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 51

Donnerstag, den 16. Dezember 1920

46. Jahrgang

Aus dem Georg Speyer-Hause in Frankfurt a/M.
(Direktor: Geh.-Rat Kolle.)

Tuberkulose-Studien.

III. Ueber die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchen-tuberkulose durch die Friedmannschen „Schildkrötentuberkelbazillen“.

Von W. Kolle und H. Schloßberger.

Die Frage der therapeutischen Beeinflussbarkeit der tuberkulösen Erkrankungen des Menschen durch Injektionen von lebenden Kaltblütertuberkelbazillen ist nach längerer Pause während der letzten Jahre in Deutschland nicht nur in Fachkreisen, sondern vor allem leider auch in der Tagespresse eingehend erörtert worden. Hauptsächlich hat dazu die vielversprechende Behauptung F. F. Friedmanns¹⁾ beigetragen, der seine „Schildkrötentuberkelbazillen“ als das Heilmittel der menschlichen Tuberkuloseerkrankung hinstellte. Friedmann ging bei seinen therapeutischen Versuchen bekanntlich von der Voraussetzung aus, daß es beim Menschen durch die Injektion echter, lebender, von allen Zusätzen verschonter Tuberkelbazillen „von natürlicher vollständiger Avirulenz und Atoxizität“ gelingen müsse, die Bildung spezifischer, auch auf virulente Tuberkelbazillen eingestellter Antikörper zu bewirken. Er verfolgte also, worauf schon von anderer Seite, neuerdings von F. Klopstock²⁾ hingewiesen wurde, ein Prinzip, das bereits seit langer Zeit bei den verschiedensten Infektionskrankheiten experimentell und praktisch in Angriff genommen, das speziell bei der Tuberkulose durch E. v. Behring (Bovovakzination) sowie durch R. Koch, Schutz, Neufeld und Mießner (Tauruman), ferner durch P. v. Baumgarten bei Rindern, später durch Moeller u. a. beim Menschen in Anwendung gebracht und empfohlen worden ist. Es ist dies das Prinzip der Schutzwirkung (bzw. der Heilung) durch Verimpfung lebender, für die betreffende Tierart abgeschwächter Krankheitserreger, wie es zuerst von Jenner bei der Pockenimpfung, von Pasteur bei der Immunisierung gegen Tollwut und Milzbrand benutzt worden ist. Die Grundlage für derartige Immunisierungsversuche bei Tuberkulose bildete das von R. Koch zuerst bei Tierversuchen beobachtete, später insbesondere von P. H. Römer eingehend bearbeitete Phänomen, daß ein lokal bleibender tuberkulöser Herd dem Organismus einen relativen Schutz gegen eine Superinfektion mit vollvirulenten Tuberkelbazillen verleiht. Die Ergebnisse bei Tuberkulose waren jedoch nicht befriedigend, sodaß die verschiedenen Verfahren, welche für die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose angegeben wurden, heute so gut wie aufgegeben sind. Insbesondere zeigte sich, daß der immunisatorisch erreichbare Schutz nur so lange besteht, als der, wenn auch noch so geringe, durch lebende Tuberkelbazillen bedingte aktive, d. h. lebende und sich vermehrende, Tuberkelbazillen enthaltende Herd im Organismus vorhanden ist. Mit andern Worten: Die mit Tauruman oder Bovovakzin geimpften Tiere sind nur so lange immun bzw. resistent, wie die durch diese Mittel gesetzte tuberkulöse Infektion besteht.

Trotz dieser in praktischer Hinsicht wenig erfolgreichen Immunisierungsergebnisse glaubte nun Friedmann in verschiedenen Kulturen säurefester Bakterien, die er aus spontan an Tuberkulose erkrankten und verendeten Schildkröten rein gezüchtet hatte, Stämme zu besitzen, die infolge ihrer von Friedmann angenommenen nahen Verwandtschaft zu dem Tuberkelbazillus des Typus humanus und ihrer fehlenden Virulenz für den Warmblüter sich zur aktiven Immunisierung des gesunden und für die therapeutische Verwendung beim tuberkulösen Menschen besonders eignen sollen. Irgendein neuer Gesichtspunkt liegt also dem Friedmannschen Verfahren nicht zugrunde.

