Ueber Schwarzwasserfieber (Hämoglobinurie).

Von

R. Koch.

Die Hämoglobinurie ist eine Krankheit, welche gelegentlich in allen Klimaten zur Beobachtung gelangt. Sie kann veranlasst sein durch unorganische oder organische Gifte, wie chlorsaure Salze, Arsenwasserstoff, Schwefelsäure, Salzsäure, Phenol, Naphthol, Anilin, Chrysarobin, Pyrogallussäure, Toluylendiamin, Glycerin; ferner durch einige Pflanzengifte, von denen das in den Morcheln (*Helvella esculenta*) enthaltene am eingehendsten untersucht ist. Aber auch wesentlich anderen Ursachen, wie dem Einflusse der Kälte oder starken Muskelanstrengungen, insbesondere angestrengten Märschen, kann sie ihre Entstehung verdanken.

Die als Schwarzwasserfieber (*fièvre bilieuse hématurique*, blackwater fever) bezeichnete Form der Hämoglobinurie kommt indessen nur im tropischen Klima vor; im subtropischen ist sie schon seltener. Im gemässigten Klima vorkommende Fälle stammen immer aus tropischen Ländern. Diese besondere Art der Hämoglobinurie soll, wie bisher ziemlich allgemein angenommen wurde, mit der tropischen Malaria im engsten Zusammenhange stehen. Gewöhnlich geht man sogar so weit, zu behaupten, dass der Schwarzwasserfieberanfall nichts weiter ist, als ein höchst intensiver Anfall von Malariafieber. Und in der That hat jener Anfall mit diesem eine recht grosse Aehnlichkeit. Auf einen starken Frostanfall folgt ein Hitzestadium von nicht zu langer Dauer, dann schnelle Entfieberung und damit das Ende des eigentlichen Anfalles. Man gewinnt vollkommen den Eindruck, als ob es sich um einen etwas heftigen, aber vom gewöhnlichen Fieber nicht wesentlich verschiedenen Anfall handelt. Das Auftreten von bedeutenden Mengen Hämoglobin im Urin,

die icterische Hautfärbung, das unstillbare Erbrechen werden als Complicationen angesehen, welche der Schwere des Fiebers zuzuschreiben sind, wobei man an besonders virulente und zahlreiche Malariaparasiten denkt, welche die rothen Blutkörperchen zerstören und ihr Hämoglobin frei machen sollen.

Mit dieser Auffassung haben sich jedoch nicht alle Aerzte zufrieden gegeben, welche Gelegenheit hatten, das Schwarzwasserfieber in den Tropen kennen zu lernen. Immer wieder tauchte die Meinung auf, dass das Schwarzwasserfieber etwas Besonderes, eine Krankheit für sich sein müsse. In diesem Sinne wurde versucht, im Urin und im Blute der Kranken spezifische Krankheitserreger zu finden, weil man von der Annahme ausging, dass das Schwarzwasserfieber eine Infectiouskrankheit sein müsse.

Aber alle dahin gerichteten Bemühungen sind erfolglos geblieben. Auch die Angaben Yersin's,¹ welcher eine bestimmte Art von Bacillen als Erreger des Schwarzwasserfiebers gefunden haben wollte, haben keine Bestätigung gefunden.

Nach dieser Richtung hin hat sich also das Wesen des Schwarzwasserfiebers nicht aufklären lassen, dagegen ist es auf einem anderen Wege gelungen, zu zeigen, dass dasselbe ein ganz selbstständiger Krankheitsprocess ist, welcher mit der Malaria nicht in einem unmittelbaren Zusammenhange steht, sondern sich vielmehr mit dem, was wir über die Hämoglobinurie in nichttropischen Ländern wissen, im Einklange befindet.

Derjenige, welchem das Verdienst gebührt, hier zuerst das Richtige erkannt zu haben, ist S. Tomaselli.² Derselbe beobachtete in Sicilien eine Anzahl von Fällen, in welchen die Hämoglobinurie auf die Anwendung von Chinin folgte; und er gewann die Ueberzeugung, dass es sich dabei nicht nur um ein zufälliges Zusammentreffen handelte, sondern dass das Chinin die Ursache der Hämoglobinurie war, dass letztere also mit einem Worte eine Chininvergiftung sein müsse. Seinen Mittheilungen folgten bald Bestätigungen von griechischen Aerzten³ und im Laufe der Zeit auch von Tropenärzten in den französischen und deutschen Colonieen.

Was meine eigene Stellung zu dieser Frage betrifft, so kann ich wohl sagen, dass ich derselben von Anfang an durchaus unbefangen gegenüber gestanden habe. Als ich ganz gegen mein Erwarten in die Lage kam, Untersuchungen über die tropische Malaria in Ostafrika anzustellen, stand mir so gut wie gar keine Litteratur zur Verfügung und es blieb mir

¹ Vgl. Laveran, *Traité du paludisme*. Paris 1898. p. 197.

² S. Tomaselli, *La intossicazione chinica e l'infezione malarica*. Terza edizione. Catania 1897.

³ Die Litteratur findet sich in dem citirten Werke von Laveran. p. 364.

nichts übrig, als mir auf Grund eigener Beobachtungen eine Meinung über das Wesen dieser für das tropische Afrika so überaus wichtigen Krankheit zu bilden. Ganz allmählich wurde ich durch die sich mir aufdrängenden Thatsachen gezwungen, meine ursprüngliche Meinung, dass das Schwarzwasserfieber eine besondere Modification der Malaria sei, aufzugeben und dahin geführt, es für einen Intoxicationszustand zu halten. Um so erfreulicher war es für mich, als ich später aus der Litteratur ersah, dass ich in meiner Auffassung durchaus nicht allein stand.

Ueber die Resultate, zu denen ich bei meinen Untersuchungen gelangte, habe ich vorläufige Mittheilungen gemacht in einem Vortrage vor der deutschen Colonialgesellschaft¹ und in meinen Reiseberichten.²

Diese kurzen und eigentlich für Nichtärzte bestimmten Berichte haben bei den Aerzten und insbesondere bei den Tropenärzten vielfachen Widerspruch hervorgerufen und es hat sich in letzter Zeit eine recht lebhafte Discussion über das Schwarzwasserfieber entwickelt. Es scheint mir deswegen im Interesse der Sache zu liegen, obwohl es eigentlich meine Absicht war, noch weiteres Material zu sammeln und dann erst einen eingehenden Bericht zu erstatten, schon jetzt wenigstens die Gründe darzulegen, welche mich zu meiner Auffassung des Schwarzwasserfiebers geführt haben.

Es handelt sich dabei in erster Linie um die Frage, ob das Schwarzwasserfieber ein Malariaanfall ist oder nicht. Erst nachdem diese Frage im verneinenden Sinne entschieden ist, kann weiter untersucht werden, was denn das eigentliche Wesen der Krankheit ist.

Die Malaria gehört nun glücklicher Weise zu denjenigen Krankheiten, welche mit aller Sicherheit als solche zu erkennen ist, sobald man sich an den Nachweis der Malariaparasiten als untrügliches Kennzeichen der Malaria hält. Mir ist es bisher in mehreren 100 Fällen von Malaria noch nicht ein einziges Mal begegnet, dass der Nachweis der Parasiten nicht gelungen wäre. Allerdings kann es vorkommen, dass während eines längeren Intervalles zwischen den Anfällen, oder wenn vor der Zeit der Blutuntersuchung Chinin gebraucht wurde, die Parasiten vermisst werden; aber auch in diesen Fällen verhilft uns der Parasitenbefund zur sicheren Diagnose, wenn man nämlich nur bis zum nächsten Recidiv, welches fast nie ausbleibt, wartet und dann die Untersuchung vornimmt. Während oder kurz nach einem neuen Anfälle fehlen die Parasiten nie.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Schwarzwasserfieber zur Gruppe der Malariaerkrankungen gehört, wird also zu untersuchen sein, ob sich

¹ R. Koch, *Aerztliche Beobachtungen in den Tropen*. Berlin 1898.

² R. Koch, *Reiseberichte über Rinderpest u. s. w.* Berlin 1898.

bei dieser Krankheit ebenso wie bei der Malaria ein bestimmter Blutparasit regelmässig findet. Auffallender Weise sind derartige Untersuchungen, wenigstens in den Tropen, nur ganz vereinzelt angestellt. Ausser einigen fragmentarischen Angaben liegen meines Wissens nur die planmässigen Untersuchungen von Fr. Plehn vor, welche in Kamerun gemacht sind. Derselbe berichtet, dass er beim Schwarzwasserfieber während des Anfalles im Blute, und zwar theils in den rothen Blutkörperchen, theils frei zwischen denselben sich bewegende Körperchen gesehen habe, welche die Methylenblaufärbung nicht annahmen. Er hält diese Körperchen für junge Malaria-parasiten. Diese Deutung seines Befundes kann aber nicht richtig sein, weil gerade die jüngsten Formen der Parasiten die Methylenblaufärbung am intensivsten annehmen. Das, was Fr. Plehn gesehen hat, sind vermuthlich die Blutplättchen oder Bruchstücke zerfallener rother Blutkörper gewesen. Wenn in dem Schwarzwasserfieberblute durch Methylenblaufärbung keine Parasiten nachgewiesen werden konnten, dann muss ich daraus folgern, dass in Fr. Plehn's Fällen keine vorhanden waren.

Für meine eigenen Untersuchungen habe ich aus den dargelegten Gründen nur solche Fälle von Schwarzwasserfieber benutzt, bei welchen Blutuntersuchungen unter Anwendung zuverlässiger Methoden gemacht wurden.

Von derartigen Fällen stehen mir folgende zur Verfügung:

1. Aus Ostafrika	19
2. „ Südwestafrika	2
3. „ Kamerun	15
4. „ Deutschland	5
<hr/>	
insgesammt 41.	

Die aus Ostafrika stammenden und die in Deutschland vorgekommenen Fälle habe ich selbst beobachtet. Von den beiden Fällen aus Südwestafrika erhielt ich die Curven und Blutpräparate vom Oberarzte der Kaiserl. Schutztruppe Dr. Dempwolff. Die Kameruner Fälle sind vom Stabsarzte Dr. Doering gesammelt. Derselbe hat mir das darauf bezügliche Material, welches bereits für eine anderweitige Veröffentlichung benutzt ist,¹ in dankenswerther Weise für meine Untersuchungen überlassen.

