

Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

VERLAG:

GEORG THIEME-LEIPZIG

Antonstraße 15

Nummer 16

Donnerstag, den 21. April 1921

47. Jahrgang

Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie
und dem Georg Speyer-Hause in Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh.-Rat Kolle.)

Tuberkulose-Studien.¹⁾

IV. Ueber die Tierpathogenität der Gruppe der säurefesten Bakterien; Tierpassagen, Virulenzsteigerung und kulturelles Verhalten.

Von W. Kolle, H. Schloßberger und W. Pfannenstiel.

Im Laufe unserer Untersuchungen haben wir beim Studium der Tierpathogenität der sogenannten säurefesten Bakterien bei einer Anzahl von Stämmen biologische Veränderungen im Verlauf von Tierpassagen festgestellt, welche für die phylogenetischen Beziehungen der Angehörigen dieser Bakteriengruppe neue Gesichtspunkte liefern. Veranlaßt wurden diese Untersuchungen hauptsächlich durch die einander widersprechenden Angaben über die Beziehungen zwischen den verschiedenen Gruppen der säurefesten Bakterien, den echten Tuberkelbazillen einerseits und den sogenannten säurefesten Saprophyten andererseits. Während die früheren Autoren ihre Untersuchungen nur mit einzelnen Stämmen anstellten, stand uns für unsere Zwecke eine größere Anzahl verschiedenartiger saprophytischer und tierpathogener säurefester Stämme zur Verfügung, deren Verhalten beim längeren Verweilen im Warmblüter-, speziell im Meerschweinchenorganismus, vergleichend von uns geprüft wurde. Einmal suchten wir auf diese Weise die Tierpathogenität der saprophytischen Säurefesten und der Kaltblütertuberkelbazillen für Warmblüter, speziell für Meerschweinchen, bei verschiedener Infektionsweise sowie in größeren Passagereihen zu studieren, um so weitere Anhaltspunkte für die Beziehungen derselben zu den echten Tuberkelbazillen des Typus humanus und bovinus zu gewinnen. Weiterhin suchten wir aber auch nach etwaigen biologischen Veränderungen, welchen diese Stämme durch das länger dauernde Verweilen im Meerschweinchenkörper unterworfen sein könnten.

Unsere Versuche wurden mit folgenden säurefesten Bakterienstämmen ausgeführt:

1. S. 1. Stamm Rabinowitsch aus Butter
2. S. 3. Stamm Korn aus Butter
3. S. 4. Timotheebazillus Moeller
4. Tb. 10. Stamm Friedmann, sog. Schildkrötentuberkelbazillus
5. Tb. 12. homogener menschlicher Tuberkulose-Stamm Arloing²⁾
6. Tb. 13. Hühnertuberkulose
7. Tb. 15. Stamm Piorkowski³⁾ aus Schildkröten gezüchtet
8. Tb. 18. Froschtuberkulose, Stamm Küster.⁴⁾

Wir gingen in der Weise vor, daß wir größere abgewogene Mengen (20–80 mg) dieser Stämme, in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert, an Meerschweinchen, die zuvor durch Tuberkulininjektionen auf Tuberkulosefreiheit geprüft worden waren, intraperitoneal oder subkutan verimpften. Es kam dadurch fast regelmäßig zur lokalen Ausbildung von Knötchen. In einem Teil der Versuche wurde nun dieses bakterienhaltige Material, wie es z. B. K. Kaufmann⁵⁾ und insbesondere G. Schröder⁶⁾ getan haben, von Tier zu Tier weiter übertragen. Es wurden zu diesem Zwecke die erkrankten Partien des Gewebes, in denen säurefeste Bakterien nachgewiesen werden konnten, unter aseptischen Kautelen herausgenommen, in einer sterilen Reibschale mit physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und die derart erhaltene Emulsion an normale Versuchstiere subkutan oder intraperitoneal weiterverimpft. In einem anderen Teil der Versuche wurden die Bakterien nach jeder Meerschweinchenpassage wieder aus den Inguinal- oder Retrosternaldrüsen bzw. aus den Knötchen, die sich in inneren Organen des erkrankten Tieres fanden, herausgezüchtet; die so erhaltene Passagekultur wurde dann frischen Tieren injiziert.

