III. Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.

(Director: Prof. Dr. v. Esmarch.)

Die bacteriologische und klinische Diagnose „Diphtherie“.¹⁾

Von Dr. Arthur Dräer, Assistenten am Institut.

In der Sitzung des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg am 10. December 1894 beschrieb Herr Prof. v. Esmarch ein von ihm angegebenes Verfahren, welches im hiesigen hygienischen Institut angewandt wird, um schnell und leicht eine möglichst einwandfreie bacteriologische Diagnose in angeblichen Diphtheriefällen stellen zu können.

Das Verfahren ist — um es kurz zu schildern — folgendes: Es werden mittels eines Locheisens aus dünnen Schwammscheiben ausgestanzte kleine runde Schwammstückchen, die in Papierkapseln — wie sie in den Apotheken zum Dosiren von Pulvern üblich sind — im Trockenschrank sterilisirt werden, auf Wunsch an jeden Arzt in beliebiger Menge abgegeben. Ein solches Schwammstückchen wird von dem betreffenden Arzt mit steriler, d. h. einigemale durch eine Flamme gezogener Pincette oder Kornzange gefasst, durch Betupfen der diphtherieverdächtigen Stelle inficirt und sodann wieder in die Papierkapsel und darauf in ein Couvert eingeschlossen an das hygienische Institut zurückgesandt. Hier wird das inficirte Schwämmchen in ein Röhrchen mit schräg erstarrtem Loeffler'schen Blutserum gebracht, dessen Oberfläche mit dem im Condenswasser aufgeweichten Schwämmchen mehrmals bestrichen wird. Die gleiche Procedur wird mit dem nämlichen Schwämmchen auch noch an einem Röhrchen schräg erstarrten Glycerinagars vollzogen. Schliesslich wird mit demselben auch noch ein Deckgläschen bestrichen behufs Anfertigung eines frischen gefärbten Präparates.

Die beiden Röhrchen gelangen in den Brutschrank und gestatten nach spätestens 24 Stunden eine Untersuchung der aufgewachsenen Bacterienculturen. Ich will hier gleich anführen, dass die Untersuchung der frischen direkt vom Schwämmchen angefertigten Deckglaspräparate eine sichere Diagnose nicht gestattet. Es liegt dies wohl hauptsächlich daran, dass die meisten dem Schwammstückchen anhaftenden Keime auf die Nährböden abgestrichen werden. Es ist nur möglich, in einigen, aber auch nur vereinzelt Fällen einen Verdacht auszusprechen, die sichere Diagnose ermöglicht immer erst die Untersuchung der angelegten Culturen.

Wir befinden uns hier in derselben Lage wie bei der Untersuchung choleraverdächtigen Materials, wo auch in den allermeisten Fällen erst das Culturverfahren die Diagnose sicherstellt.

Dass dies soeben kurz beschriebene Verfahren sich als ein durchaus zweckmässiges und allseitig Anklang findendes erwiesen hat, beweist die Zahl der bisher an das hygienische Institut eingesandten Untersuchungsobjecte, mit deren Untersuchung Herr Prof. v. Esmarch mich beauftragt hat.

Es wurden nämlich von Mitte October 1894 bis Mitte December 1895, also in 14 Monaten nicht weniger als 400 Proben bacteriologisch untersucht, bei welchen uns in den allermeisten Fällen die klinische Diagnose mitgetheilt wurde. Wir erhielten nämlich nicht nur Proben von klinisch als Diphtherie diagnostisirten Fällen, sondern auch von Anginen, von Diphtheriereconvalescenten, die schon für gesund gehalten wurden, und schliesslich auch von direct gesunden Personen, die zur Umgebung eines Diphtheriekranken gehörten.

Ausserdem kam auch eine Reihe von Fällen zur Untersuchung, bei denen die klinische Diagnose von dem Einsender in dubio gelassen war, der Einsender also eine Entscheidung nach der einen oder anderen Seite hin von dem Resultat der bacteriologischen Untersuchung abhängig machte, und endlich eine Zahl von Proben — vornehmlich von ausserhalb — ohne jede klinische Diagnose.

