III. Ueber die Pathogenität der Loeffler'schen Diphtheriebacillen.

Von Dr. Fritz Schanz, Augenarzt in Dresden.

In der Lunge diabetischer Tuberkulöser³⁾, in der Lunge nicht diabetischer Tuberkulöser⁴⁾, bei Noma⁵⁾, im Empyem, bei Schankergeschwüren, bei Ozaena, in Vaccinepusteln, und wer zählt alle die Affektionen, bei denen heute schon das Vorkommen von Loeffler'schen Diphtheriebacillen und diesen ganz ähnlichen ungiftigen Bacillen beschrieben worden ist. Fast alle Untersucher finden zwar zwischen den echten Diphtheriebacillen und den Pseudobacillen Unterschiede, es ist nur dabei auffällig, dass fast jeder andere Unterschiede constatirt und dass diese Unterschiede meist so unbedeutend sind, dass sie schon von vornherein nicht als durchgreifend erscheinen können. Dass der echte Diphtheriebacillus morphologisch und culturell mannichfach variirt, ist von verschiedenen Seiten festgestellt und anerkannt.

Die für den Pseudobacillus als charakteristisch angegebenen Unterschiede liegen fast alle im Bereich der Variationen, die der echte Bacillus zeigt, und man wird Pseudobacillen, die keine stärkeren Variationen zeigen als die echten, nicht als eine besondere Art aufstellen können. Loeffler selbst soll, wie mir mündlich berichtet wurde — ein gedruckter Bericht ist noch nicht erschienen⁶⁾ — auf dem hygienischen Congress in Madrid

¹⁾ Conf. Kadije, Ueber die Blutgefässe des menschlichen Rückenmarkes 1889.

²⁾ Die Untersuchung des Rückenmarkes meines Falles ist noch nicht beendet, und ich behalte mir vor, über ein bemerkenswerthes Resultat eventuell später Mittheilung zu machen.

³⁾ Münchener medicinische Wochenschrift 1897. No. 52.

⁴⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1898. No. 14.

⁵⁾ Deutsche medicinische Wochenschrift 1898. No. 15.

⁶⁾ Mittlerweile hat die Berliner klinische Wochenschrift 1898, S. 367 folgenden Bericht gebracht: Loeffler erklärt, dass man als Diphtheriebacillus nur denjenigen Mikroorganismus bezeichnen kann, der das spezifische Diphtheriegift zu erzeugen imstande ist, welcher weiterhin in spezifischer Beziehung zum Behring'schen Diphtherieantitoxin steht. Die morphologischen Kriterien, auch die in neuerer Zeit von Neisser angegebene Körnchenfärbung hat keine spezifische Bedeutung für die Erkennung des echten Diphtheriebacillus. Kraus, Spronk, Dauler vertreten diese Anschauungen auf Grund ihrer Untersuchungen, welche widerspruchlos anerkannt sind.

anerkannt haben, dass der einzige durchgreifende Unterschied zur Zeit die Bildung des Diphtherietoxins sei, dass beispielsweise auch die M. Neisser'sche Färbung nicht beweisend sein könne. Es dürfte jetzt kein Zweifel mehr darüber bestehen, was ich schon vor vier Jahren ausgesprochen habe¹⁾, dass es ausser dem echten Diphtheriebacillus noch einen sehr verbreiteten Saprophyten giebt, der sich von diesem durch nichts unterscheidet, als durch die Giftigkeit.

Es ist nun die Frage, kann die Giftigkeit allein als ein durchgreifender Unterschied betrachtet werden? C. Fraenkel hat sich hierzu schon geäußert, er sagt: Die Virulenz hat sich nachgerade bei allen unseren Bakterien als eine so veränderliche Eigenschaft erwiesen, dass sie zur Abgrenzung sonst übereinstimmender Arten kaum benutzt werden kann. Aber wir können beim Diphtheriebacillus selbst auch ohne Hinweis auf das Verhalten anderer Bakterien nachweisen, dass die Giftigkeit mit aller Wahrscheinlichkeit keinen durchgreifenden Unterschied ergibt. Dass wir giftige Diphtheriebacillen schon durch die Art des Nährbodens rasch ungiftig machen können, ist bekannt, aber ebenso soll es gegückt sein, die Giftigkeit im umgekehrten Sinne zu beeinflussen. Roux und Yersin wollen schwachgiftige Bacillen mittels gleichzeitiger Einspritzung von Streptococci so verstärkt haben, dass sie ganz den Typus der echten Loeffler'schen Stäbchen annahmen und von diesem auch im Thierexperiment nicht zu unterscheiden waren.

