Chinin an den Malariaparasiten hervorgerufen werden, ist es nunmehr nothwendig, zu sagen, worin die genannten Veränderungen bestehen.

Das, was man in Bezug hierauf thatsächliches sagen kann, lässt sich in wenig Worte zusammenfassen: Für jedes der verschiedenen Stadien der Parasiten ist etwas besonderes zu bemerken; die auffälligsten Veränderungen aber betreffen die Formen des vorgeschrittenen Stadiums. In dem Stadium des endoglobulären Wachstums lässt sich constatiren: eine weniger feine Körnung des Pigments, ein eigenthümlich grosser, metallischer Reflex desselben, eine gewisse Undurchsichtigkeit des zu dem Parasiten gehörigen Protoplasmas, und endlich eine Neigung des umschliessenden Blutkörperchens und des umschlossenen Parasiten zum Schrumpfen; wie man sieht, handelt es sich um unscheinbare Kleinigkeiten oder Abschattirungen, deren Werth man für einen subjectiven halten könnte und welche, um wahrgenommen zu werden, sicherlich eine gewisse Uebung in derartigen Untersuchungen erfordern. Man könnte die Verminderung oder das Nachlassen der amöboiden Bewegung anführen, aber diese besondere Thatsache hat nur Werth für die Parasiten der Tertianaria, bei welchen, wie ich hervorgehoben habe, im Unterschied zu dem, was man bei den Parasiten der Quartana beobachtet, die amöboiden Bewegungen lebhaft zu sein pflegen; unter dem Einfluss des Chinins präsentirt sich der Parasit als ein rundlicher, scharf umgrenzter, unbeweglicher Körper, dessen Pigment sich durch seinen eigenthümlichen Reflex und seine Neigung zur Haufenbildung von demjenigen der Parasiten unter normalen Umständen unterscheidet. Auch für die Parasiten der Quartana lässt sich dieselbe Thatsache angeben, wenn man aber bedenkt, dass bei ihnen unter normalen Umständen die Bewegung eine so geringe ist, dass es ohne besondere Kunstgriffe (Erwärmung der Präparate) nur bei einer langen Beobachtung möglich ist, irgend eine Veränderung in den Umrissen des endoglobulären Parasitenkörpers (besonders dann, wenn er in seiner Entwicklung vorgeschritten ist) wahrzunehmen, so sieht man, dass bezüglich der Parasiten der Quartana unter den durch das Chinin hervorgebrachten Veränderungen das Nachlassen der amöboiden Bewegung nur einen sehr beschränkten Werth haben kann.

Bei den Veränderungen der in der Entwicklung weiter vorgeschrittenen Phasen der Parasiten ist das Auftreten jener eigenthümlichen Körper im Blute zu erwähnen, welche in meinen bisherigen Schilderungen mehrmals unter dem Namen degenerirte Formen oder Cadaverformen aufgeführt worden sind. Es präsentiren sich dieselben als kugelige Gebilde, welche gewöhnlich etwas grösser als die rothen Blutkörperchen und äusserst durchscheinend sind und zahlreiche Melaninkörnchen enthalten, die unaufhörliche und äusserst lebhaft oscillatorische Bewegungen zeigen. Gerade durch diese so lebhaft bewegten bekommen die genannten Gebilde das charakteristische Gepräge: es scheint, als ob dieselben auf Parasitenformen zurückzuführen sind, welche aufgeschwollen sind und deren Protoplasma dünn geworden ist; manchmal präsentirt sich auch eine Vacuole oder auch mehr als eine. Zuweilen sieht man auch das Pigment in einer peripheren Schicht des Parasitenkörpers in tanzender Bewegung, während in der Mitte desselben ein hyalines Kügelchen vorhanden ist (abortive Sporenbildung?). Ich brauche wohl nicht besonders zu erwähnen, dass diese Gebilde sich nicht nur in den Fällen finden, welche durch Chinin heilen, sondern auch in denjenigen Fällen, in welchen die Infection eine Neigung zu spontanem Erlöschen hat.

