Diphtheriebazillen als Sepsiserreger.

Von Dr. Franz Hesse in Wiesbaden.

Immer noch hält sich bei einer gewissen Zahl von Aerzten die irrtümliche Ansicht, daß die Diphtherie in allen Fällen eine rein örtliche Erkrankung sei, örtlich insofern, als die Diphtheriebazillen stets nur am lokalen Erkrankungsherd zu finden wären.

Auch Strümpell schreibt in seinem mustergültigen und weitverbreiteten Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie noch in der letzten Auflage aus dem Jahre 1907 über Diphtherie: „Von größter pathologischer Bedeutung ist die sowohl bei der menschlichen als bei der experimentellen Diphtherie an Tieren festgestellte Tatsache, daß die Diphtheriebazillen sich meist nur an der örtlich erkrankten Schleimhaut- resp. Impfstelle, nicht aber im Blute oder den inneren Organen vorfinden.“ Zwar hatte Löffler selbst schon in seiner ersten Mitteilung über den Diphtheriebacillus auf dem Kongresse für innere Medizin in Wiesbaden im Jahre 1884 darauf hingewiesen, daß er in vereinzelten Fällen die spezifischen Erreger auch in der Leber gefunden habe; merkwürdigerweise stellte er aber in seiner bekannten Abhandlung im zweiten Bande der Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte wieder ganz allgemein den Satz auf: „der Diphtheriebacillus selbst dringt in die Blutgefäße und die inneren Organe nicht ein.“ Es ist daher verständlich, daß diese Auffassung als grundlegend galt; und so erklärt es sich auch, daß Mitteilungen von Babes, Spronck, Kolisko und Paltauf, die Diphtheriebazillen gelegentlich in inneren Organen bzw. der Haut des Halses gefunden hatten, keine gebührende Beachtung geschenkt wurde.

Die Ansicht Löfflers galt erst als endgültig widerlegt, seitdem Frosch¹⁾ sich im Jahre 1894 auf Grund seiner Untersuchungen — er fand in 10 Fällen bei der Autopsie Diphtheriebazillen im Blute, in der Leber, Milz, Nieren etc. — mit aller Bestimmtheit dahin aussprach, daß bei der Erkrankung an Diphtherie das Vorkommen der Löfflerschen Bazillen in den inneren Organen zwar nicht konstant, aber doch recht häufig sei.

1) Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 13.

Der Vollständigkeit wegen erwähne ich noch die Arbeiten von Bulloch und Schmorl¹⁾ und Kanthak und Stephens²⁾, die sich ebenfalls mit dem Nachweis der Diphtheriebazillen in inneren Organen befassen. Die Fälle, in denen Diphtheriebazillen in der Lunge [Kutscher³⁾ u. a.] bzw. im tuberkulösen Lungensputum (R. Schütz⁴⁾) nachgewiesen wurden, kommen hier nicht in Betracht, weil es sich bei diesen einmal um Aspiration bzw. Fortschreiten der Entzündung auf die Bronchiolen, zum Teil um sekundäre Erkrankungen, Mischinfektion, wie in den Fällen von R. Schütz⁴⁾) handeln kann.

Alle diese Angaben über positiven Befund von Diphtheriebazillen im Blute oder inneren Organen wurden stets an Leichenmaterial erhoben und lediglich vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus gewürdigt, sie geben mithin keinen Aufschluß über den Einfluß auf das klinische Krankheitsbild, ganz abgesehen davon, daß es sich in fast allen Fällen von Frosch etc. um Mischinfektionen handelte.

Mitteilungen über das Vorkommen der Diphtheriebazillen bei septischer Erkrankung vom Gesichtspunkte des Klinikers aus sind, soweit mir die Literatur zugänglich ist, nur in geringer Zahl bekannt.

Von diesen sind vier Fälle [Niessen⁵⁾, Roosen-Runge⁶⁾, Mahler⁷⁾, Ucke⁸⁾] in vivo durch Nachweis der Bazillen diagnostiziert, aber alle vier mehr oder weniger Mischinfektionen; in dem letzten hierher gehörigen Falle [Howards⁹⁾] wurden die Diphtheriebazillen postmortal in den ulzerösen Auflagerungen des Endokards, in der Leber, der Milz und den Nieren nachgewiesen.

