

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VIII.

Fig. 1. Querschnitt aus der Gegend, in welcher die Nn. optici aus dem Chiasma hervortreten.

Fig. 2. Querschnitt des Chiasma, nicht weit hinter dem vorderen Winkel desselben.

a, a Chiasma, resp. Nn. optici. b, b Gefässe. c, c Verkäste Partien.

XXI.

Ueber die Aetiologie der Malaria.

Kritische Bemerkungen zu den neueren Malariauntersuchungen von Marchiafava und Celli¹⁾.

Von Dr. v. Sehlen.

Der eigenartige klinische Verlauf und das exquisit endemische Auftreten der Malaria legten schon seit alter Zeit den Aerzten die Vermuthung nahe, dass diese Krankheit durch ein lebendes und vermehrungsfähiges Agens hervorgerufen werde. Man sprach in diesem Sinne von einem Genius endemius. Derselbe sollte nur an bestimmten Orten und zu gewissen Zeiten seine Entwicklung finden, dann auf eine nicht näher bekannte Weise in den Organismus eindringen und hier durch eine Art periodischer Reifung die typischen Fieberanfälle auslösen.

Als nun die fortschreitende Erkenntniss der Mikroorganismen mit Hilfe verfeinerter Methoden neue und zuverlässige Aufschlüsse über die Natur der längstgeahnten Krankheitserreger versprach, da konnte man erwarten, dass auch für die Malaria die siegreiche Idee des Contagium animatum in Erfüllung gehen werde. In der That schien eine Zeit lang die Entdeckung des Bacillus malariae im Blute Fieberkranker und im Erdboden von Malariaorten durch Klebs und Tommasi-Crudeli die Theorie verwirklichen zu wollen. Im Anfange wurde diese neue Entdeckung von verschiedenen Forschern bestätigt. Bald dagegen

¹⁾ Fortschritte der Medicin. Bd. III. 1885. No. 11 und No. 24.

wurden negative Befunde bekannt, auf Grund deren entgegengesetzte Stimmen sich erhoben. Mit Recht lehnten diese die Pathogenität des Bacillus ab, dessen Bedeutung seither von den Autoren nicht weiter vertheidigt worden ist.

Von der gleichen Voraussetzung eines ursächlichen Parasiten ausgehend, beschrieben alsdann Laveran und Richard anders gestaltete, nicht zu den Bakterien gehörige Organismen, denen eine nähere Beziehung zu den rothen Blutkörperchen und der, für Malaria charakteristischen, Pigmentbildung zukommen sollte. Neuerdings wurden diese Beobachtungen von Marchiafava und Celli im Wesentlichen bestätigt, und durch eingehende Untersuchungen an einem reichen Materiale erweitert. Dieselben Autoren hatten in einer früheren Arbeit¹⁾ gegen die Richtigkeit der Deutung, welche die französischen Forscher ihren Befunden beileigten, noch wohlbegründete Zweifel erhoben. Auf Grund fortgesetzter Studien haben sie indessen jetzt ihre früheren Bedenken völlig aufgegeben, ja sie nehmen vielmehr die eigentliche Auffindung und genauere Beschreibung dieses vermeintlichen Parasiten für sich in Anspruch, und ertheilen ihm den schön klingenden Namen eines Plasmodium oder Haemoplasmodium malariae.

Es ist nicht zu verkennen, dass ein gewisser Gegensatz zwischen den ersten und den späteren Mittheilungen der römischen Beobachter besteht. Indem sie sich in der ersteren auf eine objective Wiedergabe der Veränderungen beschränken, welche die rothen Blutkörperchen in der Malaria erfahren, stellen sie ihre Ansicht, dass diese Veränderungen durch das Eindringen von Mikroorganismen in das Innere der rothen Blutkörperchen bewirkt werden, nur als eine weiter zu prüfende Vermuthung hin mit einer durchaus berechtigten Vorsicht und Zurückhaltung, wodurch sich diese erste Publication vortheilhaft auszeichnet.

Bei Züchtungsversuchen, welche sie gelegentlich dieser ersten Untersuchungen anstellten, erhielten sie damals in einem Falle auch Culturen von Mikroorganismen, die morphologisch den Körperchen glichen, welche sie bei mikroskopischer Untersuchung im Blute der Kranken beim Beginn des Kältestadiums angetroffen

¹⁾ Fortschritte der Medicin. No. 18. 1883.

hatten. Jedoch hielten sie es für nicht genügend begründet, aus dieser Aehnlichkeit einen näheren Zusammenhang beider Formen abzuleiten, obwohl sie eine solche Hypothese für sehr verführerisch erklären.

Später habe ich dann in einer kurzen Mittheilung¹⁾ einen vorläufigen Abschluss von Untersuchungen veröffentlicht, welche ich an verschiedenen Fieberorten Italiens bezüglich der Aetiology der Malaria unternahm. Die Ergebnisse meiner „Studien“ machten die Existenz specifischer Mikrokokken als Ursache der Krankheit wahrscheinlich. Auf Grund anatomischer Befunde hatte schon vorher Afanassiew (dieses Archiv Bd. 84) diese Vermuthung ausgesprochen, indem er auf die Aehnlichkeit der scheinbaren Pigmentkörnchen, welche er vielfach in den Capillaren des Gehirns und anderer Organe von Malarialeichen auf fand, mit den Mikrokokken (*M. prodigiosus* von Ferd. Cohn) aufmerksam machte. Auch die Befunde, welche Marchand (dieses Archiv Bd. 88) in einem von ihm beobachteten Falle von Intermittens beschreibt, sind, nach der Abbildung zu schliessen, zum Theil wohl als Kokken anzusehen, während die kurzen Bacillen, die er in seinen Präparaten bemerkte, vielleicht eine andere Deutung zulassen. Diese Gebilde waren nur während des Fieberanfalls im Blute vorhanden, und nach Ablauf desselben nicht mehr nachzuweisen.

Mir war es gelungen in verschiedenen Fällen Mikrokokken aus dem Blute Malariakranker im Fieberfrost zu züchten, während Culturen von Blutproben, die zur Zeit des fieberfreien Intervalles entnommen wurden, steril blieben. Gleicherweise war es möglich, aus dem Erdboden von Malariaorten anscheinend identische Mikrokokken zu cultiviren, während diese im Boden malariefreier Gegenden vermisst wurden. Auch aus der Luft eines berüchtigten Malariaheerdes liessen sich dieselben im Beginne der Fieberzeit durch Züchtung gewinnen. Da indessen die Zahl der Fälle, welche ich unter den immerhin ungünstigen Verhältnissen einer Reise beobachten konnte, nur gering war, und andererseits die Thierversuche kein positives Resultat ergeben hatten, so hielt ich es nicht für angezeigt ohne weitere Nachweise diese Organismen als die Ursache der Malaria hinzustellen.

¹⁾ Fortschritte der Medicin. No. 18. 1884.

In ihren neueren Arbeiten nun berichten Marchiafava und Celli über weitere Culturversuche mit dem Blute Malariakranker und beziehen sich dabei auch auf meine Befunde. Sie übertrugen die Blutproben auf eine Reihe der verschiedensten Nährböden und entnahmen dieselben zu verschiedenen Zeiten des Fiebers sowohl im Anfall als auch in der Apyrexie. Dabei bedienten sie sich zum Theil des von mir angegebenen und bei meinen Arbeiten benutzten Verfahrens der subcutanen Venenpunction, welches zufällige Verunreinigungen mit grosser Sicherheit ausschliesst, zum Theil impften sie nach der gebräuchlichen älteren Methode, indem sie Blutstropfen von der vorher desinficirten freien Hautoberfläche entnahmen. Neben einer Reihe von negativen Resultaten ihrer Versuche geben die Verfasser auch positive an. Es heisst darüber auf S. 354 (Fortschritte der Medicin 1885): „In anderen Fällen erhielt man Culturproducte, die morphologisch identisch waren den initialen Formen oder Körperchen, wie sie wahrscheinlich auch Dr. v. Sehlen erhalten hat. Die Vermehrung dieser Körperchen war besonders evident in den Objectträgerculturen auf dem Malariablut selbst.“ Diese Körperchen aber lassen die Autoren auf Grund der ihnen im „ausgebildeten Zustande“ eigenen „amöboiden Bewegungen an eine Form des Parasiten denken, die nicht zu der Kategorie der Schizomyceten gehört“. In ihrer letzten Arbeit beschreiben Marchiafava und Celli diesen neuen Parasiten sodann als ihr *Plasmodium malariae*.

Es verräth einen starken Glauben an die Wandelbarkeit der Arten, die selbst die Umwandlung des Heubacillus in den des Milzbrandes noch übertrifft, wenn man typische Mikrokokken-colonien, wie ich sie in meinen Culturen erhielt und durch verschiedene Generationen reinzüchtete, in einen genetischen Zusammenhang zu bringen sucht mit den initialen Formen, welche die Autoren ihrem vermeintlichen Parasiten der Malaria zuschreiben. Durch die thatsächlichen Beobachtungen wird aber dieser Glaube wenig gestützt, obwohl es von höchstem Interesse wäre zu wissen, wie nun die Mikrokokken es fertig bringen, sich in „Plasmodien“ zu verwandeln, also doch Lebewesen ganz anderer Gattung (wie die Autoren selbst betonen). Der Nachweis eines solchen Ueberganges wäre in phylogenetischer Hinsicht gewiss

von fundamentaler Bedeutung. Es ist daher zu bedauern, dass die italienischen Forscher ihn nicht mit voller Evidenz erbracht haben. Ich meinerseits kann mich gegen den vermittelnden Vorschlag, den die Herren damit meinen Untersuchungsergebnissen anbieten, in dieser Form nur durchaus ablehnend verhalten.

Die „Körperchen“, welche ich in meinen Culturen erhalten habe, waren ebenso typische Mikrokokkenvegetationen, wie die Culturproducte, welche Marchiafava und Celli aus ihren ersten Fällen gezüchtet haben, wie ich mich an den mir bei meinem Aufenthalte in Rom freundlichst gezeigten Colonien überzeugen konnte.

Mit besonderen Lebewesen, wie sie als Plasmodien bezeichnet werden könnten, haben sie jedenfalls nichts gemein.

Indessen wäre doch vielleicht noch eine Möglichkeit vorhanden, dass beide Formen in genetischem Zusammenhange mit einander ständen, aber die Annahme derselben schliesst die Existenz eines selbständigen Plasmodium malariae von vorne herein aus.