Endlich lassen sich zu den durch das Chinin bedingten Veränderungen auch gewisse Unregelmässigkeiten in den Formen der Reife und der Sporenbildung zählen. An Stelle der regelmässigen Formen, welche, besonders bei der Quartana, nur selten von dem classischen Typus abweichen, welchem die meinen Arbeiten beigegebenen Figuren und meine verschiedenen Photogramme entsprechen, findet man nach der Einwirkung des Chinins (es versteht sich, dass es sich in diesen Fällen um eine leichte Einwirkung handeln muss) gewisse andere Formen, welche man wegen ihres Aussehens als abortive bezeichnen könnte; sie unterscheiden sich dadurch, dass sie weniger regelmässige Umrisse haben, kleiner sind, eine gewisse Andeutung von Schrumpfung zeigen und dadurch, dass in ihnen das Pigment die Neigung hat sich in zwei oder drei kleine Haufen zu vereinigen, während es gewöhnlich eine einzige Masse bildet. Diese Unregelmässigkeiten übertragen sich auch auf den Process der Sporenbildung, indem bei derselben gewisse seltene Formen entstehen, in denen sich statt der 10–12 und mehr Kügelchen in der regelmässigen Anordnung, welche man gewöhnlich beobachtet, 4, 6, 8 weniger regelmässig um ein Pigmentkörperchen gelagerte Kügelchen bilden.

Ich habe vorhin schon daran erinnert, dass man, um die antiparasitäre Wirkung des Chinins zu discutiren, vorzugsweise die Geiselformen auf die Bühne gebracht hat, indem man diese als den Typus der Repräsentanten der Malariaparasiten betrachtet wissen

V. 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. 30.)

Nachdem in den vorhergehenden Beschreibungen mehrmals die Rede war von den materiellen Veränderungen, welche durch das

wollte, und dass man aus dem, was man gesehen zu haben behauptete, wenn man einen Tropfen einer Chininlösung auf einen Tropfen Malariablut einwirken liess, Schlüsse zu ziehen wagte.

Dementgegen machte ich darauf aufmerksam, dass, soviel bis jetzt nachgewiesen worden ist, die Geiselformen nur in den Entwicklungskreislauf gewisser Formen von Malariaparasiten (derjenigen der Tertianen und der sogenannten Halbmonde) eintreten, und dass es in Bezug auf diese nachgewiesen worden ist, dass sie sich nur zur Zeit einer ganz bestimmten Phase ihrer Entwicklung (Segmentation) präsentieren. Ich kann deshalb nicht umhin zu wiederholen, dass gerade die Art und Weise, wie jene Beobachtungen mitgeteilt worden sind, dieselben unverständlich machen und aller Beweiskraft berauben. Einen Werth könnten diese Beobachtungen nur in dem Falle haben, dass sie auf eine Wirkung des durch irgend eine der bekannten Einverleibungsmethoden in das kreisende Blut gebrachten Chinins bezogen worden wären; aber dies ist nicht geschehen. Was mich angeht, so kann ich nur sagen, dass in einem Falle, in welchem die Infection von den sogenannten Halbmondformen (zu deren Entwicklungskreislauf häufig die Geiselformen gehören) repräsentirt wird, und während der Anfälle oder etwas vor denselben das Erscheinen der Geiselformen beobachtet werden kann, die fortgesetzte Anwendung des Chinins einen deutlichen Einfluss weder auf das Auftreten dieser Formen, noch auf die Art, wie sie sich präsentieren, noch auf ihre Bewegungen ausübt (23).

Im Anfang meiner Abhandlung, bevor ich zu der ins einzelne gehenden Darlegung der Thatsachen überging, welche ich im Laufe von drei bis vier Jahren in Bezug auf die Wirkungsweise des Chinins auf die Malariaparasiten und die entsprechenden Fieberanfälle gesammelt habe, habe ich die Bemerkung nicht unterlassen können, dass gegenüber den Vorschriften, welche allgemein bekannt und die Frucht langjähriger klinischer Erfahrung sind, von diesen Thatsachen nicht leicht neue Kenntnisse von unmittelbar praktischer Nützlichkeit bezüglich der Anwendungsweise des Chinins zur Bekämpfung der durch Malaria bedingten Fieberanfälle zu erwarten wären, dass jedoch mit Recht erwartet werden könnte, dass eben diese Thatsachen zum mindesten in dem Grade, in dem sie irgend einer dieser Vorschriften, welche zwar von erprobter Nützlichkeit war, bis dahin aber nur eine empirische Begründung hatte, den Charakter der Rationalität zu verleihen und für dieselbe die wissenschaftliche Erklärung zu liefern.

