

## XXI.

# Die experimentelle Melanämie und Melanose durch Schwefelkohlenstoff und Kohlenoxysulfid nebst einigen Bemerkungen über die Natur des Malariagiftes.

Von Dr. Carl Schwalbe,  
prakt. Ärzte in Magdeburg.

(Hierzu Taf. XVI.)

Die nachfolgende Darstellung ist eine weitere Ausführung meines Vortrages über experimentelle Melanämie und Melanose auf der Naturforscherversammlung in Magdeburg im Jahre 1884.

Wenn man Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben während längerer Zeit Schwefelkohlenstoff oder Kohlenoxysulfid durch subcutane Injectionen, durch Einspritzung in die Speiseröhre oder durch Einathmung einverleibt, so entsteht je nach der Menge des gegebenen Giftes schon nach einigen Tagen oder einigen Wochen eine deutlich nachweisbare Melanose der verschiedensten Organe. Bei weiterer Anwendung der genannten Stoffe steigert sich diese Melanose und noch andere Veränderungen einiger Gewebe treten auf. Die Anwendung des Schwefelkohlenstoffs ist eine sehr einfache. Man stellt sich fünf- bis zehnprocentige Lösungen in Mohnöl oder Olivenöl dar und wendet dieselben theils subcutan, theils innerlich durch Einspritzung in den Kropf der Tauben oder in die Speiseröhre der Kaninchen an. Bei Tauben ist die letztere Methode die bequemere, bei Kaninchen die subcutane. Bei Darstellung des Kohlenoxysulfids ist grosse Vorsicht nöthig, um sich gegen die Wirkungen des sehr giftigen Gases zu schützen. Haltbare Lösungen des Gases lassen sich am Besten mit Mohnöl darstellen. Das gereinigte Gas wird in Mohnöl geleitet und die gesättigte Lösung, gut verkorkt, an einen dunklen Ort gestellt. Auf diese Weise kann man das Gas monatelang aufbewahren, ohne dass eine Zersetzung stattfindet, welche sich durch die Entwicklung von Schwefel-

wasserstoff anzeigt. Zum Einathmen habe ich meiner unvollkommenen Einrichtungen wegen bis jetzt nur ungereinigtes Kohlenoxysulfidgas verwenden können. Dasselbe enthält bekanntlich etwas Schwefelkohlenstoff und Blausäure.

Betrachten wir zunächst die Veränderungen, welche durch Schwefelkohlenstoff bei den schon erwähnten Thieren hervorgerufen werden. Subcutane Einspritzungen von 5—10—20procentigen Lösungen werden von Kaninchen sehr gut ertragen. Sie zeigen kein Schmerzsymptom, fressen sogleich nach der Einspritzung. Man beginnt mit einer Spritze (1 ccm) für den Tag und kann bis zwei bis vier Spritzen für den Tag steigen. Zehn Gramm Schwefelkohlenstoff, auf diese Weise dem Körper einverleibt, genügen, um eine sehr deutliche Melanose zu erzeugen. Man kann im Laufe von 24 Stunden 0,8 bis 1,0 Gramm Schwefelkohlenstoff verbrauchen, ohne acute Vergiftungserscheinungen zu bewirken. Die Kaninchen sind scheinbar ganz wohl; sie fressen tüchtig, sie werden trächtig und gebären lebende Junge. Im weiteren Verlaufe findet Abmagerung Statt. Die Schleimhäute werden blass, an den Augenlidern zeigt sich livide aschgraue Färbung. Untersucht man das Blut des lebenden Thieres, nachdem einige Gramm von Schwefelkohlenstoff verbraucht sind, so fällt sofort die blasser Farbe des Blutes auf, die rothen Blutkörperchen sind häufig nur noch „Schatten“. Daneben findet man aber auch noch viele, welche nicht verändert erscheinen. In einzelnen rothen Blutkörperchen erkennt man deutlich ein oder mehrere schwarze Pigmentkörnchen, andere sind in einer Theilung des Stromas begriffen, wieder andere zeigen auf ungeheiztem Objecttische alle die Veränderungen, welche Max Schultze zuerst auf dem geheizten Objecttische dargestellt hat. Bei sorgfältiger Beobachtung aller Vorsichtsmaassregeln gelingt es öfter in einzelnen rothen Blutkörperchen die Eisenreaction nachzuweisen. Die weissen Blutkörperchen sind meistens an Zahl geringer geworden, sie sind häufig blass, bisweilen aber auch reich an schwarzem Pigment. Die Gesamtmenge des Blutes hat entschieden bedeutend abgenommen. Eiweiss und Zucker liessen sich nicht im Urin nachweisen. Während die Kaninchen sich scheinbar ganz wohl fühlen, tritt plötzlich der Tod unter den Erscheinungen der

Herzschwäche ein. Die Section wurde entweder unmittelbar nach dem Tode oder einige Stunden später gemacht. Die Milz war in einigen Fällen stark mit Blut gefüllt und bedeutend vergrössert, immer aber von viel dunklerer Farbe als bei gesunden Thieren. Dieselbe enthielt in allen Fällen sehr reichlich schwarzes, braunes und gelbes Pigment. Das Milzvenenblut zeigte zahlreiche Pigmentzellen. Es muss noch hervorgehoben werden, dass das schwarze Pigment besonders reichlich vorhanden war und dass sich dasselbe durch sehr grosse Widerstandsfähigkeit gegen alle bei schwarzem Pigment bisher angewandten Reagentien auszeichnete. Dasselbe giebt deutlich Eisenreaction, zeigt aber daneben noch immer die schwarze Farbe.

Im Knochenmarke konnte durch die Eisenreaction sehr reichlich Pigment nachgewiesen werden; das schwarze Pigment war aber im Vergleich zum braunen oder gelben nicht häufig. Dasselbe war theils in den Markzellen theils interstitiell, dem Laufe der Gefässe folgend, vertheilt. In den Lungen war fast nur schwarzes Pigment zu beobachten, welches nur schwache aber deutliche Eisenreaction gab. Dasselbe lag meistens in kleinen Gruppen von 3—8 Körnchen im interstitiellen Gewebe, niemals in den Alveolen; an einzelnen Stellen waren diese rundlichen Körnchen in grösserer Anzahl vorhanden, umgeben von rothem und rothbraunem, gelösten Blutfarbstoffe offenbar die Reste eines Blutergusses. Sehr charakteristisch sind die Veränderungen des Herzens. Das Herz ist vergrössert, die Musculatur mehr oder weniger stark fettig entartet; zwischen den Muskelbündeln finden sich zahlreiche Blutergüsse in allen Stadien der Resorption, am Rande dieser Ergüsse und zwischen den einzelnen Muskelfasern zeigen sich, mehr oder weniger zahlreich, schwarze Pigmentkörnchen. In der Leber war das schwarze Pigment nur sehr sparsam, häufiger rothes und gelbes. In den Nieren, welche immer besonders in der Rindenschicht sehr blutreich waren, zeigten sich die Corticalsubstanz und besonders die der Nierenkapsel zunächst gelegenen Theile derselben, sowie die Kapsel selbst oft reich an schwarzem Pigment; in der Marksubstanz wurde das Pigment öfter in den Epithelien der Harnkanälchen beobachtet. Auch in der Rinde des Gehirns und dicht unter der Pia mater des Rückenmarkes liess sich in dem interstitiellen

Gewebe, nicht in den Capillaren, rother und schwarzer Farbstoff nachweisen.

Ausserdem erleidet das Gehirn eigenthümliche Veränderungen, Erweichungen seiner Substanz, welche ich noch nicht näher untersucht habe. Bei einem Kaninchen, welchem der Schwefelkohlenstoff in den Magen gebracht war, konnte man im Darmepithel und im Bindegewebe der Darmwand schwarze Körnchen mit Eisenreaction nachweisen. Bei den Tauben, welchen mit einer Braun'schen Uterusspritze 1 ccm einer zehnprocentigen Schwefelkohlenstofflösung für den Tag in den Kropf gespritzt wurde, konnte die Pigmentbildung gleichfalls nachgewiesen werden. Die Milz ist bei diesen Thieren nur unbedeutend oder gar nicht vergrössert, enthält aber etwas Pigment. Im Knochenmarke war nur wenig Pigment nachzuweisen. Die Nieren zeigten bald sehr bedeutende Ablagerungen der Farbstoffe, bald nur geringe Mengen. Besonders stark ist die Pigmentablagerung in den Lungen im interstitiellen Gewebe. Hier sieht man häufig zur Seite der Lungenpfeifen schon mit blossem Auge Anhäufungen von Pigment, hundert und mehr kleine rundliche schwarze Körnchen. Dieselben geben sehr starke Eisenreaction. Die Leber enthält nur wenig Pigment. Im Bindegewebe des Kropfes, des Darmes und in den Epithelzellen des Darmes konnten schwarze Farbstoffkörnchen nachgewiesen werden. Im Kropfe zeigten sich bisweilen eine der diphtheritischen Membran sehr ähnlich sehende Auflagerung.

