III. Aus dem Seemannskrankenhaus und Institut für
Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.

(Direktor: Hafenarzt Physikus Dr. Nocht.)

**Ein in unseren Breiten erworbener Fall von
Schwarzwasserfieber bei Quartana.**

Von Dr. M. Otto, Sekundärarzt.

Seitdem R. Koch¹⁾ neuerdings wieder auf den Zusammenhang des Schwarzwasserfiebers mit unmittelbar vorangegangener Chinindarreichung aufmerksam gemacht hat, gewinnt die Ueberzeugung, dass die im Verlaufe der Malaria bisweilen beobachtete, meist febrile Hämoglobinurie in letzter Linie dem Chinin ihren Ursprung verdankt, immer mehr Anhänger, und es mehren sich die einschlägigen beweisenden Beobachtungen. Immerhin giebt es aber noch viele Aerzte, die an einer Entstehung dieser Erkrankung durch spezifische, besonders bösartige Parasiten festhalten, d. h. sie als eine besondere Modifikation der Malaria betrachten. Es ist daher zweckmässig, die Beweiskraft des bereits vorhandenen Materials durch Veröffentlichung weiterer Fälle zu vermehren, zumal wenn diese unter Umständen verlaufen, welche jede andere Erklärung ausschliessen.

Den folgenden Fall verdanke ich dem praktischen Arzte

¹⁾ Ueber Schwarzwasserfieber (Hämoglobinurie). Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1899, Bd. XXX.

Herrn Dr. M. in Hamburg, der mich um Anfertigung eines Blutpräparates bei dem seiner Privatpraxis entstammenden Patienten bat und mir mit liebenswürdiger Bereitwilligkeit seine bis dato gemachten Beobachtungen mittheilte, so dass mir Gelegenheit geboten war, den Verlauf genau festzustellen. Dies war um so leichter, als der sehr zuverlässige Kranke, welcher sich zur Aufnahme in ein Krankenhaus nicht entschliessen konnte, doch selbst das grösste Interesse an der Art seines ihm anfangs räthselhaften Leidens zeigte und sich mit der peinlichsten Sorgfalt beobachtete. — Hiermit die Krankengeschichte.

Herr D., C. in H., 42 Jahre alt, mosaischer Confession. Der Vater an Diabetes gestorben, sonst keine Belastung.

Patient ist niemals über Oesterreich-Ungarn, Polen und Deutschland hinausgekommen. Der südlichste Punkt, den er berührte, ist Klausenburg (47. Breitengrad). Seit 1884 lebt er dauernd in Hamburg. Für Lues und Potus kein Anhalt. Will als Kind nur an Masern gelitten haben. Mit 18 Jahren Flecktyphus in Krakau, nach schwerstem Krankheitslager Heilung, ohne dass irgend welche Folgen zurückblieben. Hat damals, also vor 24 Jahren, grosse Mengen Chinin (in Lösung wie als Rindendekokt) bekommen, dieselben wurden stets gut vertragen.