Das, was ich bis jetzt vorgebracht habe, entspricht, wie ich glaube, dieser bescheidenen Erwartung. Wenn man an dieser Stelle nun die Resultate dieser meiner Untersuchungen, in welchen ich mehr als den klinischen Fall das Studium der verschiedenen Art, in welcher das Chinin auf die Malariaparasiten in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung einwirkt, im Auge hatte — in Vorschläge übersetzt, welche auch einen klinischen Werth haben — kurz zusammenfassen wollte, so würde dies in folgender Weise geschehen können:

1. Die Anwendung des Chinins, sei es nun per os oder auf subcutanem Wege oder durch intravenöse Injection (Bacelli), hält, wenn sie zu einer solchen Zeit geschieht, dass das Heilmittel mit den Parasiten in Berührung kommt, während die inneren Veränderungen, welche die Segmentation (Sporenbildung) einleiten sollen bereits im Gange sind, die Entwicklung der genannten Parasiten nicht auf und ist deshalb auch nicht imstande, den nächsten Fieberanfall zu verhindern.

Wenn man nun dieses Gesetz in Normen übersetzen wollte, welche die Zahl der Stunden präzisiren, um welche die Einverleibung des Chinins dem Anfalle vorausgehen hätte, so wäre zu beachten, dass die inneren Veränderungen, von denen oben die Rede ist, in ihren Anfangsstadien sich eher entwickeln, als sie sich in den äusseren Charakteren des Parasiten offenbaren, und dass es deshalb nicht möglich ist, mit absoluter Bestimmtheit anzugeben, wie viele Stunden vor der Sporenbildung die genannten ersten Veränderungen in gewissem Grade schon begonnen haben. Folglich ist es auch nicht möglich, mit absoluter Bestimmtheit anzugeben, wie viele Stunden vor der Sporenbildung und dem entsprechenden Anfalle das Chinin in der beschriebenen Weise unwirksam bleibt. Drei, vier, fünf und auch sechs Stunden vor dem Anfalle gegeben (13), übt das Chinin auf die Parasitencolonie, welche der Reifung nahe ist, keine Wirkung aus. Wenn es sechs und bis zu zehn Stunden vor dem Anfalle gegeben wird, dann verhält es sich gewöhnlich auch nicht anders, allein die Resultate sind dann weniger präzise. Es ist dies zum Theil darauf zu beziehen, dass — sehr häufig — die einzelnen Parasiten der Colonie nicht auf derselben Stufe der Entwicklung stehen, sondern gewisse Altersverschiedenheiten zeigen (Verschiedenheiten, welche jedoch selten mehr als zwei bis drei Stunden ausmachen); zum Theil besteht eine Beziehung zu der mehr oder weniger schnellen Absorption des Heilmittels.

2. Wenn das Chinin unter solchen Zeitumständen angewandt

wird, dass es mit den Parasiten während der oben erwähnten Phasen in Berührung kommt, dann hat es weder eine Einwirkung auf die Parasiten, noch vermag es den nächsten Fieberanfall zu verhindern; dagegen entfaltet es unter diesen Umständen seine intensivste Wirkung auf die aus der Sporenbildung hervorgehende junge Parasitengeneration, welche, wenn die Dosis des in Circulation befindlichen Mittels hinreichend ist, auf diese Weise zerstört wird. Darauf beruht die Begründung der classischen Vorschrift, das Chinin drei, vier, fünf Stunden vor dem Anfalle zu geben. Es ist nicht zweckmässig, diesen Zeitraum zu vergrössern, damit man die Möglichkeit vermeidet, dass das Chinin, nachdem es zum Theil aus dem Organismus herausgeschafft worden ist, nicht mehr in genügender Menge in Circulation ist, um seine volle Wirkung auf die ganze entstehende Parasitencolonie zu entfalten. Die Vorschrift ist eine vorzügliche, nicht weil sie die Möglichkeit giebt, den nächsten Anfall zu verhindern, sondern insofern, als sie das sicherste Mittel in sich schliesst, auch mit einer gewöhnlichen Chinindosis die neue Parasitengeneration zu schädigen und daher die weiteren Anfälle zu verhindern, sowie die Infection zum Erlöschen zu bringen.