In ihrer ersten Veröffentlichung über diesen Gegenstand geben die Verfasser schon an, dass sie in ihren Culturen neben den bekannten runden Kokkenformen, welche den gewöhnlichen Entwicklungskreis der Mikrokokken ausmachen, auch „ringförmige“ Gebilde bei Züchtung in 40° C. auftreten sahen. In meinen Versuchen habe ich nun zwar, wie ich auch l. c. berichtete, selbst bei höherer Temperatur bis 42° C. niemals gerade diese Form beobachtet, doch zeigten sich später in älteren Culturen durchaus vom Typus abweichende Formen. Dieselben erreichten doppelte bis dreifache Grösse der Kokken und besaßen mitunter unregelmässige Contouren. Die Culturen waren dabei völlig abgestorben, wie das Sterilbleiben der Uebertragungen in neues Nährmaterial bewies. Aehnliche Gebilde kommen übrigens leicht an beliebigen älteren Kokkenculturen zur Beobachtung. Das sind aber Involutionsformen der Mikrokokken, die sich beim Absterben der Culturen entwickeln. Es steht nun der Annahme nichts im Wege, dass pathogene Mikrokokken unter Umständen auch innerhalb des Organismus, ja vielleicht im Innern der rothen Blutkörperchen eben solche oder ähnliche Veränderungen erfahren,

wie sie unter ungünstigen Ernährungsbedingungen in den Culturen sich einstellen. Die Angaben der römischen Autoren über das Auftreten der kleinen rundlichen und der ringförmigen Gebilde innerhalb der rothen Blutkörperchen, wie sie sie in ihren Trockenpräparaten fanden und die sie wiederholt als das regelmässigste Vorkommniß unter den Veränderungen bezeichnen, welche die rothen Blutkörperchen im Fieberblute erleiden, kann ich nach meinen Beobachtungen nur bestätigen. Es scheint daher ohne Weiteres nicht unmöglich, dass hier ein wirklicher Zusammenhang mit den ursächlichen Mikrokokken vorläge.

Die Autoren waren auch früher nicht abgeneigt gerade diese Formen und Körperchen für die eigentlichen Parasiten der Malaria zu halten, bis sie durch die allerdings auffallenden amöboiden Bewegungen der grösseren Einschlüsse in den rothen Blutkörperchen von dieser Meinung abgelenkt wurden und sich zu der Annahme selbständiger Plasmodien veranlasst sahen, „die nicht zu der Kategorie der Schizomyceten gehören“.

Gewiss ist es ja für die Theorie der Malaria vollkommen gleichgültig, ob die Ursache derselben in Spaltpilzen oder in Plasmodien oder in sonstigen Lebewesen gefunden wird. Es kommt nur darauf an, den Zusammenhang mit den seit lange bekannten epidemiologisch-klinischen Thatsachen sicher und einwandfrei darzulegen. An sich wäre also auch gegen die ätiologische Natur des „*Plasmodium malariae*“ gar nichts einzuwenden, wenn es die Anforderungen erfüllt, die man von diesem Standpunkte aus an den Erreger der Malaria stellen muss. Dazu gehört aber in erster Linie der Nachweis, dass es sich um einen selbständigen Organismus handelt und zweitens, dass die causale Beziehung zum Fieberverlauf klargelegt wird.

Für beides sind die Entdecker des „*Plasmodium*“ bislang den Beweis schuldig geblieben. Zwar geben sie hinsichtlich des letzteren Punktes an S. 793: „dass sich bei der Malariainfektion, auch bei der schweren (perniciöse Fieber), im Blute weiter nichts Abnormes zeigt, als Plasmodien innerhalb der rothen Blutscheiben, ferner dass diese Plasmodien sich in der kürzesten Zeit vermindern oder ganz verschwinden, so dass sich dieselben bisweilen vor dem Anfall oder während desselben in grosser Zahl vorfinden, nach dem Anfall jedoch und nach der Darreichung

von Chinin sehr spärlich und unbeweglich sind oder auch ganz fehlen“.

In der That würde es ein wichtiger Beweis für die pathogene Natur der „Plasmodien“ sein, wenn sich ein derartiger Wechsel ihres Auftretens im Blute in regelmässiger Coincidenz mit den verschiedenen Fieberphasen und in allen Fällen von Malaria nachweisen liesse. Aber in Wirklichkeit trifft das nicht ganz zu, wie aus den eigenen Angaben der Autoren hervorgeht. So fanden sie (S. 792) bei dem 4. Falle zu der Zeit als der Patient „sich in abundantem Schweiss in Folge des Anfalles befand, den er in der Nacht überstanden hatte, im Blute viele rothe Blutscheiben mit Plasmodien, welche sich lebhaft bewegen“.

Auch nach der Darreichung von Chinin verloren aber die „Plasmodien“ ihre Bewegung keineswegs in dem Grade, wie es nach der angeführten Aeusserung scheinen könnte. Im Gegentheil wird ein Fall erwähnt (S. 801), bei dem sich nach der Darreichung von 1,5 g Chininsulfat am vorhergehenden Abend im Blute, während der morgendlichen Apyrexie „eine mässige Zahl von rothen Blutscheiben mit Plasmodien fanden, von denen die einen unbeweglich, die anderen äusserst mobil sind“. Sowohl in dem fieberfreien Zeitraume, der dem eigentlichen Anfalle vorausgeht, als auch in dem ihm nachfolgenden Schweisstadium wurden also diese Gebilde gefunden.

Schon aus diesen Beobachtungen ergibt sich aber mit aller Bestimmtheit, dass zwischen dem Vorkommen der „Plasmodien“ und dem Auftreten des Fieberanfalles eine ursächliche Beziehung in der Art, dass die Gegenwart der Körperchen im Blute das Fieber bedingt, jedenfalls nicht besteht. Denn wenn das Vorhandensein derselben im Blute als die Ursache des Fiebers angesehen werden soll, so muss man auch erwarten, dass das Fieber ebenso lange andauert, wie die Erreger desselben in Action sind. Ohne die durch nichts gestützte Annahme einer zeitweiligen Abschwächung dieser vermeintlichen Parasiten ist aber kein Grund vorhanden, warum sie das einmal den Fieberanfall auslösen, das anderemal aber ohne entsprechende Wirkung im Blute existiren und aus den beschriebenen, lebhaften Bewegungen zu schliessen, kräftig vegetiren sollen.

Bei der *Febris recurrens*, die ja in ihrem klinischen Verlaufe, durch das Auftreten wiederholter Anfälle, welche von fieberfreien Intervallen getrennt sind, eine bemerkenswerthe Analogie zur Malaria darbietet, sind die Befunde denn auch thatsächlich diesen Voraussetzungen entsprechend. Die Spirochäten sind bekanntlich nur während des Fiebers im Blute vorhanden und so lange sie sich darin nachweisen lassen, besteht auch das Fieber; dasselbe kann dann noch einige Zeit andauern, nachdem die Erreger desselben aus dem Blute verschwunden sind. Gerade die Periodicität im Fieberverlaufe, wie sie die Intermittens-Malaria kennzeichnet, verlangt aber auch eine periodisch wechselnde Ursache. Ein Organismus, der in grösserer Zahl zu jeder Zeit des fieberfreien Intervalles im Blute angetroffen wurde, kann also als solcher nicht die Ursache des Fiebers darstellen, denn es wäre dann nicht wohl möglich, dass eine Intermission des Fiebers zu Stande käme. Für die Möglichkeit aber, dass nur einem gewissen Entwicklungsstadium dieser „Parasiten“ eigentlich pyrogene Eigenschaften zukämen, ist in der Darstellung der Autoren kein beweisender Anhaltspunkt gegeben.

Die aus dieser Ueberlegung resultirende Forderung der wechselnden Virulenz des Malariablutes findet andererseits eine Stütze in den Ergebnissen der Infectionsversuche, welche Marchiafava und Celli an malariefreien Personen anstellten. Diese bilden ebenso wie die sorgfältige Fixirung der anatomischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen ein durchaus anerkanntes Verdienst ihrer mehrjährigen und mühsamen Forschungen auf diesem Gebiete.

Schon bei ihren Untersuchungen im Sommer 1884 war es den Autoren gelungen (S. 351) „durch Injection kleiner Mengen Blut von Malariafieberkranken eine wirkliche und ausgesprochene Malariainfection zu erzeugen, die auch durch die speciellen Veränderungen der rothen Blutkörperchen charakterisirt ist“. Zugleich ergab sich aber das nicht minder wichtige Resultat (S. 352), „dass die Injection des Blutes von Malariafieberkranken nicht immer das Malariafieber erzeugt“.

Von den am gleichen Orte geschilderten fünf Fällen sind indessen nur zwei völlig beweiskräftig, da in den beiden letzt-erwähnten kein typischer Fieberverlauf eintrat, und die Experi-

mentatoren es daher selbst zweifelhaft lassen, ob es sich hier um wirkliches Malariafieber handelte, während der unter No. 2 beschriebene Fall in Folge der zeitweiligen Entfernung des Patienten aus dem in einem fieberfreien Theile Roms gelegenen Spital zur Zeit der Latenzperiode der erforderlichen experimentellen Genauigkeit entbehrt. Dagegen erscheint in den beiden übrigen Fällen der Charakter der künstlich erzeugten Infection als Malaria durch den Verlauf der Anfälle, das Auftreten des Milztumors und die Wirksamkeit des Chinins hinlänglich gesichert. Doch erlaubt die Schilderung dieser Fälle keinen ganz zuverlässigen Schluss über die genaueren Umstände, unter denen das geimpfte Blut wirksam war, weil mehrere Impfungen nach einander stattfanden und zu schnell wiederholt wurden, als dass die erfolgte Infection mit Sicherheit auf eine bestimmte Uebertragung bezogen werden könnte. Die Verfasser sind geneigt, im ersten Falle wegen einer gewissen Aehnlichkeit des klinischen Verlaufes die letzte Injection von Blut aus der Apyrexie als die wirksame anzusehen. Indessen ist es im höchsten Grade auffallend, dass hier der Anfall so schnell auftrat, schon 1 Stunde nach der Injection, während der Patient, welcher das Impfmateriale geliefert hatte, erst fünf Stunden nach der Entnahme seinen gewöhnlichen Fieberanfall bekam. Es ist doch sehr unwahrscheinlich, dass ein völlig gesunder Mensch (quoad malariam!) so viel disponirter für die Entwicklung des Krankheitsagens sein soll, als ein schon durch vorhergehende Anfälle geschwächter Organismus, wenigstens lehrt die Erfahrung für die Malaria das Gegentheil. Ferner ist es schwerlich berechtigt, wie die Autoren das thun, anzunehmen, dass das Blut den „natürlichen Culturboden“ für den Parasiten der Malaria darstelle. Alle Analogie weist vielmehr darauf hin, dass der Organismus dem Wachsthum desselben, wie jeder eingedrungenen Schädlichkeit, Hindernisse bereitet. Sonst müssten doch Selbstheilungen zu den Unmöglichkeiten gehören!