Durch die Temperaturmessungen, welche ich in der Cloake vornahm, wurde bei dem unruhigen Verhalten der Tauben meistens Perforativperitonitis erzeugt, welche die Thiere aber überstanden. Es lassen sich also diese Messungen nicht gut verwerten. Das Eine scheint fest zu stehen, dass fast ohne Ausnahme kurze Zeit nach Einverleibung des Schwefelkohlenstoffs die Temperatur in der Cloake um einige Zehntel eines Grades sinkt und dann über die Normale ansteigt. Das Blut zeigte ganz ähnliche Veränderungen, wie beim Kaninchen. Die Menge des Blutes nimmt bedeutend ab. Die Thiere verlieren auch ohne Peritonitis bis zu einem Drittel ihres Körpergewichts; die Farbe der Augenlider wird livide, grau. Die Färbung der rothen Blutkörperchen wird schwächer und matter; es treten im

Stroma derselben Pigmentkörnchen auf, selbst Theilung desselben findet Statt; weisse Blutkörperchen mit Pigment, freie Pigmentkörnchen und Pigmentschollen werden dann und wann sichtbar, natürlich in sehr wechselnder Menge. Diese Untersuchungen des dem lebenden Thiere entnommenen Blutes müssen häufig vorgenommen werden, um alle Erscheinungen beobachten zu können. Im Beginn der Schwefelkohlenstoffwirkung sieht man scheinbar unverändertes Blut.

Wichtig ist der Nachweis von Pigmentbildung bei einem entmilzten Kaninchen. Einem schwarzen Kaninchen wurde am 28. Sept. 1884 die Splenotomie gemacht. Am 4. Oct. wog das Thier 2280 Gramm. Das Blut zeigte durchschnittlich in einem Gesichtsfelde des Mikroskops 6—8 grosse weisse Blutkörperchen, welche keine Spur von Körnchen enthielten; die rothen Blutkörperchen waren normal. Das Thier fühlte sich wohl und munter und frass tüchtig. Vom 4. Oct. bis 9. Nov. wurden subcutane Injectionen von 10 pCt. Schwefelkohlenstofflösung gemacht, so dass am 9. Nov. 9,3 g Schwefelkohlenstoff verbraucht waren. In der angegebenen Zeit wurde das Blut öfter untersucht; dasselbe wurde immer blasser, die rothen Blutkörperchen erschienen nur noch ganz schwach gefärbt; man sieht die Pigmentkörnchen in den rothen Blutkörperchen auftreten; die Eisenreaction gelingt. Auf dem ungeheizten Objecttische zeigen die rothen Blutkörperchen die Veränderungen, welche Max Schultze auf dem geheizten beobachtete. Die weissen Blutkörperchen sind gross, frei von grösseren Körnchen und sehr selten. Der Urin des Thieres, zeigte sich frei von Eiweiss, Zucker und Blutfarbstoff. Am 9. Nov. hatte das Thier tüchtig gefressen, war wohl und munter. Es wurde durch subcutane Injection von 10 g Schwefelkohlenstoff in wenigen Minuten getödtet. Das Thier wog 2475 g, hatte also an Körpergewicht zugenommen. Die Section wurde sogleich nach dem Tode gemacht. Die Operationswunde der Bauchwand war so geheilt, dass die Narbe kaum zu sehen ist. In der Bauchhöhle zeigte sich bedeutende Fettablagerung, an Stelle der Milz ein bohnergrosser abgekapselter käsiger Heerd. In dem Blute der Darmvenen konnte schwarzes Pigment, entweder frei oder an weisse Blutkörperchen gebunden nicht nachgewiesen werden. Alle Organe wurden sogleich in absoluten

Alkohol gelegt und später untersucht. Die Schilddrüse war vergrössert und enthielt gelbes, rothes und schwarzes Pigment. Die Pigmente wurden ferner nachgewiesen in der Leber, Niere, Lunge, in dem Herzen, dem Gehirne und dem Rückenmarke; das Knochenmark zeigte wider Erwarten nur wenig Farbstoffe.

Es geht aus diesem Experimente die Thatsache hervor, dass auch ohne Mitwirkung der Milz grössere Mengen Pigment gebildet werden können. Andererseits steht aber auch wohl die Thatsache fest, dass in der Milz der Kaninchen grössere Mengen von Pigment gebildet oder abgelagert werden als in irgend einem anderen Organe dieser Thiere. Dagegen scheint es mir wahrscheinlich, dass die Milz bei den Tauben für die Pigmentbildung von viel geringerer Bedeutung ist, da dieses Organ niemals auch nur annähernd so viel Pigment enthielt als die Kaninchenmilz. Hier scheint die Lunge das bevorzugte Organ zu sein.

Tamassia (Virchow-Hirsch Jahresber. 1881 I. 420 und 564) beobachtete bei acuter Schwefelkohlenstoffvergiftung von Hunden und Kaninchen stärkere Contourirung und Verkleinerung der Blutkörperchen, die bisweilen dreieckige oder sternförmige Gestalt annehmen oder sich in kleine Fragmente auflösen oder in anderen Fällen ihre Transparenz verlieren und wie punctirt aussehen. Poincaré (Virchow-Hirsch Jahresber. 1879 I 413) beobachtete bei chronischer Schwefelkohlenstoffvergiftung der Meerschweinchen und Frösche kleine und zerstreute livide Flecke in den Lungen, Erweichung des Gehirns mit einzelnen bisweilen erbsengrossen, weissgelben Heerden. — Ganz ähnliche Befunde in Bezug auf Pigmentbildung erhält man bei der Einwirkung des Kohlenoxysulfides auf die bei den Schwefelkohlenstoffvergiftungen angewandten Thierarten. Entsprechend der grossen Giftigkeit des Gases muss man die Dosen bedeutend geringer nehmen. Ich hatte leider nicht die Einrichtungen, um die Menge des Kohlenoxysulfides, welche vom Mohnöl absorbirt wird, genau zu bestimmen. Nach Radziejewski (dieses Arch. Bd. 53 Die giftigen Wirkungen des Kohlenoxysulfides) ist schon 1 ccm des Gases den Kaninchen tödtlich. Von meiner gesättigten Kohlenoxysulfidlösung waren 9 ccm nöthig um ein Kaninchen schnell zu tödten.

30 bis 40 ccm der gesättigten Lösung, im Verlaufe von 2—4 Wochen subcutan eingespritzt, genügen um den Kaninchen eine unzweifelhafte Melanämie und Melanose zu erzeugen. Bei einem Kaninchen zeigten sich schon nach Anwendung von 16 ccm im Verlaufe von 10 Tagen in dem dem lebenden Thiere entnommenen Blute einzelne rothe Blutkörperchen mit schwarzen Pigmentkörnchen und die weissen reich an Pigment. Auch bei diesen Experimenten werden die Thiere blutarm, das Blut wird blass und zeigt die erwähnten Veränderungen. Nach längerer Anwendung, 30—40 ccm, werden die Thiere magerer und verlieren die Haare. Wendet man in einem Tage 2—3 ccm an, so werden die Kaninchen betäubt und schwindelig. Die Temperaturmessungen ergeben Fieberbewegungen. Mir ist es gelungen eine sehr einfache Methode der Temperaturmessung bei Kaninchen zu finden, welche sehr gute Resultate giebt. Zunächst ist es gut sich mit den Thieren zu befreunden und ihnen das Futter immer selbst zu geben. Ist dies geschehen, so bringt man die Thiere auf ein schräg geneigtes Brett (ungefähr 10—20°) mit dem Kopfe nach unten und führt nun das Thermometer in den Mastdarm ein. Während der ersten Tage lässt man durch einen Gehilfen eine Hand über die Augen des Thieres legen, während man selbst das Thermometer einführt; das Kaninchen sitzt ganz ruhig ohne sich zu bewegen. Sehr bald aber ist dieser Gehilfe nicht mehr nöthig. Das Thier, ohne irgend wie gehalten zu sein, bewegt sich während der ganzen Zeit der Temperaturmessung gar nicht. Man erhält auf diese Weise bei gesunden Thieren sehr constante Temperaturen. Bei meinem Maximumthermometer, natürlich immer gleich tief eingeführt, schwankte z. B. die Temperatur des Kaninchens im Verlaufe von 2 Tagen zwischen 38,5 und 38,6. Es wurde nun COS angewandt und deutliche Fieberbewegungen stellten sich ein.

