Tabelle II.

Neutralisierung eines Flexner-Bakteriophagen durch das homologe Antiserum.

(Bakteriophagenzahl in 0,001 ccm.)

	Sofort	1 ¹ / ₂ h	8 h	24 h	48 h	96 h
Bph. + Antiserum 1:10	1300	28	1	2	0	0
" " 1:20	*2000	184	3	3	1	0
" " 1:40	*2000	560	6	3	1	0
" " 1:80	*2000	840	185	20	2	1
" " 1:160	*3000	980	260	47	1	4
" " 1:320	*4000	1800	240	485	7	13
" " 1:640	*4000	*2000	1100	710	750	16
" " 1:1280	*4000	*3000	1600	905	1800	1200
" + NaCl-Lösung	*9000	*9000	*9000	*5000	*5000	*8000

Das Zeichen * bedeutet, daß die Zahlen geschätzt sind. Die übrigen Zahlen sind auf dem Wollföhgel-Apparat gezählt.

Bei unvollständiger Neutralisierung kommt, wie ersichtlich, eine kleine Zahl von „Bakteriophagenkolonien“ auf der Agarplatte noch zur Entwicklung. Wäre nun der Bakteriophage ein Ferment, so wäre anzunehmen, daß alle Fermentteilchen die gleiche Verwandtschaft zum Antiserum hätten und es nur ein Zufall wäre, welche Teilchen bei der unvollständigen Neutralisierung dem Einfluß des Serums entgehen. Wäre aber der Bakteriophage ein belebtes Wesen, so würde es mit allen unseren Erfahrungen übereinstimmen, daß einige Individuen gegen einen schädigenden Einfluß des Serums widerstandsfähiger wären als andere; ja, es wäre sogar denkbar, aus solchen von der Serumwirkung verschont gebliebenen Bakteriophagenkolonien noch serumfestere Bakteriophagenstämme zu gewinnen. Das ist tatsächlich nach mühsamen Versuchen gelungen. Von einer Platte dieses Versuches, wo die Neutralisierung beinahe vollständig war, wurden einige Bakteriophagenkolonien in frische Ruhrbacillenaufschwemmung abgeimpft; diese Aufschwemmungen klärten sich in üblicher Weise, und aus ihnen wurden bakteriophage Filtrate hergestellt. Die so gewonnenen bakteriophagen Stämme wurden vom Serum etwas schwächer beeinflusst als der Ausgangsstamm, und nach einigen weiteren Passagen unter Zusatz des Serums gelang es, einen *Bakteriophagenstamm* zu gewinnen, der nunmehr vollständig serumfest war und diese Eigenschaft in zahlreichen Passagen unverändert behalten hat. Dies Ergebnis ist schwer anders zu deuten als durch die Annahme einer Anpassung des Bakteriophagen an für ihn schädliche Bedingungen, und das ist doch wohl mit großer Wahrscheinlichkeit als ein vitaler Vorgang anzusprechen.

Schlußfolgerungen. 1. Der Bakteriophage ist von meßbarer Teilchengröße, welcher derjenigen des Kollargols (etwa 20 μ) nahesteht, während Pepsin, Trypsin und Invertase viel kleiner sind. — 2. Der Bakteriophage wird durch gewisse Chemikalien der Naphthalinreihe, vor allem das Tetralin, abgetötet, während die oben erwähnten Fermente vom Tetralin nicht angegriffen werden. — 3. Das durch Immunisierung von Kaninchen mit dem Bakteriophagen gewonnene antibakteriophage Serum kann durch Erschöpfen mit den homologen Bacillen nur seiner antibakteriellen Antikörper, aber nicht der antibakteriophagen Substanz beraubt werden. — Es ist gelungen, aus einem unvollständig neutralisierten Bakteriophagen-Antibakteriophagengemisch einen bakteriophagen Stamm zu züchten, der völlig serumfest ist. Dies spricht für die Richtigkeit der D'HÉRELLESchen Auffassung, daß der Bakteriophage ein ultravisibles Virus ist.

Literatur: D'HÉRELLE, Le bactériophage, son rôle dans l'immunité. Paris 1921. — DÖRR, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1489 u. 1537. — SALIMBENI, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, S. 1545 (Ref. Zentralbl. f. Bakteriologie). — KABESHIMA, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920, S. 219, 471. — BORDET und CRUCA, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 1293. — BAIL, Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 1237. — GILDEMEISTER, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1355. — OTTO und MÜNTER, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1579. — OTTO und WINKLER, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 383. — OTTO, MÜNTER und WINKLER, Zeitschr. f. Hyg. 96, S. 118, 1922.

ÜBER DIE BEDROHLICHE AUSBREITUNG DER TROPISCHEN MALARIA IN DER EINHEIMISCHEN BEVÖLKERUNG UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUM SALVARSAN.

Von

Prof. ULRICH FRIEDEMANN.

Aus der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses.

