



Ochranné očkovací metody proti tuberkulose a jejich výsledky.

Univ. prof. MUDr. J. Honl a asistent MUDr. F. Patočka.

Proti žádnému snad onemocnění nebyl dosud organizován boj s takovou vrahencí, jako proti tuberkulose. Pokud nebyl znám vývolavatel této choroby, zamořující neúprosně lidstvo zejména civilisované, nebylo vůbec možno pomýšleti na vážnější úspěch ať už léčebný či preventivní, který by dokázal nejen jednotlivce, ale massy lidí zbavit tohoto z nejtěžších břemen, jež na nás příroda vložila. Dovedeme si proto ještě dnes živě představili, jaké dalekosáhlé naděje byly kladené v bakteriologická badání v dobách, kdy byl objeven původce této zákeřné choroby Robertem Kochem a path. anatomem Baumgartenem.

Víme dnes všichni, že tyto naděje byly z ohromné části marné a že dodnes nepodařilo se najít ani cestou immunobiologickou ani chemotherapeutickou spolehlivého prostředku, jenž by radikálně bud léčil nebo předcházel onemocnění.

Z veliké části to bylo zaviněno zvláštními biologickými vlastnostmi tohoto mikroba, jenž se značně liší téměř od všech ostatních pathogenních druhů, z části tím, že nebyl správně pochopen vznik a vývoj tuberkulosy u člověka a zvířete od samých začátků. Pomíjím zde chemoterapii, jež jest kapitolou pro sebe a která vyzkoušela sole všech těžkých kovů, zejména zlata, stříbra, rtuti, vismuthu, mědi, dále soli calcia a magnesia, sloučeniny arsenové, skupiny aromatických sloučenin organických — xylo, benzol, kreosoly — skupinu barviv, fluorisceín, trypaflavín, erythrosin, z therapie příbuzeň lepry, známý chaulmoogrový olej a konečně tělesa radioaktivní a již se dosud v žádném případě ani po největším úsilí nepo-

dařilo zadržetí experimentální tuberkulosu morčete. Stejně uzavřenou kapitolou — alespoň do dneška, možno však že i navždy jest serotherapy tuberkulosy a snaha zaopatřiti organismu říticího se do nákazy passivní immunitu. Při pokusech o získání těchto účinných ser vycházelo se z principu známého u ostatních mikrobielních onemocnění, že jest možno injekcemi umrtvených a později i živých bacilů vytvořit v seru zvířete hojnou produkci protilátek. Připouští se všeobecně i pro tuberkulosu (jako u ostatních infekčních nemocí), že existuje druh paralelismu mezi bohatstvím protilátek v seru immunisovaného zvířete, či tuberkulosního nemocného a aktivitou jeho prostředků obranných proti bacilární infekci. Přes tyto předpoklady, ač příprava ser byla nejrůznější, zdá se, že všechna tato jsou prosta vší podstatné účinnosti alespoň v experimentu na infikovaném zvířeti. Ačkoliv tedy experimentální prací v laboratoři nedá se dobře jejich užívání odůvodnit, jsou kliniky používána, prý s úspěchem. Jest tedy na místě zmíniti se krátce o hlavních z nich. Především jest to serum Maraglianova získané injekcemi bonillonových velmi mladých kultur a vodních extraktů virulentních bacilů. V případech tuberkulosy chirurgické chválí se serum Marmorovo, získané očkováním koní filtráty velmi mladých ještě nezcela acidoresistentních bacilů, kultivovaných na bouillonu s leukotoxickým serem králičím. Bacily v tomto prostředí produkují velmi slabý toxin, proti němuž možno zvířata dobře immunisovati.

Účinky takto získaného jsou prý dobře patrné a překvapují svou rychlostí. Serum de la Valléovo, získané rovněž s koní, má mít vlastnosti antitoxické, antiendotoxické a slabě agglutinační. Rickmann a Ruppel vycházejí ze zásady, že infikovaná zvířata jako citlivější, mají spíše schopnost produkovati látky anti-endotoxické, infikují tato nejprve a teprve u nemocných zvířat zvyšují hladinu protilátek injekcemi tuberkulinu, extraktů bacilárních a nakonec živými mikrobami.

