

Z bakteriologicko-serologického ústavu prof. Dra Ivana Honla
a z nemocnice a útulku Čsl. ochrany matek a dětí v Krči (primář
Dr. Quido Mann).

BACIL PLYNOVÉ FLEGMONY JAKO VYVOLAVATEL BAKTERIEMIÍ A SEPSÍ.

Doc. Dr. FRANT. PATOČKA.

Zvláštní otištěk

z „ČASOPISU LÉKÁRŮ ČESKÝCH“

čís. 33, roč. 1935.



V PRAZE 1935.

NAKLADEM VLASTNÍM. TISKEM Dra ED. GRÉGRA A SYNA V PRAZE.

Mann

Zvláštní otisk z Časopisu lékařů českých čís. 33, roč. 1935.

František

Bacil plynové flegmony jako vyvolavatel bakteriemí a sepsí.

Doc. Dr. FRANT. PATOČKA.

Z bakteriologicko-serologického ústavu prof. dra Ivana Honla a z nemocnice a útulku Čsl. ochrany matek a dětí v Krči (primář dr. Quido Mann).

Jest dnes všeobecně uznávanou skutečností, že bacil plynové flegmony (bac. perfringens nebo Fränkel-Welchův bacillus aerogenes capsulatus) jest nejrozšířenějším známým pathogenním zárodkiem. Mikrob, pokládaný kdysi za obligátního lidského parazita, vyvolávajícího těžký obraz tak zvané plynové flegmony, byl při zdokonalující se technice anaerobní kultivace prokazován stále častěji ve stavu saprofytickém v nejbližším okolí člověka, v oblehu střevním a konečně ve stadiu spor v půdě témař všude, kde byla zkoumána. Aschoffem na př. byl nalezen v půdě nejrůznějších německých bojišť jako nejčastější ze všech anaerobů. Weinberg ho mohl prokázati témař konstantně v prsti z nejrůznějších krajů Francie, Zeissler a Rassfeld v každém případě ze dvou set vzorků půdy, nabraných na nejrůznějších místech střední Evropy; podobná čísla jsou uváděna pro půdu v Americe a v nejnovější době i pro Japonsko (Sasaki). Eminentní význam v lidské a veterinární patologii má výskyt bacila perfringens ve střevě lidském, případně zvířecím. Stěží by bylo lze nalézti obsah střevní dospělého člověka, ve kterém by se bacillus perfringens nedal prokázati. V sušených ovčích střevech byl Fränkelem vypěstován ve 100%. Podle našich zkuše-

ností bývá nalezen i v catgutu nedostatečně (zejmene studenou chemickou cestou) sterilisovaném. V orgánech, zejména ve slezině mrtvol, nacházíme ho o něco méně často, nežli s ním někdy sdružené a rovněž postmortálně ze střeva vycestovalé bacterium coli. Jsme proto vždy velmi skeptičtí při etiologickém hodnocení bacila perfringens v mrtvém organismu. Méně bývá známo, jak často se tento mikrob vyskytuje v běžných potravinách. V mléce bývá prý často přítomen ve formě spor. Nelson pokládá pasteurisaci takového mléka za přímo nebezpečnou, neboť tímto pochodem jsou zničeny antagonisticky působící mikroby kyselinotvorné, spory bacila plynové flegmony však zůstávají neporušeny, snadno vyklíčí a značnému pomnožení mikroba nestojí v cestě žádná překážka. Marotta pěstoval téměř konstantně bacila Fränkel-Welchova z čerstvého hovězího masa, Brekenfeld ve více než 40% ze závadných i nezávadných uzenin. My, poučeni zkušeností učiněnou na vojenském oddělení bakteriologickosero-logickeho ústavu Karlovy university (plukovník dr. J. Hachla a ndpor. dr. K. Raška), zkusili jsme ho vypěstovati z nevařených uzenek, zakoupených na pěti různých a od sebe značně vzdálených místech Prahy. Kultura byla ve všech pěti případech pozitivní a všechny takto vypěstované kmeny bacila perfringens byly v experimentu na zvířeti zřetelně toxicke. Mimo střevo bývá Welchův mikrob nalezen zejména na dvou místech lidského organismu. Jednak v dutině ústní, kde je však poměrně vzácný. Námi (s asistentem dr. Jesenským) byl bacil perfringens vypěstován dvakrát, asi ze 60 případů zubních kazů v nejrůznějším stadiu, vyšetřovaných anaerobně. Jednak, a to je mnohem významnější, bývá nalezen ve vagině zdravých žen ať už těhotných nebo nikoliv. Khrenninger a Gugenberger našli virulentního mikroba

v sedmi případech z dvaceti u gravidních a v sedmi ze sedmdesáti pěti u negravidních. Mnohem větší procento udává Schubert, a to počtem 16 z 25 vyšetřovaných případů, neprodělavších žádného gynekologického zákroku. Tím je asi vyplíčena úloha bacila perfringens jako konstantního lidského saprofyta; v dalším shrneme krátce jeho pathogenní projevy.

Především chceme zdůraznit, že klasická plynová flegmona je pouze jedním z četných pathogenních projevů tohoto mikroba. Mnozí autoři dokazují, že u malých dětí, zejména kojenců, může být bacillus perfringens za určitých okolností vyvolavatelem primárních toxických enteritid. Skutečně také, pátráme-li po bacilu perfringens v obsahu střevním u zdravých kojenců, můžeme dokázati při vyšetření většího množství případů jeho přítomnost pouze v 30%—35%, a to v těchto pozitivních případech v počtu pouze několika bakteriálních jedinců (Kleinschmidt-Brock). Učení o etiologickém významu bacila perfringens při kojeneckých enteritidách, hájené na př. Jörgensenem, Lesné a Binetem, Kendalem, Smithem, Morseem a jinými, našlo vydatné podpory analogickými nálezy v medicině veterinární, kde byl tento mikrob s určitostí prokázán jako vyvolavatel t. zv. dysenterie jehňat. Jedním z nejlepších průkazů jest ta okolnost, že se tomuto zhoubnému onemocnění, spojenému s krvavými průjmy, končícími během několika dnů smrtí, dá zabrániti profylaktickou injekcí antiperfringensového sera. Mimo primární toxické enteridy kojenecké může prý být bacillus perfringens hlavním etiologickým faktorem při dvou jiných chorobách nejútlejšího věku: při tak zv. melaena neonatorum (Hergt, Kleinschmidt, Nedelmann) a při Winckelově chorobě kojenců. Uvedenými autory byl totiž prokázán bacil plynové flegmony nejen ve vydáveném