Diesen fünf Fällen kann ich einen neuen, von mir beobachteten anreihen, der sich von vornherein dadurch besonders charakterisiert, daß es sich um eine schwere, tödlich verlaufende Sepsis handelte, hervorgerufen durch Diphtheriebazillen allein. Ich lasse die Krankheitsgeschichte, die ich der besonderen Liebesswürdigkeit des behandelnden Arztes, Herrn Dr. Wachenhusen, verdanke, hier folgen:

Der 23jährige, kräftige, bis dahin gesunde Mann erkrankte im Januar d. J. an einer Mandelentzündung, deretwegen er jedoch einen Arzt nicht befragte. Nach scheinbarer Heilung und mehrtägigem Wohlbefinden stellte sich eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit unregelmäßigem, remittierendem Fieber bis 40° ein. Der jetzt erst zugezogene Hausarzt konnte nur noch eine Schwellung und Rötung der rechten Tonsille konstatieren, auf der in geringer Zahl vereinzelte weiße Flecke zu sehen waren; die Untersuchung der übrigen Körperorgane war völlig negativ; nach wenigen Tagen traten heftige Schüttelfröste mit profusem Schweißausbruch hinzu. Der anfängliche Typhusverdacht bestätigte sich nicht; die Gram-Widalsche Reaktion fiel negativ aus; eine sonstige Ursache wurde trotz genauester Untersuchung — die Angina war inzwischen abgeheilt — nicht gefunden. Eine Injektion von Marmoreckschem Streptokokkenserum (10 ccm), die nach fünf Tagen wiederholt wurde, hatte keinen Einfluß, im Gegenteil, die Temperaturkurve nahm in den nächsten vier Tagen einen noch steileren Charakter an und erreichte abends 41°. Zur bakteriologischen Untersuchung des Blutes wurden nun 5 ccm Blut unter aseptischen Kautelen einer Kubitalvene entnommen und sofort in ein Kölbchen mit 50 ccm Bouillon übertragen. Vom sechsten Tage ab waren im hängenden Tropfen Bakterien nachweisbar, die durch nachfolgende, übliche bakteriologische Untersuchung als echte Diphtheriebazillen erkannt wurden. Auf Grund dieses Befundes wurde versucht, durch Injektion von Diphtherieheilserum (3000 I. E.) den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, der Erfolg war jedoch negativ; ebenso resultatlos war eine Wiederholung der Injektion nach fünf Tagen, wie aus der Temperaturkurve ersichtlich ist. In der fünften Woche der Erkrankung wurde die nach dem seitherigen Verlaufe schon erwartete Endocarditis manifest, mit blasendem, systolischem Geräusch an der Spitze. Weiterhin stellte sich unter heftigen Schmerzen und Erbrechen ein Milztumor ein, der wohl nicht mit Unrecht auf eine Embolie bzw. Infarkt bezogen wurde. Ob ein zu gleicher Zeit entstandenes Pleuraexsudat der Ausdruck eines Lungeninfarktes war, ließ sich nicht mit Sicherheit nachweisen, jedenfalls bildete es sich gut zurück. Es kam dann eine akute Nephritis hinzu mit 2% Albumen, und schließlich erfolgte durch eine GehirneMBOLIE der Exitus am 24. April 1908. Die Temperaturkurve blieb bis zum Schluß charakteristisch.

1) Ueber Lymphdrüsenkrankungen bei Diphtherie. — 2) Münchener medizinische Wochenschr. 1896. — 3) Zeitschrift für Hygiene, Bd. 18. — 4) Berliner klinische Wochenschrift 1898. — 5) Wiener medizinische Wochenschrift 1902. — 6) Münchener medizinische Wochenschrift 1903. — 7) Berliner klinische Wochenschrift 1907. — 8) Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 46. — 9) Johns Hopkins Hospital Bulletin 1893.

Die Autopsie konnte leider nicht vorgenommen werden, weil die Angehörigen ihre Einwilligung versagten. Bedauerlicherweise unterblieb aus äußeren Gründen auch die Toxizitätsprüfung der Diphtheriebazillen; sie wäre um so bedeutungsvoller gewesen, als dieses schwere Krankheitsbild mit tödlichem Ausgang durch Diphtheriebazillen allein hervorgerufen war. Die in anderen Fällen darüber angestellten Versuche haben übereinstimmend eine sehr geringe, um nicht zu sagen mangelnde Virulenz für Meerschweinchen, z. B. in den beiden Fällen aus der jüngsten Zeit von Mahler und Ucke ergeben. Da es sich bei beiden um Mischinfektionen handelte, so könnte sich der Verdacht aufdrängen, daß die gleichzeitig im Blute kreisenden Streptokokken einen die Virulenz der Diphtheriebazillen für Meerschweinchen herabsetzenden Einfluß gehabt hätten; man müßte dann rückläufig schließen, daß die septischen Erscheinungen hauptsächlich den Streptokokken zur Last fielen und die Diphtheriebazillen eine nebensächliche Rolle spielten, gewissermaßen als ein zufälliger Nebenfund aufzufassen seien. Gegen diese Mutmaßung sprechen jedoch die von Funck¹⁾ angestellten experimentellen Untersuchungen, deren Resultat Funck in dem Schlußsatze zusammenfaßt: „sicherlich üben bei gleichzeitiger Infektion die Streptokokken auf Diphtheriebazillen einen Einfluß gesteigerter Giftbildung aus.“ Der Grund für die widersprechenden Ergebnisse ist zweifellos in dem an und für sich verschiedenen Grade der Toxizität in den einzelnen Fällen zu suchen. Keinesfalls aber kann ich der allgemein gehaltenen Behauptung Uckes am Schlusse seiner Mitteilung beistimmen: „es ist hervorzuheben, daß aus dieser Beobachtung hervorgeht, wie wenig bösartig die Diphtheriebazillen beim Eindringen in das Gewebe und Blut sind.“ Ich betone demgegenüber auf das nachdrücklichste, daß — wie der angeführte Fall mit Sicherheit beweist — die Diphtheriebazillen allein die schwerste Sepsis zu erzeugen imstande sind.