Nejzajímavější jsou Spenglerovy I K - tělesa imunisační. Autor praví, že nositely látek imunisačních jsou erythrocyty a užívá celé krve zvířat očkovaných kulturami intramuskulárně a později subkutanně. Rozpuštěná krev, t. zv. mateřská soluce ředí se zvláštní antiseptickou tekutinou. Používá se zejména v Davosu, kde si therapeutické výsledky chválí. Všeobecně vzato, mají tato sera vlastnosti aglutinační, schopnost precipitovati tuberkulin a vázati komplement. Obsah protilátek není ve všech stejný a zdá se, že právě ty nejbohatší spíše uspíšují vývoj nemoci, než by ho zadržovaly.

Většina z nich působí tak, jako by obsahovala tuberkulin (což je pro některá prokázáno), čímž lze vysvětliti také ony relativně příznivé výsledky therapeutické. Aplikována v obvyklých dávkách nepřidávají kvantitativně téměř nic k tomu množství protilátek, jež chová krev nemocného.

Nemáme-li dosud ser, jež by byla schopna nemocného passivně immunisovati, máme možnost, byť i omezenou obrany nepřímé, prostřednictvím buněk tělesných a tkáňových tekutin, na něž necháme účinkovati látky buď produkované mikrobem samým nebo extrakty z těl bacilárních. Látky tyto jsou specificky účinné na BK poškozenou tkáň. Therapií tuto všeobecně nazýváme antigenotherapií a hlavní látky zde používané t. zv. tuberkuliny. Aplikuji se intra- i subkutanně, zkoušena i nebezpečná inhalace a zavedení traktem zažívacím. Jejich společnou vlastností jest, že shrnujíce v sobě exo- i endotoxiny BK, jsou úplně infekční pro objekty zdravé. U nemocného zvířete či člověka působí lokálně hyperaemii s násl. emigrací polynukleárů a lymphocytů. Mimo reakce lokální dostavuje se zpravidla ještě ložisková a celková. Jejich účinnost pro objekty specificky onemocnělé se vyskládá tím způsobem, že v tkání onemocnělé jest přítomno množství lysinů, jež tuberkuliny rozkládají a uvolňují z nich toxicke substance, ony reakce působící.

Je-li lyse příliš prudká, velké kvantum, může být výsledkem i smrt organismu. Pro nás jest však enormně důležité si uvědomit, že tuberkuliny nehrají téměř žádnou úlohu v imunitě. Jsou neschopny u zdravého člověka vyvolati produkci protilátek, mohou pouze zvýšiti jejich hladinu u nemocného.

Nejlepším dodnes zůstává Kochův starý tuberkulin, všechny ostatní modifikace jsou při nejmenším zbytečné, ať již jsou to Muchový partigeny, či methyl-alkoholické extrakty bacilární či extrakty ze zastížených orgánů, zejména lymphatických uzlin, plic a nadledvinek. Do kapitoly antigenotherapie patří vlastně i různé vakcíny z bacilů umrtvených, o zmenšené virulenci, nebo z cizorodých druhů. Z těchto bych jmenoval jedině vakcinu Vaudremerovu, jež povstává z usmrcených kultur B.K., pěstovaných na šťávě z mladé kultury plísni Aspergillus fumigatus, zfiltrované přes Chambr. filtr. Mikrob tento ztrácí virulenci a acidoresistenci pro dalších asi 10 obyčejných kultur, nabývá ji však téměř okamžitě, je-li kultivován na bramboře impregnované hovězím serem s glycerinem. Léčení pozůstává z 12 podkožních injekcí, každý 4—5 den.

Ostatní vakcíny, používajíce se rovněž nebo i hlavně jako prevence proti tuberkulóze, výjmenujeme později, ač

jsou mezi nimi mnohé, jež ani nezasluhují, aby se o nich ještě dnes vážně mluvilo.

Musíme se bohužel smířit s faktom, že ani immunisace pasivní ani antigenotherapie ani chemotherapie nám nedává do ruky žádný dosti mocný prostředek, jímž bychom mohli s určitostí zastavití proces, jenž se již vývinul. Zbývá jen jediné — pokusiti se immunisovati aktivně organismus dříve, než se tento infikuje. Ze jest to v zásadě možno alespoň u chorob jiných, bylo známo již v dobách nejstarších. Stačilo lehké onemocnění, aby organismus nabyl zvýšené okolnosti i proti nejprudší nákaze. Ty nejnepatrnejší infekce zanechávaly u některých chorob ochranu trvající třeba po celý život proti nejmasivnější infekci tímže druhem mikroba vývolané. Jest jist, že infekce bacilární, zůstavši lokalizovaná, propůjčuje tělu zvláštní stav nesnášenlivosti proti infekci nové. Obyčejně se jedná o takovou formu immunity, jež se projevuje schopností vylučovati bacily exkrečními cestami či nekrosou tkáňovou otvírající se na venek, pokud je nestačí přivést k zániku tkáňové šlávý a fagocyty.