obsahu žaludečním a v obsahu střevním v ohromném množství, nýbrž i v lochiálním sekretu matek takto nemocných dětí, takže je více než pravděpodobné, že šlo o masivní infekci z rodidel matek. Nerozhodnuta zůstává otázka, zda masivní exogenní infekce bacilem Fränkel-Welchovým může vyvolati i u dospělých primární enteritidu, podobně jako u kojenců. Našli jsme v literatuře jediný případ benigní epidemie flatulentní diarrhoey u dospělých osob, která byla vyvolána Fränkel-Welchovým bacilem z pasteurisovaného mléka (Nelson). Tolik pokládáme za prokázané, že při akutních i chronických procesech střevních mohou pronikati porušenou stěnou do organismu v nejrůznější míře toxiny a pseudotoxiny bacila perfringens, které působí zhoršení celkového stavu, anemii, kachexii, někdy i lehký ikterus. Specifická serotherapy přinášívá při těchto stavech, které zůstávají často etiologicky nezhodnoceny, nápadné zlepšení všech příznaků (Weinberg). Velmi zajímavé jsou vztahy bacila perfringens k apendicitidě. Weinbergova škola zjistila tohoto mikroba asi v 50% případů, američtí autoři více než v 80%. Weinberg a spolupracovníci dokazují, že asociace perfr.-coli je ze všech asociací při apendicitidě nejčastější a že jí přísluší při vzniku choroby eminentní význam. Zkušenosti našeho ústavu, opřené hlavně o systematicky zasílaný materiál, vyšetřovaný pro I. chirurgickou kliniku prof. dr. A. Jiráska, ukazují procento spíše se blížící autorům americkým. Jsme přesvědčeni, že čísla autorů amerických a naše jsou bližší pravdě, nežli údaje Weinbergovy. Rozdíl, alespoň pro nás, si vykládáme jemnější technikou, nežli je ta, které užíval Weinberg. Uvědomíme-li si vše, co je známo o zánětlivých a nekrotisujících schopnostech toxinu bacila perfringens, jsme na kloněni uznati spíše roli bacila perfringens pro

vznik apendicitid, nežli na př. Aschoffem suponovaných enterokokků. Již pouze historickou cenu mají nálezy bacila perfringens, uváděné kdysi ve vztah s akutním kloubním reumatismem. Prvý takový nález, učiněný v krvi akutně nemocných, byl publikován Achalmem. Jím nalezený mikrob byl teprve dodatečně identifikován jako bacillus perfringens a Bertrandem, Lautierem a jinými uveden v etiologický vztah k akutnímu kloubnímu reumatismu. Dnes ovšem víme, že jde o sdruženou infekci z průvodních poruch střevních. Zmiňujeme se o tom zde hlavně proto, že jsme analogický případ, který bude níže popsán, sami pozorovali. Značná úloha byla kdysi připisována bacilu perfringens při perniciósni anaemii. Máme dojem, že Weinberg a jeho spolupracovníci neměli příliš daleko k tomu, prohlásiti haemolysin tohoto mikroba za etiologické agens onemocnění. Kahn, Torrey a Morton se domnívali, že podali experimentální průkaz toho tím, že vstřikovali haemotoxin bacila perfringens do kostní dřeně králíků a opic. Progressivní anaemie se změnami v celém erythropoetickém systému měla úplně ráz lidské perniciósni anaemie. Po několika letech odvolal Weinberg svoje prvotní názory, ale zůstává i nadále přesvědčen o významné úloze tohoto mikroba při onemocnění, neboť je vždycky při perniciose obsažen v lidském střevě v nápadně velikém množství. Proto také radí, aby jaterní extrakt (jehož neutralisační schopnosti na toxiny bacila perfringens již dříve prokázal) byl podáván rektálním klysmatem. Téměř s jistotou lze předpokládati u bacila perfringens, byť i jen v omezeném počtu případů a za zvláštních okolností, vlastnosti pyogenní. Průkazem jsou jednak empyemy žlučníku (Wahlberg, který mezi tisíci operovanými empyemy čtyřikrát nalezl bacila perfringens) a dále několik případů hnisavých

meningitid, vyvolaných metastaticky při těžkých *pearfringensových septikemiích*.

Bacillus perfringens v napadené tkáni se nechová pouze jako mikrob prostě virulentní, nýbrž jest i mohutným producentem účinného toxinu. Tento toxin podle fysiologického účinu lze rozštěpiti na několik složek, Prvá, nejcharakterističtější, jest hemolysin neboli hemotoxin. Jest snad nejintensivnějším bakteriálním hemolysinem, stejně účinným in vitro, kde je pro nás velmi důležitou diagnostickou pomůckou (jediné koňské krvinky vzdorují jeho účinku), jako in vivo. Reed, Orr a Spence poukazují na důležitou vlastnost, kterou se liší od všech ostatních bakteriálních haemolysinů. In vivo nevyvolává pouze haemolysu, jako ostatní, nýbrž i změnu tvaru a velikosti erythrocytů. U člověka, podobně jako u experimentálních zvířat působí rychlý rozpad krvinek s význačným haemolytickým ikterem, haemoglobinurií, a zablokování parenchymu jaterního a ledvinného krevního barvivem a stromaty rozpadlých krvinek. Schayerson a Samuel snažili se dokázati, že je složen ze dvou komponent; složka A působí haemolyticky pouze in vitro, složka B pouze in vivo, ale zato mnohem intenzivněji, nežli složka A, a je příčinou morfologických změn erythrocytů. Neméně důležitou složkou bacila *perfringens* je látka s účinkem nekrotisujícím. Má prý zvláštní afinitu k příčině pruhovanému svalstvu, působí jeho rozpad na nekrotickou kaši, bývá nazývána někdy myotoxinem. Ve velmi nepatrých dávkách při subkutánní aplikaci vyvolává u morčat zřetelný oedem. Je velmi pravděpodobno, že je to tato složka, která při septikemiích způsobuje zánětlivá, až nekrotická ložiska v játrech a ledvinách. Třetí složkou jest neurotoxin, jeho účinek však mohl býti studován

pouze některými autory, a to jen u toxinů výjimečně silných.

