

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

Die Einwirkung der Milchsäure auf die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen.*)

Von
Dr. JULIUS PUTNOKY.

Vaillard und Vincent haben im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts die interessante Beobachtung gemacht, dass falls sie ihren Versuchstieren Tetanusbazillen geschwächerter Virulenz und Milchsäure injiziert haben, der Verlauf der Infektion derselbe war, als hätten sie die Infektion durch einen Bakterienstamm von voller Virulenz hervorgerufen. Laut seinen 1901 mitgeteilten Versuchen, war Himmel nur in diesen Fällen im Stande bei Meerschweinchen mit Ducrey-Bazillen eine Sepsis zu erzeugen, wo er eine halbe Stunde vor der intraperitonealen Einspritzung der Bakterien, Milchsäure in die Bauchfellhöhle injizierte. Er erklärt diese Erscheinung mit der negativen Chemotaxis der Milchsäure. Much berichtet in seiner 1921 erschienenen Arbeit, dass es ihm durch die Kultur auf Milchsäureenthaltendem Nährböden gelungen ist, nicht pathogene Bakterienstämme (*B. subtilis*, *proteus* X 19, *bac. mycoides*, *sarcina*) pathogen zu machen. Seiner Ansicht nach ist dessen Grund in der bakterienvirulenzsteigernden Wirkung der Milchsäure zu suchen. Diese Behauptung von Much war deshalb auffallend, weil die Milchsäure keimtötender Wirkung ist, wodurch ihre virulenzsteigernde Fähigkeit schwer zu erklären war. Freund bewies 1923 durch die, mit weissen Mäusen und Heubazillen systematisch und planmässig ausgeführte Wiederholung von Muchs Versuchen, überzeugend, dass die Milchsäure nicht die Virulenz der Bakterien steigert, sondern die allgemeine Resistenz des tierischen Organismus schwächt und zwar derart, dass

*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

selbst ein, ursprünglich nicht pathogener Organismus das Ableben des Tieres verursachen kann.

Auf Grund obiger Erfahrungen haben wir uns das Ziel gesetzt, die Einwirkung der Milchsäure auf die experimentelle Tuberkulose zu untersuchen. Unsere Versuche hatten einen dreifachen Zweck. Da obige Verfasser die Wirkung der Milchsäure bei akut verlaufenden Infektionen untersucht haben, wollten wir feststellen, ob die Milchsäure ihre, den Widerstand des Organismus schwächende Wirkung auch bei, nicht nur in einigen Tagen, sondern 3—5 Wochen, chronisch verlaufenden Infektionen ausübt? Der zweite Zweck unserer Versuche wäre eine praktische gewesen. Uns stehen nämlich zum Ausweis der Tbk.-Bazillen, ausser dem Bereiten von Strichpräparaten und deren mikroskopischer Untersuchung, noch zwei Methoden zur Verfügung: die Züchtung und das Impfen von Meerschweinchen mit dem Untersuchungsmaterial. Wir vermochten mittels unserer, mit L. Surányi gemeinsam, im Bakteriologischen Institut der Budapester Universität, vollführten Versuche, den Beweis zu bringen, dass aus dem Sputum der Tuberkulotiker mit entsprechender Technik die Tbk.-Bazillen in 100% zu züchten waren und das Kulturverfahren auch in solchen 20% positives Resultat ergab, wo wir hilfs des Mikroskopes aus dem Sputum keine Tbk.-Bazillen nachzuweisen im Stande waren. Wir haben in drei, auf Nierentuberkulose verdächtigen Fällen, solchen Urin untersucht, in dessen Sediment wir unter dem Mikroskop keine Tuberkelbazillen gefunden haben, doch in deren Aussaat sich in zwei Fällen die Kolonien der Bazillen entwickelt haben. Obwohl das Züchtungsverfahren so gute Erfolge ergibt, erschwert seinen allgemeinen Gebrauch der Umstand, dass die unmittelbare Züchtung aus einem Versuchsmaterial, eingeübte Technik und entsprechende bakteriologische Einrichtung erfordert. Der Nachweis der Tbk.-Bazillen hilfs Tierimpfung hat auch seine Nachteile. Das Ableben der Tiere erfolgt erst 5—8 Wochen nach der Behandlung mit dem Untersuchungsmaterial. Während dieser Zeit steht der Kliniker in der grössten Unbestimmtheit dem Falle gegenüber, doch ist diese Zeitdauer lang genug dazu, dass der Zustand des Kranken sich bedeutend verschlechtere. Diese Methoden, die die Gestaltung der tuberkulösen Infektion des Versuchstieres beschleunigen sollten (Sobern-

