

entzündliche Vorgänge zur Weiterentwickelung gereizte, aber präformirte Zellen sehen zu müssen.

Zum Schlusse genüge ich einer angenehmen Pflicht, wenn ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Hugo Ribbert in Zürich hier meinen Dank ausspreche für die gütige Ueberlassung des Materials zu dieser Arbeit und die reichliche Hülfe in Rath und That, die er mir bei ihrer Abfassung hat angedeihen lassen.

VI.

Ueber tropische Malaria.

(Aus dem Pathologischen Institut von Dr. C. Eijkman in Batavia.)

Von A. van der Scheer,

Militär-Arzt der Niederl.-Ost-Indischen Armee zu Weltevreden, Java.

(Hierzu Taf. III.)

Wenn man die umfangreiche fachmännische Literatur der letzten Jahre über Malaria nachschlägt, so fällt es auf, wie spärlich die Mittheilungen aus den Tropen über diese Krankheit sind, wo sie doch so ungemein häufig vorkommt. Dies ist der Grund, warum ich die von mir auf diesem Gebiet in den letzten Jahren angestellten Untersuchungen durch eine Bearbeitung in deutscher Sprache einem grösseren Leserkreise zugänglich zu machen wünsche. Einige Photogramme, die im hiesigen pathologischen Laboratorium durch die freundliche Hülfe des Herrn Unterdirectors van Eeke nach von mir angefertigten Blutpräparaten gemacht worden sind, füge ich hinzu. Sie mögen zum Vergleich mit den in Europa vorkommenden Malariaparasiten dienen.

Bereits im Jahre 1891 hatte ich dargethan¹⁾), dass bei den in den Tropen vorkommenden Malariaformen ebenso, wie in Europa, Plasmodien im Blute angetroffen werden. Meine späteren

¹⁾ Geneeskundig Tijdschr. v. Nederl. Indie. 1891. Bd. 31. Hft. 1—2.



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.
von Eecke, phys.

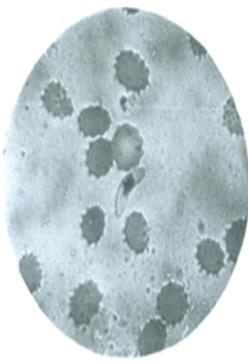


Fig. 5.
Königreich, Hirsch, Schröder, v. G.

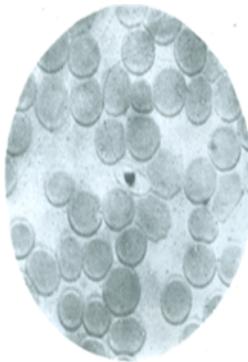


Fig. 6.
Königreich, Hirsch, Schröder, v. G.

Untersuchungen und die anderer Forscher (Dock, Plehn, Grätz, Kohlstock) stimmen mit diesem ersten Befund völlig überein. Sowohl die grossen Plasmodien, welche die quartanen und tertianen Fieber erzeugen (Golgi), als die kleinen, welche die Ursache der quotidianen, remittirenden, subcontinuen, continuen und perniciösen Malariafälle sind, wurden in zahlreichen Fällen gefunden. Der Nachweis geschah sowohl im frischen Zustande, als nach Einwirkung von Farbstoffen. Vorzüglich nach der letzten Methode geschieht derselbe so leicht, dass Blutuntersuchungen täglich ohne grossen Zeitverlust vorgenommen werden konnten, um in zweifelhaften Fällen festzustellen, ob bestehendes Fieber von Malariainfestation abhängig sei oder nicht.

Die grosse diagnostische Bedeutung, die der Blutuntersuchung speciell in den Tropen zukommt, veranlasst mich, hier einzelne der von mir auf diesem Gebiete gemachten Erfahrungen mitzutheilen.

Die Untersuchungsmethode, die stets zu diagnostischen Zwecken angewendet wurde und innerhalb weniger Minuten zum Ziele führte, war folgende: Ein Tropfen Blut aus der Fingerbeere wird in bekannter Weise auf zwei Deckgläschen ausbreitet, getrocknet und flambirt. Die Blutschicht soll ziemlich dick sein, damit bei der mikroskopischen Beobachtung eine grosse Menge von Blutscheiben zu gleicher Zeit in jedem Gesichtsfelde sichtbar werden. Dann wird das Deckgläschen mittelst zweier kleiner Paraffinstückchen an den Objectträger fixirt, so dass nur ein capillärer Spaltraum zwischen denselben übrig bleibt. Dieser wird mit einer sehr verdünnten wässerigen Methylenblau-lösung (1:3000) angefüllt, worauf die Plasmodien sofort eine dunkelblaue Farbe annehmen und innerhalb der, sogleich ihre Farbe verlierenden und nur durch schwach tingirte Umrisse angedeuteten rothen Blutkörperchen leicht entdeckt werden können. In den meisten Fällen genügt zur Feststellung der Diagnose mittelst dieses Verfahrens die Untersuchung nur eines Blutpräparates. In den Fällen, wo sie spärlich vorkommen, ist bisweilen die Untersuchung mehrerer Deckgläschen nothwendig. Die Anzahl vier brauchte jedoch niemals überschritten zu werden. Werden auch dann keine Plasmodien nachgewiesen, so kann man ruhig folgern, entweder, dass gar keine Malaria vorliegt

oder dass wenigstens kein neuer, durch Malaria bedingter Fieberanfall bevorsteht. Letzteres kann z. B. der Fall sein, wenn der Kranke kurz zuvor Chinin bekommen hat. Der Sporulation und damit dem neuen Anfall wird nehmlich, wie Golgi gezeigt hat, durch eine mässige Gabe dieses Mittels nicht vorgebeugt. Die jungen, aus der letzten Sporulation hervorgegangenen Parasiten erliegen, weil weniger widerstandsfähig, dem Einfluss des Chinins, so dass während des Schlussanfalls keine im Wachsthum begriffene Plasmodienformen aufgefunden werden können. Nur gelingt es dann bisweilen noch, das während der letzten Sporulation frei gewordene Pigment innerhalb der Leukocyten aufzufinden.