In Bezug auf die Untersuchungsmethode habe ich noch zu bemerken, dass ausschliesslich trockene Deckglaspräparate zur Verwendung kamen. Wenn dieselben so hergestellt werden, dass das Blut unmittelbar nach

¹ Doering, Ein Beitrag zur Kenntniss der Kamerun-Malaria nebst Bemerkungen über sanitäre Verhältnisse des Schutzgebietes Kamerun. *S.-A. der Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.*

dem Austritte aus der kleinen Stichwunde in möglichst dünner und gleichmässiger Schicht ausgebreitet, getrocknet, 20 Minuten lang in Alkohol gehärtet und dann mit alkalischer Methylenblaulösung oder mit Borax-Methylenblau gefärbt wird, dann erhält man ganz zuverlässige Resultate. Selbst auf den von Doering vor etwa 2 Jahren präparirten Deckgläsern liessen sich die Parasiten noch mit einer Sicherheit nachweisen, welche nichts zu wünschen übrig liess.

Der Parasitenbefund verhielt sich in meinen Fällen folgendermassen:

In 23 Fällen wurden überhaupt keine Parasiten gefunden trotz mehrfacher, in manchen Fällen sogar recht häufiger Untersuchung. Von diesen 23 negativen Fällen verliefen 4 tödtlich und die übrigen blieben, obwohl in 13 Fällen kein Chinin während und nach dem Anfalle gegeben wurde, ohne Recidiv.

Diese beiden Thatsachen, das Fehlen der Parasiten in mehr als der Hälfte aller Fälle und das Ausbleiben der Recidive, würden allein schon genügen, um zu beweisen, dass das Schwarzwasserfieber selbst keine Malaria sein kann, sondern dass es sich, allerdings ziemlich oft, mit Malaria vergesellschaftet.

Das häufige Fehlen der Malariaparasiten beim Schwarzwasserfieberanfall ist auch schon anderen Forschern aufgefallen, welche sich diese Erscheinung indessen so erklärten, dass mit dem Zerfalle der rothen Blutkörper auch die in ihnen befindlichen Parasiten zu Grunde gehen und so aus dem fliessenden Blute verschwinden sollten. Gegen diese rein hypothetische Behauptung lassen sich folgende Gründe geltend machen.

Wenn das Schwarzwasserfieber in der Weise zu Stande kommt, wie es die in Rede stehende Hypothese voraussetzt, dass nämlich gerade die mit Parasiten besetzten rothen Blutkörper zerfallen, dann müssten die Parasiten sämmtlich und in jedem Falle aus dem Blute verschwinden. Dies geschieht aber keineswegs. Unter meinen Fällen befinden sich vier, bei welchen die Parasiten während und gleich nach dem Anfalle zu sehen waren. In einem Falle waren sie sogar zahlreich vorhanden. Ferner traten in 9 Fällen später Recidive ein, was beweist, dass die Parasiten im Schwarzwasserfieberanfälle durchaus nicht regelmässig zu Grunde gegangen sind.

Ferner spricht das Verhalten des Texasfiebers gegen diese Hypothese. Das Texasfieber ist die einzige Krankheit, bei welcher malariaartige Parasiten im Blute vorhanden sind und durch Parasiten eine Hämoglobinurie veranlasst wird. Hier haben wir es also mit einer Krankheit zu thun, welche in Wirklichkeit diejenigen Verhältnisse darbietet, welche beim Schwarzwasserfieber hypothetisch vorausgesetzt werden. Ein Vergleich mit dem Texasfieber muss deswegen zum besseren Verständnisse des Schwarzwasser-

fiebers ganz besonders geeignet sein, und es traf sich für mich recht glücklich, dass ich in Ostafrika zu gleicher Zeit Schwarzwasserfieber und Texasfieber beobachten und beide Krankheitszustände mit einander vergleichen konnte. Ich fand dabei, dass beim Texasfieber das Auftreten der Hämoglobinurie in geradem Verhältnisse zur Zahl der Blutparasiten stand. Wenn die Krankheit einen milden Verlauf nahm und nur wenige Parasiten im Blute zu finden waren, dann fehlte die Hämoglobinurie vollständig; sie trat erst auf, wenn die Zahl der Parasiten reichlicher und der Krankheitsverlauf acut wurde. Die intensivste Hämoglobinurie habe ich beim Texasfieber in ganz stürmisch verlaufenden Fällen mit zahllosen Blutparasiten gesehen. Aber auch in diesen Fällen, wo doch sehr viele Blutkörper zu Grunde gegangen waren, ist es mir niemals aufgefallen, dass die Parasiten von dem Anfälle im Geringsten beeinflusst gewesen wären. Sie waren so massenhaft vorhanden, dass irgend erhebliche Mengen derselben nicht verschwunden sein konnten. Ausserdem habe ich gerade in solchen Fällen ganze Schaaren von Parasiten frei in der Blutflüssigkeit gesehen, und ich möchte annehmen, dass dies solche Parasiten waren, welche nach dem Untergange der von ihnen besetzt gewesen Blutkörper frei geworden waren, ohne dass sie irgendwie durch den Zerfall der Blutkörper selbst geschädigt wurden.

Eine derartige Uebereinstimmung zwischen Anzahl der Parasiten und Intensität der Hämoglobinurie ist mir bei der Malaria nie begegnet. In keinem einzigen der Fälle von Schwarzwasserfieber, bei welchen Blutparasiten gefunden wurden, war ihre Zahl eine beträchtliche. Es handelte sich immer nur um verhältnissmässig wenige, manchmal sogar sehr spärliche Parasiten. Ganz im Gegensatze hierzu verfüge ich über einige Malariafälle mit sehr reichlichem Parasitenbefunde — in zwei tödtlich verlaufenen betrug die Zahl der Parasiten bei dem einen 30 Procent und bei dem anderen sogar 80 Procent — ohne dass auch nur eine Spur von Hämoglobinurie vorhanden gewesen wäre. Wir sehen also, dass die Malariaparasiten beim Schwarzwasserfieberanfälle nicht zu Grunde gehen, dass sie während des Anfalles ganz fehlen oder doch keine auffallende Vermehrung zeigen, dass, wenn sie auch in grosser Menge vorhanden sind, keine Hämoglobinurie zu entstehen braucht. Wie kann man da noch behaupten, dass das Schwarzwasserfieber durch die Malariaparasiten veranlasst sei?

Zur Illustration dieser Verhältnisse lasse ich hier einige Krankengeschichten nebst Curven folgen.¹

¹ Wenn in den Krankengeschichten nichts Anderes bemerkt ist, dann handelt es sich immer um kräftige Individuen im Alter zwischen 25 und 45 Jahren.

Nr. 1. Seit mehreren Jahren in Ostafrika, und zwar meistens an der Küste. Hat einige Male am Fieber gelitten, welches durch Chinin leicht beendet wurde; zuletzt vor einem halben Jahre. Bisher kein Anfall von Schwarzwasserfieber. Fühlt sich seit einigen Tagen unwohl, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit, allgemeine Schwäche; nimmt, weil er den Ausbruch eines Fieberanfalls fürchtet, 1^gm Chinin. Drei Stunden darauf Schüttelfrost, Erbrechen, starke Hämoglobinurie. Am folgenden Tage Icterus. Symptomatische Behandlung, kein Chinin. Leichter Verlauf, schnelle Reconvalescenz; noch fünf Monate beobachtet, kein Recidiv. (Fig. 1.)

Im Falle Nr. 1 waren die Blutuntersuchungen sämtlich negativ.

Nr. 2. Seit 7 Jahren im tropischen Afrika, die meiste Zeit im Inneren. Hat während dieser Zeit nur 5 Mal, also verhältnissmässig wenig an Malaria gelitten. Vor einem halben Jahre ein Anfall von Schwarzwasserfieber. Seitdem gesund. Kommt nach einem Marsch von 7 Wochen zur Küste im besten Wohlbefinden und gesund aussehend. 6 Tage darauf fühlt sich Patient gegen Mittag unwohl, verspürt Ziehen und Schwere in den Gliedern, hat Appetitlosigkeit, Uebelkeit und Hitzegefühl. Das Thermometer zeigte gegen 40° Körpertemperatur. Bald trat Schweiss auf. Abends soll die Temperatur noch 39° betragen haben. Nachts guter Schlaf und am folgenden Morgen Wohlbefinden; Patient konnte seinen Dienst versehen. Gegen 11 Uhr kehrte das Unwohlsein wieder, so dass Patient seine Wohnung aufsuchen musste. Hier wurde er von einem heftigen, fast eine Stunde andauernden Schüttelfrost befallen, an welchen sich starke trockene Hitze anschloss. Der bald darauf gelassene Urin war dunkelschwarzroth und sah fast wie reines Blut aus. Mehrmaliges Erbrechen. Im Laufe desselben Tages Beginn der ictischen Färbung, welche bis zum nächsten Tage intensiver wurde. Der weitere Verlauf der Temperatur ist aus der Curve zu erschen. Die Ausscheidung von blutigem Urin war bedeutend, in Folge dessen auch erhebliche Anämie und langsame Reconvalescenz. Behandlung

Fig. 1.¹

¹ Die senkrechten Striche am Fusse der Curve geben die Zeit der Blutuntersuchung an. Ein — Zeichen bedeutet negativen Befund. ○ = ringförmige Parasiten, ■ = pigmentirte grosse Parasiten der Tertiana.

symptomatisch ohne Chinin. Sämmtliche Blutuntersuchungen negativ. Kein Recidiv. Leider ist in diesem Falle, weil man damals noch nicht an die ursächliche Wirkung des Chinins dachte, nicht festgestellt, ob Patient vor dem Anfälle Chinin genommen hatte. Es ist aber in Anbetracht der Gewohnheit der in Ostafrika lebenden Europäer sehr wahrscheinlich, dass Patient in Folge des Unwohlseins vom vorhergehenden Tage seine Zuflucht zum Chinin genommen hatte. (Fig. 2.)

Fig. 2.

Fig. 3.

