[Aus dem Institut für Infectiouskrankheiten zu Berlin.]

Ein Beitrag zur Behandlung der Malaria mit Methylenblau.

Von

Stabsarzt a. D. Ollwig.

Nachdem P. Guttman und P. Ehrlich¹ in je einem Falle von Malaria tertiana und tertiana duplex das Methylenblau mit gutem Erfolge, da nach 1- bzw. 2tägiger Anwendung von 0.5^{grm} Methylenblau Heilung eintrat, angewendet hatten, haben mehrere Autoren die Versuche mit dem Mittel wiederholt und dasselbe in seiner Einwirkung auf den Fieberverlauf und die Malariaparasiten geprüft und studirt. Zu endgültigen übereinstimmenden Ergebnissen haben diese Untersuchungen bis jetzt nicht geführt und sind die Ansichten der einzelnen Autoren über den Werth desselben recht getheilt.

Grawitz² will bei einem Kranken mit „chronischer, irregulärer, in Ostafrika acquirirter Malaria mit Halbmondformen“, den er nach Vorschrift von Guttman und Ehrlich mit 0.5^{grm} Methylenblau pro die behandelte, keinen Erfolg gesehen haben. Diesem ungünstigen Urtheile schliesst sich Ziemann³ an.

Nach seinen Erfahrungen soll Methylenblau *medicin. pur.*, welches er in 3 Fällen von Malaria tertiana, 3 von M. quartana und 3 von Estivo-Autumnalfieber in Einzeldosen von 0.1 bis 0.3^{grm} und Tagesdosen von 0.9 bis 2.0^{grm} verabreichte, keine Einwirkung auf die Parasiten und

¹ *Berliner klin. Wochenschrift.* 1891. Nr. 39.

² *Ebenda.* 1892. Nr. 2. S. 138.

³ *Ueber Malaria und andere Blutparasiten.*

damit auf den Gang der Infection besitzen. Jedoch liess er im Gegensatz zu fast allen anderen Autoren, welche eine über Wochen sich erstreckende Methylenblaubehandlung zur Anwendung brachten, das Mittel nur 3 Tage lang verabreichen, ein Umstand, dem möglicher Weise der völlige Misserfolg zuzuschreiben ist. Wenn F. Plehn,¹ der in mehreren Fällen von Schwarzwasserfieber Methylenblau zur Anwendung brachte — Dosirung giebt er nicht an —, ohne irgend welche therapeutischen Erfolge erzielt zu haben, schliesslich noch als Grund gegen das Verabreichen des Mittels seine intensive Färbekraft anführt, welche er bei den fortwährenden Brechanfällen der Schwarzwasserfieberkranken zum mindesten als eine recht unangenehme Zugabe bezeichnet, ist doch immerhin der Zweifel gestattet, ob dasselbe in genügend wirksamer Menge resorbiert worden ist, zumal bei dem dunklen Urin derartiger Kranker eine intensive Blaufärbung desselben, das einzige Kriterium für die Resorption des Farbstoffes, sich schwer constatiren lässt.

Voll und ganz bestätigen Dr. Stan. Parenski und Dr. Stephan Blatteis² die guten Erfolge Guttman's und Ehrlich's. Gestützt auf 35 Fälle von Malaria, in denen sie chlorzink- und arsenfreies Methylenblau von Merck subcutan in Dosen von Anfangs 0.02, später 0.1 grm pro die und innerlich in Dosen von 0.4 bis 0.5 grm 2 bis 3 Mal täglich anwandten, erklären beide Autoren das Methylenblau dem Chinin als Antimalaricum für völlig ebenbürtig. Bei subcutaner Anwendung sollen die Fieberanfälle nach 3 bis 5 Einspritzungen, bei innerer Anwendung nach 3 bis 6 Dosen coupirt worden sein, dagegen sollen die Plasmodien langsamer aus dem Blute geschwunden sein.

Mit demselben Methylenblaupräparat hat nach seiner Ansicht Dr. Werner Roettger³ eine unzweifelhafte Einwirkung auf den Fieberverlauf von 7 Malariakranken, denen er es in Kapseln zu 0.1 grm 6 bis 8 Mal am Tage verabreichte, beobachtet. „Die Dauer der Methylenblaudarreichung erstreckte sich über 8 Tage als Minimum bis auf 33 Tage als Maximum.“ Massgebend für das Aussetzen des Mittels war bei ihm das Verschwinden der Plasmodien aus dem Blute und das Zurückgehen der Milzschwellung.

In 2 Fällen von Malaria will Dr. Siegfried Neumann⁴ innerhalb 8 bis 9 Tagen vollen Erfolg mit Methylenblau in der Dosirung von 3 bis 5 Mal täglich 0.1 grm erzielt haben, während in einem 3. Falle noch zwei grössere Chinindosen verabreicht werden mussten.

¹ Ueber das Schwarzwasserfieber an der afrikanischen Westküste. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1895. Nr. 25, 26 u. 27.

² *Therapeutische Monatshefte*. Januar 1893.

³ Ein Beitrag zur Behandlung der Malaria mit Methylenblau. *Inaug.-Dissert.*

⁴ *Therapeutische Monatshefte*. 1893. S. 190.

Dagegen sollen in 4 von 5 Fällen von typischer Malaria, welche von Prof. Ketli¹ behandelt wurden, schon nach 1- bis 2maligem Verabreichen des Mittels die Anfälle unterdrückt worden sein, aber trotz Weiterverabreichung in wenigen Tagen Recidive aufgetreten sein, welche mit Chinin zur Heilung gebracht wurden. Im 5. Falle soll auch keine Einwirkung auf den Fieberverlauf festgestellt sein. Er hält den therapeutischen Werth des Methylenblau für weit hinter den des Chinins zurückstehend.

