Aus dem Bakteriologischen Institut des „Departamento Nacional de Higiene“ in Buenos Aires.

Ueber Bakteriotherapie der puerperalen Infektionen.

3. Mitteilung.

Von Prof. R. Kraus und Dr. S. Mazza.

In unseren früheren Mitteilungen¹⁾ über die Bakteriotherapie des Typhus abdominalis und akuter Infektionskrankheiten haben wir uns ausführlich mit der Behandlung des Typhus abdominalis und der Septikämien mittels abgetöteter Colikulturen beschäftigt.

In der ersten Mitteilung konnten wir feststellen, daß die von Ichikawa, Penna, Tores, Dessy, Grapiolo und Fossati durch intravenöse Injektion von Typhusvakzine hervorgerufene thermische Reaktion beim Typhus abdominalis auch durch abgetötete Colikulturen hervorgerufen werden kann. Nach Feststellung dieser Tatsache haben wir dann die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung auch anderer Infektionskrankheiten als wahrscheinlich hingestellt.

In der zweiten Mitteilung konnten wir bereits über die Resultate der günstigen Beeinflussung puerperaler Infektionen und Septikämien im allgemeinen berichten und kamen zu dem Schlusse, daß wir durch diese Art der Therapie diese Prozesse ebenso beeinflussen können wie den Typhus abdominalis.

Heute sind wir in der Lage, über eine Reihe weiterer Fälle puerperaler Infektionen Mitteilung zu machen, welche ebenso wie die ersten durch intravenöse Injektion abgetöteter Kulturen des *Bacterium coli* geheilt werden konnten.

Es liegen über diese Behandlung zunächst zwei Arbeiten (La Prensa medica argentina 1915) vor, von Dr. v. J. Iribane (Hospital San Roque), die hier im Auszug wiedergegeben werden sollen. (Fig. 1.)

Fig. 1.

sol hat sich die Temperatur nicht geändert. Man hat auch Antistreptokokkenserum injiziert, ohne die Temperatur beeinflussen zu können. Nachdem alle diese Behandlungsmethoden fruchtlos geblieben sind, hat man sich zur intravenösen Injektion der von uns angegebenen Colivakzine entschlossen.

Am 14. November wurde 1 cem (= 100 Millionen Keime) intravenös injiziert. Nach 40 Minuten tritt heftiger Schüttelfrost auf, der 40 Minuten dauert. Nachher steigt die Temperatur auf 41,4° und sinkt in zwei Stunden auf 36,8°. Am nächsten Tage ist die Temperatur wieder auf 39° gestiegen, mit einem Puls von 126, zeigt aber eine Tendenz zum Abfall. Es wird eine zweite intravenöse Injektion gemacht, worauf wiederum Schüttelfrost auftritt und die Temperatur auf 41,3° steigt. Die Temperatur sinkt aber bald darauf auf 36,6° und bleibt von nun an normal.

Der Allgemeinzustand sowie der Puls ist gut, und nach einigen Tagen ist die Patientin geheilt. Die beiliegende Kurve illustriert die Wirkung der intravenösen Colibehandlung.

Der Autor kommt zu dem Resultat, daß die Wirkung überzeugend und ausgezeichnet war.

In einer zweiten Arbeit (Prensa Médica Argentina 1915) behandelt der Autor mit gleichem Resultat drei weitere puerperale Fälle, wie aus den folgenden Kurven ersichtlich ist. (Fig. 2, 3.)

Fig. 2.

Fig. 3.

In einem Falle einer tuberkulösen Peritonitis hat die Behandlung keinen Erfolg aufzuweisen gehabt.

Ein weiterer Fall von Sepsis hat bloß mit Temperatursteigerung reagiert, ohne einen Temperaturabfall zu zeigen. Trotzdem hat man sich entschlossen, weitere Injektionen intravenös zu machen, die ebenfalls resultatlos geblieben sind. Der Fall ist am vierten Tage nach der ersten Injektion gestorben.

Wir würden zu diesem Falle nur hinzufügen, daß bei den hohen Temperaturen, welche nach der ersten Injektion aufgetreten sind, ohne daß Temperaturabfall eingetreten ist, jedenfalls 2—3 Tage hätte gewartet werden müssen, ehe die zweite oder dritte Injektion gemacht wurde.

Es ist in diesem Fall nicht auszuschließen, daß die wiederholten Injektionen den Organismus geschädigt haben.

Im Hospital Rawson (Clinica Agote) wurden ebenfalls von Dr. Merlo drei Fälle puerperaler Sepsis injiziert und günstig beeinflusst. Einer dieser Fälle mit seiner Kurve sei hier mitgeteilt (Fig. 4):

Fig. 4.

Es handelt sich um eine Frau, bei welcher eine Zange angelegt wurde und bei welcher nachher febrile Temperaturen aufgetreten sind. Trotz intravenöser Elektralgol- und Collargolinjektionen blieben die Temperaturen sehr hoch und ändern am Gesamtbild nichts. Es werden hierauf acht Tage nach der Geburt intravenös 25 Millionen unserer Vakzine injiziert, wonach Schüttelfrost und ein Anstieg der Temperatur bis 40,7° auftritt. Der Puls ist schwach, sodaß Koffein und physiologische Kochsalzlösung injiziert werden.

