Ueber

Malaria- und andere Blutparasiten

nebst Anhang

Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung.

Von

Dr. Hans Ziemann,
Marinestabsarzt.

Mit 165 farbigen Abbildungen und Photogrammen auf 5 Tafeln und 10 Fieberkurven.

JENA,
Verlag von Gustav Fischer.
1898.

Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Erste Abteilung: Medizinisch-hygienische Bakteriologie und tierische Parasitenkunde. In Verbindung mit Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Loeffler in Greifswald und Prof. Dr. R. Pfeiffer in Berlin herausgegeben von Dr. O. Uhlworm in Cassel.

Das „Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten", welches seit dem Jahre 1887 erscheint, und an welchem die hervorragendsten Forscher des In- und Auslandes ihre Mitwirkung bethätigt haben, will den augenblicklichen Stand der theoretischen und praktischen Forschungen auf dem Gesamtgebiete der Bakteriologie und Parasitenkunde, sowie der damit in Beziehung stehenden Wissensfächer wiedergeben, sowohl durch Originalaufsätze und durch ein wöchentlich systematisches Verzeichnis der neuesten einschlagenden Litteratur als auch durch Referate, welche in gedrängter Kürze regelmässig jede Woche eine Uebersicht über die neuesten einschlagenden Publikationen aller Länder zu geben bestimmt sind. Die hohe Bedeutung der obengenannten Fächer für die Wissenschaft und Praxis des Mediziners, Zoologen, Botanikers ist heute allgemein anerkannt.

Weit über die engen Räume des Laboratoriums hinaus, in denen sie entstanden und herangewachsen ist, hat die bakteriologische Forschung einen stetig sich erweiternden Wirkungskreis gewonnen, die höchsten Probleme der Medizin, die Verhütung und Heilung der Krankheiten, sind von ihr erfolgreich in Angriff genommen worden. Diese stehen jetzt im Vordergrund des Interesses. Dementsprechend soll vom Jahre 1896 an neben der Morphologie und Biologie der Bakterien und Parasiten mehr als bisher auch die Epidemiologie und Pathologie der Infektionskrankheiten in dem Centralblatt Berücksichtigung finden.

Es ist deswegen seit dem Januar 1896 Herr Professor R. Pfeiffer, Vorsteher der wissenschaftlichen Abteilung im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin, in die Redaktion eingetreten.

Um die angedeuteten Ziele zu erreichen, zerfällt der Inhalt des Centralblatts für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten in folgende Abteilungen:

1. Referate. Diese bilden einen Hauptteil des Blattes, und es ist die Aufgabe derselben, den Inhalt aller diesbezüglichen im In- und Auslande selbständig oder in periodischen Schriften erscheinenden Arbeiten über Bakteriologie und Parasitologie, Infektionskrankheiten des Menschen und über die durch tierische und pflanzliche Feinde verursachten Krankheiten, die gegen dieselben anempfohlenen Vorbeugungs- und Bekämpfungsmittel, sowie über alles, was dazu beitragen kann, unsere Kenntnisse von dem Leben der Pilze und anderer Schmarotzer zu erweitern, in knapper, streng wissenschaftlicher Form wiederzugeben. Objektivität der Darstellung soll möglichst streng gewahrt werden, sachliche Kritik doch nicht ausgeschlossen sein, sofern sie sich von allen Persönlichkeiten freihält. Durch Namensunterschrift der Referenten soll die Gediegenheit der Besprechung möglichst gesichert werden.

2. Zusammenfassende Uebersichten. Diese Uebersichten haben den Zweck, den nicht auf diesen Gebieten selbstthätigen Lesern ein möglichst getreues Bild der historischen Entwicklung unserer gegenwärtigen Kenntnis über bestimmte einschlagende wichtige Fragen, z. B. über die Cholera, Tuberkulose, Milzbrand etc. zu geben; dieselben sollen in längeren, also nicht jährlichen, Zwischenräumen wiederholt werden.

3. Systematisch geordnete wöchentliche Uebersichten über die neueste bakteriologische und parasitologische Litteratur aller Länder; dieselben geben ein möglichst vollständiges Bild aller Leistungen der letzten Wochen.

4. Originalarbeiten. Das Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten veröffentlicht, entsprechend seinem Charakter als zusammenfassendes Organ, zugehende nicht zu umfangreiche Mitteilungen event. Abbildungen. Die Beigabe von Tafeln kann in Ausnahmefällen zugestanden werden. Als Originalarbeiten sollen auch Originalreferate über Arbeiten bakteriologischen oder parasitologischen Inhalts veröffentlicht werden, welche in bakteriologischen etc. Instituten

Fortsetzung Seite 3 des Umschlags.

Ueber

Malaria- und andere Blutparasiten

nebst Anhang

Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung.

Von

Dr. Hans Ziemann,
Marinestabsarzt.

Mit 165 farbigen Abbildungen und Photogrammen auf 5 Tafeln und 10 Fieberkurven.

JENA,
Verlag von Gustav Fischer.
1898.

Vorwort.

In 2 kleineren Arbeiten[1–2]) hatte ich versucht, eine Darstellung der bei heimischer Tertiana und tropischer Malaria sich findenden Blutparasiten zu geben. Mein Beobachtungsmaterial unterschied sich insofern von dem der meisten Autoren, als ich Gelegenheit hatte, wegen meines militärischen Verhältnisses oft dieselben erkrankten Mannschaften während eines grösseren Zeitraumes zu beobachten und sowohl bei Neuerkrankungen als auch bei Recidiven durch Blutuntersuchungen den Entwickelungsgang der Parasiten zu verfolgen. Die Untersuchungen wurden zum Teil von zehn zu zehn Minuten ausgeführt.

Die Gelegenheit dazu bot sich in den Militärhospitälern zu Wilhelmshaven 1894 und Lehe bei Bremerhafen 1896, sowie an der westafrikanischen Küste an Bord S. M. S. „Hyäne" 1894—95. Die statistischen Daten werden später gegeben werden.

Jene Untersuchungen wurden in sehr wesentlichen Punkten ergänzt gelegentlich einer sechsmonatlichen Studienreise, welche ich in den Monaten April bis September incl. 1897 nach den Fiebergegenden Italiens unternehmen konnte. Die Möglichkeit zur Ausführung verdanke ich der Munificenz des Kuratoriums der Gräfin Bose-Stiftung bei der medizinischen Fakultät zu Berlin infolge Verleihung des Reisestipendiums, sowie dem Wohlwollen und der Förderung meiner vorgesetzten Behörde, welche mich so lange beurlaubte.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, dafür an dieser Stelle meinen aufrichtigsten und tiefgefühlten Dank auszusprechen. Gleichzeitig bin ich Herrn Professor Golgi in Pavia für die liebens-

1) Ueber Blutparasiten bei heimischer und tropischer Malaria. Vortrag auf der Naturforscher-Versammlung zu Frankfurt a. M. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkunde, Bd. XX, 1896, No. 18/19.

2) Zur Morphologie der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkunde, Bd. XXI, 1897, No. 17/18 u. 20/21.

würdige Aufnahme in seinem Laboratorium, sowie für das lebhafte Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegenbrachte, zu tiefem Danke verpflichtet, ebenso der Direktion und den Aerzten des Hospitals zu Crema, Grosseto und des Militärhospitals zu Rom.

Durch die Unterstützung der italienischen Regierung und das Entgegenkommen der Hospitalärzte war es mir sogar ermöglicht, die betreffenden Kranken selbst zu behandeln.

Ausserdem wurden bis jetzt eine grosse Zahl von Vögeln und Kaltblütern untersucht, um durch das vergleichende Studium der betreffenden Blutparasiten ein erhöhtes Verständnis für die Biologie der Malariaparasiten zu gewinnen.

Für den, der sich eingehender mit Malaria beschäftigt, ist das unerlässlich. Unbedingt notwendig ist ein vorhergehendes Studium der normalen und pathologischen Histologie des Blutes[1–3]).

In Folgendem gestatte ich mir nun meine Resultate, die von denen Laverans, Golgis, Cellis, Marchiafavas, Grassis und Felettis, sowie Mannabergs mehr oder weniger abweichen, zur Darstellung zu bringen.

Um den Charakter der Arbeit als einer selbständigen zu wahren, und um nicht durch Vermehrung des Inhalts den Preis zu verteuern, habe ich nur dasjenige in den Bereich der Darstellung gezogen, für das ich glaube, auf Grund eigener Untersuchungen eintreten zu können. Eine Verwendung der Krankengeschichten sowie aller der Notizen, die im Verlaufe der letzten Jahre aus der gewaltig angeschwollenen Literatur gesammelt wurden, hätte den Umfang der Arbeit auf das dreifache anschwellen lassen. Die wichtigsten Literaturnachweise dürften indes zum grossen Teile erwähnt sein. Aus diesem Grunde sind auch die hochinteressanten Versuche der Italiener über künstliche Malariainfektion durch Impfung[4]) nur gestreift worden. Da ich in Italien stets in Malariagegenden mich aufhielt, war ich gar nicht in der Lage, dort vollkommen einwandsfreie Impfungsversuche zu machen. Vergleiche

1) cfr. E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin, O. Enslin, 1896.

2) v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena, G. Fischer, 1896.

3) E. Ehrlich u. Dr. Lazarus, Normale und pathologische Histologie des Blutes, aus „Spec. Pathologie und Therapie" von Nothnagel. Wien, 1898. Alfred Hölder.

4) cfr. Di Mattei, Beitrag z. Studium d. experimentellen malarischen Infektion etc. Archiv f. Hygiene, Bd. XXIII, Heft 3. p. 191–300.

indes später den Impfversuch auf Helgoland und die Impfung bei Vögeln. Abgesehen davon ist, glaube ich, die Morphologie und Biologie der Malaria- und der anderen Blutparasiten ausreichend behandelt worden, vor allem aber auch ihre Pathologie.

In Bezug auf historische Entwickelung der Lehre von den Malariaparasiten und die Morphologie und Biologie verweise ich noch auf Mannabergs[1]) ausgezeichnetes Werk mit seinen Literaturnachweisen, ferner auf die sehr klare Arbeit von Ruge[2]), sowie auf die bekannten ätiologischen und klinischen Malariastudien F. Plehns, in Bezug auf Gesamtdarstellung der Malarialehre noch auf die Werke von Laveran[3]), Dubergé[4]), Filippo Rho[5]) und William Sydney Thayer[6]).

An entsprechenden Stellen ist auf meine früheren Arbeiten verwiesen. Dieselben enthalten namentlich eine ausführlichere Beschreibung der Tertianparasiten, ausserdem Hinweise auf die Therapie.

Eine vorläufige Mitteilung über die jetzige Arbeit findet sich in der Deutschen medicinischen Wochenschrift, 1898, No. 8[7]). Die Photogramme sind gearbeitet nach meisterhaften Negativen, die Herr Prof. Zettnow in Berlin nach meinen Präparaten angefertigt hatte, die farbigen Tafeln nach farbigen Zeichnungen von Frl. M. Ziemann. Letztere sind mit dem Zeichenapparat und wie die Photogramme in tausendfacher Vergrösserung hergestellt, die kolorierten nach meinen Präparaten, die unkolorierten (Taf. III, 1—23) nach meinen Zeichnungen. Für die Beschreibung der ungefärbten, wie der gefärbten Präparate wurde ein Mikroskop von Leitz mit Oelimmersion $^1/_{12}$. und Ocular I bez. IV verwandt.

Alle Zeichnungen sind nicht schematisch gehalten. Bei schematischer Darstellung hätte man vielleicht noch stärker die Unterschiede der einzelnen Parasitenarten hervorheben können.

Herrn Professor Zettnow sage ich für seine seltene Güte, mit der er mich unterstützte, meinen tiefempfundenen Dank. Die

1) Mannaberg, Die Malariaparasiten. 1893.

2) Ruge, Der Parasitenbefund bei den Malariafiebern und seine Verwertbarkeit für die Erkennung, Behandlung und Verhütung der Malariafieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. I.

3) Laveran, Traité du paludisme Paris 1891.

4) Dr. A. F. Dubergé, Le paludisme. Paris 1896.

5) Dottore Filippo Rho, La malaria secondo i piu recenti studi. Forino 1896.

6) W. S. Thayer, Lectures on the malarial fevers. New-York 1897.

7) Ziemann, Neue Untersuchungen über die Malaria und den Malariaerregern nahestehende Blutparasiten.

Reproduktion konnte die wundervolle Klarheit der Negative nicht wiedergeben. Das ausserordentliche Entgegenkommen der Verlagsbuchhandlung gestattete es, trotz der grossen Kosten der Tafeln den Preis des Buches niedrig zu stellen. Die mühselige Herstellung der kostspieligen Tafeln hat die Herausgabe des Buches ganz bedeutend verzögert.

Helgoland, im Juni 1898.

Ziemann.

Inhalt.

	Seite
1. Historischer Ueberblick	1
2. Einteilung der Malariaparasiten	7
3. Allgemeine Morphologie und Biologie der Malariaparasiten	17
Die Geisselkörper	30
4. Der Quartanparasit	32
5. Der Tertianparasit	43
6. Die Parasiten der estivo-autumnalen Fieber der Italiener (der Perniciosa in den Tropen)	45
7. Die sterilen Formen der kleinen Parasiten	54
8. Klinische Bedeutung des Parasitenbefundes bei tropischen bez. estivo-autumnalen Fiebern	61
9. Beeinflussung der Parasiten durch Einwirkungen irgend welcher Art mit therapeutischen Bemerkungen	65
A. Durch Tod des Patienten	65
B. Beeinflussung der Parasiten durch Konservierung von Malariablut in Blutegeln	66
C. Beeinflussung der Parasiten durch Phenocollum hydrochloric	69
D. Beeinflussung der Parasiten durch Methylenblau	70
E. Spontanheilung	74
F. Beeinflussung der Parasiten durch Chinin	75
10. Leben der Parasiten in der Aussenwelt und der Infektionsmodus	85
11. Inkubation	90
12. Stellung der Blutparasiten im Tierreiche und Einteilung	92
13. Untersuchungen über die Parasiten des Texasfiebers der Rinder	99
14. Die Blutparasiten bei Vögeln	104
Einteilung	109
1) Typus A	109
2) Typus B	120
3) Typus C	123
15. Eine neue Parasitenform beim Steinkauz (Athene noctua)	128
16. Blutparasiten bei Kaltblütern	137
17. Die sogenannte Cytamöba bacterifera Labbé	144
Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung	146
Tafelerklärung	178
Fieberkurven.	
Druckfehlerberichtigung.	

1. Historischer Ueberblick.

Zum Verständnis für das Folgende schicke ich einige kurze historische Daten voraus.

Bekanntlich war es Golgi zuerst, der in klassischen Arbeiten [1]) nach Laverans berühmter Entdeckung des Malariaparasiten Ordnung in den Wust der Beobachtungen zu tragen und den Parasitenbefund im Blute mit den klinischen Erscheinungen in Uebereinstimmung zu bringen suchte. Er beschrieb einen Parasiten des Quartan — sowie des Tertian — Fiebers, die in 3×24 bezw. 2×24 Stunden ihre Entwickelung in den roten Blutzellen durchmachen und bei der jedesmaligen Reifung einen neuen Fieberanfall auslösen sollten. Er beschrieb auch Fälle von Quotidiana, bedingt durch zwei Generationen von Tertianparasiten, die in der Entwickelung 24 Stunden voneinander getrennt waren, ebenso Fälle, wo drei Quartan-Parasitengenerationen eine Quotidiana bedingten, die in Wirklichkeit eine Quartana triplicata war. Es ist leicht einzusehen, dass man bei dieser Auffassung dazu kommen kann, die kompliziertesten Fälle zu analysieren. So giebt Golgi an, gleichzeitig drei Generationen des Quartan- und zwei des Tertianparasiten im Blute gefunden zu haben. Auch eine Anzahl unregelmässiger Fieber führte er auf die unregelmässige Aufeinanderfolge verschiedener Parasiten-Generationen zurück. Nach Golgi bestehen zwischen beiden Parasiten-Arten folgende Unterschiede. Vergl. Taf. III, Fig. 1—6 u. 7—10.

A) Biologische, 1. indem der Tertianparasit seine Entwickelung in zwei Tagen durchmacht, der Quartanparasit in drei Tagen.

1) Golgi, Sull' infezione malarica. Nota preventiva. Accademia di medicina di Torino. novembre 1885.

Golgi, Sull' infezione malarica. (Archivio per le scienze mediche, pag. 109—139, 1886.

Golgi, Ancora sull' infezione malarica. (Società medica di Pavia 5. giugno 1886. e gazzetta degli ospedali. num. 53. 1886.

Golgi, Sullo sviluppo dei parassiti malarici nella febbre terzana. Archivio per le scienze mediche, pag. 173. 1889.

2. Die amöboiden Bewegungen des Tertianparasiten sind viel lebhafter als die des Quartanparasiten. Bei letzterem finden sich dieselben nur im Jugendstadium und in sehr geringem Grade, wenn er am ersten fieberfreien Tage als blasses, noch unpigmentiertes Scheibchen sich innerhalb des roten Blutkörperchens befindet. Beim Tertianparasiten findet sich die amöboide Beweglichkeit in geringerem Grade noch, wenn er bereits etwa die Hälfte des roten, dann meist schon vergrösserten und etwas abgeblassten roten Blutkörpers erfüllt.

3. Der Quartanparasit verzehrt die Substanz des ihn beherbergenden roten Blutkörpers nur langsam, derart, dass es die charakteristische gelbgrüne Farbe noch behält, wenn von ihm nur noch ein schmaler Ring übrig geblieben ist, der den jetzt herangewachsenen, stark pigmentierten Parasiten umgiebt. Im Gegensatze dazu wird der einen Tertianparasiten beherbergende rote Blutkörper schon frühzeitig etwas entfärbt.

4. Die roten Blutzellen, befallen von den Quartanparasiten, behalten die Grösse der normalen Blutzellen, die vom Tertianparasiten infizierten gewinnen ein hydropisches Aussehen. Die Grösse der letzteren kann das 2—3fache des Normalen erreichen. (Vergl. Taf. III, 3 und 9.)

B) Morphologische Unterschiede. 1. Der Tertianparasit hat ein zarter aussehendes Protoplasma. Seine Konturen sind ebenfalls zarter wie beim Quartanparasiten, wo sie viel bestimmter hervortreten.

2. Das Pigment des Tertianparasiten ist viel feiner und von mehr bräunlicher Farbe, das des Quartanparasiten gröber und von mehr schwärzlicher Farbe.

3. Art der Segmentation.

a) Dieselbe geht beim Quartanparasiten in typischer Weise derart vor sich, dass sich das Pigment nach der Mitte konzentriert. und dass von der Peripherie her speichenartige, feine Linien nach der Mitte zu vorrücken, welche den Parasiten in 6—12 Segmente teilen. Es entsteht eine margarethenblumenähnliche Figur (Taf. III, 5). Zuletzt werden die einzelnen Teilstücke oval, dann rundlich, während gleichzeitig ein nucleus in jedem einzelnen auftritt. Damit sind die jungen Parasiten fertig. Sie weichen dann voneinander, um aufs neue die roten Blutzellen zu infizieren. Das übrig bleibende Pigment wird von den Leukocyten aufgenommen.

b) Bei den Tertianparasiten.

Auch hier konzentriert sich das Pigment bei Beginn der Segmentation nach der Mitte der Parasiten (nicht selten auch in der Nähe der Peripherie), worauf im Protoplasma zwei Reihen konzen-

trisch liegender, heller, kleiner Gebilde auftreten in der Anzahl von 15—20. Golgi verglich das Ganze mit einer Sonnenblume. Es ist jetzt schon zu sagen, dass ich jene regelmässige Form nur ziemlich selten fand, dass vielmehr die jungen künftigen Parasiten meist traubenförmig nebeneinander lagen.

Golgi nahm dann noch eine zweite Art der Segmentation an, wonach sich ein peripherer Protoplasmaring abgrenzen sollte von einer zentralen Protoplasmascheibe, welche den Pigmentblock enthielt. Darauf sollte der periphere Ring in 15—20 kleiner Kügelchen, die künftigen Parasiten, zerfallen. Wir werden später sehen, dass nur eine Art der Segmentation vorkommt. Uebrigens gab Golgi noch an, dass die jungen, eben entstandenen Tertianparasiten kleiner seien wie die entsprechenden Formen des Quartanparasiten.

Golgi zog aus seinen Beobachtungen unter anderen folgende Schlüsse.

1. Es existiert in der Tertiana und Quartana ein proportionales Verhältnis zwischen der Intensität der Anfälle und der Menge der im Blute befindlichen Malariaparasiten. Wir müssen auf dieesn Punkt noch besonders zurückkommen.

2. Bisweilen finden sich die Parasiten nur in so geringer Zahl, dass sie nicht imstande sind, einen Fieberanfall hervorzurufen.

Die erwähnten Parasiten der Tertiana und Quartana bedingen Fieber, welche im Allgemeinen sich durch einen typischen Verlauf auszeichnen. Es sind meist wahre Intermittenten, bei denen die Anfälle mit Frost beginnen. Es folgt Hitze und Schweiss. Wenn sämtliche Parasiten ihre Reifung durchgemacht und die jungen Parasiten die roten Blutzellen infiziert haben, folgt ein Stadium der Apyrexie mit relativem Wohlbefinden, bis mit der Reifung und neuen Aussaat der Parasiten das Fieber aufs neue beginnt.