Dafür, daß der Friedmannsche Schildkrötentuberkelbazillus beim Menschen eine besonders intensive Antikörperbildung veranlassen soll, fehlen vorläufig überzeugende Beweise. Denn aus dem in der medizinischen Literatur bis heute veröffentlichten Erfahrungsmaterial lassen sich eindeutige Schlüsse für den therapeutischen Wert des Friedmannschen Mittels nicht ziehen. Einerseits haben zahlreiche Kli-

niker, darunter erfahrene Heilstättenärzte, keine sichere therapeutische Wirkung des Friedmannschen Mittels beim tuberkulösen Menschen feststellen können; in verschiedenen Fällen ist sogar über eine wesentliche Verschlimmerung des tuberkulösen Leidens infolge der Injektion der Friedmannschen Bazillen berichtet worden (Westenhoeffer³⁾, L. Brauer⁴⁾, Gangele und Schüller⁵⁾, M. Krawski⁶⁾, P. Wichmann⁷⁾, E. Meinicke⁸⁾, C. W. Bischoff und K. I. Schmitz⁹⁾, W. Fromme¹⁰⁾, R. Drachter¹¹⁾, E. Kahn und O. Seemann¹²⁾, J. F. Anderson und A. M. Stimson¹³⁾, O. Roepke¹⁴⁾, L. u. O. Bossert¹⁵⁾, F. Klemperer¹⁶⁾ u. a.). Andererseits sind selbst die von den Anhängern Friedmanns mitgeteilten günstigen Befunde für die Wirksamkeit oder gar für die Spezifität des Mittels nicht beweisend. Denn es ist eine Tatsache, daß zahlreiche tuberkulöse Erkrankungen, besonders die von Friedmann für sein Behandlungsverfahren ausgewählten leichten Lungentuberkuloseformen und Erkrankungen der Knochen und Gelenke, unter günstigen äußeren Verhältnissen, namentlich bei guter Ernährung und Heilstättenbehandlung, ohne medikamentöse Behandlung heilen oder vorübergehende Besserung erfahren können. Wenn man die vorliegenden klinischen Resultate überblickt, kann man jedenfalls mit F. Klemperer und Arthur Meyer¹⁶⁾ behaupten, daß die Heilresultate bei den mittelschweren und schwereren Tuberkuloseerkrankungen des Menschen bei Anwendung des Friedmannschen Mittels nicht so günstig sind, um von einem neuen wertvollen Heilmittel oder Heilverfahren der Tuberkulose sprechen zu können. Ebensowenig konnte bis jetzt der Beweis dafür erbracht werden, daß durch prophylaktische Anwendung der Friedmannschen „Schildkrötentuberkelbazillen“ die tuberkulöse Infektion des Menschen verhindert werden kann.

Es bedarf keines Beweises, daß der Heilwert eines für die menschliche Therapie bestimmten Mittels letzten Endes nur durch die Erfahrung beim kranken Menschen beurteilt werden kann. Als Grundlage und als Wegweiser für die Anwendung von neuen, besonders von differenten Mitteln bei Menschen dürfte aber stets der Tierversuch seinen Wert besitzen. Friedmann berichtet nun zwar über eine Reihe von Versuchen mit seinen Schildkrötentuberkelbazillen an den verschiedensten Tierarten und glaubt dadurch die Unschädlichkeit seines Mittels einerseits, die Bildung spezifischer Antikörper andererseits nachgewiesen zu haben.

