

XV.

**Ueber die Structur des Parasiten der
Malaria tertiana**

von

Dr. Richard Stein
in New-York.

(Hierzu Tafel IX.)

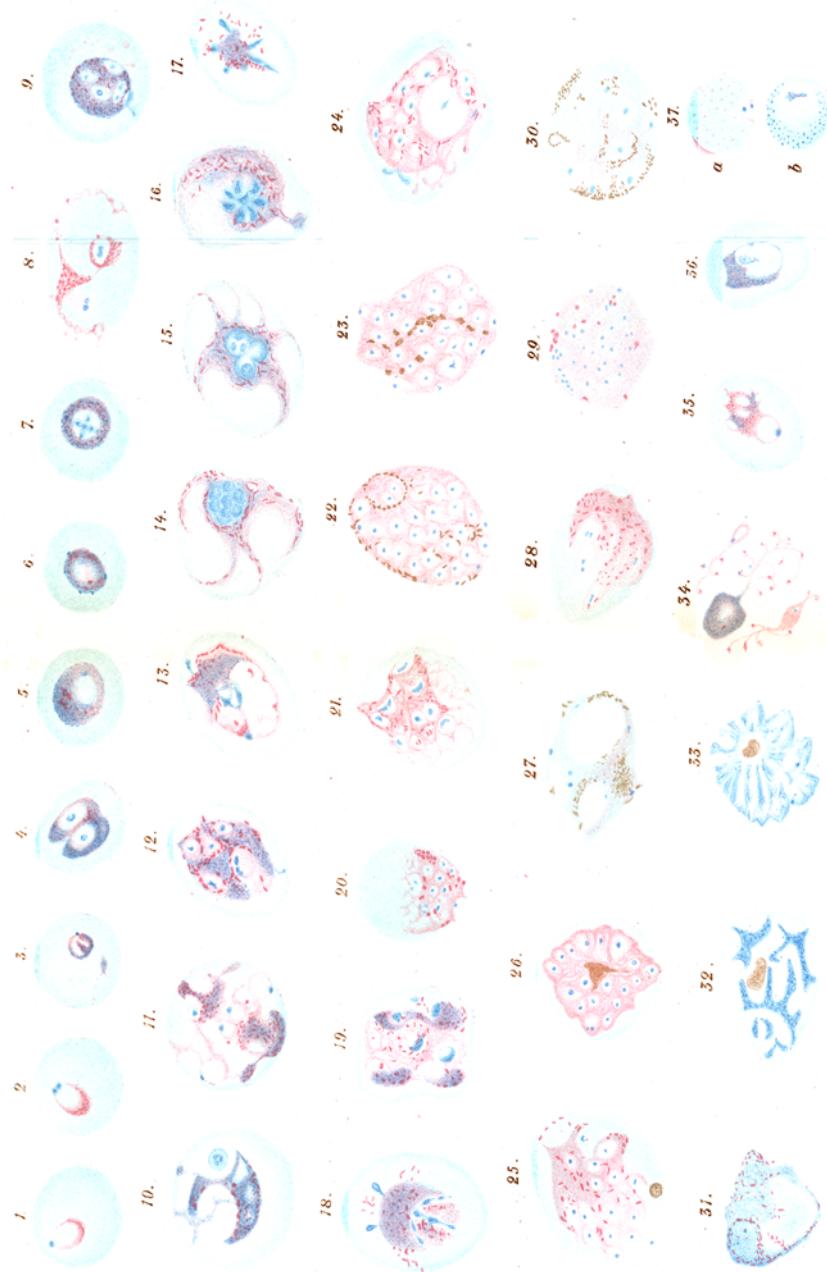
Die Morphologie des Malaria-Parasiten geht naturgemäss bis auf seinen Entdecker zurück. Laveran¹⁾ hat schon in seinen ersten Publicationen vier pigmentirte Hauptformen beschrieben und dieselben aufrecht erhalten, obgleich die Existenz des Parasiten selbst damals allgemein negirt wurde. Richard²⁾ beschrieb zuerst die jungen, intracellulären, pigmentlosen Formen.

Zielbewusste Untersuchungen über die Bedeutung der einzelnen Formen und deren feineren Bau sind dann von italienischen Forschern ausgegangen. Es ist vor allen Celli³⁾ zu nennen, welcher mit einer grossen Anzahl von Mitarbeitern ausführliche Studien über Blut-Parasiten beim Menschen und bei Thieren anstellte. Diese Forscher haben zuerst eruiert, dass der Malaria-Parasit ein kernhaltiges Gebilde darstellt, welches im jugendlichen, pigmentlosen Stadium in das rothe Blutkörperchen einwandert und bald darauf in das amöboide Stadium eintritt. Sein weiteres Verhalten ist nun verschieden je nach der Species, welcher er angehört. — Der Tertiana-Parasit wächst relativ schnell heran, wobei Pigment in seinem Innern erscheint. Das von

¹⁾ Eine geschichtliche und kritische Darstellung von der Entdeckung des *Plasmodium malariae* und den Verdiensten der einzelnen Forscher giebt das meisterhafte Werk von J. Mannaberg, *Die Malaria-Parasiten*, Wien 1893.

²⁾ *Sur le parasite de la malaria. Note communiquée à l'académie de méd. Séance du 20 février 1882.*

³⁾ S. die zusammenfassende Darstellung von Celli und Marchiafava in R. Virchow's *Festschrift*, Bd. III, 1891.



ihm inficirte Blutkörperchen dehnt sich stark aus; das Hämoglobin desselben verschwindet allmählich ganz. Zuletzt erreicht oder übertrifft der Parasit die Grösse des Blutkörperchens, welches er mittlerweile ganz zerstört hat, um als freie, sterile Sphäre an's Ende seiner Entwicklung zu gelangen, oder er tritt in das reproductive Stadium ein, indem er sich in 8—24 junge Sporen differenzirt. Das Blutkörperchen, welches den reifen Sporulations-Körper enthält, ist anderthalb- bis zweimal so gross, als normal. Von demselben bleibt zuletzt nur ein dünner Rahmen zurück. Die neugebildeten Sporen treten dann aus dem Sporulations-Körper aus, um einen neuen Cyclus der Infection rother Blutkörperchen zu beginnen.

Die Untersuchungen von Golgi¹⁾ ergaben, dass die Sporulations-Körper mit dem Fieber-Paroxysmus im Zusammenhang stehen. Zugleich giebt er eine nähere Beschreibung der Structur der Sporulations-Körper, wie sie im frischen, ungefärbten Blute erscheinen. Diese Arbeiten waren auch fördernd für die Classifirung der verschiedenen Species und für die Lehre von der Phagocytose.

Councilman²⁾ und F. Plehn³⁾ bestätigten die Befunde der genannten Autoren.

Umfassende Untersuchungen über die feinere Structur der Malaria-Parasiten sind dann von Celli und Guarnieri⁴⁾ ausgeführt worden, indem sie in 2000 Fällen verschiedene, in Ascites-Flüssigkeit gelöste Färbemittel zur Tinction des flüssigen und angetrockneten Blutes verwendeten.

Grassi und Feletti⁵⁾, Zoologen von Fach, war es hauptsächlich darum zu thun, ein für allemal die Einwände zu beseitigen, welche gegen die Existenz des Malaria-Parasiten gemacht wurden, indem sie die Befunde Celli's stützten und endgültig nachwiesen, dass der Erreger der Malaria einen gut definirbaren Kern besitzt, welcher sich direct theilt. Ihre Unter-

¹⁾ Fortschritte der Medicin, Bd. VII, 1889, No. 3, S. 81 u. Taf. I.

²⁾ Ebenda Bd. VI, 1888, No. 12 u. 13, S. 449 u. 500.

³⁾ Aetiologische und klinische Malaria-Studien. Berlin 1890.

⁴⁾ Fortschr. der Medicin, Bd. VII, 1889, No. 14, S. 521 u. No. 15, S. 561.

⁵⁾ Centralbl. f. Bakteriologie, 1890, Bd. VII, S. 396 u. 430.

suchungen beschränkten sich auf den Parasiten des Quartan-Fiebers.

Seitdem haben noch Romanowsky¹⁾, Mannaberg²⁾ und Ziemann³⁾, jeder nach eigener Färbe-Methode, Structur-Studien geliefert.

Obwohl die Beiträge zur Structur nicht zahlreich sind, so ist die Nomenklatur der einzelnen Autoren eine recht verschiedene und für den, welcher an das Studium dieses Gegenstandes herantritt, recht verwirrend. Es mag deswegen nicht unangebracht erscheinen, gleich an dieser Stelle etwas näher auf die Nomenklatur der verschiedenen Autoren einzugehen, um womöglich zu einem klaren Verständniss der einzelnen Bestandtheile des Parasiten zu gelangen.

Celli⁴⁾ unterscheidet eine peripherische, stark färbbare Schicht im Parasiten als das Ektoplasma, und einen centralen, weniger oder gar nicht färbbaren Theil von runder oder ovaler Form als das Endoplasma. Im letzteren, von einem hellen Raum umgeben, befindet sich ein scharf begrenzter, mit netz-förmiger Structur versehener Kern. „Man kann auch das ganze Endoplasma als Theil des Kerns und diesen als blasenähnlich ansehen.“

Romanowsky beschreibt einen gefärbten, unregelmässigen Theil, welcher die Melanin-Körnchen einschliesst, und einen ungefärbten Theil von rundlicher oder ovaler Form, die achromatische Zone oder den Halo, welcher den stark färbbaren, mit fibrillärer Structur versehenen Kern, bezw. das „chromatische Netz“ des Kerns umgibt.

