

Das Problem der Immunisierung gegen Tuberkulose im Meerschweinerversuch.

Von

G. Deyeke und H. Much.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass weder das Alt-Tuberkulin noch auch die verschiedenen von Koch und anderen hergestellten Abarten des Tuberkulins irgendwelche immunisatorische Eigenschaften gegen das Tuberkulosevirus erkennen lassen. Besonders merkwürdig ist es, dass auch das Neutuberkulin Koch (die sogen. Bazillenemulsion) immunisatorisch wirkungslos ist, obwohl es alle Leibessubstanzen der Tuberkelbazillen in natürlicher Zusammensetzung, wenn auch nur in mechanisch zerkleinerter, nicht aufgeschlossener Form enthält. Wenn man das erfährt, könnte man fast an dem Gelingen experimenteller Immunisierung gegen Tuberkulose verzweifeln. Niemand aber wird solchen pessimistischen Gedanken nachhängen, der aus dem engen Raum des Laboratoriums hinaustritt und die Augen öffnet für das weite Feld der klinischen Wirklichkeit. Sieht doch jeder da fast tagtäglich, in welch hohem Prozentsatze der menschliche Körper mit den fremden Eindringlingen fertig wird. Wir haben allen Grund anzunehmen, dass die meisten von uns im Laufe des Lebens mit Tuberkelbazillen infiziert sind, ohne deshalb tuberkulös zu werden. Oder aber, wenn die tuberkulöse Infektion haftet, so vermag der Organismus gar nicht selten aus eigener Kraft die Erkrankung lokal zu beschränken, eventuell auszuschleiden. Diese zweifellosen Spontan-Immunisierungen beim Menschen müssen immer wieder Mut machen, die Hände nicht fatalistisch in den Schoss zu legen, sondern das Problem der künstlichen Immunisierung unverzagt von neuem anzupacken.

Das ist denn auch geschehen, und die Versuche, Tiere künstlich gegen Tuberkulose zu immunisieren, sind so zahlreich wie der Sand am Meer. Wir betrachten es nicht als unsere Aufgabe, auf alle diese mehr oder minder wertvollen Versuche einzugehen. Wir wollen nur das hervorkehren, was von prinzipieller Bedeutung und unanfechtbarer Richtigkeit ist. Im wesentlichen kommen da zwei Feststellungen in Frage:

1. die Möglichkeit, Rinder gegen Perlsucht zu immunisieren;
2. die interessanten Immunitätserscheinungen bereits tuberkulös infizierter Meerschweinchen.

ad 1. Es ist eine auch in wissenschaftlichen Fachkreisen merkwürdig wenig bekannte und noch weniger in ihrer Tragweite gewürdigte Tatsache, dass es Behring gelungen ist, Rinder gegen Infektion mit virulenten Perlsuchtbazillen durch Vorbehandlung mit lebenden, getrockneten, für Rinder wenig oder gar nicht giftigen Menschen-tuberkelbazillen zu schützen. Ob das von Behring zur Rinderschutzimpfung empfohlene Bovovakzin in der Praxis allen Erwartungen seines Erfinders entsprochen hat, lassen wir hier als nicht zur Sache gehörig dahingestellt sein, obwohl sich vielleicht bald die Gelegenheit finden wird, aus berufenem Munde über den praktischen Wert der Bovovakzination, geprüft an grossem Rindermaterial, Näheres und Authentisches zu hören. Fest steht jedenfalls, dass es nicht allein Behring, sondern auch Nachprüfern des Behringschen Verfahrens gelungen ist, glatte Immunisierungen gegen vollvirulentes Perlsuchtmaterial zu erzielen.

ad 2. Etwas besser bekannt ist die von Koch zuerst beobachtete Tatsache, dass bei bereits tuberkulösen Meerschweinchen eine zweite Infektion meist nicht haftet, sondern häufig nur zu einer lokalen, bald ausheilenden Nekrose führt. Obwohl Koch diese Beobachtung zum Ausgangspunkt seiner Tuberkularbeiten machte, so ist doch die Bedeutung dieser Beobachtung für das Immunitätsproblem verhältnismässig wenig beobachtet worden. Erst Römer hat neuerdings in umfassendster Weise dieses interessante Thema experimentell bearbeitet, erweitert und auf die vielfältigen und weitgehenden Immunitätsphänomene hingewiesen, die sich bei geeigneter Versuchsanordnung an tuberkulösen Tieren gegenüber neuen Infektionen aufs deutlichste zeigen lassen¹⁾.

Diese beiden Feststellungen sind nun nicht allein dazu angetan, die Zweifel über die Lösbarkeit des Problems der Tuberkulose-Schutz-

¹⁾ Römer, Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Phthisiogenese. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1909. Bd. 13. H. 1.

impfung zu zerstreuen, sondern sie geben, wie wir meinen, auch Fingerzeige für das Wie und Warum in der ganzen Frage.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei der Bovovakzination. Es ist klar, dass hier die Menschentuberkelbazillen gerade deshalb als Vakzin wirken, weil sie für das Rind wenig oder gar nicht giftig sind. Die spezifischen Toxine haben mit dem Zustandekommen der Immunisierung nichts zu tun, im Gegenteil, ihr Fehlen oder jedenfalls ihre Abschwächung ermöglicht erst die Immunisierung. Diese ist also an die anderen nicht toxischen Leibessubstanzen der Tuberkelbazillen gebunden.

Weiteren Aufschluss können wir aus dem Verhalten tuberkulös infizierter Meerschweinchen erhalten, doch sind hier die Verhältnisse wesentlich verwickelter.

Wir sind gewöhnt, uns den Meerschweinchenkörper als fast absolut empfänglich für das Tuberkulosevirus vorzustellen. Für die speziellen Verhältnisse der praktischen Tierversuche mag das stimmen, von allgemeineren Gesichtspunkten aus betrachtet, ist diese Vorstellung nur *cum grano salis* zu verstehen. Wir haben erst kürzlich¹⁾ darauf hingewiesen, dass, wenn man gesunden Meerschweinchen intraperitoneal Tuberkelbazillen einimpft und nun von Zeit zu Zeit das Peritonealexsudat untersucht, ein Teil der injizierten Bazillen aufgelöst wird. Allerdings ist die Auflösung durch die normalen bakteriolytischen Kräfte des Meerschweinchenkörpers sehr beschränkt, und es bleiben stets genug Bazillen unbeeinflusst, um das Tier tuberkulös zu machen. Gegenüber anderen weniger empfänglichen Tieren besteht also im Grunde genommen doch nur ein quantitativer Unterschied. Die im Anschluss an die Infektion aufgelösten Tuberkelbazillen sind aber sicher nicht die einzigen, die dem Gesamtorganismus des infizierten Tieres aufgeschlossene, bazilläre Leibessubstanz zuführen. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, dass auch ein erheblicher Teil der später *post infectionem* durch Vermehrung entstandenen Bazillen wieder abgetötet und aufgelöst wird. Damit aber geht abermals bazilläres Material in löslicher Form in die Körpersäfte und Gewebe über. Da nur gelöste Stoffe Antikörper zu bilden vermögen, so treten nach einiger Zeit bei dem bereits tuberkulösen Tier Immunitätserscheinungen auf, die zwar nicht imstande sind, der fortschreitenden erstmaligen Infektion Einhalt zu gebieten, wohl aber neuen Infektionen Widerstand zu leisten. Sehr prägnanten Ausdruck findet diese partielle Immunisierung in der zu beobachtenden hochgradigen Bakteriolyse, der die in die Peritonealhöhle eines tuberkulösen Meerschweinchens gebrachten Tuberkelbazillen anheimfallen¹⁾.

¹⁾ Deycke u. Much, Bakteriolyse von Tuberkelbazillen. Münchn. med. Wochenschr. 1909. Nr. 39.

Aus alledem geht hervor, dass zwei Postulate zu erfüllen sind, will man aus Tuberkelbazillen Vakzins herstellen:

1. die Impfstoffe müssen möglichst frei von den spezifisch toxischen Substanzen sein;
2. sie müssen die aktiven Körper in aufgeschlossener Form enthalten.

Eine derartige Formulierung würde jedenfalls ohne weiteres erklären, warum weder das Alt- noch das Neutuberkulin als Impfstoff in Frage kommen kann.