Diesen milden Fiebern stehen nach den Forschungen der Italiener andere gegenüber, welche in intensiveren Malariaherden, wie z. B. die römische Kampagna, dort hauptsächlich im Sommer und Herbst, auftreten und sich durch die Neigung perniciös zu werden, auszeichnen. Diese Fieber sind auch z. T. weniger regelmässig in ihrem Verlaufe. Die Anfälle verlängern sich oft, so dass die fieberfreien Pausen sehr kurz werden. Auch in den fieberfreien Pausen bemerkt man häufig starke Abgeschlagenheit. Sodann widerstehen sie auch länger dem spezifischen Heilmittel, dem Chinin. Endlich kommt es bei den Parasiten dieser Fieber zur Bildung von den sogenannten Halbmonden (Taf. II, Fig. 26. Taf. III, Fig. 17 und 18).

Diese Parasiten erscheinen im Jugendstadium als kleinste blasse Scheibchen oder Ringelchen innerhalb der roten Blutzellen, von etwa $^1/_{20}$ Grösse der letzteren und mit lebhafter amöboider Beweglichkeit. Wachsend bekommen sie Siegelringformen. Schliesslich können sich feine Pigmentkörnchen an der Peripherie bilden. Dieselben konzentrieren sich allmählich zu einem Klümpchen, während der Parasit eine rundliche Form annimmt, worauf derselbe in eine Anzahl kleinster junger Parasiten zerfällt (Taf. III, Fig. 12—16). Dieser Teilungsvorgang findet vorzugsweise oder fast ausschliesslich in inneren Organen statt, im Gegensatz zum Quartan-Parasiten, dessen Teilungsformen man immer auch im peripheren Blute findet. Ein Unterschied gegenüber den grossen Parasiten der Tertiana und Quartana liegt auch darin, dass diese kleinen Parasiten bereits zur Fortpflanzung kommen, wenn sie noch einen Bruchteil der roten Blutzellen erfüllen.

Zuweilen geht die Entwickelung dieser Parasiten so schnell vor sich, dass es gar nicht zur Pigmentbildung kommt. Gemeinsam ist ihnen allen, dass die infizierten roten Blutzellen oft eine Nekrose erleiden, indem sie eine an Messing erinnernde Farbe annehmen und zusammenschrumpfen, Globuli rossi ottonati der Italiener.

Die Namen Celli und Marchiafava, Bignami und Bastianelli werden mit der Erforschung jener Krankheitserreger stets untrennbar verbunden bleiben.

Wie schon ausgeführt, zeigen die betreffenden Fieber teilweise ein atypisches Verhalten, so dass es schwierig schien, sie zu analysieren, wie es Golgi in Bezug auf die leichten Fieber der Tertiana und Quartana durch gleichzeitige Feststellung des Parasitenfundes gelungen.

Marchiafava und Bignami[1—3]) suchten indes dieses unregelmässige Verhalten als nur scheinbar zu erklären und nahmen zwei besondere Parasitenvarietäten bei jenen Fiebern an.

1) Eine Varietät, welche ein quotidianes Fieber bedingt, die also in etwa 24 Stunden ihre Entwickelung durchmacht.

Die unpigmentierten Jugendformen sollten amöboide Beweglichkeit zeigen.

Der Zerfall in (6—8) sogenannte Sporen erfolgte bereits, wenn der Parasit etwa $^1/_4$—$^1/_2$ der oft geschrumpften roten Blutzelle erfüllt.

1) Ueber die Varietäten der Malariaparasiten und über das Wesen der Malariainfektion. Deutsche med. Wochenschr., 1892, No. 51 u. 52.

2) Marchiafava und Bignami, La quotidiana e la terzana estivo. autumnale. Riforma medica, num. 217, 1891.

3) Marchiafava und Bignami, Le febbri malariche estivo. autumnali, Bolletino della R. Accademia di Roma. Anno XVII, fasc. V, 1892.

Zur Sporulation käme es gelegentlich auch ohne Pigmentbildung. Das betreffende Fieber wäre manchmal eine ganz regelmässige Quotidiana, namentlich bei den Recidiven, könnte aber auch einen mehr irregulären oder Continua Charakter annehmen. Diese Quotidiana ist daher scharf zu trennen von einer Quotidiana, die in Wirklichkeit eine Tertiana duplicata oder Quartana triplicata ist. Die Parasiten der letzteren Fieberarten haben wir schon oben kurz gestreift.

2) Eine Varietät, welche ein malignes Tertian Fieber bedingen, deren Entwickelung also in etwa 48 Stunden stattfinden sollte. Dieser im Jugendzustande auch bewegliche Parasit sollte wie der Quotidianaparasit ebenfalls die charakteristische Ringelchenform zeigen können, wachsend Pigment ansammeln und nach Konzentrierung des Pigments in 10—12, seltener 15—16 Sporen zerfallen. Dieser Zerfall sollte stattfinden, nachdem der Parasit etwa $^1/_2$—$^2/_3$ der roten Blutzelle erfüllt.

Auch dieser Parasit könnte zur Halbmondbildung führen. Als charakteristisch wurde von Marchiafava und Bignami für die maligne Tertiana auch die Fieberkurve angesehen, wenigstens in typischen Fällen. Dieselbe sollte einen steilen Anstieg zeigen bei Beginn des Anfalls, dann einen pseudokritischen Abfall, eine Periode oscillatorischer T.-Schwingungen, einen neuen noch höheren Anstieg und dann den endgültigen T.-Abfall.

Marchiafava und Bignami stellen gegenüber den Parasiten der einfachen milden Tertiana folgende Unterschiede auf.

1) Volum des Parasiten der Tertiana maligna ist in demselben Entwickelungsstadium kleiner wie bei der Tertiana simplex.

2) Die jungen Parasiten der Tertiana maligna streben ringförmig zu werden, die der Tertiana simplex nicht.

Das letztere trifft nach meinen Untersuchungen nicht ganz zu, und kann ich das durch Photogramme belegen (Taf. V, 3).

3) Das Pigment ist bei Tertiana maligna reichlicher als bei Tertiana simplex, bei letzterer auch stets beweglich, bei ersterer nicht.

4) Spaltungsformen bei der Tertiana maligna sind kleiner, auch weniger zahlreich und bedeutend seltener im Fingerblut wie bei Tertiana simplex.

5) Die infizierten roten Blutzellen bei Tertiana maligna haben die Tendenz, ein dunkleres Kolorit anzunehmen und sich zu runzeln, bei Tertiana simplex sich zu vergrössern und abzublassen.

6) Die Parasiten der Tertiana maligna besitzen die Phase der Halbmondform, die der Tertiana simplex nie.

Marchiavara und Bignami fassen die Unterschiede zwischen den Parasiten der Quotidiana und der Tertiana maligna folgendermassen zusammen.

1) Der Parasit der Quotidiana entwickelt sich in 24 Stunden, manchmal ohne Pigmentproduktion, der der Tertiana maligna in 48 Stunden und stets mit Pigmentproduktion.

2) Der Parasit der Quotidiana erreicht im gleichen Entwickelungsstadium ein kleineres Volum als der der Tertiana maligna.

3) Die Beweglichkeit erhält sich bei den ausgewachsenen Quotidianparasiten weniger lange als bei den Parasiten der Tertiana maligna.

4) Die Dauer der amöboiden, nicht pigmentierten Phase ist verschieden. Bei der Tertiana maligna kann sie sich mehr als 24 Stunden hindurch fortsetzen.

5) Die junge Parasiten-Generation erscheint bei Quotidiana nach Beginn des Anfalls sofort im Blute, bei Tertiana maligna erst einige Stunden nachher.

In Bezug auf Nr. 3, namentlich aber auch auf Nr. 5 werde ich noch zurückzukommen haben, da ich bei Tertiana maligna die jungen Parasiten schon im Beginn des Anfalls sah, einmal einen Bruchteil sogar schon vor dem Beginn des Anfalls.

Uebrigens machen Marchiafava und Bignami selbst auf die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose aufmerksam.

Grassi und Feletti[1]) nahmen an, dass die Halbmonde aus einer besonderen kleinen Parasitenart entständen, welche zwar im Jugendzustande den erwähnten kleinen, direkt sporulierenden Parasiten sehr ähnlich sei, sich aber später in die Halbmondform verwandelte. Das gleichzeitige Vorkommen der Halbmonde und der Parasiten erklärten sie für Mischinfektion. Zugleich trennten sie die Pigment erhaltenden kleinen Parasiten von den unpigementiert bleibenden.

Alle Malaria-Parasiten teilten sie ein in zwei genera:

I. Genus haemamöba, welches direkt Sporulation zeigt, mit folgenden Arten:

---

1) Grassi und Feletti, Contribuzioni allo studio dei parassiti malarici. Memoria. S. A. Cit. nach Mannaberg.

a) Haemamöba malariae, Parasit der Quartana,
b) Haemamöba vivax, Parasit der Tertiana,
c) Haemamöba präcox, der Pigment erhaltende Parasit der perniciösen Fieber,
d) Haemamöba immaculata, der unpigmentiert bleibende Parasit der perniciösen Fieber.

II. Genus Laverania. Nur bei diesem sollte es zur Bildung von Halbmonden, Ovalen, Spindeln etc. kommen.

Canalis[1]) lässt die Halbmonde aus den kleinen Parasiten der Sommerherbstfieber Roms hervorgehen. Er nimmt einen doppelten Entwickelungscyklus der letzteren an, derart, dass sie entweder direkt sporulieren oder zunächst zu Halbmonden werden, worauf diese sich zu sporulierenden runden Körpern umbilden sollten.

Die römische Schule Bignami und Bastianelli[2]), scheinbar auch Celli und Marchiafava, lassen die Halbmonde zwar auch aus den kleinen Parasiten der Sommerherbstfieber hervorgehen, halten sie aber aus klinischen Gründen für absterbende Formen.

Mannaberg[3]) lässt sie durch Pseudoconjugation oder Syzygienbildung zweier Parasiten der Malaria maligna entstehen. Er teilt dementsprechend die Parasiten ein in:

I. Malaria-Parasiten mit Sporulation ohne Syzygienbildung, d. h. ohne Halbmonde.
Dazu gehörte:
a) der Quartan-Parasit,
b) der Tertian-Parasit.

II. Malaria-Parasiten mit Sporulation und mit Syzygenbildung, d. h. mit Halbmonden.
Dazu gehörte nach Mannaberg:
a) der pigmentierte Quotidianparasit,
b) der unpigmentierte Quotidianparasit,
c) der maligne Tertian-Parasit.

2. Einteilung der Malaria-Parasiten.

Ich gehe jetzt zu meinen eigenen Untersuchungen über, die an einem Material von 254 Fällen einheimischer, tropischer und italienischer Malaria gewonnen sind, und

1) P. Canalis, Studi sulla infezione malarica. Archivio per le scienze med. 1890, Volum XIV.

2) G. Bastianelli und A. Bignami, Studi sulla infezione malarica. Bulletino della R. Academia Medica di Roma. Anno XX, 1893—94.

3) Mannaberg, Die Malariaparasiten, 1893.

welche sämtliche bekannten Fiebertypen umfassen. Diese Mannigfaltigkeit des Materials lassen die meisten Veröffentlichungen über Malaria vermissen.

Mannabergs Einteilung in Parasiten mit Halbmondbildung und ohne Halbmondbildung können wir zunächst folgen. Der ausserordentliche Unterschied jener beiden Parasitenarten ist von allen neueren Beobachtern anerkannt. Die Unrichtigkeit der Annahme Grassis von der besonderen Herkunft der Halbmonde hoffe ich weiter unten beweisen zu können. Andererseits werden wir sehen, dass auch Mannabergs Annahme von der Entstehung der Halbmonde durch Conjugation zweier Parasiten sich nicht halten lässt. Ferner ist zu sagen, dass ich die Halbmondbildung bei den kleinen Parasiten der perniciösen Fieber durchaus nicht immer als konstanten Befund finden konnte, auch nicht bei Punktionen der Milz. Immerhin bieten sie ein so charakteristisches Verhalten dar, dass sie einen Grund mit für die Trennung der kleinen von den Tertian- und Quartanparasiten abgeben. Dazu kommen dann noch die charakteristischen klinischen Unterschiede. Die Möglichkeit, durch künstliche Kultur die einzelnen Parasiten von einander zu trennen, fehlt leider bis jetzt.

Die experimentelle Wiedererzeugung einer bestimmten Parasitenart durch Einimpfung von Blut, welches jene enthält, in ein anderes Individuum bietet bei der bis jetzt nur geringen Zahl von einwandsfreien Experimenten auch nur Wahrscheinlichkeitswerte. Die überwiegende Mehrzahl der einwandsfreien Impfversuche spricht dafür, dass die inokulierte Parasitenart sich in dem neuen Wirte erhält und das ihr eigentümliche Fieber wieder erzeugt[1–3]). Ich selbst hatte zu derartigen Experimenten an Menschen nur einmal[4]) Gelegenheit, da ich, wie schon in der Einleitung erwähnt, meine Malariastudien bis jetzt

---

1) cfr. Litteratur bei Mannaberg l. c.

2) Ferner di Mattei, Beitrag zum Studium der experimentellen malar. Infektion am Menschen und an Tieren. Archiv f. Hygiene, XXII, 3, p. 191.

3) Danilewsky, Zur Lehre von der Malaria. Infektion bei Menschen und Vögeln. Archiv f. Hygiene, 1895, Bd. XXV, Heft 3, S. 228.

4) Hier auf Helgoland wurde $^1/_2$ □cm Blut einer Kranken mit Tertiana duplicata endovenös einem Herrn v. Br. eingespritzt. Die Beobachtung ist noch nicht abgeschlossen, da die Impfung während der Drucklegung geschah. Jedenfalls war innerhalb von 22 Tagen nach der Impfung noch kein Zeichen einer malarischen Infektion des Blutes festzustellen. Das überimpfte Blut enthielt eine nicht unbeträchtliche Anzahl halb- und ganzerwachsener Parasiten. Bei letzteren war der Teilungsprozess meist schon eingetreten.

immer an mehr oder weniger intensiven Malariaheerden betrieben, eine nachträgliche natürliche Infektion also nie auszuschliessen war. Vergl. indess die Infektionsversuche bei Vögeln. Es bleiben uns bis jetzt hauptsächlich biologische, morphologische, z. T. auch klinische Unterscheidungsmerkmale übrig.

Indes sind diese für mich schwerwiegend genug, um allerdings vorläufig eine Trennung der Parasiten der verschiedenen Fieberarten vorzunehmen. Laveran vertritt noch in seinem neuesten Werke seinen alten Standpunkt, dass alle die verschiedenen Parasitenformen nur der verschiedene Ausdruck eines und desselben Parasiten seien. Da ich früher die Variabilität des Tertianparasiten betont, scheint er auch mich irrtümlicherweise als Unitarier betrachten zu wollen. Ich betonte indes von vornherein den grossen Unterschied zwischen den Parasiten des Kamerun Fiebers und den heimischen Tertianparasiten. Bei der speziellen Beschreibung hoffe ich noch eine Vermehrung der bis jetzt bekannten Unterschiede geben zu können.

Eine grosse Rolle spielen bei Laveran in seinen Beweisgründen die Halbmonde, die nicht nur in den unregelmässigen und perniciösen, sondern auch in vollkommen regelmässigen Fiebern vorkämen. Nun, wir wissen, dass auch die kleinen Parasiten eine vollkommen regelmässige Tertiana und Quotidiana bedingen können. Wenn gleichzeitig Halbmonde und die Parasiten der gewöhnlichen Tertiana und Quartana vorkommen, so war eben eine Mischinfektion mit kleinen Parasiten, aus denen die Halbmonde entstanden, vorhergegangen. Eine Ursache dafür, dass Laveran noch an seinem alten Standpunkte als Unitarier festhält, scheint mir der zu sein, dass er noch keine Gewissheit über die Bedeutung jener Formen erlangt hat. Ich hoffe weiter unten die Frage jener so viel umstrittenen Gebilde zu einem gewissen Abschlusse zu bringen.

Sodann kann man mit Recht fragen, warum denn ein Patient, der z. B. in den Tropen nur die kleinen Parasiten aufgewiesen, in der nordischeu Heimat unter für jene Parasiten viel ungünstigeren klimatischen Bedingungen nun nicht die Parasiten der milderen Tertiana oder Quartana aufweist. Auch die kleinen Parasiten degenerieren, indem sie zu Halbmonden werden. Die degenerierenden Parasiten der leichten heimischen Malaria werden aber nie zu Halbmonden. Letztere gehören vielmehr nur den Parasiten der bösartigen Tropen-, bezw. estivo-autumnalen Fieber an.

Mein Standpunkt in dieser Frage ist der, dass es bis jetzt nicht erwiesen ist, dass der von Golgi beschriebene Tertian-, bezw. Quartanparasit sich in die kleinen Para-

siten der estivo-autumnallen Fieber verwandeln kann bezw. umgekehrt.

Laverans Vergleich der Malariaparasiten mit den Coccidien, die in einer verschiedenen Jahreszeit auch ein anderes Aussehen darböten, ist auch nicht glücklich gewählt, da die Malariaparasiten gar keine Beziehung haben zu den Coccidien.

Ob man nun für die verschiedenen Malariaparasiten besondere Arten oder Varietäten aufstellen will, halte ich nicht von praktischem Interesse.

Aus diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Rücksichten ist jedenfalls vorläufig an einer Trennung unbedingt festzuhalten.

Eine Trennung der nicht halbmondbildenden Parasiten in Parasiten der Tertiana und Quartana, die in Deutschland bisher nicht anerkannt war, glaubte ich früher auch mit Skepsis betrachten zu müssen, umsomehr, als es mir gelang, einen Fall von Kameruner Malaria zu beobachten, bei dem die, sonst nur quotidiane, maligne Tertian- oder irreguläre Fieber bedingenden kleinen Parasiten auch eine ganz typische Quartana bedingten. Häufige Nachprüfungen in Italien zeigten, dass man allerdings einen morphologisch und biologisch wohl charakterisierten Quartanparasiten den Tertianparasiten der leichten Fieber gegenüberstellen kann.

Eine Trennung der kleinen Parasiten in Quotidian- und maligne Tertianparasiten vorzunehmen, ist mir bisher nicht mit Sicherheit gelungen. Wie schon früher[1]) erwähnt, konnte ich in Kamerun bei Tertian, Quotidian, irregulären und kontinuierlichen Fiebern immer nur dieselben kleinen, meist ringförmigen Parasiten im peripheren Blute finden.

Die Notwendigkeit wegen des typischen Verhaltens in dem erwähnten Falle von Quartana aus Kamerun auch einen spezifischen Parasiten für eine Quartana maligna anzunehmen, kann ich noch nicht einsehen. Wir kommen auf diesen Fall noch zurück. Mündlichen Vernehmen nach sind auch später in Kamerun an Bord verschiedentlich Fälle von Quartana beobachtet worden.

Bei den von mir beobachteten Fällen von Quotidiana, die durch die kleinen ringelförmigen Parasiten bedingt waren, war nur in einem Bruchteile eine etwa 24stündige Entwickelung der Parasiten möglicherweise anzunehmen.

---

1) Ziemann, Ueber Blutparasiten bei heimischer und tropischer Malaria. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkunde, 1896, Bd. XX, N. 18/19. Vortrag auf der Naturforscher-Versammlung zu Frankfurt a. M. 1896.

In den übrigen Fällen konnte es sich ebenso gut auch um zwei Generationen von etwa 48stündiger Entwickelungsdauer handeln, deren Entwickelung etwa 24 Stunden von einander getrennt war.

In Grosseto und in Rom beobachtete ich Fälle von typischer Tertiana malignen Charakters, wo allerdings die Segmentationsformen z. T. grösser waren wie die Segmentationsformen, wie sie beschrieben sind für die Quotidiana maligna, und wie ich sie auch in Milz und Knochenmark bei Perniciosa fand. Auch die Zahl der jungen Parasiten in den reifen Formen war grösser, 8—16, bei den anderen 6—8. Vergl. Taf. II, 12 und 23.

Die Jugendformen waren in jenen Fällen die gleichen, auch die Halbmonde, Ovale etc. Die Entwickelungsdauer betrug etwa 48 Stunden. Die von Marchiafava und Bignami für die Tertiana maligna als charakteristisch angesehene Fieberkurve war indes, selbst in typischen Fällen, nicht immer zu finden. Vergl. Fieberkurven.

Wir gehen also nicht fehl, wenn wir unterscheiden:

1. Parasiten der Tertiana benigna,
2. Parasiten der Quartana benigna,
3. Parasiten der quotidianen, malignen Tertian-, möglicherweise auch Quartan-, sowie irregulärer Fieber, welche der Halbmondbildung fähig sind.

Die unter Nr. 3 erwähnten Parasiten könnten dementsprechend in etwa 24, bezw. etwa 48—72 Stunden ihre Entwickelung durchmachen. Ob es sich bei dieser letzteren, mindestens ausserordentlich nahe verwandten Parasiten um Ausdrücke einer wechselnden Vitalität einer und derselben Art handelt, oder um verschiedene Varietäten oder Arten, ist mit Sicherheit heute gar nicht zu sagen.

