

61 1/2  
Publ. L. Nr. 983  
185  
34

Separatabdruck

aus der

# Wiener klinischen Wochenschrift

Organ der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien.

Jahrgang 1900.

Nr. 9 und 10.

Aus der k. k. pädiatrischen Klinik des Prof. Jakobowski  
in Krakau.

Zur

## Biologie der Malariaparasiten.

Von

Dr. Xaver Lewkowicz, Assistenten der Klinik.



WIEN UND LEIPZIG.

WILHELM BRAUMÜLLER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHANDLER

1899.



VERLAG VON  
**WILHELM BRAUMÜLLER**  
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER  
WIEN UND LEIPZIG.

## Wiener klinische Wochenschrift

unter ständiger Mitwirkung der Herren Professoren Drs.

E. Albert, G. Braun, Rudolf Chrobak, V. R. v. Ebner, S. Exner, Jos. Gruber, M. Gruber, M. Kaposi, Ph. Knoll, A. Kolisko, R. Freiherr v. Krafft-Ebing, I. Neumann, R. Paltauf, Adam Politzer, Th. Puschmann, F. Schaafa, J. Schnabel, K. Stoerk, C. Toldt, A. v. Vogl, J. v. Wagner, H. Widerhofer, E. Zuckerkindl.

Begründet von weiland Hofrath Professor

**H. v. Bamberger.**

Herausgegeben von

Ernst Fuchs, Karl Gussenbauer, Ernst Ludwig, Edmund Neusser, L. R. v. Schrötter und Anton Weichselbaum.

Organ der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien.

Redigirt von

**Dr. Alexander Fraenkel.**

Die »Wiener klinische Wochenschrift« erscheint jeden Donnerstag im Umfang von drei bis vier Bogen Gross-Quart.

Abonnementspreis jährlich 10 fl. = 20 Mk. Abonnements- und Insertions-Aufträge für das In- und Ausland werden von allen Buchhandlungen und Postämtern, sowie von der Verlagshandlung übernommen.

Probenummern sind von letzterer jederzeit gratis und franco zu beziehen.

### Beiträge zur klinischen Medicin und Chirurgie

herausgegeben vom Redactions-Comité der »Wr. klin. Wochenschrift«, den Herren Prof. Drs. Ernst Fuchs, Karl Gussenbauer, Ernst Ludwig, Edmund Neusser, L. R. v. Schrötter und Anton Weichselbaum.

Heft 1: **Die Lungentuberculose als Misch-Infec-**

**tion.** Von Dr. **Norbert Ortner**, Assistent der I. med. Abth. und gewesener Prosectors-Adjunct des Rudolf-Spitals in Wien. Aus dem Institute für pathologische Histologie und Bacteriologie (Prof. A. Weichselbaum) in Wien, gr. 8. 1893. IV. 164 S. Mit 2 chromolithograph. Tafeln. Preis 1 fl. 80 kr. = 3 M.

(Fortsetzung auf der dritten Umschlagseite.)

2 - 138951

Akc. zl. 1025 nr. 564

*L. imms 1893.*

MUZEUM HISTORYCZNE

dla

Wydziału lekarskiego Uniw. Jag.

Aus der k. k. pädiatrischen Klinik des Prof. Jakobowski  
in Krakau.

## Zur Biologie der Malariaparasiten.

Von Dr. Xaver Lewkowicz, Assistenten der Klinik.

Seit vier Jahren befasse ~~ich~~ mich mit Studien über Malariaparasiten und habe bereits Ende 1896 eine vorläufige Mittheilung<sup>1)</sup> über sie veröffentlicht. Unter dem Einflusse neuer Beobachtungen mussten dann mehrmals meine Anschauungen Modificationen erfahren und damit auch die Publication der ausführlichen Arbeit verschoben werden. Jetzt trete ich an diese Veröffentlichung umso williger, als die Frage der Malariainfection in letzten Jahren, vorzugsweise durch die Wiederaufnahme der Mosquito-Malariatheorie, eine brennende geworden ist, und ich hoffen kann, dass auch meine Untersuchungen zur Klärung gewisser dunkler Seiten der Biologie der Malariaparasiten etwas beitragen werden.

Das rege Interesse, welches die Malaria auch in weiteren Kreisen der Aerzte hervorruft, gibt sich durch den mächtigen Aufschwung der Malarialiteratur kund. Im Folgenden schien es mir unmöglich, jeder zu besprechenden Frage eine genaue Literaturübersicht vorangehen zu lassen. Um an Raum zu gewinnen, musste ich mich auf das Nothwendigste beschränken, und empfehle Jedem, der sich über den bisherigen Zustand der gegebenen Fragen genauer orientiren wollte, das Referat von Barbacci<sup>2)</sup>, welcher aus einer sechsjährigen Zeitperiode (1892—1897) 361 Publicationen über Malariaparasiten gesammelt und ihren Inhalt zusammengestellt hat.

Das Material meiner Beobachtungen stammt aus der pädiatrischen Klinik in Krakau und aus ihrem Ambulatorium. Es ist nicht nur ziemlich reichlich, sondern auch, was viel wichtiger, sehr vielseitig. Ich habe im Ganzen vom April 1896 bis Ende 1899 446 Malariafälle beobachtet, nämlich 406 Fälle der gewöhnlichen Tertianä und Quartana, 40 Fälle der langintervallären und malignen Fieber. Es fallen davon auf die

<sup>1)</sup> Lewkowicz. Ueber den Entwicklungsgang und die Eintheilung der Malariaparasiten. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XXI, Heft 4.

<sup>2)</sup> Barbacci, Neuere Arbeiten über Malaria. Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 1899, Bd. X, Nr. 2 und 3.

klinischen Beobachtungen 109 Fälle, d. i. 83 Fälle der Tertianen und Quartana benigna, 26 Fälle der ästivoautumnalen Fieber, der Rest auf die ambulatorischen Beobachtungen.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Jakobowski, für das gütige Ueberlassen des klinischen Materials, sowie Herrn Prof. Bujwid, der mir alle Untersuchungsmittel seiner Anstalt mit grosser Bereitwilligkeit zur Verfügung stellte, spreche ich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aus.

### Die Abarten der Malariaparasiten.

Entgegen den Anschauungen Laveran's und seiner Schule muss es jetzt als bewiesen betrachtet werden, dass die Malariaparasiten in mehrere Varietäten zerfallen, die durch ihre morphologischen Eigenschaften, ihren Entwicklungsgang, sowie durch die klinischen Symptome der durch sie hervorgerufenen Krankheit hinlänglich charakterisirt sind. Damit ist aber die Frage der Stabilität dieser Abarten, der Unität oder Pluralität der Malariaparasiten noch nicht entschieden.

Es sind uns folgende Abarten bekannt:

1. Die grossen Tertianaparasiten. Sie führen ihren Entwicklungscyklus in 48 Stunden zu Ende, und da der Fieberanfall bei Malaria immer durch den Zerfall der Parasiten (Segmentation oder Zerfall der sterilen Parasiten) hervorgerufen wird, so wiederholt sich hier der Anfall, bei Anwesenheit einer Parasitengeneration, jeden dritten Tag.

2. Die grossen Quartanaparasiten. Sie bilden die Grundlage des Quartanafiebers. Ihr Entwicklungscyklus dauert 72 Stunden.

Beide dieser Abarten sind von Golgi differenzirt und beschrieben worden.<sup>3)</sup>

3. Die kleinen Tertianaparasiten bilden die Grundlage der malignen oder tropischen Tertianen und dieser fallen die meisten Fälle der von italienischen Autoren sogenannten ästivoautumnalen, sowie der tropischen Fieber zu. Die Entwicklung der Parasiten dauert 48 Stunden. Sie wurden von Marchiafava und Bignami differenzirt.<sup>4)</sup>

Die Existenz des von Marchiafava und Celli beschriebenen Parasiten der malignen Quotidiana muss als fraglich betrachtet werden, da es sich in entsprechenden Fällen um Tertianen maligna duplex handeln kann. Fraglich ist auch das Vorhandensein der malignen Quartana (Laveran, Zie-

<sup>3)</sup> C. Golgi, Sull' infezione malarica. Archiv. p. I. scienze med. Vol. X. 1886. — Ancora sull' infezione malarica. Gazzetta degli Ospedali. 1886, N. 53.

<sup>4)</sup> Marchiafava e Bignami, La quotidiana e la terzana estivoautunnale. Riforma med. 1891.

mann<sup>5)</sup>). Möglicher Weise bilden aber die Parasiten der malignen und tropischen Fieber, wie Ziemann annimmt, nur eine Abart, welcher je nach der Malignität der Parasiten und der Widerstandsfähigkeit des befallenen Organismus verschieden lange Entwicklungsdauer zukommen kann (24—48—72 Stunden).

Während die Existenz der drei obgenannten Abarten über alle Zweifel erhaben zu sein scheint, kann man dasselbe von der nächstfolgenden nicht behaupten.

4. Körper der Halbmondreihe, als die muthmassliche Grundlage der langintervallären Fieber.

Da die diesbezüglichen Meinungen der Autoren weit auseinandergehen und der Versuch, die Bedeutung der Halbmonde für die Entstehung der langintervallären Fieber zu beweisen, den hauptsächlichsten Inhalt dieser Abhandlung bildet, so muss ich mich in die Literatur des Gegenstandes etwas mehr einlassen.

Laveran<sup>6)</sup> sieht die Halbmonde als Cysten an, in denen die zu Fortpflanzungszwecken dienenden Flagellen zur Entwicklung gelangen. Das Eindringen in das Innere der Blutkörperchen und Encystirung des Parasiten zu Halbmonden kann nach Laveran nur in einem durch längere Krankheit kachektisch gewordenen und nicht widerstandsfähigen Organismus geschehen.

Diese Meinung muss als irrig betrachtet werden, wenigstens was die Entwicklung im menschlichen Körper anbelangt, denn die sphärischen und geißeltragenden Körper entstehen, wie das schon von mehreren Seiten (Grassi und Feletti, Labbé, Mannaberg, Sacharow) angegeben wurde und, was ich vollends bestätigen kann, nur ausserhalb der Blutbahn, und zwar wahrscheinlich unter der Einwirkung der niederen Temperatur. Man begegnet in den gefärbten Blutpräparaten, die das Bild des kreisenden Blutes am getreuesten wiedergeben, den sphärischen und geißeltragenden Formen niemals, und ich habe mehrmals die Gelegenheit gehabt, zu beobachten, dass die gefärbten Präparate ausser den kleinen Parasiten nur Halbmonde, während die gleichzeitig entnommenen frischen Blutpräparate nach gewisser Zeit nur sphärische Körper enthielten. Der gleichzeitige Uebertritt aller Halbmonde in sphärische Körper konnte nur in der Aenderung äusserer Bedingungen seinen Grund haben.

Canalis<sup>7)</sup> nimmt bei den Halbmonden den Segmentierungsprocess an. Das, was er aber in seiner Abhandlung als

<sup>5)</sup> Ziemann, Ueber Malaria- und andere Blutparasiten. Jena 1898.

<sup>6)</sup> A. Laveran, Traité du paludisme. Paris 1898.

<sup>7)</sup> T. Canalis, Studi sull' infezione malarica. Giorn. med. del r. esercito e d. r. marine. 1889. N. 12.

Sporulationskörper der Halbmonde abbildet, sind gewiss nur sphärische Körper mit Vacuolen, die mit Sporen verwechselt worden sind. Solche Vacuolisation der sphärischen Körper, die zur Bildung von Pseudosporulationskörpern führt, habe ich mehrmals beobachtet.

Die Entwicklung der Halbmonde sollte nach Canalis längere aber nicht genau bestimmte Zeit dauern (5—6—8—10—12—15 Tage). Dabei soll ein Generationswechsel stattfinden. Die Parasiten entwickeln sich anfangs mehrmals in Cyklen der Quotidiana oder Tertiana maligna (klinisch: Quotidiana- oder Tertianafieber), dann bahnt sich die letzte junge Generation den Weg in den länger dauernden Entwicklungscyklus der Halbmonde und deshalb erfolgt in dem klinischen Bilde ein grösserer fieberfreier Intervall, bis die Halbmonde zur Segmentirung gelangen. Es folgen dann wieder Quotidiana- oder Tertianacyklen. Auf diese Weise würden die Halbmonde die Grundlage der langintervallären Fieber bilden.