Die Temperatur sinkt alsbald und hält sich bis zum 8. Februar auf 37°, steigt nach einigen Tagen dann, sodaß am 14. Februar neuerdings eine Injektion gemacht wird, welche dann zu einer kompletten Entfieberung und Heilung führt.

Im Hospital Fernandez wurden ebenfalls drei Fälle mit gutem Resultat behandelt. Im ersten Falle wurden zunächst subkutane Injektionen durchgeführt, welche ebenfalls Schüttelfrost zur Folge hatten, aber die Temperatur ist nicht gesunken, sodaß man intravenöse Injektionen gemacht hat. Es wurde ½ cem, also 50 Millionen, der Vakzine injiziert und nach zwei und vier Tagen die Injizierung wiederholt. Die Patientin wurde geheilt entlassen. (Fig. 5.)

Fig. 5.

Der zweite Fall betraf ebenfalls eine puerperale Infektion nach Abortus. Auch hier hat man erst eine subkutane Injektion und nachher wieder intravenöse angewendet. Nach der zweiten intravenösen Injektion erfolgt ein Temperaturanstieg, sowie auch im ersten Falle, aber der Schüttelfrost und Schweiß bleiben aus. Die Temperatur sinkt und bleibt normal. Ein weiterer Fall, behandelt von Dr. Bejarano in La Plata, weist ebenfalls günstige Beeinflussung auf. Ebenso ein Fall von Dr. Archambault in Rosario, welcher nach der zweiten Injektion eine Entfieberung aufweist.

Fig. 6.

Aus allen diesen mitgeteilten Fällen sowie aus den früheren elf Fällen läßt sich wohl der Schluß rechtfertigen, daß diese Behandlungsweise der puerperalen Infektionen sowie der Septikämie im allgemeinen allen bisher angegebenen Behandlungsmethoden — Serumtherapie, innere Desinfektion — überlegen sein dürfte. In einer jüngsten Mitteilung berichtet Mazza über eine Reihe neuer Fälle, welche erfolgreich behandelt wurden. Im ganzen wurden bisher 40 Fälle in der von uns angegebenen Weise behandelt.

¹⁾ D. m. W. 1914, W. kl. W. 1915.

II.

Wichtig ist allerdings, um Schädigungen zu vermeiden, die Einhaltung der Dosierung.

Es ist zweifellos, daß man durch diese Art der Behandlung mit abgetöteten oder sensibilisierten Kulturen auch den Organismus schädigen kann. Ich möchte hier darauf hinweisen, daß in Argentinien zwei Kinder, welche an Typhus abdominalis erkrankt waren, nach intravenöser Injektion von Typhusvakzine einige Stunden nachher gestorben sind. Allerdings wurden in diesen Fällen ganz besonders große Dosen injiziert.

Auch finden wir in der Arbeit von Eggert ¹⁾ zwei Typhusfälle, Fall 47 und 48, welche einige Stunden nach der Injektion von $\frac{1}{4}$ ccm sensibilisierter Vakzine nach Besredka (fehlt allerdings die Angabe, welche Bakterienmenge injiziert wurde) gestorben sind.

Bei der heutigen Sachlage dieser Therapie, deren Mechanismus bisher nicht aufgeklärt ist, wäre es dringend geboten, auch die Frage der Indikationstellung zu studieren und die Grenzen dieser Therapie genau festzulegen.

Wir glauben nach unseren Erfahrungen annehmen zu können, daß einerseits die Dosierung eine große Rolle spielt, andererseits der Zustand des Organismus. Namentlich sind stets Herz- und Nierenschädigungen zu berücksichtigen und dürften als Kontraindikation dieser Therapie aufgestellt werden.

Bei der Behandlung unserer Fälle sahen wir schon mit 25 Millionen Keime Erfolge, sodaß wir empfehlen würden, die intravenöse Behandlung stets mit einer kleinen, ausgezählten Dosis Kultur zu beginnen. Unsere Colivakzine ist, wie wir in den früheren Mitteilungen angegeben haben, ein Gemisch von Colikulturen nach der Methode von Vincent mit Aether abgetötet und nach Wright ausgezählt. Bemerken möchten wir hierzu, daß mit dem Alter der Kultur, auch mit dem Alter der Vakzine die wirksame Substanz Veränderungen erfährt. Eine derartige Vakzine kann wohl eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes aufweisen, aber ohne Temperaturanstieg und Schüttelfrost hervorzurufen; sie kann aber auch vollständig in ihrer Wirkung abgeschwächt sein.

Diese Beobachtungen konnten wir an einer Reihe von Typhusfällen machen und konnten auch erweisen, daß eine frisch bereitete, aus frisch gezüchteten Colistämmen gewonnene Vakzine das beschriebene Temperaturphänomen typisch hervorruft.