Naše zkušenosti svědčí rovněž pro existenci neurotoxinu. Mohli jsme jeho účinek studovat při intravenosní injekci u králíků, a to i u kulturně méně toxických. Příznaky se dostavovaly obvykle druhý až třetí den po injekci, obraz se celkem podobal velmi mitigovanému křečovému stadiu u lyssy. Buttle a Trevan shledali, že účinek toxinu bacila plynové flegmony je dosti podobný účinku bacila maligního oedemu, a to ve vlivu na isolovaný uterus, na střevo a na srdeční auri culu. Konečně Spät se snažil snášti důkazy o tom, že exsudát morčat infikovaných Fränkel-Welchovým mikrobem obsahuje specifický agressin, který je sám o sobě neškodný, ale kterým je možno menší zvířata immunisovati. Mimo tyto tři specifické komponenty toxinu bacila perfringens byly prokázány v kulturnách tak zvané pseudotoxiny, které přirozeně nelze specifickým antiserem neutralisovati. Kendall a Gebauer nalezli, že tento pseudotoxin obsahuje histamin, který prokázali jak v kulturnách, tak v orgánech experimentálně infikovaných zvířat; histamin pak je prý příčinou sekundárního šoku, který ukončuje těžké případy plynové flegmony. Všechny komponenty toxinu bacila perfringens jsou specifickým antigenem, takže je možno immunisací velkých zvířat vyrobiti účinné antitoxické a po přidání mikrobielních těl i baktericidní serum. Nejnověji podařilo se Wilsdonovi rozděliti bacily plynové flegmony do čtyř různých serologických skupin, a to podle antigenních vlastností toxinů. Typ A odpovídá Fränkel-Welchovým mikrobům, působícím lidská onemocnění. Antiperfringensová sera, přicházející do oběhu, neutralisují toxiny typu A, ale jsou neúčinná proti všem typům ostatním. Typy B, C, D nebyly dosud určitostí

u člověka nalezeny, jsou však původci nejrůznějších chorob zvířecích, zejména již shora uvedené dysenterie jehňat. Antisera těchto typů neutralisují dobře homologní toxin, z části však také toxiny skupin ostatních. Je otázkou budoucnosti, zdali typy B, C, D budou identifikovány jako přiležitostní vyvolavatelé lidského onemocnění a zda bude nutno rozšířiti serotherapy i tímto směrem. Některé nápadné neúspěchy léčení specifickým serem zdají se skutečně nasvědčovati tomu, že se tato otázka stává velmi aktuální. Aktivní immunisace (na př. formolisovanými kulturami) má význam pouze teoretický. Shimizu doporučuje k výplachům jakýsi druh antiviru, který vyrábí z kultur bacila perfringens v játrovém bouillonu.

Bacillus perfringens v infekčním materiálu se téměř nikdy nenachází v čisté kultuře. Je proto důležité zjistiti, jaký vliv na zvýšení nebo snížení jeho toxicity a virulence mají mikroby s ním sdružené. Weinberg a Ginsbourg tvrdí, že sdružování bacila perfringens s bacilem sporogenes zvyšuje virulenci obou zárodků. Tulloch nalezl, že bacil plynové flegmony *in vivo* podporuje vývoj bacila tetanu. Sdružení silně proteolytických stafylokoků učiní podle Arronsona i z nevirulentních kmenů bacila perfringens mikroba zřetelně pathogenního. Totéž prý platí pro asociaci *bacillus perfringens* *bacillus anthracoides*. Nejdůležitější jest ovšem asociace *perfringens*-*coli*, jakožto v přírodě nejčastější. Weinberg a Alexa předpokládají pro tuto asociaci působení synergistické. My jsme na základě experimentů *in vitro*, které budou níže uvedeny, dospěli k názoru spíše opačnému.

Odlisujeli bacila perfringens v patogenním ohledu některá vlastnost nápadně od vyvolavatelů ostatních anaerobních »traumatos«, jest to jeho schopnost pro-

nikati intra vitam z husta do krve a vyvolávati buď přechodné bakteriemie, nebo těžké septické stavby. Dřívější názor, že se infekce bacilem Welchovým generalisuje pouze výjimečně, a to v agonálním stadiu, zdá se býti neudržitelný. Perfringensové sepse tvoří ve většině případů charakteristický klinický obraz, jak jej nastínil Pelnář ve své knize o infekčních chorobách. Na základě toho, co jsme shledali ve světové literatuře, musíme míti dojem, že těžké perfringensové septikemie (které v ohromné většině končí smrtelně) nejsou asi zjevem nijak přespříliš vzácným. Perfringensové bakteriemie ovšem patří asi mezi nejhojnější bakteriemie vůbec. Pons ve své monografii z r. 1935 uvádí 25 septikemií, vyvolaných bacilem perfringens, počínaje klasickým případem Widalovým a Lemierrovým, kteří první upozornili na zvláštní klinický charakter tohoto onemocnění. Pouze ve čtyřech z těchto 25 případů nastalo zhojení. Všechny Ponsem citované případy jsou zevrubně klinicky prostudovány, diagnostikovány intra vitam bakteriologicky a z největší části verifikovány sekčním nálezem a podrobným histologickým studiem. Ponsova zevrubná studie je doplněna dvěma případy; které sledoval autor sám a pitval již několik málo hodin po smrti. Mimo případy, uvedené v této knize, našli jsme ve světové literatuře ještě dalších 8 případů, diagnostikovaných bakteriologicky intra vitam, končících většinou rovněž smrtelně. Jsou-li perfringensové sepse přece jen řidčeji bakteriologicky diagnostikovány, dá se to snad z části vyložiti tím, že jest anaerobní technika haemokultur méně vžitá. Zdůrazňujeme, že se všechny citované případy (až na jeden Ponsův) týkají onemocnění vzniklých v míru, jelikož jistě ohromný materiál válečný nebyl nikde systematicky zpracováván. Největší procento popsaných přípa-

