

Die Virulenz des Friedmannschen Tuberkulosemittels.

Von

Dr. K. Kaufmann, Schömberg.

Als Ende vorigen Jahres einige Patienten, durch Zeitungsnotizen veranlasst, mit dem Anliegen an uns herantraten, mit dem Friedmannschen Tuberkulosemittel behandelt zu werden, hielten wir es für notwendig, uns vor der Anwendung zunächst von seiner Unschädlichkeit für Warmblüter im Tierversuch zu überzeugen. Denn über die Herkunft, Art und Zusammensetzung des Mittels schwebte ein gewisses Dunkel.

Aus früheren Publikationen Friedmanns konnte man erfahren, dass der Stamm aus der tuberkulösen Lunge einer Wasserschildkröte (1) stammte, dass er in seinem biologischen Verhalten manche Ähnlichkeit mit dem Typ. hum. habe (12), in grossen Dosen beim Meerschweinchen eine Septikämie, in kleineren eine echte Tuberkulose (2) mache, die aber stets ausheile. Später (3, 6) sollten auch sehr hohe Dosen von Meerschweinchen mit Tuberkelbildung und Ausheilung vertragen werden; Meerschweinchen mit Schildkrötentuberkelbazillen behandelt und später mit Typ. hum. infiziert, sollten bei der Tötung nach 3—4 Monaten frei von Tuberkulose sein — hierfür fehlen allerdings die ausführlichen Protokolle der Versuche. Friedmanns Immunisierungsversuche an Rindern waren von Lippertz und Ruppel eingehend und ernstlich bestritten worden (4, 7, 8). In seiner Polemik mit Moeller (5) schrieb Friedmann: „Mit all diesen (Kaltblüter-, Pseudotuberkelbazillen) hat der Schildkrötentuberkelbazillus (Sch. T. B.) nichts gemein, denn er erweist sich nach Herkunft, Wirkungsweise

und Aussehen der Kultur als echter, wundersam mitigierter Tuberkelbazillus.“ In den letzten Veröffentlichungen (9, 10) war nichts Neues zu hören, ausser der überraschenden Tatsache, dass das Mittel bereits beim Menschen zu Heil- und Immunisierungszwecken von Friedmann und seinen Anhängern benutzt worden war. Neuere exakte Angaben über erfolgreiche Tierversuche, die nach den Angriffen Lippertz und Ruppel wohl unbedingt nötig gewesen wären, fehlten, ebenso wie jede genauere Mitteilung über die „wundersame Mitigation“ des Tuberkelbazillus und die Beschaffenheit der in den Handel gebrachten Ampullen.

Die grössten Bedenken musste man wohl zunächst wegen der Herkunft der Kultur haben. Schröder (11) äusserte schon den Verdacht, dass es sich um einen humanen Stamm handeln müsse. Friedmanns eigene Äusserungen bringen den Gedanken dazu nahe, vgl. z. B. seine Polemik mit Moeller. Unter der „wundersamen Mitigation“, die Friedmann nie näher zu erklären versucht, muss er wohl selbst nur verstehen, dass humane Bazillen durch die Schildkrötenpassage auffallenderweise die merkwürdige Eigenschaft der jetzigen Kultur erhalten haben. Bewiesen ist es natürlich damit noch nicht. Nach dem, was in der Literatur vorlag, musste man ferner mit der Bewertung der Tierversuche sehr vorsichtig sein. Wenn eine Kultur in Warmblütern überhaupt „echte tuberkulöse“ Veränderungen machte, konnte doch eigentlich von einer vollkommenen Avirulenz, wie sie Friedmann so oft betont, keine Rede sein, und für die therapeutische Verwendung des Mittels war grösste Vorsicht geboten. — Weiter lagen Mitteilungen von L. Rabinowitsch vor, dass die Kultur verunreinigt sei — leider sollte sich das ja später auch in tragischer Weise am Menschen bestätigen. Dazu kamen noch die alarmierenden Nachrichten von Fehlerfolgen aus Amerika, wo Friedmann zuerst sein Mittel zur Therapie freigegeben hatte.

