . Man vermißt folglich keine Skn, die 50 μ und größer sind. Die Berechnung der Anzahl der Skn in den Lkn durch Numerieren jedes einzelnen Knötchens ist folglich ein sehr zuverlässiges und genaues Verfahren.

Um von der Größe des Fehlers, der bei der Berechnung der prozentuellen Zusammensetzung der Lkn an nur jedem fünften Schnitt entsteht, eine Auffassung zu erhalten, haben wir von drei Lkn sämtliche Schnitte abgezeichnet. Zwei von diesen sind der rechte und der linke Lkn eines erwachsenen Versuchstieres, der dritte Lkn stammt von einem Versuchstier, das ungefähr 1 Monat alt war. Die Schnittzeichnungen jedes Lkns wurden numeriert und in 10 Gruppen geordnet. Auf die erste Gruppe kamen die Schnitte Nr. 1, 11, 21 usw., auf die zweite die Schnitte Nr. 2, 12, 22 usw. Die Prozentzahlen für die drei verschiedenen Gewebsbestandteile wurden dann auf die oben beschriebene Weise für jede Gruppe festgestellt. Die so erhaltenen zehn Prozentzahlen des Skn- bzw. Rinden- und Markgewebes geben Aufschluß über die Variationsmöglichkeiten, wenn jeder zehnte Schnitt in Arbeit genommen wird. Durch Zusammenzählen der Papiergewichte der Gruppen 1 und 6, 2 und 7 usw. und Berechnung der Prozentwerte der drei Gewebsbestandteile aus den derart erhaltenen Zahlen ergab sich ein Aufschluß über die Variation, wenn mit jedem fünften Schnitt gearbeitet wird. Zusammenzählung der Papiergewichte der Gruppen 1, 3, 5, 7, 9 für sich und der Gruppen 2, 4, 6, 8, 10 für sich zeigte auf ähnliche Weise die Variation, wenn nur jeder zweite Schnitt in Arbeit genommen wird. Zuletzt wurden sämtliche Papiergewichtswerte der einzelnen Gruppen zusammengerechnet. Aus den Summen wurden die exakten Prozentwerte der drei Gewebsbestandteile der Lkn erhalten.

Die verschiedenen Prozentzahlen der drei Lkn für jeden fünften bzw. jeden zehnten Schnitt geben natürlich nur einige von den überhaupt möglichen Variationsmöglichkeiten bei dieser Schnittanzahl an. Um alle Variationsmöglichkeiten hierbei überblicken zu können, wurden die Variationsreihen der Prozentzahlen als statistische Reihen behandelt und die mittlere quadratische Abweichung, σ , und deren mittlerer Fehler, ε_σ , für diese Reihen ausgerechnet. Die Prozentwerte in der Reihe sind praktisch genommen niemals von dem Mittel, d. h. in unserem Falle dem exakten Wert, weiter entfernt als $\pm 3 (\sigma + 3 \varepsilon_\sigma)$. Diese Größe gibt mit anderen Worten die Fehlergrenzen der Methode an. In der

Tabelle 1 sind die oben besprochenen Prozentwerte sowie die Größen σ und ε_σ angegeben. Wie zu erwarten war, ist der Fehler bedeutend kleiner für jeden fünften Schnitt, als wenn nur jeder zehnte in Arbeit genommen wird. Weiter geht aus der Tabelle hervor, daß der linke Lkn des erwachsenen Tieres, der im Verhältnis zu seiner Größe (8 cg) arm an Skngewebe ist, hinsichtlich der Prozentzahl dieses Gewebes einen größeren Fehler aufweist als die beiden anderen Lkn, die verhältnismäßig viel Skngewebe besitzen. Für die beiden übrigen Gewebestandteile gilt, daß der Fehler um so größer wird, je kleiner der Lkn ist. Die eben angeführten Ergebnisse stimmen mit dem überein, was man schon von theoretischen Überlegungen aus erwarten konnte, denn die Fehlerquellen müssen sich ja an kleineren Werten mehr geltend machen als an größeren. Um die erhaltenen Fehlergrenzen besser zu

Tabelle 1.

	K 7 rechter Lymphknoten 411 Schnitte Lymphknoten- gewicht 21 cg			K 7 linker Lymphknoten 237 Schnitte Lymphknoten- gewicht 8 cg			K 18 linker Lymphknoten 211 Schnitte Lymphknoten- gewicht 3 cg		
	Rinde	Mark	Sekun- där- knöt- chen	Rinde	Mark	Sekun- där- knöt- chen	Rinde	Mark	Sekun- där- knöt- chen
Jeder 10. Schnitt									
Gruppe 1	74,0	22,4	3,5	69,7	29,4	1,0	73,7	24,4	1,9
„ 2	73,9	22,3	3,8	69,9	29,0	1,2	73,0	25,4	1,6
„ 3	74,1	22,3	3,7	68,5	29,8	1,7	73,7	24,5	1,8
„ 4	73,2	23,0	3,7	69,0	29,4	1,6	74,8	23,3	1,9
„ 5	73,5	22,7	3,8	69,0	29,6	1,4	67,4	31,0	1,6
„ 6	72,9	23,1	4,0	68,5	29,9	1,6	73,7	24,5	1,8
„ 7	73,9	23,0	4,1	69,0	29,3	1,7	74,7	23,4	1,9
„ 8	73,7	22,6	3,7	68,5	30,2	1,3	72,8	25,2	2,0
„ 9	73,2	22,8	3,9	69,6	28,6	1,8	74,5	23,8	1,8
„ 10	73,2	23,1	3,7	67,2	30,9	1,9	73,4	24,7	1,9
σ	0,43	0,32	0,17	0,77	0,64	0,29	2,14	2,24	0,13
ε_σ	0,10	0,07	0,04	0,17	0,14	0,06	0,48	0,50	0,03
Jeder 5. Schnitt									
Gruppe 1+6	73,4	22,8	3,8	69,1	29,6	1,3	73,7	24,5	1,8
„ 2+7	73,5	22,6	3,9	69,4	29,1	1,4	73,8	24,4	1,8
„ 3+8	73,9	22,4	3,7	68,5	30,0	1,5	73,2	24,9	1,9
„ 4+9	73,2	22,9	3,8	69,3	29,0	1,7	74,6	23,5	1,8
„ 5+10	73,4	22,9	3,8	68,1	30,3	1,6	70,3	28,0	1,7
σ	0,26	0,22	0,07	0,56	0,56	0,16	1,66	1,72	0,07
ε_σ	0,08	0,07	0,02	0,18	0,18	0,05	0,52	0,54	0,02
Jeder 2. Schnitt									
Gruppe 1+3+5+7+9	73,6	22,6	3,8	69,2	29,3	1,5	72,7	25,5	1,8
„ 2+4+6+8+10	73,4	22,8	3,8	68,6	29,9	1,5	73,5	24,6	1,8
Sämtliche Schnitte . .	73,5	22,7	3,8	68,9	29,6	1,5	73,1	25,1	1,8

veranschaulichen sind sie in der Abb. 1 graphisch dargestellt. An der Grundlinie sind die exakten Prozentwerte abgesetzt. In gleichen Abständen über der Grundlinie sind die Werte für $+3 (\sigma + 3 \varepsilon_\sigma)$ und $-3 (\sigma + 3 \varepsilon_\sigma)$ rechts und links für jeden fünften und jeden zehnten Schnitt eingetragen. Die so erhaltenen fünf Punkte sind mit Linien zu „Dreiecken“ vereinigt worden. Diese Dreiecke zeigen die mögliche Streuung der Werte und wie die möglichen Werte der verschiedenen Lkn zusammentreffen. Werden diejenigen Prozentwerte ins Auge gefaßt, die die größte Streuung aufzuweisen haben, so geht aus den Abbildungen hervor, daß die betreffende Streuung bei jedem fünften Schnitt für die Skn etwa 2%, für Mark und Rinde etwa 20% beträgt. Die Prozentwerte von zwei Lkn, die eine solche Streuung haben, müssen, um sicher als verschieden betrachtet werden zu können, sich hinsichtlich der Skn um 2%, hinsichtlich des Marks und der Rinde um 20% unterscheiden. Nun sind ja die eben besprochenen Größen der Fehlergrenzen Extreme. Praktisch genommen kann man gewiß damit rechnen, daß zwei Lkn sicher zu unterscheiden sind, wenn sich ihre Sknwerte um 1% und mehr und ihre Mark- und Rindenwerte um 10% und mehr unterscheiden, d. h. man kann mit den Fehlergrenzen $\pm 2 (\sigma + 3 \varepsilon_\sigma)$ rechnen.