Ob unsere Deduktionen stichhaltig sind, kann nur das Experiment entscheiden, und unsere experimentellen Versuchsergebnisse sollen daher in erster Linie das Wort haben. Wir haben schon in einer früheren Arbeit¹⁾ einige unserer Tierversuche bekannt gegeben, wir wollen nunmehr in zusammenfassender Weise auf alle Beobachtungen zu sprechen kommen, die wir bei unseren bisherigen Tierexperimenten gemacht haben und dabei manches nachholen, was bisher noch nicht oder nicht genügend von uns betont ist.

Die Gedankengänge, die unserem Arbeitsprogramm vorschwebten, veranlassten uns, von vornherein zwei verschiedenen Bahnen zu folgen, um das Ziel zu erreichen. Gemeinsam war das Bestreben, die Tuberkelbazillen möglichst restlos aufzulösen.

1. Der eine Weg war rein chemisch, und wir hatten da gewisse Richtlinien, die uns durch die Untersuchungen Deyckes auf dem Gebiet der Lepra gewiesen waren. Wenn man von den spezifischen Toxinen, die nach unserer Ansicht die Immunisierung hindern und durchkreuzen, absieht, so enthalten die Tuberkelbazillen 1. wasserlösliche Stoffe, 2. Fett-, 3. Eiweisskörper, 4. unlösliche sogen. Skelettsubstanzen.

Die wasserlöslichen Stoffe (Salze, Extraktivstoffe etc.) kommen für die Immunität nicht in Frage. Unter den Fettstoffen finden sich viele zweifellos indifferente Körper wie freie Fettsäuren, Fettalkohole etc. Dagegen wissen wir von dem Neutralfett, dass es ein biologisch sehr aktiver Körper ist, der wahrscheinlich mit dem aus anderen Mikroorganismen isolierten Nastin identisch ist, ihm jedenfalls sehr nahe steht. Da das Tuberkulonastin, d. h. das Neutralfett der Tuberkelbazillen nur mit viel Aufwand an Zeit und Kosten in für Tierexperimente genügender Ausbeute gewonnen werden kann, so haben wir für unsere Versuche das eigentliche Nastin herangezogen. Dieser für lepröse und auch für tuberkulöse Menschen unter Umstän-

1) Deycke u. Much, Untersuchungen über endobazilläre Eiweisskörper. Mediz. Klinik. 1908. Nr. 40.

den sehr aktive Fettkörper ist in langen Versuchsreihen auf seine immunisierenden Eigenschaften an Meerschweinchen geprüft worden. Wohl gelingt es, bei geeigneten Versuchstieren eine Immunisierung zu demonstrieren, aber es gelingt nur, wenn man sehr schwach virulente Tuberkelbazillen, oder aber virulente Tuberkelbazillen in äusserst geringer Dosis verwendet; kurzum die durch Nastin gesetzte Immunität ist ungenügend, sie hat höchstens theoretisches Interesse und ist praktisch als unbrauchbar zu bezeichnen.

Die dritte Kategorie endobazillärer Substanzen der Tuberkelbazillen, die Eiweisskörper sind chemisch erst nach völliger Entfettung der Tuberkelbazillen frei zu machen. Wir wollen hier in Parenthese eine schon an anderen Orten gemachte Bemerkung wiederholen, dahingehend, dass es mit den üblichen Fett-Extraktionsmitteln unmöglich ist, die Tuberkelbazillen ihres gesamten Fettgehaltes zu berauben. Nur durch bestimmte Agentien, z. B. durch das Aronsohnsche Gemisch und besser noch durch ätherische Benzoylchloridlösung gelingt es, das Fett in toto zu entfernen. Ein grosser Teil, und zwar der biologisch wichtigste Teil des Fettes, besteht also nicht als einfache Hülle des Bazillenleibes, sondern dieser ist mit Fett imprägniert. Nur dadurch lässt sich die geradezu erstaunliche Widerstandsfähigkeit der säurefesten Bazillen erklären. Aber auch nach der völligen Entfettung ist die quantitative Isolierung der Eiweisssubstanzen keineswegs leicht. Mit heisser Lauge lassen sich wohl grosse Mengen Eiweiss gewinnen, aber durchaus nicht alles Eiweiss. Am besten sind wir bisher gefahren, wenn wir die entfetteten Bazillen mit einer stark mit Alkali versetzten Lösung von Dimethylharnstoff (asymmetr.) kurz erhitzt haben; das dabei frei werdende Dimethylamin bringt die Eiweisskörper fast momentan in Lösung, aus der sie dann leicht durch Säurefällung gewonnen werden können.

Die so isolierten Tuberkelbazillen-Albuminate haben sich nun gleichfalls immunisatorisch als unwirksam erwiesen. Das ist auf den ersten Blick überraschend. Denn wir selber haben bei den Milzbrandbazillen¹⁾ gezeigt, dass die Eiweisskörper dieser Bakterien eine immunisierende Wirkung besitzen. Bei der prinzipiellen und auch praktischen Wichtigkeit dieses Gegenstandes mögen hier noch einige bisher unveröffentlichte Protokolle zur Illustration der Milzbrandimmunisierung folgen (s. Tab. 1).

Von acht mit dem Anthrax-Albuminat vorbehandelten Tieren ist also nur eines an Milzbrand gestorben; fünf sind absolut immun gewesen und zwei sind der Infektion Herr geworden, aber der Intoxi-

¹⁾ Deycke u. Much, Med. Klinik. 1908. Nr. 40.

Tabelle I.

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Resultat und Sektionsbefund	Bemerkungen
199	—	20. 7. 08 0,00008 Anthraxbac. sk. l. v.	† 27. 7. 08. Milz geschwollen. Mikroskopisch sehr viel Anthraxbazillen, kulturell Anthraxbac.	Kontrolliere zu 177, 171, 174, 182, 173, 180.
229	—	20. 7. 08 0,00005 Anthraxbac. ip.	† 23. 7. 08. Tod an Milzbrand, Milz stark vergrössert.	
177	10. 7. 08 0,001 Anthrax-Alb. sk. l. v.	22. 9. 08 0,001 Anthraxbac. sk. l. v.	† 25. 7. 08.	Trotz Vorbehandlung, an Milzbrand †. Misserfolg.
171	3. 7. 08 0,003 Anthrax-Alb. ip.	20. 7. 08 0,00008 Anthraxbac. sk. l. v.	† 1. 8. 08. Milz nicht vergrössert, keine Anthraxbazillen aus der Milz zu züchten. Exsudat in der Bauchhöhle.	Beide Tiere sind der Bazillen Herr geworden, sind aber augenscheinlich an den Giften zugrunde gegangen.
174	10. 7. 08 0,001 Anthrax-Alb. sk. l. v.	20. 7. 08 0,00008 Anthraxbac. sk. l. v.	† 2. 8. 08. Milz nicht vergrössert, keine Anthraxbazillen aus der Milz zu züchten. Exsudat in der Bauchhöhle.	
182	10. 7. 08 0,001 Anthrax-Alb. sk. l. v.	20. 7. 08 0,00008 Anthraxbac. sk. l. v.	† 30. 12. 08. Fütterungsstüberkulose, Halsdrüsen verkäst, Bronchialdrüsen kirschgross, verkäst, Mesenterialdrüsen bohnengross, ver- küst, starke Leber, Lungen- und Milzstüber- kulose.	
173	10. 7. 08 0,001 Anthrax-Alb. sk. l. v.	20. 7. 08 0,00008 Anthraxbac. sk. l. v.	† 19. 9. 08 an Pneumonie.	(Glatte Immunisierungen Gegen Milzbrand.
180	10. 7. 08 0,001 Anthrax-Alb. sk. l. v.	22. 9. 08 0,0001 Anthraxbac. sk. l. v.	† 21. 12. 08. Fütterungsstüberkulose, Halsdrüsen, Mesenterialdrüsen bohnengross.	
232	—	14. 9. 08 0,0001 Anthraxbac. sk. l. v.	† 17. 9. 09 an Milzbrand, subkutaner, sulziges Ödem, Milz vergrössert.	
253	—	14. 9. 08 0,0001 Anthraxbac. sk. l. v.	† 17. 9. 08 an Milzbrand, subkutaner, sulziges Ödem, Milz vergrössert.	Kontrolliere zu 244 u. 243.
244	8. 9. 08 0,002 Anthrax-Alb. sk. l. v.	14. 9. 08 0,0001 Anthraxbac. sk. l. v.	† 25. 2. 09. Pneumonie, nichts von Milzbrand.	
243	8. 9. 08 0,001 Anthrax-Alb. sk. l. v.	14. 9. 08 0,001 Anthraxbac. sk. l. v.	† 13. 5. 09.	Glatte Immunisierungen.

kation erlegen. Man sieht, das sind schöne, wenn auch nicht völlig glatte¹⁾ Immunisierungen gegen vollvirulentes Milzbrandmaterial, das die Kontrolltiere mit Sicherheit in zwei bis drei Tagen tötet.

