Zur Tuberculoseimmunisierung mit Schildkrötentuberkelbacillen.

Erwiderung auf die Libbertz-Ruppelschen Ausführungen.

Von F. F. Friedmann in Berlin.

Durch die Liebenswürdigkeit der Redaktion erhielt ich von vorstehender Kritik, die beabsichtigt und an sich wohl geeignet wäre, die in No. 46 dieser Wochenschrift veröffentlichten Resultate meiner Forschungen zu diskreditieren, vor ihrem Erscheinen Kenntnis: Dieser mein Artikel in No. 46 dieser Wochenschrift vom 10. November 1904 hat den Herren Sanitätsrat Dr. Libbertz und Prof. Dr. Ruppel vor dem Drucke vorgelegen, ist ihnen Wort für Wort genau bekannt gewesen und ohne daß sie irgend ein Bedenken gegen seine Publikation geäußert hätten veröffentlicht worden.¹⁾ Ja, Prof. Ruppel hat sogar über einzelne Stellen des Wortlauts meines Artikels noch Ende Oktober mit mir korrespondiert. Dies zur allgemeinen Charakteristik ihrer jetzigen kritischen Auseinandersetzung. Zur Sache selbst sehe ich mich veranlaßt, folgendes zu bemerken:

I. Meerschweinimmunisierung. Um zu erfahren, was nach der Ueberzeugung des Herrn Libbertz, der seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus, also seit 21 Jahren, sich eingehend damit beschäftigt hat, Meerschweine mit Tuberkelbacillen zu infizieren, eine praktisch verwertbare Tuberculoseimmunisierungsmethode zu leisten habe, veranlaßte ich ihn, seine bezügliche Anforderung zu präzisieren. Die von ihm unterzeichnete Erklärung lautet:

„Es müssen Meerschweine vorbehandelt werden, sodaß sie eine Infektion überstehen, die die Kontrolltiere nach vier Wochen tuberculös macht, während die vorbehandelten Tiere nach dieser Zeit nicht tuberculös sind. A. Libbertz, Höchst a. M., Juli 1904.“

Daraufhin übergab ich beiden genannten Herren einige für diesen Zweck in geeigneter Weise vorbehandelte Meerschweine, die nun mit der für ein Meerschwein ungeheuren Menge von je $\frac{1}{2}$ —1— $1\frac{1}{3}$ mg (Trockengewicht!) einer frischgewachsenen, höchst virulenten, menschlichen Kultur (der Kochschen T.-R.-Kultur) subcutan infiziert wurden. 14 Meerschweine dieser Versuchsreihe (sechs vorbehandelte und acht Kontrolltiere) wurden in meiner Gegenwart von Prof. Ruppel sezirt. Dieselben haben sämtlich — alle bezüglichen Sektionsprotokolle entstammen Wort für Wort der Feder Ruppels — die Libbertzsche Forderung erfüllt. Einige derselben erwähnen ja Libbertz und Ruppel oben, so z. B. das sehr treffende Beispiel 117, letzteres aber nicht vollständig (ohne Angabe des Leberbefundes) und mit Hinweglassung des ersten Kontrolltieres. Der Versuch lautet nach der Ruppelschen Eintragung wörtlich:

Meerschwein 117, vorbehandelt mit Schildkrötentuberkelbacillen.

1. September 1904 von Libbertz infiziert mit 1 mg 14-tägiger T.-R.-Kultur subcutan.

29. September von Ruppel getötet. Sektionsprotokoll (Ruppel): „An der Infektionsstelle große, käsige-eitrige, den Bauchdecken aufgelagerte Massen. Beiderseitige Leistendrüsen von normaler Größe, ebenso die Achseldrüsen. Leber von normaler Farbe, ohne Knötchen. Milz nicht vergrößert, mit völlig glatter Ober- und Schnittfläche. Lungen frei.“

1. Kontrollmeerschwein 47. 1. September 1904 von Libbertz infiziert mit 1 mg 14-tägiger T.-R.-Kultur subcutan.

¹⁾ Ich war durch einen Kontrakt gegenüber den Höchster Farbwerken verpflichtet, beiden Herren, als deren Angestellten, mein Manuskript vorzulegen.