Dann immer gesund bis Mitte August 1901. Nach der Rückkehr von einer Ferienreise, die er über Dresden und Prag nach Krakau unternommen hatte — in Krakau selbst hielt er sich vom 7. bis 13. Juli auf —, stellte sich ganz plötzlich am 16. August ein heftiger Schüttelfrost mit hohem nachfolgendem Fieber und Schweissausbruch ein. In Krakau hatte Patient bei seinem Schwager in der Vorstadt, dicht an der sumpfigen Weichselniederung gewohnt; es gab überall, auch im Hause, massenhaft Mücken, Patient kann sich nicht entsinnen, je gestochen zu sein, doch haben andere Leute darüber geklagt. Von Malaria-kranken im Hause oder in der näheren Umgegend weiss er nichts, nur erinnert er sich aus seiner Kindheit, dass viertägiges Wechselfieber in Krakau häufig vorkam; den dort kurfusenden alten Weibern war die Hartnäckigkeit desselben genau bekannt. Bis zu dem Fieberanfall am 16. August will er sich völlig wohl befunden haben; seiner Frau war schon seit dem 1. August sein schlechtes gelbliches Aussehen aufgefallen. In den dem 16. August folgenden Tagen bestand nur etwas Appetitmangel und Druckgefühl unter dem linken Rippenbogen bei tiefen Athemzügen. Patient glaubte sich erkältet zu haben und suchte erst, als sich drei Tage später wieder ein Fieberanfall einstellte, einen Arzt auf. Dieser verordnete neben Abführmitteln eine Salzsäurechininmischung, wovon zweistündlich ein Esslöffel genommen werden sollte, und meinte, Patient würde wohl in einigen Tagen völlig wiederhergestellt sein. Die Medizin wurde eingenommen, ohne dass irgend eine Veränderung des Befindens auffiel, im ganzen hat Patient damals etwa 100 ccm derselben, d. h. ca. 1,0 Chinin, auf sechs Dosen in 24 Stunden vertheilt, eingeführt (20. August). Als nun aber das Aussehen sich von Tag zu Tag verschlechterte und nach weiteren drei Tagen abermals ein Fieberanfall sich einstellte, ging Patient zu einem anderen, ihm näher befreundeten Arzt. Derselbe sprach von Magenkatarrh und gastrischem Fieber, gab Pepsin und Phenacetinpulver, von den letzteren hat Patient an jedem vierten Tage, wo der Anfall sich mit constanter Regelmässigkeit einstellte, ein bis zwei Stück (0,5–1,0) genommen, ohne dass der Urin etwas auffälliges darbot. Ueber die Diagnose konnte der Arzt zu keinem sicheren Urtheil kommen, er sprach von der Möglichkeit eines Typhus ambulatorius. Da Patient immer mehr herunterkam, begann er selbst an der Hand des „Bock“ seine Erkrankung zu erforschen und stellte daraufhin die Diagnose auf viertägiges Wechselfieber, wovon er auch dem Arzte Mittheilung gemacht haben will, doch habe dieser nicht beigestimmt und ihn darauf vertröstet, dass die Fieberanfälle wohl von selbst nachlassen würden. Die erwartete Besserung wollte aber nicht kommen, und so wurde ein Consiliarius zugezogen, auch dieser hat die Erkrankung nicht als Malaria erkannt, sondern nur diätetische Vorschriften gegeben. Endlich am 13. September — vier Wochen nach Erscheinen des ersten Fieberanfalles — entschloss sich der zweitgenannte Arzt auf Drängen des Kranken zur Darreichung von Chinin. An diesem Tage, wo gegen Nachmittag ein Anfall erwartet werden musste, nahm Patient 7½ Uhr Morgens 0,5 Chininum sulfuricum nüchtern ein. Nach 1½ Stunden verspürte er heftige Schmerzen im Kreuz, Ziehen in den Extremitätenknochen, es gesellten sich Magenkrämpfe, heftiges Erbrechen und das Gefühl von Todesangst nebst Athemnoth hinzu. Der sofort herbeigerufene Arzt machte zwei Morphiuminjektionen, wonach ein Zustand von leichter Benommenheit sich einstellte, Patient kann sich nur erinnern, dass er diesmal schon Mittags hohes Fieber hatte, während es sonst erst gegen Nachmittag erschienen war. Der um 2 Uhr entleerte Urin war zu seinem grössten Schrecken „kirschsuppenfarben“. Er betrug an Menge etwa 400 ccm. Bis Abend nahm der Urin allmählich wieder eine hellere Farbe an, am nächsten Morgen hatte er das gewöhnliche Aussehen wieder erlangt. Interessant ist die Bemerkung des Patienten, dass er sofort beim Einsetzen der ersten Symptome an „eine Vergiftung mit Chinin“ dachte und dies auch seiner Frau gegenüber aussprach.

In den folgenden acht Tagen blieben die Fieberanfälle aus, doch erholte sich Patient nicht. Ein nach weiteren vier Tagen aufgetretener Anfall veranlasste ihn, den Consiliarius am 25. September nochmals aufzusuchen und ihm von dem Vorgefallenen Mittheilung zu machen. Eine bestimmte Diagnose stellte der letztere auch diesmal nicht, er empfahl jedoch die Aufnahme in ein Krankenhaus zwecks genauerer Beobachtung, womit Patient nicht einverstanden war. In der Folge geschah nichts, die Anfälle erfolgten anfangs weiterhin jeden vierten Tag, vom 3. Oktober ab jeden Tag. Am 6. Oktober übernahm auf Drängen der Frau Herr Dr. M. die Behandlung, der mich am 8. Oktober um eine Blutuntersuchung bat. Es war die erste, welche bei dem Falle überhaupt vorgenommen wurde.