Dieses im Verhältniss zu anderen Untersuchungsstätten, wie Berlin, Greifswald, Dresden u. s. w., immerhin recht grosse Material drängt mich dazu, einen Versuch zur Beantwortung der Frage zu machen, ob durch die bacteriologische Diagnose das Gebiet der Diphtherie erweitert oder eingeengt wird. Bevor ich aber an der Hand einiger Zahlen zur Beantwortung dieser Frage schreite, will ich noch kurz die Methoden erwähnen, die an anderen Orten angewandt werden, um Proben für die bacteriologische Untersuchung zu gewinnen.

Die älteste Methode ist die in Amerika in den Städten New-York, Baltimore, Boston und Philadelphia angewandte. Hier werden an die einzelnen Aerzte gleichzeitig mit gedruckten Gebrauchsanweisungen und Fragebogen Holzkästchen unentgeltlich

¹⁾ Nach einem im Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg i. Pr. in der Sitzung am 16. December 1895 gehaltenen Vortrage.

abgegeben, welche ein Röhrchen schräg erstarrten Loeffler'schen Blutserums sowie ein steriles Reagensglas mit einem Wattetupfer enthalten. Der Arzt hat nun die Aufgabe, mit dem Wattetupfer die erkrankten Stellen abzuwischen und sodann das Blutserumröhrchen durch Bestreichen der Oberfläche zu inficiren. Blutserumröhrchen und Reagensglas mit Tupfer werden darauf wieder in das Kästchen gethan und dieses nebst dem ausgefüllten Fragebogen an das Gesundheitsamt abgeschickt. Die Antwort über den Ausfall der Untersuchung wird am Tage nach der Einsendung durch Postkarte oder telephonisch ertheilt.

Eine zweite Methode ist die von Hesse in Dresden-Strehlen angegebene, welcher für jeden Fall eine runde Holzbüchse mit starkwandigem Reagensglas verwendet, in dem sich ein durch einen Wattebausch festgehaltener steriler Glasstab befindet. Dieser Glasstab soll mit der erkrankten Stelle in Berührung gebracht und sodann wieder in das Reagensglas zurückgethan werden. Das Ganze wird in ein starkes Couvert gesteckt und als Muster ohne Werth an den Untersucher zurückgeschickt. Neuerdings hat Hesse das untere Ende des Glasstabes mit einem dünnen Gummiüberzug versehen, um ein Zerbrechen des Reagensglases zu verhüten.

Die dritte noch zu erwähnende Methode ist die in Berlin übliche. Dort erhält jeder Arzt auf Wunsch Holzkästchen unentgeltlich zugestellt, welche in zwei Reagensgläsern zwei an einem starken Eisendraht befestigte sterile Wattetupfer enthalten, mit welchen die erkrankten Partien kräftig bewischt werden sollen. Jedem Reagensglas ist eine Gebrauchsanweisung und ein Fragebogen beigelegt.

Alle diese Methoden sind viel complicirter und bei weitem kostspieliger als die bei uns angewandte. Daher kommt es wohl auch, dass wir im Verhältniss zu den anderen Untersuchungscentralen, ausgenommen die Städte Amerikas, über eine grössere Zahl von Untersuchungen verfügen. Zu Ungunsten der Städte Berlin und Greifswald, in welcher letzteren theilweise auch das Hesse'sche Verfahren angewandt wurde, spricht ferner noch der Umstand, dass die Untersuchungen dort nicht unentgeltlich ausgeführt werden.

Wenn ich des Vergleichs wegen einige Zahlen nennen soll, wie sie an den verschiedenen Untersuchungscentralen erreicht wurden, so will ich zunächst von den amerikanischen Städten New-York anführen, woselbst schon im ersten Jahre 5611 Fälle untersucht wurden.

In Dresden wurden vom 20. October 1894 bis December 1895, also in ca. 14 Monaten 181 Diagnosen gestellt.

In Berlin 52 für die Untersuchungsstelle des medicinischen Waarenhauses, vom 1. März bis December 1895, also in ca. 9—10 Monaten.

In Greifswald nach der Hesse'schen Methode ca. 50. Insgesamt nach verschiedenen Methoden in den Jahren 1891 bis 1895 ca. 300—400 Fälle.

Diesen Zahlen steht Königsberg gegenüber mit 400 Fällen in 14 Monaten. Königsberg steht also — abgesehen von den Städten Amerikas, mit welchen wir naturgemäss nicht concurriren können — an der Spitze der Untersuchungscentralen.

Nach dieser Abschweifung will ich nunmehr endlich zur Besprechung der Frage kommen: Wie gestaltet sich das Verhältniss zwischen bacteriologischer und klinischer Diagnose Diphtherie?