In der Salvarsandebatte in der Berliner Medizinischen Gesellschaft vom 15. II. 1922 (Med. Klin. 1922, Nr. 10) habe ich zuerst die Ansicht ausgesprochen, daß die überall in Deutschland nach dem Kriege beobachtete Zunahme der Salvarsanschädigungen, besonders der unter der Form schwerer Lebererkrankungen verlaufenden, in erster Linie auf eine durch das Salvarsan herbeigeführte Provokation schwerer Anfälle von Malaria tropica bei Malariaparasitenträgern zurückzuführen sei. Ich stützte mich damals auf ein verhältnismäßig kleines Material, nämlich auf 3 Fälle eigener Beobachtung und auf je einen von FISCHER, GLASER und V. SCHILLING mitgeteilten Fall, betonte aber, da in allen diesen Fällen die Diagnose mehr oder weniger zufällig gestellt worden war, daß die wirkliche Zahl der Malariaprovokationen nach Salvarsan eine viel größere sein müsse.

Diese Vermutung ist nun in der inzwischen verflossenen Zeit in überraschender Weise bestätigt worden. Es bedurfte nur der Einstellung der Aufmerksamkeit auf diese Möglichkeit. Schon 8 Tage später konnte ich in der weiteren Diskussion über das Salvarsan mitteilen, daß Herr Prof. WECHSELNANN nach meiner Diskussionsbemerkung in seiner Abteilung bei 3 Patienten, die nach Salvarsan mit Fieber erkrankt waren, das Blut untersucht und bei allen Malaria festgestellt hat. Herr Dr. CRISTELLER, Prosektor am Virchow-Krankenhaus, hatte die Freundlichkeit mir mitzuteilen, daß er inzwischen 5 Fälle von Malaria tropica, die vorher Salvarsan erhalten hatten, obduziert hat. Über zwei dieser Fälle hat kürzlich SKLARZ (Klin. Wochenschr. 1922, S. 1414) berichtet.

Ich selbst habe nun weitere 8 Fälle von Malaria tropica nach Salvarsan beobachtet, so daß die Zahl der allein im Virchow-Krankenhaus festgestellten Fälle seit meiner ersten Mitteilung bereits 19 beträgt.¹⁾

Im folgenden möchte ich zunächst über die von mir beobachteten Fälle genauer berichten:

Fall 1 ist bereits von FERNBACH in der Medizin. Klin. 1922, Nr. 10, eingehend beschrieben worden und ich kann mich deshalb auf wenige wichtige Punkte beschränken. P. war nie aus Deutschland herausgekommen, muß sich also hier infiziert haben. Die Erkrankung trat im Anschluß an eine Salvarsankur auf und wurde von dem behandelnden Arzt als Typhus (!) angesehen. P. starb nach zweitägiger Krankenhausbeobachtung unter dem Bild der akuten gelben Leberatrophie [Leucin und Tyrosin (?) im Harn]. Die Leber zeigte keine Veränderungen, welche als gelbe Leberatrophie zu deuten waren, hingegen reichliches Malariapigment.

Fall 2. W. C., 19 Jahr. Nie aus Deutschland herausgekommen. Anfang Januar 1922 kurze Zeit in Hamburg. 1918 Primäraffekt. Inzwischen 3 Salvarsankuren. Beginn der 4. im Dezember 1921. Letzte Injektion am 14. I. Einige Stunden danach Ohnmacht. 6 Tage bettlägerig mit Kopfschmerzen. Dann wieder Bewußtlosigkeit mit hohem Fieber. Am 20. I. 1922 ins Krankenhaus eingeliefert als Grippe.

Status: Haut und Schleimhäute sehr blaß. Leichte Bronchitis. Milz palpabel, fest. Unregelmäßig remittierendes Fieber bis 40°. Blutbild: 2 100 000 rote Blutkörperchen, 60% Hämoglobin. Zahlreiche Tropicaringe und Halbmonde im Blutpräparat. Nach energischer Chinintherapie (0,5 g intravenös, 0,5 intramuskulär, 1 g per os täglich) prompter Temperaturabfall. Halbmonde verschwinden jedoch nicht völlig aus dem Blut. Während des Krankenhausaufenthaltes wiederholte Rezidive trotz Chinintherapie. Gebessert entlassen.

Fall 3. O. Sch., 31 Jahr. Während des Krieges in Mazedonien und in den Rokitnosümpfen. Angeblich nie Malaria gehabt. Pat. hat wegen angenommener Lues von August 1921 bis jetzt 46 Silber-

¹⁾ Während der Drucklegung dieser Arbeit hat sich die Zahl der Malariafälle noch erheblich vermehrt. In meiner Abteilung habe ich 3 weitere Tropicakerkrankungen nach Salvarsan beobachtet. Die Gesamtzahl der im Krankenhaus in den letzten 2 Monaten festgestellten Fällen schätze ich auf etwa 30.

salvarsaninjektionen erhalten. Letzte Spritze vor 14 Tagen. Danach Schüttelfröste, Fieber, Gelbsucht. Am 31. I. 1922 als Hirngrippe eingeliefert.