Mannaberg⁵⁾ unterscheidet im eigentlichen Cytoplasma eine äussere pigmentirte, stark färbbare Schicht, das Ektoplasma, und eine innere, schwächer pigmentirte Schicht, das Endoplasma.

¹⁾ St. Petersburger Med. Wochenschr., 1891, No. 34 u. 35.

²⁾ Centralbl. f. klin. Medicin, 1891, No. 27. — Die Malaria-Parasiten, Wien 1893, S. 21—45, S. 103—116 u. S. 165—170.

³⁾ Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XX, 1896, No. 18/19 und Bd. XXI, No. 17/18, S. 641.

⁴⁾ Fortschr. der Medicin, Bd. VII, 1889, S. 552. Virchow's Festschr., Bd. III, S. 213.

⁵⁾ Die Malaria-Parasiten u. s. w., S. 28 u. S. 113.

Dieser Autor theilt somit das Ektoplasma Celli's in zwei Schichten. Kern ist bei ihm die im ruhenden Plasmodium central gelegene „Blase“. Dieselbe entspricht zum Theil dem Endoplasma Celli's. Den eigentlichen Kern Celli's und Romanowsky's nennt Mannaberg Nucleolus. — Ziemann folgt der Nomenklatur der letztgenannten beiden Autoren.

Methode. — Meine eigenen Untersuchungen erstrecken sich über eine grosse Anzahl typischer Tertianen und Doppeltertianen der Stadt New-York und Umgegend. Der grösste Theil des Materials stammt aus der Kinderklinik des deutschen Dispensary, des Ambulatoriums des deutschen Hospitals hiesiger Stadt. Das Blut konnte frisch leider nur cursorisch untersucht werden. Zur Fixation wurden die mit Blut beschickten Deckgläschchen auf der Ehrlich'schen Platte erhitzt. Dieselben wurden jedoch nicht vom Siedepunkt aus gegen die Flamme gesetzt, sondern am Siedepunkt selbst oder darunter eine Stunde lang erwärmt. Man vermeidet durch dieses Verfahren das Ueberhitzen der Präparate mit den daraus folgenden Sprüngen und Rissen im Discoplasma. Das Blut wurde dann stets in einer möglichst grossen Anzahl von Präparaten mittelst der gewöhnlichen Eosinmethylenblau-Methode gefärbt. — Zur speciellen Structur-Färbung habe ich mich einer polychromen alkalischen Methylenblau-Lösung mittlerer Concentration bedient; d. h. das dazu verwendete Färbemittel war nicht chemisch rein, sondern enthielt wahrscheinlich noch Methylgrün, Methylroth und vielleicht noch andere Beimischungen. — Zur Färbung wurde ein Tropfen der Färbe-Flüssigkeit auf das mit Blut angetrocknete Deckgläschchen gethan; das Deckgläschchen wurde dann vorsichtig über einer kleinen Gasflamme erhitzt und hernach mit Wasser abgespült. Die Färbung gelingt trotz aller Vorsicht nur in einem Theil der Fälle. — Als Lichtquelle bei der mikroskopischen Untersuchung diente mir das Edison'sche Glühlicht von 50 Kerzen-Stärke. Es übertrifft dieses Licht an Schärfe Tages- und Gaslicht. Auch kommen die Farben-Nuancen der verschiedenen Structurtheile mit dem elektrischen Lichte vielfältiger und prägnanter zum Ausdruck. Das auf diese Weise gefärbte Blut sieht makroskopisch hellgrün aus. Es färben sich die Erythrocyten grün; ebenso die Körner der eosinophilen Leukocyten. Die Kerne sämmtlicher Leuko-

cyten nehmen eine ultramarinblaue Farbe an; es kommt deren netzförmige Structur besonders schön zum Ausdruck. Die Leiber der multinucleären Leukocyten sind hellgrün gefärbt; diejenigen der kleinen und grossen uninucleären haben einer osaroth Färbung und sind mit zahlreichen zierlichen Ausläufern versehen, welche häufig Pigment einschliessen. — Der Parasit nimmt eine Farbe an, welche aus Carminroth und Violett zusammengesetzt ist. Die Schattirung ist in manchen Präparaten mehr violett, in anderen mehr röthlich. In jüngeren, völlig entwickelten Plasmodien mit massigem, compactem Plasma kommt die Combination beider Farben am meisten zum Ausdruck. Aeltere, zur Sporulation sich anschickende Formen, bei welchen das Plasma sich auflockert, erscheinen mehr eintönig violett oder röthlich. Sterile Individuen und solche, welche zur Degeneration neigen, nehmen einen Lila-Ton¹⁾ an. — Die Farbe des Pigments variiert stark. Sie hat stets einen rothen Grundton. Aelteres Pigment hat einen mehr gelben, zuweilen Ocker-Ton¹⁾.

Was nun zunächst den Kern anbetrifft, welcher im jugendlichen Parasiten nach den Angaben sämmtlicher Untersucher (mit Einschluss von Grassi und Feletti) ein relativ grosses, bläschenförmiges Gebilde darstellen soll, so muss ich mich Kruse²⁾ anschliessen, welcher demselben diese Beschaffenheit ganz und gar abspricht. Derselbe weist auch darauf hin, dass ein bläschenförmiger Kern, der etwa die Hauptmasse des jungen Parasiten einnehmen würde, bei keinem anderen verwandten Organismus dieser Stufe vorkommt. Nach meinen Bildern stellt der Kern im jungen Parasiten einen relativ kleinen, compacten Körper dar, welcher von einer Kernmembran zumeist fest umschlossen ist. Nur hie und da sieht man in diesem Stadium schon die Kernmembran in losem Zusammenhang mit dem Kern (Fig. 1, 2). Nach meiner Auffassung ist der Kern der Sporen chromatinreich. Er entspricht dem Nucleolus Manna-berg's. Im weiteren Verlauf kann sich die Kernmembran aus-

¹⁾ Selbstverständlich hatten die Patienten, deren Blut ich zum Studium der Structur des Plasmodium benutzte, noch kein Chinin bekommen.

²⁾ Die Protozoen, in Flügge, Die Mikro-Organismen, 1896, II. Theil, S. 667.

dehnen. Letztere erscheint dann als achromatische Zone der Autoren. Dieselbe ist jedoch nicht ganz achromatisch, sondern nimmt eine zarte Färbung an, gegenüber der gesättigten Färbung des Kernchromatins. Romanowsky hat schon betont, dass das chromatische Netz sich genau so färbt, wie die Kerne der Leukozyten. Dieser Umstand, sowie die Thatsache, dass Differenzirung und Theilung in diesem Gebilde nach bekannten Regeln vor sich gehen (s. weiter unten), ferner sein constantes Verhalten zur Kernmembran machen es zweifellos, dass das chromatische Netz, von Einigen auch Nucleolus genannt, den eigentlichen Kern des Parasiten darstellt. In der Folge spreche ich deswegen nur von Kern und Kernmembran. — Aus Obigem geht auch hervor, dass ein stark färbbares Ektoplasma und ein schwach färbbares Endoplasma (letzteres als Theil eines bläschenförmigen Kerns) nicht bestehen kann. — Es erübrigt nun die weitere Frage, ob man berechtigt ist, im Cytoplasma selbst eine äussere und eine innere Schicht anzunehmen. Obwohl von Einigen betont wurde, dass sich, namentlich im jugendlichen Individuum, das Pigment mehr an die „äussere“ Schicht hält, so möchte ich darauf weniger Gewicht legen. In ungefärbten Präparaten ist eine Differenzirung in mehrere Schichten nicht wahrzunehmen (Kruse). Mit der polychromen Färbung konnte ich auch keine Differenzirung zwischen einer äusseren und einer inneren Schicht constatiren. Andererseits muss aber doch hervorgehoben werden, dass der Plasmaleib der Parasiten niemals homogen erscheint. Namentlich in jüngeren, nicht sterilen Individuen hat man stets den Eindruck eines verfilzten Gewebes. Auch lässt das Gewebe an verschiedenen Stellen verschiedene Nuancirungen der Farbe erkennen, so dass das Plasma unregelmässig röthlich, bläulich oder violett schattirt erscheint. Abgesehen davon, dass diese Farben-Nuancen von Verschiedenheiten in der Dichte des Plasmas abhängen mögen, scheint aus denselben hervorzugehen, dass die Substanz des Plasma keine einheitliche, gleichmässige ist, sondern dass sie aus einem Gefüge verschiedenartiger Gewebs-Bestandtheile zusammengesetzt ist. Eine regelmässige, schichtweise Anordnung aber, im Sinne eines differenzirten Ektoplasma und Endoplasma, ist auch mittelst der polychromen Färbung nicht darzustellen¹⁾.

¹⁾ In diesem Zusammenhang s. Fig. 3 u. die Erklärung dieser Abbildung.

Der junge freie und endoglobuläre Parasit. — Das
Verhalten des Kerns zum Plasma.