Die irregulären Fieber wären durch das Nebeneinanderbestehen zwei oder mehrerer verschiedener Parasitengenerationen zu erklären. Uebrigens darf auch nicht vergessen werden, dass jene Parasiten derartig schwere Veränderungen in den mannigfaltigsten Organen zu erzeugen imstande sind, dass auch sekundär Fieber auftreten kann, für die der Blutbefund keine Erklärung zu geben vermag.

Die Möglichkeit des Daseins einer besonderen Varietät oder Art für die Tertiana maligna will ich zugeben.

Eine Trennung der unpigmentierten, sogenannten Quotidianparasiten von den pigmentierten, wie sie Grassi, Feletti und Mannaberg annehmen, konnte ich in meinen Fällen nicht vornehmen. Niemals habe ich, auch nicht bei Vögeln, Fälle beobachtet, wo alle Parasiten ohne Pigment blieben. Wenn es sich

wirklich um eine besondere Varietät handelte, müssten bei der grossen Menge des Materials derartige Fälle doch schon beobachtet sein. Anerkannt ist jedenfalls, dass auch dieser angeblich pigmentlose Quotidianparasit fähig ist zur Halbmondbildung, also zur Bildung steriler, pigmenthaltiger Formen. Man wird ebensogut annehmen können, dass bei den unpigmentiert gebliebenen Parasiten die Entwickelung so schnell vor sich ging, dass es gar nicht zur Pigmentierung durch Aufzehren des Hämoglobins kommen konnte.

Die Fälle von angeblich ganz regelmässig und typisch verlaufender Quintana, Septana, Nonana, von denen bereits die Alten berichten scheinen noch nicht auf den Parasitenbefund hin untersucht zu sein. Derartige Fälle habe ich nicht beobachten können. In Lehe bei Bremerhaven hörte ich von gelegentlichem Vorkommen von Quintana. Diese sowie Septana etc. können auch so erklärt werden, dass eine Generation der Tertianparasiten an einem bestimmten Tage einen regelrechten Anfall bedingt. Wie wir noch sehen werden, werden unter Umständen in einem Anfalle sehr viele Parasiten steril, sodass nur ein geringer Bruchteil neugebildeter Parasiten zur Entwickdlung kommt. Diese sind nach etwa 48 Stunden nicht fähig wegen ihrer geringen Anzahl, einen regelrechten Anfall hervorzubringen. Indess werden zur Zeit, wo der Anfall eigentlich stattfinden sollte, so viel neue junge Parasiten gebildet, dass nach weiteren etwa 48 Stunden durch die Reifung der Parasiten ein Anfall ausgelöst werden kann. Wir hätten dann eine Quintana, die durch den Tertianparasiten bedingt ist. Ebenso liessen sich die angeblichen Fälle von Septana-Nonana erklären.

Ich selbst beobachtete in Lehe einen Matrosen-Artilleristen, der, nachdem er eine Tertiana überstanden, sich nicht recht erholte. Parasiten konnten trotz mehrfacher Untersuchungen nicht gefunden werden. Endlich gelang es, am 10. Tage nach der Entlassung einen grossen, wenn auch sterilen Parasiten mit lebhaft beweglichem Pigment aufzufinden als Zeichen einer latenten Infektion. Drei Tage später, also am 13. Tage nach der Entlassung kam es zu einem kleinen Fieberanfalle mit sehr geringem Parasitenbefunde.

Aehnlich sind vielleicht die Verhältnisse bei der Quartana benigna (Octana etc.).

Ich kam zu dieser Anschauung durch das Verhalten von Fiebern mit langen Intervallen, bedingt durch die zur Halbmondbildung fähigen Parasiten. Man beobachtete Fieber, die in mehr oder weniger unregelmässigen Zwischenräumen von 5 bis 14 und

mehr Tagen wiederkehrten. Canalis[1]) erklärt diese langen Zwischenräume durch den angeblich doppelten Entwickelungscyklus der kleinen Parasiten. Wenn jene direkt sporulierten, käme es zu den erwähnten quotidianen, malignen Tertian oder irregulären Fiebern.

Käme es dagegen zur Halbmondbildung, so dauerte es längere Zeit, ehe die Halbmonde, nach Umbildung zu runden, sporentragenden Parasiten, zur Reifung kämen. Mit anderen Worten das Wiederauftreten jener Art von Fiebern wäre an die verschieden lange Entwickelung der Halbmonde geknüpft.

Auch Mannaberg bringt die Recidive in Zusammenhang mit den Halbmonden.

Wie ich beweisen werde, ist diese Anschauung unhaltbar, da wir in den Halbmonden nicht weiter entwickelungsfähige Formen erblicken werden.

Ausserdem muss man daran festhalten, dass auch die Tertiana und vor allen die Quartana eine Neigung zu Recidiven zeigen. Bei diesen aber kommt es nicht zur Halbmondbildung. Also können auch die Halbmonde nicht zur Erklärung der Recidive von jenen Fiebern herangezogen werden. Dann aber ist derselbe Grund, welcher verantwortlich zu machen ist für die Recidive der Sommerherbstfieber, wohl auch verantwortlich zu machen für die Recidive der Tertiana und Quartana.

Nach Bignami und Bastianelli[2]) sind die jungen Parasiten (bei ihnen Sporen) imstande, in Leukocyten eine Zeit lang ein gleichsam latentes Dasein zu führen. Bei Zerfall derselben könnten sie frei werden und auf diese Weise aufs neue zur Entwickelung in den roten Blutzellen kommen.

Sie bilden sogar einen solchen mit jungen Parasiten vollgepfropften Leukocyten ab.

Nach meinen bisherigen Untersuchungen sind die Leukocyten überhaupt nicht imstande, innerhalb der Blutgefässe entwickelungsfähige, chromatinhaltige Parasiten aufzunehmen, ohne mindestens selbst zu degenerieren, wenigstens nicht bei der menschlichen Malaria. Wir kommen darauf noch zurück bei Besprechung der Phagocytose. Ich bemerke zunächst, dass bei sehr energischer, auch nach der Entfieberung noch eine zeitlang anhaltender Chinintherapie jene langintervallären Fieber wenig oder gar nicht beobachtet zu werden scheinen. Voraussetzung ist natürlich, dass keine Neuinfektion stattfindet. In Kamerun

1) l. c.

2) Studi sulla infezione malarica. Estratto dal Bolletino della R. Accademia Medica di Roma. Anno XX, 1893—94.

hatte ich seiner Zeit keine Gelegenheit, an Bord der „Hyäne“ und der Hulk „Cyklop“ derartige Fälle zu beobachten. Allerdings wurde auch nach der Entfieberung anfangs täglich, etwa 2—4 Tage, später bis meist zum 8. Tage jeden 2. Tag 1 g Chinin gegeben. Näheres darüber später

Ich glaube aber, dass, wenn auch während des Fiebers täglich 1—2 g Chinin gegeben ist, einige der kleinen, widerstandsfähigen Parasiten durch das Chinin unter Umständen nicht abgetötet werden. Diese werden eventuell höchstens in ihrer Entwickelungsfähigkeit beeinträchtigt, namentlich bei unrationeller Chinintherapie. Daher dauert es geraume Zeit, bis sich die Parasiten derartig vermehrt haben, dass sie fähig sind, einen neuen Anfall hervorzurufen. Es ist nicht leicht, diesen Prozess im peripheren Blute zu verfolgen, da die Entwickelung jener Parasiten hauptsächlich in inneren Organen stattfindet.

Einmal war es in Kamerun erst im 49. Präparat möglich, am vierten Tage nach der Entfieberung, als bereits völliges Wohlbefinden eingetreten, noch einen kleinen ringförmigen Parasiten zu finden. Ich stelle mir also das Zustandekommen wenigstens eines Teiles der Recidive ähnlich vor wie das Verhalten der Parasiten von der stattgehabten Infektion bis zum Ausbruch des ersten Fiebers. Im Beginn nimmt der Körper nur eine in der Quantität schwankende, indess meist wohl immer relativ kleine Menge des virus auf, welches je nach der persönlichen, örtlichen und zeitlichen Disposition entweder durch den Körper wieder vernichtet wird, oder sich vermehrt, oder auch in einem gleichsam labilen Stadium verharren kann. Der Körper setzt in letzterem Falle der übermässigen Entwickelung der Parasiten Schranken entgegen, ohne jedoch eine völlige Vernichtung bewirken zu können. So kann, je nach der Disposition, eine zeitlang scheinbar vollkommenes Wohlbefinden bestehen oder auch als Zeichen der latenten Infektion deutliche Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen. Appetitlosigkeit etc.

Ich selbst litt seit dem Aufenthalte in Grosseto bis vor kurzem an solch latenter Malaria, die die Arbeitsfähigkeit sehr minderte. Alle 5—8 Tage stellte sich Ziehen in den Gliedern und ausserordentliche Abgespanntheit ein, zuweilen auch Kopfschmerzen mit Appetitlosigkeit und Erbrechen, ohne dass es zu Temperatursteigerung über 38% kam. Dennoch wurden einigemale nicht unbeträchtliche Mengen der kleinen Parasiten gefunden, d. h. im Anfangsstadium der Infektion. Einigemale sank der Hämoglobingehalt des Blutes auf 80%, ein immerhin bemerkenswertes Zeichen bei einer sonst sehr kräftigen Konstitution.

Wenn nun irgend eine Schädlichkeit die Widerstandsfähigkeit herabsetzt, wie Erkältung, seelische Erregung, Krankheit etc., so können die Parasiten das Uebergewicht erhalten und durch rapide Vermehrung einen Fieberanfall auslösen. Der häufige Zusammenhang zwischen Malariaanfällen und äusseren Schädlichkeiten, die den Körper treffen, ist eine altbekannte Thatsache [1]). Dass man schon vor dem Ausbruche des ersten Fiebers die Parasiten im Blute bei aufmerksamen Suchen finden kann, habe ich schon früher gezeigt.

Eine zweite Erklärung für das Zustandekommen mancher Recidive werden wir noch später erörtern.

Jedenfalls habe ich mich bis jetzt nicht davon überzeugen können, dass die Parasiten der menschlichen Malaria in anderen Körperzellen als in roten Blutkörpern ihre Entwickelung durchmachen. Die geheimnisvolle Ecke, in der sie bis zum Auftreten der Recidive gleichsam schlummern sollten, ist noch nicht entdeckt, und scheint mir die obige Erklärung die ungezwungenste und natürlichste.

Ueber parasitenhaltige Leukocyten bei Vögeln verweise ich auf den betreffenden Abschnitt.

Thatsache ist, dass die Fieber mit längeren unregelmässigen Intervallen, wie sie Golgi beschreibt, auch von den kleinen, ringförmigen Parasiten verursacht werden. Einen typischen derartigen Fall beobachtete ich in Grosseto bei einem Wildschweinjäger aus den Maremmen Toskanas. Derselbe hatte immer 1—2 Tage Fieber, gefolgt von 3—7 fieberfreien Tagen, Während der Anfälle selbst traten, was klinisch interessant ist, immer deutliche bronchitische Erscheinungen über beiden Lungen auf, um mit dem Fieberabfalle wieder sofort zu verschwinden. Aehnliches hatte ich übrigens schon in Lehe bei 50 % der gewöhnlichen Tertianafälle beobachtet. Dies nebenbei. Auch an den fieberfreien Tagen konnte ich bei dem Wildschweinjäger neben zahlreichen sterilen Formen, wie Halbmonden und Ovalen etc., äusserst wenige, kleine ringförmige Parasiten im Blute entdecken.

Vielleicht ist die Anwesenheit der zahlreichen sterilen Formen nicht ohne Bedeutung, insofern als dadurch gezeigt wird, dass ein bedeutender Bruchteil der Parasiten gar nicht zur Entwickelung kam, und dass die zur Entwickelung kommenden möglicherweise längere Zeit wie gewöhn-

1) Vergl. darüber auch die Sanitätsberichte der deutschen Marine, deren wertvolles statistisches Material noch wenig gewürdigt ist.

lich zur Entwickelung brauchten, oder dass sie erst durch mehrfache Vermehrung die genügende Zahl erreichten, um einen Anfall auszulösen.

In anderen Fällen waren die Verhältnisse ähnliche. Stets handelte es sich um bereits ältere Erkrankungen. Die einzelnen Anfälle waren meist ziemlich leicht und ausgezeichnet durch Auftreten relativ zahlreicher steriler Formen.

Wenn also Canalis die Halbmonde zu jenen Fiebern in Beziehung brachte, so hatte er Recht, nur nicht in der Deutung jener Beziehung. Uebrigens war auch der von mir bereits erwähnte Fall von Kameruner Quartana, Recidiv einer Irregularis, ausgezeichnet durch sehr zahlreiche sterile Formen, durch die Leichtigkeit der einzelnen Anfälle und durch die leichte Beeinflussbarkeit durch Chinin (cfr. Fieberkurve).

Bei den gewöhnlichen, sich oft in längeren, mehr oder weniger unregelmässigen Intervallen wiederholenden Fiebern hätten wir daher möglicherweise eine partielle Neigung zur Spontanheilung vor uns, bezw. eine verringerte Virulenz der Parasiten. Mehrfach sah ich Recidive von tropischer Malaria; wo die Betreffenden nach 3—4 Stunden wieder vollkommen arbeitsfähig waren, um nach zwei Wochen bis mehreren Monaten ein neues Recidiv zu erleben. Natürlich ist damit nicht gesagt, dass solche Recidive unter Umständen nicht noch schwerer verlaufen können wie die Ersterkrankung. Recidive, die nach vielen Wochen und Monaten erst erfolgen, erklären Bignami und Bastianelli[1]) so, dass einige Sporen sich mit einer Membran umkleideten und auf diese Weise die Fähigkeit gewönnen, lange Zeit im Organismus zu verbleiben, um bei gegebenem Anlass wieder auszukeimen. Sie berufen sich dabei auf Benedenia octopiana, bei der die Sporen auch anfangs membranlos und färbbar sind mit Hämatoxylin, die aber in der Folge eine Membran erhalten und damit ihre Färbbarkeit verlieren. Diese Annahme einer Dauerform hat in jenen Fällen viel Verführerisches an sich. Wir kommen auf diesen Begriff der Dauerformen noch bei dem Abschnitt „Infektionsmodus“ zurück. Andererseits ist zu erwägen, ob nicht auch für die erst nach sehr langen Zwischenräumen auftretenden Recidive meine oben gegebene Erklärung zutrifft. Jedenfalls ist ein sicherer Beweis noch nicht zu erbringen.

---

1) l. c. S. 76.

3. Allgemeine Morphologie und Biologie der Malariaparasiten.

Celli und Guarnieri[1]) unterschieden im Leben der Malariaparasiten zwei Stadien, das amöboide Stadium und das der sichelförmigen Körper. Wie wir schon gesehen, kommt es bei der Tertiana und Quartana gar nicht zur Bildung der Sichelkörper.

Im amöboiden Stadium unterschieden sie wieder zwei Phasen, die vegetative und die reproduktive. In der vegetativen Phase wären die Parasiten zusammengesetzt aus zwei Substanzen, einer äusseren, dem Ektoplasma, welches Pigment aufnimmt und sich mit Anilinfarben stark färbt, und einer inneren, dem Endoplasma, welches sich wenig oder gar nicht färbt. Darnach würde bei kleinen, ringförmigen, noch nicht pigmentierten Parasiten der Ring das Ektoplasma darstellen.

Bisweilen erkannten sie bei grösseren Formen innerhalb des Endoplasma einen wohlumgrenzten Körper von netzförmiger Struktur mit 1—2 stark färbbaren Punkten. In der Reproduktionsphase sahen sie von jenen Einzelheiten nichts mehr.

Grassi und Feletti[2]) u. [3]), beschrieben bei den Malariaparasiten der Quartana einen deutlichen, bläschenförmigen Kern, bestehend aus einer Membran, Kernsaft und Kernnetz. Dieses Kernnetz sollte dargestellt werden durch einen nucleolusförmigen Knoten von verschiedener Gestalt, von welchem verschiedene sehr zarte Fädchen gegen die Membran ausstrahlen sollten. Bei Herrannahen der Reproduktion sollte sich der Kern, besonders aber der nucleolusförmige Knoten vergrössern. Letzterer sollte sich darauf in 2—6—10 etc. Teile teilen, von denen sich jeder mit Kernsaft und einer Membran umgeben sollte. Was aus dem Netzwerke und aus der Membran des nucleus wird, wird nicht gesagt. Grassi und Feletti lassen auch in Halbmonden einen Kern bestehen, oft auch einen Kernkörper, letzterer zuweilen im Begriff

1) Sull' etiologia dell' infezione malarica. A Celli e G. Guarnieri. Annali di agricultura 1889.

2) Ueber die Parasiten der Malaria. Vorl. Mitteil. v. B. Grassi und R. Feletti, Centralbl. f. Bakteriol. und Parasitenkunde 1890, Nr. 13, S. 398, und nach Bastianelli und Bignami, l. c.

3) Grassi und Feletti, Contribuzione allo studio dei parassiti malarici (Atti dell' Accademia Gioenia di scienze naturali in Catania. Vol. V, Ser. IV, 1892, citiert nach Achillle Monti: „Sull' infezione malarica". Rivista Italiana di Patologia generale e Anatomia patologica 1896. Fasc. 10, S. 230.

sich zu teilen. Romanowsky[1]), der seine Beobachtungen an sechs Fällen von Tertiana machte, lässt den jungen Tertianparasiten bestehen aus einem excentrisch gelegenen Klümpchen von Chromatin, einer dasselbe umgebenden achromatischen Zone und einer Protoplasmamasse. Beim wachsenden Parasiten sollte das Chromatin in eine Anzahl von Fasern zerfallen. Die Vermehrung sollte auf karyokinetischem Wege erfolgen.

Mannaberg[2]) lässt den Parasiten bestehen aus Protoplasma, Kern und Kernkörper. Vor der Vermehrung sollte erst der Kernkörper, dann auch der Kern im Protoplasma sich auflösen, worauf ein intermediäresStadium aufträte. Darauf sollten allmählich im Protoplasma die nucleoli der jungen Parasiten hervortreten, bis sich diese zuletzt auch mit einem nucleus und einem Protoplasmaleibe umgäben. Ich bemerke jetzt schon, dass bei Mannaberg der nucleolus dem entspricht, was ich später als Chromatin bezeichnen werde.

Bignami und Bastianelli[3]) endlich entwerfen in Bezug auf die jungen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber folgende Schilderung. Die Ringfigur stellt das citoplasma cromatico dar, der von ihr eingeschlossene Raum das citoplasma acromatico. Im gefärbten Präparat sieht man im Verlaufe des Ringes, meist im schmäleren zarteren Teile desselben, ein rundes oder etwas in die Länge gestrecktes, stark färbbares Körperchen, manchmal auch zwei und mehr, die sogenannten granuli cromatici.

Beim wachsenden Parasiten sollte das citoplasma cromatico und acromatico wachsen, derart, dass die Substanz des roten Blutkörpers immer weniger durch die dünne Schicht des citoplasma acromatico hindurchschimmert. Auch das granulo cromatico sollte noch etwas wachsen. Indes, wenn der Parasit Pigment angesammelt, und sich dieses auf einen Haufen konzentriert hat, lassen sie den wichtigsten Teil des Parasiten, eben jenes granulo cromatico, verschwinden. Im weiteren Laufe der Entwickelung, bei Beginn der Teilung, träten in der Peripherie des Parasiten stärker färbbare Pünktchen auf, zuerst ohne bestimmte Konturen. Darauf sollten dieselben bestimmtere Formen annehmen. Das Zentrum sollte sich stärker färben und das neue granulo cromatico darstellen, die Peripherie schwächere Färbung zeigen und das citoplasma cromatico darstellen. Das citoplasma acromatico, wie es sich bei den Sporen

---

1) Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. 1891.

2) Die Malariaparasiten. 1893. Wien.

3) Studi sulla infezione malarica. Estratto dal Bulletino della R. Accademia Medica di Roma. Anno XX. 1893. 94.

der Tertiana und Quartanparasiten fände, sollte sich bei den Sporen der kleinen Parasiten nicht finden. Nach dem Tode des Patienten ginge die Differenzierung innerhalb des Parasiten verloren. Wie wir sehen werden, ist das, wenigstens innerhalb der ersten 14 Stunden, durchaus nicht der Fall. Die Halbmonde fassen auch sie als sterile Formen der kleinen Parasiten auf aus klinischen Gründen. Uebrigens machen Bignami und Bastanelli noch einen Unterschied zwischen Sporen und den jüngsten Plasmodien. Ich habe mich über die Anschauungen der einzelnen Autoren kurz verbreitet, um zu zeigen, wie ausserordentliche Unterschiede der Meinungen noch bestehen.

Der Grund liegt darin, dass z. T. mit zu geringem Materiale gearbeitet wurde, z. T. nur an bestimmten Parasitenarten, vor allem aber darin, dass die Färbungsmethoden grösstenteils nicht genügten.

Gegen Grassis und Felettis Methode z. B., bei der der lebende Parasit gefärbt wird mit Methylenblaulösung, lassen sich mit Recht Bedenken erheben, da artifizielle Veränderungen des Parasiten entstehen können. In der That scheint es keinem anderen Forscher gelungen zu sein, ihre Beobachtungen zu kontrollieren.

