Aus der Internen Abteilung des Festungsspitals Nr. 2 in Meljine.
(Kommandant: Stabsarzt Dr. Johann Gross.)

Ueber Malaria tropica.

Von Dr. Emerich Wiener (Budapest),
k. k. Oberarzt, Abteilungschefarzt.

Unsere Kenntnisse bezüglich der Infektionskrankheiten haben sich infolge der reichen Kriegserfahrungen bedeutend erweitert und in gewissen Beziehungen beträchtlich geändert. — Wir finden aber in der reichen Kriegsliteratur nur vereinzelte Erwähnungen, die sich auf die am Balkan so wichtige Erkrankung, die Malaria tropica, beziehen. Im Nachfolgenden möchte ich nun auf Grund der Beobachtung von einigen Tausend Fällen die klinische Symptomatologie, Pathologie und Therapie dieser wichtigen Erkrankung kurz besprechen:

Die Malaria tropica ist, wie bekannt, ein Typ der Zelleninfektion. Die freigewordenen Gymnosporien, die in die roten Blutkörper eindringen, zerstören das Hämoglobin derselben und bereiten so das für die Malaria so charakteristische melanotische Pigment, das sich als Pigmentkörnchen im Protoplasma der Malariaplasmodien ablagert; es wird nach Auflösung derselben frei, gelangt so in die Blutbahn, von da in die verschiedenen Gewebe und wird als Farbstoff hauptsächlich von jenen Gewebszellen gebunden, welche als Bildungsstätte der Parasiten dienen (Milz, Leber, Knochenmark und Gehirn). Parallel mit dem Zerfall der Plasmodien zerfällt auch der rote Blutkörper selbst, und das nicht verbrauchte Hämoglobin lagert sich ebenfalls in Pigmentform in der Haut und in den parenchymatösen Organen (Leber, Knochenmark und Niere) ab.

Außer diesen zwei Pigmentformen spielen noch in der Entstehung der Erkrankung die Plasmodien selbst als Bakterien, besser gesagt, Plasmodienembolien, eine wichtige Rolle, ferner deren giftige Stoffwechselprodukte.

Wenn wir nun in einer anfallsfreien Zeit einen an Malaria tropica leidenden Kranken betrachten, so können wir die Beschreibung der klinischen Veränderungen typisch in Folgendem kurz zusammenfassen:

Die sichtbaren Schleimhäute blaß, die Haut schmutzig-grünlich-gelb-pastös, Gesicht gedunsen. Ueber den Lungen diffuser Katarrh, das Herz ausnahmslos vergrößert, über ihm akzidentelle Geräusche.

Bauch meteoristisch aufgetrieben, die Leber groß, sehr groß die Milz, konsistent und hart. Epigastrium druckempfindlich, im Urin sehr oft Albumen. Im qualitativen Blutbilde sind die Lymphozyten und polynukleären Eosinophilen (postinfektiöse Eosinophilie) vermehrt, vereinzelt sehen wir Myelozyten. In 50% der Fälle beobachten wir Magendarmdyspepsien, von den einfachen katarrhalischen Erscheinungen bis zu schweren dysenterischen Veränderungen.

Die pathologisch-anatomische Grundlage der beschriebenen Symptome ergibt sich in Folgendem: Die schmutzig-grünlichbraune Verfärbung der Haut stammt teils von dem in der Haut abgelagerten Blutfarbstoff (Hämatoidin), teils von der in verschiedenem Grade vorhandenen Blutarmut. Die Erweiterung des Herzens erklärt in einem Teil der Fälle die parenchymatöse Degeneration, im anderen Teile die akute Herzmuskelentzündung (Toxinwirkung). In einem kleinen Prozentsatz der Fälle finden wir im Herzmuskel außer der parenchymatösen Degeneration auch Pigmentablagerung. Die Volumvergrößerung der Leber erklärt uns die parenchymatöse Degeneration der Leberzellen, ferner die Hyperämie und kleinzellige Infiltration des Bindegewebes (Toxinwirkung). Die kaffeebraunartige Verfärbung der Leber stammt von dem in den Leberzellen und im Bindegewebe abgelagerten Pigment. Die Vergrößerung der Milz wird durch die entzündliche Hyperämie und Gewebsneubildung hervorgerufen. Die kaffeebraune Farbe verleiht das Malariapigment. Die Ursache der Entzündung sowie der Verfärbung ist daher das abgelagerte und gebundene Malariapigment, welches die weißen Blutkörperchen und die in der Milz in großen Mengen vorhandenen Wanderzellen, die Makrophagen, in sich aufnehmen.