Bei weitem wahrscheinlicher ist es daher, die Infection auf eine der vorhergehenden Injectionen zu beziehen, die dem Anfälle 5 resp. 11 Tage vorhergingen. Dieselben haben das Gemeinsame, dass das injicirte Blut im Froststadium entnommen wurde, und dass „viele rothe Blutscheiben mit äusserst zahl-

reichen Körperchen“ darin enthalten waren. Dagegen ist die erste, 38 Tage vor dem Anfälle ausgeführte Impfung wohl mit Sicherheit als unwirksam zu bezeichnen, zu welcher das Blut zwei Stunden nach dem Beginne des initialen Schüttelfrostes entnommen wurde.

Im dritten Falle trat das Fieber überhaupt erst am 7. Tage nach der letzten, am 11. nach der zweiten Impfung auf. Es wäre doch sehr merkwürdig, wenn solche erhebliche Differenzen in der Incubationszeit beständen, dass das eine Mal 1 Stunde ausreicht, das andere Mal aber 7 Tage erforderlich wären, um die eingeführten Organismen zur Wirkung kommen zu lassen. Allerdings wird die Menge der eingeführten Keime einerseits und die individuelle Disposition der Geimpften andererseits gewiss von Einfluss auf die Dauer der Incubationszeit sein. Uebrigens stimmen die Zahlen im letzteren Falle, wie die Verf. auch selbst anführen, viel besser mit den Angaben Gehrhardt's überein, bei dessen Uebertragungen die Incubation 7—12 Tage dauerte, während sie allerdings in den früheren Experimenten Doehmann's nur wenige Stunden betrug.

Als gemeinsame Ziffer ergibt sich aus den beiden römischen Fällen der 11. Tag als mittlere Incubationsdauer. Das Blut für die entsprechende Impfung entstammte im dritten Falle dem Hitzestadium ($41,2^{\circ}$ C.). Aus der Uebereinstimmung mit dem ersten Falle folgt eine gewisse Berechtigung, gerade diese Injection als die wirksame anzusehen. Das Blut müsste dann in diesem Stadium die Krankheitserreger enthalten haben, da es doch die Infection übertrug.

Dagegen besteht keinerlei Nothwendigkeit die Infection, wie die Autoren es thun, auf die letzte Impfung zu beziehen, welche dem Anfälle nur 7 Tage vorherging. Das Blut für diese Injection war zur Zeit der Apyrexie von einer Sumpffiebercachexie entnommen, das Impffieber befolgte jedoch einen regelmässigen Quotidiantypus, wie bei dem Kranken, welcher das Blut zur zweiten Impfung hergegeben hatte. Darin liegt vielleicht ein Grund mehr, den Erfolg auf die zweite Impfung zurückzuführen, wenn auch der Fiebertypus im Wesentlichen wohl durch die besonderen Constitutionsverhältnisse des erkrankten Menschen ebenso wie durch die problematische Reifung des eingedrungenen Krankheitserregers bedingt werden wird.

Demnach spricht die grössere Wahrscheinlichkeit dafür, dass das Blut aus dem Hitzestadium im dritten, aus dem Froststadium im ersten Falle die Ursache der Infection abgab, nicht aber, wie die Autoren annehmen, zur Zeit der Apyrexie infectiös wirkte. Auch die Uebertragung des Febris recurrens auf Affen gelang bekanntlich nur zu der Zeit, wenn die ursächlichen Spirillen im Blute vorhanden waren, nicht aber im fieberfreien Intervall.

Gerade darin liegt indessen ein verhängnissvoller Irrthum der römischen Forscher, welcher sie zu der Meinung brachte, dass die Erreger des Fiebers auch im fieberfreien Intervall im Blute vorhanden wären. Daraus würde aber folgen, dass die Ursache der Malaria für ihren Träger zeitweilig unwirksam sein kann, während sie doch gleichzeitig, wie bei der letzten Injection im ersten Falle bei einer anderen Person unmittelbar einen Fieberanfall hervorruft.

Auch der Fall, welcher in der neusten Mittheilung der Autoren als ein weiteres Beispiel für die Reproduction eines Malariafiebers durch Injection von Blut aus der Apyrexie angeführt, (S. 795) scheint wenig geeignet, die Infectiosität des apyretischen Blutes zu bestätigen.

Hier zeigte der geimpfte Patient noch am gleichen Abend eine Temperaturerhebung auf $38,8^{\circ}\text{C}$. und der Kranke, dem das Blut entnommen wurde, bekam fast gleichzeitig seinen gewöhnlichen Anfall. Leider ist nicht angegeben, wie hoch sich die Temperatur dieses Kranken belief. In der Folge fanden bei dem Impfung geringe abendliche Temperatursteigerungen auf $37,7$, $38,8$ bis $39,5$ statt, dann schloss sich „ein wahres subcontinuirliches Fieber an, mit sehr schlechtem Allgemeinbefinden, gastrischen Störungen, Erbrechen u. s. w., besonders in den Exacerbationen, und mit profusen Schweissen in den Defervescenzen“.

Von Frost oder gar Milztumor wird nichts erwähnt, es ist also fraglich, ob diese Zeichen der Malariainfection vorhanden waren. Zudem bietet der Fieberverlauf nichts besonders Characteristisches. Die abendlichen Temperatursteigerungen und der spätere subcontinuirliche Typus könnten an sich ganz wohl auf irgend eine anderweitige Infection und in Anbetracht der gastri-

schen Symptome eben so gut auf einen intercurrenten fieberhaften Magenkatarrh bezogen worden sein, — wenn nicht eine Impfung mit Malariablut vorangegangen wäre. Auch das Chinin, dessen Wirksamkeit die Diagnose hätte sichern können, erwies sich selbst bei subcutaner Injection von 1,5 g des Bisulfates unfähig, das Fieber zu coupiren. Die Temperatur fiel darnach „wenngleich den subcontinuirlichen Charakter beibehaltend, doch (nur!) von einem Maximum von 39,5 auf ein Maximum von 38,4 herunter“. Wenn nun auch nach fortgesetzter Darreichung des Mittels eine „Verminderung der gastrischen Störungen“ und schliesslich eine „dauernde Heilung“ eintrat, so kann doch von einer energischen Wirkung, wie sie das Chinin als Specificum gegen Malaria zu äussern pflegt, offenbar keine Rede sein.

Trotzdem ziehen die Autoren aus diesem Experimente den Schluss, dass „die Incubationsdauer im Allgemeinen kurz ist, und dass das Malariablut auch in der dem Fieber vorangehenden Apyrexie infectiös ist“. Dabei stützen sie sich wesentlich auf die Ergebnisse der Blutuntersuchung, welche „Plasmodien“ in den rothen Blutscheiben nachwies. Die Zahl derselben hielt mit dem Fiebertverlaufe gleichen Schritt, und sie zeigten auf der Höhe des Fiebers lebhaft amöboide Bewegungen. Dagegen wurden pigmentirte Formen niemals beobachtet.

Anstatt aber durch den Mangel der letzteren in ihren früheren Arbeiten als typisch für die Malaria nachgewiesenen Veränderung in ihrer Deutung schwankend zu werden, folgern die Autoren vielmehr unter Vernachlässigung aller bewährten klinischen Symptome allein aus dem Befunde ihrer „Plasmodien“ die Malarianatur des geschilderten Krankheitsprozesses. So fest sind sie von der Specificität dieser eigenartigen Organismen überzeugt, dass sie die *petitio principii* gar nicht bemerken, in der sie sich bewegen. Die pathogene Natur dieser Gebilde soll ja aber erst durch das Resultat der Impfung bewiesen werden, also darf man sie doch nicht als gegeben voraussetzen, ohne in einen *circulus vitiosus* zu gerathen. Zwar geben die Autoren an, dass sie bei einer grösseren Zahl von Controluntersuchungen niemals diese beweglichen Einschlüsse gefunden haben, aber es ist klar, dass der vorliegende Befund an sich mit dem gleichen

Rechte gegen die Bedeutung der „Plasmodien“ ausgelegt werden könnte, als es für dieselbe in Anspruch genommen wird.

Damit wirft sich die Frage nach dem eigentlichen Wesen dieser bisher unbeachteten Vorgänge innerhalb der rothen Blutkörperchen auf. Die Untersuchungen der italienischen Forscher lassen nun keinen Zweifel darüber, dass es sich hier um wirkliche, körperliche Einschlüsse in den Blutscheiben handelt. Dafür spricht sowohl die distincte Färbung, welche die Körperchen mit Anilinfarben annehmen, als auch der beobachtete Austritt derselben aus den Blutkörperchen. Andererseits wird das merkwürdige Factum von amöboiden Bewegungen im Plasma der rothen Blutzellen zur sicheren Kenntniss gebracht.

Reichen aber diese beiden Kriterien aus, um die selbständige Existenz von „Plasmodien“ zu beweisen?

Die Autoren nehmen an, dass ein genetischer Zusammenhang zwischen den kleineren, rundlichen oder ringförmigen Gebilden, welche sie schon in ihrer ersten Arbeit beschrieben und jetzt als „Initialform“ ihres Parasiten bezeichnen, und den amöboiden Bewegungen bestehe, welche in den rothen Blutkörperchen auftreten. Ihrer Ansicht nach sollen die Initialformen in die Blutscheiben eindringen, hier auf Kosten ihres Wirthes sich vergrössern, sodann in einem entwickelteren Stadium beweglich werden, indem sie die amöboiden Bewegungen als eigenartige Lebensäusserung vollziehen und schliesslich zu kleineren runden Körperchen wieder zerfallen. Aber ein Beweis für diese Annahme ist nicht geliefert. Zwar wird berichtet, dass der Zerfall der „Plasmodien“ direct unter dem Mikroskope beobachtet wurde, aber dieser Umstand reicht nicht aus, um auch umgekehrt die grösseren Formen als vollkommenere Entwicklungszustände der „Initialstadien“ abzuleiten. Dazu ist der Nachweis der Entwicklungscontinuität unerlässlich, wie sie bei den Blutuntersuchungen in der feuchten Kammer wohl zur Beobachtung hätte kommen können, falls sie wirklich existirt. Der einfache Befund verschiedener Formen nebeneinander und das Auftreten derselben nacheinander genügt jedoch keineswegs, um daraus ein ununterbrochenes Hervorgehen auseinander abzuleiten. Die Geschichte der Bakteriologie bietet eine Reihe besonders deutlicher Beispiele für die Gefahr einer derartigen Argumentation.

