

II. Ueber die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten und die diesen entsprechenden Fieberanfälle.

Beobachtungen von **Camillo Golgi**,

Professor der allgemeinen Pathologie und Histologie an der
Universität Pavia.

Die Untersuchungen, welche in den beiden letzten Jahrzehnten bezüglich der Malariainfektion angestellt worden sind, und die Entdeckungen, durch welche bis jetzt auf diesem Gebiete die Pathologie und die klinische Wissenschaft bereichert worden ist, haben in gewissem Sinne den Erörterungen sowohl über die Pathologie des Fieberprocesses bei der Malaria als auch über die Art und Weise, wie die spezifische Wirkung des Chinins auf die verschiedenen Formen des Malariafiebers zu erklären ist, wieder ein neues Interesse gegeben.

Während ich nun bezüglich des ersten Punktes das Glück hatte, die Beziehung zwischen dem Entwicklungskreislauf der Malariaparasiten und der periodischen Aufeinanderfolge der Anfälle zu entdecken und zugleich nachzuweisen, wie den verschiedenen Fiebertypen verschiedene Species oder Varietäten von Malariaparasiten entsprechen, richtete ich fast zu gleicher Zeit meine Aufmerksamkeit auch auf den zweiten Punkt, welcher den Kliniker unmittelbarer interessirt, nämlich auf die Art und Weise der Wirkung des Chinins auf die erwähnten Parasiten.

Die Beobachtungen, welche ich in dieser Beziehung machen konnte, bilden schon den Inhalt einer Mittheilung, welche ich der medicinisch-chirurgischen Gesellschaft zu Pavia in ihrer Sitzung vom 17. März 1888¹⁾ zu machen die Ehre hatte.

Ich sehe mich nun genöthigt, festzustellen, dass diese meine klinischen Beobachtungen bis heute isolirt und unbeachtet geblieben sind. Denn kein weiterer Beobachter hat bis jetzt seine Aufmerksamkeit auf diesen Gegenstand gerichtet, sei es um meine in sehr kurzer Weise veröffentlichten Beobachtungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen, sei es, um sie durch weiteres Beobachtungsmaterial zu erweitern oder unter Umständen zu corrigiren. Nur Binz, welchem jedenfalls diese meine Veröffentlichung entgangen ist, hat in einer seiner neuesten Arbeiten²⁾ geglaubt, darüber klagen zu müssen, dass man bei der festen Begründung unserer Kenntnisse über die parasitäre Natur der Malariainfektion noch nicht durch direkte Beobachtungen am Malarialut die Wirkungsweise des Chinins studirt habe, wobei er sein Bedauern ausspricht, dass er, aus Mangel an Material, seinerseits diese Untersuchungen nicht unternehmen könne.

Da nun nicht nur aus dieser Bemerkung von Binz, sondern auch aus anderen Thatfachen hervorgeht, dass die Studien über die Wirkungsweise des Chinins auf die Malariaparasiten, welche ich in der medicinisch-chirurgischen Gesellschaft zu Pavia mitgetheilt habe, so zu sagen unbekannt geblieben sind, halte ich es jetzt für zweckmässig, auf diesen Gegenstand zurückzukommen. Ich halte dies um so mehr für nützlich, als ich die Ansicht habe, eben diesen Gegenstand in etwas weiterer Ausdehnung zu behandeln und einzelne specielle Thatfachen besser zu präcisiren.

Ich glaube auch nicht, dass das von mir Gesagte wegen einer bezüglichen Bemerkung modificirt werden muss, welche in einem jüngst erschienenen Buche von Laveran³⁾ enthalten ist, und welche ich wörtlich wiedergeben will: „Man kann die Wirkung des Chinins auf die Hamatozoarien direkt studiren, indem man einen Tropfen einer Lösung von Chininsulfat oder -Chlorhydrat mit einem Tropfen Malariablut mischt; unter diesen Bedingungen lässt sich feststellen, dass die Bewegungen der Geiseln nicht mehr beobachtet werden, und dass die Hamatozoarien ihre Cadavergestalt annehmen. Das Verschwinden der Parasiten in dem Blute der Kranken, einer Chininbehandlung unterworfen werden, beweist ausserdem, dass das Chinin die Hamatozoarien zerstört.“

Wenn man in Betracht zieht, dass die Geiselformen der Malaria in den Entwicklungskreislauf der gewöhnlichsten Malariafieberformen nicht eintreten, und dass sie in den Fällen, in welchen sie erscheinen, nur eine Endphase der Entwicklung der in Rede stehenden Parasiten darstellen, so versteht man nicht, welchen Werth die angeführte Bemerkung Laveran's haben soll. Ausserdem lässt sich leicht feststellen, dass auch viel unschuldigere Reagentien, als es die Lösungen von Chininsulfat und -Hydrochlorat sind, in dem

¹⁾ C. Golgi, A quel punto del ciclo evolutivo dei parassiti malarici la somministrazione della chinina, arrestandone lo sviluppo, valga ad impedire il piu vicino accesso febbrile — Bollettino della Società-Medico-chirurgica di Pavia, No. 1, 1888, p. 39 = Gazzetta degli Ospedali 1888.

²⁾ C. Binz, Ueber Chinin und die Malaria-Amoebae — Eine Erwiderung an Herrn Prof. A. Laveran in Paris. Berliner klinische Wochenschrift.

³⁾ A. Laveran. Du paludisme et de son hematozoaire. Paris 1891 p. 185.

Malariablute viel schwerere Veränderungen hervorrufen, als diejenigen, welche man bei dem sehr primitiven Laveran'schen Versuche erwähnt findet.

Nicht mehr besagen auch die Bemerkungen Dock's¹⁾, welcher schreibt, dass „unter dem Einflusse des Chinins die Plasmodien unbeweglich werden und keine Geißel mehr aussenden (?)“.