Bei sämtlichen Passagereihen, die mit den oben aufgezählten 8 Kulturen angelegt worden waren, konnte nun in gleichmäßiger Weise eine Zunahme der Virulenz für Meerschweinchen festgestellt werden. Einhergehend mit einer stärkeren Vermehrung der Bakterien, war eine raschere Ausbildung und Ausbreitung der pathologischen Veränderungen zu beobachten. Während bei den ersten Impfungen mit großen Mengen Reinkultur sich meist nur lokale Veränderungen, so z. B. nach intraperitonealer Verimpfung Knoten im Netz ausbildeten, traten im Verlauf der Passagen immer mehr disseminierte Knötchen auch in den entfernteren Organen, namentlich in den Lungen, sowie allgemeine Drüsenschwellungen, die als Ausbruch einer allgemeinen Infektion zu betrachten waren, auf. Makroskopisch näherte sich der Befund bei den meist spontan gestorbenen Tieren mit Zunahme der Passagen immer mehr dem Bild, wie es nach Einverleibung von echten Tuberkelbazillen zu beobachten ist¹⁾. Während nach der Verimpfung selbst von großen Mengen der Ausgangskultur und auch in den ersten Passagereihen die pathologischen Veränderungen bei einem Teil der Tiere sich spontan zurückbildeten, nahmen in den späteren Passagen die Veränderungen in inneren Organen, an denen die Tiere regelmäßig der Infektion erlagen, bei gleicher Zeitdauer progredient zu. Nachfolgend ist das Muster eines derartigen Protokolls wieder gegeben:

Tierpassage mit S. 1. (Butterbazillus Rabinowitsch.)

1. Passage.²⁾

Meerschweinchen	175	80 mg	S. 1	subkutan	+ 54	(Tuberkelknötchen in Inguinaldrüsen, bohnen groß)
"	176	80	" S. 1	"	+ 75	(Tuberkelknötchen in Inguinaldrüsen, bohnen groß)
"	177	80	" S. 1	"	+ 10	(interkurrent)
"	178	80	" S. 1	"	+ 60	(wie Meerschweinchen 175)

2. Passage.

Meerschw. 651	Drüsenbrei v. Meerschw. 175	subkutan	+ 32	(Drüsen)
" 652	" " " "	175	"	+ 17 (interkurrent)
" 653	" " " "	175	"	+ 35 (starke Drüsenschwellung)
" 654	" " " "	175	"	+ 11 (interkurrent)

3. Passage.

Meerschw. 803	Drüsenbrei v. Meerschw. 653	subkutan	+ 25	(Milz, Drüsen)
" 804	" " " "	653	"	+ 16 (Drüsen)
" 805	" " " "	653	"	+ 24 (Milz, Drüsen)
" 806	" " " "	653	"	+ 37 (Drüsen, Milz, Leber, Lunge)

(Aus Drüse von Meerschweinchen 805 wurde Passagestamm S. 1a gezüchtet).

4. Passage.

Meerschw. 975	Organbrei v. Meerschw. 805	subkutan	+ 22	(Milz, Netz, Drüsen)
" 976	" " " "	805	"	+ 118 (Milz, Lunge, Drüsen)
" 977	" " " "	805	"	+ 101 (Bild d. allg. Miliartuberkulose)
" 978	" " " "	805	"	+ 15 (Drüsen, interkurrent)

5. Passage.

Meerschw. 193	Drüsenbrei v. Meerschw. 976	subkutan	+ 48	(Milz, Netz, Drüsen, Lunge)
" 134	" " " "	976	"	+ 46 (Milz, Netz, Drüsen, Lunge)
" 135	" " " "	976	"	+ 72 (Bild d. allg. Miliartuberkulose)
" 136	" " " "	976	"	+ 32 (Milz, Netz, Drüsen).