Antolisei¹⁾ will bei der jungen Spore des Quartanfiebers eine doppelte Membran beobachtet haben. Eine solche lässt sich an den Sporen bei Tertiana nicht nachweisen. Bei Betrachtung der Sporen im fertigen Sporulations-Körper erscheinen die einzelnen Bestandtheile derselben auf einen möglichst kleinen Raum zusammengedrängt. Der Kern ist entweder central oder mehr peripherisch gelagert. Tritt die Spore aus, so erscheint sie als runder oder ovaler Plasmaring, welcher an einer Stelle seines Umfangs den tiefblau gefärbten, compacten Kern aufweist, der von der hellblau gefärbten Kernmembran umgeben ist. Häufig dehnt sich sowohl die freie, als auch die endoglobuläre Spore zu einem ovalen Reifen aus. Der Kern kommt dann an einen der Pole zu stehen. Ist der Kern von einer breiteren Schicht von Plasma umgeben, so erinnert die Gestalt des Parasiten an einen Siegelring. Diese Siegelringform kommt nicht selten bei Tertiana vor. Sie ist die Regel bei den jungen Parasiten der perniciösen Fieber. Während Osler und Councilman die Spore als einen wirklichen Ring ansehen, behauptet Celli²⁾), dass es sich nur um scheinbare Ringe handle, weil das Endoplasma, welches sich schwächer tingirt, die Substanz des Erythrocyten durchschimmern lässt. Wie wir aber oben sahen, fehlt ein Endoplasma in diesem Sinne vollständig. Kruse hat namentlich an ungefärbten Präparaten nachgewiesen, dass es sich um einen wahren Reifen handelt, welcher einen scharfen inneren und äusseren Rand aufweist. Durch die polychrome Färbung ist klar ersichtlich, dass die Spore im jugendlichen Stadium einen wahren Ring oder Reifen darstellt.

Bald nach dem Eintritt der Spore in den Erythrocyten fängt das amoeboide Stadium an. Es ist die Beschreibung dieser Phase im Leben des Parasiten schon so häufig im Detail gegeben worden, dass ich hier nicht weiter darauf eingehen will. Nur möchte ich darauf hinweisen, dass in vielen Fällen eine strenge zeitliche Abgrenzung zwischen amoeboidem und repro-

¹⁾ L'ematozoon della quartana. Rif. med. 1890, p. 68.

²⁾ a. a. O. S. 526.

ductivem Stadium nicht besteht, da nicht selten Kern- und Plasma-Differenzirung schon im amöboiden Stadium einsetzen. Auch zeigt ein grosser Theil der jungen Parasiten wenig Neigung, im amöboiden Stadium zu verharren, sondern es bilden sich dieselben früh zu runden oder ovalen, ruhenden (geschlossenen) Plasmodien um; durch Zunahme des Plasma geht somit aus der Reifenform ein solides Gebilde hervor. Dasselbe besitzt einen scharf abgegrenzten, regelmässigen Contour. Während die Verbindung des Kerns mit dem Plasma der Spore und des amöboiden Parasiten eine äusserst lockere ist und der Kern dieser Form seine Lage fortwährend wechselt, so wird das Verhältniss des Kerns zum Gewebe der geschlossenen Form ein mehr stabiles. Man sieht den Kern dann meist peripherisch gelagert, von einer dünneren Schicht des Cytoplasma umgeben. Manchmal sieht man ihn über die Peripherie des Parasiten hinausragen; er steht dann noch durch feine Plasmafäden mit dem Gewebe des Parasiten im Zusammenhang. Nach Kruse kommt diese Lage des Kerns zu Stande durch Quetschung bei der Präparation. Schickt sich der Parasit nun zur Sporulation an, so dehnt sich der Kern im Plasma nach allen Richtungen hin aus (Fig. 5), differenzirt und theilt sich (siehe weiter unten). Da der Kern der geschlossenen Formen nun vor der Theilung eine mehr diffuse Färbung aufweist und häufig verschwommen erscheint, weil man ihn eben nur durch das Cytoplasma hindurchschimmern sieht, nahm Mannaberg an, dass er überhaupt verschwinde, gewissermaassen im Plasma aufgehe. Aus meinen Präparaten geht aber unzweideutig hervor, dass, abgesehen von der Auflösung des Kern-Chromatins in sterilen Individuen, der Kern in keinem Stadium seiner Existenz verschwindet. Er verliert nur an Deutlichkeit, weil er sich im Innern des Parasiten verbreitert und vor der eigentlichen Differenzirung matt gefärbt ist. Nach geschehener Differenzirung und Theilung sieht man dann die lebhaft blau gefärbten jungen Kerne durch die Substanz des Plasma hindurchscheinen (Fig. 8). Das Cytoplasma wird jetzt durch ein System unter einander verbundener Kerne durchsetzt. Jeder Kern sieht dann wie durch ein Fenster im Plasma hervor. Diese Fenster stellen Verdünnungen oder Lücken im Gewebe dar, welche entweder durch

amöboide Bewegungen des Plasma oder durch Andrängen der sich über ein weites Gebiet ausdehnenden jungen Kerne entstehen.

Die Geisselospore, Schwärmspore.

Celli und Guarnieri¹⁾ haben zuerst eine eigenthümliche, frei im Blutplasma vorkommende Spore erwähnt und abgebildet, welche im Gegensatz zu der gewöhnlichen, gleichmässig runden oder ovalen Spore durch einen geisselförmigen Ansatz ausgezeichnet ist. Nach ihnen sollen diese Gebilde Pigment enthalten und in reichlicher Anzahl nach der Segmentation erscheinen. Einige dieser Sporen scheinen Kerne zu besitzen, andere nicht. F. Plehn²⁾ beschreibt kleine ovale Körperchen im frischen und gefärbten Blut, welche mit Geisseln ausgestattet sind und lebhafte Bewegungen ausführen. Die Pole dieser Sporen färben sich mit Methylenblau, während die Innen-Substanz ungefärbt bleibt. Ueber Pigment oder Kern findet man bei ihm keine Angaben. Da Plehn die Entstehung der jungen intracellulären Parasiten aus diesen oder anderen freien Sporen in flüssigem Blut nicht beobachten konnte, die mit Fortsätzen versehenen Sporen aber als eine höhere Entwickelungsstufe der jungen, runden und ovalen Sporen ansieht, so glaubt er an die Möglichkeit der „Auskeimung“ der runden zu Geisselosporen im Knochenmark oder in den Eingeweiden. Manna Berg³⁾ erwähnt diese Gebilde zuerst als Schwärmsporen. Nach ihm erinnern sie an die Schwärmerosporen von *Protomyxa* (Häckel) oder an die Zootosporen der *Myxomyceten*. Er giebt die Möglichkeit zu, dass diese Schwärmsporen, ehe sie einen jungen, intracellulären, amöboiden Parasiten bilden, ein intermediäres Stadium durchmachen. Die Befunde von G. Bein⁴⁾ und von Quincke⁵⁾ von extra- und endoglobulären runden, bzw. lanzettförmigen Körperchen, in welchen Bein unvollkommene Entwickelungs-Stadien des Plasmodium sieht, stehen bis jetzt vereinzelt da. Betreffs der sogenannten Schwärms- oder Geisselosporen lässt sich Folgendes

¹⁾ a. a. O. S. 530 u. Taf. III, Fig. 15.

²⁾ a. a. O. S. 14.

³⁾ a. a. O. S. 79.

⁴⁾ Charité-Annalen, 1891, S. 192.

⁵⁾ Ebenda citirt.

sagen: Ich fand frei im Blut-Plasma in gefärbten Präparaten alle Entwickelung-Sstadien des Plasmodium: freie, nicht-pigmentirte, kernhaltige Sporen, wie sie sich im Sporulationskörper finden, von runder, ovaler oder mehr ungleichmässiger Form, ohne Ausläufer. Auch sah ich häufig ganz junge ein- oder mehrkernige pigmentlose Sporen in Reifen- und geschlossener Form, mit kürzeren oder längeren Fortsätzen. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass auch ältere pigmentirte Individuen (Fig. 34) in amöboider und abgeschlossener Form mit und ohne Fortsätze von verschiedenster Grösse und verschiedenstem Alter in jeder Periode des Fiebers angetroffen werden. Es liegt meiner Ansicht nach kein Grund zu der Annahme vor, dass die jungen, mit Fortsätzen versehenen Sporen ein specielles Glied in der Entwicklung des Parasiten darstellen, welche sich auf bis jetzt unbekannte Weise zu intracellulären amöboiden Parasiten ausbilden. Es liegt eben in der Natur des jungen Plasmodium, längere oder kürzere Fortsätze auszustrecken. Die Geisselsporen sind nichts anderes als junge, freie Sporen, die Producte der Sporulations-Körper, welche dazu bestimmt sind, Erythrocyten zu inficiren, oder es sind schon ältere pigmentirte Parasiten, welche durch die Präparation herausgedrückt wurden oder durch Austritt aus den Blutkörperchen oder durch Zerfall der letzteren frei geworden sind. Ich theile die Ansicht von Grassi und Feletti, dass die eben aus dem Sporulations-Körper ausgetretenen Sporen mit den eben in die Erythrocyten eingetretenen Plasmodien fast identisch sind und glaube deswegen, dass die Annahme eines Zwischenstadiums unnöthig ist. Nach der Auffassung von L. Pfeiffer¹⁾ handelt es sich bei den Plasmodien der Malaria überhaupt um eine Schwärmer-Bildung, der zur Seite noch eine bisher unbekannte Dauersporen-Bildung stehen muss. Der Name Schwärmsporen als specielle Bezeichnung für die mit Fortsätzen versehenen Gebilde wäre meines Erachtens am besten ganz zu vermeiden, da dieselben mit aller Wahrscheinlichkeit nur gewöhnliche Sporen mit Ausläufern darstellen, den Namen Schwärmsporen im biologischen Sinne also nicht verdienen, und da die Anwendung des Namens zu Missverständnissen führen muss.

¹⁾ Die Protozoen als Krankheitserreger, 2. Aufl., 1891, S. 8.

Kern und Kerntheilung.

