

Gedanken zur Differentialdiagnostik*

Rudolf Gross¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ Anknüpfend an die großartigen differentialdiagnostischen Vorlesungen von H.E. Bock werden die neueren Entwicklungen besprochen und einige aktuelle Hinweise zum heutigen Stand der Differentialdiagnostik gegeben. Diese hat sich von einer Differentialdiagnose des Phänotyps zu einer Differentialdiagnose der Genese hin entwickelt.

Schlüsselwörter: Differentialdiagnose · Phänotyp · Molekularbiologie · Labormedizin · Fortschritte der Therapie

Med Klin 2003;98:669–71.
DOI 10.1007/s00063-003-1312-7

ABSTRACT

Thoughts on Differential Diagnosis

□ Referring to H.E. Bock's famous lectures on differential diagnostics, some recent developments are discussed. Topical remarks are given concerning modern differential diagnostics. In general, they have changed from the diagnostic of the phenotype to the detection of the pathogenesis.

Key Words: Differential diagnostics · Phenotype · Molecular biology · Laboratory medicine · Progress in therapy

Med Klin 2003;98:669–71.
DOI 10.1007/s00063-003-1312-7

Grundlegendes

Differentialdiagnose ist die richtige Schlussfolgerung aus einer Gruppe von Symptomen (= Syndrom) beim einzelnen Kranken. Die Beschäftigung mit dieser Kunst will ich Differentialdiagnostik nennen: „differentiäre“ bedeutet „unterscheiden“; „diagnoskein“ heißt wörtlich „durch und durch erkennen“. Differentialdiagnose ist somit, wie so oft in der Medizin, ein lateinisch-griechischer Hendiadyoin (= sag eines durch zwei) oder – um es salopp zu formulieren – doppelt gemoppelt. Trotzdem hat sich der Ausdruck eingebürgert und sollte so bleiben. Allein im deutschen Sprachraum stehen so großartige Bücher wie die von Hegglin begonnene, von seinem Schüler Siegenthaler [18] weitergeführte Differentialdiagnose, die von Kaufmann [10] sowie von Classen et al. [4] und anderen herausgegebenen Differentialdiagnosen zur Verfügung. Obwohl es auch in anderen Fächern Differentialdiagnosen gibt, steht die Innere Medizin nach Zahl der Probleme und Publikationen an der Spitze.

H.E. Bock war ein Meister der Differentialdiagnostik, mit der er sich während seiner ärztlichen Laufbahn intensiv beschäftigte, über die er Vorlesungen hielt, diese Veranstaltung auch an einige seiner Schüler weitergegeben hat. Unvergessen sind mir seine berühmten Vorlesungen im (alten) überfüllten Hörsaal der Medizinischen Klinik Tübingen (1946–1949), 2-stündig, am Mittwochnachmittag; er stellte vier bis sechs Patienten vor und besprach ihre Differentialdiagnosen. Neben den Assistenten und Studenten kamen viele niedergelassene Ärzte aus dem ehemaligen Süd-Württemberg. Damals gab es noch keine Testate, Zertifikate, Punkte und dergleichen. Die Ärzte waren ausschließlich gekommen, um aus dem Mund eines Könners Anregungen für ihre Praxen zu bekommen. Differentialdiagnostik (oder, wie ich der

* Seinem verehrten Lehrer und Freund Prof. Dr. Dr.h.c. H.E. Bock zur Vollendung des 100. Lebensjahres.

¹ Köln.

Eingang des Manuskripts: 8. 9. 2003.
Annahme des Manuskripts: 8. 9. 2003.

ÜBERSICHT

Einfachheit halber künftig auch sagen werde, Differentialdiagnose) besteht im Grunde aus zwei verschiedenen Ansätzen:

1. Man hat eine Gruppe von Erscheinungen vor sich und zieht daraus die richtigen Schlussfolgerungen auf eine Krankheit. Logisch eignet sich dazu besonders mit Bacon [1] der hypothetikodeduktive Schluss [7, 8], der mit gezielten Untersuchungen bestätigt oder widerlegt werden muss (in Poppers Nomenklatur „Falsifikation“ [15]).

2. Man hat eine (angenommene) Diagnose und will sie gegen andere Diagnosen mit ähnlichen Erscheinungen abgrenzen, d.h. stabil machen.