Die Menge der im peripherischen Blute vorkommenden Parasiten ist übrigens von verschiedenen Umständen abhängig. In erster Linie ist wohl die Dauer der Infection von Einfluss. So wird man bei Personen, die zum ersten Mal und erst seit Kurzem befallen sind und bei denen die Milz oft noch nicht vergrössert gefunden wird, die grösste Mühe haben, Plasmodien im Blute nachzuweisen. Je länger die Krankheit besteht, um so grösser wird die Anzahl derselben. Bis zu einem gewissen Maasse ist im Anfange sogar fast jeden Tag eine graduelle Zunahme zu constatiren. Später ist der Unterschied weniger frappant, allein in den zur Perniciösität und raschen Kachexie hinneigenden Fällen findet eine stetige Zunahme statt und kann die Zahl so gross werden, dass man deren bisweilen 50—80 in einem Gesichtsfelde zählen kann. Auch bei Recidiven, und gerade dann, wenn diese in nicht zu grossen Zwischenpausen auf einander folgen, pflegt die Zahl der Plasmodien grösser zu sein, als bei primärer Infection. Weiter ist sie in nicht unbedeutendem Maasse abhängig von dem Fieberstadium, in welchem man die Untersuchung vornimmt. Dies gilt hauptsächlich von den quotidianen Plasmodien, deren Sporulationsformen bekanntlich aus dem peripherischen Blute verschwinden und in der Milz, dem Knochenmarke und den Gehirncapillaren angehäuft werden. Hat man also zur Blutuntersuchung zufällig die Zeit gewählt, worin die Sporulation stattfindet, so kann der Nachweis der Plasmodien ein sehr schwieriger sein. Nicht selten ist dann eine Wiederholung der Untersuchung in einem anderen Fieber-

stadium erforderlich und dies selbst bei perniciösen Fiebern, wo man vielmehr in jedem Stadium eine Unmasse von Plasmodien erwarten sollte. Dies trifft zwar für die meisten Fälle zu; ich entsinne mich indessen eines Falles, wo der Patient im Coma in's Spital gebracht wurde und einen halben Tag später starb, und wo nur mit Mühe einzelne Sporulationskörper aufgefunden werden konnten. Hingegen gelang die Auffindung der daraus hervorgegangenen Jugendformen einige Stunden später mit grosser Leichtigkeit.

In einigen wenigen Fällen kommt es vor, dass Plasmodien im Blute kreisen, ohne dass sie, wie sonst, einen Einfluss auf die Körpertemperatur ausüben. Vorzüglich bei Malariaekachexie beobachtet man dann und wann eine stetige Abnahme in der Intensität der Anfälle, womit eine Verminderung der Parasitenzahl einhergeht. Zuletzt bemerkt man bisweilen noch einzelne Plasmodien im Blute, ohne dass Erhöhung der Körpertemperatur zu constatiren ist. Dies gilt nicht nur von den Halbmonden, denn dass diese öfters als anscheinend harmlose Körper im Blute angetroffen werden, ist schon längst bekannt und werden wir später noch näher erörtern. Es sind aber eben die amoeboiden Formen, welche die Repräsentanten einer sogenannten activen Infection sind, wovon hier die Rede ist. Mit Rücksicht auf den so eben betonten Unterschied in der Plasmodienzahl bei einer neuen Infection und bei einem Recidive liegt also die Vermuthung nahe, dass bei dem letzteren eine grössere Zahl von Parasiten nöthig ist, um Fieber zu erzeugen, als bei der ersten, so dass die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, dass auch gegen das Malaria gift ein gewisses Maass von erworbener Immunität im menschlichen Körper entstehen könne.

Das Häufigkeitsverhältniss, worin die verschiedenen Plasmodien hier angetroffen werden, ist folgendes: Unter 105 Fällen waren die grossen (tertianen und quartanen) Parasiten 42 mal, die kleinen (quotidianen) 63 mal vorhanden. Combinirt mit einander wurden sie 2 mal nachgewiesen.

Halbmonde wurden 31 mal angetroffen, darunter 3 mal in Gesellschaft der grossen und 28 mal in Gesellschaft der kleinen Plasmodien. Gesondert kamen die Halbmonde nur vor, wenn kein Fieberanfall vorlag. In den Fällen, wo sie gleichzeitig

mit den anderen Formen angetroffen wurden, blieben sie nach Beendigung des Anfalls im Blute circulirend. Die Angabe über die Anzahl der Fälle, worin sie allein vorkamen, hat für uns deshalb keinen Werth.

