DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Achter Jahrgang.

Redacteur Dr. P. Börner.

Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.

I. Einige Beobachtungen über den Bacillus Malariae (Klebs).

Von

Dr. Franz Ziehl,

Assistenzarzt an der medicinischen Klinik.

Bekanntlich wurde, von vereinzelt Angaben früherer Forscher abgesehen (Salisbury, Balestra, Safford und Bartlett, Archer, Barzellini u. a.), zum ersten Mal im Jahre 1879 von Klebs und Tommasi-Crudeli als Ursache der Malariainfektion ein Mikroorganismus beschrieben und als Bacillus Malariae benannt¹⁾. Sie fanden denselben im Boden von verschiedenen Malaria-gegenden Italiens, während er an anderen von Malaria freien Orten fehlte. Es gelang ihnen, denselben zu züchten und bei damit inficirten Kaninchen Krankheiten zu erzeugen, die sie sowohl nach dem klinischen Verlauf als nach dem Ergebniss der Section als mit den Malaria-krankheiten des Menschen identisch bezeichnen zu können glaubten. Im Blut und in verschiedenen Organen der Thiere wurde der Bacillus nach der Section aufgefunden.

Nach ihrer Schilderung sind im Boden von Malaria-gegenden Organismen enthalten in Gestalt zahlreicher, beweglicher, glänzender Sporen von länglich ovaler Gestalt mit einem grösseren Durchmesser von 0,95 Mikron. Dieselben sollen sowohl im Thierkörper wie in Culturapparaten zu langen Fäden heranwachsen, die anfänglich homogen sind, später sich theilen und in dem Inneren des Gliedes sich neu entwickeln. Die erste Bildung dieser Sporen geschieht wandständig, schliesslich aber wird das Innere des Gliedes von solchen Körperchen erfüllt. Die Lage der Sporen, die entweder an den Polen oder in der Mitte des Gliedes sich entwickelten, schen ihnen ein gutes Merkmal gegenüber anderen, zum Theil ebenfalls pathogenen Bacillusformen darzubieten.

Auf Grund dieser Versuche wurden dann von Cuboni und Marchiafava an Malaria erkrankte Menschen untersucht²⁾. Sie benutzten das theils aus kleinen Schnittwunden, theils aus den Venen des Armes, theils aus der Milz, während der Acme und der Abnahme des Anfalls entleerte Blut. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes liess jedes Mal die Anwesenheit von ründlichen, das Licht stark brechenden, lebhaft oscillirenden Mikroorganismen feststellen. Von den sogenannten Körnchen unterscheiden sie sich durch ihre Gleichförmigkeit, ihren Widerstand gegen Säuren und Alkalien, während sie mit Rücksicht auf ihre Form und die später zu erörternden Gründe, zu den in malarischen Erden vorkommenden beweglichen Sporen, aus denen sich die Bacillen entwickeln, in nähere Beziehung gebracht werden mussten. Die Zahl dieser Sporen war wechselnd, manchmal traten sie sehr zahlreich auf und waren im Innern der weissen Blutkörperchen derartig eingeschlossen, dass sie letztere vollständig ausfüllten. Darin bestand hauptsächlich der Befund an dem Blut aus dem Acme- und Defervescenzstadium des Fiebers; indessen wurden nicht gar so selten auch kleine Bacillusformen mit oder ohne Sporenhalt wahrgenommen.

Später wandten sie sich der Untersuchung des während des Kältestadiums abgelassenen Blutes zu, indem es ihnen wahrscheinlich schien, dass in dieser Periode die Bacillen zu finden wären, die dann, schnell reifend und zerfallend, die Sporen frei liessen.

Sie fanden nun in der That in dem beim Eintritt des Fiebers entleerten Blut constant lebhaft oscillirende und ihren Ort wechselnde Schistomyceeteformen. Sie stellten kurze, meistens mit zwei endständigen Sporen versehene Bacillusformen dar. Die häufigste Form war c-förmig gekrümmt. Ihre Länge schwankte zwischen ein bis drei Durchmesser eines rothen Blutkörperchens; ausser den zwei endständigen kam zuweilen eine mediane Spore vor, manchmal war der ganze Bacillus

sporenhaltig, einer Sporenkette ähnlich. Seltener waren Formen mit einer einzigen endständigen Spore.