heim etc.) erwiesen sich nicht für einwandfrei. Wir wollten daher — falls unsere Versuche das gewünschte Resultat ergeben — eine Methode ausarbeiten, die die Entwicklung der charakteristischen Veränderungen der geimpften Tiere beschleunigend, den Kliniker in kürzerer Zeit zu dem, ihn so unendlich wichtigen diagnostischen Beleg führt. Schliesslich wollten wir auch auf die Frage Antwort geben, ob die Tuberkelbazillen Eiterung-hervorrufende Wirkung haben. Es sind nämlich viele, die diesen Bazillen eine solche Wirkung zumuten. Viele halten den, in den Kavernen befindlichen Eiter für das Produkt der Tbk.-Bazillen. Andere sprechen von dem „Eiter“ der tuberkulösen kalten Abszesse; Billroth, Ogston, Tilanus, Giessler, Hoffa, Andrewes fanden keine Mikroorganismen in den tuberkulösen kalten Abszessen. Rosenbach, Eiselsberg, Garré, Munster und Orthmann, A. Fränkl, Terillon, Tavel, Pansini nur Tuberkelbazillen ohne Eitererregern, Fränkl, Hoffa, Jakowszki, Roth, Renvers, Netter nur pyogene Bakterien oder dieselben mit Tbk.-Bazillen zusammen. Deshalb nehmen Tavel, Courtois, Suffit und andere an, dass die Tbk.-Bazillen tatsächlich fähig sind Eiterung hervorzubringen, nach anderen Verfassern aber nur in dem Falle, wo sich zu ihnen eitererregende Keime gesellen. Laut Baumgarten und Garré kann der Tuberkelpilz einen solchen Prozess erzeugen, dessen Produkt nur augensichtlich als Eiter imponiert, jedoch mit dem gewöhnlichen Eiter nicht identisch ist. Ihrer Auffassung nach ist der tuberkulöse „Eiter“ eine käsige Masse, die aus fein granuliertem Detritus, Eiweiss, Fette und dekolorierten Blutkörperchen besteht, als wirklicher Eiter aber nur in dem Falle zu betrachten ist, wenn eine vermischte Infektion vorliegt. v. Baloghs Beobachtungen und Untersuchungen wiesen unlängst auch darauf hin, dass die Tuberkel-Bazillen auf den Hirnhäuten rein seröse Entzündung hervorrufen, sobald aber sich zu diesem serösen Exudat auch Eiter gesellt hat, war nicht nur das Vorhandensein, sondern auch im grössten Teil der Fälle die Eintrittspforte von eitererregenden Bakterien festzustellen. Wir wollten all diese Untersuchungen mit experimentellen Beobachtungen ergänzen. Dadurch dass es uns gelang hilfs der entsprechenden Verwendung der Milchsäure mit einem als fakultativ Eitererregender bekannten Keim (Typhusbazillen) in Versuchstieren Eiterungen zustande zu bringen, haben wir

daran gedacht, dass falls die Tbc.-Bazillen auch fakultativ eitererregend sind, ist es zu erwarten, dass sie unter denselben Versuchsumständen ihre normalerweise latent bleibende eitererregende Wirkung ausüben.

Wir wollten uns zuerst über die allgemeine und lokale Einwirkung der Milchsäure auf den tierischen Organismus orientieren. Bezüglich der lokalen Einwirkung haben wir die Erfahrung gemacht, dass wir keine der uns zur Verfügung stehenden drei Sorten von Milchsäure subkutan geben können, denn es trat oft eine so grosse Nekrose auf, dass sie sogar zum Ableben des Tieres führte. Da andere Autoren die Milchsäure stets in subkutaner Injektion gegeben haben, mussten wir annehmen, dass unsere chemischen Praeparate chemisch unrein waren. Die Kontrolle der Milchsäurepraeparate wurde durch die Universitätsapotheke in Szeged ausgeführt. Wir schulden für diese Arbeit Herrn Privatdozenten dr. Ludwig David innigsten Dank. Seinen Angaben nach war Praep. Nr. I. in kleinen Spuren mit Salzsäure, etwas mehr Mannit-, bezw. mit Zinklaktat verunreinigt, das Praep. Nr. II. wies in Spuren Salzsäurereste, bedeutend mehr Schwefelsäurereste auf, ausser dem zeigte es sehr wenig Mannit, bezw. Zinklaktat und in kaum nachweisbaren Spuren Arsen. In dieser Weise haben wir im Laufe der Versuche das bedeutend reinere Praeparat Nr. I. verwendet und haben es ständig in die Bauchfellhöhle injiziert. Wir haben die Impfung der Tuberkel-Bazillen intraperitoneal vorgenommen. Zu unseren Versuchen haben wir aus tuberkulösem Sputum gezüchtete Stämme verwendet. Von der auf dem Eier-Nährboden gewachsenen vierwöchiger Kultur wurde 0.3—0.5—3.0 mgr. in 1 ccm. physiologischer Na Cl.-Lösung emulgiert und diese Emulsion in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingespritzt.