Woran liegt es nun, dass bei den Tuberkelbazillen die Eiweisskörper völlig wirkungslos sind? Man könnte an die bei der Gewinnung angewandte starke, wenn auch nur kurze Erhitzung denken. Das trifft aber nicht zu. Denn beim Milzbrand ist es völlig gleichgültig, ob man die Eiweisskörper in alkalischer Lösung erhitzt oder nicht, und gerade die in der Tabelle berichteten Immunisierungen sind mit erhitzten Milzbrand-Albuminaten zuwege gebracht. —

Das Dunkel dieses Rätsels beginnt sich aufzuhellen, wenn man daran denkt, dass das Fett, und zwar das Neutralfett, ein hochbedeutender Leibesbestandteil des Tuberkelbazillus ist²⁾. Wohl ist es richtig, dass weder mit dem Fett, noch auch mit dem Eiweiss allein Immunisierungen zu erzielen sind. Mischt man aber beide Substanzen, dann erhält man Präparate, die ausgesprochene immunisierende Eigenschaften aufweisen. Wir haben uns Emulsionen hergestellt, die das Eiweiss der Tuberkelbazillen (Tb.-A.) und Nastin zu gleichen Teilen enthielten und wir werden weiter unten in tabellarischer Übersicht zeigen, in welchem Masse uns mit diesen Emulsionen Immunisierungen von Meerschweinchen bisher geglückt sind.

Sind aus den Tuberkelbazillen die wasserlöslichen Substanzen, die Fett- und Eiweisskörper, extrahiert, dann bleibt immer noch ein Rest übrig, der sich durchschnittlich auf 10% der Trockensubstanz berechnen lässt. Es sind das nach richtiger chemischer Verarbeitung völlig amorphe, unlösliche Substanzen, die eine starke Stickstoff- und Phosphorreaktion sowie eine schwache Schwefelreaktion geben. Es handelt sich also um albuminoide phosphorhaltige Stoffe. Ein Teil des Phosphors mag in unlöslichen anorganischen Phosphorsalzen bestehen, denn nach gründlichem Waschen mit verdünnter Salzsäure schwächt sich die Phosphorreaktion deutlich ab, bleibt aber immer noch stark nachweisbar. Es scheint sich also um einstweilen ganz unbekannte Stoffe zu handeln, die wir als Skelettsubstanzen bezeichnen möchten. Wir haben bisher kein aktuelles Interesse empfunden, der chemischen Natur dieser theoretisch merkwürdigen Körper nachzugehen. Praktisch scheinen sie jedenfalls belanglos zu sein, denn Injektionsversuche am Menschen haben uns ihren biologisch indifferenten Charakter gezeigt. Wir müssen sie aber erwähnen und

1) Auch in anderen Versuchsreihen sind stets einige wenige Tiere trotz der Vorbehandlung an Milzbrand gestorben.

2) Vergl. Much, Nastin, ein reaktiver Fettkörper im Lichte der Immunitätswissenschaft. Münch. med. Wochenschr. Nr. 36, 1909.

wollen sie gleich hier besprechen, weil sie auch bei der vor kurzem von uns veröffentlichten Bakteriolyse der Tuberkelbazillen¹⁾ durch Neurin und Cholin erscheinen. Auch da bleibt bei sonst völliger Auflösung der Bazillenleiber ein amorpher, aus Skelettsubstanzen bestehender Rest übrig²⁾. Begriffsfanatiker möchten daran Anstoss nehmen und einwenden: wenn überhaupt etwas übrig bleibt, dann handelt es sich nicht um eine Bakteriolyse. Das würde ein Trugschluss sein. Denn die Skelettsubstanzen lassen sich bei einiger Aufmerksamkeit auch bei anderen, bakteriolytisch leicht zu beeinflussenden Bakterien nachweisen, allerdings in geringerer Menge als bei den Tuberkelbazillen. Bei Milzbrandbazillen, die wir chemisch durch Vorbehandlung mit Natriumnitrit und Salzsäure und Nachbehandlung mit Lauge aufgelöst haben, lassen sich die Skelettsubstanzen noch unschwer demonstrieren. Bei Typhusbazillen scheint allerdings das Neurin alles zu lösen, wenigstens tritt in den üblichen Bazillenemulsionen bei Zusatz von Neurin eine für das Auge völlige Klärung ein. Aber es ist anzunehmen, dass auch da nur quantitative Unterschiede obwalten, und bei Verarbeitung grosser Mengen sich ebenfalls unlösliche Stoffe nachweisen lassen. Auf der anderen Seite besitzen höher organisierte Mikroorganismen z. B. die den echten Pilzen nahestehenden Streptotricheen bereits sehr beträchtliche Mengen von Skelettsubstanzen, die weit über das hinausgehen, was man an den Tuberkelbazillen beobachten kann. So dürfte die Annahme wohl kaum fehlgehen, dass, je näher ein Mikroorganismus dem eigentlichen Pflanzenreich steht, und je höher er in diesem Sinne entwickelt ist, desto mehr Skelettstoffe in ihm vorhanden sind, und umgekehrt.

2. Die zweite Methode, die wir angewandt haben, um zu aufgelösten Tuberkelbazillen zu kommen, ist mehr biologischer Natur. Sie knüpft an die Beobachtung an, dass gewisse Hirnemulsionen imstande sind Tuberkelbazillen bakteriolytisch zu beeinflussen. Im Anschluss an diese Tatsache fanden wir, dass Lezithinemulsionen, zumal für bestimmte Stämme menschlicher Tuberkulose, ein starkes Auflösungsvermögen besitzen. Derartige Präparate, die in aufgeschlossener Form die Leibessubstanzen der Tuberkelbazillen enthalten, nannten wir Tb.-L. Selbstverständlich ist im Tb.-L. sowohl das gesamte Fett wie das Eiweiss vorhanden. Dagegen sind die Toxine nicht nachweisbar. Es scheint durch das Lezithin eine Bindung oder eine derartige

1) Deycke u. Much, Bakteriolyse von Tuberkelbazillen. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 39.

2) Lässt man Antiformin auf entfettete Tuberkelbazillen einwirken, so wird ein grosser Teil gelöst, aber es bleiben die gleichen Skelettsubstanzen als ungelöster Rest zurück. Übrigens werden die endobazillären Eiweiskörper der Tuberkel-Milzbrandbazillen u. a. durch Antiformin mit der Zeit völlig zerstört.

Veränderung und Abschwächung der toxischen Komponente zu erfolgen, dass die bekannten Wirkungen des Tuberkulins für dies Präparat wegfallen. Nach unseren obigen Ausführungen glauben wir, dass gerade diesem Vorgang der hohe immunisatorische Wert des Tb.-L. zu danken ist. Denn erst nach Ausschaltung der Toxine können die in natürlicher Zusammensetzung und in löslicher, leicht resorbierbarer Form vorhandenen Fett- und Eiweissstoffe ihre immunisierenden Kräfte entfalten.

