Über eine Verbesserung der Ruge-Philippschen Virulenzprobe und ihre klinische Bedeutung.

Von

Yosi Ogasawara.

(小笠原 彬)

*(Aus der Frauenklinik der Kaiserlichen Tohoku-Universität
zu Sendai. Direktor: Prof. Dr. Y. Akagi.)*

Seitdem Ruge¹⁾ und Philipp²⁾ (1923) ihre Virulenzprobe veröffentlicht haben, ist sie von vielen Forschern nachgeprüft worden. Obwohl das Prinzip, auf dem diese Probe beruht, wohl als einwandfrei anzunehmen ist, hat man sich nicht immer über ihre klinische Bedeutung geeinigt. Eine grosse Stütze für sie war der Bericht von Bumm³⁾ über Uteruskarzinome, der bei uns grosses Interesse hervorrief. Auch in Japan ist diese Probe an vielen Kliniken versucht worden, jedoch niemand wollte ihre klinische Bedeutung anerkennen. Allein an unserer Klinik ist sie seit 1927 eingehend erforscht und praktisch angewandt worden. Ich habe sie zusammen mit meinen Kollegen, Herren Takahashi, Takezawa, Murयोi u. a. für die Operabilitätsbestimmung bei Uteruskarzinomen und die Prognosestellung bei Wochenbettfieber angewandt. Heute wird sie an unserer Klinik bei solchen Fällen als unbedingt notwendig benutzt.

Im Anfang stimmte das Resultat der Probe häufig mit dem klinischen Ausgang nicht überein. Um diese Divergenz zu korrigieren, hat Takahashi⁴⁾ im Jahre 1933 eine Modifikation angegeben, in der er die Virulenzgrade in 5 Stufen einteilte. Hierdurch kam es zwar zu einer besseren Übereinstimmung zwischen dem auf Grund der Probe erwarteten und dem tatsächlichen Verlauf, womit wir uns jedoch noch nicht begnügen.

Es lässt sich denken, dass diese Probe für die klinische Beurteilung deshalb nicht immer befriedigende Resultate zeitigt, weil meiner Meinung nach ein Unterschied zwischen den Vorgängen *in vitro* und *vivo* besteht. Um diesen Widerspruch wennmöglich zu beseitigen, habe ich seit Jahren weiter an dieser Frage gearbeitet. Zufällig stellte ich bei bakteriologischen Untersuchungen des Scheiden- und Uterinsekrets bei Wochenbettfieber fest, dass die Prognose der Strepto-

kokken- Erkrankung erstens mit der Art und Menge des Virus, zweitens mit dem Vorhandensein verschiedener anderer Bakterien, vor allem mit der Menge der der Selbstreinigung dienenden Scheidenbakterien und drittens mit dem Phagozytosegrad der Eiterzellen in engem Zusammenhang steht. Mit Hilfe dieser drei Tatsachen ist es mir endlich gelungen, durch meine neue Virulenzbestimmung den klinischen Verlauf weit sicherer vorausszusagen und eine richtige Prognose zu stellen. Im folgenden soll meine Modifikation der Ruge-Philippschen Virulenzprobe und ihre klinische Bedeutung kurz beschrieben werden.

Methodik: 5 ccm aus der Armvene der Patientin entnommenes und defibriniertes Blut giesst man in ein Reagenzglas und setzt zu diesem bakterienhaltiges Material hinzu, dessen Menge je nach der Bakterienkonzentration verschieden zu sein hat. Darauf pipettiert man 0,5 ccm davon ab und giesst sie mit 5 ccm Agar, den man flüssig bereit hält, zu einer ersten Platte aus. Das übriggebliebene Blut wird zusammen mit dieser Platte in den Brutschrank bei 47°C gestellt und dann nach je 2 Stunden in der obigen Weise eine zweite und dann eine dritte Platte hergestellt.

Meine Modifikation der Virulenzbestimmung besteht im Prinzip in der Verwendung von 2 Masstäben, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist.

Tabelle 1.

Modifikation der Ruge-Philippschen Virulenzbestimmung nach Ogasawara.

[Masstab I] Vergleich der Zu- oder Abnahme der Kolonienzahl auf Agarplatten.		
Hoch-Virulenz (H-V)	Kolonien: Zunahme über 10 fach)	Hoch-Virulenzgruppe.
Mässig-Virulenz (M-V)	Kolonien: Zunahme über 5 fach)	
Schwach-Virulenz (S-V)	Kolonien: Zunahme über 2 fach)	
Latent-Virulenz (L-V)	Kolonien: Geringe Abnahme od. unverändert	A-Virulenzgruppe.
A-Virulenz (A-V)	Kolonien: Auffällige Abnahme od. völliges Verschwinden	
[Masstab II] A) Wenn man im Material rein kultivierte Streptokokken oder sonstige Scheidenbazillen kaum findet, so lässt man den Virulenzgrad um eine Stufe ansteigen.		
B) Wenn man im Sekret neben Streptokokken verschiedene andere Scheidenbazillen oder hochgradige Phagozytose der Eiterzellen findet, so setzt man den Virulenzgrad um eine Stufe herab.		