Es war mir nicht möglich, immer genau zu bestimmen, ob in den Fällen, wo die grossen Plasmodien nachgewiesen wurden, dieselben den Quartan- oder den Tertianparasiten zugehörten. Die meisten dieser Fälle waren quotidiene Fieber, welche demnach als F. i. quartana triplex oder F. i. tertiana duplex oder als solche aufzufassen sind, die durch eine Combination dieser beiden Formen veranlasst wurden und wobei die Blutuntersuchung verschiedene Entwickelungsstadien der erwähnten Parasiten darbot. Sehr selten kamen reine Quartanae (2 mal) oder reine Tertianae (4 mal) zur Beobachtung. An diesen wenigen Fällen habe ich jedoch durch systematisch angestellte Blutuntersuchungen den Entwickelungscyclus der vorhandenen Parasiten näher studiren und mich von der Richtigkeit der Golgi'schen Sätze überzeugen können, dass nehmlich die Periodicität der intermittirenden Fieberanfälle an den Entwickelungscyclus der Blutparasiten gebunden ist; dass ferner die verschiedenen Fieberformen von biologischen Unterschieden (Unterschieden in der Entwickelungsdauer) abhängig sind und dass der Anfang der Anfälle mit der Invasion junger Parasiten in das Blut zusammenfällt. Zwar kommt es vor, dass auch während des Anfalls noch Theilungsformen entstehen; dies kann aber ungezwungen einem Zurückbleiben der Entwicklung einzelner Individuen zugeschrieben werden. Die meisten werden jedenfalls im Anfange des Froststadiums gefunden; untersucht man das Blut einige Stunden später, so gehört die Auffindung von Theilungsformen zu den seltenen Ausnahmen.

Um Wiederholung bekannter Thatsachen zu vermeiden, verzichte ich hier auf die ausführliche Mittheilung des ganzen Entwickelungscyclus. Nur in morphologischer Hinsicht sei erwähnt, dass es mir ohne viele Mühe gelang, in den meisten Plasmodien und auf verschiedenen Entwickelungsstufen einen Kern nachzuweisen. Sogar in den jüngsten Formen, wenn sie noch als Theilungskugeln innerhalb des Stromas der rothen Blutkörperchen liegen, ist er schon als ein, mittelst Alaun-

Hämatoxylin oder Methylenblau sich intensiv färbender Körper sichtbar.

Wenn der Parasit an Grösse zunimmt, vergrössert sich der Kern, unter Beibehaltung seiner ursprünglichen excentrischen Lage, ebenfalls. Hat der Parasit Pigment gebildet, so liegt der Kern im pigmentfreien Theile. Bisweilen ist er von einem hellen Hofe umgeben.

Was die Form der Theilungsfiguren betrifft, so stimmt mein diesbezüglicher Befund bei der Quartana vollkommen mit der Beschreibung Golgi's überein. Bei der Tertiana weicht er hingegen in einzelnen Punkten nicht unwesentlich davon ab.

Wenn man nehmlich, nachdem sich das Pigment in der Mitte concentrirt hat, den Theilungsprozess bis zum Ende desselben unter dem Mikroskop verfolgt, was hier wegen der hohen Temperatur der Umgebung ziemlich leicht gelingt, so bemerkt man, dass auch bei der Tertiana erst radiäre Linien entstehen, welche vom Centrum bis an die Peripherie hinziehen. Hierdurch wird das Protoplasma, ähnlich wie bei der Quartana, in eine Anzahl (15—20) birnförmiger Sectoren zertheilt, welche sich innerhalb weniger Minuten zu runden Kugeln zusammen ziehen. Diese finden aber wegen ihrer grossen Zahl nicht Raum genug, um sich, wie bei der Quartanat, kreisförmig um die Pigmentklümpchen herum zu gruppiren. Während ihrer Formveränderung schieben sie sich auf und unter einander. Zu gleicher Zeit wird das Pigment ein wenig zur Seite geschoben, so dass es eine excentrische Lage einnimmt, weshalb die Kugeln sich in der grossen Mehrzahl der Fälle spiralförmig anordnen. Auch geschieht es bisweilen, dass das Pigmentklümpchen während der Lageveränderung in zwei Theile zerfällt und ein Theil der Kugeln sich jetzt um das eine, ein anderer Theil um das andere Klümpchen herumlagert, wodurch zwei rosettenähnliche Figuren entstehen, die innerhalb des Stroma des rothen Blutkörperchens gelegen sind. Dann und wann — und dies kommt bei der Quartana ebenfalls vor — geht die Theilung schon vor sich, bevor noch die rothe Blutscheibe vollständig von dem Plasmodium ausgefüllt worden ist. In diesen Fällen bleibt die Zahl der Theilungskugeln weit hinter der Norm zurück. Bei der Quartana kann sie bis auf 5, bei der Tertiana bis auf 8

herabsinken, so dass die Grenzen, innerhalb welcher sich die Zahl bei beiden Formen bewegt, mehr oder weniger an einander rücken. Von einem scharf ausgeprägten Unterschiede ist in diesen Fällen nicht mehr die Rede. Eben so wenig ist dies der Fall mit der Configuration der Theilungsformen. Wenn nehmlich die Zahl der Sectoren bei der Tertiana eine geringe (z. B. 10—14) ist, so kommt die Form der Theilungsfigur vollkommen mit derjenigen der Quartana überein. Indessen muss ich gestehen, dass der letztere Vorgang immer als eine Ausnahme, die Theilung in 15—20 spiralförmig angeordnete Kugeln hingegen als die Regel betrachtet werden muss. Mit dem Gesagten möchte ich nur darauf hinweisen, dass der Unterschied in den Theilungsarten ein quantitativer, kein qualitativer ist, — eine Thatsache, die für die Beurtheilung der Frage von der Unität der genannten Plasmodien nicht ohne Werth sein dürfte.

Complicirter, als die Entwickelungsgeschichte der grossen Plasmodien, ist diejenige des Plasmodium quotidianae. Speciell die Frage nach dem Zusammenhange dieses Parasiten mit den halbmondförmigen Körpern hat viele Bearbeiter dieses Themas eingehend beschäftigt (Laveran, Grassi, Feletti, Golgi, Marchiafava und Celli, Guarneri, Canalis, Bignami und Bastianelli, Mannaberg u. A.). Der Raum gestattet mir nicht, hier die verschiedenen Meinungen dieser Autoren näher anzudeuten. Demjenigen, der sich mit dem Studium der Malaria-parasiten beschäftigt, werden sie überhaupt genügend bekannt sein. Deshalb möchte ich hier meine eigenen, auf wiederholte Blutuntersuchungen basirten Ansichten in kurzer Fassung wiedergeben, indem ich die Punkte, worin ich von den Ansichten Anderer abweiche, näher hervorzuheben gedenke.