Beim Ansteigen der Temperatur des fiebernden Patienten wurde die Anzahl dieser Bacillusformen eine geringere, die der Sporen schien dagegen eine Zunahme zu erfahren. Die Anzahl solcher Formen war wechselnd, manchmal war sie eine beträchtliche (8—10 im Gesichtsfeld).

Sie fanden indessen solche Bacillusformen auch im Blut Malaria-kranker im Stadium der Apyrexie und anderer, von Intermissionen freier, apyretischer Spitalspatienten, jedoch nie in jener Menge, in der man sie bei fiebernden am Anfange des Anfalls oder einige Stunden vor demselben antraf. Sie erklären das Vorkommen einiger Exemplare der beschriebenen Formen im Blut gesunder oder anderartig erkrankter Individuen damit, dass sie glauben, dass sämtliche Bewohner von Malaria-gegenden dieselben ohne Zweifel in ihren Organismus von den Respirationswegen her aufnehmen müssen, dass die Infection aber bei denen ausbleibe, deren sämtliche Organe, die Nieren voran, sich gesunder Kreislaufverhältnisse erfreuen, da es dann zu ausgedehnten Einnistungen nicht kommen könne. Ferner sei zu bemerken, dass es in malarischen Gegenden nicht selten Individuen gäbe, die, wenn sie auch an Intermissionen nicht litten, doch einen Milztumor mit oder ohne anderweitige Störungen besäßen.

Zum Schluss erklären sie den von ihnen gefundenen Bacillus als identisch mit dem von Klebs und Tommasi-Crudeli beschriebenen Bacillus Malariae.

Im Anschluss an diese Arbeit folgen noch zwei bestätigende Mittheilungen: eine von Lanzi, eine zweite von Peronito. Im Kältestadium von 12 Patientinnen vermisse Lanzi den Mikrophyt nie. Im Blut sah er vorwiegend die kürzeren, seltener und nicht bei allen Kranken die längeren Bacillusformen. Peronito fand gleichfalls während des Kältestadiums des Fieberanfalls, sowie in den letzten Stunden der Intermission sporenhaltige Bacillen, die den von Klebs und Tommasi-Crudeli abgebildeten glichen.

Die Arbeit endet mit einer Schlussbemerkung von Tommasi, der bemerkt, dass die Abbildungen von Cuboni und Marchiafava wesentlich das Stadium des Zerfalls der sporigenen Bacillen darstellen, kurz vor dem Freiwerden der Sporen. In der That erscheine in diesem Stadium der Durchmesser der Sporen immer grösser als derjenige der Stäbchen, während das umgekehrte Grössenverhältniss bei ihren (Klebs und Tommasi-Crudeli) Zeichnungen zu constatiren sei. Dieses Zerfalls-Stadium finde sich bei den Menschen am häufigsten, wenn der febrile Process bereits völlig entwickelt sei. In den Anfängen des Anfalls dagegen fänden sich Formen, die den von Fig. 8 auf Tafel III entsprächen. Es scheint ihm nun, dass zwischen diesen beiden Formen Uebergänge stattfinden und zwar in ganz allmählicher Weise. Danach sollen also zwei verschiedene Entwicklungsstadien desselben Bacillus vorliegen.

In Deutschland scheinen diese Beobachtungen keine weitere Beachtung gefunden zu haben, da wir nirgends bestätigende Beobachtungen gefunden haben.

Nur Marchand hat sich durch diese Veröffentlichungen bewegen lassen, eine Beobachtung mitzutheilen³⁾, die er schon 1876 am Blute eines an Wechselfieber Leidenden gemacht hatte. Es wurde im Froststadium durch einen Nadelstich ein Tröpfchen Blut entleert und sofort untersucht. Die rothen und weissen Blutkörperchen zeigten nichts besonders Bemerkenswerthes, ein Theil der letzteren war unregelmässig gestaltet, verzogen, die meisten waren rund. Ausserdem fanden sich in ziemlich grosser Zahl kleine, farblose, kernartige Gebilde mit etwas anhängendem Protoplasma; dieselben hatten das Aussehen der Kerne der weissen Blutkörperchen, ferner eine Anzahl kleiner punktförmiger Moleküle unbestimmter Beschaffenheit. Ausserdem fanden sich nun einzelne runde, glänzende Körperchen, nicht messbar, welche eine lebhaft

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie.