Die hochgradige Blutarmut und qualitative Blutveränderung ist im Anfangsstadium die Folge einer Knochenmarkkreuzung, welche durch das Malariapigment sowie durch die Toxinwirkung hervorgerufen wird (das Knochenmark ist gelblichbraun), im vorgerückten Stadium die natürliche Folge der schon pathologisch veränderten (das embryonale, rote Knochenmark) Knochenmarkfunktion.

Die Funktionsstörung der Nieren erklärt sich aus der parenchymatösen Degeneration, die teils durch die Toxinwirkung, teils aber durch den abgelagerten Blutfarbstoff (Hämochromatosis) hervorgerufen wird.

Die Magendarmstörungen haben ihre pathologisch-anatomischen Gründe in ganz spezifischen Veränderungen, auf die wir noch zurückkommen werden.

Was nun die eigentlichen Malariaanfalle betrifft, so haben wir die bekannten Formen fast alle beobachtet. In den leichten Fällen gleicht der Fiebertypus vollkommen dem der Tertian. In den schweren Fällen wiederholen sich die Fieberattacken fast täglich, und die Fieberparoxysmen können 36—48 Stunden hindurch bestehen. Differentialdiagnostisch bereitet die größten Schwierigkeiten die Perniciosa typhosa. Die Kranken liegen Wochen hindurch mit hohem Fieber, und die Hauptsymptome der Erkrankung bilden: Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Konvulsionen und schwere Magendarmstörungen. Die Perniciosa algida haben wir seltener gesehen. Die Perniciosa biliaris mit sämtlichen Konsequenzen der Choleämie gehört auch zu den seltener zu beobachtenden Erscheinungsformen.

Im Rahmen dieser Erscheinungsformen, wonach eine Organerkrankung im komplizierten Symptomenkomplex der Allgemeinerkrankung hauptsächlich in Vordergrund tritt, können wir Erkrankungen dreier Organe nennen: 1. Niere, 2. Herz, 3. Gehirnhäute und Gehirn.

Die akuten Erkrankungen der Nieren führen zu der so oft zu beobachtenden akuten Urämie in den Fieberparoxysmen.

Die akute Herzschwäche sowie die akute seröse Meningitis und hämorrhagische Enzephalitis werden nur in einer kleinen Prozentzahl der Fälle beobachtet.

Die pathologisch-anatomische Ursache der akuten Herzparalyse ist die akute Myokarditis, in vorgerückteren chronischen Fällen die chronische Myokarditis (Myocarditis interstitialis).

Bei den akut hämorrhagischen Meningo-Enzephalitiden sehen wir, daß die Rindensubstanz graubraun und hyperämisch ist, während die weiße Substanz, welche das Pigment bindet, vollbesät ist mit stecknadelkopfgroßen, runden, von der Schnittfläche emporragenden, mit Wasser nicht abwaschbaren, rostbraunen, blutigen Herden. (Pigment und Plasmodienembolien verursachen kapillare embolische Blutungen.) Solche embolische Blutungen finden wir aber auch an anderen serösen Häuten, ja sogar auf Schleimhäuten, wie in der des Magen- und Darmtraktes.

