IV. Ueber die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten und die diesen entsprechenden Fieberanfälle.

Beobachtungen von **Camillo Golgi**,

Professor der allgemeinen Pathologie und Histologie an der Universität Pavia.

(Fortsetzung aus No. 29.)

c) Welche Wirkung übt das Chinin auf die Malaria-
parasiten in ihrem endoglobulären Stadium aus? — Ist
es möglich, ihre Entwicklung dadurch aufzuhalten, dass
man das Chinin zu einer Zeit auf sie einwirken lässt, in
welcher sie die Phasen des Wachstums innerhalb der
rothen Blutkörperchen durchlaufen?

Ich muss von vornherein bemerken, dass die Resultate dieser
Gruppe von Beobachtungen keineswegs so bestimmt und constant
sind, dass sie eine bündige Schlussfolgerung, die ein bestimmtes
Gesetz darstellte, erlaubte. Diese Resultate schienen vielmehr, ob-
wohl sie mit den gewöhnlichen therapeutischen Dosen erhalten
wurden, wegen der Unbestimmtheit und der wenigstens scheinbaren

Widersprüche, welche sie zeigen, ganz besonders sowohl durch
individuelle Verhältnisse, als durch die Intensität der Infection, als
auch durch andere Umstände beeinflusst zu sein.

Trotzdem lassen sich bei aufmerksamer Betrachtung der Art
und Weise, wie sich die Dinge entwickeln, nicht nur die Unter-
schiede und die Widersprüche bis zu einem gewissen Grade ver-
stehen, sondern es lassen sich auch gewisse Schlüsse ziehen, welche
bestimmte Gesetze ausdrücken.

Von den verschiedenen Fällen, welche diesen Punkt der Frage
aufklären können, will ich die folgenden, welche am beweisendsten
sind, vorführen:

7. Fall. *Febris quartana simplex*. Anwendung des Chinin-
sulfats in der gewöhnlichen (relativ schwachen) Dosis am ersten
Tage der Apyrexie. Der in Vorbereitung begriffene Anfall
wird nicht verhindert, aber abgeschwächt und hinausgeschoben.
Unterbrechung der Anfälle, aber keine Vernichtung der In-
fection. Wiederkehr der Fieberanfälle.

Merighi Contardo, 44 Jahre alt, robuster Bauer aus S. Cipriano
(Po), wurde am 1. Januar 1888 wegen Malariafiebers auf meine Abtheilung
gelegt. Schon seit ungefähr drei Wochen litt er an Fieberanfällen, welche mit
einem Schüttelfrost begannen. Die Anfälle, welche in der ersten Zeit jeden
Tag wiederkehrten, traten später infolge einer vom Arzt verschriebenen
Chinindosis mit einem Zwischenraum von zwei Tagen auf.

Blutuntersuchung: der für die Quartana charakteristische Befund.

Am 2. Januar, dem 2. Tage des Hospitalaufenthalts, trat um 11 Uhr
vormittags ein Anfall auf, welcher gegen Abend endete (Temperatur maxi-
mum 42°). Am 3. Januar, dem 1. Tage der Apyrexie, wurde von 12 Uhr
bis 2½ Uhr in drei Gaben 1 Gramm Chinin gegeben, eine im Hinblick auf
die robuste Körperbeschaffenheit des Individuums schwache Dosis. An dem
folgenden Tage, dem 2. Tage der Apyrexie, fanden sich bei der Blutunter-
suchung zugleich mit spärlichen Parasitenformen, welche den für die in der
Entwicklung begriffenen Parasiten der Quartana bezeichnenden Anblick dar-
boten, andere Gebilde, welche die Merkmale der toten oder in ihrer Ent-
wicklung aufgehaltenen Formen zeigten.

5. Januar, 11½ Uhr vormittags, Tag an welchem der Anfall einzu-
treten hatte: in dem Blute mehrere entartete Parasitenformen (rundliche,
freie Pigmentkörper mit lebhafter oscillatorischer Bewegung der Pigment-
körnchen); sehr spärliche Formen mit im Gange befindlicher Reifung (Pig-
ment im Begriff, sich auf das Centrum zu reduciren oder bereits auf das-
selbe reducirt). Es schien, als wenn der Tag ohne Fieber verlaufen wollte,
doch wurde, im Widerspruch zu der Versicherung des Patienten, dass er
ohne Fieber sei und sich in vollem Wohlsein befinde, in der Achselhöhle
eine Temperatur von 38,3 constatirt. An den vier oder fünf folgenden Tagen
kein Fieberanfall; trotzdem liess eine sehr sorgfältige Blutuntersuchung
wahrnehmen, dass die Infection noch nicht vollständig erloschen war, da
man immer spärliche Repräsentanten des Malariaparasiten antreffen konnte.

Der Patient war einige Tage unbeachtet gelassen worden, als ein neuer
Fieberanfall, dem ein Schüttelfrost vorherging, auftrat; eine Blutuntersuchung
liess damals ein Wiedererstehen der Infection constatiren. Auf das Drängen
des Patienten, sorgte man dann für dauernde Heilung durch neue, mehrere
Tage hindurch wiederholte Chininanwendung.

8. Fall. *Quartana simplex*. Anwendung des Chinins in der
gewöhnlichen therapeutischen Dosis am ersten Tage der Apy-
rexie. Augenscheinliche Wirkung auf die Colonie der Parasiten,
welche zum Theil verschwinden, zum Theil erhalten bleiben
und eine regelmässige Entwicklung durchmachen; erster An-
fall abgeschwächt und verzögert; die weiter folgenden Anfälle
leicht und unregelmässig; starkes Recidiv.

Ein gewisser Giocoda Pietro, ein 22jähriger, robuster Bauer aus
Ottaviano, wurde am 25. Mai 1890 in den von Dr. Fossati dirigirten
Saal T aufgenommen, und nachdem man dort erkannt hatte, dass er an
Quartana erkrankt war, am 28. desselben Monats in den dem Institut für
allgemeine Pathologie zugehörigen Saal transportirt. Nach einigen Tagen
der Beobachtung, an welchen man zwei starke Fieberanfälle (mit einem
Maximum von 40,6) beobachtet hatte, welche gegen 11 Uhr vormittags auf-
traten, wurde am 7. Juni, dem ersten Tage der Apyrexie, nach einem
starken Anfall 1,5 Chinin, auf 3 mal in kurzen Zwischenräumen nach
2 Uhr nachmittags zu nehmen verordnet. Nach dieser einmaligen Chinin-
gabe trat der Anfall, welcher am 10. Juni kommen sollte, mit etwas Ver-
zögerung und beträchtlicher Abschwächung auf, und vor dem Anfall wurden
im Blute die gewöhnlichen Formen der nahen Reife neben einer grossen
Zahl entarteter Formen gefunden. An den folgenden Tagen bewies das
Vorhandensein sehr weniger endoglobulärer Formen, dass die Infection
noch nicht erloschen war. Der Befund war jedoch ein äusserst spärlicher,
so dass eine Reihe von Tagen hindurch keine Fiebersteigerungen auftraten.
In der Folge liess sich eine langsam fortschreitende Vermehrung der Para-
siten constatiren; doch fand nur am 16. Juni eine nachweisbare Temperatur-
steigerung (38,5) statt. Die Beobachtung wurde durch Verabfolgung wieder-
holter Chinindosen abgeschnitten.