Ebenso, wie der Parasit der Quartana und der Tertiana, fängt das Plasmodium quotidianae seine Entwickelung an in Form eines kleinen, pigmentlosen, amöboiden Körperchens, das in die rothen Blutscheiben eindringt, sich unter Pigmententwicklung allmählich vergrössert, um, wenn es sein volles Wachsthum erreicht hat, sich zu theilen und eine junge Parasiten-Generation zu bilden, die diesen Entwickelungscyclus von Neuem durchläuft und so die Infection im Blute unterhält. Wenn mit-hin ein ähnlicher Entwickelungsmodus vorliegt, wie bei den

grossen Parasiten, so kommen doch so grosse Unterschiede vor, dass, wie schon gesagt, die Unterscheidung zwischen beiden keine schwierige ist.

So nehmen die jüngsten Parasiten der Quotidiana im Ruhezustande gewöhnlich die Ringform an. Zwar können sie von der Ringform in den amoöboiden Zustand übergehen, doch kehren sie wieder in die ursprüngliche Form zurück und werden nach Fixirung und Färbung immer als solche angetroffen, die man treffend mit der Gestalt eines Siegelringes verglichen hat. Oefters nehmen sie in ihr Inneres eine kleine Kugel von Hämoglobin auf; bisweilen trifft man auch mehrere Kugeln in einem Parasiten an. Das Wachsthum dieser Plasmodien ist ein langsames. Niemals erreichen sie die Grösse derjenigen der Quartana oder Tertiana. Die Pigmentirung fängt sehr spät an, im Allgemeinen nicht eher, als 6—8 Stunden vor der Sporulation. Die Menge des Pigments bleibt sehr gering. Nachdem einzelne staubfeine Körnchen entstanden sind, sammeln sich diese zu einem excentrisch gelegenen Haufen an, woran man öfters eine zitternde Bewegung wahrnimmt. Dies ist das Stadium, das der Theilung unmittelbar vorausgeht. Das Plasmodium hat jetzt ungefähr die Grösse eines Drittels des rothen Blutkörperchens erreicht. Das letztere hat indessen nicht selten erhebliche Veränderungen erlitten; öfters bemerkt man Vacuolisirung; andere Male schrumpft es zu einer unregelmässigen Masse zusammen, indem ein peripherisch gelegener Theil des Stroma als ein blasser Ring sichtbar bleibt. Die Theilung erfolgt jetzt hauptsächlich in den inneren Organen, wie der Milz, dem Knochenmarke und den Gehirncapillaren, wo ich die Sporulationsformen in zur Obduction gelangten Fällen von *F. i. perniciosa* in grosser Menge nachweisen konnte. Im peripherischen Blute kommen sie höchst selten zur Beobachtung.

Auch hier gehen bei der Theilung vom Centrum aus zarte Linien bis zur Peripherie, die das Plasma in 6—8, bisweilen 15 Sectoren zertheilen. Diese Sectoren gehen bald in die Kugelform über. Was die Anordnung der Kugeln betrifft, so stimmt sie mit derjenigen der Quartana oder Tertiana überein. Ist die Zahl gering, so ist die Anordnung eine kreisförmige, wie bei der Quartana; ist sie gross, so ist dieselbe eine spiralige, wie ich

sie für die Tertiana erwähnt habe. Beide Theilungsformen wurden in meinen Fällen immer neben einander in demselben Präparate angetroffen. Die Zeitdauer des Entwicklungscyclus variierte von 24 bis 48 Stunden. Am seltensten kommt hier eine 48stündige Dauer vor, welche zur Entstehung der F. i. tertiana Veranlassung giebt. Diese haben Marchiafava, Bignami und Canalis in Italien als F. i. tertiana maligna von der dort im Frühling vorkommenden F. i. tertiana benigna unterschieden. Oefters beobachtete ich hingegen eine Zeitdauer von 24 Stunden, deren häufigem Vorkommen in Italien der Parasit den Namen Plasmodium quotidianae verdankt. Am meisten kommt jedoch eine zwischen 24 und 48 Stunden schwankende Entwicklungsdauer vor. Dieselbe kann sogar in einem und demselben Krankheitsfalle bedeutend variiren, so dass sie z. B. den einen Tag 30, am folgenden 36 Stunden beträgt. Eine scharfe Eintheilung in quotidiane und tertiane Fieber, wie sie vor Kurzem in Italien aufgestellt worden ist, trifft deshalb in Indien nicht zu.

Wenn man Personen untersucht, die das erste Mal und seit wenigen Tagen maliakrank sind, so findet man keine anderen, als die oben erwähnten Entwickelungsformen, im Blute. Wird dem Kranken jetzt kein Chinin verabreicht oder wird das Chinin in ungenügender Menge gegeben, so kann ein Zustand von Kachexie entstehen. Während desselben und sogar bevor er deutlich entwickelt ist, trifft man nicht selten Halbmonde im Blute an. Werden hingegen die Anfälle durch hinreichend grosse Gaben Chinin beseitigt, so entstehen diese Körper nicht. Oben wurde die relative Häufigkeit ihres Vorkommens im Blute neben anderen Formen angegeben. Sie wurden, wie gesagt, 3 mal zusammen mit den grossen, 28 mal mit den kleinen Plasmodien aufgefunden. Unwillkürlich drängt sich uns daher der Gedanke auf, dass die Halbmonde in ursächlichem Zusammenhange mit den kleinen Gebilden stehen, indem das gleichzeitige Vorkommen mit den grossen Plasmodien vielleicht als das Resultat einer Mischinfection gedeutet werden kann.