In den nach Manson und Romanowsky-Nocht gefärbten Präparaten fanden sich nun ausser Polychromatophilie und basophiler Körnung ganz zweifellose Parasiten der Quartana in ziemlich reichlicher Menge, und zwar einzig und allein solche; das gleiche Ergebniss hatten alle folgenden Blutuntersuchungen. Dabei fiel auf, dass alle Stadien der Entwicklung in fast gleicher Anzahl constatirt wurden, ein Resultat, das zu den von nun ab zweistündlichen Temperaturmessungen sehr gut stimmte, es stellte sich nämlich an jedem Abend mit absoluter Sicherheit fast genau zur selbigen Stunde ein Fieberanfall ein.

Der körperliche Befund zur Zeit der ersten Blutuntersuchung am 8. Oktober war folgender: Grosser Mann in stark reduzierten Ernährungszustande der Muskulatur und des Fettpolsters. Auffallende Anämie, graugelbliche Farbe der Haut, Subicterus der Conjunktiven. Drüsen, Gelenke frei, keine Oedeme. Die Milz ist sehr stark vergrössert, sie überragt fast handbreit den Rippenbogen und ist als derber Tumor sehr deutlich mit der Kante palpabel. Auch die Leber ist vergrössert, ihr fest sich anführender Rand steht überall 3 cm tiefer als der Norm entspricht. Urin frei von Eiweiss und Zucker, im Centrifugenrückstand keine Formelemente. Temperatur 36,9. Puls 88, regulär, äqual, von geringer Fülle und Spannung. Im übrigen nichts abnormes.

Herr Dr. M., welcher sogleich den hämoglobinurischen Anfall als solchen gedeutet und aus der Anamnese wie dem Ergebniss der Untersuchung Intermittens angenommen hatte, entschloss sich bei dem Kranken, dessen elendes Befinden ein sofortiges Eingreifen erforderte, zu einem nochmaligen Versuch mit Chinindarreichung, er gab dasselbe per anum nach günstigen Erfahrungen in früheren Fällen, und zwar erhielt Herr D. fünfmal täglich ein Zäpfchen à 0,2. Ohrensäusen trat danach stets ein, der Harn blieb gänzlich unverändert. Nach vier Tagen erschienen die bis dahin täglichen Anfälle nur an jedem vierten Tage wieder (das Chinin wurde jeden Tag in der gleichen Weise appliziert), sie verliefen jedoch weniger heftig. Dieser Zustand hielt zwei Wochen an. Patient erholte sich während dieser Zeit etwas, die Milzschwellung ging langsam zurück. Es zeigte sich jedoch, dass die Anfälle vom 24. Oktober ab wieder täglich — trotz der fortdauernden Chininapplikation per rectum — eintraten. Die erzielte Besserung wich einer wesentlichen Verschlimmerung, und es konnte keinem Zweifel unterliegen, dass die vom Darm aus resorbierten Chininmengen die Parasiten, welche stets in ziemlich reichlicher Menge gefunden wurden, nicht beseitigten, sondern nur in ihrer Entwicklung schädlich beeinflussten. Daher wurde unter Zustimmung des Kranken ein abermaliger Versuch mit Darreichung des Chinins per os gemacht. Herr D. nahm auf Veranlassung seines behandelnden Arztes, Herrn Dr. M., am 27. Oktober um 11½ Uhr, eine Stunde vor dem Mittagessen, 1,0 Chininum hydrochloricum in Oblate ein.

Um 1½ Uhr bemerkte er zuerst ziehende Schmerzen im Kreuz, um 3 Uhr setzte ein heftiger Schüttelfrost ein. Gegen 5½ Uhr wurde der erste Urin entleert. Er betrug an Menge 420 ccm, war dunkel-rubinroth gefärbt, sauer, klar, enthielt reichlich Blutfarbstoff, keinen Zucker. Im Centrifugensediment fehlten rothe Blutkörperchen vollkommen, es waren nur einige weisse vorhanden. Bei den späteren, in der Nacht gelassenen Harnportionen nahm die Rothfärbung allmählich ab, und der im Laufe des Vormittags entleerte Urin war bereits wieder ganz hell, er enthielt Spuren Eiweiss; im Rückstand fanden sich neben mässig viel weissen Blutkörperchen spärliche granulirte Cylinder. Schon gegen Abend hatte Patient sich fast völlig wieder erholt, er meinte selbst, dass der diesmalige Anfall viel leichter verlaufen sei, als der erste am 13. September. Die Temperatur war schon während der Nacht auf 36,8 zurückgegangen, sie blieb während des ganzen Tages und auch in der Folge dauernd unter 37° (Patient machte auch Nachts Messungen). Als der Zustand sich am andern Tage so rasch wieder gebessert hatte, nahm Patient eigenmächtig gegen Nachmittag ein Suppositorium à 0,5 Chininum hydrochloricum. Es wurde gut vertragen, Rothfärbung des Harns trat überhaupt nie wieder auf, obwohl Patient von nun an jeden Tag 0,5 g, einmal auch 1,0 g per anum einfuhrte und vom 1. November ab ausserdem noch 0,1–0,2 g per os nahm, nur enthielt der Harn bis 2. November Spuren Eiweiss und ganz spärliche weisse Blutkörperchen nebst granulirten Cylindern, dann verschwanden beide dauernd. Diese Therapie wurde bis tief in den Dezember fortgesetzt; wie schon erwähnt, kamen Fiebertemperaturen nicht mehr zur Beobachtung, unter rascher Verkleinerung der Milz besserte sich das Allgemeinbefinden von Tag zu Tage. Parasiten waren seit dem hämoglobinurischen Anfall anfangs nicht nachweisbar,