Die allgemeine Einwirkung der Milchsäure auf den tierischen Organismus prüfend haben wir dem Verhalten der Temperatur, des qualitativen und des quantitativen Blutbildes unsere Aufmerksamkeit geschenkt. Zuerst haben wir 15 Meerschweinchen zu unseren Versuchen eingestellt. Die Temperatur wurde täglich gemessen und das beiderartige Blutbild abgelesen. In dem ersten vier Tagen der zweiten Woche haben wir in die Bauchhöhle der Tiere Nr. 1—10 täglich 0.5 ccm. 2%-ige Milchsäure eingespritzt;

zur Gegenprobe bekamen die Tiere 11—15 keine Milchsäure. Die Temperatur- und Blutbildkontrolle wurde dabei fortgesetzt. Den Mittelwert dieser Ergebnisse bei jedem einzelnen Tiere gewannen wir derart, dass wir das tägliche, bezw. das wöchentliche Resultat der Auszählungen einzelwise verglichen haben. Nachstehend geben wir immer diese Mittelwerte an.

Die Temperatur der Meerschweinchen ergab im allgemeinen, so vor, wie nach der Milchsäurebehandlung: 38.2 C. Die Milchsäure schien also die Temperatur nicht zu beeinflussen.

Die Zahl der Blutkörperchen ergab sich bei den mit Milchsäure behandelten Tieren, vor und nach der Behandlung folgendermassen:

Durchschnittswerte der

Tiere Nr. 1—10 a) vor der Behandlung:	weisse Blutk.:	10.430.
	rote „	5,764.000.
b) nach der Behandlung		
mit Milchsäure:	weisse Blutk.:	11.440.
	rote „	6,060.400.

Die Zahl der Blutkörperchen gestaltete sich bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren Nr. 11—15 folgendermassen:

Durchschnittswerte der

Tiere Nr. 11—15 a) am Anfang des		
Versuches:	weisse Blutk.:	12.800
	rote „	4,736.000
b) zum Schluss des		
Versuches:	weisse Blutk.:	12.700
	rote „	6,049.600

Die Zahlen deuten darauf hin, dass die Zahl der roten Blutkörperchen sich sowohl bei den mit Milchsäure behandelten, wie auch bei den, zur Gegenprobe gestellten Tieren erhöht hat und zwar bei den, mit Milchsäure behandelten Meerschweinchen in grösserem Masse. Dagegen blieb die Zahl der weissen Blutkörperchen dieselbe bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren, sie steigerte sich jedoch bei den mit Milchsäure Behandelten nach den Milchsäure-Einspritzungen.

Das qualitative Blutbild hat folgende Veränderungen gezeigt:

Durchschnittswerte vor der Behandlung
mit Milchsäure der

Tiere Nr. 1—10:	N.: 34,1 %/o.	Tiere Nr. 11—15:	N.: 26,6 %/o.
	E.: 10,8 %/o.		E.: 20,0 %/o.
	B.: 0,3 %/o.		B.: 0,4 %/o.
	Mo.: 2,1 %/o.		Mo.: 1,2 %/o.
	L.: 52,7 %/o.		L.: 51,8 %/o.

Durchschnittswerte nach der Behand-
lung mit Milchsäure der

Tiere Nr. 1—10:	N.: 44,1 %/o.	Tiere Nr. 11—15:	N.: 28,4 %/o.
	E.: 11,1 %/o.		E.: 16,6 %/o.
	B.: 0,3 %/o.		B.: 0,2 %/o.
	Mo.: 4,9 %/o.		Mo.: 3,2 %/o.
	L.: 39,6 %/o.		L.: 51,6 %/o.