Alles das veranlasste uns zur Prüfung des Mittels im Tierversuch. Aus einer Ampulle — I grün — der ersten, die vom käuflichen Präparat in unsere Hände kam, injizierte ich am 9. II. 1914 zwei Meerschweinchen, I (570 g) und II (520 g) je 0,2 ccm des Inhalts intraperitoneal.

Tier I verendete am 28. II. Bei der Sektion zeigte es sich trüchtig mit zwei Jungen. In den Lungen befanden sich disseminierte hirsekorn-grosse, grau-weiße Knötchen, vereinzelt, bis kleinerbsengrosse in der nur wenig vergrösserten Milz. Letztere waren im Zentrum verkäst. Die Leber war frei. Im Milzaustich waren säurefeste Stäbchen nachweisbar.

Tier II, das am 1. IV. mit 0,5 g Alttuberkulin gespritzt wurde und nicht reagierte, wurde am 6. IV. getötet. (630 g). Alle Organe waren frei von Tuberkulose und sonstigen Veränderungen.

Mit zerriebenen Tuberkeln der erkrankten Milz von Tier I — etwa 0,2 g Masse — infizierte ich am 1. III. 14 Tier III (670 g) intraperitoneal.

Am 1. IV. spritzte ich das Tier III mit 0,5 g Schildkrötentuberkulin, das ich Frau Prof. C. Rabinowitsch verdankte und die es aus der Friedmannschen Kultur hergestellt hatte. Das Tier reagierte deutlich; es hatte bei 4stündlichen Temperaturbestimmungen am 31. III. maximal 39,4° gemessen, mass nach der Schildkrötentuberkulininjektion am 1. IV. nachmittags 40,5°, am 2. IV. noch 40°, erst am 3. IV. nicht mehr über 39,5°. Am 6. IV. wurde das Tier getötet (700 g). Die Sektion ergab: Das Bauchfell ist übersät mit hirsekorngrossen, grauweissen Knötchen. Das Mesenterium hat an der Radix eine Reihe erbsengrosser Drüsen, eine bohnen-grosse ist mit dem linken Leberlappen verwachsen und mit Eiter gefüllt, eine gleichfalls vereiterte, kleinwalnuss-grosse Drüse befindet sich am Typhlon. Die Leber zeigt eine Anzahl hirsekorn- bis erbsengrosse grauweisse Knötchen, ebenso die ums dreifache vergrösserte Milz. Auch die Lunge ist durchsetzt von miliaren und grösseren Tuberkeln. Im Mediastinum ist eine haselnuss-grosse, ebenfalls vereiterte Drüse. — Herr Dr. Reuter, Arzt unserer Anstalt, der die Lunge histologisch untersuchte, fand das typische Bild des Tuberkels: Anhäufungen von runden lymphoiden und epitheloiden Zellen um ein kleines in Verkäsung begriffenes Zentrum. Das mit Antiformin behandelte Lungengewebe weist vereinzelte säurefeste Stäbchen auf. In dem Eiter der drei abszedierten Drüsen befanden sich reichlich Kokken verschiedener Art.

Mit zerriebenen Milz- und Lebertuberkeln von Tier III — je ca. 0,1 g — wurden am 6. IV. 14 Tier IV (550 g) und Tier V (530 g) weiter intraperitoneal infiziert, mit einem Gemisch der drei Drüseneiter (ca. 2 g) Tier VI (440 g).

Tier IV verendete am 19. VI. (400 g) und zeigte bei der Sektion die Lunge durchsetzt von hirsekorn- bis kleinererbsengrossen Tuberkeln mit verkästem Inneren, die Leber vergrössert und übersät mit einer ganz frischen Aussaat miliarer Herde, die Milz ausserordentlich vergrössert — 7:3½:1½ cm und diese durchsetzt von kleinsten und grösseren Knötchen. An der Injektionsstelle befand sich eine bohnen- und eine erbsengrosse harte Drüse. Im frischen Milzausstrich waren zahlreiche säurefeste Stäbchen. (Milzbrei wurde wieder auf zwei Tiere weiterverimpft.)