dů tvoří sepse post abortum. Daleko méně hojně jsou sepse, vyvinuvší se během těhotenství (případ Offergeldův) a po porodu. Mezi zhojenými případy jsou uváděny dva, kde vznikla sepse po afece žlučníku, a jeden po těžkém zubním karies a ulceromembranovní stomatitidě. Dva případy Weinbergovy vznikly v průběhu tyfu. Skutečnou raritou jest případ Shmithův, vzniklý po tonsilektomii a Eichlerův, kde smrtelně končící sepse vypukla necelých 20 hodin po nepatrém říznutí do prstu. Z četných klinických rozdělení perfringensových septikemií uvádíme rozdělení Weilovo, podle něhož onemocnění se vyskytuje ve dvou distinktních formách: prvá forma, častější, kde již klinický průběh uvádí na stopu etiologii, probíhá pod obrazem ikterus gravis. Druhá skupina, mnohem vzácnější, jsou sepse bez ikteru, kde lze učiniti správnou diagnosu pouze hemokulturon. Průběh může být perakutní, končící smrtelně ve 24 hodinách, akutní, smrtící během 3 až 4 dnů, provleklejší, trvající týden, 10 dnů i déle. Choroba začíná pravidelně třesavkou, vysokou teplotou a velmi těžkým tyfoidním stavem. Krátce po tomto akutním začátku se vyvíjí nejnápadnější symptom, t. j. ikterus, který bývá často kombinován cyanosou olovnaté barvy. Ikterus býval vykládán původně jako čistě hemolytický. Nověji se zdůrazňují stále více poruchy jater. Charakteristická je dále těžká dyspnœ, vysvětlitelná jednak těžkými poruchami cirkulačními, ještě více však masivním rozpadem krvinek, nastavším během několika málo hodin. Téměř současně dochází k anurii; nepatrna kvanta moči, která se dostanou sondáží měchýře, jsou velmi hustá, někdy téměř jako bláto, a obsahují velká kvanta hemoglobinu, bílkovinu a amorfní drť, ale nikdy ne neporušené krvinky. Klasické učení (Widal a Lemierre) má pro poruchy ledvinné výklad či-

stě mechanický, t. j. zablokování glomerulů ledvinných velikým množstvím krevního pigmentu z rozpadlých erythrocytů — tento názor jest, jak z dalšího patrno, v novější době rovněž korigován. V případech perakutních a akutních nastává smrt v kolapsu. V případech protrahovanějších po iniciální hyperpyretické fázi teplota poklesá, puls se upravuje, klinický obraz se zlepšuje, ikterus s počátku hemolytický se proměňuje na ikterus hepatogenní, anurie však trvá a nemocný umírá obyčejně za subfebrilních teplot s obrazem těžké poruchy parenchymu jaterního a ledvinného. Konečně třetí případ průběhu je takový, že zlepšení postoupí tak dalece, že nemocný je považován již téměř za uzdraveného. Počáteční anemie mizí, teploty jsou normální, kvantum moči se zvětšuje a hemoglobin vymizí. Subjektivní i objektivní stav pacientův je velmi dobrý, ale náhle kolem 8.—10. dne se dostavuje nová anurie a pacient umírá uremií. Počet erythrocytů klesá během 48 hodin i pod 2 miliony, leukocyty stoupají až na hodnoty kolem 50 tisíc; resistence krvinek bývá v perakutních případech tak snížena, že dochází k hemolyse i ve fysiologickém roztoku, v případech protrahovaných však může být i zvýšena. Serum mává barvu růžovou až lakově červenou. Hemokultura může být po celou dobu onemocnění pozitivní. Vysoké teploty při počátku jsou sice nejčastější, ale nikoliv pravidelné; byly popsány případy s teplotou subfebrilní, někdy i subnormální. V celku můžeme v průběhu typické perfringenové septikemie sledovat tři kardinální syndromy: syndrom krevní, vyvolaný hemotoxinem bacila perfringens; jako druhý je soubor poruch jaterních, vyvolaných jednak nekrotizující složkou bacila perfringens, jednak sekundárním pomnožením mikroba v játrech (Pons tvrdí na základě histologických výzkumů, že v průběhu

septikemie dochází k jakési miniaturní plynové flegmoně jater). Třetí v řadě jsou těžké poruchy parenchymu ledvinného, stejné podstaty jako poruchy jaterní. Iniciální fáze onemocnění se dá velmi dobře ovlivnit specifickou serotherapií. Na pozdní poruchy jaterní a ledvinné nemá toto léčení vůbec žádného vlivu. Zeela obdobný názor zastává také Schottmüller, který výslovně tvrdí, že smrtelné ukončení sepsí nezávisí ani na změnách krevních, ani na tíži původní infekce, nýbrž na funkční poruše ledvin. Therapie je dvojí: jednak radikálně chirurgická (na př. totální exstirpace celého uteru), jednak veliké dávky specifického antisera.

Mimo skutečné sepse vyvolává bacillus perfringens bakteriemie, které pominou buď vůbec bez zřetelných příznaků nebo jsou doprovázeny krátkodobým zvýšením teploty a náznakem lehkého ikteru. Dochází k nim hlavně v průběhu těžších chorob střevních, vzácněji při adnexitidách, otigidách, dokonce i při dermatitidách (Boëz a Schreiber). Je přirozeno, že tyto bakteriemie, neohrožující samy o sobě život nemocného, mohou se státi fatálními, jestliže právě v takovém okamžiku dojde v organismu k větší poruše tkáňové kontinuity (je-li prováděn právě abort, dojde-li k porodu nebo je-li vstříknuta za účelem therapeutickým nějaká látka s mírně nekrotisujícím účinkem).