Wenn man bedenkt, dass der Malariaparasit in dem Stadium, in welchem man ihn, wenn auch freilich nicht passend, mit dem Namen Plasmodium bezeichnet hat, niemals Geißeln aussendet, dann erscheint jene Beobachtung Dock's unverständlich.

Dagegen verdienen, auch abgesehen von ihrer speciell klinischen Bedeutung, die Studien Baccelli's eine hervorragende Stelle. Derselbe trat der Parasitenfrage direkt näher und stellte sich die folgenden Aufgaben: „Ob es nicht möglich wäre dadurch, dass man das spezifische Heilmittel in direkte Berührung mit den Blutkörperchen brächte, die Zerstörung des Parasiten in prompterer und nachhaltiger Weise zu erzielen, als sie durch die gewöhnlichen Arten der Anwendung, einschliesslich der Injection unter die Haut erzielt wird; besonders dann, wenn diese Anwendungsweisen im Stiche lassen und ungenügend oder langwierig sind, z. B. bei den perniciosen Formen“. Zur Lösung dieses Problems bediente sich Baccelli ausser der klinischen Beobachtung auch noch sehr eingehender Untersuchungen, „indem er das Blut nach Einspritzung von 1,0 Chinin in die Venen in Zwischenräumen von einer halben Stunde beobachtete“.

Ich will hier die Schlussfolgerungen wörtlich wiedergeben, zu welchen der berühmte Kliniker in diesem Theil seiner Studien gelangt ist:

„In den ersten sechs Stunden beobachteten wir keine sichtbare Modificationen weder in der Zahl, noch in der Gestalt, noch in den amöboiden Bewegungen der Parasiten; nur glaubten wir eine grössere Lebhaftigkeit der Bewegungen in den ersten zwei oder drei Stunden zu bemerken.

Ferner steht fest, dass man nach 24 Stunden alle Parasiten als verschwunden bezeichnen konnte, ohne dass sich vorher eine Phase der Rückbildung oder des Absterbens hätte wahrnehmen lassen.

Die pigmentirten und sichelförmigen Formen Laveran's blieben in dem Blute sichtbar auch noch mehrere Tage nach der Einführung des Chinins in die Venen, auch dann, wenn das Fieber aufhört.“

Ohne die Tragweite der Beobachtungen, welche ich mich anschicke mitzutheilen, zu übertreiben, kann ich doch so viel hervorheben, dass sie wenigstens dahin führen, für jene Vorschriften, welche traditionell als zweckmässig im ärztlichen Handeln angesehen worden sind, aber wenigstens bis jetzt nur eine empirische Grundlage hatten, eine wissenschaftliche Erklärung zu liefern und ihnen den Charakter der Rationalität zu verschaffen. Natürlich kann ich nicht ausschliessen, dass in manchen Fällen jemand, welcher die nöthige Praxis in dieser Art von Studien hat, aus den durch meine Beobachtungen zu Tage geförderten Thatsachen nicht auch wohl Winke von unmittelbar praktischer Wichtigkeit finden könne.

Was die Art und Weise angeht, wie das Chinin in der Absicht, die Anfälle des Malariafiebers zu bekämpfen, angewendet wird, so giebt es bekanntlich gar viele Vorschriften, welche in der Praxis Verbreitung haben. Am meisten Ansehen besitzt jene, nach welcher die Chininpräparate einige Stunden vor dem Ausbruche des Schüttelfrostes beigebracht werden sollen. Viele wollen jedoch dieser Vorschrift eine grössere Präcision geben, indem sie mit Bestimmtheit die Zahl der Stunden festsetzen, um welche die Einführung des Chinins dem Schüttelfrost vorausgehen soll. Während aber in diesem Punkte einige die Zahl der Stunden auf vier festsetzen, verlangen andere fünf, andere sechs, acht und sogar zehn Stunden.

Wenn nun auch, wie ich gesagt habe, diejenige Vorschrift das meiste Ansehen hat, nach welcher die Einführung des Arzneimittels dem Ausbruche des Anfalles um einige Stunden vorhergehen soll, so fehlt es andererseits doch nicht an solchen, welche anrathen, das Chinin unmittelbar nach dem Aufhören des Anfalles einzuführen, während andere noch bei der Empfehlung geblieben sind, das Heilmittel gegen die Malaria in wiederholten kleinen Dosen während der Apyrexie darzureichen.

Giebt es nun irgend eine unter diesen Vorschriften, welche nach Maassgabe unserer neuen so genauen Kenntnisse über die Malaria in unbedingter Weise den Vorzug vor den übrigen verdient? Oder hat vielleicht jede derselben irgend eine rationelle Grundlage, so dass man allen einen gewissen Werth zugestehen muss?

¹⁾ Guido Baccelli, Le iniezioni intravenose dei sali di Chinina nell' infezione malarica. Riforma medica, Gennaio 1890 und Berl. klin. Wochenschrift 1890 p. 489.

Da nun, wie von mir gezeigt wurde, die regelmässige Wiederkehr der Anfälle mit dem regelmässigen Entwicklungskreislauf der Malariaparasiten in Beziehung steht, indem die Anfälle zeitlich mit der Invasion einer neuen, durch die Segmentation (Sporenbildung) entstehenden Parasitengeneration in's Blut zusammenfallen, hat man, frage ich, einen gewissen Grund, anzunehmen, dass die Einführung des Chinins, wenn sie zeitlich zusammenfallend mit gewissen Phasen des Entwicklungskreislaufes der Parasiten vorgenommen wird, imstande ist, die Entwicklung dieser letzteren zu hemmen und so mit einiger Sicherheit den nächsten Fieberanfall zu verhindern?