²⁾ Archiv für experimentelle Pathologie Bd. 13, p. 265.

Deutsche Medicinische Wochenschrift. 1882.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 88, p. 104.

oscillirende Bewegung zeigten. Es war nicht sicher, ob dieselbe für Eigenbewegung oder für Molecularbewegung zu halten war. Ferner fanden sich mehrere kleine Gebilde, welche zweifellos für Mikroorganismen zu halten waren, bestehend aus zwei biscuitförmig aneinanderhängenden kugelförmigen Körperchen von sehr geringer Grösse und deutlicher Bewegung. Dieselben waren selten und erschienen nur ab und zu in dem Plasma zwischen den Geldrollen. Einmal sah er ein ähnliches, etwas grösseres, aber weniger lichtbrechendes Gebilde; die kleinsten Doppelpunkte hatten etwa denselben Glanz wie die einfachen Punkte. Endlich erschienen in demselben Präparat einige — im Ganzen nur vier bis fünf — längliche stäbchenförmige Körperchen mit leicht angeschwollenen Enden, dieselben waren ziemlich blass, aber deutlich genug contournirt; sie waren kaum dicker als die sich bildenden Fibrinfäden. Die längsten hatten etwa die Länge des halben Durchmessers eines rothen Blutkörperchens. Sie hatten eine deutliche Eigenbewegung, vermittelt deren sie durch die zwischen den Blutkörperchen sich bildenden Strassen schwammen. Er glaubte auch leichte Bewegungen der einzelnen Fädchen oder Stäbchen gesehen zu haben, namentlich der längeren. Wenn dieselben über oder unter ein Blutkörperchen geriethen, waren sie nur schwer zu sehen. In einem während des Schweisstadiums entnommenen Präparat fand sich nichts von diesen Gebilden.

Aus diesen Beobachtungen von Klebs, Tommasi-Crudeli, Marchiafava, Lanzi und den seitigen zieht Marchand den Schluss, dass während des Froststadiums im Intermittens-Anfall Stäbchen von charakteristischer Form vorkommen, die an den Enden, zuweilen aber auch (aber wohl nur scheinbar) in der Mitte kleine Anschwellungen tragen, einer selbständigen Locomotion fähig und biegsam sind. Die kleinen lebhaft sich bewegenden kugelförmigen Körperchen hält auch Marchand wahrscheinlich für Sporen, während er sich nicht unbedingt für die Sporennatur der kleinen Endanschwellungen aussprechen möchte.

Im verflossenen Semester bot sich uns in der medicinischen Klinik Gelegenheit, über diese Bacillenbefunde im Blut Intermittenskranker Nachuntersuchungen anzustellen und zwar in drei Fällen. In allen drei Fällen wurden die von den oben erwähnten Autoren beschriebenen Bacillen gefunden. Die Untersuchungsmethode ist sehr einfach. Einmal wurde das Blut ganz frisch untersucht, wie es durch einen Nadelstich aus einer beliebigen Körperstelle entleert wurde; diese Präparate dienten besonders zur Demonstration der lebenden Bacillen, oder es wurde frisch entleertes Blut in möglichst dünner Schicht auf ein Deckglas ausgebreitet und sofort über einer Flamme eingetrocknet. Ist das Präparat einigermaassen gelungen, sind besonders die Blutkörperchen nur in einfacher Schicht neben einander gelagert, so treten die Bacillen zwischen denselben so deutlich zu Tage, dass irgend eine Färbung derselben unnöthig ist, man vielmehr am zweckmässigsten das ungefärbte Präparat trocken unter das Mikroskop bringt. Derartige an Deckgläsern angetrocknete Präparate haben wir bereits drei Monate aufbewahrt, ohne dass dieselben auch nur im mindesten an Schärfe gelitten hätten.

