

[Aus dem Laboratorium von Prof. I. Metschnikoff im Institut Pasteur
in Paris.]

Zur Frage von der Autoinfection.

Von

Privatdocent **W. Wladimiroff**
in Kasan.

I.

Nach den Anschauungen von Semmelweis, welcher zuerst der Lehre vom Puerperalfieber eine wissenschaftliche Grundlage gegeben hat, kann die Entstehung dieser Krankheit zurückgeführt werden: 1. auf Heteroinfection — Infection von aussen, durch die Hände bei der Untersuchung oder Hülfeleistung, oder 2. auf Autoinfection, wobei der (infectirende) „thierisch-organische Stoff, welcher resorbirt das Kindbettfieber hervorruft, innerhalb der Grenzen des ergriffenen Organismus erzeugt wird“, d. h. im letzteren Falle ist eine Infection durch infectiöse Substanzen gemeint, die sich entweder im Genitalcanal selbst oder in dessen unmittelbarer Nachbarschaft befanden, oder aber überhaupt irgendwo im Organismus — also auf dem Wege der Metastase.

Nach der uns zeitlich näher liegenden Definition von Kaltenbach sind Heteroinfection und Autoinfection ihrem Wesen nach völlig identisch (in Bezug auf die Träger der Infection), und unterscheiden sich nur hinsichtlich des Zeitpunktes der Infection in erheblicher Weise: bei der Heteroinfection gelangt das Contagium unmittelbar während des Geburtsaktes in die Genitalien, bei der Autoinfection hingegen handelt es sich um Infectionsträger, welche bereits während der Schwangerschaft oder noch früher in den Genitaltractus eingedrungen sind, jedoch erst während des Geburtsaktes oder noch später ihre deletäre Wirkung erzeugen.

So uneingeschränkt die Semmelweiss'sche Lehre von der Heteroinfection sammt ihren praktischen Consequenzen und Nutzenwendungen sich das Bürgerrecht erworben hat, und zwar lange vor der Idee und Methode Lister's, so viel bestritten war und ist noch heute die Lehre von der Autoinfection; wenigstens wird sie von den Gynäkologen auf ein Minimum reducirt. Doch giebt es auch heute noch eifrige Vertheidiger dieser Lehre, unter denen besonders Ahlfeld zu nennen ist; er fasst den Mechanismus der Selbstinfection sehr weit, und bezieht auf dieselbe nicht nur die leichteren Fälle von puerperalen Erkrankungen, wie es viele principielle Gegner der Autoinfection zugeben, sondern auch schwere, tödtlich verlaufende Fälle. Nach Ansicht Ahlfeld's kann eine gesunde oder gesund scheinende Frau an einer Puerperalinfection erkranken, sogar sterben, ohne dass die Hände der untersuchenden oder hülfeleistenden Personen, die Instrumente, Verbandstoffe u. s. w. daran Schuld wären. Ahlfeld geht sogar noch weiter und rechnet zur Selbstinfection auch die Fälle, wo eine puerperale Erkrankung in Folge von Zersetzung im Uterus zurückgebliebener Placentarreste aufgetreten ist, oder wo sich in Folge von Gonorrhoe oder aus anderen Ursachen eine Eiteransammlung etablirt hat, welche durch Berstung sub partu eine allgemeine Peritonitis erzeugt.

Ueberzeugt von der Möglichkeit, in praxi absolute Sterilität der Hände zu erzielen (wozu er Desinfection mit heissem Wasser, Seife und hierauf mit 96° Alkohol empfiehlt¹), führt Ahlfeld die Temperatursteigerungen, welche trotz solcher Sterilität auftreten, auf Keime zurück, welche bereits während der Schwangerschaft oder jedenfalls während der Geburt in den Genitalien vorhanden waren.

In Uebereinstimmung mit den meisten Forschern ist Fehling der Ansicht, dass absolute Sterilität durch keine der bisher geübten Methoden der Händedesinfection zu erreichen ist, obgleich es fast immer gelingt, die pyogenen Kokken u. dgl. zu tödten.

Albert (Leopold'sche Klinik) lehnt den Begriff der Selbstinfection überhaupt ab, weil er nur zu Missverständnissen Anlass giebt; eine selbstständige Infection der Wöchnerin in Folge einer bereits in der Schwangerschaft latend existirenden bakteriellen Endometritis hält er gleichwohl für möglich. Andererseits erklärt Albert heutzutage die Möglichkeit, eine ideale Asepsis der Hände zu erzielen, für bereits verwirklicht, so dass eine

¹ In der Arbeit: „Die Desinfection der Hände des Geburtshelfers u. Chirurgen“ (*Sammlung klin. Vorträge*, N. F., Nr. 310—311) spricht Ahlfeld die Ueberzeugung aus, dass bei richtiger Handhabung seiner Methode zur Desinfection der Hände auch noch nach einer halben, ja selbst nach einer ganzen Stunde nach der Händereinigung die Mikroben aus den tieferen Hautschichten der Hände noch nicht an die Oberfläche gelangen.