Dadurch, dass ich über eine Methode verfügte, welche die feinsten Strukturverhältnisse durch Doppelfärbung des Protoplasmas und des Chromatin zeigte, und dadurch, dass ich sämtliche überhaupt beobachteten Malariaparasitenarten beobachtete, ferner die Blutparasiten vieler Tiere, hoffe ich die Frage der allgemeinen Biologie jener Lebewesen zu einem gewissen Abschluss bringen zu können, letzteres, soweit es sich um das Verhalten innerhalb des menschlichen oder tierischen Organismus handelt.

Zunächst ist noch zu bemerken, dass im Folgenden der von Celli eingeführte Namen Plasmodium vermieden ist. Es ist wünschenswert, dass jener Ausdruck überhaupt verschwindet. Auch den von Mannaberg und den Italienern gebrauchten Ausdruck Sporen und Sporulation will ich vermeiden.

Die sogenannten Sporen sind von den jungen Parasiten gar nicht zu unterscheiden in der Struktur. Es ist das wichtig, weil man den Sporen eine ganz besondere Widerstandskraft gegen das Chinin beimass.

Im nach unserer Methode gefärbten Präparat stellt sich der junge Parasit, der eben ein rotes Blutkörperchen befallen, dar als bestehend aus einem intensiv karmingefärbtem Chromatinklümpchen von runder, ovaler, manchmal auch etwas in die Länge gestreckter Figur, umgeben von einer breiteren oder schmäleren, manchmal kaum sichtbaren achromatischen Zone und dem zartblau gefärbten

Protoplasmaleibe (vergl. Taf. I, 1, 12, 14, Taf. II, 1, 14, 22, Taf. IV, 1 und 24, Taf. V, 1). Diese achromatische Zone kann das Chromatin allseitig umgeben oder auch ihm nur an einer Stelle anliegen. Zuweilen war diese achromatische Zone überhaupt nicht nachweisbar. Der Protoplasmaleib, der das Chromatin an Volum übertrifft, zeigt oft eine unregelmässige Gestalt, bedingt durch die amöboide Beweglichkeit des Parasiten (Tafel I, 15, 17, 18, 19, Taf. II, 3, 4.) Nur ziemlich selten wird man die runde oder ovale Gestalt des Parasitenprotoplasmas wiederfinden, wie wir sie bei den jungen Parasiten im reifen Mutterparasiten sehen (Taf. I, 11, 38).

Die Lage des Chromatinklumpen zum Protoplasmaleibe kann eine verschiedene sein. Bei den jungen Tertianparasiten ist sie oft eine excentrische, wie ohne Zusammenhang mit dem Protoplasmaleibe (Taf. I, 15, 19). Ein Zusammenhang wird natürlich bestehen, indes war derselbe färberisch noch nicht sicher nachweisbar. Eine Membran, welche das Chromatinkorn und die achromatische Zone umhüllte, existiert nicht. Einige Male glaube ich jedoch in der achromatischen Zone ein ganz ausserordentlich feines Gerüstwerk wahrgenommen zu haben. Von einem eigentlichen Kerne kann man gar nicht sprechen.

Auch bei den jungen Quartanparasiten nimmt das Chromatinkorn seine Lage fast immer wenigstens in der Nähe der Peripherie ein. Sehr selten sah ich bei jungen Quartanparasiten Ringform des Protoplasmaleibes. Es scheint das noch nie beobachtet zu sein. Etwas häufiger sieht man jene Form schon beim Tertianparasiten, ganz gewöhnlich indess bei den kleinen Parasiten der perniciösen Fieber (Taf. I, 16, Taf. II, 16, 17, 18, Taf. V, 3, 18). Bei den Ringformen liegt das Chromatinkorn meist im Verlauf des Ringes und zwar im schwächeren Teile desselben, seltener schon innerhalb des Ringes (Taf. I, 16, Taf. II, 16, 17, 18, Taf. V, 3). Im frischen Präparat sieht man die Stelle des Chromatins, namentlich, wenn dasselbe im Verlaufe der Ringfigur liegt, häufiger deutlich als eine kleine, helle, ziemlich stark lichtbrechende Stelle (Taf. III, 8). Bei jungen, endoglobulären Quartanparasiten sah ich dasselbe nicht, häufig bei den Parasiten der Tertiana- und der estivo autumnalen Fieber.

Ich wiederhole, immer ist diese helle, stärker lichtbrechende Stelle, die von den Autoren teilweise als Kern angesprochen wurde, nicht zu sehen.

Beim wachsenden Parasiten nimmt mit dem Protoplasma auch das Chromatin an Volumen zu, wahrscheinlich auch die achromatische Substanz (vergl. Taf. I, 1 u. 5 etc., Taf. II, 13 u. 21, T. V, 1, 6).

Beim Tertianparasiten, besonders aber beim Quartanparasiten tritt eine Auflockerung der Chromatinmasse ein, während sie bei den kleinen Parasiten im Ganzen eine mehr kompakte Beschaffenheit behält (vergl. Taf. I, 1 u. 5, Taf. II, 13, 21). Aehnliche Erscheinungen werden wir auch bei den verschiedenen Blutparasiten der Vögel sehen.

Hat der Parasit das Maximum der Grösse erreicht, so teilt sich das mehr oder weniger aufgelockerte Chromatin auf noch zu beschreibende Weise in zwei Teile (Taf. I, 6, 26, 27; Taf. V, 8), nachdem meist eine Proliferation vorhergegangen. Die neu entstandenen Teilstücke teilen sich wieder, nach meist ebenfalls vorangegangener Proliferation. Wir beobachten dann 4, 5, 6, 7, 8 und mehr Chromatinstränge, meist von aufgelockerter Beschaffenheit und mit beginnenden Einschnürungen am Rande (Taf. I, 7, 8, 28, 29, 30; Taf. V, 9, 10). Im gefärbten Präparate sieht man am Rande der Chromatinfiguren oft eine schmale, stärker lichtbrechende, ungefärbt bleibende Zone, die achromatische Substanz. Der ganze Teilungsvorgang entspricht am ehesten noch der sog. Kernzerschnürung.

Im ungefärbten Präparat kann man bei den kleinen Parasiten die Stellen des Chromatins öfter an den stärker lichtbrechenden Stellen erkennen. In jener Periode der Entwickelung beginnt das Pigment, falls es sich überhaupt um pigmentbildende Parasiten handelt, nach der Mitte oder nach der Peripherie hin zu konzentrieren (Taf. I, 9, 29, 33, 37, 38), wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle. Die amöboide Beweglichkeit, soweit sie sichtbar, hat aufgehört, beim Quartanparasiten schon, als er nur etwa $^1/_5$ Grösse eines roten Blutkörpers erreichte. Die Vogelblutparasiten zeigten in meinen Fällen überhaupt keine sichtbare, amöboide Beweglichkeit.

Wenn die Teilung des Chromatin ihr Ende erreicht hat, gewinnen die neu entstandenen Teilstücke meist eine mehr runde oder ovale Form. Fast alle zeigen sich ganz oder teilweise umgeben von einer achromatischen Zone.

Erst wenn die Chromatinteilung ganz oder fast ganz vollendet ist, tritt äusserlich sichtbar eine Differenzierung des Parasitenprotoplasma ein. Es ist das wichtig zu betonen, da in allen Lehrbüchern nach Golgi die Teilung des Parasiten erst seit Beginn der Veränderungen im Protoplasma datiert wird.

In Wirklichkeit ist nach meinen Untersuchungen der wichtigste Teil der Teilung, die Teilung des Chromatins, dann schon ganz oder fast ganz vollendet. Das Chromatin, bei Mannaberg

der nucleolus, bei Bignami und Bastianelli der Granulo cromatico, verschwindet also nicht, wie jene Autoren annehmen. Im Gegenteil, es entfaltet eine ganz ausserordentliche vitale Thätigkeit.

Aus dem ursprünglichen Chromatinkorn des jungen Parasiten sind, je nach der Parasitenart, 6—20 neue geworden (vergl. Taf. I, 11, 38, Taf. II, 12, 23, Taf. III, 27, Taf. IV, 28, Taf. V, 14, 21). Das Gesamtvolumen der letzteren kann beinahe die Hälfte des gesamten Parasiten erreichen. Die schon im frischen Präparat sichtbare Differenzierungdes Parasitenprotoplasma ist so zu erklären, dass an jedes der neugebildeten Chromatinklümpchen ein Stück Protoplasma des Mutterparasiten herantritt. Damit ist der junge Parasit fertig. Letztere rücken nun etwas voneinander und lagern sich mehr oder weniger regelmässig um das konzentrierte Pigment. In jenem Stadium ist die Substanz des infiziert gewesenen roten Blutkörperchens fast immer schon aufgezehrt.

Kurze Zeit darauf weichen die jungen Parasiten ganz voneinander, um aufs neue die roten Blutzellen zu infizieren.

Dies ist das ungefähre Schema für die Entwickelung aller Malariaparasiten. Die eventuellen Ausnahmen bei den anderen Blutparasiten lernen wir später kennen.

Die Entwickelung sämtlicher zur Fortpflanzung kommenden Malariaparasiten ist an die roten Blutzellen gebunden.

Eine selbständige Fortentwickelung im Plasma, wie sie Laveran als möglich annimmt, kann ich vorläufig nicht anerkennen. Die Blutparasiten der Vögel und der Kaltblüter verdienen in dieser Beziehung eine gesonderte Besprechung. Die Tertian- und Quartanparasiten entwickeln sich zweifellos innerhalb der roten Blutzellen. In Bezug auf die kleinen Parasiten des estivo-autumnalen Fieber nehme ich mit Mannaberg als möglich an, dass sie einen Teil der Entwickelung gewissermassen nur angeklebt an die roten Blutzellen durchmachen. Einigemale habe ich im gefärbten Präparate gesehen, dass auch schon etwas grössere Formen jener Parasiten teilweise den Rand der infizierten roten Blutzellen überragten, speziell das Chromatin. Bei rein endoglobulärem Vorkommen wäre das nicht möglich gewesen. Ein derartiges Verhalten würde auch rein mechanisch den Umstand erklären, dass jene Parasiten weniger in den Körperkreislauf gelangen, sondern sich in oft ungeheurer Anzahl in den Kapillarnetzen der inneren Organe ansammeln. Die hervorstehenden Parasitenleiber würden für die Cirkulation der infizierten roten Blutzellen ein zu grosses Hindernis abgeben.

In der weitaus grossen Mehrzahl schneidet indes die Peripherie randständig sitzender Parasiten mit der Peripherie der infizierten roten Blutzellen ab.

Uebrigens hat es praktisch keine grosse Bedeutung, ob die Parasiten der estivo-autumnalen Fieber nur angelehnt an die roten Blutzellen sind, im Sinne Laverans, oder wirklich endoglobulär.

Bereits von den Italienern, auf deutscher Seite von F. Plehn[1]) ist darauf aufmerksam gemacht worden, dass unmöglich alle Parasiten zur Fortpflanzung kommen können, da selbst die gutartigen Parasiten sich schliesslich derartig vermehren müssten, dass auch die ursprünglich mild verlaufende Malaria perniciös werden müsste. Die Gefahr würde auch dann noch sehr gross sein, wenn die Reifung einer Parasiten-Generation auf einmal erfolgte.

Indes wir wissen, dass die einzelnen Parasiten in ihrer Entwickelung selbst bei dem typischsten Fall einer Tertiana oder Quartana etwas voneinander zeitlich verschieden sind, so dass auch die Reifung nicht auf einmal erfolgt. Auf diese Weise gewinnt der Körper Kraft, der voraussichtlich bei der Reifung und Teilung der einzelnen Parasiten frei werdenden Toxine sich zu erwehren.

Ausserdem gewinnt jedoch während der malarischen Infektion der Körper die Fähigkeit, einen Teil der noch endoglobulären Parasiten steril werden zu lassen. Ueber die Ursachen werden wir noch bei der Spontanheilung zu handeln haben.

Gehen wir z. B. aus von einem endoglobulären Tertianparasiten, der etwa $^2/_3$ des vergrösserten, jetzt schon abgeblassten, roten Blutkörpers erfüllt (Taf. I, 40).

Unter normalen Verhältnissen hat er jetzt rundliche oder ovale Form angenommen. Die Beweglichkeit des feinen, braunen Pigments hört auf, und das Chromatin bereitet sich vor zur Teilung. Die amöboide Beweglichkeit hat schon aufgehört.

Handelt es sich nun um einen steril werdenden Parasiten, so nimmt der Parasit fast ausnahmslos die runde Form an. Das Pigment gewinnt die Form brauner Stäbchen und gröberer Körnchen (Taf. I, 41) und kann in eine ganz ausserordentlich lebhafte, mückenschwarmähnliche Bewegung geraten. Manchmal ist es auch nur eine zitternde Bewegung auf der Stelle. Zuweilen sieht man eine grössere, bläschenförmige, stärker lichtbrechende, deutlich konturierte Stelle, in die

1) Aetiologische und klinische Malariastudien. 1890. Berlin.

das Pigment nicht hineingerät. Dieselbe kann sich auch zuweilen etwas hin- und herschieben. Zuletzt können jene Parasiten die zwei- bis dreifache Grösse eines roten Blutkörpers erlangen, während der infizierte rote Blutkörper verschwindet (Taf. III, 11). Mehrfach ist schon eine Exkapsulation des Parasiten aus dem roten Blutkörper in diesem Stadium beschrieben worden. Wir haben dann runde, grosse, freie Körper vor uns, die wir als Sphären bezeichnen werden. Bei den Quartanparasiten fand ich die Verhältnisse ganz ähnlich. Hier ist die grosse Beweglichkeit des Pigments noch auffallender, da das Pigment selbst in den jüngeren Stadien des normalen Quartanparasiten wenig oder gar nicht beweglich ist. Erwähnenswert ist, dass ich bei Quartana ebenfalls freie Sphären fand, die die Grösse der normalen roten Blutzellen um das zweifache übertrafen.

Bereits im endoglobulären Stadium waren jene zu freien Sphären werdende Quartanparasiten grösser als normal. Wie schon früher erwähnt, erreichen die Quartanparasiten in der übergrossen Mehrzahl nur die Grösse der roten Blutzellen. Sehr charakteristisch ist auch, dass das Protoplasma der Sphären oder zu Sphären werdenden Formen der Quartana seine eigenartige, porzellanähnliche Beschaffenheit verliert und mehr eine gleichmässig hyaline annimmt, wie die Sphären der Tertiana.

Thatsächlich war es mir unmöglich, einen Unterschied zwischen den Sphären der Tertiana und Quartana zu machen.

Zur Differentialdiagnose wird man den Befund der endoglobulären Parasiten zu berücksichtigen haben. Findet man nur wohlcharakterisierte Quartanparasiten, so sind die grossen freien oder endoglobulären Parasiten mit lebhaft beweglichem Pigment als Sphären oder zu Sphären werdende Formen des Quartanparasiten aufzufassen.

Von jenen grossen freien Sphären schnüren sich oft kleinere Stücke ab, die aber ebenfalls rund werden und ebenfalls lebhafteste Pigmentbewegung zeigen können (wie bei Taf. III, 22). Dasselbe, jedoch selten, fand ich bei den Blutparasiten von Sperlingen, Nachtigallen, Lerchen, Turmfalken in Italien. Aehnliche Abschnürungen, wenn auch kleinere, werden wir später bei den Sphären der kleinen halbmondbildenden Parasiten kennen lernen (Taf. III, 22). Diese abgeschnürten runden freien Stücke mit oft lebhaft beweglichem Pigment

sind es, die voraussichtlich Laveran verführt haben zum Glauben an ein extraglobuläres Dasein der Parasiten.

Mannaberg[1]) hielt die Sphären wegen der so ausserordentlichen Beweglichkeit des Pigments ebenfalls nicht für direkt kadaveröse Formen. Einer seiner Gründe ist, dass mit dem Tode des Patienten auch die Beweglichkeit des Pigments der Parasiten aufhörte. In zwei Fällen von Perniciosa, wo ich die Sektion machte, fand ich in dem einen Falle 11, im zweiten 14 Stunden nach dem Tode im Milzsafte eine ausserordentliche Anzahl freier Sphären und endoglobulärer grösserer Parasiten mit äusserst lebhaft beweglichem Pigment. Die amöboide Beweglichkeit der Parasiten war dagegen schon erloschen.

Auch dass die Sphären rund und ihre Bruchstücke auch immer rund werden, war für mich von Anfang an ein Zeichen des Absterbens. Absterbende Zellen zeigen immer das Bestreben rund zu werden. In Bezug auf die Malariaparasiten hatte ich das schon im im Jahre 1896 ausgesprochen[2]). Vergl. daüber auch Prof. Israel[3]).

Ein sicherer Beweis ist aber der nachweisbare, allmähliche Untergang des Chromatins, den man an entsprechenden gefärbten Präparaten verfolgen kann.

Die folgende Beschreibung gilt auch von den Quartanparasiten und den Parasiten, wie ich sie bei Nachtigallen, Sperlingen, Lerchen etc. gefunden.

Nehmen wir z. B. wieder einen endoglobulären, erwachsenen Tertianparasiten an, umgeben von einem schmalen Rande des im übrigen aufgezehrten roten Blutkörpers, das Chromatin in der Nähe der Peripherie zerfallen in eine Anzahl stark gefärbter, dicht nebeneinanderliegender Chromatinfäserchen, umgeben von einer breiteren oder schmäleren achromatischen Zone (etwa wie Taf. I, 40).

Handelte es sich um eine steril werdende Form, so würden die schon geschilderten Veränderungen eintreten. Ausserdem würden die Chromatinfasern etwas auseinander weichen, und zugleich an Färbbarkeit abnehmen. Schliesslich tritt ein feinbröckliger Zerfall des Chromatins ein, während gleichzeitig die Färbbarkeit des Parasitenprotoplasma abnimmt und die Konturen desselben immer unbestimmter werden. Zuletzt verschwindet das Chromatin ganz, und man sieht nur noch die helle, achromatische, oft deutlich kon-

---

1) l. c.

2) l. c. Ziemann, Centralbl. f. Bakt. u. Par., 1896, Bd. XX, S. 660.

3) Ueber den Tod der Zelle. Vortrag in d. Gesellsch. d. Charité-Aerzte. Berlin. klin. Wochenschr., 1897, No. 8.

turierte Stelle, wo früher das Chromatin mit der achromatischen Substanz gesessen (Taf. I, 41), Jene helle Stelle, in die das Pigment nie hineingelangt, und die manchmal im lebenden Präparat etwas hin und her bewegt werden kann, ist identisch mit derselben. Dieselbe ist fälschlicherweise als Kern bezeichnet worden.

Auch diese helle Stelle verschwindet am Ende, und wir haben nur noch eine äusserst zarte, kaum noch färbbare, zerfliessende Protoplasmamasse vor uns, erfüllt mit grossen Pigmentstäbchen und Körnchen (Taf. I, 42, 43). Einige sind schon herausgetreten aus dem Parasitenkadaver, um, wie auch der letztere, ein Raub der Leukocyten zu werden. Die sterilen Formen können übrigens auch schon in einem früheren Stadium der Phagocytose zum Opfer fallen.

Zwischen dem vollständig entwickelungsfähigen Parasiten und den offenbar sterilen Formen existieren nun alle Uebergangsstufen. Ich werde auf diese wichtige Thatsache noch an verschiedenen Stellen zurückkommen.

Dementsprechend finden wir auch während des Fortpflanzungsstadiums der wachsenden Parasiten, dass sich das Chromatin manchmal wohl noch teilt, indess die neu entstandenen Chromatinhälften zeigen eine staubförmige Beschaffenheit. Sie färben sich schwächer und verlieren die Fähigkeit, sich zu konzentrieren, um eine neue Teilung zu ermöglichen. Oder die neuen Chromatinkörnchen zeigen eine verkümmerte Entwickelung (Taf. I, 39).

Auch hier sind alle Abstufungen bis zur normalen Teilung möglich.

Da wir Analoga auch bei pflanzlichen Organismen kennen lernen werden, so eröffnen sich hier äusserst interessante Ausblicke auf das Studium der Pathologie der Zelle.

Junge extraglobuläre, chromatinlose Parasiten, die etwa eben aus der Teilung eines Mutterparasiten hervorgegangen, habe ich weder bei Tertiana noch Quartana, noch bei den tropischen oder römischen Sommerherbstfiebern mit Sicherheit feststellen können.

Wie ich schon in einer früheren Arbeit darthat, würde es auch schwer sein, im gefärbten Präparate, die chromatinlosen, extraglobulären Parasiten von etwaigen kleinen Farbstoffniederschlägen zu unterscheiden.

Wohl aber kann man zuweilen, namentlich bei leichten Recidiven, jüngere endoglobuläre Parasiten mit wenig oder gar keinem Chromatin sehen (Taf. I, 21). Namentlich, wenn sich schon etwas Pigment angesammelt hat, wird man ihre parasitäre Natur mit Sicherheit erkennen können. Zur weiteren Entwickelung scheinen

sie nicht zu kommen, sicher nicht zur Fortpflanzung. Mutmasslich verdanken sie ihr Dasein Parasiten, deren Chromatinteilung gestört war.