2. Juli	8	Uhr	Temp.	38,5
	11	-	-	38,6
	2	-	-	38,6
	7	-	-	38,5
3. Juli	8	-	-	38,6
	9½	-	-	38,5 0,3 ccm COS-Lösung
	10¾	-	-	37,9
	2	-	-	38,9

3. Juli	5	Uhr	Temp.	38,6			
	8	-	-	38,5			
4. Juli	8	-	-	38,5	0,5 ccm	COS-Lösung	
	10	-	-	38,4			
	$2\frac{3}{4}$	-	-	38,0			
	8	-	-	37,8			
5. Juli	8	-	-	38,8	0,8 ccm	COS-Lösung	
	11	-	-	38,4			
	1	-	-	38,8			
	$3\frac{3}{4}$	-	-	38,5	1,0 ccm	COS-Lösung	
	$7\frac{1}{4}$	-	-	38,6			
6. Juli	8	-	-	38,8	1,0 ccm	COS-Lösung	
	9	-	-	39,2			
	11	-	-	39,1	1,0 ccm	COS-Lösung	
	$1\frac{3}{4}$	-	-	39,2	-	-	-
	8	-	-	39,0			
7. Juli	9	-	-	38,7	1,0 ccm	COS-Lösung	
	4	-	-	38,3	-	-	-
	7	-	-	fehlt	-	-	-
8. Juli	$7\frac{3}{4}$	-	-	39,2	-	-	-
	$4\frac{3}{4}$	-	-	38,9	-	-	-
	8	-	-	39,3	-	-	-
9. Juli	$7\frac{1}{4}$	-	-	38,0	-	-	-
	$8\frac{3}{4}$	-	-	38,3	sitzt wie betäubt		
	11	-	-	39,1	unbeweglich		
	$1\frac{3}{4}$	-	-	39,2			
	$4\frac{3}{4}$	-	-	39,0	1,0 ccm	COS-Lösung	
	8	-	-	38,9	-	-	-
10. Juli	$7\frac{1}{2}$	-	-	39,0	-	-	-
	11	-	-	38,9	-	-	-
	$1\frac{1}{2}$	-	-	39,3	-	-	-
	5	-	-	39,5	-	-	-
	8	-	-	39,5	-	-	-
11. Juli	7	-	-	39,0	-	-	-
	11	-	-	38,9	-	-	-
	5	-	-	39,3	-	-	-
	7	-	-	39,7	-	-	-
	$8\frac{1}{2}$	-	-	38,8	-	-	-
12. Juli	$7\frac{3}{4}$	-	-	39,1	2,0 ccm		
	11	-	-	38,8	-	-	-
	$1\frac{3}{4}$	-	-	39,8	-	-	-
	$4\frac{3}{4}$	-	-	39,8			
	$5\frac{3}{4}$	-	-	40,2			



Es werden 5 g schwefelsaures Natron in Wasser gelöst in den Magen gebracht; ein Theil der Lösung wird sogleich erbrochen; grosse Athemnoth tritt ein und 6 $\frac{1}{4}$  Uhr stirbt das Thier. Section wird sogleich gemacht. Das Thier ist abgemagert und hat viel Haare verloren. An keiner Stelle unter der Haut eine Eiterung; an einigen Stellen ist das Oel noch nicht ganz resorbiert. Lungenödem des allerhöchsten Grades. Die Milz war nicht bedeutend vergrössert, enthielt aber sehr viel Pigment. In der Milzvene Pigmentzellen; Leber blut- und fettreich; Gallenblase fast leer, enthält nur ein wenig zähen, nicht gefärbten Schleimes. In der Lunge, der Niere, dem Herzen, dem Knochenmarke, dem Gehirne und dem Rückenmarke lässt sich schwarzes Pigment in grösserer Menge nachweisen. Bei anderen Kaninchen, welche noch längere Zeit mit Kohlenoxysulfid behandelt wurden, zeigte besonders das Herz bedeutende Veränderungen. Es enthielt Blutergüsse zwischen den Muskelbündeln, war atrophisch, zeigte feinkörnige Entartung und war sehr pigmentreich. Bei einem Kaninchen waren die Schilddrüsen stark geschwollen, enthielten grosse Blutergüsse, in welchen sich reichlich schwarzes Pigment gebildet hatte. Bei einem anderen Kaninchen, welches längere Zeit mit kleinen Dosen von Kohlenoxysulfid behandelt war, zeigte sich 2 Stunden nach dem durch 9,0 cem COS-Lösung schnell herbeigeführten Tode die Milz ganz bedeutend vergrössert. Der Naturselbstabdruck der Milz nach dem Verfahren von Klebs dargestellt, hatte eine Länge von 6,6 cm und eine Breite von 1,5 cm. Die Grössenverhältnisse der normalen Milz eines gleich grossen Kaninchens waren: Länge 4,7, Breite 0,8. Die Farbe der vergrösserten Milz war blauschwarz (*milza nera*), die Substanz derselben brüchig und sehr reich an schwarzem, feinkörnigen Pigment. In der Bauchhöhle und dem Herzbeutel wurde ein mässiger, seröser Erguss gefunden.

Ein Meerschweinchen athmete im Laufe von 4 Wochen täglich einige Stunden in einem Kasten, welcher eine geringe Menge ungereinigten Kohlenoxysulfidgases enthielt. Am Ende der 4. Woche wurde ein wenig mehr Gas entwickelt. Das Thier starb mit Schaum vor dem Munde und wurde sogleich nach dem Tode secirt. Die Milz war vergrössert und sehr reich an schwarzem Pigment; in der Milzvene, welche fast ganz leer war,

zeigten sich nur wenige Pigmentzellen. Die Leber war sehr blutreich und reich an Farbstoffen. Bei Einlegen von dünnen Leberschnitten in die Lösung von Ferrocyankalium und Salzsäure tritt in zwei Secunden eine sehr starke Blaufärbung ein. Die Farbstoffe lagern hauptsächlich um die Venae interlobulares und intralobulares.

In der Niere findet man Pigment in der Rinden- und Marksubstanz. In der Nebenniere ist nur die Marksubstanz reich an Eisenreaction gebendem Pigment. In den Lungen sieht man in dem interstitiellen Gewebe sehr viel schwarze Farbstoffkörnchen, theils einzeln, theils in grösseren Haufen, aber immer nur im interstitiellen Gewebe, nie in den Alveolen. Die Eisenreaction ist sehr deutlich. Im Herzen haben Blutergüsse zwischen die Muskelbündel stattgefunden, welche den Ausgangspunkt für die Bildung schwarzer Körnchen gaben. In dem vom lebenden Thiere entnommenen Blute liessen sich die schon oben beschriebenen Veränderungen erkennen. — Bei Tauben ist es mir gelungen schon im Verlauf einer Woche durch Einführung des COS-Oels in den Kropf (es wurden pro dosi 0,6 ccm der mit dem Dreifachen ihres Volums verdünnten gesättigten Lösung angewandt und 20 ccm dieser verdünnten Lösung im Ganzen verbraucht) reichliche Bildung von Farbstoffen in den Lungen, der Milz und den Nieren zu erzeugen. Im Herzen waren nur wenige Blutextravasate und wenig Pigment theils zwischen der Musculatur theils unter dem serösen Ueberzuge. Das Thier wurde durch Verblutung getödtet und sogleich untersucht. Einer zweiten Taube wurden vom 8. Dec. 1884 bis 28. März 1885 fast täglich 0,6 ccm der verdünnten COS-Lösung gegeben. Während dieser Zeit wurden sehr häufig Temperaturmessungen gemacht, welche, wie die Section ergab, Perforativperitonitis erzeugt hatten. Das Blut des lebenden Thieres wurde öfter untersucht, Auftreten von Pigment, Zerfall des Stromas der rothen Blutkörperchen und fast völliger Schwund der weissen beobachtet. Der Tod trat am 28. März ein, nachdem mehrere Tage Erbrechen und Diarrhoe bestanden hatte. Im Ganzen waren 54 ccm der verdünnten Lösung verbraucht. Die Section wurde sogleich gemacht. Die Taube hatte ein Fünftel ihres Körpergewichts verloren, obgleich sie bis zu ihrem Tode immer sehr viel gefressen hatte. Die Blutmenge hatte, wie immer, bedeutend abgenommen,