Laveran behauptete, dass die Hämatozoen kernlos seien. Erst Celli und Guarnieri beschrieben einen und mehrere Kerne. Nach Grassi und Feletti besitzt der Quartanparasit einen grossen bläschenförmigen Kern mit Kernnetz, Kernsaft und Kernmembran. Diese Autoren beschreiben im Kernnetz einen „nucleolusförmigen Knoten“, welcher sich vergrössert und direct theilt; jeder Theil umgibt sich dann mit Kernsaft und Kernmembran. Nach Romanowsky besteht der Kern des Tertianparasiten aus einem chromatischen Netz und einer achromatischen Zone. Das Netz verliert im weiteren Verlauf seine Compactheit, nimmt die Form eines Ovalen, Ringes oder Stäbchens an, und theilt sich durch Karyokinese. Nach Mannaberg besitzt der Parasit einen grossen chromatinlosen Kern mit Kernkörperchen, welch letzteres an die Kernmembran geheftet ist; der Kern zeigt später gefärbte Balken netze; im Kernkörperchen tauchen tief dunkle Einlagerungen auf. Schliesslich verschwindet das Kernkörperchen, indem es aus dem Kern austritt und mit dem Cytoplasma verschmilzt. H. Ziemann bestätigte zuerst die Befunde Romanowsky's; später nahm er jedoch die Behauptung zurück, dass die Kerntheilung durch Karyokinese geschehe, und beschrieb und bildete eine directe Kernabschnürung ab. Ferner beschreibt Ziemann eine im Jugendstadium stattfindende Kernabschnürung, deren Bedeutung er offen lässt.

Nach meinen Untersuchungen verhält sich der Kern folgendermaassen: Der Kern ist ein compactes, rundliches, ovales, seltener stäbchenförmiges (gerade oder gebogen), noch seltener dreieckiges Gebilde, welches einen constanten Bestandtheil des Plasmodium darstellt. Er nimmt mit der polychromen Färbung im Jugendstadium eine gesättigt blaue oder mehr grüne Färbung an, und misst nur etwa ein Drittel oder weniger vom Umfang der jungen Spore. Der Kern wird von einer Kernmembran eng umschlossen, oder er steht mit derselben in mehr lockeren Zusammenhang, so dass der Kern in die Mitte oder an die Peripherie der Kernmembran zu stehen kommt. Ist der Zusammenhang ein lockerer, so sieht man den Kern mit gesättigter blauer Färbung, umgeben von der hellblau gefärbten Kernmembran. (Figuren 7, 10, 16). Auf diese Weise entsteht die

achromatische Zone der Autoren. Die Kernmembran in meinen Präparaten erscheint diffus hellblau, structurlos und enthält niemals Pigment.

Das weitere Verhalten des Kerns ist ein sehr vielfältiges: Kern und Kernmembran nehmen an Umfang zu; es entstehen Differenzirungen im Kern in der Form von zwei oder drei oder mehreren rundlichen Gebilden, umgeben von der geblähten, verdickten Kernmembran. Zugleich nimmt der Kern an Färbbarkeit ab und zeigt weiter keine Tendenz sich zu theilen. Schliesslich kann der Kerninhalt als solcher ganz verschwinden und man sieht nur einen blauen Schatten, umgeben von einer deutlichen Membran, welche häufig geschrumpft oder faltig erscheint (Fig. 31, 36). Ich fasse diese Erscheinungen im Kern auf als eine Auflösung des Kernchromatins. Dasselbe kann zuweilen schon bis zu einem gewissen Grade differenzirt erscheinen, wenn die Degeneration eintritt. Chromatin-Schwund ist die Regel bei sterilen Individuen.

Der sich theilende Kern.

Meine Beobachtungen scheinen folgende Schlüsse zu erlauben: Schon der Kern des jugendlichen Individuums hat die Tendenz sich zu theilen (Fig. 2, 4). Ferner: der Kern kann in jedem Stadium seiner Existenz zur Theilung übergehen. Schon in relativen Frühformen, manchmal noch vor dem Erscheinen des Pigments zeigen sich Differenzirungen im Kern; die Kernmembran dehnt sich aus; bald erscheinen zwei Kerne, jeder umgeben von einer deutlichen Kernmembran. Oder die Variante kommt häufig genug vor, dass sich die Kerne einer Zwillingsinfection¹⁾) frühzeitig differenziren und theilen (Fig. 8). Das Plasmodium kann sich entweder als geschlossenes rundes oder ovales Gebilde darstellen (Fig. 9) oder es befindet sich noch im amoeboiden Stadium. Die jungen Kerne wachsen weiter und schnüren sich ab, so dass schliesslich das Plasmodium, welches nur einen kleinen Theil des Erythrocyten ausfüllt und letzteren nur wenig entfärbt hat, und vielleicht nur einige kleine Pigmentkörnchen enthält, in diesem Stadium schon ein halbes

¹⁾ Das Vorkommen einer Doppel- oder Zwillingsinfection bei Tertiana ist recht häufig; die dreifache Infection seltener.

Dutzend Kerne aufweist. Von einer eigentlichen Sporulation, d. h. Differenzirungen im Plasma, ist in diesem Stadium noch nicht die Rede. Es findet also eine progressive directe (amitotische) Abschnürung des Kerns vom jungen Kern aus statt. Es steht nichts der Annahme entgegen, dass diese Theilung bis zum reifen Sporulations-Körper vor sich geht. Man kann diesen Vorgang als die langsame, allmähliche Kern-Abschnürung bezeichnen. In diesem Sinne glaube ich mich berechtigt die von Ziemann offengelassene Deutung der Kern-Abschnürung des jugendlichen Individuums aufzufassen¹⁾.

Etwas verschieden gestaltet sich der Vorgang der Kerntheilung bei einer weiteren Anzahl von Kernen. Diese, anstatt sich im Jugend-Stadium zu fragmentiren, halten Schritt mit dem Wachsthum des Parasiten. Bald erscheinen Differenzirungen, sie dehnen sich, nehmen die Ring-, Dreieck- oder Quadratform an; die einzelnen Chromatin-Theilchen rücken mehr und mehr aus einander, so dass im halb- oder zweidrittel erwachsenen Parasiten drei, vier oder mehr Kerne von mittlerer Grösse mit deutlichen Kern-Membranen erscheinen. Die neugebildeten Kerne hängen durch die stark ausgedehnte Kern-Membran unter einander zusammen. Das Plasmodium verharrt bis dahin in geschlossener Form (Fig. 9) und bildet ein Gehäuse für die im Innern eingeschlossenen Kerne, welche wie Trauben auf einem Rebstock angeordnet sind. Mit einem Male öffnet sich das Plasmodium (Fig. 12, 13) und es differenzirt sich das Plasma um die jungen Kerne herum.

In einer anderen Anzahl bleibt das Plasmodium lange im amoeboiden Stadium bestehen, und es schnüren sich allmählich Kern und Plasma zu jungen Sporen ab (Fig. 11).

Diese Formen bilden den Uebergang zu der Kern-Abschnürung des ausgewachsenen Kerns im reifen, pigmentreichen Plasmodium. Bei dieser Form wächst der Kern zu beträcht-

¹⁾ Grassi und Feletti beschreiben ein oder mehr Mikrosomen bei Quartana, welche sich gut mit Methylenblau färben. Ich selbst sah bei Tertiana in jüngeren und älteren Parasiten ganz kleine Körperchen, viel kleiner als junge Kerne, welche dadurch auffielen, dass sie eine tiefgesättigt blaue Farbe annahmen. Eine Structur konnte ich an ihnen nicht nachweisen. Dieselben könnten Mikrosomen sein.

licher Grösse heran. Es können allmählich deutliche Differenzirungen im Kernchromatin auftreten, oder dasselbe erscheint bis zuletzt ganz gleichmässig gefärbt. Mit einem Male nimmt der Kern an Umfang zu, die Färbung des Chromatins, welche bis dahin gesättigt blau oder grün erschien, wird bleich, himmelblau (Fig. 14, 15, 16). Man sieht runde Markirungen in der stark aufgelockerten Chromatin-Masse entstehen, deren Contouren immer deutlicher werden. Schliesslich rücken die neu gebildeten Kugeln aus einander, oder sie ziehen sich zu halbmondförmigen Abschnitten zusammen (Fig. 18) und sind nur noch durch eine Brücke stark ausgedehnter Kern-Membran unter einander verbunden. Oder es rücken die einzelnen Abschnitte sogleich weit auseinander (Fig. 19). Die einzelnen Chromatin-Abschnitte, welche nach der Theilung stark aufgelockert waren, verdichten sich, lockern sich aber bald wieder auf und theilen sich. Verdichtung, Auflockerung und Abschnürung der neuen Kerne fängt immer wieder von Neuem an, bis der ursprüngliche Kern sich in zwanzig und mehr Theile abgeschnürt hat.

Eine Modification dieser Art der Kern-Abschnürung findet in der Weise statt, dass der Kern sich streckt, die Stäbchenform annimmt und sich in der Mitte einkerb't. Auf diese Weise entstehen zwei Stäbchen, welche sich progressiv weiter theilen.

Im Anschluss an diese Formen der Kerntheilung, bei welcher das aufgelockerte Chromatin sich in relativ engen Grenzen hält, ist eine weitere Serie von Kern-Abschnürungen zu erwähnen, bei welcher sich das Kern-Chromatin nach der Auflockerung sofort über einen grossen Bezirk des stark abgeblassten Erythrocyten ausdehnt (Fig. 17, 18). Es nimmt dabei die Form einer Gabel, Spindel, eines Halbmondes, Wetzsteins, Drei-, Vier- oder Fünfecks an, und ist durch die gleich figurte Kern-Membran wie durch einen losen Rahmen umgeben. Allmählich schnürt sich eine Anzahl von Chromatin-Klümchen ab, welche die Form der ursprünglichen Chromatin-Masse beibehalten, aber innerhalb der sich fortwährend streckenden Kern-Membran immer weiter auseinanderrücken. Die bis dahin lose anliegende Kern-Membran wird durch die immer weiter auseinanderrückenden Chromatin-Klümchen mitgezerrt, so dass sie sich zuletzt eng an

die Chromatin-Theilchen anschliesst und zugleich einen Faden bildet, durch welchen die jungen Kerne unter einander zusammenhängen.