Diese Angaben bestätigen dass die %-lle Zahl der basophilen weissen Blutkörperchen sowohl bei den mit Milchsäure behandelten, wie auch bei den unbehandelten Tieren unverändert blieb. Die %-lle Zahl der einkernigen weissen Blutkörperchen die, der neutrophilen Leukozyten ist nach der Behandlung mit 10% gestiegen, bei den Tieren ohne Behandlung war höchstens eine 2%-ige Erhöhung zu merken. Die Eosinophilen stiegen bei ersteren und verminderten sich bei den letzteren. Die Lymphozyten verminderten sich bedeutend zufolge der Milchsäurebehandlung, veränderten sich aber der Zahl nach, bei den unbehandelten Tieren nicht.

Wir haben nach diesem Orientierungsversuch im Laufe unserer zweiten Versuchsserie in die Bauchhöhle eines Meerschweinches (Nr. 16), 1 ccm. 1%-ige Milchsäure, danach 0·3 mgr. eines auf oben angegebener Weise gezüchteten Tbk.-Bazillenstammes injiziert. Zur selben Zeit haben wir dieselbe Dosis desselben Stammes einem, mit Milchsäure nicht behandeltem Tiere (Nr. 7) eingespritzt. Das mit Milchsäure behandelte Tier verendete am 58. Tage. Bei der Sektion haben wir eine sehr schwere Tuberkulose in den Lungen, in der Leber, Milz und in den inguinalen Lymphdrüsen gefunden. Die Sektion des am selben Tage getöteten zur gleichen Zeit aber ausschliesslich mit Tbk.-Bazillen behandelten Kontrolltieres Nr. 17, hat in den inguinalen Lymphdrüsen eine gewisse Verkäsung gezeigt, sonst war aber das Tier frei von jeder tuberkulösen Veränderung.

Bei der nächsten Gelegenheit (Versuch Nr. III.) haben wir

in die Bauchhöhle zweier Meerschweinchen (Nr. 18—19) drei Tage hindurch, täglich 1—1 ccm. 2%-ige Milchsäure injiziert, dem eine intraperitoneale Injektion von 3 mgr. Tuberkulose-Bazillen folgte. Ein drittes Tier, Nr. 20, haben wir nur mit Tbk. Bazillen geimpft. Das eine mit Milchsäure behandelte Tier erlag 98 Tage, das andere 185 Tage nach der tuberkulösen Infektion. Bei der Sektion zeigte sich eine sehr schwere Tuberkulose der Lungen, Leber und der Milz. Bei dem Tier Nr. 18 waren auch die inguinalen und peritonealen Lymphdrüsen verkäst. Das Tier Nr. 20 ist in 207 Tagen zugrunde gegangen, d. h. 22 Tage später, als die, mit Milchsäure behandelten, und zwar auch an schwerer Lungen-, Leber- und Milztuberkulose.

Wir haben in unserer Untersuchungsreihe Nr. IV. in die Bauchhöhle zweier Meerschweinchen (Nr. 21 und 22) 4 Tage lang je 1 ccm. 2%-ige Milchsäure injiziert und nach der vierten Injektion 3 mgr. Tbk.-Bazillen einverleibt. Das dritte Tier (Nr. 23) bekam nur Tbk.-Bazillen. Das Tier Nr. 21 verkam am 64-ten Tage nach der Infektion. In seiner Lunge, Leber und Milz sind winzige, verstreute Tuberkeln entstanden. In dem am 67-ten Tage verendeten Tiere Nr. 22 war die Tuberkulose bedeutend schwerer, indem sich in den Lungen, Leber und Milz viele verkäste Tuberkeln gezeigt haben. Das Tier Nr. 23 ging am 93-ten Tage nach der Infektion zugrunde, also volle 26 Tage später, als Nr. 21 bzw. 22. Die Sektion erwies nur in der Lunge disseminierte käsige Herde und in der Leber einzelne miliare Tuberkeln.

Nach diesen drei erfolgreichen Vorversuchen haben wir uns entschlossen, eine grössere Serie (17 Tiere: Nr. 24—40) einzustellen. Eine Woche hindurch haben wir bei den Tieren täglich Temperatur gemessen, qualitatives und quantitatives Blutbild untersucht. An den ersten vier Tagen der zweiten Woche haben wir den Tieren Nr. 24—33, 39—40, je 1 ccm. 1%-ige Milchsäure injiziert. Bei den Tieren Nr. 34—38 haben wir keine Milchsäurebehandlung vorgenommen. Nach diesen vier Tagen bekamen die Tiere Nr. 24—38, je 1·5 mgr. Tuberkelbazillen in ihre Bauchhöhle. Die Tiere Nr. 39—40 wurden nicht infiziert. Wir haben die Kontrolle der Temperatur, des qualitativen und quantitativen Blutbildes bis zum Ableben der Tiere täglich fortgesetzt.