In der Abtheilung des Hospitals, welcher ich vorstehe, habe ich eine Reihe von Beobachtungen sammeln können, welche es, meiner Meinung nach, gestatten, eine jede der Fragen, welche ich oben formulirt habe, mit hinreichender Sicherheit zu beantworten. Von diesen meinen Beobachtungen werde ich jedoch zur Vermeidung unnützer Wiederholungen, um diese Abhandlung mit den nöthigen Belägen zu versehen, nur einige wiedergeben, welche ich blindlings aus meiner Sammlung herausgreife, indem sie alle eine überraschende Uebereinstimmung darbieten.

Bezüglich der Anwendungsweise des Chinins halte ich es für zweckmässig, von vornherein zu bemerken, dass ich es bei einer ersten Kategorie von Versuchen für nothwendig erachtete, mich an die gewöhnlichen therapeutischen Dosen zu halten, wobei ich mir in sehr beschränktem Maasse Abänderungen je nach dem Alter, dem Geschlechte und dem besseren oder geringeren Kräftezustande der Patienten gestattete. Diese Abänderungen hatten natürlich keinen anderen Zweck als den, eine möglichst grosse Gleichmässigkeit in den Versuchsbedingungen zu erreichen.

Nachdem festgesetzt worden war, wie viele Stunden vor dem Anfall das Chinin angewendet werden sollte, bestimmte ich, ob das Chinin auf einmal oder auf zwei- oder dreimal in möglichst kurzen Zwischenräumen gegeben werden sollte.

Hier in Pavia, wo ich diese Beobachtungen fast ausschliesslich habe machen können, beobachtet man (wenigstens ist dies seit einem Decennium der Fall) nur relativ leichte Fälle von Malaria, und auch diese kommen meistens aus der Umgegend. Perniciöse Fälle oder solche, welche aus irgend einem Grunde ausnahmsweise schwer wären, oder einen alarmirenden Charakter hätten, sind mir niemals vorgekommen. Deshalb habe ich mich in der Regel an die Verabfolgung des Chinins durch den Magen gehalten. Nur bei einer kleinen Anzahl von Kranken habe ich zu der Einspritzung unter die Haut meine Zuflucht genommen; und auch in diesen Fällen (mit Ausnahme eines einzigen, bei welchem die Injection unter die Haut in Anbetracht des geringen durch die anderen vorhergehenden Heilversuche erreichten Erfolges gemacht wurde) habe ich zu dieser Methode mehr aus Rücksicht auf das Experiment als wegen einer wirklichen Indication gegriffen.

Aus eben diesem Grunde hat sich mir noch niemals eine Indication geboten, von den intravenösen Injectionen, welche Baccelli eronnen hat, Gebrauch zu machen.

Die Formen der Malariainfection, welche mir bis jetzt hier in Pavia vorgekommen sind, waren ausschliesslich die folgenden:

1. Intermittirende Fieber, welche an den Entwicklungskreislauf von Parasiten gebunden sind, welche sich in drei Tagen entwickeln.

Diese Kategorie umfasst die klinischen Typen der Quartana, der Quartana duplex und einiger Arten der Quotidiana oder der Quartana triplex. (Diese letzteren sind gebunden an die tägliche Reifung dreier Parasitengenerationen, welche ihren Kreislauf in drei Tagen vollenden, welche aber ihre Reife mit einem Zwischenraum von einem Tage von einander erreichen.)

2. Intermittirende Fieber, welche an den Entwicklungskreislauf von Parasiten gebunden sind, welche in zwei Tagen ausreifen.

Dieser Kategorie entsprechen die klinischen Typen der Tertiana und einiger Arten der Quotidiana. (Wie ich nachgewiesen habe, sind einige Arten des Quotidianfiebers durch die tägliche Reifung zweier Generationen der Parasiten der Tertiana bedingt.)

3. Intermittirende Fieber, welche an die Gegenwart gewisser Gebilde im Blute bedingt sind, deren Bedeutung nicht genau bestimmt ist, welche ihre Entwicklung in einer nicht constanten Periode vollenden und welche gewöhnlich mit dem Namen „halbmondförmige Gebilde“ bezeichnet werden.

Zu dieser Kategorie gehören viele intermittirende Fieber von inconstantem Typus. Wie sie die intermittirenden Fieber mit langen Intervallen bilden, ebenso lassen sich in diese Gruppe viele Fieberformen mit kurzen Intervallen, auch wohl einige Arten der Quotidiana und endlich subcontinuirliche und subintermittirende Quotidianaarten bringen.

Da ich vorwiegend meine Versuche an Fällen von Quartana gemacht habe, will ich vor allem von diesen berichten, zumal ich auch gerade an ihnen die eingehendsten Beobachtungen in den ver-

schiedenen Perioden der Apyrexie habe machen können. Ich behalte mir vor, zum Schlusse über Beobachtungen an Fällen von Tertiana und an solchen Fällen von intermittirendem Fieber, welche durch die sogenannten halbmondförmigen Gebilde bedingt sind, Mittheilung zu machen.

a) Ist die Anwendung des Chinins in den gewöhnlichen therapeutischen Dosen imstande, die Entwicklung der Malariaparasiten aufzuhalten, wenn in ihnen der Segmentationprocess im Gange ist oder auch gerade begonnen hat?

Die Andeutung von einer Antwort auf die hier gestellte Frage findet sich in der ersten von mir über die Malariainfektion im Jahre 1886 veröffentlichten Arbeit (6). In der That habe ich bereits damals (p. 18—19) berichtet, dass die Anwendung des Chinins, wenn sie sechs Stunden vor dem Anfall stattfand, die Entwicklung der Malariaparasiten nicht beeinflusste, dass die letzteren vielmehr ihren Entwicklungskreislauf fortsetzten und bis zur Segmentation mit dem entsprechenden Ausbruch des Anfalls gelangten. Im übrigen habe ich in jener beiläufigen Bemerkung nur auf die Zahl der dem Anfall vorausgehenden Stunden Bezug genommen, nicht aber auf die genaue Entwicklungsphase, in welchem sich die endoglobulären Mikroparasiten im Augenblicke der Einverleibung des Heilmittels befinden.