Infection durch die Hände bei der Exploration factisch ausgeschlossen erscheint: man braucht nur feste Gummihandschuhe zu benutzen. Der Albert'sche Gedanke ist thatsächlich durch die klinischen Untersuchungen von Sticher an dem stattlichen Material von 1200 Geburtsfällen bereits antecipirt worden; und man kann nicht behaupten, dass durch die Resultate dieser Untersuchung die Theorie der Selbstinfection widerlegt worden wäre. Bereits Döderlein prophezeite, als er (auf dem deutschen Gynäkologencongress 1898) Gummihandschuhe für die geburtshülfliche Praxis empfahl, dass hierdurch die Prophylaxe der Puerperalkrankheiten ausserordentliche Fortschritte machen, ja dass schwere puerperale Fälle völlig verschwinden würden. Sehen wir nun zu, welche Resultate Sticher erzielte, der Vergleiche halber 1200 Geburten bei gewöhnlicher Händedesinfection und 1200 Geburten mit Anwendung peinlichst sterilisirter Gummihandschuhe verfolgte (die Hände waren vorher mit denkbar grösster Sorgfalt desinficirt worden). Die Beobachtungen wurden in der Breslauer geburtshülflichen Klinik von Prof. Küstner vom August 1896 bis zum October 1900 angestellt (Gummihandschuhe wurden bei geburtshülflichen Untersuchungen und Manipulationen Anfangs October 1898 eingeführt). Fieber über 38° wurde im Wochenbett in 16.9 Procent sämtlicher klinisch nicht untersuchten Fälle der zweiten Periode (nach Einführung der Handschuhe) beobachtet, gegen 17.5 Procent in der ersten Periode (vor Einführung der Handschuhe); bei 17.3 Procent sämtlicher in der Klinik untersuchten Fälle der zweiten — gegen 19.6 Procent ebensolcher Fälle der ersten Periode; endlich bei 33.9 Procent operativer Geburten der zweiten Periode gegen 35 Procent der ersten Periode. Ueber 39° war die Temperatur in 4.4:4.9:16.7 Procent nach Einführung der Handschuhe gegen 5.5:4.5:15.1 Procent vor ihrer Einführung (die Ziffern sind der Reihenfolge der oben erörterten Gruppen geordnet). Der Autor schliesst daraus mit vollem Recht, dass in sehr vielen Fällen von puerperalen Erkrankungen schuld sind an den Störungen solche Mikroorganismen, welche jedenfalls nicht durch die Hände des geburtshülflichen Personals in die Genitalien hineingelangt sind. Bei nichtoperativen Geburten wurden auch nach Einführung der Handschuhe noch 10.5 bis 12.1 Procent puerperaler Erkrankungen beobachtet. Obgleich die Händedesinfection völlig ausgeschlossen war, wurde nur eine ganz geringfügige Herabsetzung der Anzahl puerperaler Erkrankungen erzielt, und die absolute Ziffer blieb relativ hoch. Auch die schweren Fälle von Wochenbetterkrankungen, die tödtlich endigten, hörten nicht ganz auf (0.16 Proc. in der zweiten Periode).

Bei derjenigen Operation, welche in besonders augenfälliger Weise das Hineinbefördern von Mikroben in die Gebärmutter ermöglicht — der

manuellen Placentalösung — war das Zahlenverhältniss (der obigen Gruppierung nach) folgendes: 6:6:3 — vor Einführung der Handschuhe und 8:8:4 nach ihrer Einführung. Alle diese Kranken fieberten, gleichviel ob die Operation bloss mit der „desinfectirten“ oder mit der „sterilen“ Hand ausgeführt worden war. Die Hälfte der Kranken beider Kategorien fieberte hoch. Der Autor zieht aus seinen Zusammenstellungen keine endgültigen Schlüsse, doch ist es augenscheinlich, dass der allgemeine Eindruck seiner Untersuchungen keineswegs dafür spricht, dass die Lehre von der Selbstinfection keine Beachtung verdiene.

Um auf die allgemeine Frage von der Möglichkeit einer Selbstinfection eine Antwort zu finden, müsste erst eine wesentliche Vorfrage beantwortet werden: welches Schicksal die Mikroben erleiden, welche kürzere oder längere Zeit vor dem Gebärakt in die Scheide weiblicher Individuen gelangen und die Möglichkeit haben, dort zu wuchern oder zu Grunde zu gehen. Wenn Chazan den Begriff der Selbstinfection an sich als unberechtigt bezeichnet, weil die Infectionsträger jedenfalls irgend einmal von aussen in die Organe der betreffenden Gravida gelangt sind, so muss man doch wiederum Krönig Recht geben, wenn er sagt, dass es doch ein erheblicher Unterschied ist, ob die Invasion der Mikroben sub partu stattgefunden hat, oder ob die Gebärende dieselben bereits während der Schwangerschaft beherbergt hat. Während bei directer Uebertragung beim Gebärakt die Mikroben von vornherein die ihnen eigenthümliche parasitäre Lebensweise führen können, sind dieselben pathogenen Keime, wenn sie lange vorher hineingelangen, genöthigt, als Saprophyten zu leben.

Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Möglichkeit einer Selbstinfection bejaht oder verneint werden muss, je nachdem ob die Mikroorganismen, welche in die Scheide weiblicher Individuen gelangen, unverändert bleiben oder rasch zu Grunde gehen. Wenn also die Mikroorganismen im Genitalcanal, oder genauer in der Scheide — am Leben bleiben, so muss die Möglichkeit der Selbstinfection zugegeben werden, wenigstens für eine (vielleicht gar nicht geringe) Anzahl von Fällen, selbst wenn die betreffenden Individuen weder beim Gebärakt, noch auch später im Wochenbett auf die Anwesenheit der Mikroben reagirt haben. Gehören doch die nächsten vermittelnden Bedingungen der Infection bekanntlich zu einer anderen Kategorie von Vorgängen (Aufsteigen der Mikroben, Entstehung von Wundflächen im Verlaufe des Genitalcanales, Ansaugung des Scheidensecretes durch die Gebärmutter, Stauung der Lochien u. s. w.; ja selbst eine Uebertragung der Mikroben mittelst der Spermatozoen ist möglich).