ebenso die Farbenintensität des Blutes. Pigment wurde nachgewiesen in: Herz, Lungen, Nieren, Milz, Knochenmark, Pankreas und Gehirn. Bei einer anderen Taube wurde ausserdem noch Verfettung der Leber und Herzmusculatur sowie eine noch grössere Gewichtsabnahme ( $\frac{1}{3}$  des Körpergewichts) beobachtet. Einer dritten Taube wurden vom 5. Jan. bis 30. März 17,7 ccm der verdünnten COS-Lösung in den Kropf gebracht. Das Thier blieb wohl und munter und wurde am 30. März erdrosselt. Die Section, welche sogleich gemacht wurde, zeigte, dass das Thier frei von Peritonitis geblieben war, und so gewannen die regelmässigen Temperaturmessungen eine grössere Bedeutung. Die Temperatur wurde täglich viermal, öfter auch fünf- und sechsmal gemessen. Während in der ersten Zeit die Temperatur sich täglich zwischen 40,9 und 41,6 bewegte, stieg sie im März bis 42,6 und zeigte tägliche Schwankungen von 1,3 bis 1,7° C. Es bestand also ein deutlich intermittirendes Fieber. Pigment fand sich reichlich in Lungen, Nieren, Knochenmark und Milz. Die Leber war atrophisch. Ganz ähnliche Befunde wurden noch bei drei anderen Tauben festgestellt, welche auf dieselbe Weise behandelt waren. Ein Huhn athmete an 16 Tagen in einem dunklen Kasten einige Stunden lang kleine Mengen von Kohlenoxysulfid ein. An dem letzten Tage wurde die doppelte Menge des Gases entwickelt. Nach Verlauf von 8 Stunden lag das Thier im Kasten, athmete sehr schwer, konnte nicht auf den Beinen stehen. In reine Luft gebracht erholte es sich etwas; das Athmen blieb aber immer sehr erschwert; die Parese der Beine blieb bestehen. Das Huhn frass nicht. Nach Verlauf von 24 Stunden wurde es durch Verbluten getödtet. Die Untersuchung des dem lebenden Thiere in den letzten 24 Stunden entnommenen Blutes ergab sehr viele kleine, glänzende Körnchen und Kerne der rothen Blutkörperchen; die Zahl der weissen Blutkörperchen erschien vermindert. Die Section ergab: pneumonische Infiltration der linken Lunge. Beide Lungen trotz des Verblutungstodes noch sehr blutreich, ziemlich reich an schwarzem Pigment (Eisenreaction), ganz in derselben Weise vertheilt wie bei den Tauben; das Herz schlaff mit Blutergüssen zwischen den Muskelbündeln, die Milz schlaff, blutleer mit Ausnahme einiger kleiner Ablagerungen von schwarzem Pigment in der Kapsel frei von Farb-

stoffen, welche Eisenreaction geben; Leber fettig degenerirt, reich an Pigment, welches starke Eisenreaction giebt. Nieren blutreich, enthalten ziemlich bedeutende Mengen von Pigment mit Eisenreaction.

Man kann in der Corticalis die blaugefärbten Harnkanälchen sehr schön von den nicht gefärbten unterscheiden. — Ein Kaninchen athmete drei Tage lang Kohlenoxysulfid ein. Die Temperaturen bewegten sich in den beiden ersten Tagen der Einathmung zwischen 39,1 und 40,9. Es bestand also intermittirendes Fieber. Am 3. Tage wurde das Thier durch grössere Mengen des Gases getödtet. Die Section ergab starke Blutfülle der Lungengefässe und einzelne Blutergüsse in den Lungen, von denen einige Eisenreaction gaben. Im Herzen zahlreiche kleine Blutergüsse, einzelne Pigmentkörnchen. Milz normal, kein Pigment, Nieren sehr blutreich. Das verschiedene Verhalten der Milz bei der Taube und beim Huhne im Vergleich zu der Milz der Meerschweinchen und Kaninchen verdient hervorgehoben zu werden. Während bei den genannten Säugethieren die Milz immer die bedeutendsten Pigmentmassen enthält und die stärkste Eisenreaction giebt, zeigt die Milz der genannten Vögel nur sehr unbedeutende Mengen von Pigment mit schwacher oder ganz fehlender Eisenreaction. Dass die Milz des Kaninchens, welches nur 3 Tage Kohlenoxysulfid eingeathmet hatte, nicht vergrössert und frei von Pigment war, spricht nicht gegen die allgemeine Regel; wahrscheinlich ist die Milz mehr Organ für die Ablagerung als wie für die Bildung des Pigments bei den Kaninchen. Auch bei Menschen, welche nur kurze Zeit an Malaria, selbst an Perniciosa gelitten haben, findet sich bei der Section die Milz nicht vergrössert. Hervorheben will ich auch noch, dass man in der Milz und der Niere der Kaninchen und Meerschweinchen schwarze Pigmentkörner findet, welche allen Reagentien widerstehen und keine Eisenreaction geben. Durch Arnold's Untersuchungen über die Staubinhalation und Staubmetastase wissen wir, dass Kohlenpartikelchen von der Lunge aus nicht weiter als bis in die Bronchialdrüsen verschleppt werden, wenn diese Drüsen keine directe Verbindung durch Nekrose mit einem benachbarten Blutgefässe haben. In meinen Fällen bestand keine Nekrose der Bronchialdrüsen. Es ist also nicht

möglich mit absoluter Sicherheit aus dem chemischen Verhalten eines schwarzen Pigmentkörnchens zu entscheiden, ob dasselbe ein eingeathmetes Kohlenpartikelchen oder veränderter Blutfarbstoff ist.

Ich habe mich bei der Darstellung der angeführten Experimente möglichst kurz gefasst, da es ja sehr leicht ist sich von der Richtigkeit meiner Beobachtungen zu überzeugen, und glaube bewiesen zu haben, dass durch Schwefelkohlenstoff und Kohlenoxysulfid sich bei den angewandten Thieren pathologische Veränderungen erzeugen lassen, welche den bei Malariaerkrankungen der Menschen beobachteten sehr ähnlich sind. Virchow war der erste, welcher in der Leiche eines Intermittenskranken die Melanämie nachwies, nach dem kurz vorher Heinrich Meckel diese Beobachtung an dem Blute einer Geisteskranken gemacht hatte. Seit dieser Zeit ist die Melanämie sehr häufig beobachtet und studirt. Kelsch (Virchow-Hirsch Jahresbericht 1875 Bd. II S. 17), welcher ausgedehnte Untersuchungen in Algier anstellte, fand in allen Fällen von Malariakrankheit, mag der Prozess schnell zum Tode führen oder langsam verlaufen, auch ohne dass irgend welche materielle Veränderungen in den Organen nachweisbar sind, Abweichungen im Blute, welche als directe Folge der Einwirkung des Malariagiftes auf dasselbe angesehen werden müssen; dieselben bestehen 1) in einer numerischen Verminderung der festen Bestandtheile des Blutes; 2) in einer Volumsvergrößerung der rothen Blutkörperchen; 3) in dem Auftreten eines schwarzen Pigmentes in dem Blute. Die Anzahl der weissen Blutkörperchen ist noch viel bedeutender verringert als die der rothen. Man findet rothe Blutkörperchen, welche gross und blass sind, weniger grosse, reichlicher gefärbt mit mehr oder weniger zackigen Rändern, endlich glatte, lebhafter gefärbte. Je stärker die Oligocythämie ist, um so mehr überwiegt die Zahl der ersten Kategorie. Heinemann (Ein eigenthümlicher Fall von Methämoglobinurie bei Intermittens (dies. Arch. Bd. 102 3. Heft) fand im Blute eines an Intermittens und Methämoglobinurie erkrankten jungen Mannes kein einziges normales Blutkörperchen. Die rothen Blutkörperchen waren farblos und schwammen als „Schatten“ in dem stark gefärbten Plasma; die Abnahme ihrer Zahl und Grösse war evident. Auch