9. Fall. *Quartana simplex*. Anwendung des Chinins in der
gewöhnlichen therapeutischen Dosis am ersten Tage der Apy-
rexie; die Parasiten zum grössten Theil in ihrer Entwicklung
aufgehalten; diejenigen, welche übrig bleiben, sind soweit aus-
einander gekommen, dass sie in unregelmässiger Weise sich
weiter entwickeln; ihr erster Anfall bleibt aus, aber die In-
fection ist nicht erloschen. Pause der Anfälle, aber später
Recidiv.

Giani Daniele, 14jähriger Bauernbursche aus Sommo, kam am 22. Mai
1890 auf den mir unterstellten Saal U. Die Blutuntersuchung liess sofort
einen typischen Befund feststellen, welcher von Malariaparasiten vom zweiten

Tage der Entwicklung (2. Tag der Apyrexie) dargestellt wurde, so dass man für den folgenden Tag einen Anfall voraussagen konnte. Der Voraussage entsprechend, trat der Anfall auf, mit einem Temperaturmaximum von 40,4 gegen 4 Uhr nachmittags am 23. Mai. Ein zweiter Anfall wurde am 26. um dieselbe Stunde constatirt. Am 27. wurde auf 3 mal von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags 1 Gramm Chininsulfat verabreicht. Am 28., dem zweiten Tage der Apyrexie, ergab die Blutuntersuchung, dass die Infection alles andere eher war als erloschen, indem noch zahlreiche Malariaformen vorhanden waren; doch liess eine aufmerksame Untersuchung wahrnehmen, dass die Parasiten in der Mehrzahl die Zeichen einer aufgehaltene Entwicklung darboten. Auch diejenigen Formen, welche lebend erschienen, zeigten nicht die Regelmässigkeit der Entwicklung wie an den früheren Tagen. Während man von einigen wegen ihrer geringen Entwicklung hätte sagen können, dass sie noch dem ersten Tage der Apyrexie angehörten, zeigten andere nur einen kleinen Hof von globulärer Substanz, wie man es am zweiten Tage der Apyrexie zu beobachten pflegt.

Diese Unterschiede traten noch deutlichere hervor am 29., dem Tage, an welchem der Anfall hätte auftreten sollen; um 12½ Uhr werden nur durch aufmerksame und beharrliche Untersuchungen einige vorgeschrittene und der Reife nahe Formen gefunden, nur sehr wenige Formen mit vertheiltem Pigment, mehrere degenerirte oder abgestorbene Formen (rundliche Pigmentkörper mit Pigment, welches in lebhafter oscillatorischer Bewegung ist). Wegen der Spärlichkeit des Befundes an activen Formen bleibt es zweifelhaft, ob der Anfall auftreten wird oder nicht. Wiederholte Messungen liessen nur ein Temperaturmaximum von 37,6° feststellen. An den folgenden Tagen liess eine von Zeit zu Zeit mit vieler Geduld vorgenommene Blutuntersuchung einige wenige Repräsentanten der Quartanaparasiten entdecken; trotzdem war es 8–10 Tage lang nicht möglich, Fieberanfälle zu beobachten. Erst am 10. Juni gelang es, einen leichten Anfall zu constatiren. Man sorgte dann durch wiederholte Chiningaben für die endgültige Heilung.

10. Fall. Quartana simplex. Anwendung des Chinins in der gewöhnlichen therapeutischen, aber relativ starken Dosis am ersten Tage der Apyrexie; Verschwinden der Parasiten; Heilung.

Der Fall betrifft einen Knaben von 8 Jahren, Sohn von Bauersleuten aus Vellezzo Bellini, einer Malariagegend. Er wurde am 27. December 1887 auf meine Abtheilung gelegt wegen Fieberanfälle, welche ihn seit etwa zwei Wochen belästigten. Die Anfälle traten mit Zwischenräumen von zwei Tagen auf und pflegten gegen 4 Uhr nachmittags zu beginnen. Starker Anfall mit 40,6° am 29., 3 Uhr nachmittags. Am 30., dem ersten Tage der Apyrexie, nach vorhergehender Constaturung eines charakteristischen Quartanabefundes, von 11–12½ Uhr Verabfolgung von 1 Gramm Chinin in 3 Dosen. Am 31. ergiebt die Blutuntersuchung, dass die Infection nicht erloschen ist; doch zeigen die Parasitenformen in der Mehrzahl die Charaktere, welche ein Aufhalten in der Entwicklung kennzeichnen. Am 1. Jan. gegen 2 Uhr nachmittags wenige Formen mit Pigment, welches auf das Centrum reducirt ist, oder im Begriff ist, auf das Centrum reducirt zu werden; mehrere degenerirte Formen. Die gewöhnliche Anfallszeit geht ohne Schüttelfrost vorüber; doch findet man 3 Stunden später eine Temperatur von 38,3°. An den folgenden Tagen in Bezug auf lebende endoglobuläre Formen negativer Befund. Das Fieber ist nicht wieder aufgetreten.

Die hier erzählten Fälle zeigen insofern, als jeder von ihnen als Repräsentant einer entsprechenden Gruppe gleicher Fälle figurirt, dass die Malariaparasiten in dem Stadium der jungen endoglobulären Amöben, in dem sie sich am ersten Tage der Apyrexie befinden, obwohl sie dem Stadium sehr nahe sind, in welchem sie mit grösserer Sicherheit von dem Chinin vernichtet werden, durch den Schutz, welchen sie von einer dicken Lage globulärer Substanz haben, eine grosse Widerstandsfähigkeit gegen die Einwirkung des Heilmittels besitzen, und zwar in dem Maasse, dass sie nicht nur bis zur Reife und Sporenbildung gelangen können und einen entsprechenden Anfall hervorrufen, sondern auch weiterhin widerstehen können, so dass sie die Infection aufrecht erhalten und früher oder später ein Recidiv veranlassen. Auf diese grössere Widerstandsfähigkeit der jungen Formen ist also die Ursache der vielen Recidive gegründet, welche nach einer einmaligen, am ersten Tage der Apyrexie vorgenommenen Verabreichung von Chinin eintreten. Der Grund hiervon mag der sein, dass in der Zeit, welche die Parasiten brauchen, um sich weiter zu entwickeln, das Chinin aus dem Organismus ausgeschieden wird. Aber die Schutzwehr ist keine absolute, vielmehr vermag das in den Kreislauf gebrachte Heilmittel die Parasiten zu beeinflussen, so dass es zum mindesten ihre Entwicklung unregelmässig macht, wenn es sie nicht tödtet. So kommt es, dass die ganze Colonie gewissermaassen in ihrem Gange in Unordnung gebracht, nicht aber zerstört wird. Daher das häufige, nicht constante Fehlen des ersten Anfalles, das Ausbleiben des Erlöschens der Infection und die häufigen Recidive.