Eine der wichtigsten Ursachen der Magen- und Darmstörungen ist eben in diesen embolischen Blutungen zu suchen. In diesen Fällen sehen wir, daß auffallenderweise hauptsächlich im Pylorus und im Duodenum kleine, stecknadelkopfgroße, hämorrhagische Herde die pigmentierte, aber sonst gesunde Schleimhautoberfläche unterbrechen. Die Oberfläche dieser Herde zeigt hier und da kleinere Erosionen, während wir an jenen der Salzsäure am meisten ausgesetzten Stellen schon typische peptische Geschwüre finden.

Die andere Ursache der Darmstörungen ist in den dysenterischen Veränderungen des Dickdarmes zu suchen. Der Dickdarm als Sekretions-

organ bindet in erhöhtem Maße das hier ausgeschiedene melanotische Pigment. Der ganze Dickdarm zeigt eine diffuse, feine Pigmentation (Melanosis) mit entzündlicher Hyperämie der Schleimhaut. An manchen Stellen sehen wir diphtherische Auflagerungen, gemischt mit Ulzera.

Auf diese Malariadysenterie ist nun im Gegensatz zur bazillären Dysenterie außer der Melanosis charakteristisch, daß die drei Stadien der Dysenterie (katarrhalische, diphtherische und ulzeröse) gemischt vorkommen.

Das Obenerwähnte resümierend, sehen wir, daß das Malariagift in erster Linie jene Organe angreift, welche die Bildungsstätte der Plasmodien sind (Milz, Leber, Knochenmark und Gehirn), in zweiter Linie die parenchymatösen Organe (Herz und Niere) und zuletzt den Magen- und Darmtrakt, hauptsächlich den Dickdarm als das sekretorische Organ des melanotischen Pigments der Malaria.

Zu dieser reinen Malariasepsis können sich in der Mehrzahl der Fälle auch noch anderwärtige Mischinfektionen gesellen. Den Ausgangspunkt in Betracht ziehend, können wir drei verschiedene Gruppen dieser Mischinfektionen unterscheiden; 1. Darm, 2. Lunge, 3. Blut (Hämatogen).

1. Die von dem Darm ausgehenden Mischinfektionen komplizieren am häufigsten den schon ohnehin verwickelten Symptomenkomplex der Malaria tropica. Es kann sich eine jede Form der bazillären Dysenterie zu der Malaria tropica gesellen. Am häufigsten sahen wir die Kombination mit Flexner- und Y-, seltener die Shiga-Kruse- und die Amöbendysenterie, bei den letzteren metastatische Abszesse in der Leber und in den Nieren.

Bei diesen Komplikationen zeigt sich die schwere Funktionsstörung der Nieren in erster Linie im klinischen Bilde; denn, wie bekannt, sind die Dysenterietoxine prävalierend Nierengifte. Die Funktionsstörungen des Herzens spielen bei diesen Fällen eine sekundäre Rolle.

Außer der Dysenterie kommen noch als Begleitinfektionen in Betracht: Paratyphus B (in drei Fällen) und Typhus (in zwei Fällen).

In einer anderen großen Zahl von Fällen sind Koli und verschiedene Kokken, in erster Linie Streptokokken, die Erreger der aus dem Darne stammenden schweren allgemeinen Mischinfektionen.

Durch die Wundflächen der entzündeten Schleimhaut (Maliariadysenterie oder bazilläre Dysenterie) gelangen die oben erwähnten Erreger in die Lymph- und Blutbahn und rufen so alle Symptome der Streptokokkensepsis, besser gesagt, Septikopyämie hervor. (Verruköse und ulzeröse Endokarditiden, Hautblutungen und Abszesse, Nephritis apostematosa, Meningitis haemorrhagica oder convexitatis purulenta.)

Wie wir in den Fällen der anderen Darminfektionen die Lungenkomplifikationen so häufig sehen, so begegnen wir auch hier sehr oft Bronchopneumonien, welche eine große Neigung zur eitrigen oder jauchigen Einschmelzung der befallenen entzündeten Gewebspartien haben (Lungenabszeß, Lungengangrän).