Die Züchtung der von Tier zu Tier in Passagereihen übertragenen säurefesten Infektionserreger aus den erkrankten Partien der verendeten Tiere gestattete eine Reihe bemerkenswerter Beobachtungen, die offenbar mit der Zunahme der Virulenz bzw. Anpassung dieser zum Teil saprophytischen Bakterien an den Meerschweinchenkörper in engstem Zusammenhange stehen. Bei dem Versuch, die injizierten Bakterien aus den Organen der längere Zeit nach der Infektion mit dem Ausgangsstamme gestorbenen Tiere wieder herauszuzüchten, blieben die besickten Kulturrohre (Eiernährboden) zunächst steril. Wir wären so beinahe zu der Annahme gekommen, daß die in den erkrankten Partien der eingegangenen Meerschweinchen vorhandenen säurefesten Bakterien bereits abgestorben wären. Es zeigte sich nun aber zu unserer Ueberraschung, daß in diesen bei 37° gehaltenen Röhren 2–3 Wochen nach der Verimpfung ein langsames, aber deutliches Wachstum zu beobachten war, das sich in nichts von dem Wachstum

¹⁾ Vgl. die Aufsätze I–III in Nr. 44, 50 u. 51 (1920). — ²⁾ Arloing et Courmont, Compt. rend. d. l'Acad. des Scienc. T. 126 1898 p. 1319. — ³⁾ Pharm. Ztg. 1919 Nr. 99 u. B. kl. W. 1921 Nr. 3 S. 64. — ⁴⁾ Zschr. f. Tbc. 8 1906 H. 3 u. 4. — ⁵⁾ Beitr. d. Klin. d. Tbc. 32 1914 S. 249. — ⁶⁾ D. m. W. 1919 Nr. 41 S. 1124.

¹⁾ Hinsichtlich der mikroskopischen Befunde sei auf die in Kürze in dieser Wochenschrift erscheinende Arbeit von Dr. Jaffé verwiesen. — ²⁾ + 20 bedeutet, tot nach 20 Tagen usw.; die in Klammern aufgeführten Organe zeigten bei der Sektion ausgesprochene pathologische Veränderungen mit positivem Bazillenbefund.

der auf denselben Nährböden gezüchteten echten Tuberkelbazillen unterschied. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde die ganze Frage einem systematischen Studium unterworfen, dessen Ergebnis ein anscheinend gesetzmäßiges Verhalten der Bakterien der säurefesten Gruppe erkennen ließ.

Sämtliche zur Injektion verwandten Ausgangskulturen (1—8) wuchsen auf den zur Züchtung benutzten Nährböden (gewöhnlicher Agar, Glycerinagar, Eiernährboden) innerhalb von 2—4 Tagen als üppiger Rasen. Das Gleiche gilt auch für die Kulturen, die innerhalb der ersten 14 Tage aus den mit diesen Reinkulturen injizierten Tieren isoliert wurden. Spritzt man z. B. einer Anzahl Meerschweinchen größere Mengen derartiger Bazillen in die Peritonealhöhle und tötet jeden zweiten Tag eines dieser Tiere, so kann man die eingespritzten Bakterien ohne große Schwierigkeit wieder herauszüchten, sie zeigen das gleiche schnelle saprophytenartige Wachstum, das die Ausgangskultur aufweist. Von der dritten bis vierten Woche ab aber beginnt sich hier eine Aenderung zu vollziehen. Die Kulturen von infizierten Tieren, die nach dieser Zeit getötet werden oder spontan sterben, verhalten sich im Gegensatz zu den Ausgangsstämmen ganz wie echte Tuberkelbazillenkulturen. Sie brauchen, auf künstliche Nährböden verimpft, ca. 3—5 Wochen zu ihrer Entwicklung, überziehen den Nährboden nicht mehr diffus, sondern bilden kleine, erst einige Wochen nach der Beimpfung dem Auge sichtbare Bröckelchen, die sich in nichts von den Kulturen der echten Tuberkelbazillen des Typus humanus oder bovinus unterscheiden. Es wurden im ganzen auf diese Weise aus nicht weniger als 26 Tieren 26 Passagestämme der oben erwähnten 8 Ausgangskulturen, und zwar aus der 1.—5. Passage, gezüchtet.