In letzter Zeit haben wir wesentliche technische Fortschritte in der Auflösung von Tuberkelbazillen¹⁾ gemacht. Nachdem wir festgestellt hatten, dass Extrakte von Gehirnen bakteriolytisch wirken, fanden wir schliesslich, dass Cholin und zumal Neurin imstande sind, sehr beträchtliche Mengen von Tuberkelbazillen in schneller und ausgiebiger Weise zu lösen. Beschleunigt und gesteigert wird die auflösende Kraft der beiden Substanzen — übrigens auch des Lezithins, zumal des unseren Zwecken am besten dienenden französischen Lezithins (Poulenc frères) —, wenn man den Prozess bei einer höheren Temperatur von 50—52° C vor sich gehen lässt. Wir haben z. B. erreicht, dass ein Teil Tuberkelbazillen durch zwei Teile 25%igen Neurins in 24 Stunden bei 52° glatt und vollständig gelöst wird²⁾. Durch diese Erfahrungen sind wir in den Stand gesetzt, einmal sehr viel konzentrierte Präparate herzustellen, andererseits die zur Auflösung nötige Neurindosis zu verringern. Das ist wegen der Giftigkeit des Neurins von grosser praktischer Wichtigkeit. Denn die bei dieser neuen Methode gebrauchten Neurinmengen lassen sich durch Zusatz z. B. von Lezithin, Seifen etc. so vollständig entgiften, dass die Präparate, subkutan eingespritzt, anstandslos vertragen werden.

Wir erwähnen alle diese Präparate, weil wir hoffen, mit ihnen eventuell mehr zu erreichen als mit dem ursprünglichen Tb.-L. Derartige Versuche sind im Gange, werden aber bei der Langwierigkeit solcher Experimente noch viele Monate in Anspruch nehmen, bevor wir uns selber ein Urteil bilden können. Heute können wir lediglich über Ergebnisse berichten, die mit dem alten Tb.-L., d. h. dem aus deutschen Lezithinfabrikaten hergestellten Tb.-L. erzielt sind. Das soll in der folgenden Tabelle geschehen, die ausser den Tb.-L.-Experimenten auch die Immunisierungsergebnisse der Nastin-Tb.-A.-Mischung und einige andere Versuche enthält:

1) Deycke u. Much, l. c.

2) Bei dieser Art der Auflösung tritt allmählich eine völlige Klärung der sirupösen Masse ein, die sich beim Stehen in der Kälte wieder trübt. Wir beziehen dies Phänomen auf die Anwesenheit und das Verhalten von Fettkörpern mit höherem Schmelzpunkt.

Tabelle II.

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes post. inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
107	—	0,0001 M.-Tb. subkutan links vorn.	30. 1. 08	—	† 20. 2. 08 n. 38 Tg.	Tuberkulose aller Organe. Käseknoten an der Injek- tionsstelle, Verkäste linke Axillardrüse.	Kontrolltier zu 60, 61.
108	—	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	30. 1. 08	—	† 20. 2. 08 n. 38 Tg.	Wie 107. Tuberkulose aller Organe.	Kontrolltier zu 60, 61.
125	—	0,0001 R.-Tb. sk. l. v.	18. 4. 08	—	† 18. 5. 08 n. 30 Tg.	Ausgedehnte Organtuber- kulose. Kirschgrosser Knoten links vorn.	Kontrolltier zu 81.
123	—	0,0001 R.-Tb. sk. l. v.	18. 4. 08	—	† 18. 5. 08 n. 30 Tg.	Ausgedehnte Organtuber- kulose. Kirschgrosser Knoten links vorn.	Kontrolltier zu 81.
120	—	0,005 M.-Tb. sk. l. v.	13. 3. 08	—	† 8. 5. 08 n. 56 Tg.	Ganz enorme Tuberkulose. Alle Drüsen verkäst und vergrössert. Lunge über- sät mit hirsekorngrossen, zum Teil in der Mitte ver- kästen Knötchen, Milz um das 20fache vergrössert mit grossen nekrotischen Herden. Leber vergrössert, fast kein normales Gewebe mehr enthaltend mit grossen nekrotischen Her- den.	Kontrolltier zu 111, 112.
121	—	0,005 M.-Tb. sk. l. v.	13. 3. 08	—	† 26 5. 08 n. 74 Tg.	Wie 120. Enorme Tuber- kulose.	Kontrolltier zu 111, 112.

143	—	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08	22. 7. 08 0,001 T. a.	get. 16. 12. 08 n. 219 Tg.	Milz vergrössert, tuberkulöse Lungen von vielen Herden durchsetzt. In der Leber nur einzelne Herde. L. Axillar- und Inguinaldrüsen vergrössert, nicht verkäst.	Kontrolltiter zu 141, 135, 139, 140, 136, 113, 101, 104, 103, 127, 126, 129, 124.
145	—	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08	9. 7. 08 0,001 To.	† 13. 7. 08 n. 63 Tg.	Leber und Milz stark tuberkulös, Lungen wenig tuberkulös, zum Teil pneumonisch.	Wie 143.
146	—	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08	—	get. 30. 6. 08 n. 50 Tg.	Lungen: viele schwarze Herde. Leber normal. Milz geschwollen, tuberkulös. Drüsen viel weniger tuberkulös als 124, 135, 148, 139.	Wie 143.
148	—	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08	30. 5. 08 0,0005 T. a. 4. 6. 08 0,00001 T. a.	get. 30. 6. 08 n. 50 Tg.	Lungen, Milz, Drüsen tuberkulös, Leber weniger stark als bei 139.	Wie 143.
144	—	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08	10. 7. 0,005 To.	† 11. 7. 08 n. 61 Tg.	Ausgedehnte Tuberkulose der Drüsen, Lungen, Leber. Milz; gallertiges Exsudat in der Bauchhöhle.	Wie 143.
412	—	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	get. 5. 3. 09 n. 35 Tg.	Allgemeine beginnende Tuberkulose.	Kontrolltiter zu 349, 229, 230, 269, 346, 266, 256, 222, 260, 267, 234, 273, 237.
414	—	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	† 10. 3. 09 n. 40 Tg.	L. v. verkäste Drüsen. In den Lungen tuberkulöse Herde. Starke Leber- und Milztuberkulose.	Wie 412.

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes post. inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
410	—	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	† 13. 4. 09 n. 74 Tg.	Sehr starke Leber-, Lungen- u. Milztuberkulose. Leber besteht fast nur aus gelben Nekroseherden. Gewicht der Milz 6 g.	Wie 412.
413	—	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	† 3. 5. 09 n. 94 Tg.	Enorme Tuberkulose aller Organe. Gewicht der Milz 5 g.	Wie 412.
360	31. 12. 08. $\frac{1}{10}$ normales Meerschweingeirn. do. 29. 1. 09.	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	† 4. 5. 09 n. 95 Tg.	Tuberkulose der Lungen, Leber, Milz. Gewicht der Milz 4 g.	Wie 412.
355	28. 12. 08. 0,01 Tuber- kulin (Höchst) 30. 12. 08 } 2. 1. 09 } do. 5. 1. 09 } 0,01 7. 1. 09 } Tuberkulin 9. 1. 09 } (Höchst) 11. 1. 09 } 15. 1. 09 }	0,005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	† 27. 2. 09 n. 29 Tg.	L. v. verkäste Knoten; ge- schwollene Drüsen, in der Leber vereinzelte gelbe Herde, Milz vergrößert, von einzelnen Tuberkeln durchsetzt. Tod an Pneu- monie.	Kontrolliere wie 412, beweisen zu- gleich die Wir- kungslosigkeit einer Vorbehand- lung mit Tuber- kulin.
354	Wie 355.	0,005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09	—	† 13. 4. 09 n. 74 Tg.	Starke Lungen-, Leber- und Milztuberkulose. Gewicht der Milz 6 g.	

