

## Tropenhygiene.

### Ueber Tropenanämie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfektion.

Von Dr. Albert Plehn, Kaiserlichem Regierungsarzt in Kamerun.

(Fortsetzung aus No. 28.)

Wenn nun die beim Europäer wie beim Küstenneger regelmässig zu findende Blutverarmung weder auf das Klima zurückgeführt, noch als Folge bekannter Krankheitsprozesse angesehen werden kann, wie ich glaube, gezeigt zu haben, so bleibt nichts übrig, als einen Krankheitsvorgang *sui generis* darin zu suchen, der seine spezifische Ursache hat, und darum scheint es sich in der That zu handeln.

Bei allen Europäern, welche sich im Kamerungebiet aufhalten, finden sich einige Tage bis einige Monate nach der Ankunft ebenso, wie bei den eingeborenen und eingewanderten Farbigen, fast ständig gewisse wohlcharakterisirte Veränderungen in den rothen Blutkörperchen.

Wenn man das Blut zur Zeit des ersten Hb-Rückgangs, oder später, in der üblichen Weise auf dem Deckglas verstreicht, in absolutem Alkohol härtet und 8—12 Stunden mit der Ehrlich'schen sauren Hämatoxylin-Alaun-Eosinlösung färbt, wobei durch vielfaches vorheriges Filtriren und sofortigen luftdichten Verschluss des präparatbeschickten Blockschälchens jede Niederschlagsbildung auszuschliessen ist, so bemerkt man, dass eine Anzahl sonst völlig unveränderter Blutscheiben theils feine tiefblaue Pünktchen, theils mehr oder weniger zahlreiche grössere Fleckchen von derselben Farbe zeigen. Es empfiehlt sich, entgegen dem sonstigen Gebrauch, das Blut so auf dem Deckglas zu vertheilen, dass mehrere Schichten der Blutscheiben über einander liegen. Die Beschädigung der Gebilde, welche den Blutkörperchen vielleicht theilweise nur aufliegen, wird so besser vermieden als beim Ausstreichen in einer Schicht. Für die Einzelbetrachtung finden sich Stellen einfacher Schichtung neben mehrfacher doch stets in zweckmässigen Präparaten.

Gewöhnlich erscheinen die Flecken kreisrund, wenn eine Läsion beim Präpariren nicht stattfand. Sehr häufig sind zwei, selten einige mehr, dicht aneinander gefügt, so dass Semmelformen oder kurze Ketten entstehen, wie bei Diplococcen.

Zuweilen sieht man kurze dicke, manchmal leicht gekrümmte Stäbchen, mit oder ohne taillenartige Einschnürung. Zuweilen sind kleinere Fleckchen grösseren angefügt. Bei genauer Einstellung lässt sich nicht selten ein leichtes Hervorragen des Körnchenrandes über die Peripherie der Blutscheibe erkennen.

Die Dimensionen der Körnchen sind auch in demselben Erythrocyten gewöhnlich verschieden. Sind die gekörnten Blutkörperchen sehr selten, so pflegen die Körnchen klein zu sein. Sie sind dann manchmal recht schwer zu finden. Je zahlreicher die gekörnten Blutkörper sind, desto häufiger sind die grossen, weit entwickelten Körner. Je grösser die einzelnen Körnchen sind, desto geringer pflegt die Anzahl in demselben Blutkörperchen zu sein. Ihr Durchmesser kann bis etwa ein Drittel Mikron und etwas mehr erreichen; meist sind sie kleiner. Unter gewissen Umständen kommen sie einzeln in der Blutscheibe vor; gewöhnlich sind 6—20, oder mehr, vorhanden; selten trifft man weniger. Zu Zeiten starken Blutzerfalls sieht man sie zuweilen frei im Plasma. Eine Structur zu erkennen, war mir bei der Kleinheit der Körnchen bisher nicht möglich. In Fällen, wo der Farbstoff so fein im Blutkörperchen vertheilt ist, dass dieses wie mit grobem Mehl bestreut erscheint, dürfte es sich um Zerfall der Körnchen handeln. Es können dann ähnliche Bilder entstehen, wie bei Kernaflösung. Solche Blutkörperchen zeigen auch stets die Veränderung, welche Ehrlich als Entartungszeichen beschrieben hat. Sonst betrifft die „Polychromatophilie“ Ehrlich's gekörnte Erythrocyten nur gelegentlich, so häufig sie bei schwerer Kamerunanämie ist. Zuweilen erscheinen die gekörnten Blutkörperchen etwas vergrössert und gleichsam kugelig, wie gequollen.