2. Zu den aus den Lungen stammenden Mischinfektionen rechnen wir die Pneumokokkensepsis und Tuberkulose. Unsere Erfahrungen lehrten uns, daß der nur wenig widerstandsfähige malarische Organismus direkt primär eine gewisse Affinität zu den mannigfaltigen Erkrankungen der Brustorgane besitzt. Unter diesen müssen wir in erster Linie die kruppösen Pneumonien anführen. Diese Pneumonien gehören zu den bösartigsten Formen, sind gewöhnlich mehrlappig und haben große Neigung zu eitriger oder jauchiger Einschmelzung.

Der Fiebertypus ist von dem der Pneumonie gewöhnlich abweichend, da er größtenteils remittierend, manchmal sogar intermittierend ist und bei marantischen Individuen diese Pneumonien auch ohne Fieberbewegungen ablaufen können (asthenische Formen).

Zu den Pneumonien gesellen sich öfter Pleuritiden (Pleuropneumonien), deren Exsudat häufig eitrig ist.

Aus diesen Pneumonien kann nun jetzt wieder eine allgemeine Mischinfektion ausgehen, und so entsteht die Pneumokokkensepsis: Nephritis apostematosa und Meningo-Enzephalitis purulenta pneumococcica (im Lumbalpunktat Pneumokokken). — Das Malariagift scheint direkt sensibilisierend auf das Virus der Tuberkulose zu wirken. Wir beobachteten alle Formen der floriden Tuberkulose bei der Malaria tropica.

In seltenen Fällen sahen wir die floride Tuberkulose kombiniert mit den verschiedenen gemischten Sepsisformen, die wir schon oben schilderten (Tuberculosis miliaris pulmonum, Meningitis basilaris tuberculosa mit verruköser Endokarditis, Hautblutungen und Hautabszessen).

Unter den mit 3 erwähnten hämatogenen Infektionen müssen wir zuerst die Polyarthritiden rheumatica acuta erwähnen.

Die Malaria als solche kann auch Arthritiden, ja sogar Polyarthritiden hervorrufen. Oefter sehen wir aber die Malaria kombiniert mit der rheumatischen Polyarthritiden wie mit anderweitigen Erkrankungen der serösen Häute. Unter den letzteren sind wir sehr oft Perikarditiden begegnet.

In einem Falle hatten wir eitrig Peritonitis. Hier konnte man bei der Sektion den Ausgangspunkt weder im Bauche noch im ganzen Orga-

nismus eruieren, und zur Erklärung dieser sekundären Infektion müßten wir die unbekannte hämatogene Annahme aufstellen.

Von diesen geschilderten akuten perniziösen Sepsisarten müssen die chronischen Formen der *Malaria tropica* getrennt werden.

Bei der chronischen Perniziosa sehen wir, daß der Fiebertypus sein charakteristisches Gepräge allmählich verliert. Alle nur denkbaren Fiebertypen sind hier zu beobachten. Fast immer vergrößert sich der Milztumor, wird konsistenter und härter. Die Anämie nimmt allmählich zu, aus der sekundären Anämie entfaltet sich mit der Zeit die *Anaemia gravis* (Perniziosa), im Blutbild finden wir Poikilozytose, Anisozytose, Polychromatophilie, Normo- und Megaloblasten — es entwickelt sich also ein Krankheitsbild, das wir als Malariakachexie kennen. Der Magendarmtrakt weist ferner schwere Funktionsstörungen auf. Die Ursache dieser ist einestheils in den schon erwähnten peptischen Geschwüren, andernteils in den infolge der schweren Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut auftretenden Darmafermentation zu suchen.

Trigeminusneuralgien, doppelseitige Ischias, Neuritiden sowie inveterierte Hemiplegien (enzephalomalakische Herde) gehören ebenfalls den Symptomen der chronischen tropischen Malaria an.

Zuletzt ergänzen noch den traurigen Symptomenkomplex der chronischen Perniziosa, besser gesagt Malariakachexie, chronische Nephritiden, Myokarditis (*Myocarditis interstitialis chronica*), Leber- und Pankreaszirrhose, hämorrhagische Diathese, allgemeine kachektische Oedeme der serösen Häute und der Haut.