270	—	0,005 R.-Tb. intra- peritoneal.	10. 7. 03	—	† 29. 7. 08 n. 19 Tg.	Mediastinale, retroperitoneale u. bronchiale Lymphdrüsen, bis erbsengross, verkäst. Lunge von zahlreichen grauen Knötchen durchsetzt. Milz vergrössert, von grauen Knötchen durchsetzt. Leber von gelben grösseren fleckigen Herden durchsetzt. Netz wurstförmig, verkäst.	Kontrolltier zu 130, 149.
134	—	0,005 R.-Tb. ip.	10. 7. 08	—	† 28. 7. 08 n. 18 Tg.	Befund wie 270, starke Tuberkulose.	Kontrolltier zu 130, 140.
?	—	0,0002 R.-Tb. sk. i. v.	17. 7. 08	—	get. 11. 8. 09 n. 25 Tg.	Drüsen-, Lungen- u. Milztuberkulose.	Kontrolltier zu 125.
111	27. 2. 08 0,001 Tb.-A. sk. i. v.	0,005 M.-Tb. sk. i. v.	13. 3. 08 n. 14 Tg.	—	† 26. 5. 08 n. 74 Tg.	Befund wie 120. Enorme Tuberkulose.	—
129	28. 4. 08 0,005 Tb.-A. sk. i. v.	0,0001 M.-Tb. sk. i. v.	11. 5. 08 n. 13 Tg.	22. 7. 08 0,003 Ta. sk. r. o.	get. 26. 10. 08 n. 168 Tg.	Tuberkulose der Drüsen, Leber und Milz.	—
124	28. 4. 08 0,005 Tb.-A. sk. i. v.	0,0001 M.-Tb. sk. i. v.	15. 5. 08 n. 13 Tg.	—	get. 30. 6. 08 n. 50 Tg.	Drüsen und Leber stark tuberkulös, in der Leber gelbe Herde. Milz nicht so gross wie bei 139 und 148. In der Lunge einzelne Herde.	—
154	23. 5. 08 0,0005 Tb.-A. sk. i. v. 30. 5. 08 0,0005 Tb.-A. sk. i. v. 4. 6. 08 0,0001 Tb.-A. ip. 20. 10. 08 0,5 ccm Tub. Höchstsk. i. v.	0,00001 M.-Tb. ip.	24. 10. 08 142 Tg. n. d. letzten Tb.-A.- Injektion, 4 Tg. n. d. Tub.-inj.	—	† 29. 4. 09 n. 186 Tg.	Starke Tuberkulose des Netzes, der Leber u. der Milz. Geringe Lungen-tuberkulose.	—

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes, post inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
130	28. 5. 08 0,0005 Tb.-A. sk. l. v. 30. 5. 08 do. 4. 6. 08 0,0001 Tb.-A. ip.	0,005 R.-Tb. ip.	10. 7. 08 60 Tg. n. d. letzten Tb.-A.- Injektion.		† 29. 7. 08 n. 19 Tg.	Peritoneum übersät mit grauen Knötchen. Milz gross, von Knötchen durch- setzt. Leber vergrössert, von gelben Herden durch- setzt. Magen in der Wan- dung ein kirschgross ver- käsiger Herd. Netz wurst- förmig verkäst.	—
127	28. 4. 08 { 0,001 Nastin 0,0025 Tb.-A. sk.	1. 0,0001 M.-Tb. sk. l. v. 2. 0,05 M.-Tb. sk. r. v.	1. 11. 5. 08 n. 13 Tg. 2. 29. 1. 09 n. 276 Tg.	22. 7. 08 Tb.-L. 1 cem sk. l. v.	† 30. 1. 09 264 Tg. n. l. inf., 1 Tg. n. 2. Inf.!	L. v. geschwollene Drüse. Bronchialdr. geschwollen, beide sehr hart und binde- gewebig. In der Lunge grössere gelbe Herde mit Kavernen. Milz gering vergrössert, makroskop. ohne Tuberkulose. Leber ist klein, zeigt eingezogene Partien. Tb. können nur in eitrigem Kaverneninhalt nachgewiesen werden.	Gegen die Erstinfek- tion verhalten sich die Tiere als recht hoch immunisiert, zumal Nr. 126. (Bil- dung von Lungen- kavernen als Immu- nitätszeichen.) Bei- de Tiere sind ba- zillenüberempfindl. Sie sind vermöge ihrer Immunität im- mer noch in un- geheuren Mengen Tb. d. 2. Infektionsdosis aufzulösen, starben aber 1—3 Tg. nach- her an den freige- wordenen Tox. d. Tb.
126	28. 4. 08 { 0,001 Nastin 0,0025 Tb.-A. sk.	1. 0,0001 M.-Tb. sk. l. v. 2. 0,05 M.-Tb. sk. r. v.	1. 11. 5. 08 n. 13 Tg. 2. 29. 1. 09 n. 276 Tg.	30. 5. 08 0,005 Tb.-A. sk. r. v. 4. 6. 08 0,001 Tb.-A. sk. r. v. 31. 12. 08 1/10 nor- males Meer- schweinchen- gehirn. 9. 1. 09 1/10 do.	† 2. 2. 09 267 Tg. n. l. inf., 3 Tg. n. 2. Inf.!	2 grosse Kavernen in der Lunge, sonst nichts von Tuberkulose.	

128	28. 4. 08 { 0,001 Nastin sk. l. v. 0,005 Tb.-A.	0,0002 R.-Tb. sk. l. v.	17. 7. 08 n. 80 Tg.	† 11. 8. 08 n. 25 Tg.	In Leber und der um das Doppelte vergrößerten Milz Nekroseherde. Sonst alles normal. In den Ne- kroseherden, sowie in den Knötchen der Milz, die histologisch keinen tuber- kulösen Charakter zeigen, sondern sich als einfache Nekrosen erweisen, finden sich in Massen nach Löffler bipolar gefärbte Stäbchen, keine Fb. (vielleicht spon- tane Pseudotuberkulose).
349	28. 12. 08 { 0,001 Nastin 30. 12. 08 { 0,001 Tb.-A. 4. 1. 09 } 7. 1. 09 } 9. 1. 09 } 11. 1. 09 } 15. 1. 09 } do.	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 08 14 Tg. n. d. letzten N. + Tb.-A.-Injekt.	† 28. 4. 09 n. 89 Tg.	Verkäste Drüsen. Starke Lebertuberkulose. Lungen von grauen Knötchen durchsetzt. Gewicht der Milz 13 g.
229	25. 8. 08 { 0,0005 Nastin 22. 10. 08 { 0,005 Tb.-A. 28. 12. 08 { 0,001 Nastin 30. 12. 08 { 0,001 Tb.-A. 2. 1. 09 } 5. 1. 09 } 7. 1. 09 } 9. 1. 09 } 11. 1. 09 } 15. 1. 09 } Tub. Höchst 0,1 cem	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09 99 Tg. n. d. letzten N. + Tb.-A.-Injekt.	† 23. 4. 09 n. 84 Tg.	Starke Tuberkulose der Leber, Milz und Lungen.

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes post inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
250	25. 8. 08 { 0,0005 Nastin 22. 10. 08 { 0,0005 Tb.-A. 30. 12. 08 { 2. 1. 09 { 5. 1. 09 { 0,001 Nastin 7. 1. 09 { 0,001 Tb.-A. 9. 1. 09 { 11. 1. 09 { 15. 1. 09 {	0,0005 M.-Tb. sk. 1. v.	29. 1. 09 14 Tg. n. d. letzten N- + Tb.-A.-Inj.	—	lebt	—	—
269	21. 9. 08 { 0,001 Nastin 22. 10. 08 { 0,001 Tb.-A. do.	0,0005 M.-Tb. sk. 1. v.	29. 1. 09 99 Tg. n. d. letzten N- + Tb.-A.-Inj.	—	lebt	—	—
273	21. 9. 08 { 0,001 Nastin 20. 10. 08 { 0,001 Tb.-A. 0,5 Tub. Hochst	1. 0,00001 M.-Tb. i. p. 2. 0,0005 M.-Tb. sk. 1. v.	1. 24. 10. 08 33 Tg. n. d. N- + Tb.-A.- Inj., 4 Tg. n. d. Tub.-Inj. 2. 29. 1. 09 99 Tg. n. d. N- + Tb.-A.- Inj.	—	† 15. 3. 09 142 Tg. n. d. 1. Inf., 45 Tg. n. d. 2. Inf.	Sehr starke Tuberkulose. L. v. kleiner gelber Käse- herd mit spärlichen Tb., keine Drüsen. Leberzirrho- tisch verändert, stark tu- berkulös, mit gelben Ne- kroseherden, die z. T. in der Mitte verkäst sind. Bronchialdrüsen verkäst.	Nach dem Sektions- befund stammt die Infekt. wahrschein- lich vom 24. 10. 08. Es ist möglich, dass in diesem Falle die 4 Tage vor der In- fektion gegebene Toxindosis das Haf- ten der Infektion trotz der Vorbe- handlung bewirkt hat.