Tier V lebt noch, hat aber stark abgenommen und sieht elend aus. (Hat auch Tuberkulose, das Material soll noch kulturell geprüft werden. Bei Tier I war das bereits versucht worden, missglückte aber aus äusseren Gründen.)

Tier VI verendete schon am 7. IV., einen Tag nach der Infektion, hatte noch reichlich Eiter auf der Leber (Stelle der Injektion) aufgelagert, vergrösserte Radixdrüsen, aber keine Erscheinungen von Peritonitis; die Lunge war durchsetzt von bronchopneumonischen Herden, die zum Teil um ein weisses Zentrum einen bläulichroten Hof hatten, zum Teil nur aus weissen Eiterherden von unregelmässiger Form bestanden. Im antiformierten Lungengewebe fanden sich säurefeste Stäbchen.

Aus den Protokollen geht hervor, dass ein mit dem Friedmannschen Heil- und Schutzmittel geimpftes Meerschweinchen nach 20 Tagen an einer Tuberkulose verendete, ein zweites mit dem kranken Material vom ersten infiziert, noch schwerere tuberkulöse Veränderungen

aufwies, bei der dritten Passage ein schwächer infiziertes Tier am 75. Tag einer ganz schweren Tuberkulose erlag und ein stark infiziertes Tier schon am zweiten Tag starb.

Der Ausfall des Tierversuchs beansprucht nach mancher Richtung Beachtung. Sagte schon C. Rabinowitsch (13), dass sich Friedmanns sogenannte Schildkrötentuberkulosekultur als in manchen Fällen von nicht unerheblicher Pathogenität für den Warmblüter erwiesen habe, so ist jetzt der zwingendste Beweis erbracht, dass er unter Umständen ausserordentlich pathogen sein kann. Der Zufall wollte es, dass wir gleich als erste Ampulle des Friedmannschen Mittels eine in die Hände bekamen, die ein gravidus Meerschweinchen innerhalb 20 Tagen tötete. Die Veränderungen der tuberkulösen Lunge und Milz war dabei noch nicht einmal besonders ausgedehnt, umso grösser musste man die Giftwirkung, die ja auch schon von Lippertz und Ruppel als erheblich festgestellt wurde, annehmen. Eine andere Todesursache war bei der genauen Sektion nicht zu finden. Dass Tier II gesund blieb, braucht nicht zu verwundern. Die Disposition hat gewiss bei Tier I und II insofern eine Rolle gespielt, als Tier I durch die Gravidität weniger widerstandsfähig war. — Lehren sodann doch auch andere Beobachtungen, wie ich sie erst kürzlich bei vergleichenden Tuberkulinuntersuchungen anlässlich der Versuche mit dem Friedmannschen Mittel machen konnte, dass das Meerschweinchen nicht auf jede Infektion mit mathematischer Sicherheit erkrankt. Meerschweinchen 23 und 24 wurden am 4. III. je mit 0,1 mg Typus humanus (St. R.) infiziert. Am 1. IV. wurde Tier 23 mit 0,5 ccm Alltuberkulin gespritzt, reagierte mit 40,6° und die Temperatur fiel erst am 4. Tage wieder auf die Norm 39,5° ab. Tier 24 erhielt am gleichen Tag 0,5 ccm Tuberkulin, das aus der Friedmannschen Kultur bereitet war, und reagierte nicht. Bei der Sektion am 30. IV. zeigte Tier 23 absolut keine tuberkulösen Veränderungen, Tier 24 war schwer tuberkulös. Tier 23 war durch die Infektion mit Bazillen hoch empfindlich gegen Tuberkulin, Beweis, dass es infiziert war; und war doch gesund. — Eine Infektion mit einem anderen Virus als dem Friedmannschen Stamm ist bei der ganzen Anordnung und dem Verlauf des Versuches ausgeschlossen.