Für die durchschnittliche Größe der Skn erhält man einen Ausdruck, wenn man die Anzahl der Skn pro Zentigramm Sekundärknötchengewebe angibt. Die Rechnung gestaltet sich folgendermaßen: wenn a die Anzahl der Skn des Lkns ist, g das Gewicht des Lkns in cg und $p\%$ die Prozentgehalt des Lkns von Skngewebe, so wird die durchschnittliche

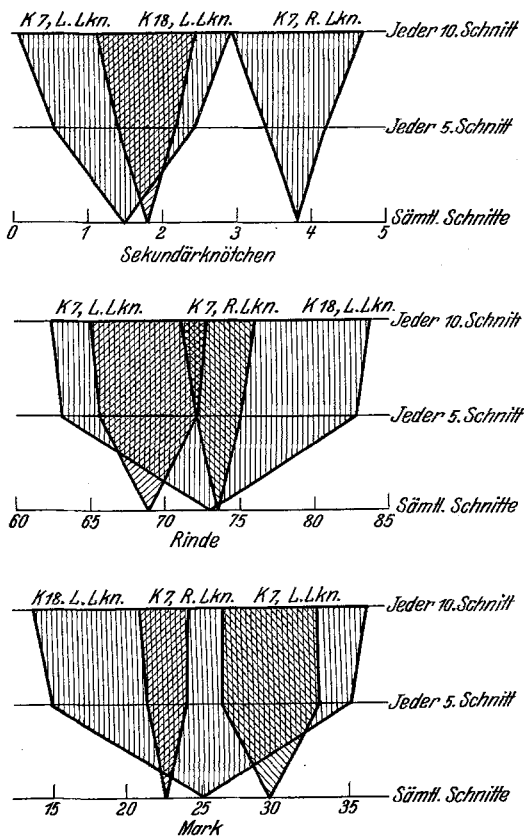


Abb. 1.

Größe der Skn = $\frac{a \cdot 100}{p \cdot g}$. Da die möglichen Fehler recht groß sein können ($g \pm 0,5$ cg, $p \pm 0,5$) sind die erhaltenen Werte nur auf gleiche Hunderte angegeben. Die Werte geben mit anderen Worten die Anzahl Skn pro cg Skngewebe in den betreffenden Lkn an.

Die Kniekehlenlymphknoten bei normalen Tieren.

Um zunächst das Verhalten der Gewichte der beiden Lkn zueinander feststellen zu können, haben wir auf die oben beschriebene Weise die Lkn von 49 normalen Tieren herauspräpariert und gewogen. Über das Alter der Tiere konnten wir nicht in allen Fällen Aufschluß bekommen. Das Ergebnis der Wägung ist deshalb in der Tabelle 2 nach den Körpergewichten der Tiere geordnet.

Tabelle 2.

Körper- g gewicht	Alter Monate	Lkn-Gewicht cg		Körper- g gewicht	Alter Monate	Lkn-Gewicht cg		Körper- g gewicht	Alter Monate	Lkn-Gewicht cg	
		Rechts	Links			Rechts	Links			Rechts	Links
3250	—	19	17	2400	7	12	12	1350	3	14	18
3000	—	28	18	2350	5	23	21	1350	3	6	7
3000	—	13	12	2200	—	14	14	1350	3	9	10
2900	—	19	18	2200	—	13	39	1300	3	4	4
2875	—	18	17	2150	—	15	15	950	2	4	4
2850	—	15	16	2100	5	17	15	925	2	2	2
2675	—	16	14	2050	4	11	11	750	1	3	3
2600	—	10	12	2050	5	15	18	675	1	5	6
2600	7	14	12	2025	—	10	10	650	2	2	3
2550	—	15	14	2000	4	10	10	525	1	1	2
2550	—	12	10	2000	4	10	10	500	1	4	3
2525	—	20	19	1875	—	13	12	450	1	3	3
2500	—	11	14	1800	5	17	17	450	1	3	3
2475	—	15	13	1750	5	11	12	450	1	1	1
2450	—	10	12	1400	3	5	6	345	1	2	1
2450	—	13	12	1400	—	12	14	—	—	—	—
2400	—	17	16	1400	—	8	9	—	—	—	—

Bei keinem Tier wurde in der Fossa poplitea mehr als ein einziger Lkn gefunden. Lkn, die 10 cg und mehr wogen, konnte man bei genauer Betastung unter der Haut fühlen. Die Wägung zeigte, daß in 15 Fällen kein Gewichtsunterschied zwischen den rechten und den linken Lkn vorlag, in 18 Fällen war der rechte und in 16 Fällen der linke schwerer als der der anderen Seite. Das Überwiegen der rechten bzw. der linken Seite kommt also, praktisch genommen gleich häufig vor. Die numerischen Gewichtsunterschiede gestalteten sich folgendermaßen. In 15 Fällen lag kein Unterschied vor, in 20 Fällen war sie 1 cg, in 9 Fällen 2 cg, in 2 Fällen 3 cg, in einem Fall 4 cg, in einem 10 cg und in einem 26 cg. In 35 Fällen liegt also die Abweichung innerhalb des höchsten Wägungs-

fehlers, $\pm 0,5$ cg. Bei 1—2 Monaten alten Tieren waren die Unterschiede niemals größer als 1 cg. Als die obere Grenze der normalen Gewichtsabweichung dürfte für erwachsene Tiere 4 cg und für kleinere Tiere 1—2 cg in Frage kommen.

Die beiden Fälle, wo der Unterschied 10 bzw. 26 cg betrug, sind als sicher pathologisch zu bezeichnen, obwohl keines der betreffenden Tiere Entzündungszeichen an den zugehörigen Extremitäten aufwies. Auch die Lkn selbst zeigten makroskopisch keine Entzündungsmerkmale. Mikroskopisch konnte man dagegen unter anderen eine Vermehrung des Bindegewebes, eine große Menge Makrophagen in den Lymphbahnen und zahlreiche Leukocyten in den Blutgefäßen feststellen, was alles deutlich für einen chronischen Entzündungszustand sprach. Man muß also als Ursache der Lknschwellung in diesen beiden Fällen eine vorhergehende chronische Entzündung annehmen. Wir kehren zu diesen beiden Lkn im folgenden zurück.

Es könnte wünschenswert erscheinen, an Stelle des Unterschiedes das prozentische Verhältnis der Lkngewichte zu kennen. Dieses Verhältnis haben wir auch berechnet, aber — wie leicht zu zeigen ist — kann in solchen Berechnungen der mögliche Wägungsfehler sehr störend einwirken. Die obigen Ergebnisse der Gewichtsunterschiedsverhältnisse sind übrigens für unseren Zweck völlig ausreichend.

Tabelle 3. Erwachsene Normaltiere.

Nr.	Körpergewicht	Lkn-Gewicht cg		Sekundärknötchen				Prozentzahlen					
				Anzahl		Durchschnittliche Größe		Sekundärknötchen		Mark		Rinde	
		Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
Z 8	2150	15	15	187	366	900	1200	1,4	2,1	36,0	33,6	62,6	64,3
Z 5	2550	12	10	284	228	500	500	5,0	4,8	32,6	31,4	62,4	63,8
Z 16	2850	15	16	446	427	500	800	5,6	3,3	29,3	31,3	65,1	65,4
Z 20	2200	13	39	233	1400	500	100	3,4	27,3	33,8	14,4	62,8	58,3

Wir haben auch Mengenbestimmungen von 10 normalen Tieren gemacht. Das Ergebnis ist in den Tabellen 3 und 4 angegeben. Drei von den Tieren sind erwachsen (Tab. 3), die übrigen (Tab. 4) ungefähr 1 Monat alt. Daneben haben wir auch eine solche Bestimmung der beiden Lkn bei dem Tiere gemacht, wo die Gewichtsabweichung der beiden Lkn 26 cg, also sicher pathologisch war. In dem anderen pathologischen Falle wurde leider die Schnittreihe lückenhaft. Die Werte dieses zur Bestimmung gekommenen Tieres bilden die unterste, von den übrigen getrennte Zeile in Tab. 3.

Tabelle 4. Kleine Normaltiere.

