IV. Neue Untersuchungen über die Malaria und den Malariaerregern nahestehende Blutparasiten.

Vorläufige Mittheilung.

Von Dr. **Hans Ziemann**, Marinestabsarzt in Helgoland.

In folgendem erlaube ich mir kurz die Resultate einer sechsmonatlichen Studienreise mitzuthellen, die ich von April bis Ende September 1897 nach Italien auf Grund eines Reisestipendiums aus der Gräfin Bose-Stiftung unternommen habe. Es ist mir eine angenehme Pflicht, dafür an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank dem Curatorium dieser Stiftung auszusprechen.

Der Zweck der Reise war, meine früheren Untersuchungen über Malaria¹⁾ in wesentlichen Punkten zu ergänzen. Von meinen Resultaten, die von den bisher gewonnenen vielfach abweichen, haben die hervorragendsten italienischen Malariaforscher, wie Golgi, Marchiafava und Celli, Bastianelli und Bignami Kenntniss genommen.

¹⁾ Ueber Blutparasiten bei heimischer und tropischer Malaria. Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Frankfurt 1896. Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde 1896, Bd. XX, S. 653. — Zur Morphologie der Malariaparasiten mit vielen Photogrammen. Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde 1897, Bd. XXI, S. 641.

Im ganzen wurden bisher 253 Fälle einheimischer, italienischer und tropischer Malaria bei zum Theil halbstündlicher Blutuntersuchung beobachtet.

Resultate:

1. Die biologische Entwicklung der Parasiten der Tertiana, wie ich sie bereits in meinen früheren Arbeiten geschildert, wurde an der Hand einer Reihe von Fällen in Italien bestätigt. Nach meinen früheren Untersuchungen besteht der junge Parasit aus einem Klümpchen von Chromatin, einer umgebenden achromatischen Zone und dem Protoplasmaleibe. Der wachsende Parasit zeigt eine mehr oder weniger auftretende Auflockerung des Chromatins, während gleichzeitig das Volumen desselben zunimmt. Bei der Theilung des Parasiten entstehen Proliferationen des Chromatins mit folgender Einkerbung, bezw. Theilung, worauf die Theilstücke sich wieder mit achromatischer Zone umgeben. Darauf treten Stücke von dem Protoplasma des Mutterparasiten an die neuen Chromatinklümpchen, und die jungen Parasiten sind fertig. Letztere verlassen dann den Mutterparasiten, um aufs neue rothe Blutzellen zu inficiren. Dies ist das ungefähre Schema für die Entwicklung aller Blutparasiten, die den Malariaerregern nahestehen. Sogenannte Sporengiebt es nicht. Ein Verschwinden des Kerns und des Kernkörpers vor der Reibung, wie Mannaberg annimmt, findet nicht statt. Das, was Mannaberg Kernkörper und Kern nennt, ist bei mir Chromatin, bezw. Chromatin und achromatische Zone.

Werden die Parasiten steril, so verschwindet das Chromatin, zuletzt auch die umgebende, achromatische Zone. Gleichzeitig nimmt der Parasit an Volumen zu, an Färbbarkeit ab, das Pigment wird gröber und beweglicher.

2. Die italienische einfache Tertiana unterscheidet sich in nichts von der bei Bremerhaven beobachteten, auch nicht die im Süden der vereinigten Staaten beobachtete. Es giebt nicht zwei Arten von Theilung, wie Golgi annimmt, sondern nur eine.

3. Das Quartanfieber wird durch einen morphologisch wohl charakterisirten Parasiten bedingt. In Deutschland war derselbe noch nicht anerkannt. Seine Entwicklung im ungefärbten Präparat entspricht der von Golgi angegebenen. Die feinere Structur ist sehr der der Tertianparasiten ähnlich, ebenso die Art der Theilung. Am ehesten ist dieselbe als amitotische zu bezeichnen.

In Bezug auf Einzelheiten und Deutung der klinischen Befunde aus dem Blutbefunde hätte ich Golgi gegenüber manche Einschränkungen zu machen.