Die nicht näher bestimmte Zahl der kurz dauernden Cyklen und die nicht näher bestimmbarere Entwicklungsdauer der Halbmonde macht es schwer begreiflich, wie überhaupt im Krankheitsbilde eine Regelmässigkeit im Auftreten der Symptome (siehe meine Fälle) zu Stande kommen kann.

Grassi und Feletti<sup>8)</sup> sehen die Halbmonde als erwachsene und sporulationsfähige Körper einer besonderen Gattung (genus) an, die sie *Laverania malariae* nennen. Die übrigen Malariaparasiten würden zum Genus *Haemamoeba* gehören und in vier Arten (species): *H. vivax* (Tertianae), *H. malariae* (Quartanae), *H. immaculata* und *H. praecox* zerfallen. Letztere beide Arten sollen die Grundlage der malignen oder Sommerherbstfieber bilden.

Wenn sie oft in Gesellschaft der Halbmonde vorkommen, so würde das nur Ausdruck einer Mischinfection sein. Halbmonde als solche rufen nur benigne Fieber hervor.

Die Regelmässigkeit der obgenannten Combination spricht jedenfalls gegen die Zulässigkeit dieser Anschauung.

Die Meinung Sacharoff's<sup>9)</sup> steht der obigen Auffassung am nächsten. Sacharoff betrachtet jedoch die verschiedenen Varietäten der Parasiten der Sommerherbstfieber und die Halbmonde als zu einer Art gehörend. Diese würde sich dadurch charakterisiren, dass sie nur Hämatoblasten, d. h. junge oder kernhaltige Blutkörperchen befällt. Die Ver-

<sup>8)</sup> Grassi e Feletti, Ueber die Parasiten der Malaria. Centralblatt für Bacteriologie. 1890, Bd. VII. — Weiteres zur Malariafrage. Centralblatt für Bacteriologie. 1891, Bd. X.

<sup>9)</sup> N. Sacharoff, Ueber den Entwicklungsmodus der verschiedenen Varietäten der Malariaparasiten der unregelmässigen oder ästivoautumnalen Fieber. Centralblatt für Bacteriologie. 1896, Bd. XIX.

schiedenheit in der Entwicklungsdauer würde dadurch zu erklären sein, dass die Parasiten Hämatoblasten in verschiedenen Entwicklungsstadien befallen. Je mehr sie in ihnen Paracuclein vorfinden, desto länger dauert ihre Entwicklung und desto grösser wird der Kern des erwachsenen Parasiten. Die grössten Kerne haben die Halbmonde.

Die Anschauung ist ganz aus der Luft gegriffen. Man sieht nämlich unsere Parasiten immer auf gut entwickelten und kernlosen Blutkörperchen.

Im Gegensatz zu obigen Autoren, welche die Sporulationsfähigkeit der Halbmonde annehmen, betrachteten Marchiafava, Celli und Bignami die Halbmonde für Bildungen, welche aus den jungen Parasiten der Sommerherbstfieber durch Degeneration entstehen und denen deshalb keine besondere Bedeutung zukommen kann. Dieser Meinung hat sich auch Ziemann angeschlossen.

In letzterer Zeit hat sich aber in dieser Auffassung eine Wendung geltend gemacht, nämlich unter dem Einflusse der Mosquito-Malariatheorie. Man behauptet (Bastianelli, Bignami und Grassi<sup>10</sup>), dass die Halbmonde zwar nicht im Menschenkörper, aber doch ausserhalb desselben zu einer weiteren Entwicklung fähig sind, und ein wichtiges Zwischenglied bei der Infection der Mosquitos und dem Zustandekommen späterer, frischer Infectionen des Menschen abgeben können.

Ich will nur kurz andeuten, dass Mannaberg<sup>11</sup>) die Halbmonde für Syzygien, d. h. durch Schmelzung zwei bis vier junger Individuen entstandene Körper betrachtet, die sich durch quere Theilung vermehren.

Meine klinischen Beobachtungen würden dafür sprechen, dass die Halbmonde auch für den inficirten Organismus nicht bedeutungslos sind, und dass sie nach längerer Zeit — ihre ganze Entwicklungsdauer würde 22 Tage betragen — zur Bildung einer neuen Generation, wahrscheinlich auf dem Wege der Segmentation führen. Sie wären auf diese Weise die Grundlage der langintervallären Fieber.

Die Entwicklung der Halbmonde schliesst sich oft der Entwicklung des Parasiten des malignen Fiebers an, oder combinirt sich mit ihr. Das Erscheinen der Halbmonde soll, wie das aus meinen Fällen hervorgeht, ganz im Gegensatz zur Ansicht Laveran's, als ein Zeichen betrachtet werden, dass im inficirten Organismus bereits zur Ausbildung einer gewissen, eventuell im weiteren Verlaufe zur completen Heilung führenden Resistenz gegen die Infection gekommen ist.

<sup>10</sup>) Citirt nach Nuttall, Die Mosquito-Malariatheorie. Centralblatt für Bacteriologie. 1899, Bd. XXV, Heft 5—10.

<sup>11</sup>) Mannaberg, Die Malariaparasiten. Wien 1893.

Die langsam vor sich gehende Entwicklung, scheinbar selbst zeitweilige Einstellung der Lebensfunctionen der Halbmonde würde aber andererseits für den Parasiten mit dem Vortheil verbunden sein, dass dieser die ungünstigen äusseren Bedingungen, welche in der relativen Immunität des inficirten Organismus und in etwaigen therapeutischen Eingriffen gegeben sind, leichter überdauern kann.

### Bau der Parasiten.

Erst durch Entdeckung des Färbeverfahrens von Romanowsky<sup>12)</sup> ist es uns gelungen, in den feineren Bau des Parasitenleibes, sowie in die Vorgänge, die der Segmentation vorangehen, tiefer einzudringen.

Die Vorschrift von Romanowsky lautet folgendermassen. Nach Fixirung der trockenen Präparate durch Erwärmung bis 105—110° C. lässt man sie (die Präparatenseite nach unten) auf folgender Mischung schwimmen:

Gesättigte wässrige Methylenblaulösung . . . 1  
1%ige wässrige Eosinlösung . . . . . 2

Die Methylenblaulösung soll möglichst alt sein und vor dem Gebrauche filtrirt werden. Obwohl nach der Mischung ein Niederschlag entsteht, filtrirt man nicht. Man hält die Präparate zwei bis drei Stunden, wäscht im starken Wasserstrahle, um den etwa anhaftenden Niederschlag möglichst wegzuwischen, trocknet und legt in Canadabalsam ein.

Rothe Blutkörperchen werden rosaroth, die Parasiten, wie das Plasma der Lymphocyten blau, das Kernchromatin der Parasiten, wie die Kerne der Lymphocyten und anderen Leukocyten tief violett gefärbt. Tritt diese leuchtende violette Färbung der Lymphocytenkerne nicht ein, so ist die Färbung nicht gelungen.

Wie das auch Anderen zugestossen ist, so habe auch ich lange kein befriedigendes Resultat bekommen können. Die Vorschrift ist nämlich nicht genau, denn die Methylenblaulösung muss gewisse Eigenschaften besitzen. Manche Methylenblausorten taugen überhaupt nichts. Erst als ich mein Methylenbau aus der Fabrik Poulenc frères, 122 Boulev. Saint-Germain, Paris, zu beziehen anfang und gesättigte (8—10%ige) wässrige, aber, was besonders wichtig, einige Monate alte und bereits von einem Schimmelüberzuge bedeckte Lösungen in Anwendung brachte, waren die Resultate ausgezeichnet. Auch mein Eosin (à l'eau) stammte aus derselben Fabrik. Zur Fixirung gebrauche ich übrigens nur absoluten Alkohol (fünf bis zehn Minuten).

<sup>12)</sup> Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. St. Petersburger medicinische Wochenschrift. 1891, Nr. 34—35.

Sacharoff<sup>13)</sup> und Ziemann<sup>14)</sup> haben Modificationen des Verfahrens vorgeschlagen. Vielleicht wird sich Ziemann's Modification — Ziemann nennt sie seine eigene Methode — praktisch erweisen.

In die Details des Baues der Malariaparasiten will ich mich nicht sehr einlassen und muss den Leser auf die Darstellung Ziemann's verweisen. Ich muss nur hervorheben, dass die typische Form eines jungen Parasiten aller Abarten eine Ringelform ist.

Der grösste Theil dieses Ringes wird vom Plasma, der kleinere vom Kerne, der wiederum in Chromatin und achromatische Zone zerfällt, gebildet. Der Kern umschliesst einen Raum, welcher von Mannaberg irrthümlicher Weise für einen Kern betrachtet wurde. Dieser Raum ist bei den Parasiten der gewöhnlichen Tertiana und Quartana, da diese endoglobulär sind (siehe unten) durch Hämoglobinlösung ausgefüllt und färbt sich rosaroth, wie der übrige Rest des Blutkörperchens. In den extraglobulären Parasiten der malignen Fieber enthält er häufig nur Blutplasma und ist farblos. Der Parasit kann hier aber einen Buckel des Blutkörperchens umschliessen, dann ist auch hier dieser Raum rosaroth gefärbt.

Bei den amöboiden Bewegungen kann sich der Ring auflösen und wieder schliessen. Die Ringelform dauert bei den gewöhnlichen Tertiana- und Quartanaparasiten so lange, als der Parasit wächst. Man sieht sie niemals an den Parasiten, deren Kern bereits Theilungsvorgänge aufweist. Vielleicht ist es nicht dasselbe bei den Parasiten der malignen Fieber.

Wenigstens findet man hier oft, aber nicht immer, auch in ganz erwachsenen Exemplaren (deren Kern noch ungetheilt, bereits in Theilung begriffen, oder in denen die Segmentation schon zu Ende geführt ist) gewöhnlich neben dem centralen Pigmentklümpchen eine, ausnahmsweise zwei dichtanliegende Vacuolen, die höchst wahrscheinlich mit jenem durch den ursprünglichen Ring umschlossenen Raume identisch sind. Der Raum enthält, wie schon früher erwähnt wurde, Blutplasma und ist deshalb farblos.

In der Monographie Ziemann's findet man merkwürdiger Weise über diese Vacuolen keine Erwähnung. Auch in den Abbildungen wurde sie nicht angedeutet.

Das Kernchromatin färbt sich in den jungen Parasiten intensiv und man findet hier oft keine achromatische Zone. Je mehr der Parasit wächst, desto deutlicher wird diese

<sup>13)</sup> Sacharoff, Ueber die selbstständige Bewegung der Chromosomen bei Malariaparasiten. Centralblatt für Bacteriologie. 1895, Bd. XVIII, Nr. 12 und 13.

<sup>14)</sup> l. c.

letztere und das Chromatin wird immer schlechter färbbar. Vielleicht erhält der Kern eine undurchlässige Membran. Das Chromatin wird wiederum gut färbbar, als ihre Theilungsvorgänge beginnen. Die Theilung führt zur Bildung secundärer Kerne, um welche sich das Plasma gruppirt und auf diese Weise die »nackten Sporen (Gymnosporen)« bildet.

In vielen sowohl jungen, wie erwachsenen Parasiten kann man keinen Kern aufweisen. Es stimmt dasselbe auch auf die Mehrzahl der Halbmonde. Diese Exemplare sind wirklich degenerirt. Man findet aber doch genug Halbmonde, in denen der Kern so gut gefärbt ist, wie in den erwachsenen Exemplaren der Tertiana- und Quartanaparasiten. Man kann also der Meinung Ziemann's, der auf Grund seiner Färbresultate das Zugrundegehen des Chromatins in allen Halbmonden annimmt, nicht beipflichten.

Sacharoff<sup>15)</sup> hat im Gegentheil mit der Romanowsky'schen Methode nicht nur Chromatin der Halbmonde, sondern auch Theilungsvorgänge des Chromatins erwiesen. Die Thatsache würde sehr wichtig sein, denn sie würde beweisen, dass die Halbmonde wirklich zur Segmentation gelangen können. Leider muss ich gestehen, dass ich solche Halbmonde nicht gesehen habe.

#### Beziehung der Parasiten zum rothen Blutkörperchen.

Wie in vielen anderen Punkten, so gehen auch hier die Anschauungen der Autoren weit auseinander. Laveran behauptet bis jetzt, dass die Parasiten an das rothe Blutkörperchen nur angeklebt sind (die Halbmonde bilden eine Ausnahme), die sogenannte italienische Schule mit Marchiafava und Celli an der Spitze will nur an die endoglobuläre Entwicklung der Parasiten glauben.