Nr.	Alter, Tage	Körpergewicht	Lkn-Gewicht eg		Sekundärknötchen				Prozentzahlen					
					Anzahl		Durchschnittliche Größe		Sekundärknötchen		Mark		Rinde	
			Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
K 34	30	500	4	3	113	92	1000	1000	2,7	3,0	27,7	25,7	69,6	71,2
K 35	32	450	3	3	90	51	1100	1100	2,8	1,6	27,8	25,7	69,4	72,7
K 41	35	345	2	1	0	0	—	—	0,0	0,0	31,3	24,0	68,7	76,0
K 38	37	675	5	6	200	180	1400	700	2,9	4,5	30,7	25,5	66,4	70,0
K 44	39	525	1	2	57	58	2300	1000	2,5	2,8	33,0	37,0	64,5	60,2
K 46	44	450	1	1	10	16	1100	2000	0,9	0,8	34,1	30,1	65,0	69,1
K 39	44	750	3	3	100	68	600	400	5,8	6,3	27,0	26,2	67,2	67,5

Wie aus den Tabellen hervorgeht, zeigt die Anzahl der Skn recht große Schwankungen. Lkn von verschiedenen Tieren können sich auf Hunderte von Skn unterscheiden. Bei den erwachsenen Tieren liegt der größte Unterschied zwischen den Werten 187 (Z 8, rechter Lkn) und 446 (Z 16, rechter Lkn) und bei den kleinen Tieren zwischen 0 (K 41, beide Lkn) und 200 (K 38, rechter Lkn). Skn können also schon bei 1 Monat alten Tieren in ziemlich großer Anzahl vorhanden sein, obwohl die kleinen Tiere im allgemeinen niedrige Werte aufweisen. Auch zwischen den beiden Lkn ein und desselben Tieres kann der Unterschied beträchtlich sein. Bald hat der rechte und bald der linke Lkn eine größere Anzahl Skn als der der anderen Seite. Den größten Unterschied zeigen bei den erwachsenen Tieren Z 8 mit 179 Skn und bei den kleinen K 35 mit 39. Die Abweichungen scheinen bei den kleinen Tieren im allgemeinen kleiner zu sein als bei den Erwachsenen. Es stellt sich weiter heraus, daß die Anzahl in keinem auffälligen Verhältnis zum Lkngewicht steht. Ein kleinerer Lkn kann eine größere Anzahl Skn haben als ein größerer und umgekehrt. Auch Lkn, die ebensoviel wiegen, können auf Hunderte von Skn abweichen, z. B. Z 8 mit 187 bzw. 366 Skn. Ebenso wenig ist ein bestimmtes Verhältnis zwischen der Anzahl Skn und den Rindenprozentzahlen nachzuweisen.

Auch die durchschnittliche Größe der Skn zeigt unter normalen Verhältnissen recht große Schwankungen. Wir finden nämlich, daß die Skn in dem Lkn der einen Seite zahlreicher und kleiner bzw. weniger zahlreich und größer sein können als in den Lkn der anderen Seite.

Um die normalen Schwankungsgrenzen des Mark- und Rindengehalts feststellen zu können, ist die Anzahl der untersuchten Tiere gewiß zu klein. Es geht aber aus den Tab. 3 und 4 hervor, daß die Markprozentzahl im allgemeinen 25—35%, die Rindenprozentzahlen 65—75% betragen. Aus den Prozentzahlen geht weiter hervor, daß die Unterschiede zwischen

den Sknprozentzahlen von zwei Lkn nicht von den Unterschieden zwischen den Totalrindenprozentzahlen ($\%$ Rinde + $\%$ Skn) unmittelbar abhängig sind, denn ein Lkn kann im Verhältnis zu einem anderen eine verhältnismäßig größere bzw. geringere Menge Skngewebe als Rindengewebe haben. *Es stellt sich also heraus, daß man bei normalen Tieren ziemlich große und anscheinend völlig ungesetzmäßige Variationen der Anzahl, sowie der durchschnittlichen Größe der Skn findet.*

Der linke Lkn von dem Tier Z 20 (Tab. 3), der ein abnorm hohes Gewicht zeigte, hatte einen sehr großen Gehalt von Skn. Die Mengenbestimmung ist jedoch bei diesem Lkn, um Zeit zu sparen, nur an dem ersten Viertel des Lkns gemacht, da es beim Durchsehen der Reihenschnitte auffallend war, daß die Skn überall ungefähr gleichmäßig verteilt waren. Die Werte sind daher nur annähernd bestimmt, aber nichtsdestoweniger sehr einleuchtend. Der rechte Lkn dagegen wurde auf die übliche Weise bestimmt. Die Anzahl und durchschnittliche Größe der Skn in dem linken Lkn ist als ungeheuer zu bezeichnen und diese Werte sind mehrfach größer als diejenigen des rechten. Bei diesem linken Lkn übt auch der Sknprozentgehalt einen durchgreifenden Einfluß auf das Verhältnis zwischen Mark- und Rindenprozentgehalt aus. Der Markgehalt ist also abnorm niedrig, 14,4 $\%$. Wir haben oben hervorgehoben, daß die wahrscheinliche Ursache der außerordentlichen Schwellung dieses linken Lkns nur in einer leichten chronischen Entzündung gesucht werden könne. Wenn diese Annahme richtig ist, finden wir also als Ausdruck dieser Entzündung eben die außerordentlich reiche Ausbildung der Skn.

Spaltpilzeinspritzungsversuche.

Zu den Einspritzungsversuchen wurde eine Aufschwemmung von *Bacillus pyocyaneus* benutzt. Diese Bakterienart wurde gewählt, weil ihre Pathogenität für Kaninchen ziemlich gering ist. Es war nämlich wünschenswert, eine mäßige Infektion hervorzurufen und die Versuchstiere für einen Zeitraum bis auf einen Monat beobachten zu können.

Die Bakterienaufschwemmung wurde auf folgende Weise zubereitet. Von einer Schiefagarkultur wurde etwas auf eine Platinöse genommen und in einen Kolben mit Nährbouillon übergeführt. Der Kolben wurde dann 24 Stunden im Thermostat bei 37° stehengelassen. Nach 24 Stunden war die Bouillon immer getrübt und an deren Oberfläche wucherte eine ziemlich dicke Bakterienhaut. Der Kolben wurde geschüttelt und dann eine Weile ruhig stehen gelassen, bis sich ein Bodensatz gebildet hatte. Dann wurde mit einer Pipette der Bodensatz aufgesogen, in physiologische Kochsalzlösung gebracht und dort kräftig geschüttelt, bis eine gleichmäßige Trübung entstanden war. Diese Spaltpilzaufschwemmung wurde in einer Menge von 1,0 ccm den erwachsenen, und 0,5 ccm den kleinen Tieren unter die Haut in das Hinterbein 1–2 cm unterhalb der Kniekehlenlymphknoten eingespritzt. Das Zubereiten der Bakterienaufschwemmung, sowie die Einspritzung derselben geschah unter keimfreien Maßnahmen.

Da die verschiedenen Versuche zu verschiedenen Zeiten vorgenommen wurden, konnte nicht dieselbe *Pyocyaneus*-kultur benutzt werden. Zu sämtlichen Versuchen wurden aber immer Bakterien desselben Stammes verwendet. Um mit im großen und ganzen gleichen Konzentrationen arbeiten zu können, haben wir in allen Versuchen ungefähr dieselbe Trübung der Aufschwemmung nach dem Augenmaß hergestellt. Daß virulente Bakterien in den Aufschwemmungen vorhanden waren, wurde dadurch bewiesen, daß Meerschweinchen, die im Anschluß an einige Versuche gespritzt wurden, immer kurze Zeit nach der Einspritzung starben.

Im ganzen wurden Einspritzungen an 13 erwachsenen und 9 kleinen Kaninchen und zwar immer nur an einer Seite vorgenommen. Entweder wurde der rechte oder der linke Kniekehlen-Lkn ins Ziel gefaßt. Unmittelbar vor der Einspritzung wurden die Tiere gewogen und nach ihr wurde das Körpergewicht täglich zu derselben Stunde aufgezeichnet. Bei den erwachsenen Tieren zeigte die Gewichtskurve regelmäßig in den ersten Tagen nach der Einspritzung einen kleineren oder größeren Abstieg (vgl. *Hellman-White*, dieses Heft, S. 221), stieg dann wieder an, um sich schließlich dem ursprünglichen Wert zu nähern oder ihn vollends zu erreichen, je nachdem die Tiere früher oder später getötet wurden. Die Gewichtskurve der kleinen Tiere dagegen zeigte nach der Einspritzung keinen Abstieg, sondern immer eine gleichmäßige Steigerung. In dem allgemeinen Benehmen sämtlicher Tiere war keine auffällige Beeinflussung des Allgemeinzustandes zu verspüren.

Die Lkn waren bei keinem Tiere vor der Einspritzung sicher zu fühlen. Nach ihr waren diejenigen Lkn, in deren Nähe die Spaltpilzaufschwemmung eingespritzt worden war, bei sämtlichen erwachsenen und bei einigen kleinen Tieren deutlich tastbar. (Im Folgenden werden diese Lkn kurzweg als infizierte Lkn, I, bezeichnet, im Gegensatz zu denen der anderen Kniekehle, die als uninfizierte Lkn, U, bezeichnet werden.) Einige infizierte Lkn blieben tastbar, bis die Tiere getötet wurden, sie schwellen aber im Laufe des Versuches deutlich ab.

Die verschiedenen Tiere wurden nach verschieden langer Zeit — 3—29 Tage — nach der Einspritzung (diese Zeit wird im folgenden als Infektionszeit bezeichnet) mit Äther getötet. Die Lkn wurden dann wie oben beschrieben herausgenommen und der Mengenbestimmung unterzogen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 enthalten. Bei der Sektion waren oft kleine Abscesse an der Einspritzungsstätte vorhanden. Die infizierten Lkn waren nie geschmolzen und, von der Schwellung abgesehen, waren die makroskopisch wahrnehmbaren Entzündungszeichen nur eine gewisse Blutüberfüllung, die nur in den ersten Tagen nach dem Eingriffe zu sehen war. Die übrigen inneren Organe waren nie krankhaft verändert.