Die stattliche Zahl von 275 klinischen Beobachtungen über das Methylenblau veranlassten Cardamitis² zu dem Urtheile, dasselbe als das wirksamste und das Chinin, was seinen therapeutischen Werth anbelangt, weit überragende Mittel gegen Malaria zu preisen. Was die Anwendung des Mittels anbelangt, so machte er Unterschiede zwischen *M. quotidiana acuta et chronica* einerseits und *Tertiana* und *Quartana* andererseits, und zwar derart, dass er bei der ersten Gruppe denjenigen Kranken, die nach 5 Tagen fieberfrei waren, 22 Tage lang, und den Kranken, welche innerhalb 5 bis 7 Tagen vom Fieber befreit waren, 48 Tage lang, und den Patienten der zweiten Gruppe 60 Tage lang mit bestimmten Unterbrechungen Arznei gab. Als Tagesdosis wurde Männern 10 bis 12 Gran, jugendlichen Personen 8 Gran, Kindern 6 Gran und Säuglingen 1 bis 2 Gran verabreicht. Bei dieser Art der Behandlung will er von 100 Fällen 93 Mal unbestreitbare Erfolge gehabt und die Malaria ohne Recidiv radical geheilt haben.

In 41 Fällen von *Quotidiana* will Dr. Fr. Mays³ in Chibrik (Egypten) mit gutem Erfolge chlorzinkfreies Methylenblau Merck in Dosen von 0.1 grm 3 bis 5 Mal täglich in Anwendung gebracht haben; der Erfolg soll um so mehr in die Augen springend gewesen sein, als es sich um Fälle handelte, bei denen Chinin nach langem Gebrauche sich als vollständig wirkungslos erwiesen hatte. Gar keinen Erfolg will er im Gegensatz zu Rosin bei 7 Fällen von *Tertiana* gesehen haben. Ob und in welcher Zeit sich Recidive einstellten, ist aus der Arbeit nicht ersichtlich.

W. A. Beck⁴ behandelte 9 Fälle von *Febris remittens*, 4 von *F. intermittens*, 3 von *Quotidiana*, 2 von *Cachexia paludosa*, und 5 Fälle, in denen die Art der Malaria nicht angegeben ist, theils mit Methylenblau, theils mit Methylenblau und Chinin. In Behandlung kamen fast nur solche Kranke, die vorher schon kürzere oder längere Zeit mit oft hohen Chinin-

¹ *Therapeutische Monatshefte*. 1893. S. 510.

² *Deutsche med. Wochenschrift*. Therapeutische Beilage Nr. 2. 3. Febr. 1898.

³ Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Methylenblaus. *Münchener med. Wochenschrift*. 1898. Nr. 24.

⁴ Methylenblau en Chinine by Malaria. *Geneskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie*. Deel XXXVII. Aflevering 5 und 6.

dosen ohne Erfolg behandelt waren. Nach seiner Beobachtung kürzte das Methylenblau, besonders in Verbindung mit Chinin, die Dauer der Malaria, aber nicht der einzelnen Anfälle ab. Als besonders rühmwerth hebt er hervor, dass Störungen von Seiten des Digestionsapparates, die bei hohen Chinindosen sehr häufig beobachtet wurden, niemals auftraten. Recidive sollen leicht besser als durch Chinin beeinflusst sein.

Die Arbeiten von Mya, der keine günstige Meinung von der Wirksamkeit des Methylenblau hatte, sowie von Trintignau, Boinet und Valvassori, welche demselben einen thatsächlichen Einfluss auf die Malariaparasiten zuschrieben, stehen mir nicht zur Verfügung, ich kann daher dieselben hier nicht heranziehen.

Man sieht aus der angeführten Litteratur, wie verschieden und einander widersprechend die einzelnen Autoren das Methylenblau, sowohl was seine Wirksamkeit auf die Parasiten und den Fieberverlauf, als auch die Verhütung von Recidiven anbelangt, beurtheilen. Während die einen dasselbe als Antimalaricum äusserst günstig beurtheilen und es in seiner Wirksamkeit sogar über das Chinin stellen, andere demselben als gleichwerthig erachten, sprechen einige Autoren dem Mittel jeden therapeutischen Werth ab.

Bei diesem Widerspruche der Meinungen einerseits und der wichtigen Rolle, welche die Therapie der Malaria bei der grossen Verbreitung dieser Krankheit über die Erdoberfläche spielt, andererseits, ist es von hohem Interesse und praktischer Wichtigkeit, weitere Beiträge zur Lösung der Frage zu sammeln, ob und in welchem Maasse das Methylenblau geeignet ist, als Antimalaricum besonders in den Fällen, wo eine Disposition zum Schwarzwasserfieber besteht, in Anwendung gebracht zu werden.

Es hat daher Hr. Geheimrath Prof. Dr. Koch die Güte gehabt, mich mit der Veröffentlichung des im Institute für Infectionskrankheiten befindlichen Materiales über Behandlung von Malaria mit Methylenblau zu beauftragen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle ergebenen Dank ausspreche.

Von den hier in Berlin zur Beobachtung gekommenen 8 Fällen handelte es sich 3 Mal um *M. tertiana*, 2 Mal um *M. tertiana duplex* und 3 Mal um *M. tropica*. Dazu kommen noch je 1 Fall von *M. quartana* und *M. estivo-autumnalis*, welche Geheimrath Koch während seines Aufenthaltes in Rom mit Methylenblau behandelte.