Tážeme se, je-li tomu také tak u tuberkulosy. Nové poznatky o genesi tuberkulosy nás učí, že tuberkulosa v kulturních státech jest onemocněním všeobecným a že před infekcí není chráněn nikdo ať žije v nejlepších, či nejhorších poměrech sociálních. Tolik jest však jist, že jen v nepatrém počtu případů nastává po infekci klinicky se projevující onemocnění. Máme dnes za prokázáno, že v těchto krajích nastává infekce v nejútlejším věku dětském; tyto infekce, samy o sobě nepatrné, vedou k resistenci a tím nabýváme immunity do věku dospělého.

Na základě těchto poznatků o genesi tuberkulosy, dosažených pathologickými anatomií a kliniky a ubírajíce se cestou Jennerových a Pasteurových ochranných opatření proti neštovicím, anthraxu u dobytka a lysse, pátráno bylo ve vědeckých laboratořích celého světa po prostředcích, jimiž by bylo možno předejítí následkům massivních infekcí.

Jako každé velkorysé badání, dříve než dospěje k opravdu pozitivním výsledkům, prodělá nejrůznější vývojová stadia, jež mají cenu obyčejně jen historickou, mělo i hledání spolehlivého preventivního prostředku proti tuberkulosnímu onemocnění svůj těžký vývoj, jenž jest zajímavou znáti, abychom pochopili, jakými cestami od sebe odlišnými se bral lidský duch, co důmyslu a práce bylo vynaloženo, než nalezena metoda, jež znamená úspěch.

Zcela mimochodem se zmíním o tom, že bylo v plénkách

tohoto badání pomýšleno na to, používat k preventivní vakcínaci tuberkulínu. Z toho, co bylo již předesláno, jest jasno, že tato látka nemůže u zvířat či osob zdravých vzbudit immunity, ježto tyto na ni v podstatě nereagují. Stejně tak nemůže vzbudit immunity ingesce, mikrobů usmrcených teplem, insolací či vydaných účinkům různých fermentů.

Nepřihlížejíce k tomu, že injekce těchto věcí mohou škodit - působíce na př. ve větších dávkách abscesy - odnesli jsme si jediný správný poznatek z těchto zbytečných experimentů; že totiž žádná z method, jež ničí jakýmkoliv způsobem hluboce vitalitu Kochova bacila nevede k cíli. Připomene-li si znovu onen shora uvedený důležitý fakt, že totiž lehká předchozí infekce působí ochranně na infekci pozdější masivní, budeme na příště považovati za jedině nadějné ony vakciny, jež se skládají sice z mikrobů živých, ale s tak mitigovanou virulencí, že ztratily schopnost vytvářet své typické uzlíky.

Prvý, jak se zdá, kdo konal pokusy tohoto druhu, byl Gavagnis 1886, jenž aplikoval sputa tuberk. lidí s karbolovanou vodou ve stoupajících dávkách. Vážně a prakticky použity jsou methody vypracované Behringem r. 1902, nazvané jím samým jennerisací skotu, dnes známé pod názvem bovovakcinace.

Autor injikoval kravám 6 měsíčním intravenosně 3 krát v intervalech 3 měsíčních 6—20 miligramů sušených B. K. mikrobů typu lidského, udržovaných po dobu $6\frac{1}{2}$ let v laboratoři a usušených ve vaku. Virulence těchto kultur pro morče jest minimální. Vakcino sama, jež jest po továrníku vyráběna (ač její virulence pro morče není vždy stejná), jest hovězímu dobytku neškodná. Vakcinovaná zvířata infikována jednak injekcemi, jednak stykem s onemocnělými dobytčaty.

Resistance u preventivně očkovaných vývíjí se dosti rychle, není však absolutní. Nejde nikdy tak daleko, aby dovolila vyloučiti z organismu immunisovaného všechny mikroby infikující, nýbrž dovolí, aby tyto byly retinovány v gangliích a manifestují svou přítomnost progredientními změnami, když resistance pomine.