4. Die Parasiten der estivo-autumnalen Fieber waren von den in Kamerun beobachteten nicht zu unterscheiden. Mir war es nicht möglich, mit Sicherheit verschiedene Parasiten hier aufzustellen.

Parasiten aus Kamerun, die eine vollkommen regelmässige Quartana bedingen, gleichen vollkommen den Parasiten unregelmässigen oder Quotidianfiebers von dem bösartigen Sommer- und Herbst-Typus. Nach meinen Untersuchungen schwankt die Entwicklungsdauer jenes kleinen ringförmigen Parasiten zwischen etwa 24—48—72 Stunden. Eine noch kürzere Entwicklung konnte ich nicht feststellen. Die von Marchiafava und Bignami als für die Tertiana maligna als charakteristisch angesehene Fiebercurve konnte ich in meinen Fällen nicht immer wiederfinden. Immerhin waren die reifen Parasiten der Tertiana maligna grösser als die bei Quotidiana, Perniciosa und in Kamerun gefundenen kleinen Parasiten. Letztere bildeten nur sechs bis acht junge Parasiten und erfüllten den rothen Blutkörper nur bis $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$. Erstere bildeten bis 18 junge Parasiten und erfüllten den rothen Blutkörper $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$.

Besondere Arten von pigmentirten und unpigmentirten Quotidianparasiten konnte ich nicht aufstellen. In Knochenmark und Milz bei Perniciosa fand ich beide Formen immer gemeinsam vor. Es ist anzunehmen, dass die unpigmentirt bleibenden Parasiten nur eine schnellere Entwicklungsstufe darstellen. Die kleinen Parasiten fand ich einmal schon in der Lombardei bei Crema.

5. Es gelang, was ich schon früher ausgesprochen, mit absoluter Sicherheit zu beweisen, dass nämlich die sogenannten Laveran'schen Formen, die freien Sphären mit beweglichem Pigment, ebenso die Halbmonde und Ovale als absterbende und sterile Formen aufzufassen sind. Mannaberg fasste die Halbmonde als Dauerformen auf, entstanden durch Conjugation zweier kleiner Parasiten. Auch das Aufhören der Pigmentbewegung nach dem Tode spräche gegen die Annahme von absterbenden Formen. Mir gelang es, in der Milz bei zwei Fällen von Perniciosa noch 11, bezw. 14 Stunden nach dem Tode kleine Sphären mit noch ausserordentlich beweglichem Pigment zu finden, während die amöboide Beweglichkeit der kleinen chromatinhaltigen und endoglobulären Parasiten schon ruhte. Die

erwähnte lebhaft Pigmentbewegung war ein äusserer Ausdruck des Absterbens jener Formen. Ferner gelang es mir, in Knochenmark und Milz den allmählichen Uebergang der kleinen Parasiten in die sterilen Halbmonde etc. zu finden und durch Nachweis des Chromatinschwundes das allmählich erfolgende Absterben derselben nachzuweisen. Dass die Halbmonde als sterile Formen keine Pigmentbewegung zeigen und trotz reichlicher Chiningaben sich lange Zeit erhalten können, beruht auf der eigenartigen Starre ihres Protoplasmas. Die durch die kleinen Parasiten inficirten rothen Blutzellen zeigen jene Starre oftmals auch. Wenn jene Starre einer kadaverösen Erweichung Platz macht, können sich eventuell Halbmonde auch in Sphären mit jetzt lebhaft beweglichem Pigment verwandeln. Zuletzt zerfallen auch diese, und ihre Trümmer werden eine Beute der Leukocyten.

Inbezug auf die klinische Bedeutung des Parasitenbefundes bei tropischen, bezw. estivo-autumnalen Fiebern verweise ich auf die ausführlichere Arbeit.