Bei allen Kranken wurden, wie auch auf den Curven ersichtlich, sorgfältige, öfter mehrmals am Tage vorgenommene Blutuntersuchungen in der Weise gemacht, dass das dünn auf ein Deckgläschen verstrichene Blut getrocknet, etwa 20 Minuten lang in Alkohol gehärtet und schliesslich mit Löffler'scher Methylenblaulösung, Borax-Methylenblaulösung nach Manson (Borax 5·0, Methylenblau 2·0, Aqu. 100·0) und mit der

Romanowsky-Methode gefärbt wurde. Aus dem Parasitenbefunde wurde jedes Mal die Diagnose gestellt.

Die Zeichen für die Parasiten auf den Curven sind die von Rob. Koch eingeführten. Sie bedeuten:

- kleiner ringförmiger Parasit.
- mittelgrosser ringförmiger Parasit.
- grosser ringförmiger Parasit.
- mittelgrosser Tertianparasit und Quartanparasit.
- erwachsener Tertianparasit und Quartanparasit.
- ⋈ Sporulationsform.
- Halbmond.

Die von den Parasiten nach unten geführten senkrechten Linien zeigen die Zeiten der Blutentnahme an.

Fall 1. Kam im Juni 1896 nach Deutsch-Südwestafrika. Dasselbst im März 1897 erster Fieberanfall, der nur 2 Stunden gedauert haben soll. Nächstes Fieber 4 bis 6 Wochen später, von da an alle 2 bis 3 Wochen. Im December 1897 ging er mit Dampfer nach Kapstadt. Dasselbst ebenfalls alle 14 Tage Fieber, ebenso auf der Fahrt nach Europa und in Europa.

Mehrere im Juni 1898 vorgenommene Blutuntersuchungen ergaben einen negativen Parasitenbefund.

Am 22. VII. 1898 plötzlich starker Frost. $\frac{3}{4}$ Stunden später Hitzegefühl. Bald darauf starkes Schluchzen, Herzklopfen, Angstgefühl, Bewusstlosigkeit. $\frac{1}{2}$ Stunde später Schweissausbruch.

23. VII. Starke Appetitlosigkeit und Schwächegefühl. Schweiss. Im Blute einzelne mittelgrosse und erwachsene Tertianparasiten.

Diagnose: *M. tertiana*.

24., 25. und 26. VII. Im Blute wenige erwachsene Tertianparasiten. Ordination: 5 Mal 0.1 grm Methylenblau-Merck.

Vom 27. VII. an negativer Parasitenbefund.

Methylenblaucur wurde in der Weise fortgesetzt, dass er in 2 Monaten abwechselnd 5 Tage lang je 5 Mal 0.1 grm nahm und dann 3 bis 5 Tage aussetzte. Anfangs starke dysurische Beschwerden, wogegen er reichlich

Fig. 1.

Muscatnuss nahm. Am Ende der 2. Woche keine Beschwerden mehr, auch ohne Muscatnuss.

Bis 8. II. 1899 kein Recidiv.

Fall 2. War mehrere Jahre in Deutsch-Ostafrika thätig. Dasselbst wenig Fieber. Während seines Aufenthaltes in Deutschland nahm er am 16. VII. 1898, weil er glaubte, Fieber zu bekommen, 1.0 grm Chinin, einige Stunden darauf Schüttelfrost, Erbrechen und Hämoglobinurie. Im Blute wurden damals keine Parasiten gefunden. Der Hämoglobingehalt sank bis auf 42 Procent.

Am 31. VII. war der Hämoglobingehalt bis auf 66 Procent wieder gestiegen. Am Nachmittage desselben Tages bekam er plötzlich Unwohlsein,

Fig. 2.

Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber. Abends im Blute kleine ringförmige Parasiten.

Diagnose: *M. tropica*.

1. VIII. 7 Uhr 50 Min. mittelgrosse Ringe, mässig reichlich. Hämoglobingehalt 50 Procent.

2. VIII. 10 Uhr mässig viele grosse Ringe. Erhält 10 Mal täglich 0.1 grm Methylenblau-Merck. Morgens Blutbefund negativ. Abends vereinzelt grosse und kleine Ringe.

3. VIII. 12 Uhr einzelne mittelgrosse Ringe. 10 Mal 0.1 grm Methylenblau.

4. VIII. Morgens Blutbefund negativ. Abends sehr wenige grosse Ringe. Hämoglobingehalt 63 Procent. 10 Mal 0.1 grm Methylenblau.

Von da an Blutbefund negativ.

Nach dem Verbrache von 14.0 grm Methylenblau wurde 8 Tage ausgesetzt, dann wieder 14 Tage lang je 1.0 grm genommen, darauf 10 Tage pausirt, von da an 10 Tage lang täglich 1.0 grm und schliesslich nach

8 tägiger Pause nochmals 8 Tage lang täglich 1.0^{grm} Methylenblau eingenommen.

8. VIII. Hämoglobingehalt 72 Procent.

15. X. „ 75 bis 80 „

3. XI. „ 85 „

18. III. 1899 „ 95 „

Bis zum 20. III. 1899 kein Recidiv.

Fall 3. (Keine Curve.) War einige Jahre in Deutsch-Ostafrika. Dasselbst kurz vor seiner Abreise nach Deutschland Schwarzwasserfieber. Am 24. und 26. VI. 1898 Frost und Hitze wie bei Malaria, die Patient früher gehabt hat. Am 27. VI. stellte er sich im Institute vor.