Genauere Angaben ergeben sich aus den folgenden Bemerkungen.

1. Fall. Febris quartana simplex. — Anwendung des Chinins in gewöhnlicher Dosis, vier Stunden vor dem Anfall; Segmentation der Parasiten nicht verhindert; keinerlei Einfluss auf den nächsten Anfall; allmähliches Verschwinden der jungen Generation der Parasiten; dauernde Heilung.

Farina Santo, 12jähriger Knabe von Alagna (Lomellina), am 5. März 1888 ins Hospital eingetreten und auf der von mir dirigirten Abtheilung untergebracht, erzählte bei der an demselben Tage stattfindenden Visite, dass nach seiner Erinnerung die Zeitperioden, während welcher er vom Fieber geplagt worden sei, viel zahlreicher und länger seien, als die Perioden des Wohlbefindens. Die jetzigen Anfälle hatten vor mehr als drei Monaten begonnen und wiederholten sich nach dem Typus einer äusserst regelmässigen Quartana.

Gleich am ersten Tage seines Aufenthaltes auf der Abtheilung wurde bei der Blutuntersuchung ein so regelmässiger und typischer Befund von Quartanparasiten constatirt, dass man mit Sicherheit eine entsprechend regelmässige Aufeinanderfolge der Fieberanfälle mit zweitägigem Intervall voraussagen konnte.

Er wurde einige Tage ohne Behandlung gelassen, und man constatirte an jedem vierten Tage, genau gesagt, am 7., 10., 13. März, die vorausgesehenen Anfälle, welche von mittlerer Intensität (Maximum 39,9°) waren, immer aber mit einem Schüttelfrost begannen und mit unveränderlicher Regelmässigkeit um 1 Uhr nachmittags wiederkehrten. An den Tagen der Apyrexie schwankte die Temperatur zwischen 36,7 und 37,5. Der Blutbefund zeigte in Uebereinstimmung mit der Aufeinanderfolge der Anfälle die bekannten und charakteristischen Modificationen, wie sie dem Entwicklungskreislauf der Parasiten, welcher in drei Tagen abläuft, entsprechen.

Am 13. März, am neunten Tage des Aufenthaltes im Hospitale, an welchem also der dritte Anfall erwartet wurde, konnte bei der um 9 Uhr morgens vorgenommenen Blutuntersuchung, gerade wie an den Tagen der früheren Anfälle um dieselbe Stunde, constatirt werden, dass in den Malariaparasiten die verschiedenen Veränderungen, welche den begonnenen Process der Segmentation charakterisiren, schon ziemlich weit vorgeschritten waren; dass das Pigment in vielen Exemplaren schon auf das Centrum reducirt war und eine körnige Masse bildete; dass dasselbe in einigen in Streifen angeordnet war, welche nach dem Centrum convergirten, sodass eine Art von Bälkchen entstanden war (7) etc. etc.

Um 9 Uhr Verabreichung von 0,5 Chininum sulfuricum, um 9¹/₂ Uhr weitere 0,5 dieses Präparates.

Bei der um 12 Uhr mittags vorgenommenen Blutuntersuchung konnte man an den Parasiten keine anderen Veränderungen wahrnehmen als diejenigen, welche die letzten, die Segmentation unmittelbar einleitenden Phasen charakterisiren. Da man auch bemerkte, dass bei einigen Exemplaren die Sporenbildung während der Beobachtung im Gesichtsfeld des Mikroskops vor sich ging, konnte man den bevorstehenden Ausbruch des Anfalles vorhersehen. Während um 10 Uhr 35 Minuten die Temperatur 37,3 betrug, war sie um 12²⁰ bereits auf 38,7 gestiegen. Um 1 Uhr trat bei einer Temperatur von 39,2 der Schüttelfrost auf. Das Fieber hatte ungefähr die Intensität wie bei den früheren Anfällen. Fieberabfall unter Schweiß gegen 6 Uhr abends.

14. März. Die Blutuntersuchung hat einen negativen Befund in Bezug auf die jungen endoglobulären Formen. Nur findet man einige weisse Blutkörperchen, welche im Zerfall begriffene Pigmentmassen oder Pigmentkörnchen enthalten.

In der Folge trat kein neuer Anfall auf, und da der negative Befund bei der Blutuntersuchung bestehen blieb, wurde der Patient nach weiteren 12 Tagen entlassen.

2. Fall. Febris quartana simplex (Recidiv). Anwendung des Chinins fünf Stunden vor dem Anfall. Keine Einwirkung auf die Weiterentwicklung der Parasiten. Keine Verhinderung des nächsten Anfalles. Ausbleiben der weiteren Anfälle. Endgültige Heilung.

Carena Pietro, 27jähriger Bauer von Garlasea (Lomellina). Er war schon am 1. Januar desselben Jahres wegen Quartanfieber behandelt worden.

Nach 14 tägigem Aufenthalt war er scheinbar geheilt entlassen worden; er blieb etwas mehr als einen Monat gesund, dann fingen die Fieberanfälle — immer nach dem Typus der Quartana — wieder an. Zuerst kamen die Anfälle zwischen 9¹/₂—10 Uhr, dann verspäteten sie sich um zwei Stunden, indem sie gegen 11¹/₂—12 Uhr mittags auftraten.

Als er auf meine Abtheilung gelegt wurde, am 20. März mittags 1 Uhr, war er bereits fiebernd; der Schüttelfrost war um 12 Uhr mittags aufgetreten. Um 4 Uhr, zur Stunde der zweiten Visite, fand man eine Temperatur von 40,6.

21. März. Erste Blutuntersuchung: ziemlich reichlicher Befund von jungen endoglobulären Amoeben der Quartana, wie man sie am ersten Tage der Apyrexie anzutreffen pflegt. Der Befund war ein so regelmässiger, dass man mit Sicherheit eine ebenfalls regelmässige und typische Aufeinanderfolge der Fieberanfälle mit zwei fieberfreien Tagen erwarten konnte. Temperatur 36,9 bis 37,4.