die weissen Blutkörperchen waren fast bis zum Verschwinden an Zahl vermindert; dagegen fanden sich ausnehmend beträchtliche Anhäufungen der viel besprochenen Blutkörnchen, welche als Blutplättchen beschrieben worden sind. 48 Stunden nach der ersten Untersuchung und nach dem Verschwinden der Methämoglobinurie und des Fiebers erschien das Blut durchaus normal, das Plasma völlig farblos, nur erschien noch die Anzahl der rothen Blutkörperchen etwas vermindert. Fuhrmann (Beiträge zur Kenntniss der Malariakrankheiten. Deutsche militärärztl. Zeitschrift 1874 No. 12. Virchow-Hirsch Jahresbericht 1874 II) beobachtete Folgendes: Mit dem Beginn des Anfalles tritt eine deutliche Lockerung der farblosen Blutkörperchen ein und auf der Höhe desselben findet man im Blute eine nicht unbeträchtliche Menge kleiner farbloser Kerne und Körnchen, in welchen Verf. mit Bestimmtheit den Inhalt der zerfallenen Leucocyten erkennen zu dürfen glaubt. Mit dem Nachlasse des Anfalls und dem Beginne der Reconvalescenz tritt eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen ein, die in einem Falle so bedeutend wurde, dass die Zahl derselben die der rothen Blutkörperchen überstieg. Die Kerne und Körnchen schwinden während der Apyrexie schnell, so dass das Blut alsbald sein normales Verhalten angenommen hat. Arnstein (Bemerkungen über Melanämie und Melanose, dies. Archiv Bd. 61) fand bei seinen Sectionen in Kasan, wo perniciöse Fieber endemisch herrschen, nur dann Pigment im Blute, wenn der Tod kurze Zeit nach einem Fieberanfall eingetreten war. Dagegen enthalten die Capillaren der Milz, Leber und des Knochenmarkes noch Pigment in Fällen, wo der Tod Wochen oder Monate lang nach dem letzten Anfälle erfolgt ist. Ablagerungen von Pigment waren wesentlich nur in der Milz, Leber und im Knochenmarke. Herz (v. Ziemssen, Handbuch der acuten Infectiouskrankheiten 1. Aufl. 2. Th. S. 595) giebt an, dass er bei einem Manne, welcher jahrelang an Intermittens gelitten und immer in Malaria-gegenden gelebt hatte, eine hochgradige fettige Degeneration des Herzfleisches mit zahlreichen in dasselbe eingestreuten meist stecknadelknopfgrossen Hämorrhagien ohne Pigmentanhäufung in den Blutgefässen fand. Zesas (Ueber Thyreoiditis und Strumitis, Centralblatt für Chirurgie 1885) theilt mit, dass in Rom

als Theilerscheinung der Malariakrankheit Thyreoiditis und Strümitis ziemlich häufig seien und Chinin heilend wirke. Diese wenigen Angaben aus der ziemlich reichen Literatur der pathologischen Anatomie der Malariakrankheiten werden genügen, um die grosse Uebereinstimmung zwischen dem Befunde bei den angewandten Thieren und dem beim Menschen zu zeigen. Nicht gelungen ist es mir bis jetzt Pigmentembolien zu erzeugen. Klebs (Studien über die Ursachen des Wechselfiebers und über die Natur der Malaria von E. Klebs und C. Tommasi-Crudeli, Archiv für experimentelle Pathologie 11. B. S. 339) sagt: „Da eine ähnliche intravitale Veränderung (Entstehung des schwarzen Pigments) bei keiner anderen Krankheit beobachtet ist (vielleicht mit Ausnahme der Melanosarkome), so muss das Vorkommen dieser Form des schwarzen Pigments als eines der besten Kennzeichen der Malariaaffectionen sowohl bei ihrem natürlichen Auftreten, wie auch in künstlich erzeugten Fällen betrachtet werden.“ Da nun die oben angeführten Experimente eine bedeutend grössere Bildung von Pigment ergeben haben, so müsste nach Klebs daraus folgen, dass Schwefelkohlenstoff und Kohlenoxysulfid mit viel grösserem Rechte als die Ursachen der Malariakrankheiten betrachtet werden können als die Malaria-bacillen. Es kann nun wohl nach unseren Erfahrungen über Schwefelkohlenstoffvergiftungen beim Menschen mit ziemlicher Sicherheit behauptet werden, dass Schwefelkohlenstoff das Malaria-gift nicht ist, obgleich sich nicht leugnen lässt, dass gewisse Aehnlichkeiten zwischen Malariakrankheit und chronischer Schwefelkohlenstoffvergiftung des Menschen bestehen. Bei beiden Krankheiten zeigen sich im Anfange wenig oder gar keine auffallenden Ernährungsstörungen, während im weiteren Verlaufe, wenn die Einwirkung des schädlichen Stoffes nicht aufhört, die schwersten oft unheilbaren Ernährungsstörungen auftreten. Delpech hat bei Schwefelkohlenstoffvergiftungen auch Fiebererscheinungen beobachtet. Leider habe ich keinen Bericht über die Obduction eines an Schwefelkohlenstoffvergiftung Gestorbenen finden können. Eine Bildung des Schwefelkohlenstoffs im Erdboden, besonders im Sumpfboden ist sehr unwahrscheinlich. — Anders verhält es sich mit dem Kohlenoxysulfid, welches zuerst von Thann dargestellt wurde. Dasselbe ist in vielen kohlen säurereichen

Schwefelwässern nachgewiesen. Es zersetzt sich sehr leicht im Wasser, im Sonnenlichte, in wässrigen alkalischen Lösungen, in Kalkhydrat, besonders leicht in wässriger Ammoniaklösung. Ammoniakgas vereinigt sich mit Kohlenoxysulfid sofort zu Krystallen von sulfoxy-carbaminsäurem Ammoniak. Bei der Zersetzung im Wasser und in der Luft wird Schwefelwasserstoff und Kohlensäure gebildet; bei der Einwirkung alkalischer Lösungen bildet sich das Sulfid und Carbonat der angewandten Basen. Das specifische Gewicht des Gases ist 2,1046. Der Geruch ist eigenthümlich, es reagirt minder sauer als Kohlensäure. Aus diesen Eigenschaften erklärt es sich sehr leicht, dass man das Kohlenoxysulfidgas bisher in der Luft der Malariagegenden noch nicht nachgewiesen hat, zumal ernstliche Versuche dasselbe aufzufinden noch nicht gemacht sind. Ich selbst habe durch den Geruchssinn in allen von mir besuchten Malariagegenden Kohlenoxysulfid auffinden können und habe im Sommer 1885 in den nächtlichen Ausdünstungen eines eintrocknenden Sumpfes beim Herrenkrug nahe Magdeburg dieses Gas chemisch nachgewiesen. Am Tage wird das Gas durch das Sonnenlicht zersetzt. Die Thatsache, dass Malariagegenden nur in der Nacht gefährlich sind (Schwalbe, Beiträge zur Kenntniss der Malariakrankheiten. Zürich, Meyer und Zeller 1869 S. 73) wird so sehr leicht verständlich. Dagegen ist es sehr merkwürdig, dass die meisten Entdecker von Wechselfieberorganismen diese Organismen am Tage in der Luft gefunden haben und nicht einmal einen Versuch machten, die Thatsache, dass eine Malariagegend während des Tages nicht inficirt, zu erklären. Es müsste doch wenigstens nachgewiesen werden, dass die specifischen Keime des Nachts viel zahlreicher in der Luft vorhanden sind als am Tage. Vogl (v. Jileck, Ueber das Verhalten des Malariafiebers in Pola, Wien 1881 S. 61) konnte allerdings feststellen, dass früh Morgens und spät Abends mehr Organismen in der Luft waren als am Tage, hat aber leider keine Untersuchungen während der Nacht gemacht oder wenigstens darüber keine Angaben gegeben. Am constantesten fand Vogl eine Naviculaart in der Luft. Im Blute der Fieberkranken fand derselbe Forscher nie Bakterien. Klebs (l. c. S. 325) giebt an, dass die Bewohner der pontinischen Sümpfe sich vor der Infection durch Errichtung von circa 3 m