Wird der Begriff „Diphtherie“ durch die bacteriologische Diagnose erweitert oder eingeengt oder überhaupt nicht beeinflusst?

Die Meinungen gehen in dieser Angelegenheit weit auseinander. Während wohl die meisten Bacteriologen der Ansicht sind, dass Krankheitsgebiete wie die Diphtherie, die früher nur klinisch, neuerdings ätiologisch abgegrenzt werden, mehr oder weniger eingeengt werden, sind einzelne Kliniker und Pathologen — ich weise dabei nur auf die in der Sitzung am 12. November 1894 im Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg gemachten Ausführungen der Herren Professoren Lichtheim und Nauwerck hin (vergl. diese Wochenschrift 1894, No. 48, Vereinsbeilage S. 143) — der Ansicht, dass das Gebiet der Diphtherie durch die bacteriologische Diagnose ein grösseres geworden sei.

Andere Untersucher stehen in der Mitte, wie z. B. Herr College Hilbert, der nach seinen — demnächst zu veröffentlichenden — Untersuchungen zu dem Schluss kommt, dass die bacteriologische Diagnose das Gebiet der Diphtherie weder erweitert noch einengt, sondern nur verschiebt, indem bei einer Reihe von Fällen, die sich klinisch als Anginen präsentiren, durch die bacteriologische Untersuchung der Loeffler'sche Bacillus nachgewiesen wird, während dieser Nachweis wiederum nicht gelingt bei einer Reihe von klinisch unter dem Bilde der Diphtherie verlaufenden Fällen.

Da der Procentsatz der klinisch für Diphtherie gehaltenen Fälle ohne Loeffler'sche Bacillen nach den Untersuchungen des Herrn College Hilbert sowie nach seinen Zusammenstellungen aus der Litteratur ungefähr gleich dem Procentsatz der klinisch für Anginen gehaltenen Fälle mit dem Loeffler'schen Bacillus ist, so ist der Standpunkt, den Herr College Hilbert einnimmt, ja ein vollkommen berechtigter.

Trotzdem bin ich der Meinung, dass auch dieser Standpunkt ein noch nicht den thatsächlichen Verhältnissen entsprechender ist, sondern dass in Wahrheit — bei genügendem, für statistische Zwecke verwertbarem Material — die Sachlage sich so gestaltet, dass die bacteriologische Diagnose den klinischen Begriff Diphtherie beträchtlich einschränkt.

Ich stütze diese meine Ansicht auf die Resultate der eingangs erwähnten 400 im Verlaufe von 14 Monaten ausgeführten bacteriologischen Untersuchungen diphtherieverdächtiger, resp. nicht verdächtiger Proben.

Die 400 eingelieferten Proben vertheilen sich auf 35 Aerzte und vier Krankenanstalten Königsbergs mit 316 Fällen, wovon allerdings auf 3 Aerzte allein 174, auf die übrigen 32 Aerzte und vier Krankenanstalten insgesamt 142 Sendungen kommen. Von auswärts liefen von 19 Aerzten aus 15 Orten im ganzen 84 Proben ein, und zwar mit einer Ausnahme sämmtlich aus Ost- und Westpreussen. Der eine Fall betrifft eine Sendung aus Baltimore, welche uns auf unseren speciellen Wunsch zugehend behufs Sicherstellung der Zuverlässigkeit der von Herrn Prof. v. Esmarch angegebenen Methode auch für grosse Entfernungen, welche bedingen, dass das Untersuchungsmaterial mehrere — in diesem Falle elf — Tage unterwegs ist.

Die Methode bewährte sich auch in diesem Falle glänzend, denn auf den besäten Nährböden gingen reichlich Diphtherie-, Streptococcen- und Staphylococcencolonien auf.

Classificire ich die untersuchten Proben nach der klinischen Diagnose, so erhalte ich: Klinische Diphtherie: 193 Fälle, davon bacteriologische Diphtherie 115, Nichtdiphtherie 78; klinische Nichtdiphtherie: 106 Fälle, davon bacteriologische Diphtherie 16, Nichtdiphtherie 90; klinisch zweifelhafte Diphtherie: 101 Fälle, davon bacteriologische Diphtherie 31, Nichtdiphtherie 70. In den 400 Fällen konnten also in 162 Fällen Diphtheriebacillen, in 238 Fällen nicht Diphtheriebacillen nachgewiesen werden.