22. März. Regelmässig fortschreitende Entwicklung der endoglobulären Parasiten. Temperatur 36,8—37,3.

23. März. Blutuntersuchung um 8¹/₂ Uhr vormittags: Die Malariaparasiten haben ihre regelmässige Entwicklung fortgesetzt; die weitaus grösste Mehrzahl findet sich in dem Stadium, in welchem sich das Pigment auf das Centrum zurückzieht und in Streifen angeordnet erscheint. Bei einer grossen Zahl ist das Pigment bereits in das Centrum gebracht worden und bildet dort eine wenig compacte oder kronenförmig angeordnete Masse. Bei einer gewissen Zahl von Malariagebildeten ist das Pigment noch zerstreut zu finden; bei allen aber ist die Blutkörperchensubstanz vollständig verschwunden. Um 8³/₄ Uhr Verabreichung von 0,5 Chininum sulfuricum, eine weitere Dosis von 0,5 um 9¹/₂ Uhr. 11¹/₂ Uhr Temperatur 38,4. 12¹/₄ Uhr tritt der Schüttelfrost auf; die Temperatur beträgt bereits 39,1. 3 Uhr nachmittags Temperatur 40,2. Defervescenz mit profusem Schweiß um 5 Uhr nachmittags.

24. März. Bei der Blutuntersuchung: negatives Resultat in Bezug auf die jungen endoglobulären Formen; spärliche weisse Blutkörperchen mit Pigmentkörnern.

Da das Fieber bis dahin nicht wieder aufgetreten war, und die Blutuntersuchung beständig bezüglich eines Befundes an Malariaparasiten ein negatives Resultat gab, wurde der Patient nach einem Hospitalaufenthalt von weiteren 10 Tagen entlassen.

3. Fall. Febris quartana simplex. Anwendung des Chinins sechs Stunden vor dem Anfall. Negativer Effect in Bezug auf den nächsten Anfall, Verschwinden der neuen Generation von Parasiten, welche aus der Sporenbildung hervorgingen; kein weiterer neuer Anfall. Dauernde Heilung.

Es handelt sich um einen gewissen Merlini Pietro, einen 11jährigen Bauernjungen von Villanova d'Ardenghi, welcher am 11. November 1887 auf meine Abtheilung gelegt wurde. Nachdem durch zwei aufeinanderfolgende Fieberanfälle der regelmässige Quartantypus festgestellt war, wobei man wie gewöhnlich die Beobachtung machen konnte, dass allein schon durch den Aufenthalt im Hospitale an sich die Anfälle die Neigung haben an Intensität zu verlieren, und nachdem beständig die klinischen Erscheinungen mit dem Blutbefund, welcher die gewöhnlichen bekannten Merkmale darbot, die im einzelnen vorzubringen ich für überflüssig halte, verglichen worden war, wurde am 9. December, morgens 6¹/₂ Uhr, in Erwartung des Fieberanfalls, welcher etwa um 12¹/₂ Uhr eintreten musste, zuerst eine Dosis von 0,40, und um 8 Uhr eine zweite gleiche Dosis von Chinin verabreicht. Die um 10¹/₂ Uhr vormittags vorgenommene Blutuntersuchung liess wegen der beträchtlichen Menge von Parasiten, welche die für das Bevorstehen der Segmentation charakteristischen Merkmale darboten, voraussagen, dass dieses mal der Anfall nicht unterdrückt werden würde. Um 12¹/₄ Uhr war die Temperatur bereits 38,3, um 1 Uhr der gewöhnliche Schüttelfrost; der Fieberabfall um 5 Uhr nachmittags. In der Folge unverändertes Wohlbefinden, für dessen Erhaltung durch eine kräftigende Cur gesorgt wurde. Der Patient ging nach einem Aufenthalt von weiteren 12 Tagen nach Hause.

4. Fall. Febris quartana simplex. Das Chininsulfat, welches ungefähr acht Stunden vor dem erwarteten Anfall eingegeben wurde, übte einen gewissen Einfluss aus, welcher sich in einer Verzögerung und Abschwächung des Anfalls offenbarte; darauf folgend dauernde Heilung.

Gegenstand dieser Beobachtung ist ein gewisser Gianì Daniele, 11 Jahre alt, welcher am 27. December 1887 in den mir unterstellten Saal aufgenommen wurde. Bei der ersten Visite weiss der Knabe nur anzugeben, dass er seit einiger Zeit an Fieber leidet, welches ihn, wie er sagt, von Zeit zu Zeit ohne irgend welche Regel überfällt. Die Blutuntersuchung fördert einen Befund zu Tage, welcher für die Quartana so charakteristisch ist, wie nur möglich, und der klinische Verlauf stand in vollkommenem Einklange mit diesem Befunde. In der That wurde, der Voraussage gemäss, am zweiten Tage seines Hospitalaufenthaltes, am 28. December, der erste Anfall constatirt (Maximaltemperatur 40,5); ein zweiter Anfall erfolgte am 31. December (Maximaltemperatur 40,3). Am 2. Januar, an welchem Tage man den Fieberausbruch um 4 Uhr nachmittags erwartete, wurde um 8 Uhr morgens 0,5 Chinin und weitere 0,5 eine Stunde später verabfolgt (eine beträchtliche Dosis, wenn man das Alter und die geringe Entwicklung des Knaben berücksichtigt). Die um 10 Uhr vorgenommene Blutuntersuchung liess die Thatsache constatiren, welche, wie bereits oben erwähnt wurde, beinahe beständig bei Malariakranken nach ihrer Aufnahme ins Hospital beobachtet wird, dass nämlich nach einem Aufenthalte von einigen Tagen die endoglobulären Parasitenformen nicht nur an Zahl abnehmen, sondern auch an der Gleichmässigkeit ihrer Entwicklung Einbusse erleiden, sodass die einzelnen Formen, statt dass sie sich so ziemlich auf der gleichen Linie ihrer Entwicklung befinden, einen gewissen Abstand von einander zeigen.