hohen Gerüsten, auf denen sie die Nacht zubringen, schützen, und meint, dass es nicht einzusehen wäre, weshalb gasförmige Bestandtheile sich nur so wenig über den Boden erheben sollten. Man kann sehr leicht zeigen, dass in windstillen Nächten sich die Mikroorganismen aus der Luft, in welcher sie ja bis zu bedeutender Höhe steigen, herabsinken und sich mit dem Thau auf mit Glycerin bestrichenen Glastäfelchen niederschlagen. Den Leuten in den pontinischen Sümpfen fallen also die Mikroorganismen gradezu in Mund und Nase. Wohl aber sind sie gegen Gase, welche specifisch schwerer sind als die atmosphärische Luft, gut geschützt. Schon die Kohlensäure (sp. Gew. 1,524) liebt den Boden und wirkt wenige Meter von ihrem Ursprunge entfernt, nicht mehr schädlich. Ich erinnere an die Hundsgrotte bei Neapel. Nun ist Kohlenoxysulfidgas noch bedeutend schwerer, liebt den Boden also noch mehr und kann daher wenige Meter vom Boden entfernt nicht mehr giftig wirken. Bei der grossen Giftigkeit des Gases genügen geringe Mengen desselben in den untersten Luftschichten, um die Malariavergiftung hervorzurufen, Ammoniak zerstört das Kohlenoxysulfid. Seit in Deutschland regelmässige Düngung der Felder eingeführt ist, hat die Malaria bedeutend abgenommen. Lanzi und Terrigi fanden bei den Ausgrabungsarbeiten im Colosseum, dass gebrannter Kalk im Malariaboden die Fähigkeit der Production des Giftes vernichtet (Klebs l. c. S. 315). Es ist eine Thatsache, dass Malariaboden, wenn er mit Wasser bedeckt ist, keine Malaria erzeugt. Wasser zersetzt das Kohlenoxysulfidgas zu Kohlensäure und Schwefelwasserstoff. Daher findet man in sehr vielen Malariagegenden reichliche Schwefelwasserstoffentwicklung. Sumpfwasser und Regenwasser, welche Bakterien und Mikrokokken enthalten, erzeugen nach unseren bisherigen Erfahrungen allein keine Malariakerkrankung (vid. Schwalbe l. c. 36).

Die Entwicklung des Schwefelwasserstoffs ist bei den Zersetzungen vegetabilischer Substanzen eine so häufige Erscheinung, dass Eulenberg (Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen S. 316 und 317) geneigt ist, das Schwefelwasserstoffgas als Malariagift anzunehmen. Mir ist es gleichfalls sehr wahrscheinlich, dass Schwefelwasserstoff bei der Entstehung der bilösen, remittirenden und perniciosen Formen der Malariafieber

mitwirkt; dass dies Gas aber das eigentliche Malariagift ist, kann ich nicht zugeben, da durch viele Erfahrungen feststeht, dass da, wo sich Schwefelwasserstoffgas nicht durch Fäulniss und Verwesung von vegetabilischen Stoffen bildet, z. B. in den Gasfabriken, durchaus keine Malariaerkrankungen vorkommen. Die Experimente von Radziejewski (l. c.) haben ergeben, dass die Thiere, welche mit Kohlenoxysulfid vergiftet sind, Schwefelwasserstoff nicht ausathmen; während die mit Schwefelwasserstoff vergifteten Thiere und Menschen Schwefelwasserstoff der ausgeathmeten Luft mittheilen. Schwefelwasserstoff ist nicht wesentlich specifisch schwerer, als atmosphärische Luft und wird nicht durch Sonnenlicht und Wasser zersetzt. Schwefelwasserstoff wirkt auch am Tage, und doch wissen wir, dass während des Tages keine Vergiftungen mit dem Malariagifte stattfinden. Aus diesen Gründen muss ich mich gegen die Annahme, dass Schwefelwasserstoff der Erreger der Malariakrankheiten sein könnte, aussprechen.

Man hat, um die Gastheorie zu verwerfen und die Pilztheorie als die einzig mögliche aufzustellen, behauptet, dass nur die Infection mit Pilzen die langdauernden und schweren Erkrankungen, welche nach einer einmaligen Aufnahme des Malariagiftes z. B. Verweilen während einer einzigen Nacht in einer gefährlichen Malariagegend (pontinische Sümpfe, Maremnen, einzelne Theile von Sicilien u. s. w.) erklären könnte. Dem ist aber nicht so. Wir wissen, dass eine einmalige Vergiftung mit Schlangengift Veränderungen im menschlichen Körper hervorbringen können, welche jahrelang bestehen bleiben, zeitweise gar keine Symptome geben, dann wieder sehr heftige Krankheitserscheinungen zeigen. Wir wissen aber auch von einem Gase, dem Kohlenoxydgase, dass dasselbe nach einer einmaligen Vergiftung Veränderungen im menschlichen Körper zurücklässt, welche Monate und Jahre bestehen. Poelchen (Gehirnerweichung nach Vergiftung mit Kohlendunst. Berl. klin. Wochenschrift 1882. Virchow-Hirsch Jahresb. 1882. I. S. 404) beobachtete bei einer Frau 26 Tage nach der Vergiftung mit Kohlendunst, nachdem sie 18 Tage ihren häuslichen Beschäftigungen nachgegangen war, mit zunehmender Schwerfälligkeit in allen Bewegungen, vollständige Sprachlosigkeit und Apathie, sowie Rigidität

der Extremitäten besonders rechts, welche anfangs zunahm, dann aber plötzlich mit Auftreten der Somnolenz verschwand. 6 Wochen nach der Intoxication Tod. Section: zwei symmetrische Heerde gelber Erweichung in den Streifenhügeln, als deren Ursache Thrombose der zugehörigen Gefässe nicht erkannt werden konnte. Die Abhängigkeit der Erweichung von der Kohlenoxydvergiftung ist um so weniger abzuweisen, als unmittelbar nach der Vergiftung eine leichte Sprachstörung eintrat und als auch in 7 von Poelchen aufgeführten Fällen aus der Literatur Erweichungsheerde im Hirn und zweimal sogar symmetrisch in beiden Corpora striata sich fanden, auch in 5 Fällen zwischen Vergiftung und Tod ein bis zu einem Monat dauerndes Intervall bestand.

Rendu (Virchow-Hirsch 1882. I. S. 404) beobachtete nach Kohlenoxydvergiftung eine peripherische, halbseitige Lähmung des Gesichts, des Vorderarmes und des Fusses. Vier Wochen nach Eintritt der Lähmung war die faradische Contractilität der betroffenen Muskeln vollständig erloschen. Kahler (Virchow-Hirsch 1881. I. S. 420) fand wie früher Runeberg mehrmals Glycosurie nach Leuchtgasvergiftung. Ich erinnere an das nicht seltene Auftreten von Glycosurie bei und nach Intermittens. Saltzman (Virchow-Hirsch 1879. I. 413) beobachtete in einem Falle von hochgradiger Kohlenoxydvergiftung Parese der unteren Extremitäten, welche 25 Tage nach der Vergiftung noch nicht gehoben war. Aber auch Fieber wurde durch Kohlenoxydvergiftung erzeugt. Hake (Virchow-Hirsch 1876. I. 409) beobachtete einen Fall, welcher durch Steigerung der Temperatur und reichliche Glycosurie bemerkenswerth ist. Runeberg (Virchow-Hirsch 1880. I. 450) behandelte eine Person mit Leuchtgasvergiftung, welche noch 7 Tage nach der Vergiftung lebte. Das Bewusstsein kehrte während der ganzen Zeit nicht wieder, obgleich Puls und Respiration gut waren. Zuckerharn wurde nur die ersten Tage gefunden. Die 4 letzten Tage unregelmässiges Fieber, das auf  $41^{\circ}$  stieg. Bei der Section keine localen Veränderungen, aber das Blut enthielt noch Kohlenoxydhämoglobin. Ich könnte die Zahl der Fälle noch vermehren, glaube aber dass die angeführten genügen, um zu beweisen, dass eine einmalige Intoxication mit einem Gase langdauernde und