Während dieses Vorganges schon kann sich das Pigment zum grossen Theil auf die Mitte des Plasmas concentriren, oder es bleibt auch regellos zerstreut liegen. Das Plasma selbst erscheint stark aufgelockert, nimmt einen violetten Ton an, und ist entweder lose um den Kern herum gefaltet, oder in dessen Centrum angehäuft, oder aber ganz unregelmässig vertheilt, häufig wie mit Ausläufern versehen.

Es können die verschiedenen Arten der Kern-Abschnürung im ausgewachsenen Kern als schnelle Kern-Abschnürung, im Gegensatz zu der oben beschriebenen langsamem, bezeichnet werden.

Nach alle dem ist ersichtlich, dass die Kerntheilung des *Tertiana*-Parasiten eine directe, amitotische ist. Dieselbe kann nicht nur im erwachsenen oder nahezu erwachsenen Individuum vor sich gehen, wie bisher angenommen wurde, sondern es kann sich der Kern zu irgend einer Zeit seiner Existenz theilen. — Es entspricht dieser Befund den Beobachtungen *Celli's*¹⁾. Der selbe sagt: „Die reproductive oder Sporulations-Periode. In diese können sie (die Plasmodien) in jedem Abschnitt ihrer vegetativen Zeit übergehen, d. h. sowohl dann, wenn sie kleine, amöboide, unpigmentirte Körperchen darstellen,“ als auch zu irgend einer anderen Zeit. Spätere Untersucher liessen die Sporulation nur von erwachsenen, mehr oder minder reifen Individuen ausgehen. Nach dem, was ich gesehen, muss ich die Kerntheilungen in jungen Individuen als den Beginn eines Regenerations-Vorgangs, einer wahren Sporulation ansehen. — Ueber Kern-Zersplitterung im Sinne einer Degeneration des jungen Parasiten s. weiter unten.

Der reifende Sporulations-Körper.

Es ist schon oben erwähnt worden, dass die Kern-Abschnürung der Differenzirung im Plasma vorausgehen kann, oder dass auch beide Processe zu gleicher Zeit Schritt für Schritt vor sich gehen können. Ist letzteres der Fall, so kann man schrittweise die Entstehung der einzelnen Sporen durch Zusammentreten abgeschnürter Kern- und Plasma-Substanz verfolgen. Man kann diesen

¹⁾ *Celli u. Guarnieri, a. a. O. S. 527.*

Vorgang namentlich dann schön beobachten, wenn das sporulirende Plasmodium peripherisch im Erythrocyten gelagert ist, und wenn das Wachsthum des Parasiten mit aller Energie nur nach einer Seite hin gerichtet ist. Das Plasma erscheint unter diesen Umständen sehr aufgelockert; man sieht, wie dasselbe Ausläufer in neue Gebiete des allmählich abblassenden, hypertrophischen Erythrocyten hineinschickt (Fig. 20). Andere Male hat man den Eindruck, als zögen die neugebildeten Kerne das lockere Plasma mit sich. In diesem Stadium findet die Differenzirung des Plasma in junge Sporenhüllen mit ebenso viel Schnelligkeit statt, als die Kern-Abschnürung vor sich geht. — Während dieser Zeit kann sich der Parasit nur über einen Theil oder über das ganze Gebiet des mehr oder minder stark vergrösserten Erythrocyten ausdehnen. Häufig ist von letzterem nur noch eine feine Begrenzungslinie zu sehen. — Das Pigment kann sich recht frühzeitig im Centrum ansammeln, meistens aber ist es noch recht unregelmässig zwischen den Sporen zerstreut (Fig. 20, 21). Geht das sporulirende Plasmodium der völligen Reife entgegen, so ist ein Theil des Pigments strahlig gegen das Centrum gerichtet, während ein anderer Theil desselben die Ränder umsäumt. Zuletzt treten mehr oberflächliche oder recht tiefe Einkerbungen an der Peripherie des Sporulations-Körpers auf (Fig. 23), das Pigment concentrirt sich gänzlich in der Mitte, oder ist in eine kleine Anzahl von Häufchen zerstreut, und wir haben den reifen Sporulations-Körper vor uns (Fig. 26).

Die Kerntheilung bei Tertiana ist somit der bei Quartana sehr ähnlich. Dieselbe ist zweifellos eine directe, amitotische. Es erinnert das Verhalten des Kerns des Malaria-Parasiten an die bekannten Kern-Abschnürungen bei Leukocyten. Ziemann wies darauf hin, dass die Art der Theilung des Kerns und des Parasiten-Leibes eine Vielzellbildung im Sinne O. Hertwig's¹⁾ darstellt. Letzterer sagt nehmlich: „Das Eigenthümliche der Vielzellbildung besteht darin, dass sich der Kern in einer Zelle mehrfach hintereinander theilt, während der Protoplasma-Körper längere Zeit ungeheilt bleibt, ja nicht einmal die Tendenz zeigt, sich zu theilen.“ Der von mir oben beschriebene Vorgang der langsamen Kern-Abschnürung entspricht vollständig diesem Vor-

¹⁾ Die Zelle und die Gewebe. Jena 1892, S. 187.

gang der Vielzellbildung im Sinne O. Hertwig's. — Derselbe Autor beschreibt die Schwärmerbildung der Radiolarien als einen besonderen Fall der Vielzellbildung¹⁾. Dieselben besitzen einen einzigen, riesigen, hoch differenzierten Kern mit einer dicken porösen Kernmembran, das sogenannte Binnenbläschen. Dieses Organ schliesst zahlreiche Nucléin-Körper ein, welche zur Zeit der Fortpflanzung in das Protoplasma austreten und sich zu Schwärmsporen ausbilden. Die oben beschriebene schnelle, directe Abschnürung des meist hoch differenzierten Kerns im ausgewachsenen Plasmodium stellt einen analogen Vorgang dar.

Der reife Sporulations-Körper.

Golgi²⁾ gab zuerst eine nähere Beschreibung des Sporulations-Körpers bei Tertiana, dessen Entwicklung er unter dem Mikroskop verfolgen konnte. Er unterscheidet dreierlei Arten: Die erste Theilungsart besteht darin, dass das Pigment sich in die Mitte begiebt. Allmählich entsteht ein Ring um das Pigment herum, welcher sich vom Reste des Parasiten differenziert. Derjenige Theil, welcher peripherisch vom Ringe liegt, theilt sich in 15—20 Partikel. Der innere, pigmentirte Restkörper ist von den Sporen durch eine Grenz-Membran abgeschieden. Das ganze Bild erinnert an eine Sonnenblume und soll den typischen Sporulations-Körper darstellen, im Gegensatz zu dem bei Quartana, welcher einer Gänseblume ähnlich sieht. — Eine zweite Theilungsart ist die, dass der ganze Parasit in einen unregelmässigen Haufen runder Kugelchen zusammenfällt; das Pigment hat sich in der Mitte concentrirt. — Bei einer dritten Theilungsart ist das Pigment an einer Stelle der Peripherie angesammelt; es bilden sich Vacuolen im unpigmentirten Theil.

Was nun die erste Form, die der Sonnenblume, anbetrifft, so kann, wie ich glaube, dieselbe nicht als Haupt-Typus angesehen werden. Celli³⁾ hat dieselbe nur sehr selten beobachtet, Antolisei⁴⁾, Thayer und Hewetson⁵⁾ gar nicht. Ich möchte

¹⁾ Ebenda S. 170.

²⁾ a. a. O., S. 89.

³⁾ Virchow's Festschrift, Bd. III, S. 214.

⁴⁾ Citirt ebenda.

⁵⁾ The Malaria Fevers of Baltimore, in the Johns Hopkins Hospital Reports, Vol. V, 1895.

dieselbe als entschieden atypisch ansehen. Im Allgemeinen ist der Sporulations-Körper bei Tertiana recht verschieden. Im frischen, ungefärbten Blute erscheint die Anordnung der Sporen als eine mehr oder weniger radiäre, und es lässt sich eine gewisse geometrische Regelmässigkeit nicht erkennen. Durch die polychrome Färbung ist ersichtlich, dass die Sporen zumeist ihre regelmässige Anordnung einbüssen. Auch differiren dieselben in der Grösse ihrer Kerne und ihres Plasma. Die Zahl der Sporen ist äussert variabel; 24 ist die grösste Anzahl, die bis jetzt angegeben wurde. Ich habe bis 32 gezählt. Das Pigment ist gewöhnlich in der Mitte angesammelt; dasselbe kann sich aber auch an zwei, drei oder mehreren Stellen vorfinden. Ist die Sporulations-Figur eiförmig, mit seichten Einkerbungen versehen, und hat sich das Pigment an einem Theil der Randzone angesammelt, so erhält man in den gewöhnlichen Eosin-Methylenblau-Präparaten den Eindruck einer Weintraube. Antolisei hat betont, dass sich das Pigment auch gänzlich an der Peripherie ansammeln kann, was im Allgemeinen richtig ist; jedoch zeigt dieses Verhalten des Pigments noch auf einen unfertigen Sporulations-Körper hin. Ebenso verschieden, wie die Configuration des Sporulations-Körpers und die Anordnung des Pigments, ist sein Verhalten zum Erythrocyten, welcher ihn beherbergt. Meist ist letzterer total verschwunden; oder er erscheint als eine kaum merkbare, farblose Linie, welche den Sporulations-Körper umrahmt. In einer weiteren Anzahl bleibt noch ein ansehnlicher Saum vom Erythrocyten übrig.

