

Ein Todesfall infolge von Anwendung des Friedmannschen Tuberkulosemittels.

Von Prof. Dr. **O. Vulpus** und Priv.-Doz. Dr. **C. Laubenheimer** in Heidelberg.

Klinischer Teil von **O. Vulpus**.

Nachdem der Inhalt der Vorträge über das Friedmannsche Tuberkuloseheil- und -schutzmittel, die am 25. Oktober 1913 im Hörsaal der II. Medizinischen Klinik der Königlichen Charité zu Berlin gehalten wurden (siehe diese Wochenschrift 1913 Nr. 44 S. 2158), bekannt geworden war, mußte wohl jeder, der chirurgische Tuberkulosen in großer Zahl zu behandeln hat, sich verpflichtet fühlen, dem neuen Mittel Beachtung zu schenken. Ehe ich mich zu einer Nachprüfung des Mittels entschloß, fuhr ich nach Berlin, um mich an Ort und Stelle über dessen Anwendungsweise zu orientieren. Es wurde mir hierzu bereitwilligst Gelegenheit geboten, sowohl in der Friedmannschen Poliklinik wie im Städtischen Krankenhaus am Urban. Und in nicht minder entgegenkommender Weise wurde mir dann von der Chemischen Fabrik Dr. Max Haase & Co., G. m. b. H., Berlin-Weißensee, wiederholt Versuchsmaterial zur Verfügung gestellt.

Ich habe alsbald nach meiner Rückkehr 46 in klinischer Behandlung stehende Patienten injiziert, und zwar unter genauester Anlehnung an die Friedmannschen Vorschriften. 31 Patienten erhielten intramuskuläre Injektionen, und zwar 23 am 29. November 1913, die übrigen 8 am 13. Dezember 1913. 5 Patienten fieberten nach der Einspritzung, jedoch ist zu bemerken, daß 2 von ihnen auch vorher schon erhöhte Temperaturen hatten. Einer der letzteren beiden Patienten erkrankte im unmittelbaren Anschluß an die Einspritzung recht erheblich, es trat Brechreiz, Apathie, Kräfteverfall, Ikterus ein. Jedoch erholte sich das Kind langsam wieder. Bei 8 dieser intramuskulär injizierten Patienten kam es früher oder später zu einer Infiltration, die späterhin nach außen durchbrach. Und zwar bildete sich die Fistel wiederholt erst nach längeren Wochen.

15 weitere Patienten bekamen die Simultan-Injektion am 29. November 1913.

Wir waren entsprechend den von Friedmann gemachten Angaben auf fieberhafte Reaktionen und erhebliche Krankheitssymptome gefaßt. In der Tat blieb auch nur ein einziger Patient ohne Temperaturerhöhung, bei allen anderen trat zumeist hohes Fieber ein, und gleichzeitig kam es zu recht hochgradigen Krankheitserscheinungen. Leider aber stellten sich bei zwei Patienten sehr schwere Erscheinungen ein, die in dem einen Falle zum Tod führten, während der zweite Patient nur mit großer Mühe am Leben erhalten werden konnte.

Ehe wir auf diese beiden Fälle eingehen, sei kurz noch erwähnt, daß unter den 14 überlebenden Patienten in 2 Fällen späterhin die erwähnte Abszedierung ebenfalls sich gezeigt hat.

Der Todesfall betraf einen 31jährigen Mann mit tuberkulöser Erkrankung an Nebenhoden und Rippen. Die Injektion wurde am 29. November 1913 nachmittags gemacht. In der Nacht vom 29. auf 30. November traten Schüttelfröste und hohes Fieber bis 41,2° auf, der Puls wurde klein und frequent (140). Während des Tages nahm die Somnolenz zu und steigerte sich am Abend zum tiefen Koma. Unter Zuckungen und Cheyne-Stokesschem Atmen trat dann noch in der Nacht vom 30. November auf 1. Dezember der Tod ein.

Die Sektion ergab als wesentlichen Befund einen äußerst schlaffen Herzmuskel, hochgradiges Lungenödem und Hypostase. Die klinischen Erscheinungen ließen eine akute Sepsis mit Herzlähmung annehmen.

Der zweite Fall schwerster Erkrankung betraf ein 18jähriges Mädchen mit Kniegelenktuberkulose. Die Injektion war ebenfalls am 29. November nachmittags ausgeführt worden. Am 30. November betrug die Abendtemperatur bereits 39,7°, sie stieg in der Nacht auf 40,8° unter Schüttelfrösten, Kopfschmerz und Herzklopfen. Am 1. Dezember 1913 betrug die Morgentemperatur 39°, der Puls 120, es war Hustenreiz vorhanden. Am 2. Dezember 1913 sank die Temperatur auf 37,5°. Gleichzeitig traten schwere Kollapserscheinungen auf, mit Schwindel, Schweißausbruch, Angstgefühl, die sich in der folgenden Nacht wiederholten. Dann erholte sich die Patientin langsam, klagte aber während einiger Tage noch über Mattigkeit und Herzklopfen.