29. September von Ruppel getötet. Sektionsprotokoll (Ruppel): „Auf den Bauchdecken an der Impfstelle käsige-eitrige Massen. Beiderseits verkäste Leistendrüsen. Leber vereinzelt, sehr kleine, graue Knötchen. Milz mäßig vergrößert, mit unzähligen, prominierenden, grauen Knötchen besetzt. Hochgradige Tuberculose der Milz, beginnende der Leber.“

2. Kontrollmeerschwein 217. 1. September 1904 von Libbertz infiziert mit 1 mg 14-tägiger T.-R.-Kultur subcutan.

29. September von Ruppel getötet. Sektionsprotokoll (Ruppel): „In der Bauchhöhle geringes seröses Exsudat. Tuberculöser Tumor des Netzes, mit eigentümlichen, gelben, käsigen Knötchen besetzt. Leber zahlreiche feinste Knötchen. Milz stark vergrößert, mit zahlreichen Knötchen besetzt. Auch in den Lungen finden sich bereits Knötchen.“

Auch folgender von Libbertz und Ruppel übergangener Versuch scheint mir in diesem Zusammenhang getreulicher Erwähnung bedürftig:

Meerschwein 109, von Libbertz nach meiner Methode vorbehandelt.

29. August von Libbertz mit einer Platinöse neun-tägiger Agar-T.-R.-Kultur infiziert.

29. September tot. Sektion (Ruppel). Todesursache: Innere Blutung infolge Milzruptur. Alle inneren Organe ohne Knötchen.

Hierzu Kontrollmeerschwein 130. 29. August von Libbertz mit einer Platinöse neun-tägiger Agar-T.-R.-Kultur infiziert.

29. September getötet. Sektion (Ruppel): „Tuberculose der Lungen, beginnende Tuberculose der Leber, hochgradige Tuberculose der Milz.“

Prof. Ruppel sprach sodann den Wunsch aus, einem von mir vorbehandelten und zwei Kontrollmeerschweinen, welche vor vier Wochen infiziert waren, die für tuberculöse Tiere dieses Stadiums tödliche Tuberculindosis zu geben, um so etwaige beginnende Knötchen durch die an diesen Stellen erfolgenden Hämorrhagien (örtliche Tuberculinreaktion) mit Sicherheit deutlich zu erkennen.

Daraufhin erhielten am 29. September 1904 drei Meerschweine, und zwar No. 71 (vorbehandelt und infiziert) und No. 99 und 209 (Kontrolltiere, nur infiziert) von Ruppel gleichzeitig die tödliche Dosis Tuberculin. Resultat: am nächsten Morgen beide Kontrollen tot, das vorbehandelte vollkommen gesund, nicht einmal geringste Temperatursteigerung. Sektionen (Ruppel): beide Kontrollen hochgradig tuberculös, „typische Tuberculinreaktion“, das vorbehandelte getötet, „Tuberculinreaktion nicht eingetreten“.

Kein unbefangener Sachkundiger wird solche Erfolge durch den Hinweis auf „Zufälligkeiten“ und „individuelle Schwankungen“ für erklärt, resp. abgetan halten.

Auch davon, daß die Vorbehandlung nach meiner Methode nur eine „Verzögerung im Verlauf und in der Entwicklung der Tuberculose veranlassen könne“, kann keine Rede sein. Dies ergeben außer vielen anderen z. B. folgende zwei Protokolle,¹⁾ die den Herren Libbertz und Ruppel bekannt sind:

1. Grauweißgraues Meerschwein, von mir mit Schildkrötentuberkelbacillen vorbehandelt.

14. April 1904 intravenös infiziert mit 1 mg Mischung virulenter menschlicher Tuberkelbacillen und Schildkrötentuberkelbacillen.

20. Juni drei Junge geworfen.

4. September vier Junge geworfen.

6. September tot. Puerperale Endometritis. Sektion (in Gegenwart von Libbertz und Ruppel): alle Organe und Drüsen normal. Kontrollmeerschwein (graubraun).

14. April intravenös infiziert mit 1 mg derselben Mischung.

12. Mai tot. Sektion: Miliartuberculose der Lungen, beginnende der Leber und Milz.

Also Kontrolltier nach vier Wochen tot an allgemeiner Tuberculose, immunisiertes nach 145 Tagen frei von Tuberculose.

2. Orangeweißschwarzes Meerschwein 100, von mir mit Schildkrötentuberkelbacillen vorbehandelt.

12. Januar 1904 intraperitoneal infiziert mit 1 mg hochvirulenter menschlicher Kultur.

21. März bei bestem Wohlbefinden (305 g Gewichtszunahme) getötet: Peritoneum und Netz vollkommen glatt, Leber und Lungen vollkommen normal. In der nicht vergrößerten Milz ausschaltbare regressiv Knötchen.