Was die Frage des Mechanismus dieses Phänomens betrifft, haben wir bereits in unseren ersten Mitteilungen darauf hingewiesen, daß das Phänomen mit den bekannten Phänomenen des aktiven anaphylaktischen Shocks bei Tieren nicht verglichen werden dürfte. Biedl ²⁾, welcher auf Grund unserer Angaben an das Studium dieses Phänomens herangetreten ist, glaubt annehmen zu können, daß eine der Anaphylaxie verwandte shockartige Wirkung vorliegen dürfte.

Er stützt seine Auffassung zunächst darauf, daß in gemeinschaftlichen Versuchen (Biedl und Kraus) wir auch bei Hunden, welche mit Typhusextrakten vorbehandelt waren, Vergiftungserscheinungen auf die intravenöse Injektion von Dysenterieextrakt und umgekehrt erhielten. Allerdings vergißt Biedl hierbei, daß wir sehr große Injektionsdosen anwenden mußten, wogegen wir beim Menschen ja schon auf 25 Millionen Colikultur bei Sepsisfällen und bei 50 Millionen bei Typhusfällen die typischen Reaktionen auftreten sahen.

Daß es sich wohl um die Wirkung gewisser giftiger Eiweißprodukte handeln dürfte, haben wir bereits in unserer ersten Mitteilung in Erwägung gezogen, indem wir zum Schlusse unserer Arbeit Folgendes bemerkt haben:

„Weitere Versuche werden erweisen, ob auch andere abgetötete Bakterienarten, ebenso deren Extrakte oder auch Eiweißkörper verschiedener Arten die Temperatur der infektiösen Krankheit und auch damit deren Verlauf zu verändern imstande sein dürften, wie die intravenöse Injektion der Colivakzine beim Typhus abdominalis.

Die Arbeit von Luedke ³⁾ „Die Behandlung des abdominalen Typhus mit intravenöser Injektion von Albumosen“, bringt eine erfreuliche Bestätigung dieser von uns gemachten Annahme. Luedke kommt zunächst dazu, mit abgetöteten Coli-Bouillonkulturen gleiche Resultate zu verzeichnen, wie sie von uns beim Typhus abdominalis mitgeteilt wurden.

Dann aber berichtet er über Behandlung von Typhusfällen mit intravenöser Injektion von Deutero Albumose Merck, welche das gleiche Phänomen hervorzurufen imstande war wie die Kulturen selbst.

Diese Tatsache, welche unsere Auffassung über die Wirkung der Colivakzine bei infektiösen Krankheiten durchaus bestätigt, bedeutet einen wesentlichen Fortschritt in dieser Frage. Es ist ganz zweifellos, daß eine einheitliche Substanz, welche dosierbar ist, gegenüber den Bakterienkulturen Vorzüge aufweist, da hierdurch die Dosierung auf eine exakte Basis gestellt werden kann. Wir zweifeln auch nicht daran, daß, wie wir angenommen haben, auch bei anderen infektiösen Krankheiten mit Eiweißkörpern dieser Art gleiche Effekte zu verzeichnen sein werden. Versuche, welche wir (Penna, Kraus und Bonorino Quenea) im Hosp. Muiciz. bei Typhus durchführen, zeigen, daß nicht jede Albumose die Krankheit beeinflusst.

Zum Schluß sei noch mit einem Wort die Geschichte dieser Therapie gestreift. In unseren ersten Mitteilungen haben wir berichtet, daß Rumpf im Jahre 1893 den Typhus abdominalis mittels subkutaner Injektion von abgetöteten Pyocyaneuskulturen mit günstigem Erfolg behandelt hat. F. Kraus und Busswell, L. Presser haben allerdings bei der Nachprüfung diese Erfolge nicht bestätigen können. Diese Therapie wurde aber weiter nicht verfolgt, und nachträglich finden wir in einer Arbeit von Renaud im Jahre 1911 ¹⁾ Angaben, wonach verschiedene Infektionsfälle, darunter Peritonitiden nach chirurgischen Operationen, dann Phlegmonen, Salpingitis, Blaseninfektion, Osteomyelitis, mit Typhusvakzine günstig beeinflusst werden können. Diese Arbeit ist uns erst nach Publikation unserer zwei ersten Mitteilungen bekannt geworden. Wir sind zu der Frage der Heterobakteriotherapie ohne Kenntnis dieser Arbeit gelangt. Als der eine von uns (Kraus) zum ersten Male die von J. Penna behandelten Typhusfälle im Infektionsspital sah, war der erste Gedanke, daß man es vielleicht mit einem Temperatursturz ähnlich demjenigen beim anaphylaktischen Shock der Meerschweinchen nach H. Pfeiffer zu tun haben dürfte.

Ohne das Verdienst Renauds zu schmälern, glauben wir, daß der Anstoß zu dieser neuen Therapie erst von uns gegeben wurde.

¹⁾ W. kl. W. 1915. ²⁾ Prag. m. Wschr. 1915. — ³⁾ M. m. W. 1915.

¹⁾ La Presse Médicale. 1911.