Nr. 3. 4 Jahre in Ostafrika. Ist während dieser Zeit 14 Mal wegen Malaria in Behandlung gewesen. Vor 2 Jahren ein Anfall von Schwarzwasserfieber. Nachdem Patient sich von dem letzten Fieber, welches er vor 4 Monaten hatte, vollkommen erholt hatte, fühlte er sich eines Tages unwohl und nahm, um dem erwarteten Anfall vorzubeugen, 1.0^{grm} Chinin. Einige Stunden darauf Schüttelfrost und nachfolgende Hitze. Dem Patienten fiel es auf, dass der während dieses Anfalls gelassene Urin dunkel aussah, so dass er den nach seinem Befinden sehenden Lazarethgehilfen darauf aufmerksam machte. Noch am nächsten Morgen hatte der Urin ein trübes, bräunliches Aussehen. Patient fühlte sich zwar schwach, aber im Uebrigen wohl. In der Befürchtung, dass das Fieber wiederkehren werde, nahm er nochmals 1.0^{grm} Chinin. Kurze Zeit nachher sehr heftiger und lang andauernder Schüttelfrost. Starke Kopfschmerzen und Hinfälligkeit. Häufiges Erbrechen. Störung des Bewusstseins. Patient konnte erst gegen Abend in's Lazareth aufgenommen werden, wo er reichlichen dunkelschwarzrothen Urin liess. Am nächsten Tage wurde auch der Icterus constatirt. Behandlung symptomatisch, ohne Chinin. Trotz des starken Blutverlustes verlief die Reconvalescenz ungestört und ziemlich schnell.

Sämmtliche Blutuntersuchungen negativ. Kein Recidiv. (Fig. 3.)

Fig. 4.

Nr. 4. Goanese, vor 9 Monaten über Bombay nach Ostafrika gekommen. Hat in Indien mehrfach an Fieber gelitten, aber niemals Schwarzwasserfieber gehabt. In letzter Zeit häufige Anfälle von Fieber, welche durch Chinin vertrieben wurden. Seit einigen Tagen wieder schlechtes Befinden, weswegen Patient 1.0^{grm} Chinin nimmt. Wenige Stunden später Schüttelfrost, blutiger Urin, Erbrechen und grosse Schwäche. Abends in's

Lazareth gebracht. Hohe Temperatur, welche bereits am nächsten Morgen zur Norm sinkt (siehe Curve 4). Icterus wegen der dunklen Hautfarbe un-
 kenntlich.

Symptomatische Behandlung ohne Chinin. Leichter Verlauf und schnelle
 Reconvalescentz. Sämmtliche Blutuntersuchungen negativ. Kein Recidiv.
 (Fig. 4.)

Nr. 5. 3 Jahre in Ostafrika. Oeffters Fieber, welches durch Chinin
 leicht zu beseitigen war. In den letzten 8 Tagen fühlte sich Patient un-
 wohl, konnte aber seine Arbeit noch verrichten. Patient nahm schliesslich
 1.0^{grm} Chinin und bekam angeblich schon eine Stunde darauf sehr starken
 Schüttelfrost und Hämoglobinurie, weswegen er sofort in's Lazareth aufge-
 nommen wurde. Bei der Aufnahme 40.9° Temperatur. Am nächsten

Fig. 5.

Morgen Abfall des Fiebers, welches indessen noch am selben Tage wieder
 bis 38.5° stieg und im weiteren Verlauf der Krankheit beträchtlichen
 Schwankungen unterworfen blieb. Die Urinsecretion war von Anfang an
 gering; die blutige Beschaffenheit des Urins hörte gegen den 3. Tag auf.
 Trotzdem nahm die Urinmenge nicht zu, zeitweilig hörte die Secretion sogar
 gänzlich auf. Patient wurde im ganzen Verlauf der Krankheit von unstill-
 barem Erbrechen entsetzlich gequält. In den ersten Tagen bestand starker
 Icterus, welcher allmählich geringer wurde. Erst am 9. Tage wurde Patient
 von seinen Qualen durch den Tod erlöst. Die Behandlung bestand in Dar-
 reichung von Morphinum und reichlicher Zufuhr von Flüssigkeit. Es wurde
 kein Chinin gegeben.

Sämmtliche Blutuntersuchungen blieben negativ.

Aus dem Obductionsprotocoll sei erwähnt:

Aussenhaut und Schleimhäute icterisch gefärbt. Milz auf das Dreifache vergrössert, ihre Substanz dunkelbraun, weich und leicht zerdrückbar. Nieren etwas vergrössert, Rindensubstanz gleichmässig hellbräunlich, Pyramiden dunkelgraubraun gestreift.

In den Schnittpräparaten von Milz, Leber und Niere war keine Spur von Malariaparasiten zu finden. In Milz und Leber keine Pigmentablagerungen. Die geraden Harncanälchen zum grossen Theil durch geronnenes Hämoglobin verstopft, die gewundenen Harncanälchen durch den aufgestauten flüssigen Inhalt stark ausgedehnt. (Fig. 5.)

Nr. 6. Goanese. Zugleich mit Nr. 4 vor 8 Monaten aus Bombay nach Ostafrika gekommen. Hat in Indien angeblich nicht an Fieber gelitten, seit seiner Ankunft in Afrika aber wiederholt Anfälle gehabt, gegen welche Chinin mit Erfolg gebraucht wurde. Vor seiner jetzigen Erkrankung nahm er wegen Unwohlseins 1.0^{grm} Chinin und wurde kurze Zeit darauf von einem heftigen Schüttelfrost mit nachfolgender Hitze und Absonderung von schwarzrothem Urin befallen. Sofort in's Lazareth gebracht. Den Verlauf des Fiebers zeigt die Curve Nr. 6. Die Menge des blutigen Urins war nicht bedeutend; aber vom 2. Tage ab bis zu dem am Abend des 5. Tages eintretenden Tode bestand fast vollständige Anurie. Das fortwährende Erbrechen, die Unruhe und die Beängstigungen quälten den Kranken in einer entsetzlichen Weise.

Fig. 6.

Bei den Blutuntersuchungen wurden niemals Malariaparasiten gefunden.

Die Obduction ergab dieselben Veränderungen wie bei Nr. 5. Auch hier konnten in Milz und Leber keine Malariaparasiten nachgewiesen werden. Ebenso fehlten die für Malariaerkrankungen so charakteristischen Pigmentablagerungen in den Endothelien der Milz und Leber. In diesem Falle fanden sich vorwiegend die gewundenen Harncanälchen durch Hämoglobinschollen verstopft. (Fig. 6.)

Ausser den bisher angeführten Thatsachen, welche allein schon genügen, um zu beweisen, dass das Schwarzwasserfieber keine Malaria ist, giebt es noch einige andere Umstände, welche sich auch nur in demselben Sinne deuten lassen.

Da ist zunächst der Anfall selbst, welcher nur eine scheinbare Uebereinstimmung mit einem Malariaanfall besitzt, bei einer etwas sorgfältigen Untersuchung aber ganz wesentliche Abweichungen davon erkennen lässt.

In der Regel verbindet sich das Schwarzwasserfieber, wenn es überhaupt im Laufe einer Malaria auftritt, mit dem Tropenfieber. Bei diesem beginnt der Anfall bekanntlich nicht mit einem Schüttelfrost, sondern höchstens mit leichtem Frösteln. Das Schwarzwasserfieber dagegen setzt fast ausnahmslos mit einem sehr starken und lang anhaltenden Frost (bis zu einer Stunde und darüber) ein. Der Anstieg der Temperaturcurve ist dementsprechend auch steiler als beim Tropenfieber. Ferner ist der weitere Verlauf der Temperatur beim Schwarzwasserfieber anders gestaltet wie beim Tropenfieber. Die Curve des ersteren sinkt gewöhnlich früher und steiler ab als diejenige des letzteren. Sie hat in Folge dessen viel mehr Aehnlichkeit mit der Tertianacurve als mit der Tropenfiebercurve.

Ich lasse hier zwei Krankengeschichten mit Curven folgen, bei welchen der Anfall im Lazareth von Anfang an zur Beobachtung kam, was sich nicht oft so fügt, da man gewöhnlich die Kranken erst zu sehen bekommt, nachdem der Schüttelfrost vorüber ist und die Temperatur schon ihren Höhepunkt erreicht hat.

Nr. 7 (Beobachtung von Dr. Doering). Patient ist seit $1\frac{3}{4}$ Jahren in Westafrika. In den letzten Tagen intermittirendes Fieber. Am Tage des Schwarzwasserfieberanfalls Morgens Wohlbefinden. Um 11 Uhr 1^{grm} Chinin. Um 12 $\frac{1}{2}$ Uhr tritt ein 1 $\frac{1}{2}$ Stunden anhaltender Frost ein; Erbrechen; Urin dunkelbraunroth mit viel Hämoglobin. Leichter Icterus. Um 4 Uhr bereits 40.5°. Behandlung mit Morphinum, Eispillen. Kein Chinin. Leichter Verlauf und schnelle Reconvalescenz.

Fig. 7.

Dr. Doering konnte keine Malariparasiten im Blute des Kranken nachweisen. Auch hier in Berlin wurde in den zur Verfügung stehenden Präparaten

Es wird allgemein angenommen, dass das Schwarzwasserfieber nur im Verlauf der tropischen Malaria vorkommt. Es ist dies aber nicht richtig. Unter den 41 von mir gesammelten Fällen befinden sich 5, bei denen der Schwarzwasserfieberanfall mit gewöhnlicher Tertiana combinirt war. Da in Ostafrika auf 63 Fälle von tropischer Malaria etwa 7 Fälle von Tertiana nach meinen Beobachtungen kommen,¹ so ist die Häufigkeit der Combination von Schwarzwasserfieber mit Tropenfieber durchaus nicht grösser als ihr nach dem Zahlenverhältniss zwischen den beiden Malariaarten zukommt. Die Vorliebe des Schwarzwasserfiebers für Tropenfieber ist also nur eine scheinbare.

Zum Beweise für das Gesagte gebe ich hier einige Krankengeschichten.