Koch a Schutz immunisovali kozy a osly kulturami typu lidského i bovinního, jejichž virulence byla oslabena spontanně successivní kultivací na glycerinovém bouillonu. Látka tato nazvána tauruman. Methoda tato jest ohromně nebezpečná jak pro zvíře očkované, tak pro okolí, neboť

již měsíc po vakcinaci taurumanem shledány orgány virulentními pro morče.

Zajímavá jest smíšená vakcina Klímmrova, skládající se z B.K. typu hum. zahřátých na 53° a zadruhé z B.K. zvyklých na organismus salamandří a tak zvané „homogenní kultury“ Arloingovy z mikrobů vyrostlých na dně bouilonu stále protřepávaného za teploty zvyšované až k 46 C°. Tyto Arloingovy kultury jsou prý fixně zbavené virulence a jest to vůbec methoda, na níž se neprávem zapomnělo. Zde by bylo místo zmínit se krátce o neprávem proslulé vakcíně Friedmannově, živém mikrobu acidoresistentním, výkultivovaném ze želvy berlínského aquaria.

Kole experimentoval s Friedmannovým bacilem dlouhou dobu a shledal, že vůbec neimmunisuje; stejně je tomu s účinkem kurativním; dnes nejčelnější kliniky pokládají tuto vakcínou za odbytou — její účinek jest buď nula, nebo docela i škodlivý.

Teoreticky důležité jsou mikroby sensibilisované dle představy Besredkovy (t. j. na něž působeno příslušným serem s vysokým aglutinačním titrem, a pokusy Fontésovy, jenž tvrdí, že lze použít mikrobů isolovaných z lymfatických žlaz, jichž virulence jest vlivem leukocytů snížena). Rozsáhlé pokusy na lidech byly vykonány s preventivním opatřením dle Ferrána.

Ferrán tvrdí, že Kochův bacil vzniká přeměnou z mikroba jím nazvaného bat. alpha, jenž jest normálním střevním saprofytem. Za podmínek, jež nám dosud unikají, přeměňuje se v typického bacila Kochova. Autor sám uznává, že jeho mikrob nemůže chrániti proti lipoidním toxinům virulentního BK., immunisuje pouze proti tak zvané fázi praetuberkulosní.

Faktem jest, že se dosud níkomu nepodařilo experimentálně prokázati přeměnu bacila alpha na BK. a nikdo nemohl experimentálně zajistiti immunitu proti experimentální infexci.

Konečnému cíli se blíží práce autorů japonských. Především Shiga pěstoval BK. po 18 generací na půdách se stále stoupajícími kvanty anilinových barvív, zejména trypanoflavínu. 18 generace jest pro morče téměř avirulentní a je-li sensibilisována serem o hojném obsahu protilátek, ztrácí virulenci úplně. Sám však autor uznává, že se tato serovakcina méně hodí k prevenci, spíše však k terapii specifického onemocnění.

Nejnověji autoři Arima, Aoyama a Ohnava dosáhli

výsledků, jež jsou snad rovnocenné prevenci Calmette-Guérinově. Dosáhli kultivací na půdách obsahujících saponin, isolovaný z rostliny Sapindus mukoroji japonica ztráty acidoresistence a virulence BK. Ztrátou acidoresistence nabýly mikroby schopnosti lépe se absorbovat. Kultivace se musí dít za stále stejných podmímek, neboť na obyčejných půdách acidoresistence opět nabývají. Intravenosní injekce až 5 miligr. těchto mikrobů nepůsobí u králíka změn. 10—100 miligr. touží cestou vede k tvorbě uzlíků v plících, jež jsou přesně odděleny od zdravé tkáně a nabývají rázu fibro-cirrhotického.

Z 21 morčat immunisovaných touto metodou a 5 neděl na to infikovaných 7 bylo po 20 nedělním intervalu při pitvě shledáno úplně beze změn a 14 mělo velmi nepatrné změny specifické. Vakcína tato označuje se obyčejně písmeny AO a má nesporně eminentní význam preventivní.

Nezávisle na všech těchto pokusech podařilo se francouzským autorům Calmettovi a Guérinovi dosáhnouti vytčeného ideálu — učiniti bacila K tak avirulentním, že při zachování všech znaků morfologických i kultivačních se stává saprofytem.

Calmette a Guérin pěstovali BK. bovinního typu, počínaje r. 1906 a přeočkovávajíce každý 15. den na bramboru impregnovaném hovězí žlučí s glycerinem. Toto prostředí značně alkalické a bohaté na lipoidy (zejména lecithin a cholesterol) mění velmi zvolna fysikální a chemickou skladbu BK., nesnižuje však jeho vitalitu, ani vlastnosti specificky antigenní.