3. Aus leicht begreiflichen Gründen, und besonders weil sie der neuen Parasitengeneration oder einem Theil derselben Zeit giebt, sich in den rothen Blutkörperchen einzunisten, kann man nicht sagen, dass die Vorschrift, das Chinin am Ende der Anfälle zu geben, eben so gut sei. Wegen des eben genannten Umstandes gilt für diese Vorschrift zum Theil das folgende.

4. Wenn die Anwendung des Chinins derartig geschieht, dass es ins Blut gelangt, während sich die Parasiten bereits im Stadium der kleinen endoglobulären Amöben befinden (bei der Quartana am ersten Tage der Apyrexie), dann ist sie zwar oft imstande, die Entwicklung der Parasiten in Unordnung zu bringen und ungleichmässig zu machen, und sie bringt es manchmal auch wohl fertig, den nächsten Anfall abzuschwächen oder zu verhindern, sie ist aber weniger zuverlässig für die Erreichung des Erlöschens der Infection. Diese Unwirksamkeit lässt daran denken, dass das genommene Chinin zum grossen Theil eliminirt worden ist, sodass nicht genug davon in Circulation bleibt, um in wirksamer Weise auf die neue Generation von Parasiten einwirken zu können. Die Erzielung einer Unordnung in der Entwicklung der endoglobulären Parasiten steht in gewisser Beziehung zu den Dosen des Heilmittels, indem sich wahrnehmen lässt, dass dieser Effect sicherer und ausgesprochener mit den stärkeren Gaben erreicht wird; aber auch diese Dosen modificiren das Resultat der Anwendung des Chinins nicht wesentlich. Wenn die Anwendung beharrlich in ansehnlichen Dosen während der ganzen Periode der Apyrexie geschieht, dann ist sie ziemlich häufig nicht nur imstande, den ersten Anfall zu verhindern, sondern auch die Infection zu vernichten.

5. Die Phase der Entwicklung, in welcher nach der von dem Status nascens repräsentirten Phase, die endoglobulären Parasiten am leichtesten von dem Chinin beeinflusst werden, und während welcher man deshalb mit grösster Wahrscheinlichkeit die Absicht, einen in Vorbereitung begriffenen Anfall zu hindern, erreichen kann, ist jene, in welcher die endoglobuläre Entwicklung soweit vorgeschritten ist, dass von der Substanz des Parasitenkörperchens nur ein kleiner Hof übrig geblieben ist (bei der Quartana gegen Ende des zweiten Tages der Apyrexie); doch ist bei einem solchen Verfahren (d. h. bei einer einmaligen Chininanwendung in der gewöhnlichen therapeutischen Dosis) die Vernichtung der Infection weniger sicher, und dementprechend die Sicherheit in Bezug auf Recidive eine geringere.

6. Wie unter No. 1 gesagt worden ist, ist das beste Mittel, um auf die neuen Parasitengenerationen einzuwirken, die Anwendung des Chinins wenige Stunden vor dem Anfalle, und wir haben gesehen, dass es auf diese Weise, wenn auch der nächste Anfall nicht verhindert wird, doch in der grössten Mehrzahl der Fälle (vorausgesetzt, dass es sich um die classischen Formen der Tertianen und Quartanen handelt) gelingt, die Infection zu vernichten.

Aus der Gesamtheit der Beobachtungen geht jedenfalls hervor, dass das rationellste Mittel zur sicheren Erreichung des Erlöschens der Infection darin besteht, sich nicht mit einer einmaligen Anwendung des Chinins zu begnügen, sondern mit demselben einige Tage hintereinander fortzufahren. Das vernunftgemässe dieser Vorschrift tritt deutlich zu Tage, wenn man der Thatsache Rechnung trägt, die so oft hervorgehoben worden ist, dass nämlich das Stadium, in welchem die Malariaparasiten am sichersten von dem Malariaheilmittel geschädigt werden, jenes Stadium des sogenannten Status nascens ist. Um nun zu erreichen, dass keine neue Colonie, wenn sie auch nur von wenigen Parasiten repräsentirt wird, der Einwirkung des Heilmittels entgehe, ist es offenbar nothwendig, dafür zu sorgen, dass einige Tage hintereinander eine genügende Menge eben dieses Heilmittels im Blute circulirt.