Status: Sehr blasser Mann in schlechtem Ernährungszustand. Starker Ikterus der Haut, Skleren und Schleimhäute. Puls sehr klein und frequent. Herztöne leise. Leber überragt etwa 3 Querfinger den Rippenbogen. Milz sehr stark vergrößert, fest, druckempfindlich. Pat. zeitweise benommen. Unregelmäßig remittierende Temperatur bis 39°. Blutbild: Massenhaft Tropicaringe und Halbmonde. Trotz energischer Chinintherapie (s. o.) Exitus am folgenden Tage. Sektionsbefund: Schokoladenbraune Verfärbung von Leber und Milz. In der Leber massenhaft Pigment in den Kupferschen Kernzellen. Sehr reichlich Malariaparasiten im Milzabstrich und in den Hirncapillaren.

Fall 4. W. M., 20 Jahr. Hat Deutschland nie verlassen. Am 8. X. 1921 Primäraffekt an der Oberlippe. Mit Salvarsan und Hg behandelt. Letzte Salvarsaninjektion vor 2½ Wochen. Danach starke Kopfschmerzen, in der letzten Woche Fieber. Als Typhus eingeliefert.

Status: Sehr blasser junger Mann. Kein Ikterus. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz palpabel, fest und druckempfindlich. Temperatur 39–40°. Blutbild: Zahlreiche Ringe und Halbmonde. Nach Chinin Entfieberung. Muß ausgesetzt werden wegen Gehörstörung. Dauern fieberfrei, aber noch zahlreiche Halbmonde und Ringe im Blut.

Fall 5. P. D., 30 Jahr. Während des Krieges 1916 in Serbien. Angeblich nie Malaria gehabt. Vor 3 Monaten Primäraffekt. 14 Salvarsaninjektionen, die letzte am 12. V. 1922. Seit 14 Tagen Kopf- und Gliederschmerzen. Seit 3 Tagen schwer krank. Als Typhus am 15. VI. 1922 eingeliefert.

Status: Kräftiger Mann, Haut und Skleren leicht ikterisch. Milz palpabel, fest und druckempfindlich. Unregelmäßiges Fieber bis 39°. Blutbild: Zahlreiche Malariaringe, keine Halbmonde. Nach energischer Chininkur prompte Entfieberung.

Fall 6. F. K., 33 Jahr. 1915 im Felde, aber nur in Frankreich. 1918 Wa. +. Deshalb Salvarsankur, bis Herbst 1921 erfolgten 80 Injektionen. Seit Anfang 1922 wieder Salvarsankur (20 Injektionen). Am 15. VI. Erkrankung mit Kopfschmerz, Erbrechen, hohem Fieber, Schwindel und Kreuzschmerz. Am 21. VI. als Typhus eingeliefert.

Status: Kräftiger, sehr blasser Mann. Milz palpabel, nicht empfindlich. Unregelmäßige Temperatur bis 40°. Blutbild: Zahlreiche Halbmonde und Ringe. Nach energischer Chininkur (s. o.) rasche Entfieberung. Im Blut noch zahlreiche Halbmonde.

Fall 7. A. G., 38 Jahr. Während des Krieges nur in Frankreich. 1918 Primäraffekt. Sofort kombinierte Salvarsan- und Hg-Kur. In den folgenden Jahren 5 Salvarsankuren. Während der 2. Kur Ikterus und Leberschwellung. Letzte Salvarsaninjektion vor 1 Woche. 3 Tage später mit Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Fieber, Schweißausbrüche. Keine Schüttelfröste. Am 23. VI. wegen Typhus eingeliefert.

Status: Kräftiger Mann mit leichtem Ikterus. Leber und Milz nicht palpabel. Unregelmäßiges Fieber bis 39,3°. Blutbild: Zahlreiche Malariaringe. Nach energischer Chininkur rasche Entfieberung.

Fall 8. K. H., 24 Jahre. 1917/19 im Felde, aber nur in Frankreich. 1916 Primäraffekt. Wurde mit Salvarsan und Hg in wiederholten Kuren behandelt. 1920 Silbersalvarsankur. Danach ¼ Jahr Gelbsucht mit Fieber! Vor 4 Wochen Beginn einer neuen Salvarsankur (2 Injektionen). Vor 5 Tagen plötzliche Erkrankung mit Kopfschmerzen und Fieber (40°). Kein Schüttelfrost. Nach Ricinus Durchfälle. Pat. wird deshalb am 29. VI. 1922 mit der Diagnose Ruhr (!) eingeliefert.

Status: Kräftiger, etwas blasser Mann. Milz palpabel, hart. Leber Handbreit über dem Nabel fühlbar. Blutbild: Zahlreiche Malariaringe. Nach Chinintherapie rasche Entfieberung.

Fall 9. P. B., 44 Jahre. 1917 im Felde Malariainfektion, die mit Chinin behandelt wurde. Syphilis wird negiert. 1918 in der Charité Wa. +. Daraufhin 4 Salvarsankuren von 1918–1922. Letzte Salvarsaninjektion 9 Tage vor der Aufnahme. Schon vorher nicht völliges Wohlbefinden, häufig leichtes Frösteln. Am Tage nach der letzten Injektion plötzlich Schüttelfrost, 40°, Übelkeit, Schmerzen über dem Rippenbogen, größte Hinfälligkeit. Wird auf die chirurgische Station am 21. VI. 1922 eingeliefert, da perforiertes Magengeschwür angenommen wird.