Kontrollmeerschwein (Orange).

12. Januar 1904 intraperitoneal infiziert mit 1 mg hochvirulenter menschlicher Kultur.

¹⁾ Eine größere Reihe von Protokollen gelungener Meerschweinimmunisierungen wird, wie bereits erwähnt, demnächst publiziert werden.

31. Januar 1904 tot (90 g Gewichtsabnahme): Großes hämorrhagisch-fibrinöses Peritonealexsudat mit käsigen Brocken. Netz tauben-eigroßer Tumor mit unzähligen käsigen Tuberkeln. Tuberculose der Leber und Milz, beginnende der Lungen.

Also Kontrolltier nach kaum drei Wochen tot an allgemeiner Tuberculose, immunisiertes nach 70 Tagen so gut wie frei von Tuberculose.

Wenn im Gegensatz zu solchen Resultaten Libbertz und Ruppel mitteilen, daß ihre Meerschweine, die später als 30 Tage nach der Infektion getötet wurden, tuberculös waren, so will ich diese ihre Angabe nicht bezweifeln, bin aber auch nicht in der Lage, eine Erklärung hierüber abzugeben, da die betreffenden Sektionen in meiner Abwesenheit stattfanden.

II. Akute Giftwirkungen. Die Tatsache, daß mit irgendwelchen echten Tuberculosekulturen — und die Schildkröten-tuberkelbacillen sind echte, ursprünglich vom Menschen stammende und nur in wunderbarer Weise mitigierte Tuberkelbacillen, wie sich aus meinen sämtlichen Arbeiten ergibt — vorbehandelte Tiere tuberculinüberempfindlich werden und bei der nächsten Tuberkelbacillen-Injektion bisweilen einer akuten „Tuberculinvergiftung“ erliegen, sollte jedem, der sich mit Tuberculose beschäftigt, bekannt sein und ist erst vor einiger Zeit wieder von Neufeld (Koch) bei einer größeren Zahl seiner (zum Zwecke der Perlsuchtimmunisation) mit menschlichen Tuberkelbacillen behandelten Versuchstiere beschrieben worden (so erlagen z. B. dort Ziege 1, 4, 26 und zwei weitere, Esel 3, 9 sämtlich wenige Stunden nach der Injektion).

Als neuer Beweis aber für die von mir stets betonte relativ enorm hohe Ungiftigkeit („äußerst geringe Toxizität“) der Schildkrötentuberkelbacillen für Warmblüter diene die Tatsache, daß folgende Dosen (Trockengewicht!) frischer lebender Schildkrötentuberkelbacillen intravenös glatt vertragen wurden:

Pferd I 1 + 2 + 4 = 7,0 g
 Pferd III 0,1 + 0,2 + 0,4 + 0,8 + 1,6 + 2,0 = 5,1 g
 Rind II 1 + 2,5 + 5 = 8,5 g
 Rind VII 0,1 + 0,2 + 0,4 + 0,8 + 1,6 + 3 + 3 = 9,1 g
 Rind XI 5 + 5 = 10,0 g
 Rind I 0,01 + 1 + 5 + 5 + 5 + 20 = 36,01 g
 Esel II 0,5 + 1 = 1,5 g
 Schwein III 0,1 + 0,5 + 1 = 1,6 g
 Schaf III 0,05 + 0,1 + 0,5 + 1 = 1,65 g
 Kalb I 0,3 + 1 + 2 = 3,3 g
 Kalb II 0,15 + 0,5 + 1 = 1,65 g

Bisher war man in der Regel nicht imstande, Versuchstieren von lebenden Tuberkelbacillenkulturen mehr als Milligramme, höchstens einige Zentigramme, intravenös schadlos zu injizieren, die Schildkrötentuberkelbacillenkultur dagegen ist in all diesen Fällen grammweise vertragen worden. Ich halte also auch meine Behauptung von der „vollständigen Unschädlichkeit größerer (ja sogar größter) intravenöser Injektionsmengen dieser Bacillen“ im weitesten Umfange aufrecht.