ebensowenig die basophile Körnung. Die Polychromatophilie blieb in geringem Grade bestehen. Seit Ende November konnten aber wieder einzelne Parasiten constatirt werden. Herr D. nimmt auf Veranlassung seines Arztes das Chinin in der angegebenen Weise unter langsamer Steigerung der innerlichen Dosen weiter. Bis heute (23. Dezember) ist kein Rezidiv aufgetreten. Die Milzschwellung ist fast völlig zurückgegangen.

Wir haben es also mit einer Malaria quartana zu thun, die in Krakau erworben wurde, in Hamburg aber erst zum Ausbruch kam und sich, von keiner wirksamen Therapie behindert, vier Wochen lang fortsetzte. Als dann auf Drängen des Kranken, der allein sein Leiden richtig erkannte, zum ersten Male eine grössere Dosis Chinin (0,5 g) auf einmal gegeben wurde, kam es in unmittelbarem Anschluss an diese zu einem typischen hämoglobinurischen Anfall. Soweit aus der Litteratur zu entnehmen war, ist bislang nie ein gleicher Fall beschrieben worden. Zunächst ist von Interesse das Vorkommen des Schwarzwasserfiebers bei Quartana. Solche Fälle sind bisher nur in sehr spärlicher Anzahl veröffentlicht, so bei Vincenzi¹⁾ und Grocco;²⁾ auch der von Kleine³⁾ jüngst angeführte Fall No. 12 gehört hierher. Diese Fälle zeigen, dass das Auftreten von Hämoglobinurie nach Chiningebrauch bei Malaria nicht an die Infektion mit dem Tropic- und Tertianaparasiten gebunden ist, sondern bei jeder Art von Malariainfektion vorkommen kann.

Sämmtliche bisher beschriebenen Fälle von Schwarzwasserfieber sind nun bei Patienten beobachtet worden, die sich in tropischen Ländern, bezw. dem südlichen Theile der gemässigten Zone mit Malaria infizirt und dort mehr oder weniger lange daran gelitten hatten. Auch sind die ersten Anfälle von Schwarzwasserfieber in den bisher in der Litteratur niedergelegten Fällen meist in südlichen Breiten aufgetreten, wenngleich sich dann häufig die einmal entstandene Disposition auch beim Uebergang in ein kühleres Klima und während des Winters hier erhalten hatte. In unserem Falle ist die Malariaerkrankung jedoch erst in Hamburg zum Ausbruch gekommen, und hier im Norden erst hat sich die Disposition zur Hämoglobinurie entwickelt. Wenn man daher im Anschluss an die bisher beobachteten Fälle mit R. Koch zu der Annahme gedrängt wurde, dass die Disposition zur Chinin-Hämoglobinurie durch das Zusammenwirken von südlichem Klima und Malaria herbeigeführt wurde, so zeigt unser Fall als der erste, dass klimatische Einflüsse nicht nothwendig bei dem Zustandekommen dieser eigenartigen Disposition eine ursächliche Rolle spielen. Endlich ist die Beobachtung deshalb von grossem Interesse, weil dabei abweichend von den meisten übrigen Beobachtungen der erste Anfall von Schwarzwasserfieber gleich nach der ersten grösseren Chinindosis auftrat. Zwar hatte Patient schon früher Chinin genommen, das war aber 24 Jahre her. Er hat damals sehr grosse Dosen (der in guten Verhältnissen lebende Vater des Kranken hat — wie sich Patient jetzt noch genau erinnert — seiner Zeit lebhaft über die hohe Chininrechnung des Apothekers geklagt) eingenommen und sie ausgezeichnet vertragen. Man kann also auch nicht von einer Chininidiosynkrasie sprechen, bei der ja schon kleinste Dosen schwere Erscheinungen machen würden. Dann hat Patient allerdings noch einmal Chinin genommen im Beginn seiner Erkrankung, und zwar etwa 1,0 in sechs kleinen Dosen auf 24 Stunden vertheilt. Darauf blieb er vier Wochen lang ohne Chinin, und nun hatte die erste und einmalige Dosis von 0,5 per os bei dem durch eine vier Wochen dauernde intensive Quartanainfektion anämisch gewordenen und disponirten Kranken einen typischen Anfall von Schwarzwasserfieber zur Folge. Ein Zufall ist ausgeschlossen, da sich der Vorgang fast unter gleichen Voraussetzungen noch einmal hervorrufen liess, wenn auch in schwächerem Grade. In der Zwischenzeit zwischen den beiden Anfällen von Hämoglobinurie hatte Patient allerdings weiter Chinin erhalten, das Medikament wurde aber per anum als Zäpfchen appliziert und ist zweifellos nur zum geringsten Theil resorbirt worden, da nach den Untersuchungen von Kleine⁴⁾ selbst bei Darreichung