Masstab I: Dieser ist eine vorläufige, nach der Idee von Ruge und Philipp modifizierte Beurteilung des Virulenzgrades. Nach der Zu- oder Abnahme der Kolonienzahl in 3 hintereinander hergestellten Platten wird die Virulenz in eine der 5 Stufen, nämlich Hochvirulenz (H-V), Mässigvirulenz (M-V), Schwachvirulenz (S-V), Latentvirulenz (L-V) und Avirulenz (A-V) eingeordnet.

Masstab II: Dies ist mein Verfahren, bei dem durch die bak-

teriologischen Untersuchungseffekte des Sekrets der Virulenzgrad des Masstabes I folgendermassen verschoben wird.

(1) Wenn man bei der Untersuchung des Sekrets rein kultivierte Streptokokken, oder überhaupt Streptokokken nachgewiesen hat, so lässt man den nach Masstab I beurteilten Virulenzgrad um eine Stufe ansteigen, z. B., wenn der Virulenzgrad der Keime nach Masstab I S-V ergibt, so beurteilt man ihn als M-V.

(2) Wenn die Untersuchung ausser Streptokokken noch eine grosse Anzahl verschiedener Bakterien, oder hochgradige Phagozytose der Eiterzellen zeigt, so verschiebt man den Virulenzgrad um eine Stufe nach unten, wenn z. B. der Virulenzgrad nach Masstab I M-V ist, so wird er zu S-V. Durch diese gemeinsame Verwertung der beiden Verfahren wird der Virulenzgrad festgestellt.

Bedeutung des neuen Verfahrens in der klinischen Anwendung.

Wir haben den Virulenzgrad in 5 Stufen eingeteilt, aber unter Umständen ist es für die klinische Anwendung bequem, seine 5 Stufen in die „Hoch-“ und die „Avirulenzgruppe“ zusammenzufassen. Darüber sei hier ausführlich berichtet.

Bei der Virulenzprobe zur Operabilitätsbestimmung von Uteruskarzinomen fassen wir H-V und M-V als „Hochvirulenzgruppe“ auf; denn diese führen gewöhnlich eine schwere putride Komplikation nach der Operation herbei. Wir bezeichnen also eine solche Gruppe bakteriologisch als „inoperabel“, wenn auch hierbei die anderen Umstände für die Operation geeignet sind. In solchen Fällen wird der Tumor gewöhnlich mit Radium-oder Röntgenstrahlen behandelt, wodurch er zurückgeht und die Selbstreinigung der Scheide eintritt, bis es schliesslich bakteriologisch „operabel“ wird. Dagegen fassen wir S-V, L-V und A-V alle als „Avirulenzgruppe“ auf und bezeichnen diese als „operabel“. In diesen Fällen treten die postoperativen eitrigen Komplikationen nur selten auf, und sind dann auch gewöhnlich nur von leichterem Grade. Es wird also angenommen, dass diese Einteilung in zwei Gruppen für die Operabilitätsbestimmung nicht nur bei Uteruskarzinomen, sondern auch anderen entzündlichen Erkrankungen gilt.

Bei konservativ behandelten, entzündlichen und zwar von Streptokokken hervorgerufenen Erkrankungen wiederholen wir im Verlauf die Virulenzprobe. Wenn die späteren Proben immer einen niedrigen Virulenzgrad ergeben, dann kann man eine günstige Prognose stellen und umgekehrt, wenn die Virulenz bis zur M-V oder H-V aufsteigt, ist die Prognose sehr ernst.

Hier möchte ich in Bezug auf meine Modifikation kurz über klinische Tatsachen bei den operierten Uteruskarzinomen und bei Wochenbettfieber berichten.

(1) Die Ruge-Philippsche Probe und die postoperativen Ausgänge bei den Uteruskarzinomen werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2.

Zusammenhang der Ruge-Philippschen Probe u. postoperativen Komplikation bei Uteruskarzinom.

Stadium	Operationsfälle		Gesam. Mortalität (%)		Todesfälle durch Infektion						Vereiterung								
					Todesfälle	Mortalität (%)	Philipps Probe u. Todesfälle				Gesamtfälle	Prozent	Bauchdecken-eiterung	Scheidenstumpf-eiterung	Bauchdecken -u. Stumpf-eiterung	Philipps Probe u. Eiterungsfälle			
							A-Virulenzgruppe		Hoch-Virulenzgruppe							A-virulenzgruppe		Hoch-virulenzgruppe	
	Fälle	(%)	Fälle	(%)	Fälle	(%)	Fälle	(%)	Fälle	(%)	Fälle	(%)							
	I	485	20,6	32	6,6	—	—	—	—	101	20,8	21	73	7	—	—	—	—	
II	285	17,5	17	5,9	6	1,2	11	4,7	64	22,4	25	32	7	48	16,8	16	5,6		
III	52	9,6	0	0	0	0	0	0	4	7,7	0	0	0	4	7,7	—	—		