Mit der Frage von dem Schicksal der Mikroben in der Scheide schwangerer Individuen hängt auf's Engste eine andere Frage zusammen,

nämlich die nach den Vertheidigungsmitteln des Organismus gegen die Keime, welche in die Scheide gravidier Individuen hineingelangen, — ob sie den bekannten Mitteln des Organismus zum Selbstschutz des Organismus gegen Mikroorganismen entsprechen, oder Abweichungen vom gewöhnlichen Typus darbieten, und ob sich im letzteren Falle nicht Fingerzeige betreffs der Möglichkeit einer Selbstinfection darbieten. Die wichtigsten Untersuchungen in dieser Richtung gehören Krönig (an schwangeren Frauen) und Caselli (an trächtigen Thieren).

Krönig, welcher seine Versuche im Anschluss an diejenigen Menge's anstellte, brachte in die Scheide gravidier Frauen hinein: den Bacillus des grünen Eiters (26 Fälle), Staphylococcus pyogenes aureus (18), Streptococcus pyogenes (3), und fand, dass nach kurzen, fast gleichen Zeiträumen (im Mittel 10·3 Stunden für den Scheideneingang, 11·3 Stunden für die Scheidengewölbe bei Einführung des Streptococcus, etwa 24 Stunden bei Einführung der anderen Mikroben) die eingebrachten Mikroorganismen spurlos verschwanden. Diese Erscheinung wurde nach dem Vorgang von Krönig und Menge als „Selbstreinigung der Scheide“ bezeichnet. Daraus schloss Krönig, dass der Streptococcus pyogenes unfähig ist, in der Scheide gravidier Frauen als Saprophyt zu existiren, dass somit eine Selbstinfection von der Scheide aus — sowohl durch diesen wichtigsten Erreger puerperaler Erkrankungen als auch durch andere — undenkbar ist.

Was nun die Mittel des Organismus zum Selbstschutz gegen Mikroben betrifft, welche in die Scheide schwangerer und nicht schwangerer Frauen eindringen, so sei (nach Menge und Krönig) der Hauptfactor der Selbstreinigung der Scheide — die Symbiose der pathogenen Mikroben mit der sonstigen Flora der Scheide, insbesondere den anaëroben Bakterien. Mechanische Reinigung will Krönig gar nicht anerkennen, wobei er sich auf die negativen Resultate seiner Versuche mit Einführung von Zinnober und Kohlepulver in die Scheide stützt. Grosse Bedeutung misst Krönig, und mehr noch Menge der phagocytären Vernichtung der Mikroben in der Scheide bei, obwohl sie selbst sie nicht oft deutlich ausgeprägt gesehen haben. Krönig fiel es auf, dass in manchen Fällen nach Einbringung der Keime eine ausserordentliche Vermehrung der Leukocyten stattfand.

Die Autoinfection verstehen die genannten Autoren ganz eigenartig, indem sie dieselbe auf die pathogenen Mikroben zurückführen, welche zeitweilig auf der Haut der Geschlechtsorgane und der benachbarten Theile saprophytisch existiren; daselbst ermöglicht die Symbiose mit den aëroben Mikroorganismen auch den anaëroben des Puerperalfiebers die Existenz — darunter auch dem späterhin von den Autoren noch zuverlässiger isolirten Streptococcus pyogenes. Eine Infection durch pathogene

Mikroben aus dem Vaginalsecret — so lautete die ursprüngliche Ansicht dieser Autoren — ist unmöglich, weil die Selbstreinigung der Scheide, wie sie von denselben Autoren dargelegt wurde, es solchen Keimen nicht gestattet, als „endogene Saprophyten“ der Scheide zu existieren.

Auf dem XIII. internationalen Aerztecongress in Paris (1900) schwächten Krönig und Menge den Eindruck erheblich ab, den ihre bekannten ursprünglichen Versuche hervorgerufen hatten. Menge gab die Möglichkeit einer Selbstinfection im Puerperium durch das Scheidensecret zu, weil die puerperalen Absonderungen einen günstigen Nährboden für Parasiten darbieten. Ein anaërober Streptococcus, welcher saprophytisch im Scheidensecret existirt und sich, nach Angabe beider Bakteriologen, durch Nichts vom gewöhnlichen Streptococcus pyogenes unterscheidet, ist relativ häufig bei puerperaler Perimetritis und Peritonitis anzutreffen (somit in der Eigenschaft eines ursächlichen Momentes). Da überhaupt „die saprogenen anaëroben Bakterien des Puerperalfiebers nicht mit absoluter Sicherheit von den im Scheidensecret saprophytisch lebenden Anaëroben geschieden werden können, kann man also durch bakteriologische Untersuchung allein nicht mit Sicherheit das Vorkommen der autogenen Infection durch anaërobe Bakterien des Scheidensecrets ausschliessen“, sondern es müssen klinische Beobachtungen herangezogen werden. Solche Erklärungen aus dem Munde dieser Forscher erschienen vielen Gynäkologen sonderbar. Fehling z. B. kann die Zweckmässigkeit der Annahme einer besonderen Art anaërober saprophytisch lebender Streptokokken nicht recht einschen, welche sich nicht nur durch Nichts von dem gewöhnlichen Streptococcus pyogenes unterscheiden, sondern sogar fähig sind, selbst invasiv zu werden und Perimetritis und Peritonitis zu erzeugen, dann sind diese facultativ parasitische Streptokokken wieder echte Parasiten geworden.