Status: Großer, kräftig gebauter Mann in schwerkrankem Zustand. Größte Mattigkeit, Apathie und Somnolenz. Schlechter Ernährungszustand. Haut schlaff, sehr blaß, schmutzig-grau, leichter Ikterus. Abdomen aufgetrieben. Leber und Milz stark vergrößert, hart, druckempfindlich. Blutbild: Zahlreiche Halbmonde und Tropicaringe.

Nach Verlegung auf die Infektionsabteilung am 23. VI. 1922 sofortige Einleitung sehr energischer Chininkur (8 Tage hinter-

einander 0,5 g intravenös, 0,5 g intramuskulär, 1 g per os). Rasche Entfieberung, aber langsame Besserung des Allgemeinbefindens. Am 28. VI. wieder klares Bewußtsein, im Blut immer noch zahlreiche Halbmonde. Am 4. VII. Ödeme an den Extremitäten und am Penis, Ascites. Nach Arsenbehandlung gehen die Ödeme rasch zurück. Immer noch vereinzelte Halbmonde im Blut.

Fall 10. A. W., 22 Jahre. 1917/18 in Frankreich. 1920 Primäraffekt. Seitdem mehrfache kombinierte Kuren. Letzte Salvarsanspritze vor 4 Wochen. Vor 10 Tagen plötzlich Schüttelfrost und Fieber. Am folgenden Tage völliges Wohlbefinden. Am nächsten Tag wieder Fieber. Seitdem schwankende Temperaturen bis 39,8°. Durchfälle. Wird am 3. VII. 1922 als Typhus eingeliefert.

Status: Kräftig gebauter Mann, mit blasser, grau-gelber Hautfarbe. Leichter Ikterus. Milz palpabel, hart. Leber nicht nachweislich vergrößert. Blutbild: Zahlreiche Halbmonde und Tropicaringe. Chinintherapie. Entfieberung nach 2 Tagen.

Fall 11. E. Sch., 24 Jahre. 1917/18 in Frankreich. Nie Malaria gehabt. Vor 1 Jahr Hauterscheinungen am Penis, die aber nicht mit Sicherheit als Lues gedeutet werden konnten. Der Sicherheit halber erhält Pat. 14 Salvarsanspritzen, die letzte vor 2½ Wochen. 3 Tage später Fieber ohne Schüttelfrost. In den folgenden Tagen abendliches hohes Fieber. Pat. gibt an, im vorigen Sommer in einer Fabrik in der Nähe des Tegeler Sees gearbeitet zu haben, wo sein Nebenmann an tropischer Malaria litt. Am 5. VII. 1922 als Typhus eingeliefert.

Status: Kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand. Haut blaß, grau-gelb, leichter Ikterus. Leber nicht palpabel, Milz unter dem Rippenbogen deutlich fühlbar. Blutbild: Zahlreiche Malariaringe. Nach Chinin rasche Entfieberung.

Ich habe im vorhergehenden nur die Malariafälle angeführt, die in nachweislichem Zusammenhang mit Salvarsan standen. Ich erwähne nur kurz, daß ich auch sonst noch einige Fälle von Malaria tropica in meiner Abteilung beobachtet habe.

Drei Punkte sind es nun, die mir an diesen Fällen besonders bemerkenswert scheinen, nämlich:

1. Die Infektion und Pathogenese;
2. Die Diagnose;
3. Die Beziehungen zum Salvarsan.

Ätiologisch sind die Fälle insofern von Bedeutung, als bei ihnen die in unserem Klima sonst unbekannte Malaria tropica festgestellt wurde. Ganz sichergestellt ist diese in 7 Fällen durch den Nachweis von Tropicahalbmonden. In 4 Fällen wurden nur Ringe gefunden. Das Fehlen von Schizonten, der klinische Verlauf, besonders das unregelmäßige Fieber sprechen aber auch in diesen Fällen mehr für Malaria tropica. Als Herd der Ansteckung haben wir letzten Endes wohl sicher den Balkan zu betrachten. Dort herrscht die Malaria tropica in einer sehr bösartigen Form, und man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß der größte Teil derer, die den Feldzug in Mazedonien mitgemacht haben — und die zählen nach Hunderttausenden — dort zu Tropicaparasiten-trägern geworden ist. Um so auffallender ist es, daß von unseren 11 Fällen nur 3 den Feldzug in Mazedonien mitgemacht haben. 5 waren ebenfalls Feldzugsteilnehmer, aber nur in Frankreich. Die übrigen 3 sind aus Deutschland überhaupt nicht herausgekommen.