Man beobachtet demnach, dass, während einzelne Formen schon eine Reduction des Pigments auf das Centrum zeigen, bei vielen anderen das Pigment noch überall verbreitet, und dass in manchen noch ein Ueberbleibsel von Blutkörperchensubstanz vorhanden ist, welcher durch einen gelblichen, den Parasiten umgebenden Kreis dargestellt wird. Einige dieser letzteren Formen zeigen jene besonderen Merkmale (weniger feine Körnung des Pigments, eigenthümlichen grauen Reflex desselben, gewisse Undurchsichtigkeit des zu dem Parasiten gehörigen Protoplasmas, Neigung zum Schrumpfen), welche erfahrungsgemäss eine Hemmung in der Entwicklung oder das Absterben der Parasiten anzeigen. Dieser Befund lässt eine geringere Intensität des Anfalls erwarten. Und in der That kam es so, dass der Anfall nicht nur weniger stark war, sondern ausserdem gegenüber den vorhergehenden mit einer beträchtlichen Verzögerung eintrat und auch von viel geringerer Dauer war. An den darauf folgenden Tagen zeigte die wiederholte Blutuntersuchung, dass die Malariainfektion erloschen war. Nichtsdestoweniger wurde unserer Gewohnheit gemäss, um die dauernde Heilung zu sichern, nach einigen Tagen der Beobachtung, noch einige male Chinin gegeben. Darauf wurde der Patient entlassen.

Ein beinahe wörtlich mit diesem übereinstimmendes Ergebniss finde ich bei einem anderen Falle aufgezeichnet, bei welchem das Chininum sulfuricum — immer in den gewöhnlichen therapeutischen Dosen — 10 Stunden vor dem Anfall verabfolgt wurde. Man erhielt auch in diesem Falle mit Bestimmtheit den Eindruck, dass das Heilmittel auf einen Theil der Malaria Parasiten so eingewirkt hatte, dass es ihre Entwicklung aufhielt, und dass dadurch eine Verzögerung und eine beträchtliche Verminderung der Intensität des Anfalls eingetreten war.

Die hier vorgeführten Beobachtungen berechtigen uns, die Frage, welche diesem Abschnitt voransteht, in folgender Weise zu beantworten.

Die Verabreichung des Chinins in den gewöhnlichen therapeutischen Dosen (mit Berücksichtigung des Alters und des Kräftezustandes etc.) ist nicht imstande, die Entwicklung der Malaria Parasiten der Quartana aufzuhalten, wenn in ihnen die Veränderungen ihrer inneren Organisation, welche in ihrer Gesamtheit den Segmentationsprocess (Sporenbildung) charakterisiren, im Gange sind, oder auch kaum angefangen haben. Da die Segmentation nicht verhindert wird, so wird auch dementsprechend der Fieberanfall, welcher an dieselbe gebunden ist, nicht verhindert. Aber, wenn auch diese gewöhnlichen Dosen nicht vermögen, die einmal im Gange befindliche Segmentation aufzuhalten, so sind sie doch imstande, die junge Parasitengeneration zu tödten, welche gewissermassen im Status nascendi von dem Heilmittel, welches sich in Circulation befindet, überrascht wird. Daher die dauernde Heilung nach einer einzigen Anwendung des Heilmittels, welche in dieser ganzen Reihe von Fällen erzielt wurde.

Andererseits üben diese selben gewöhnlichen Chinindosen eine bemerkenswerthe Wirkung auf die Parasiten der Quartana aus, wenn diese sich in dem Stadium befinden, welches der Segmentation unmittelbar vorausgeht (Parasiten, welche bereits die Blutkörperchen umhüllung verloren haben, deren Pigment aber noch vertheilt ist; endoglobuläre Formen von vorgeschrittener Entwicklung aber mit einem dünnen Hof von Blutkörperchensubstanz). Diese letzte Beobachtung erklärt die Abschwächung und die Verzögerung der Anfälle, welche sich nach der Anwendung des Chinins in einigen der Fälle meines Berichtes bemerkbar macht, als deren Repräsentant der vierte Fall figurirt. Begreiflicher Weise muss man, um eine befriedigende Erklärung dieses partiellen Resultats zu erhalten, der Thatsache Rechnung tragen, dass, besonders in den Fällen, welche eine Tendenz zu spontaner Heilung haben (was man fast immer nach einem mehrtägigen Aufenthalt im Hospitale beobachtet), die Parasitengenerationen sich nicht auf demselben Entwicklungsniveau, sondern vielmehr in einem gewissen Abstände von einander befinden. Es kann z. B. vorkommen, dass bei einigen die inneren Veränderungen, welche die Segmentation einleiten, bereits im Gange sind, während bei anderen die endoglobuläre Phase kaum beendet ist, oder sich erst auf dem Punkte befindet zu enden. Unter diesen Verhältnissen entspricht es der Logik anzunehmen, dass das Chinin z. B. auf diese letzteren einwirken kann, auf die ersteren aber nicht. Daher die Abschwächung und Verzögerung — nicht aber die Unterdrückung des Anfalls.

Nachdem ich über diese erste Gruppe von Beobachtungen berichtet habe, will ich hervorheben, dass ich mich bei der Anwendung des Heilmittels an die gewöhnlichen Dosen gehalten habe. Es scheint mir dies angebracht zu sein, weil sich die Möglichkeit nicht ausschliessen lässt, dass höhere Gaben als die gewöhnlichen einen anderen Effect hätten haben können, eine Annahme, welche durch die Beobachtungen über die Wirkung des Chinins auf die endoglobulären Phasen der Malaria Parasiten gerechtfertigt erschien.