Aus einem einfachen und leicht anzustellendem Versuche, den ich übrigens schon in meiner vorläufigen Mittheilung beschrieben habe, geht hervor, dass man sich das Blutkörperchen als ein Bläschen vorstellen soll, welches aus einer äusserst dünnen, elastischen Hülle und der diese Hülle lose ausfüllenden Hämoglobinlösung zusammengesetzt ist.

Die Parasiten der gewöhnlichen Tertiana und Quartana leben innerhalb dieser Hülle. Uebt man nämlich auf so ein inficirtes Blutkörperchen, das womöglich einen halberwachsenen Parasiten enthalten soll, mittelst des Deckgläschens einen Druck aus, so kann man leicht das Blutkörperchen zum Bersten bringen. Man beobachtet dann, wie der Parasit durch den

<sup>15)</sup> Sacharoff, Ueber den Einfluss der Kälte auf die Lebensfähigkeit der Malariaparasiten. Centralblatt für Bacteriologie. 1894, Bd. XV.

Riss nach Aussen durchgezwängt wird, wie er oft eine Sanduhrform annimmt mit der Verengung, die offenbar dem Risse in der Hülle entspricht, und wie das Blutkörperchen fast augenblicklich blass wird, da es plötzlich seinen Hämoglobinhalt verloren hat.

Die entsprechenden Versuche mit den Parasiten der malignen Tertiana fallen nicht ganz so eindeutig aus. Man kann aber aus ihnen doch den Schluss ziehen, dass die Parasiten sich hier extraglobulär befinden. Manchmal kann man überhaupt nicht dazu gelangen, den Parasiten aus der Vertiefung in dem Blutkörperchen auszupressen. Bei den Versuchen berstet manchmal das Blutkörperchen und wird plötzlich blass, ohne dass der Parasit es verlässt. Einmal ist es mir gelungen, einen Theil des Parasiten auszupressen und doch wurde das Blutkörperchen nicht blässer, wenigstens nicht augenblicklich, was als ein Beweis, dass seine Hülle intact geblieben ist, angesehen werden muss.

Für die extraglobuläre Entwicklung der Parasiten des Sommerherbstfiebers kann man aber auch andere mehr stichhaltige Gründe anführen :

1. Die ganz jungen Parasiten sieht man oft in gefärbten Blutpräparaten den Rand des Blutkörperchens überragen.

2. Liegen sie auf der Oberfläche, so ist oft genug der durch den Ring des Parasiten umfasste Raum nicht gefärbt, enthält also Blutplasma und nicht Hämoglobininlösung (siehe oben). Aber nicht nur ganz junge, sondern auch erwachsene Parasiten enthalten oft, wie schon angedeutet, wahrscheinlich denselben ungefärbten Raum in Gestalt einer Vacuole.

3. Die Halbmonde ragen manchmal (in gefärbten Präparaten) mit ihren Spitzen über den Blutkörperchenrand hinaus.

4. Manchmal beobachtet man auf der einen Seite eines Halbmondes die beiden Hälften des Blutkörperchenrandes, was besonders augenscheinlich ist, wenn dieser Rand sägeartig gekerbt ist. Die Halbmonde sind nämlich durch das Blutkörperchen ganz umkleidet, befinden sich aber nicht im Innern der Hülle. Wie ich annehme, entwickelt sich der Parasit zwischen dem Blutkörperchen und der inneren Fläche des Blutgefäßes, an dessen Wand er angeheftet ist. Dabei erhält das Blutkörperchen eine Schüsselform. Durch Zusammenlegen dieses schüsselförmiger Blutkörperchen, so, dass die eine Randhälfte über die andere überrage, entsteht, wie man sich leicht am Abschnitte eines Gummiballons überzeugen kann, ein spindelförmigen Raum, welcher für die weitere Entwicklung des Parasiten bestimmt ist. Spindelförmige Parasiten trifft man in manchen Fällen (siehe mein Fall Nr. 10) gar nicht selten, in anderen aber nur ausnahmsweise an. Indem der Parasit weiter

in die Länge wächst, seine beiden Spitzen aber am Auseinanderweichen durch die an einer Seite ausgespannten Randhälften des Blutkörperchens verhindert sind, erhält er eine Krümmung und wird so zum Halbmonde. Die Bildung der Halbmondgestalt soll man sich aber gewiss nicht ganz mechanisch vorstellen; vielmehr muss sie als Ausdruck einer Anpassung des Parasiten an die äusseren Lebensbedingungen aufgefasst werden.

Durch die extraglobuläre Entwicklung werden folgende Besonderheiten erklärlich:

1. Die Parasiten der malignen und langintervallären Fieber machen nur einen kurzen Theil ihres Lebens im kreisenden Blute durch. Sehr bald verschwinden sie aus diesem. Es bleibt ihnen nämlich ein Theil ihrer Oberfläche frei und sie können sich damit an die innere Wand der Gefässe der inneren Organe anhaften. Sie geben hier eventuell zu Circulationsstörungen, und insofern es sich um wichtige Organe, z. B. um Gehirn handelt, zu entsprechenden klinischen Symptomen Veranlassung (Febris intermittens maligna, comatosa). Man findet auf diese Weise im peripheren Blute bei den reinen malignen Fiebern fast ausschliesslich junge Parasiten (Ringelchen). Weitere Entwicklungsstadien dieser Parasiten erscheinen hier nur bei sehr starker Infection. Ihr Erscheinen in namhafterer Zahl muss als übles Zeichen, nämlich als Zeichen der Ueberfüllung der Gefässe innerer Organe, angesehen werden.

Bei den langintervallären Fiebern trifft man fast ausschliesslich die jungen Parasiten (Ringelchen) und Halbmonde an. Uebergangsstadien zwischen beiden werden nur ausnahmsweise gesehen, weitere muthmassliche Entwicklungsstadien der Halbmonde ausser den nierenförmigen Körpern habe ich in meinen Fällen nicht angetroffen. Vielleicht werden die Halbmonde dadurch circulationsunfähig, dass sie bei ihrer weiteren Entwicklung kugelige Gestalt annehmen.

2. Die erwachsenen Parasiten können hier kleiner sein und ein Drittel bis die Hälfte des Blutkörperchens nicht übersteigen, denn die durch Segmentation gebildeten jungen Parasiten gelangen gleich ins Blutplasma. Nicht so wie bei der gewöhnlichen Tertiana und Quartana, wo die Hülle des Blutkörperchens durch den erwachsenen Parasiten zersprengt werden muss, um die Sporen nach aussen gelangen zu lassen.

Man könnte also die Malariaparasiten, wie ich es in meiner vorläufigen Mittheilung, so viel ich weiss, zuerst gethan habe, in zwei Varietätengruppen theilen, in die Parasiten mit endo- und extraglobulärer Entwicklung. Auch Ziemann ist geneigt, denselben Unterschied zwischen den verschiedenen Abarten der Malariaparasiten anzuerkennen.

## Unität oder Pluralität der Malariaparasiten.

Laveran steht bis jetzt an der Spitze der Unicisten. Nach ihm sind die verschiedenen Nuancen im Aussehen des Parasiten durch Polymorphismus desselben bedingt. Laveran lässt nicht einmal die Existenz specieller Varietäten als Grundlage verschiedener Malariafieber zu. Im Gegensatze hiezu sind die italienischen Autoren, von den grundlegenden Arbeiten Golgi's angefangen, Pluralisten.

Vormals auch Pluralist, sah ich mich immer mehr durch klinische Beobachtungen gezwungen, mich den Unicismus zuzuwenden. Die Existenz mehrerer Varietäten der Malaria-Parasiten kann, wie ich das schon hervorgehoben habe, nicht in Frage gestellt werden. Diese Varietäten sind aber, jeder Wahrscheinlichkeit nach, nicht stabil und können ineinander übergehen.

### Die klinischen Beobachtungen.

Ich gehe jetzt zur Schilderung der wichtigeren meiner klinischen Fälle über, und werde sie fast durchgehends in der Reihenfolge anführen, in welcher sie zur Beobachtung gelangt sind. Die beiden ersten Fälle werde ich nur der Vollständigkeit wegen beschreiben. Der erste ist überhaupt zu verwerfen, dass man sichere Schlüsse aus ihm ziehen könnte, der zweite war zu kurz und unmittelbar nach der Chininbehandlung, welche immer Verwirrung im Krankheitsbilde hervorruft, beobachtet. Auf diese Weise würde vielleicht erklärlich sein, dass die in diesen Fällen bestimmte Entwicklungsdauer der Halbmonde sich mit der aus folgenden Fällen ermittelten nicht deckt.

Fall 1. J. K., 11 Jahre alt, wurde am 24. Juli 1896 in die Klinik aufgenommen. Die Untersuchung wies Fieberzustand, einen kleinen Milztumor und erdfarbenes, bleiches Hautcolorit aus. Bei der am 30. Juli ausgeführten Blutuntersuchung wurden die ersten Halbmonde, einige Zeit darnach auch die kleinen ringförmigen, amöboid beweglichen Parasiten der ästivo-autumnalen Fieber erwiesen. Wie sich später zeigte, warden die Halbmonde bereits vor mir in Krakau beobachtet und beschrieben worden, nämlich von Pareński und Blatteis.<sup>16)</sup>

Es wurden anfangs Beobachtungen der Halbmonde unter dem Mikroskope im Thermostaten bei 37<sup>0</sup> angestellt. Rege Hoffnungen, die mit diesen Beobachtungen verbunden waren, sind nicht in Erfüllung gegangen. Die meisten Halbmonde unterlagen überhaupt keinen Veränderungen, oder die Veränderungen waren lauter regressiver Natur. Ich muss aber

<sup>16)</sup> Pareński und Blatteis, O pasorzycie zimnicy. Przegl. lekarski. 1892, Nr. 10—20.

einige Observationen anführen, die im Stande waren, mir den Glauben an die Sporulationsfähigkeit der Halbmonde einzuflossen.

Zweimal habe ich beobachtet, dass ein Halbmond kürzer, dicker und zugleich doppelt contourirt wurde. Ich sah den Vorgang als einen Process der Encystirung an, die der Segmentation vorgeht, und das umsomehr, als man solche kurze Halbmonde, oder eigentlich nierenförmige Körper auch im kreisenden Blute antreffen kann Diese Anschauung schien durch folgende Beobachtung eine Bekräftigung zu erfahren.

Zwei in einem Gesichtsfelde befindliche nierenförmige Körper haben im Laufe von  $1\frac{1}{2}$  Tagen kugelige Form angenommen. Das anfangs lebhaft schwärmende Melanin ballte sich in ihnen in einen centralen Klumpen zusammen, um

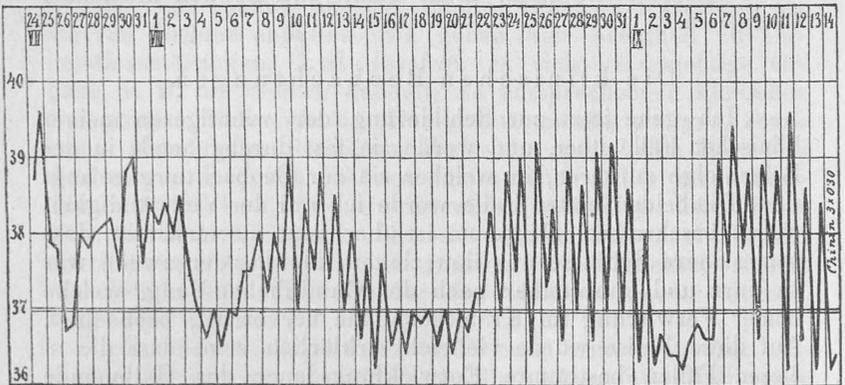


Tabelle I. Fiebercurve.

welchen sich mehrere den Sporen entsprechende Abschnitte zeichneten. Der ganze Process schien den Vorgängen bei der Segmentation der Tertiana- und Quartanaparasiten ganz ähnlich zu verlaufen. Ich konnte nicht umhin, hier Segmentation anzunehmen, zumal ich in dem frisch untersuchten Milzblute aus demselben Falle zwei Körper ausfindig machen konnte, die den Sporulationskörpern der Tertiana- und Quartanaparasiten anscheinend ganz ähnlich waren, aber durch ihre Grösse und durch die grosse Zahl der muthmasslichen Sporen auffielen. Da ich aber in dem gleichzeitig entnommenen und gefärbten Blute keine entsprechenden Körper vorfand, da ich später (von den ersten Monaten 1898 angefangen) mit der Romanowsky'schen Methode keine Theilungsvorgänge der Kerne in den Halbmonden erweisen konnte, so wurde ich gegen meine früheren Resultate misstrauisch und muss zugeben, dass es sich vielleicht doch um etwas Anderes, z. B. von ihrem Kerne

abgelöste Theile der eosinophilen Körperchen, die Melaninkörner aufgenommen haben, handeln konnte.

