

## V. Ueber die Veränderungen der Malaria- parasiten während der Methylenblau- behandlung.

Von Alexander Iwanoff.

Ehrlich und Guttman (1) haben 1891 die Behandlung der Malaria mit Methylenblau empfohlen; bei dieser Empfehlung sind sie von der Thatsache geleitet worden, dass die Malaria-Parasiten, wie die Färbung im nativen Präparate lehrt, eine Elektion für den genannten Farbstoff haben. Weitere Beobachtungen zeigten aber, dass keine sichtliche Färbung der Parasiten innerhalb der Blutbahn bei Verabreichung des Methylenblau stattfindet.

Später theilte Guttman (2) mit, dass die Parasiten bei der Methylenblaubehandlung allmählich aus der Blutbahn verschwinden und dass „die Heilung durch Abtödtung der Plasmodien erfolgt“. Wie diese Abtödtung erfolgt, erklärte der Verfasser nicht.

Die Beobachtungen aller Forscher bestätigten das allmähliche Verschwinden der Parasiten; Roettger (3) bemerkte ausserdem, dass „die Plasmodien später als die Anfälle verschwinden“.

Die Strukturveränderung der Parasiten während der Methylenblau-therapie ist bis jetzt noch nicht erforscht. Die meisten Verfasser, welche diese Therapie anwandten, erwähnen diese Frage gar nicht.

Roettger, der die Parasiten in nativen Präparaten untersuchte, beobachtete nur „etwas trägere Bewegung der sonst heftig tanzenden Pigmentkörnchen innerhalb der etwas geschrumpft erscheinenden Parasiten“.

Nach Kétli (4) sind während der Methylenblau-therapie viele Plasmodien zerrissen, sodass sie mehrere, innerhalb der rothen Blutkörperchen liegende Kügelchen bilden. Dieselbe Zerreiſung der Parasiten beobachtete auch Dobrowsky (5). Dagegen fand Ollwig (6) keine Veränderung der Parasiten, welche „morphologisch durch Methylenblau zwar gar nicht verändert werden, ein hemmender Einfluss auf die Sporulation aber stattfinden muss; denn wie soll man sich sonst anders die schnelle Abnahme der Zahl der Parasiten erklären.“

Unsere Beobachtungen liessen eine Reihe der eigentlichen Strukturveränderungen der Malaria-Parasiten während der Methylenblaubehandlung bemerken. Wenn man einem Kranken, in dessen Blute Tertiana-Parasiten sich befinden, 0,3 Methylenblau dreimal pro die verabreicht, kann man beim Untersuchen der gefärbten Blutpräparate am Tage der Verabreichung und den folgenden Tagen keine Veränderung der Parasiten finden. Nur am Ende des zweiten Tages oder am Anfange des dritten erscheinen die Veränderungen der erwachsenen Formen der Tertiana-Parasiten; die kleinen jungen Formen bleiben unverändert. Bei den erwachsenen amöboiden Parasiten ist erstens eine wesentliche Verminderung der amöboiden Beweglichkeit und zweitens die Zerreiſung des Protoplasma in mehrere Kügelchen zu constatiren. Diese Kügelchen sind rundlich und liegen auf dem Blutkörper von einander getrennt, oder es finden sich zwischen ihnen feine Protoplasmastreifen mit den Pigmentkörnchen, als Ausdruck der früheren Zusammensetzung aller jetzt getrennten Stücke.

Das Protoplasma dieser Kügelchen ist wie geschrumpft, zusammengedrückt, sieht kompakter aus und ist gleichmässig mehr intensiv blau gefärbt als das Protoplasma der normaler gewachsenen Parasiten. Die feinen Pigmentnadeln sind auf allen Kügelchen zerstreut, wobei sie sich meistentheils auf der Peripherie sammeln. In irgend einem Theile des Blutkörpers, gewöhnlich näher seiner Peripherie, findet sich der Kern des Parasiten, dessen kräftig karminviolettgefärbtes Chromatin gewöhnlich aus mehreren Körnern besteht. Um das Chromatin zeigt sich deutlich die achromatische Zone.

In der Verbindung mit dem Kern bleibt auch ein Theil des Protoplasma. Zuweilen sieht man Exemplare, wo Chromatinkörner, wie von dem trennenden Plasma abgerissen, sich auf Blutkörperchen zerstreuen und sich unweit der Protoplasmakügelchen befinden; in solchen Fällen unterscheidet man deutlich den Kernhaupttheil mit der achromatischen Zone. Die Zahl der so veränderten Parasiten ist in verschiedenen Fällen nicht gleich. Zuweilen bilden sie die vorherrschenden Formen der gewachsenen Parasiten, und zwischen ihnen findet man nur selten die normalen Formen.