Am klarsten liegen die Verhältnisse bei den letzten 3 Fällen. Denn diese können ihre Infektion nur durch den Stich einer mit Tropicaparasiten infizierten Mücke in Deutschland erworben haben. Wir müssen also entgegen einer verbreiteten Meinung feststellen (vgl. auch ZIEMANN, BENDA), daß auch in unserem Klima eine Übertragung der Malaria tropica stattfindet und offenbar gar nicht so selten ist. Vielleicht hat das tropische Klima des vorigen Sommers den Entwicklungszyklus der Tropicaparasiten in der ja auch bei uns verbreiteten Anophelesmücke begünstigt. Für den Arzt folgt daraus die wichtige Tatsache, daß auch bei Patienten, die Deutschland nie verlassen haben, die Diagnose der Malaria tropica in Betracht gezogen werden muß.

Bei den 5 Patienten, die den Feldzug in Frankreich mitgemacht haben, ist es schwer zu entscheiden, ob die Infektion schon während des Krieges oder später in Deutschland stattgefunden hat. Einer dieser Patienten (Fall 11) gab ausdrücklich an, daß er in diesem Sommer neben einem Malariapatienten in der Nähe des Tegeler Sees gearbeitet hat.

Bei den 3 Patienten schließlich, die während des Krieges auf dem Balkan waren, ist es wohl am wahrscheinlichsten, daß sie auch dort infiziert worden sind. Allerdings gibt nur ein Patient an, daß er schon im Kriege Malaria gehabt hat, die beiden andern bestreiten, ebenso wie die 5 Kriegsteilnehmer aus Frankreich, mit aller Bestimmtheit, jemals an Malaria gelitten zu haben. Wir wissen ja, welchen außerordentlichen Einfluß klimatische Faktoren auf den Ausbruch des Malariaanfalls ausüben, und es muß wohl angenommen werden, daß die Malaria tropica-Infektion in unserem Klima jahrelang symptomtenlos verlaufen kann. Die Auslösung des Anfalls durch den toxischen Reiz des Salvarsans beweist aber, daß die Parasiten noch in vermehrungsfähiger Form im Organismus vorhanden sind.

Die *Diagnose* der Malaria tropica ist an sich keine allzu schwierige, wenn der Arzt daran denkt und das Krankheitsbild kennt. An beidem fehlt es aber bei uns im allgemeinen. Die Malaria, besonders die tropische Form mit ihrem uncharakteristischen Fieber, war bisher ungemein selten oder wurde wenigstens dafür gehalten. Sicherlich kennen nur sehr wenige einheimische Ärzte die vielgestaltigen klinischen Bilder, welche die Malaria tropica zeigt. Es ist deshalb kein Zufall, daß kein einziger der von uns festgestellten Fälle mit der richtigen Diagnose eingeliefert wurde, vielmehr lauteten die Diagnosen auf Typhus 7mal, Grippe 1mal, Hirngrippe 1mal, Ruhr 1mal, perforiertes Magengeschwür 1mal. Auch die 5 von Herrn Dr. CRISTELLER obduzierten Fälle waren klinisch nicht als Malaria erkannt, hier lauteten die Diagnosen: 1. Akute gelbe Leberatrophie, 2. progressive Paralyse, 3. Lues, Sepsis, Hepatitis, Nephritis, 4. Lues cerebri, Pachymeningitis haemorrhagica, Salvarsanencephalitis, 5. Sepsis, 6. Peritonitis.

Wie wir sehen, spielt unter den Fehldiagnosen der Typhus eine besondere Rolle, und in der Tat kann nicht verkannt werden, daß hier Verwechslungen besonders leicht möglich sind. Das unregelmäßige, sich häufig über Wochen erstreckende hohe Fieber, der Milztumor, die Leukopenie, leichte Benommenheit sind beiden Krankheiten gemeinsam.

Um in diesen Fällen die richtige Diagnose stellen zu können, ist es in erster Linie nötig, an Malaria zu denken und Blutpräparate anzufertigen. Meistens wird den Kundigen aber schon die klinische Beobachtung auf den richtigen Weg führen. Die außerordentlich blasse, durch melanotisches Pigment schmutzig verfärbte, dazu häufig noch leicht ikterische Haut gibt dort, wo sie in dieser Ausprägung vorhanden ist, den Malariakranken ein ungemein charakteristisches Aussehen. Leberschwellung ist stets verdächtig, ebenso eine ungewöhnlich große Milz.

Die zweite Gruppe von Krankheiten, die mit der Malaria tropica verwechselt wird, umfaßt die Leberkrankheiten. Leberschädigungen sind bei der Malaria tropica ungemein häufig und können in ihren Äußerungen alle Abstufungen von leichter ikterischer Verfärbung bis zum schwersten Ikterus zeigen. Dem entspricht das Allgemeinbefinden, das sich bis zum Coma hepaticum steigern kann. In dem von ihm ausführlich beschriebenen Fall fand FERNBACH im Harn sicher Leucin, und Nadeln, die möglicherweise aus Bilirubin bestanden, aber sehr leicht mit Tyrosin verwechselt werden können. Die starke Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Leber können ebenfalls ein Leberleiden vortäuschen.

Die Malaria tropica kann also, je nach der Schwere des Falles, Krankheitsbilder entstehen lassen, die einen einfachen Icterus catarrhalis, Cholecystitis, Cholangitis, Leberabsceß, akute gelbe Leberatrophie vortäuschen. Wir werden noch auszuführen haben, daß gerade die unter dem Bilde dieser letzteren Krankheit verlaufenden Fälle bei uns wohl meist verkannt werden.