7. Was die Fieberarten von verschiedenem Typus angeht, welche an die Gegenwart der sogenannten Halbmonde und deren Abkömmlinge (kleine endoglobuläre Amöben ohne oder mit wenig

Pigment, Geiselformen, kugelige Formen etc.) im Blute gebunden sind, so kann ich für jetzt nur die Vorschrift wiederholen, wochenlang die tägliche, ununterbrochene Anwendung des Chinins in mittelhohen Gaben fortzusetzen.

Demnach lässt sich behaupten, dass von den verschiedenen Vorschriften für die Anwendung des Chinins, welche bei den Klinikern verbreitet sind, diejenige, nach welcher die Anwendung wenige Stunden vor dem Anfall zu geschehen hat, in unbedingter Weise als die rationellste erscheint, weil sie diejenige ist, welche die grösste Wahrscheinlichkeit gewährt, dass man mit einer einmaligen Gabe das Erlöschen der Infection erreicht; es ist jedoch immer angezeigt, die Verordnung zu wiederholen. Dagegen würde es unbedingt vernunftwidrig sein, eine einmalige Dosis von Chinin, nach einer anderen Vorschrift, entweder am Ende des Anfalles oder früh in der Periode der Apyrexie zu geben, weil diese Anwendungsweise des Heilmittels zwar (durch die Verwirrung und theilweise Zerstörung der Parasitengeneration) den Anschein einer Heilung zum Erfolg haben könnte, aber mit grosser Wahrscheinlichkeit den Patienten einem Recidiv aussetzen würde. Diese Anwendungsweise könnte jedenfalls den Charakter der Rationalität unter der Bedingung bekommen, dass die Verordnung wiederholt würde, sodass das Vorhandensein des Chinins bis zum neuen Anfall und darüber hinaus gesichert würde. Die zwei- bis dreimalige Wiederholung der Verordnung ist, um das Erlöschen der Infection garantiren zu können, in jedem Falle erforderlich.

Alles dieses steht im Einklange mit den Kenntnissen, welche man von dem Verhalten des Chinins im Organismus besitzt; wenn man hier und da auf den ersten Blick einen Widerspruch wahrzunehmen glaubt, dann lässt eine aufmerksame Prüfung der That-sachen die Einsicht gewinnen, dass derselbe nur ein scheinbarer ist. Dass z. B. das Chinin am kräftigsten seine Wirkung gegen das Malariafieber zu entfalten vermag, wenn es drei, vier, fünf Stunden vor dem Anfalle gegeben wird, ergibt sich abgesehen von der That-sache, dass bei dem Vorgang der Sporenbildung (Anfang des Anfalles) die Parasiten sich frei im Plasma und ohne Umbüllung befinden, auch aus der bekannten That-sache, dass das Chinin, wenn es per os nach der genannten Regel gegeben wird, gerade in der Zeit der Periode der Sporenbildung in der grössten Menge zu finden sein muss. Kerner (14) hat in der That gezeigt, dass die relativ grösste Menge des genommenen Chinins in den ersten sechs Stunden nach der Aufnahme im Blute circulirt.