Der Erstherr endet somit in einem positiven Urteil (der richtigen Diagnose), der Letztere in einem negativen (dem Ausschluss von Erkrankungen ähnlichen Phänotyps). Beide Ansätze gehen – schon aus Zeitgründen – ineinander über und werden daher in allen mir bekannten differentialdiagnostischen Werken des In- und Auslandes nicht getrennt.

Entwicklungen der Differentialdiagnostik

Vielleicht hat die „klassische“ Differentialdiagnose aus der Zeit Bocks etwas an Gewicht verloren, und es lohnt sich, den Ursachen nachzugehen:

1. Da sind zunächst die Fortschritte in den *bildgebenden Verfahren*: (Endo-) Sonographie, (Spiral-) Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Radionuklidtomographie, Positronenemissionstomographie (PET), 3-D-Rekonstruktionen von Organen (virtuelle Diagnostik) und andere. Sie ermöglichen zusammen mit den klassischen Verfahren die genaue Darstellung der einzelnen Organe oder Regionen. Das heute erreichte hohe Auflösungsvermögen ermöglicht einerseits die Erkennung von frühen oder kleinen Veränderungen, führt andererseits aber auch häufiger zu falsch positiven Ergebnissen. Wo die bildliche Darstellung nicht ausreicht, kann heute – mehr oder minder ohne Risiko für den Kranken – eine Punktion der einzelnen Organe gezielt (ultraschall- oder CT-geführt) vorgenommen und damit die Zytologie,

Immunhistologie sowie der Nachweis etwaiger Erreger geführt werden. Die Brücke zur Molekularbiologie zeichnet sich ab.

2. Die *Molekularbiologie* hat inzwischen die Mehrzahl der monogenetischen Krankheiten aufgeklärt; damit sind zugleich die Ansprüche an eine kausale Erklärung gestiegen. Über Insertionen, Deletionen, Translokationen, Punktmutationen, Repetitionen und anderes bis hin zu den weniger bekannten Veränderungen u.a. beispielsweise in der Methylierung der Nukleotide und dem Einfluss der Histone hat die Molekularbiologie beträchtliche Entdeckungen gemacht. Hier fehlen noch – gerade auch für die Differentialdiagnose – über die Einzelentdeckungen hinaus eine klare Systematik und eine Einsicht in die (häufigeren) multifaktoriellen genetischen Ursachen der wichtigsten Erkrankungen. Auch gibt es wichtige Erbkrankheiten mit verschiedenen Mutationen. Beispielhaft sei die Mukoviszidose genannt. Für den Diagnostiker hat sich – mit den Fortschritten der Molekularbiologie – der Schwerpunkt natürlicherweise, aber vielleicht nicht ganz zu Recht, weg von der Umwelt hin zu den genetischen Einflüssen verschoben, während bei den Kranken unverändert das „exogene Bedürfnis“ überwiegt.

3. Die *Möglichkeiten der Laboratoriumsmedizin* haben sich nicht nur in die Breite (Zahl der möglichen Untersuchungen, Belastungstests usw.), sondern auch in die Tiefe (Genauigkeit, erforderliche Blutmenge, Schnelligkeit der Bestimmungen) verändert und manche früher elegante Differentialdiagnose leicht gemacht. Hier sind aber auch Erwartungen enttäuscht worden, etwa bei den sog. Tumormarkern, die sich mehr zur Verlaufskontrolle als zur Differentialdiagnose eignen. Ähnliches gilt für die „Computerdiagnostik“ [3]. Für sie gilt unverändert das von Schwartz et al. vor gut 15 Jahren ausgesprochene Wort: „Nachdem er mehrere Dekaden gehört hat, dass der Computer ihm bald bei schwierigen Differentialdiagnosen helfen würde, fragt sich der praktizierende Arzt, warum diese Revolution noch nicht stattgefunden hat“ [17]. Neben den klassischen Me-

thoden (Blutsenkung, Blutbild, Elektrophorese, C-reaktives Protein) haben neuere Bestimmungen Bedeutung bekommen: Tumor-Nekrose-Faktor, Zytokine, besonders Interleukin-1 und -6, nach meinen Erfahrungen auch der Verbrauch von Komplementfaktoren (C3, C4), die eine Aktivierung dieses wichtigen Abwehrsystems anzeigen.