Dies ist um so mehr wahrscheinlich, als sie im nördlichen Europa, wo die quartanen und tertianen Parasiten ausschliesslich vorkommen, stets vermisst werden, es sei denn, dass Malaria-

fälle untersucht wurden, die auf eine, in den Tropen erworbene Infection zurückzuführen waren.

Um den Zusammenhang zwischen den Halbmonden und den kleineren Plasmodien zu studiren, untersuchte ich täglich das Blut eines Kranken, der während seines Aufenthaltes im Spital Malariaanfälle hatte, deren Anfangsstadien bezw. 40, 37, 43, 38 und 42 Stunden aus einander lagen. Im Verlaufe dieser Krankheit, die exspectativ behandelt wurde, konnten immer die bekannten Entwickelungsformen des Parasiten beobachtet werden. Als aber der Parasit nach dem letzten Anfalle so weit gewachsen war, dass man meinen sollte, die neue Sporulation werde sich innerhalb weniger Stunden vollziehen, geschah dies nicht. Die Parasiten wurden immer grösser; ihre Gestalt wurde eiförmig und elliptisch, so dass die rothen Blutscheiben fast gänzlich von ihnen ausgefüllt wurden. Innerhalb eines Tages dehnten sie dieselben durch ihr weiteres Wachsthum in der Länge aus, wurden spindelförmig oder oval, und bogen sich alsdann nach einer Seite um, wodurch Halbmonde entstanden, an deren concaver Seite der Ueberrest des rothen Blutkörperchens in seiner Umgrenzung noch als eine äusserst zarte, bisweilen gezackte Linie sichtbar blieb. Der ganze Prozess dauerte ungefähr zwei Tage. — In gleicher Zeit und in ähnlicher Weise wurde der Uebergang der amöboiden Formen in Halbmonde beobachtet bei Personen, die im Spital aufgenommen wurden, nachdem sie schon 4—6 Tage an Fieber erkrankt waren. Gewöhnlich endete mit dem Anfange der Entwicklung dieser Körper auch das Fieber. Es kommt aber ebenfalls vor, dass nun ein Theil der amöboiden Parasiten in Halbmonde übergeht, während ein anderer Theil zu sporuliren fortfährt und dadurch das Fieber unterhält.

Ihre Entstehung braucht nicht mit typischen Fieberanfällen einherzugehen. So untersuchte ich gelegentlich das Blut eines an Kachexia paludosa Leidenden, der in den letzten Tagen nur geringfügige Steigerungen der Körpertemperatur (bis zu $38,5^{\circ}$ C.) gezeigt hatte, ohne dass diese zu subjectiven Erscheinungen Veranlassung gegeben hatten. Während dieser Zeit wurden kleine amöboide Plasmodien im Blute angetroffen, welche zwei Tage später in Halbmonde übergingen.

Eine solche Geringfügigkeit der subjectiven Fiebererscheinungen ist mir bei Personen, die an Malariahexie leiden, öfters aufgefallen. Während der Thermometer in der Achselhöhle eine Temperatur von 39 bis 40° C. aufweist, leugnen sie nachdrücklich die Anwesenheit von Fieberhitze und klagen nur über Kopfschmerz, geringen Appetit oder Schwächegefühl in den Beinen. Die Möglichkeit erscheint deshalb nicht ausgeschlossen, dass bei der Entstehung von Malariahexie, welche, wie mehrere Autoren erwähnen, stattfinden kann, ohne dass Fieber vorausgegangen ist, dennoch geringe Temperatursteigerungen vorkommen, welche jedoch nicht von den Kranken empfunden und nicht objectiv constatirt werden. Sind solche Personen schädlichen Einflüssen ausgesetzt, wozu unter anderem die Uebersiedelung nach einem anderen Orte gehört (Virchow), so bricht nicht selten ein heftiger Anfall aus, und ist man in einigen Fällen im Stande, die Anwesenheit von sichelförmigen Gebilden zu constatiren. Die Entstehung derselben wäre dann zurückzuführen auf schon vorhandene kleine Parasiten, welche nicht zu heftigen Erscheinungen Anlass gegeben hatten. In dieser Weise ist es erklärlich, dass Laveran Halbmonde fand im Blute von Personen, die behaupteten, zum ersten Male und erst seit 2 oder 3 Tagen an Fieber erkrankt zu sein.

Auf die nähere Beschreibung der schon genügend beschriebenen morphologischen Eigenschaften der Halbmonde verzichte ich hier. Nur möchte ich des zeitweiligen Vorkommens einiger Formen mit doppelt coutourirtem Rande gedenken, worauf Laveran, Marchiafava und Celli, Canalis u. A. schon hingewiesen haben. Diese Exemplare haben auf mehrere Forscher den Eindruck von resistenten eingekapselten Formen gemacht. Ich kann diese Auffassung nicht theilen, weil ich in mehreren Fällen direct unter dem Mikroskop constatiren konnte, dass sie innerhalb kurzer Zeit unter Erhöhung der lichtbrechenden Kraft ihres Randes aus den gewöhnlichen Halbmonden entstanden und ebenso schnell, wie diese, spontan oder nach Hinzufügung verschiedener Flüssigkeiten (destillirten Wassers, Salzlösungen u. s. w.) ihre Form änderten und zerflossen. Es gelang mir nicht, den doppelten Contour künstlich an den Halbmonden hervorzurufen. Gegenüber der Thatsache, dass er zuerst an Formen ent-

steht, welche sich in der Nähe des Randes des Deckgläschens befinden, kommt es mir indessen nicht unwahrscheinlich vor, dass eine allmähliche Wasserentziehung ihrer Entstehung Vorschub leistet.