Aber auch ohne Lebersymptome sind komatöse Formen der Malaria tropica nicht selten. Die histologisch nachweisbare Verstopfung der Hirncapillaren mit Malariaplasmodien, die auch im Fall 3 sehr schön nachweisbar war, bildet dafür die anatomische Grundlage. Es liegt deshalb die Verwechslung mit manchen cerebralen Erkrankungen nahe. Unter

den von mir angeführten Fällen wurde diese Diagnose 3mal gestellt, und zwar je einmal auf Hirngrippe, progressive Paralyse, Encephalitis nach Salvarsan.

Schließlich sei auf die bisweilen schweren Magen-Darmstörungen hingewiesen. In Fall 9 wurde wegen heftigen Erbrechens, wegen der von der Leber ausgehenden Schmerzen, wegen des aufgetriebenen Leibes und des verfallenen Aussehens die Diagnose auf ein perforiertes Ulcus ventriculi gestellt. Ein anderer, hier nicht aufgeführter Fall wurde in einer chirurgischen Klinik wegen des Verdachtes auf Peritonitis laparotomiert. Nicht ganz selten sind auch blutig-schleimige Diarrhöen, die vollkommen das Bild der Ruhr vortäuschen und durch ein Steckenbleiben der Plasmodien in den Capillaren des Darmes hervorgerufen werden. Während des Krieges hatte ich mehrfach Gelegenheit, derartige Fälle zu beobachten, und auch unter den in dieser Arbeit mitgeteilten befindet sich einer (Fall 8), der mit der Diagnose Ruhr eingeliefert wurde.

Daß in der Grippezeit auch Verwechslungen mit dieser Krankheit — wahrscheinlich häufig — vorgekommen sind, liegt auf der Hand.

Wenn auch außer den hier mitgeteilten Malariafällen einige wenige andere von mir beobachtet worden sind, bei denen die Entstehung des Anfalls auf keine besondere Ursache zurückgeführt werden konnte, so unterliegt es doch nach meinen Erfahrungen gar keinem Zweifel, daß die erdrückende Mehrzahl der Malariaserkrankungen durch eine Salvarsankur ausgelöst worden ist. Allerdings ist man bei oberflächlicher Anamnese leicht Täuschungen ausgesetzt. Denn ein nicht unerheblicher Teil der von mir beobachteten Patienten leugnete, auch bei wiederholter Befragung, hartnäckig die Salvarsanbehandlung ab, und häufig gelang es erst nach Tagen, den richtigen pathogenetischen Zusammenhang aufzuklären. In allen Fällen erfolgte der Ausbruch der Erkrankung wenige Tage oder Wochen nach der letzten Salvarsanspritze. *Es handelt sich also zweifellos um durch Salvarsan provozierte Malariaanfälle bei bis dahin latent Infizierten.* Auffallend ist allerdings, daß die Patienten zum Teil schon jahrelang mit Salvarsan behandelt wurden, ohne Krankheitserscheinungen zu zeigen, bis plötzlich die Erkrankung ausbrach. Wahrscheinlich wirken auch noch andere Momente (Witterung, körperliche Anstrengungen, Aufregungen, Alkohol-exzesse usw.), die auch sonst als auslösende Momente bekannt sind, mit.

Die hier mitgeteilten Tatsachen sind, wie ich glaube, geeignet, das ärztliche Interesse im höchsten Maße in Anspruch zu nehmen. Die in einem Zeitraum von 3 Monaten allein in meiner Abteilung festgestellte Zahl von 16 Erkrankungen (einschließlich der hier nicht aufgeführten Fälle, die nicht mit Salvarsan behandelt waren) ist eine erstaunlich große und übersteigt beispielsweise die Zahl der im gleichen Zeitraum beobachteten Typhusfälle. Im gesamten Virchow-Krankenhaus mögen, wie schon erwähnt, in dieser Zeit etwa 30 Malariafälle festgestellt worden sein. Es liegt kein Grund zu der Annahme vor, daß die Verhältnisse in anderen Krankenhäusern und in anderen Städten anders liegen. Auch bei uns ist die Häufung der Fälle erst eingetreten, seitdem wir durch den Fall 1 auf die Sachlage aufmerksam geworden sind, und seitdem wir bei jedem irgendwie verdächtigen Fall systematisch das Blut auf Malariaparasiten untersuchen.