Nr. 9. Patient befindet sich seit 15 Monaten in Ostafrika. Er erkrankte schon 3 Wochen nach seiner Ankunft zum ersten Male an Malaria. 2 Monate darauf hatte er den ersten Anfall von Schwarzwasserfieber, nachdem er wenige Stunden vorher Chinin genommen hatte. Seitdem folgte jedesmal auf Anwendung von Chinin ein Schwarzwasserfieberanfall. Angeblich hatte er 10 derartige Anfälle zu überstehen und kam dadurch sehr herunter. Als ich den Patienten zufällig sah, war er in hohem Grade anämisch und hatte täglich Fieberanfälle, welche mit starkem Frost einsetzten. Der behandelnde Arzt machte nochmals einen Versuch mit Chinin und liess 1.0 ^{grm} nehmen (II. Tag der Curve Nr. 9). Einige Stunden später folgte sehr starker Schüttelfrost und blutig gefärbter Urin. Die Temperatursteigerung ging schnell vorüber und am nächsten Tage war Patient bereits fieberfrei. Der Urin behielt noch einige Tage blutige Färbung. Das Fieber blieb aber nur 5 Tage fort, am 6. Tage (VIII. Tag der Curve) erfolgte schon das Recidiv. Es wurde nun ein Versuch mit Arsenikbehandlung gemacht, gänzlich ohne Erfolg. Patient hatte täglich einen Fieberanfall mit Temperaturen, welche regelmässig 40° und darüber erreichten. In dieser Zeit untersuchte ich einige Tage lang das Blut des Patienten und fand bei ihm zwei Generationen von grossen, pigmentirten Parasiten, gelegentlich auch die charakteristischen Theilungsformen (sogen. Sporulation). Er litt also an Tertiana duplex, ganz entsprechend seinen täglich erfolgenden Fieberanfällen. Von den Parasiten des Tropenfiebers war niemals eine Spur zu finden. Es handelte sich in diesem Falle um eine ganz reine Tertiana.

Da das Arsenik im Stich gelassen hatte, blieb nichts Anderes übrig, als mit grösster Vorsicht nochmals Chinin zu versuchen. Zu diesem Zwecke wurde Patient ins Lazareth aufgenommen und beschlossen, ihm nur 0.5 ^{grm} Chinin, und zwar subcutan zu geben. Der Kranke wurde vorher noch einen Tag beobachtet und mehrere Blutuntersuchungen vorgenommen. Bis dahin hatte der Fieberanfall stets zwischen 12 und 1 Uhr Mittags begonnen. Auch an diesem Tage trat der Frost um 12 Uhr ein. Im Blute zeigten sich zur selben Zeit (XLIII. Tag der Curve) neben erwachsenen Tertianaparasiten und Theilungsformen Parasiten von mittlerer Grösse. Man hatte es also immer

¹ Vgl. *Reiseberichte*. S. 95.

Fig. 9.

(■) = grosse Tertianparasiten; ■ = kleine Tertianparasiten; :: = Theilungsformen.)

noch mit einer Tertiania duplex zu thun. Auch die weiteren an demselben Tage gemachten Untersuchungen stimmten mit diesem Befunde überein. Am nächsten Morgen um 8 Uhr (XLIV. Tag) erhielt Patient 0.5^{grm} Chinin. bimuriat. subcutan. Schon um 10 Uhr, also 2 Stunden früher, als sonst das Fieber zu kommen pflegte, wurde Patient von einem ausserordentlich starken Schüttelfrost befallen, welcher etwa eine halbe Stunde lang anhielt. Zugleich stellten sich Gliederschmerzen, Erbrechen, Unruhe, äusserste Schwäche und Todesahnung ein. Die Hautfarbe änderte sich zusehends und ging in ein gelbliches Colorit über. Gleich nach dem Frostanfall entleerte Patient 250^{ccm} blutig-schwarzroth gefärbten Urin. Gegen 2 Uhr wurden noch 150^{ccm} schwarzrother Urin gelassen. Von da ab nahm die Schwäche des Kranken schnell zu: er wurde somnolent und 10 Uhr Abends, also 12 Stunden nach der Injection, erfolgte der Tod.

Kurz vor der Chininjection und auch während des Anfalls enthielt das Blut noch ebenso, wie am vorhergehenden Tage, zwei Generationen von Tertianaparasiten. Einige Zeit vor dem Tode fand sich nur noch eine Generation, die andere war in Folge der Chininwirkung verschwunden. Bei der Obduction zeigten sich ausser starker Milzschwellung und icterischer Färbung aller Organe keine Veränderungen.

In diesem Falle enthielten die Endothelien der Milz und Leber reichlich schwärzliches Pigment. (Fig. 9.)

Nr. 10. Seit mehreren Jahren in Ostafrika. Hat öfters Fieber gehabt und Chinin immer gut vertragen. In der letzten Zeit stellte sich Fieber ein, welches einen um den anderen Tag auftrat. Patient nahm an zwei auf einander folgenden Tagen je 1.0^{grm} Chinin. Bald nach der zweiten Dosis Schüttelfrost und blutiger Urin. Er wurde, nachdem der eigentliche Anfall bereits abgelaufen war, in sehr elendem Zustande in's Lazareth geliefert. Die dann vorgenommene Blutuntersuchung ergab ein negatives Resultat. Nachdem Patient sich ein wenig erholt hatte, reiste er nach Deutschland. Hier hatte er wiederholt Recidive seines Fiebers, nahm aber aus Besorgniss vor dem Schwarzwasserfieber kein Chinin. Bei einer zufälligen Anwesenheit in Berlin hatte er wieder ein Recidiv und die Blutuntersuchung ergab nunmehr, dass das Fieber eine Tertiania war. Patient machte dann eine Methylenblaucur durch mit bestem Erfolg und kehrte nach Ablauf seines Urlaubs vollkommen gesund nach Ostafrika zurück.

Nr. 11. Patient kam vor einem Jahre nach Kamerun. Schon nach 14 Tagen wurde er vom Fieber befallen, welches der Schilderung nach (kurze, durch einen Schüttelfrost eingeleitete Anfälle) Tertiania war. Das Fieber verliess ihn immer nur auf kurze Zeit; auch der Aufenthalt in einer Höhe von 1000^m nützte ihm nichts. Im 5. Monat seines Aufenthaltes in Westafrika hatte er zum ersten Male nach einer Chinindosis einen Anfall von Schwarzwasserfieber, welcher 6 Tage lang dauerte. Etwa einen Monat später hatte er einen zweiten Anfall von Schwarzwasserfieber zu überstehen, welcher 4 Tage anhielt. Patient wurde dann nach Deutschland zurückgeschickt. Die in Berlin vorgenommene Untersuchung ergab hochgradige Anämie (Hämoglobingehalt nur 35 Procent), bedeutende Milzschwellung (die Milz nimmt fast die Hälfte des Abdomens ein, sie reicht bis zum Darmbein), grosse Schwäche. Täglich tritt gegen Abend Schüttelfrost mit nachfolgender

Hitze (bis 40°) und Schweiß ein. Bei der Blutuntersuchung finden sich zwei Generationen Tertianaparasiten, in den zu Beginn des Schüttelfrostes entnommenen Präparaten auch Theilungsformen.

Fig. 10a.

Fig. 10b.

Patient wird mit Methylenblau behandelt; er verliert sein Fieber und erholt sich auffallend schnell. Auf sein dringendes Verlangen wurde er nach 14 tägiger Behandlung aus der Krankenanstalt entlassen. Während der letzten 7 Tage waren die Parasiten aus seinem Blute vollkommen ver-

schwunden. Bei den ersten Blutuntersuchungen war in einem Präparate ein einziger Halbmond gefunden, woraus zu schliessen war, dass bei dem Kranken neben der Tertiana, welche den Krankheitsverlauf vollkommen beherrschte, auch Tropenfieber bestand. Dieser Befund kann hier aber deswegen nicht in Betracht kommen, weil der Kranke seiner Schilderung nach zur Zeit der Schwarzwasserfieberanfälle unzweifelhaft an Tertiana litt.

Nr. 12 (Beobachtung von Dr. Dempwolff). Patient hatte sich längere Zeit im Norden von Deutsch-Südwestafrika aufgehalten und hatte dort bereits einen Anfall von Schwarzwasserfieber durchgemacht. Er kam krank nach Windhoek und es wurden noch vor seiner Aufnahme in's Lazareth zahlreiche ringförmige Parasiten der Tropenmalaria gefunden. Später stellte sich, angeblich ohne dass er Chinin genommen hatte, Hämoglobinurie ein. Auf Grund des Parasitenbefundes erhielt er trotzdem zur Zeit der Intermission (III. Tag der Curve 10a) 1.0^{grm} Chinin subcutan. Er reagierte darauf mit Schüttelfrost und vermehrter Hämoglobinurie. Dann nahm das Fieber ab, vom nächsten Tage ab waren die Parasiten aus dem Blute und vom 2. Tage das Hämoglobin aus dem Urin geschwunden. Patient blieb nun 3 Wochen fieberfrei, bekam dann aber ganz unerwartet wieder einen Fieberanfall, diesmal aber nicht Tropenfieber, sondern, wie der Parasitenbefund ergab, eine Tertiana duplex (I. Tag der Curve 10b). Der Urin war frei von Hämoglobin. Am folgenden Morgen in der Intermission erhielt Patient 0.75^{grm} Chinin und bekam danach wieder Schüttelfrost und einen Anfall von Schwarzwasserfieber. Dieser eigenthümliche Wechsel des Fiebers in den beiden durch einen Zeitraum von 3 Wochen getrennten Anfällen lässt sich nur so erklären, dass der Kranke zugleich mit Tropenfieber und mit Tertiana inficirt war. In einem solchen Falle tritt, wie ich an anderer Stelle darlegen werde, nicht ein gemischtes Fieber auf, sondern der Verlauf der Krankheit gestaltet sich so, dass bald die eine, bald die andere Art des Fiebers die Oberhand gewinnt und eine Zeit lang allein herrscht. Auf jeden Fall kam der zweite Anfall von Schwarzwasserfieber bei ausschliesslichem Vorhandensein von Tertianaparasiten zu Stande. Die zu beiden Anfällen gehörigen Blutpräparate sind in Berlin nachuntersucht und der Befund Dr. Dempwolff's dahin bestätigt, dass im ersten Anfalle nur die ringförmigen, unpigmentirten Parasiten der Tropenmalaria, im zweiten Anfalle ausschliesslich die grossen, pigmentirten Tertianaparasiten gefunden wurden. (Figg. 10a u. 10b.)