Die an Meerschweinchen sowie an Mäusen mit diesen Passage-Reinkulturen ausgeführten Virulenzprüfungen ergaben nun in Bestätigung der oben mitgeteilten Versuche von Passagereihen mit direkter Uebertragung der zerriebenen Infektionsmassen eine ausgesprochene Virulenzzunahme. Die pathologischen Veränderungen, die bei den mit den Passagestämmen infizierten Tieren zu beobachten sind, zeigen durchaus ein Bild ähnlich dem einer echten disseminierten Tuberkulose mit Knötchenbildung und zentralen Verkäsungsherden. Ueber die Ergebnisse der Virulenzprüfung dieser Passagekulturen am Meerschweinchenauge werden Igersheimer und Schloßberger in der nächsten Mitteilung berichten.

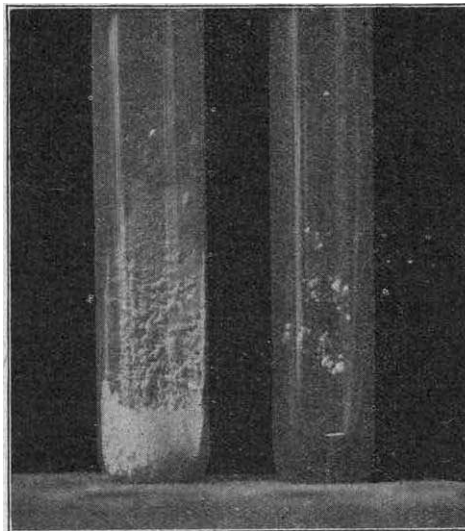
Insbesondere gelang es uns, auf diese Weise die Versuche von G. Schröder (l. c.) mit Friedmannschen Schildkrötentuberkelbazillen zu bestätigen und zu erweitern. Wir konnten nämlich im ganzen nicht weniger als 10 derart umgewandelter Passagestämme der Friedmannschen Kultur aus Meerschweinchen, die mit dem Ausgangsstamm oder mit Passagevirus geimpft worden waren, herauszüchten und damit den Beweis liefern, daß diese Bakterien ebenso wie die saprophytischen Stämme durch längeres Verweilen im Warmblüterorganismus tatsächlich eine Aenderung ihrer biologischen, insbesondere ihrer kulturellen Eigenschaften, die auf eine Anpassung an den Warmblüterorganismus hinweist und die mit einer deutlichen Virulenzzunahme verbunden ist, erfahren können. Das Gleiche gilt auch für den Schildkrötentuberkelbazillenstamm von Piorkowski (l. c.) und für den in geringen Dosen für Meerschweinchen ganz apathogenen sogenannten homogenen Stamm von Arloing und Courmont (l. c.), deren Virulenz durch eine oder mehrere Meerschweinchenpassagen ganz erheblich gesteigert wird. Damit sind aber die Einwände Friedmanns, welche dieser in seiner Erwiderung¹⁾ auf unsere beiden vorangehenden Mitteilungen erhoben hat, hinfällig; vielmehr hat es sich tatsächlich gezeigt, daß der „wundersam mitigierte“ humane Stamm, wie Friedmann selbst seinen „Schildkrötentuberkelbazillus“ bezeichnet, derart die Eigenschaften einer echten humanen Tuberkulosekultur annehmen kann.