60	15. 12. 07	4 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,0001 M.-Tb. sk. I. v.	13. 1. 08 n. 16 Tg.	—	get. 20. 2. 08 n. 38 Tg.	Bohnengrosser Käseknoten links vorn. Sonst alles normal.
61	15. 12. 07	4 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,0001 M.-Tb. sk. I. v.	13. 1. 08 n. 16 Tg.	—	get. 20. 2. 08 n. 38 Tg.	Bohnengrosser Käseknoten und Drüse links vorn. Sonst alles normal.
81	25. 2. 08	4 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,0001 R.-Tb. sk. I. v.	18. 4. 08 n. 52 Tg.	—	get. 18. 5. 08 n. 30 Tg.	Lokal und in den Organen nichts von Tuberku- lose.
112	27. 2. 08	3 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,005 M.-Tb. sk. I. v.	13. 3. 08 n. 14 Tg.	—	get. 25. 5. 08 n. 73 Tg.	Mit Ausnahme der linken Niere alle Organe nor- mal. In der linken Niere kleine schwarze Zysten mit schwarzem Pigment (einfache Zystenniere). Nir- gends Tb. Schnittpräpa- rate (Dr. Weiss): Alles normale Organe.
141	28. 4. 08	5 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,0001 M.-Tb. sk. I. v.	11. 5. 08 n. 13 Tg.	—	+ 13. 6. 08 n. 33 Tg.	L. v. 2 kirschkerngrosse Drüsenverkäst. Milz gross, granuliert, von weiss- lichen Knötchen durch- setzt. Lungen und Leber punktförmige granulirte Herde (Dr. Weiss).
135	28. 4. 08	2,5 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,0001 M.-Tb. sk. I. v.	11. 5. 08 n. 13 Tg.	30. 5. 08 0,1 ccm Tb.-L. 4. 6. 08 0,1 ccm Tb.-L.	get. 30. 6. 08 n. 50 Tg.	Drüsen, Leber, Milz stark tuberkulös; Milz nicht so stark wie bei 139, 148. In der Lunge grössere vereinzelte schwärzlich gefärbte Herde.
139	28. 4. 08	2,5 ccm Tb.-L. sk. I. v.	0,0001 M.-Tb. sk. I. v.	11. 5. 08 n. 13 Tg.	—	get. 30. 6. 09 n. 50 Tg.	Starke Tuberkulose der Drüsen, Leber, Milz und Lungen, die von gelben Herden durchsetzt sind.

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes post. inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
140	28. 4. 08 5 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08 n. 13 Tg.	—	† 16. 12. 08 n. 219 Tg.	Milz klein. Leber makro- skopisch von derberen Zü- gen durchsetzt. In den Lungen vereinzelte Herde mit Tb. l. l. inguinal- und Axillardrüsen vergrössert, nicht verkäst. Sehr ge- ringgradige Tuberkulose.	—
136	24. 4. 08 5 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08 n. 13 Tg.	—	† 20. 11. 08 n. 193 Tg.	Nichts von Tuberku- lose.	—
113	27. 2. 08 3 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08 n. 73 Tg.	—	† 31. 8. 08 n. 112 Tg.	Ausgedehnte Tuberkulose von Milz, Leber, Lungen, Drüsen.	—
101	1. 4. 08 0,5 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08 n. 40 Tg.	10. 7. 08 0,005 To. ¹⁾ 22. 7. 08 1 ccm Tb.-L. 31. 7. 08 ^{1/10} normales Meerschwein- chengehirn. 9. 1. 09 do.	† 27. 2. 09 n. 292 Tg.	Ausgedehnte Tuberkulose von Milz, Leber, Lungen, Drüsen.	—

¹⁾ To. ist ein bei der chemischen Aufschliessung der Tb. mit Trichloressigsäure ausgefalltes toxisches Produkt.

104	1. 4. 08 2 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08 n. 40 Tg.	15. 7. 08 0,005 Tb.	† 17. 7. 08 n. 67 Tg. 2 Tg. n. d. Inj. o. To.	Nichts von Tuberkulose.	Das Tier ist also immun, gleichzeitig aber toxinüberempfindlich, so dass es der geringen To.-Dosis erliegt.
103	1. 4. 08 2 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0001 M.-Tb. sk. l. v.	11. 5. 08 n. 40 Tg.	30. 4. 08 0,1 ccm Tb.-L. 4. 6. 08 0,2 ccm Tb.-L. 31. 12. 08 1/10 normales Meerschwein- chengehirn 9. 1. 09 do.	† 7. 8. 09 n. 422 Tg.	Keine Drüsen. Viel Fettgewebe in den Axillaren und Inguinalhöhlen. Milz und Leber normal. In den Lungen vereinzelte graue Herde mit Einziehungen. Schnittpräparate: einfache Nekrose mit demarkieren-der Leukozytenzone. Histologisch keine Tuberkulose, keine Tb. Bluterguss am Hals.	Das Tier ist an einem Bluterguss am Hals gestorben, wahrscheinlich infolge eines Risses. Glatte Immunisierung.
149	23. 5. 08 2 ccm Tb.-L. sk. l. v. 30. 5. 08 } 4. 6. 08 } do. ip.	0,005 R.-Tb. ip.	10. 7. 08 36 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.		get. 29. 7. 08 n. 19 Tg.	In sämtlichen Organen kein sicherer tuberkulöser Herd. Lungen und Milz normal. In der Leber am unteren Rand des recht. Unterlappens einige gelbliche Herde ohne Tb. Im Netz ein einziger hanf-korngrosser, von derberem Bindegewebe umgebener Knoten.	Einimmunisierungsergebnis, das in Anbetracht der enormen Infektionsdosis von 0,005 g einer höchst virulenten Binkerkultur besonders hoch zu bewerten ist.

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes post. inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
153	23. 5. 08 2 ccm Tb.-L. sk. l. v. 30. 5. 08 do. 4. 6. 08 do. ip. 20. 10. 08 0,5 ccm Tub. Höchst sk. l. v.	0,00001 M.-Tb. ip.	24. 10. 08 142 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj., 4 Tg. n. d. Tub.-Inj.	—	† 27. 3. 09 n. 154 Tg.	Inguinaldrüse und Sternal- drüse verkäst. Käse sehr flüssig, ohne säurefeste Tb. Am Netz 3 abgekapselte Knoten, einer bohnen- gross, 2 erbsengross; mit flüssigem Käse, ohne säure- feste Tb. In der Lunge ein Herd. Milz normal, mit der Bauchwand ver- wachsen. Leber normal.	Dass die Tuberku- lose überhaupt ge- hauft hat, daran scheint die 4 Tage vor der Infektion injizierte Tub.-Dosis schuld zu sein. Aber auch so ist das Tier noch hochgradig immunisiert ge- wesen.
208	24. 7. 08 1 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,00001 M.-Tb. ip.	24. 10. 08 n. 92 Tg.	—	† 21. 1. 09 n. 88 Tg.	Tod an Pneumonie. Nichts von Tuberkulose.	—
225	12. 8. 08 0,1 ccm Tb.-L. sk. l. v. 25. 8. 08 0,2 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,00001 M.-Tb. ip.	24. 10. 08 60 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 8. 3. 09 n. 135 Tg.	Tod an Pneumonie. Nichts von Tuberkulose.	—
226	12. 8. 08 0,1 ccm Tb. sk. l. v. 25. 8. 08 0,2 do. 20. 10. 08 0,5 ccm Tub. Höchst. sk. l. v.	1. 0,00001 M.-Tb. ip. 2. 0,5 M.-Tb. sk. l. v.	1. 24. 10. 08 60 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj. 2. 29. 1. 09 188 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 18. 4. 09 165 Tg. n. d. 1. Inf., 65 Tg. n. d. 2. Inf.	Sehr starke Tuberkulose der Lungen, Leber und Milz. Gewicht der Milz 7 g.	Das Tier hat augen- scheinlich die erste Infektion anstands- los getragen, war abernicht im Stande, der zweiten enormen Infektionsdosis zu widerstehen.