Aus dem bisher Mitgetheilten geht hervor,

1. dass beim Schwarzwasserfieber die Malariaparasiten sehr häufig fehlen;
2. dass, wenn sie vorhanden sind, ihre Zahl in gar keinem Verhältniss zur Hämoglobinurie steht, wie es doch nach Analogie des Texasfiebers der Fall sein sollte;
3. dass es Malaria mit sehr zahlreichen Parasiten giebt, ohne dass Hämoglobinurie daraus entsteht;

4. dass bei genauerem Vergleich zwischen dem Anfall der Malaria und demjenigen des Schwarzwasserfiebers sich ganz wesentliche klinische Unterschiede ergeben;

5. dass das Schwarzwasserfieber sich mit zwei ganz verschiedenen Arten der Malaria, nämlich mit der gewöhnlichen Tertiana und mit dem Tropenfieber verbinden kann.

Durch diese Ergebnisse ist nach meinem Dafürhalten hinreichend bewiesen, dass das Schwarzwasserfieber keine Malaria ist, sondern eine Krankheit, welche selbstständig auftreten, aber aus irgend welchen Gründen mehr oder weniger häufig mit Malaria combinirt sein kann.

Es fragt sich nun weiter, was denn eigentlich das Wesen dieser Krankheit ist.

Für Denjenigen, welcher selbst eine Anzahl von Schwarzwasserfiebern gesehen und genau beobachtet hat, wird die Beantwortung dieser Frage nicht schwer sein. Er wird unter seinen Fällen ab und zu einem solchen begegnen, welchen er gar nicht anders deuten kann, als dass der Anfall von Schwarzwasserfieber durch Chinin veranlasst wurde. Unter den 12 Krankengeschichten, welche im Vorstehenden mitgetheilt sind, befindet sich nur eine (Nr. 2), in welcher über Chinin nichts erwähnt ist, aber nur deswegen, weil die Anamnese sich gar nicht auf diesen Punkt erstreckt hatte. In allen übrigen Fällen ging dem Ausbruch des Schwarzwasserfiebers um wenige Stunden die Anwendung von Chinin in einer Dosis von 0.5 bis 1.0^{grm} voraus. Kann man da noch von einem zufälligen Zusammentreffen sprechen? In den Fällen Nr. 9 und 12 folgte sogar wiederholt Schwarzwasserfieber auf die Anwendung von Chinin. Wie soll man das anders erklären, als dass das Schwarzwasserfieber durch das Chinin hervorgerufen wurde.

Es giebt sogar Fälle, in welchen sich ganz wie in einem Experimente durch Chinin das Schwarzwasserfieber nach Belieben künstlich hervorrufen lässt. Einen solchen Fall habe ich in Ostafrika beobachtet. Er möge hier folgen:

Nr. 13. Patient ist noch nicht länger als seit 8 Monaten in Ostafrika. Früher nie krank, bekam er schon wenige Monate nach seiner Ankunft Fieber, welches mit Unterbrechungen immer wiederkehrte. Vor einigen Wochen hatte er den ersten Anfall von Schwarzwasserfieber, und zwar war derselbe, wie der Kranke später angab, nach Chinin eingetreten. Patient gelangte erst nach Ablauf des eigentlichen Anfalls in's Lazareth. Er fieberte nur noch am 1. Tage und blieb dann etwa 1 Woche lang fieberfrei. In seinem Blute trotz wiederholter Untersuchungen keine Malariaparasiten. Am 9. Tage seines Lazarethaufenthaltes kam ein Recidiv. Nach Beendigung des ersten Anfalls wurden in der Intermission nunmehr grosse Ringe nach-

gewiesen. Im zweiten Anfall kleine Ringe und in der zweiten Intermission (XII. Tag) wiederum grosse ringförmige Parasiten. Die Fieberanfälle an und für sich waren also nicht im Stande, bei diesem für Schwarzwasserfieber

Fig. 11.

disponirten Kranken Hämoglobinurie auszulösen. Nun erhielt er aber an diesem Tage 1.0^{grm} Chinin und wenige Stunden darauf trat eine ziemlich starke Hämoglobinurie ein. Dieselbe ging bald vorüber, und damit waren auch die Parasiten aus dem Blute verschwunden. Am 2. Tage darauf wurde, um ein nochmaliges Recidiv der Malaria zu verhüten, wiederum 1.0^{grm} Chinin gegeben (XIV. Tag). Genau wie nach der ersten Chinindosis folgte auch diesmal wieder Hämoglobinurie, nur etwas weniger stark als das 1. Mal. Um nun aber auch jeden Zweifel an der ursächlichen Wirkung des Chinins auszuschliessen, wurde eine dritte Chinindosis gegeben, was unbedenklich geschehen konnte, da die beiden vorhergehenden Anfälle keinen bedrohlichen Charakter gehabt hatten. Diesmal wurde das Chinin absichtlich nicht am 2., sondern am 3. Tage nach dem letzten Anfall gegeben, um jedes Zusammentreffen mit einem etwa zweitägig wiederkehrenden Fieberanfall zu vermeiden (XVII. Tag). Der Effect war ganz derselbe, wie nach den beiden früheren Chinindosen. Wenige Stunden, nachdem der Kranke 1.0^{grm} Chinin genommen hatte, bekam er Schüttelfrost und Hämoglobinurie. Das Blut war seit dem ersten Anfalle vollkommen frei von Parasiten geblieben. Es konnte also nichts weiter als das Chinin auf den Kranken gewirkt haben. (Fig. 11.)

Ein ähnlicher, noch mehr eclatanter Fall kam während des letzten Sommers in Berlin zur Beobachtung. Die Mittheilungen über den Verlauf desselben im Krankenhaus und die Fiebercurve dazu verdanke ich Hrn. Prof. A. Fraenkel.

Nr. 14. Patient war 4 Jahre lang in Kamerun, litt dort häufig an Fieber und hatte 7 Mal Schwarzwasserfieber, stets im Anschluss an Chinin. Seit einem Jahre lebte er in Deutschland und besuchte zu seiner Erholung verschiedene Luftcurorte; die letzten 4 Monate hielt er sich in Berlin auf. Von Zeit zu Zeit zeigten sich leichte Fieberanfälle. Eines Tages wurde er durch einen Gewitterregen durchnässt und bekam darnach einen stärkeren Fieberanfall mit Schüttelfrost und einer Temperatursteigerung bis 40.6°. Er nahm zwei kleine Dosen Chinin (je 0.2^{grm}) und kam am nächsten Tage in das Institut für Infektionskrankheiten zur Untersuchung auf Malaria. Wiederholte Untersuchungen fielen indessen negativ aus, offenbar weil Chinin vorher genommen war. Einige Wochen später kam wieder ein Fieberanfall mit Frost, Hitze und Schweiss. Patient nahm, der ihm ertheilten Weisung zu Folge, kein Chinin und kam sofort wieder zur Untersuchung, welche diesmal ein positives Resultat lieferte. Es fanden sich in seinem Blute grosse pigmentirte Tertianparasiten. Uebereinstimmend damit trat am zweitfolgenden Tage wieder ein ebensolcher Fieberanfall auf und es wurden nochmals Tertianparasiten constatirt. Dem Patienten wurde mit Rücksicht auf seine Disposition zum Schwarzwasserfieber gerathen, kein Chinin, sondern Methylenblau zu nehmen. Er befolgte diesen Rath aber nur einige Tage und wandte sich dann an einen Arzt, welcher ihm Chinin verordnete. Kaum hatte Patient das Chinin genommen, als ein heftiger Anfall von Schwarzwasserfieber eintrat, welcher ihn in einen so bedenklichen Zustand versetzte, dass er in ein Krankenhaus gebracht werden musste. Der weitere Verlauf ergibt sich aus der Curve Nr. 12. Aus derselben ist zu ersehen, dass

Fig. 12.

der Kranke 3 Mal (am II., VI. und XIV. Tage) in grösseren Pausen verhältnissmässig kleine Dosen Chinin (4×0.1) erhielt und jedes Mal darauf mit einem Anfall von Hämoglobinurie mit Temperaturen bis 41° reagierte. Schliesslich gab man ihm am XXIV. Tage eine volle Dosis Chinin (1.0^{grm}). Es folgte ein sehr schwerer Anfall von Schwarzwasserfieber und eine Temperatursteigerung bis nahezu 42° . Selbstverständlich nahm man von jeder weiteren Chininbehandlung Abstand. Während seines Aufenthaltes im Krankenhause wurde der Kranke wiederholt untersucht, aber es wurden niemals Malariaparasiten in seinem Blute gefunden (Fig. 12).

Ich unterlasse es absichtlich, zu den beiden letzten Krankengeschichten einen Commentar zu geben. Dieselben sind auch ohne einen solchen so absolut beweisend, dass, wer sich durch solche Thatsachen nicht vom ursächlichen Zusammenhange zwischen Chinin und Schwarzwasserfieber überzeugen lässt, überhaupt nicht zu überzeugen ist.

Diejenigen Fälle von Schwarzwasserfieber, welche nach der Rückkehr aus den Tropen in der Heimath vorkommen, beanspruchen natürlich ein besonderes Interesse, weil der unmittelbare Einfluss des Tropenklimas ausgeschaltet ist. Nur aus diesem Grunde und weil sie ebenso wie der Fall Nr. 14 zeigen, dass die Chininwirkung auch nach längerem Aufenthalte im gemässigten Klima noch eintreten kann, will ich hier noch zwei weitere Krankengeschichten folgen lassen.