Die Betrachtung der Fiebercurve (siehe Tafel Nr. I) lässt den Verlauf der Krankheit in Fieber- und fieberlose Perioden eintheilen. Je eine Fieberperiode mit der nächstfolgenden apyretischen würde, wenn wir den Anfang der

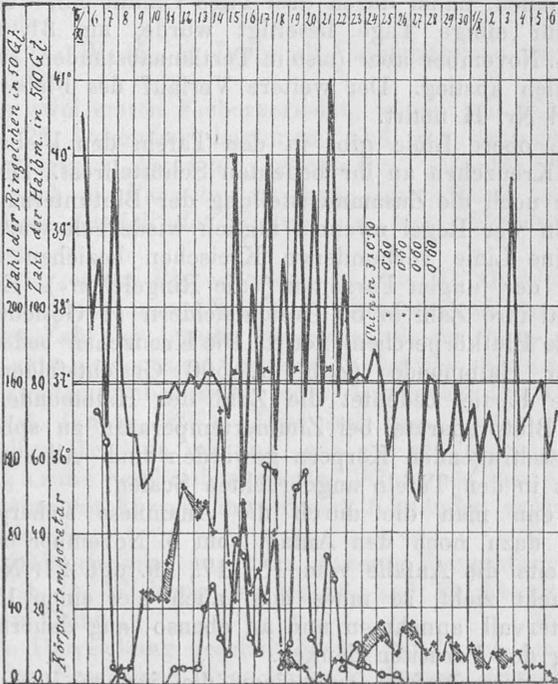


Tabelle II.

Obere Linie = Fiebercurve. X = Schüttelfrost. O = Zahl der jungen Parasiten (>Ringelchen). + = Zahl der Halbmonde.

⊥ = Zahl der zu sphärischen Körpern gewordenen Halbmonde.

Perioden am 7. August, 22. August und 6. September annehmen, 15 Tage betragen. Wenn wir nur die Möglichkeit der langintervallären Entwicklung der Halbmonde annehmen, so drängt sich uns unwillkürlich der Vergleich mit dem Fieverlaufe bei Quartana duplex auf. Die Anfälle in den genannten ersten Tagen der Fieberperioden müssten dann durch eine Generation der Parasiten, die der folgenden durch mehrere Generationen, welche in 24stündigen Intervallen nacheinander

zur Segmentation gelangen und zu ihrer Entwicklung 15 Tage bedürfen, hervorgerufen werden.

Der folgende Fall war geeignet, mich in dieser Anschauung zu bekräftigen.

Fall 2. L. M., 11 Jahre alt, aufgenommen am 5. November 1896.

Der Anamnese nach litt er bereits vor drei Wochen an Fieberanfällen, nahm durch drei Tage Chinin ein, worauf das Fieber für einige Tage beseitigt wurde, am 31. October, 2. und 4. November aber (also in Tertianaabständen) wiederum zu Anfällen anstieg. Der weitere Verlauf des Fiebers ist in der Tafel Nr. II notirt.

Die obere Linie gibt in den Tafeln den Fieberverlauf an. Die Kreuzchen an ihr bedeuten Schüttelfrost. Die Tafeln enthalten noch die Zusammenstellung der Blutuntersuchungen, welche in der Regel zweimal täglich wiederholt wurden. Die durch eine Linie verbundenen Kreischen beziehen sich auf die Zahl der jungen Parasiten (»die Ringelchen«). Es wurde jedes Mal ihre Zahl in 50 Gesichtsfeldern (1 Gesichtsfeld = 200 rothe Blutkörperchen) notirt. Die Kreuzchen bedeuten die Zahl der Halbmonde (Zahl in 500 Gesichtsfeldern). Die schattirte Partie bedeutet die Zahl der Halbmonde, die im frischen Blutpräparate bei Zimmertemperatur zu sphärischen oder geißeltragenden Körpern geworden sind. Alles nach den seitwärts in den Tafeln angebrachten Scalen.

Wenn man die durch die Anamnese sichergestellten Anfälle, dazu noch den Anfall vom 6. November einerseits, andererseits die Anfälle vom 15., 17., 19. und 21. November in Betracht zieht, so muss man auch hier einen 15tägigen Fieberintervall annehmen und an ebenso lang dauernde Entwicklung der Parasiten denken.

Mit dem Anfalle erscheinen die jungen Parasiten im peripheren Blute und sind noch am Vormittag des nächstfolgenden Tages zahlreich vorhanden, enthalten auch damals meistens schon Melaninkörnchen. Nach einigen Tagen erscheinen die Halbmonde, um wiederum etwa drei Tage vor dem entsprechenden nächstfolgenden Anfall aus dem peripheren Blute zu verschwinden.

Die Zahl der nach der Chinindarreichung erschienenen Halbmonde war geringer als ihre Zahl vor der Fieberperiode. Das, dass sie überhaupt nach der Chinindarreichung aus dem Blute nicht verschwinden, kann nicht als Beweis ihrer Resistenz gegen das Chinin angebracht werden. Ihre Entwicklung war ja schon mit dem Momente des Erscheinens der jungen Parasiten während der Anfälle angebahnt, das Chinin konnte nicht das Aussehen der fast fertigen Halbmonde aus den inneren Organen verhindern, vielleicht auch nicht

einmal gänzlich ihre Entwicklung aufhalten, so wie das Chinin z. B. auch die Theilung des Kernes bei den erwachsenen Tertiana- und Quartanaparasiten nicht aufzuhalten vermag. Die Halbmonde werden aber doch in ihrer Lebensfähigkeit beeinträchtigt, denn die neue Reihe der Anfälle erschien nicht. Es wurde nur ein Anfall beobachtet, aber ohne Erscheinen der jungen Generation im Blute, also gewiss nur als Ausdruck des Zerfalles eines Theiles der steril gewordenen Halbmonde.

Fall 3., W. G., 8 Jahre alt, aufgenommen am 29. November 1896.

Die zwei ersten Fieberperioden, welche am 4. December und am 26. December beginnen, sind von einander durch einen 22tägigen Intervall geschieden. Dieselbe Zeitdauer würden auch die Parasiten zu ihrer Entwicklung benöthigen, man müsste folglich das Fieber als eine Vigessimotertiana bezeichnen.

In der ersten Fieberperiode (4. bis 10. December) hat das Fieber quotidianen Charakter. Nichtsdestoweniger hat die Curve der Zahl der jungen Parasiten, die im Blute gefunden wurden, eine ausgeprägte tertiane Zeichnung. Es kommt das in der zweiten Fieberperiode zum Ausdruck (26. December 1896 bis 1. Januar 1897). Hier hat das Fieber den Charakter einer Tertiana maligna, wie sie von Marchiafava und Bignami beschrieben wurde. Wir sehen fast continuirliches Fieber mit kurzen, in tertianen Abständen angebrachten Intermissionen.

Charakteristisch und für unsere Betrachtungen sehr wichtig ist die Wirkung des am 28. und 29. December dargereichten Chinins.

Die Darreichung geschah deswegen, da ich am 27. December das Erscheinen eines halberwachsenen »grossen« Tertianaparasiten constatirt habe. Ich sah damals den Vorfall als Ausdruck einer Mischinfection an. Die Meinung, dass die Halbmonde bei ihrer Segmentation einem Tertianaparasiten Leben geben könnten, lag mir gänzlich fern (siehe unten). In der Furcht, dass die Tertianaparasiten durch ihre rasche Vermehrung die Halbmonde, die ich für Vigesimo-Tertianaparasiten betrachtete, nicht überwucherten, gab ich Chinin in einer kleinen Gabe, um die Halbmonde womöglich nicht stärker anzugreifen, der weiteren Entwicklung aber der durch Chinin leicht angreifbaren Tertianaparasiten vorzubeugen.

Nach der Darreichung des Chinins fällt die Zahl der jungen Parasiten schnell zum Nullpunkte, aber das Fieber dauert fort und zeigt tertianen Typus. Auch jetzt, wo ich die Gründe, die gegen die Sporulationsfähigkeit der Halbmonde sprechen, gut kenne, muss ich behaupten, dass dieses Fieber durch die

Annahme einer kurzintervallären Entwicklung der jungen Parasiten nicht erklärt werden kann. Das Fieber musste vielmehr von der Sporulation der Halbmonde abhängen, welche während der ersten Fieberperiode als junge Parasiten im peripheren Blute erscheinen, daselbst dann als erwachsene Parasiten, Halbmonde, in der fieberfreien Zeit am zahlreichsten zu finden waren und welche das Chinin wahrscheinlich während der Kerntheilung getroffen hat. Das Chinin hat auf den Verlauf der Kerntheilung, wie wir das auch bei den gewöhnlichen Tertiana- und Quartanaparasiten sehen, scheinbar keinen Einfluss. Der erwartete Anfall kommt zu Stande (bei Quartana etwas verspätet), die neugebildeten Parasiten sind aber lebensunfähig und befallen neue Blutkörperchen gar nicht. So sehen wir auch hier, dass die Anfälle zur rechten Zeit erschienen, aber fast ganz steril waren.

Die obige Deutung scheint nur die einzig annehmbare zu sein. Sie gab aber zu einem Irrthume Veranlassung, denn damals, wo ich die Sporulationsfähigkeit der Halbmonde einerseits, die Unveränderlichkeit der Parasitenarten andererseits über alle Zweifel erhaben glaubte, liess ich mich verleiten, in meiner vorläufigen Mittheilung die Existenz des Parasiten der *Tertiana maligna* zu negiren.

Auf den Fieververlauf haben unsere Chiningaben erst in der folgenden Fieberperiode ihren Einfluss ausgeübt. Die Periode sollte am 17. Januar beginnen. Wir haben hier aber nur einen subfebrilen Zustand und sehen im Blute nur spärliche junge Parasiten erscheinen. Am folgenden Tage ist der Zustand fieberlos, die Parasiten noch spärlicher, und da die Tage 19. und 20. Januar 1897 der Darreichung des Chinins entsprechen, so muss man sagen, Chinin übe auf die eben geborenen, und ganz jungen, eben an die Blutkörperchen angehefteten Parasiten den grössten Einfluss aus. Zum Uebergewicht gelangen die nächstfolgenden Generationen (21. Januar bis 28. Januar), die dann auch zu einer mächtigen Production der Halbmonde führen. Vom 8. Februar erscheint wiederum hohes Fieber. Da aber auch vor der Chinindarreichung kein entsprechendes Erscheinen der jungen Parasiten constatirt wurde, und da später ganz ausgeprägte Symptome von Lungenentzündung im rechten, unteren Lungenlappen auftraten, so war das Fieber vom Anfang an wahrscheinlich nicht malarischer Natur. Nichtsdestoweniger sah ich mich gezwungen es mit Chininbehandlung zu bekämpfen, und so die weitere Beobachtung des Falles abubrechen.