Friedmanns experimentelle Resultate sind jedoch keineswegs unwidersprochen geblieben. Insbesondere ist eine Bestätigung der günstigen, prophylaktischen und therapeutischen Wirkungen der „Schildkrötentuberkelbazillen“, über die Friedmann auf Grund seiner Versuche an Meerschweinchen¹⁷⁾ und Rindern¹⁸⁾ berichtet, den zahlreichen Nachuntersuchungen nicht geglückt. Vor allem haben Libbertz und Ruppel¹⁹⁾, J. Orth und L. Rabinowitsch²⁰⁾, E. Klebs²¹⁾, M. Wolff²²⁾, E. Baumann²³⁾, J. F. Anderson und A. M. Stimson (l. c.), G. Schröder²⁴⁾, sowie H. Selzer²⁵⁾ durch Vorbehandeln von Meerschweinchen, Kaninchen, Rindern und Affen keine Immunität gegen eine nachfolgende Tuberkulose-Infektion erzielen können, im Gegenteil ist sogar vielfach ein beschleunigter Verlauf der tuberkulösen Erkrankung bei den vorbehandelten Tieren im Vergleich mit den nicht „immunisierten“ Kontrollen beobachtet worden.

Für die mitzuteilenden Schutz- und Heilversuche, die wir mit dem Friedmannschen Stamm anstellten, benützten wir

¹⁾ B. kl. W. 1913 Nr. 27. — ²⁾ D. m. W. 1914 Nr. 17 S. 833. — ³⁾ D. m. W. 1914 Nr. 17 S. 836. — ⁴⁾ B. kl. W. 1914 Nr. 22 u. 23. — ⁵⁾ B. kl. W. 1914 Nr. 22. — ⁶⁾ D. m. W. 1914 Nr. 27 S. 1372. — ⁷⁾ M. Kl. 1914 Nr. 27 S. 1135. — ⁸⁾ M. Kl. 1914 Nr. 27 S. 1136. — ⁹⁾ D. m. W. 1914 Nr. 28 S. 1422. — ¹⁰⁾ D. m. W. 1914 Nr. 28 S. 1420. — ¹¹⁾ The Friedmann-Treatment for Tuberculosis; a report of the Board appointed for its investigation. Public Health Service, Hygienic Laboratory Bulletin 1914 No. 99. — ¹²⁾ D. m. W. 1919 Nr. 45 S. 1244. — ¹³⁾ D. m. W. 1920 Nr. 2. — ¹⁴⁾ M. m. W. 1920 Nr. 44 S. 1277; B. kl. W. 1920 Nr. 45 u. 46. — ¹⁵⁾ Verh. Berl. m. Ges. Nov. 1920. — ¹⁶⁾ D. m. W. 1903 Nr. 50 S. 955; Ther. Mh. 1904 S. 123; D. m. W. 1904 Nr. 12 S. 431. — ¹⁷⁾ D. m. W. 1904 Nr. 46 S. 1673 u. 1905 Nr. 5 S. 184. — ¹⁸⁾ D. m. W. 1904 Nr. 49 u. 1905 Nr. 4 u. 5. — ¹⁹⁾ Virch. Arch. 1907 Beiheft S. 1. — ²⁰⁾ Virch. Arch. 1907 Beiheft S. 134 u. 194 1908 Beiheft S. 368. — ²¹⁾ B. kl. W. 1913 Nr. 25 S. 1178 u. 1914 Nr. 32 S. 1496. — ²²⁾ D. m. W. 1914 Nr. 24 S. 1216. — ²³⁾ D. m. W. 1919 Nr. 41 S. 1124. — ²⁴⁾ D. m. W. 1920 Nr. 24 S. 650.

¹⁾ B. kl. W. 1920 Nr. 30 S. 701. — ²⁾ D. m. W. 1919 Nr. 46 u. 1920 Nr. 1, 10 u. 28.

fast ausschließlich Meerschweinchen. Nur bei einigen wenigen orientierenden Schutzversuchen kamen Kaninchen und Mäuse zur Anwendung. Zur Infektion der Kaninchen bedienten wir uns einer schwach virulenten alten Laboratoriumskultur des Typus bovinus (Tb. 8), für die Mäuse eines allerdings ziemlich virulenten Geflügel-tuberkulosestammes (Tb. 13). Für die Infektion der Meerschweinchen wählten wir 2 seit Jahren im Institut fortgezüchtete Stämme des Typus humanus, Tb. 7 und Tb. 9, aus, die, wenn keine Seuche dazu kam, bei subkutaner Verabreichung von $\frac{1}{2}$ mg Kultur Meerschweinchen meist erst nach mehr als einem Jahr toteten. Bei einzelnen Tieren kam es sogar zur spontanen vollständigen Ausheilung des tuberkulösen Prozesses; die Meerschweinchenpathogenität der beiden Stämme war also sehr gering.