Nr. 15. Patient war bereits 5 Jahre in Ostafrika thätig gewesen, ohne jemals ein ausgesprochenes Fieber gehabt zu haben. Er schrieb dies dem ziemlich regelmässigen prophylaktischen Gebrauche von Chinin zu. Er nahm wöchentlich ungefähr 1.5^{grm} . Dann aber erkrankte er doch, und zwar ziemlich schwer an tropischer Malaria mit sehr zahlreichen, ringförmigen, unpigmentirten Parasiten. Er vertrug das in grossen Dosen (bis 4^{grm} im Laufe eines Tages) gegebene Chinin sehr gut, verlor sein Fieber und erholte sich auffallend schnell. Allem Anscheine nach litt er ein halbes Jahr darauf wieder an Fieber (keine Blutuntersuchungen). Auch dies wurde durch Chinin schnell beseitigt. Seitdem wurde wieder Chinin prophylaktisch genommen. Es folgte dann bald die Rückkehr nach Deutschland. Auf der Reise und die ersten beiden Monate in Deutschland fühlte sich Patient sehr wohl. Er nahm in Folge dessen das Chinin nur noch gelegentlich und in kleinen Dosen (0.5^{grm}), bemerkte aber, dass jedes Mal nach dem Chiningebrauche der Urin eine auffallend dunkle Farbe annahm. Trotzdem nahm er, als er sich eines Tages etwas unwohl fühlte, 1.0^{grm} Chinin. Das Mittel war am Abend genommen, Patient hatte darauf eine schlechte Nacht und fand am nächsten Morgen, dass sein Urin von schwarzoether Farbe war. Die Körpertemperatur war bis über 40.0° gestiegen. Der Anfall hielt mehrere Tage an. Wie gross der Blutverlust gewesen war, geht daraus hervor, dass 8 Tage nach dem Anfalle der Hämoglobingehalt des Blutes nur 42 Procent betrug. Malariaparasiten konnten in dieser Zeit im Blute nicht nachgewiesen werden. Aber schon 2 Wochen nach dem Schwarzwasserfieber stellte sich ein regelrechtes Malariarecidiv, und zwar der

tropischen Malaria, ein. An 5 auf einander folgenden Tagen liessen sich regelmässig die ringförmigen, unpigmentirten Parasiten nachweisen. Die weitere Behandlung bestand in einer Methylenblaucur, unter deren Einfluss die Parasiten allmählich verschwanden, kein weiteres Recidiv sich zeigte und vollständige Genesung eintrat.

Nr. 16. Seit 5 Jahren in Ostafrika. Vom 2. Jahre seines Aufenthaltes in den Tropen ab wiederholt an Fieber gelitten. Vor etwa einem halben Jahre zum ersten Male ein Anfall von Schwarzwasserfieber, nachdem kurz vorher 2.5 ^{grm} Chinin wegen Befürchtung eines bevorstehenden Fieberausbruches genommen waren. Vor 6 Wochen trat Patient die Rückreise nach Europa an. Auf der Fahrt durch das rothe Meer hatte er einen leichteren, in 3 Tagen vorübergehenden Anfall von Schwarzwasserfieber durchzumachen. Angeblich war diesmal kein Chinin vorher genommen. Patient musste gleich nach der Ankunft in Berlin in ein Lazareth gehen, weil sich wieder Malariaanfälle eingestellt hatten. In dieser Zeit wurde wiederholt sein Blut im Institute für Infectiouskrankheiten untersucht und regelmässig die charakteristischen ringförmigen Parasiten der Tropenmalaria gefunden. Mit Rücksicht auf das vorhergegangene Schwarzwasserfieber wurde Patient mit kleinen Dosen Chinin in vorsichtiger Weise behandelt. Das Fieber verschwand und Patient reiste nach München. Kaum angelangt, bekam er wieder einen Fieberanfall. Er nahm nun aus eigenem Antriebe 1.0 ^{grm} Chinin. 3 Stunden später begann ein sehr schwerer Anfall von Schwarzwasserfieber mit Entleerung von schwarzrothem Urin und schnell sich entwickelndem Icterus. Man brachte ihn in das Lazareth, wo er noch 0.5 ^{grm} Chinin erhielt. Unter fortwährendem Erbrechen, öfterem Entleeren von schwärzlichem Urin und zunehmender Schwäche trat am 2. Tage der Erkrankung Bewusstlosigkeit und bald darauf der Tod ein.

Den von mir mitgetheilten Thatsachen gegenüber kann nicht der geringste Zweifel mehr darüber vorhanden sein, dass ebenso wie in Sicilien und Griechenland auch in den Tropen das Schwarzwasserfieber durch Chinin hervorgerufen werden kann, und zwar, wie ich hier zum ersten Male nachgewiesen zu haben glaube, auch ganz unabhängig von Malaria. Das Schwarzwasserfieber ist somit keine Infectious-, sondern eine Intoxicationskrankheit, und diese Krankheit unterscheidet sich in ihrem eigentlichen Wesen, wenn sie in den Tropen vorkommt, in keiner Weise von der Hämoglobinurie des gemässigten Klimas. Zu den Eingangs aufgezählten Chemikalien, wie Anilin, Chrysarobin, Toluyldiamin u. s. w., tritt das Chinin als Ursache der Hämoglobinurie hinzu. Höchst wahrscheinlich sind auch noch andere Stoffe, welche in der Therapie heut zu Tage eine mehr oder weniger ausgedehnte Verwendung finden, unter Umständen ebenso gefährlich wie das Chinin.

In dieser Beziehung möchte ich auf eine Beobachtung von Krönig¹ hinweisen. Derselbe sah bei einem Menschen, welcher keine Spur von Malaria hatte, nach 1.0 ^{grm} Phenacetin intensive Hämoglobinurie, Erbrechen, Icterus mit tödtlichem Ausgange eintreten. In der Discussion über diesen Fall wurde von anderen Aerzten auf ähnliche Erfahrungen mit Natr. salicylic., Antipyrin und Phenocoll aufmerksam gemacht. Wenn aus den Tropen über Hämoglobinurie im Zusammenhange mit derartigen Mitteln noch nichts berichtet ist, so liegt dies einfach daran, dass noch Niemand darauf geachtet hat. Man wird in Zukunft, wenn man sich erst gewöhnt haben wird, das Schwarzwasserfieber als einen Intoxicationszustand aufzufassen, in dieser Richtung die ätiologischen Untersuchungen viel sorgfältiger als bisher anstellen müssen. Dabei ist aber noch weiter zu berücksichtigen, dass unzweifelhaft auch in den Tropen solche Fälle vorkommen werden, welche ebenso wie im gemässigten Klima durch starke Anstrengungen und plötzliche Abkühlungen entstehen können. Es scheint mir keineswegs ausgeschlossen, dass auch die Insolation dieselbe Wirkung haben kann. Ich habe zwar selbst nichts beobachtet, was diesen Verdacht rechtfertigen könnte, aber es sind mir in der Casuistik mehrfach Fälle begegnet, welche es sehr nahe legen, auch diesen Factor in Rechnung zu ziehen. Allen diesen Punkten wird in Zukunft viel mehr Beachtung geschenkt werden müssen als bisher, wo man sich einfach mit der Diagnose Malaria begnügte und gar nicht verpflichtet hielt, weitere ätiologische Nachforschungen anzustellen.

Auf jeden Fall spielt in den Tropen zur Zeit das Chinin als Gelegenheitsursache des Schwarzwasserfiebers die weit überwiegende Rolle. In Bezug auf die Häufigkeit der Chininvergiftung gehen die Angaben der Autoren ziemlich weit aus einander. Aber es scheint mir, als ob das Chinin um so häufiger als Ursache gefunden wurde, je mehr man seine Aufmerksamkeit darauf gerichtet hat.

F. Plehn² giebt an, dass von 43 von ihm in Kamerun beobachteten Fällen 24, d. i. 56 Procent, mit Sicherheit wenige Stunden nach Einführung von Chinin aufgetreten sind, und zwar meistens auf der Höhe der Chininwirkung.

A. Plehn,³ der Nachfolger von F. Plehn, hatte unter 58 Fällen

¹ Krönig, Phenacetin-Vergiftung mit tödtlichem Ausgang. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1895. Nr. 46.

² F. Plehn, *Die Kamerun-Küste*. Studien zur Klimatologie, Physiologie und Pathologie in den Tropen. Berlin 1898. S. 196.

³ A. Plehn, *Beiträge zur Kenntniss von Verlauf u. Behandlung der tropischen Malaria in Kamerun*. Berlin 1896.

von Schwarzwasserfieber 48, d. h. 87 Procent, bei welchen der Anfall direct durch Chinin ausgelöst wurde.

Doering¹ wurde nach A. Plehn Regierungsarzt in Kamerun. Er hatte 40 Fälle von Schwarzwasserfieber zu behandeln und fand, dass als die unmittelbar veranlassende Ursache zum Ausbruche der Krankheit fast stets das Chinin im Zusammentreffen mit Malariaparasiten nachzuweisen war. Bei einzelnen seiner Kranken rief das Chinin auch ohne das Vorhandensein von Malariaparasiten die Zerstörung der rothen Blutkörper hervor. Nur in einem Falle ging ein einfaches Malariafieber ohne sichtbaren Grund (ohne Chinin) spontan in ein Schwarzwasserfieber über. Bei Doering steigt somit das Verhältniss der auf Chinin folgenden Schwarzwasserfieber bereits auf 97 Procent.

Wenn ich von meinen 41 Fällen die von Doering mir zur Verfügung gestellten bei Seite lasse, dann bleiben noch 26 Fälle. Bei 23 folgte die Hämoglobinurie auf Chinin in so kurzer Zeit, und in mehreren Fällen wiederholt, dass der ursächliche Zusammenhang nicht bezweifelt werden konnte. In 3 Fällen — sie gehören zu den ersten von mir beobachteten — fehlen Angaben darüber, ob Chinin genommen war; aber es ist sehr wahrscheinlich, dass dies geschehen war, auf jeden Fall ist es nicht ausgeschlossen.

Ein besonderes Gewicht glaube ich in dieser Beziehung auf die von mir gesammelten 5 Fälle legen zu sollen, welche aus den Tropen stammen, aber in Deutschland beobachtet sind. Dieselben sind sämmtlich ganz unzweifelhaft durch Chinin ausgelöst.

Mit der Thatsache, dass das Schwarzwasserfieber eine Art von Chininvergiftung sein kann und in den allermeisten Fällen auch in Wirklichkeit ist, steht nun aber eine andere Thatsache in einem gewissen Widerspruche. Es ist dies die Beobachtung, dass in der Regel das Chinin, und wenn es auch in sehr grossen Dosen gegeben wird, keine Hämoglobinurie macht; noch mehr, man hat das Schwarzwasserfieber bisher fast immer mit Chinin behandelt; von einzelnen Aerzten ist das Chinin sogar in aussergewöhnlich grossen Dosen angewendet worden,² und doch ist ein grosser Theil der Kranken mit dem Leben davongekommen. Wenn das Chinin in diesem Falle ein Gift wäre, dann hätten doch die Kranken durch die wiederholten Giftdosen getödtet werden müssen. Ferner sieht man nicht selten, dass

¹ Doering, Ein Beitrag zur Kenntniss der Kamerun-Malaria. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.*

² Steudel, *Die perniciöse Malaria in Deutsch-Ostafrika.* Leipzig 1894.