Mit der gelungenen Weiterimpfung auf ein 2. Tier und von diesem auf ein 3., 4. und 5. ist Friedmann auch der letzte Einwand, den er oft und zuletzt wieder in seiner Entgegnung (14) auf den Artikel von C. Rabinowitsch besonders zuversichtlich und nachdrücklich gegen die Pathogenität seines Mittels für den Warmblüter brachte, genommen. Wenner schreibt: „Die gelegentlich durch ihre Einverleibung entstandenen Infiltrate bzw. Knötchenbildungen sind harmloser, ver-

gänglichlicher Natur, stellen ein intermediäres Stadium dar, bilden sich regelmässig wieder zurück und haben bei der Weiterverimpfung auf Meerschweinchen in keinem einzigen Fall jemals Tuberkulose, d. h. fortschreitende Erkrankung erzeugt“, so stimmt das jetzt nicht mehr. (Dieser Befund ist übrigens einer von den „privaten Mitteilungen“ von denen L. Rabinowitsch schreibt und dessen tatsächliches Zustandekommen Friedmann (14) bezweifelte.)

Ferner hat man den Eindruck, dass die Bazillen durch die einzelnen Passagen virulenter geworden sind. Endgültiges darüber soll aber weiteren Untersuchungen vorbehalten sein.

Der Friedmannsche Stamm hat entschieden merkwürdige Besonderheiten. Das Aussehen der Tuberkel — vor allem beim ersten Tier, später immer weniger — weicht etwas vom sonstigen Befund ab, sie sehen glasiger aus, die grossen sind nicht so rundlich, sind im Innern nur wenig verkäst. Eine massige Infektion macht innerhalb von zwei Tagen diese starke tödliche Infektion mit enormen Veränderungen in der Lunge; die Mischinfektion mit den nachgewiesenen verschiedenen Arten von Kokken mag wohl eine Rolle mitgespielt haben. Friedmann hat wohl ähnliche Befunde gehabt, wie aus seinen ersten Arbeiten hervorgeht. Auch bei den Kulturen, die ich anlegte, konnte ich mich überzeugen, dass sie zwischen 16 und 38° gleich gut wachsen. Nur fand ich nicht, dass sie bei 37° das Aussehen vom humanen Tuberkelbazillentypus bekamen; es war auch hier die homogene, grauweisse, schleimige Schicht. Wohl beobachtete ich, dass ein Kartoffelröhrchen bei 20° dem Aussehen einer humanen Kultur ähnelt, nur waren es weniger graubraune Bröckel als glatte braune Höcker. — C. Rabinowitsch hat schon klar gelegt, dass die Bezeichnung Schildkrötentuberkelbazillen nicht richtig ist, und dass die Friedmannsche Kultur hohe Verwandtschaft zum Säugetierbazillus zeigt. Nachdem die Überimpfung von Tier auf Tier gelungen ist, ist daran wohl um so weniger zu zweifeln. Vielleicht gelingt es noch durch Fortsetzung der Versuche die Friedmannsche Kultur weiter zu spezifizieren. — Etwas anderes spricht noch für die Verwandtschaft mit dem echten Säugetierbazillus, was Schroeder (12) bereits ausführte, nämlich die Tatsache, dass es Friedmann glückte mit seinem Mittel Tiere gegen Typus humanus zu immunisieren. Eigene Versuche bestätigten mir dies zum Teil auch. Dass teilweise Immunisierung, bestehend in protrahiertem Verlauf der Tuberkulose mit echten Tuberkelbazillen möglich ist, ist nicht neu. Römer hat das bei seinen ausgedehnten Tierversuchen gezeigt. Das haben Behring, Schmitt, Klimmer prophylaktisch bei Rindern erreicht. Doch hat Behring ausserordentlich gewarnt, es beim Menschen zu versuchen. Niemand war

auch bis dahin so kühn, es zu tun, bis Friedmann es beim Säugling wagte. Doch „je weiter wir uns von der T.-B.-Gruppe der Säugetiertuberkulose entfernen, um so wirksamere Schutzimpfstoffe erhalten wir“ (15). Mit Schildkrötentuberkelbazillen war es demnach nicht möglich.