Man wird Friedmann¹⁾ zweifellos recht geben müssen, wenn er unter Hinweis auf die Unterschiede zwischen der künstlichen Impftuberkulose des Meerschweinchen und der spontanen menschlichen Tuberkulose solche negativ verlaufenen prophylaktischen und therapeutischen Meerschweinchenversuche, bei denen massive Dosen vollvirulenter Tuberkelbazillen zur Nachinfektion bzw. Prüfung auf Immunität benutzt wurden, als nicht beweisend abgelehnt. Man wird aber, was Friedmann auch selbst zugibt, von einem Mittel, das so starke Schutz- und Heilwirkungen beim Menschen besitzen soll, wie der Friedmannsche „Schildkröten-tuberkelbazillenstamm“, unbedingt verlangen müssen, daß es bei geeigneten Versuchsbedingungen, vor allem bei Verwendung kleiner Infektionsdosen, wie dies von uns geschehen ist, und einem daraus resultierenden chronischen Verlauf der Tuberkulose, auch im Meerschweinchenversuch wenigstens eine relative und deutlich mit Sicherheit eintretende Wirksamkeit entfaltet. Wir infizierten daher, um von vorneherein jedem Einwand hinsichtlich des Infektionsmodus und der Infektionsdosis zu begegnen, trotz der geringen Meerschweinchenpathogenität der beiden humanen Stämme, die Meerschweinchen nur bei einem kleinen Teil der Versuche subkutan; bei den meisten Reihen wählten wir dagegen entweder die Infektion durch Inhalation mittels des Martinischen Apparates oder die Einreibung der infizierenden Bakterien auf die rasierte Bauchhaut der Meerschweinchen. Bei beiden Infektionsarten wurde die Dosierung möglichst so bemessen, daß eine ganz langsam verlaufende Tuberkulose entstand und selbst ein Teil der unbehandelten Kontrollen bis zu einem Jahr und länger am Leben blieb; wenn den Friedmannschen Schildkrötenbazillen irgendwelche immunisierende oder heilende Wirkung innewohnte, mußte sie bei dieser Versuchsordnung unter allen Umständen zum Ausdruck kommen.

Von den 210 zu Schutz- und Heilversuchen mit den Friedmannschen Bazillen verwendeten Meerschweinchen gingen während der sich über 16 Monate erstreckenden Versuche leider 129 Tiere interkurrent an Stallseuche zugrunde. Diese Komplikation betraf aber gleichermaßen die mit den Schildkrötenbazillen behandelten Versuchstiere wie die außer den 210 Tieren infizierten, aber mehr als 100 nicht behandelten Kontrollen. Das Sektionsmaterial wurde Herrn Privatdozent Dr. R. Jaffé übergeben, der in einer späteren Mitteilung über die histologischen Befunde berichten wird.

Bei den Schutzversuchen, für die, abgesehen von den Kontrollen, 84 Meerschweinchen zur Verwendung kamen, wurden die Dauer und die Art der Vorbehandlung sowie die Menge der den Tieren zu injizierenden Schildkrötenbazillen und das Zeitintervall zwischen Vorbehandlung und Infektion vielfach variiert. In manchen Versuchen bedienten wir uns einer einmaligen prophylaktischen subkutanen Injektion von 5, 10, 20 bzw. 50 mg Schildkrötenbazillen; in anderen Reihen wurden die Tiere 2—5mal in Abständen von 8—14 Tagen mit je 10 bzw. 50 mg, in einem Versuch 2mal in Abständen von 2 Monaten mit je 10 mg Schildkrötenbazillen vorbehandelt. Bei einem Versuch setzten wir die multiplen Injektionen von 1—2 mg Friedmann-Bazillen, die subkutan in Intervallen von 14 Tagen erfolgten, auch nach der Infektion fort (Kombination von prophylaktischer und therapeutischer Impfung); diese Tiere erhielten derart 3 prophylaktische und 10 therapeutische Einspritzungen subkutan. Bei den prophylaktischen Versuchen mit einmaliger Injektion von Friedmannschen Bazillen geschah die nachfolgende Infektion mit virulenten Bazillen nach 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen; bei den Tieren, die multiple Injektionen des Friedmann-Stammes erhalten hatten, wurde die Infektion 2 Wochen bis 4 Monate nach der letzten Schildkrötenbazillen-Einspritzung vorgenommen.