gefährliche Störungen im menschlichen Organismus hervorbringen kann. Es ist gegen die Gastheorie ferner der Einwurf gemacht worden, dass sich die intermittirenden Fieberanfälle nur durch die Einwirkung von Pilzen erklären liessen. Meine Experimente haben gezeigt, dass durch Kohlenoxysulfid intermittirende Fieberanfälle entstehen. Ferner giebt es aber auch Krankheiten, bei denen intermittirende Fieberanfälle entstehen, ohne dass Pilze dabei eine Rolle spielen. Ich erinnere an die ächte Gicht. Hier tritt der typische Gichtanfall ganz plötzlich in der Nacht meistens gegen Morgen mit Frost, Hitze und Schweiss ein; im Laufe des Tages ist der Patient fieberfrei oder wenigstens fast fieberfrei, in der nächsten Nacht wiederholt sich der Anfall in der gleichen Weise und so treten 5—10 Anfälle im Laufe von 5—10 Nächten ein. Wir haben also hier ein regelmässig intermittirendes Fieber, bedingt durch die Ablagerung der harnsauren Salze. Die Anfälle werden, ganz ähnlich wie bei der Malaria-krankheit durch Erkältungen, sehr starke Diätfehler u. s. w. hervorgerufen. Chinin ist von mir und anderen Aerzten mit Erfolg gegen das Fieber angewandt. Man kann sich nun sehr gut vorstellen, dass bei der Malariakrankheit die Einwirkung des Kohlenoxysulfidgases, welche ja meistens während längerer Zeit stattfindet, solche Veränderungen im Blute bewirkt, dass die Producte derselben sei es bei ihrer Ablagerung im Körper durch kleine Blutergüsse oder durch Diffusion oder Diapedesis, sei es bei ihrer Ausscheidung ähnlich wie die harnsauren Salze mehr oder weniger typische Fieberanfälle auslösen. Bei der Transfusion mit Lammblood hat Hasse öfter beobachtet, dass dem ersten starken Schüttelfrost in den nächsten Tagen noch einige schwächere gefolgt sind. Hier bestand also nur eine einmalige Einführung des schädlichen Stoffes und doch entstanden mehrere Fieberanfälle, welche durch fieberfreie Perioden von einander getrennt waren. Urticaria war in allen Fällen nach Lammbloodtransfusion zu beobachten, in einem Falle erst 14 Tage nach der Transfusion. Auch bei periodischer Hämoglobinurie ist Urticaria ziemlich häufig gesehen, ebenso wie bei vielen Malaria-kranken diese Hautaffection zum Ausbruch kommt. Bei allen diesen verschiedenen Formen der Urticaria sind erhebliche Veränderungen der Blutbeschaffenheit nachweisbar. Die periodische

Hämoglobinurie hat manche wichtige Beziehungen zu der Malariaerkrankung. In einigen Fällen wurde Malaria als Ursache der Krankheit erkannt und durch Anwendung von Chinin Heilung erzielt. (Stolnikow, Virchow-Hirsch 1880. II. 212; Heine-  
mann l. c.) In anderen Fällen konnte eine acute Vergiftung durch sehr geringe Mengen von Arsenwasserstoff nachgewiesen werden. (Eitner, Virchow-Hirsch 1880. II. 213.) Neben der Hämoglobinurie bestand noch Icterus und Fieber. Bei Thieren ist durch Arsenwasserstoffeinathmungen dieselbe Krankheit erzeugt. Azobenzol, Glycerin, Pyrogallussäure, Naphthol und noch einige andere Stoffe sind benutzt um bei Thieren experimentell die Krankheit zu erzeugen. Bei Pferden tritt dieselbe häufig auf, meistens wohl durch Einwirkung von Kälte oder grosse Ermüdung. Bollinger und andere Forscher nehmen die Entstehung von einem toxischen Agens an, welches die Lösung der Blutkörperchen bewirkt. Auch beim Menschen löst häufig die Einwirkung der Kälte oder Muskelanstrengung einen Anfall von Hämoglobinurie mit Fieber aus und so kann man bei geeigneten Individuen nach Belieben Fieberanfälle (*Febris quotidiana*, *tertiana* u. s. w.) erzeugen, je nachdem man dieselben der Einwirkung aussetzt, welche bei ihnen die Hämoglobinurie erzeugt. Ganz ähnlich wie bei Hämoglobinurie die Einwirkung der Kälte den Anfall bewirkt, finden wir bei der Malariakrankheit, dass Kälteeinwirkung den Fieberanfall anregt, auslöst. Diese Einwirkung ist in manchen Gegenden z. B. Nordamerika so deutlich, dass eine Reihe von Aerzten zu der Annahme kamen, ein Malariagift existire überhaupt nicht. Weir, Munro, Oldham, Smith, Mornison, Inmann vertheidigen diese falsche Theorie. Man muss bei der Betrachtung der Malariakrankheit wohl im Auge behalten, dass es Malariaerkrankungen ohne Fieberanfall giebt. So bespricht Desguin (Virchow-Hirsch 1870. II. 218) Fälle von Malariacachexie, bei denen niemals Fieberanfälle bestanden hatten. Fayrer (Virchow-Hirsch 1874. II. 23) macht bei Besprechung der in den Tropen vorkommenden Milzgeschwulst bei Malariacachexie darauf aufmerksam, dass dieselbe sehr häufig und zwar in einer viel schwereren und der Behandlung weniger zugänglichen Form, unabhängig von vorausgegangenem Fieber entsteht, so dass die

unter dem Einflusse der Malaria stehenden Individuen allmählich blass, anämisch werden und schliesslich Oedem, Albuminurie und andere Symptome eines schweren Allgemeinleidens neben Milzgeschwulst auftreten, ohne dass der Kranke jemals einen Fieberanfall gehabt oder an Malaria-Neuralgie gelitten hatte.

Wie nun also bei Hämoglobinurie, wenn keine Kälteeinwirkung oder stärkere Muskelbewegung einwirkt, scheinbar Gesundheit besteht, so ist es bei der Malariakrankheit. Viele Menschen leben in Malariagegenden Monate lang scheinbar ganz gesund und sind doch schon krank. Eine unbedeutende Einwirkung auf den Organismus genügt um einen Fieberanfall auszulösen, der häufig genug als Beginn der Krankheit aufgefasst wird. Ich habe schon vor Jahren gezeigt (Schwalbe l. c. S. 67 u. s. w.) wie die verschiedensten Einwirkungen auf eine durch das Malariagift erkrankte Person Malariafieberanfälle auslösen können. Seekrankheit, Missbrauch von Spirituosen, Reize, welche die Haut treffen, Wunden und Verletzungen, vor allen Dingen aber Katarrhe der Respirations- und Digestionsorgane. Frison (*Des manifestations variées de l'impaludisme au point de vue pathogénique. Rev. de mém. de med.* 1870. Sept. Virchow-Hirsch. 1870. II. 207) sagt, dass die ausserordentliche Verschiedenheit in der Gestaltung der Malariakrankheiten einerseits von gewissen durch die Jahreszeiten bedingten atmosphärischen Einflüssen, andererseits von der individuellen Constitution der Ergriffenen, in Temperament, Alters- und Geschlechtsverhältnissen, von bereits bestehenden krankhaften Diathesen oder vorausgegangenen Krankheiten abhängt. — Diese kurzen Betrachtungen zeigen, dass sich sehr wohl alle Erscheinungen der Malariakrankheit erklären lassen ohne die Mitwirkung von Pilzen zu Hülfe nehmen zu müssen. Bisher waren alle Bemühungen, die Contagiosität des Malariafiebers zu beweisen, erfolglos gewesen.