Der einzige Weg zur Entscheidung dieser Frage wäre die fortlaufende mikroskopische Beobachtung und die Züchtung der Parasiten ausserhalb des Organismus.

In den Culturen, welche die Autoren neuerdings aus Boden und Luft erhielten, vermissten sie aber einen entsprechenden Formencyclus vollkommen. Sie fanden nur „Producte, die morphologisch mit den mikrokokkenförmigen Körpern übereinstimmten, welche bisweilen im Innern der rothen Blutscheiben auffallen. Ob es in der That auch dieselben waren, und ob sich aus ihnen die Plasmodien züchten liessen“, konnten sie nicht nachweisen, glauben aber, „dass die specifischen Keime im Blute, wo sie so sehr andere Lebensbedingungen vorfinden, als im Erdboden, auch einen wesentlich anderen Entwicklungsmodus einschlagen.“

Höchstwahrscheinlich waren aber auch diese mikrokokkenförmigen Körper echte Mikrokokken, wie die Autoren sie schon früher aus dem Blute gezüchtet haben, und wie ich sie gleichfalls in den Culturen aus dem Blute Fiebernder sowie aus Luft, Erde und Wasser von Malariaarten erhielt. Dass dieselben im Blute gewisse Veränderungen erleiden, scheint nicht unmöglich. Die Bezeichnung „Plasmodien“ als Name für Lebewesen, „die nicht zur Kategorie der Schizomyceten gehören“, kommt weder diesen Mikrokokken, noch etwa abgeänderten Zuständen derselben zu.

Der Hauptgrund, welcher die römischen Autoren zur Aufstellung dieser besonderen Lebewesen bestimmte, war offenbar die Beobachtung der amöboiden Bewegungen innerhalb der rothen Blutkörperchen, welche sie ohne weiteres als eine active Lebensäusserung ihrer Parasiten ansahen. Es fragt sich aber, ob eine andere Erklärung dieses auffallenden Phänomens, dessen Entdeckung den Autoren zur unbestrittenen Ehre gereicht, nicht eine anderweitige Erklärung mit noch grösserer Wahrscheinlichkeit zulässt.

A priori erscheint die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass diese amöboiden Bewegungen nicht sowohl den eingeschlossenen „Körperchen“, sondern vielmehr dem Plasma der rothen Blutzellen selbst angehören könnten. Wenn das lebendige Plasma der rothen Blutkörperchen im Stande wäre, durch den Reiz der

eingedrungenen Fremdkörper veranlasst, Contractionen auszuführen, so müssten ganz ähnliche Bilder entstehen, wie sie die römischen Forscher sahen und abbilden.

Aber anstatt, dass die Parasiten dabei active Amöboidbewegungen vollziehen, würden sie sich selbst passiv verhalten und nur von den Contractionen des Plasmas umschlossen sein.

Die Darstellung der Autoren bietet für diese von ihrer Deutung abweichende Auffassung immerhin einige Anhaltspunkte. Zunächst fällt auf, dass die grösseren Körperchen im Innern der Blutscheiben, welche die Autoren für ausgebildete Zustände ihrer Plasmodien halten, in ihrer charakteristischen Gestalt nur im frischen Blute sich finden. Nach der Trocknung und Färbung der Präparate sind an ihrer Stelle meist nur „kleine runde Körperchen von wechselnder, manchmal jedoch so beträchtlicher Anzahl vorhanden, dass die rothe Blutzelle dicht davon angefüllt ist“ (S. 340). „Sie erscheinen dann entweder kreisrund und gleichmässig gefärbt, oder öfter als blaue Ringe, bisweilen von geschlängeltem Verlauf mit einzelnen intensiver gefärbten Punkten“ (S. 790).

„Oft auch“, aber offenbar viel seltener, „zeigten sich gefärbte Formen von sehr verschiedenem Aussehen; dieselben sind nichts anderes, als die in einer Phase ihrer Bewegung fixirten Körperchen.“

In ihrer ersten Arbeit weisen die Verfasser nachdrücklich auf die Aehnlichkeit dieser Einschlüsse mit Mikrokokken hin.

Dagegen ist nach ihren neusten Mittheilungen (S. 788) „die constanteste Erscheinung“ im frischen Malariablute „die Gegenwart von jenen mit amöboider Bewegung versehenen Körperchen im Innern der rothen Blutscheiben“, welche die Verfasser nunmehr als die eigentlichen Parasiten der Malaria ansehen. Es besteht demnach eine ausgesprochene Incongruenz der Formen im frischen und getrockneten Präparate, indem letztere die ausgebildete Form der „Plasmodien“ nur ausnahmsweise zeigen. Daraus ergibt sich also, dass diese Gebilde durch die Austrocknung verändert werden, wie die Autoren meinen, beim Absterben eine Art Zerfall erfahren, der nur selten die unveränderte Gestalt im gefärbten Präparate hervortreten lässt. Dieser Zerfall ist von den Autoren auch direct unter dem Mikroskope

verfolgt und als eine Theilung ihres Parasiten ausgelegt. Ganz das gleiche Bild könnte aber entstehen, wenn das sterbende Plasma der rothen Blutzellen die eingeschlossenen Körperchen nicht mehr durch seine Contractionen zusammendrängt und dadurch von dem übrigen noch unversehrten Zelleninhalte fernhält. Es könnte dann eine ebensolche Vertheilung distincter Körperchen im Zellinhalte stattfinden, wie bei der wirklichen Theilung eines einheitlichen parasitären Elementes. Unter Umständen könnte aber auch die Fixirung durch Trocknen, welche ja die Contouren der rothen Blutkörperchen im Allgemeinen unverändert erhält und ohne dass die bekannten zackigen Formen auftreten, das Plasma auch mitten in der Contraction zur Erstarrung bringen, ehe es Zeit hat, in den Ruhezustand überzugehen. In diesem Falle würden die kokkenförmigen Körperchen von dem haemoglobinfreien Theile des Stroma umschlossen bleiben, das eben durch ihre Einwirkung unter Pigmentbildung sich verändert; sie könnten eine gleichmässige Tinction mit Anilinfarben annehmen, in der die Kokken höchstens als einzelne intensiver gefärbte Punkte hervortreten würden, wenn sie nicht auch ihrerseits eine Veränderung erfahren haben. Aus alledem ist ersichtlich, dass der vorliegende objective Befund verschiedene Deutungen zulässt und a priori eine Entscheidung weder in dem einen noch dem anderen Sinne gegeben werden kann.

Es ist aber nicht etwa ein Grund für die Annahme eines einheitlichen bewegungsfähigen Parasiten darin zu suchen, dass die Einschlüsse in den Blutzellen mit den Fortsätzen als ein homogener, scheinbar zusammengehöriger Körper sich darstellen. Einzelne präformirte Körner (Mikrokokken), von dem Plasma umschlossen, müssten bei gleichem optischen Verhalten beider Theile einen durchaus einheitlichen Eindruck erwecken, ohne dass ohne weitere Hilfsmittel eine Unterscheidung möglich wäre. Die geringe Differenz des Lichtbrechungsvermögens ist aber ein Haupthinderniss in der experimentellen Erforschung des Schicksals der Bakterien innerhalb lebender Zellen, das diese Untersuchungen in hohem Grade erschwert. Eine sichere Entscheidung wird indessen auch hier nur vom Experiment zu erwarten sein.

Uebrigens werden von den Autoren auch „hyaline Gebilde“

beschrieben und abgebildet, die frei im Blute vorkommen, mit Pigment beladen sind und „ihrem Aussehen nach denjenigen Körperchen gleichen, die man im Innern der rothen Blutkörperchen findet“. Die Autoren vermuthen daher (S. 340), „dass diese pigmentirten Massen den Rest des rothen Blutkörperchens darstellen, in welchem die Umwandlung des Haemoglobins in Melanin, vielleicht mit Hülfe der erwähnten (für parasitär gehaltenen) Körperchen vor sich gegangen war“. In diesen Gebilden liessen sich nun bisweilen, aber keineswegs immer getrennte runde Körner unterscheiden, obwohl sie aus einzelnen Körperchen zusammengesetzt sind. „Unter dem Mikroskop sah man nach 2 bis 3 Stunden einen hyalinen pigmentirten Körper in die erwähnten Körperchen zerspalten“ (S. 345). Dagegen wurden amöboide Bewegungen in ihnen nicht wahrgenommen. Letzterer Umstand scheint beachtenswerth. Denn wenn es sich hier nicht etwa um Blutplättchen oder Körnchenbildungen, (M. Schultze) handelte, sondern wirklich die völlig umgewandelten von dem Parasiten zerstörten, rothen Blutkörperchen vorlagen, wie die Autoren annehmen, so müssten diese Formen demnach ausgebildete Zustände der „Plasmodien“ darstellen. Es wäre dann aber auffallend, dass dem ausgewachsenen und frei gewordenen Parasiten nicht mehr die Fähigkeit selbständiger Bewegung zukommt, die ihm innerhalb der halbzerstörten Blutzellen eigen sein soll. Dagegen erscheint es durchaus natürlich, dass die Bewegung mit dem Absterben und der Auflösung der Blutkörperchen aufhört, wenn sie vom lebenden Plasma der Blutzelle selbst ausgegangen war.

Die beweglichen, mit „Filamenten“ versehenen Körper, welche die Autoren als identisch mit den von Laveran und Richard beschriebenen Formen erachten, kommen aber als freie Zustände der „Plasmodien“ schon aus dem Grunde nicht in Betracht, weil sie unter 24 Fällen nur 4mal angetroffen wurden, also gewiss nichts der Malaria Constantes und Specificisches darstellen. Dasselbe gilt für die beobachteten S-förmigen Gebilde.

Ferner kann es nicht als ein Gegengrund gegen die Contractilität des Plasmas der rothen Blutkörperchen angesehen werden, dass in den Contouren derselben, wie die Autoren angeben, keinerlei Veränderung beobachtet wurde. Bei gleich bleibendem

Volumen des ganzen Körperchens können sehr wohl in seinem Innern undulirende Bewegungen und Verschiebungen der Theile stattfinden, ohne dass die Grenzschicht davon mit betroffen wird. Die sichtbaren Bewegungen bedingen ja doch auf alle Fälle einen Ortswechsel des Inhaltes von einer Seite zur anderen, sei es, dass ein „Plasmodium“ oder eigene Bewegungen des Plasmas die Ursache derselben sind, ohne dass man an den Contouren entsprechende Gestaltveränderungen bemerkt. Der Inhalt des lebenden Blutkörperchens ist also wohl als halbflüssig zu denken und kann darum innerhalb seiner Hülle jede beliebige — auch active Verschiebung erfahren. Jede lebende Pflanzenzelle kann zur Erläuterung dieses Verhaltens dienen.