Die Versuchsordnung bei den an 126 Meerschweinchen angestellten Heilversuchen wurde in ähnlicher Weise weitgehend gewechselt; zum Teil kamen einmalige, zum Teil mehrfache Injektionen Friedmannscher Bazillen verschieden lange Zeit nach Infektion zur Anwendung. Die mit multiplen Injektionen behandelten Tiere erhielten kleinere Mengen ($\frac{1}{2}$ bis 2 mg) in Abständen von 8—14 Tagen 5—10mal subkutan; die Behandlung begann sehr frühzeitig, meist schon 3—6 Wochen nach der Infektion. Für die einmalige therapeutische Anwendung wurden teils kleinere ($\frac{1}{2}$ bis 2 mg), teils größere Dosen (10—40 mg) Friedmann-Bazillen gewählt, die 3—6 Wochen nach der Infektion den Tieren subkutan injiziert wurden. Irgendwelche an Tuberkulose-erinnernde Reaktionen wurden selbst bei der Verwendung größerer Mengen des Friedmannschen Stammes nicht beobachtet.

Infektionskontrollen wurden bei allen Reihen selbstverständlich in ausgiebiger Anzahl angelegt.

Das Ergebnis aller dieser Versuche war in Uebereinstimmung mit den Befunden der oben erwähnten Autoren absolut negativ. Weder gelang es, Meerschweinchen, Kaninchen oder Mäuse mit dem aus Friedmanns Mittel gezüchteten Stamm gegen die nachfolgende Infektion mit sehr schwach virulenten Tuberkelbazillen zu schützen, noch war es bei infizierten Meerschweinchen möglich, durch Einspritzungen von Schildkrötenbazillen den sehr chronischen Krankheitsverlauf im Vergleich mit den unbehandelten Kontrolltieren irgendwie zu beeinflussen. In manchen Fällen schien es sogar, als ob durch mehrfache therapeutische Injektionen des Friedmannschen Stammes eine Beschleunigung des Prozesses eingetreten wäre, wie dies unter anderem auch M. Wolff²⁾ sowie J. F. Anderson und A. M. Stimson (l. c.) angeben. Wenn wir anderseits zuweilen bei einigen Tieren den Eindruck gewannen, daß die Vorbehandlung mit Friedmannschen Bazillen oder die therapeutischen Injektionen dieser Stämme eine gewisse günstige Beeinflussung der Infektion, sei es im Sinne einer Schutz- oder einer Heilwirkung, erwiesen hatten, so zeigte die Untersuchung der Kontrollreihen (unbehandelte Tiere), daß die Befunde bei jenen Tieren nicht auf die Injektion der Schildkrötenbazillen, sondern auf individuelle Resistenzunterschiede der Meerschweinchen zurückzuführen waren. Vielleicht sind auch die günstigen Befunde mancher früherer Untersucher darauf zurückzuführen, daß sie nicht genügend große Versuchsreihen angestellt haben, aus denen allein derartige Beobachtungen sich richtig deuten lassen.