An verschiedenen Stellen schon habe ich betont, dass die Malariaparasiten voraussichtlich als obligate Zellschmarotzer der roten Blutzellen zu betrachten sind. Damit scheint in Widerspruch zu stehen, dass es mir häufiger gelungen ist, bei sämtlichen Fieberarten auch etwas grössere, deutlich chromatinhaltige, aber extraglobuläre Parasiten zu sehen (Taf. V, 5). Indess sah man, wenigstens in Fällen von Tertiana auch deutlich Pigmentierung. Die Pigmentierung beweisst, dass eine Beziehung zwischen Parasiten und dem Hämoglobin eines roten Blutkörpers bestanden haben muss. Auffallend war bei der Tertiana ihre meist runde oder ovale Form. Eine Weiterentwickelung dieser chromatinhaltigen, freien, halbverwachsenen Formen kann ich bis jetzt nicht anerkennen. An anderer Stelle [1]) führte ich als Ursache für diese Formen eine möglicherweise stattgefundene Auswanderung aus den roten Blutzellen, mechanische Insulte oder auch eine frühzeitige Nekrose infiziert gewesener roter Blutkörper an. Die letztere Erklärung erscheint mir jetzt die wahrscheinlichste. Bei Quartana, wo die Parasiten keine stark sichtbare und zerstörende Wirkung auf die roten Blutzellen ausüben, fand ich diese Formen bis jetzt nicht.

Ferner fanden sich die kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber in von Blutegeln gesogenem Blute nach vier Tagen sämmtlich extraglobulär, nachdem eine tiefgreifende Schädigung der menschlichen roten Blutzellen im Körper des Blutegels vorhergegangen war. In Kontrollpräparaten hatten sich die Parasiten als endoglobulär, bezw. angedrückt an die roten Blutzellen gezeigt. Weiteres darüber später.

In inneren Organen von an Perniciosa Gestorbenen fanden sich ebenfalls sehr oft extraglobuläre, chromatinhaltige Parasiten, ein Beweis, dass in oder an alterierten roten Blutzellen die Parasiten nicht mehr haften bleiben.

Von den freien, chromatinhaltigen bereits pigmentierten Parasiten unterscheiden sich die von sterilen Sphären abgeschnürten runden Trümmerstücke sofort durch das lebhaft schwärmende Pigment, bezw. im gefärbten Präparat durch den Chromatinmangel.

Die jüngsten chromatinhaltigen Parasiten, die gerade aus der Teilung eines Mutterparasiten hervorgegangen, müssen natürlich ebenfalls eine zeitlang ein extraglobuläres Dasein führen, ehe sie

---

1) l. c.

aufs neue ein rotes Blutkörperchen befallen. Bei Tertiana und auch bei Quartana wurden sie öfter beobachtet, auch in dem Momente des Eindringes in das rote Blutkörperchen. Im ungefärbten Präparat ist indes ihre Unterscheidung von Trümmern von roten Blutzellen nur dann leicht, wenn die jungen Parasiten sich noch nicht getrennt haben und noch in der Nähe des Pigmenthaufens liegen. Starke Beweglichkeit können auch die ebenfalls runden oder ovalen, abgeschnürten Stücke von roten Blutzellen zeigen. Wenn auch die Differenzierung des Parasiten in den Protoplasmaleib und die stärkerlichtbrechende Stelle des Chromatin pp eine Unterscheidung möglich erscheinen lassen sollte gegen die Trümmer von roten Blutzellen, so stellt sich doch diese Unterscheidung in Wirklichkeit bei den beweglichen Gebilden als nicht leicht heraus, wenigstens bei den Tertian- und den jüngsten Parasiten der estivo-autumnalen Formen. Bei Quartana ist die Beweglichkeit ja eine bedeutend geringere. Aber auch hier getraute ich mich nie, einen jüngsten noch extraglobulären, einzelnen Quartanparasiten im lebenden Präparat als solchen zu diagnostizieren. Die allerjüngsten extraglobulären, chromatinhaltigen Parasiten der estivo-autumnalen und Tropenfieber habe ich im gefärbten Präparate des peripheren Blutes bis jetzt nicht gefunden, etwas häufiger aber im Blute, das dem Lebenden durch Milzpunktion entnommen wurde.

Es würde das mit der Thatsache sehr gut in Uebereinstimmung zu bringen sein, dass die eigentliche Teilung jener Parasiten nur oder fast nur in inneren Organen stattfindet. Bei ihren lebhaften vitalen Eigenschaften würden die jungen Parasiten sofort an Ort und Stelle neue rote Blutzellen infizieren.

Meine wiederholten Versuche, Parasiten auch in dem Inhalt von Herpesbläschen zu finden, sind bis jetzt vergeblich gewesen. Die angeblich erfolgreichen Impfungen mit dem Inhalte von Herpesbläschen bei Malariakranken auf andere Personen habe ich nicht wiederholt. Und wenn Kardamatis[1]) ein Kind malariakrank werden lässt nach einem Kuss, den es von den Herpes besetzten Lippen der malariakranken Mutter empfangen, so ist damit noch lange nicht gesagt, dass die Parasiten sich in den Herpesbläschen befunden und durch den Kuss übertragen seien. Wir können in der Deutung derartiger kasuistischer Mitteilungen gar nicht streng genug sein. cfr. Abschnitt Infectionsmodus.

---

1) Kardamatis, *Τρία περιστατι κὰ ἑλωδῶν πυρετῶν ὑποδηλοῦντα τὴν ὁδὸν τῆς μιάνσεως καὶ τὴν ταχυτέραν αὐτῆς ἐπώασιν. Γαληνὸς* 1894, p. 50—55. Ref. Centralbl. f. Bact. u. Par., 1895, Bd. XVII, S. 909.

Die sterilen Formen der kleinen Parasiten will ich bei der Beschreibung der einzelnen Formen durchgehen, da sie mit den Formen der Tertiana- und Quartanaparasiten weniger Gemeinsames darbieten. Aber auch bei ihnen fand ich gegenüber den chromatinhaltigen und zur Fortpflanzung kommenden kleinen Parasiten eine beträchtliche Vermehrung des Pigments. Ich habe dieses Verhalten bei allen Parasiten und übereinstimmend in so vielen Präparaten gefunden, dass ich glaube, als Regel auszusprechen zu können.

Zwischen der Abnahme der vitalen Eigenschaften, speziell der Fortpflanzungsfähigkeit der Parasiten und der Zunahme des Pigmentes besteht ein direktes proportionales Verhältnis, ebenso zwischen der Zunahme der vitalen Eigenschaften etc. bezw. der Abnahme des Pigments. Beim Quartanparasiten ist allerdings der Unterschied in der Menge Pigmentierung zwischen den sterilen und den fortpflanzungsfähigen Formen geringer, da letztere so wie so schon reichliches Pigment tragen.

Diese Regel hat ihre Gültigkeit in Bezug auf die einzelne Parasitenart, vielleicht auch in Bezug auf die Vergleichung der einzelnen Parasitenarten zu einander.

Wir fänden dann etwas Gesetzmässiges darin, dass die kleinen, einer rapiden Entwickelung fähigen Parasiten manchmal gar kein oder nur wenig Pigment zeigen, schon mehr diejenigen unter ihnen, welche nach 48 stündiger Entwickelung das maligne Tertianfieber bedingen, dass die gewöhnlichen Tertianparasiten deutliche Pigmentierung, die nach erst 72 Stunden zur Reifung kommenden Quartan-Parasiten die stärkste Pigmentierung zeigen. Ob allerdings bei den Parasiten der Tertiana maligna nicht das Gesamtvolumen des gebildeten Pigments dem der gewöhnlichen Tertianparasiten entspricht, will ich dahingestellt sein lassen.

Erwähnt sei noch, dass bei allen sterilen oder steril werdenden Formen das Pigment statt der feinkörnigen im Allgemeinen eine mehr grobkörnige oder Stäbchenform annimmt und oft eine molekulare Beweglichkeit zeigt, die früher nicht vorhanden war. Die Unbeweglichkeit des Pigments bei den sterilen Halbmonden werden wir später erklären.

Dieselbe bildet nur scheinbar eine Ausnahme von der Regel. Auch bei den Sphären der Vogelblutparasiten werden wir zuletzt ein Stadium kennen lernen, in dem eine äusserst lebhafte Beweglichkeit des Pigments eintreten kann.

Nicht unerwähnt will ich noch lassen, dass das Pigment der sterilen Formen, besonders bei Nachtigallen und Sperlingen, im ge-

färbten Präparate einen gelbgrünlichen Farbenton zeigte (Taf. IV, 5, 13).

Eine zweite allgemeine Regel lässt sich für die Parasiten der menschlichen Malaria noch aufstellen. „Bei Eintritt des Sterilwerdens ist eine Volumzunahme des betreffenden Parasiten über das Normale hinaus festzustellen." Bei den Tertianparasiten ist das vielleicht weniger deutlich wie bei den Quartan- und den kleinen Parasiten zu erkennen (Taf. II, 25—28).

Die Geisselkörper.

Den eben geschilderten sterilen Sphären schliessen sich die Geisselformen an, Gebilde, welche den Forschern so viel Rätselhaftes boten. Laveran[1]) hielt sie bekanntlich für die höchste Entwickelungsstufe der Malaria-Parasiten. Sie sollten den Uebergang zum Leben in der Aussenwelt vermitteln helfen. Auch Mannaberg[2]) konnte sich nicht entschliessen, sie geradezu als Kadaverform aufzufassen. Vergleiche ferner G. Dock[3]), Danilewsky[4]).

Nach meinen Untersuchugen bei Tertiana, Quartana, estivo-autumnalen Fiebern, sowie bei einigen Vögeln, sind sie voraussichtlich auf dieselbe Stufe zu stellen, wie die betreffenden freien Sphären mit beweglichem Pigment, d. h. also als untergehende Formen. Letzteren gleichen sie bis auf die Geisseln und aus letzteren entstehen sie auch.

Der runde Körper, erfüllt von manchmal mückenschwarmähnlich bewegtem Pigment, wird plötzlich von zuckenden Bewegungen überfallen, und man kann dann zuweilen unter dem Mikroskop selbst das Hervorschiessen von mehreren Geisseln beobachten. Bei Menschen sah ich 2—4 Geisseln, bei Vögeln bis 6. Es sind hyaline Gebilde von der 2—4 fachen Länge des Durchmessers eines roten Blutkörpers, an den Enden manchmal mit knopfartigen Anschwellungen (Taf. III, 23), Durch die Lebhaftigkeit ihrer Bewegungen stellen sie eins der interessantesten mikroskopischen Bilder dar. Ihre Kontur konnte ich im Gegensatz zu Laveran mehrfach auch in der Ruhepause der Bewegungen sehen. Zuweilen hört nämlich die Geisselbewegung für eine Zeit ang auf. Speziell bei den Geisselformen der Vogelblutparasiten konnte man übrigens auch eine Bewegung der Geisseln

1) l. c.

2) l. c.

3) G. Dock, Studies in the etiology of malarial infection and of the Haematozoa of Laveran. Med. News 1890. Vol. II, No. 3.

4) Danilewsky, Arch. f. Hygiene, 1895, Bd. XXV, S. 246.

ohne gleichzeitige Bewegung des Pigments sehen. Auch schienen die Geisseln der Vogelblutparasiten meist kürzer und zarter zu sein, wie speziell die der Tertianparasiten. In den Anfangsteil der Geisseln sah man mehrfach Pigmentkörnchen hinein und wieder herauswirbeln. Wie bei den Sphären kommen auch hier Abschnürungen vor, sodass beide Teilstücke mit je ein oder zwei Geisseln sich weiter bewegten.

Solche Teilstücke können ev. für junge extraglobuläre Parasiten mit Geisseln gehalten werden. Indess, der junge, extraglobuläre Parasit hat gar keine Geisseln. Wie die Sphären werden auch die Geisselkörper leicht eine Beute der Leukocyten. Es wurde das bei Geisselformen der Tertianparasiten mehrfach beoachtet.

Wie wir später sehen werden, ist uns das ein weiterer Beweis für ihre kadaveröse Natur. Im Gegensatz zu einigen anderen Beobachtern sah ich diese Formen öfter schon einige Augenblicke nach Anfertigung des Präparates, besonders bei Nachtigallen.

Freie, lebhaft bewegliche Geisseln sah ich zuweilen sowohl in Malariablut wie im Blut infizierter Vögel.

Mannaberg empfiehlt, die frischen Präparate erst in die feuchte Kammer zu legen, um die Geisselbildung zu ermöglichen. Vergleiche darüber auch Manson[1]).

Bei Quartana waren Geisselformen seltener als bei Tertiana. Indes waren die betreffenden Geisselformen, ebenso wie die Sphären, kaum oder gar nicht voneinander zu unterscheiden. Die Geisselformen der kleinen tropischen und italienischen Parasiten waren einige Male denen der Tertianparasiten ähnlich. Darüber später.

Schon früher[2]) sahen wir, dass aus einer Sphäre des Tertianaparasiten ein Pigmentkorn heraustrat, welches in einiger Entfernung wirbelnde, tanzende Bewegungen ausführte, ferner wie einmal ein solches Pigmentkorn einem Stückchen beweglichen Protoplasmas ansass, das durch ein äusserst feines Fädchen mit dem Mutterleibe zusammenhing. Hier handelte es sich also zweifellos um losgelöstes Protoplasma. Von jenen Gebilden scheinen mir aber unsre Geisseln bei den echten Geisselformen zu trennen zu sein wegen ihrer gleichmässigen Gestalt und der bestimmten, wenn auch äusserst zarten Kontur. Der russische Forscher Sacharoff[3]) stellt sie dar als Chromatinfibrillen, die bei Störung der von ihm angenommenen karyokinetischen Teilung aus den Parasiten herausgetreten sind.

1) Manson, A method of staining the malaria flagellated organism. Brit. med. Journal. July 10. 1897. S. 68.

2) l. c.

3) N. Sacharoff, Ueber die selbständige Bewegung der Chromosomen bei Malariaparasiten. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde 1895, Bd. XVIII, S. 375.

Wie wir sehen werden, ist diese nicht anzunehmen. Indes halte ich es immerhin nicht für unmöglich, dass es sich bei den Geisseln um chromatische oder achromatische Substanz handelt, die aus den steril werdenden Parasiten herausgetreten.

In Fällen, wo im frischen Präparat öfter Geisselformen sich zeigten, fanden sich in gefärbten Präparaten bei Sphären schwach entwickelte Chromatinfibrillen, die wirr durcheinander lagen, und von denen einzelne die Peripherie erreichten.

Durch specifische Färbung die Natur der Geisselfäden mit Sicherheit festzustellen, ist mir noch nicht gelungen, da ich im gefärbten Präparate noch keine Geisseln finden konnte, auch nicht im Vogelblute. Nur einmal sah ich in einem Präparat von Buchfinkenblut zwei längere Chromatinfibrillen aus dem runden Parasiten herausragen.

Betrachten wir jetzt die einzelnen Parasitenarten für sich.

4. Der Quartanparasit.

Die folgende Beschreibung stützt sich auf zehn Fälle italienischer Quartana und einen Fall aus Mittelamerika. Der letztere Fall beweist, dass also auch in den Tropen die ächte, von Golgi beschriebene Quartana vorkommt. An einer anderen Stelle[2]) führte ich aus, dass in den Tropen möglicherweise häufiger die sterilen Formen der kleinen Parasiten für erwachsene Tertian- oder Quartanparasiten gehalten wurden. Ich gebe nun zu, dass der Tertian- und Quartanparasit nicht allein an die gemässigte Zone gebunden ist. In Kamerun wie an der ganzen übrigen westafrikanischen Küste habe ich indes den Quartan-Parasiten nicht finden können. Ueberhaupt scheint er seltener zu sein wie der Tertianparasit.

In Deutschland konnte ich keine Fälle finden. Wie der frühere Marine-Generalarzt Wenzel gezeigt hat, sind bei den gewaltigen Malariaepidemien zu Wilhelmshaven gelegentlich des Hafenbaues auch Fieber von viertägigem Typus beobachtet worden. Im Hospital zu Grosseto, jenem ausgesprochenen Fiebernest der Maremmen Toskanas, fand sich bei 125 Malariakranken, deren Blut ich im Monat Juli und August 1897 untersuchte, nur zweimal Quartana, im Militär-Hospital zu Rom im September 1897 bei 10 Kranken nur einmal, im Hospital zu Crema im Juni einmal. Der Grund für

---

1) N. Sacharoff, Ueber die selbständige Bewegung der Chromosomen bei Malariaparasiten. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenk., 1895, Bd. XVIII, S. 375.

2) l. c., Centralbl. f. Bacteriologie u. Parasitenkunde, s. Bd. XX, S. 663.

diese geringe Zahl ist vielleicht auch darin zu suchen, dass in Italien der bitterarme Landarbeiter sich scheut, wegen eines geringen Fiebers gleich das Hospital aufzusuchen, da dadurch sofort ein Geldausfall für seine Familie entsteht.

In einigen ausgesprochenen Fiebergegenden, wie z. B. in den Reisfeldern bei Crema, in Codigoro, nordwestlich von Ravenna, suchte ich daher unter Vermittelung der Landärzte die fieberkranken Feldarbeiter in ihren Behausungen selbst auf, um in zum Teil halbstündigen Blutuntersuchungen den Entwickelungsgang der Parasiten zu verfolgen. Bei einigen dieser Fälle wurden 2—3 Anfälle beobachtet. Bei anderen handelte es sich um Quartana duplicata oder triplicata, so dass noch eine Erweiterung des Beobachtungsmaterials eintrat. Einige Male zeigten alle erkrankten Familienmitglieder denselben Parasitentypus, zweimal zum Teil Tertian-, zum Teil Quartanparasiten, obwohl die betreffenden an derselben Stelle gearbeitet hatten. Zweifellos kommt der Tertian- und der Quartanparasit zugleich in derselben Malariagegend vor. Einen allmälichen Uebergang einer Parasitenart in die andere, speziell des Quartanparasiten in die Tertianparasiten habe ich niemals gesehen. Gewisse Aehnlichkeiten wird man natürlich mehrfach finden. Bei so nahestehenden niederen Organismen hat das durchaus nichts wunderbares an sich. Wir werden z. B. auch Aehnlichkeiten des Tertianparasiten mit den kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber zuweilen antreffen (vgl. z. B. Taf. I, 18 mit Taf. II, 20 etc.) Die angeblichen Fälle, wo eine Tertiana sich allmählich in eine Quartana durch Postponieren verwandelte, oder wo durch Anteponieren sich eine Quartana in eine Tertiana verwandelte, sind nicht zugleich parasitologisch geprüft worden. Nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse ist der Quartanparasit jedenfalls morphologisch wie biologisch als wohl charakterisiert zu betrachten. Seine Entwicklung im ungefärbten Präparat haben wir bereits oben in kurzen Zügen kennen gelernt.

Im Einzelnen gestalten sich die Verhältnisse folgendermassen.

Des besseren Vergleichs halber füge ich die Beschreibung des Tertianparasiten in den entsprechenden Stadien gleich bei.

Jugendstadium.

Angenommen, es handelt sich um eine einfache Quartana. Wir bemerken dann nach Eintritt des Schweissstadiums innerhalb

einer roten Blutzelle ein blasses, wenig scharf umschriebenes Scheibchen von etwa 2 μ Durchmesser mit sehr schwacher amöboider Beweglichkeit (Taf. III, 1). Dieses Jugendstadium des Quartan- wie auch des Tertianparasiten ist schwer zu beobachten, da die Substanz des Parasiten sich fast gar nicht von der des roten Blutkörpers abhebt. Eines geheizten Objekttisches, um die Beweglichkeit zu steigern, habe ich mich bei Quartana nicht bedient. Im nach unserer Methode sofort gehärteten und gefärbten Präparate sehen wir das blaue Protoplasma in runder, ovaler oder auch mehr gestreckter Form (Taf. I, 1). Einmal sah ich, wie schon früher erwähnt, Ringform, derart, dass in der Mitte des Ringes die Substanz des roten Blutkörpers hindurch schimmerte.

Sie ist ein Beweis für die, wenn auch schwache amöboide Beweglichkeit des jungen Quartanparasiten. Beim jungen Tertianparasiten habe ich schon früher das nicht seltene Vorkommen von Ringfiguren hervorgehoben.

In der Nähe der Peripherie des Protoplasmas, bei der Ringfigur im Verlaufe des Protoplasmaringes befindet sich im Quartanparasiten ein kompaktes, rundes oder ovales, intensiv karmin gefärbtes Klümpchen von Chromatin von durchschnittlich etwa 1 μ Durchmesser (Taf. I, 1). Ziemlich oft bemerkt man das Chromatinklümpchen zum Teil oder ganz umgeben von einer schmalen, hellen achromatischen Zone.

Beim Tertianparasiten erscheint im gleichen Stadium die Protoplasmamasse meist geringer, aber oft bedeutend vielgestaltiger, das Chromatin etwa von gleicher Grösse, indes zuweilen bereits im Begriff sich zu teilen (Taf. I, 12, 15, 16). Die achromatische Zone ist häufiger sichtbar und öfter auch deutlicher ausgesprochen wie beim Quartanparasiten.