Das Körpergewicht der Tiere hat im Laufe des Versuches folgende Veränderungen gezeigt (Mittelwerte):

Körpergewicht der Tiere	Körpergewicht der Tiere
Nr. 24—33, gleich nach	Nr. 34—38, gleich nach
der Behandl. mit Milchsäure und Tbk.-Baz. :	der Infektion mit Tbk.-Bazillen :
553,8 gr.	381,0 gr.
In der dritten Woche nach	In der dritten Woche nach
der Infekt. mit Tbk.-Baz. :	der Infekt. mit Tbk.-Baz. :
433,7 gr.	338,2 gr.

Die Zahlen deuten darauf hin, dass während der Durchschnitt des Körpergewichtes der mit Milchsäure behandelten und mit Tbk.-Bazillen eingepfunden Tiere in der dritten Woche eine Abnahme von 34,0 gr. zeigt, war diese Abnahme bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren nur 24,3 gr.

Die Zahl der weissen Blutkörperchen hat sich folgendermassen verändert (Mittelwerte):

Tiere Nr. 24—33 vor dem Versuch :	11.790.	Tiere Nr. 34—38 vor dem Versuch :	12.565
Nach der Behandlung mit Milchsäure und nach der Infektion mit Tbk.-Bazillen :		Nach der Infektion mit Tbk.-Bazillen :	
In der ersten Woche :	14.730	In der ersten Woche :	15.310
In der zweiten Woche :	13.790	In der zweiten Woche :	15.668
In der dritten Woche :	12.110	In der dritten Woche :	10.940

Wir sehen also, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen bei den mit Milchsäure und Tbk.-Bazillen behandelten Tieren in der ersten Woche um 3000 gestiegen, in der zweiten und dritten Woche um 1000—1000 gesunken ist, zum Schluss des Versuches aber doch höher war, als vor der Behandlung. Bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren sehen wir dagegen, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen in der ersten und zweiten Woche gestiegen, in der dritten aber derart gesunken ist, dass sie zuletzt um 2000 weniger war, wie zuvor. Die Zahl der roten Blutkörperchen stieg im allgemeinen langsam, sowohl bei den mit Milchsäure und Koch-Bazillen, wie bei den nur mit den letzteren behandelten Tieren.

Wir haben von den mit Milchsäure und Tuberkel-Bazillen behandelten Tieren Nr. 24 und 25 am 21. Tage nach der Impfung getötet, ebenso auch das nur mit Koch-Bazillen infizierte Tier Nr. 34. Bei den anderen Tieren haben wir das spontane Ableben abgewartet.

Folgende Tafel zeigt die Zeit des Ablebens der mit Milchsäure + Tbk.-Bazillen und der nur mit den letzteren eingepfunden Tiere. (Wir haben auf der Tafel auch die Angaben der vorigen Versuche zusammengefasst.)

Tafel Nr. I.

Mit Milchsäure + Tbk.-Bazillen behandelte Tiere			Nur mit Tbk.-Bazillen behandelte Tiere		
Bezeichnung des Tieres	Lebensdauer der einzelnen Tiere nach der Impfung.	Durchschnittswerte	Bezeichnung des Tieres	Lebensdauer der einzelnen Tiere nach der Impfung.	Durchschnittswerte
Versuch Nr. II. Tier Nr. 16.	58 Tage	94 Tage	Versuch Nr. II. Tier Nr. 17.	getötet	150 Tage
Versuch Nr. III. Tier Nr. 18.	98 "		Versuch Nr. III. Tier Nr. 20.	207 Tage	
Versuch Nr. III. Tier Nr. 19.	185 "		Versuch Nr. III. Tier Nr. 20.	207 "	
Versuch Nr. IV. Tier Nr. 21.	64 "		Versuch Nr. IV. Tier Nr. 23.	93 "	
Versuch Nr. IV. Tier Nr. 22.	67 "		Versuch Nr. IV. Tier Nr. 23.	93 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 26.	36 "	41 Tage			48 Tage
Versuch Nr. V. Tier Nr. 27.	68 "				
Versuch Nr. V. Tier Nr. 28.	27 "				
Versuch Nr. V. Tier Nr. 29.	43 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 35.	45 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 30.	32 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 36.	27 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 31.	33 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 37.	71 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 33.	42 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 38.	51 "	

Diese Tafel zeigt deutlich, dass die Milchsäurebehandlung ganz bestimmt den tödlichen Verlauf der tuberkulösen Infektion beschleunigt. Währendem in unseren Versuchsserien Nr. II., III. und IV. die mit Milchsäure behandelten Tiere im Durchschnitt um 56 Tage früher eingegangen sind, als die, die wir zur Gegenprobe eingestellt haben, betrug dieser Unterschied in

der Versuchsserie Nr. V. im ganzen nur 7 Tage. Es scheint, dass je längeren Ablauf die tuberkulöse Infektion gehabt hat, d. h., je weniger Tbk.-Bazillen in den Organismus eingedrungen sind, verhältnismässig umso mehr beschleunigte die Milchsäure den tödlichen Ablauf der Infektion.