Welches die Ursachen des verschiedenen Verhaltens sind, ist wohl nicht leicht zu sagen. Man kann vermuthen, dass sie in Zusammenhang stehen mit einer verschiedenen grossen Resistenz der rothen Blutkörperchen, oder mit individuellen Verschiedenheiten in Bezug auf die mehr oder minder grosse Leichtigkeit, mit welcher das Chinin vom Organismus wieder ausgeschieden wird, oder mit einer Verschiedenheit des Werthes ein und derselben Dosis des Heilmittels bei den verschiedenen Individuen.

Wesentlich anders sind die Wirkungen des Chinins, wenn es zu einer Zeit angewendet wird, in welcher die Parasiten durch eine

weiter vorgeschrittene Entwicklung die globuläre Substanz so weit zerstört haben, dass von dieser nur ein dünner Hof übrig geblieben ist, und die Parasiten selbst auf dem Punkte stehen, die inneren Veränderungen zu beginnen, welche zur Segmentation führen sollen. Das genannte Stadium fällt bei der Amöbe der Febris quartana mit dem zweiten Tage der Apyrexie und speciell mit den Vormittagsstunden dieses Tages zusammen, wenn der Anfall um Mittag des folgenden Tages auftreten soll.

Zum Beweis dieser Behauptung finde ich eine ansehnliche Gruppe von klinischen Beobachtungen aufgezeichnet, um aber eine allzu monotone Vorführung der Fälle zu vermeiden, gestatte ich mir, die Erzählungen ihres Verlaufes zu unterdrücken und mich darauf zu beschränken, die Schlüsse, welche ich aus den erwähnten Fällen ziehen zu können glaube, zu registriren:

„Die Entwicklungsperiode, in welcher die endoglobulären Malariaparasiten (es sind also die jungen, primitiven Formen, welche unmittelbar aus der Sporenbildung hervorgehen, nicht mit einbegriffen) am schnellsten die Wirkung des Chinins empfinden, ist diejenige, welche der Segmentation unmittelbar vorhergeht.“ In Uebereinstimmung mit diesem Schlusse glaubte ich in der Mittheilung, welche ich im Anfange meiner Arbeit citirt habe, die Behauptung aufstellen zu können, dass „der späteste Zeitpunkt, in welchem das Chinin angewendet werden kann in der Hoffnung, dass es gelingt, einen in Vorbereitung begriffenen Anfall zu verhindern, theoretisch jener sein müsse, welcher dem Beginne der Veränderungen, welche zur Segmentation führen sollen, unmittelbar vorausgeht. Es ist nur deshalb nothwendig, die Chininanwendung früher vorzunehmen, weil man die Zeit in Rechnung setzen muss, welche das Chinin braucht, um resorbirt zu werden und mit dem Blute in einer zur Ausübung seiner antiparasitären Wirkung hinreichenden Menge in Berührung zu kommen (es wird angenommen, dass das Chinin durch die Verdauungswege zugeführt wird), wobei die Thatsache auch in Betracht gezogen werden muss, dass nach der vollkommenen Aufzehrung der globulären Substanz die Veränderungen, welche den Segmentationsprocess charakterisiren, sehr schnell ablaufen.“ Es scheint sogar, füge ich jetzt hinzu, dass sie noch vor der vollkommenen Aufzehrung der globulären Substanz beginnen können (8).

Es braucht wohl kaum noch gesagt zu werden, dass der eben formulirte Schluss keine absolut sichere Thatsache ist, sondern nur dem entspricht, was man in der Mehrzahl der Fälle beobachtet; doch waren die Ausnahmen, repräsentirt durch die Fälle, in welchen man nur eine vorübergehende Unterdrückung der Anfälle erhielt, sei es, dass eine Unterdrückung des ersten Anfalles stattfand, oder nur eine Abschwächung und Verzögerung desselben, keineswegs selten, und um sie zu erklären, muss man, glaube ich, die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass bei einigen Formen der Process, welcher die Sporenbildung einleitet, bereits begonnen hatte, und diese sich demnach in einem Zustande befanden, in welchem die Parasiten in sehr geringem Grade die Wirkung des Chinins empfinden.

Den oben erwähnten Fällen, die mit so verschiedenem Resultat mit einer einzigen Chinindosis behandelt wurden, welche zur Zeit der endoglobulären Phase der entsprechenden Parasiten verabfolgt wurde, sollte man eigentlich eine andere Gruppe von Fällen folgen lassen, welche mit dem Erfolg einer dauernden Heilung (bei sechs Fällen eine Ausnahme, bei welcher die Anfälle zwar unterdrückt wurden, ein vollkommenes Erlöschen der Infection nicht erreicht wurde, indem nach zehn Tagen ein Recidiv auftrat) mit 2, 3, 3,5 g Chinin, welches in kleinere Dosen vertheilt im Laufe der beiden Tage der Apyrexie gegeben wurde, behandelt worden sind. Aber auch bezüglich dieser Fälle glaube ich, mich auf die einfache Angabe der Thatsache beschränken zu können.

Wenn ich mich nach dieser Darlegung der Thatsachen wieder der am Anfang dieses Paragraphen stehenden Frage zuwende: „Welche Wirkung übt das Chinin auf die Malariaparasiten in ihrem endoglobulären Stadium aus, und ist es möglich, die Entwicklung dadurch aufzuhalten, dass man das Chinin auf sie einwirken lässt, während sie die Phasen des Wachstums innerhalb der Blutkörperchen durchlaufen?“, so finde ich die zusammenfassenden Schlüsse, welche ich in der von mir im Jahre 1888 über diesen Gegenstand veröffentlichten Mittheilung geglaubt habe, formuliren zu können, mehr als je gerechtfertigt. Ich halte es daher auch für zweckmässig, jene Schlüsse hier wiederzugeben. „Die Malariaparasiten empfinden in sehr verschiedenem Maasse die Wirkung des Chinins, je nach dem Entwicklungsstadium, in welchem sie sich befinden, genau gesagt, sie verspüren diese Wirkung mit abnehmender Raschheit und Intensität in folgender Reihenfolge:

1. Die jüngsten, unmittelbar aus dem Segmentationsprocess oder der Sporenbildung hervorgehenden Formen; diese erscheinen überhaupt nicht mehr wieder als junge endoglobuläre Formen, um einen weiteren Anfall vorzubereiten. Indem sie im Augenblicke ihrer

Entstehung getroffen werden, werden sie in der sichersten Weise von dem Specificum der Malaria getödtet.