Blutuntersuchung: Grosse pigmentirte und ringförmige Tertianparasiten. Diagnose: M. tertiana.

Es wird Methylenblaucur eingeleitet. Patient erhält 5 Tage lang 5 Mal täglich 0.1^{grm} Methylenblau (Merck); darauf wird 5 Tage pausirt. In dieser Weise wird er 2 Monate behandelt. Recidiv ist nicht wieder eingetreten. Patient ist völlig gesund. Ende September 1898 nach Ostafrika zurückgekehrt.

Fall 4. War etwa 2 Jahre in Transvaal. Bald nach seiner Ankunft daselbst erkrankte er an Fieber. Dasselbe wiederholte sich sehr häufig, so

Fig. 3.

dass er nach Deutschland zurückkehren musste. Er will ohne Erfolg mit grossen Chinindosen, bis zu 3.0^{grm} pro Tag, behandelt worden sein. In

der letzten Zeit beobachtete er, dass sein Urin bereits nach 0.5^{grm} Chinin, welche Dosis er jetzt nahm, eine dunkle, in's Röthliche schimmernde Farbe annahm.

13. IX. Patient kommt mit 38.6° Temperatur zur Untersuchung.

Im Blute: Einzelne Tertiansporulationsformen, grosse Ringe, mittelgrosse und ausgewachsene Tertianparasiten, 1 Halbmond.

Diagnose: *M. tertiana duplex* und *M. tropica*.

Ordination: 3 Mal 0.1^{grm} Methylenblau (Merck).

14. IX. Blutbefund: Wenige grosse Ringe, wenige halb erwachsene Tertianparasiten und vereinzelt erwachsene.

Gegen Abend unter Schüttelfrost Fieberanfall.

Ordination: 5 Mal 0.1^{grm} Methylenblau.

15. IX. Blutbefund: Mässig viele halb erwachsene Tertianparasiten, wenige grosse Ringe und erwachsene Tertianparasiten.

Ordination: Täglich 10 Mal 0.1^{grm} Methylenblau.

16. IX. Blutbefund: Wenige grosse Ringe und ganz erwachsene Tertianparasiten.

17. IX. Blutbefund: Wenige halb und ganz erwachsene Tertianparasiten.

18. und 19. IX. Noch wenige erwachsene Tertianparasiten.

20. IX. Blutbefund negativ.

Patient hat sich sehr erholt, Kräftezustand hat sich gebessert. Entlassen mit der Anweisung, abwechselnd 5 Tage lang je 1.0^{grm} Methylenblau zu nehmen und 5 Tage auszusetzen. Trotzdem stellten sich in den Pausen bald Recidive ein, die jedes Mal mit Methylenblau unterdrückt wurden, bis nach 3 Monaten das Mittel völlig versagte, so dass zum Chinin gegriffen werden musste, welches auch gut vertragen wurde.

Blutuntersuchungen konnten in den Recidiven nicht gemacht werden, da Patient abwesend war und Präparate nicht eingeschickt wurden.

Fall 5. War 2 $\frac{1}{2}$ Jahre in Deutsch-Ostafrika. In den letzten beiden Jahren seines Aufenthaltes dort kein Fieber. Auf der Rückreise nach Deutschland auf dem Dampfer, nachdem mehrere Tage seit der Abfahrt aus Dar es Salaam verfloßen waren, Fieber. Zwei Anfälle in zwei auf einander folgenden Tagen. Blutuntersuchung nicht möglich. Behandlung mit Chinin. Um Recidiv zu verhüten, 5 Wochen lang jeden 5. Tag 1.0^{grm} Chinin. Trotzdem bald nach Aussetzen desselben Fieberanfall.

Diagnose nach dem Blutbefunde: *M. tertiana*.

Behandlung mit Chinin. Nach dem Verschwinden der Parasiten und dem Abfalle der Temperatur etwa 2 Monate lang jeden 5. Tag 1.0^{grm} Chinin, um ein Recidiv zu verhüten.

8 Tage nach dem Aussetzen des Chinins, am 2. VIII. 1898, Schmerzen in den Gliedern und Abgeschlagenheit. Sofortige Untersuchung des Blutes ergiebt sehr wenige grosse Ringe.

Diagnose: *M. tertiana* (Recidiv).

3. VIII. Wohlbefinden. Blutbefund: Einzelne mittelgrosse und erwachsene Tertianparasiten.

Ordination: 10 Mal 0.1^{grm} Methylenblau (Merck).

4. VIII. Parasitenbefund (s. Curve).

Um 12 Uhr Mittags Frösteln, Unbehagen, dumpfer Schmerz im Kreuze und den Extremitäten, bald darauf Schüttelfrost, später Hitze und Schweiss

Ordination: 6 Mal 0.1 grm Methylenblau.

5. VIII. Wohlbefinden.

Ordination: 6 Mal 0.1 grm Methylenblau.

6. VIII. Mässige Schmerzen in den Gliedern.

Ordination: 10 Mal 0.1 grm Methylenblau.

Methylenblau noch mehrere Tage fortgesetzt, bis im Ganzen 10.0 grm verbraucht sind.

Am 30. VIII. und 1. IX. je ein Fieberanfall. Blutuntersuchung nicht möglich. Wird mit Chinin behandelt, da am Orte seines damaligen Aufenthaltes kein Methylenblau zu beschaffen war. Nach Genesung 14 Tage lang jeden 4. Tag 1.0 grm Chinin, dann 6 Wochen lang dieselbe Dosis jeden 5. Tag. Trotzdem 10 Tage nach Aussetzen des Chinins am 9. XI. Recidiv.