Während man im ungefärbten Präparat bei jungen Tertianparasiten oft die Stelle des Chromatins als eine helle, stärker lichtbrechende Stelle sehen kann, war mir das beim Quartanparasiten nicht möglich. Der wachsende junge Quartanparasit behält in der übergrossen Mehrzahl der Fälle, wie schon früher bekannt, seine mehr rundliche Form bei, als Ausdruck seiner geringen, bez. nicht vorhandenen amöboiden Beweglichkeit. Gleichzeitig beginnt die Bildung eines anfangs feinen, dunkelbraunen, körnigen oder stäbchenförmigen Pigments (Taf I, 2). Das Chromatin beginnt sich aufzulockern.

Nach etwa 16 Stunden erfüllt der rundliche, unbeweglich erscheinende Quartanparasit etwa den vierten bis fünften Teil des

roten Blutkörpers. Durch das bereits ziemlich reichliche, stärker gewordene, bräunliche, unbewegliche, hauptsächlich in der Peripherie sich ansammelnde Pigment ist er jetzt schon leichter erkennbar (Taf. III, 2). Das Protoplasma zeigt bereits deutlich die schon früher erwähnte, eigenartige, porzellanartige Beschaffenheit.

Der Tertianparasit ist dagegen mehr hyalin. Das hellbraune Pigment ist nach 16 Stunden viel feinkörniger, mässiger entwickelt und noch stark beweglich. Das Protoplasma zeigt als Ausdruck der lebhafteren amöboiden Beweglichkeit oft ganz abenteuerliche Formen. Es erreicht etwa $^1/_3$ Volumen eines normalen Blutkörpers. Der infizierte Blutkörper beginnt beim Tertianparasiten in diesem Stadium der Entwickelung oft schon etwas abzublassen und sich aufzublähen. Beim Quartanaparasiten verändert sich der rote Blutkörper gar nicht. Wichtig ist vor allem das Verhalten des Chromatin. Beim Tertianparasiten ist dasselbe im gedachten Stadium immer, oder fast immer excentrisch gelegen, oft wie ohne Zusammenhang mit den Protoplasmaleibe. (Taf. I 15. 18).

Die achromatische Zone ist in der Mehrzahl der Fälle deutlich ausgesprochen (Taf. I. 18. 23). Das Chromatin zeigt wie beim Quartan- jetzt auch beim Tertianparasiten schon eine leichte Zunahme des Volumens. Zuweilen erscheint es in die Länge gestreckt, mit deutlichen Einbuchtungen an der Peripherie. Mehrfach begegnet man 2—3 Chromatinkörnchen, entweder durch einen mehr oder weniger starken Chromatinfaden noch mit einander in Verbindung stehend oder auch schon von einander getrennt, jedes umgeben von einer achromatischen Zone. (Taf. I. 15. 16. 17). Oder aber das Chromatinkorn zeigt in der Mitte eine Art Vacuole, bez. es zerfällt in einige dicht neben einander liegende kurze Chromatinfibrillen. (Taf. I, 22).

Beim Quartanparasiten liegt das Chromatin nie so excentrisch, aber auch in der Nähe der Peripherie, bez. in der Peripherie selbst. (Taf. I, 3). Proliferationen des Chromatins, sodass dasselbe Stäbchenform annimmt, habe ich bei dem jungen Quartanparasiten selten gesehen. Bei ihm zerfällt das Chromatin anscheinend früher in eine Anzahl feiner, nebeneinander liegender Chromatinfibrillen, umgeben von einer mehr oder weniger, oft auch gar nicht sichtbaren achromatischen Zone. Die Chromatinfibrillen in ihrer Gesamtheit können eine rundliche oder etwas in die Länge gezogene Figur darstellen.

Wir werden später sehen, wie das Chromatin des Tertianparasiten in der Mitte steht in seinem Verhalten zwischen dem Chro-

matin des Quartanparasiten und der Parasiten der estivo-autumnalen Fieber. Auf das verschiedene Verhalten des Chromatin bei den einzelnen Parasitenarten als differentialdiagnostisches Moment ist meines Wissens noch niemals eingegangen worden.

Nach etwa 24 Stunden bietet der Quartanparasit noch ein ganz ähnliches Bild wie nach 16 Stunden. Nur ist er noch etwas gewachsen. Die Form bleibt im allgemeinen eine rundliche. Das Pigment nimmt noch zu. Amöboide und Pigmentbewegung ist mit blossem Auge nicht mehr wahrzunehmen. Im gefärbten Präparat sieht man öfter jedoch noch kleine schleifenartige Ausläufer vom Protoplasma sich abzweigen, ein Beweis, dass die omöboide Beweglichkeit noch nicht ganz erloschen.

Das Chromatin zeigt feinkörnige Beschaffenheit. Es entspricht etwa $^1/_8$ Volumen des Parasiten. Auch jetzt noch liegt es in der Nähe der Peripherie, meist als in die Länge gestrecktes Häufchen dicht aneinander gelagerter, äusserst kurzer Fibrillen. Irgend eine Regelmässigkeit der Lagerung konnte ich nicht entdecken. Der Parasit erfüllt etwa $^1/_4$—$^1/_3$ des unveränderten roten Blutkörpers.

Der Tertianparasit erfüllt nach 24 Stunden etwa $^1/_3$—$^1/_2$ des öfter schon deutlich vergrösserten und abgeblassten roten Blutkörpers (Taf. I, 20, 22, 23, 24). Seine Figur kann noch eine verzweigte sein. Häufiger sieht man eine dickere Protoplasmamasse, von der sich ein oder mehrere grössere schleifenartige Protoplasmafiguren abzweigen (Taf. I, 23, Taf. V, 4). Grade im Verlaufe solcher Schleifen sieht man das Chromatin liegen, umgeben von der meist deutlichen achromatischen Zone. Wie schon hervorgehoben, sieht man die betreffende Stelle beim Tertianparasiten oft schon im ungefärbten Präparat als helle, stärker lichtbrechende, runde oder ovale Stelle (Taf. III, 8). Das Chromatin zeigt in der Mehrzahl der Fälle in diesem Stadium noch nicht eine so weitgehende Auflockerung des Chromatins wie beim Quartanparasiten. Zuweilen erscheint es noch als kompaktes Klümpchen. Meist wird es im Aussehen dem Chromatin des etwa 16 Stunden alten Tertianparasiten entsprechen.

Die amöboide Beweglichkeit ist schon schwächer wie im Jugendstadium. Die Pigmentbewegung lässt ebenfalls sehr nach. Ist sie bei einzelnen Individuen noch sehr stark, so ist anzunehmen, dass diese Formen voraussichtlich steril werden. Das Pigment ist viel feiner, körnchenartiger wie beim Quartanparasiten.

Einmal kam es überhaupt nicht zur Pigmentbildung. (Vgl. Taf. I, 32.)

Nach 36 Stunden hat der Quartanparasit das unverändert bleibende rote Blutkörperchen etwa zur Hälfte erfüllt. Amöboide und Pigmentbewegung ist nicht mehr zu entdecken im lebenden Blute. Das Pigment ist grobkörnig, zum Teil stäbchenförmig, anscheinend mehr in der Peripherie als im Zentrum angehäuft. Die Form ist meist eine rundliche, öfter auch eine äusserst charakteristische breite, bandförmige, derart, dass der Parasit sich von einer Stelle der Peripherie bis zur gegenüberliegenden Seite erstreckt (Taf. I, 4).

Auf diese Weise wird der vom Parasiten nicht eingenommene Teil des roten Blutkörpers in zwei mehr oder weniger gleiche Segmente zerlegt. Besonders deutlich war dies Verhalten bei der Quartana aus Mittelamerika. Soviel ich weiss, ist auf diese charakteristische Lagerung noch niemals aufmerksam gemacht worden. Beim Tertianparasiten habe ich sie trotz einer nach hunderten zählenden Reihe von Präparaten noch niemals gefunden. Hierauf, wie auf das schwer zu beschreibende, eigenartige, porcellanartige Aussehen des Protoplasmas ist ganz besonders hinzuweisen.

Die Stelle des Chromatins kann man im frischen Blute nicht erkennen. Im gefärbten Präparat sieht man das Chromatin vollkommen in feine, anscheinend wirr durcheinander liegende, kurze Fädchen zerfallen. Auch jetzt noch liegen sie in der Peripherie oder doch in der Nähe derselben, und zwar als rundliches oder in die Länge gestrecktes Häufchen, nie excentrisch. Eine umgebende achromatische Zone ist durchaus nicht immer ausgesprorhen.

Der Tertianparasit nach 36 Stunden, d. h. etwa 12 Stunden vor dem Anfalle.

Das infizierte rote Blutkörperchen kann schon bis um das Doppelte vergrössert sein. Die Entfärbung ist deutlich. Der Parasit erfüllt etwa $^1/_2$—$^2/_3$ der Blutzelle (Taf. I, 25, 26). Seine Form ist jetzt meist rundlich oder oval. Amöboide und Pigmentbewegung hat aufgehört. Das bereits ruhende, bräunliche Pigment ist bedeutend reichlicher wie im Jugendstadium, aber noch feinkörnig und ziemlich gleichmässig im Parasiten verteilt. Sieht man Formen mit jetzt noch stark beweglichem Pigment, so handelt es sich um steril werdende Formen.

Zuweilen sieht man noch die Stelle des Chromatins im ungefärbten Präparat als helle, bläschenförmige Stelle. Im gefärbten Präparat hat das Chromatin seine excentrische Lage aufgegeben (Taf. I, 25). Jedoch liegt es oft noch immer in der Nähe der Peripherie. Das ursprünglich kompakte Chromatinkorn hat in seinem Volumen um das Doppelte bis Dreifache zugenommen. Es zeigt ent-

weder eine etwas in die Länge gestreckte Form, in der Mitte wenig oder gar nicht aufgelockert, mit einer oder mehreren kurzen Einschnürungen oder aber, es ist in eine Anzahl feiner, kurzer, scheinbar wirr durcheinander, aber dicht nebeneinander liegender Chromatinfibrillen zerfallen.

Im Queerschnitt erscheinen die Fädchen natürlich als feine Körnchen. Indes kommen auch Uebergänge zwischen beiden Formen vor. Der Uebersichtlichkeit in der Beschreibung halber lasse ich hier jene Uebergangsformen bei Seite. Die achromatische Zone, welche das Chromatin ganz oder teilweise umgiebt, ist fast immer im gefärbten Präparat zu sehen.

Oben sahen wir, dass bereits beim jungen Tertianparasiten das Chromatin sich teilen kann, indem es sich in die Länge streckt, worauf nach vorhergegangener Einschnürung zwei bis drei neue Chromatinkörnchen entstehen. Es wäre dieser bei Quartana scheinbar nicht vorkommende Fall als vorzeitige Chromatinteilung zu bezeichen.

In der Mehrzahl der Fälle aber beginnt jetzt erst, etwa 12 Stunden vor dem Anfalle, die Chromatinteilung, oft noch etwas später, die dann zur Zeit des Anfalls vollendet ist.

Man kann zwei Arten unterscheiden, die jedoch Uebergänge ineinander erkennen lassen.

War das Chromatin erst wenig oder gar nicht aufgelockert, so kann es zu Proliferation desselben kommen mit folgenden Abschnürungen. Die neuentstandenen Chromatinstücke zeigen dasselbe Schauspiel. Man sieht dann zwei, drei bis vier mehr oder weniger kompakte und oft gekrümmt verlaufende Chromatinstränge, die das rote Blutkörperchen beinahe ganz oder bis zu einem Bruchteil durchsetzen (Taf. I, 29, 31). Zuweilen zeigen sie kurze, dicke dentritische Verzweigungen. Die Peripherie dieser Chromatinfiguren erscheint immer mehr oder weniger mit kurzen Einbuchtungen versehen.

Auch jetzt noch kann man oft deutlich eine mehr oder weniger ausgesprochene, ganz oder z. T. umgebende achromatische Zone erblicken (Taf. I, 31). Im ungefärbten Präparat kann man die Stelle des Chromatins zuweilen noch als stärkerlichtbrechende Stellen im Protoplasma erblicken. Zuletzt entstehen, während das Pigment sich in der Mitte oder in der Nähe der Peripherie konzentriert, durch Abschnürung 5 bis etwa 18 Chromatinklümpchen.

Uebrigens tritt jene Konzentration des Pigments manchmal überhaupt nicht ein. Während dessen verschwindet der rote Blutkörper allmählich.

Dies Verschwinden des roten Blutkörpers erfolgt zuweilen schon bald nach Eintritt der Chromatinteilung (Taf. I, 31), zuweilen erst bei Beendigung derselben. So kommt es, dass man freie Formen sehen kann, deren Chromatinteilung noch nicht vollendet ist (Taf. I, 34—35).

Jedes der neuentstandenen Chromatinklümpchen umgiebt sich mit mehr oder weniger deutlicher achromatischer Zone und einem kleinen Klümpchen Protoplasma vom Protoplasmaleibe des Mutterparasiten (Taf. I, 37, 38). Damit ist die Neubildung der jungen Generation vollendet. Nachträglich sah ich übrigens auch zuweilen junge Parasiten, die noch innerhalb des Mutterparasiten bereits zwei Chromatinkörner zeigten.

War das Chromatin des erwachsenen Tertianparasiten schon in eine Anzahl feinster Chromatinfäserchen zerfalsen, so gestaltet sich die folgende Teilung ganz ähnlich, wie beim Quartan-Parasiten, jedoch derart, dass sie nach im Ganzen etwa 48 Stunden schon vollendet ist. Die Zahl der neu entstandenen Parasiten betrug in der Mehrzahl 16.

Nach 48 Stunden.

Der Quartan-Parasit.

Ein schmaler Saum des nicht entfärbten, nicht vergrösserten roten Blutkörpers umgiebt den gewachsenen, rundlichen Parasiten (Taf. I, 5). Das dunkelbraune Pigment hat noch zugenommen. Keinerlei Bewegung ist zu entdecken. Findet sich jetzt Pigmentbewegung, so handelt es sich um sterile oder steril werdende Formen. Das Bündel von Chromatinfasern liegt als rundliches oder mehr in die Länge gestrecktes Häufchen in der Nähe der Peripherie. Mir schien, als ob in der Mehrzahl der Fälle das Gesamtvolumen der von Chromatin eingenommenen Stelle grösser sei als beim Tertianaparasiten nach etwa 36 stündiger Entwickelung. Auch schienen mir die kurzen Chromatinfäserchen, im Queerschnitt Körnchen, feiner zu sein wie beim Tertianaparasiten. Dass bei letzterem zuweilen kein deutlicher Zerfall des Chromatins in einzelne Fäserchen stattfindet, haben wir schon gesehen.

In manchen Präparaten jetzt schon, also etwa 24 Stunden vor dem nächsten Fieberanfalle, beginnt die Teilung des Chromatins, derart, dass die rundliche oder mehr in die Länge gestreckte Chromatinfigur durch einen gewöhnlich unregelmässig verlaufenden, ungefärbt bleibenden Spalt durchsetzt wird (Taf. I, 6). Derselbe

teilt die Chromatinmasse in zwei, manchmal verschieden grosse Teilstücke. Dieselben rücken dann voneinander ab.

Die Teilstücke erscheinen in Form rundlicher oder auch ganz unregelmässiger Figuren, denen die an der Peripherie hervorstehenden Chromatinkörnchen und Fädchen ein gezacktes Aussehen verleihen (Taf. I, 7, 8).

Für die Tertianparasiten, deren Chromatin nicht ein kompakteres Aussehen bewahrte, sondern in eine Anzahl feiner Chromatinfäserchen (Chromosomen) zerfallen, gestaltet sich der Teilungsvorgang von jetzt an ganz ähnlich (Taf. I, 26, 27, 28). Nur erfolgt er, wie schon erwähnt, schneller[1]).

Hintereinander oder gleichzeitig sieht man die entstandenen Chromatinhälften sich wieder teilen. Man sieht dann 3, 4, 5 auch 6 aufgelockerte Chromatinfiguren ziemlich gleichmässig über den ganzen Parasitenleib zerstreut. Im ungefärbten Präparat bemerkt man von diesen wichtigen Vorgängen gar nichts.

Nach 60 Stunden etc.

Der Quartanparasit erscheint oft bereits frei, von der Grösse eines roten Blutkörpers, rundlich, mit noch zerstreutem, reichlichem, ruhendem, dunklen Pigment (Taf. III, 4, Taf. I, 7).

Jetzt beginnen im ungefärbten Präparat die schon früher erwähnten, von Golgi zuerst beschriebenen, typischen Veränderungen der Teilung, wie wir sie am ungefärbten Präparate sehen.

Das Chromatin hat das eben geschilderte Aussehen. Wenn die Chromatinteilung dieses Stadium erreicht hat, erfolgt eine mehr oder weniger auftretende Verdichtung der einzelnen Chromatinfiguren (Taf. I, 8, 9). Mögen die entstandenen Chromatinfiguren mehr das Aussehen von unregelmässig geformten, am Rande oft eingebuchteten Klümpchen oder von dentritischen Verzweigungen haben, in jedem Falle treten Abschnürungen von Chromatinsubstanz ein.

Man sieht dann manchmal 3—4 kompakte, mehr oder weniger rundliche Chromatinklümpchen neben einander liegen, durch einen dickeren oder dünneren Verbindungsfaden von Chromatinsubstanz noch mit einander in Verbindung stehend (Taf. V, 11). Zuweilen sieht man selbst in diesem Stadium das Pigment noch verteilt. In einzelnen Fällen konnte man auch beim Quartanparasiten um jene Chromatin-Figuren herum etwas achromatische Substanz erblicken. Zuletzt lösen sich die Verbindungen, und es entstehen nach einander

1) H. Ziemann, Zur Morphologie der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenk., Bd. XXI, 1897, S. 645.

5—12 kompakte rundliche oder mehr stäbchenförmige Chromatinklümpchen etwa von derselben Grösse wie beim jungen Parasiten (Taf. I, 10, 11).

Zuweilen bemerkte man neben ihnen auch losgesprengte, ganz kleine Chromatinstückchen, die möglicherweise der Resorption anheimfallen. Die grösseren Chromatinklümpchen scheinen sich grossenteils auch mit achromatischer Substanz zu umgeben. Beim Tertianparasiten war das im entsprechenden Stadium jedoch deutlicher. Gleichzeitig zerteilt sich das Protoplasma der Mutterparasiten, und die einzelnen Teilstück treten an die einzelnen Chromatinklümpchen heran. Es entspricht dies Stadium dem Zeitpunkte, wo nach Golgi im ungefärbten Präparaten von der Peripherie her nach dem Centrum zu eine speichenartige Zeichnung auftritt.

Ausserdem beginnt in der Mehrzahl der Fälle das bis dahin zerstreute Pigment sich in Stränge zu ordnen und sich nach der Mitte zu konzentrieren, etwa wie (Taf. I, 9). Uebrigens sah ich einige Male das Pigment auch in zwei Häufchen in der Mitte bez. in der Peripherie konzentriert (Taf. I, 10, 11). In einem Falle wo es sich um 14 junge Parasiten im Mutterparasiten handelte, kam es überhaupt nicht zur Konzentration des Pigments. Im Uebrigen ist die Konzentration des Pigments auf rein mechanische Weise durch das Wachsen der neu entstehenden jungen Parasitengeneration zu erklären.

Nach Golgi ist die Lage der jungen Parasiten eine regelmässige. Mit dem centralen Pigmentklumpen sollen sie das Aussehen der Margarethenblume darbieten (Taf. III, 5). Die dickeren abgerundeten Enden sollen nach der Peripherie, die zugespitzten Enden nach der Mitte zu schauen. Schliesslich gewönnen die jungen Parasiten runde Form und wichen dann von einander (Taf. III, 6).

In allen Lehrbüchern ist die Entwickelung, so wie sie Golgi im lebenden Blute geschildert, wiedergegeben. Ich gestehe, jene regelmässigen Formen nach Art der Margarethenblume im lebenden Blute auch gefunden zu haben, insbesondere, wenn es sich um 5—6 junge Parasiten in einem Mutterparasiten handelte. Zuweilen jedoch boten die Teilungsformen auch Morulaform, wie sie sich bei der Reifung des Tertianparasiten findet, dies meist dann, wenn es sich um etwa 10—12 junge Parasiten handelte. Nicht unerwähnt will ich lassen, dass sich einigemale unter dem Mikroskope die bis dahin unregelmässige Teilungsform in die Margarethenblumenform verwandelte.

Bei sofort gehärteten Präparaten, die die naturgemässe Lagerung am besten wiedergeben dürften, fand ich die Margarethen-

blumenform seltener. Vielleicht spielt die Herstellung der Präparate bis zu einer gewissen Grenze eine Rolle für die Beurteilung der verschiedenen Resultate, indem Golgi einen senkrechten Druck auf das Deckgläschen ausübt, um die Ausbreitung des Blutstropfens zu bewirken, während ich nur einen ganz leichten Stoss von der Seite ausübe, um eine Ausbreitung des kleinen Blutstropfens zu bewirken. Ausserdem fand ich nicht selten einen jungen Parasiten in der Mitte des Mutterparasiten, kenntlich an der charakteristischen Chromatinfärbung, der Golgi naturgemäss im lebenden Blute entgehen musste, da er durch den centralen Pigmenthaufen verdeckt wurde.