Für die Beurtheilung der Frage nach dem Verhältniss zwischen bacteriologischer und klinischer Diagnose kann ich natürlich nur einen Theil dieser Fälle verwerthen, nämlich die 193 Fälle mit der klinischen Diagnose Diphtherie und dann 52 Fälle mit der klinischen Diagnose Angina, also insgesamt 245 Fälle.

Ausscheiden musste ich hierbei alle die Fälle, bei welchen die Diagnose in dubio gelassen war oder bei denen es sich um Scharlachdiphtherien, Reconvalescenten und gesunde Personen aus der Umgebung Diphtheriekranker handelte.

Von den 193 Fällen klinischer Diphtherie konnten nur in 115 Fällen Diphtheriebacillen nachgewiesen werden. Die bacteriologische Diagnose engte also hier die klinische um 40,4% ein. Von den 52 Fällen von klinischer Angina konnten in 9 Fällen Loeffler'sche Bacillen nachgewiesen werden. Die bacteriologische Diagnose erweiterte also durch diesen Befund die klinische Diagnose Diphtherie um 17,3%.

Subtrahire ich diese 17,3%, welche zur Erweiterung der klinischen Diagnose Diphtherie beitragen, von den 40,4%, um welche der klinische Begriff Diphtherie durch die bacteriologische Diagnose eingeengt wird, so erhalte ich als Resultat: dass nach meinen Untersuchungen der klinische Begriff Diphtherie durch die bacteriologische Diagnose um 23,1% eingeengt wird.

Ich will keineswegs diesen Procentsatz von ca. 20% für den richtigen oder allgemein gültigen halten, vertere aber voll die Meinung derer, welche sich gegen die Erweiterung des Begriffes Diphtherie durch die Bacteriologie aussprechen.

Zu Gunsten meiner Ansicht spricht auch noch der Umstand, dass von den 101 Fällen mit klinisch zweifelhafter Diagnose, die doch wohl ohne die bacteriologische Untersuchung der Mehrzahl nach zur Diphtherie gerechnet worden wären, 70 Fälle, d. h. 69,3%, ohne Diphtheriebacillen waren.

Solche Zahlen nöthigen meiner Meinung nach den unparteiischen Beobachter doch zu der Stellungnahme in dieser Angelegenheit, dass die bacteriologische Diagnose den Begriff Diphtherie gegenüber der klinischen entschieden einengt.

Wir befinden uns bei dieser Krankheit in der gleichen Lage wie bei der Cholera. So wie die bacteriologische Diagnose das Gebiet „Cholera“ entschieden einengt, durch Eliminirung aller der gerade während einer Choleraepidemie so zahlreich vorkommenden schweren und oft unter den Symptomen der Cholera

asiatica tödtlich endenden Brechdurchfälle; ebenso engt die bacteriologische Diagnose auch den Krankheitsbegriff Diphtherie ein, indem sie zahlreiche unter dem klinischen Bilde einer Diphtherie verlaufende Fälle nicht spezifischer Rachenerkrankungen ausscheidet.

Der Einwand, der hier noch gemacht werden könnte, dass einzelne Einsender den Begriff „Diphtherie“ so weit gefasst haben können, dass dadurch die Endzahlen zu Gunsten meiner Ansicht verschoben werden, wird hinfällig, wenn wir die grosse Zahl der verschiedenen Einsender — 58 — betrachten. Es kommt allerdings vor, dass bei dem einen oder anderen nur 50, oder gar 39,5 % der klinisch sicheren Diagnosen Diphtherie oder Angina mit der bacteriologischen übereinstimmen; dafür stimmen aber auch bei vielen in 60—80 % aller Fälle die bacteriologische und klinische Diagnose überein. Es gleicht sich diese Verschiedenheit bei der grossen Zahl von Einsendern also wohl aus.

Nun noch einige Worte zur Beantwortung einer Frage, deren Besprechung hier am Platze ist, nämlich zur Beantwortung der Frage: „Ist das Thierexperiment in allen durch die bacteriologische Untersuchung als Diphtherie festgestellten Fällen nothwendig oder nicht?“ Ich muss um so mehr diese Frage berühren, als in der Sitzung des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg i. Pr. am 10. December 1894 Herr Prof. Nauwerck sich dahin äusserte, dass der Thierversuch in allen bacteriologisch als Diphtherie erkannten Fällen zur Sicherstellung der Diagnose heranzuziehen sei, da überhaupt erst durch den Nachweis der Virulenz der Loeffler'sche Bacillus als solcher sicher erkannt werden könne.