Za 4 léta ztratily takto přeočkovávané mikroby virulenci pro morče a hovězí dobytek. Zůstaly poněkud toxicke pro koně a králíka. Po 230tém přeočkování, skončeném po době 13 let za stále stejných podmínek ztratil Calmette-Guérinův mikrob zcela schopnost vytvářet přeočkovatelné uzlíky, ať byl infikován jakémukoli zvířeti v homogenní emulzi intravenosně, subkutaně či intraperitoneálně. Od skončení poslední (230) pasáže jest možno pěstovati mikroba na obyčejném glycerinovém bramboru, autoři sami však dávají přednost tomu, po každých 10ti kulturách na glycerinové bramboře udělati 2 následovně na bramboru se žlučí. Kultura na žlučovém bramboru podobá se kultuře mallen, vrácen na obvyklou půdu nabývá normálního vzhledu kultury bacila Kochova.

Chemicky jest BCG. o něco chudší na neutr. tuky a lipoidy. Zachovává svou normální acidoresistenci, jest

však o něco delší, jemnější a granulovanější než bovinní typ bacila Kochova. Mikrob, ačkoliv avirulentní, nepozbyl zcela toxicity ve smyslu endotoxinů, takže se zdá, že není žádného přímého vztahu mezi virulencí mikroba a schopností produkovat tuberkulin.

Jediná podkožní injekce (milligram BCG.) vyvolá u morčete citlivost na tuberkulin. Na tomto místě jest nutno si uvědomit, co tvrdí Boquet a Nègre, že totiž immunita a přecitlivělost jsou dvě různé věci, na sobě zcela nezávislé, probíhající v organismu, napadeném Kochovým bacilem.

Dříve se soudilo — byli to zejména autoři američtí, že reakci tuberkulinovou jeví organismus pouze tehdy, když se vyvinou typické tuberkulosní změny ve tkáních a to ještě ve větším měřítku. Schopnost reagovatí na tento dostaví se tím dříve, čím masivnější byla dávka sloužící k infekci. Tento názor zdá se být vážně otřesen pokusy Calmettovými, jenž prokázal sensibilitu zvířat očkováných BCG., jímž vůbec žádné specifické změny nebyly vyvolány. Vztahy mezi allergií a immunitou u zvířat vakcinovaných CG. mikrobem vyřešeny asi v tom smyslu časově, že sensibilita se dostavuje velmi brzy (5. den po subkut. injekci velkých dávek), immunita počíná u malých zvířat teprve od 18. až 20. dne, kdy zvířata počínají reagovatí na virulentní mikroby Kochovy způsobem známým z Kochova fenoménu. Maxima dosahuje v těchto případech asi 4. až 6. týden. Calmette-Guérinův mikrob jest schopen vyvolatí v krvi zvířat, jímž jest injikován, tvorbu protilátek v takovém množství, v jakém se snad nikdy ne-najdou v krvi přirozeně či experimentálně onemocnělých.

Intravenosní injekce bacila jsou snášeny v ohromných množstvích a sera takto uměle připravená byla zkoušena na svou mohutnost bakteriolytickou a passivně immunisační.

Ačkoliv není sporu o tom, že BCG. jest skvělým antigenem, nebyla s těmito sery pozorována žádná lyse ani in vivo, ani in vitro, ani jakýkoliv účinek therapeutický. To nám může sloužit znovu jako důkaz pro naše dřívější tvrzení, že totiž naděje kladené do ser tak zv. všeob. antituberkulosních jsou úplně marné.

Jsouce takto informováni o hlavních morfologických, kultivačních a immunobiologických vlastnostech CG. mikroba, jsme oprávnění se tázati, výhovuje-li tento skutečně všem podmínkám, jež klademe na mikroba schopného vyvolati preventivní ochranu proti infekci B. Kochovým. Předeším

nesmí onen mikrob způsobovat progradientní infekci ani v případech, když jest inokulován individuim slabým a méněcenným. Dokážeme-li experimentem i pozorováním na lidech, že jest skutečně neškodným, musíme zjistiti exaktními metodami, že určitě vyvolává immunitu a na jak dlouhou dobu.