Die Grösse der fertig gebildeten jungen Parasiten scheint in der Mehrzahl der Fälle die gleiche zu sein, wie es auch Golgi angiebt. Indes fand ich das Volumen des wichtigsten Bestandteiles, des Chromatins, durchaus nicht immer gleich. Auch die Form konnte schwanken, indem neben mehr rundlichen auch mehr gestreckte Chromatinformen sich fanden (Taf. I, 11).

Wenn ferner in den Lehrbüchern die Lage der als Kern der jungen Parasiten beschriebenen, hellen Stelle als eine regelmässige geschildert wird, so trifft bei meinen Präparaten das nicht immer zu. Jene Stelle, die von Chromatin und achromatischer Substanz eingenommen wird, liegt bald mehr nach dem centralen Pigmenthaufen, bald mehr nach der Peripherie des verschwindenden Mutterparasiten zu.

Wir sehen also, dass der innere Entwickelungsgang der Parasiten doch sich etwas komplizierter darstellt, als wie nach der Golgi'schen Darstellung, die der Beobachtung des lebenden Blutes entnommen ist, annehmen mussten.

Dass bereits vor dem Beginn des Schüttelfrostes sich eine leichte Steigerung der Temperatur finden kann, habe ich ebenfalls gefunden. Dieselbe ist wohl bedingt durch die Reifung einer Anzahl von Parasiten, ehe die Hauptmasse derselben zur Reifung gekommen. Andererseits fand ich einigemale bei typischer einfacher Quartana einige Teilungsformen zu einer Zeit, wo man nur jüngere Formen erwarten sollte, und wo doch keine Temperatursteigerung trotz sorgfältiger Beobachtung sich fand. Golgi muss in solchem Falle gleich mehrere Parasiten-Generationen annehmen, von denen nur die reichhaltigste einen Fieberanfall auszulösen vermochte, während die schwächere ganz oder fast ganz symptomlos ihre Entwickelung durchmacht.

Die strenge allgemeine Gültigkeit des Gesetzes, dass zwischen Zahl der zur Entwickelung kommenden Para-

siten und der Heftigkeit des Fiebers eine Beziehung besteht, kann ich nicht zugeben. Eine grössere oder geringere Disposition des Kranken, vielleicht auch eine durch lokale Verhältnisse bedingte grössere oder geringere Virulenz der Parasiten spielen unter Umständen ebenfalls eine wichtige Rolle. So beobachtete ich in Grosseto einen Fall von typischer Quartana, wo die ganz ausserordentlich geringe Zahl der Parasiten in dem auffallendsten Missverhältnisse stand zu den aussergewöhnlich heftigen und lang andauernden Anfällen der Quartana. Eine gleichzeitige Infektion mit estivo-autumnalen Formen war ausgeschlossen, da der Entwickelungsgang der spärlichen Parasiten mit dem Fieberverlaufe in engster Beziehung stand und auch das Milzblut nur die Quartanformen zeigte.

Ueberhaupt konnte ich eine solche Gleichmässigkeit der Entwickelung, wie sie Golgi beschreibt, nicht immer finden. Bei Fällen von Quartana triplicata, zuweilen schon bei Quartana duplicata konnte man durchaus nicht immer eine sichere Abgrenzung der einzelnen Parasitengenerationen vornehmen. Vielmehr kamen in solchen Fällen auch alle möglichen Uebergangsformen vor. Berücksichtigt man nur die Mehrzahl der auf derselben Entwickelungstufe stehenden Parasiten, wird man trotzdem zu diagnostisch und prognostisch verwertbaren Resultaten kommen. Im ganzen wohnt sicherlich den Quartanparasiten eine grössere Gleichmässigkeit der Entwickelung inne, wie den sogenannten Tertianparasiten.

Mischinfektionen von Quartan- mit anderen Parasiten habe ich nicht gesehen, Uebergänge von Quartana simpl. in Quartana triplicata oder duplicata, bez. umgekehrt, mehrfach.

5. Den Tertianparasiten

beobachtete ich in 14 Fällen in Lehe bei Bremerhaven, sechsmal in Pavia, bez. in Crema und Umgegend, also in Oberitalien, achtmal in Grosseto in Toskana, viermal in Rom, einmal in Helgoland, zusammen in 33 Fällen. Ungefärbte Trockenpräparate von Tertiana aus Amerika, die ich der Güte des Herrn Dr. med. S. R. Ross in East-Grand-Arc (St. Louis) verdanke, zeigten gefärbt dasselbe morphologische Verhalten, wie in Europa.

Interessant ist, dass während Golgi[1]) seiner Zeit in Rom während der Sommer-Herbst-Monate in etwa der Hälfte der Fälle

1) Golgi, Sur les fièvres malariques estivo-automnales de Rome. Lettre au prof. G. Baccelli. Extrait des Archives italiennes de biologie. A. XX.

die grossen Parasiten der Tertiana und Quartana fand, in der anderen Hälfte die kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber, ich in Grosseto bei dem gewaltigen Materiale in über 90 % der Fälle nur die kleinen estivo-autumnalen Formen beobachtete. Das gleichzeitige Vorkommen von Tertian- oder Quartanparasiten mit den kleinen Parasiten habe ich im peripheren Blute nie beobachtet. Dagegen sah ich dreimal in Grosseto zuerst Tertianparasiten. Als diese bereits durch Chinin abgetötet waren, folgten noch im Hospitale neue Anfälle, bedingt durch die kleinen estivo-autumnalen Formen.

Der Zusammenhang zwischen der biologischen Entwickelung der Parasiten und dem jeweiligen Stadium der Krankheit besteht auch bei der Tertiana. Indess die Vorbehalte und Einschränkungen, die ich bereits für die Quartana machte, bestehen für die Tertiana in verstärktem Masse. Die Entwickelung der einzelnen Glieder einer Parasitengeneration schwankt innerhalb noch grösserer Grenzen wie bei der Quartana.

Das Bestimmende ist immer die Mehrzahl einer Parasitengeneration. Sicherlich wird man bei Uebung in der Mehrzahl der Fälle eventuell zwei Parasitengenerationen voneinander trennen können. Indes kann es auch vorkommen, dass man eine Tertiana duplicata vor sich zu haben glaubt, da sich scheinbar zwei Parasitengenerationen finden, während beide zusammen gelegentlich eines, indes sehr verlängerten Fieberanfalles zur Reifung kommen. Thatsächlich kann man gelegentlich eines Fieberanfalles bei einer typischen Tertiana duplicata alle Formen vom jungen, noch extraglobulären Parasiten bis aufwärts zum sich teilenden Mutterparasiten finden. Findet man neben den ganz jungen und den älteren Formen noch eine beträchtliche Zahl etwa halberwachsener Parasiten, so kann man annehmen, dass diese letzteren in weiteren etwa 24 Stunden einen neuen Anfall bedingen werden.

Indes kann diese zweite Generation zum grösseren Teile auch steril werden. Man erkennt das daran, dass zu einer Zeit, wo der Parasit sich schon rundet und das Pigment zum Stillstand kommen müsste, letzteres nicht eintritt, sondern lebhafteste Molecularbewegung zeigt.

Wir haben dann den Fall, dass eine Tertiana duplicata sich in eine einfache Tertiana verwandelt. Die letzte Generation der Parasiten kann im Verlaufe des folgenden Anfalles z. T. oder grösstenteils steril werden. Je nachdem das in ein oder mehreren Anfällen eintrifft, wird auch das Abklingen der malarischen Infektion auf einmal oder staffelweise erfolgen.

Eine febris irregularis, bedingt durch den Tertianparasiten, fand ich nur einmal bei einem Recidiv eines Patienten, der deutliche Zeichen einer Anaemie darbot. Die Regel schien eine Tertiana simplex, oder eine duplicata, oder auch ein einzelner Anfall zu sein. (Vergl. die Fieberkurven.)

Den eventuellen Grund der interessanten Spontanheilung werde ich an anderer Stelle streifen. Jedenfalls findet dabei eine eigenartige, zerstörende Einwirkung auf eine grössere oder geringere Zahl von Parasiten statt. — Die nicht seltenen typischen Fälle von Tertiana duplicata sind vielleicht so zu erklären, dass eine Selbstregulierung für einen gewissen Abstand in der Entwickelung zweier Parasitengenerationen stattfindet, indem der zerstörende Einfluss auf die Parasiten nur in einem gewissen Stadium der Entwickelung stattfindet. Die Untersuchungen über diesen Punkt sind noch nicht abgeschlossen.

Dass ein Parasit, dessen Chromatin durch Teilungen bereits an Volum zugenommen hat, weniger beeinflussbar ist durch äussere Einwirkungen, werden wir ebenfalls noch später sehen.

Die Entwickelung des Tertianparasiten haben wir bereits bei Besprechung des Quartanparasiten kennen gelernt. In Bezug auf weitere Einzelheiten verweise ich auf die früheren Aufsätze[1]).

Die Lagerang der jungen Parasiten im Mutterparasiten bot nur selten die regelmässige, von Golgi beschriebene Sonnenblumenform. Meist zeigten sie, wie schon erwähnt, die Morulaform (Taf. III, 10). Wenn ferner Golgi zwei Arten der Teilung beschreibt, denen er noch eine dritte als möglicherweise vorkommend anreiht, so halte ich dem gegenüber an der von mir beschriebenen einzigen Teilungsart fest. Wie ich schon früher angedeutet, findet sich dieselbe mit geringen Abweichungen bei allen Malariaparasiten und den ihnen nahestehenden Blutparasiten der Tiere.

6. Die Parasiten der estivo-autumnalen Fieber der Italiener

(der Perniciosa in den Tropen).

Bereits früher gaben wir eine kurze Charakteristik der erstgenannten Parasitenformen. Dieselben bieten morphologisch und klinisch eine so vielfache Uebereinstimmung mit den tropischen Formen aus Westafrika, speziell aus Kamerun, dass ich sie zusammen hier

1) l. c.

abhandeln will. Diese letzteren Formen beobachtete ich in 87 Fällen an der Westküste Afrikas. Dazu kommen noch ein Fall aus Mohammerah (Persien), ein Fall aus Erythräa in Ostafrika (früherer Gefangener Meneliks), ein Fall in Crema (lombardische Ebene), 115 Fälle in Grosseto (Maremmen Toskanas), fünf Fälle in Rom, zusammen 210 Fälle. Soviel ich weiss, waren bis dahin in der lombardischen Ebene die kleinen estivo-autumnalen Formen nicht beobachtet worden.

Ob nicht doch bis jetzt noch unbekannte feine Unterschiede zwischen den einzelnen Formen bestehen, wollen wir hier unentschieden lassen. Vielleicht verdient z. B. Erwähnung, dass die kleinen Parasiten des Falles in Crema und überwiegend die kleinen Parasiten in Grosseto z. T. eine geringere amöboide Beweglichkeit zu zeigen schienen, wie die in Kamerun beobachteten.

Der Fall in Crema heilte ohne irgend welche Chinintherapie spontan. Halbmonde waren noch 14 Tage nach Entfieberung in reichlicher Zahl vorhanden.

Ueber etwaige klinische Unterschiede dieser Fieber, je nach dem Ursprungsorte, können wir uns hier nicht auslassen. Darüber zu handeln, wird der Ort sein, wenn erst umfassende klinische Beschreibungen aus allen Malariagegenden der Erde vorliegen. Jedenfalls ist bei der Deutung etwaiger Unterschiede äusserste Vorsicht geboten. Wenn ich z. B. in Kamerun bei meinen Kranken meist nur ganz geringe Milzschwellung fand, in Italien dagegen oft eine sehr erhebliche, so ist daraus noch keine Verschiedenheit der Parasiten zu folgern. In Kamerun sah ich fast nur Erstlingsfieber, in Italien in der Mehrzahl Recidive. Die Kinder der Duallas, der Neger in Kamerun, zeigten auch oft sehr bedeutende Milzvergrösserungen.

Dass die Heftigkeit der Malariainfektion an demselben Orte ausserordentlich verschieden sein kann, je nach den veränderten klimatischen und tellurischen Verhältnissen, ist eine alte Erfahrung. So haben wir an der Küste Westafrikas gute und schlechte Jahre. In Wilhelmshaven war zur Zeit des Hafenbaues eine enorme Zahl von schweren Malariaerkrankungen zu verzeichnen. Jetzt ist dieselbe ausserordentlich gering, die Malaria selbst leicht.

Wie bei den Parasiten der leichten Fieber konnte ich auch bei denen der estivo-autumnalen keinen besonderen Unterschied zwischen den sogenannten Sporen und den ganz jungen Parasiten finden.

Eine Veränderung der kleinen Parasiten, nachdem der betreffende Patient den Infektionsort verlassen und

ein kälteres, gesunderes Klima aufgesucht, war niemals festzustellen.

Ich machte diese Beobachtung bei mir selbst in Deutschland bei Recidiven von Malaria, die in Grosseto voraussichtlich erworben war, ferner bei Matrosen in Wilhelmshaven, die in Kamerun an Malaria gelitten. Nur war, was hauptsächlich bei der Kameruner Malaria in Wilhelmshaven zu beobachten war, die Zahl der sterilen freien Sphären und Halbmonde beträchtlich grösser als in Kamerun.

Der Grund ist, dass die veränderten günstigeren klimatischen Bedingungen die Parasiten in irgend einer Weise ungünstig beeinflussten, und so eine ganze Anzahl Parasiten steril wurde.

Die folgende Beschreibung stützt sich, wie früher, auf durch Chinin oder andere Mittel nicht beeinflusste Fälle.

Angenommen, es handelt sich um eine typische Tertiana maligna, wie ich sie in Grosseto beobachtete. Die Beschreibung gilt zunächst auch für die jüngsten Parasiten der Quotidiana und Perniciosa in Italien, sowie der Kameruner Malaria. (Vergl. auch die Beschreibung von Marchiafava und Bignami im Abschnitt 2.)

Mann bemerkt dann im Hitzestadium eine mehr oder weniger grosse Anzahl endoglobulärer, kleinster, meist ringelförmiger, heller Parasiten, mit mehr oder weniger amöboider Beweglichkeit, die meist in der Nähe der Peripherie des roten Blutkörpers sich befinden (Taf. II, 1, 14; Taf. III, 12; Taf. V, 16, 17, 18, 19.) Die Parasiten sind zuweilen ziemlich stark lichtbrechend. Der Kontur ist ein schärferer wie bei den jungen Formen der Tertianparasiten. Gerade die Bildung dieser ganz charakteristischen, äusserst winzigen Ringelchen schützt am besten vor der Verwechslung mit den eigenartigen Bildungen, wie sie durch Zusammenziehung des Stroma in den roten Blutkörperchen zuweilen auftreten. Letztere sind durchschnittlich auch grösser, stärker lichtbrechend, meist rund oder oval, bedeutend schärfer konturiert und mehr nach dem Centrum der roten Blutzelle zu gelegen. Ihre Beweglichkeit ist auch geringer. Sie beschränkt sich darauf, dass sie bald mehr rundliche, bald mehr ovale Form annehmen.

Bei den jüngeren Kamerun Parasiten konnte man den schnellen Uebergang von der Ring- in die Scheibenform und umgekehrt oft besonders schön erkennen. Die Ringform entstand durch Verdünnung, bezw. Schwund des Protoplasmas in der Mitte des Scheibchens.

Nicht ganz selten sah man im gefärbten Präparat auch die allerjüngsten Formen als allerkleinste, noch rundliche Protoplasmaklümpchen von etwa 1 — $1\frac{1}{2}$ μ Durchmesser Taf. II, 13 (Taf. V, 15 oben). In

der Nähe der Peripherie findet sich das winzige, meist rundliche oder ovale, kompakte Chromatinklümpchen mit durchschnittlich etwa $^3/_4$ μ Durchmesser, öfter umgeben von einer bald mehr, bald weniger deutlichen achromatischen Zone. Nicht immer war dieselbe mit Sicherheit festzustellen.

Bei den Ringformen lag das Chromatin meist immer im Verlaufe der Ringfigur, seltener schon innerhalb derselben. Der Durchmesser der kleinsten Ringelchen beträgt etwa $1^1/_2$ μ. Oefter schon bei diesen kleinen Formen sieht man, im Gegensatz zu den Parasiten der leichteren Fieber, speziell der Quartana, wie sich das Chromatinkörnchen in die Länge streckt, Stäbchenform annimmt und nach vorhergegangener Einkerbung in 2—3 sich wieder rundende, kleine Chromatinkörnchen zerfällt. (Taf. II, 2, 3, 4, 17, 18). Dieselben rücken allmählich von einander ab. Handelt es sich um 2 Körnchen, so nehmen dieselben schliesslich die Endpunkte eines grössten Durchmessers der Ringfigur ein, liegen sich also einander gegenüber (Taf. V, 18).

Nicht selten zeigt der junge Parasit auch Hufeisenform dar, deren Pole von je einem Chromatinkörnchen eingenommen wird. (Taf. II, 15). In diesem Falle konnte man die Stellen, wo das Chromatin lag, bereits im ungefärbten Präparate als kleine, helle, bläschenförmige Stellen entdecken.

Im Laufe der nächsten Stunden wächst der Parasit, während seine amöboide Beweglichkeit etwas abnimmt. Die Ringfiguren werden etwas stärker, die Chromatinkörner etwas grösser, die oben geschilderten Abschnürungs- und Teilungsvorgänge des Chromatin noch etwas häufiger.

Nicht selten sieht man solche grössere Formen schon im Beginn des Hitzestadiums. Sie verdanken ihr Dasein voraussichtlich Parasiten, welche schon eine Anzahl von Stunden vor dem eigentlichen Fieberanfalle zur Reifung gekommen waren. Wie Golgi schon bei den leichten Fiebern noch vor dem Beginn des Schüttelfrostes ein mehr oder weniger langsames Ansteigen der Temperatur beobachtete, konnte ich dasselbe auch bei der Tertiana maligna thun. Einmal waren bereits vier Stunden vor dem Beginne des eigentlichen Schüttelfrostes eine beträchtliche Anzahl jüngster endoglobulärer Formen im peripheren Blute zu sehen.

Es ist vielleicht erwähnenswert, dass meine Fälle von Tertiana maligna meist mit Frost begannen, die übrigen estivo-autumnalen und tropischen Formen meist mit Hitze.

Die oben erwähnten grösseren Formen fanden sich zuweilen auch zusammen mit kleineren in einem roten Blutkörperchen (Taf. II, 1). Ob hier das rote Blutkörperchen zuerst von einem Parasiten infiziert wurde, erst später von einem zweiten, der infolgedessen noch jünger und kleiner erscheint, oder ob der eine Parasit das Wachstum des anderen nur beeinträchtigt hat, hat wohl keine praktische Bedeutung. In Grosseto beobachtete ich einmal einen Fall von fünffacher Infektion eines roten Blutkörpers.

Die Häufigkeit einer mehrfachen Infektion einer Blutzelle bei estivo autumnalen Fiebern bietet mit der frühzeitigen rapiden Chromatineinteilung einen sehr charakteristischen Unterschied gegenüber den Parasiten der heimischen Fieber. Wie wir sahen, war eine mehrfache Infektion eines roten Blutkörpers, bez. frühzeitige Teilung des Chromatin beim Tertianparasiten seltener, beim Quartanparasiten bis jetzt gar nicht zu beobachten. Neben den grösseren Ringfiguren sieht man im gefärbten Präparat auch mehr unregelmässige oder in die Länge gezogene Formen, ein Beweis, dass die amöboide Beweglichkeit noch nicht aufgehört hat (Taf. II, 3, 4).

Schliesslich sammelt sich das Protoplasma an irgend einer Stelle der Ringfigur noch mehr an, sodass Siegelringformen entstehen. Fast immer liegt das Chromatin im Verlaufe der von der Hauptmasse des Parasiten ausgehenden zierlichen Halbringfigur. Innerhalb derselben schimmert die Substanz des inficierten roten Blutkörpers durch (Taf. III, 13). Auch kann, wie ich schon früher [1]) bei den Kameruner Parasiten dargethan, in der Hauptmasse des Parasitenprotoplasmaleibes eine Verdünnung eintreten (Taf. V, 19 rechts unten). Das Chromatinkorn ist jetzt etwa 1 μ im Durchmesser gross. Dieses Stadium ist das letzte, was man in der Mehrzahl der Fälle bei tropischen und estivo autumnalen Fällen in Italien im peripheren Blute beobachten konnte. Die Parasiten verschwinden aus der Beobachtung, um in inneren Organen ihre weitere Entwickelung durchzumachen. Es ist das der Grund, dass die Gesetze, die Golgi in Bezug auf den sichtbaren Parasitenbefund und sein Verhältnis zu dem jeweiligen Krankheitsstadium aufgestellt, hier die praktische Bedeutung zu verlieren scheinen. Zum weiteren Studium ist daher das Blut, das durch Milzpunktion gewonnen wurde, unerlässlich.

Verfolgen wir nun zunächst die weitere Entwickelung der Parasiten der Tertiana maligna in Italien. Bei ihnen konnte man, im Gegensatz zu der Kameruner Tertiana, die Entwickelung

1) l. c.

im peripheren Blute weiter beobachten. Vergl. Fieberkurve IV, V und VII. Man bemerkt dann, wie die unregelmässigen oder Siegelringformen anfangen sich zu runden. Es geschieht das etwa 24—36 Stunden nach Eintritt des Schüttelfrostes. Fast immer bleibt der Parasit in der Nähe der Peripherie der roten Blutzelle. Gleichzeitig haben sich einige feine dunkle Pigmentkörnchen oder Stäbchen gebildet, meist in der Nähe der Peripherie und gegenüber der Stelle, wo das Chromatin liegt (Taf. III, 14; Taf. II, 5).