Ich bin nun nicht in der Lage, über 162 Thierversuche — in so viel Fällen habe ich nämlich Diphtheriebacillen bacteriologisch nachweisen können — zu berichten, sondern mit Ausnahme einiger in der ersten Zeit der Untersuchungen lediglich zu Uebungs- und Controllzwecken angestellten Thierversuche, nur über 12.

Es wurde der Thierversuch nämlich stets dann herangezogen, wenn es sich um mikroskopisch als Pseudodiphtheriebacillen erscheinende Mikroorganismen handelte, und ausserdem noch in einigen Fällen, wo es sich um gesunde Personen, resp. gesund erscheinende Reconvalescenten mit Diphtheriebacillen handelte. In diesen letzteren Fällen aber nicht zur Sicherstellung der Diagnose, sondern nur, um die Virulenz der Bacillen in solchen Fällen zu prüfen.

In elf von diesen zwölf Fällen stimmte übrigens der Ausgang des Thierversuchs mit der bacteriologischen Diagnose überein. Nur in einem der sechs für Pseudodiphtherie gehaltenen Fälle nicht, da hier der Thierversuch den Beweis lieferte, dass es sich dabei um Diphtherie handelte.

Einen Irrthum nach dieser Seite hin, nämlich dass man Diphtheriebacillen als Pseudodiphtheriebacillen anspricht, halte ich aber für vollkommen belanglos, da ich eben in den für Pseudodiphtherie gehaltenen Fällen den Thierversuch verlange, welcher dann einen solchen Irrthum jedesmal klarlegt, in den bacteriologisch als Diphtherie festgestellten den Thierversuch aber für vollkommen überflüssig halte.

Ich komme nämlich auf Grund meiner doch ziemlich zahlreichen Untersuchungen zu dem Schluss, dass es bei einiger Uebung unmöglich ist, Pseudodiphtheriebacillen für Diphtheriebacillen zu halten, wohl aber unter Umständen Diphtheriebacillen für Pseudodiphtheriebacillen.

Was nützt übrigens die Virulenzprüfung, da wir doch wissen, dass auch echte Diphtheriebacillen in einzelnen Fällen eine so bedeutende Virulenzherabsetzung erfahren können, dass der Thierversuch negativ ausfällt, ohne dass die betreffenden, meistens leicht erkrankten Individuen darum etwas von ihrer Gefährlichkeit als Infectionsträger einbüssen. Hier würde der nur auf den Ausfall des Thierversuchs sich stützende Untersucher durch seine — wenn logisch richtig — so negativ zu stellende Diagnose direkt grossen Schaden anrichten können.

Ich stehe übrigens keineswegs allein da mit meiner Ansicht über die Nothwendigkeit des Thierversuchs. Sehr viele Untersucher theilen dieselbe, denn sie ist eigentlich nur eine Folge der Ansicht über die Natur der Pseudodiphtheriebacillen.

Wer diese Gruppe von Bacillen für eine wohl charakterisirte und in ihrem morphologischen und culturellen Verhalten sich von den Diphtheriebacillen unterscheidende hält — eine Meinung, der ich mich anschliesse — und nicht für avirulente Diphtheriebacillen, der kann auch nicht dahin kommen, den Thierversuch für unbedingt nothwendig zu halten, sondern wird denselben nur in zweifelhaften Fällen anwenden, wie sie auch dem geübtesten Bacteriologen hin und wieder vorkommen.

Ich komme also, fasse ich die Resultate meiner Untersuchung noch einmal kurz zusammen, zu folgenden Schlüssen:

1. Der Krankheitsbegriff Diphtherie wird durch die bacteriologische Diagnose eingeengt.

2. Der Thierversuch ist nur für die Fälle heranzuziehen, bei denen sich die gezüchteten Bacterien als Pseudodiphtheriebacillen zu erweisen scheinen.

3. Die Pseudodiphtheriebacillen bilden eine in sich abgeschlossene, wohl charakterisirte und für den geübten Untersucher leicht von den Diphtheriebacillen zu unterscheidende Bacteriengruppe.