Bei der beträchtlichen Variabilität und Anpassungsfähigkeit der zur säurefesten Gruppe gehörenden Bakterien ist der Gedanke naheliegend, daß dieser Widerspruch zwischen den guten experimentellen Resultaten, über welche Friedmann im Jahre 1904 berichtet hat, und den vollständig negativen Ergebnissen von uns und den übrigen Autoren, die sich in letzter Zeit mit dieser Frage beschäftigt haben, vielleicht zum Teil darauf beruht, daß der Friedmannsche Schildkrötenstamm durch die fortgesetzten Nährbodenpassagen eine mit dem Verlust seiner antigenen Eigenschaften verbundene Umwandlung erfahren hat. Daß die langjährige Züchtung auf künstlichen Nährböden auf den Stamm nicht ohne Einfluß gewesen ist, gibt ja auch Kruse³⁾ zu, der den Verlust der von Friedmann früher behaupteten Schildkrötenpathogenität darauf zurückführt. Es ist ja eine wohlbekannte Erscheinung, daß vollvirulente, frisch aus dem Menschen oder Meerschweinchen gezüchtete Tuberkelbazillensämme durch langjährige Verimpfung von Nährboden zu Nährboden ihre Meerschweinchenpathogenität immer mehr verlieren, wie dies z. B. bei dem zu unseren Versuchen benützten humanen Stamm Tb. 7 der Fall ist. Mit dieser Interpretation stehen auch die Angaben von J. Orth und L. Rabinowitsch (l. c.), die im Jahre 1907, also relativ kurze Zeit nach Friedmanns Tierversuchen, noch eine gewisse Verzögerung der tuberkulösen Erkrankung des Meerschweinchen mit Hilfe von Friedmannschen Schildkrötenbazillen feststellen konnten, im Einklang. Wir können also annehmen, daß die Ausgangskultur Friedmanns sich im Laufe der Jahre in einen Stamm, dem jede immunisierende Fähigkeit in unseren Tierversuchen fehlte, umgewandelt hat. Die Unmöglichkeit, die antigene Wirkung ebenso wie die dazu notwendige Virulenz des Impfstoffs durch Tierversuche zu messen, ist aber ein Nachteil, der allen bis heute angegebenen derartigen Impfverfahren gegen Tuberkulose anhaftet. Wäre es möglich, die antigenen Eigenschaften von Stämmen, wie es der „Schildkrötentuberkelbazillus“ ist, genau analog wie die Wertigkeit der Tuberkulinpräparate oder die Stärke des Lyssaimpfstoffs zu bestimmen, könnte man, wie dies beim Pockenimpfverfahren der Fall ist, jederzeit einen Impfstoff von bestimmter antigener Wirkung frisch bereiten, so wäre es vielleicht möglich gewesen, dem erstrebten Ziel der aktiven Immunisierung des Menschen gegen Tuberkulose oder einer günstigen Wirkung beim Tuberkulösen näher zu kommen. Die Schwierigkeiten des Problems sind von Friedmann gar nicht erkannt. Er hat sich die Erfahrungen der Tuberkulintherapie ebensowenig zunutze gemacht, wie die mit Taurinan und Bovovakzine bei Rindern gemachten Beobachtungen.

Wenn also beim Menschen eine Heilwirkung des Friedmannschen Mittels überhaupt festgestellt werden kann — eine Frage, die von Klinikern und Heilstättenärzten in erster Linie zu beantworten ist —, so ist auf Grund der experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen anzunehmen, daß es sich um eine nichtspezifische Resistenzsteigerung oder Protoplasmaaktivierung durch das Mittel im Sinne von R. Pfeiffer und Issaefi bzw. Weichardt, nicht um eine spezifische Antigenwirkung handelt.

Hat sich demnach das von Friedmann für die Schutzimpfung und Heilung der Tuberkulose des Menschen empfohlene Verfahren beim Meerschweinchen auf Grund dieser experimentellen Prüfung als nicht wirksam erwiesen, so läßt sich daraus, um objektiv die Sachlage zu beurteilen, keineswegs folgern, daß das von Friedmann verwandte Koch-Behring'sche Prinzip überhaupt keine Mög-