F. Plehn¹⁾ nimmt neben der oben beschriebenen Regeneration durch Sporenbildung, einen zweiten Regenerations-Vorgang, den durch „directe Theilung“ ausgewachsener Plasmodien, an. Celli²⁾ weist denselben mit Entschiedenheit zurück. Thayer und Hewetson³⁾ und Antolisei⁴⁾ beschreiben eine Fragmentation ausgewachsener Plasmodien, welche sie als Degenerations-Vorgang auffassen. Ich habe verschiedentlich eine Abschnürung grosser, steriler, stark pigmentirter Parasiten in Eosin-

¹⁾ a. a. O., S. 18.

²⁾ Virchow's Festschrift, Bd. III, S. 214.

³⁾ a. a. O., S. 82.

⁴⁾ Riforma medica, No. 26, S. 152.

Methylenblau-Präparaten beobachtet; dieser Vorgang ist zweifellos degenerativ. Mit der polychromischen Färbung, welche stets unzweideutige Bilder liefert, konnte ich nur eine Art der Vermehrung, die durch amitotische Kerntheilung mit consecutiver Plasma-Differenzirung und Sporenbildung, beobachten.

Die Frage der Einkapselung, Incystirung des *Plasmodium malariae*, d. h. der Bildung einer Membran im Sporulations-Körper, welcher der Sporen einschliesst, ist von principieller Wichtigkeit für die Stellung des Parasiten im System. Die Angaben über diesen Punkt sind zum Theil sehr unbestimmt, zum Theil negirend. Councilman¹⁾ erwähnt eine äussere Hülle des Segmentations-Körpers, welcher im Momente der Segmentation (in frischen Präparaten) sichtbar wird und die Sporen einschliesst. Ferner erwähnt Golgi²⁾ in der Beschreibung der ersten Theilungsart bei *Tertiana* einen deutlichen Saum zwischen dem peripherischen Theil, welcher in Sporen zerfällt, und dem centralen Theil des Segmentations-Körpers, welcher den Pigment-Klumpen einschliesst. Für Golgi ist dieser Saum der Ausdruck einer Grenz-Membran zwischen diesen beiden Theilen. Celli und Guarnieri³⁾ ist es nicht gelungen, vor der Sporulation eine Einkapselung zu bemerken. Dieselben erwähnen nur, dass bei den grossen Formen der Rest des entfärbten Erythrocyten einen Rahmen bildet, der wie eine Membran aussieht, aber nicht als solche betrachtet werden kann. Die Angaben von Grassi und Feletti über diesen Punkt sind unbestimmt. Sie sagen an einer Stelle: „Nach der Segmentation bleibt das Pigment zurück, und eine Substanz, welche wahrscheinlich eine peripherische Schicht des Plasma ist.“ Und an einer anderen Stelle: „Die Segmentations-Figuren sind von einer Membran eingehüllt, welche die peripherische Schicht ist oder wenn man so will, die so sehr umstrittene Membran des Erythrocyten.“ Mannaberg⁴⁾ hat bei sporulationsreifen Individuen eine feine Contour-Linie gesehen, welche aber immer nur einfach war, also bloss die Deutung einer äusserst dünnen Hüllen-Membran zu-

¹⁾ a. a. O., S. 454.

²⁾ a. a. O., S. 89.

³⁾ a. a. O., S. 529.

⁴⁾ a. a. O., S. 80, — a. a. O. S. 22.

lässt eine doppelte Membran kommt bei den Sporulations-Körpern nicht vor Auch konnte eine membranöse Umhüllung des Restkörpers nicht nachgewiesen werden. Aus diesen Angaben ist ersichtlich, dass die Existenz einer wahren Cystenhülle, welche den Sporulations-Körper, bezw. die einzelnen Sporen umschliesst, weder am sporulirenden Plasmodium selbst, noch als Bestandtheil des „Ueberbleibsel“ (Grassi) oder des „todten Restkörpers“ (Mannaberg) nachgewiesen werden konnte.

Meine Beobachtungen über diese Frage sind folgende: Ich habe verschiedentlich gesehen, wie der zur Kern-Abschnürung sich anschickende ausgewachsene Parasit, dessen Plasma sich zusammengezogen und um den aufgelockerten Kern herumgelagert hatte, im Momente der Ausbreitung des Kerns sich entfaltete, indem er eine deutliche Grenz-Membran bis weit in den Erythrocyten hineinschickte. Diese Membran, welche von der Peripherie des Parasiten-Plasma ausgeht, wird manchmal durch das randständige Pigment, welches dem Contour derselben während seiner Entstehung folgt, deutlich markirt (Fig. 13). Ferner sah ich an der Peripherie des fertigen, aus den Erythrocyten ausgetretenen Sporulations-Körpers eine deutliche Differenzirung zweier Schichten, und zwar eine äussere, ganz ebene, geschwungene, welche den Contour der Sporulations-Figur abgibt; diese Membran hebt sich deutlich von der nach innen von ihr liegenden stark gezackten Linie ab, welche die Contouren der hart aneinander liegenden Sporen bildet. Da eine auffällige Differenz in der Färbung beider Linien gewöhnlich nicht besteht, so könnte die Existenz zweier Schichten überhaupt in Zweifel gezogen werden, hätte ich nicht einen Befund, welcher in dieser Art bis jetzt weder beschrieben, noch abgebildet wurde, nehmlich die leere Schale des Sporulations-Körpers. Dieselbe ist grösser als ein Erythrocyt, und besteht aus einer einheitlichen Membran, welche mit der polychromen Färbung röthlich-violett erscheint. Dieselbe ist auch mit der Eosin-Methylenblau-Färbung zu erkennen; jedoch kommt in solchen Bildern die Structur so wenig zum Ausdruck, dass sie bisher vom eigentlichen, mit Sporen erfüllten Sporulations-Körper nicht unterschieden wurde. Diese Schale weist in ihrem Verlauf runde, ovale, zuweilen auch scharfleckige, mehr oder minder tiefe Einschnitte auf, welche den

Contouren des Sporulations-Körpers, bezw. den Sporenreihen entsprechen, deren Hüllen sie bildete. Das Gebilde erscheint manchmal deutlich gefaltet, da es nach der Entleerung der Sporen seine Spannung verliert und zusammenfällt. Der völlig entfärbte Erythrocyt ist durch eine feine Linie, welche das ganze Gebilde umgibt, kenntlich, oder es ist die Substanz desselben total verschwunden. Das Gebilde zeigt an einer Stelle seines Umfangs den zusammengebackenen Pigment-Klumpen. Einmal sah ich noch zwei Sporen in einer solchen Schale enthalten. Nach dem Aussehen dieses Gebildes zu schliessen, haben wir es hier nicht mit einem unregelmässigen Plasma-Rest oder Detritus oder etwa mit dem ausgelaugten Erythrocyten-Rest zu thun, welcher sich in gelungenen Bildern stets grün färbt, sondern um eine wirkliche Membran, welche durch ihre charakteristische Farbe darthut, dass sie aus dem Plasma des Parasiten hervorgegangen ist, und durch ihre regelmässige Configuration, ihre Einkerbungen kundgiebt, dass sie bestimmt ist, sowohl den Sporulations-Körper als solchen, als auch die einzelnen Sporen zu umhüllen. Dieses Gebilde muss als wahre Cystenhülle oder Sporocyste betrachtet werden. Es ist, wie ich glaube, durch diesen Befund bewiesen, dass sich der Tertiana-Parasit incystirt¹⁾). — Grassi und Feletti sind geneigt, den Malaria-Parasiten zu den Rhizopoden zu rechnen, weil er sich durch Gymnosporen, d. h. nackte Keime vermehren soll. Der Nachweis der Incystierung des Plasmodium würde ihn der Classe der Sporozoen nähern (Fig. 32, 33).

Die Degeneration des Tertiana-Parasiten.

Als Pendant zu dem Satze, dass der Tertiana-Parasit zu irgend einer Zeit seiner Existenz zur Sporulation übergehen kann, lässt sich folgender Satz entgegenstellen: Der Parasit kann zu irgend einer Zeit seiner Existenz degeneriren. Beinahe in jedem parasitenhaltigen Blutstropfen sieht man frisch inficierte Blutscheiben, oder auch etwas vergrösserte, leicht abgeblasste Erythrocyten, welche wie punctirt erscheinen. Ich konnte mich in einer grossen Anzahl der mit polychromer Färbung hergestellten Präparate davon überzeugen, dass es sich hier nicht um eine primäre Degeneration des Diskoplasma selbst, wie bisher an-

¹⁾ Siehe L. Pfeiffer a. a., S. 7 und 8.

genommen wurde, sondern um relativ intakte Erythrocyten handelt, welche zerfallene Plasmodien aufwiesen. In der Regel sieht man einen deutlichen Parasiten-Rest auf der rothen Blutscheibe. Letztere ist von einem netzförmig ausgebreiteten Gewebe umspinnen; zwischen den Maschen dieses Netzes sieht man kreisrunde Partikeln, welche gröbere Reste des Plasmodium darstellen. Manchmal ist das Netz zu einer länglichen Masse zusammengerollt. Auch der Kern des Parasiten ist in eine grosse Anzahl meist runder Theile zerfallen (Fig. 37a, b).

Die Degeneration des sporulirenden Plasmodium.