Da in den, klinisch untersuchten pathologischen Exsudaten meistens so wenig Tuberkelbazillen sind, dass wir sie mit Hilfe des Mikroskopes kaum nachweisen können, wird die Milchsäurebehandlung in solchen Fällen gewiss gute Dienste leisten können.

Es ist möglich, dass der Unterschied der beiden Versuchsserienresultate auch damit zu erklären ist, dass wir die Versuchsreihen II., III. und IV. im Vorfrühling, die Serie des V. im Winter eingestellt haben. Auch ist es nicht ausgeschlossen, dass die verschiedene Fütterung der Tiere in dem Unterschied eine Rolle spielt.

Die nur mit Milchsäure geimpften Tiere Nr. 39—40 sind gesund geblieben.

In unserem Versuche Nr. VI. haben wir getrachtet, die Entwicklung der Tuberkulose bei den mit und ohne Milchsäure behandelten Tieren zu beobachten. Zu diesem Versuche haben wir in die Bauchhöhle von vier Meerschweinchen (Nr. 41—44) 3 Tage hintereinander je 1 ccm. 1%-ige Milchsäure injiziert. Dann haben wir so wohl diesen, wie den mit der Milchsäure nicht behandelten Tieren Nr. 45—48 je 3 mgr. Tuberkelbazillen eingespritzt. Am 15. Tage nach dieser Behandlung haben wir das mit Milchsäure behandelte Tier Nr. 41 und das mit Milchsäure nicht behandelte Tier Nr. 45 getötet. Tuberkulose war makroskopisch bei keinem zu finden. Am 21. Tage nach der Infektion waren in der Leber und in der Milz des Tieres Nr. 42 viele, hirsekorn-grosse Tuberkeln zu sehen; das Tier Nr. 46 zeigte nur in der Milz 2—3 kleine Tuberkeln. Das am 22 Tage verkommene, mit Milchsäure behandelte Tier Nr. 43 wies in seiner Leber und Milz sehr viel Tuberkeln auf, dagegen haben wir bei dem 5 Tage später verendeten Tiere Nr. 47 in der Leber viel, in der Milz nur wenig Tuberkeln gefunden. Endlich fanden wir bei der Sektion der am 36., bzw. am 39. Tage eingegangenen Tiere, dass das mit Milchsäure behandelte Tier Nr. 44 in der Lunge viel Tuberkeln, in der Leber und Milz eine hochgradige

Verkäsung zeigte. Jedoch bei dem mit Milchsäure nicht behandelten Tiere Nr. 48 in der Lunge nur einige, in der Leber und in der Milz aber viel Tuberkeln zu sehen waren.

Die makroskopischen Befunde der im Laufe der Versuchsserie Nr. II—VI. eingegangenen oder getöteten Tiere haben wir in der Tafel Nr. II. zusammengefasst. „+“ bedeutet, dass in dem genannten Organ nur einige (2—3), „++“ bedeutet, dass viele Tuberkeln vorhanden sind, „+++“ deutet auf eine Verkäsung hin.

Die Tafel beweist genau, dass die Tuberkulose der mit Milchsäure behandelten Tiere immer schwerer war, als die, der in derselben Zeit eingegangenen und mit Milchsäure nicht behandelten Tiere. An der Erkrankung waren in erster Linie die Leber und die Milz beteiligt, weniger die Lungen. Wir haben bei den mit Milchsäure behandelten Tieren in 83·33%, bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren jedoch nur in 50% Lungentuberkulose gefunden. Die Niere hat sich besonders resistent gezeigt, indem wir hier nur in einem einzigen Falle usw. bei einem mit Milchsäure behandeltem Tiere, Tuberkeln vorgefunden haben. Wir haben die Niere der in der V. Versuchsserie verendeten und getöteten Tiere systematisch histologisch verarbeitet, doch haben wir ausser dem vorhin genannten einzigen Fall auch mikroskopisch keine Tuberkulose vorgefunden. Löwensteins, Kortewegs und Löfflers Beobachtungen werden durch unsere Versuche nur bestätigt; sie haben nach der subkutanen Injektion der Tuberkelbazillen bei Meerschweinchen nur selten und unregelmässig Tuberkulose in der Niere gefunden. Die Niere kann nur dann regelmässig mit Tuberkulose infiziert werden, wenn die pathogenen Keime unmittelbar oder durch den Blutkreislauf in die Parenchyme der Niere gelangen. Pagel konnte mittels subkutaner Injektion bei Meerschweinchen Nierentuberkulose erst dann erzielen, wenn er das Tier vorher mit Goldpraeparaten (Sanckrisin und Tryphal) behandelt hat.