Při posuzování vzniku perfringensových sepsí se setkáváme s problémem, který zůstává otevřený, ačkoliv je zásadní důležitosti. Není nám totiž jasno, zda perfringensové sepse (jde zejména o sepse post abortum) jsou vyvolány mikroby přinesenými ze zevnějška, na př. nesterilními instrumenty nebo těmi, které dlí ve stavu saprofytickém v různých tělesných dutinách. Pokud byla zkoušena toxicita těchto saprofytických per-

fringensů, byla shledána značně malou. Zdá se tedy na první pohled pravděpodobnější, že jde skutečně ve většině případů o exogenní přínos silně toxickejších bakterií. Tato otázka se nám však ukáže ve zcela jiném světle, když si vzpomeneme na Weinbergovy a Arronsonovy these o zvýšení virulence a toxicity téměř inaktivních kmenů bacila perfringens, sdruženou bakterielní infekcí (stafylococcus, anthracoides, sporogenes).

Z vlastních zkušeností dovolujeme si uvésti dva případy bakteriemií, vyvolaných bacilem perfringens, oba zřejmě endogenního původu, nejpravděpodobněji enterálního. V prvním šlo o gravidu v předposledním měsíci z kliniky prof. Jerieho (ošetřující lékař asistent dr. Šebek). V polovici června onemocněla náhle průjmy a vysokými horečkami, které dosahovaly 39 stupňů. Celkový stav s těmito alarmujícími příznaky byl takový, že se pomýšlelo na tyfus nebo paratyfus. Ze zaslané haemokultury byl vypěstován v čisté kultuře bacillus perfringens, pro zvířata poměrně málo toxicí. Po třech dnech teploty klesly, průjem se upravil, pacientka se od té doby cítila úplně zdráva až do doby nedávné (měsíc po právě popsané události), kdy onemocněla bolestmi v kloubu talocrurálním. Haemokultura opakována čtvrtého dne, za úplné apyrexie byla sterilní. Aglutinace s tyfem a všemi běžnými typy paratyfů, jakož i s Bacilem Bangovým byly kompletně negativní. Ze stolice vypěstováno pouze bacterium coli, moč byla sterilní. Představujeme si vznik tohoto krátkého onemocnění tak, že v důsledku nějaké banální alimentární poruchy došlo k enteritidě a při porušení střeva došlo k zaplavení krve bacilem perfringens. Tato endogenní bakteriemie byla klinicky dokumentována nezvykle vysokou teplotou a těžkým celkovým stavem. Událost, která takto minula pro pacientku bez důsledků, mohla se stát snadno tragickou, kdyby byl v době trvající bakteriemie nastal již porod.

Druhý případ byl ošetřován v okresní nemocnici v Náchodě (primář dr. Kudrnáč). Onemocnění dospělého pacienta počalo horečkami a bolestmi v kloubech, které po nějaké době ustaly. Byly vystřídány těžkými obtížemi zažívacími, zvracením a průjmy. V době, kdy byla odebírána krev na kultivaci, ležel v nemocnici s diagnosou rheumatismus articulorum. Subjektivní stav byl velmi

špatný, teplota se pohybovala kolem 38,5 s malými ranními remisemi, kůže celého těla byla subiktericky zbarvena. Krev byla poslána k vyšetření pro podezřelý nález na srdeci. Z krve byl vypěstován v čisté kultuře bacillus perfringens, rovněž nepříliš toxický. O dalším průběhu choroby nám bohužel chybí zprávy. Tento případ považujeme za zvláště pozoruhodný ze dvou důvodů: jednak nám to připomnělo starou Achalmovu hypotahu o etiologii kloubního rheumatismu, jednak považujeme onemocnění za jakýsi přechod mezi bakteriemí a skutečnou sepsí (viz teploty a ikterické zbarvení kůže). Původ dlužno hledati rovněž ve střevní poruše.

Vše, co bylo dosud řečeno o perfringensových bakteriemích a septických stavech, platí pro doospělého člověka. U malých dětí a ještě více u kojenců patří tyto stavy k největším vzácnostem. Našli jsme v literatuře jediný případ Nedelmanův, který vykultivoval tohoto mikroba intra vitam z krve dítěte při melaena neonatorum. Právě pro tuto vzácnost zmiňujeme se podrobněji o třetím, námi pozorovaném případu, léčeném na oddělení primáře dr. Manna v Krči. Pacientem byl dvouměsíční chlapec uměle živený. Matka záhy po jeho narození zemřela, pravděpodobně na tuberkulosu; uměle živené dítě bylo ve velmi zuboženém stavu dopraveno do nemocnice. Při přijetí vážilo 2900 g, teplota byla 39,2 stupňů C, na srdeci akcidentální šelest, puls byl slabý a rychlý. Dítě trpělo těžkou gastrointestinální poruchou, jevíce se občasným zvracením a řídkými acholickými stolicemi. V moči byly stopy bílkoviny, bilirubin negativní. Průměr a resistance erythrocytů byly normální, jejich počet 3,300.000, lehká leukocytosa s význačnou neutrofilií a posunem nalevo. Reakce Wassermannova, Pirquetova a Moroova negativní. Horečka byla typu remitentního. Nejnápadnějším symptomem na pacientovi bylo špinavě žluté zbarvení kůže a sklér. V moči byl prvé dny nález negativní, teprve 10. dne po přijetí v ní nalezeny leukocyty a tyčinkovité bakterie. Tím počala těž-