Ich hebe diese Thatsache nachdrücklich hervor, weil in jüngster Zeit Mannaberg die Membranbildung als eine biologische Eigenschaft dargestellt hat, wodurch die Halbmonde sich von allen bisher bekannten Formen unterschieden. Er meint ausserdem, die Halbmonde seien Coagulationsformen (Syzygien), welche aus der mehr oder weniger vollständigen Verschmelzung amöboider Formen hervorgehen, die zu mehreren in ein Blutkörperchen eingedrungen sind.

Wie aus der obigen Beschreibung des von mir beobachteten Entwickelungsmodus hervorgeht, kann ich diese Auffassung nicht theilen. Wohl habe ich bei der Quotidiana wiederholt eine mehrfache Invasion einzelner rother Blutkörperchen wahrgenommen; ich erblicke jedoch hierin keine für die Quotidiana spezifische Erscheinung, weil ich sie, obgleich nicht so häufig, bei den jüngsten Parasiten der Tertiana gleichfalls beobachtet habe. Ihr Aneinanderliegen habe ich bis jetzt nur als einen Zufall aufgefasst. Bilder, die als ein Uebergang von gepaarten Parasiten in Halbmonde gedeutet werden könnten, erinnere ich mich nicht jemals in meinen Blutpräparaten angetroffen zu haben.

Da diese meine negativen Befunde jedoch aus einer Zeit datiren, worin die Ansichten Mannaberg's noch nicht publicirt waren, gedenke ich bei späteren Untersuchungen diesem Gegenstande besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Die Bedeutung und das weitere Schicksal der Halbmonde im Organismus liegt noch ziemlich im Dunkeln. Einzelne Autoren (Bastianelli, Bignami, Marchiafava) betrachten sie bekanntlich als sterile Formen, welche nach und nach aus dem Blute verschwinden. Andere (Canalis, Mannaberg) fassen sie auf als Dauerformen, welche die Infection im Blute zu unterhalten im Stande sind. Grassi und Feletti und später Mannaberg glauben an eine Fortpflanzung durch Segmentation der Halbmonde; Canalis behauptet Theilung an den runden Formen gesehen zu haben. Ich sah von dergleichen Vorgängen niemals eine Spur. In mehreren Fällen, worin die

Halbmonde allein im Blute vorkamen und die ich jeden Tag untersuchte, sah ich in den ersten Tagen überhaupt keine Veränderungen auftreten. Eben so wenig fand eine deutliche Veränderung statt, selbst nicht, wenn den Kranken täglich grosse Gaben Chinin verabreicht wurden. Nach einiger Zeit (5 bis 10 Tagen) wurden runde Formen nachgewiesen, welche aller Wahrscheinlichkeit nach direct aus den Halbmonden hervorgegangen waren. An zwei oder drei Stellen kommen kleine seitliche Ausbuchtungen an den runden Körpern vor, welche später die Geisseln tragen. Die dadurch entstandenen Geisselformen stimmen hier vollständig mit der Beschreibung, welche die italienischen Forscher von ihnen gegeben haben, überein.

Mit ihrem Erscheinen kann man eine allmähliche Abnahme in der Zahl der Halbmonde constatiren.

Treten inzwischen Recidive auf, so findet man wieder kleine, amöboide Körper im Blute, ohne dass jetzt eine schnellere Abnahme in der Zahl der Halbmonde constatirt werden kann. Auch kommt es vor, dass die Halbmonde gänzlich verschwinden, ohne dass Recidive auftreten. Nach den bis jetzt gemachten Erfahrungen kommt es auch mir am wahrscheinlichsten vor, dass sie sterile Formen sind, die nach und nach im Blute zu Grunde gehen.

Ihre diagnostische Bedeutung geht aus den mitgetheilten Befunden hervor: sie deuten mit Sicherheit auf vorhergegangene Malariainfektion hin. Etwa vorhandenes Fieber darf jedoch, wenn die amöboiden Körper fehlen, nicht mit ihnen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. —

Am Schlusse dieser Arbeit sei es mir gestattet, mich kurz mit der Frage zu beschäftigen, ob die genannten Plasmodien als ebenso viele Species oder als Varietäten desselben Organismus gedeutet werden müssen. Verschiedene Forscher haben versucht, der Lösung dieser Frage näher zu treten, indem sie Impfversuche mit Malariablut beim Menschen anstellten und dann untersuchten: 1) ob dieselben Parasiten im Blute des geimpften Menschen nachgewiesen werden könnten, welche in der injicirten Blutmenge enthalten waren? und 2) ob der künstlich reproduzierte Fiebertypus mit dem ursprünglichen übereinstimmte.

Diese Experimente haben bis jetzt keine völlig befriedigenden Resultate geliefert. Es ist zwar dann und wann gelungen, dieselbe Parasitenart im Blute des inoculirten Menschen weiter zu züchten (Antolisei und Angelini, Gualdi und Antolisei, Bein u. A.); allein diesen positiven Ergebnissen, die überhaupt gering an Zahl sind und deren Werth einzelne Male durch negative Resultate beeinträchtigt worden ist, kann keine völlige Beweiskraft für das Bestehen der Invariabilität der Plasmodien beigemessen werden. Die Möglichkeit ist nehmlich nicht ausgeschlossen, dass die Parasiten bei einer einmaligen Uebertragung ihre Eigenschaften beibehalten und sich erst dann als variabel erweisen, wenn die Impfungen unter veränderten Lebensbedingungen der Versuchspersonen fortgesetzt werden.