2. Die Formen von weiter vorgeschrittener Entwicklung, welche der Reife bereits sehr nahe sind (mit beinahe vollständiger Aufzehrung der globulären Substanz), in welchen aber der Process der Theilung und der Differenzirung des Protoplasmas, jener Process, welcher zum Endergebniss die Segmentation hat, noch nicht begonnen hat.

3. Die jungen Formen, welche schon in die rothen Blutkörperchen eingetreten sind, welche aber, weil sie sich noch im Anfange der Entwicklung befinden, eingeschlossen und so zu sagen geschützt sind von einer dicken Schicht globulärer Substanz.“

Ich halte die hier wieder vorgeführten Schlüsse mehr als je für begründet, um so mehr, als sie nichts absolutes in Bezug auf die Abwicklung der klinischen Erscheinungen enthalten; denn in dieser Beziehung sind, wie wir gesehen haben, gewisse Einschränkungen und Zusätze nothwendig.

Wenn auch das allgemeine Gesetz, welches aus der ganzen vorhergehenden Ausführung in erster Linie hervortritt, dass nämlich „der Parasit der Quartana (*Amoeba febris quartanae*) die Einwirkung des Chinins in sehr verschiedener Weise verspürt, je nach den Stadien seiner Entwicklung, während welcher das Heilmittel mit ihm in Berührung kommt“, offenbar in ausführlicher Weise durch die vorgeführten klinischen Fälle bewiesen ist, so halte ich doch dafür, dass auch die folgenden Fälle verdienen, besonders hervorgehoben zu werden, da für die Feststellung eben dieses Gesetzes in vorzüglicher Weise solche Fälle von Kranken geeignet sind, in deren Blut gleichzeitig mehr als eine Parasitengeneration existirt.

Besonders sind hier zu betrachten die Fälle von Quartana duplex (zwei Parasitengenerationen, welche in ihrer Entwicklung mit einem Intervall von einem Tage aufeinander folgen, sodass Fiebertypen entstehen, bei welchen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ein Anfall auftritt und nur ein Tag der Apyrexie vorhanden ist) und von Quartana triplex (Anfälle an jedem Tage, jedoch jeder von Parasiten bedingt, welche ihren Entwicklungskreislauf in drei Tagen durchmachen).

Nachdem schon in meinen ersten Studien über die Malaria von mir nachgewiesen wurde, dass die allerjüngsten Formen der Malaria-parasiten in dem Entstehungsstadium, welches wir so nennen, weil es direkt aus dem Process der Sporenbildung hervorgeht, am empfindlichsten gegen die Einwirkung des Chinins sind, dass dagegen die jüngeren Formen (am ersten Tage der Apyrexie), welche bereits in die rothen Blutkörperchen eingeschlossen sind (am ersten Tage der Apyrexie), viel weniger leicht von dem Heilmittel geschädigt werden, ist mir sehr schnell der Gedanke gekommen, dass der sicherste Beweis dieser Thatsache, gerade durch die erwähnten Fälle von Quartana duplex und triplex geboten wird.

Die zu diesem Zweck vorgenommenen Versuche haben die Vermuthung bestätigt: Ich habe es, manchmal mit den gewöhnlichen Chinindosen, häufiger mit schwachen, zwei drei oder vier Stunden vor den Anfällen zugeführten Dosen, erreichen können, eine oder zwei von den Parasitengenerationen zu unterdrücken und so die Quartana triplex, manchmal in Quartana duplex, andere male in Quartana simplex und die Quartana duplex in eine einfache Quartana umzuwandeln.

Diese Beobachtungen scheinen mir von besonderem Interesse zu sein, nicht nur weil sie den sichersten Beweis der wechselnden Empfindlichkeit der Malaria-parasiten gegen das Chinin liefern (eine Thatsache, welche gewiss nicht ohne wissenschaftlichen Werth ist), sondern weil sie gleichzeitig die Erklärung für diejenigen Fälle liefern, die so häufig in der Praxis vorkommen, bei welchen infolge unvollständiger oder ohne Methode vorgenommener, oder mit ungenügender Dosis des Heilmittels versuchter Behandlung gerade die Umwandlung der Fiebertypen in dem erwähnten Sinne (der Quotidiana oder Quartana duplex in einfache Quartana) stattfindet.

Ich will wenigstens einen dieser Fälle kurz vorführen, dabei aber anmerken, dass diese Versuche, welche bezwecken, eine einzelne Generation von Parasiten zu unterdrücken und die übrigen unverehrt zu lassen, kein constantes und gleichförmiges Ergebniss haben. Wenn es manchmal gelingt, die Generation zu unterdrücken, so geschieht es dabei doch ziemlich häufig, dass gleichzeitig mit der in Entstehung begriffenen Generation, welche mit dem nächsten Anfall in Beziehung steht, auch die folgende Generation unterdrückt oder in Unordnung gebracht wird. Das, was ich vorher auseinander-gesetzt habe, und ausserdem die Erwägung, dass die endoglobulären Parasiten von vorgeschrittenerer Entwicklung (zweiter Tag der Apyrexie) auch noch ziemlich empfindlich gegen die Einwirkung des Chinins sind, erklärt diese Verschiedenheiten der Resultate.

11. Fall. Febris quotidiana bedingt durch drei Parasitengenerationen, welche ihren Entwicklungskreislauf in drei Tagen vollenden und sich in Intervallen von einem Tage folgen

(*Quartana triplex*); nach einer kleinen Dosis Chinin, welche zwei Stunden vor dem schwächsten Anfalle gegeben wurde, Umwandlung in eine Quartana duplex; später Umwandlung in eine Quartana simplex durch eine weitere kleine Chinindosis.