Fall 4. Am 27. Januar 1897 wurde 1  $cm^3$  Blut aus vorigem Falle intravenös einem zweijährigen Kinde, das mit der Diagnose des Idiotismus und eines Milztumors in die Klinik aufgenommen wurde, injicirt: Das injicirte Blut enthält

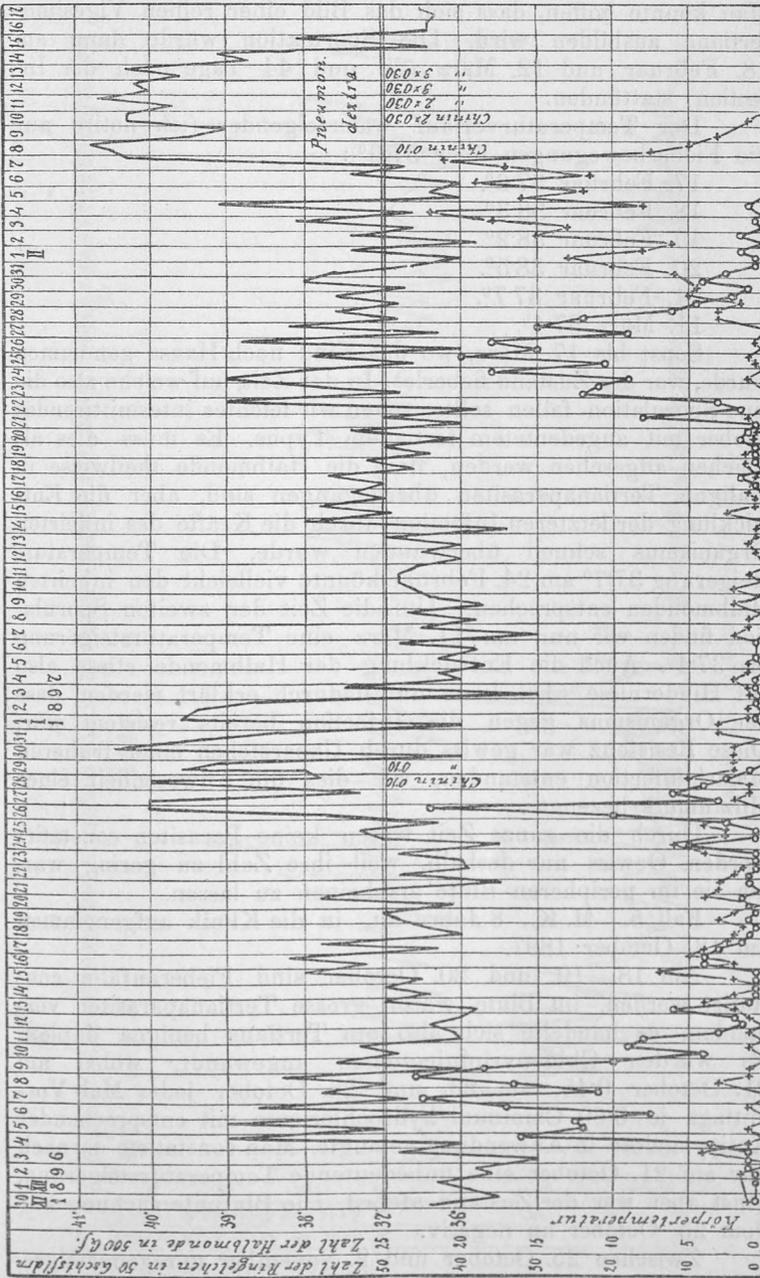


Table II. Signatur wie Tabelle I.

fast nur junge Parasiten und eine geringe Anzahl Halbmonde. Man konnte hoffen, dass sich das Bild einer reinen Vigesimo-tertiana ausbilden wird. Die Sporulation würde dann am 18. Februar und 12. März (22 und 44 Tage nach der Infection) stattfinden.

Der Temperaturverlauf war folgender (ich notire nur die Fieberbewegungen über 37·0°):

17. Februar 37·6°.

18. Februar 38·3°.

19. Februar 38·2°.

20. Februar 38·5°.

24. Februar 37·7°.

11. März 37·4°.

Sonst bis 17. März, wo das Kind nach Hause genommen wurde, war der Zustand fieberlos. In der Zeit, auf welche also die eine Sporulation fallen sollte, sehen wir leichtes intermittirendes Fieber mit angedeutetem tertianem Typus. Es muss dies als Zeichen angesehen werden, dass die Halbmonde theilweise in maligne Tertianaparasiten übergegangen sind, aber die Entwicklung der letzteren Infection durch die Kräfte des inficirten Organismus schnell überwunden wurde. Die Temperatursteigerung 37·7° am 24. Februar könnte vielleicht den injicirten Halbmonden entsprechen. Um die Zeit der zweiten Sporulation finden wir nur am 11. März eine Temperatursteigerung bis 37·4°. Auch die Entwicklung der Halbmonde stiess also auf Hindernisse. Die kann nur dadurch erklärt werden, dass der Organismus gegen die Infection bereits resistent war. Diese Resistenz war gewiss durch Ueberstehen einer früheren Malariainfection entstanden, wie dies die Anwesenheit eines Milztumors bezeugte.

Durch die ganze Zeit waren keine Parasiten constatirt worden. Gewiss nur deshalb, weil ihre Zahl zu gering war, um sie im peripheren Blute erscheinen zu lassen.

Fall 5. M. K., 8 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen am 18. October 1897.

Am 18., 19. und 20. October sind Fieberanfälle constatirt worden, im Blute waren grosse Tertianaparasiten vorhanden, es handelte sich also um Tertiana benigna duplex. Es wurden Chinopyrinjectionen angewandt, wobei am 21. October 0·45, am 23. und 25. October jedes Mal Vormittags je 0·60 Chininum hydrochloricum mit entsprechender Antipyridose in Anwendung gelangte. Man constatirte darnach nur am 21. October eine unbedeutende Temperatursteigerung, sonst aber war der Zustand afebril. Die Blutuntersuchung war vom 23. October an negativ.

Zwischen 25. October und 2. November unregelmässiges, leichtes Fieber, Blutuntersuchung negativ, Tonsillen geschwollen,

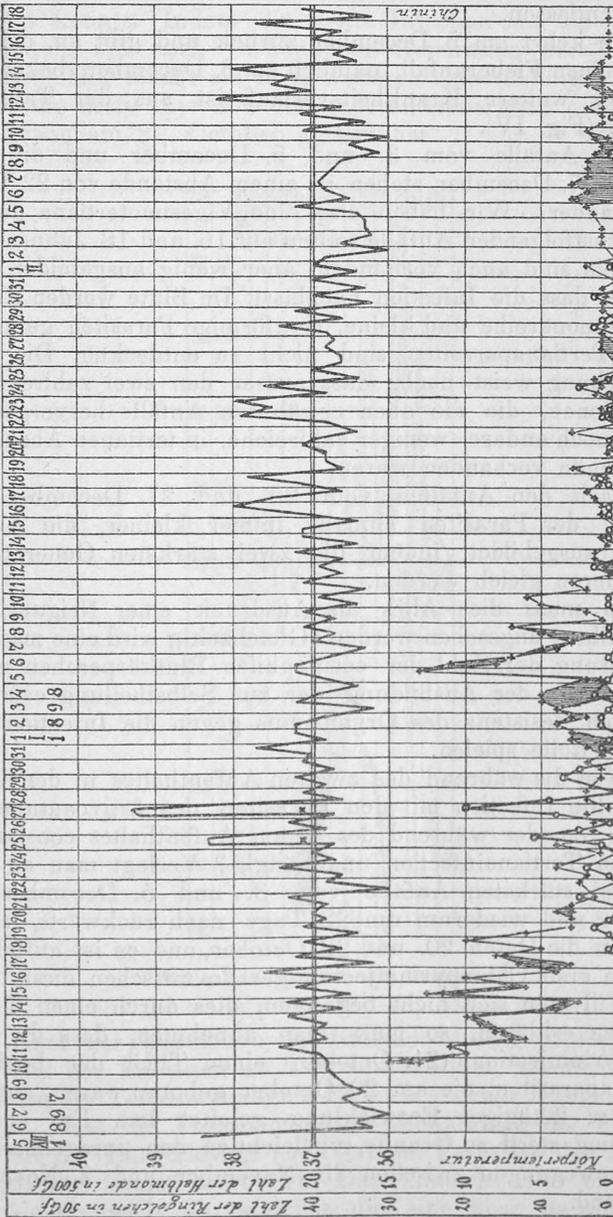


Tabelle IV. Signatur wie Tabelle II.

geröthet, Schluckbeschwerden. Das Fieber lässt nach ohne Chininbehandlung und die Kranke wird am 28. November als geheilt entlassen.

Sie kehrt am 5. December zurück und gibt an, dass sie wieder einen Fieberanfall, nämlich am 3. December, bekommen hat. Der weitere Krankheitsverlauf ist aus der Tafel ersichtlich (Fig. IV).

Die Anfälle vom 3. und 5. December und die vom 25. und 27. December stehen in einem Abstände von 22 Tagen von einander. Wir haben also eine Vigesimalteriana duplex. Die nächstfolgenden Anfälle sollten auf 16. und 18. Januar 1898 fallen. Sie sind auch vorhanden, aber wenig ausgebildet, zum Beweise, dass die Infection nachlässt. Im Blute werden Körper der Halbmondreihe und kleine, ringförmige Parasiten gefunden. Grosse Tertianaparasiten sind nicht zu entdecken. Die Blutuntersuchung weist nach, dass ausser den zwei zahlreichsten Generationen, die die oben erwähnten Anfälle hervorgerufen hatten, noch andere, weniger zahlreiche, in tertianen Abständen sporulirende vorhanden waren.

Nach den Anfällen vom 25. und 27. December wird die Zahl der Parasiten allmähig immer kleiner, die Anfälle weniger ausgebildet, indem die zwei stärksten Generationen den anderen gleich werden.

Es muss dies Alles als Ausdruck einer Neigung zur Selbstheilung angesehen werden. Gleichzeitig wird eine mächtige Vermehrung der Zahl der eosinophilen Blutkörperchen notirt, die gewiss in der Ausbildung der zur Selbstheilung eventuell führenden Resistenz des Organismus gegen die Infection eine wichtige Rolle spielen.

War die während des zweiten Aufenthaltes in der Klinik festgestellte Infection mit den Parasiten des ästivoautumnalen Fiebers von der während des ersten Aufenthaltes constatirten benignen Tertianainfection unabhängig? Verlegt man die Zeit der zwei stärksten Anfälle vom 3. und 5. December um 22 Tage und wiederum um 22 Tage nach rückwärts, so erhält man die Daten 20. und 22. October, und es ist auffallend, dass die erste Chinopyrininjection gerade zwischen diese Daten fällt. Will man sich nicht begnügen, dies durch einen blossen Zufall zu erklären, so muss man annehmen, dass die erste Chinopyrininjection (21. October) einen Theil der benignen Tertianaparasiten, die am 20. October geboren waren, auf den Weg der 22tägigen Entwicklung geleitet hat. Ein anderer Theil ging steril zu Grunde, vielleicht zu den unregelmässigen Fieberbewegungen zwischen 25. November und 2. November beitragend.

Der Rest führte seine Tertianaentwicklung weiter und gelangte am 22. October zur Sporulation, denn nur dadurch

wird es begreiflich, dass die zweite Chinopyrinjection die zweite Generation der Parasiten der Vigesimotertiana abzweigen konnte. Indem die dritte Injection auf die Zeit der Sporulation der noch vorhandenen Generation der Tertiana-Parasiten fällt, macht sie ihrer weiteren Entwicklung ein Ende, wie es die erste Injection der anderen Generation dieser Parasiten schon am 21. October gethan hat.

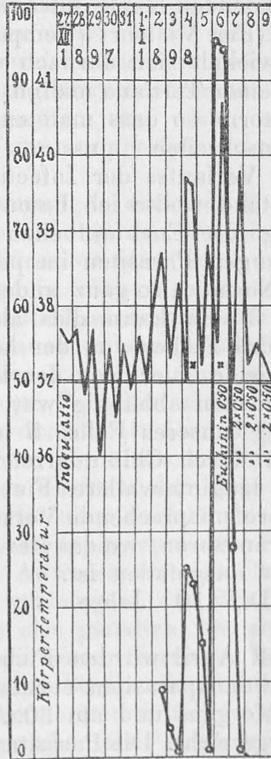


Tabelle V. Signatur wie Tabelle II.

Nach der Sporulation der Halbmonde wird aber wiederum ein Theil der Parasiten zu Tertianaparasiten, nämlich zu den Parasiten der Tertiana maligna. Es muss überhaupt angenommen werden, dass die Vigesimotertiana-Entwicklung der Parasiten sich mit der Entwicklung nach Art der Parasiten der Tertiana maligna fast immer combinirt. Das klinische Bild hängt nur vom Uebergewicht ab, welches die eine über die andere erlangt. In unserem Falle war der inficirte Organismus genug widerstandsfähig und erlaubte die stärkere Entwicklung der

malignen Tertianaparasiten nicht. Es konnte sich nur das Bild der Vigesimotertiana ausbilden, aber auch dieses Fieber ging später der spontanen Heilung entgegen. Dass aber dieselben Parasiten im nicht immunisirten Organismus das typische Bild einer Tertiana maligna erzeugen können, lehrt uns der folgende Fall.