9. XI. Unbehagen, dumpfe Schmerzen in den Extremitäten. Blutuntersuchung ergibt ein negatives Resultat.

Fall V.

Fig. 4.

10. XI. Blutbefund: Wenige mittelgrosse Tertianparasiten. Hämoglobingehalt 92 Procent.

Diagnose: *M. tertiana* (Recidiv).

Ordination: 5 Mal täglich 0.2 grm Neu-Methylenblau.

11. XI. 10 Uhr Frösteln. Blutbefund negativ.

12. XI. Wohlbefinden. Blutbefund: Mässig viele mittelgrosse Tertianparasiten.

13. XI. Unter Frost und Erbrechen Temperatursteigerung. Blutbefund: Wenige grosse Ringe, ziemlich viele erwachsene Tertianparasiten. 2 Dosen à 0.2 grm Methylenblau erbrochen.

14. XI. Hämoglobingehalt 83 Procent.

Starker Darmkatarrh. 2 Dosen Methylenblau erbrochen.

Blutbefund: Ziemlich viele, halb erwachsene Tertianparasiten, wenige erwachsene.

15. XI. Sehr heftiger Durchfall. Stuhlgang blau verfärbt. Urin hat trotz Methylenblau eine hellere Farbe angenommen.

Blutbefund: Tertian-Sporulationsformen, grosse Ringe, halb und ganz erwachsene Tertianparasiten.

Diagnose: *M. tertiana duplex*.

2 Dosen Methylenblau erbrochen.

16. XI. Urin wieder dunkelblau gefärbt. Darmkatarrh, der nach Opiumtinctur etwas zurückgegangen war, wieder stärker.

Stuhl blau gefärbt. Methylenblau erbrochen.

Blutbefund: Einzelne Sporulationsformen, ziemlich viele, halb und ganz erwachsene Tertianparasiten.

17. XI. Methylenblau ausgesetzt.

Blutbefund: Einzelne Sporulationsformen und grosse Ringe, mässig viele halb und ganz erwachsene Tertianparasiten.

Abends 0.5 grm Chininum bimum. subcutan.

18. XI. Morgens 8 Uhr 0.5 grm Chin. bimum. subcutan.

Blutbefund 10 Uhr: Parasiten an Zahl bedeutend abgenommen, nur noch wenige halb und ganz erwachsene Tertianparasiten.

Vom 19. XI. ab Blutbefund negativ.

Weiterbehandlung mit Chinin.

Fall 6. Hatte während eines fast einjährigen Aufenthaltes in Kamerun sehr viel unter Fieber und 2 Mal an Schwarzwasserfieber, als dessen Ursache er Chinin angiebt, zu leiden. Krankheitshalber nach Deutschland gesandt, liess er sich in die Krankenabtheilung des Institutes aufnehmen, um von seinem Fieber, unter dem er in den letzten 14 Tagen wieder viel zu leiden hatte, sich heilen zu lassen.

30. X. Patient sehr anämisch, Schleimhäute blass. Er klagt über fast täglich gegen Abend auftretende Fieber, verbunden mit Schüttelfrost. Ferner klagt er über Schmerzen in der linken Bauchseite und sehr grosse Mattigkeit.

Sein Hämoglobingehalt beträgt 35 Procent. Milz reicht von der 5. Rippe in der Axillarlinie bis zur Spin. anter. super., sie nimmt fast die Hälfte des Abdomen ein.

Blutbefund: Zwei Generationen Tertianparasiten, also *Tertiana duplex*.

Patient erhält von Mittags 12 Uhr an stündlich eine Kapsel Neu-Methylenblau zu 0.2 grm , bis er 5 Kapseln genommen hatte. Nach der 2. Kapsel Uebelkeit, nach der 3. Erbrechen. Abends zwischen 8 und 10 Uhr gelinder Frost.

Blutbefund im Froste: Einzelne Tertian-Sporulationsformen, grosse Ringe, halb und ganz erwachsene Tertianparasiten.

31. X. Patient fühlt sich sehr matt. Methylenblau wie gestern. 2. Kapsel erbrochen. Nachmittags mehrere Male unwohl. In der Nacht leichter Schüttelfrost. Strangurie, dagegen Muscatnuss.

Blutbefund in den entsprechenden Tageszeiten wie gestern.

1. XI. Wenig Appetit. Methylenblau 6 Mal 0.2 grm , davon 2 Kapseln erbrochen.

Im Blute ausser dem bisherigen Befunde ein Halbmond, also ausser *Tertiana duplex* noch *M. tropica*.

2. XI. Abends gelinder Schüttelfrost.

Blut im Schüttelfrost entnommen zeigt keine Verminderung und Veränderung der Parasiten. 5 Mal à 2 grm Neu-Methylenblau.

3. XI. Patient sehr matt, schläft viel und klagt über Appetitlosigkeit. Abends etwas Unwohlsein. Methylenblau 0.8 grm per os, 0.2 grm subcutan. Parasitenbefund ist geringer geworden.

4. XI. Schmerzen beim Urinlassen haben nachgelassen.

Methylenblau 0.8 grm . Die Injectionsstelle am Vorderarm stark infiltrirt und schmerzhaft.

Im Blute spärlich erwachsene und halb erwachsene Formen.

5. XI. Arm noch stark geschwollen und schmerzhaft.

Blutbefund: Spärlich erwachsene Tertianparasiten.