Da es sich hier um Passagereihen mit verschiedenen Stämmen handelt, bei denen immer wieder das gleiche Verhalten festgestellt werden konnte, so ist die Wahrscheinlichkeit vorhanden, daß eine biologische Gesetzmäßigkeit vorliegt. Dies wird sich durch weitere Untersuchungen mit den gleichen und noch anderen Stämmen feststellen lassen. Nach den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen, die Dr. Jaffé anstellte und über die er hier später berichten wird, dürfte es als ausgeschlossen zu betrachten sein, daß hier etwa Uebertragung von Stallseuche die Ursache der Virulenzzunahme bzw. der schnellen Ausbildung der pathologischen Veränderungen bildet.

A priori konnte man natürlich die Möglichkeit nicht ausschalten, daß es sich hier in Anbetracht der gleichzeitig erfolgten Virulenzsteigerung um eine spontane Mischinfektion mit echter Tuberkulose handelt. Jeder Forscher, der viel mit Tuberkulose gearbeitet hat,

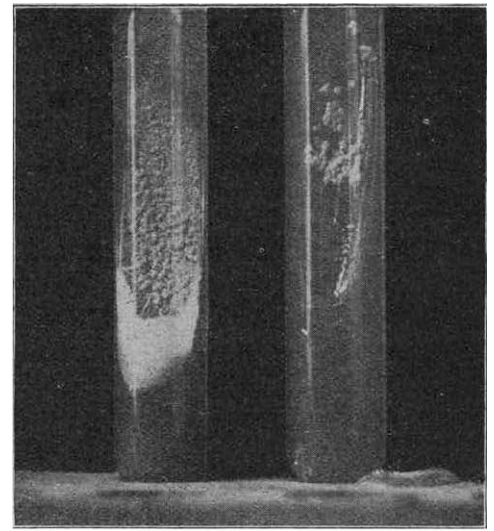
weiß aber, wie relativ selten eine spontane Meerschweinchentuberkulose ist. Demgegenüber haben wir es bei unseren Untersuchungsergebnissen nicht mit gelegentlich, sondern mit regelmäßig auftretenden Prozessen zu tun, die an und für sich wohl schon eine Zufälligkeit ausschließen. Ferner war der Verlauf der experimentellen Erkrankungen nach Einverleibungen der säurefesten Ausgangsstämme oder der Passagekulturen in weitgehendem Maße von der Art der Impfung abhängig. So bot z. B. ein Meerschweinchen, dem die säurefesten Bakterien subkutan injiziert wurden, ein ganz anderes Bild dar als ein Tier, bei dem die Applikation intraperitoneal erfolgte. Insbesondere haben auch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen eine Verschiedenheit der mit den Passagekulturen der einzelnen Ausgangsstämme erzielten pathologischen Befunde ergeben, was auch unbedingt gegen die Möglichkeit einer spontanen Mischinfektion mit echter

Fig. 1



Stamm S.1. Ausgangsstamm und nach dreimaliger Meerschweinchenpassage.

Fig. 2.



Stamm S.4. Ausgangsstamm und nach dreimaliger Meerschweinchenpassage.

Tuberkulose spricht. Endlich weisen die eindeutigen Resultate aller unserer zahlreichen Versuchsreihen darauf hin, daß es sich bei den Veränderungen der säurefesten Bakterien durch Meerschweinchenpassage nicht um eine Zufälligkeit, sondern um eine biologische Gesetzmäßigkeit handelt.