Caselli machte im Laboratorium der Klinik des verstorbenen Prof. Acconci in Genua seine Experimente an trächtigen Kaninchen. Er brachte den Streptococcus pyogenes sowohl in den Uterus (nach Laparotomie) als auch in die Scheide (ohne vorherige Verwundung derselben oder nach Etablierung von 2 bis 3 Schleimhautwunden) vermittelt Tampons, welche entweder bis zum Eintritt des Effectes dort liegen blieben oder — in einer Versuchsreihe — täglich erneuert wurden (!). Vier Kaninchen der letztgenannten Reihe verendeten am 3., 4., 7. und am 8. Tage nach Einführung von Streptokokken in die Scheide mit vorheriger Verletzung ihrer Schleimhaut; die Einbringung geschah mittels eines mit der Reincultur durchtränkten Tampons, welcher, wie bereits gesagt, täglich erneuert wurde. In der vierten Versuchsreihe — Einführung von Streptokokkentampons ohne Wiederholung und ohne Ver-

letzung der Schleimhaut — warf ein Kaninchen am 15. Tage und verendete am 19. Tage, ein anderes warf am 22. Tage nach der Einführung todte Junge und verendete am 11. Tage nach dem Wurf, und ein drittes verendete am 10. Tage nach dem Wurf, welcher am 45. Tage nach dem Experiment erfolgt war. Bei der Section boten alle Thiere die Erscheinungen pyo-septischer Infection dar mit positivem bakteriologischem Befund.

Die Anordnung der Caselli'schen Versuche scheint uns ziemlich unzweckmässig, denn die Einbringung von Mikroben auf Tampons (die in einigen Versuchsreihen sogar mehrfach gewechselt wurden — ob mit neuem Mikrobenvorrath oder nicht, ist nicht gesagt) musste unbedingt als Trauma auf die Scheidenschleimhaut wirken, und das ist keineswegs gleichgültig — nicht nur in bakteriologischem Sinne (directe Infection der Wundflächen), sondern auch in physiologischem (Reflexwirkung auf die Gebärmutter und möglicher Weise Anlass zur vorzeitigen Unterbrechung der Gravidität).

Andererseits schuf die beständige Anwesenheit von Tampons in der Scheide im Vergleich mit den normalen Verhältnissen ganz abweichende Bedingungen im Sinne einer Stauung der Secrete; diesen Secreten messen die Einen die Bedeutung eines Nährmediums bei, welches die Vermehrung der Mikroben begünstige, die Anderen können darin ein baktericides Agens sehen. In letzterer Hinsicht macht sich in neuester Zeit ein übergrosser Optimismus geltend, indem die Behauptung aufgestellt worden ist, dass die Scheide schwangerer Frauen sich als völlig mikrobefrei erweist, wenn nur bei der Untersuchung alle sog. bakteriologischen Vorsichtsmaassregeln beobachtet werden (Williams). Die Skeptiker hingegen zweifeln — und wohl nicht ohne Grund — an der absoluten Sterilität der Uterushöhle sogar, und sehen in den negativen Resultaten der bakteriologischen Untersuchung bloss eine Folge künstlicher Vernichtung nicht bloss der Mikroben, sondern jeglichen organischen Lebens überhaupt, bedingt durch die ausserordentlichen bakteriologischen Vorsichtsmaassregeln (Durchbrennen der ganzen Dicke der Gebärmutterwand mit dem Paquelin), um die Sterilität der Gebärmutter zu bestimmen — ein Vorwurf, welchen Albert (vielleicht nicht ohne Grund), Krönig und Menge macht.

II.

Zum Zweck möglichster Klärung der zur Selbstinfection in Beziehung stehenden Fragen auf experimentellem Wege wurde die vorstehende Arbeit unternommen, und zwar auf Veranlassung des Hrn. Prof. Metschnikoff vom Institut Pasteur in Paris, in dessen Laboratorium sie ausgeführt wurde.

Die Versuche bestanden in der Einführung der gewöhnlichen Mikroorganismen der puerperalen Infection, wenigstens der wesentlichsten, des *Streptococcus pyogenes* und des *Staphylococcus aureus* und *albus*, in die Scheide trächtiger Kaninchen und Meerschweinchen, kürzere oder längere Zeit vor dem Termin des Wurfes. Um ausserdem an einem eclatanteren Object Vergleichspunkte und Klarheit über Einzelheiten zu gewinnen, wurde eine ganze Reihe von Versuchen mit Einführung des Milzbrandbacillus in die Scheide trächtiger Thiere angestellt.

Die Virulenz der Culturen wurde jedes Mal vorher durch Impfung von Controlthieren geprüft. Selbstverständlich wurde auch die Reinheit der Culturen beständig controlirt (die Culturen von *Streptococcus pyogenes* wurden von Dr. Marmorek bezogen).

Das Einführen geschah gewöhnlich mittels eines sterilisirten elastischen Katheters, seltener mit gläsernen Röhrchen, welche aus den gewöhnlichen Pasteur'schen tubes effiles improvisirt wurden; diese Procedur ging unter Beobachtung aller Vorsichtsmaassregeln gegen eine Beschädigung der Scheidenschleimhaut in ruhiger Lage des Thieres von Statten.

Die Culturen waren meist auf festen Medien (Agar-Agar), seltener waren es flüssige Culturen (z. B. *Streptococcus pyogenes* in Bouillonascitesflüssigkeit). Nach der Einführung wurde das Thier eine gewisse Zeit lang in gefesselter Ruhelage gehalten, um einer vorzeitigen Ausscheidung der Imprägnationssubstanz bei Lageveränderungen vorzubeugen.