Schlussatz. Die vorliegende Arbeit soll als Wesentlichstes bringen, dass das Friedmannsche Heil- und Schutzmittel in einem Fall ein Meerschweinchen innerhalb 20 Tagen getötet hat, und dass bei Weiterimpfung von Organmaterial zwei von den Passagen wieder schwere Tuberkulose bekommen haben. Die Pathogenität für den Warmblüter ist damit bewiesen. Vor dem Friedmannschen Mittel darf nicht nur gewarnt werden, seine Anwendung muss der damit verbundenen Gefahr für den Menschen wegen, mit vollvirulenten Tuberkelbazillen infiziert zu werden, unterbleiben. Wollte Friedmann bis jetzt die zahlreichen in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen der Schädigungen am Menschen — erst kürzlich ist wieder auf dem Laryngologenkongress in Kiel durch die 21 Krankengeschichten, die Walliczek (16) anführte und durch die sich daran anschliessende Diskussion ein durchaus ungünstiges Urteil über das Mittel gefällt worden — als subjektive klinische Beobachtungen übergehen und sich noch nicht veranlasst fühlen, sein Mittel zurückzuziehen und weiter zu prüfen, so muss er sich jetzt dazu entschliessen, und muss auch weitere Propaganda, wie er es in seinen Erläuterungen zu der Indikation für das Friedmannsche Mittel (17) tut, unterlassen.

Tier 5 ist inzwischen auch eingegangen und wies ebenfalls eine ausgedehnte Tuberkulose der inneren Organe auf. Die Kulturen aus Milz und Leber wuchsen nur sehr langsam bei 30—32°, schneller dann bei 37° und haben bis jetzt ganz das Aussehen einer Kultur des Typ. hum. Auch mikroskopisch bestehen keine Besonderheiten.

Literatur.

1. Friedmann, Spontane Lungentuberkulose mit grosser Kaverne bei einer Wasserschildkröte. Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 2.
2. Derselbe, Der Schildkrötentuberkelbazillus, seine Züchtung, Biologie und Pathogenität. Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 26.
3. Derselbe, Immunisierung gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 50.

4. Friedmann, Über Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose (Perlsucht) und über Tuberkuloseserumversuche. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 46.
 5. Derselbe, Zu obigen Bemerkungen des Herrn Prof. Dr. A. Moeller. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 19.
 6. Derselbe, Immunisierung gegen Tuberkulose. Therap. Wochenschr. 1904, Nr. 3.
 7. Lippertz und Rappel, Über Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose (Perlsucht) und über Tuberkuloseserumversuche. Deutsche med. Wochenschrift 1905, Nr. 4 und 5.
 8. Friedmann, Zur Tuberkuloseimmunisierung und Schildkrötentuberkelbazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 5.
 9. Sitzung der Berl. Gesellschaft am 6. XI. 1912. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 17.
 10. Vorträge über das Friedmannsche Mittel in der Charité am 25. X. 1913. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 47.
 11. Schroeder, Über neuere Medikamente und Nährmittel für die Behandlung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tub., Bd. XX. H. 2.
 12. Derselbe, Über neuere Medikamente und Nährmittel für die Behandlung der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tub., Bd. XXII. H. 2.
 13. C. Rubinowitsch, Beitrag zur bakteriologischen Kenntnis des Friedmannschen Tuberkulosemittels. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 14.
 14. Friedmann, Zur Kenntnis des Friedmannschen Mittels. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 18.
 15. Römer, Tuberkulosevakzin. Handb. f. Immunitätsforschung I. Erg.-Bd., p. 335.
 16. Kongress für Laryngologie und Rhinologie. Kiel. 29. u. 30. Mai 1914.
 17. Friedmann, Erläuterungen zu den Indikationen für das Friedmannsche Mittel. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 25.
-