Bei einzelnen Kulturen, bei denen eine Herauszüchtung der Bakterien aus hintereinander folgenden Passagereihen gelang, läßt sich zudem die mit der Steigerung der Virulenz einhergehende biologische Umwandlung, besonders hinsichtlich des Wachstums, deutlich verfolgen. So wächst z. B. die Ausgangskultur unseres Hühnertuberkulosestamms Tb. 13 schon innerhalb von wenigen Tagen in einem schleimigen, die ganze Agaroberfläche bedeckenden Ueberzug; dagegen zeigen die Passagestämme, je mehr sie sich dem Typus der Säugetiertuberkulose nähern, eine wesentlich langsamere Entwicklung. Nach der 3. bis 4. Meerschweinchenpassage ist hier der Uebergang von diffusum, schleimigem Wachstum zur Bildung von bröckeligen Massen, wie es die echten Tuberkelbazillen des Typus humanus aufweisen, vollzogen. Die Figuren 1 und 2 zeigen derartige Beispiele. In Figur 1 ist eine Kultur des Rabinowitschischen Butterbazillus (S. 1), in Figur 2 der Moellersche Timothee-Bazillus (S. 4), je vor der Verimpfung an Meerschweinchen sowie nach dreimaliger Meerschweinchenpassage abgebildet.

Mit dieser gesteigerten Virulenz und diesem veränderten und verlangsamten Wachstum ist aber auch gleichzeitig eine Veränderung des Wachstumsoptimums verbunden. Während die saprophytischen Ausgangskulturen, wie bereits von Schloßberger und Pfannenstiel²⁾ gezeigt wurde, sowohl bei Zimmertemperatur als auch noch bei 50—55°, zum Teil sogar bei 58° üppig gedeihen, zeigen die entsprechenden Passagekulturen dasselbe Wachstumsoptimum wie echte Tuberkelbazillen des Typus humanus, d. h. eine Vermehrung der Bakterien findet nur bei etwa 37—40° statt. Besonders auffallend ist in dieser Beziehung das Verhalten des Froschtuberkulosestammes Tb. 18, dessen Wachstumsoptimum ursprünglich bei etwa 22° gelegen ist, der aber durch wiederholte Meerschweinchenpassagen vollkommen die kulturellen Eigenschaften eines Warmblüter-Tuberkelbazillenstammes angenommen hat und nun ebenfalls nur bei 37—40° gedeiht. Hand in Hand mit diesen Veränderungen war auch eine Steigerung der Säurefestigkeit festzustellen; über die Einzelheiten dieser Untersuchung wird in einer späteren Mitteilung ausführlich berichtet werden.

Da es sich hier um Passagereihen mit verschiedenen die auch schon von anderer Seite angenommenen nahen verwandtschaftlichen Beziehungen sämtlicher zur säurefesten Gruppe gehörenden Bakterien, einschließlich der echten virulenten Tuberkelbazillen; es sei in dieser Hinsicht vor allem auf die Untersuchungen von

¹⁾ D. m. W. 1921 Nr. 5.

²⁾ H. Schloßberger und Pfannenstiel, D. m. W. 1920 Nr. 44.

L. Lubarsch¹⁾ und seinen Schülern, von Orth und Rabinowitsch²⁾, von G. Mayer³⁾ usw. hingewiesen. Lubarsch konnte durch seine Untersuchungen, bei denen er säurefeste Bakterien, z. B. Timotheebazillen, ferner Moellersche Mistbazillen oder den Grasbazillus 2 oder den Rabinowitsch-Butterbazillus in die Niere oder die Arterien von Kaninchen einbrachte, Veränderungen namentlich in den Nieren erzielen, die bei histologischer und mikroparasitologischer Untersuchung von echten Tuberkeln nicht unterschieden werden konnten. Wie die unter seiner Leitung von O. Schulze⁴⁾ angestellten Untersuchungen mit saprophytischen Säurefesten ergeben haben, konnten in diesen Timotheepilztuberkeln auch dieselben Kolben- und Strahlenformen, wie sie z. B. nach intrazerebraler Verimpfung von menschlichen und bovinen Tuberkelbazillen im Gehirn von Kaninchen ziemlich regelmäßig auftreten, nachgewiesen werden. Auch die Untersuchungen von G. Mayer (l. c.), der die verschiedenartigsten tuberkuloseähnlichen Saprophyten (Timothee- und Mistbazillen, Petri-Rabinowitsch-Rubnersche Butterbazillen, Fisch- und Hühnertuberkelbazillen) Meerschweinchen und Kaninchen mit Butter und Milch zusammen injizierte, haben hinsichtlich der Timotheebazillen ergeben, daß unter der Wirkung dieser saprophytischen Bakterien echte riesenzellenhaltige, im Zentrum verkäste Tuberkel im Gewebe gebildet werden.