Vorausgeschickt wurde ausser der üblichen Constatirung des Allgemeinzustandes der Versuchsthiere (Temperatur und Gewicht u. s. w.) eine sorgfältige Untersuchung der allgemeinen Eigenschaften des Scheidensecretes — Reaction, Aussehen, Gehalt an zelligen Elementen, kurz alle wesentlichen bakteriologischen und histologischen Besonderheiten. Um die Flora der Scheide der trächtigen Thiere zu untersuchen, benutzten wir Aussaaten sowohl auf die gewöhnlichen Medien, als auch auf alkalisch reagirendem Agar-Agar mit Hinzufügung von 1 Procent Traubenzucker, und dazu unbedingt auch in einer hohen Schicht (für Anaëroben). Die im Secret stattfindenden Veränderungen wurden erforscht: durch möglichst häufige Aussaaten in Petri'sche Schälchen, Impfungen von Thieren (weissen Mäusen und Meerschweinchen) mit dem Scheidensecret, Prüfung der Reaction und Untersuchung von Präparaten. In den ersten Tagen wurden stündlich, späterhin mehrmals täglich, Strichpräparate angefertigt und nach verschiedenen Methoden gefärbt, vorzugsweise mit Methylenblau nach Kühne und nach Gram, ergänzt durch Eosinfärbung, sowie auch nach verschiedenen anderen Methoden, je nach den besonderen Verhältnissen. Das Secret wurde aus der Scheide nach sorgfältiger Desinfection der äusseren Geschlechtstheile mittels Pipettenröhrchen gewonnen, be-

stehend aus Glas und einem kleinen Gummiballon. Diese Methode wurde von Döderlein und Krönig an Frauen angewandt (bei flüssigem Secret, — bei dickem Secret benutzte Letzterer den Menge'schen Löffel, welcher sich nur im Innern der Scheide ad libitum öffnet). Krönig hält diese Methode für unanfechtbar, da jede Berührung der äusseren Theile, der Haut, Haare u. s. w. leicht zu vermeiden ist.

Was die Menge der eingeführten Culturen betrifft, so variirten wir dieselbe so weit wie möglich. Flüssige Culturen wurden von einem bis zu 10—15—20 Tropfen eingeführt, d. h. durchschnittlich etwa ein Cubikcentimeter, je nachdem, wie sich die Flüssigkeit in jedem einzelnen Falle in der Scheide hielt. Durch sorgfältige Fixation des Thieres im Apparat und dauernde Immobilisierung mit erhöhter Beckenlagerung konnte mit fast absoluter Zuverlässigkeit das Zurückhalten der Flüssigkeit in der Scheide gesichert werden. Ebenso wurden auch von festen Culturen von einem bis zu 10 bis 12 Stückchen oberflächlicher Aussaat eingeführt, welche in Summa etwa der Grösse eines Quadratcentimeters gleichkamen. Hier ist zu bemerken, dass in den verschiedenen Fällen Mikroben eingeführt wurden, welche bis dahin noch nicht als normale Insassen die Scheide der betreffenden Thiere bewohnt hatten.

Ausnahmslos in allen Fällen war die Reaction des Scheidensecretes der trächtigen Thiere deutlich alkalisch, wenn auch die Alkalescenz in den verschiedenen Fällen ungleich stark ausgeprägt war. So blieb es auch in der puerperalen Periode. Hier haben wir somit einen radicalen Unterschied gegenüber der Reaction des entsprechenden Secretes der Frau (bezw. der schwangeren Frau, wo die Reaction bekanntlich nur in einzelnen Fällen alkalisch ist (vergl. die Untersuchungen von Krönig und Menge).

Die Mikroflora der Scheide trächtiger Thiere bot keine besondere Mannigfaltigkeit dar, und war so ziemlich die gleiche bei beiden Thiergattungen, mit denen wir experimentirten — Kaninchen und Meerschweinchen. Es fanden sich am häufigsten Staphylokokken (aureus und albus), Bacillus subtilis, selten Bacillus coli communis. Nur in zwei Fällen war die Anwesenheit von Streptokokken (aëroben) zu constatiren; von anaëroben Arten waren zweierlei Kokken vorhanden, eine grosse und eine kleine Art: beide liessen sich nach Gram färben und producirten Gas in alkalisch reagirendem Agar-Agar (mit 1 Procent Traubenzucker). Sonst fanden sich noch lange, dünne Stäbchen, die sich nicht nach Gram färben liessen, aber ebenfalls in Culturen auf oben genanntem Agar-Agar überschichtet (nach Liborius) Gas entwickelten; die Culturen verblieben, nach den Angaben Krönigs, zwei Tage im Thermostat bei 37°, wurden dann mittels Erwärmung des Bodens der Reagensgläschen den letzteren entnommen — in Petri'sche Schälchen gethan, dort mit glühend gemachtem

Platinmesser in kreisförmige Stücke zerschnitten; von letzteren wurden dann weitere Culturen entnommen — behufs Isolirung der einzelnen Arten.

Histologisch wurde das Scheidensecret untersucht auf seinen Gehalt an Schleimhautelementen der Scheide und der höher gelegenen Theile (Deciduazellen aus dem Uterus post partum u. s. w.) sowie auf verschiedene Typen von Leukocyten; hauptsächlich wurde das Verhalten der Formelemente des Secretes zu den eingeführten Mikroben studirt. Zu letztgenanntem Zweck wurde das Secret von Zeit zu Zeit im suspendirten Tropfen in irgend einer geeigneten Färbung untersucht.