Es ist nicht der Zweck dieser kurzen Mitteilung, über Beobachtungen hinsichtlich des therapeutischen Wertes des Friedmannschen Mittels Mitteilungen zu geben. Es könnte mir der Vorwurf gemacht werden, daß die Beobachtungsdauer bei meinen Fällen noch nicht genügend lang ist, um in so wichtiger Angelegenheit ein ausschlaggebendes Urteil auszusprechen. Ich will darum nur ganz kurz erwähnen, daß wir bisher auch nicht in einem einzigen Falle eine Aenderung im Heilverlauf gesehen haben, die wir dem neuen Mittel zuschreiben müßten.

Wohl aber hielt ich mich geradezu für verpflichtet, unsere Erfahrungen hinsichtlich der Giftigkeit des Mittels der Öffentlichkeit zu übergeben, um weitere Unglücksfälle zu verhüten. Wodurch die schweren Intoxikationen in unseren Fällen kamen und woher überhaupt das hohe Fieber bei den Simultan-Injektionen herrühren dürfte, das ergibt sich ohne weiteres aus den folgenden Mitteilungen des Heidelberger Hygienischen Universitäts-Instituts, die zur allergrößten Vorsicht dem Mittel gegenüber mahnen und mich abhalten werden, das Mittel jemals wieder in die Blutbahn zu bringen, mindestens so lange, als es nicht unter staatlicher Aufsicht steht.

Bakteriologischer Teil von C. Laubenheimer.

Von der gleichen Sendung, der die Ampullen angehörten, die zur Injektion der Patienten benutzt worden waren, wurde eine Ampulle (Dosis 4) im Hygienischen Institut bakteriologisch

auf ihren Inhalt untersucht. Schon mikroskopische Präparate, die sofort nach Eröffnen der Ampulle von ihrem Inhalt angefertigt waren, zeigten, daß neben säurefesten Stäbchen auch noch andere Bakterien in der Emulsion enthalten waren, die im Ziehl-Präparat als nicht säurefeste Stäbchen in ziemlicher Menge in Erscheinung traten. Entsprechend diesem mikroskopischen Befund gingen auf Glycerinagarplatten und Glycerinserumröhrchen neben Kolonien von säurefesten Stäbchen auch eine große Zahl von Kolonien anderer Bakterien auf, die sich bei weiterer Untersuchung als sporenbildende, bewegliche Stäbchen aus der Gruppe der Heubazillen und als *Bact. violaceum* mit schöner Farbstoffbildung zu erkennen gaben. Die Eröffnung der Ampulle erfolgte am 30. November 1913, an dem Tage nachdem die Patienten injiziert worden waren, also zu einer Zeit, zu welcher der Inhalt den Angaben der Fabrik entsprechend noch hätte angewandt werden können. (Das Mittel soll nach der Abgabe aus der Fabrik nur bis zum dritten Tage injiziert werden.)

Der Nachweis von bakteriellen Verunreinigungen forderte zu weiteren Untersuchungen des Präparates auf, zumal nachdem oben die beschriebenen unglücklichen Zufälle nach dessen Injektion aufgetreten waren. Es wurden deshalb 12 weitere Ampullen des Mittels bakteriologisch untersucht, die am 7. Februar 1914 in Heidelberg eintrafen und am 6. Februar 1914 hergestellt sein sollten.

Sofort nach Erhalt der Ampullen wurden 3 davon (Dosis 1, 2, 3) unter allen Kautelen geöffnet und ihr Inhalt in folgender Weise verarbeitet:

2 Tropfen wurden auf die Oberfläche von je 3 Agarplatten ausgestrichen, 2 Tropfen in je 2 Bouillonröhrchen gegeben und endlich von dem Inhalt jeder Ampulle 3 Ausstrichpräparate angefertigt und nach Ziehl, Gram und mit verdünntem Fuchsin gefärbt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war folgendes:

Dosis 1. Mikroskopisch: anscheinend nur säurefeste Stäbchen
 Agarplatten: vereinzelte Kolonien von *Staphyl. aureus* nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: *Staphylokokken*

Dosis 2. Mikroskopisch: anscheinend nur säurefeste Stäbchen
 Agarplatten: *Staphyl. aureus*, *Streptothrix* nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: *Staphylokokken*

Dosis 3. Mikroskopisch: anscheinend nur säurefeste Stäbchen
 Agarplatten: keine Verunreinigungen nach 48 St. bei 37°
 Bouillon: keine Verunreinigungen

Am 8. Februar wurden wieder 3 Ampullen geöffnet, die 24 Stunden bei 37° gehalten waren, und in der beschriebenen Weise auf Bakteriengehalt untersucht.