4. Die Differentialdiagnose mag auch deshalb nicht mehr so sehr im Vordergrund stehen, weil bei den vielen älteren Menschen mit *Multimorbidität* die große, klassische Krankheit sich hinter vielen altersbedingten „Masken“ verbirgt. Andererseits mitigiert das Alter auch manche Krankheitserscheinung. Mindestens gleiche Bedeutung haben die seltenen oder abortiven Symptome häufiger Krankheitsbilder („formes frustes“). Hier hilft eine eingehende Familienanamnese manchmal weiter; aber wer hat dazu bei den heutigen Fallpauschalen noch Zeit?

5. Ein weiterer Grund für den Rückgang der „großen Differentialdiagnostiker“ ist die zunehmende Einengung auf ein oder mehrere Spezialgebiete, wie sie für die Innere Medizin durch drei, vier oder mehr *Lehrstühle mit besonderen Schwerpunkten* ausgewiesen wird. Das ist vielleicht unvermeidlich. Heute kann man kaum noch im eigenen Spezialgebiet auch nur alles Wichtige lesen, von der Wissenschaft ganz zu schweigen. Doch ebenso unbestreitbar ist der Verlust an Gesamtschau, der Blick über den eigenen Tellerrand hinaus in die Fülle aus anderen Spezialitäten. H.E. Bock hat sich stets gegen Überspezialisierung gewandt und, bei durchaus erlaubter Schwerpunktbildung seiner Mitarbeiter, die Ausbildung zum (klinischen) Gesamtinternen gefördert.

6. Ein entscheidender Unterschied ist, dass noch bis etwa 1950 die Therapie sich wesentlich langsamer entwickelte als die Differentialdiagnostik, bis hin zum „*therapeutischen Nihilismus*“. So konnte der berühmte Münchener Kliniker F. von Müller in einer seiner letzten Arbeiten 1932 sinngemäß formulieren: „Der Ehrgeiz der Kliniker bestand darin, den Sektionsbefund möglichst genau vorher zu sagen“ [13]. Der grundlegende Wandel in

den letzten 50 Jahren vollzog sich aber darin, dass eine Reihe breit deckender Arzneimittel wie Antibiotika, Cortison, Zytokine, Rezeptorantagonisten u.v.a.m. eingeführt wurden, die der Medizin insgesamt entscheidende Fortschritte brachten. Damit ist aber auch das Bedürfnis nach genauer Differentialdiagnose zurückgegangen. Viele Behandlungen erfolgen heute unter Hypothesen, versuchsweise oder „als ob“. Charakteristisch für die moderne Medizin ist, dass einer Fülle von randomisierten Studien oder evidenzbasierten Behandlungen m.W. wenig neuere umfassendere Kontrollen der Diagnostik gegenüberstehen. Eine der letzten, mir zugänglichen Untersuchungen stammt von der Arbeitsgruppe um Goldman aus Harvard [6]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Kirch & Scheffl [11] und Gross & Löffler [8].

Danach hat die Zahl der unrichtig oder unvollständig gestellten Diagnosen (in Spitzenkliniken mit autoptischer oder operativer Kontrolle etwa 10%) sich wenig verändert. Als Ursachen haben wir in den 70er Jahren an 5 000 unausgelesenen Fällen der Kölner Klinik von Fehldiagnosen festgestellt: 42% ohne differentialdiagnostische Folgerungen, 10% trotz steter technischer Fortschritte falsche differentialdiagnostische Folgerungen, 33% Nichtberücksichtigung aller Befunde, 13% Nichtdurchführung von Untersuchungen, 2% andere Ursachen [2, 16]. Daran dürfte sich – mutatis mutandis – kaum etwas geändert haben.

Neuere oder fortbestehende differentialdiagnostische Probleme

Grundlage der Differentialdiagnose ist die Kasuistik; ihr gilt in zahlreichen Fachzeitschriften eine besondere Spalte; als vorbildlich genannt seien die Fallberichte im *New England Journal of Medicine*. Mit der genannten Ausdehnung der Laboratoriumsdiagnostik hat sich das Spektrum der Differentialdiagnosen verschoben

Um die Mitte des 20. Jahrhunderts, als H.E. Bock seine Schule entwickelte, war eine typische Fehldiagnose der Atemnot die einer Herzinsuffizienz statt einer Anämie; 25 Jahre später wurde bei

Rhythmusstörungen oder wiederum „Herzinsuffizienz“ die zugrunde liegende Hyperthyreose, besonders in Verbindung mit einer retrosternalen Struma, nicht erkannt. Heute steht unverändert die Differentialdiagnose Tumor oder entzündlicher Prozess im Vordergrund. Dabei wird nach meinen Erfahrungen die Erkennung eines Abszesses oder einer Phlegmone häufiger verfehlt als die eines Tumors.