¹⁾ B. kl. W. 1914 Nr. 30 S. 1410

²⁾ B. kl. W. 1913 Nr. 25 S. 1178 — ³⁾ D. m. W. Nr. 6 S. 147

lichkeiten eines positiven Impfschutzes oder Heilerfolges bei der Tuberkulose des Meerschweinchens oder des Menschen bieten konnte. Aber so einfach und leicht, wie es von Friedmann hingestellt worden ist — das ergibt sich aus unsern Untersuchungen, namentlich auch aus den in der vorigen Arbeit mitgeteilten Versuchsergebnissen über die Meerschweinchenpathogenität der Friedmannschen Schildkrötenbazillen, sowie aus den Arbeiten von Moeller und den neueren Mitteilungen von F. Klemperer (l. c.), Artur Mayer¹⁾ u. a. —, ist das Problem, das mit der Vakzination gegen Tuberkulose (Tauruman und Bovovakzin) angeschnitten ist, nicht zu lösen. Bekanntlich nehmen Tuberkelbazillenkulturen, die jahrelang auf künstlichen Nährböden fortgezüchtet werden, an Virulenz ab. Gerade die Vermehrungsfähigkeit im Tier- und Menschenkörper, die mit ihren Ausdruck im Begriffe „Virulenz“ findet, dürfte mit antigenen Eigenschaften, mit der Erzeugung von Immunität und von Heilwirkung, soweit sich solche überhaupt erzielen lassen, aber im engsten Zusammenhange stehen. Hier liegt unseres Erachtens die Schwierigkeit des Problems, nicht nur für das Meerschweinchen, sondern auch für das Rind, wie die Bovovakzine- und Taurumanversuche gezeigt haben, und endlich auch für den Menschen. Die Verwendung lebender, abgeschwächter Tuberkulosekulturen beim Menschen dürfte bei der praktischen Anwendung auf ganz andere und viel größere Schwierigkeiten stoßen als die Verwendung von Tuberkulinen verschiedener Art, wie z. B. auch des Neutuberkulins, in dem die nicht erhitzten Körperbestandteile des Tuberkelbazillus enthalten sind. Denn diese Präparate lassen sich immer relativ konstant herstellen, was aber bei den lebenden Bakterien bisher nicht möglich ist, und wenn überhaupt, sich mit der nötigen Sicherheit nur mit großen und kostspieligen Versuchen und dauernder Kontrolle durchführen läßt. Aber auch bei Gewinnung eines Virus von konstanter Virulenz würde, worauf F. Klemperer (l. c.) durchaus zutreffend hingewiesen hat, die Dosierungsfrage sehr schwierig sein, da man nie weiß, wieviel Bakterien in der Suspension noch lebend, wieviel abgestorben sind. Je nach dem Alter der Suspension werden diese Zahlen wechselnd sein. Bei der Verwendung der Tuberkulinpräparate ist die Erzeugung von abgestimmten Reaktionen durch die Dosierung und die häufig wiederholte Zufuhr möglich und erprobt. Durch systematisch an großem Tiermaterial (Meerschweinchen, Kaninchen oder Rinder) durchgeführte Versuche ließe sich vielleicht ein Verfahren und ein Tuberkuloseimpfstoff, der aus lebenden, in ihrer Virulenz und antigenen Wirkung genau kontrollierbaren und erprobten Bazillen bestände, herstellen. Bisher fehlen aber dafür alle experimentellen Grundlagen, die eine in gewissen Zeiträumen wiederholte, z. B. intravenöse Injektion solcher lebender Bazillen zu Schutz- oder Heilzwecken beim Menschen anzuwenden erlaubten und das Problem lösten, völlig unschädliche, auch für geschwächte Individuen ungefährliche Bazillen²⁾ in den Körper einzuführen und trotzdem eine antigene Wirkung zu erzielen, vor allem, wenn nur eine einzige oder wenige Injektionen solcher Bazillenstämme erfolgen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß unsere Versuche keinerlei experimentellen Anhaltspunkte geben, die es aussichtsvoll oder berechtigt erscheinen lassen können, das Friedmannsche Mittel beim tuberkulösen Menschen als Heilmittel oder beim Gesunden als Schutzmittel anzuwenden.