Fall 6. Am 27. December 1897 wurde  $1\text{ cm}^3$  des dem vorigen Falle entnommenen Blutes einem fünfjährigen, an Hydrocephalus chronicus leidenden Kinde intravenös injicirt. Wie die beigegebene Tabelle (Fig. V) lehrt (Temperatur wurde hier in recto gemessen), entwickelt sich darnach vom 2. Januar 1898 an das typische Bild einer Tertiana maligna. Die Zahl der Parasiten wird schnell enorm, so dass man energisch mit der Euchininbehandlung einschreiten musste. Halbmonde wurden während des ganzen Verlaufes der Infection nicht gesehen.

Auf einen Umstand wollte ich besonderes Gewicht legen. Nach der Einleitung der Euchininbehandlung fällt mit dem Verschwinden der jungen Parasiten im peripheren Blute auch die Temperatur zur Norm. Also ganz anders, wie in dem oben beschriebenen Falle 3. Es kann dies als Beweis bezeichnet werden, dass dort das Fieber von der langintervallären Entwicklung der Halbmonde, hier von der kurzintervallären der malignen Tertianaparasiten abhängig war.

Die Betrachtung unseres Falles 5 musste den Verdacht erwecken, dass man durch Chinindarreichung willkürlich die benigne Tertiana in langintervalläres Fieber überführen kann. Ich habe auch mehrere entsprechende Versuche angestellt, kann aber nur einen Fall anführen, wo das Resultat, aber auch hier nicht gänzlich positiv ausgefallen ist.

Fall 7. J. D., 10 Jahre alt, aufgenommen am 22. April 1898.

Am 22. und 24. April wurden Fieberanfälle bis  $40^{\circ}$ , im Blute die grossen Tertianaparasiten constatirt.

Am 25. April Morgens und am 30. April Morgens wurde je 0·30 Euchinin dargereicht. Die Parasiten waren am 26. April im peripheren Blute nicht mehr zu finden. Am 25., 26. und 27. April werden noch Temperatursteigerungen bis  $38\cdot5^{\circ}$  notirt, dann aber folgt fieberloser Zustand bis 9. Juni.

Am 9. Juni Fieberanfall bis  $39\cdot2^{\circ}$ , am 11. Juni, also im Tertianaintervall, wiederum ein Anfall bis  $38\cdot6^{\circ}$ , dann afebriler Zustand, bis endlich am 3. Juli eine Temperaturerhöhung von  $38\cdot6^{\circ}$  notirt wird. Durch die ganze Zeit werden im Blute keine Parasiten, aber eine grosse Vermehrung der Zahl der eosinophilen Zellen (bis 50 auf 50 Gesichtsfelder) constatirt.

Verlegen wir die Daten der zwei Anfälle um 44 Tage nach rückwärts, so bekommen wir die Daten von 26. April und 28. April. Damals musste also die Abzweigung der zwei

langintervallären Generationen stattgefunden haben. Daraus müsste man folglich annehmen, dass das Chinin die Entwicklung der Tertianaparasiten auch dahin abzuändern vermag, dass die jungen, bei den nächsten Sporulationen geborenen Parasiten die langintervalläre Entwicklung einschlagen. Die nächsten Anfälle waren auf den 1. Juli und 3. Juli berechnet, es kommt aber nur der zweite ( $38^{\circ}6'$ ) zur Ausbildung.

Der zweitägige Abstand der ersten Anfälle lässt keine Zweifel darüber erwachen, dass es sich hier um Malariafieber handelte. Das Fieber war nicht von den grossen Tertianaparasiten abhängig, welche leicht aufgefunden werden konnten; es war also durch die ästivoautumnalen Parasiten, respective Halbmonde hervorgerufen, die aber in zu geringer Anzahl vorhanden waren, um im peripheren Blute zu erscheinen (vergleiche Fall 4).

Die Fieberbewegungen sind bei Malaria im Allgemeinen ein Anzeichen des Zerfalles der Malariaparasiten, und es ist gleichgiltig, ob die Parasiten steril sind, oder der Zerfall durch Segmentation bedingt ist. Wenn man 4—6 Stunden vor dem erwarteten Tertianaanfall eine hinreichende Chinindose darreicht, so geht die ganze entsprechende Generation der Parasiten zu Grunde. Der Anfall kommt aber dennoch zur Ausbildung. Da die jungen Parasiten an den Blutkörperchen nicht erscheinen, so kann der Anfall dem Befallenwerden der Blutkörperchen durch die Parasiten nicht zugesprochen werden, und muss nur dem Zerfalle der alten Parasiten seinen Ursprung verdanken. Mit dem Zerfalle der Parasiten wird nämlich wahrscheinlich eine pyrogenetische Substanz frei, die zum Anfall führt. Die Anwesenheit des Chinins im Blute kann dem Anfall nicht vorbeugen, die Wirkung des Chinins als Antipyreticum kann also gänzlich vernachlässigt werden.

Lässt man bei einer Tertiana benigna simplex den Kranken eine Chiningabe in dem fieberfreien Tage, etwa 24 Stunden nach dem letzten Anfall, einnehmen, so erscheint der nächste Anfall nicht, aber auch an dem Tage der Darreichung des Chinins erscheint kein Fieber, obwohl die grösste Zahl der Parasiten innerhalb weniger Stunden aus dem peripheren Blute verschwindet. Dieses Verschwinden kann also nicht als Zeichen des Zerfalles der Parasiten unter der Chininwirkung angesehen werden, da keine entsprechende Temperaturerhöhung constatirt werden kann. Man muss vielmehr annehmen, dass die Parasiten mit ihren Blutkörperchen nach der Chinindarreichung in inneren Organen deponirt werden. Wir haben schon gesehen, zu was diese Parasiten werden können. Sie können aber auch zu einer einfachen Recidive führen. Es unterliegt aber auch keinem Zweifel, dass eine grosse Anzahl dieser Parasiten später, gewissermassen secundär,

doch steril zu Grunde geht und die kleinen Temperatursteigerungen, die ich in manchen meiner Versuche einige Tage nach Darreichung zweier oder dreier Chiningaben (diese wurden immer zu unseren Zwecken in drei- und zweitägigen Intervallen gegeben) beobachtet habe, scheinen davon abzuhängen. Ich bin sehr geneigt zu glauben, dass dieses Absterben der sterilen Parasiten sehr dazu beiträgt, die Resistenz des Organismus gegen die Infection und selbst seine complete Immunität herbeizuführen. Es folgt eine Vermehrung der Zahl der eosinophilen Zellen, die in der Hervorbringung dieser Immunität eine wichtige Rolle zu spielen scheinen.

Es ist durch diese Betrachtungen der Weg angedeutet, auf welchem die künstliche Immunität gegen Malaria erlangt werden kann. In unseren Versuchen stand aber die Ausbildung einer solchen Resistenz oder Immunität der Entwicklung des beabsichtigten, langintervallären Fiebers und der namhafteren Vermehrung ihrer Parasiten im Wege. Damit würden manche Misserfolge zu erklären sein. Auch die grosse Beobachtungsdauer war hinderlich, da sich manche Fälle frühzeitig der Observation entzogen. Es muss endlich auf einen Umstand hingewiesen werden. So wie wir bei unserem dritten Falle die Geburt eines Parasiten der *Tertiana benigna* in Folge der Sporulation der Halbmonde als wahrscheinlich angenommen haben, so müssen wir auch die Möglichkeit zugeben, dass die Tertianaparasiten durch die Chinineinwirkung in langintervalläre Entwicklung übergeführt, nach der nächsten Sporulation wieder in die frühere Entwicklung überschlagen. Der folgende Fall möge als Beispiel gelten.

Fall 8. A. H., 12 Jahre alt, aufgenommen am 8. April 1899. An demselben Tage fängt der Anfall an ( $37.6^{\circ}$ ) und dauert über die Nacht bis zum nächsten Vormittag ( $40.6^{\circ}$ ). Im Blute sind grosse Tertianaparasiten in grosser Zahl gefunden worden. Am 10. April wird Morgens 0.60 Euehinin gegeben, von weiterer Behandlung aber Abstand genommen, da bereits in derselben Zeit in dem Blute keine Parasiten mehr auffindig gemacht werden konnten. Es folgt ein afebriler Zustand bis 30. April, wo ein Fieberanfall bis  $39.0^{\circ}$  notirt wird, es ist dies eben 22 Tage nach dem ersten Anfalle vom 8. April. Dann folgt wiederum fieberfreie Pause, respective kleinere subfebrile Steigerungen, bis am 12. Mai  $39.4^{\circ}$  und am 14. Mai  $38.2^{\circ}$  notirt werden. Wieder einige Tage subfebrile Temperatur, dann vom 22. Mai ab complete Apyrexie.

Nach dem Anfalle vom 30. April findet man keine Parasiten, der Anfall war also grösstentheils steril. Die Parasiten, welche damals geboren sind, waren grosse Tertianaparasiten, denn diese kommen dann am 3. Mai zum Vorschein (6:500 Gesichtsfelder). Ihre Anzahl ist anfänglich zu gering, um An-

fälle hervorzurufen. Diese Zahl geht noch etwas herab: 7. Mai 2 Parasiten auf 500 Gesichtsfelder, um dann wieder am 11. Mai bis 12 auf 500 Gesichtsfelder zu steigen. Die Folge dessen sind die Anfälle von 12. und 14. Mai. Dann steigt die Zahl der Parasiten wiederum herunter, um am 18. und 19. Mai den Nullpunkt zu erreichen. Es ist also Selbstheilung eingetreten.

Wichtig war die Beobachtung der Zahl der eosinophilen Zellen. Am 8. April werden 5:500 Gesichtsfelder, am 3. Mai bereits 26, am 7. Mai 26, am 9. Mai 60:500 Gesichtsfelder beobachtet. Dann bemerkt man mit dem Ueberwinden der Infection das Herabfallen dieser Zahl: am 19. Mai 20, am 7. Juli

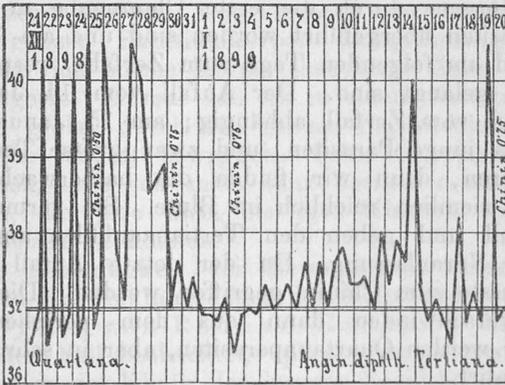


Tabelle VI. Fiebercurve.

2:500 Gesichtsfelder. Der Abfall zur Norm, den die Zahl der eosinophilen Blutkörperchen erfahren hat, muss als Zeichen des Aufhörens der Infection und completen Heilung angesehen werden. Da das Chinin ausser der ersten Dose nicht gegeben wurde, handelte es sich um spontane Heilung.

Die vorhergehenden Fälle illustriren die Beziehungen, welche wahrscheinlich unter der Tertiana benigna, maligna und meisten Fällen der langintervallären Fieber bestehen. Der folgende Fall berührt die entsprechende Frage in Bezug auf Quartana.