6. XI. Keine Parasiten im Blute.

Methylenblau 0.8 grm .

7. XI. Methylenblau ausgesetzt.

12. XI. Allgemeinbefinden bedeutend besser. Kräfte haben sehr zugenommen.

Milztumor um 7 cm zurückgegangen.

Hämoglobingehalt 72 Procent.

Wird auf seinen Wunsch entlassen.

Trotzdem er mit Pausen Methylenblau weiter nahm, stellten sich bald Recidive ein. Allerdings wurde ein grosser Theil des genommenen Methylenblaus wieder erbrochen. Eingesandte Blutpräparate, die am 7. XII. und 14. XII. entnommen waren, zeigten, dass es sich in den Recidiven um *M. tropica* handelte. Es wurde nun ein Versuch mit kleinen Chinindosen gemacht; dasselbe wurde jetzt gut vertragen.

Fall 7. (Keine Curve.) Während eines $2\frac{1}{2}$ jährigen Aufenthaltes in Deutsch-Ostafrika hatte er viel unter Fieber zu leiden, ebenso während der Rückkehr und in Deutschland. Dasselbst Mitte Juni 1898 Schwarzwasserfieber.

Im Blute nach demselben keine Parasiten nachweisbar. Methylenblaucur in der Weise, dass er abwechselnd 5 Tage 1.0 grm nimmt und 5 Tage aussetzt, bis 20.0 grm verbraucht sind.

Am 30. VII. und 13. VIII. eingesandte Blutpräparate ergeben als Untersuchungsergebnisse *M. tropica*.

Patient nach den 20.0 grm Methylenblau geheilt.

Fall 8. Patient war 13 Monate in Kamerun. Nach 4monatlichem Aufenthalte gelegentlich einer Expedition erstes Fieber, das über den nächsten Tag dauerte. Dasselbe wurde mit Chinin geheilt. Nach 14 Tagen wieder Fieber, das sich von jetzt ab alle 3 Wochen einstellte. Nach jedem Fieber nahm er 1.0 grm Chinin. Während einer Expedition bekam er $2\frac{1}{3}$ Stunden, nachdem er wegen Fiebers 1.0 grm Chinin genommen hatte, einen Schwarzwasserfieberanfall, der 2 Tage anhielt. In Folge dessen nahm er trotz fort-

gesetzten Fiebers kein Chinin mehr. Da die Fieberanfälle ihn in seinem Kräftezustande aber sehr herunterbrachten, machte er eines Tages einen Versuch mit 0.5 grm Chinin, worauf 2 Stunden später wieder Schwarzwasserfieber eintrat. Ein Versuch, mit 0.25 grm Chinin während seiner Heimreise nach Deutschland sein hartnäckiges Fieber zu bekämpfen, hatte wieder einen Schwarzwasserfieberanfall zur Folge. Von da an nahm er trotz vieler Fieber kein Chinin mehr.

Am 22. II. 1899 wurde er in's Institut behufs Blutuntersuchung gesandt.

Patient sieht anämisch aus, Schleimhäute sind blass. Leber vergrößert (bis 5 Finger breit unterhalb des Rippenbogens bis zur Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz), ebenso Milz (Axillarlinie zwischen der 8. Rippe und Rippenbogen, vordere Grenzen bis 3 Finger breit von der Mittellinie).

Im Urin kein Eiweiss und Zucker.

Hämoglobingehalt 70 Procent. Temperatur 36.6° .

Blutbefund: Vereinzelte mittelgrosse und grosse Ringe.

Diagnose: *M. tropica*.

Pat. wird in die Krankenabtheilung des Institutes aufgenommen.

23. II. Blutbefund 11 Uhr: Wenige grosse u. kleine Ringe, ein Halbmond. Um 11 Uhr erhält Patient 0.1 grm Chin. sulfur. Um 2 Uhr 45 Min. Schüttelfrost. Schmerzen in der Lebergegend, Urin blutroth. Icterus. Hämoglobingehalt 60 Procent.

Blutbefund $5\frac{3}{4}$ Uhr: Spär-

lich kleine und mittelgrosse Ringe. Die Parasiten haben seit dem Morgen nicht abgenommen.

24. II. Die Leberschwellung ist zurückgegangen, Milz dagegen vergrößert (ragt 2. Finger breit über die Mittellinie hinaus).

Im Urin Eiweiss, kein Hämoglobin.

Im Blute wenige grosse Ringe.

Patient erhält täglich 10 Mal 0.1 grm Neu-Methylenblau in Glutoidkapseln.

25. II. Vorderer Rand der Milz 1 Finger breit links vom Nabel fühlbar. Im Blute keine Parasiten mehr.

26. II. Urin tiefblau gefärbt. Keine Dysurie, keine Appetitlosigkeit. Milz als harter Tumor bis zum Nabel fühlbar. Leber nach Druck empfindlich. Urin: Albumenfrei.

28. II. Patient wird auf seinen Wunsch entlassen mit dem Rathe, täglich 1.0 grm Methylenblau zu nehmen, bis 20.0 grm verbraucht sind, dann abwechselnd 10 Tage Arznei zu nehmen und 10 Tage auszusetzen. Die Methylenblaucur soll sich über 3 Monate erstrecken.

Bis 20. III. war Patient recidivfrei.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fall 9. (Rom.) *M. tropica*. (Siehe Curve).

Fall 10. (Rom.) *M. quartana*.