Die interessanteste und wichtigste hierher gehörige Beobachtung ist die von Trumpp. Derselbe hat aus pleuritischen Eiter den Pseudobacillus gezüchtet. Diese Bacillen waren so ungiftig, dass 5 ccm bei einem Meerschweinchen keine Reaction hervorriefen. Er mischte sie mit Diphtherietoxin, spritzte sie wieder ein, züchtete sie wieder, und so gelang es ihm, durch mehrfaches Umzüchten diese Pseudobacillen in höchst giftige umzuwandeln, die ganz das Bild der experimentellen Diphtherie hervorriefen. Diese Untersuchung stammt aus der Escherich'schen Klinik, in der man sich sehr eingehend mit dem Studium des Diphtheriebacillus befasst hat; man kann wohl kaum an der Thatsache zweifeln, selbst wenn sie noch vereinzelt dasteht.

Zudem hat sich gezeigt, dass der Pseudodiphtheriebacillus gar nicht so harmlos ist, wie man anfänglich glaubte. Die meisten Versuchsthiere, wenn sie auch anfangs keine Reaction zeigen, gehen bei Anwendung von grösseren Injectionsmengen nach fünf bis sechs Wochen ohne erkennbare Ursache ein.

Wird die Untersuchung Trumpp's bestätigt, so ist meiner Ansicht nach der volle Beweis erbracht, dass beide Mikroorganismen ineinander übergehen, dass es überhaupt nur ein Mikroorganismus ist.

Nehmen wir aber an, dieser Beweis steht noch aus, so sind wir berechtigt, von giftigen und ungiftigen Loeffler'schen Bacillen zu sprechen, und haben nur für weitere Betrachtungen mit den zwei Möglichkeiten zu rechnen: 1) beide sind identisch, 2) beide sind verschieden. Loeffler und die meisten Autoren nehmen den dualistischen Standpunkt ein, sie halten sie für verschieden. Und nur von diesem Standpunkte aus kann die jetzt geltende Theorie über die Aetiologie der Diphtherie aufrecht gehalten werden. Stellt man sich auf den unitarischen Standpunkt, erklärt man beide für identisch, so werden die jetzt herrschenden Anschauungen eine wesentliche Modification erfahren müssen. Meiner Ansicht nach ist es nicht zulässig, um einer Theorie willen auf einer Deutung zu bestehen, wo eine andere nicht minder wahrscheinlich, ja durch Thatsachen wesentlich gestützt wird. Mögen weitere Untersuchungen uns belehren, zur Zeit ist man jedenfalls berechtigt, auch die andere Möglichkeit zu erwägen, und es dürfte deshalb auch gerechtfertigt sein, der herrschenden Anschauung gegenüber auch den entgegengesetzten Standpunkt zu vertreten.

Der Erreger der Diphtherie kann unmöglich ein Mikroorganismus sein, der so verbreitet ist, dass er sich in der Mundhöhle, auf der Bindehaut jedes zweiten Menschen findet. Einem solchen Mikroorganismus könnte man höchstens eine zweite Rolle im Diphtherieprocess einräumen. Schon in meinem Vortrag 1894 habe ich auf diese Möglichkeit hingewiesen. Wir könnten annehmen, dass dieser Bacillus, der sich auf allen der Luft ausgesetzten Schleimhäuten häufig findet, sich bei Entzündungen derselben rasch vermehrt, in den Diphtheriemembranen erlangt er ausserdem noch die Fähigkeit, einen starken Giftstoff zu produciren. Dieser Giftstoff ist es, der den Organismus schädigt, die Krankheit zu einer gefährlichen macht. In vielen Arbeiten auch von Forschern, die entschieden auf den Standpunkt der Dualisten stehen, sieht man jetzt den Versuch machen, neben dem Loeffler'schen Bacillus noch einen zweiten Factor aufzufinden, der den Diphtherieprocess beeinflusst. Vor allem sucht man der Symbiose des Diphtheriebacillus mit anderen Bakterien eine besondere Bedeutung einzuräumen. Roux und Yersin wollen, wie oben schon erwähnt, durch gleichzeitige Injection von Streptococci die Virulenz der Diphtheriebacillen gesteigert haben. Ihre Untersuchungen finden unter anderem, wenn auch in beschränktem Maasse, Bestätigung durch die Untersuchung Hilbert's, bei dessen Versuchen die Virulenzsteigerung sich immer in mässigen Grenzen hielt. Man meint, dass die gleichzeitig