Tabelle 5. *Erwachsene Tiere. Einspritzungsversuche.*

Versuch Nr.	Nr.	Lebensalter	Körper- gewicht	Infektionszeit	Lkn- Gewicht cg		Sekundärknötchen				Prozentzahlen							
							Anzahl		Durch- schnitt- liche Größe		Sekundär- knötchen		Mark		Rinde			
					I.	U.	I.	U.	I.	U.	I.	U.	I.	U.	I.	U.		
1.	K 2	10 M. 6T.	1980	6	17	6	153	152	800	1200	1,2	2,1	23,0	23,4	75,8	74,5		
	K 4	10 M. 9T.	2050	9	12	6	476	109	500	1800	8,7	1,0	25,4	32,7	65,9	66,3		
	K 3	10 M. 13T.	1740	13	12	6	315	133	1000	2000	2,7	1,1	35,9	30,6	61,3	68,3		
2.	K 9	6 M. 25T.	1800	7	35	9	10	172		1000	0,0	2,0	16,5	32,0	83,5	66,0		
	K 10	6 M. 28T.	1830	10	25	8	273	122	700	2500	1,6	0,6	8,3	28,4	90,2	71,0		
	K 7	7 M. 6T.	1720	18	21	8	939	234	1200	2000	3,8	1,5	22,7	29,6	73,5	68,9		
	K 8	7 M. 12T.	1460	24	9	5	180	60	1100	1500	1,9	0,8	14,4	20,9	83,7	78,3		
	K 6	7 M. 17T.	1390	29	6	6	128	87	2400	3600	0,9	0,4	27,9	29,0	71,2	70,6		
3.	K 28	6 M. 13T.	1500	3	22	9	382	377	1100	1000	1,6	4,1	27,1	24,5	71,3	71,5		
	K 26	6 M. 15T.	1300	5	17	6	294	170	500	600	3,7	4,9	32,7	22,0	63,6	73,1		
	K 24	6 M. 18T.	1500	8	16	6	519	234	300	1000	10,7	3,9	18,4	26,5	70,8	69,6		
	K 25	6 M. 21T.	1200	11	11	3	431	185	800	2600	5,0	2,7	36,8	33,1	58,3	64,2		
	K 29	6 M. 27T.	1850	18	24	11	512	194	700	700	2,9	2,7	27,2	28,5	69,9	68,8		

Tabelle 6. *Kleine Tiere. Einspritzungsversuche.*

Versuch Nr.	Versuchstier Nr.	Lebensalter	Körper- gewicht	Infektionszeit	Lkn- Gewicht cg		Sekundärknötchen				Prozentzahlen					
							Anzahl		Durch- schnitt- liche Größe		Sekundär- knötchen		Mark		Rinde	
					I.	U.	I.	U.	I.	U.	I.	U.	I.	U.	I.	U.
4.	K 18	32	360	16	3	2	257	19	4800		1,8	0,0	25,1	20,4	73,1	79,6
5.	K 32	19	260	8	3	1	42	5	3500		0,4	0,0	38,7	29,4	60,9	70,6
	K 31	21	330	11	5	2	223	8	1700		2,7	0,0	37,1	41,7	60,2	58,3
	K 30	28	350	17	4	1	25	0	3100		0,2	0,0	29,5	5,9	70,2	94,1
6.	K 33	30	450	12	5	4	125	90	700	1000	3,8	2,2	25,5	26,3	70,7	71,5
	K 43	35	280	17	7	1	45	2	1800		3,6	0,0	4,5	28,7	91,9	71,3
	K 37	37	650	19	8	4	276	110	400	500	8,6	4,9	30,0	31,7	61,4	63,4
	K 45	39	450	21	3	1	147	29	600	1700	8,6	1,7	34,3	29,0	57,1	69,3
	K 40	44	725	24	8	9	225	247	600	500	4,6	5,5	40,2	27,4	55,2	67,2

Die Werte in den Tabellen 5 und 6 zeigen zunächst betreffs des Verhaltens der Lkngewichte, daß die infizierten Lkn in den ersten Tagen nach der Einspritzung eine bedeutende Schwellung aufweisen. Diese Schwellung nimmt im Laufe der Versuche allmählich und ziemlich regelmäßig ab. Hierbei bilden nur die Tiere K 29 (Versuch 3) und K 33 (Versuch 6) mehr beachtenswerte Ausnahmen. Bei dem ersten wird ein unerwartet hohes, bei dem zweiten ein unerwartet niedriges Gewicht gefunden.

Besonders schön wird die Abschwellung durch den Versuch 2, der sich über fast einen ganzen Monat erstreckt, beleuchtet (siehe Abb. 2).

Bei den uninfizierten Lkn dagegen ist eine solche Schwellung nicht vorhanden.

Die Anzahl der Skn ist in den infizierten Lkn so gut wie immer viel größer als in den uninfizierten. Nur bei den in den Versuchen zuerst getöteten Tieren finden sich in den infizierten Lkn etwa ebenso viele, bei K 9 (Versuch 2) sogar weniger Skn als in den uninfizierten Lkn. Dasselbe kann man bei den zuletzt getöteten Tieren in den langdauernden Versuchen 2 und 6 feststellen. Die Anzahl ist auch hier in den beiden

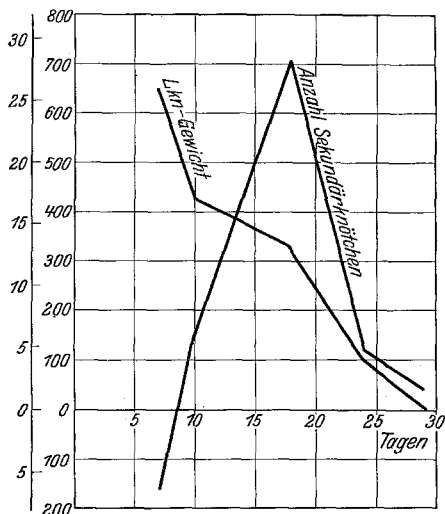


Abb. 2. Abszisse: Infektionszeit in Tagen. Ordinate: Unterschied in der Anzahl der Lkn bzw. Lkn-Gewicht zwischen den infizierten und den uninfizierten Lkn.

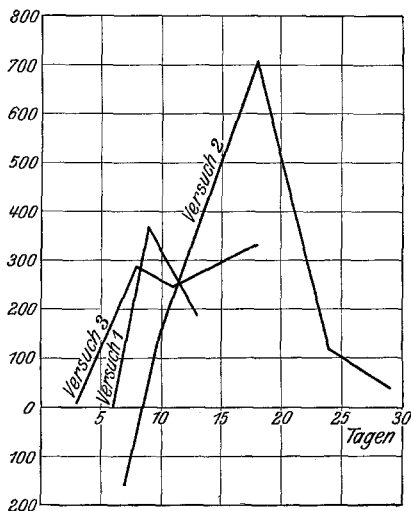


Abb. 3. Abszisse: Infektionszeit in Tagen. Ordinate: Unterschied in der Anzahl der Skn zwischen den infizierten und den uninfizierten Lkn.

Lkn ungefähr ebenso groß. Diese Verhältnisse gehen am besten aus Abb. 3 hervor. An der Abszisse ist die Infektionszeit in Tagen angegeben, an der Ordinate der Unterschied in der Zahl der Skn zwischen den infizierten und den uninfizierten Lkn. Die Kurve umfaßt, um übersichtlicher zu werden, nur die drei ersten Versuche. Aus den Tabellen sowie Abb. 3 geht hervor, daß in den meisten Fällen eine bedeutend höhere Anzahl Skn 5 bis 24 Tage nach der Einspritzung in den infizierten Lkn vorhanden war. Bei den erwachsenen Tieren (Versuch 1—3) finden wir bis 7 Tage nach der Einspritzung Tiere, bei welchen die Anzahl etwa gleich groß oder in dem infizierten Lkn nur unbedeutend größer war. Dasselbe Verhalten zeigen die kleinen Tiere bis 17 Tage nach der Einspritzung. Nach 24 Tagen finden wir sowohl bei den erwachsenen als auch bei den kleinen Tieren wieder Werte, die ungefähr dasselbe Verhalten zeigen wie im Anfang der Versuche.

Diese für sämtliche Versuche gemeinsame Neigung in bezug auf die Anzahl der Skn in den beiden Lkn spricht dafür, daß die Bakterien-einspritzung eine Neubildung von Skn in den infizierten Lkn hervorruft. Wie nach den in der Einleitung besprochenen Voraussetzungen für eine solche Neubildung zu erwarten war, treten die neugebildeten Skn erst nach einer gewissen Zeit auf. Wie eben erörtert worden ist, geben sie sich am frühesten erst nach 5 Tagen nach der Einspritzung durch eine deutliche Vermehrung in den infizierten Lkn kund. Nachdem die Ausbildung von Skn in den Versuchen ihren Höhepunkt erreicht hat, können wir ein Abnehmen der Skn in den infizierten Lkn feststellen. Dies entspricht auch unserer Erwartung.