ká pyurie, která trvala po dlouhou dobu několika měsíců. Koncem listopadu, t. j. necelý měsíc po přijetí dítěte, a to v době, kdy teplota byla pokleslá a nepřesahovala 38 stupňů C, byla punkcí odebrána krev ze sagitálního sinu do speciálních nádobek, používaných běžně v našem ústavu podle methody, zavedené jedním z nás pro kultivační průkaz aerobních i anaerobních mikrobů v krvi. Z hemokultury vypěstován v absolutně čisté kulturně *bacillus perfringens*, který se v experimentu na zvířeti ukázal být značně toxickým. Začátkem prosince se dostavilo značné zvýšení temperatury (až 40 stupňů C) a v té době, t. j. asi za 14 dní po prvé hemokultuře, byla tato opakována. K překvapení nás všech *bacillus perfringens* z krve zmizel, bylo však z ní vypěstováno bakterium coli varietas haemolytica, rovněž v čisté kulturně. Táháž varianta coli byla vypěstována z moči nemocného. Při podrobném bakteriologickém vyšetřování stolice byl v ní nalezen *bacillus perfringens* v množství na kojence naprostě nezvyklém, takže měl absolutní převahu nad veškerou ostatní bakteriální florou. Teploty podržely po dobu mnoha neděl intermitující charakter a zůstaly stále vysoké. Opětovanou hemokulturou bylo lze zjistiti v krvi vždycky bakterium coli, takže právem máme za to, že šlo o skutečnou kolisepsi. Terapeuticky se nepodařilo pyurii zvládnouti, ačkoliv vyzkoušeny všechny běžné prostředky antiseptické a v posledních měsících (dítě je ode dne přijetí v léčení již celých 8 měsíců až do dnešního dne) zkoušena terapie autovakcinou. Veliký meteorismus zmařil několikráté opakování pokusy o intravenosní cystopyelografii. Velmi pozoruhodná je okolnost, že nápadný ikterus zmizel po prvních dnech onemocnění. Koncem února opakována hemokultura prokázala v krvi ještě Gram negativní tyčinky, které však rostly nápadně

pomalu na pevných a tekutých půdách, vytvářejícé spíše enterokokkum podobné kolonie, velmi pomalu zkvašující laktosu. Podle našeho názoru jde i v tomto případě o bakterium coli, stále v krvi kolující, které je však protilátkami úplně degenerované, takže odpovídá tomu, co nejnověji popsal Koch při některých cystitidách jako vzácné *bacterium coli uromutabile*. Poslední hemokultura, založená počátkem června, prokázala úplnou sterilitu krve. Během osmiměsíčního pobytu dítěte v ústavu pohybovaly se teploty téměř ustavičně mezi 38 a 39 stupni C, jednou, při normálním somatickém nálezu, stoupla teplota na 41 stupňů C. Pokles na hodnoty subfebrilní je řídký a krátký a v této době je vždy dítě méně čilé než za horečky. Chuf k jídlu je dobrá, ode dne přijetí dítě přibylo o 4400 g. Moč vyšetřovaná v červenci má již dosti nepatrný sediment se sporými leukocyty a málo tyčinkovitými bakteriemi, zato však s hojnými enterokokky typu B. Stolice, současně s močí vyšetřovaná, obsahuje bakterium *coli haemolyticum*, enterokokky, *bacillus bifidus*, ale vůbec v ní již nezjištěn *bacillus perfringens*.

Případ, jistě zajímavý po stránce klinické, je ještě zajímavější pro bakteriologa. Přirozeně jsme si položili otázku, zda zde běželo pouze o přechodnou bakteriemii, nebo lehčí formu perfringensové sepse. Mnoho symptomů svědčí pro druhou možnost. Jsou to zejména zvětšená játra a slezina, anemie, leukocytosa a zejména zvláštní ikterus, který za krátkou dobu po prvé hemokultuře zmizel. Jak dlouho perfringens zaplavoval krev, lze těžko již zjistit, pravděpodobně jsme jej zachytili v době, kdy byl již na ústupu. Velmi pravděpodobný výklad přítomnosti bacila perfringens v krvi a celého dalšího onemocnění je asi takový: primární poruchou byla těžká gastroenteritida buď na basi

exogenní infekce bacilem perfringens, nebo se bacillus perfringens sekundárně pomnožil při střevní poruše z umělé výživy. Prvá možnost je pravděpodobnější, neboť porucha byla velmi akutní, kmen bacila perfringens silně toxicí a hlavně v nynější době ze stolice úplně vymizel. Onemocnělým střevem pronikaly do krve mikroby, a to nejprve aktivnější a ve střevech ve větším množství přítomný bacillus perfringens, který vyvolal septický stav s ikterem. Později pronikalo méně patogenní a méně agresivní bacterium coli, které ovládlo celý klinický obraz. Pro vznik cystopyelitidy, trvající do dnešního dne, nelze vyloučiti existenci kongenitálních poruch. Pokud my jsme vyšetřovali moč, nemalezli jsme v ní nikdy bacila plynové flegmony.

Vzájemný poměr obou mikrobů nám zůstal úplně nejasný. Podle Weinbergových domněnek jsme měli právo předpokládati, že tam, kde se bacillus perfringens a bacterium coli setkalo ve společném boji proti lidskému organismu, jako se jistě muselo státi určitý okamžik v krvi dítěte, dojde k synergistickému působení ve smyslu zvýšené aktivity bacila perfringens a následkem toho k letálně probíhající perfringensové sepsi. Místo toho jsme měli spíše dojem, jako by bacterium coli potlačilo svého předchůdce asi tak, jako to činívá v traktu zažívacím. V naději, že se nám v experimentu záhada trochu objasní, provedli jsme s oběma mikrobry řadu pokusů in vitro i in vivo.

In vitro byly provedeny pokusy v játrovém bouillonu. Ze 24 h. starých kultur obou bakterií jsme naočkovali do řady játrových bouillonů bacila perfringens v množství 2 kapek a bakterium coli v množství 1 kapky. Část takto naočkovaných zkumavek byla inkubována bez uzavření, druhá část po uzavření vaselinovou zátkou, tedy za poměru velmi striktně anaerobních. Po intervalu

12-, 24-, 48hodinovém až do jednoho týdne roz-očkováno na Fortnerovy plotny tak, aby byly získány isolované kolonie. Přes to, že byl na-očkován bacillus perfringens v převaze, klesalo jeho kvantum progresivně i za podmínek nej-striktněji anaerobních, takže po době jednoho tý-dne zmizel z kultur úplně. Jest tedy in vitro a za našeho experimentálního uspořádání *bacterium coli* zřetelným antagonistou *bacila plynové flegmony*. Nechceme ovšem tvrditi, že totéž platí pro všechny kmeny bacilů perfringens a *bacteria coli*, neboť jest známo, že antagonistický titr *bacterium coli* je ohromně kolísavý.