Die Versuche mit Einführung des *Streptococcus pyogenes* in die Scheide trächtiger Thiere waren im Ganzen 13, davon 5 an Kaninchen, 8 an Meerschweinchen.

Bei einem Kaninchen, das sich im Moment der Einführung losgerissen hatte, wobei Einrisse des Scheideneinganges stattfanden, erfolgte eine Allgemeinfection, alle übrigen Thiere warfen zum Termin lebende, ausgetragene Junge; die zwischen der Einführung der Mikroben und dem Wurf liegende Zeit betrug 4 Wochen und weniger.

Die Streptokokken blieben während der ganzen Zeit virulent, wie man sich durch wiederholte subcutane und intraperitoneale Impfungen von Controlthieren überzeugen konnte.

Zuweilen fand durch zufällige Unvorsichtigkeit beim Einführen oder Entfernen härterer Instrumente oder durch Schleimhauterosionen am Scheideneingang sofortige Infection statt, worauf das Thier schnell zu Grunde ging (es handelt sich um Kaninchen).

Was somit die rein geburtshülfliche Seite der Sache betrifft, so zog die Einführung von Streptokokken kein einziges Mal vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft nach sich, wie es Caselli gesehen hat; der Unterschied erklärt sich meiner Meinung nach durch die Verschiedenheit der Technik bei der Einführung, indem in unseren Fällen der Reflex auf den graviden Uterus auf ein äusserstes Minimum reducirt wurde.

Directe Infection der Thiere fand in keinem Falle mit unverletzter Schleimhaut statt, obwohl die Streptokokken bei der Mehrzahl der Thiere in voller Virulenz ein bis anderthalb Monate nach dem Wurf fortexistirten, bei zwei Thieren (Meerschweinchen) konnte man noch nach 2 bis $2\frac{1}{2}$ Monaten post partum die charakteristischen Ketten antreffen und Culturen aus dem Scheidensecret gewinnen; das reichliche Secret wurde rein eitrig, das Gewicht nahm bedeutend ab.

Das abundante, dickliche Scheidensecret der trächtigen Thiere, welches auch vorher sehr leukocytenreich gewesen war, wies bald nach Einführung der Streptokokken mikroskopisch eine noch stärkere Vermehrung der Leukocyten auf, wobei in den ersten Tagen die mehrkernigen überwogen,

während vom 4. bis 5. Tage an das numerische Uebergewicht sich deutlich auf Seiten der typischen einkernigen Zellen neigte. Phagocytirung der Leukocyten war häufig zu beobachten, besonders ausgeprägt nach dem Auftreten der Mononucleären; die Polynucleären enthielten sehr selten phagocytirte Streptokokken. In Präparaten im suspendirten Tropfen und Trockenpräparaten konnte man häufig die Bildung einer schützenden Areole um die Kokken beobachten, einer Areole, welche sich mit Kühne'schem Blau rosa färbte. Vielleicht ist in dieser Schutzeinrichtung auch die Ursache der fortdauernden Existenz der Streptokokken im Scheidensecret zu suchen. Im hängenden Tropfen war das Verhältnis der Leukocyten zu den Streptokokken gewöhnlich ein passives oder sogar negatives.

Versuche mit Einführung des *Staphylococcus aureus* wurden im Ganzen nur 6 ausgeführt (2 an Kaninchen und 4 an Meerschweinchen) — weniger als mit Streptokokken, weil beide *Staphylococcus*arten gewöhnlich als normale Insassen der Scheide trächtiger Thiere beobachtet wurden, zusammen mit anderen Formen (der *aureus* seltener als der *albus*). Die Intervalle zwischen der Mikrobeneinführung und dem Wurf schwankten von 1 bis 3 Wochen. In Anbetracht der erwähnten Thatsache, dass sehr oft auch in anderen Fällen im Scheidensecret trächtiger Thiere beide Arten von Staphylokokken anzutreffen waren, wurde auch in solchen Fällen das Schicksal dieser Mikroben verfolgt. Die Resultate waren die gleichen wie vorher: es erfolgte weder vorzeitiger Partus, noch directe Infection des Thieres in der puerperalen Periode, und die Mikroorganismen waren im Scheidensecret noch lange Zeit nach dem Wurf anzutreffen. Die phagocytäre Reaction der Formelemente des Scheidensecretes auf die in Rede stehenden Mikroben war im Allgemeinen in gleicher Weise ausgeprägt, wie es oben dargelegt war, obwohl zu bemerken ist dass bei den Staphylokokken die Phagocytose in einzelnen Fällen bedeutend intensiver war als bei den Streptokokken.

Sowohl in den Streptokokkenversuchen, als auch in denen mit Staphylokokken zog ein Umstand unwillkürlich die Aufmerksamkeit auf sich: ich meine die ausserordentliche Vermehrung der Mikroorganismen im Scheidensecret post partum gleich am ersten Tage nach dem Wurf. Die Präparate des Secretes, welche bezüglich der Mikrokokkenmenge bis dahin in keiner Weise aufgefallen waren, wimmelten förmlich von Mikroben, und wenn man die Anzahl der Colonieen aus demselben (räumlichen) Quantum des Secretes genau zählte, so fand sich eine sehr erhebliche Vermehrung der Culturen in der puerperalen Periode im Vergleich mit der vorhergegangenen Zeit. In Betracht kommt noch die unzweifelhaft bessere Qualität des reichlicher gewordenen und schneller abfließenden Secretes, die hierdurch erfolgende mechanische Reinigung der Scheide von

Mikroorganismen, so dass die constatirbare Vermehrung der Mikroben noch gar nicht einmal ihrer wirklichen Zunahme entspricht. Als maassgebende Ursache ist jedenfalls die verbesserte Qualität des Nährmediums anzusehen, hauptsächlich wohl eine Folge der Blutbeimengung in den ersten zwei Tagen (bei Thieren verschwindet das Blut aus den Lochien recht schnell).