Bevor wir die Therapie der *Malaria tropica* besprechen, möchte ich kurz die nach *Malaria tropica* plötzlich auftretende, ziemlich selten zu beobachtende schwere Erkrankung, das sogenannte „Schwarzwasserfieber“, kurz anführen. Diese Krankheitsform tritt nach länger bestehender Perniziosa auf, gewöhnlich mit hohem Fieber, Erbrechen, Durchfällen, Ikterus und Hämoglobinurie. Jener Annahme, daß das Schwarzwasserfieber eine Folgeerscheinung der forcierten Chininisierung, kann ich nicht mit Bestimmtheit entgegentreten; auf Grund einiger Fälle aber, die ich zu beobachten Gelegenheit hatte, kann ich die Behauptung aufstellen, daß die Erkrankung eine zur Malaria hinzugesellte unbekannte Sekundärinfektion ist. Für diese infektiöse Annahme sprechen: klinisch das hohe Fieber, der hämolytische Ikterus, hochgradige Leukozytose (bis 25 000), qualitativ 85—90% Polynukleäre; pathologisch-anatomisch: die septischen Blutungen der serösen Häute, die septisch-hämorrhagische Enteritis und akut hämorrhagische Enzephalitis.

Differentialdiagnostisch bereitet die Erkennung der Erkrankung manches Mal Schwierigkeiten.

Hier unten im Süden kommen außer anderen Infektionskrankheiten in erster Linie die infektiösen Ikterusformen in Betracht, unter denen hauptsächlich der von mir beschriebene albanische Ikterus.

Bei Ikterus infectiosus ist einerseits die Hämoglobinurie vorhanden, andererseits werden wir im Lumbalpunktat nie melanotisches Pigment enthaltende Wanderzellen auffinden, was ich bei meinen Fällen nie vermißt habe.

In der Behandlung der *Malaria tropica* spielt die intravenöse Chininverabreichung eine große Rolle. Die Indikationen dieser Behandlung sind folgende: 1. die akuten Formen der Tropica, welche mit eminenter Lebensgefahr einhergehen (*Perniciosa comatosa et syncopalis*), ferner die Typho-Malaria; 2. die chronisch verlaufenden Fälle, die auf per os verabreichtes Chinin nicht reagieren.

Die intravenösen Chinininjektionen wirken bei jenen Formen der Perniziosa, die mit eminenter Lebensgefahr einhergehen, außer Zweifel direkt lebensrettend, während sie in den protrahierten chronischen Fällen ein kräftigeres Heilmittel für das raschere Kupieren der Anfälle sind als das per os verabreichte Chinin.

Nach Sistieren der Anfälle ist aber die tropische Malaria als eine schwere Allgemeinerkrankung noch nicht als geheilt zu betrachten. Zur vollkommenen Genesung ist die lange Zeit hindurch systematisch durchgeführte kombinierte Chinin-Arsenbehandlung unbedingt notwendig. Ohne Arsen gibt es bei der *Malaria tropica* keine Genesung. Das Arsen kann per os oder in Injektionen gegeben werden (intravenös Neosalvarsan).

Das Schema der Behandlung läßt sich nun in Folgendem zusammenfassen:

1. In den leichten und mittelschweren Fällen erfolgt die Chininisierung per os nach Nocht kombiniert mit Arsen. — Wenn keine Kontraindikation, womöglich sofort 0,45 Neosalvarsan intravenös. Letztere Dosis muß in zehntägigen Intervallen viermal wiederholt werden.

2. Bei den schweren, mit eminenter Lebensgefahr einhergehenden akuten Formen wird das Chinin in eingrammiger Dosis intravenös verabreicht. Die Injektionen werden täglich wiederholt, und zwar so lange, bis die Anfälle vollkommen kupiert sind. Nach Sistieren der Anfälle erfolgt die Chininisierung per os nach Nocht kombiniert mit Arsen.