Besonders schön liegen die Verhältnisse bei einigen kleinen Versuchstieren. Hier sind in einem Fall keine Skn in dem uninfizierten Lkn vorhanden, während der infizierte Skn enthält, und in vielen Fällen ist die Anzahl in den uninfizierten sehr unbedeutend, während sie in den infizierten mehr oder weniger reichlich ist.

Gegen die eben ausgesprochene Annahme einer Neubildung von Skn nach Spaltpilzeinspritzung könnte folgender Einwand erhoben werden. Wir haben ja gefunden, daß die Anzahl der Skn auch bei normalen Tieren sehr große Unterschiede aufzuweisen hat. Man könnte deshalb vermuten, daß Überwiegen der Skn in den infizierten Lkn nur von einem Zufall bedingt wäre. *Die in sämtlichen Versuchen vorhandene, gleichartige Neigung — durch den Bogenform der Kurven vielleicht am besten erläutert — bildet indessen einen unbedingten Beweis gegen diesen Einwand. Übrigens erreichen die Unterschiede bei den untersuchten normalen Tieren nicht die ungeheuren Werte wie bei den infizierten in den Versuchsstadien, wo die Reaktion am stärksten ist.*

Die vermehrte Ausbildung der Skn hat wenigstens keinen größeren Einfluß auf das Gewicht der Lkn. Dieses Verhalten geht aus Abb. 2 hervor. Sie repräsentiert die Unterschiede zwischen den Lkngewichten der beiden Seiten und die Unterschiede zwischen Anzahl der Skn in diesen Lkn der Tiere in Versuch 2. Die Lkngewichtskurve zeigt ein gleichmäßiges Abfallen, während die Sknanzahlskurve die charakteristische Bogenform hat. Die durchschnittliche Größe der Skn zeigt kein besonders regelmäßiges Verhalten. Man findet aber, daß die Skn in den infizierten Lkn im allgemeinen ziemlich größer sind als in den uninfizierten. Auch der Rinden- und Markgehalt der Lkn zeigt bei den Versuchstieren kein regelmäßiges Verhalten. Wie bei den normalen Tieren hat hier ein Lkn prozentuell weniger Rindengewebe und mehr Skngewebe als ein anderer und umgekehrt.

Mikroskopische Beobachtungen.

Als Beispiele für die gröberen mikroskopischen Gestaltungen der Lkn werden die Schnittzeichnungen und Mikrophotogramme in den

beistehenden Abbildungen angeführt. Die Schnittzeichnungen sind auf die bei der Mengenbestimmung der Lkn übliche Weise ausgeführt, nur ist der Markteil, um bessere Gegensatzwirkung zu erhalten, schwarz gefärbt worden. Zu den hier angeführten Zeichnungen wurden nur ganz typische und für die betreffende Schnittreihe kennzeichnende Schnitte gewählt. In fast sämtlichen Abbildungen finden sich Schnitte aus sowohl dem rechten als aus dem linken — bzw. aus dem infizierten und uninfizierten — Lkn desselben Tieres nebeneinander. Hierdurch können sie direkt verglichen werden. In dieser Hinsicht wurden immer einander ungefähr entsprechende Schnitte aus den beiden Lkn abgebildet, wie man sich durch Betrachtung der Ausbreitung des Markteils in den Schnitten überzeugen kann.

Die Abbildungen geben also zunächst eine ziemlich gute Vorstellung von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen Gewebsbestandteile in den beiden Lkn der Tiere. Das, was über die Mengen-

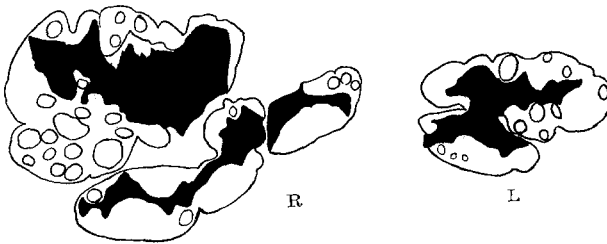


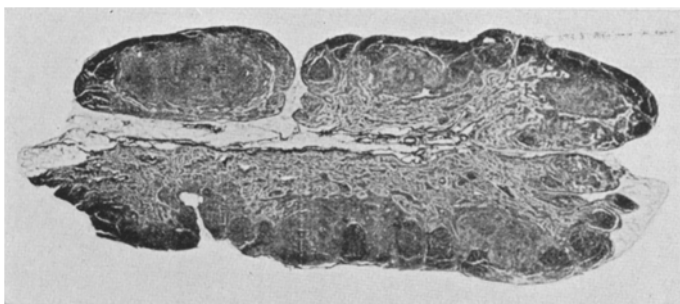
Abb. 4. Rechter (R) und linker (L) Lkn des normalen erwachsenen Tieres Z 5. Vergr. 6/1.

verhältnisse gesagt wurde, kommt hier gut zum Ausdruck. In Abb. 4 repräsentieren die Zeichnungen Schnitte aus den beiden Lkn des normalen Tieres Z 5. Der linke Lkn wurde von dem Mikrotommesser in seiner Querachse getroffen, darum ist die Oberfläche des Schnittes so klein. Bei diesem Tiere waren in dem rechten Lkn 284 Skn und in dem linken 228 vorhanden. Ihre durchschnittliche Größe war dieselbe, 500. Die beiden Zeichnungen zeigen die gute Übereinstimmung der Größe der Skn. Als ein weiteres Beispiel der Lkn eines normalen erwachsenen Tieres werden die Mikrophotogramme in Abb. 5 angeführt. In dem rechten Lkn dieses Tieres war die Anzahl der Skn 446, in dem linken 427. Die durchschnittliche Größe war 500 bzw. 800. In Abb. 6 zeigen die Zeichnungen von den Lkn von zwei etwa ein Monat alten, normalen Tieren, wie Skn zu dieser Zeit sowohl ganz fehlen als auch in ziemlich großer Anzahl vorhanden sein können. In Abb. 7 und 8 finden sich die beiden Lkn des unter den normalen Tieren angetroffenen Tieres Z 20 mit dem pathologischen linken Lkn (siehe Tab. 3 unterste Zeile). Die ungemein reichliche Ausbildung der Skn in dem linken pathologischen Lkn fällt unmittelbar auf. Diese Skn sind die größten, die wir je

angetroffen haben. Der rechte Lkn bietet dagegen ganz normale Verhältnisse. Der andere Fall unter den normalen Tieren, wo ein pathologisch



L



R

Abb. 5. Rechter (R) und linker (L) Lkn des normalen erwachsenen Tieres Z 16. Vergr. 12/1.



L



R



Abb. 6. Oben linker (L) und rechter (R) Lkn des normalen, 37 Tage alten Tieres K 38.
Unten die beiden Lkn des 35 Tage alten, normalen Tieres K 41. Vergr. 6/1.

schwerer Lkn angetroffen wurde, wies genau dieselben mikroskopischen Verhältnisse auf wie Z 20. Das Verhalten der eingespritzten Tiere geht vielleicht am besten aus Abb. 9 hervor. Die Abb. 9 veranschaulicht,

wie die Skn in den infizierten Lkn erst nach einer gewissen Zeit nach der Einspritzung in vermehrter Anzahl auftreten und nach noch längerer

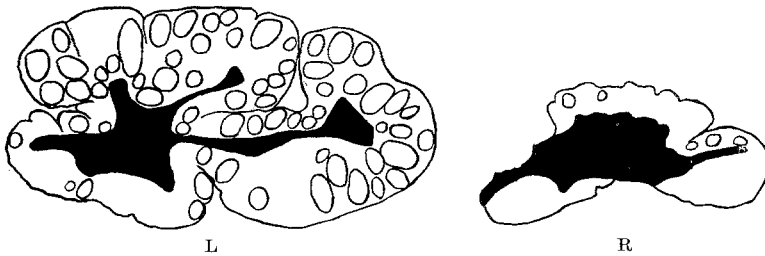
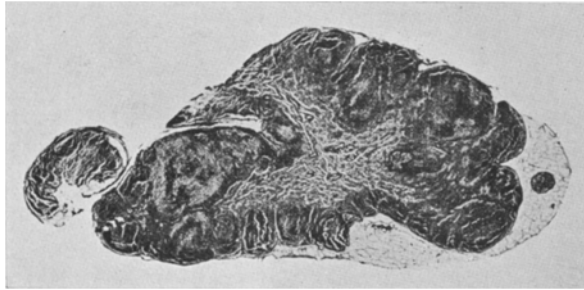


Abb. 7. Rechter (R) und linker (L) Lkn des unter den normalen erwachsenen Tieren angetroffenen Tieres Z 20 mit dem pathologischen linken Lkn. Vergr. 6/1.



R



U

Abb. 8. Rechter (R) und linker (L) Lkn des unter den normalen erwachsenen Tieren angetroffenen Tieres Z 20 mit dem pathologischen linken Lkn. Vergr. 12/1.