Wir haben daher alle Berechtigung, in Deutschland von einer recht bedeutenden Malariaendemie zu sprechen, und die Sanitätsbehörden sollten einer weiteren Ausbreitung dieser höchst verhängnisvollen Seuche, soweit es in der jetzigen Zeit möglich ist, entgegenzutreten. In einem im Jahre 1918 im Kaiserin Friedrich-Haus gehaltenen Vortrag über die uns durch die Demobilisierung drohenden Seuchen habe ich bereits ausdrücklich auf die Malaria hingewiesen. Es ist sehr auffallend, daß diese Voraussage erst jetzt, nach 4 Jahren, in Erfüllung zu gehen scheint. Der Grund dafür könnte vielleicht in der besonders intensiven und andauernden Hitze des vorigen Sommers zu suchen sein, der die sonst bei uns schwierige Übertragung der tropischen Malaria zweifellos begünstigt hat. *Ich möchte allerdings annehmen, daß*

Malariafälle auch vorher schon häufig vorgekommen, aber nicht diagnostiziert worden sind. Ich komme damit auf den Anfang meiner Ausführungen zurück, nämlich auf die auffallende Häufung der schweren Salvarsanschädigungen nach dem Kriege. Alle dafür gegebenen Erklärungen erscheinen mir ganz unbefriedigend, denn die angeschuldigten Faktoren, nämlich die Unterernährung und die dadurch bewirkte — hypothetische Leberschädigung, sowie mangelhafte Salvarsanfabrikation sind längst behoben, und trotzdem häufen sich gerade in allerletzter Zeit die Salvarsanschäden. *Neu hinzugetreten ist nach dem Kriege die Maliariadurchseuchung der Bevölkerung, und sie hält, wie ich in dieser Arbeit gezeigt habe, noch an.* Für möglich halte ich, daß auch sonstige Infekte der Gallenwege vom Darm aus, die im Kriege zweifellos eine große Rolle gespielt haben, zu einer Resistenzverminderung der Leber gegenüber dem Salvarsan geführt haben. Aber für erwiesen halte ich das nicht, denn ich habe den Verdacht, daß auch ein großer Teil der in der letzten Zeit in so vermehrtem Maße aufgetretenen Lebererkrankungen tatsächlich unerkannte Malariafälle gewesen sein mögen. Ganz besonders gilt das für die akute gelbe Leberatrophie, deren Zunahme ja bekanntlich eine der auffallendsten medizinischen Nachkriegserscheinungen ist. Wenn ich natürlich auch nicht bestreiten will, daß sich unter diesen Erkrankungen solche ohne Zusammenhang mit der Malaria vorfinden, so halte ich doch bei der ungemein großen Ähnlichkeit der Krankheitsbilder alle fieberhaften, nicht histologisch untersuchten Fälle von akuter gelber Leberatrophie für äußerst suspekt auf tropische Malaria.

Aber auch histologisch nachgewiesene degenerative Veränderungen des Leberparenchyms würden meiner Ansicht nach nicht gegen die ätiologische Rolle der Malariaparasiten sprechen. Besonders bei den nach Salvarsan aufgetretenen Erkrankungen dürfte die dreifache Schädigung durch das Salvarsan, die Lues und die Malariainfektion die schweren destruktiven Prozesse in der Leber schon verständlich machen. Vielleicht wird es den pathologischen Anatomen, die noch Material solcher Fälle besitzen, durch den Nachweis des Malariapigmentes möglich sein, die Frage der Malariaätiologie noch nachträglich zu prüfen. Herr Prof. FRANZ MÜLLER hatte die große Freundlichkeit, mir einige Präparate aus der bekannten Ingolstädter Epidemie zur Durchsicht zu überlassen. Es handelte sich damals bekanntlich um 9 in dem gleichen Lazarett aufgetretene Fälle von akuter gelber Leberatrophie, die von SILBERGLEIT als Salvarsanschädigungen aufgefaßt wurden, während F. MÜLLER schon damals eine infektiöse Ursache annahm. Die Präparate (von 3 Fällen stammend) zeigen deutlich die typischen Veränderungen der akuten Leberatrophie, 2 davon außerdem reichliches Pigment, auch in den Kupferschen Sternzellen, von dem sich aber nicht entscheiden läßt, ob es als Malariapigment oder als Gallenpigment anzusehen ist. Leider konnte ich mikrochemische Reaktionen mit den Präparaten nicht anstellen. Daß aber auch der pathologische Anatom eine der akuten gelben Leberatrophie zugrundeliegende Malaria übersehen kann, beweist eine kürzlich veröffentlichte Mitteilung von MEYER (Deutsch. path. Gesellsch., 10. Juni 1922), der in zwei älteren Sammlungspräparaten von akuter gelber Leberatrophie das früher als Formalinniederschläge angesehene Pigment als Malariapigment sicherstellen konnte.

Wie dem auch sei, jedenfalls haben wir für die Folgezeit mit einem gehäuften Auftreten tropischer Malaria zu rechnen. Als auslösendes Moment steht offenbar das Salvarsan an erster Stelle, und es entsteht die schwerwiegende Frage, wie man sich angesichts dieser Tatsachen dem Salvarsan gegenüber verhalten soll. Ich glaube nicht, daß man so weit gehen darf, in Fällen, in denen das Salvarsan indiziert ist, aus Furcht vor einer Malariaprovokation von seiner Anwendung Abstand nehmen soll. Selbst bei Kriegsteilnehmern, die ja auf latente Malaria besonders suspekt sind, wäre ein solches Vorgehen wohl kaum zu rechtfertigen. Hingegen werden bei der Spätsyphilis, bei der ja Hg und Jod in erster Linie steht, die erwähnten Bedenken in derartigen Fällen sehr gewichtig gegen das Salvarsan in die Wagschale fallen.