Ometti Luigi, 23jähriger Bauer aus Lomello; in den verflossenen Jahren bereits mehrmals an Malariafieber krank, wurde von mir in dem mir unterstellten Saale bei der Nachmittagsvisite (3 Uhr nachmittags) am 20. April 1888 untersucht. Nachdem ich mich informiert hatte, dass der Patient neuerdings von Fieberanfällen heimgesucht wurde, wahrscheinlich durch Malaria bedingt, schritt ich sogleich zur Untersuchung des Blutes. Reichlicher Malariaefund. Die in grosser Zahl gefundenen Parasitenformen wurden bald als zur Amöbe der Quartana gehörig erkannt, und zwar fanden sich Repräsentanten von fast allen aufeinanderfolgenden Entwicklungsphasen, so dass es auf den ersten Blick schwierig war, eine systematische Ordnung in den Befund zu bringen. Bei einer genaueren Untersuchung kam jedoch Klarheit in den Befund, der in folgender Weise registrirt wurde:

1. Reichliche Parasitenformen der Quartana, welche reif oder der Reife nahe sind; eine grosse Zahl vollzieht auch die Sporenbildung, während die Untersuchung vorgenommen wird.

2. Eine ziemliche Menge endoglobulärer Formen von schon so weit vorgeschrittener Entwicklung, dass die globuläre Substanz grösstentheils aufgezehrt ist, von welcher nur ein dünner, doch immer wahrnehmbarer, den Parasiten umgebender Hof geblieben ist.

3. Viel geringere Zahl kleiner ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ so gross, wie ein rothes Blutkörperchen) endoglobulärer Amöben mit wenigen Pigmentkörnern, welche leicht als zu Formen gehörig erkannt werden, die ein Alter von einem Tage haben (erster Tag der Apyrexie bei der Quartana simplex).

Die nach diesem Befunde gemachte Voraussage fand ihre volle Bestätigung.

Während die Untersuchung noch im Gange war, stieg die Temperatur des Patienten auf 38,2, und als sie $\frac{1}{2}$ Stunde später auf 39,0 gekommen war, begann der Schüttelfrost. Um 5 Uhr Temperatur 40,6. Entfieberung unter profusem Schweiss in den ersten Stunden der Nacht. An den folgenden beiden Tagen (21. und 22. April) liess sich nicht nur die fortschreitende Entwicklung und Reifung der beiden anderen Parasitengenerationen der entsprechenden, um 3—4 Uhr auftretenden Fieberanfälle, sondern auch das Wiedererscheinen der jungen Amöbengenerationen, welche von der an das Auftreten der einzelnen Anfälle gebundenen Sporenbildung herstammten, constatiren. Während des Anfalles vom 21. wurde ein Temperaturmaximum von 39,9, während desjenigen vom 22. ein solches von 39,6 festgestellt.

Man wartete noch weiterhin, ohne irgend welche Behandlung, den starken Anfall vom 23. und den schwächeren Anfall vom 24. ab.

Am 25. April, dem Tage des dritten Anfalles, wurde etwa zwei Stunden vor dem Anfalle zunächst constatirt, dass die dritte Generation der Parasiten sich weiterhin regelmässig entwickelt und die Reife erreicht hatte, so dass man an dem Auftreten jenes gewöhnlichen Anfalles nicht zweifeln konnte, und darauf wurde dem jungen Patienten ein einziges mal 0,4 g Chinin in 80,0 g Wasser gelöst gegeben. — Der in Sicht stehende Anfall wurde nicht aufgehalten, und die wiederholten Temperaturmessungen ergaben um $4\frac{1}{2}$ Uhr ein Maximum von 39,3.

26. April. Bei der um $2\frac{1}{2}$ Uhr nachmittags vorgenommenen Blutuntersuchung findet man die Formen der nächsten Reifung noch in der reichlichen Menge vor, wie an den früheren Tagen mit starken Anfällen; in ziemlicher Menge auch diejenigen mit vorgeschrittener endoglobulärer Entwicklung; es fehlen die jungen, von der gestrigen Sporenbildung herrührenden jungen endoglobulären Formen. Beurtheilung: starker Anfall heute, in Vorbereitung ein weniger starker Anfall für morgen; Unterdrückung des dritten Anfalles.

Sowohl die weiteren Blutuntersuchungen, als auch der klinische Verlauf entsprachen dieser Prognose, nur dass sich eine Abschwächung des zweiten Anfalles constatiren liess.

30. April (Tag des zweiten Anfalles): zwei Stunden vor dem erwarteten Anfall wurde, nachdem dessen naher Ausbruch durch die Blutuntersuchung festgestellt worden war, dem Kranken 0,4 g Chinin gegeben. — Der Anfall war zwar im Vergleich mit den entsprechenden der früheren Tage abgeschwächt, aber er blieb nicht aus; aber am folgenden Tage war die entsprechende Parasitengeneration verschwunden. Bestehen blieb der Befund der nächsten Reifung; doch liess die Gegenwart einiger degenerirter Formen und eine gewisse Unregelmässigkeit an einigen Segmentationsformen darauf schliessen, dass auch diese zahlreichere Generation ein wenig von dem Chinin beeinflusst worden war, obgleich man es in viel geringerer Dosis als der gewöhnlichen gegeben hatte. — An den folgenden Tagen blieben die Repräsentanten der nunmehr allein übrig gebliebenen Parasitengeneration bestehen und setzten den gewöhnlichen regelmässigen Entwicklungskreislauf fort. Es wurden noch zwei weitere, durch zwei fieberfreie Tage getrennte Anfälle (doch erschien auch in Bezug auf diese die Infection abgeschwächt) beobachtet und dabei die Umwandlung der Quotidiana (*Quartana triplex*) in eine Quartana simplex constatirt, und dann der Versuch durch Anwendung reichlicherer Chinindosen zu Ende gebracht.

Gemäss den zu Anfang gemachten Erklärungen muss ich jetzt über die an den Parasiten der Tertiana gemachten Beobachtungen berichten.

Bei dieser Gelegenheit halte ich es keineswegs für überflüssig daran zu erinnern, dass ich als erster habe zeigen können, dass die beiden classischen Typen des Malariafiebers — die Quartana und die Tertiana — auf verschiedene Species oder Varietäten von Parasiten zu beziehen sind, und dass ich mit Beharrlichkeit die biologischen und morphologischen Verschiedenheiten hervor-gehoben habe, welche zwischen eben diesen beiden Varietäten oder Species bestehen (11).