Ist ein bestimmtes Organ befallen, so bereitet die Differentialdiagnose mittels der genannten bildgebenden Verfahren oder der Endoskopie, evtl. gezielter Punktion, meist keine Probleme.

Schwieriger wird die Diagnose, wenn eines oder mehrere der zahlreichen Allgemeinsymptome allein das Krankheitsbild beherrschen. Handelt es sich um sog. prämonitorische Symptome oder um ein bereits ausgeprägtes und erfassbares Krankheitsbild? Oder handelt es sich um einen primären oder sekundären Befall eines oder mehrerer Organe im Rahmen einer Systemerkrankung? Manchmal helfen breite Laborfächer oder das sorgfältige „Absuchen“ aller Organe weiter. Früher war die erste Frage: „Waren Sie in den letzten Jahren in den Tropen oder in subtropischen Gebieten? Sind Sie mit Tieren in engeren Kontakt gekommen?“ Mit der verneinenden Antwort konnten über 80% der in Frage kommenden Infektionskrankheiten ausgeschlossen werden. Heute – im Zeichen des globalen Tourismus – hat diese Frage an differentialdiagnostischer Bedeutung eingebüßt: Erinnert sei nur an das Auftreten des West-Nile-Virus in New York [9, 14] oder an die Epidemiologie von SARS [5, 12]. Auch erleben wir durch Migration eine Zunahme der Lues und der (evtl. „atypischen“) Tuberkulose. Dazu hat die Arzneimittelforschung manche Krankheitsbilder als medikamentös bedingt entlarvt, die man früher nicht so recht zuordnen konnte. Mit dem Fortschritt der Medizin hat sich die Differentialdiagnose der Erscheinungen mehr zu einer Differentialdiagnose der Ursachen hin entwickelt.

Literatur

1. Bacon F. Novums organon. Deutscher Nachdruck. Hamburg: Meinert, 1990.
2. Bahke B. Autoptische Befunde und klinische Diagnosen. Universität Köln: Inauguraldissertation, 1973.

3. Berner ES, Webster GD, et al. Performance of four computer based diagnostic systems. *N Engl J Med* 1994;330:1792.
4. Classen M, Diehl V, Koch KM, et al. Differentialdiagnose, Innere Medizin. München: Urban & Schwarzenberg, 1998.
5. Gillissen A, Rolf BR. Das schwere akute Atemwegssyndrom. *Med Klin* 2003;98:320.
6. Goldman L, Layson R, Robbins SA, et al. The value of the autopsy in three medical areas. *N Engl J Med* 1983;309:1000.
7. Gross R. Der Prozess der Diagnose. *Dtsch Med Wochenschr* 1973;98:783.
8. Gross R, Löffler M. Prinzipien der Medizin. Berlin–Heidelberg: Springer, 1997 und 1998.
9. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, et al. Transmission of West Nile virus from organ donor to transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196.
10. Kaufmann W, Hrsg. Internistische Differentialdiagnosen, 4. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 1993.
11. Kirch W, Scheffl C. Misdiagnosis at an university hospital in 4 medical areas. *Medicine* 1996;75:29.
12. Köbberling J, Schultze-Werninghaus G. Das schwere akute Atemwegssyndrom. *Med Klin* 2003; 98:318.
13. Müller F von. Über die Entwicklung der Medizin in den letzten 50 Jahren. *Münch Med Wochenschr* 1932;79:1111.
14. New York Department of Health. West Nile virus surveillance and control. New York: Department of Health, 2001:20.
15. Popper KR. Logik der Forschung. Tübingen: Mohr, 1982.
16. Schulze-Hennings K. Autoptische Befunde und klinische Diagnose. Universität Köln: Inauguraldissertation, 1973.
17. Schwartz WB, Patil RS, Szolovits P. Artificial intelligence in clinical medicine: where do we stand? *N Engl J Med* 1987;316:685.
18. Siegenthaler W, Hrsg. Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 18. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2000.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Dr.h.c. Rudolf Gross
Auf dem Römerberg 40
50968 Köln
Telefon (+49/221) 371454