Hat Fieber seit 13 Monaten, ist bereits 10 Mal in Krankenhäusern mit Chinin behandelt worden, ohne gesund geworden zu sein. In den letzten Wochen stets alle 3 Tage Fieber. Nach seiner Entlassung am 16. IX. 1898 ist er noch bis zum 27. X. weiter beobachtet und gesund befunden worden.

In unseren Fällen brachten wir Anfangs das chemisch reine, chlorzink- und arsenfreie Methylenblau von Merck, später Neu-Methylenblau (salzsaures Diäthyltoluthionin) mit der chemischen Constitution:

welche von Casella zur Verfügung gestellt wurde, in Anwendung.

Verabreicht wurde das Mittel in Einzeldosen zu 0.1 und 0.2^{grm} theilweise in Glutoidkapseln, theilweise in Pillen nach der von Beck angegebenen Form (Methylenblau + Pulv. nuc. moschat., Mic. panis aa). Einen Vorzug der einen vor der anderen Verordnungsweise haben wir nicht beobachtet. Subcutan haben wir es einmal versuchsweise angewendet, jedoch diese Verordnungsweise als unzweckmässig und lästig (Schwerlöslichkeit des Methylenblau, schmerzhaftes Infiltrationen an den Injectionsstellen) aufgegeben.

Die anfängliche Tagesdosis von 0.5^{grm} schien zur gewünschten Wirkung nicht stark genug zu sein, wir gaben daher bald 1.0^{grm} pro die und gingen nur aus besonderen Gründen (unangenehme Nebenerscheinungen) von dieser Dosis herunter.

Im Allgemeinen wurde das Mittel gut vertragen. Zwar stellten sich zuweilen im Anfange der Behandlung unangenehme Nebenerscheinungen, bestehend in Harndrang, Brennen in der Harnröhre und leichte Incontinentia urinae ein, diese Beschwerden wurden jedoch durch reichliches Einnehmen von geriebener Muscatnuss beseitigt. Dasselbe konnte in der Regel bald entbehrt werden, da die Kranken im Laufe der Zeit sich an das Mittel gewöhnten und dann dasselbe ohne Beschwerden ertrugen. Seitdem wir das Neu-Methylenblau in Anwendung bringen, haben die angeführten Nebenerscheinungen entschieden nachgelassen, so dass wir in dieser Hinsicht diesem Präparate den Vorzug geben.

Uebelkeit stellte sich zuweilen ein, Erbrechen trat dagegen seltener auf. In manchen Fällen konnten wir als Ursache desselben eine unzeitgemässe Verabreichung feststellen. Wir gaben nämlich Anfangs nach dem

Beispiele anderer Autoren die Tagesdosis nach Belieben über den ganzen Tag vertheilt, ohne Rücksicht darauf, ob zur Zeit der Einnahme Fieber bestand oder nicht. Diese Verabreichung ist entschieden eine unzweckmässige, da bei einem Fieberanfälle an und für sich schon Neigung zum Erbrechen besteht, das während dieser Zeit gegebene Methylenblau in Folge dessen leicht erbrochen wird und die intensiv blaue Farbe des Erbrochenen die Kranken leicht mit Widerwillen gegen das Mittel erfüllt. Aus diesem Grunde gaben wir schliesslich das Medicament möglichst in der fieberfreien Zeit, oft die ganze Tagesdosis innerhalb einiger Stunden, und wir können die Verabreichungsmethode nach unseren Erfahrungen nur empfehlen.

Störungen von Seiten des Darmes kamen nicht zur Beobachtung. Wenn im Beginn der Behandlung ein Darmkatarrh besteht oder im Laufe derselben ein solcher auftritt, empfiehlt es sich, denselben erst zur Heilung zu bringen, bevor mit der Methylenblaudarreichung begonnen oder mit derselben fortgefahren wird, da, wie Fall 5, der am Anfange der Behandlung schon am leichten Darmkatarrhe litt, zeigt, der Durchfall sich derartig verschlimmern kann, dass das Methylenblau grössten Theils unresorbirt den Darm passirt. Dass letzteres hier der Fall war, lässt sich aus dem Umstande folgern, dass während der Cur der bisher intensiv blaue Urin eine hellere, fast normale Farbe annahm, die Darmentleerungen dagegen ganz dunkelblau gefärbt waren.

Der Urin färbt sich bald. Anfangs grün, nimmt er bald eine tief dunkelblaue Farbe an, um nach dem Aussetzen des Mittels innerhalb 2 bis 3 Tagen wieder seine normale Farbe anzunehmen.

Eiweiss wurde nie im Urin gefunden. Im Gegentheil kam der im Falle 8 nach dem Schwarzwasserfieberanfälle auftretende Eiweissgehalt während der Methylenblaubehandlung bald zum Schwinden.

Was nun die Einwirkung des Methylenblaus auf den Fieberverlauf und die Malariaparasiten anbelangt, so können wir uns den äusserst günstigen Beurtheilungen derjenigen Autoren, welche das Mittel als Antimalaricum dem Chinin als ebenbürtig an die Seite oder gar über dasselbe stellen, nicht anschliessen, wenn wir auch weit davon entfernt sind, die pessimistischen Anschauungen Anderer, welche ihm jeden therapeutischen Werth absprechen, zu theilen. Ein therapeutischer Einfluss ist unverkennbar. Man sehe sich vor Allem den Fall 2 an. Schon nach Verabreichung von 0.8^{grm} Methylenblau trat kein neuer Anfall mehr auf, während die Parasiten langsam aus dem Blute schwanden. Von einer Spontanheilung kann bei diesem Kranken gar keine Rede sein, dagegen spricht nicht nur der einmalige kurze Fieberanfall, sondern vor Allem auch das Fehlen von Halbmonden im Blute, vor deren Auftreten eine tropische Malaria nie

spontan heilt. Der gänzliche Misserfolg im Falle 5 (Recidiv), in dem trotz Methylenblau die Parasiten und die Fieberanfälle zunahmen, so dass schliesslich aus der einfachen Tertiana eine doppelte sich entwickelte, kann nicht einer mangelhaften Wirkung des Methylenblaus zugeschrieben werden, da, wie wir schon oben nachgewiesen haben, dasselbe überhaupt nicht oder wenigstens nicht in genügenden Mengen zur Resorption gelangt sein kann.