Zeit wieder zurückgebildet werden. Besonders lehrreich ist hier der infizierte Lkn des Tieres K 9. In diesem Lkn fanden wir bei der

Mengenbestimmung nur 10 Skn. In den in Abb. 9, sowie Abb. 10 dargestellten Schnitten kann man überhaupt keine Skn entdecken, während

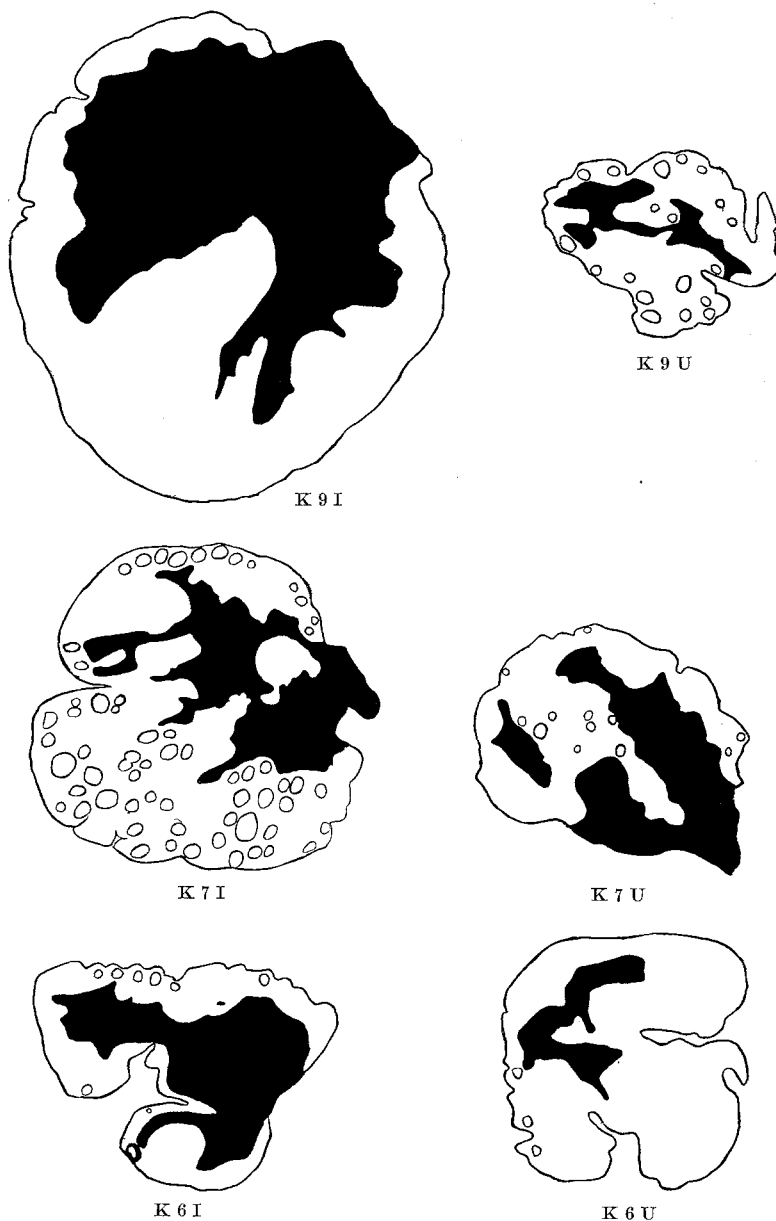
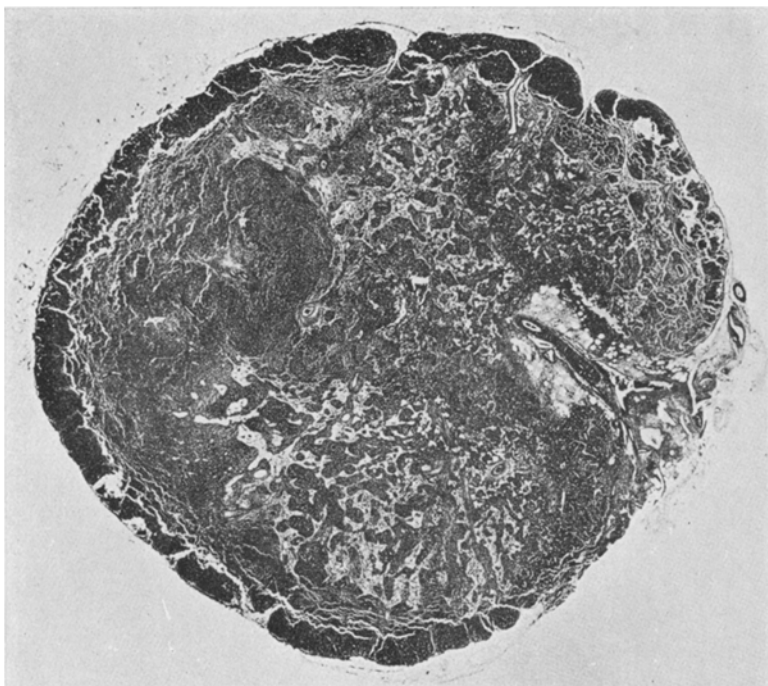


Abb. 9. Infizierter (I) und uninfizierter (U) Lkn von den Tieren K 9, K 7 und K 6, Versuch Nr. 2 (Tab. 5). Die Lkn wurden 7 (K 9), 18 (K 7) und 29 (K 6) Tage nach der Einspritzung untersucht. Vergr. 6/1.

I



U

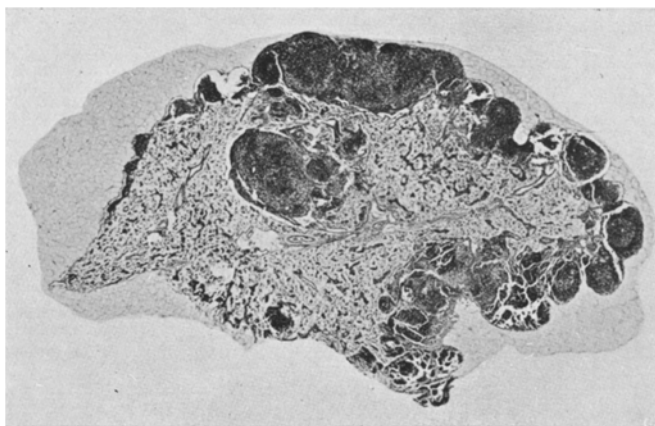
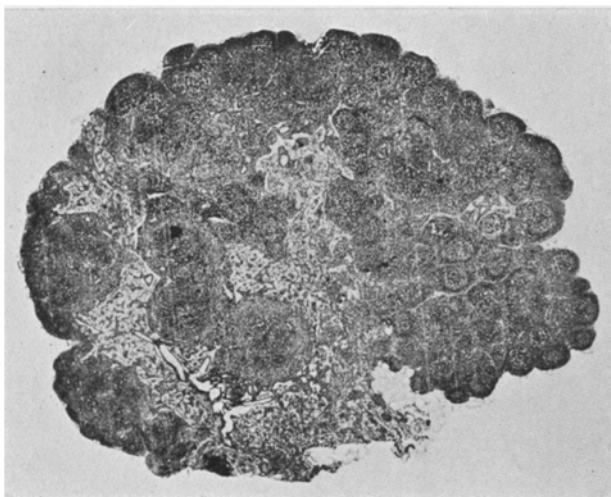


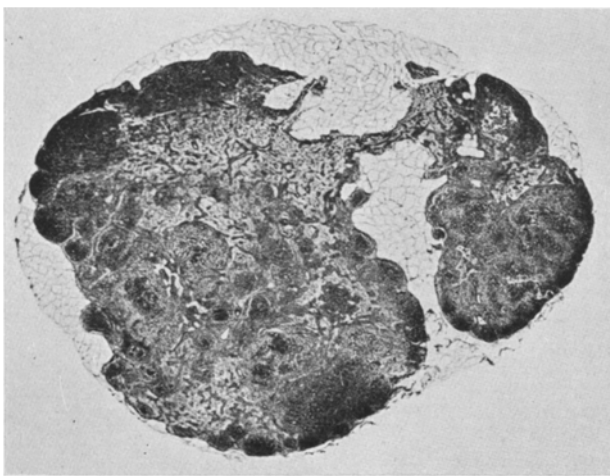
Abb. 10. Infizierter (I) und uninfizierter (U) Lkn des Tieres K 9, das 7 Tage nach der Einspritzung getötet wurde. Vergr. 12/1.

solche in dem entsprechenden uninfizierten Lkn in ungefähr üblicher Anzahl (172) vorhanden und deutlich ausgebildet waren. Hier liegt offenbar ein Fall vor, wo die normale Lknstruktur durch die Einspritzung

so stark gelitten hat, daß früher eventuell vorhandene Skn infolge der Spaltpilzeinwirkung ganz verschwunden sind. Diese Erklärung scheint



I



U

Abb. 11. Infizierter (I) und uninfizierter (U) Lkn des erwachsenen Tieres K 4, das 9 Tage nach der Einspritzung getötet wurde. Vergr. 12/1.

uns die wahrscheinlichste zu sein, denn es wäre gewiß ein unnatürliches Verhalten, wenn in diesen Lkn vor der Einspritzung fast keine Skn vorhanden gewesen wären. So was haben wir ja nie bei den normalen erwachsenen Tieren angetroffen. Dieses Tier wurde schon 7 Tage nach der Einspritzung getötet. Nach 18 Tagen dagegen ist bei K 7 (Abb. 9)

die reichliche Ausbildung der Skn in dem infizierten Lkn deutlich. Bei K 6 29 Tage nach der Einspritzung bieten die Schnitte (Abb. 9) ungefähr dasselbe Aussehen dar. Die Skn sind in dem infizierten Lkn in Rückbildung begriffen (vergleiche hierzu Tab. 5, Versuch 2).