Die radikaloperierten Fälle von Uteruskarzinomen betragen vom 1917 bis 1936 insgesamt 822. Diese 20 Jahre lassen sich in die folgenden 3 Stadien einteilen. Im I. Stadium (1917–1927) war die Ruge-Philippsche Probe noch nicht angewandt worden. Im II. Stadium (1928–1933) herrschte die von Takahashi verbesserte Ruge-Philippsche Probe. Im III. Stadium (1934–1935) ist die von mir angegebene Modifikation angewandt worden. Die Mortalität mit postoperativer Infektion, wie Peritonitis, Sepsis usw., beträgt im I. Stadium 6,6%, im II. 5,9% und im III. 0%. Der Prozentsatz der postoperativen Vereiterungen beträgt im I. Stadium 20,8%, im II. 22,4% und im III. 7,7%; das letzte Stadium zeigt also eine auffallende Herabsetzung.

(2) Die Ruge-Philippsche Virulenzprobe bei Wochenbettfieber und dessen Prognose (Tabelle 3).

Nach unseren Erfahrungen ist die Prognose bei Wochenbettfieber dann umso ungünstiger, wenn dieses von Streptokokken hervorgerufen wird und die anderen mit ihnen zusammenlebenden Scheidenbakterien weniger gemischt vorkommen. Das zeigt die Richtigkeit meiner Modifikation für die Prognosestellung bei Puerperalinfektion. Die im Jahre 1935 behandelten 11 Fälle zeigten beim Eintritt M-V oder H-V, gehörten also zur „Hochvirulenzgruppe“. 8 Fälle davon verliefen günstig durch Behandlung, namentlich mit Autovaccin und

Tabelle 3.

Philippische Virulenzprobe u. Prognose bei Wochenbettfieber.

Fall-Nr.	Name	Komplikation	Philipps Virulenzprobe (nach meiner Modifikation)			Ausgang
			bei Aufnahme	im Verlauf		
1	M. O.	—	M-V	S-V	L-V	Günstig
2	Y. I.	—	M-V	S-V		Do.
3	I. O.	Bds. Adnexitis	H-V	M-V		Do.
4	S. K.	—	M-V	S-V		Do.
5	Y. M.	—	M-V	L-V		Do.
6	K. T.	—	M-V	S-V	Do.	
7	A. O.	Parametritis	M-V	L-V	Do.	
8	M. T.	—	H-V	L-V	Do.	
9	N. N.	Uteruskarzinom	M-V	H-V	H-V	Gestorben
10	A. I.	Pneumonie	H-V	H-V		Do.
11	K. T.	Appendicitis	M-V	H-V		Do.

-heilserum und Bluttransfusionen, wobei alle Virulenzstufen immer allmählich abklängen. Die übrigen 3 letal endenden Fälle waren hingegen in dem Stadium der Hochvirulenz geblieben, 2 Fälle darunter zeigten sogar weiter Aufsteigen der Virulenz.

Dass die mittels der Ruge-Philipp'schen Probe gestellte Prognose mit den klinischen Tatsachen nicht übereinstimmt, lässt sich, wie ich glaube, aus den folgenden 2 Gründen erklären. Erstens, wenn die zur Probe verwendeten Bakterien mit der Krankheit nichts zu tun haben, z. B., wenn die Ruge-Philipp'sche Probe bei Peritonitis, Parametritis oder gekapseltem Abszess nur mit Scheidensekret vorgenommen wird, in dem sich der echte Erreger gar nicht befindet. Zweitens, wenn das Verfahren von Ungeübten versucht wird, da bakterielle Arbeit nur bei völliger Beherrschung der Technik mit Erfolg ausgeführt werden kann.

Zusammenfassung: Die von Ruge und Philipp angegebene Virulenzprobe hat theoretisch für die Prognosestellung bei Streptokokken-Erkrankungen Geltung, ist aber in der Praxis nicht immer von Erfolg gekrönt. Der Nachteil des ursprünglichen Verfahrens, dass die Resultate dieser Probe bisher nicht selten mit dem klinischen Verlauf und der Prognose nicht übereingestimmt haben, ist jetzt durch Verwendung meines Zusatzverfahrens ausgeschlossen.

Es ist bei allen eitrigen Erkrankungen zweckmässig anzuwenden und unentbehrlich für die Operabilitätsbestimmung bei Uteruskarzinomen, die Prophylaxis gegen schwere bakterielle postoperative Komplikationen und die Prognosestellung bei Wochenbettfieber.

Literatur.

- (1) C. Ruge II, Med. Kl., 1923, 200.
- (2) E. Philipp, Münch. med. Wechr., 1923, 493.
- (3) Bumm, Zentralbl. f. Gyn., 1927, 51, 3253.
- (4) Takahashi, Mitteil. d. Japan. Gesellsch. f. Gyn., 1933, 28, 696 u. 721.