Weniger schön, als mit Ehrlich'schem Hämatoxylin, aber deutlich werden wenigstens die grösseren Körnchen durch Methylenblau gefärbt. Die Carminfärbung war unsicher.

Im frischen, ungefärbten Präparat vermochte ich die Körnchen nicht nachzuweisen. (Demonstration.)

Mit dem erwähnten Wiederaufstieg des Hb-Gehalts ist keine deutliche Aenderung in der Menge der gekörnten Blutkörperchen verbunden. Sie wächst im grossen und ganzen, bis das erste Malariafieber eintritt. Nach Ablauf desselben pflegen namentlich die groben Körnchen beträchtlich verringert zu sein; vielfach fehlen sie ganz. In der Folge wächst ihre Zahl und Grösse dann wieder.

Bleibt eine acute Malaria lange ohne Chininbehandlung und dauert das Fieber in Folge dessen Reihen von Tagen fort, so können die Körnchen fast ganz verschwinden.

Um zunächst nichts zu präjudiciren, will ich diese Gebilde wegen ihrer Eigenschaft, Kernfarben lebhaft aufzunehmen, als karyochromatophile Körner bezeichnen.

Man findet sie manchmal noch Monate und Jahre, nachdem der Organismus den Einflüssen einer Malariagegend entzogen ist und nachdem die letzten Fieberattaquen erfolgten. Schon dies spricht dafür, dass sie sich im Blut reproduciren.

Mit jedem schwereren Schwarzwasserfieber verschwinden die karyochromatophilen Körner gewöhnlich mehr oder weniger vollkommen. Sie erscheinen erst wieder, wenn die Blutzunahme der Reconvalescenz beginnt, werden rasch wieder zahlreich und haben nach etwa 4—6 Tagen ihre gewöhnliche Grösse erreicht. Wenn in einfachen Fällen starker Blutverarmung die Zahl der reifen, karyochromatophilen Körner sehr beträchtlich ist, so beobachtet man regelmässig einen Rückgang des Hb-Gehalts um 5—10 % innerhalb der nächsten Tage, welcher mit einer zuweilen sehr ausgesprochenen Verminderung der grobgekörnten Erythrocyten einhergeht. Man merke wohl: Die Zahl und Grösse der karyochromatophilen Körner wächst unter Umständen mit der Blutzunahme und sinkt mit dem Zerfall. Dies, sowie die stets energische, aber individuell verschieden lebhaft Blutneubildung erklärt es, wenn bei einmaliger Blutuntersuchung der Grad der gefundenen Anämie nicht stets der Menge und Grösse der karyochromatophilen Körner entspricht: Schon in wenigen Tagen kann das Untersuchungsergebniss sich ändern.

Den besten Maassstab für den Umfang der Blutzerstörung giebt der Grad der bei Tropenanämischen keineswegs immer vorhandenen Hyphämoglobinämie, welche nach meinen Untersuchungen nicht die Folge einer Auslaugung der Erythrocyten im Sinne Manson's ist. Sie stellt vielmehr eine Folge forcirter Blutneubildung dar, welche der Zerfall auslöst. Besonders bei Schwarzwasserfieberreconvalescenten lässt sich deutlich verfolgen, dass die Blutkörperchen in der ersten Zeit rapider Blutzunahme Hb-ärmer sind.

Wie soll man nun das Wesen der karyochromatophilen Körner auffassen?

Ich habe im Blut der verschiedensten Kranken die Veränderung ebensowenig gefunden, wie bei scheinbar Gesunden, sofern sie nicht mit Malariagegenden in intimere Berührung kamen. Dagegen können entfernt ähnliche Bilder durch den Austritt des Chromatins aus zerfallenden Erythrocytenkernen, z. B. bei Fischen, entstehen. Auch die Chromatineinlagerungen in rothen Blutscheiben bei pernicioser Anämie erklären Ehrlich und Lazarus durch Zerfall von Erythrocytenkernen. Dieselbe Deutung lassen vielleicht die Befunde zu, welche Bastianelli (nach Mittheilung von Dionisi) im fötalen Blut hatte und als embryonale Zustände der Blutzellen auffasste. In allen diesen Fällen sind ausreichend kernhaltige Blutkörperchen vorhanden, um die Ehrliche Erklärung vollberechtigt erscheinen zu lassen. Anders bei unserer Anämie. Hier schliesst schon die Häufigkeit der gekörnten Blutscheiben, welche bis zu 4 % der normalen betragen kann, während sich kernhaltige nur ganz vereinzelt finden, den Zusammenhang mit diesen aus. Freilich mögen die Bilder sich da in hohem Maasse gleichen, wo die karyochromatophilen Körnchen zerfallen, wie ich es schilderte.