III. Dauernde Veränderungen. Daß technisch mangelhafte, das heißt nicht homogen verteilte Emulsionen, wie sie in der ersten Zeit der Versuche in Höchst verwandt wurden, durch mechanische Capillarverstopfung Knötchenbildung hervorrufen können, habe ich selbst in No. 46 dieser Wochenschrift bei Besprechung des immunisierten Rindes V ausdrücklich hervorgehoben.¹⁾

Richtig ist, daß, wie Libbertz und Ruppel ausführen, „durch diese Residuen geradezu das Bild disseminierter Lungentuberculose vorgetäuscht werden kann“: es waren aber bei Rind IV trotz hochgradiger Knötchenkrankheit (Fremdkörperwirkung) beider Lungen alle Lymphdrüsen normal, nicht einmal vergrößert; mehrere Lungenknötchen mit sterilen Instrumenten herauspräpariert, am 16. August auf zwei Meerschweine verimpft, dieselben am 12. Oktober getötet, in Gegenwart Ruppels seziiert: absolut normale Organe. Hiermit ist die

1) Die Behauptung: „Es steht fest, daß in vielen Fällen, in welchen die Einspritzungen der Schildkröten-Tuberkelbacillen Knötchen in den Lungen veranlaßt hatten, eine Vermehrung der Kaltblüterbacillen stattgefunden haben muß“, hätten Libbertz und Ruppel vielleicht unterdrückt, wenn ihnen die von Baumgarten, Prudden und Hedenpyl vor vielen Jahren konstatierte, von Neufeld (Koch) wiederum betonte Tatsache bekannt gewesen wäre, daß auch abgetötete Tuberkelbacillen (ja selbst harmlose Fremdkörper: Haare u. a.) Knötchen erzeugen.

Libbertz-Ruppelsche Annahme von der „spontanen Stallinfektion“ dieses Tieres widerlegt.¹⁾

Selbstverständlich kann man von schlechten nicht resorbierbaren Bacillenemulsionen, die, statt den ganzen Körper zu durchspülen, sich in den Capillaren ablagern und daselbst Knötchenbildung und bindegewebige Verödung hervorrufen, einen immunisatorischen Effekt nicht erwarten. Auch das habe ich selbst bereits (in meiner Abhandlung in den Therapeut. Monatsheften, März 1904) deutlich mit den Worten ausgesprochen: „Nur dadurch, daß eine bestimmte Quantität immunisierenden Vaccins (Schkr.-Tuberkelbacillen) im Körper zu Resorption gekommen ist, wird Immunität gewährleistet.“ Auf diese Weise sind die scheinbaren „Mißerfolge“ bei einer Ziege und einem Schwein (VI), die beide mit den schlechten Emulsionen im März behandelt waren, zu erklären. Schwein VI zeigte infolge derselben wochenlang schwere Zirkulationsstörungen, die sich einerseits in Dyspnoe, andererseits in multiplen anämischen Hautnekrosen offenbarten. Der Versuch, einen späteren „Mißerfolg“ bei einem derartig geschädigten Tiere als Beweis gegen die Leistungsfähigkeit einer Schutzimpfungsmethode auszunutzen, hat ungefähr ebensoviel Berechtigung, als wenn jemand den Beweis für die Nutzlosigkeit und Gefährlichkeit des Fieberthermometers durch die Mitteilung zu erbringen suchte, daß bei Anwendung desselben einmal eine tödliche Mastdarmperforation vorgekommen ist. Ich bemerke an dieser Stelle ausdrücklich, daß das Stadium dieser mangelhaften Emulsionen längst überwunden ist und daß ich jetzt in der Lage bin, selbst außerordentlich große Kultur-mengen mit sicherer Vermeidung von Knötchenbildungen oder sonstigen Mißständen intravenös einzuverleiben; solche tadellos homogenen Emulsionen der Schildkröten-Tuberkelbacillen herzustellen gelingt nämlich mühelos durch Verarbeitung der flüssigen Gesamtkulturen (Schildkröten-Tuberkelbacillen und Nährbouillon) in Kugelmøhlen.