Má-li vyvolati skutečně immunitu pro dobu co možno nejdelší, musí zůstat maximálně v živém organismu, zejména v jeho lymphat. uzlinách a nesmí být v krátké době vyloučen. Otázka neškodnosti řešena, jak již naznačeno hlavně experimentem na zvířeti a doplněna histologickým zkoumáním orgánů z těchto.

Konečný výsledek dlouho trvajících pokusů jest asi tento: intravenosní injekce massívních dávek (5 až 10 miligr.) králíkům intravenosně nedávají pravidelně vzniknouti žádným změnám makroskopickým, zajímavé však jsou nálezy mikroskopické. V plících po 24 hodinách po injekci jsou alveolární septa prosáklá, v alveolech se hromadí velké, mononukleary.

Po 10 dnech se objeví v plících uzlíky složené většinou z buněk epitheloidních, obklíčených věncem lymphocytů. Buňky obrovské jsou enormně řídké. Od 10.—20. dne změny zůstávají téměř stejné, přidává se k nim pouze lehké zduření peribronchiálních žlaz. Do 40. dne změny mírně postupují, aniž by uzlíky projevily byť i stopy snahy po kaseifikaci. Od 40. do 100. dne změny ustupují, počet folikulů se zmenšuje, takže kolem 200tého dne nenacházíme téměř žádnou z popsaných změn, nastává úplné restitutio ad integrum.

Podobně probíhají změny v játrech a slezině, pouze s tím rozdílem, že kolem 30. dne se vytváří značný počet buněk obrovských. V ostatních útrobách a žlazách vnitřně sekretorických nebyly pozorovány vůbec žádné změny. U nejcitlivějších laboratorních zvířat — u morčat — zkoušena inokulace cestou deglutinační, subkutanní, intraperitoneální a intravenosní.

Subkutanní injekce menších dávek vyvolává místní zduření a zatvrđlinu, jež mizí beze stop po 2 až 3 nedělích. Obrovské dávky (až 10 miligr.) vyvolávají oedem měnící se v absces, jenž se provalí a zajízví. Regionární uzeliny zduří, ale infekce se negeneralisuje. Intravenosní injekce velkých dávek působí jako u králíka: Vyvinou se uzlíky, nepřeočkovatelné, nekaseifikující a mizící beze stop. U citlivých opic inokulace subkutanní, intravenosní a ingesce dávek i do 100

miligr. BCG. ukázaly se být téměř zcela inofensivní, nevyvolávaly nikdy typických změn tuberkulosních, nanejvýše místní studené abscesy a prchavé zduření lymfatických žlaz. Stejně neškodným jest mikrob i pro dobytek hovězí.

Mohli bychom po vyčtení těchto velmi pečlivě prováděných experimentů považovat za nesporně jistou, že Calmettův bacil neškodí; ježto však jednou z nejvážnějších námitek proti jeho neškodnosti jest dosud ničím neoprávněná doměnka, že virulence mikroba bude přece jen pasáží přes organismus zvýšena, konány pokusy další: zvířata vystavena nedostatku vitaminů, hladu, tělesnému vysílení, vysokým teplotám, ale přesto se nepodařilo virulenci BCG. zvýšit.

Prý se Koršehutovi podařilo poněkud zvýšit virulenci pásování varletem - prakticky to nepadá na váhu a také to nebylo z více stran potvrzeno.

Jest nutno si uvědomit, že vlastnosti tohoto mikroba jsou hereditárně fixovány, tedy neměnné a nezmění se ani pasáží lidským či zvířecím organismem. Ostatně nutno uvážit i to, že se jedná hlavně o prevenci proti tuberkulóze u člověka a BCG. jest, na což se dosti zapomíná, typem bovinním, eispresso pro člověka méně bezpečným.

Otázka vytvoření immunity a tím i rozhodnutí o jeho účinku a smyslu jako preventivního prostředku proti tuberkulóze řešila se a řeší, jak přirozeno rovněž nejprve experimentem na zvířeti. BCG. inokulován ve velkých dávkách zdravým dobytčatům intravenosně, zajišťuje těmto immunitu, jež se projevuje nejen přežitím experimentální infekce přímou injekcí virulentních mikrobů, nýbrž i té, jež vzniká přímým a ustavíčným stykem s infikovanými zvířaty ve stájích.

Ovšem tato immunita - jak shora naznačeno - trvá pouze tak dlouho, pokud jsou přítomny BCG. v organismu experimentálního zvířete, to jest po dobu asi 18 měsíců. Může však být dle libosti prodloužena každoročními revakcincemi.

