Ich beginne damit, daß ich alle bisher von uns beobachteten Fälle in Form einer Tabelle mitteile, aus der alle belangreichen Daten ersichtlich sind.

Anfänglich beschränkten wir uns darauf, lediglich chininresistente Fälle von brasilianischer Malaria der 606-Behandlung zu unterziehen, später gingen wir dazu über, die Wirksamkeit des Präparates auch bei anderen uns geeignet erscheinenden Malariafällen zu erproben.

Was die Parasitenart anlangt, so sind von den im ganzen behandelten 22 Fällen elf Tropic- und elf Tertianainfektionen.

Wir begannen unsere Untersuchungen über die Wirksamkeit des Präparates 606 bei Malaria bereits im Mai 1910 und haben dem Fortschritt der Injektionstechnik folgend zuerst intramuskulär in die Nates, später subkutan und intravenös injiziert. Unsere letzten Injektionen applizierten wir, dem Rate von Herrn Geheimrat Ehrlich folgend, kombiniert, indem wir einer am ersten Tage verabreichten intravenösen am darauffolgenden Tage eine subkutane Injektion folgen ließen.

Die intramuskuläre Injektion geschah mit alkalischer Injektionsflüssigkeit nach der von Alt¹⁾ und Iversen²⁾ gegebenen Vorschrift; die subkutanen Injektionen wurden nach den Vorschriften von Wechselmann³⁾ und Blaschko⁴⁾ in neutraler Aufschwemmung vorgenommen. Für die intravenöse Injektion verwandten wir anfänglich die biazide, später die monazide Lösung. An Nebenwirkungen — um das gleich hier vorwegzunehmen — sahen wir anfänglich bei der intramuskulären Injektion alkalischer Lösung starke und sehr lästige Infiltrationen. Bei der subkutanen Injektion neutraler Injektionsaufschwemmung traten zwar auch noch vereinzelte Infiltrationen auf, doch waren diese viel geringer und nur in geringem Grade lästig. Nach den intravenösen Injektionen kam es gewöhnlich zu einem mäßigen Schüttelfrost, der von Erbrechen galliger Massen begleitet oder gefolgt war. Der gleichzeitig eintretende Temperaturanstieg war wohl stets auf die Injektion zu beziehen, doch war nicht in jedem Falle eine scharfe Ternnung dieser Temperatursteigerung von der durch Malaria bedingten Fieberbewegung möglich.

Die Dosis wurde allmählich gesteigert; anfänglich gaben wir 0,3 und gingen allmählich höher bis auf 0,6 und 0,7 g in subkutaner bzw. kombinierter Injektion. Die größte intravenös von uns gegebene Menge betrug 0,5 g.

Was nun die Behandlungsergebnisse anlangt, so konnten wir gleich in unseren ersten Fällen einen sehr deutlichen antiparasitären Einfluß des Mittels feststellen. Diese Wirkung hat sich auch beim Fortgang unserer Untersuchungen bestätigt, doch stellte sich bald ein praktisch und theoretisch sehr interessanter Unterschied heraus zwischen der Wirkung des Mittels auf die Tertianaparasiten im Gegensatz zu der auf die Tropicparasiten. Tertianaerwies sich als viel weniger resistent gegen 606 als Tropic. Was zunächst das anfängliche Verschwinden der Parasiten aus dem peripherischen Blute anlangt, so trat das bei allen 11 Tertiana-fällen prompt ein, und zwar 3 mal innerhalb 12, 5 mal innerhalb 24 und 3 mal innerhalb 48 Stunden nach der Injektion. Diese prompte Wirkung erstreckte sich sowohl auf die Schizonten wie auf die Gameten.⁵⁾

Anders bei der Tropic. Hier verschwanden die Parasiten nur in 5 Fällen unmittelbar nach der Injektion, und zwar 1 mal in 12, 1 mal in 24 und 3 mal in 48 Stunden nach der Injektion. Dagegen gelang es in den übrigen 6 Tropicfällen nicht, die Parasiten zum völligen Schwinden zu bringen.

Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg. (Leiter: Med.-Rat Prof. Dr. Nocht.)

Das Ehrlich-Hata Mittel 606 bei Malaria.

Von Dr. H. Werner, Stabsarzt der Schutztruppen und Abteilungsvorsteher der klinischen Abteilung des Instituts.

Nachdem kürzlich die ersten Resultate der Malariabehandlung mit Ehrlichs 606 mitgeteilt worden sind,³⁾ will ich jetzt über den Fortgang unserer Untersuchungen hinsichtlich der Wirksamkeit des Präparates berichten.