Ich muss hier eine kleine Anmerkung über eine neulich erschienene Arbeit von Bein¹⁾ hinzufügen: „Die Annahme Golgi's,“ schreibt Bein, „verschiedener Typen der Malariaparasiten für die verschiedenen Krankheitstypen der Intermittens scheint, soweit hier Quotidiana und Tertianen in Betracht kommen, schon deswegen nicht zutreffend, weil ich einen Unterschied in dem morphologischen Verhalten, in dem Verhalten den Farbstoffen gegenüber etc., zwischen den Plasmodien der Febris tertiana und der Febris quotidianen nicht habe wahrnehmen können. Dazu kommt die sehr bemerkenswerthe Thatsache, dass durch Ueberimpfungen aus der Febris quotidianen eine Febris tertiana wird und umgekehrt.“

Jeder, der den heutigen Standpunkt der Malariafrage genau kennt, muss gleich denken, dass Bein meine früheren Abhandlungen nicht gelesen oder nicht verstanden hat. — Ich habe nämlich die Entwicklungsgeschichte der Parasiten des tertianen Fiebers (*Amoeba febris tertianae*) und des quartanen Fiebers (*Amoeba febris quartanae*) ausführlich beschrieben, niemals aber habe ich von eigenen Parasiten des quotidianen Fiebers gesprochen. Ich habe sogar festgestellt, dass die (bei uns vorkommenden) Fälle des quotidianen Fiebers nicht einer besonderen Abart der Malariaparasiten entsprechen, sondern im Gegentheil durch zwei Generationen der Tertianaparasiten, oder durch drei Generationen der Quartanaparasiten verursacht sind. — Diese zuerst von mir gefundene Thatsache wurde dann durch die Untersuchungen von Canalis, Marchiafava und Celli, Antolisei, Grassi, Feletti, Di-Mattei und anderen bestätigt, und die von mir vorgeschlagenen Namen der Tertiana duplicata und Quartana triplicata sind jetzt allgemein angenommen.

Wahrscheinlich waren die Bein'schen Quotidianafälle duplicate Tertianen, und das Vorhandensein von zwei Generationen der sich in zwei Tagen entwickelnden Tertianaparasiten (die in solcher Entfernung von einander zur Reifung kamen, dass jeden Tag ein Fieberanfall hervorgerufen wurde) hat dem unerfahrenen Auge des Herrn Bein den Eindruck gemacht, als ob der Entwicklungsprozess nicht so typisch und mit solcher Regelmässigkeit verlief, wie ich es schilderte.

Bein berichtet dann, dass bei seinen Ueberimpfungen aus einer Febris quotidianen eine Febris tertiana entstanden ist und umgekehrt. Dieser „bemerkswerthe“ Befund ist eine experimentelle Bestätigung der von mir blos auf morphologischen Untersuchungen festgestellten Theorie der Tertiana duplicata (Quotidiana); er beweist nämlich am sichersten, dass solche Quotidianen durch zwei Generationen der Tertianaparasiten verursacht sind.

Wenn man sich nun, unabhängig von der klinischen Uebereinstimmung und von der beinahe vollkommenen Identität in therapeutischer Beziehung, welche zwischen den beiden genannten Fiebertypen besteht, die zwischen den Parasiten der Quartana und denen der Tertiana unzweifelhaft bestehende Analogie vor Augen hält (es genügt der Hinweis darauf, dass es sich bei dieser sowohl, als bei jener um endoglobuläre Amöben handelt), so dürfte man Grund zu der Annahme haben, dass die Art und Weise der Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten der Tertiana identisch sein müsse mit der bisher studirten Wirkung auf die Parasiten der Quartana; wenn man sich aber andererseits der morphologischen und biologischen Verschiedenheiten, welche von mir mit so grosser Beharrlichkeit hervorgehoben sind, erinnert, dann möchte die Vermuthung begründet erscheinen, dass auch dem genannten Heilmittel gegenüber die beiden Arten oder Varietäten von Parasiten sich in verschiedener Weise verhalten könnten.

In Wahrheit sind die Fälle von Febris tertiana in ziemlich beschränkter Anzahl in den Kreis meiner Beobachtung gelangt. Demgemäss hatten die Studien, welche ich über die Wirkung des Chinins auf die entsprechenden Parasiten (welche biologisch hauptsächlich dadurch charakterisirt sind, dass sie ihren Entwicklungskreislauf in zwei Tagen vollenden und nicht wie die der Quartana in drei Tagen) machen konnte, nicht die gleiche Vollständigkeit wie diejenigen über die Parasiten der Quartana. Jedenfalls habe ich aber auch über diesen Gegenstand eine gewisse Zahl specieller Daten sammeln können. Ich muss von vornherein erklären, dass diese zwar zum grössten Theil mehr zu Gunsten der ersteren der Vermuthungen, von denen ich oben gesprochen habe (Uebereinstimmung der Wirkung auf die beiden Arten oder Varietäten der Parasiten), sprechen, dass gleichzeitig jedoch eben diese meine Daten beweisen, dass die Wirkung des Chinins auf die Parasiten der Tertiana nicht absolut identisch ist mit derjenigen, welche dieses Mittel auf die Parasiten der Quartana ausübt.

Bezüglich der Tertiana besitze ich nur zwei Gruppen von Beobachtungen; als Repräsentanten dieser Gruppen beschränke ich mich darauf die beiden folgenden Fälle vorzuführen.

12. Fall. Febris tertiana simplex. Anwendung des Chinins vier Stunden vor dem Ausbruch des Fiebers; Sporenbildung nicht aufgehoben, daher der Anfall nicht verhindert; darauf dauernde Heilung.

Calvi, Carolina, 15 Jahre alt, aus Albignola. In die von Professor Silva dirigirte propädeutische Klinik am 9. Januar 1888 aufgenommen, giebt sie mit Bestimmtheit an, dass sie vor vier Monaten bei der Rückkehr von der Arbeit auf den Reisfeldern am Fieber erkrankt sei. In der ersten Periode waren die Anfälle tägliche; später nach einer Behandlung mit Chinin und nach einer Pause von einigen Tagen trat das Fieber einen Tag um den anderen auf. Während das Mädchen einige Tage ohne spezifische Behandlung blieb, constatirte man sowohl das Vorhandensein der Tertianaparasiten (siehe Fig. 1—15 A der Tafel, welche meiner bereits citirten Arbeit: „Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici della tertiana etc.“ beigegeben ist), als auch den Ausbruch sehr heftiger und in die Länge gezogener Fieberanfälle nach dem Typus der Tertiana. — Vier Stunden vor dem Anfall, welcher um 4 Uhr nachmittags am 15. Januar ausbrechen sollte, wurde auf zweimal 1,0 Chininsulfat gegeben. — Um 4 1/2 Uhr begann der gewöhnliche Schüttelfrost, und es entwickelte sich ein Anfall beinahe von derselben Intensität, wie an den früheren Tagen. — Entfieberung spät in der Nacht. Am folgenden Tage wurde um 12 Uhr die Blutuntersuchung vorgenommen, und man fand bei derselben nur einige degenerirte Formen: wenige weisse Blutkörperchen mit Pigmentkörnern (schon vorgeschrittene Zerstörung); in Bezug auf active Formen negativer Befund. In Uebereinstimmung mit dem negativen Befunde von Seiten des Blutes haben sich die Anfälle nicht wiederholt.