6. Beeinflussung der Parasiten durch Einwirkungen irgend welcher Art:

A. Durch Tod des Patienten. Die amöboide Beweglichkeit des kleinen Parasiten hört auf. Während im Leben das Chromatin derselben oft mannichfaltige Formen, Stäbchenform etc. zeigte, wird nach dem Tode des Patienten das Chromatin rundlich, ohne indess, wenigstens nach 14 Stunden, schon an Färbbarkeit einzubüssen. Die frühere Ringform des Protoplasmas verwandelt sich in Scheibenform.

Die Lage der Chromatinklümpchen in den fertigen Theilungsformen um den Pigmentblock herum ist eine regelmässiger im allgemeinen als in den Präparaten des lebenden Blutes.

B. Durch Conservirung von Malaria Blut in Blutegeln. Aus meinen entsprechenden Versuchen ist zu schliessen:

a) dass die Parasiten sich bis zu 24 Stunden im Blutegelblut conserviren lassen, ohne sich scheinbar morphologisch zu verändern,

b) dass eine weitere Entwicklung innerhalb des Blutegels nicht stattfindet, im Gegentheil, von einem bestimmten Zeitpunkt an ein degenerativer Process,

c) dass die jungen Parasiten der Tertiana maligna nach zweimal 24 Stunden anfangen, im Blutegel ein extraglobuläres Dasein zu führen.

C. Beeinflussung durch Phenocollum hydrochloricum. Eine solche konnte nicht gefunden werden, trotzdem sämtliche Parasitenarten der Einwirkung unterworfen wurden. Bei Quartana gelang es nur einmal, die Symptome eines Anfalls zu unterdrücken. Die Parasiten entwickelten sich weiter. Der zweite Anfall war stärker als je.

D. Durch Methylenblau und Neu-Methylenblau. Herr Geh.-Rath Prof. Ehrlich, der meinen Untersuchungen das liebenswürdigste Interesse entgegenbrachte, hatte mich mit entsprechenden Dosen versehen, damit eine auf rationeller Blutuntersuchung beruhende Erprobung jenes Mittels stattfinden könnte. Bei den Veröffentlichungen, die die günstige Wirkung jenes Mittels zeigen sollten, hatte man es an der mir erforderlich scheinenden kritischen Auswahl der zur Behandlung kommenden Fälle fehlen lassen. Die Neigung des Tertian- und Quartanfiebers wie auch des estivo-autumnalen zur Spontanheilung ist besonders bei Aenderung des Wohnortes und besserer Ernährung eine beträchtliche. Man erkennt solche Fälle an der relativ reichen Zahl von sterilen Formen. Diese Fälle heilen oft ohne jedes Chinin. Man muss sie daher durch vorherige Blutuntersuchung ausschliessen. Eine nicht eingewurzelte Malaria dagegen heilt bei rationeller Chinintherapie auch bei ungünstigen äusseren Umständen. Bei entsprechender Auswahl der Fälle konnte ich im Patienten, auch bei Dosen bis 2,0 pro die Methylenblau in Capsula gelatinosa keine Einwirkung auf die Parasiten erkennen.

E. Durch Spontanheilung. Cfr. die spätere Arbeit. Die Phagocytose spielt dabei gar keine Rolle. Die Leukocyten nehmen nur sterile Formen auf, bezw. deren Trümmer.

F. Durch Chinin. Nach meinen Untersuchungen wirkt das Chinin in erster Linie auf das Protoplasma, erst secundär nach Zerreißen des Protoplasmas auf das Chromatin.

Wenn nun das Chinin auf das Chromatin z. B. des halberwachsenen Tertianparasiten scheinbar nicht einwirkt, auf den Protoplasmaleib dagegen sehr stark, wenn ferner das Chinin auf den bereits in Theilung begriffenen Parasiten scheinbar wenig oder gar nicht einwirkt, so scheint mir der Grund der folgende zu sein. Beim halberwachsenen Parasiten ist das Verhältniss des schwerer beeinflussbaren Chromatins zum leichter beeinflussbaren Protoplasma etwa wie 1:8, beim in der Theilung begriffenen oft wie 1:1. Indess nicht die Volumzunahme des Chromatins an sich, sondern die in derselben sich ausdrückende erhöhte vitale Thätigkeit