U morčete se jediná prevence cestou subkutanní či intraperitoneální ukázala být málo účinnou, intrakardiální injekce jedné velké dávky uchránila toto od infekce cestou konjunktivální po dobu 3—4 měsíců. Mikrob C. G. podán mladým morčatům ve značných dávkách cestou perorální, pomohl těmto vzdorovati experimentálnímu onemocnění způsobenému toužet cestou po dobu až 6 tý měsíců.

Opice, zejména šimpanzové každého stáří mohou být chráněny preventivně jednou subkutanní injekcí 50 miligr.

bacila, nebo 5krát opakováným pozřením téžé dávky proti tuberkulosní infekci, jíž jsou vydány přímým a ustavněním soužitím s individuálně nakaženými. Takto získaná imunita trvá o něco méně než rok, může být však prodloužena každý rok opakovánými revakcinacemi touží cestou.

Pro posouzení, že jest oprávněno podávání mikroba CG. jako prevence proti tuberkulose u člověka mluví dosavadní faktum velmi přesvědčivě. Chceme-li však, aby náš obraz o tomto problémě byl úplný, nutno uvážit ještě další.

Za prvé to, že Behring 1903 upozornil, že tuberkulosa dospělých povstává nikoliv cestou respirační, nýbrž z mikrobů vniklých do organismu cestou íntestinální v dětském věku.

Názor ten sice nepřijat všeobecně, ale tolik se aspoň experimentálně zjistilo, že sliznice střevní a aparát lymfatický se chová zcela jinak ku infekci, než u dospělého. Především sliznice jest propustná, takže infekce povstává snáze, naproti tomu lymf. uzliny skýtají daleko větší překážku proniklým bacilům, než je tomu u dospělého.

Bude tedy nasnadě nechat i vakcínu pronikati touto cestou v době, kdy sliznice střevní jest propustná a žlazy lymfatické mohou BCG. retinovati dokonaleji a zajistiti imunitu na dobu co nejdélší.

Druhým faktum jest, že i podle velmi mírných statistik z novorozenat narozených z tub. matek, či vychovávaných v ohnísku rodinné infekce umírá asi 25% do konce 1 roku života.

Jelikož dítě takové jest hned po narození vydáno nebezpečí massívní infekce, musí být prevence, má-li mít výběc smysl, provedena co nejdříve po narození.

Zbývá zde ovšem ještě nebezpečí nákazy intranterinní a to buď krvi matčinou, při čemž upozorňujeme, že nálezy B. K. v krvi tuberkulosních při provádění zlepšenými metodami jsou velmi časté u pokročilých phtis až ve 100% - nebo, což ovšem platí jen pro některé autory, filtrovatelným virem tuberkulosním.

Zdá se však, že i když nastávají infekce cestou placentární, nevadí to ve většině případů příliš, neboť je můžeme kvalifikovati jako ony nepatrné lehké infekce spějící k ochraně.

K prvním očkováním na dětech přistoupeno v červenci 1921. Tehdy první kojenecký obdržel 3krát za sebou dávku

ČG. vakciny. Žádné uškození nebylo pozorováno. Dnes 8miletý těší se dobrému zdraví.

Do konce roku 1927 dosáhl počet očkovaných ve Francii 50.000. O škodlivém účinku prevence dosud nebylo slyšet níc podstatného, za to však Calmette sám tvrdí, že počet úmrtí dětí preventivně opatřených jeho vakcinou a žijících ve zřidlech infekce klesl z minimálních 24% na 1%.

Dnes čítá se ve Francii a ostatních zemích přes 100.000 případů a všechny prý snášely immunisaci zcela dobře.

V Československu jest to vlastně jen Moravská Ostrava, jež odebírá pravidelně Calmettovu vakcínou, ač jest tato zaslána Vědeckým spolkem proti tuberkulóze zdarma.

Způsob aplikace prevence u člověka jest dnes již ustálen. Zaslána jest na telegrafickou objednávku vždy čerstvě připravená. Příprava provádí se tím způsobem, že 1 decigram kmene bacila C. G. se odváží, vysuší filtr. papírem, rozetře v achátové misce a zředí 10 cm zvláštní tekutiny. Z homogenní suspense odměří se pak do skleněných ampulek po 1 cm³, jenž tedy obsahuje 1 centigram mikrobů.