Die auf diese Art beobachteten Bacillen sind von verschiedener Länge, die Länge beträgt etwa einen viertel bis einen ganzen Durchmesser eines rothen Blutkörperchens. Die Mehrzahl derjenigen, die wir gemessen haben, waren etwa 4 μ lang und 0,7 μ breit. Ihre Enden sind etwas angeschwollen und rundlich, so dass das ganze Gebilde die Gestalt einer Hantel hat. Das die beiden rundlichen Endanschwellungen verbindende Mittelstück ist ziemlich blass, die Endanschwellungen heben sich davon durch eine etwas andere Farbe und ein anderes Lichtbrechungsvermögen ab, was indessen möglicher Weise davon herrührt, dass diese Endanschwellungen Kugelgestalt haben und deshalb das Licht anders brechen müssen als das walzenförmige Mittelstück. Jedoch spricht gegen diese Auffassung, dass in einzelnen Fällen auch das Mittelstück genau in der Mitte an einer kleinen Strecke dieselbe Farbe zeigt wie die Endanschwellung, so dass diese vielleicht doch aus einer anderen Substanz besteht als das Uebrige. In den Fällen, wo auch das Mittelstück des Bacillus noch differenzirt ist, fand sich jedoch niemals eine Vorbuchtung an dieser Stelle, so dass wir nicht wie Cnboni und Marchiafava von einer Mittelschwellung an dem Stäbchen sprechen können. Doch wäre es wohl denkbar, dass auch eine solche zuweilen vorhanden wäre, an unseren Präparaten fand sich jedoch davon nichts.

Das Verhältniss zwischen der Dicke der Endanschwellung und dem Mittelstück war ein etwas wechselndes, wie auch schon Marchiafava angiebt; zuweilen war der Unterschied nur minimal, zuweilen war das Verhältniss wie 1:2, zuweilen noch grösser.

Diese Stäbchen zeigten deutliche Eigenbewegung, indem sie zwischen den rothen Blutkörperchen hindurchschwammen, zuweilen dabei letztere in geringe Bewegung versetzend. Im Allgemeinen war jedoch die Ortsbewegung eine ziemlich langsame, so dass sie verhältnissmässig lange (zuweilen eine halbe Stunde) in einem und demselben Gesichtsfeld blieben. Bei der Bewegung zeigten die grösseren Stäbchen deutliche Biegungen. Meist sieht man in einem Gesichtsfeld (Zeiss F., Oc. I) nur

einen Bacillus; mehr als drei haben wir nie gleichzeitig in einem solchen gesehen.

Natürlich fanden sich auch in unseren Präparaten mannichfache kleine glänzende, runde Körperchen, darunter auch solche, die nach Grösse und Aussehen ganz jenen kleinen Endanschwellungen der Bacillen entsprechen. Ob dies nun wirklich, wie die oben erwähnten Autoren annehmen, die Sporen der Bacillen sind, lassen wir dahin gestellt, da sich schlagende Gründe weder für das eine noch für das andere anführen lassen.

Unser erster Fall betraf einen 26jährigen Arbeiter, der seit zehn Tagen an typischer Tertiana litt. Wir fanden nun die oben beschriebenen Bacillen nicht nur im Frost- sondern auch im Hitzestadium, ja sogar auch an den von Fieber freien Tagen. Selbst als die Anfälle durch Chinin coupirte waren, fanden sich noch fortgesetzt dieselben Bacillen, wenn auch in abnehmender Menge. Erst nachdem Pat. neun Tage hindurch Chinin bekommen hatte, und auch die vorher noch stark vergrösserte Milz fast zur Norm zurückgekehrt war, wurden keine Bacillen mehr gefunden.

Der zweite Fall betraf einen 52jährigen Weichenwärter. Derselbe hatte vor einigen Wochen an typischer Intermittens gelitten und kam in die Ambulanz, weil er trotz Beseitigung der Anfälle durch Chinin seitdem sehr anämisch und kachectisch geworden war. Ausser der grossen Anämie fand sich bei dem Pat. noch ein beträchtlicher Milztumor, die Zahl der weissen Blutkörperchen war nicht vermehrt. In einigen Blutpräparaten fanden sich, allerdings ziemlich spärlich, die oben beschriebenen Bacillen. Unter Gebrauch von Sol. arsen. Fowler. besserte sich der Zustand, die Milz wurde kleiner, das Blut konnte jedoch leider nicht wieder auf Bacillen untersucht werden.