scheint es mir zu sein, welche die geringere Wirksamkeit des Chinins bedingt. Die geringere Wirksamkeit des Chinins bei den kleinen Parasiten ist jedenfalls auch grösstentheils auf die ganz ausserordentliche Proliferationsfähigkeit ihres Chromatins zurückzuführen. Unsere Aufgabe ist es, das Chinin in einem möglichst frühen Jugendstadium auf die Parasiten wirken zu lassen. Uebrigens wurden die Parasiten in allen den Fällen, wo eine Neigung zur Spontanheilung sich fand, auch in bereits vorgeschrittenen Stadien der Entwicklung noch leichter durch das Chinin beeinflusst. Man kann also, was früher nicht berücksichtigt wurde, nicht jeden Fall von Malaria gebrauchen, um allgemein gültige Gesetze für eine rationelle Chinintherapie aufzustellen. In Bezug auf Chinintherapie und Prophylaxe verweise ich auf die ausführlichere Arbeit, bezw. auf meine früheren Aufsätze. Ich hatte dort ausgeführt, dass es durch Blutuntersuchungen oft gelingt, die Malaria Parasiten vor einem Anfall schon im Blute zu erkennen, sie in einem Bruchtheil der Fälle durch Chinin abzutöden und so die Infection zu coupiren. Die bereits früher erprobten intramuskulären Chinin-injectionen kann ich auf das wärmste empfehlen. Ich nahm Chininum bimumiatum im Verhältniss zum abgekochten Wasser wie 1:3, bezw. 1:4, insbesondere bei starkem Erbrechen und Darniederliegen der Magenthätigkeit. Ich war zu dieser Anwendungsweise gekommen, ohne Kenntniss, dass die Italiener dieselbe zum Theil schon seit einiger Zeit anwenden.

7. Infektionsmodus. Die Malariaerreger im Wasser und im Malariaboden in der Form wiederzufinden, wie wir sie im Malariablute sehen, war mir unmöglich. Da nach meinen Untersuchungen es sich um obligate Parasiten handelt, ist das auch erklärlich. Ebenso war es mir bis jetzt unmöglich, in Fliegen, die mit parasitenhaltigen Organen und Blut gefüttert waren, die Parasiten wiederzufinden. Es wäre noch möglich, dass die Parasiten in der Aussenwelt in einer anderen Form als im Malariablute existirten. Dann müssten sie sich im Blute erst umwandeln zu der jetzigen Form. In diesem Falle aber wäre es doch wunderbar, dass diese Uebergangsformen noch nicht gefunden sind. Oder aber sie existiren schon in der Aussenwelt in der jetzigen Form, aber in oder an anderen Mikroorganismen haftend, die ebenfalls im Malariaboden sich finden und die dem Pflanzenreiche angehören. Die Untersuchungen darüber werden noch fortgesetzt. Ueber die Erklärung der Recidive vergleiche die ausführliche Mittheilung. Die Ansicht Bignami's und Bastianelli's, dass die Leukocyten Sporen aufnehmen könnten, die, wenn sie durch Zerfall der Leukocyten frei würden, Recidive bedingen, kann ich nicht theilen.

8. Es gelang, verschiedene Arten oder Varietäten von Blutparasiten bei verschiedenen Vogelarten zu finden.

a) Eine kleine Art bei *Coccothraustes vulgaris*, dem Kirschkernbeisser, welche in höchstens 48 Stunden ihre Entwicklung durchmacht, auch in kernlosen rothen Blutzellen schmarotzt, den Kern der rothen Blutzellen in typischer Weise um 90° dreht und, oft ohne Pigmentbildung, 6—8 junge Parasiten bildet. Diese Art scheint pathogen.

b) Eine der vorigen sehr ähnliche Art bei *Loxia chloris*.

c) Parasiten bei Nachtigallen, Sperlingen, Lerchen und *Athene noctua*, die den sogenannten *Laveranea Danilewskyi Grassi's* zu entsprechen scheinen, langgestreckte, hantelförmige Parasiten. Eine Theilung dieser Parasiten konnte ich nicht entdecken.