¹⁾ Jahresbericht der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden 1895. S. 34, und Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 12.

vorhandenen Streptococcen die Giftigkeit steigern, den Process zu einem gefährlichen machen.

Wenn diese Deutung zulässig ist, so dürfte auch die andere nicht ganz in das Bereich des Unmöglichen gehören, dass der Diphtherieprocess durch eine uns noch unbekannte Ursache ausgelöst, erst durch das Zusammentreffen oder später erfolgende Hinzutreten des Loeffler'schen Bacillus zu einer gefährlichen Krankheit wird.

Gegen die Anschauung, dass die Symbiose mit Streptococcen allein eine Virulenzsteigerung bewirkt, kommen mir Bedenken, und zwar durch meine Untersuchungen über die Xerose. Bei der Xerose, vor allem bei der Xerose mit Keratomalacie, finden sich, und das ist von vielen Autoren bestätigt, sehr häufig massenhaft Streptococcen, und doch sind die Loeffler'schen Bacillen dabei stets ungiftig. Die Loeffler'schen Bacillen werden also in diesen Fällen nicht von den Streptococcen in ihrer Virulenz beeinflusst. Freilich hat meine Ansicht, dass die sogenannten Xerosebacillen nichts anderes sind, als ungiftige Loeffler'sche Bacillen, mehrfach Widerspruch erfahren.

Zunächst war es Axenfeld¹⁾, der meinte, zwischen dem Xerosebacillus und den Loeffler-Hoffmann'schen Pseudodiphtheriebacillen Unterschiede aufrecht erhalten zu können. Seine Beweisführung ist hinfällig geworden, da alle die Merkmale, die man für den Pseudodiphtheriebacillus als charakteristisch bezeichnete, gefallen sind. Einen Pseudodiphtheriebacillus nach Hoffmann-Loeffler giebt es nicht mehr. Neuerdings hat E. Franke²⁾ die Unterschiede zwischen dem Xerose-, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillus festzustellen versucht. Durch ihn wird die Frage noch weiter complicirt. Er unterscheidet zwischen Pseudodiphtheriebacillus des Rachens und Pseudodiphtheriebacillus des Auges. Beide sollen verschieden sein, und der Xerosebacillus soll sich von dem Pseudobacillus des Auges sicher unterscheiden lassen, dem Pseudodiphtheriebacillus des Rachens aber sehr nahe stehen, vielleicht gar mit ihm identisch sein.

Vergleicht man die Untersuchung dieser beiden Autoren mit einander, so zeigt sich darin wieder, wie wechselnd die Befunde sind. Franke fand, dass auf Agar seine Xerosebacillen kräftig wuchsen, während die Pseudodiphtheriebacillen des Auges ein spärliches Wachstum zeigten. Axenfeld fand das Gegentheil, seine Xerosebacillen zeigten auf Agar kümmerliches, sehr langsames Wachstum, während seine Pseudodiphtheriebacillen schnell und üppiger wuchsen. Auf Serum bildet bei Franke der Xerosebacillus üppigere Auflagerungen als der Pseudodiphtheriebacillus des Auges, bei Axenfeld zeigt umgekehrt der Pseudodiphtheriebacillus ein viel reichlicheres und feuchteres Wachstum als der Xerosebacillus.

Diese widersprechenden Befunde erklären sich nur daraus, dass die Xerosebacillen ebenso stark variiren wie die echten Loeffler'schen Stäbchen. In wie weiten Grenzen diese variiren können, zeigt erst neuerdings wieder die Arbeit von Schütz³⁾. Durch den Nachweis, dass der Xerosebacillus ebenso variabel ist wie die echten Loeffler'schen Stäbchen, ist eine neue Stütze für die Behauptung gewonnen, dass beide identisch seien.