Die Annahme von Degenerationserscheinungen auf irgend welchen anderen, völlig unbekannten Grundlagen entbehrt, mindestens für die Zeit vor den ersten Malaria- oder sonstigen Erkrankungen, jedes Anhalts selbst für Vermuthungen. Auch für später spricht das Verhalten der karyochromatophilen Körnung zu den physikalischen Veränderungen des Blutes entschieden dagegen.

Ob die von Smith und später von Dionisi und auch von Ziemann erwähnte Punktirung der rothen Blutscheiben bei hämoglobinurischer Malaria der Rinder den hier beschriebenen Veränderungen des menschlichen Blutes entspricht, vermag ich nicht

zu entscheiden, da ich keine Untersuchungen bei Rindermalaria anstellen konnte. Die Erklärungen der genannten Autoren (embryonale Bildungen — Degenerationszeichen) können für das menschliche Blut, wie gesagt, kaum gelten. Ich komme noch darauf zurück.

Bessere Stützen scheint mir meine Annahme zu haben, dass wir es in den karyochromatophilen Körnern mit proliferationsfähigen Gebilden, mit Organismen zu thun haben.

Ich deutete bereits die Beziehungen an, in welchen die geschilderten Veränderungen zu den Malariaanfällen stehen, und ich bin dazu gekommen, in den karyochromatophilen Körnern die Keime des Malariaparasiten zu erblicken, die sich zunächst durch Theilung im rothen Blutkörperchen vermehren und zu dessen Zerstörung führen, um dann im Plasma theils zu Grunde zu gehen, theils an anderen Blutkörperchen hängen zu bleiben und sich in gleicher Weise zu entwickeln.

Diese Keime würden also gewissermaassen die Grundformen des Parasiten darstellen, da sie Monate und Jahre im menschlichen Blut fortauern können und dabei oft nur eine kaum bemerkbare Anämie hervorrufen. Unter gewissen Umständen, nämlich allen denen, welche den Ausbruch eines acuten Malariaanfalls begünstigen, nehmen die „Grundformen“ aber einen anderen Entwicklungsgang: sie wachsen zu Plasmodien aus.

Dieser Vorgang, welcher am ehesten als Generationswechsel aufzufassen sein dürfte, scheint dem Beobachter in gefärbten Präparaten direkt entgegenzutreten, wenn er das Blut zwei Tage vor dem ersten Fieberanfall untersuchen kann. Man sieht dann die reifen karyochromatophilen Körner öfters einzeln oder zu 2—4 in den rothen Blutscheiben, und man bemerkt, vielfach erst bei genauestem Zusehen, stellenweise eine feinste, scharfgezogene Kreislinie, zuweilen kaum vom doppelten Durchmesser des Körnchens, in deren Verlauf dieses nun die „knotenförmige Verdickung“ darstellt, welche schon von den verschiedensten Seiten, und auch neuerdings von Koch beschrieben wurde. Nach Romanowski, Grassi, Mannaberg, Ziemann und anderen differenzirt sich darin das Chromatin, der Fortpflanzungskörper des Parasiten. Damit ist die Plasmodienform geschaffen. (Demonstration.)

Wo die karyochromatophilen Körner jene Semelform zeigen, die eine Theilungserscheinung darstellen dürfte, da rücken die beiden Hälften auf der Kreislinie mehr und mehr auseinander, und es entsteht das ebenfalls schon von anderer Seite geschilderte Bild, in dem die Peripherie der Parasiten zwei solche Chromatinkörper führt. Ausnahmsweise kommen auch drei vor. Die verschiedenen Lagerungen und Gestaltungen der karyochromatophilen Körner gleichen zuweilen den von Ziemann beschriebenen und abgebildeten Chromatintheilungen, welche als „Zerschnürung“ bezeichnet werden und kurz vor der Sporulation des Parasiten auftreten. Es wäre denkbar, dass hier eine gewisse Analogie besteht, insofern die dem Plasmodienkern entsprechenden „Grundformen“ sich zeitweise innerhalb des Plasmodienleibes, zeitweise frei im Blutkörperchen theilen. Aehnliches ist bei den Klassen von Organismen nicht ungewöhnlich, denen wir die Malariaparasiten zuzählen pflegen. Aber ich möchte auch die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass die Stäbchenformen Kunstproducte sind. (Demonstration.)