Novorozenec obdrží 3., 5. a 7., nebo 5., 7. a 9. den po narození vždy jednu ampulku prevence smíchané se lžičkou mateřského mléka. Immunita takto získaná trvá asi 15 až 18 měsíců, určitě to ovšem známo není. Jest však jisté, že u hovězího dobytka nebo u opic jsou i zde možny revakcinace prováděné na konci 1. a 3. roku, kdy, třebaže poměry sliznice střevní jsou změněny, přece jen určitá část mikrobů se dostane s chylem do lymph. systému.

Lze tedy pokládati za jisté, že s oběma revakcinacemi lze udržeti imunitu dítěti až do jeho 5. roku života, po kteroužto dobu jest právě vydáno největšímu nebezpečí mas. infekce.

Ovšem, že ještě později může být u dětí prevence prováděna a sice u těch, jež nemají klinicky žádných příznaků specifického onemocnění a u nichž i reakce tuberkulinová jest konstantně negativní, které však žijí v takových poměrech, že jsou vydány na pospas infekci.

Zde se provádí prevence cestou subkutaní a to jedinou injekcí dávky tak slabé, aby se nevytvořil absces, to jest asi $\frac{1}{15}$ miligramu. K vůli úplnosti nutno informovati o tom, že ochrana získaná dětem pomocí BCG. činí tyto ve značném procentu případů citlivé na tuberkulin — což, jak jsem již poznamenal — nesvědčí vůbec o přítomnosti spec. změn v organismu.

Ty případy pak, které na tuberkulin nereagují, jsou opět používány různými autory, zejména německými, jako důkaz pro to, že prevence zde neměla smyslu. Námitka tato, jak jsme o tom již ostatně mluvili, byla vyvrácena již dříve samým Calmettem, jenž přečetnými experimenty dokázal, že imunita a allergie jsou dva pochody na sobě celkem nezávislé a že latentní mikrobismus působí imunisace i bez allergie.

O námitce, jež může platit za nejvážnější, t. j. návrat virulence mikroba pasaží tělem, byla učiněna zmínka dosti obširná Malicherné námitky, týkající se smrti dětí preventivně opatřených CG. bacilem. Ize vyvrátiti poukazem na to, že zde se jednalo o pouhou časovou koincidenci, neboť ve všech případech byly děti hreditárně luetické, ikterické a nedonošené, jež by jistě umřely i bez prevence.

Ostatně máme dnes již k disposici sekční nálezy u 100 dětí zemřelých v různých dobách po calmetisaci interkurální chorobou. Změny tuberkulosní nebyly v žádném případě nalezeny.

Pouze v lymf. uzlinách dutiny břišní nalezeny acidoresist. tyčinky, jež nevyvolaly tuberkulosu v těle dítěte a zůstaly tedy, jak si Calmette představuje, saprofyty.

~~Také~~ v nejnovější době prováděné očkování cestou subkutanní provedené v Oslu na 1000 individuích mělo výsledky velmi dobré a minulo úplně beze škod.

Nejsme tedy vůbec překvapeni, naopak čteme se zadostiučiněním, že konference 1928 za tímto účelem zasedající v Pasteurově ústavu v Paříži a skládající se ze sekce bakteriologické, klinické a zvěrolékařské, jednohlasně se vyslovila o tom, že látka BCG. při orálním či subkutanním vpravení do živého organismu jest úplně neškodná a vřele doporučila bedlivé pozorování případů již Calmettisovaných, aby co možno nejdříve bylo možno podat konečný resultát o účinnosti na poli imunity.

Shrneme-li tedy naše všechno vědění na tomto poli, uvědomíme-li si neškodnost prevence a máme-li za prokázáno, že imunita skutečně na určitou dobu jest vyvolávána, uznáme, že není příčiný, proč by se u nás neměla prevence ve větším měřítku prováděti a to nejen u dětí vysazených masivní nákaze se stranou rodičů nebo vůbec okolí, ale u dětí pokud možno všech.

Tím spíše tak můžeme učiniti, ježto víme, že Calmettisace

jest jedinou preventivní methodou proti tuberkulóze, jež se prováděla ve větším měřítku a jež plně odpovídá základům dnes nikým nepopírané Jennerisace a pasteurisace.

Končím a konstatuji, že jest již nejvýše na čase, aby se i u nás nechalo neplodných debat o tomto tématu, za to však skutkem, na základě vlastních zkušeností přispělo ku konečnému rozřešení problému prevence proti tuberkulóze.