³⁾ Nocht und Werner, Deutsche medizinische Wochenschrift 1910, No. 34, S. 1557.

¹⁾ Alt, Münchener medizinische Wochenschrift 1910, S. 561.

²⁾ Iversen, Münchener medizinische Wochenschrift 1910, S. 777.

³⁾ Wechselmann und Lange, Deutsche medizinische Wochenschrift 1910, S. 1395.

⁴⁾ Blaschko, Berliner klinische Wochenschrift 1910, S. 1611.

⁵⁾ Es sei hier bemerkt, daß nach unseren Beobachtungen im Seemannskrankenhaus die Tertianagameten sich auch dem Chinin gegenüber viel weniger resistent verhalten als die Tropicagameten; letztere leisten einer energischen Chininbehandlung oft wochenlang Widerstand, während die Tertianagameten gewöhnlich schon am dritten Tage der Chininbehandlung zu schwinden pflegen. Von den Schizonten dagegen ist zu sagen, daß die der Tropic denen der Tertiana in bezug auf Widerstandsfähigkeit gegen Chinin um ein geringes nachstehen.

Zwar zeigte sich stets eine deutliche Verminderung, aber auch größere Dosen (0,6 kombiniert) genügten nicht, die Parasiten völlig zum Schwinden zu bringen. Es sei hier ausdrücklich darauf hingewiesen, daß wir bisher die Injektionen nie wiederholt haben. Dieser Umstand muß auch im Auge behalten werden, wenn ich jetzt über das weitere Schicksal der Parasiten berichte.

Auch hier zeigt sich der Unterschied zwischen Tertiana und Tropica. Zunächst die Tertiana: In 8 von den 11 behandelten Fällen haben wir ein Wiederauftreten der Parasiten nicht feststellen können. In 3 Fällen traten dagegen die Parasiten und damit das Fieber nach 4, 7 und 21 Tagen wieder auf. In diesen 3 Fällen betrugen die Dosen 0,3, 0,4 und 0,5 g. Bei den größeren Dosen (0,6

und 0,7 g), insbesondere bei kombinierter Verabreichung dieser Dosen (ersten Tag intravenös, zweiten Tag subkutan) haben wir bisher Rezidive bei Tertiana noch nicht beobachtet. Die Beobachtungszeiten sind allerdings, wie aus der Tabelle ersichtlich, zurzeit noch recht kurz, immerhin lang genug, um die Wirksamkeit der Injektion zu illustrieren.

Viel ungünstiger sind auch hier wieder die Resultate bei der Tropica. Keiner von den fünf Fällen, in denen anfänglich die Parasiten verschwanden, ist rezidivfrei geblieben; vielmehr kehrten die ungeschlechtlichen Parasiten — von den hartnäckigeren Halbmonden sehe ich hier ganz ab — nach durchschnittlich sechs Tagen wieder und wichen erst einer dann eingeleiteten Chinintherapie.