durch Klysma nur 35 % des Chinins aufgenommen werden. Sicher haben aber diese Chininmengen, wenn sie auch nicht die Malariainfektion beseitigen konnten, zu einer Verringerung der Disposition zum Schwarzwasserfieber geführt; denn als der behandelnde Arzt, welcher die Disposition für getilgt hielt, am 27. Oktober 1,0 Chininum hydrochloricum per os verordnete, trat nach drei Stunden zwar abermals ein hämoglobinurischer Anfall ein, er verlief aber trotz doppelt so grosser Dosis wesentlich kürzer und leichter als der erste am 13. September. Am nächsten Tage wurde auch die eigenmächtig vom Kranken genommene Menge von 0,5, nach zwei Tagen von 1,0 (stets per anum) ebenso gut vertragen wie zuvor, ja selbst als später noch 0,1—0,2 innerlich dazu kam. Patient ist vielleicht auf dem besten Wege, bei geeignetem Vorgehen die Verträglichkeit für die Dosis von 1,0 innerlich durch allmähliche Steigerung der Gaben wieder zu erlangen. Uns interessirte der Fall übrigens nur in Bezug auf die Pathogenese der Chininhämoglobinurie; die Behandlung musste ganz allein dem Hausarzte überlassen bleiben.

Vielleicht dient dieser unseres Erachtens höchst instructive Fall dazu, die Aufmerksamkeit bezüglich des Entstehens der Disposition wieder mehr auf die Blutveränderung durch Malaria selbst als auf Nebenumstände, wie Klima und dergleichen zu lenken: das auslösende Moment bleibt das Chinin. Bei unserem Patienten fehlten ausser der Malaria alle übrigen angeblich prädisponirenden Momente, wie Alkoholismus, Klimawirkung, ungeeignete Lebensweise und dergleichen; angesichts dieser Beobachtung wird man eine ganze Reihe der veröffentlichten Schwarzwasserfieberfälle ungezwungen aus der ungenügenden Chininbehandlung allein erklären können, die wohl mangels genügender ärztlicher Beobachtung und in Folge eigener oft so grober Vernachlässigung bei dem grössten Theil aller Fälle angenommen werden darf — wenigstens nach dem Ergebniss der Exploration bei den im hiesigen Institute zur Behandlung gekommenen Schwarzwasserfieberkranken. Um so mehr wird man in Zukunft, wie das auch Kleine¹⁾ betont, der Koch'schen Behandlung mit genügend grossen Dosen (1,0) Aufmerksamkeit schenken müssen, dann wird mit Vernichtung der Parasiten die Disposition gar nicht entstehen können. Unserem Kranken wäre die Hämoglobinurie zweifellos erspart geblieben, wenn die vor Herrn Dr. M. behandelnden Aerzte Blutpräparate anzufertigen nicht verabsäumt hätten, ohne welche eine sichere Diagnose natürlich nicht gestellt und die einzig in Betracht kommende Therapie nicht eingeleitet werden konnte.

¹⁾ Sull' intossicazione da chinina nei malarici. Arch. ital. di clin. med. 1897.

²⁾ A proposito dell' emoglobinuria da chinino nei malarici. Arch. ital. di clin. med. 1896, S. 716.

³⁾ Ueber Schwarzwasserfieber. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1901, Bd. XXXVIII, S. 480.

⁴⁾ Ueber die Resorption von Chininsalzen. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1901, Bd. XXXIII.