Nun liegen zwar gleichlautende Beobachtungen über amöboide Bewegungen im Plasma der rothen Blutkörperchen bislang nicht vor, aber es wäre dieses nicht das erste Mal in der Geschichte der Medicin, dass Befunde an pathologischen Zuständen neue Aufschlüsse über normale Vorgänge im Organismus ergeben. Zudem ist es bekannt, dass den rothen Blutkörperchen unter besonderen Verhältnissen eine gewisse Contractilität zukommt.

M. Schultze beobachtete bei seinen Untersuchungen mit dem heizbaren Objecttische (Arch. f. mikr. Anat. I. S. 9) Gestaltsveränderungen und Abschnürungen der rothen Blutkörperchen schon bei einer Temperatur von 52° C.; er empfiehlt das Eintreten dieser Bewegungen geradezu als Probe für die Temperatur des Objecttisches. Desgleichen finden sich Untersuchungen von Beale (Quarterly journ. of microscop. science 1864) angeführt, der wahrscheinlich ohne Kenntniss der in gleicher Richtung angestellten Untersuchungen Rollet's (Sitzber. d. Wiener Academie 1864) erwähnt, dass er bei Anwendung einer bis 100° F. gesteigerten Temperatur aus den rothen Blutkörperchen des Menschen Fäden und Kügelchen hervortreten sah, welche sich in lebhafter Moleculärbewegung befanden. Beale warnt, diese Fäden, welche sich auch abgelöst noch bewegen, und von denen er meint, dass sie auch unter gewissen Umständen im Leben entstehen könnten, mit Monaden (Bakterien) zu verwechseln, welche sich bei gewissen Krankheiten vor dem tödtlichen Ausgange entwickeln sollen.“

Ferner berichtet W. Preyer (dieses Archiv Bd. 30. 1864)

über amöboide Bewegungen und Theilungen rother Blutkörperchen beim Frosch. Derselbe erwähnt auch, dass durch Färbung mit Magenta und Fuchsin eine doppelcontourirte Membran und ein intensiv rother Kern differenzirt werden.

Marchiafava und Celli erhielten früher¹⁾ bei Versuchen mit Blut von gesunden Individuen, das sie einer Temperatur von 42—48° C. aussetzten, Parzellirungen des Hämoglobins im Innern der rothen Blutkörperchen, welche sie mit den Fetttropfchen in anderen Zellen vergleichen, und ausserdem fadenförmige Fortsätze, die Endanschwellungen zeigten, sich zuweilen ablösten und dann spirillenartige Eigenbewegungen annahmen. Aehnliche Formen beobachteten sie auch im Blute Fiebernder. Sie führen dabei eine Aeusserung von Tommasi-Crudeli an, nach der diese Fäden vielleicht mit den von verschiedenen Forschern als Bacillen beschriebenen Gebilden im Malaria blute identisch sein können; zugleich weisen sie auf die Aehnlichkeit der Befunde von Laveran und Richard mit diesen Fäden hin.

Abgesehen von diesen Veränderungen an den rothen Blutkörperchen erwähnt M. Schultze (l. c.) noch „Körnchenbildungen“, die nach ihm ein normaler Bestandtheil des menschlichen Blutes sind: unregelmässig gestaltete Klümpchen farbloser Kügelchen, welche einzeln 1—2 μ messen und durch eine feinkörnige Masse zusammengehalten zu Haufen von 3—100 vorkommen. Sie besitzen fast die gleiche Lichtbrechung wie die umgebende Flüssigkeit. Die „hyalinen Gebilde“ von Marchiafava und Celli zeigen eine auffallende Uebereinstimmung mit diesen Formen. „Am wahrscheinlichsten“ hält M. Schultze es, „dass sie aus zerfallenen farblosen Körperchen der feingranulirten Form hervorgegangen seien.“ In Wasser quellen sie auf und werden durch Essigsäure undurchsichtig. Verdünnte Kalilauge löst sie vollkommen auf. Ueberdies kommt ihnen eine nähere Beziehung zur Gerinnung zu (Blutplättchen?); von Fibrinfäden umgeben sehen sie wie Amöben (*A. porrecta*) aus.

Die Schilderung dieser unter normalen Verhältnissen im Blute gefundenen Zustände erinnert lebhaft an die Formen, welche von verschiedener Seite als Parasiten der Malaria beschrieben worden sind. Ein eingehendes Studium der im gesunden Blute

¹⁾ Veröffentlichung von 1883.

vorkommenden atypischen Formen der Blutkörperchen scheint daher durchaus nothwendig, ehe derartige Beobachtungen als pathologische oder gar spezifische Producte angesprochen werden.

Die von den verschiedenen Autoren beschriebenen Bewegungserscheinungen der rothen Blutkörperchen erfolgten nun zwar meist in der Totalität der Zellen und bieten insofern keine directe Analogie zu den Bewegungen dar, welche Marchiafava und Celli im Innern des Plasmas beobachteten. Aber es ist dabei wohl zu beachten, dass bei der in jenen Experimenten befolgten Versuchsanordnung die gesteigerte Wärme von allen Seiten auf die Zellen einwirkte, während von einem eingedrungenen Parasiten aus immer nur ein Theil des Plasmas eine directe Reizung erfahren würde. Daher erscheint es nicht undenkbar, dass auch nur der nächste, von dem Reiz unmittelbar betroffene Theil des Zellinhaltes mit ähnlichen Contractionen reagire, die sich dann unter dem Bilde der beschriebenen amöboiden Bewegungen darstellen.

Ein weiterer Anhaltspunkt, dass diese Bewegungen dem Blutkörperchen, nicht aber dem „Plasmodium“ zugehören, liegt in ihrem eigenthümlichen Verhalten gegen den Zusatz von Reagentien. Die Autoren geben über „die biologischen Eigenschaften der Plasmodien“ an, dass „reines destillirtes Wasser, ebenso wie eine Kochsalzlösung von 0,5—0,75 pCt. die Bewegungen sofort vernichtet“. Das sind sehr negative Eigenschaften für den Parasiten der Malaria, die ihm im Kampfe mit den Körperzellen nur wenig dienlich sein können und seine Existenz in der Aussenwelt schwerlich begünstigen. Von dem Erreger der Malaria sollte man eine grössere Resistenz gegen solche geringfügige Schädlichkeiten erwarten, wie sie in der Natur überall und auch an Malarialocalitäten gegeben sind. Dagegen ist es bekannt, dass die Blutkörperchen ihrerseits von diesen schwachen Reagentien in ergreifender Weise alterirt, getödtet und schliesslich aufgelöst werden. Also würde es nur ihrem sonstigen Verhalten entsprechen, wenn auch eventuell vorhandene Bewegungen dadurch aufgehoben werden. Umgekehrt spricht die Rückkehr der amöboiden Bewegungen, wie sie nach Angabe der Autoren in etwas älteren Präparaten bei Erwärmung auf dem geheizten Objecttisch erfolgt, mindestens ebenso sehr dafür, dass sie eine Eigenschaft der Blutkörperchen sind, als dass sie

einem bestimmten Entwicklungszustande der „Plasmodien“ zugehören.

Ist mithin von den erörterten Gesichtspunkten aus eine gewisse Wahrscheinlichkeit vorhanden, dass es sich hier um Bewegungserscheinungen der rothen Blutkörperchen handelt, so wäre noch eine andere Möglichkeit der Erklärung zu erwägen, die ich nur andeuten will. Die Autoren berichten in ihren früheren Arbeiten über das Auftreten von kernhaltigen rothen Blutkörperchen im Malariablute, von denen später allerdings nichts weiter erwähnt wird. Indessen werden in Folge der Infection Blutkörperchen in grosser Zahl zerstört und in Pigment verwandelt; eine Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes im Malariaanfall wurde überdies auf spectral-photometrischem Wege (Vierordt) von Rossoni in Rom direct nachgewiesen und steht in Einklang mit der klinischen Beobachtung einer mitunter auftretenden Hämoglobinurie. Ein Ersatz des Verlustes durch junge, unter Umständen kernhaltige Zellen ist also ein nothwendiges Postulat, wenn der Organismus auf dem Gleichgewicht seiner Bestandtheile erhalten werden soll. Es erscheint nun nicht unmöglich, dass die Kerne derselben oder deren Ueberreste (durch den Reiz der Infection noch gesteigerte) Bewegungen ausführen, und den geschilderten Figuren entsprechende Bilder repräsentiren könnten. Denselben würde eine entfernte Aehnlichkeit mit karyokinetischen Vorgängen zukommen, die noch kürzlich von Waldeyer mit amöboiden Bewegungen verglichen wurden (Deutsche med. Wochenschrift 1886). An die Untersuchungen von Brücke (Wiener Ber. 56) über den unter bestimmten Bedingungen erfolgenden Austritt des Zooids aus dem Oekoid von Tritonenblutkörperchen mag hier gleichfalls nur erinnert werden. Entsprechende Bewegungsvorgänge der Kerne wurden jedoch von den Experimentatoren, welche sich mit der Regeneration der Blutkörperchen beschäftigten, bislang vermisst. Speciellere Aufschlüsse über diese Frage sind also erst von weiteren ad hoc unternommenen Untersuchungen zu erwarten.

Der Zerfall in getrennte Körperchen, wie ihn die Autoren von den Einschlüssen in den rothen Blutkörpern beschreiben, bietet indessen einen gewissen Widerspruch gegen die einheitliche Natur derselben, wie sie einem homogenen Kern ent-

sprechen würde. Es ist daher immerhin wahrscheinlicher, dass die amöboiden Bewegungen auf activen Contractionen des Protoplasmas beruhen. — Trifft diese Annahme zu, so würden demnach die Veränderungen, welche die rothen Blutkörperchen in der Malaria erleiden, als eine Reaction der Zellen auf den Reiz der in sie eingedrungenen Krankheitserreger anzusehen sein, die unter amöboiden Bewegungen und Ausscheidung von Pigment entweder zu einer Vernichtung des Parasiten oder zu einem Absterben der Blutkörperchen führt. Der sicher constatirte Untergang zahlreicher Blutkörperchen weist mit Bestimmtheit auf solche regressive Vorgänge hin, eine Art von Nekrobiose wie Tommasi-Crudeli sie treffend bezeichnet.