236	25. 8. 08 sk. i. v.	1 ccm Tb.-L. sk. i. v.	1. 0,00001 M.-Tb. ip. 2. 0,05 M.-Tb. sk. i. v.	1. 24. 10. 08 n. 60 Tg. 2. 29. 1. 09 188 Tg. n. d. Tb.-L.-Inj.	—	† 10. 5. 09 198 Tg. n. d. 1. Inf., 101 Tg. n. d. 2. Inf.	L. vorn Käseknoten, keine Drüse. Starke Tuberku- lose von Lunge, Leber, Milz. Gewicht der Milz 7 g. Keine Netztuberku- lose.	Das Tier hat augen- scheinlich die erste Infektion anstands- los getragen, war abernichtinstande, der zweiten «nor- men» Infektionsdosis zu widerstehen.
237	25. 8. 08 sk. i. v.	1 ccm Tb.-L. sk. i. v.	1. 0,00001 M.-Tb. ip. 2. 0,0005 M.-Tb. sk. i. v.	1. 24. 10. 08 n. 60 Tg. 2. 29. 1. 09 n. 188 Tg.	—	lebt	—	Das Tier hat also einer doppelten Infektion wider- standen.
346	28. 12. 08 30. 12. 08 2. 1. 09 5. 1. 09 7. 1. 09 9. 1. 09 11. 1. 09 15. 1. 09	0,01 Tb.-L. sk. i. v. do.	0,0005 M.-Tb. sk. i. v.	29. 1. 09 14 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 2. 4. 09 n. 63 Tg.	Enorme Tuberkulose der Leber und Milz, die zum grossen Teile nur aus Nekroseherden bestehen. Gewicht der Milz 5 g. L. v. Käseknoten. Ver- käste l. Axillar- u. Ingui- naldrüsen. Erbsen- grosse vergrößerte Hals- u. Mesenterialdrü- sen. Lunge von miliaren grauen Knötchen durch- setzt. Bronchialdrüsen verköst.	Vielleicht Komplika- tion durch Fütte- rungstuberkulose.
266	21. 9. 08 22. 10. 08	0,1 Tb.-L. sk. i. v. do.	0,0005 M.-Tb. sk. i. v.	29. 1. 09 99 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 30. 4. 09 n. 91 Tg.	Starke Tuberkulose aller Organe. Gewicht der Milz 7 g.	—
256	21. 9. 08 22. 10. 08	0,1 Tb.-L. sk. i. v. do.	0,0005 M.-Tb. sk. i. v.	29. 1. 09 99 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 20. 4. 09 n. 81 Tg.	Starke Tuberkulose aller Organe. Gewicht der Milz 2 g.	—

Nr.	Vorbehandlung	Infektion	Infektions- datum resp. Zeit n. d. Vor- behandlung	Nach- behandlung	Ausgang und Zeit des Todes post. inf.	Sektionsbefund	Bemerkungen
222	12. 8. 08 0,1 Tb.-L. sk. l. v. 25. 8. 08 0,2 Tb.-L. sk. l. v.	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09 157 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 16. 4. 09 n. 77 Tg.	Links vorn Drüsen ver- käst. Starke Leber- und Miltuberkulose. Gewicht der Milz 2 g.	—
260	21. 9. 08 0,1 Tb.-L. sk. l. v. 22. 10. 08 do.	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09 99 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 11. 3. 09 n. 41 Tg.	L. v. strangförmige Ver- dickung mit käsigem In- halt; Axillardrüsen boh- nengross mit käsigem In- halt, in dem sehr spärliche Tb. zu finden sind. Sonst nichts von Tuberku- lose. Tod an Pneumonie.	Trotz der ungenü- genden Vorbehand- lung deutliche Immunisierungs- erscheinungen.
267	21. 9. 08 0,1 Tb.-L. sk. l. v. 22. 10. 08 do.	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09 99 Tg. n. d. letzten Tb.-L.- Inj.	—	† 24. 3. 09 n. 54 Tg.	L. v. bohnengrosser Käse- knoten, bohnen-grosse ver- käste Drüse. In der Lunge ein grosser Herd. In der Leber vereinzelte graue schwellige Stellen. Gewicht der Milz 1,04 g. Säurefeste Tb. in der Leber, Käse- knoten, Drüsenkase nicht nachweisbar.	—
234	25. 8. 08 1 ccm Tb.-L. sk. l. v.	0,0005 M.-Tb. sk. l. v.	29. 1. 09 n. 157 Tg.	—	lebt	—	—

Um die Übersicht über die Tabellen der mit 61 Tieren angestellten Versuche zu erleichtern, wollen wir den Behandlungsstoff in Abteilungen scheiden und jeden Punkt für sich kurz besprechen.

1. Die Kontrolltiere — 21 an der Zahl — sind sämtlich an ausgedehnter Tuberkulose gestorben. Über die Virulenz der angewandten Kulturen kann also nicht der geringste Zweifel herrschen.

Die Tiere 355, 354 sind mit Alt-Tuberkulin vorbehandelt und zeigen die völlige immunisatorische Unwirksamkeit dieses Präparats, andererseits aber auch, dass die Behandlung gesunder Meerschweinchen mit Tuberkulin deren Widerstandskraft nicht sonderlich schädigt. Freilich ist das eine Tier auffallend schnell, bereits nach 29 Tagen gestorben, es ist aber nicht der Tuberkulose, sondern einer komplizierenden Pneumonie erlegen. Das andere ist nicht früher zugrunde gegangen als der durchschnittlichen Lebensdauer der übrigen Kontrolltiere entspricht.

2. Die fünf mit Tb.-A., also dem Tuberkelbazilleneiweiss, vorbehandelten Meerschweinchen unterscheiden sich gleichfalls in nichts von den Kontrolltieren. Das Eiweiss ist immunisatorisch ohne Wirkung.

Besonders instruktiv ist ein Versuch, der die Tiere 130, 270 und 149 umfasst. 130 ist ein mit Tb.-A. vorbehandeltes Meerschweinchen, das nach 19 Tagen einer intraperitonealen Infektion mit 0,005 gr Rindertuberkelbazillen erliegt. Am selben Tage stirbt das nicht vorbehandelte Kontrolltier 270 und zeigt bei der Sektion dieselbe ausgedehnte Tuberkulose wie 130. Im Gegensatz dazu zeigt das mit Tb.-L. vorbehandelte Tier 149, das zum Vergleich getötet wird, keinen einzigen sicheren tuberkulösen Herd.

3. Acht Tiere sind mit N.-Tb.-A., d. h. mit einer Mischung von Nastin und Tuberkelbazilleneiweiss vorbehandelt. Davon haben drei sich als völlig frei von Tuberkulose erwiesen, und zwei weitere zeigten eklatante Immunitätserscheinungen; die übrigen drei sind, wie die Kontrolltiere, tuberkulös geworden.

Von den drei negativen Fällen hat es bei zweien eine besondere Bewandnis: Tier 229 ist, nach beendigter Vorbehandlung mit N.-Tb.-A., längere Zeit hindurch systematisch mit Tuberkulin behandelt worden. Wir glauben annehmen zu dürfen, dass dadurch die Immunität gestört und vernichtet ist. Auch das Tier 273 hat einen Monat nach der immunisierenden Injektion eine allerdings nur einmalige aber hohe Tuberkulindosis erhalten und ist 4 Tage darauf mit einer verhältnismässig kleinen Menge (0,00001) Tuberkelbazillen infiziert worden. Diese geringe Gabe hätte wohl kaum haften und so ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen hervorrufen können, wenn nicht das Toxin schädigend eingewirkt hätte.

Völlig missglückt ist also die Immunisierung lediglich bei dem Meerschweinchen 349. Höchstens könnte man in diesem Falle die

Methodik anschuldigen. Wenigstens gewinnen wir aus dem Studium der Protokolle, zumal der Tb.-L.-Tiere, den Eindruck, dass es zur Erzielung einer genügenden Immunität nicht zweckmässig ist, viele Einzelgaben in kurzen Zwischenräumen zu geben. Besser scheinen einmalige oder jedenfalls wenige, hohe Dosen mit langen Pausen zu wirken.

Besonderes Interesse beanspruchen noch die Tiere 126 und 127. Beide haben sich gegenüber einer Infektionsdosis von 0,0001 in hohem Grade, wenn auch nicht absolut immun gezeigt. Das beweisen nicht allein die Sektionsbefunde, sondern vor allem die Art und Weise, wie sie zugrunde gingen. Beide starben nämlich ganz plötzlich, das eine einen Tag, das andere drei Tage nach einer Zweitinfektion mit der enormen Dosis von 0,05 g Tuberkelbazillen. Sie waren also bazillenüberempfindlich, d. h. sie vermochten erstaunlich prompt die kolossalen Mengen der eingeführten Bazillen aufzulösen und zu vernichten, erlagen aber den bei der Bakteriolyse frei werdenden Toxinen.