Bei den Sporulationsformen der Tertiana gelang es mir folgende Veränderungen während der Methylenblaubehandlung zu beobachten. Der normalgewachsene Tertiana-Parasit zerfällt gewöhnlich in 18 bis 20 Sporozoiten, ohne besondere Regelmässigkeit um den Pigmenthaufen gruppiert. Alle Sporozoiten sind von fast gleicher Grösse, rundlich; die Sporulationsformen füllen gewöhnlich das ganze Blutkörperchen aus, von welchem nur eine Contour bleibt. Neben solchen normalen Sporulationsformen findet man während der Methylenblaubehandlung auch andere wie noch nicht völlig entwickelte Sporulationsformen. Sie haben die

Zahl der Sporozoiten um das 8—6—4fache verkleinert. Einige der Sporozoiten sind grösser, und andere haben ganz kleinen Umfang; ihre Form ist verschiedenartig. Die Sporozoiten sind sehr unregelmässig gruppiert, wie in einem Haufen zusammengedrückt. Die Protoplasma-grenzen der einzelnen Sporozoiten lassen sich nicht so deutlich unterscheiden wie in der Norm, und oft sind sie ganz unbemerklich; einige der Sporozoiten haben gar kein Plasma. Das Pigment tritt zur Seite und wird zuweilen in mehrere Haufen zerstreut. Die so veränderte Sporulationsform füllt nicht das ganze Blutkörperchen aus, sondern nur einen Theil desselben. Im allgemeinen machen diese Körper den Eindruck, als ob die Entwicklung des Protoplasma und des Kernes hier unregelmässig sei: das erstere blieb sehr zurück.

Das sind die Veränderungen, die man bei den Tertianaparasiten während der Methylenblaubehandlung bemerkt. Sie lassen sich in den gewachsenen und Sporulationsformen nachweisen, und ihre wichtigste Eigenschaft ist die, dass ihr Chromatin immer unverändert bleibt.

Bei den ringförmigen Parasiten der *F. tropica* gelingt es nicht, besondere Strukturveränderungen zu beobachten. Hier findet man nur grössere Formen.

Dagegen lassen die Halbmonde die ganze Reihe der Veränderungen erkennen. Das Protoplasma der Halbmonde beginnt zu schrumpfen und wird wie körnig. Die in den normalen Halbmonden mehr intensive Färbung der Peripheriebezirke verschwindet, und die Halbmonde nehmen gleichmässige Färbung an. Die Pigmentkörner sehen gröber aus und gruppieren sich in einem unregelmässigen Haufen, welcher aus den Contouren des geschrumpften Protoplasma hervorragt. Je weiter der Destruktionsprozess der Halbmonde geht, desto feiner werden sie, dabei streckt sich zuweilen diese oder jene Hälfte des Halbmondes aus, nimmt verschiedenartige Formen an, hier und da verschwindet eine Hälfte des Halbmondes gänzlich. Weiterhin bleiben von den Halbmonden nur schwach gedrückte Protoplaststreifen nebst den Pigmenthaufen liegen, endlich fallen diese letzten Reste des Protoplasma ab, und es bleibt nur das Pigment übrig.

Was den Kern des Halbmondes betrifft, so ist es unmöglich, sein Verhalten zu beobachten, da die Pigmentkörner sich von Anfang an sammeln und dabei den Kern verbergen. Also auch bei den Parasiten tropischer Malaria kann man die Strukturveränderung nicht der jungen Formen, aber nur der gewachsenen — Halbmonde — beobachten.

Wir wollen jetzt die von mir gefundenen, während der Methylenblaubehandlung beobachteten Veränderungen mit denjenigen während der Chininbehandlung vergleichen.

Golgi (7) hat auf Grund seiner an nativen Präparaten gewonnenen Erfahrungen folgende Chininempfindlichkeitsskala für die Entwicklungsphasen der Quartanparasiten aufgestellt: 1. Sporen, 2. reife Formen vom Beginn des Segmentationsvorganges, 3. endoglobuläre jüngere Formen, 4. Halbmondkörper sind gegen Chinin vollständig unempfindlich.

Nach Mannaberg's (8) und Romanowsky's (9) Beobachtungen zerstört Chinin hauptsächlich den Kern des Parasiten, sein Chromatin.

Während der Methylenblaubehandlung sind die am meisten veränderten Formen: 1. die Halbmonde; weniger verändert sind 2. die erwachsenen und 3. die Sporulationsformen; 4. junge Formen (Sporen) sind vollständig gegen Methylenblau unempfindlich. Dabei bleibt der Kern — Chromatin — ohne Veränderung.

Man erkennt also den völligen Gegensatz in der Wirkung des Chinins und des Methylenblau. Die Formen, auf welche das Chinin keine Wirkung ausübt, sind empfindlich gegen Methylenblau, und umgekehrt, und wenn das Chinin hauptsächlich auf den Kern — Chromatin — des Parasiten einwirkt, so das Methylenblau auf das Protoplasma desselben.

Von diesem Gesichtspunkte aus kann man den Unterschied der Wirkung des Chinins und des Methylenblau auf verschiedene Formen der Parasiten verstehen. Bei den Jugendformen ist das Verhältniss des Chromatins zu dem Protoplasma ein ganz anderes, als bei den erwachsenen Parasiten. Deshalb sind die Jugendformen, welche sehr wenig Plasma haben, unempfindlich gegen Methylenblau und sehr empfindlich gegen Chinin; die erwachsenen Parasiten, deren vorherrschenden Theil das Protoplasma bildet, sind sehr empfindlich gegen Methylenblau, und die Halbmonde, welche fast gänzlich aus Plasma bestehen, sind vollständig unempfindlich gegen Chinin, unterliegen aber durch das Methylenblau völliger Zerstörung.

Litteratur. 1. Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 39. — 2. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 1. — 3. Deutsche medizinische Wochenschrift 1896, No. 15. — 4. Ungarisches Archiv für Medizin Bd. II, Heft 1. — 5. Gazetta lekarska 1894, 28. Januar. — 6. Zeitschrift für Hygiene 1899, Bd. XXXI. — 7. Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, No. 28—31. — 8. Die Malaria Parasiten 1893. — 9. Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria 1891.