Eiterung haben wir während unserer Versuche kein einzigmal gefunden.

Um die resistenzvermindernde Wirkung, die die Milchsäure auf den tierischen Organismus ausübt, erklären zu können, haben wir den Einfluss der Milchsäure auf das retikuloen-

Tafel Nr. II.

Mit Milchsäure behandelte Tiere							Mit Milchsäure nicht behandelte Tiere						
Tuberkulose				Anmerkung			Tuberkulose				Anmerkung		
Nummer des Tieres	In wie viel Tagen nach der Infektion ist die Ver- endung erfolgt?	in der Lunge	in der Leber	in der Milz	in den Lymph- knoten	in der Niere	Nummer des Tieres	In wie viel Tagen nach der Infek- tion ist die Ver- endung erfolgt?	in der Lunge	in der Leber	in der Milz	in den Lymph- knoten	in der Niere
16	58	++	++	++	+++	—	17	58	—	—	+++	—	—
						Versuch Nr. II.							Versuch Nr. II.
18	98	++	++	++	+++	—							
						" Nr. III.							
19	185	++	+++	+++	—	—	20	207	++	+++	+++	—	—
						" Nr. III.							" Nr. III.
21	64	++	++	++	—	—							
						" Nr. IV.							
22	67	+++	+++	+++	—	—	23	93	+++	++	—	—	—
						" Nr. IV.							" Nr. IV.
24	21	+	++	++	—	—							
						" Nr. V.							
25	21	+	++	++	—	—	34	21	+	++	—	—	—
						" Nr. V.							" Nr. V.
28	27	+	++	+++	—	—	36	27	++	+++	—	—	—
						" Nr. V.							" Nr. V.
30	32	+	+++	+++	—	—							
						" Nr. V.							
31	33	++	+++	+++	+++	—							
						" Nr. V.							
26	36	+	+++	+++	+++	—							
						" Nr. V.							
33	42	++	+++	+++	—	—	35	45	+	+++	++	—	—
						" Nr. V.							" Nr. V.
29	43	+++	+++	+++	—	—	38	51	++	+++	+++	—	—
						" Nr. V.							" Nr. V.
27	68	++	+++	+++	—	+	37	71	+++	—	—	—	—
						" Nr. V.							" Nr. V.
41	15	—	—	—	—	—	46	15	—	—	—	—	—
						" Nr. VI.							" Nr. VI.
43	21	—	—	—	—	—	45	21	+	+	—	—	—
						" Nr. VI.							" Nr. VI.
42	22	—	—	—	—	—	48	27	—	++	—	—	—
						" Nr. VI.							" Nr. VI.
44	39	++	+++	+++	—	—	47	36	+	++	++	—	—
						" Nr. VI.							" Nr. VI.

dotheliale System untersucht. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Bisher haben wir in vier Serien 8 weisse Ratten, 3 bzw. 4 Tage lang mit 1% Milchsäure intraperitoneal behandelt. Dann haben wir nach der 3. bzw. 4-ten Injektion in die Bauchhöhle, bzw. subkutan 1 cm. 4% Trypanblaulösung ein bzw. zweimal gegeben. 4 Ratten haben wir zur Kontrolle, ohne Milchsäureinjektion nur mit Trypanblau behandelt. Bei der Kulmination der Verfärbung haben wir die Tiere getötet und ihre Leber und Milz histologisch bearbeitet. Es fiel schon bei der ersten Betrachtung auf, dass die Organe der mit Milchsäure nicht behandelten Tiere viel intensiver gefärbt waren, wie die der anderen. Das mikroskopische Bild ergab, dass die zu dem retikuloendothelialen System gehörigen Zellen der Leber, bei den mit Milchsäure behandelten Tieren das Trypanblau in viel kleinerem Masse aufgenommen haben, als die der Kontrolltiere. Wenn wir also annehmen können, dass das Trypanblau die Funktionstüchtigkeit des retikuloendothelialen Systems tatsächlich pünktlich aufweist, so dürfen wir behaupten, dass die Milchsäure die Tätigkeit dieses Systems schädigen mag, oder wenigstens auf die Leber eine derartige Wirkung auszuüben im Stande wäre. Es ist bekannt, dass die Leber in dem tierischen Organismus eine entgiftende Rolle spielt. Falls also die Milchsäure fähig ist, die Tätigkeit der Leber zu beeinflussen, ist es möglich dass sie auch deren entgiftende Arbeit beeinflusst. Die Tuberkelbazillen könnten also ihre Toxinwirkungen bei den mit Milchsäure behandelten Tieren auch nach solch einer Vorstellung viel schneller ausüben, als bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren.