Dosis 1. Neben säurefesten Stäbchen zahlreiche Kokken
 Agarplatten: übersät mit Kolonien von *Staphyl. aureus* nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: *Staphyl. aureus*. Auf Blutplatten ausgestrichen, zeigen diese Keime starke Hämolyse

Dosis 2. Mikroskopisch: nur säurefeste Stäbchen
 Agarplatten: keine Verunreinigungen nach 48 St. bei 37°
 Bouillon: keine Verunreinigungen

Dosis 3. Mikroskopisch: neben säurefesten Stäbchen zahlreiche Kokken
 Agarplatten: Kolonien von *Staphyl. aureus* in größter Zahl nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: *Staphyl. aureus* (hämolytisch)

Am 9. Februar Untersuchung von 3 Ampullen, die 48 Stunden bei 23° gehalten waren.

Dosis 1. Mikroskopisch: neben säurefesten Stäbchen Kokken
 Agarplatten: nur säurefeste Stäbchen nach 48 St. bei 37°
 Bouillon: nur säurefeste Stäbchen

Dosis 2. Mikroskopisch: neben säurefesten Stäbchen zahlreiche Kokken
 Agarplatten: *Staphyl. aureus* und *albus* nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: Kokken

Dosis 3. Mikroskopisch: neben säurefesten Stäbchen sehr zahlreiche Kokken
 Agarplatten: *Staphyl. aureus* und *albus* nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: *Staphylokokken*

Am 10. Februar Oeffnung von 3 Ampullen, die 72 Stunden bei 37° gestanden hatten.

Dosis 1. Mikroskopisch neben säurefesten Stäbchen sehr zahlreiche Kokken
 Agarplatten: *Staphyl. aureus* nach 24 St. bei 37°
 Bouillon: *Staphylokokken*

- Dosis 2. Mikroskopisch: neben säurefesten Stäbchen sehr zahlreiche Kokken
 Agarplatten: Staphyl. aureus, auf Blutplatten starke Hämolyse hervorrufend
 Bouillon: Staphylokokken
- Dosis 3. Mikroskopisch: neben säurefesten Stäbchen sehr zahlreiche Kokken
 Agarplatten: Staphyl. aureus, albus und citreus nach 24 St.
 Bouillon: Staphylokokken bei 37°.

Von den Staphylokokken aus Dosis 1 vom 8. Februar, die sich als stark hämolytisch gezeigt hatten, wird eine Bouillonkultur angelegt und von dieser 48stündigen Kultur 1 ccm einem Kaninchen intravenös injiziert. Das Tier stirbt nach 46 Stunden unter den Zeichen einer lähmungsartigen Schwäche. Die Sektion ergibt: große, blutreiche Milz, Nieren vergrößert und blutreich mit kleinen, gelblichen Herden unter der Kapsel und ebensolchen Herden in den Pyramiden. Ausstrichpräparate von diesen Herden zeigen Staphylokokken in größter Zahl. Auch in Milzausstrichen finden sich Kokken, wenn auch weniger als in den Nieren. Im Blut lassen sich mikroskopisch keine Kokken nachweisen. Kulturen aus den Organen ergeben Staphyl. aureus in großer Menge. Auch aus Blutkulturen gehen vereinzelte Kolonien der gleichen Art auf.

Zusammenfassend ist über die bakteriologische Untersuchung zu sagen, daß von 13 Ampullen nur 2 Schildkröten-tuberkelbazillen in Reinkultur enthielten. Der Inhalt aller anderen Ampullen zeigte sich verunreinigt mit Bakterien verschiedener Art, darunter mit pathogenen Keimen (Staph. pyog. aureus), die sich im Tierversuch als sehr virulent erwiesen. Daß die intravenöse Injektion eines derartig mit pathogenen Keimen verunreinigten Präparates zu den schwersten Erscheinungen führen kann, ist ohne weiteres verständlich.

In diesem Zusammenhange darf an einen ähnlichen Befund erinnert werden, den der eine von uns¹⁾ früher zu erheben Gelegenheit hatte, wo ebenfalls nach der Injektion eines mit Bakterien verunreinigten Präparates der Tod eines Menschen herbeigeführt wurde. Es handelte sich damals um eine Infektion mit Tetanus nach der Injektion von Radiolkarbenzym im Samariterhaus, das von der herstellenden Fabrik als „steril“ bezeichnet war. In einer noch uneröffneten Ampulle des gleichen Präparates konnten außer anderen Bakterien virulente Tetanuskeime nachgewiesen werden.

Derartige traurige Vorkommnisse — ihre Zahl ist wahrscheinlich größer, als bekannt wird — führen zu der Forderung, daß bei der Herstellung von Präparaten, die, zur Injektion bestimmt, ihrer Natur nach nicht oder nicht sicher zu sterilisieren sind, die größte Sorgfalt beobachtet wird, um Verunreinigungen mit Bakterien zu verhüten. Dies scheint uns nur dadurch gewährleistet werden zu können, daß alle Mittel der oben bezeichneten Art nur unter staatlicher Kontrolle hergestellt und abgegeben werden dürfen, eine Forderung, die in der staatlichen Kontrolle der Heilsera ja schon längst anerkannt und erfüllt ist.