Fall 9. F. N., aufgenommen am 19. December 1898. Es handelte sich um Quartana triplex. Die tagtäglichen Anfälle gelangen hier Nachts zur Ausbildung; im Blute waren nur Quartanaparasiten zu finden (Fig. VI). Am 25. December, Abends, 30. December Früh und 3. Januar 1899 früh Morgens gibt man je eine Gabe salzsauren Chinins à 0.75. Man beobachtet darnach eine Verspätung der Anfälle und ihre Verschmelzung

untereinander, darnach aber afebrilen Zustand. Die Zahl der Parasiten, wie überhaupt nach Chininbehandlung bei Quartana, verminderte sich rasch, sie verschwanden aber gänzlich erst nach fünf Tagen nach der ersten Chiningabe. Am 10. Januar wird aber wiederum ein melanischer Leukocyt, am 12. Januar ein ein Drittel des Blutkörperchens ausfüllender Quartanaparasit gesehen. Zwischen 9. und 13. Januar wird eine Angina diphtheritica (virulente Löffler'sche Bacillen erwiesen) constatirt und mit Serum behandelt. Den Fieberanfall vom 14. Januar ( $40^{\circ}$ ) muss man aber wahrscheinlich schon als von Malaria abhängig betrachten. Er fällt 22 Tage nach dem 23. December. Man könnte also auch hier behaupten, dass die jungen Quartanaparasiten vom 23. December Abends und 24. Morgens durch die erste Chiningabe in Vigesimo-tertianaparasiten übergeführt worden sind und am 14. Januar Abends und am folgenden Tage zum Zerfalle, respective zur Sporulation gelangt sind. Der Anfall vom 14. Januar war hauptsächlich vom Zerfall abhängig; am 15. Januar wurden aber gewiss junge Parasiten, und zwar grosse Tertianaparasiten, geboren, denn wir finden die halberwachsenen am 16. Januar ziemlich reichlich im Blute. Sie vermehren sich dann schnell und geben den Tertianaanfällen am 17. und 19. Januar Veranlassung. Da der letzte Anfall bis  $40.5^{\circ}$  reichte, musste zum Chinin gegriffen werden. Die Tertianaparasiten verschwinden dann aus dem peripheren Blute. Gleichzeitig werden Quartanaparasiten, aber in sehr spärlicher Zahl, constatirt.

Der Fall ist jedenfalls geeignet, den Gedanken zu erwecken, dass auch Quartana in langintervalläres Fieber übergeführt werden und dieser Uebertritt jenen ins gewöhnliche Tertiana anbahnen kann. Ich muss noch einen Grund anführen, der diesen Schluss bekräftigt. Bei meinen Anamnesenentnahmen habe ich besonders in den Fällen von Quartana, wo das Fieber schon einige Monate dauerte, mehrmals die Angabe erhalten, dass das Fieber wiederholt nach der Chininbehandlung den Typus geändert habe, von der ausgeprägten Tertiana zur Quartana wurde und umgekehrt.

Fall 10. Eines Falles muss ich noch gedenken, der aus meinen frühesten Beobachtungen herrührt (Jahr 1896), wo auch die Observation nur vier Tage gedauert hat, so dass von einer Bestimmung der Entwicklungsdauer der Parasiten keine Rede sein konnte. Das klinische Bild entsprach vollkommen dem Bilde eines schweren malignen Malariafiebers. Das Blut war durch »ästivo-autumnale« Parasiten förmlich überfüllt, so dass man in jedem Gesichtsfelde bis zehn junge Parasiten auffinden konnte. Ausser diesen fand man reichlich (nach meinen späteren Färbungen nach Romanowsky im Jahre

1898) auch ältere und erwachsene Parasiten mit centralem Melaninklumpchen. Endlich wurden zahlreiche Halbmonde, sowie ihre Abarten, die cigarren- und wetzsteinförmigen Körper, beobachtet.

Die Parasiten schienen von den Parasiten der *Tertiana maligna* und *Vigesimotertiana* durch folgende Merkmale abzustechen: Das Pigment war in den älteren Parasiten, auch in den Halbmonden, in gröberen Körnern zusammengeballt, war auch viel schwärzer. In den erwachsenen und zur Segmentation gelangten Parasiten wurde die oben beschriebene Vacuole wenigstens in der Hälfte der Fälle angetroffen. Es fanden sich die spindelförmigen und wetzsteinförmigen Körper verhältnissmässig zu den Halbmonden zahlreicher vor, als in meinen anderen Fällen. Das Pigment war in ihnen häufig über den ganzen Parasitenkörper unregelmässig zerstreut. Zweimal sah ich solche Körper ihre lange Achse verkürzen und verlängern. Einmal sah ich in einem wetzsteinförmigen Körper das grobe, durch den ganzen Parasitenleib zerstreute Pigment sehr lebhaft beweglich. Seine Gruppierung änderte sich so rasch, dass ich mich sehr beeilen musste, die Veränderungen, die jede zwei bis drei Minuten sehr evident waren, skizziren zu können.

Diese Lebhaftigkeit der Bewegungen schien mir von einer kurzen Entwicklungsdauer der Halbmonde zu sprechen.

Der Fall von Rencki. Rencki<sup>17)</sup> hat mit mir meinen ersten Fall beobachtet, später aber selbstständige Beobachtungen in der Klinik der inneren Krankheiten in Krakau angestellt.

Ein 15jähriger Knabe wurde in der Klinik vom 8. December 1896 bis 24. Januar 1897 in Observation gehalten. Im Blute wurden die kleinen Parasiten und Halbmonde constatirt. Ausser den fast quotidianen Temperatursteigerungen bis 38·0<sup>0</sup>—40·0<sup>0</sup> traten stärkere Anfälle (bis 40·4—40·8<sup>0</sup>), die mit Erbrechen und dem Erscheinen eines Urticariaausschlages verbunden waren, nach der Anamnese, zu Hause am 5. und 7. December 1896, in der Klinik am 27. und 29. December 1896, und wiederum am 18. und 20. Januar 1897 ein. Jedes Anfallspaar steht von dem anderen in einem Abstände von 22 Tagen. Also wir haben wiederum eine *Vigesimotertiana duplex* in Combination mit *Tertiana maligna duplex*, wie in unserem Falle 5.

\*

Damit würde die Besprechung der wichtigeren und länger dauernden von meinen Beobachtungen zu Ende geführt, es

<sup>17)</sup> Rencki, O przyrodzie i rozwoju postaci półksiężycowatych pasorzyta zimnicy złośliwej. Pamiętnik Tow. lek. warszaw. T. XCVIII, Z. 2.

soll mir jetzt erlaubt werden, die Schlüsse, die aus ihnen gezogen werden können, hier zusammenfassend durchzugehen.

*Febris vigesimotertiana*. Die klinische Begründung dieses langintervallären, von der supponirten 22tägigen Entwicklung der Halbmonde abhängigen Fiebers ist in den Fällen 3, 4, 5, 7 und dem Falle von Rencki gegeben. Die Fälle 8 und 9 könnten vielleicht auch dahin verwerthet werden. Einen Fall, wo ich anfangs zehntägige Entwicklung angenommen habe, könnte man den letzteren Fällen einreihen.

Also, die Fälle 1 und 2 angenommen, würden sonst alle acht Fälle, in welchen die Bestimmung der Entwicklungsdauer versucht werden konnte, für die 22tägige Entwicklung sprechen. Das scheint mir jedenfalls genug zu sein, die Möglichkeit eines Zufalls unwahrscheinlich zu machen.

Man könnte dagegen einwenden, dass die Entwicklung der Parasiten der *Tertiana maligna* zur Erklärung der langintervallären Fieber ausreichen kann, es kann sich nämlich um periodisch wiederkehrende, spontane Heilungen und Recidiven handeln. Auch wenn wir den immer sich wiederholenden Typus des 22tägigen Intervalls übergehen wollten, so müssen wir dem Obigen gegenüber bemerken, dass die Fälle der *Tertiana benigna*, *Quartana benigna* und auch der reinen (ohne Halbmonde im Blute, wie unser Fall 6) *Tertiana maligna* niemals einen langintervallären Charakter ausweisen. Diesen findet man nur in den Fällen von ästivoautumnalen Fieber, wo Halbmonde vorhanden sind. Obwohl daher die ganze Entwicklung der Halbmonde mikroskopisch nicht verfolgt werden konnte, so scheint mir doch gänzlich begründet zu sein, diesen Körpern den langintervallären Verlauf des Fiebers zuzuschreiben und nach der Analogie mit der *Tertiana* und *Quartana* den Fieberintervall als identisch mit der Entwicklungsdauer der Parasiten anzunehmen.

Einzahl oder Mehrzahl der Parasitenarten. Wir sind durch die Betrachtung unserer Fälle zum Schlusse gelangt, dass die benigne *Tertiana*, *Vigesimotertiana* und *Tertiana maligna* einem und demselben polymorphen Parasiten ihre Entstehung verdanken. Und es muss nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass derselbe Parasit gewisse somatische Verschiedenheiten aufweist und auch verschiedene klinische Symptome hervorruft, abhängig davon, ob er sich im Inneren des Blutkörperchens, oder nur an ihm festsetzt. Die Entwicklungsdauer bliebe aber in beiden Fällen die gleiche. Derselbe Parasit könnte auch in den für ihn ungünstigen Verhältnissen (Resistenz des Organismus, Chinineinwirkung) die langintervalläre Entwicklung einschlagen und dann wiederum gewisse Eigen thümlichkeiten aufweisen.

Durch Analogie könnte man dann an einen zweiten polymorphen Malariaparasiten denken. Von diesem würde *Quartana benigna*, *Quartana maligna* (Laveran und Ziemann) und ein unbekanntes langintervalläres Fieber abhängig sein. Vielleicht liesse sich mein Fall 9 als durch Combination der Infection mit Parasiten der *Quartana maligna* und entsprechenden Körpern der Halbmondreihe entstanden auffassen.

Mein Fall 9 wäre geeignet, mich zu veranlassen, die Vertheidigung des Pluralismus ganz aufzugeben. Erst weitere und zahlreichere Beobachtungen werden aber über diese Frage volle Aufklärung bringen können, vorläufig muss man sich des endgiltigen Ausspruches enthalten.

Das Zustandekommen der Infection. Anfangs 1897 von den positiven Erfolgen der Blutüberimpfung ausgehend, kam ich auf den Gedanken, dass die Mosquitos in der Natur die Rolle der Spritze beim Experimente vertreten können. Der Gedanke war nicht neu<sup>18)</sup> und wenn ich ihn erwähne, so geschieht dies nur deshalb, um zu erklären, dass mein Ideengang mich im Gegensatze zu anderen Autoren an directe Ueberimpfung denken liess, d. h. derselbe Mosquito, der den Malariakranken gestochen hat, müsste danach die Krankheit, aber vielleicht erst nach einigen Tagen, auf einen Gesunden übertragen.

Vom September 1897 führe ich ein genaues Register der auf Malaria im Ambulatorium und der Klinik untersuchten Fälle. Ausser den Generalien, dem Zustande der Ernährung, der Hautfarbe und des Milztumors, dem Fiebertypus der eventuell gefundenen Parasitenart, wird immer die Erkrankung, respective der Umstand, ob es sich um eine frische Erkrankung oder Recidiv handelt, notirt. Ich werde vielleicht noch später Gelegenheit finden, diese Beobachtungen zusammenzustellen und zu veröffentlichen. Jetzt aber muss ich schon andeuten, dass ich Koch<sup>19)</sup> nicht bestimmen kann, dass die frischen Malariafälle sich nur in den wärmsten Jahresmonaten Juli, August und September ereignen.

Schon im frühesten Frühling, einige Wochen nach Eintritt der ersten wärmeren Tage (also wie im Jahre 1898 Ende Februar und im März) werden die ersten frischen Malariafälle notirt. Es sind dies durchgehends Fälle der benignen Tertiana.

<sup>18)</sup> Vgl. Manson (l. c.).

<sup>19)</sup> Koch, Erster Bericht über die Thätigkeit der Malariaexpedition. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1899, Nr. 37.

FrISChe Infectionen mit Tertiana werden dann auch im Sommer und Herbst notirt, sie sind hier aber jedenfalls nicht zahlreicher, im Gegentheil scheint ihre Zahl etwas herabzugehen.

Es würde dies ein Beweis sein, dass das Blut der Tertianakranken nicht als Material dient, weitere Tertianainfectionen auf dem Wege der Ueberimpfung durch die Mosquitos hervorzurufen.

Als Material können also nur die chronischen Infectionen (mit Halbmonden) dienen, und das umsomehr, da sie leicht überwintern. Der Kranke leidet nämlich (vgl. unseren Fall 5) an keinen grösseren Fieberanfällen, befindet sich verhältnissmässig wohl und findet so keine Veranlassung, sich behandeln zu lassen. Diese Verhältnisse kann man sich auch deshalb schwer anders denken, da die Fälle der Tertiana benigna bei der grossen Beeinflussbarkeit der entsprechenden Parasitenart durch Chinin fast niemals als solche überwintern.

Man muss annehmen, dass nur das Blut, welches überwiegend, oder ausschliesslich die Körper der Halbmondreihe ausweist, bei der Ueberimpfung, aber vielleicht erst (nach den Untersuchungen von Ross<sup>20)</sup> zu urtheilen) nachdem die Halbmonde gewisse Entwicklungsphasen im Körper der Mosquitos durchgegangen haben, die benigne Tertiana hervorruft. Die Ueberimpfung der kleinen, ringelförmigen Parasiten müsste dagegen, wenn man die Resultate der Ueberimpfungsversuche mit der Spritze auf die Ueberimpfungen durch die Mosquitos übertragen darf, ohne dass die Parasiten irgendwelche Veränderungen zu erfahren brauchen, Tertiana maligna hervorrufen.