Der Kampf der rothen Blutzellen mit den Parasiten der Malaria würde, wenn diese Auffassung berechtigt ist, ein vollkommenes Analogon zu der Rolle darbieten, welche bei anderen Infectiouskrankheiten die weissen Blutkörperchen spielen. Die Aufnahme und Vernichtung der Krankheitserreger von einer Gruppe der Körperzellen stellt auch in diesem Falle eine Schutzvorrichtung für den übrigen Organismus dar. Die Gesamterscheinungen, welche den Organismus betreffen, die erhöhte Temperatur und der gesteigerte Stoffumsatz, wie er von Liebermeister in der Zunahme der Kohlensäure nachgewiesen wurde, könnten in der Zersetzung der rothen Blutkörperchen und der Spaltung höher organisirter chemischer Verbindungen durch die Mikroorganismen eine directe Erklärung finden. Die Contraction der Hautgefässe, welche im Fieberfrost eintritt (und ihn hervorruft), kann dabei die vorhandene Wärmesteigerung durch Verminderung der Abgabe noch erhöhen, ohne sie allein zu bedingen.

Die gleichen Ueberlegungen würden allerdings auch für die „Plasmodien“ zutreffen, wenn dieselben als selbständige Organismen nachgewiesen werden könnten und ausschliesslich zur Zeit des Fieberanfalles im Blute vorhanden wären. Beide Forderungen werden indessen von ihnen nicht erfüllt. Dagegen waren die Mikrokokken, welche ich in meinen Culturen erhielt, nur im Froststadium im Blute nachzuweisen. In Uebereinstimmung mit dem mikroskopischen Befunde am gefärbten Präparate liegt es daher nahe, nunmehr diese Organismen als die eigentlichen Er-

reger der Malaria anzunehmen. Die negativen Resultate der Züchtungsversuche, welche Marchiafava und Celli erhielten, sind aber durchaus kein Beweis gegen die spezifische Natur der Mikrokokken, denn wenn diese Autoren das Blut für ihre Culturen nicht zur Zeit des Frostanfalles entnahmen, so ist das Misslingen derselben schon daraus leicht erklärlich. Vom theoretischen Standpunkte aus bietet eben allein der Anfang des Fieberstadiums eine gesicherte Aussicht auf den Erfolg der Culturen. Sonst könnte man z. B. bei der Febris recurrens erwarten, die Spirillen zur Zeit der Apyrexie zwischen zwei Anfällen aus dem Blute zu cultiviren, vorausgesetzt, dass das überhaupt schon gelungen wäre. In Wirklichkeit werden sich aber wohl die Erreger der Malaria im fieberfreien Intervall ebenso wenig auffinden lassen, wie die Recurrensspirillen. —

Von den Ergebnissen ihrer Culturen, die übrigens in ihren Arbeiten am kürzesten abgehandelt werden, theilen die Autoren noch mit, dass „in einigen Fällen, in denen das Blut nicht nur eine merkliche Quantität in verschiedener Weise veränderter rother Blutkörperchen zeigte, sondern injicirt sogar Wechselieber hervorbrachte, die Culturen vollständig steril blieben“ (S. 354).

Das klingt ohne weiteren Commentar sehr überzeugend und würde bei Erfüllung der erforderlichen Voraussetzungen in der That ein Beweis gegen die Möglichkeit der Cultivirung des Malariaerregers und somit ein Gegenbeweis gegen die spezifische Natur der von mir gefundenen Mikrokokken sein. Wir haben aber schon oben gesehen, dass es keineswegs sicher bewiesen ist, durch welche der verschiedenen Injectionen das Impffieber hervorgerufen wurde. Im Gegensatz zu der Annahme der Autoren besteht vielmehr eine grössere Wahrscheinlichkeit dafür, dass das Blut aus der Apyrexie unwirksam war, und dass die erfolgreiche Uebertragung durch die vorausgehenden Impfungen mit Blut aus dem Frost- und Hitzestadium vermittelt wurde. Es kann daher auch gar nicht überraschen, wenn diese fälschlich für infectiös gehaltenen Blutproben sich bei der Cultur steril zeigten. Darin ist vielmehr nur eine Garantie für die Exactheit der befolgten Methode gegeben, die den Werth der Züchtungen mit positivem Resultate noch erhöht. Da indessen leider nicht

im Einzelnen angegeben wird, in welchem Fieberstadium diese fertilen Blutproben entnommen wurden, so lässt sich ein weiterer Schluss daraus nicht ableiten.

Es kommt hinzu, dass die Autoren mit den verschiedensten Nährböden experimentirten, anstatt sich auf ein einmal erprobtes Nährsubstrat zu beschränken. So wandten sie Kartoffeln, Heuinfus, Erdboden, Blutserum und Molken in geschmackvoller Abwechselung an. Die Mikroorganismen sind jedoch keineswegs unempfindlich gegen die Beschaffenheit der Nährböden, zumal wenn sie im menschlichen Körper eine gewisse Anpassung erfahren haben, worauf noch in letzter Zeit Bumm (Deutsch. med. W. 1885. No. 53) hinsichtlich der Gonokokken aufmerksam gemacht hat. So ist es kein Wunder, wenn nicht auf jedem dieser mannichfach wechselnden Substrate eine Entwicklung der Mikrokokken erfolgte, selbst wenn in der Impfpfrobe Keime derselben enthalten waren. Ungünstiger Nährboden und günstige Zeit der Blutentnahme konnten ebenso wie günstiger Nährboden und ungünstige Zeit recht wohl Combinationen bedingen, durch die von vornherein ein positives Resultat der Culturen vereitelt wurde. Diesen Experimenten ist also nicht der Werth zuzusprechen, der ihnen bei einer exacten Durchführung zukommen würde.

Bei ihren letzten Versuchen benutzten die Autoren vollends mit besonderer Vorliebe das Blut aus „jener Periode der Apyrexie, die dem Fieber vorausgeht, welches also gewiss infectiös ist“ (S. 803). „Dasselbe war dem besten Material entnommen und reich an Plasmodien, die sich in Bewegung befanden.“ Auch hier macht sich wieder die irrthümliche Voraussetzung geltend, nach welcher die „Plasmodien“ die Ursache der Malaria sein sollen, weil sie constant bei der Malaria vorkommen und bislang unter anderen Verhältnissen nicht nachgewiesen wurden. Es ist aber doch klar, dass das constante und selbst ausschliessliche Auftreten eines pathologischen Vorganges noch lange nicht zu der Annahme seiner ursächlichen Beziehung zu einer bestimmten Krankheit ausreicht, zumal wenn wie in unserem Falle eine selbständige Existenz der „Plasmodien“ nichts weniger als bewiesen wurde. A priori lässt sich eben nicht entscheiden, was hier Ursache und was Folge ist. Mit gleichem Rechte könnte

man etwa auch in der Pigmentbildung das primäre Agens der Malariainfektion suchen, das ein constantes Symptom der Krankheit ist und fast nur bei ihr vorkommt. Eine solche Deduction, die nicht durch weitere Nachweise für die organisirte Natur des Inficiens mittelst der Cultur, das Vorkommen in der Aussenwelt und die experimentelle Erzeugung der Krankheit mit dem isolirten Erreger gestützt wird, führt also nothwendig ad absurdum. Von einem wissenschaftlich genauen Beweise kann daher keine Rede sein, und die Autoren berufen sich vergeblich auf ähnliche Beispiele in der Pathologie, die zudem den Vortheil voraus haben, dass die organisirte Natur und selbständige Existenz des Inficiens nicht in Frage gezogen werden kann. Die „Plasmodien“ liessen sich aber trotz vielfacher Bemühungen nach den verschiedensten Methoden und unter den günstigsten Bedingungen bei Körpertemperatur und in einem Schüttelapparat (!) selbst nicht im Blute, ihrem nach der Ansicht der Autoren „natürlichen Culturboden“ zu einer Vermehrung bewegen. Wenn bei alledem keine Entwicklung von Mikroorganismen erfolgte, so beweist das doch nur, dass die vermeintlichen Plasmodien selbst unter den günstigsten Culturbedingungen ausserhalb des menschlichen Körpers und des lebenden Blutes nicht existenzfähig waren. Aber es geht nicht daraus hervor, dass nicht zu anderer Zeit anderweitige Organismen im Blute vorhanden sind.

Zu einer Erklärung der negativen Ergebnisse dieser Culturversuche kann man auch nicht wohl das Beispiel anderer Parasiten heranziehen, die nur im Innern des Organismus ihre Existenzbedingungen finden. Ebenso wenig ist es berechtigt, wie die Autoren es thun, anzunehmen, dass „die specifischen Keime im Blute, wo sie so sehr andere Lebensbedingungen vorfinden als im Erdboden, auch einen wesentlich anderen Entwicklungsmodus einschlagen“ (S. 805). Das heisst doch den umgestaltenden Factor einen gar zu grossen Spielraum gewähren, der sich aus analogen Beobachtungen schwerlich ableiten lässt. Die bis jetzt bekannten, und hauptsächlich durch Koch's Verdienst sicher erkannten Infectionskrankheiten bieten wenigstens kein zutreffendes Beispiel dafür. Damit soll indessen die Wirksamkeit veränderter Existenzbedingungen in keiner Weise angezweifelt werden, aber in so kurzen Zeiträumen, wie eine Malaria-

infection sie umfasst, werden kaum so durchgreifende Umgestaltungen Platz greifen können, wie auch der überzeugteste Anhänger der Anpassungstheorie zugeben wird. Im Gegentheil sollte man erwarten, dass mit der Beseitigung der Widerstände, welche der Organismus den Krankheitserregern entgegensetzt, die selbständige Fortexistenz derselben erleichtert werden müsste, wenn ihnen überhaupt günstige Vegetationsbedingungen geboten werden. Dass aber die Organismen der Malaria gegen die äusseren Existenzbedingungen nicht ganz indifferent sind, geht schon aus der Begrenzung der Malariadistricte auf bestimmte Localitäten hervor, in denen sie allein die besten Bedingungen ihres Daseins finden.

Andererseits fordert gerade die endemische Verbreitung der Malaria, die exquisite Abhängigkeit von zeitlich wechselnden Zuständen des Bodens, unter denen die Feuchtigkeit desselben obenansteht (Jilek, Malaria in Pola etc.), ferner ihre Nicht-contagiosität unabweislich die Existenz ihrer Erreger ausserhalb des Organismus. Der Zusammenhang der für Malaria günstigen Factoren, wie Wärme und Feuchtigkeit, mit denjenigen Vorgängen in der Natur, welche das Wachsthum niederer Organismen im Boden und ihren Uebergang in die Luft begünstigen, geben ihrerseits einen deutlichen Hinweis für die Genese der Malaria.