Fall Nr.	Parasitenart. vor Injektion	Herkunft der Malaria	Medikation				Schicksal der Parasiten			Beeinflussung des Fiebers	Nebenwirkungen			Bemerkungen
			Dosis	Injektionstechnik	Reaktion	Ort der Injekt.	Anfängliches Verschwinden	Späteres Wiederauftreten	Beobachtungs-dauer nach d. Injekt.		Schüttelfrost	Erbrechen	Infiltration	
1	Tertiana. Schizonten + Gameten	Indien	0,3	intramuskul.	alkalisch	nates	Sämtliche Parasiten (Schizonten und Gameten) verschwanden innerhalb 12 Stunden nach der Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	10 Tage.	Schwinden innerhalb 12 Stunden nach der Injektion.	—	—	gering	
2	Tropica. Schizonten	Brasilien	0,3	intramuskul.	alkalisch	nates	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 12 Stunden nach Injektion.	Wiederauftreten nach 5 Tagen.		Schwinden innerhalb 12 Stunden nach der Injektion.	—	—	stark	
3	Tertiana. Schizonten + Gameten	Brasilien	0,3	intramuskul.	alkalisch	nates	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 12 Stunden nach der Injektion.	Wiederauftreten nach 21 Tagen.		Schwinden innerhalb 12 Stunden nach der Injektion.	—	—	stark	
4	Tertiana. Schizonten	Brasilien	0,3	intramuskul.	alkalisch	nates	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 48 Stunden nach der Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	4 Tage.	Schwinden innerhalb 48 Stunden.	+ 4 Std. nach Injekt.	—	stark	4 und 5 derselbe Patient (Mischinfektion)
5	Tropica. Schizonten	Brasilien	0,3	intramuskul.	alkalisch	nates	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 48 Stunden nach Injektion.	Wiederauftreten nach 3 Tagen.		Schwinden innerhalb 48 Stunden.	+ 4 Std. nach Injekt.	—	stark	4 und 5 derselbe Patient (Mischinfektion)
6	Tropica. Schizonten + Gameten	Brasilien	0,3	intramuskul.	alkalisch	nates	Nicht verschwunden.			Nicht verschwunden.	—	—	stark	
7	Tertiana. Schizonten + Gameten	Brasilien	0,6	subkutan	neutral	Rücken	Verschwinden sämtlicher Parasiten innerhalb 48 Stunden nach Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	8 Tage.	Nicht verschwunden (info gleichzeitig bestehender unbeeinflusster Tropica).	—	—	stark	7 und 8 betreffen denselben Patienten (Mischinfektion)
8	Tropica. Schizonten	Brasilien	0,6	subkutan	neutral	Rücken	Nicht verschwunden.			Nicht verschwunden.	—	—	stark	
9	Tertiana. Schizonten + Gameten	Brasilien	0,4	intravenös	biazid.	Armvene	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 24 Stunden nach der Injektion.	Wiederauftreten nach 4 Tagen.		Weder vor noch nach der Injektion bestand Fieber.	+ 3/4 Std. nach Injekt.	+ 3/4 Stunden nach Injektion	—	
10	Tertiana. Schizonten + Gameten	Brasilien	0,5	intravenös	monaz.	Armvene	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 12 Stunden nach Injektion.	Wiederauftreten nach 10 Tagen.		Schwinden innerhalb 12 Stunden.	+ 1/2 Std. Injekt.	+ 1/2 Stunde nach Injektion	—	10 und 11 betreffen denselben Patienten (Mischinfektion)
11	Tropica. Gameten	Brasilien	0,5	intravenös	monaz.	Armvene	Tropicagameten nicht verschwunden.	Wiederauftreten von Schizonten nach 7 Tagen.		Schwinden innerhalb 12 Stunden.	+ 1/2 Std. nach Injekt.	+ 1/2 Stunde nach Injektion	—	
12	Tropica. Schizonten + Gameten	Westafrika	0,5	intravenös	monaz.	Armvene	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 24 Stunden nach der Injektion.	Wiederauftreten nach 6 Tagen.		Schwinden innerhalb 48 Stunden.	+ 1/2 Std. nach Injekt.	+ 1/2 Stunde nach Injektion	—	
13	Tertiana. Schizonten + Gameten	Brasilien	0,5	intravenös	monaz.	Armvene	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 24 Stunden nach der Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	17 Tage.	Schwinden innerhalb 12 Stunden.	+ 1 Std. nach Injekt.	+ 3 Stunden nach Injektion	—	
14	Tertiana. Schizonten + Gameten	Schwarz Meer	0,5	intravenös	monaz.	Armvene	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 12 Stunden nach der Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	9 Tage.	Schwinden innerhalb 12 Stunden.	+ 4 Std. nach Injekt.	+ 6 Stunden nach Injektion	—	
15	Tertiana. Schizonten	Mittelamerika	0,6	kombiniert intravenös + subkutan	monaz. bzw. neutral	Armvene bzw. Rücken	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 24 Stunden nach Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	12 Tage.	Schwinden innerhalb 12 Stunden.	+ 15 Minuten nach Injekt.	+ 15 Minuten nach Injektion	—	
16	Tertiana. Schizonten	Brasilien	0,7	kombiniert intravenös + subkutan	monaz. bzw. neutral	Armvene bzw. Rücken	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 24 Stunden.	Nicht wieder aufgetreten.	7 Tage.	Schwinden innerhalb 24 Stunden.	—	—	stark	
17	Tropica. Schizonten + Gameten	Indien	0,7	kombiniert intravenös + subkutan	monaz. bzw. neutral	Armvene bzw. Rücken	Nicht verschwunden.			Verschwinden innerhalb 5 Tagen.	—	+ 15 Min. nach Injektion	—	
18	Tertiana. Schizonten + Gameten	Mexiko	0,6	kombiniert intravenös + subkutan	monaz. bzw. neutral	Armvene bzw. Rücken	Sämtliche Parasiten verschwanden innerhalb 48 Stunden nach Injektion.	Nicht wieder aufgetreten.	12 Tage.	Verschwinden innerhalb 24 Stunden.	—	—	mäßig	
19	Tropica. Schizonten	Westafrika	0,6	kombiniert intravenös + subkutan	monaz. bzw. neutral	Armvene bzw. Rücken	Nicht verschwunden.			Nicht verschwunden.	Leichter Schwinden des 1/2 Std. nach Injekt.	+ 2 Stunden nach Injektion	stark	
20	Tropica. Schizonten	Indien	0,5	subkutan	neutral	Rücken	Nicht verschwunden.			Nicht verschwunden.	—	Durchfall	—	
21	Tropica. Schizonten	Indien	0,6	subkutan	neutral	Rücken	Sämtliche Parasiten innerhalb 48 Stunden verschwunden.	Wiederauftreten nach 4 Tagen.		Verschwinden innerhalb 24 Stunden.	—	—	—	
22	Tropica. Schizonten	Westafrika	0,6	kombiniert intravenös + subkutan	monaz. bzw. neutral	Armvene bzw. Rücken	Sämtliche Parasiten innerhalb 24 Stunden verschwunden.	Wiederauftreten nach 6 Tagen.		Verschwinden innerhalb 24 Stunden.	+ 5 Std. nach Injekt.	+ 5 Stunden nach Injektion	—	