Wir können die Resultate unserer Versuche in Folgenden zusammenfassen:

1. Die künstlich angewandte Milchsäure übt ihre lokale Wirkung auf den tierischen Organismus derart aus, dass — falls das Milchsäurepraeparat chemisch nicht ganz einwandfrei rein ist — an der Impfstelle eine oft hochgradige Hautnekrose zustande kommt.

2. In Bezug auf die allgemeine Einwirkung der Milchsäure haben wir gefunden, dass sie die Temperatur der Tiere und die Zahl ihrer roten Blutkörperchen nicht wesentlich beeinflusst. Die Zahl der weissen Blutkörperchen steigt. Das qua-

litative Blutbild unterliegt einer Veränderung, indem die $\%$ -elle Zahl der neutro- und eosinophilen Leukozyten wächst, die der Lymphozyten bedeutend fällt.

3. Die Milchsäure beeinflusst kurzgefasst folgendermassen die experimentelle Tuberkulose:

Die Fieberkurve der mit Milchsäure + Tuberkelbazillen behandelten Meerschweinchen stieg steiler und höher, ihr Körpergewicht sank bedeutender, als die der behufs Kontrolle nur mit Tuberkelbazillen eingepfunden Tiere. Das Verenden der zuerst bezeichneten Tiere fand früher statt und bei ihrer Sektion ergaben sich viel schwerere tuberkulöse Veränderungen, als bei den ausschliesslich nur mit Tuberkelbazillen behandelten Tieren.

4. Die Niere zeigte einen auffallenden Widerstand, indem unter 31 mit Tuberkelbazillen infizierten Tieren nur ein einziges, mit Milchsäure behandelte Tier die Tuberkulose dieses Organs aufwies.

5. Wir sahen im Laufe unserer Versuche kein einzigesmal Eiterung, welche durch Tuberkelbazillen hervorgerufen worden wäre. Daher müssen wir bestreiten, dass die Tuberkelbazillen fähig wären, Eiterung zu verursachen, bzw. dass sie fakultativ eitererregend wären.

6. Das Resultat unserer bisherigen vorläufigen Untersuchungen weist darauf hin, dass die Milchsäure die Funktion der Leber bzw. die des in dieser befindlichen Teiles des retikuloendothelialen Apparates zu schädigen im Stande ist. Falls diese Wirkung auch die entgiftende Arbeit der Leber betrifft, wäre vielleicht zu erklären, warum die pathogene Wirkung der Tuberkelbazillen bei den mit Milchsäure behandelten Tieren eine viel raschere und intensivere war, als bei denen, die nicht so vorbehandelt waren.

Es dient mir zur angenehmen Pflicht, meinem Institutskollegen, Herrn Franz von Gerley der die Anfertigung der qualitativen Blutbilder und die der histologischen Praeparate mit unermüdlichen Fleiss und sehr gewissenhaft vollbrachte, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

- E. v. Balogh*: Orvosképzés. Jg. XVII. Nr. 3. (Budapest, 1927.)
Bücker: Wiener klinische Wochenschrift. 1925. Nr. 43.
J. Freund: Zeitschrift für Hygiene. Bd. 97. Heft 3—4. 1923.
W. Janowszky: Zieglers Beiträge. Bd. XV. S. 128.
H. Much: Deutsche medizinische Wochenschrift. 1921. Nr. 21.
H. Much: Münchener medizinische Wochenschrift. 1912. Nr. 16.
H. Much: Münchener medizinische Wochenschrift. 1912. Nr. 13.
Pagel: Verhandlung d. D. Path. Gesellschaft. Tagung 21. S. 347.
Surányi und *Putnoky*: Orvosi Hetilap. 1925. Nr. 3. Centralblatt für Bakteriologie. Originale. Bd. 94. S. 401.
-