Hirsch, ein Anhänger der Pilztheorie, sagt in seinem Handbuche der historisch-geographischen Pathologie (I. Abth. S. 210): „Dass sich in dem Malariaprozesse ein Contagium entwickelt, d. h. dass in dem an Malaria erkrankten Individuum das Krankheitsgift sich reproducirt und von demselben ausgeschieden und auf andere Individuen übertragen, die Weiterverbreitung der Krankheit vermittelt, muss nach dem übereinstimmenden Urtheil

fast aller Beobachter, und namentlich nach den in den grossen Epidemien gemachten Erfahrungen auf's Entschiedenste in Abrede gestellt werden.“

Um die Frage der Contagiosität definitiv zu entscheiden, hat Gerhardt (Ueber Intermittensimpfungen. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. VII. S. 372) an zwei gesunden Personen subcutane Injectionen mit Blut von Intermittenskranken gemacht. Der Erfolg war, dass nach Verlauf von ein bis zwei Wochen intermittirende Fieberanfälle mit bedeutender Milzanschwellung auftraten. Nach meiner Ansicht ist dies Experiment nicht absolut beweisend. Der Nachweis, dass die beiden gesunden Personen, welchen Blut subcutan injicirt wurde, wirklich auf keine andere Weise mit dem Malariagifte in Berührung kamen, ist nicht geführt. Dass dieselben einige Monate lang keinen Wechselfieberanfall gehabt haben, beweist noch nicht, dass sie überhaupt auch nicht von dem Malariagifte inficirt waren. Es sind Fälle bekannt, wo die Zwischenzeit zwischen Infection mit dem Malariagifte und dem Ausbruche des Wechselfieberanfalles eine viel grössere war als einige Monate. Braune (Virchow-Hirsch 1870. II. 215) berichtet über einige Fälle von Intermittens mit mehrmonatlicher Latenzperiode; dieselben betreffen Individuen verschiedenen Alters, meist den höheren Ständen angehörige Damen, welche im Herbst 1868 im Seebade Borkum gelebt hatten, und im Frühjahr und Sommer 1869 trotz günstiger Lebensverhältnisse und bei Mangel jeder etwa anderweitigen Infection an hartnäckiger Intermittens erkrankten, während in den von ihnen bewohnten, meist hochgelegenen, gesunden Localitäten kein weiterer Fall von Malariafieber vorkam. Von 12 Borkumer Badegästen waren 11 in dieser Weise an Malariafieber erkrankt, nur zwei derselben hatten an der Krankheit bereits auf der Insel gelitten und mehrere Rückfälle gehabt, alle hatten das schlechte, missfarbige Trinkwasser in dem Badeorte als specielle Ursache der Krankheit bezeichnet. Abgesehen von jenen 2 bereits in Borkum selbst erkrankten, betrug die Dauer der Latenz über 6 Monate, in einem Falle scheint sie sogar über ein Jahr betragen zu haben. Vf. erinnert an ähnliche von Pfeiffer in Weimar gemachte Beobachtungen, wo unter Truppen, die in den Jahren 1848 in Schleswig und unter anderen, die 1866 in Ra-

statt garnisonirt hatten, Malariafieber nach ihrer Rückkehr nach Weimar im Frühling der folgenden Jahre (1849, 1867) austraten. Fiedler in Dresden beobachtete bei Personen, welche in Northerney gewesen waren, eine Latenz von 1—6—10 Monaten. Blarkall (Virchow-Hirsch 1869. II. 194) stellte auf einem Kriegsschiffe sicher eine Incubation von 12, 14 und 48 Tagen fest.

Fuhrmann (Virchow-Hirsch 1874. II. 24) beobachtete auf der Panzerfregatte Friedrich Carl als kürzeste Incubationszeit 7 Tage, als längste 3 Monate. Recidive traten ohne neue Infection noch nach 4 und 9 Monaten auf. Diese Beispiele zeigen, dass gar nicht selten eine sehr lange Zeit zwischen Infection und Fieberanfall verstreicht. Will man also Experimente mit Injectionen von Malariablut am Menschen machen, so muss man Monate lang darauf achten, dass die zum Experimente bestimmte Person niemals einen Malariaort, welcher oft ganz beschränkt sein kann, besucht. Das ist sehr schwer. Doch zugegeben, dass die beiden von Gerhardt inficirten Personen sich niemals vorher dem Malariagifte ausgesetzt hatten, so ist doch noch nicht der Beweis erbracht, dass das Gift durch Pilze übertragen wird. Es können ganz gut in dem Blute Zersetzungsproducte oder Zersetzungserreger sein, welche ähnlich wie bei der Thierbluttransfusion Fieber erzeugen. Fayrer (*The Thanatophidia of India*. Virchow-Hirsch 1872. II. 201) giebt an, dass das Blut eines durch Schlangenbiss vergifteten Thieres, anderen Thieren injicirt, auf diese vergiftend wirkt. Das Schlangengift wirkt nicht durch Mikroorganismen vergiftend und doch kann das Blut eines mit Schlangengift vergifteten Thieres auf ein anderes vergiftend wirken. Mariotti und Ciarrocchi (Virchow-Hirsch 1884. II. 20) haben durch subcutane Injectionen von Malariablut in Rom keine Fieberanfälle erzeugt, wohl aber durch intravenöse Injectionen. Jeder, welcher das Werk von Collin (*Traité des fièvres intermittentes*) gelesen hat, wird sich überzeugt haben, dass Rom kein Ort ist, um Experimente dieser Art zu machen. Rom ist so von Malaria heimgesucht, dass es sehr schwer, ja unmöglich sein wird von einem Erwachsenen, welcher auch nur kurze Zeit in Rom gelebt hat, zu behaupten, derselbe habe niemals Malariagift eingeathmet. Bacelli, Prof. in Rom (Virchow-Hirsch 1872 II. 208) giebt an, dass in



allen Monaten in Rom perniciöse Malariafieber vorkommen. Will man beweisen, dass Pilze Malariafieber erzeugen, so muss man mit Reinculturen derselben bei Thieren Melanose erzeugen. Die Melanose lässt sich bei Thieren, wie die oben angeführten Experimente erwiesen haben, leicht hervorbringen. v. Sehlen (Fortschritte d. Med. Bd. 2 No. 18 und dieses Archiv, Bd. 104, 1886) hat nach Koch'scher Methode Kokken aus dem Blute von Malariakranken rein gezüchtet. Hervorzuheben ist, dass derselbe nur während des Fieberanfalles die Kokken fand. In der fieberfreien Zeit liessen sich Pilze nicht nachweisen. Infectionsversuche an Thieren haben bis jetzt keine Resultate ergeben.

Zum Schluss will ich das Ergebniss meiner Untersuchungen noch einmal kurz zusammenstellen. An vielen Malariaarten habe ich durch den Geruchssinn das Kohlenoxysulfid nachgewiesen, an einem Orte auch durch die chemische Reaction. Das Kohlenoxysulfid erzeugt bei Aufnahme durch die Lungen (Einathmung), durch den Verdauungskanal und durch die subcutanen Lymphgefässe bei Thieren intermittirende Fieber und alle die wichtigsten pathologischen Veränderungen, welche man bei an Malariafiebern gestorbenen Menschen beobachtet hat. Nach dem Ergebnisse der Thierexperimente ist man zu der Annahme berechtigt, dass das Kohlenoxysulfidgas das Malaria-gift ist.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel XVI.

- Fig. 1 a. Milzabdruck eines mit Kohlenoxysulfidgas behandelten Kaninchens (Methode von Klebs; Befeuchtung des Organs mit Blut).  
 Fig. 1 b. Milzabdruck eines gesunden Kaninchens von derselben Grösse wie das Kaninchen a.  
 Fig. 2 a. Schnitt durch die Milz des Meerschweinchens, welches 4 Wochen lang Kohlenoxysulfid eingeathmet hatte; (Hartnack IV) sehr reich an Pigment.  
 Fig. 2 b. Derselbe Schnitt, die Eisenreaction zeigend.  
 Fig. 3. Schnitt durch die Bronchialdrüse des Meerschweinchens; (Hartnack IV) sehr reich an schwarzem Pigment.  
 Fig. 4. Schnitt durch die Lunge des Meerschweinchens; (Hartnack IV) schwarzes Pigment im interstitiellen Gewebe.