Noch weniger beweiskräftig sind die Schlussfolgerungen, welche aus dem Typus des reproducirten Fiebers gezogen werden können. Seitdem bekannt ist, dass quotidiane Fieber sowohl durch quotidiane, wie durch tertiane und quartane Plasmodien erzeugt werden können, hat es nichts Befremdendes, zu erfahren, dass z. B. ein quotidianes Fieber entsteht nach Impfung mit dem Blute eines an einer Tertiana oder Quartana Leidenden. Der Uebergang von einem Fiebertypus in einen anderen, der sonst eintritt, nachdem die Fieberanfälle schon erfolgt sind, findet jetzt statt während der Incubation der Krankheit, wenn, wie wahrscheinlich, die Plasmodien fortwährend an Zahl zunehmen. — So lange es nicht gelungen ist, diese Organismen rein zu züchten und Thierspecies zu finden, auf welche sie mit Erfolg übergeimpft werden können, wird eine endgültige Antwort auf diese Frage nicht gegeben werden können. Bis dahin ist, meine ich, das Bestreben erlaubt, für die eine oder die andere Hypothese weitere Stützen zu suchen, die basirt sind auf die Verbreitung und die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Plasmodien im Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen, welche sie verursachen.

Nach dem, was bis jetzt bekannt ist, kommt es mir gerechtfertigt vor, mindestens zwei Species anzunehmen: die grossen und die kleinen Plasmodien. Die erste Gruppe umfasst, wie oben schon angedeutet, diejenigen, welche die tertianen und quartanen Fieber mit ihren Varianten hervorrufen, während die zweite Art

zu quotidianen, malignen tertianen, remittirenden, perniciösen Fiebern u. s. w. Veranlassung giebt. Als eine der wichtigsten Stützen für diese Annahme kann wohl die geographische Verbreitung gelten. Während nehmlich die grossen Formen überall, wo Blutuntersuchungen positive Resultate ergeben haben, angetroffen wurden, findet man die kleinen nur in südlichen Gegen- den. Ueber einen gewissen Breitegrad hinaus kommen sie gar nicht vor. An zweiter Stelle kommen die Unterschiede in den morphologischen und biologischen Eigenschaften in Betracht. Die- selben sind so oft in anderen Arbeiten beschrieben worden, dass ich hier darauf verzichten kann. Wir wissen, dass sie zum Theil quantitativer Natur und basirt sind auf der Grösse der Plasmodien, ihrer Pigmententwickelung, der Anzahl ihrer Thei- lungskugeln und dem Einfluss, den sie auf die rothen Blut- körpchen ausüben, zum Theil qualitativer Natur, insofern als lediglich in der Entwicklung der kleinen Plasmodien Halbmonde auftreten. Diese sind da, wo Mischinfection mit Sicherheit auszuschliessen war, niemals zusammen mit den grossen Plasmodien angetroffen. In Deutschland und den Nieder- landen fanden sie sich nur bei einer in den Tropen erworbenen Malariainfektion (Plehn, Bonebakker). Ogleich die Constatirung dieser qualitativen Unterschiede von bei weitem grösserer Be- deutung ist, als die der quantitativen, so darf den letzteren doch nicht jede Beweiskraft abgesprochen werden, schon deshalb nicht, weil einige Unterschiede ohne Ausnahme beobachtet werden; so z. B. die geringe Grösse und die geringe Pigmententwickelung der kleinen Parasiten. Diese sind so constant und so auffallend, dass eine kurze Beobachtung zur Differentialdiagnose genügt. Uebergangsformen, die den Beobachter in Zweifel bringen könnten, ob die eine oder die andere Art vorliege, kommen überhaupt nicht vor.

Man hat früher versucht, diese Unterschiede in Zusammen- hang zu bringen mit der Entwicklungsdauer der Plasmodien und mit der Dauer der Infection. Ersteres war gerechtfertigt, so lange man glaubte, dass die kleinen Plasmodien stets in 24 Stun- den zur Reife gelangten. Seitdem aber bekannt ist, dass die- selben sich ebenfalls in 48 Stunden entwickeln können (F. tertiana maligna), wobei das Endstadium, das der Theilung un-

mittelbar vorausgeht, immer denselben Charakter trägt, — ich abstrahire von den seltenen, von mir überhaupt niemals beobachteten Fällen, wo gar kein Pigment gebildet wird, — hat dieses Argument seine Beweiskraft eingebüßt.

Dass auch die Dauer der Infection von gar keinem Einfluss ist, lehrten mich die Beobachtungen an zum ersten Mal infizirten Personen. Unter 31 von mir untersuchten, unmittelbar aus England oder Holland angekommenen, kräftig und blühend aussehenden Matrosen, die meistentheils nicht länger als 2 oder 3, niemals länger als 5 Tage erkrankt waren, wurden 13mal die grossen, 18mal die kleinen Plasmodien nachgewiesen. Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass in diesen Fällen von Kachexie noch gar nicht die Rede war. Dagegen untersuchte ich öfters arme, heruntergekommene, seit langem an Malariainfestation leidende Europäer und Eingeborne, bei denen das traurige Bild einer fortgeschrittenen Kachexie deutlich erkennbar war und in deren Blute doch nicht selten die kleinen Plasmodien und Halbmonde vermisst wurden, dagegen nur grosse Parasiten nachgewiesen werden konnten.

Es erhellt ohne Weiteres aus diesen Beobachtungen, dass auch von einem Einfluss der Blutmischung (ob hämoglobinarmes oder — reiches) auf die Form der Plasmodien nicht die Rede sein kann. Damit steht auch in Einklang die Thatsache, dass es mir in zwei Fällen gelungen ist, grosse und kleine Plasmodien neben einander im Blute anzutreffen. In einem Falle gingen die letzteren sogar in Halbmonde über.