Um das Verhalten des thierischen Organismus zu den saprophytisch in der Scheide vegetirenden Mikroben in einem eclatanteren Object genauer klarzulegen, wurde sodann eine ganze Reihe von Experimenten mit Einführung von Milzbrandbacillen in die Scheide trächtiger Thiere angestellt. Kürzere oder längere Zeit vor dem Wurftermin wurden zweien trächtigen Kaninchen, einem nicht trächtigen und 8 trächtigen Meerschweinchen Milzbrandbacillen eingeführt. Am häufigsten wurden Agar-Agarculturen eingeführt, seltener Bouillonculturen, und zwei Mal wurde trächtigen Meerschweinchen Blut eines an Milzbrand zu Grunde gegangenen Meerschweinchens eingeführt. Im letzteren Falle sollte das Verhalten der Leukocyten des Vaginalsecretes, in Anlehnung an die Versuche mit Sporulationsformen der Milzbrandbacillen, zu eben denselben Bacillen studirt werden, die sich jedoch nicht in Sporulationsbedingungen befinden.

Das weitere Schicksal der Bacillen wurde nach oben angeführtem Beobachtungsplane weiter verfolgt, wobei zu bemerken ist, dass in der beschriebenen Versuchsreihe die geringste Unzulänglichkeit der Technik bei der Einführung der Bacillen und bei der Erlangung des Scheidensecretes, die kleinste Unvorsichtigkeit bei Anwendung harter Instrumente unfehlbar zum Tode des Thieres führte, nachdem gewöhnlich kurz vorher ein vorzeitiger Wurf stattgefunden hatte.

Die gewonnenen Resultate waren folgende:

Bei scrupulöser Technik der Einführung von Milzbrandbacillen und ebenso einwandfreier Gewinnung des Vaginalsecretes erreichte die Gravidität gewöhnlich ihr normales Ende, die Thiere warfen lebende ausgetragene Junge und blieben selbst am Leben. Die Milzbrandbacillen waren noch etwa einen Monat nach dem Wurf in der Scheide der Kaninchen anzutreffen, bei den Meerschweinchen etwas weniger. Die Virulenz der in der Scheide der Thiere saprophytisch gewordenen Milzbrandbacillen schien in der zweiten Hälfte ihres Scheidenaufenthaltes etwas abzunehmen: wenigstens verendeten die in dieser letzteren Zeit inficirten Controlthiere erst am vierten, fünften Tage nach Injection des gleichen Quantums von Scheidensecret, welches früher unter sonst gleichen Bedingungen in zwei Tagen den Tod nach sich gezogen hatte.

Was den Mechanismus der Vernichtung der Milzbrandbacillen in der Scheide der dem Experiment unterzogenen Thiere betrifft, so besteht der-

selbe in der Phagocytirung der Bacillen durch einkernige Elemente des Scheidensecretes, vorzugsweise durch grosse typische Mononucleäre, obgleich man nicht selten auch gewöhnliche Lymphkörperchen mit verschlungenen, bezw. theilweise gefassten Bacillen antrifft. Die Phagocytirung der Bacillen begann nicht sogleich nach der Einführung derselben, sondern erst etwa am vierten bis fünften Tage darnach. In den ersten Tagen bestand das Scheidensecret aus einer ungeheuern, im Vergleich mit dem vorhergegangenen Zeitabschnitt enorm gestiegenen Menge mehrkerniger Zellen und allenthalben unter ihnen verstreuter Milzbrandbacillen. Beim Beginn der Periode der Phagocytirung von Bacillen durch einkernige Zellen konnte man nicht selten eine Anordnung der Bacillen in den Präparaten antreffen, welche ausserordentlich an die Agglutination erinnert.

Einen Monat nach Implantation der Bacillen in die Scheide (nachdem die Thiere inzwischen Junge geworfen hatten) ergaben Aussaaten von Scheidensecret auf Petri'sche Schälchen gar keine Colonieen von Milzbrandbacillen mehr, und die mit diesem Secret geimpften Thiere (weisse Mäuse und nicht gravide Control-Meerschweinchen) blieben am Leben.

Um eine Erklärung eines solchen gewissermaassen passiven Verhaltens des Organismus trächtiger Thiere zu den Bakterien anzubahnen, welche saprophytisch im Scheidensecret leben, wurde in der folgenden Versuchsreihe eine besondere Art von Emulsion Meerschweinchen subcutan injicirt. Das Scheidensecret trächtiger Thiere, die vorher noch nicht Versuchszwecken gedient hatten, wurde auf Agar-Agar ausgesät, sodann wurde gewartet, bis die Flora der Scheide üppig zu wuchern begann. In drei sterilisirte Reagensgläschen mit annähernd gleichen Mengen physiologischer Kochsalzlösung wurden völlig gleiche Quantitäten von Culturen von Milzbrandbacillen vertheilt. Sodann wurde die Cultur mittels eines feinen Glasstäbchens (bezw. einer gewöhnlichen am Ende verlötheten Pipette) vorsichtig auf's Sorgfältigste in der Salzlösung vertheilt; das erste Reagensgläschen blieb unberührt, in das zweite wurde eine gewisse Quantität in möglichst einwandfreier Weise aus der Tiefe der Scheidengewölbe hervorgeholten Scheidensecretes hineingethan und in das dritte Reagensgläschen kam etwas von der aus dem Scheidensecret gewonnenen gemischten Cultur. Hierauf wurden diese Mischungen drei verschiedenen Meerschweinchen unter die Haut gespritzt, welche sich in annähernd gleichen Bedingungen in Bezug auf Gewicht u. s. w. befanden. Die Thiere fielen verschieden lange Zeit nach Injection der Mischung, wobei dasjenige Thier zuletzt verendete, welches die Mischung von Milzbrandcultur mit den aus dem Scheidensecret isolirten Bakterien erhalten hatte (um ganze 24 Stunden später als das Controlthier, dem eine reine Emulsion von