3. In den chronisch protrahierten Fällen, wo das per os verabreichte Chinin kombiniert mit der Arsenbehandlung nicht zum Ziele führt, wenden wir wieder die intravenösen Chinininjektionen kombiniert mit Arsen an (womöglich intravenös Neosalvarsan).

Bei der Behandlung der akuten Formen der *Malaria tropica* muß

aber auch immer an die Beeinflussung der komplizierten, anderweit auftretenden Erkrankungen gedacht werden.

Diese Komplikationen sind nach ihrer Häufigkeit, wie wir wissen, folgende: 1. die akute Urämie, 2. die akute Herzschwäche, 3. die akute seröse Meningitis.

Wenn in einem Malariaanfall die Symptome der akuten Urämie prävalieren, so werden wir selbstredend von intravenösen Chinininjektionen nur dann einen Effekt haben, wenn wir außer diesen auch die Venäsektion und Hypodermoklysis anwenden. Bei akuten Herzschwächen sind die Kardiotonika und bei der Meningitis die Lumbalpunktion außer den intravenösen Chinininjektionen indiziert.

Bei den einfachen serösen Meningitiden werden die meningealen Reizerscheinungen durch ein bis zwei Lumbalpunktionen, bei den Meningo-Enzephalitiden die allgemeinen Gehirndrucksymptome sehr gut beeinflusst.

Bei den sich zur Malaria gesellenden anderen Infektionskrankheiten, so in erster Linie bei der bazillären Dysenterie, hatten wir gute Erfolge von dem intravenös verabreichten Dysenterieserum, kombiniert mit den intravenösen Chinininjektionen.

Beim Schwarzwasserfieber wenden wir, wenn im Krankheitsbilde die Gehirnreizerscheinungen dominieren, die Lumbalpunktion, im übrigen nur die Hypodermoklyse an.

Zusammenfassung. 1. Die *Malaria tropica* als eine allgemeine septische Erkrankung greift in erster Linie jene Organe an, welche als Bildungsstätte der Plasmodien dienen (Milz, Leber, Knochenmark und Gehirn), in zweiter Linie die parenchymatösen Organe (Herz, Niere) und zuletzt den Magen- und Darmtrakt, hauptsächlich den Dickdarm als das Ausscheidungsorgan des melanotischen Pigments.

In den akuten Anfällen kommen nach ihrer Häufigkeit folgende Komplikationen in Betracht: a) akute Urämie, b) akute Herzschwäche, c) akute seröse Meningitis.

Die pathologisch-anatomische Grundlage der Magendarmveränderungen sind bei akuten Fällen: a) die embolischen peptischen Geschwüre, b) die dysenterischen Veränderungen im Dickdarm; bei den chronischen Fällen c) die Atrophia progressiva gastro-intestinalis totalis.

2. Zur reinen Malariasepsis können sich auch anderweite Sekundärinfektionen gesellen. In Anbetracht des Ausgangspunktes derselben können wir hier drei Gruppen von Infektionen unterscheiden: a) die enterogene Infektion (bazilläre und Amöbendysenterie, Paratyphus B und Streptokokkensepsis); b) die pulmonale Infektion (Pneumonie, Pneumokokkensepsis, Tuberkulosis); c) hämatogene Infektionen (Polyarthritiden und die verschiedenen Serositiden).

3. Die Malariakachexie ist eine eigentliche perniziöse Anämie, und das Schwarzwasserfieber ist aller Wahrscheinlichkeit nach keine anaphylaktische Erscheinung, vielmehr eine noch unbekannte sekundäre Infektion, deren Wesen eine schwere Hämolyse ist.

4. In der Therapie der *Malaria tropica* spielt außer dem Chinin auch das Arsen eine wichtige Rolle.

Ohne Arsen heilt die *Malaria tropica* nie.

Das Arsen verabreichen wir womöglich in Form der intravenösen Neosalvarsaninjektionen, immer aber kombiniert mit der systematisch durchgeführten Chininbehandlung (Nocht).