Ausser in Kamerun bei Weiss und Schwarz, fand ich den karyochromatophilen Körnern entsprechende Gebilde im Blut von Bewohnern der Malariagegend um Rom, wo mir die Liebenswürdigkeit meines Freundes Dionisi Gelegenheit verschaffte, einige Untersuchungen zu machen. Ich fand sie ferner bei Matrosen, welche im Laufe der letzten beiden Jahre mit tropischen Fiebergenden in Beziehung getreten waren, gleichgültig, ob sie Malaria gehabt hatten, oder nicht. Die Untersuchten waren in Rangoon, Calcutta und Mozambique, Gouadeloupe, New Orleans, am Congo und in Lagos gewesen, hatten also ihre Parasitenkeime in den verschiedensten Regionen der Tropen aufgenommen. Untersucht wurden die Leute während ihres Aufenthalts in Hamburg, wo mir Dr. Lauenstein mit gewohnter Güte in seinem Krankenhause Gelegenheit dazu gab, während sein Secundärarzt, Dr. Burmeister, mich freundlichst unterstützte.

Die wenigen Untersuchungen, welche ich wegen Zeitmangels bis jetzt machen konnte, hatten sämmtlich positives Ergebniss. Freilich waren die Keime viel seltener und viel kümmerlicher entwickelt, als bei Ansiedlern der afrikanischen Westküste. Ihr Verhalten glied im allgemeinen mehr dem der Keime aus der römischen Campagna.

Auch im Blut malariakranker Fledermäuse, das ich im Hospital San Spirito in Rom erhielt, scheinen ganz ähnliche Körner neben den Parasiten vorzukommen.

Bekanntlich hat Dionisi zu Anfang dieses Jahres einen, speziell den kleinsten Kamerunplasmodien ausserordentlich ähnlichen Schmarotzer in den Fledermäusen entdeckt und beschrieben und auch festgestellt, dass die Fledermäuse unter dem Einfluss der Krankheit in hohem Maasse anämisch werden.

Die grösste Uebereinstimmung scheint mir die Entwicklung der „Grundformen“ aber mit der des sogenannten Pyrosoma bigeminum der Rinder malaria (Texasfieber), wenigstens von dem Augenblick ab zu bieten, wo das einzelne Körnchen im Rinderblutkörper auftritt, mit welchem das karyochromatophile Körnchen so häufig die charakteristische Semmelform gemein hat. Schon Smith spricht dieselbe als Theilungserscheinung an. Lässt man diese Parallele gelten, so kommt man von selbst dazu, Dionisi und Ziemann gegenüber auch in den Punktirungen der Rinderblutkörperchen parasitäre Bildungen zu suchen, welche den Parasitengrundformen beim Menschen entsprechen.

Wohl Jeder, der in schlimmen Malariagegenden Erfahrungen sammeln konnte, ist zu der Erkenntniss gelangt, dass mit dem, was wir bis heute über die Naturgeschichte des Malariaparasiten wissen, eine grosse Zahl täglicher Erscheinungen nicht erklärt werden kann und dass es vor allen Dingen eine bisher unbekannte Form dieses Parasiten geben muss, welche sich ständig im Körper des Inficirten befindet und erst nach ihrer Umwandlung zur sogenannten Plasmodienform die bekannten klinischen Erscheinungen hervorruft. Noch ganz neuerdings haben Schellong und Manson das wieder mit aller Bestimmtheit ausgesprochen. Auch erscheint es ziemlich undenkbar, dass die Plasmodienform, welche als solche frei im Blutplasma ebenso unweigerlich zu Grunde geht, wie sie nach den Untersuchungen von Friedrich Plehn innerhalb von  $\frac{1}{2}$  bis 8 Stunden im Mückenleib verschwindet, ausserhalb des menschlichen Körpers geeignete Existenzbedingungen finden könnte. Die Eigenschaften der von mir als Keime des Malariaparasiten angesprochenen Gebilde können hier vielleicht Manches erklären. Ich möchte noch betonen, dass ich mit vollem Bewusstsein von dem Malariaparasiten spreche, denn neueste Beobachtungen haben meiner schon früher vertretenen Ansicht von der Unitarität sämtlicher Parasitenformen weitere sehr kräftige Stützen geliefert.

(Fortsetzung folgt.)