IV. Rinderimmunisierung und Heilung. Was das in No. 46 von mir besprochene immunisierte Rind V anbetrifft — dessen Lungen- und Leberstücken sämtliche vier in Ruppels Gegenwart seziierten Meerschweine acht Wochen nach der Impfung gesund gelassen haben²⁾ —, so erklärt sich die Erkrankung des einen Libbertz-Ruppelschen, mit Lungenstücken geimpften Meerschweins aus der Tatsache, daß, wie ich weiß, die Organstücke des immunisierten Rindes V und des perlstüchtigen Kontrollrindes VIII längere Zeit in derselben Schüssel aufeinander lagen: trotz Abspülens können auf diese Weise wenige virulente Bacillen aus der Lunge des Kontrollrindes haften geblieben sein, die vollkommen genügen, um hochgradigste Tuberculose beim Meerschwein hervorzurufen.³⁾ Nur durch besondere Sorgfalt (Absengen aller Schnittflächen mit glühendem Skalpell, langes Waschen in Sublimat) können solche Fehlerquellen vermieden werden. Die Herren werden daher ihr notgedrungenes Zugeständnis, daß „die in der Lunge des Rindes No. V beobachteten Veränderungen der Hauptsache nach auf die intravenöse Vorbehandlung mit Schildkrötentuberkelbacillen zurückzuführen“ sind, dahin vervollständigen müssen, daß alle daselbst beobachteten Knötchen, die sie selbst treffend als „derbe“ bezeichnen, lediglich durch Fremdkörperwirkung der Schildkröten-Tuberkelbacillen hervorgerufen sind.

Bezüglich des ursprünglich tuberculösen Rindes III bemerke ich, daß dieses Tier, welches ich bei Beginn der Höchst-

1) Daß mit meinen Schildkröten-Tuberkelbacillen behandelte Säugetiere auf Kochsches Tuberculin reagieren, habe ich bereits in No. 5, 1904, dieser Wochenschrift ausgeführt. — 2) Während die mit Nasensekret, Lungen und Leber des Kontrollrindes VIII geimpften Meerschweine ausnahmslos tuberculös wurden. — 3) Prof. Ruppel vertritt in mündlichen Erörterungen wiederholt die Auffassung, daß eine geringe Zahl virulenter Tuberkelbacillen nicht imstande sei, Meerschweine zu infizieren. Folgender Versuch beweist evident das Gegenteil: Ruppel übergab mir ein unter seiner und Libbertz' Leitung hergestelltes, durch 8 × 24 Stunden langes Zermahlen gewonnenes Präparat „zerriebene menschliche Tuberkelbacillen“, welches, da es keine oder höchstens ganz vereinzelte lebende Tuberkelbacillen enthalte, nicht imstande sein sollte, Meerschweine tuberculös zu machen: ein mit einer Platinöse dieses Präparates von mir geimpftes Meerschwein wurde von Ruppel ständig mitbeobachtet; die fühlbaren Lymphdrüsen schwellen bis zu haselnußgroßen Tumoren an. Nach drei Monaten moribund getötet (Sektion in Gegenwart von Ruppel), zeigte dieses Meerschwein eine exzeptionell hochgradige Tuberculose, Lungen voll unzähliger Tuberkel, Leber zahllose graugelbe Knötchen und breite käsige Nekrosen, Milz stark vergrößert und bis auf geringe Inseln blauen Gewebes ganz in käsige tuberculöse Massen umgewandelt, totale Verkäsung der Leisten-, Achsel-, Bronchial-, Prästernal-, Mesenterial- und Schenkel-drüsen.

ster Versuche im November 1903 gleichzeitig mit allen anderen auf Tuberculin reagierenden Tieren von der Behandlung ausschließen wollte — um nur reine Immunisierungsversuche bei gesunden Tieren anzustellen —, auf Wunsch der Herren Libbertz und Ruppel dennoch eingestellt und mit meiner Kultur behandelt wurde, um an ihm einen „Heilversuch“ durch Einspritzung mit Schildkrötentuberkelbacillen vorzunehmen. Jetzt, nachdem der Versuch gelungen, erklären sie ihn als bedeutungslos: im entgegengesetzten Falle wäre er sicher für sie von Bedeutung gewesen.

In meiner die Tuberculosenserumversuche betreffenden Besprechung habe ich ausgeführt, daß bei Rindern die durch Vorbehandlung mit nichtvirulenter Kultur erreichte Grundimmunität durch Weiterbehandlung mit virulenter (Perlsucht-) Kultur hochgetrieben werden kann; kürzlich haben v. Baumgarten und Hegler über Ähnliches berichtet.

Wenn schließlich die Herren San.-Rat Dr. Libbertz und Prof. Dr. Ruppel glauben, eine Verantwortung für die von mir auf einem landwirtschaftlichen Großbetriebe an Kälbern nach meiner Methode vorgenommenen Versuche ablehnen zu sollen, so ist darauf nur zu erwidern, daß niemand jemals von ihnen eine derartige Verantwortung gewünscht hat. Die Ablehnung ihrer Verantwortung wird übrigens die Fortführung der dortigen Versuche ebensowenig hindern wie eine Uebernahme ihrer Verantwortung denselben irgendwie hätte förderlich sein können.