Zcela jiné poměry nastávají při experimentu na zvířeti. Podle našeho mínění se zde staví v cestu překážky, zejména při intravenosní aplikaci, prakticky nepřekonatelné, a to i když použijeme méně citlivého zvířete, jakým je na př. králík. Jsou vyvolány jednak tím, že hranice mezi dávkou, která zvíře usmrceje intoxikací během několika hodin, a mezi tou, po které zvíře i za těžších symptomů zůstává na živu, je velmi úzká. Hlavně však si musíme být vědomi, že kontroly jsou zatíženy daleko menší dávkou mikrobů, nežli vlastní experimentální zvíře, kterému vstřikujeme směs obou kultur, tedy dávka mikrobů, nepřihlížeje ke druhu, přibližně asi dvojnásobnou. Kdybychom pak na př. perfringensové kontrole dali takové množství mikrobů, jako bylo dán vlastnímu pokusu ve směsi obou mikrobů, zašla by podle naší zkušenosti rychlou intoxikaci, o níž jsme se právě zmínili. K prvním pokusům jsme použili morčat stejně těžkých. Ze 4 zvířat (váhy asi 300 g) první obdrželo 15 kapek bouillonové kultury *bacila perfringens* subkutánně, druhé 25 kapek *bakteria coli* toužeb cestou, třetí směs 15 kapek *bacila perfringens* a 25 kapek *bakteria coli* a konečně čtvrté

15 kapek bacila perfringens a hodinu nato 25 kapek bakteria coli. K porozumění výsledkům upozorňujeme, že použitá kultura perfringens Lažnovský byla v době těchto experimentů chována již déle než dva měsíce na umělých kultivačních půdách, takže se její toxicita proti původnímu stavu snížila asi na pětinu. U prvého morčete se vyvinula v místě injekce typická plynová flegmona, celkový stav však zůstal dobrý. U druhého vznikl při naprosto neporušeném zdravotním stavu v místě vpichu oedem, který skončil nepatrnnou escharou. Třetí morče jevilo obraz rozsáhlé plynové flegmony s hemoragickým lemem a těžkým celkovým stavem, z něhož se však po 5 dnech zvolna probíralo. Čtvrté zašlo do 48 hodin s nálezem typickým pro putridní plynovou flegmonu. Oba vstříknuté mikroby byly post mortem vypěstovány z orgánů i z krve.

Pokusy na králících byly vykonány ve třech seriích. V prvé byla infikována 3 zvířata přibližně stejně těžká (kolem 2 kg), a to cestou intravenosní. Prvý králík obdržel 25 kapek bouillonové kultury bakteria coli, druhý 15 kapek bacila perfringens a třetí 10 kapek bakteria coli a 10 kapek bacila perfringens. Zvířatům byla měřena teplota před pokusem a po infekci několikrát denně vždy ve stejnou dobu. Králík, infikovaný bakteriem coli, reagoval již hodinu po injekci vysokým zvýšením teploty, tato se držela 20 hodin na výši, načež trvale poklesla. Dále zůstalo zvíře bez chorobných příznaků. Zvíře, infikované čistou kulturou bacila perfringens, jevilo stoupnutí teploty až po 24 hodinách, teplota se však udržela celé 4 dny za nepravidelného kolísání, pak poklesla. Hemo-kultura, založená druhého dne po injekci, byla pozitivní. Třetí králík, očkovaný směsí mikrobů, měl horečku, probíhající v podobné křivee, jako zvíře předchozí, třetího dne se projevil zřetelný

účinek neurotoxinu bacila perfringens, čtvrtého dne zvíře zašlo. Oba vstřiknuté mikroby vypěstovány post mortem z krve i z orgánů. Ve druhé serii pokusů postupováno podobně, jedině s tím rozdílem, že bakterium coli u třetího zvířete bylo vstřiknuto asi hodinu po injekci bacila perfringens, a to do veny druhého ucha. Průběh tepelných křivek byl v hrubých rysech stejný jako u serie prvé. Rozdíl byl v tom, že všechna zvířata zůstala na živu. Ke třetí serii pokusů vzali jsme větší zvířata (kolem 3 kg), ale dávka bacila perfringens zvýšena na 20 kapek intravenosně, bakterium coli vstřikováno jako dříve v množství 25 kapek. Očkována zvířata 4. Prvý králík obdržel čistou kulturu bacila perfringens (20 kapek). Po třech dnech kolísavých teplot zašlo zvíře konec třetího dne. Hemokultura, založená intra vitam i post mortem, byla silně pozitivní. Druhé zvíře, infikované bakteriem coli, onemocnělo typickým krátkodobým zvýšením teploty, zůstalo však na živu. Třetí králík, očkovaný směsí bacila perfringens a bakteria coli, připravenou těsně před vstřiknutím, zašel asi 35 hodin po injekci. Konečně čtvrté zvíře, očkované nejprve bacilem perfringens a za hodinu nato touží cestou bakteriem coli, zašlo za necelých 24 hodin po zahájení pokusu.

Z právě popsaných pokusů *in vivo* o synergickém působení bakteria coli a bacila perfringens v organismu, který napadají jako útoční činitelé, lze souditi na prvý pohled, že Weinbergova domněnka o zvýšení agresivních schopností by byla správná. Zdá se dokonce (viz čtvrté morče a čtvrtý králík třetí serie), že synergismus jest zejména tam dobře patrný, kde oba mikroby nevnikají současně (takže by vlastně působila směs bakterií), nýbrž kde jejich proniknutí jest odděleno určitým časovým intervalom. Upozornil jsem

však hned s počátku, že výsledky experimentů *in vivo* musí být brány v tomto případě s velikou reservou, jelikož oba vstřiknuté mikroby jsou pathogenní (byť i v míře velmi nestejně), takže tu infikujeme pokusné zvíře vlastně dvojnásobně.