Abb. 12. Infizierter Lkn des erwachsenen Tieres K 24, das 8 Tage nach der Einspritzung getötet wurde. Vergr. 12/1.

Als Beispiele für die Sknausbildung, wo diese im Laufe der Versuche ihren Höhepunkt erreicht hat, führen wir noch die Abb. 11, 12, 13 und 14 an. In sämtlichen Abbildungen fällt die reichliche Ausbildung der Skn in den infizierten Lkn auf, während die uninfizierten in dieser Hinsicht in den Hintergrund treten (vgl. hierzu Tab. 5 und 6).

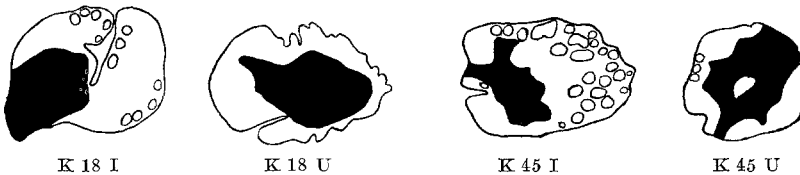


Abb. 13. Infizierter (I) und uninfizierter (U) Lkn der Tiere K 18 und K 45, Alter 32 bzw. 39 Tage, die 16 bzw. 21 Tage nach der Einspritzung getötet wurden. Vergr. 16/1.

Hinsichtlich der Verteilung der Skn in den Lkn ergibt sich, daß in denjenigen Lkn, wo verhältnismäßig viele Skn vorhanden sind, diese sich über den ganzen Lkn gleichmäßig verteilen. Skn sind in sämtlichen Schnitten vorhanden. In denjenigen Lkn aber, wo verhältnismäßig wenige Skn vorhanden sind, sind sie nicht über den ganzen Lkn gleichmäßig verteilt und fehlen in manchen Schnitten. Das eben angeführte soll die Abb. 15 erläutern. Es sind einander ungefähr entsprechende

Schnitte aus den Lkn von K 3, das 13 Tage nach der Einspritzung getötet wurde. Die Skn haben also eine gewisse Neigung, in Gruppen

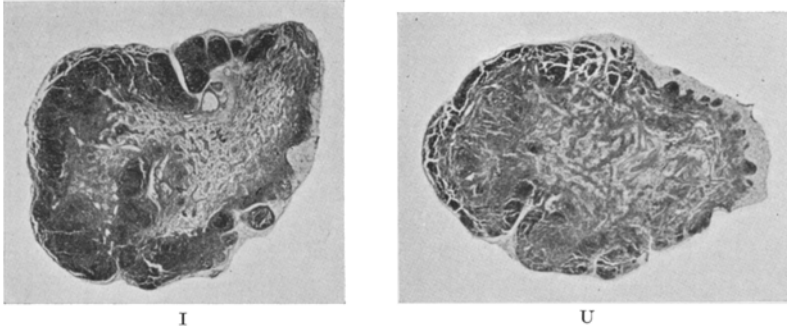


Abb. 14. Infizierter (I) und uninfizierter (U) Lkn des 32 Tage alten Tieres K 18 16 Tage nach der Einspritzung. Vergr. 12/1.

aufzutreten, was auch aus fast sämtlichen Abbildungen deutlich hervorgeht. *Goldkuhl* hat diese Gruppen bei den Einmündungsstellen der Lymphgefäße beim Schwein gefunden. Beim Kaninchen liegen die Skn

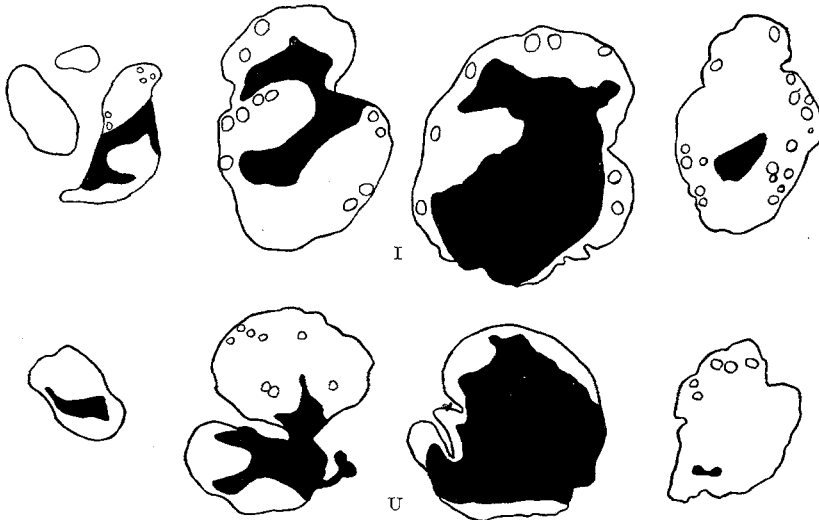


Abb. 15. Einander ungefähr entsprechende Schnitte aus den beiden Lkn des Tieres K 3. Infizierter Lkn (I) oben, uninfizierter (U) unten. Vergr. 18/1.

in den dem Randsinus am nächsten liegenden Teilen der Rinde am dichtesten gelagert.

Mit einander zusammenfließende oder wenigstens in ihrer Gestaltung sehr unregelmäßige Skn waren in den Lkn ab und zu zu beobachten. Als Beispiele führen wir die Schnitte von Z 5 R (Abb. 4), K 45 I (Abb. 11)

und K 7 I (Abb. 9) an. Hier sind auch die von *Erich* beschriebenen sog. Pseudosekundärknötchen (Pseudo-secondary nodules) zu erwähnen. Wir haben sie in sämtlichen Lkn gefunden. In den Abb. 5, 10 und 8 treten diese großen, wohlabgegrenzten, aus unregelmäßig geordneten Streifen von Lymph- und Reticulumzellen bestehenden Gebilde besonders schön hervor. Über die Frage, welche Bedeutung sie haben und ob der Name glücklich gewählt ist, wollen wir uns nicht näher äußern.

Die genauere mikroskopische Durchmusterung der Schnitreihen hat folgendes gezeigt:

Deutliche mikroskopische Entzündungszeichen in den infizierten Lkn waren im allgemeinen bis ungefähr 20 Tage nach der Einspritzung zu verspüren. In den ersten Tagen nach der Einspritzung waren sie am stärksten ausgebildet und nahmen dann allmählich ab. Im Mark gaben sie sich durch Schwellung und Abstoßung der Sinusendothelien und Austritt von roten Blutkörperchen in den Sinus kund. In einigen Fällen könnte man sogar von kleinen Blutungen sprechen. Die roten Blutkörperchen wurden von den seßhaften und frei gewordenen Retikuloendothelzellen lebhaft aufgenommen. Leukocyten wurden in größerer Anzahl nur bis 6 Tage nach der Einspritzung und nur in ein paar Fällen gefunden. In den ersten Tagen waren auch die Wandzellen der Blutgefäße etwas geschwollen, und in den kleinen Gefäßen waren zuweilen reichlich Leukocyten vorhanden. In den uninfizierten Lkn fanden sich entzündliche Veränderungen nie, außer in den zwei vergrößerten Lkn der „Normaltiere“. Nach dem Abklingen der oben genannten ersten akuten Entzündungsvorgänge war das Mark der infizierten Lkn nur durch einen etwas reichlicheren Zellgehalt von dem Mark der uninfizierten zu unterscheiden. Später war ein solcher Unterschied nicht zu sehen, und das Mark hatte denselben zarten Bau, wie sie für den normalen und uninfizierten Lkn charakteristisch war. In der Rinde waren die Retikelzellen auch in den ersten Tagen nach der Einspritzung etwas geschwollen. Blutungen oder Nekrosen haben wir weder in den Skn noch in den anderen Teilen der Rinde gesehen.