Gerade dadurch unterscheidet sich der von mir beobachtete Fall grundsätzlich von den übrigen bisher bekannten, daß es sich um eine reine Diphtheriebazilleninfektion handelt; der Hinweis darauf ist um so wichtiger, als die allgemeine Auffassung dahin geht, daß septische Erkrankungen bei Diphtherie stets auf Mischinfektionen — fast ausnahmslos einer Vergesellschaftung mit Streptokokken — beruhen. Experimentell erhärtet wird meine soeben erwähnte Auffassung durch Versuche Meyers²⁾, der durch intravenöse Injektion eine ulzeröse Endocarditis mit Diphtheriebazillensepsis erzeugte. Ueber die Eintrittspforte der Löfflerschen Bazillen in das Blut kann in dem obigen Falle bei der vorausgegangenen Angina wohl kaum ein Zweifel sein, zumal eine andere Infektionsstelle, z. B. eine Verletzung, nicht nachweisbar war. Wir dürfen nun annehmen, daß die ins Blut aufgenommenen Diphtheriebazillen in der Form von Embolien in inneren Organen abgelagert wurden, sich dort vermehrten und daß im weiteren Verlaufe der Krankheit von diesen Stellen aus fortgesetzt Invasionen von Diphtheriebazillen in das Blut stattfanden, ein Vorgang, der, wie Wyssokowitsch³⁾ gezeigt hat, die pathogenen von den nichtpathogenen Bakterien unterscheidet, welche letztere an ihren Ablagerungsstellen in Milz, Leber, Knochenmark etc. sich nicht vermehren, sondern zugrunde gehen.

Die Serumbehandlung hatte gar keinen Erfolg. Bezüglich des Antistreptokokkenserums erklärt sich das aus dem Blutbefunde von selbst, es waren eben keine Streptokokken im Blute. Etwas mehr, wenn auch nicht allzuviel hatten wir uns von der Wirkung des Diphtherieheilserums versprochen. Allein auch in dieser Hoffnung wurden wir getäuscht; selbst die höchsten Dosen übten keinen Einfluß aus, weder auf die Temperatur noch auf das Allgemeinbefinden. Hierfür lassen sich zwei Gründe anführen: einmal der, daß das Heilserum, das Antitoxin, nur auf das im Blute kreisende Toxin wirkt, indem es dasselbe neutralisiert, nicht aber die Schädigungen aufhebt, die das Toxin an den Zellen bereits gesetzt hat; zum zweiten, daß von den in den Organen des Körpers zerstreuten Herden aus stets neue Toxine in die Blutbahn ausgeschieden wurden. Die Serumbehandlung kam, kurz gesagt, zu spät. Ueberhaupt

1) Zentralblatt für Bakteriologie 1894, Bd. 17. — 2) Festschrift für Leyden 1902. — 3) Wyssokowitsch, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 1.

kann man sich in derartigen Fällen nur von einer sehr frühzeitigen Injektion Erfolg versprechen, solange entweder das Gift noch nicht zu fest an die Zellen gebunden, oder die Menge desselben noch relativ gering ist. Aus diesem Grunde möchte ich auch in den von Mahler und Ucke mitgeteilten Fällen dem injizierten Diphtherieheilserum keine allzugroße Wirkung auf den günstigen Ausgang zuschreiben; die Injektionen erfolgten in dem einen Falle am 16. bzw. 20., im anderen am 19. Krankheitstage, also zu einer Zeit, wo nach den Untersuchungen von Kossel¹⁾ ein Erfolg so gut wie ausgeschlossen ist.

Es wird demnach in solchen Fällen alles auf eine möglichst frühzeitige Diagnosenstellung ankommen, für die uns ein Fingerzeig in der wohl meist vorausgegangenen Angina gegeben ist, die jedoch nur durch eine bakteriologische Untersuchung des Blutes volle Aufklärung erhalten kann.

Zusammenfassung. 1. Diphtheriebazillen vermögen eine echte Sepsis mit allen ihren Folgezuständen zu erzeugen. 2. Die spezifische Serumbehandlung verspricht Erfolg nur dann, wenn sie möglichst frühzeitig, d. h. innerhalb der ersten Krankheitswoche einsetzt.

Die Blutuntersuchung wurde ausgeführt in der Medizinaluntersuchungsstelle der Königlichen Regierung zu Wiesbaden (Leiter: Prof. Dr. Frank).

1) Zentralblatt für Bakteriologie, Bd. 17.