Menschen das Chinin eine Zeit lang nicht vertragen und nach einem kürzeren oder längeren Zeitraume dasselbe wieder ohne Nachtheil nehmen können.

Es lässt sich indessen unschwer zeigen, dass diese Widersprüche nur scheinbare sind. Zunächst ist zu bedenken, dass auch in unserem Klima nicht jeder Mensch nach einem starken Marsche, nach einer Abkühlung, nachdem er Phenacetin oder andere Chemikalien genommen hat, eine Hämoglobinurie bekommt. Es gehört eben, wie auch bei so manchen anderen abnormen Arzneiwirkungen, eine besondere Disposition dazu, um auf einen derartigen Eingriff in so ungewöhnlicher Weise zu reagiren. Wir müssen dies deswegen annehmen, weil die Wirkung nicht zufällig und nur vereinzelt auftritt, sondern sich bei bestimmten Menschen jedes Mal einstellt, wenn sie dem Eingriffe ausgesetzt werden. In einzelnen Fällen scheint es sich sogar, wie italienische Aerzte gefunden haben, um eine erbliche Disposition zu handeln.

In den Tropen liegen die Verhältnisse allerdings insofern anders, als die Disposition nicht bereits vorhanden ist, sondern erst erworben wird. In der Regel vertragen Europäer, wenn sie sich in den Tropen aufhalten, Anfangs das Chinin ebenso gut, wie in der Heimath. Erst nach einer gewissen Zeit tritt die Gefahr ein, dass das Chinin eine Hämoglobinurie bewirken könnte. Es hat sich also unter dem Einflusse einer veränderten Lebensweise, eines von dem bisher gewöhnten, sehr verschiedenen Klimas und, was sehr wahrscheinlich ist, irgend welcher Krankheitsursachen eine Disposition für Hämoglobinurie herausgebildet. Dafür, dass dieselbe nicht plötzlich, sondern allmählich entsteht, sprechen gewisse Umstände. Es ist mir wiederholt von Kranken versichert, dass sie längere Zeit vor dem Auftreten des Schwarzwasserfiebers nach jeder Anwendung von Chinin eine auffallend dunkle Farbe des Urins und leichten Icterus bemerkten. Der Urin soll nicht den röthlichen Farbenton des Hämoglobins gehabt haben, sondern von rein brauner Farbe, bis zu derjenigen eines Kaffeeinfuses gewesen sein. In einem Falle habe ich selbst etwas Derartiges gesehen. Auch Doering hat solche Fälle beobachtet. Er fasst dieselben als einer Unterabtheilung des Schwarzwasserfiebers zugehörig auf und nimmt an, dass es dabei wohl zum Zerfallen der rothen Blutkörper komme, aber dass das Hämoglobin in Gallenfarbstoff umgesetzt wird und als solches im Urin erscheint. Er hat drei derartige Fälle nach Anwendung von Chinin entstehen sehen. Sämmtliche Symptome stimmten bis auf diesen einen Unterschied mit dem Schwarzwasserfieber überein und es trat sogar in zwei Fällen im Verlaufe der Krankheit statt des Gallenfarbstoffes Hämoglobin im Urin auf. Der unter Nr. 3 mitgetheilte Fall gehört ebenfalls hierher.

Diese Beobachtungen stehen vollständig im Einklange mit dem, was Ponfick¹ bei seinen Untersuchungen über Hämoglobinurie gefunden hat. Die eigentliche Hämoglobinurie tritt nämlich erst dann ein, wenn die Menge des freigewordenen Hämoglobins mehr als ein Sechzigstel der im Gesamtblute vorhandenen Menge beträgt. Ist die Zahl der zu Grunde gegangenen Blutkörper so gering, dass das freie Hämoglobin dieses Maass nicht übersteigt, dann reicht die Thätigkeit der Leber noch aus, um das Hämoglobin zu verarbeiten und in Gallenbestandtheile und namentlich in Gallenfarbstoff zu verwandeln, wodurch Hypercholie, Icterus und dunkle Färbung des Urins entsteht. Es ist also anzunehmen, dass in solchen Fällen, bei denen nach Chinin nur Icterus und gallenfarbstoffreicher Urin auftritt, nur wenig Hämoglobin frei wurde und die Leber noch im Stande war, dasselbe zu bewältigen.

Die eigenthümliche Beschaffenheit des Blutes, welche der erworbenen Disposition zum Schwarzwasserfieber entspricht, dürfen wir uns aber nicht so vorstellen, dass sämtliche rothe Blutkörper leicht zerstörbar geworden sind, wenn sie den mehrfach erwähnten Einflüssen (Chemikalien, Pflanzengifte, Kälte u. s. w.) ausgesetzt werden. Wenn dies der Fall wäre, müsste jeder Anfall von Hämoglobinurie, welcher durch eine ausreichende Menge des Giftes bewirkt wird, sämtliche rothe Blutkörper zerstören und tödtlich verlaufen. Dies ist aber nicht der Fall und es kann also nur ein Bruchtheil der rothen Blutkörper zum Zerfalle disponirt sein, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob dies die jüngsten Formen sind, welche die erforderliche Festigkeit noch nicht erlangt haben, oder die ältesten, welche dem unter natürlichen Verhältnissen erfolgenden Absterben schon nahegerückt sind.

Bei dieser Voraussetzung, welche nichts Gezwungenes hat, erklärt sich dann leicht, dass in dem einen Falle, wenn sich nämlich die Veränderung der Blutkörper nur erst auf eine verhältnissmässig geringe Zahl erstreckt, sich nur Icterus einstellt, während in einem anderen, wo viele rothe Blutkörper eine veränderte Beschaffenheit haben und in Folge dessen zerfallen, es zur Absonderung von Hämoglobin durch die Nieren kommt. Selbstverständlich wird auch die Dosis des Giftes in Betracht kommen. Ist dieselbe klein, dann zerfallen nur die am stärksten veränderten Blutkörper, ist sie gross, dann werden auch die weniger veränderten noch getroffen. Auf diese Weise werden auch diejenigen Fälle von Hämoglobinurie einer Erklärung zugänglich, in denen dasselbe Gift wiederholt auf das Blut einwirkt und nur das erste Mal eine starke Hämoglobinurie

¹ Virchow's *Archiv*. Bd. LXII. S. 273. — *Berliner klin. Wochenschrift*. 1883. Nr. 26. — Citirt nach Senator, *Die Erkrankungen der Nieren*. Wien 1895.

auslöst, während an den folgenden Tagen das Chinin gut vertragen wird. Hier sind offenbar alle disponirten Blutkörper schon durch die erste Dosis zerstört und die folgenden Giftdosen finden keine angreifbaren Blutkörper mehr vor. Erst wenn mehrere Tage nach dem Anfälle vorübergegangen sind, haben sich von Neuem disponirte Blutkörperchen eingefunden, durch deren Zerstörung wieder ein Anfall ausgelöst werden kann (Fall Nr. 13 und Nr. 14). Dabei darf ferner nicht unberücksichtigt bleiben, dass das Chinin, wenn es per os gegeben wird, bei Malaria-, ganz besonders aber bei Schwarzwasserfieber nicht immer in der vollen Dosis, welche gegeben ist, zur Wirkung gelangt. Mitunter wird das Mittel durch Erbrechen wieder herausbefördert und oft geht es, weil das Chinin bekanntlich in alkalischen Flüssigkeiten fast unlöslich ist, wegen der gestörten Function des Magens und der dadurch veranlassten alkalischen Beschaffenheit des Mageninhaltes unresorbirt durch den Verdauungstractus hindurch.

Auf welche Weise nun aber die geringe Widerstandsfähigkeit der rothen Blutkörper oder mit anderen Worten die Disposition zum Schwarzwasserfieber zu Stande kommt, das ist vorläufig noch ein vollkommenes Räthsel. Der Einfluss des Tropenklimas allein kann es nicht sein, denn sonst müsste das Schwarzwasserfieber über alle tropischen Malarialänder, wenigstens soweit daselbst Chinin gebraucht wird, und das geschieht doch wohl ausnahmslos und überall, verbreitet sein. Das ist aber nicht der Fall. In gewissen Gebieten zeigt es sich besonders häufig, so im tropischen Afrika, in Madagaskar, in den holländischen Colonieen, in Neu-Guinea, in Westindien. Dagegen fehlt es in anderen Ländern, z. B. in Vorderindien, wo nur ganz vereinzelte Fälle vorkommen sollen,¹ was aber nicht etwa einer Immunität der indischen Bevölkerung zugeschrieben werden kann, da unter meinen ostafrikanischen Fällen sich 5 Inder (Goanesen) befinden, welche etwa $\frac{3}{4}$ Jahr vorher von Bombay nach Daressalam gekommen waren.

Auch in subtropischen Ländern begegnet uns diese merkwürdige Vorliebe des Schwarzwasserfiebers für gewisse Gegenden und das völlige Verschontbleiben anderer. So wird die Krankheit sehr häufig in Griechenland,² ziemlich oft auch in Sicilien und Sardinien³ beobachtet. In den

¹ Powell (Haemoglobinuric fever in Assam. *The journal of tropical medicine*, Vol. I, Nr. 5) konnte indessen in neuester Zeit aus Assam über 11 Fälle von Schwarzwasserfieber berichten. Er lässt es dahin gestellt, ob jetzt eine Zunahme der Krankheit stattfindet oder ob dieselbe auch schon früher häufiger vorkam und nur nicht als solche diagnosticirt, sondern irriger Weise dem sogenannten biliösen remittirenden Fieber zugerechnet wurde.

² Laveran, *Traité de paludisme*, p. 195: Auf 307 Fälle von perniciosem Fieber kamen in Athen 156 Fälle von Hämoglobinurie, von denen 35 tödtlich verliefen.

³ Vincenzi, Sull' intossicazione da chinina nei malarici. *Archivio italiano di clinica medica*. 1897.

übrigen Mittelmeerländern dagegen ist sie ganz unbekannt oder kommt doch nur sporadisch vor.