Die Skn zeigen in den Kniekehlenlkn des Kaninchens fast nie eine so scharfe Abgrenzung wie in den Gaumenmandeln dieses Tieres. In dieser Hinsicht verhielten sich die infizierten Lkn, die uninfizierten und die Lkn der normalen Tiere gleich. Dasselbe gilt für die Breite des dunklen Ringes der Skn. Dieser Ring ist immer in der Richtung zu den Sinus am breitesten und am deutlichsten hervortretend. Makrophagen waren in der Rinde in sämtlichen Lkn vorhanden. Sie liegen nicht immer in den Skn, obgleich sie hier viel reichlicher sind als in den übrigen Rindenabschnitten. Wir haben den Eindruck, daß die Makrophagen in den infizierten Lkn etwa 10—20 Tage nach der Einspritzung am reichlichsten und besten entwickelt waren. In ihnen waren dann reichlich „tingible Körperchen“ vorhanden. Mitosen waren nicht immer in den Skn zu

sehen. Wo Mitosen nachzuweisen waren, schien ihre Anzahl nicht größer in den Skn zu sein als in dem übrigen Lkngewebe. Wir fanden nicht reichlicher Mitosen in den Skn der infizierten Lkn als in den anderen Lkn, eher waren sie spärlicher oder konnten gar nicht nachgewiesen werden.

Zuletzt wollen wir hier die Frage einer allgemeinen Reaktion der Tiere im Anschluß an die Einspritzung erörtern. Wir haben gefunden, daß die Einspritzung nach einer gewissen Zeit immer eine reichlichere Ausbildung der Skn in den infizierten Lkn hervorruft. Wie verhalten sich in dieser Hinsicht die von der Einspritzungsstätte entfernt liegenden sog. uninfizierten Lkn? Diese Frage ist folgendermaßen zu beantworten. Eine allgemeine Einwirkung der Bakterieneinspritzung zeigte sich nur bei den alten Tieren, wo ein vorübergehender Körpergewichtssturz nach der Einspritzung eintrat. Eine Allgemeinreaktion des lymphatischen Systems konnte dagegen nicht beobachtet werden, soweit man aus den Mengenbestimmungen und mikroskopischen Untersuchung der uninfizierten Lkn beurteilen konnte. In dieser Hinsicht sind die Verhältnisse bei einigen kleinen Versuchstieren besonders einleuchtend. Hier fanden sich in den uninfizierten Lkn keine oder nur vereinzelte Skn, während in den infizierten solche in reichlicher Menge vorhanden waren.

Zusammenfassung.

Die Frage ist, ob eine Neubildung von Sekundärknötchen in den Kniekehlenlkn des Kaninchens nach Einspritzung einer virulenten *Bacillus pyocyaneus*kultur in dem abhängigen Lymphgefäßgebiet eintritt oder nicht. Eine genaue Methode für die Bestimmung der Mengen der verschiedenen Gewebsbestandteile der Lkn wurde ausgearbeitet (s. S. 260), und mit dieser Methode wurden Lkn von 11 normalen und 22 Versuchstieren untersucht.

Bei dem Vergleich der Mengenwerte der Lkn der eingespritzten Seite mit denen der nicht gespritzten, sowie jener mit den Werten völlig normaler Tiere ergab sich in sämtlichen Versuchen in den Lkn der gespritzten Seite eine bedeutende Neubildung von Skn. Diese Neubildung war von 5 bis zu 7 Tagen nach der Einspritzung zu verspüren. Nach etwa 10—20 Tagen erreichte sie ihren Höhepunkt, und die betreffenden Lkn übertrafen die der anderen Seite sowie die der normalen Tieren um Hunderte von Skn. Nach einem Monat waren die Skn wieder in Rückbildung begriffen. Dieses Verhalten scheint uns eine gewisse Stütze zu sein für die *Hellmansche* Auffassung, daß die Skn Reaktionszentren gegen Spaltpilze usw. darstellen.

Die bekannte Schwellungsreaktion des lymphatischen Gewebes auf Antigene verschiedener Art kam auch in unseren Versuchen deutlich zum Ausdruck. Durch Gewichtsbestimmungen der Popliteallkn von 49 normalen Tieren zeigte es sich, daß der Gewichtsunterschied unter

normalen Verhältnissen im allgemeinen höchstens 1 cg beträgt. Ganz anders verhielten sich die Versuchstiere. In den ersten Versuchstagen war der Lkn der gespritzten Seite immer sehr stark geschwollen und übertraf den der anderen Seite um viele cg. Diese Gewichtsvermehrung nahm während des Verlaufs der Versuche ununterbrochen ab. Die betreffende Schwellungsreaktion fällt nicht mit der Sknneubildungsreaktion zusammen, denn die Schwellung ist schon im Abklingen begriffen, wenn die Neubildung von Skn ihren Höhepunkt — nach etwa 10—20 Tagen — erreicht.

Die durchschnittliche Größe der Skn war in den Lkn der gespritzten Seite im allgemeinen verhältnismäßig groß. Jedoch ließ sich in dieser Beziehung keine regelmäßige Reaktion nachweisen. Auch über die Rinden- und Markprozentzahlen läßt sich nichts sicheres aussagen.

Wir haben unsere Schnittreihen auch einer genauen mikroskopischen Musterung unterworfen. Diese hat vor allem gezeigt, daß keine nachweisbare allgemeine Reaktion des lymphatischen Systems bei den Einspritzungsversuchen vorhanden war. Die Reaktion schien vielmehr an den Lkn der gespritzten Seite streng lokalisiert zu sein. Nur hier ließen sich entzündliche Veränderungen verschiedener Art nachweisen.

Schrifttum ¹.

Aschoff, L.: Die lymphatischen Organe. Beitr. Med. Klin. **22** (1926). — *Erich, W.*: Studies of the lymphatic tissue. I. The anatomy of the secondary nodules and some remarks of the lymphatic and lymphoid tissue. Amer. J. Anat. **43**, No 3, 347 bis 371. — II. The first appearance of the secondary nodules in the embryology of the lymphatic tissue. Amer. J. Anat. **43**, No 3, 385—395. — III. Experimental studies of the Relation of the lymphatic tissue to the number of lymphocytes in the blood in subcutaneous infection with staphylococci. J. of exper. Med. **49**, No 3, 347—360. — IV. Experimental studies of the effect of the intravenous injection of killed staphylococci on the behaviour of lymphatic tissue, thymus, and the vascular connective tissue. — *Flemming, W.*: Schlußbemerkungen über die Zellvermehrung in den lymphoiden Drüsen. Arch. mikrosk. Anat. **24**, 355—361 (1885). — *Goldkuhl, E. A.*: Die Lymphknoten des Schweines. Z. mikrosk.-anat. Forschg **8**, 365 bis 383 (1927). — *Halban, J.*: Resorption der Bakterien bei lokaler Infektion. Arch. klin. Chir. **55**, 549 (1897). — *Heiberg, K. A.*: Das Aussehen und die Funktion der Keimzentren des adenoiden Gewebes. Virchows Arch. **240**, 301—307 (1922). — *Heiberg, K. A.*: Die Lymphocytenproduktion und die Leistungsmittelpunkte mit Phagocyten im adenoiden Gewebe, nebst Bemerkungen über die Verhältnisse in der Thymus. Anat. Anz. **59**, 238—246 (1925). — *Heilmann, P.*: Über die Sekundärfollikel im lymphatischen Gewebe. Virchows Arch. **259**, 160—178 (1926). — *Hellman, T.*: Den lymfoida väfnadens normala mängd hos kanin i olika postfetala åldrar. Uppsala Läk.för. Förh. Suppl. 1—408 (1914). — *Hellman, T.*: Studier över den lymfoida vävnaden. I. Lymfkörtlarnas förhållande vid cancer, tuberculos och antrakos samt deras betydelse som skyddsorgan i allmänhet. Uppsala Läk.för. Förh. **24**, 1—135 (1918). — *Hellman, T.*: Studier över den lymfoida vävnaden.

¹ Weitere Schrifttumangaben siehe besonders bei *Heilmann* und *Rotter*.

II. Sekundärfolliklarna i kanintonsiller. Uppsala Läk.för. Förh. **24**, 217—282 (1919). — *Hellman, T.*: Die Altersanatomie der menschlichen Milz. Z. Konstit.lehre **12**, 270—415 (1926). — *Hellmann T.*: Lymphgefäße, Lymphknötchen und Lymphknoten. Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 6, 1, S. 233—396. (1930). — *Hellman, T.* u. *G. White*: Den lymfatiska vävnadens förhållande under immuniseringsprocess. Lunds Universitets årsskrift. N.-F. Avd. 2, Bd, 25, No 12, p. 1—36. — *Labbé, M.*: Etude du ganglion lymphatique dans les infections aiguës. Thèse Paris 1898. — *Manfredi, L.*: Über die Bedeutung des Lymphgangliensystems für die moderne Lehre von der Infektion und der Immunität. Virchows Arch. **155**, 335 (1899). — *Manfredi u. Viola*: Der Einfluß der Lymphdrüsen bei der Erzeugung der Immunität gegen ansteckende Krankheiten. Z. Hyg. **30**, 64—94 (1899). — *Matko, J.*: Der lymphatische Apparat und seine Beziehungen zur Vaccination. Z. exper. Med. **19**, 437—482 (1918). — *Perez, G.*: Über das Verhalten des Lymphdrüsensystems den Mikroorganismen gegenüber. Zbl. Bakter. **23**, 404 (1898). — *Rotter, W.*: Über die Sekundärknötchen in den Lymphknoten. Virchows Arch. **265**, 596—616 (1927).