Bei allen übrigen Fällen aber können wir, wie im Falle 2, die Beobachtungen von Guttman und Ehrlich, Parenski und Blatteis und Werner Roettger bestätigen, dass die Temperatur bald nach dem Beginne der Methylenblaucur heruntergeht, während die Parasiten langsamer aus dem Blute schwinden. Unsere Curven erhärten diese Behauptung. Unsere frühere Ansicht, als wir die ersten Beobachtungen mit dem Methylenblau machten, dass dasselbe nur antitoxisch auf die Fieber erregenden Umsatzproducte der Parasiten wirke, die letzteren dagegen gar nicht beeinflusst würden, sondern spontan zu Grunde gingen, haben wir auf Grund unserer Untersuchungen bald dahin geändert, dass die Parasiten morphologisch durch Methylenblau zwar nicht verändert werden, ein hemmender Einfluss auf die Sporulation aber stattfinden muss; denn wie soll man sich sonst anders die schnelle Abnahme der Zahl der Parasiten erklären.

Auch aus diesem Grunde würde es sich empfehlen, das Methylenblau in derselben Weise wie Chinin, nämlich in der fieberfreien Zeit, zu geben.

Wie verhält sich nun das Methylenblau gegenüber den Recidiven?

Cardamitis führt von 275 beobachteten Fällen 38 Rückfälle an, bei den 35 Patienten von Parenski und Blatteis traten 5 Recidive auf, Werner Roettger hat von seinen 7 Fällen einen mit Rückfall zu verzeichnen und die beiden von Guttman und Ehrlich mit Methylenblau behandelten Kranken sind dauernd gesund geblieben.

Unsere Resultate sind nicht so günstig, trotzdem wir im Allgemeinen bedeutend grössere Dosen in Anwendung brachten.

Fall 5 können wir insofern nicht mitrechnen, als bei ihm aus Versehen im Ganzen nur 10.0 ^{grm} Methylenblau genommen wurden, eine entschieden viel zu kleine Dosis, um ein Recidiv zu verhüten. Den sehr günstigen Erfolgen in den Fällen 1, 2 und 3, welche in 6 $\frac{1}{2}$, 7 $\frac{1}{2}$ und 3 Monaten keinen Rückfall aufzuweisen hatten und die wir wohl als endgültig geheilt betrachten können, stehen die ungünstigen Resultate der beiden Fälle aus Rom (9 und 10), die einige Zeit nach Aussetzen des Methylenblaus, wie uns mitgeteilt wurde, Rückfälle bekamen, gegenüber und vor Allem die Fälle 4 und 6, bei denen sich sogar während der Methylenblaucur Rückfälle einstellten. Bei diesen beiden Kranken

handelte es sich allerdings um Mischinfectionen, die naturgemäss jeder Behandlung besondere Schwierigkeiten bieten müssen.

Fall 6 können wir deshalb nicht mitzählen, weil wir ihn schliesslich aus den Augen verloren haben, im Falle 8 ist nach einem Monate noch kein Recidiv eingetreten, die Zeit ist aber noch zu kurz, um ein endgültiges Urtheil abzugeben.

Es stehen also als Endresultat 3 günstigen 4 ungünstige Erfolge gegenüber, ein Resultat, welches uns zu dem Urtheile berechtigt, dass das Methylenblau auch, was die Verhütung von Recidiven anbelangt, dem Chinin als nicht gleichwerthig an die Seite gestellt werden kann. Zwar treten nach Chinin auch häufig Rückfälle auf, wenn es nicht über einen genügend langen Zeitraum gegeben wird, aber ein Recidiv während einer Chinincur, wie sie in den Fällen 4 und 6 mit Methylenblau auftraten, ist so gut wie ausgeschlossen, vorausgesetzt, dass dasselbe in der richtigen Dosis und zur rechten Zeit gegeben wird und der Magen nicht etwa alkalisch reagirt, in welchem Falle es nicht zur Resorption gelangt.

Leider ist das, was seinen therapeutischen Werth anbelangt, als idealstes Arzneimittel dastehende Chinin nicht so harmlos, als allgemein angenommen wurde. Nachdem Rob. Koch nachgewiesen hat, dass das gefürchtete Schwarzwasserfieber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als reine Chininintoxication aufzufassen ist, muss das Streben aller Malariaforscher darauf gerichtet sein, einen Ersatz für das Chinin in allen den Fällen zu finden, wo die Disposition zu Schwarzwasserfieber die Verabreichung des Mittels contraindicirt. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend brachten wir das Methylenblau in der Mehrzahl bei solchen Patienten zur Anwendung, welche diese Disposition zu Schwarzwasserfieber erlangt hatten und wird auch in Zukunft, so lange wir keinen besseren Ersatz für das Chinin haben, das Methylenblau als bestes Antimalaricum nach dem Chinin in solchen Fällen angewendet werden müssen.