In dieser Hinsicht kann man den Autoren nur beistimmen, wenn sie das Trinkwasser als allgemeine Quelle der Infection verwerfen (S. 797). Es ist eine in Malarialändern ganz allgemeine Erfahrung, dass der Infectionsstoff sich durch die Luft verbreitet. Man weiss sogar, dass das Miasma sich nur bis zu einer bestimmten Höhe über den Erdboden erhebt, und dass der Aufenthalt über dieser Höhe vor Erkrankung schützt. Bekannt ist auch, dass im Schlafe die Infection leichter eintritt, vielleicht weil die Widerstandsfähigkeit des Organismus (Alveolarepithel) während des Schlafes herabgesetzt ist, vielleicht auch weil die Mehrzahl der Menschen im Schlafe den Mund zu öffnen pflegt. Damit werden die engen und gewundenen Nasengänge, die sonst als eine Art Filter für die Luft dienen, aus der Athmung ausgeschaltet, und etwa vorhandene körperliche Schädlichkeiten finden einen ungehinderten Eintritt in die Lunge. Der Verdauungstractus scheint dagegen nicht für die Invasion dieser Krankheitskeime geeignet zu sein.

Ein sehr reines Beispiel von Uebertragung der Malaria durch die Luft verdanke ich den Mittheilungen des Herrn Dr. Eisig von der zoologischen Station zu Neapel. Derselbe hatte Gelegenheit in Ischia, welches selbst malariefrei ist, eine Anzahl von Fischern zu beobachten, welche gleichzeitig an Malaria erkrankten, nachdem sie kurze Zeit zuvor einen gemeinsamen Fischzug an der gegenüberliegenden Küste von Campanien ausgeführt hatten. Die Gegend ist bekannt durch die Bösartigkeit ihrer Fieber. Bei meinen bezüglichen Untersuchungen war es mir gelungen, gerade hier, in der Nähe des Lago di Patria im Beginne der Fieberzeit Mikrokokken in der Luft nachzuweisen, die den aus dem Fieberblute erhaltenen glichen, soweit sich eine Identität mit meinen damaligen Hilfsmitteln und bei mangelndem Experiment prüfen liess.

Die Fischer hatten dabei das Land nicht betreten, sondern hatten in einiger Entfernung von der Küste im offenen Boote schlafend die günstige Fangzeit abgewartet. Eine andere Quelle gemeinschaftlicher Infection war mit Sicherheit ausgeschlossen.

Ich theile diesen Fall hier mit, weil er in besonders schöner Weise zeigt, dass der Malariakeim thatsächlich durch die Luft übertragbar ist. Dazu ist aber eine gewisse Resistenz desselben die unerlässliche Vorbedingung, da er sonst leicht durch Austrocknung zu Grunde gehen würde.

Ueber weitere Strecken ist dagegen eine Uebertragung nicht erwiesen, so dass andererseits auch keine unbegrenzte Dauerfähigkeit angenommen werden kann. Ebenso verlangt aber das Vorkommen des Malariakeimes in Sumpfgenden, welche so besonders reich daran sind, dass der Keim auch im Wasser günstige Bedingungen der Existenz und Vermehrung vorfinde. Die Empfindlichkeit der „Plasmodien“ gegen Wasser ist mit dieser Forderung schlechterdings nicht in Einklang zu bringen, wenn man sich nicht zu der völlig unbegründeten Annahme eines noch reicheren Formenwechsels verstehen will. Zudem ist der directe Versuch, die selbständige Existenz dieses vermeintlichen Parasiten nachzuweisen, als völlig gescheitert zu betrachten. Mithin bleibt kein Grund, ihn — ohne weitere Beweise — als ein selbständiges Lebewesen und als den Erreger der Malaria anzusehen.

Auf der anderen Seite ist aber die Uebertragbarkeit der Malaria durch die Versuche der römischen Forscher sichergestellt, immer vorausgesetzt dass eine spontane Erkrankung dabei sicher ausgeschlossen war. Allerdings entspricht die Schlussfolgerung der Autoren, dass das Malariablut auch zur Zeit der Apyrexie infectiös sei, wie ich weiter oben gezeigt habe, nicht völlig den gegebenen Voraussetzungen. Damit erhalten aber die früheren Experimente Gehrhardt's eine vollkommene Bestätigung und die Lehre von der Aetiologie der Malaria erscheint somit um eine grundlegende wichtige Thatsache bereichert. Durch die Erkenntniss, dass im Blute der Kranken das wirksame Agens vorhanden ist, wird nunmehr die Lehre vom *Contagium animatum* auch für die Malaria von einer geistvollen Hypothese zu einer gut begründeten Theorie erhoben. Die sonstigen Erklärungsversuche des in seiner regelmässigen Wiederkehr so eigenartigen Fiebertypus, denen zufolge das *Miasma* als ein einfach chemisches, wenn auch von Organismen erzeugtes Gift wirken, die späteren Anfälle aber nur als der Ausdruck einer durch dieses Gift erzeugten nervösen Umstimmung des Körpers zu Stande kommen sollten, erscheinen damit — unter obigem Vorbehalt — widerlegt. Ein Gift muss sich mit der Zeit im Körper erschöpfen und eine nervöse Disposition kann nicht übergeimpft werden. Es bleibt also nur die Möglichkeit, dass ein vermehrungsfähiges Virus d. h. ein Organismus in den menschlichen Körper eindringt, wie er ja auch dem endemischen Auftreten und der Verbreitungsart der Malaria entsprechend als ein in der Aussenwelt lebendes Wesen angenommen werden muss. Die Aufgabe weiterer Forschung ist es, den unzweifelhaften Nachweis der organisirten Erreger durch die Züchtung und die Impfung mit der Reincultur zu erbringen.

Die Deutung als „Plasmodien“, welche die römischen Autoren ihren Befunden beilegen, entbehrt, wie gezeigt, einer hinreichenden Begründung. Im Gegentheile, es besteht keine Synchronie in dem Auftreten dieser vermeintlichen Parasiten mit den Fiebererscheinungen und ihre Existenz als selbständige Organismen ist mehr als zweifelhaft. Aus diesen Gründen kann ihnen jedoch nicht die ätiologische Bedeutung zuerkannt werden, die ihre Entdecker für sie in Anspruch nehmen. Immerhin sind

diese Beobachtungen als ein werthvoller Beitrag zur Pathologie der Malaria zu begrüßen.

Dagegen lassen sich die vorliegenden Thatsachen der Malaria-genese, ihres klinischen Verlaufes und der durch sie bewirkten anatomischen Veränderungen auf's Beste mit der Annahme der von mir gefundenen Mikrokokken vereinigen, zumal ihre bis jetzt bekannten Eigenschaften in jeder Hinsicht den Anforderungen entsprechen, welche an den Erreger der Malaria zu stellen sind¹⁾.

Indem die römischen Autoren aber supponiren, dass in ihren mit amöboiden Bewegungen versehenen Plasmodien die wahre Ursache der Malaria gefunden sei, so haben sie damit eine neue Theorie über die Genese derselben aufgestellt. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme darzulegen, war der Zweck vorstehender Zeilen. Zur Wahrung meiner eigenen, objectiven Befunde, die ich zunächst ohne einen ausführlicheren Commentar veröffentlicht hatte, um die weitere Forschung nicht zu präjudiciren, sehe ich mich nunmehr veranlasst, eine Erklärung des Malariaprozesses zu versuchen, wie sie sich in Uebereinstimmung mit den epidemiologisch-klinischen Beobachtungen auf Grund meiner Beobachtungen gestalten würde, für den Fall, dass dieselben bei fortgesetzter Untersuchung sich bestätigen.

Demnach fanden sich in Malariaörtlichkeiten neben ubiquitären Formen auch spezifische Mikroorganismen, welche die eigentliche Ursache der Erkrankung darzustellen scheinen und in malariefreien Gegenden vermisst wurden. Sie gehören zu der Species *Micrococcus*, Cohn. Unter bestimmten noch näher zu untersuchenden Bedingungen, die von der physikalischen und chemischen Beschaffenheit des Bodens abhängen, finden sie die besten Bedingungen ihres Gedeihens. Ihre Vermehrung geschieht nur bei genügender Wärme und Feuchtigkeit; besonders die letztere weist, nach den Beobachtungen in Pola zu schliessen, eine directe Beziehung zur Häufigkeit der Erkrankung auf. Sodann lösen sich die Kokken auf noch unbekannte Weise vom Boden ab und gelangen in die Atmosphäre, wo sie durch Züchtung nachgewiesen werden

¹⁾ Leider war mir eine weitere experimentelle Prüfung der pathogenen Eigenschaften dieser Mikrokokken bislang nicht möglich, weil die Culturen inzwischen abgestorben sind,

könnten. Auf den Uebergang in die Luft übt der Erfahrung zufolge die Austrocknung des Bodens einen bestimmenden Einfluss. Da nach den Untersuchungen Naegeli's eine Ablösung der Bakterien von feuchten Oberflächen nicht stattfindet, so kann man sich den Vorgang etwa in folgender Weise vorstellen. Die Organismen, welche bis zu einer noch unbekannten Tiefe im Boden vegetiren, werden durch den aufsteigenden Capillarstrom der Bodenporen in ähnlicher Weise an die Oberfläche gehoben, wie das Soyka in seinen Untersuchungen für den *Mikrococcus prodigiosus* nachgewiesen hat. Je stärker die Wasserverdunstung erfolgt, um so stärker ist *caeteris paribus* der Capillarstrom und um so reichlicher wird demnach die Förderung der Keime zur Oberfläche geschehen. Die fortschreitende Austrocknung des Bodens verwandelt die oberste Schicht in einen feinpulverigen Staub, in dem der Zusammenhang der Partikelchen aufhört, so dass schon ganz schwache Luftströmungen im Stande sind, Theile davon mitzuführen. Darin könnte der Grund liegen, warum die Malaria-sümpfe zur Zeit weitergehender Austrocknung am gefährlichsten sind. Doch scheint schon ein geringerer Grad von Trockenheit zu einer Loslösung der Bakterien zu genügen, die durch den Act der Verdunstung vielleicht noch begünstigt wird.