An unserem fünften Falle haben wir gesehen, dass in länger dauernden Fällen mit Neigung zur Selbstheilung am Ende nur Halbmonde im peripheren Blute zu finden sind. Die Ueberimpfung aus solchen Fällen durch die Mosquitos würde nur der Tertiana benigna Anfang geben können und solche Verhältnisse herrschen in unserem Klima im Frühling. Im Sommer und Herbst endet ein Theil der chronischen Infectionen, welche überwintert haben, in den besseren äusseren Bedingungen, in welchen sich grösstentheil der inficirte Organismus jetzt befindet, durch Selbstheilung. Dadurch würde das Herabgehen der Zahl der frischen Fälle der Tertiana benigna im Sommer und Herbst seine Erklärung finden.

Aus den frischen Tertianafällen können aber, wie wir sahen, Vigesimaltertianafieber sich ausbilden. Sie entstehen aber gewiss auch direct durch Ueberimpfung aus den überwinterten

<sup>20)</sup> Citirt nach Manson (l. c.).

chronischen Fällen, denn ich konnte niemals bei ihnen durch Anamnesenentnahme frühere acute Malariaerkrankung ausweisen. Nehmen wir den ersten oder zweiten Fall an (lange Entwicklungsdauer der Parasiten), so muss immer der Ausbruch der Krankheit auf ziemlich späte Zeit, Ende Sommer oder Herbst fallen, also auf die Periode, wo in unseren klimatischen Verhältnissen die Thätigkeit der Mosquitos bereits nachlässt, oder aufhört. Da diese Fälle, in denen die jungen, ringelförmigen Parasiten im peripheren Blute manchmal in enormer Zahl vorhanden sind, als Ueberimpfungsmaterial für die Entstehung der frischen Fälle der *Tertiana maligna* angesehen werden müssen, so ist es begreiflich, dass *Tertiana maligna* in unserem Klima zu den Seltenheiten, in den tropischen Gegenden dagegen, wo die Thätigkeit der Mücken das ganze Jahr dauert, zur Regel gehören wird.

Man kann nicht genug die Bedeutung des Umstandes hervorheben, der aber jedenfalls weitere Nachforschungen erheischt, dass die Malariaparasiten nur im menschlichen Körper zu überwintern scheinen. Ihre Existenz in dem Körper des Mosquitos währt, nach den Untersuchungen von Ross zu urtheilen, nicht lange. Andere Thiere ausser den Menschen und Mosquito befallen sie nicht. Und zwar nicht deshalb, wie Koch<sup>21)</sup> annimmt, dass man ganz identische Parasiten in keinem Thiere gefunden hat — man hat ja mit einem vielgestaltigen Organismus zu thun, welcher in verschiedenen äusseren Bedingungen verschiedene Formen annehmen kann — sondern deshalb, weil Ueberimpfungen vom Menschen auf Thiere niemals gelungen sind, obwohl die Parasiten vom Menschen zu Menschen sich leicht überimpfen lassen.

Demnach würde die Verkettung der malarischen Epidemien des einen Jahres mit denen des folgenden nur durch Ueberwintern der chronischen Fälle bedingt sein. Die Durchbrechung dieses Verbindungsgliedes würde der Ausbildung der nächsten Malariaepidemie vorbeugen. Diese Durchbrechung ist aber möglich, da man jeden chronischen Fall durch Blutuntersuchung entdecken kann, und andererseits im Chinin ein Mittel besitzt, das, wenigstens meinen Untersuchungen zufolge, jede Malariainfection sicher heilt. Die Blutuntersuchungen könnten entfallen, wenn sich die ganze Bevölkerung in Malariaegenden im Winter während ein bis zwei Wochen der Chininbehandlung unterziehen wollte.

Den Gedanken, dass man möglicher Weise durch Heilung der chronischen Fälle während des Winters der nächsten Malariaepidemie vorbeugen können wird, habe ich, so

---

<sup>21)</sup> l. c.

viel ich weiss, als Erster ausgesprochen.<sup>22)</sup> Letzthin hat ihn Koch aufgenommen<sup>23)</sup>, ohne mich aber zu citiren. Das ist umso mehr befremdend, da ich Koch meinen Aufsatz mit einer kurzen Angabe seines Inhaltes in deutscher Sprache, bereits im December 1898 übersandt habe.<sup>24)</sup>

---

<sup>22)</sup> Lewkowiez. O szerzeniu się zimnicy i możliwości skutecznego zapobiegania jej endemiom. Przegląd lekarski. 1898, Nr. 33.

<sup>23)</sup> l. c.

<sup>24)</sup> Nach Nuttall (Neuere Forschungen über die Rolle der Mosquitos bei der Verbreitung der Malaria. Centralblatt für Bacteriologie. 1900, Bd. XXVII, Nr. 5) ist dieselbe Ansicht auch von Grassi (31. August 1899), einige Tage vor der Publication Koch's, ausgesprochen worden. Jedenfalls würde die Priorität mir zufallen. (Anmerkung bei der Correctur.)

Verlag von **WILHELM BRAUMÜLLER**, Wien und Leipzig,

k. u. k. Hof- und Universitätsbuchhändler.



- Heft 2: **Ursachen der Tuberculinwirkung.** Von Dr. **Arthur Klein**, Assistent an der II. med. Abtheilung (v. Bamberger) des k. k. Krankenhauses »Rudolfstiftung« in Wien. Aus dem Institute für pathologische Histologie und Bacteriologie (Prof. A. Weichselbaum) in Wien. gr. 8. 1893. IV. 107 S. Preis 1 fl. 20 kr. = 2 M.
- Heft 3: **Zur Casuistik und Therapie der Blutgefäßgeschwülste.** Aus der Klinik des Herrn Hofrathes Prof. Theodor Bilroth in Wien. Von Dr. **Franz Hansy**, Operateur der Klinik. gr. 8. 1893. VII. 69 S. Mit 3 lithographirten Tafeln. Preis 1 fl. 20 kr. = 2 M.
- Heft 4: **Ueber die combinirten systematischen Erkrankungen der Rückenmarksstränge der Erwachsenen.** Von Dr. **Karl Mayer**, Docent für Psychiatrie und Neuropathologie, Assistent an Hofrath v. Krafft-Ebing's Klinik. gr. 8. 1894. IV. 54 S. Mit 2 lithograph. Tafeln. Preis 1 fl. 20 kr. = 2 M.
- Heft 5: **Spätformen hereditärer Syphilis in den oberen Luftwegen.** Eine klinische Studie von Dr. **Gerber** (Königsberg i. P.). gr. 8. 1894. VI. 105 S. 12 Abbildungen im Texte. Preis 1 fl. 20 kr. = 2 M.
- Heft 6: **Ueber die physiologischen Wirkungen verschieden warmer Bäder** und über das Verhalten der Eigenwärme im Allgemeinen. Von Dr. **Ludwig Wick**, k. u. k. Reg.-Arzt. gr. 8. 1894. 160 S. Mit 4 lithographirten Tafeln. Preis 1 fl. 80 kr. = 3 M.
- Heft 7: **Zur Klinik der Cholelithiasis und der Gallenwege-Infectionen.** Aus der II. med. Klinik (Prof. E. Neusser) der Universität Wien. Von Dr. **Norbert Örtner**, klin. Assistenten. gr. 8. 1894. 138 S. Preis 1 fl. 80 kr. = 3 M.
- Heft 8: **Pathologie und Therapie des Hallux valgus.** Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Wien. Von Dr. med. **Erwin Payr**. gr. 8. 1894. 78 S. Mit 3 lithogr. Tafeln u. 11 Holzschn. Preis 1 fl. 40 kr. = 2 M. 40 Pf.
- Heft 9: **Ueber Appendicitis.** Nebst einem Berichte über 68 Fälle, die vom September 1888 bis zum Juli 1893 auf der chirurgischen Klinik zu Upsala operirt worden sind. Von Prof. Dr. **K. G. Lennander**. gr. 8. 1895. Preis 2 fl. = 3 M. 60 Pf.
- Heft 10: **Die manuelle Correctur der Deflexionslagen.** Aus der geburtshilflichen Klinik des Herrn Hofrathes Prof. Dr. Gustav Braun. Von Dr. **Hubert Peters**, ehemaligem Assistenten dieser Klinik. gr. 8. 113 S. Mit 4 Holzschnitten. Preis 1 fl. 40 kr. = 2 M. 40 Pf.

(Fortsetzung auf der nächsten Seite.)

Verlag von **WILHELM BRAUMÜLLER**, Wien und Leipzig;

k. u. k. Hof- und Universitätsbuchhändler.

- Heft 11: **Ueber Myome und Fibrome des Uterus** und deren Einfluss auf die Umgebung mit specieller Berücksichtigung des Verhaltens der Tuben. Aus der gynäkologischen Klinik des Herrn Prof. Dr. Chrobak in Wien. Von Dr. **Josef Fabricius**. Mit 8 lithographirten Tafeln. gr. 8. 1895. 88 S. Preis 2 fl. = 3 M. 60 Pf.
- Heft 12: **Ueber den Carcinom-Parasitismus**. Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Wien. Kritische Studie von Dr. **Emil Schwarz**, Assistent der IV. medicinischen Abtheilung (v. Limbeck) im k. k. Krankenhause »Rudolfstiftung«. Mit 2 chromolithographirten Tafeln. gr. 8. 1895. 95 S. Preis 1 fl. 80 kr. = 3 M.
- Heft 13: **Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie der Lobulärpneumonie**, insbesondere der Aspirationspneumonie. Von Dr. **Karl Kreibich**, Operateur an Prof. Gussenbauer's Klinik in Wien. Aus d. path.-anat. Institute in Wien. gr. 8. 1896. 79 S. Preis 1 fl. = 1 M. 80 Pf.
- Heft 14: **Ueber tabische Gelenkserkrankungen**. Von Dr. **Konrad Büdinger**. Aus der II. chirurg. Klinik (Prof. Gussenbauer) in Wien. gr. 8. 1896. 85 S. Mit 11 Abbildungen. Preis 1 fl. 20 kr. = 2 M.
- Heft 15: **Hämosiderin-Pigmentirung der Leber und Lebereirrhose**. Von Dr. **R. Kretz**, Prosector am k. k. Kaiser Franz Josephs-Spital in Wien. gr. 8. 1896. 58 S. Mit einer Lichtdrucktafel. Preis 90 kr. = 1 M. 50 Pf.
- Heft 16: **Ischias skoliotica (Skoliosis neuralgica)**. Eine kritische Studie von Dr. **Sigmund Erben**. Aus der II. Wiener medicinischen Universitäts-Klinik des Hofrathes Prof. Neusser. gr. 8. 48 S. Preis 60 kr. = 1 M.
- Heft 17: **Zur Klinik der primären Neoplasmen der Pleura**. Von Dr. **Alexander R. v. Weismayr**, klinischer Assistent. Mit 5 Abbildungen im Texte. gr. 8. 105 S. Preis 1 fl. 20 kr. = 2 M.
- Heft 18: **Verdauungsrückstände bei der Ernährung mit Kuhmilch** und ihre Bedeutung für den Säugling. Von Dr. **W. Knoepfelmacher**, I. Secundararzt am Carolinen-Kinderspitale in Wien. Aus dem Carolinen-Kinderspitale und dem chemischen Laboratorium der Krankenanstalt »Rudolfstiftung« in Wien. gr. 8. 75 S. Preis 90 kr. = 1 M. 50 Pf.
- Heft 19: **Klinische Untersuchungen über Muskelrheumatismus** (Nackenschmerz, Kreuzschmerz). Von Dr. **Sigmund Erben**. Mit 8 Abbildungen im Texte. gr. 8. 85 S. Preis 1 fl. = 1 M. 80 Pf.
- Heft 20: **Physiologisches, Bacteriologisches und Klinisches über Lumbalpunktionen an Kindern**. (Aus der pädiatrischen Klinik des Prof. Escherich in Graz.) Von Dr. **Meinhard Pfandler**, Assistenten der Klinik. gr. 8. 120 S. Preis 1 fl. 80 kr. = 3 M.