13. Fall. Febris tertiana simplex. Anwendung des Chinins am Tage der Apyrexie; Unterdrückung des in Vorbereitung begriffenen Anfalls, doch kein vollkommenes Erlöschen der Infection; Recidiv.

Storti, Pietro, 31-jähriger Hirt aus S. Lanfranco, wurde am 10. März 1888 in den mir unterstellten Saal aufgenommen. Seit gut vier Monaten litt er an Malariafieber, zuerst mit täglich auftretenden Anfällen; dann infolge einer Cur, welche ihm einige Tage Ruhe verschaffte, Auftreten der Anfälle einen Tag um den anderen, und zwar in den Abendstunden. Die Blutuntersuchung förderte einen für die Tertiana charakteristischen Befund zu Tage. Nachdem ein um 7 Uhr nachmittags am zweiten Tage seines Hospitalaufenthalts (11. März) beginnender Anfall beobachtet worden war, wurde am 12. März (dem Tage der Apyrexie) von 1—3 Uhr 1,0 g Chinin gegeben. Am folgenden Tage fanden sich im Blute in grosser Anzahl die degenerirten Formen, und bei fleissiger Untersuchung entdeckte man auch sehr wenige der Reifung nahe Formen. Die Spärlichkeit des Befundes gestattete kein sicheres Urtheil in Bezug auf die Möglichkeit des Auftretens des gewöhnlichen Fieberanfalls. Der Anfall blieb aus, indem nur ein Temperaturmaximum von 37,6° constatirt wurde. Der Patient hielt sich für geheilt; man fand jedoch bei den in Zwischenräumen vorgenommenen Blutuntersuchungen mit einiger Geduld noch (oft erst nach 10—15 Minuten langem Suchen) einige Repräsentanten des Malariaparasiten.

Am 25. März, 13 Tage nach der Anwendung des Chinins, wurde der Mann neuerdings von einem leichten Fieberanfall ergriffen. Nachdem das Recidiv festgestellt war, sorgte man durch wiederholte Chiningaben für die endgültige Heilung.

14. Fall. Tertiana simplex. Anwendung des Chinins am Tage der Apyrexie. Unterdrückung des ersten Anfalls und der Infection; kein Recidiv.

Montagna, Pietro, 12 Jahre alt, von Mede, aufgenommen auf den von Herrn Dr. Fossati dirigirten Saal am 20. März 1888. Von ihm finde ich nur folgendes notirt: Nachweis des Befundes von Tertianaparasiten; die Anwendung des Chinins nach zwei Anfällen in zwei Dosen von je 0,5 g, von 12—1 Uhr am Tage der Apyrexie; das Ausbleiben des Anfalls, welcher am folgenden Tage hätte auftreten müssen; das negative Resultat in Bezug auf Parasiten im Blute bei mehreren nachher vorgenommenen Untersuchungen und endlich seine Entlassung am 4. August in sicher geheiltem Zustande.

Die wenigen Schlussfolgerungen, welche man aus diesen und den wenigen anderen Fällen von Tertiana, welche ich habe studiren können, ziehen darf, lassen sich, wie ich glaube, in Folgendem zusammenfassen:

1. Wie bei den Parasiten der Quartana, ist auch bei denjenigen der Tertiana die Anwendung des Chinins nicht imstande, die Entwicklung der Parasiten aufzuhalten und die Sporenbildung zu verhindern, wenn diese nahe der Reife sind (d. h. wenn in ihnen die inneren Veränderungen im Gange sind, welche den Anfang der Sporenbildung darstellen).

2. Die Parasiten der Tertiana werden dagegen in dem Stadium ihres endoglobulären Wachstums von dem Chinin viel leichter beeinflusst, als die Parasiten der Quartana in der entsprechenden Periode des endoglobulären Wachstums.

Wenn man die von mir aufgezeichneten morphologischen Verschiedenheiten zwischen den beiden Parasitenarten oder -Varietäten in's Auge fasst, so hat man Grund zu der Vermuthung, dass die leichtere Verwundbarkeit der Parasiten der Tertiana abhängig ist von den besonderen Veränderungen, welche vom Anfang der Invasion an (im Unterschied von dem, was man bei der Quartana beobachtet) die rothen Blutkörperchen, welche die Amöben der Tertiana beherbergen, eingehen (Aufquellung, Schwund, schnelle Zerstörung des Hämoglobins etc.). Unter diesen Umständen ist es wahrscheinlich, dass das Chinin viel prompter durch die rothen Blutkörperchen hindurch und auf dieselben einwirken kann, ein Umstand, der den Resultaten der bekannten Untersuchungen über

¹⁾ Bein, Aetiologische und experimentelle Beiträge zur Malaria. Charité-Annalen 1891 p. 181.

den Einfluss des Chinins auf die Oxydationsprocesse nicht nur nicht widerspräche, sondern mit denselben in vollem Einklange stände. Wenn wir nämlich annehmen, dass „das Chinin dem Protoplasma die Fähigkeit nimmt, den Sauerstoff zu absorbieren und abzugeben“ (Binz), so liesse sich wohl vermuthen, dass die gleiche Wirkung direkt auf das Protoplasma des Parasiten ausgeübt würde; wenn wir aber annehmen, dass „durch das Chinin der Sauerstoff des Hämoglobins sich fester mit diesem verbindet und aus diesem Grunde nicht so gut wie vorher für die Oxydationsprocesse geeignet ist“, so würde dies einen mehr indirekten Einfluss auf den Parasiten in sich schliessen [Binz, Rossbach¹⁾]; und wenn wir endlich annehmen, dass das Chinin in irgend einer anderen Weise auf die endoglobulären Amöben der Malaria einwirkt, so ist so viel doch gewiss, dass die schnelle Aufzehrung des den Parasiten beherbergenden rothen Blutkörperchens von Seiten der Amöbe der Tertiana (eine Aufzehrung, welche sich von den ersten Phasen der endoglobulären Entwicklung an im Unterschiede von dem, was man bei der Amöbe der Quartana beobachtet, bemerkbar macht), sowie die Aufquellung und der Schwund der globulären Substanz weitere Factoren repräsentiren müssen für die Erklärung der schnelleren, sichereren und gründlicheren Wirkung des Chinins auf die Parasiten der Tertiana im Vergleich zu derjenigen auf die Parasiten der Quartana, wenn die Anwendung bei diesem wie bei jenem Fiebertypus während der ersten Phasen der endoglobulären Entwicklung des Parasiten geschieht.