*

Chtěli jsme v předchozím článku ukázati na rozšíření bacila *perfringens* v přírodě a značný význam jednoho z nejubikitárnějších zárodků v lidské a veterinární pathologii. Zejména jsme zdůraznili okolnost, která je do jisté míry méně vžitá proti dřívějším názorům, že totiž bacillus *perfringens*, jako jediný z pathogenních anaerobů, známých vyvolavatelů tak zvaných »plynových flegmon« a »maligních oedemů« se blíží svými schopnostmi, generalisovati se totiž v živém organismu, běžným aerobním septickým zárodkům. Blíží se jim ostatně i v jiném ohledu, neboť má i v čisté kultuře někdy vyvinuty vlastnosti pyogenní a jeho nároky na anaerobiosu jsou nejméně přísné. *Perfringensovou* sepsi pokládáme za jednotku, charakteristickou alespoň po stránce klinické. Její počátek, průběh a zakončení jsou odlišné od banální plynové flegmony a lze při ní vždycky prokázati mikroba hemokulturou, čehož při plynové flegmone nebývá. Záhadou zůstává zdroj infekce a neukončenou otázkou synergismu. Je-li vůbec možno rozrešiti, může se tak státi pouze na systematicky vyšetřovaném materiálu klinickém (zejména gynaekologickém a chirurgickém), doplněném přesným zkoušením toxicity a virulence každého nalezeného, třeba i v saprofytických poměrech žijícího kmene bacila *perfringens*.

Résumé.

L'article passe d'abord en revue les données les plus récentes sur le bacille perfringens, surtout son existence dans la nature, et attire l'attention sur son ubiquité, qui forme un contraste avec sa rareté relative dans l'intestin des nouveaux-nés. Ensuite, il traite du rôle joué par ce bacille au cours des différents maladies, comme l'entérite des nouveaux nés, l'appendicitide, l'anémie pernicieuse, la cholécystite. Il passe à l'étude de la toxinogénèse du bacille perfringens et met fortement en relief la division récente (d'après Wilsdon) en 4 différents types sérologiques. Il soumet à une revision critique la question des bactériémies (que l'auteur considère comme excessivement fréquentes) et des septicémies, dont il trace le tableau clinique caractéristique. L'auteur décrit ensuite 2 cas de bactériémie transitoire qu'il a pu observer lui-même; l'une chez une femme enceinte du 9^e mois provoquée probablement par une entérite aigue, l'autre au cours d'un rhumatisme aigu. Un troisième cas a été particulièrement intéressant, parce qu'il s'agissait d'une sépticémie à bacille perfringens chez un nourrisson de 2 mois, comme conséquence d'une entérite toxique à bacille de Fränkel-Welch. Cette sépticémie n'était que transitoire et fut remplacée par une sépticémie vraie à bacille de colon, dont l'enfant guérit. L'enfant, qui présente simultanément des symptômes d'une cystopyélite à bacille de colon est entré en convalescence après le séjour de 8 mois à l'hôpital.

Enfin l'auteur a essayé de résoudre le problème de l'action antagoniste ou synergiste du bacille perfringens et du bacille de colon. Critiquant l'opinion de Weinberg, qui soutient la thèse du synergisme, il conclut plutôt à l'antagonisme des microbes en question, vu que l'antagonisme se

montrait *in vitro* et que les expériences *in vivo* présentent des difficultés inextricables.

Literatura:

Boëz et Schreiber: Presse méd. p. 1122 (1927). — **Borthwick:** Ztbl. f. Bakteriol. Orig. **134**, 289 (1935). — **Eichler:** Münch. med. Wochenschr. S. 111 (1926). — **Feuillie:** Presse méd. p. 1321 (1926). — **Hergt:** Monatsschr. f. Kinderheilk. **32**, 515 (1926). — **Kendall und Gebauer-Fulnegg:** Klin. Wochenschr. S. 443-445 (1931). — **Kleinschmidt:** Klin. Klin. Wehschr. S. 1823-1825 (1928). — **Kolle, Kraus, Uhlenhut:** Handb. d. pathog. Mikroorg. (1928). Jena, Berlin, Wien. — **v. Khreninger-Guggenberger:** Ztbl. f. Gynäkol. S. 216-262 (1934). — **Lehmann, Walther:** Münch med. Wochenschr. S. 1606 u. 1659 (1926). — **Nedelmann:** Arch f. Kinderheilk. **81**, 6 (1927). — **Nelson:** Journ. inf. Dis. **52**, 89—93 (1933). (Cit. dle Ztbl. f. Bakteriol. Ref. 1933.) — **Offergeld:** Ztschr. f. Geburtsh. **101**, 211 (1931). — **Pfalz:** Deut. med. Wochensch. S. 1635 (1927). — **Piening:** Ztbl. f. Bakteriol. Orig. **105**, 339 (1927). — **Pons:** Les septicémies à bacille perfringens. Paris 1935. — **Reed, Orr, Spence:** Journ. of inf. Dis. **41**, 283—285 (1927). (Cit. podle Ztbl. f. Bakteriol. Refer. 1928.) — **Reed, Spence:** Journ. of inf. Dis. **41**, 428 (1927). (Cit. podle Ztbl. f. Bakteriol. Refer. 1928.) — **Schayerson and Samuel:** (New York) J. Immunology **18**, 141—151 (1930). — **Schottmüller:** Ztbl. imm. Med. 77—78 (1932). — **Schubert:** Ztbl. f. Bakt. Orig. **105**, 339 (1927). — **Smith G. H.:** J. amer. med. Asoc. **93**, 1885—1886 (1929). (Cit. podle Ztbl. f. Bakteriol. Refer. 1930.g) — **Spät H.:** Zeitschr. f. Immun. forschg. **61**, 113—120 (1929). — **Teissier:** Ztbl. f. Bakteriol. Refer. **134**, 127 (1927). — **Torrey John, Kahn, Morton:** Amer. J. Path. **5**, 117—140 (1929). — **Tsuda et Schmizu:** C. r. soc. Biol. **110**, 338 (1932). — **Wahlberg:** Ztbl. f. Bakterio. Orig. **134**, 289 (1935). — .36.ph.(3Haeta Münch. med. Wochenschr. 2095 (1927). — **Weinberg et Ginsbourg:** Données récentes sur les microbes anaérobies et leur rôle en pathologie. Paris 1927. — **Weinberg, Prévot, Davesne, Renard:** Annales Pasteur **1167** (1928). — **Weinberg:** Presse méd. **37** (1933). — **Weinberg et Combescó:** Presse méd. **470** (1930).