Das Klima an und für sich bietet also keine genügenden Anhaltspunkte für das Zustandekommen der Disposition. Aber auch vorhergegangene Anfälle von Tropenfieber allein können die Disposition nicht schaffen; denn in vielen Gegenden, wo das Tropenfieber herrscht, fehlt das Schwarzwasserfieber, und wir haben ausserdem gesehen, dass es auch bei Menschen vorkommt, welche an der gewöhnlichen Tertiana leiden oder gelitten haben. Wenn es somit weder das Klima allein, noch eine der beiden bekannten Malariaarten allein sein können, welche die Disposition zum Schwarzwasserfieber erzeugen, dann werden wir schliesslich zu der Annahme gedrängt, dass der Combination dieser beiden Factoren, wenigstens in erster Linie, diese Wirkung zuzuschreiben ist. Ich beanspruche selbstverständlich für diese Annahme keinen höheren Werth, als den einer vorläufigen Hypothese, welche zu weiteren Untersuchungen anregen soll. Es ist aber von der grössten Wichtigkeit, dass die weitere Erforschung des Schwarzwasserfiebers gerade diese Verhältnisse klarstellt und eine Beantwortung der Fragen giebt, wie die Disposition zum Schwarzwasserfieber entsteht, wodurch sie wieder verschwindet, und ob die Beseitigung der Disposition nicht auf künstlichem Wege zu erlangen ist.

Zum Schlusse habe ich noch einige Bemerkungen in Bezug auf die Behandlung des Schwarzwasserfiebers zu machen.

Es ist durchaus nothwendig, dass in jedem Falle eine sorgfältige und wiederholte Untersuchung des Blutes auf Malariaparasiten gemacht wird. Werden keine Parasiten gefunden, dann liegt gar kein Grund vor, den Anfall anders als symptomatisch zu behandeln, also mit Mitteln, welche zur Beseitigung der Brechneigung dienen, und mit reichlicher Zufuhr von Flüssigkeit, um das freigewordene Hämoglobin zu verdünnen und dadurch der Bildung des gefährlichen Hämoglobinfarctes in den Nieren vorzubeugen.

Finden sich Malariaparasiten, dann kann man unbedenklich den eigentlichen Anfall vorüber gehen lassen und dann erst zur Bekämpfung der Malaria und der Verhütung des bestimmt zu erwartenden Recidives schreiten. Will man hierzu durchaus Chinin gebrauchen, dann darf es nur mit der grössten Vorsicht und in so kleinen Dosen geschehen, dass es nicht wieder zur Hämoglobinurie kommt. Zweckmässiger ist es, in solchen Fällen Methylenblau medicinale (täglich 1·0^{grm}) anzuwenden, welches sich mir in mehreren Fällen, bei denen wegen Schwarzwasserfieber Chinin nicht gegeben werden konnte, sehr gut bewährt hat.¹

¹ Stabsarzt Dr. Ollwig wird in dieser Zeitschrift über die Verwendung von Methylenblau gegen Malaria und speciell bei Schwarzwasserfieberdisposition berichten.

Ganz dasselbe gilt auch für alle diejenigen Fälle, welche nur an Malaria leiden, aber, wie aus früheren Anfällen zu schliessen ist, zum Schwarzwasserfieber disponirt sind. Auch hier darf das Chinin nur in vorsichtiger Weise, gewissermassen tastend, versucht werden, stets unter genauer Beobachtung des Urins. Sobald derselbe eine braune oder gar blutige Farbe annimmt, darf nicht weiter gestiegen werden. Kommt man auf diese Weise mit dem Chinin nicht zum Ziel, dann wendet man sich zum Methylenblau, wenn man es nicht vorzieht, dasselbe in solchen Fällen von vornherein zu geben.

Nach dem Abschlusse der vorstehenden Arbeit traf es sich zufällig, dass in der Krankenabtheilung des Institutes für Infectiouskrankheiten in Berlin ein Fall von Schwarzwasserfieber zur Beobachtung kam. Derselbe ist während seines ganzen Verlaufes genau untersucht, er bietet in jeder Beziehung ein so grosses Interesse und ist so lehrreich, dass ich die Beschreibung desselben hier noch anschliessen will.

Nr. 17. Patient kam vor $\frac{5}{4}$ Jahren nach Kamerun. Nach 4 monatlichem Aufenthalte daselbst stellte sich Malaria ein und hat ihn bis jetzt niemals vollständig verlassen, da immer ein Recidiv auf das andere folgte. Die Fieberanfälle begannen ohne eigentlichen Frostanfall und dauerten über den nächsten Tag. Es handelte sich also höchst wahrscheinlich um Tropenfieber. Da das Fieber alle 2 bis 3 Wochen recidivirte, so hatte er oft Chinin zu nehmen; er vertrug es Anfangs gut. Nachdem er 11 Monate zum Theil in Kamerun, zum Theil auf Expeditionen im Innern zugebracht hatte, erlitt er im Innern den ersten Anfall von Schwarzwasserfieber. Er hatte Morgens um 6 Uhr 1.0^{gramm} Chinin genommen und 2 $\frac{1}{2}$ Stunden später begann der Anfall mit Schüttelfrost, hohem Fieber und blutigem Urin. 14 Tage später trat wieder Fieber ein. Patient nahm kein Chinin und blieb auch zunächst vom Schwarzwasserfieber verschont. Nach diesem Fieber war er aber so schwach, dass er nach der Küste geschafft werden musste. Die Reise dahin dauerte 15 Tage. Obwohl Patient fortwährend schwer am Fieber litt, so wagte er doch wegen des Schwarzwasserfiebers nicht Chinin zu nehmen. Erst am 10. Tage der Reise entschloss er sich dazu, nahm aber nur 0.5^{gramm}. 2 Stunden darauf brach der zweite Anfall von Schwarzwasserfieber aus. Diesmal blieb die Malaria etwa 4 Wochen aus. Dann trat Patient die Heimreise an. 3 Tage nach der Abfahrt stellte sich wieder Fieber ein, welches nicht weichen wollte. Daher versuchte Patient nochmals eine noch kleinere Dosis (0.25^{gramm}) Chinin und bekam wenige Stunden später den dritten Anfall von Schwarzwasserfieber. In Deutschland kehrte das Fieber von Zeit zu Zeit wieder. Patient nahm aber kein Chinin mehr. In der letzten Zeit litt er viel an Kopfschmerzen und Schmerzen in der Lebergegend ohne eigentliche Fieberanfälle. Vor einigen Tagen wurde er in das Institut für Infectiouskrankheiten geschickt, um auf Malaria untersucht zu werden.

Patient ist etwas abgemagert, blass, Milz vergrössert (nähert sich der Mittellinie bis auf 3 Finger Breite). Leber ragt in der Mamillarl Linie 5 cm über den Rippenbogen hinaus und reicht in der Mittellinie bis zur Mitte zwischen Schwertfortsatz und Nabel, ist überall druckempfindlich. Urin klar, hellgelb, frei von Zucker und Eiweiss. Hämoglobingehalt 70 Procent, Temperatur 36.6°. Im Blute vereinzelte grosse und mittelgrosse ringförmige, unpigmentirte Parasiten des Tropenfiebers.

Wegen des Befundes von Malariaparasiten wurde er in die Krankenabtheilung aufgenommen, und es sollte versucht werden, die Behandlung mit sehr kleinen Dosen Chinin zu beginnen und dann allmählich zu steigen.

Am nächsten Morgen (vergl. Curve Nr. 13 I) hielt sich die Temperatur unter 37°. Im Blute wenige grosse, daneben auch einzelne kleine ring-

Fig. 13.

förmige Parasiten und ein Halbmond. Um 11 Uhr erhielt Patient die sehr geringe Dosis von 0.1 grm Chinin. sulfur. innerlich. 2 Uhr 45 Min. wurde er von einem heftigen Schüttelfrost ergriffen; der Kopfschmerz und die Schmerzen in der Lebergegend nahmen zu, die Temperatur stieg plötzlich bis 39.2°. Der alsdann gelassene Urin hatte eine blutrothe Farbe, war aber frei von rothen Blutkörpern. Es wurde Wildunger Wasser in reichlicher Menge gegeben. Einige Stunden nach Beginn des Anfalles zeigte das Hämoglobinometer 60 Proc. Im Blute waren die Malariaparasiten in der selben Anzahl zu finden, wie vor dem Anfall.

Bereits am 2. Krankheitstage wurde Pat. fieberfrei. Auch der Urin wurde frei von Hämoglobin, er enthielt aber noch Eiweiss. Im Ganzen waren 1900 ccm blutiger Urin entleert. Die Milzvergrösserung hatte gegen früher noch zugenommen (sie reichte 2 Finger breit über die Mittellinie hinaus). Leber- und Milzgegend noch druckempfindlich. Die Vormittags und Mittags vorgenommene Blutuntersuchung zeigte die Zahl der Malariaparasiten gegen früher unverändert.

Einen weiteren Versuch mit Chinin bei dem so ausserordentlich empfindlichen Patienten zu machen, schien nicht rathsam und es wurde deswegen die Behandlung mit Methylenblau begonnen (Fig. 13).

Dieser Fall, bei welchem die Disposition zum Schwarzwasserfieber in den Tropen erworben war, der Anfall selbst aber nach mehrmonatlichem Aufenthalte in Deutschland unmittelbar nach Anwendung einer sehr kleinen Chinindosis zum Ausbruche kam, schliesst sich an die Fälle Nr. 14, 15 und 16 an, und ist ebenso wie diese in gar keiner anderen Weise zu erklären, als dass es sich dabei um eine Chininvergiftung gehandelt hat.

Der Kranke selbst war davon so überzeugt, dass er erklärte, er habe gar keinen anderen Ausgang von dem Chininversuch erwartet. Besonders interessant ist die allmähliche Zunahme der Disposition. Die verschiedenen Anfälle waren anscheinend von ziemlich gleicher Stärke; Anfangs war 1.0^{grm} Chinin erforderlich gewesen, um einen Anfall auszulösen, dann genügte schon 0.5, beim dritten Anfall 0.25 und beim vierten sogar 0.1^{grm}. Der Kranke war schliesslich so empfindlich geworden, dass, wenn er statt 0.1^{grm} die gewöhnliche Dosis von 1.0^{grm} erhalten hätte, ihn, wie ich nicht zweifle, dasselbe Schicksal getroffen hätte, wie es bei dem Kranken Nr. 16 der Fall war, welcher sich durch die Anwendung von 1.0^{grm} Chinin einen tödtlichen Anfall von Schwarzwasserfieber zuzog.