Der Frage, ob man von starken Chinindosen, wenn die An-

wendung zu einer Zeit geschieht, in welcher die Veränderungen, die zur Segmentation führen, wohl bereits im Gange sind (3—5 Stunden vor dem Anfall), ein von dem eben erwähnten verschiedenes Resultat erhalten kann, sind die folgenden Beobachtungen gewidmet.

b) Vermag die Anwendung des Chinins, wenn sie auch in viel grösserer Menge als in den gewöhnlichen therapeutischen Dosen, sei es per os oder subcutan, geschieht, die Entwicklung der Malaria Parasiten aufzuhalten, wenn in denselben die Veränderungen, welche den Segmentationsprocess charakterisiren, bereits zustande gekommen sind?

Bezüglich dieser Frage bin ich nicht im Besitze einer regelmässigen Reihe von Beobachtungen, welche mit der vorhergehenden Reihe sich vergleichen liesse. In meiner Sammlung finde ich nur vier Fälle, bei welchen die Einführung des Chinins (bei zwei Fällen subcutan, bei den beiden anderen per os) $3\frac{1}{2}$ Stunde bis $4\frac{1}{2}$ und 5 Stunden vor dem Anfall vorgenommen wurde. Ich halte es um so mehr für nothwendig diesen spärlichen Fällen Rechnung zu tragen als, wenn schon, (wie ja aus der Beobachtung der Reihe a) erhellt) die gewöhnlichen Dosen eine schädliche Wirkung auf die Parasiten auszuüben vermögen, wenn das Heilmittel sie in dem Stadium trifft, welches dem Auftreten der zur Sporenbildung führenden Modificationen unmittelbar vorhergeht, mit noch viel besserer Begründung angenommen werden kann, dass die ausnahmsweise starken Dosen die Entwicklung der Parasiten beeinflussen können, wenn diese die Veränderungen eben begonnen haben, welche den Anfang der Segmentation bilden.

5. Fall. Febris quartana inveterata. Behandlung mit subcutaner Injection von Chininbichlorhydrat, vier Stunden vor dem Anfall; kein Einfluss auf die Weiterentwicklung der Parasiten, welche der Sporenbildung nahe waren, und auf den entsprechenden nächsten Anfall; endgültige Heilung.

Es handelt sich um einen gewissen Carabiniere N. N., welcher sich lange in einer der schlimmsten Malaria Gegenden Sardiniens aufgehalten hatte, seit mehr als neun Monaten Fieberanfällen ausgesetzt war und durch verschiedene Curen nur geringe Pausen erreicht hatte. Er wurde zur Cur nach der balneo-klimatischen Station Valdieri geschickt, und als er auch dort beständigen Fieberanfällen ausgesetzt war, wollte er von mir untersucht und behandelt werden. Dieser Fall, welchen ich ungefähr zwei Wochen studirte, gab mir Gelegenheit, interessante Beobachtungen zu machen, welche ich in einer anderen Arbeit (8) mitgetheilt habe. Hier beschränke ich mich darauf, daran zu erinnern, dass der vorwiegende Befund, welchen man bei der Blutuntersuchung erhielt, von zahlreichen Parasiten der Quartana gebildet wurde. Nachdem die aus einem anderen Interesse vorgenommenen Beobachtungen abgeschlossen waren, schritt ich zur Behandlung. Um diese in möglichst energischer und zuverlässiger Weise durchzuführen, auch wohl aus dem Grunde, weil die Erfahrung der früheren Curen bei diesem Patienten die geringe oder ganz ausbleibende Wirksamkeit der per os genommenen Chininpräparate gezeigt hatte, entschloss ich mich zu der subcutanen Anwendung des Heilmittels. Am 15. August, an welchem Tage ein starker Anfall zu erwarten war, wurde um 9 Uhr vormittags (der Anfall musste gegen 1 Uhr mittags eintreten), nachdem noch einmal festgestellt worden war, dass sich die Quartanaparasiten in dem Stadium befanden, welches der Segmentation am einige Stunden vorhergeht, tief in die Regio retrotrochanteric $0,75$ Chininum bichloratum injicirt; ein weiteres halbes Gramm wurde, wenig entfernt von der früheren Stelle, eine halbe Stunde später injicirt. Zwei Stunden darauf erschienen die Parasiten bei der Blutuntersuchung nicht im mindesten beeinflusst. Zur gewöhnlichen Stunde trat der Schüttelfrost auf, und der Fieberanfall hatte beinahe dieselbe Intensität, wie die früheren Anfälle. Da es aber nothwendig war, auch aus dienstlichen Gründen, die Heilung des Patienten sicherzustellen, wurden an den beiden folgenden Tagen zwei weitere subcutane Injectionen vorgenommen. Das Fieber kam weder damals noch später wieder.

Ein ungefähr identisches Ergebniss finde ich in Bezug auf einen anderen Fall von Quartana aufgezeichnet, welcher auf meiner Abtheilung ungefähr vier Stunden vor dem Anfall mit Chinin-injectionen behandelt wurde.

6. Fall. Febris quartana simplex. Anwendung des Chinins in der doppelten, gewöhnlich gegebenen Dosis $3\frac{1}{2}$ bis 4 Stunden vor dem Anfall; Segmentation nicht gehindert; kein Einfluss auf den nächsten Anfall; dauernde Heilung.

Spalla Maria, 25-jährige Bäuerin aus Mede (Lomellina), kam in's Hospital, weil sie an Fieberanfällen litt, und wurde am 20. Februar 1888 auf meine Abtheilung aufgenommen. Kaum in's Bett gebracht, wurde sie um 2 Uhr nachmittags von einem heftigen Schüttelfrost befallen, und es entwickelte sich ein starker Fieberanfall mit einer Maximaltemperatur von $40,7$, welche um $4\frac{1}{2}$ Uhr erreicht wurde. Fieberabfall in der Nacht.