Der Wechsel zwischen Tag und Nacht bedingt nun wie bekannt auch einen Wechsel in der Infectionsgefahr eines Malariaortes in der Art, dass die Zeit nach dem Untergange und vor dem Aufgange der Sonne als die gefährlichste gilt. Zu diesen Zeitpunkten ist aber das Gleichgewicht zwischen der Atmosphäre und der Bodenluft am meisten gestört. Die schnelle Abkühlung der Atmosphäre nach Sonnenuntergang muss offenbar einen Gewichtsunterschied zwischen der kälteren Aussenluft und der wärmeren Grundluft zur Folge haben, wodurch die letztere die Tendenz erhält, in die Höhe zu steigen. Ein Vorgang, wie er bei der erwärmten Kellerluft unserer Wohnungen zur Zeit der nächtlichen (und winterlichen) Abkühlung in ähnlicher Weise einzutreten pflegt und sich durch den Geruch bis in die obersten Stockwerke der Häuser zu erkennen giebt. (Allerdings kommt in diesem Falle die Saugwirkung der erwärmten Hausluft noch hinzu.) Damit wäre aber die Ursache für schwache aufsteigende Luftströme gegeben, die wohl im Stande sind, kleinste, der

Bodenfläche lose aufliegende Theilchen, von so minimalem Gewichte, wie die Spaltpilze es besitzen, mit sich zu führen. Es brauchte also die Bodenluft selbst noch keine Keime zu enthalten, wie sie ja bislang auch immer vergeblich darin gesucht wurden. Die Hebung der suspendirten Körperchen würde aber voraussichtlich nur bis zu einer bestimmten Höhe erfolgen können, nemlich nur so weit, bis in Folge des allmählichen Ausgleichs der Temperaturdifferenz die Ursache zu einer weiteren Bewegung aufhört. Die Thatsache, dass die Malariakeime nur bis zu einer gewissen Höhe über dem Boden in der Luft vorhanden sind, könnte wohl mit diesen Verhältnissen zusammenhängen, die nach physikalischen Principien noch genauer zu ermitteln sind. Dagegen würde ein Gas z. B. wahrscheinlich einer weitergehenden Diffusion mit der Luft unterliegen.

Durch die Athmung gelangen die Keime alsdann in die Lunge, wobei die mechanischen Verhältnisse der Respiration eine Rolle zu spielen scheinen. Nun kann ein Uebergang in den Kreislauf erfolgen, der je nach der Menge der Keime und nach der individuellen Disposition des betroffenen Organismus nach längerer oder kürzerer Incubation eine der verschiedenen Formen der Malaria hervorruft. Im Blute werden die eingebrungenen Krankheitserreger gewisse Widerstände von Seiten der lebenden Zellen erfahren, und wahrscheinlich gleich anfangs zum Theil wieder unschädlich gemacht werden. Die erste Attacke kann dann ohne weitere Folgen vorübergehen. Finden die Organismen überhaupt im Körper keine günstigen Bedingungen für eine, wenn auch beschränkte Fortexistenz, so liegt eine Immunität der betreffenden Individuen vor, wie sie ja für gewisse Menschenrassen gegen die Malaria in ähnlicher Weise beobachtet wird, wie bei der Unempfänglichkeit der Feldmäuse gegen die Koch'sche Septicämie oder der algerischen Hammel gegen den Milzbrand. Tommasi-Crudeli hat diese Immunität für die Malaria auf das Princip der natürlichen Auslese und die Vererbung der schützenden Eigenschaften auf die Nachkommen zurückgeführt.

Treffen die Keime der Malaria aber an irgend einer Stelle der Blutbahn geringere Widerstände an, so können sie sich dort ansiedeln und vermehren, um unter gegebenen Bedingungen auf's

Neue und in grösserer Zahl in den Kreislauf zu gelangen. Die Wirkung eines plötzlichen und massenhaften Eintrittes in's Blut wird dann voraussichtlich eine entsprechend heftige Reaction des Organismus zur Folge haben, der sich als Fieberanfall äussert.

In diesem Stadium der Krankheit sind nun thatsächlich Mikrokokken im Blute nachgewiesen. Andererseits findet eine Reihe von Veränderungen an den Blutkörperchen statt, welche als die Folge einer abnormen Reizung anzusehen sind und die mit dem Nachlass des Fiebers wieder in die normalen Verhältnisse übergehen. Es liegt nahe, beide Vorgänge als eine Wechselwirkung aufzufassen, bei der der Eintritt der Mikrokokken in die Blutbahn die Alteration der Blutkörperchen bedingt. Der gesteigerte Zerfall der Körperzellen, welche unter dem Einflusse der Bakterienwirkung zu Grunde gehen, könnte wohl die Fiebererscheinungen in ausreichender Weise erklären. Dabei mögen bestimmte, zur Zeit nicht näher definirbare Reizungen des nervösen Centralapparates direct oder indirect mitbetheiligt sein.

Während nun ein Theil der Blutkörperchen unter den von Marchiafava und Celli genauer verfolgten Erscheinungen zu Grunde geht, werden auch die Bakterien ihrerseits durch die Reaction der Körperzellen Veränderungen erleiden, welche sie schliesslich zum Absterben bringen. Damit hört dann die Ursache des Fiebers und nach Entfernung dieses auch das Fieber selbst auf. In dem Blute, das zu dieser Zeit untersucht wurde, fanden sich keine Mikrokokken.

In ganz gleicher Weise ist das bei der *Febris recurrens* der Fall, wo die Invasion der Spirochäten in die Blutbahn das Fieber erzeugt, bis nach Ueberwindung der Schädlichkeit durch den Organismus ein Absinken der Temperatur zur Norm unter Reparation der gesetzten Schädigungen erfolgt. Auch hier wie bei der Malaria kann sodann, ohne dass eine neue Infection des Individuums stattgefunden hätte, eine wiederholte Ueberschwemmung des Blutes mit Bakterien stattfinden und eine neue Fieberattacke auslösen. Das setzt aber voraus, dass ein Ort im Körper vorhanden ist, der zeitweilig der Circulation entzogen, den Mikroorganismen die Fortführung ihrer Existenz auch im fieberfreien Intervalle ermöglicht. Dieser Platz scheint nach allei

Wahrscheinlichkeit die Milz zu sein, das Organ, welches bei den meisten Infectiouskrankheiten in so hervorragender Weise theiligt ist.

Der Wechsel zwischen Fieberanfall und freiem Intervall würde demnach durch einen periodischen Eintritt der Organismen in die Blutbahn zu erklären sein. Die Annahme einer periodischen Reifung der Bakterien, an welche zunächst gedacht werden kann, scheint aber für sich allein aus dem Grunde nicht zulässig, weil der Fiebertypus ein so durchaus ungleichartiger ist und offenbar von den Constitutionsverhältnissen des Individuums mit bedingt wird. Ob eine periodische Verstärkung des Blutstromes in den Abdominalorganen oder gar eine active Contraction der Milz dabei in Frage kommt, Zustände die ihrerseits wieder durch die Vorgänge der Verdauung und Assimilation der Nahrungsstoffe bedingt sein könnten, liegt ausserhalb der gegenwärtigen Erörterung. Der periodische Wechsel der Körpertemperatur, der Pulszahl etc., wie er im normalen Leben erfolgt, erscheint ja allerdings von diesen Verhältnissen beeinflusst.

Wie dem nun auch sei, so wiederholt sich der gleiche Prozess der Invasion des Organismus, welche den ersten Fieberanfall hervorruft, in der nehmlichen Weise und geht solange fort, bis entweder eine gänzliche Eliminirung der Krankheitserreger stattfindet, oder bis der Organismus den stets erneuten Angriffen erliegt. Durch Kunsthülfe, welche sich gerade bei der Malaria in so entschiedener Weise wirksam zeigt, kann nun der geschwächte Organismus entweder eine directe Kräftigung seiner Zellen erfahren, oder indirect im Kampfe unterstützt werden in Folge der Unterdrückung der Bakterien durch Mittel, welche ihrer Entwicklung schädlich sind. Vielleicht wirken auch beide Momente gleichzeitig.

In beiden Richtungen bieten sich Angriffspunkte für die Therapie. Wahrscheinlicher erscheint freilich a priori die erstere Wirkungsweise der Heilmittel, weil die Körperzellen selbst in der Regel unter den Bakteriengiften ebenso sehr oder schwerer leiden, als die Mikroorganismen, welche vernichtet werden sollen. Indessen fiel bei meinen bezüglichen Culturversuchen, die bei ihrer geringen Zahl jedoch keinen ganz sicheren Schluss erlauben, die geringe Resistenz der Mikrokokken gegen kleine

Chininzusätze zu den Nährböden auf, während die angewandten schwachen Concentrationen dem Bakterienleben sonst nicht hinderlich zu sein pflegen. Aber ähnliche Unterschiede verschiedener Bakterienarten, wie z. B. in dem Verhalten gegen schwache Säuren, sind ja zur Genüge bekannt, um eine spezifische Wirkung auch in diesem Falle denkbar erscheinen zu lassen.

Leider bin ich nicht im Stande, den hier angedeuteten Versuch zu einer Theorie der Malaria schon jetzt als in allen Punkten sachlich begründet aufzustellen. Dazu fehlt vor allen Dingen der Nachweis des constanten Vorhandenseins der Mikrokokken im Blute Malariakranker zur Zeit des Fieberanfalles. Ebenso wenig war es mir bislang möglich, den Nachweis der pathogenen Natur der von mir gefundenen Mikrokokken durch die Erzielung einer einwandfreien Impfung zu erbringen.

Die Entscheidung dieser Fragen muss also der weiteren Forschung überlassen bleiben. Systematisch durchgeführte Culturen, die nach theoretischen Voraussetzungen nur zur Zeit des Fieberanfalles und bei Züchtung auf günstigem Nährboden positive Erfolge versprechen, wären zu dem Zwecke anzustellen. In dieser Beziehung würde der sichere Nachweis an wenigen, aber sorgfältig durchgearbeiteten und in allen Krankheitsphasen untersuchten Fällen vor einer grossen, aber nicht exact geprüften Zahl von Fällen den Vorzug verdienen. Der Versuch durch Uebertragung der etwa erhaltenen Reinculturen auf das anscheinend einzig empfängliche Versuchsthier, den Menschen, die Malaria hervorzurufen, würde als Probe auf das Exempel die Pathogenität der Mikrokokken zu sichern haben.

Aber selbst wenn damit der Beweis der spezifischen Natur der Mikrokokken geführt wäre, so würde dann noch der weitere Nachweis des Zusammenhanges mit den epidemiologischen That-sachen zu erbringen sein, um auf die Kenntniss des natürlichen Infectionsvorganges hygienische Maassnahmen in rationeller Weise begründen zu können. Die Erklärung der Bedingungen des Ortes und der Zeit, von denen die Malaria als ein Prototyp aller vom Boden abhängigen Krankheiten in so hervorragender Weise beherrscht wird, könnte dann vielleicht wichtige Rückschlüsse auch für die Naturgeschichte anderweitiger Infectionskrankheiten ergeben.