Die partielle oder vollständige Unwirksamkeit des Chinins, welche von uns in vielen Fällen constatirt wurde, wenn die Anwendung weit entfernt von der Periode der Segmentation, und besonders dann geschah, wenn die Parasiten sich in dem Stadium der endoglobulären Amöben befanden, steht auch im Einklange mit dem, was man über die schnelle Elimination des Chinins aus dem Organismus weiss; man kann sagen, dass diese Ausscheidung beinahe sofort nach der Einführung beginnt. Es verdient bemerkt zu werden, dass die verschiedene Art der Aufnahme (per os, als Klysma, subcutan oder als intravenöse Injection) in dieser Beziehung keinen Einfluss hat. Schwengers, Binz und Kerner fanden das Chinin schon 15 Minuten nach der Aufnahme per os im Urin; nach Than und Kerner ist alles aufgenommene Chinin (Ch. hydrochloricum) nach 36 bis 48 Stunden wieder ausgeschieden. Baccelli hat auch nachgewiesen, dass man 10 Minuten nach der endovenösen Injection eine deutliche Reaction des Alkaloids im Urin erhält, und dass 22 Stunden später noch eine reichliche Menge von Chinin im Urin vorhanden ist. Seinerseits hebt Baccelli besonders hervor, „dass die Ausscheidung des in die Venen injicirten Chinins sich in Bezug auf Schnelligkeit und Dauer nicht von der Ausscheidung des Chinins unterscheidet, welches auf anderen Wegen und besonders auf subcutanem Wege eingeführt worden ist“; in der That erhielt er, wie ich bereits gesagt habe, „eine deutliche Reaction des Alkaloids im Urin, zehn Minuten nach der intravenösen Injection, bei der Einverleibung auf subcutanem Wege fand er aber ebenfalls schon nach zehn Minuten eine bemerkenswerthe Reaction, welche 24 Stunden und sogar bis zu 48 Stunden später noch bestand: und per os von 20 Minuten bis 32 Stunden“ (15).

Mit diesen Resultaten stimmen diejenigen von Lepidi-Chioti (16) überein, welcher das Chinin im Urin nach 13–15 Minuten wiedererscheinen sah, wenn es als subcutane Injection gegeben wurde; nach 15–17 Minuten, wenn es per os angewendet wurde (und die Absorptionswege gute waren), und nach 20–25 Minuten, wenn es der Patient als Klysma erhielt.

Eine so schnelle Elimination erklärt nicht nur die Misserfolge und partiellen Erfolge, sondern giebt auch der Vorschrift eine weitere Begründung, auf welcher ich geglaubt habe, beharren zu müssen, nämlich derjenigen, stets mehrere Gaben des Heilmittels in relativ grosser Dosis und in nicht zu langen Zwischenräumen aufeinander folgen zu lassen.

Gerade diese That-sachen, auf welche die hier gemachten Be-

trachtungen und besonders die partiellen oder absoluten Misserfolge, welche man hat, wenn man mit der Anwendung des Chinins auf die Anfänge des endoglobulären Stadiums zurückgeht, könnte vielleicht im Widerspruch stehend gefunden werden mit dem, was aus den Versuchen Kerner's, Binz' und Baccelli's über das Verbleiben des Chinins im Organismus hervorgeht; aber wie gesagt, der Widerspruch ist nur ein scheinbarer. Bis zu 32 (Baccelli), 36–48 (Kerner-Binz), ja bis zu 70 Stunden (Kerner für das Chininsulfat) nach der Einverleibung kann man das Chinin zwar im Organismus finden; da aber die Ausscheidung bereits nach 10 bis 15 Minuten beginnt, ist es natürlich, dass in dem Augenblicke, in welchem das Chinin nothwendig ist, um auf die neuen Parasitengenerationen zu wirken, seine relative Menge weit unter dem Niveau steht, welches wünschenswerth ist, um eine energische Wirkung auf die ganze im Entstehen begriffene Parasitengeneration zu erzielen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass zur Erreichung einer energischen Wirkung auf die Parasiten das Vorhandensein von Chinin in der Circulation nicht genügt, sondern es ist auch ein bestimmtes Mengenverhältniss des Heilmittels erforderlich. Hierüber sprechen in der klarsten Weise die Versuche von Baccelli, welcher mit Dosen bis zu 60–70 cg Chininum hydrochloricum, auch wenn sie direkt in die Venen injicirt wurden, Misserfolge hatte, sodass er sich von der Nothwendigkeit überzeugen musste, dass man sich auch bei intravenöser Injection an Gaben von 1 g zu halten hat. Um die Nothwendigkeit eines bestimmten Mengenverhältnisses hervorzuheben, sagt er: „Diese Dosis, welche nach unserer Erfahrung nicht unter einem Gramm sein dürfte, würde in Bezug auf die Masse des Blutes einem Verhältnisse von 1:5000 entsprechen.“

Es versteht sich, dass diese Bemerkungen Baccelli's sich auf die schweren Formen der Malaria-infection und besonders auf perniciöse beziehen. (Schluss folgt).