Die von uns gefundenen Veränderungen der Bakterien der Gruppe der säurefesten Stäbchen sind zweifellos überraschend. Es wäre aber verfehlt und verfrüht, aus den Veränderungen des Wachstums der Kulturen und aus der Virulenzsteigerung, die bei den aus Passagereiherhaltenen Stämmen beobachtet wurden, vorläufig zu weitgehende Schlüsse, etwa für die Differenzierung der Gruppe der säurefesten Bakterien oder hinsichtlich der Pathogenese der Tuberkulose oder der praktischen Verwertung der Ergebnisse für Immunisierungszwecke zu ziehen. So wichtig unsere Befunde für den phylogenetischen Zusammenhang der Bakterien dieser Gruppe, namentlich der sog. saprophytischen und tierpathogenen Säurefesten und der echten Tuberkelbazillen des Typus humanus und bovinus erscheinen, so wenig darf aus den Beobachtungen von adaptiver Virulenzsteigerung und biologischer Aenderung der säurefesten Saprophyten an der Grundtatsache, die Robert Koch fand, geändert werden, nämlich, daß die virulenten, bei Mensch und Rind als Erreger spontaner Tuberkulose vorkommenden Tuberkelbazillen die Quelle neuer Infektion des Menschen und der Boviden werden. Die Anpassungserscheinungen sprechen vielmehr dafür, daß die Tuberkelbazillen des Typus bovinus und humanus, d. h. die von Rind zu Rind bzw. von Mensch zu Mensch unter natürlichen Verhältnissen übertragenen Bazillen in erster Linie für die beiden Spezies pathogen und Ursache progredienter Infektionen der betreffenden Arten sind. Die von uns gefundene, mit typischen biologischen Veränderungen einhergehende Anpassung und Virulenzzunahme experimentell in großen Mengen injizierter saprophytischer Keime ist andererseits ein neuer Hinweis, daß z. B. Rindertuberkelbazillen sich wohl auch an den Menschenkörper, sobald sie eingedrungen sind, anpassen, und in ihm eine Steigerung der Pathogenität für den Menschen, die auch zu fortschreitenden tuberkulösen Prozessen führt, erfahren können.

Die wenig tierpathogenen säurefesten aus Milch, Butter usw. isolierten Bakterien dürften trotz der phylogenetischen Beziehungen unter natürlichen Verhältnissen als Erreger von tuberkulösen oder tuberkuloseähnlichen Prozessen bei Warmblütern kaum, die saprophytischen überhaupt nicht in Frage kommen. Die Tierpathogenität, die eine Abgrenzung der echten virulenten Warmblütertuberkelbazillen, wie sie tuberkulöse Menschen und Tiere liefern, von den übrigen säurefesten ermöglicht, ist bei den nicht experimentell in ihrer Virulenz gesteigerten Kulturen solcher säurefesten Stämme zu gering.

Durch eingehende Untersuchungen der auf diese Weise adaptiv veränderten säurefesten Bakterien in serologischer Hinsicht, bezüglich Bildung von Tuberkulinen, sowie in bezug auf ihr Verhalten bei Superinfektion usw. haben wir versucht, eine weitere Klärung des ganzen Problems herbeizuführen. Es soll darüber in späteren Mitteilungen an dieser Stelle berichtet werden.