Uebrigens muss in klinischer Hinsicht bemerkt werden, dass das sicherste Mittel zur Vernichtung der Infection und zur Verhinderung der Recidive die wiederholte Anwendung von Chinindosen ist, und zwar nicht nur, weil das fortwährend in der Circulation vorhandene Chinin endlich auch die endoglobulären Formen während der Phase ihres Wachstums angreift, sondern wohl auch, weil es so gelingt, die jungen, direkt aus der Segmentation der Parasiten hervorgehenden Formen zu treffen, welche vielleicht der Wirkung des Chinins entgangen und zur Reife gelangt sein könnten.

* * *

Was die dritte Gruppe der intermittirenden Fieberformen angeht, „welche an das Vorhandensein jener Gebilde von nicht ganz bestimmter Bedeutung im Blute gebunden sind, die unter der Bezeichnung halbmondförmige Gebilde zusammengefasst werden“, so sind diese, wie ich bereits zu Anfang gesagt habe, nur in sehr beschränkter Anzahl in den Bereich meiner Beobachtungen gekommen; ich habe daher in meinem Bericht über die Studien bezüglich der Wirkung des Chinins demjenigen, was ich schon kurz in meinen früheren Arbeiten über dieselben mitgetheilt habe, nur sehr wenig hinzuzufügen.

Dasjenige, was bei der durch das Vorhandensein der genannten Halbmondformen im Blute charakterisirten Malaria-infection die Aufmerksamkeit besonders beansprucht, ist die Thatsache, welche nunmehr, soweit ich Gelegenheit hatte, diesen Gegenstand zu studiren, festgestellt ist, dass die Halbmondformen eine ausserordentliche Widerstandsfähigkeit gegen das Chinin besitzen. „Man könnte beinahe sagen“, so habe ich meinen Eindrücken in früheren Arbeiten (12) Ausdruck gegeben, „dass diese Formen, ähnlich wie die Dauerformen der Schizomyceten, beinahe unempfindlich gegen die Einwirkung der gewöhnlichen Agentien sind.“ — In manchen Fällen war nach 10–12 g Chinin, welches im Laufe von acht bis zehn Tagen gegeben wurde, wenn auch die Fieberanfälle ausblieben, die Infection noch nicht erloschen. Diese Resultate decken sich mit denjenigen Baccelli's, welcher nach einer venösen Injection von 1,0 Chinin nach wenigen Tagen noch die pigmentirten und sichelförmigen Gebilde Laveran's im Blute vorfand.

Aus der Gesammtheit meiner Beobachtungen glaube ich jedenfalls den Schluss ziehen zu können, dass es mittels einer langen und ununterbrochenen Anwendung des Chinins nicht unmöglich ist, die Anfälle zu verhindern und die Infection zum Erlöschen zu bringen. Es ist jedoch richtig, dass nach einer ein- bis zweimonatlichen Behandlung durch täglich oder mit kurzen Unterbrechungen vorgenommene Chininanwendung die Infection, wenn sie auch auf den geringsten Grad beschränkt worden ist und keine Anfälle mehr auftreten, nicht als erloschen bezeichnet werden kann.

Einer der Punkte, welche, wie mir scheint, besonders hervor gehoben zu werden verdienen, ist derjenige, dass in den Fällen, in welchen die Infection nur von Halbmondformen repräsentirt wird, sich während der Fieberanfälle das periodische Auftreten der bekannten kleinen endoglobulären Amöben bemerkbar macht, welche mit amöboider Bewegung begabt oder unbeweglich, des Pigments beraubt oder mit wenigen Pigmentkörnern versehen sind, und welche

statt zu einer höheren Stufe der Entwicklung fortzuschreiten, auch ohne Chininanwendung, schneller jedoch unter dem Einflusse dieses Heilmittels in kurzer Zeit verschwinden. Trotz der gegentheiligen Behauptungen bleibe ich bei der Ansicht, vor allem in Anbetracht der fortschreitenden Entwicklung, welche auch die Halbmondformen zeigen (Uebergang aus der runden zur ovalen, dann zu der stäbchenförmigen, ohne oder mit einer Andeutung einer Krümmung, und zuletzt zu der wirklichen halbmondförmigen Gestalt), und der periodischen Invasion (wenn in demselben keine anderen Parasitenformen als die Halbmonde vorhanden sind) der erwähnten kleinen endoglobulären Amöben in das Blut, dass auch von Seiten der halbmondförmigen Gebilde eine Sporenbildung stattfindet. Bei dieser Annahme ist es eine meiner Ansicht nach vollkommen gerechtfertigte Vorstellung, dass bei den in Frage stehenden Fällen der fortgesetzte Gebrauch des Chinins auch hier imstande sein könne, die jungen Formen zu tödten, welche durch einen Vorgang, dessen Gesetze noch nicht festgestellt sind, von Zeit zu Zeit, in kürzeren oder längeren Intervallen in das Blut einbrechen. Für gewöhnlich zwar entwickeln sich die jungen endoglobulären Amöben dieser periodischen Invasionen nicht weiter, sondern haben vielmehr die Neigung, abzusterben: aber die andere Möglichkeit ist keineswegs ausgeschlossen. Auch die Beobachtungen über die Malaria von Rom haben in diesem Sinne positive Resultate geliefert. Uebrigens wenn man auch daran festhält, dass das Chinin den Halbmondformen gegenüber ohnmächtig ist, ist es keineswegs ausgeschlossen, dass man von dem genannten Heilmittel nützliche Dienste erwarten kann. Die augenscheinlichen Erfolge, welche ich in wenigen Fällen durch den fortgesetzten Gebrauch des Chinins erzielt habe, sind ein Beweis dessen, was ich hier gesagt habe; ich muss nur beklagen, dass in Bezug auf diesen Gegenstand meine Beobachtungen so sehr Bruchstücke geblieben sind.

Endlich muss ich noch hinzufügen, dass ich von der so sehr gerühmten Arsenbehandlung bezüglich der activen Malaria-infection — d. h. auf die verschiedenen Kategorieen von Parasiten — nur negative Resultate gehabt habe. Ich will damit nicht behauptet haben, dass das Arsen durch seine reconstituirende Wirkung nicht doch indirekte Vortheile gewähren könne. (Fortsetzung folgt.)

¹⁾ Rossbach hat die Wirkung des Chinins so erklärt: „Während es die Eigenschaft des Hämoglobins als Sauerstoffträger nicht ändert, bindet es nur das Gas fester mit dem Farbstoff und lässt es nicht so leicht auf andere Substanzen übergehen.“