Der dritte Fall betraf einen 19jährigen Kellner, der vor 4 Wochen in Rom an Malaria erkrankt war. Die Anfälle wurden in einem italienischen Spital durch Chinin beseitigt. Pat. wanderte dann nach Deutschland zurück und wurde in einem äusserst anämischen und kachectischen Zustande in die Klinik aufgenommen. Es bestand unregelmässiges Fieber, ausserdem war die Leber etwas, die Milz sehr stark vergrössert, keine Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Unter Chininbehandlung erholte Pat. sich rasch. Auch bei diesem Patienten wurden die Bacillen gefunden. Erst nachdem Pat. eine ganze Woche hindurch Chinin genommen hatte, waren sie aus dem Blut verschwunden.

Seitdem sind neue Fälle von Malaria nicht mehr zur Beobachtung gekommen, da Malariaerkrankungen überhaupt in Heidelberg selten sind. Wir haben nun die in dieser Beziehung günstige Lage Heidelbergs dazu benutzt, das Blut von verschiedenen Gesunden und von solchen, die wegen anderer Affectionen im Spital behandelt wurden, auf ähnliche Bacillen zu untersuchen, besonders auch im Hinblick auf die oben erwähnten Befunde von Marchiafava und Cnboni. Wir haben nun in der That dieselben nirgends in 25 Fällen finden können, einen einzigen Fall ausgenommen.

Derselbe betrifft einen 30jährigen Heilgehilfen, der wegen Diabetes mellitus im Spital behandelt wurde. In dem Blut desselben fanden sich den Malaria-bacillen ganz analoge Bacillen in ziemlich reichlicher Menge, trotzdem derselbe nie an Malaria gelitten hatte. Den Diabetes führte er mit grosser Bestimmtheit auf eine Erkältung bei einem Bivonak zurück. Der Pat. schied anfangs etwa täglich 250 g Zucker mit dem Urin aus, eine Menge, die bei geeigneter Diät und gleichzeitigem Gebrauch von Opium und Natrium bicarbonicum auf die Hälfte herabgegangen war. Da eine weitere Besserung nicht eintrat, ausserdem ja auch ein Diabetes mellitus als Folge einer Malariainfektion bekannt ist¹⁾, so war es wohl natürlich, dass bei dem Pat. ein therapeutischer Versuch mit Chinin gemacht wurde. Die Auffindung des Malaria-bacillus musste ja geradezu dazu anfordern. Dabei zeigte es sich nun, dass zwar die täglich ausgeschiedene Zuckermenge die gleiche blieb wie vorher bei der Opiumbehandlung — an der Diät wurde zunächst nichts geändert — die Bacillen jedoch waren vom 11. Tage ab nach Beginn der Chininbehandlung aus dem Blut gänzlich verschwunden.

Dieser Fall ist gewiss nach mehr als einer Richtung hin von Interesse. Derselbe zeigt in der That, vorausgesetzt wenigstens, dass man den sog. Bacillus Malariae als die Ursache der Malaria ansieht, dass derselbe in einem Individuum sich bereits angesiedelt haben kann, ohne dass dasselbe zur Zeit Symptome von Malaria zeigt. Uebrigens war das nach den vorliegenden klinischen Beobachtungen zu erwarten; denn es ist ja schon seit lange bekannt, dass Individuen in eine Malaria-gegend gelangen können, ohne daselbst zu erkranken, und erst nach einiger Zeit, selbst wenn sie inzwischen wieder in eine ganz fieberfreie Gegend zurückgekehrt sind, von der Krankheit befallen wurden. Es muss also dann jedenfalls der Infektionsstoff einige Zeit in dem Körper latent vor-

¹⁾ Siehe darüber besonders Verneuil, Bulletin de l'Académie de médecine, Bd. X, pag. 1461. Nach demselben kommt nicht nur ein intermittirender sondern auch ein continuirlicher Diabetes in Folge von Malariainfektion vor.

handen gewesen sein. Wie die obige Beobachtung zeigt, kann dies mit dem Malaria-bacillus der Fall sein.