In der sporulirenden Reihe findet man die verschiedensten Stadien der Entwicklung, welche als degenerirende, unfertige und fertige Sporulations-Körper angesehen werden müssen. Anstatt dass die Entwicklung des Plasma und der Kerne gleichmässig vor sich geht, bleibt ersteres im Wachsthum zurück und verliert seine Dichte; die röthliche Schattirung geht verloren und das ganze Gebilde nimmt eine verschwommene Lilafarbe an. Man hat dann Parasiten vor sich mit einer Anzahl (sechs oder mehr) Kernen, welche durchaus den Eindruck von auf einer gewissen Höhe der Entwicklung stehen gebliebenen, bezw. degenerirten Sporulations-Körpern machen. In einer anderen Reihe wieder tritt auch Chromatin-Schwund neu entstandener Kerne ein (Ziemann). In diese Kategorie degenerirender Sporulations-Körper gehören auch, meiner Ansicht nach, die zuerst von Golgi¹⁾ (dritte Art der Theilung), später von Celli u. Guarnieri²⁾ und Antolisei³⁾ beschriebenen Formen (Fig. 27). Bei diesen bilden sich Lücken (Vacuolen) im Inneren; die Kerne sind unregelmässig angeordnet. Zuletzt sammelt sich das Pigment an einer Stelle oder bleibt auch unregelmässig zerstreut, während Plasma und Kerne verkümmern. Im Anschluss an die eben erwähnten Degenerations-Formen habe ich noch reife Sporulations-Körper gesehen, welche als solche degeneriren, ohne dass es zum Austritt der Sporen kommt.

Es gehen also alle Altersstufen des Parasiten zu Grunde

¹⁾ a. a. O. S. 91.

²⁾ a. a. O. S. 528.

³⁾ Rif. med. No. 26, S. 152.

durch Degeneration des Plasma und des Chromatins. Das oben beschriebene punctirte rothe Blutkörperchen stellt die Degeneration des Parasiten in einem relativen Frühstadium dar. Ob das Plasmodium durch mechanische und chemische Einflüsse, welche das Fieber mit sich bringt, oder etwa durch antagonistische Eigenschaften der rothen Blutzelle selbst zerstört wird, muss dahingestellt bleiben.

Der Austritt des Parasiten aus dem rothen Blutkörperchen, bezw. der Zerfall der inficirten Blutscheibe, Vorgänge, welche wahrscheinlich im ausgedehnten Maasse vor sich gehen, — so will man nach den häufigen Befunden freier Parasiten schliessen¹), — bedingen weitere Momente für die Degeneration des Tertiana-Parasiten.

Der eigentlich sterile, nicht sporulirende Parasit.

Das Verhalten des Kerns dieser Form ist unter Abschnitt „Kernheilung“ beschrieben worden. Das Plasma stellt den bei Weitem überwiegenden Theil des sterilen Parasiten dar und weist reichliches Pigment auf, welches keine Tendenz hat sich zu concentriren. Nach vollständiger Zerstörung des Erythrocyten kann der Parasit dann als freie sterile Sphäre in das Blutplasma austreten und kurze Zeit danach Geisseln ausscheiden. Marchiafava und Celli²) beobachteten einen Geisselsfaden eines nicht ausgewachsenen, endoglobulären Parasiten. Ich kann eine weitere ähnliche Beobachtung hinzufügen, und zwar Geisselbildung an einem halberwachsenen intracellulären Ovoid. Dasselbe war stark pigmentirt; auch die Geissel war mit Pigment-Körnchen besetzt. Ferner besitze ich ein durch schnelles Trocknen hergestelltes, gefärbtes Präparat, welches eine ausgewachsene freie Sphäre enthält, die mit langen verschlungenen Geisseln versehen

¹⁾ Dieser wichtige Punkt kann hier leider nur gestreift werden. Die freien, im Serum lebenden Formen spielen, wie bekannt, eine grosse Rolle bei den Hämatozoen niederer Thiere. Auch im menschlichen Blut findet man „freie“ Formen in jedem Präparat. Die Mehrzahl derselben ist zweifellos Kunstproduct. Andererseits sind wir aber gezwungen, ein freies Stadium im Leben der Sporen anzunehmen. Ich bin der Ansicht Celli's, — gegenüber von Plehn u. Mannaberg —, dass ältere freie Formen degeneriren.

²⁾ Arch. per le scienze med., 1888, Bd. XII.

ist; letztere sind, wie ich glaube, erst nach der Blut-Entnahme entstanden. Häufig weisen die sterilen Formen Vacuolen auf, oder sind zu einer starren Masse mit aufgelöstem Kern-Chromatin verwandelt (Fig. 35, 36).

Morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen bei Tertiana.

Ehrlich¹⁾ hat zuerst im anämischen Blute eine Degeneration rother Blutkörperchen beschrieben, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass bei Färbung mit Eosin-Hämatoxylin die Erythrocyten, anstatt eine diffuse rothe Färbung anzunehmen, mehr oder minder blau erscheinen. An diese Entartung reiht sich eine andere (möglicherweise identische), die mit Hilfe von Methylenblau zu constatiren ist. Diese methylenblaue Entartung ist dadurch charakterisiert, dass sich das Stroma, bezw. gewisse Abschnitte desselben, diffus bläulich, neben stärker dunkelblauen Körnchen, färben. Gabritschewsky²⁾ hat später diese Anomalien der Färbung rother Blutscheiben als Polichromatophilie bezeichnet. Favre und Celli³⁾ betrachteten die methylenblaue Entartung als charakteristisch für Malaria, und schienen geneigt, die blauen Körnchen als pathogene Kokken anzusehen. Marchiafava und Celli⁴⁾ haben dann rothe Blutkörperchen abgebildet, welche keine Plasmodien enthalten, aber durch intensiv gefärbte Punkte und Striche ausgezeichnet sind. Letztere sollen mit den Plasmodien selbst nichts zu thun haben, sondern bei den verschiedensten Infection-Krankheiten vorkommen. Mannaberg⁵⁾ führt an, dass er bei Malaria perniciosa häufig nicht infizierte Blutkörperchen gesehen habe, welche dannoch geschädigt waren, indem sich in ihnen bei Färbung mit Metylenblau zahlreiche Pünktchen scharf abhoben.

In Präparaten, welche mit der polyehromen Färbung hergestellt wurden, sieht man neben den meist deutlich vergrösserten

¹⁾ Zur Physiologie und Pathologie der rothen Blutscheiben. Charité-Annalen, Bd. X, 1885.

²⁾ Arch. f. exp. Path. Bd. XXVIII, S. 83.

³⁾ citirt b. Ehrlich, C. c. S. 119.

⁴⁾ a. a. o. Tafel III.

⁵⁾ a. a. o. S. 153.

abgeblassten, plasmodienhaltigen Erythrocyten zwei Arten bemerkenswerther rother Blutkörperchen. Erstens die getüpfelte rothe Blutscheibe; diese getüpfelte Form ist nichts anderes, als ein gleichmässig grün gefärbter Erythrocyt, zumeist von normaler Grösse, oder nur leicht vergrössert, welcher den zerfallenden Parasiten mit charakteristischer Färbung aufweist. Eine nähere Beschreibung ist weiter oben im Detail gegeben. Wie dort schon erwähnt, kann man häufig einen noch unverkennbaren Rest des Parasiten, den Kern oder das Fasernetz des Plasma, nachweisen. Die Tüpfelung wird durch das Einstreuen meist kreisrunder Parasiten-Reste auf oder in das Stroma der Blutscheibe hervorgerufen.

Eine zweite Reihe degenerirter Erythrocyten findet sich in reichlicher Anzahl im Blute frischer Malariafälle, welche sich durch eine schiefergraue, manchmal ins Bläuliche spielende Färbung auszeichnen. Diese Erythrocyten sind meistens stark vergrössert und ungleichmässig gefärbt, sehen oft wie zerklüftet aus und sind an der Peripherie nicht selten zerfasert. Einige enthalten ganz junge, lebensfähige Parasiten, andere Reste von Parasiten-Plasma oder Kerne. Ueber die Entstehung dieser degenerirten Erythrocyten kann nichts Bestimmtes ausgesagt werden. Möglicherweise standen dieselben alle einmal mit Plasmodien in Verbindung und fielen deswegen der Degeneration anheim. Diese Art veränderter Erythrocyten ist es namentlich, welche das Bild der Polychromatophilie hervorruft. Am prägnantesten tritt letzteres hervor in Fällen von Malaria-Kachexie.

Das Verhalten der Leukocyten im peripherischen Blute¹⁾.

Virchow²⁾ war der erste, welcher pigmentirte Leukocyten im Herzblute bei Intermittens fand. Die Aufnahme der Malaria-parasiten durch die Makrophagen der inneren Organe wurde eine kräftige Stütze für die Lehre der Phagocytose³⁾. Die phagocytäre

¹⁾ Ich gebrauche diesen Ausdruck, in Ermangelung eines besseren, als kurze Bezeichnung für den Inhalt peripherischer Blutgefässer (Fingerblut, Ohrenblut) im Gegensatz zu dem Inhalt der Blutgefässer der Eingeweide und des Knochenmarks.

²⁾ Cellularpathol. 4. Aufl., 1871, S. 264.

³⁾ Metschnikoff, Centralbl. f. Bakt., 1887, No. 21. S. auch die gründliche anatomische Studie von L. F. Barker, in Johns Hopkins Hospital Reports, Bd. V, 1893, Anhang.