Dieser bei Xerose sich findende Bacillus wird nun, wie vielfache Untersuchungen gezeigt haben, auch da, wo er sich mit massenhaften Streptococcen im Auge findet, nie stärker virulent. Wir hätten hier also einen Loeffler'schen Bacillus, der mit Sicherheit durch Symbiose mit Streptococcen nicht giftig wird. Sollte sich zeigen, dass die echten Diphtheriebacillen durch Symbiose mit Streptococcen eine Steigerung ihrer Virulenz annehmen, so hätten wir vielleicht hierin ein Mittel, beide Arten zu trennen. Freilich, nach den vielen vergeblichen Versuchen ist die Wahrscheinlichkeit, so zum Ziele zu gelangen, auch keine grosse.

Hilbert giebt an, dass sich bei seinen Versuchen die Virulenzsteigerung stets in bescheidenen Grenzen hielt. Eine geringe Virulenzsteigerung festzustellen, dürfte seine grossen Schwierigkeiten haben, denn, wann der Tod des Versuchstieres eintritt, hängt nicht allein von der Giftdose, sondern auch von der Beschaffenheit des Versuchstieres ab. Der einige Stunden eher oder später erfolgende Tod wird nicht ausschliesslich auf die Giftigkeit der verwandten Cultur bezogen werden dürfen. Darum dürfte es auch unmöglich sein, bescheidene Virulenzschwankungen festzustellen. Beweisend können solche Versuche nur sein, wenn deutliche Differenzen festgestellt werden, wie sie Roux und Yersin beobachtet haben wollen. Mir will es scheinen, als ob die Versuche Hilbert's eher gegen als für die Beweiskraft der Roux- und Yersin'schen Experimente sprechen.

Zum Schluss möchte ich hier zwei Fälle aus der Litteratur hervorheben, die vielleicht jetzt eine weitere Beachtung verdienen. Im Jahre 1892⁴⁾ berichtete ich bei Gelegenheit einer Untersuchung auf Xerosebacillen, dass ich bei einem Staroperirten wenige Tage nach der Operation mehrmals aus einer zwischen den schlecht adaptirten Wundrändern liegenden Schleimflocke diesen Bacillus gezüchtet habe. Damals war das

Vorkommen von Loeffler'schen Bacillen im Conjunctivalsack noch nicht bekannt, der Bacillus wurde als Xerosebacillus gedeutet und auch nicht auf seine Giftigkeit geprüft. Auf der Versammlung der Ophthalmologen 1896 berichtete v. Hippel sen.¹⁾, dass er aus dem Conjunctivalsecret eines Staroperirten in der ersten Woche, ohne dass stärkere Entzündung bestand, den virulenten Diphtheriebacillus gezüchtet habe. Professor C. Fraenkel hat den Befund nachgeprüft und bestätigt.

In beiden Fällen fanden sich Loeffler'sche Bacillen in Starwunden an menschlichen Augen, ohne dass sich Diphtherie entwickelte. Diese Fälle, wären sie einwandsfrei, würden mehr beweisen, als alle Thierexperimente. Aber in meinem Falle fehlt die Prüfung der Virulenz, es bleibt der Einwand, dass es doch kein echter Loeffler'scher Bacillus war, dass der Xerosebacillus eben doch noch etwas von diesem Verschiedenes ist. Bei dem v. Hippel'schen Fall ist die Virulenz zweifellos festgestellt, aber der Fall ist bisher vereinzelt, und man hat den Einwand, dass diesem Patienten ein doppeltes Glück beschieden war, dass er, der sein Augenlicht wiedererlangt hat, auch über eine reichliche Menge von Schutzkörpern verfügte, die ihn vor den Gefahren einer Diphtherieinfection bewahrten. Sind beide Fälle auch nicht vollbeweisend, so zeigen sie uns doch einen Weg, wie wir zu Resultaten gelangen können, die mehr beweisen, als die jetzt üblichen Thierexperimente.

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 9.

²⁾ Münchener medicinische Wochenschrift 1898, No. 16.

³⁾ Zur Frage der Mischinfection bei Lungentuberkulose (Diphtherie- und diphtherieähnliche Bacillen in tuberkulösen Lungen). Berliner klinische Wochenschrift 1898, Seite 335.

⁴⁾ Archiv für Augenheilkunde Bd. XXV, S. 110.