Milzbrandbacillencultur injicirt wurde, während das Meerschweinchen mit subcutaner Injection einer Mischung von Milzbrandecultur mit Scheidensecret höchstens um einige Stunden das erwähnte Controlthier überlebte).

Wenn das Thier eine Injection von Milzbrandculturemulsion gemischt mit einer gewissen Menge von Culturen nicht bloss aërober, sondern auch anaërober Mikroben des Scheidensecretes injicirt bekam, so fiel es fast um 2 Tage später als das Controlthier, welches eine reine Emulsion von Milzbrandbacillen erhalten hatte.

Die Resultate der letzten Versuchsserie zeigen, dass auch die Symbiose verschiedener Arten der vaginalen Mikroflora mit den pathogenen Mikroben nicht ohne Bedeutung ist für die Neutralisation des schädlichen Einflusses der letzteren.

Resumé.

1. Die Reaction des Scheidensecretes trächtiger Thiere bleibt stets alkalisch.

2. Die pyogenen Mikroben vermögen lange Zeit saprophytisch in der Scheide trächtiger Thiere zu existiren, ohne ihre Virulenz einzubüssen.

3. Die pyogenen Mikroben existiren lange Zeit post partum in der Scheide der Thiere, ebenfalls ohne ihre Virulenz einzubüssen.

4. Nach Einführung pyogener Mikroben in die Scheide trächtiger Thiere erreicht die Gravidität bei letzteren ihr normales Ende (wenn die Einführung ohne Tampons geschah).

5. Die pyogenen Mikroben vermehren sich ausserordentlich in der Vagina der Thiere gleich nach der Geburt, dann nimmt ihre Menge ab. Die Vermehrung scheint eine Folge der Verbesserung des Nährsubstrates (Blutbeimengung) zu sein, und ist um so auffälliger, wenn man die schnellere Ausscheidung und die reichlichere Secretion während und gleich nach der Geburt im Vergleich mit dem vorausgegangenen und dem später nachfolgenden Zeitabschnitt in Betracht zieht.

6. Die Milzbrandbacillen vermögen saprophytisch in der Scheide trächtiger Thiere eine Zeit lang zu leben, ohne vorzeitigen Partus oder allgemeine Infection zu bewirken.

7. Die Milzbrandbacillen gehen allmählich in der Scheide der Thiere zu Grunde, und zwar durch Phagocytose einkerniger Leukocyten des Scheidensecretes.

8. Angesichts der ungeschwächten Virulenz der pyogenen Mikroben und ihrer ausserordentlichen Vermehrung post partum in der Scheide ist eine Selbstinfection der Thiere durch saprophytäre Kokken des Scheiden-

secretes denkbar, obwohl sie — wahrscheinlich durch die Phagocytose der Mikroben — selten vorkommt.

9. In der Scheide trächtiger Thiere sind Bedingungen vorhanden, welche die Beständigkeit (für pyogene Mikroben) und die Schnelligkeit der phagocytären Reaction (bezüglich der Milzbrandbacillen) herabsetzen.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle dem hochverehrten Hrn. Prof. Metschnikoff für die Anregung zu vorstehender Arbeit und für die Anleitung und Förderung bei Ausführung derselben meinen herzlichen Dank zu sagen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Semmelweis, *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxe des Kindbettfiebers*. Pest 1861.
 2. Kaltenbach, Zur Antisepsis in der Geburtshülfe. *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*. 1887. Nr. 295.
 3. Menge und Krönig, *Bakteriologie des weiblichen Genitalcanales I u. II*. Leipzig 1897.
 4. Williams, *Transactions of Obstetrical American Society*. 1898.
 5. Menge und Krönig, Communications au XIII Congrès Intern. de Médecine. Paris 1900. *Comptes rend. du Congr.* 1901. T. XV.
 6. Caselli, Experimentelle und bakteriologische Untersuchungen über das Puerperalfieber. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899. Abth. I. S. 5.
 7. Fehling, Ueber die Berechtigung der Selbstinfectionslehre in der Geburtshülfe. *Münchener med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 48 u. 49.
 8. Sticher, Händesterilisation und Wochenbettfiebersmorbidity. *Zeitschrift f. Geburtshülfe und Gynäkologie*. Bd. XLV. S. 510—555.
 9. Albert, Latente Mikrobendometritis in der Schwangerschaft, Puerperalfieber und dessen Prophylaxe. *Archiv für Gynäkologie*. Bd. LXIII. S. 487.
 10. Chazan, *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*. N. S. 1890—94. Nr. 4 (12). — *Die Streitpunkte in der Puerperalfieberfrage*. S. 62—63.
 11. Ahlfeld, *Lehrbuch der Geburtshülfe*. 1898. 2. Aufl.
-