Bei der am folgenden Morgen vorgenommenen Blutuntersuchung fand sich der classische Parasitenbefund einer Quartana am ersten Tage der Apyrexie (kleine endoglobuläre Amöben, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ von der Grösse eines rothen Blutkörperchens, mit spärlichem Pigment; sie zeigen mit relativ grosser Promptheit jene Formveränderungen, welche der Ausdruck der amöbösen Bewegung sind; ich sage mit relativ grosser Promptheit, weil ja bei den Amöben der Quartana im Gegensatz zu dem, was man bei den Amöben der Tertiana beobachtete, die amöboide Bewegung immer sehr langsam und wenig ausgeprägt ist). Der Befund zeigte, dass ein neuer Anfall erst nach zwei

Tagen auftreten würde. Da man die Intensität des am ersten Tage des Hospitalaufenthalts aufgetretenen Anfalls gesehen hatte und ausserdem Rücksicht nahm auf den beharrlich ausgesprochenen Wunsch der Kranken, schnell von den lästigen Fieberanfällen befreit zu werden, entschloss man sich, 2 g Chinin vier Stunden vor dem im Anzuge begriffenen Anfall zu geben.

23. Februar. Tag des Anfalls. Nachdem eine neue Blutuntersuchung vorausgeschickt worden war, bei welcher sich herausstellte, dass die Entwicklung der Parasiten in der bekannten Art und Weise regelmässig fortgeschritten war (indem sie sich in dem Stadium befanden, in welchem das Pigment schon auf das Centrum reducirt, oder sich auf dasselbe zu reduciren im Begriffe ist, bei einigen Formen mit einer leichten Andeutung einer Theilung der peripheren Partien des Parasitenkörpers in Lämpchen), wurde die geplante Verabfolgung des Chinins vorgenommen. Dabei wurde so verfahren, dass die ganze Dosis von 2 g, in 150,0 Wasser aufgelöst auf dreimal in Zwischenräumen von 20 Minuten eingenommen wurde. Das Heilmittel wurde bis auf das Auftreten eines der bekannten Symptome der Chininvergiftung gut vertragen. Um 2¹/₂ Uhr begann die Temperatursteigerung, um 3¹/₄ Uhr trat der Schüttelfrost auf. Der Anfall verlief unter den gewöhnlichen Erscheinungen, und es wurde ein Temperaturmaximum von 40,6° erreicht.

An den folgenden Tagen, ausser den gewöhnlichen Pigmentresiduen in den weissen Blutkörperchen, absoluter Mangel an endoglobulären Parasitenformen, welche ein Recidiv hätten fürchten lassen können. Nach einigen weiteren Tagen der Ueberwachung wurde die Patientin, nachdem aus Vorsicht noch einige Chinindosen gegeben worden waren, in vollkommen geheiltem Zustande entlassen.

Auch hier will ich, um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, einen weiteren, in gleicher Weise und mit demselben Resultate behandelten Fall übergehen.

Diese zweite Gruppe von Beobachtungen berechtigt uns zu dem Schlusse, dass, wenn einmal die Entwicklung der Parasiten der Quartana soweit vorgeschritten ist, dass in ihnen die inneren Veränderungen, welche zur Segmentation führen sollen, bereits wohl ausgesprochen sind, auch die viel stärkeren Chinindosen, ob sie nun per os oder subcutan eingeführt werden, gerade wie sie die Entwicklung der Parasiten nicht aufzuhalten vermögen, so auch nicht imstande sind, den nächsten Fieberanfall zu verhindern.

Ich brauche wohl nicht noch besonders zu sagen, dass bei den so behandelten Fällen die durch die Sporenbildung entstandene neue Parasitengeneration, indem sie bei ihrer Entstehung mit dem Heilmittel zusammentrifft, sicherer getödtet, und dass auf diese Weise die dauernde Heilung gesichert wird.

Zu diesen meinen Beobachtungen gesellen sich die wichtigen Untersuchungen Baccelli's über die intravenösen Chinininjectionen (9), durch welche er nachgewiesen hat, „dass das Chinin auch in Dosen von 1 g (bei Einspritzung in die Venen) nicht imstande ist, den Fieberanfall zu unterdrücken, wenn es bei Beginn desselben oder drei Stunden vor demselben zugeführt wird.“

Es ist dies in der That eine sehr bemerkenswerthe Thatsache, da ja, wenn es überhaupt ein Mittel giebt, von dem man wegen des sicheren unmittelbaren Contactes des Heilmittels mit den Parasiten eine prompte und sichere antiparasitäre Wirkung erwarten könnte, dieses Mittel gerade die direkte Einführung in den Blutstrom sein müsste. Nun hat sich aber auch dieses Mittel als unfähig erwiesen, die regelmässige Entwicklung des Parasiten aufzuhalten, wenn er sich in der Phase befindet, während welcher sich, vielleicht durch eine Art von Einkapselung, welche er eingeht, der Reproductionsprocess eben dieses Parasiten herausbildet.

Bisher ist, während es bereits festgestellt wurde, dass die Einwirkung des Chinins auf die neue, durch die Sporenbildung entstandene Parasitengeneration eine sehr mächtige ist, so mächtig, dass eben diese neue Generation gewöhnlich von dem Heilmittel, welches, wenige Stunden vorher eingeführt, sich im Augenblicke der Sporenbildung noch in Circulation befindet, vernichtet wird, die Frage noch unbeantwortet geblieben, ob das Chinin, sei es in gewöhnlicher oder in ausnahmsweise starker Dosis, vielleicht in anderer Weise auf die früheren Entwicklungsstadien der Parasiten einwirkt.

Auf diese weitere Frage haben besonders die folgenden Beobachtungen Bezug.

(Fortsetzung folgt.)