Was aber unbedingt gefordert werden muß, ist eine gründliche Untersuchung des Blutes auf Parasiten, sobald eine Fieberreaktion nach Salvarsan auftritt. Bei sofortiger Unterbrechung der Salvarsankur und Einleitung einer energischen Chinintherapie wird es wohl stets möglich sein, die schweren und tödlichen Krankheitsbilder zu vermeiden, über die ich berichtet habe. Läßt man aber Tage und Wochen verstreichen, bevor eine spezifische Therapie begonnen wird, oder werden die Salvarsanspritzen gar wiederholt, so ist die Gefahr einer Entstehung der schweren biliösen und komatösen Formen außerordentlich groß. Unter meinen Fällen befindet sich eine ganze Reihe (besonders Fall 4 und 9), die nur durch die sofort gestellte Diagnose gerettet worden sind und sicherlich schon wenige Tage später verloren gewesen wären. Die Dosierung des Chinins muß in diesen schweren, aufs äußerste gefährdeten Fällen eine sehr energische sein. Ich pflege, wenn es vertragen wird, bis zu 8 Tagen täglich 0,5 g Chinin intraven., 0,5 g intramuskulär und 1 g per os zu geben. Mit dieser Therapie habe ich bisher keinen Fall, der nicht schon in ganz vernachlässigtem, hoffnungslosem Zustand ins Krankenhaus kam, verloren.

Zum Schluß möchte ich noch darauf aufmerksam machen, daß eine Reihe von Patienten die syphilitische Infektion mit Entschiedenheit bestritt und angab, mit Salvarsan behandelt worden zu sein, weil eine Blutuntersuchung einen positiven Wassermann ergeben hatte. Hier tritt eine bedenkliche Quelle von Irrtümern zutage. Bekanntlich ist der Wassermann bei einer großen Zahl von Malariakranken, auch wenn sie nie syphilitisch infiziert waren, positiv. Diese Fehlerquelle bei der Beurteilung der Wassermannreaktion, die bisher bei uns nur theoretische Bedeutung hatte, wird in Zukunft ernstlich in Betracht gezogen werden müssen.

DIE BÉRIELSCHE ORBITALPUNKTION NEBST VERGLEICHENDEN UNTERSUCHUNGEN ZWISCHEN LUMBAL- UND ORBITAL-LIQUOR.

Von

Dr. K. ESKUCHEN.

Aus d. med. Abt. d. Krankenhauses München-Schwabing (Prof. O. NEUBAUER).

Von L. BÉRIEL wurde 1909¹⁾ eine Technik zur Erforschung der arachnoidalen Hirnhäute angegeben, über deren Ausarbeitung er dann in zwei weiteren^{2) 3)} Mitteilungen berichtete: Die Orbitalpunktion. In der Literatur findet sich ein Hinweis auf sie nur bei F. K. WALTER⁴⁾, der die Methode zu Liquorstudien an der Leiche benutzte. BÉRIEL wandte den Weg durch die Augenhöhle in erster Linie an, um in der erhaltenen Gehirnschubstanz Spirochäten nachzuweisen, weiterhin aber auch aus therapeutischen Gründen und zum Vergleich des Orbitalliquors mit dem Lumbaliquor; er berichtet aber nur über den ersten Punkt eingehend.

Technik: Der Patient liegt flach auf dem Rücken, die Assistenz fixiert den Kopf in gerader Richtung, der Operateur steht hinter dem Kranken. Anästhesierung ist unnötig, eine kleine Morphiumdosis empfehlenswert. Joddesinfektion. (Abb. 1.) Man sticht mit einem ca. 8—10 cm langen und 1,0—1,2 mm dicken Trokar, der einen spitzen Mandrin enthält, unterhalb der Augenbraue unmittelbar am oberen Rand der Orbita und lateral von der Austrittsstelle des N. supraorbital. durch die Haut (A), wechselt den spitzen Mandrin gegen einen stumpfen aus, tastet sich hart am Orbitaldach entlang bis zur *Fissura orbitalis superior*, die man an ihrem *lateralen* Ende erreicht (in einer Tiefe von 3—4,5 cm). Je nach der Form und Weite der Sphenoidalspalte dringt man ohne oder unter leichtem Widerstand durch diese und durchsticht die Dura an der Spitze des Temporal- oder am unteren Teil des Frontallappens. In erster Linie ist darauf zu achten, daß man die *laterale* Partie der Fissura orbitalis benutzt, die nur kleine Nerven (Ram. lacrym. und front.) enthält; weicht man von der Senkrechten (die Einstichstelle liegt gerade über dem lateralen Spaltende) medianwärts ab, so besteht die Gefahr, in den medianen Teil der Spalte zu gelangen und ge-

¹⁾ Lyon Chirurgial 1909, 1. Aug.

²⁾ Congr. d. méd. alién. et neurol. d. langue franç. Nantes 1909.

³⁾ Neurol. Centralbl. 33, S. 21, 1914.

⁴⁾ Münch. med. Wochenschr. 68, S. 1352, 1921.