4. Der Vorbehandlung mit Tb.-L. sind im ganzen 27 Meerschweinchen unterworfen. Von diesen haben sich zehn als absolut immun gegen Tuberkulose herausgestellt. Bei weiteren acht konnten partielle Immunisierungen erzielt werden und bei den restierenden neun war das Resultat negativ.

Wenn wir das Gesamtmaterial überblicken, so werden wir sofort finden, dass die Immunisierungsdosis, d. h. das injizierte Quantum Tb.-L. eine grosse Rolle spielt. Bei allen Tieren, die mit weniger als 1 cm Tb.-L. vorbehandelt sind, hat die Infektion gehaftet. Bei zweien dieser Tiere (Nr. 260 und 267) sind allerdings trotz der durchaus ungenügenden Vorbehandlung sehr deutliche Immunitätsphänomene zu erkennen. Aber auch sie sind doch nicht ganz verschont geblieben und alle anderen mit gleich kleinen Dosen vorbehandelten Meerschweinchen — fünf an der Zahl — sind an Impftuberkulose zugrunde gegangen. Scheidet man diese fünf aus der Zahl der negativen Fälle aus, so fällt bei den übrigen vieren ein weiterer Punkt auf, der, wie wir vermuten, für den Misserfolg mitverantwortlich zu machen ist. Mit einer einzigen Ausnahme sind nämlich diese Tiere sehr bald — bereits 13 Tage — nach der Injektion des Tb.-L. infiziert worden. Wenn auch andere Tiere vorhanden sind, die bereits in dieser kurzen Zeit einen ausreichenden Immunitätsgrad erworben haben, so scheint uns doch aus den zeitlichen Daten unserer Tabellen hervorzugehen, dass im allgemeinen die Tuberkuloseimmunität sich langsam im Laufe von Wochen und Monaten entwickelt. Und das stimmt durchaus mit den Erfahrungen überein, die Behring mit der Rinderschutzimpfung und Römer bei tuberkulösen Meerschweinchen gemacht hat.

Lässt man diesen Gesichtspunkt gelten, so hat sich in der Tat nur ein einziges Meerschweinchen, das *Jege artis* vorbehandelt und

zu optimaler Zeit infiziert ist, als völlig unbeeinflusst durch die Immunisierung herausgestellt. Das wäre allerdings angesichts der fast übergrossen Tuberkulose-Empfänglichkeit der Meerschweinchen als ein überraschend gutes Ergebnis zu bezeichnen. Weitere auf der Basis unserer bisherigen Erfahrungen systematisch auszuführenden Versuche an kleinen und grossen Tieren müssen uns darüber belehren, ob wir wirklich und dauernd bei genauer Berücksichtigung der quantitativen und zeitlichen Verhältnisse einen solch hohen Prozentsatz an positiven Immunisierungen zu erreichen imstande sein werden.

Wir meinen aber, dass auch ohne Steigerung die schon jetzt tatsächlich erzielten Prozentzahlen unserer Immunisierungs-Ergebnisse für die Brauchbarkeit der Methode sprechen. Jedenfalls existieren unseres Wissens in der Literatur bisher keine Angaben, die auch nur annähernd so günstige Resultate in der Immunisierung von Meerschweinchen mit nicht lebensfähigem Tuberkelbazillennmaterial dartun. Auch die neuesten Arbeiten von Noguchi¹⁾ und Zeuner²⁾ auf diesem Gebiet können nicht über glatte Immunisierungen berichten. Dagegen berühren sie sich in verschiedenen Punkten — und zwar in der Anwendung von Fettkörpern (Seifen) zur Schädigung und Entgiftung von Tuberkelbazillen und in der Ausschaltung der Toxine für Immunisierungszwecke mit unseren eigenen Anschauungen.

An besonderen Vorkommnissen ist aus den Tb.-L.-Versuchen noch zu bemerken, dass bei Tier 153 abermals in sehr charakteristischer Weise die Abschwächung der Immunität durch eine kurz vor der Infektion applizierte Tuberkulin-Einspritzung hervortritt. Ohne diesen Zwischenfall wäre das genügend vorbehandelte Tier zweifellos der geringen Infektionsdosis völlig Herr geworden, und es wäre dann wohl nicht einmal zu den örtlich beschränkten und zum Teil in deutlicher Rückbildung begriffenen Herden gekommen.

Sehr erwähnenswert ist ferner das Tier 104. Dieses Meerschweinchen, das sich bei der Sektion als frei von Tuberkulose erwies, starb im Anschluss an die Injektion einer toxischen Substanz, die durch Fällung der wasserlöslichen Tuberkelbazillensubstanzen mit Trichloressigsäure gewonnen war. Das Tier war also immun und doch im höchsten Grade giftüberempfindlich, eine Verbindung von Eigenschaften, die in der Pathologie und Immunitätslehre der Menschentuberkulose ein sehr häufiges und praktisch wichtiges Analogon findet.

1) Noguchi, Über die Einwirkung von Seifen auf die Lebensfähigkeit und immunisierenden Eigenschaften des Tuberkelbazillus. Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. 1909. Bd. 52. H. 1.

2) Zeuner, Neue Ziele der spezifischen Tuberkulosebekämpfung. Zeitschr. f. Tuberk. 1909. Bd. 15. H. 2.

Bevor wir schliessen, wollen wir versuchen, einen Blick in die Zukunft zu werfen.

Es liegt auf der Hand, dass wir unsere Tierversuche unternommen haben, um zu praktisch, d. h. für die Tuberkulosebekämpfung wertvollen Präparaten zu gelangen. Wir haben da, um nicht auf Irrwege zu geraten, zwei Probleme scharf voneinander zu scheiden.

Das erste und, wie wir glauben, praktisch wichtigere Problem ist das der Schutzimpfung gesunder Menschen und Tiere (zumal der Rinder). Das zweite ist das der Heilung oder Besserung bereits tuberkulös erkrankter Menschen. — Die Lösung des ersten Problems liegt, soweit wir das zurzeit übersehen können, wenigstens im Bereich der Möglichkeit. Wir lassen es völlig dahingestellt sein, ob unsere jetzigen oder die mit Cholin und Neurin bereiteten Impfstoffe oder aber ganz andere Präparate zum endgültigen Ziele führen. Das muss weiteren experimentellen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Wir betrachten unsere hier veröffentlichten Versuche einstweilen lediglich als einen neuen Beweis dafür, dass das Immunisierungsproblem der Tuberkulose nicht unlösbar ist, und wollen in diesem Sinne unseren eigenen Beitrag weder über- noch unterschätzen.

Das zweite i. e. therapeutische Tuberkuloseproblem ist schwieriger und verwickelter. Vor allem soll man sich nicht der Illusion hingeben, dass mit der Lösung des ersten auch die des zweiten Problems gegeben ist.

Die Pathologie der Menschentuberkulose wird zu einem grossen Teile von den Toxinen des Tuberkelbazillus beherrscht. Unseren Anschauungen und Erfahrungen zufolge durchkreuzen aber die Gifte die Immunität und bei reichlicher Anwesenheit von Giften vermochten am kranken Menschen selbst solche Präparate keinen therapeutischen Effekt zu erzielen, die am gesunden Menschen und Tier eine absolute Immunität zu erzeugen imstande wären. Für die Therapie ist also die Erforschung der wahren Natur des Tuberkulosegiftes sowie die Entdeckung eines wirksamen Antitoxins Vorbedingung jeden prinzipiellen Fortschritts.

Mit diesen Erkenntnissen müssen wir uns einstweilen bescheiden, wollen aber noch einmal betonen, dass die Lösung des Immunisierungsproblems im Kampfe gegen die Tuberkulose als Volksseuche ausschlaggebend ist. Von grösseren, allerdings nicht rein ärztlichen Gesichtspunkten aus betrachtet, ist ja die Heilung des Einzelfalles von geringerer Bedeutung als der Schutz der Allgemeinheit. Und darnach sollte man zuerst streben.