Rolle der Leukocyten des peripherischen Blutes aber ist bis jetzt noch strittig. Während Golgi¹⁾ und Bastianelli²⁾ eine cyklische Phagocytose lebender Parasiten im peripherischen Blute typischer Malariafälle annehmen, welche mit dem Beginn des Anfalls ihr Vorspiel hat, und einige Stunden darnach anhält, konnte dieser Vorgang von Osler³⁾ und Mannaberg⁴⁾ niemals beobachtet werden, während Andere nur die Aufnahme von todtten Parasiten und Pigment gesehen haben wollen. Bei der Durchsicht der Literatur dieses Gegenstandes wird es oft zweifelhaft, ob die Autoren die Phagocytose in inneren Organen oder die im peripherischen Blute im Sinne haben. Auch wirkt es befremdend, dass die Aufnahme von Parasiten durch Leukocyten, welche man im flüssigen Blut unter dem Deckglas beobachtet, ohne Weiteres als wahre Phagocytose gedeutet wird. In nach Ehrlich'scher Methode gefärbten, also gewissermaassen momentan fixirten Präparaten aus dem Fingerblut konnte ich ebensowenig, wie Mannaberg, einen einzigen Einschluss eines Parasiten in einem Leukozyten nachweisen, trotz eifrigem Suchen; auch da nicht, wo eine Anzahl von Parasiten in einem Blutstropfen enthalten war. Der schnelle Abfall in der Zahl der Leukocyten des Fingerblutes, welcher nach Kelsch⁵⁾ von den meisten Autoren bestätigt wurde und welchen auch ich gefunden habe, spricht an sich ebenfalls gegen die Deutung derselben als Phagocyten des peripherischen Blutes. — Dolega⁶⁾, Aldehoff⁷⁾, E. Grawitz⁸⁾ beschrieben eine relative Vermehrung eosinophiler Zellen in acuten und chronischen Fällen einheimischer und tropischer Malaria-Erkrankung. Ich habe in einer grossen Anzahl von Tertianfiebern während des Paroxysmus, bei Continua, und während der Apyrexie und Reconvalescenz Zählungen nach der von Ehrlich und Einhorn⁹⁾ angegebenen Trockenmethode ausgeführt. Eine Ver-

¹⁾ Deutsche Med. Woch., 1892, Nr. 32, S. 731.

²⁾ Bull. del R. acad. med. di Roma 27. März 1892.

³⁾ The Medical News, Philadelphia Apr. 13 u. 20, 1889.

⁴⁾ a. a. O. p. 267.

⁵⁾ Arch. de physiol., 1876. Série II, Tome III.

⁶⁾ Fortschr. der Medicin, Bd. VIII, 1880.

⁷⁾ Prag. med. Wochenschr., 1891.

⁸⁾ Berl. klin. Woch., 1892, No. 7.

⁹⁾ M. Einhorn: Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Inaug. Dissert. Berlin, 1884.

mehrung der eosinophilen Leukocyten konnte ich in keiner Periode constatiren.

Die Natur des mir zu Gebote stehenden Materials nöthigte mich, auf eine gründliche Untersuchung des frischen, flüssigen Malariablutes zu verzichten. Diese Lücke, welche durch äussere Gründe unvermeidlich wurde, ist zum Theil wenigstens durch die Anwendung der polychromen Färbung ausgefüllt worden, — einer Methode, deren Ergebnisse an Klarheit nichts zu wünschen übrig lassen. Ferner musste ich mich in dem Studium getrockneter und gefärbter Präparate auf die Structur des Plasmodium und auf einige Veränderungen des von ihm inficirten Blutes beschränken, ohne die gebührende Rücksicht auf das zeitliche Verhältniss der einzelnen Parasiten-Formen zu den verschiedenen Stadien des Malariaprocesses nehmen zu können. Gerade diese Richtung aber steht seit den genialen Arbeiten Golgi's im Mittelpunkte des klinischen Interesses. Obwohl ich diese äusseren Umstände stets als Nachtheil empfunden habe, so war ich andererseits bestrebt, mich streng objectiv an die Morphologie des Tertiana-Parasiten zu halten, um, womöglich ganz unabhängig von den klinischen Momenten, zu vorurtheilsfreien Anschauungen über dessen Structur, Regeneration und Degeneration zu gelangen.

Ich kann dieses Thema nicht schliessen, ohne noch einmal der Werke von Celli, Mannaberg, Thayer und Hewetson zu gedenken, welche als Muster fleissigen Forschens und klinischer Darstellung gelten können.

Die Anregung und kräftige Unterstützung in dieser Arbeit erhielt ich durch Herrn Prof. Dr. J. Adler in New-York, in dessen Privat-Laboratorium ich diese Arbeit ausführte.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

Alle Figuren wurden mit Zeiss, Apochromat. 1,5 mm, Apert. 1,30 Homog. Immersion Ocular 12 aufgenommen. — Die nähere Beschreibung s. im Text.

1. Junger intracellulärer Parasit in Reifenform. Kern an einem Pol mit deutlicher Kernmembran.
2. Junger Parasit, Kern in Theilung begriffen.
3. Wahrscheinlich eine Zwillings-Infection. Der eine Parasit (links) hat einen Theil seines Plasma (Ectoplasma?) abgestreift, und es ist

ein dünner Reifen (Endoplasma?) übrig geblieben, welcher an seinem unteren Pol drei kleine Kerne aufweist.

4. Zwillings-Infection. Der Kern des einen Parasiten (rechts) ist in Theilung begriffen.
5. Relativ junger Parasit mit aufgelockertem Kern, vor der Fragmentirung.
6. Relativ junger Parasit mit compactem Plasma, welcher schon eine Anzahl von Kernen aufweist.
7. Relativ junger Parasit mit beginnender Kern-Abschnürung. Kernmembran in Quadratförm.
8. Parasit in amöboider Bewegung mit zwei Kernen, welche in Theilung begriffen sind.
9. Halberwachsener Parasit mit einer Anzahl von Kernen. (Langsame Theilung.)
10. Halberwachsener Parasit in amöboider Bewegung; Kern deutlich differenzirt.
11. Parasit in amöboider Bewegung, welcher schon ausgebildete Sporen aufweist.
12. Späteres Stadium des Parasiten in Fig. 9. Das Plasmodium öffnet sich, es beginnt die Sporenbildung.
13. Grenzmembran des Parasiten, welche zum Theil durch Pigment markirt wird. Kerne in Theilung begriffen.
14. Ausgewachsenes Plasmodium mit stark differenzirtem Kern. Erstes Stadium der Fragmentirung zu Chromatinkugeln im ausgewachsenen Kern. (Schnelle Theilung.)
15. Ausgewachsenes Plasmodium mit stark differenzirtem Kern. Die Chromatinkugeln haben sich von einander entfernt.
16. Der Kern hat sich in eine Anzahl meist halbmondförmiger Chromatin-Theile fragmentirt. Jeder Theile wird von der Kern-Membran umgeben.
17. Der Kern nimmt die Sternfisch-Figur an und dehnt sich über einen grossen Bezirk des Erythrocyten aus. Die einzelnen Chromatin-Theile werden von der Kern-Membran eingefasst.
18. Die Kern-Membran dehnt sich stark aus; sie schliesst sich eng um die jungen Kerne und verbindet dieselben unter einander.
19. Nach der primären Fragmentation des Kerns rücken die relativ grossen Chromatin-Theile weit auseinander.
20. Das Plasmodium, in Sporulation begriffen, ist peripherisch im Erythrocyten gelagert. Man sieht die Invasion des Parasiten durch Sprossen des Plasma mit consecutiver Kerntheilung.
21. Der reifende Sporulations-Körper. Lebhafte Kerntheilung. Das Plasma dehnt sich netzförmig im Erythrocyten aus und steckt die Grenzen für den wachsenden Sporulations-Körper ab.
22. Der Sporulations-Körper hat sich über den ganzen Erythrocyten ausgedehnt; der letztere ist nicht mehr sichtbar. Bildung einer

- grossen Anzahl von Sporen. Das Pigment zeigt eine gewisse Regelmässigkeit der Anordnung.
23. Deutliche Einkerbungen im Sporulations-Körper. Das Pigment steht im Begriff, sich im Centrum zu concentriren.
24. Lückenbildung (Vacuolen) im Sporulations-Körper.
25. Sporulations-Körper mit Pigmentklumpen an der Peripherie.
26. Typischer Sporulations-Körper mit deutlichen Einkerbungen. Pigmentansammlung in der Mitte. Die Kerne der Sporen zeigen zum Theil eine deutliche Kern-Membran.
27. Degenerirter Sporulations-Körper mit Lücken.
28. Plasmodium, welches ganz spärliche Kerntheilung zeigt und in der Mitte zwischen Sporulations-Körper und steriles Individuum steht. Degenerations-Form.
29. Total degenerirter, reifer Sporulations-Körper mit einer grossen Anzahl junger Kerne.
30. Degenerirter unreifer Sporulations-Körper. Erythrocyt noch sichtbar.
31. Steriles Plasmodium (freie Form). Der Kern gänzlich aufgelöst.
32. Sporocyste mit Pigmentklumpen. Erythrocyt noch sichtbar.
33. Sporocyste mit Pigmentklumpen. Scharfe Einkerbungen, entsprechend den Contouren des Sporulations-Körpers.
34. Die sogenannte Geisselsspore. Ältere, geschwänzte Formen.
35. Plasmodium mit Vacuolen. (Degenerations-Form.)
36. Steriler Parasit, geschrumpft und in Stücke zerfallen, Kernchromatin aufgelöst.
37. Getüpfelte Erythrocyten. Degenerations-Formen. a) Netzförmige Ausbreitung des jungen Parasiten. Parasiten-Reste, an einer Stelle mit zwei Kernen, an der Peripherie des Erythrocyten.
b) Erythrocyt stark getüpfelt; rechts ein Parasiten-Rest.
-