Die Gleichstellung dieser Parasiten, bezw. die Parallele zu den Halbmonden des Menschen konnte ich wegen des ständigen Nachweises von Chromatin als irrthümlich nachweisen. Der Name *Laveranea* ist dementsprechend aufzugeben.

d) Parasiten bei *Falco tinnunculus* (Thurmfalke). Cfr. spätere Mittheilung. Dieselben schienen zwischen a und b einerseits, c andererseits zu stehen.

9. Bei sämmtlichen Vogelblutparasiten, soweit sich ihre Entwicklung überhaupt nachweisen liess, erfolgte die Entwicklung und die Vermehrung ähnlich wie bei der menschlichen Malaria.

10. Die Entwicklung und Theilung des Chromatins war ferner dieselbe bei einer gewissen Parasitenart von *Rana esculenta*.

11. Ueber die *Cytamoeba bacterifera* bei *Rana esculenta* cfr. ausführliche Mittheilung.

12. Die von Danilewsky als Leukocytozoa beschriebenen hochinteressanten Gebilde habe ich bei *Athene noctua* auch gefunden. Danilewsky glaubt, dass diese Gebilde ihre Entwicklung in Leukocyten durchmachen. Nach meinen Untersuchungen handelt es sich um Organismen, die von den übrigen Blutparasiten zu trennen sind und die zeitweise als rundliche oder ovale Körper frei im Blute leben. Dieselbe umfliessen die freien Kerne von Leukocyten und strecken dieselben bandförmig in

die Länge. Das Chromatin derselben ist deutlich nachweisbar. Schliesslich wird der Parasit wieder rundlich, worauf eine Anzahl stärker lichtbrechender, runder, heller Stellen im Protoplasma auftreten. Der Name *Leukocytozoon* ist jedenfalls aufzugeben.

13. Bei Codigoro, in der Nähe von Comacchio, südlich von Venedig, ist eine Gegend, in der sich scheinbar eine texasfieber-ähnliche Krankheit der Rinder, verbunden mit Hämoglobinurie, findet.

In Blutpräparaten eines dort an „Blutpissen“ eingegangenen Rindes fand ich, wenn auch äusserst spärlich, *Apiosoma bigemmum*. Weitere Studien machte ich an ungefärbten Blutpräparaten von Rindern aus dem Ager romanus. Dieselben verdanke ich der Güte von Professor Celli.

14. Die Parasiten bestehen aus Chromatin, einer achromatischen Zone und dem Protoplasmaleibe. Neben der Doppelinfection und der charakteristischen Birnenform fanden sich auch Ring- und Scheibenformen. Oefter sind die Gebilde im Aussehen gar nicht zu trennen von den kleinen Parasiten der Tropenfieber. Ich hatte das schon Anfang October 1897 in meinem Bericht an das Curatorium der Bose-Stiftung gesagt. Auch zeigt das Chromatin zuweilen Proliferation. Würde ich über Präparate von inneren Organen verfügen, so könnte ich vielleicht jetzt schon die Art der Vermehrung beschreiben. Körnchen, die sich in den rothen Blutzellen zuweilen basophil färben, sind nur als Degenerationserscheinungen der rothen Blutzellen aufzufassen. Einmal sah ich auch ein kleines halbmond-ähnliches Gebilde. Ob die oben erwähnten Scheibenformen vielleicht nur absterbende Formen sind, vermag ich jetzt noch nicht zu entscheiden.

15. Im Verfolg meiner Färbeversuche gelang es mir, auch bei *Oidium* und Hefepilzen prachtvolle Doppelfärbung des Chromatins und des Protoplasmas zu erzielen. Ich sah bei *Oidium* bis zu fünf Chromatinkörnchen.

Die näheren Mittheilungen werden möglichst bald mit zahlreichen Abbildungen veröffentlicht werden, ebenso die Färbemethode, welche einer weitergehenden Anwendung fähig erscheint.