Nach alledem kann man sagen, daß das Präparat Ehrlich-Hata 606 ein sehr wirksames antiparasitäres Mittel bei Malaria ist, und zwar kommt seine Anwendung in erster Linie in Betracht in allen den Fällen, in denen Chinin versagt, also bei Fällen von Chininresistenz der Malaria und bei Chininintoleranz des Kranken. Ob auch für Schwarzwasserfieberdisposition die 606-Behandlung angezeigt ist, muß weitere Beobachtung lehren. Daß die antiparasitäre Wirkung bei der Tropica teilweise versagt hat, will meines Erachtens zunächst noch nicht viel besagen, da wir ja nur einmalige Injektion angewandt haben und bekanntlich eine einmalige Chiningabe auch nicht imstande ist, die Malaria zu beseitigen. Eine Ueberlegenheit von 606 gegenüber dem Chinin scheint für die meisten Fälle von Malaria — wenn man von den beiden eben genannten Kategorien von Malariafällen, in denen Chinin nicht erfolgreich, bzw. kontraindiziert ist, absieht — nicht zu bestehen; immerhin scheint es mir eine sehr willkommene Bereicherung unseres Rüstzeuges im Kampfe gegen die Malaria darzustellen.

Von hohem biologischen Interesse scheint mir der Unterschied der Wirkung auf Tertiana gegenüber der auf die Tropica zu sein; ist das doch ein neuer Hinweis darauf, daß wir es bei Tertiana und Tropica mit nicht nur morphologisch, sondern auch biologisch in hohem Grade voneinander abweichenden Protozoenformen zu tun haben, die im Sinne der Unitätslehre unter eine Art zu rubrizieren kaum noch möglich sein dürfte.

Natürlich haben wir bei unserem therapeutischen Vorgehen auch an die Kombinierung der 606-Medikation mit anderen antimalarischen Mitteln (Chinin und Methylenblau) gedacht, doch haben wir fürs erste von der Ausführung dieser Absicht Abstand genommen, um zunächst die reine Wirkung von 606 feststellen zu können.

Zusammenfassung. 1. 606 ist ein sehr wirksames Antimalaricum.

2. Es wirkt in stärkerem Maße gegen Tertiana als gegen Tropica.

3. Eine einmalige Dosis von 0,6 (kombiniert intravenös und subkutan) genügte in unseren Fällen, die Tertiana-parasiten zum Schwinden aus dem peripherischen Blute zu bringen und das Fieber zu beseitigen. Diese Wirkung wurde in durchschnittlich 24 Stunden erzielt. Ob diese Wirkung von langer Dauer ist, kann jetzt noch nicht übersehen werden, jedenfalls haben wir bei mehrwöchiger Beobachtung noch keine Rezidive gesehen.

4. Bei Tropica genügte in etwa der Hälfte der Fälle die Dosis von 0,6, die Parasiten aus dem peripherischen Blute zeitweilig zu vertreiben, doch traten gewöhnlich schon nach wenigen Tagen die Parasiten und mit ihnen das Fieber wieder auf.

5. Die Anwendung von 606 empfiehlt sich bei Malaria in solchen Fällen, in denen Chinin versagt (Chininresistenz der Malaria) und bei Chininintoleranz.