Ob in unserm Fall der Diabetes als von der Infection mit dem Malaria-gift abhängig zu betrachten sei, scheint uns höchst zweifelhaft, da zu keiner Zeit, trotzdem genau darauf examinirt wurde, irgend welche Wechselfieberanfälle bei dem Pat. vorausgegangen waren, und daher dahingestellt bleiben muss, wann die Bacillen zum ersten Mal in dem Blut des Patienten aufgetreten sind.

Eher könnte man vielleicht umgekehrt annehmen, dass das zuckerhaltige Blut einen günstigen Boden für die Entwicklung des Bacillus gebildet hätte.

Es würde denn der Fall an eine von Weigert¹⁾ gemachte Beobachtung erinnern, der bei der Section eines an Diabetes mellitus Verstorbenen in verschiedenen Organen Mikroorganismen auffand, die als eine ganz bestimmte Art von Megakokken beschrieben werden. Die Bedeutung derselben lässt W. dahingestellt, wirft aber schon die Frage auf, ob vielleicht die diabetische Dyscrasie für die Entwicklung derselben einen besonders günstigen Boden geschaffen habe. Beide Beobachtungen dürften wohl zu weiteren Untersuchungen am Blut von Diabetikern anfordern. Bei einem anderen, bald darauf in Beobachtung gekommenen Diabetiker konnten wir keine Mikroorganismen im Blut finden.

Ganz besonders interessant dürften wohl unsere Beobachtungen noch deshalb sein, weil sie, wie uns scheint, durch directe klinische Beobachtung einen Anhaltspunkt dafür zu geben scheinen, wie die günstige Wirkung des Chinins bei der Malaria-erkrankung zu Stande kommt.

Es ist wohl kaum eine andere Deutung möglich, als die, dass die Wirkung des Chinins eine direct antiparasitäre ist. Dass der Bacillus direct durch das Chinin getödtet würde, möchten wir nicht annehmen, weil wir trotz des beständigen Gebrauchs des Chinins noch eine volle Woche hindurch denselben lebend im Blut fanden. Derselbe dürfte vielmehr dadurch nur in seiner Entwicklung gehemmt werden und schliesslich deshalb nicht mehr gefunden werden, weil die vorhandenen Bacillen mit der Zeit von selbst absterben, resp. durch die Gewebszellen vernichtet werden, neue aber nicht mehr zur Entwicklung kommen.

Es steht damit die klinische Erfahrung vollständig im Einklang, dass nach Beseitigung des Fieberanfalls das Chinin noch eine Zeit lang fortgegeben werden muss, falls man vor einem Recidiv sicher sein will, d. h. mit andern Worten so lange, bis auch der letzte Bacillus auf irgend eine Art und Weise aus dem Blut eliminirt ist.

Hiermit stimmen auch die Untersuchungen von Ceci²⁾ überein, der Culturen mit den in den malarischen und gewöhnlichen Erdarten enthaltenen Keimen und niederen Organismen anstellte. Einer grossen Reihe von Culturen setzte er Chinin hinzu, und es ergab sich, dass die Bacilli Malariae selbst in den sehr schwach chininhaltigen Culturen höchst selten erschienen, sogar in einer grösseren Serie überhaupt nicht zur Entwicklung kamen, obwohl sie in der Infectionsflüssigkeit reichlich vorhanden waren.

Aus den nunmehr vorliegenden Beobachtungen geht wohl so viel mit Sicherheit hervor, dass sich im Blut von Malaria-kranken Bacillen finden, die durch ihre Form sehr scharf charakterisirt sind und die durch Chinin aus dem Blut zum Verschwinden gebracht werden können.

Dagegen bleibt zunächst noch völlig unklar und räthselhaft, auf welche Art und Weise diese Bacillen mit den Fieberanfällen in Verbindung zu bringen sind, und wie einmal eine Quotidiana, dann eine Tertiana, eine sog. Larve, ein continuirliches Fieber, Anämie und Cachexie u. s. w. zu Stande kommt. Es müssen dabei offenbar Factoren in Frage kommen, die bisher noch ganz dunkel und unbekannt sind.