Endlich habe ich, zur weiteren Lösung der uns beschäftigenden Frage, festzustellen mich bemüht, ob die einmal bei einem Kranken constatirte Plasmodienart bei einem Recidiv wieder erschien oder vielleicht durch eine andere Art ersetzt wäre. Es wurden selbstverständlich Fälle gewählt, wo eine zweite Infection möglichst sicher ausgeschlossen werden konnte. Dies kann für die in Weltevreden garnisonirenden Soldaten mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Primäre Malariainfestation gehört bei ihnen zu den seltenen Ausnahmen. Fast alle von mir untersuchten Soldaten hatten ihre Krankheit an anderen Orten (Samarang, Willem I., Banjoe Biroe, Atjeh u. s. w.) acquirirt. Matrosen, die bei ihrer Zurückkehr nach dem ungesunden

Hafen Tandjong Priok erneuter Infection ausgesetzt waren, wurden deshalb für diese Untersuchungen nicht mitverwendet. Das einheitliche Resultat war, dass immer die schon einmal beobachtete Parasitenspecies wieder erschien. Bei 8 Personen verstrich zwischen den einzelnen Recidiven sogar eine Zeit von 3 bis 8 Monaten; bei den anderen folgten die Fieberanfälle in kürzeren Zwischenräumen auf einander.

Wenn ich schliesslich noch die klinischen Erscheinungen, welche bei der Infection mit den verschiedenen Plasmodienarten auftreten, berücksichtige und hier mittheile, dass die von italienischer Seite hervorgehobene Thatsache, die perniciösen Fieber würden immer nur durch die kleinen Plasmodien verursacht, hier bestätigt wurde¹⁾, so kommt es mir vor, dass genug Gründe vorliegen für die Hypothese, dass die genannten Plasmodien zwei getrennte Species und keine Varietäten derselben Art sind.

Ob es mehrere Species giebt, ob es also erlaubt ist, die kleinen Plasmodien zu theilen in solche, welche die quotidianen, und solche, welche die malignen tertianen Fieber verursachen, und die grossen Plasmodien in solche, welche die Quartansieber, und solche, welche die Tertianfieber hervorrufen, darüber wage ich nicht ein bestimmtes Urtheil auszusprechen. Gegen eine weitere Eintheilung der kleinen Parasiten sprechen das oben von mir Erwähnte in Bezug auf die Unregelmässigkeit und Inconstanz der Entwicklungsdauer, die hier wahrgenommen wurden, sowie die wenig auffallenden Unterschiede ihrer morphologischen und biologischen Eigenschaften, die neulich wieder durch Marchiafava und Bignami ausführlich besprochen worden sind.

Was die grossen Plasmodien betrifft, so möchte ich aus den wenigen reinen Fällen von Quartana und Tertiana, die ich hier beobachtete, keine Schlussfolgerungen machen. Obgleich nicht geleugnet werden kann, dass ihre Unterscheidungsmerkmale, die alle quantitativer Natur sind, eine gewisse Inconstanz zeigen können, so möchte ich mich doch, so lange nicht sicher und unter Controle von Blutuntersuchungen constatirt worden ist, dass eine Quartana in eine Tertiana, oder umgekehrt, verwandelt

¹⁾ Beobachtet wurden von mir 3 Fälle von *F. i. perniciosa comatosa*, 1 Fall von *F. i. pern. cholerica*, 1 Fall von *F. i. pern. haemoglobinurica* und 1 Fall von *F. i. haemorrhagica*.

werden kann, den Golgi'schen Ansichten über ihre Selbständigkeit anschliessen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

- Fig. 1 und 2. Plasmodium tertianae (Alaun-Hämatoxylin).
 Fig. 3. Sporulationsform von Plasmodium tertianae (Alaun-Hämatoxylin).
 Fig. 4. Ringform von Plasmodium quotidianae (Alaun-Hämatoxylin).
 Fig. 5. Halbmondform (frisches Präparat).
 Fig. 6. Ovaler Körper mit doppelt kontourirtem Rande (frisches Präparat).

VII.

Blutuntersuchungen in den Tropen.

Von Dr. G. Grijns zu Weltevreden, Java.

Hinsichtlich der noch immer bestehenden Controverse über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes bei Europäern, welche in die Tropen eingewandert sind, habe ich, auf Veranlassung des Herrn Dr. C. Eijkman, im Bakteriologisch-Pathologischen Laboratorium zu Weltevreden eine Reihe von Bestimmungen ausgeführt, um eine Lösung dieser Frage zu versuchen.

Es erschien mir dabei geboten, die aräometrische Methode Hammerslag's¹⁾ zu benutzen, weil diese auch von Herrn Dr. M. Glogner²⁾ angewandt wurde, und mir dann nicht von vornherein der Vorwurf gemacht werden konnte, dass ich nur bestrebt sei, schon in unserer Werkstatt Gefundenes zu bestätigen.

Um mich gleich darüber in's Klare zu setzen, inwiefern die höhere Temperatur der Umgebung meine Zahlen beeinflussen könnte, und zu ermitteln, welche Correctionen hier zu beachten seien, habe ich aräometrisch und pyknometrisch das specifische Gewicht einiger Salzlösungen verschiedener Concentration (bis zum spec. Gew. 1058), sowie von Blut und von Wasser bei verschiedenen

¹⁾ Hammerslag, Zeitschr. für klin. Med. Bd. XX.

²⁾ Blutuntersuchungen in den Tropen. Dieses Archiv. Bd. 126 und 132.