Dieselben koncentrieren sich ziemlich bald, während sie etwas zahlreicher und gröber werden, nach der Mitte des Parasiten oder etwas excentrisch. Eine Bewegung des Pigments war mit Sicherheit niemals zu entdecken. Nach etwa 30—36 Stunden erscheint der Parasit als runde oder ovale, ziemlich scharf konturierte, kleine Scheibe mit einem Aussehen, das man am besten mit dem von hellem, mattem Glase vergleichen kann.

Die amöboide Beweglichkeit hat aufgehört. Der Parasit hebt sich sehr scharf und deutlich von dem unverändert gebliebenen roten Blutkörper ab und nimmt etwa $^1/_8$—$^1/_5$ vom Volumen desselben ein. Von den hellen, bläschenförmigen Stellen, wo beim jungen Parasiten das Chromatin lag, ist im ungefärbten Präparat jede Spur verschwunden. Indes dieses Verschwinden ist nur scheinbar.

Das Chromatin aller Malariaparasiten, die sich der Reife nähern, ist schwerer zu färben als das der jungen. Dies ist der Grund, dass die bisherigen Methoden zu unrichtigen Anschauungen über den Bau und die Entwickelung jener Krankheitserreger geführt.

Gesetzt, es war nicht schon im Jugendstadium des Parasiten zu den erwähnten frühzeitigen Teilungen des Chromatins gekommen, so entfaltet dasselbe jetzt eine intensive Thätigkeit. Das Chromatinklümpchen, das bis dahin mehr in der Nähe der Peripherie gelegen, verlängert sich, während gleichzeitig eine leichte Auflockerung auftritt (Taf. II, 5, 6, 7). Niemals sah ich indes, wie immer bei der Quartana, und häufig bei der Tertiana, einen Zerfall des Chromatins in einzelne kleinste Fäserchen. Es entsteht vielmehr ein kurzer, etwas aufgelockerter, meist leicht gekrümmter, an der Peripherie mit kurzen Ausfransungen und Einbuchtungen versehener Chromatinstrang, zumeilen mit kurzen seitlichen Verzweigungen. Eine achromatische Zone längs dieser Chromatinfigur war im gefärbten Präparat nicht immer mit Sicherheit zu sehen. Nach voraufgegangener Einkerbung treten Abschnürungen bez. Teilungen auf,

und es entstehen 2—3 Teilstücke, die sich ihrerseits wieder verlängern und ebenfalls wiederum Abschnürungen erleiden (Taf. II, 8, 9).

Gleichzeitig wächst der Parasit weiter bis zur halben oder $^3/_4$ Grösse des inficierten roten Blutkörpers. Im ungefärbten Präparat zeigt er im Uebrigen dasselbe Aussehen einer hellen matten Scheibe, wie es oben geschildert wurde (Taf. III, 15). Diese grössten Formen fanden sich noch dicht vor dem eigentlichen Anfalle im peripheren Blute, ja zum Teil noch während des Schüttelfrostes.

Im Gegensatz zu den Fällen von gewöhnlicher Tertiana sind bei der Tertiana maligna in Italien die inficierten roten Blutzellen nicht vergrössert, auch nicht abgeblasst. (Vergl. Taf. II, 10—12 mit Taf. I, 34—38.) Im Gegenteil erscheinen sie oft etwas dunkler, man möchte sagen bräunlicher, wie die gewöhnlichen Blutzellen. Nicht selten sah man auch eine eigenartige Aufklüftung in dem von dem Parasiten nicht eingenommenen Teile des roten Blutkörperchens, derart, dass derselbe von senkrecht oder schief aufeinander stehenden Linien durchsetzt wurde. Es war, als ob ein gelbes, mattes Glasscheibchen einige Risse bekomme. Angedeutet in (Taf. III, 15). Niemals war Aehnliches bei den gewöhnlichen Tertian- oder Quartanparasiten zu sehen. Das ist ein Beweis, dass auf das Protoplasma der inficierten roten Blutzellen von jener kleinen Parasitenart eine eigenartige erstarrende Wirkung ausgeübt wird. Das inficierte rote Blutkörperchen würde in diesem Falle durch den Druck des wachsenden Parasiten gewissermassen auseinanderbersten.

Das allerletzte Stadium der Reifung ging aber auch bei meinen Fällen von Tertiana maligna in Italien in inneren Organen vor sich, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle. In Fällen, wo bei Beginn des Anfalles eine Punktion der Milz vorgenommen wurde, konnte man sehen, wie eine Differenzierung des bis dahin homogenen Protoplasmas der Parasiten auftrat. Es bildeten sich allmählich immer stärker lichtbrechende, runde, kleinste Stellen aus (Taf. III, 16), die zuletzt öfter eine weniger lichtbrechende und eine punktförmige, stärker lichtbrechende Stelle erkennen lassen. Es handelte sich um das Protoplasma und die Stelle des Chromatins der neu entstehenden jungen Parasiten. Die Zahl derselben schwankte zwischen 8—16 (Taf. III, 16). Ihre Grösse entsprach der der jüngsten endoglobulären Parasiten der Tertiana maligna. Während der Bildung der jungen Parasiten blasst die Substanz des inficierten, nicht vergrösserten roten Blutkörpers ab, um schliesslich zu zerfallen, oder aber, sie bricht, wenn schon eine Auflockerung vor-

handen war, ganz auseinander. Die Trümmer werden von den Leukocyten aufgenommen. Gleichzeitig weichen die jungen Parasiten voneinander, um in kurzem andere rote Blutkörper zu inficieren. Einzelne, noch ektoglobuläre, amöboid bewegliche, junge Parasiten der estivo-autumnalen Fieber habe ich im ungefärbten Präparat, wie schon früher erwähnt, nur im Beginne meiner Malariauntersuchungen zu diagnosticieren gewagt.

Der central oder etwas exentrisch gelegene Pigmentklumpen des Mutterparasiten zeigte eine braunschwarze bis schwärzliche Farbe. Nicht selten sieht man neben dem grösseren, ruhenden Pigmentklumpen im Parasiten noch ein kleineres Pigmentkörnchen oder Häufchen in mehr oder weniger lebhafter molekularer Bewegung. In solchen Fällen handelte es sich, wenn Analogieschlüsse zu den Parasiten der leichten Fieber gestattet sind, voraussichtlich um sterile oder steril werdende Formen. Nachzutragen ist noch die Entwickelung des Chromatins bei den zur Reifung kommenden Parasiten. Wir sahen, dass bereits bei Parasiten, die erst $^1/_8$—$^1/_5$ der roten Blutzelle erfüllen, aber schon eine Concentrierung des Pigments aufweisen, sich öfter 2—3 Chromatinstränge gebildet haben. Die Abschnürungen von den neuentstandenen Klümpchen und Strängen gehen weiter, bis sich zuletzt 8—16 runde oder ovale Chromatinklümpchen mit Morulaform bilden (Taf. II, 9—12).

Die Einzelheiten erinnern sehr an den Prozess, wie wir ihn bei Teilung des gewöhnlichen Tertianparasiten gesehen haben.

Schon früher erwähnte ich, dass mir die Chromatinfiguren eine noch kompaktere Form anzunehmen schienen, wie speziell bei den entsprechenden Formen der Quartana. Um jedes der neuentstehenden Chromatinklümpchen bildet sich eine achromatische Zone, während gleichzeitig Teile vom Portoplasmaleibe des Mutterparasiten an die Chromatinkörner herantreten, um so die neue Generation von jungen Parasiten zu bilden. Die Grösse des jungen Parasiten in toto erschien durchschnittlich immer als die gleiche, nicht die der Chromatinkörner. Bei runder Form betrug der Durchmesser der letzteren, wie schon erwähnt, etwa $^3/_4$ μ. Nicht ganz selten sieht man übrigens das Chromatin der jungen Parasiten noch innerhalb des Mutterkörpers in Stäbchenform.

Ganz ähnlich spielt sich die Entwickelung der kleinen Parasiten ab, wie ich sie bei tropischer Malaria, speziell aus Kamerun, Loanda und bei Fällen von Perniciosa in Grosseto beobachtete.

Einige Unterschiede möchte ich jedoch hervorheben. Die Jugendformen sind von denen bei der Tertiana maligna der

Italiener wohl wenig oder gar nicht zu unterscheiden (cfr. die obige Beschreibung, sowie Abschnitt 2).

Haben jene Parasiten die Grösse der Siegelringformen erreicht, so verschwinden sie in der Mehrzahl der Fälle aus der peripheren Blutbahn. Zuweilen sieht man noch grössere Formen, deren Durchmesser bis etwa $^1/_4$ Durchmesser eines roten Blutkörpers gleichkommt, und die in der Peripherie ein äusserst feines, staubförmiges, braunrotes Pigment mit geringer Beweglichkeit ansammeln. Die Konzentrierung des Pigments und die weitere Entwickelung findet in inneren Organen statt. Die Teilung des Chromatins der Parasiten bei Kameruner Malaria bez. Perniciosa entspricht der bei den Parasiten der Tertiana maligna in Italien beschriebenen. Indess erreichte die Grösse der reifen Mutterparasiten fast immer nur höchstens $^1/_4$ bis $^1/_2$ des infizierten, nicht vergrösserten roten Blutkörpers, zuweilen nur $^1/_6$. Letzterer zeigte bei Präparaten von Milzblut oft bis zuletzt keine Veränderung, um sich dann ziemlich schnell zu entfärben. In anderen Fällen konnte man die bereits von den Italienern beschriebene Farbe von altem Messing an ihnen entdecken.

Die Zahl der jungen Parasiten betrug zwischen 6—8 in einem Mutterparasiten.

In einem Falle von tötlich endender Perniciosa fand ich in Grosseto in Milz und Knochenmark, sowie in der Pia mater auch einige wenige endoglobuläre Parasiten, deren Teilung in 6 junge vollendet schien, und die keine Spur von Pigment aufwiesen. Die Mehrzahl der Parasiten zeigte Pigmentierung.

Aus jenem Befunde, wie Mannaberg und Grassi und Feletti auf eine Mischinfektion von pigmentierten und unpigmentiert bleibenden Quotidianparasiten zu schliessen, sehe ich durchaus keine Veranlassung ein. Viel ungezwungener erscheint die Annahme, dass einzelne Individuen bei der ungeheuren Proliferationsfähigkeit des Chromatins sich so schnell fortpflanzten, dass es gar nicht zur Pigmentierung kam.

Bedeutsamer wäre schon, wenn es gelänge, in einigen Fällen ausschliesslich nur unpigmentiert bleibende Malariaparasiten zu finden. Das ist noch keinem der Italiener und auch mir nicht gelungen. Schon in einem früheren Aufsatze beschrieb ich, dass bei heimischer Tertiana einmal ein grösserer Parasit mit vorgeschrittener Chromatinbildung ohne Pigmentbildung gesehen wurde (Taf. I, 32).

Was also beim Tertianparasiten möglich ist, ist es voraussichtlich noch eher bei den kleinen Parasiten.

Selbst eine Trennung der eben erwähnten Parasiten von denen der Tertiana maligna erscheint noch nicht ganz sicher bewiesen.

Die thatsächlich sich findende geringere Grösse der reifen Formen, die schwächere Pigmentierung, bezw. der gänzliche Mangel derselben, die geringere Zahl der neu gebildeten jungen Parasiten lassen sich auch erklären aus einer beschleunigten vitalen Thätigkeit, bedingt durch für die Entwickelung der Parasiten besonders günstige lokale Verhältnisse.

Darnach wäre es möglich, dass die Quotidiana estivo-autumnalen Typs bedingt ist durch Parasiten, die in etwa 24 Stunden ihre Entwickelung durchmachen. Eine gegenteilige Ansicht wäre die, dass sie bedingt wäre durch zwei Parasitengenerationen, die in je etwa 48 Stunden ihre Entwickelung durchmachen, von denen aber die eine von der anderen in der Entwickelung etwa 24 Stunden getrennt ist. Eine genaue Bestimmung der Entwickelungsdauer ist wegen ihres zeitweisen Verschwindens aus dem peripheren Blute mir nicht möglich gewesen.

Jedenfalls ist es am richtigsten, wie wir es schon früher gethan, alle erwähnten kleinen Parasiten des estivo-autumnalen Typs vorläufig in einer Gruppe zusammenzufassen, eine verschieden lange Entwickelungsdauer von etwa 24—48, möglicherweise auch bis 72 Stunden, aber zuzugeben. Fälle von noch kürzerer Entwickelungsdauer als 24 Stunden habe ich nicht gesehen.

In klinischer Beziehung bieten die betreffenden Infektionen viel Gemeinsames. Dass ich die für Tertiana maligna in Italien angeblich charakteristische Fieberkurve durchaus nicht immer gefunden, ist schon früher erwähnt. Vergl. indess die Fieberkurven.

7. Die sterilen Formen der kleinen Parasiten.

Viel Gemeinsames bieten die sterilen Formen bei allen kleinen italienischen, wie auch den tropischen Parasiten dar. Schon an früherer Stelle [1]) habe ich eine Beschreibung vom Bau jener Gebilde gegeben.

Indess war trotz der zahlreichen von mir beobachteten Fälle von tropischer Malaria gerade das Beobachtungsmaterial an sterilen Formen seltener, speziell in Bezug auf die freien sphärischen Körper.

1) l. c.

Erst bei Recidiven von Kameruner Malaria in Europa wurden die sterilen Formen häufiger gesehen. Bei meinen Fällen von italienischer Malaria, bedingt durch die kleinen Parasiten, gehörten jene Formen zu den alltäglichen Dingen. In der grossen Mehrzahl handelte es sich indess um Kranke, die schon früher häufig Malariaanfälle überstanden hatten.

Die Halbmonde (Taf. III, 17, 18; Taf. II, 26) sind bekanntlich 8—10 μ lange, 2—3 μ breite, scharf konturierte Gebilde, in der Mitte mit einer Einkrümmung versehen, bald frei, bald noch umgeben von einer schmalen Zone des entfärbten roten Blutkörpers. Nicht selten sieht man noch eine feine bogenförmige Linie, welche an der konkaven Seite des Halbmondes die Schenkel desselben verbindet, und die als Rest des entfärbten roten Blutkörpers aufzufassen ist. Die Farbe jener ausserordentlich charakteristischen Gebilde erinnert am ehesten an die der roten Blutzellen.

Von dem Vorhandensein einer Membran, wie sie Mannaberg annimmt, habe ich mich nicht überzeugen können.

Das oft sehr reichliche Pigment ist meist in der Mitte konzentriert. Eine Anordnung in Achterform, auf welche Mannaberg Wert legt, habe ich selten gefunden. Vielmehr schien die Anordnung der Pigmentkörnchen und -Stäbchen in der grossen Mehrzahl eine durchaus unregelmässige zu sein.

Zuweilen lag der Pigmenthaufen auch mehr in dem einen Schenkel des Halbmondes als gerade in der Mitte. In seltenen Fällen bemerkte man in jedem Schenkel ein Pigmenthäufchen, beziehungsweise eine ziemlich gleichmässige Pigmentverteilung im ganzen Halbmonde. In meiner früheren Arbeit[1]) war gesagt, dass bei den fertig gebildeten tropischen Halbmonden eine Bewegung der Figur und des Pigments nicht hätte entdeckt werden können. Wenn man nämlich glaubt, doch eine gewisse Bewegung des Halbmondes bemerken zu können, so muss man immer die feinen Plasmaströmungen berücksichtigen, die in den Präparaten sich finden und zu Irrschlüssen führen können. Da der Halbmond oft verschieden lange Schenkel hat, trifft die Strömung auf verschieden lange Hebelarme, und kann so eine langsam rotierende Bewegung resultieren.

Eine ganz ausserordentlich geringe Beweglichkeit des Pigments glaube ich zweimal in Grossetto im Verlaufe einer einstündigen Beobachtung gefunden zu haben. Maynard[2]) sah in Ostindien

1) l. c.

2) Maynard, Notes on the examination of malarial blood. Indian med. gaz., 1895, S. 416.

einmal in einem Halbmonde das Pigment in „rapid motion". Ein ander Mal sah er ebenfalls deutliche Pigmentbewegung, während die Halbmonde selbst vorwärts oder rückwärts um ihr Zentrum rotierten. Vergl. weiter unten meine Beobachtung.

Nicht ganz selten beobachte ich in Italien, dass die Krümmung des Halbmondes so weit ging, dass sie eher einer Abknickung gleichkam. Es entstanden zwei mehr oder weniger gleich grosse Teilstücke, die nur noch durch eine dünne Verbindungsbrücke miteinander in Verbindung standen. Jedes der Teilstücke zeigte ein kleines Pigmenthäufchen. Mit der Fortpflanzung steht dieser Vorgang aber nicht in Verbindung. Mannaberg hält das für möglich. Er ist, wie ich schon früher ausgeführt, höchstwahrscheinlich in Parallele zu setzen mit den Abschnürungen, die wir bei den sterilen Formen der heimischen Malariaparasiten kennen lernten. Während bei meinen Fällen von tropischer Malaria die Pole der Halbmonde fast immer deutliche Abrundung zeigten, sah ich in Italien mehrfach auch eine ganz spitze Ausziehung, sodass richtige Sichelformen entstanden (Taf. III, 18).

Daraus eine Artverschiedenheit der betreffenden kleinen, zu Halbmonden ausgewachsenen Parasiten herleiten zu wollen, sehe ich mich nicht veranlasst. Ich sah auch Halbmonde, deren einer Pol abgerundet war, während der andere zugespitzt war. Ein oder beide Pole konnten auch seitliche Einbuchtungen zeigen, sodass eine kurze, mehr oder weniger spitze Ausziehung am Polende entstand. In seltenen Fällen sah man auch kleinere Halbmonde von nur etwa $6^1/_2$—7 μ Länge. Die jüngeren Formen waren im peripheren Blute überhaupt nicht zu sehen, nur in inneren Organen. Ich komme auf dieses praktisch wichtige Moment noch später zurück.

Die Ovale bieten auch in Italien dieselben Verhältnisse dar, wie die Halbmonde, abgesehen von ihrer bereits durch den Namen ausgedrückten anderen Gestalt. Einigemale näherte sich ihre Form schon der der freien Sphären (Taf. II, 27, 28; Taf. III, 21).

Freie Sphären und Geisselkörper der kleinen Parasiten.

In meiner früheren Arbeit sagte ich, dass bei Kameruner Malaria, Recidiv in Wilhelmshaven, freie Sphären mit ausserordentlich lebhaft beweglichen Pigment gesehen wurden, von demselben Aussehen wie die freien Sphären bei heimischer Malaria, nur durchschnittlich um die Hälfte bis $^1/_3$ kleiner als die letzteren, ebenso Geisselformen. In demselben Falle sah ich auch einige grössere, endoglobuläre, runde

Formen, die etwa $^1/_2$—$^2/_3$ des nicht vergrösserten, etwas abgeblassten Blutkörpers erfüllten, von hyalinem Aussehen und mit ausserordentlicher Beweglichkeit des ziemlich reichlichen, bräunlichen, körnchenförmigen Pigments, mit anderen Worten, noch endoglobuläre, sterile Formen. Ich knüpfte daran die Anschauung, dass die Sphären und Geisselkörper bei manchen Tropenfiebern im nativen Präparat von denen bei heimischer Tertiana nicht zu unterscheiden seien. Diese Anschauung nehme ich als zu weitgehend zurück. Speziell ist die geringere Grösse der sterilen Tropenparasiten zu berücksichtigen. Eine Aehnlichkeit der beiden Formen werden wir indess in einem gewissen Stadium der Degeneration anzuerkennen haben. Die sterilen Sphären und Geisselkörper der italienischen estivo-autumnalen Fieber unterschieden sich zweifellos von den entsprechenden Formen bei Tertiana und Quartana.

Wir bemerken bei den estivo-autumnalen Formen runde Gebilde, von etwa $^3/_4$ bis ganzer Grösse eines roten Blutkörpers (Taf. III, 20). Die äussere Kontur wird dargestellt durch den Rand eines inficierten roten Blutkörpers. Derselbe wird bis auf eine meist äusserst schmale, hellere Randzone eingenommen von dem runden, sehr scharf konturierten, meist homogen aussehenden; sterilen Parasiten. Sein Aussehen ist das von mattem, grauweissem Glase. Im Centrum oder auch etwas excentrisch, liegt ein Häufchen ziemlich dicht zusammengeballten, beinahe schwärzlichen Pigments. Seltener ist das Pigment ganz unbeweglich. Meist zeigen 1—3 Pigmentkörnchen neben dem grösseren Pigmenthäufchen liegend, eine stärkere Beweglichkeit. Zuweilen dehnt sich ihre Ortsbewegung bis zur Peripherie des Parasiten aus. Nicht selten ist eine kranzartige Anordnung des Pigments. Zwischen der Peripherie des Parasiten und dem Kontur des entfärbten roten Blutkörpers finden sich oft 1—2 winzige, helle Kügelchen, die dicht nebeneinander liegen, und die im ungefärbten Präparat keine Struktur erkennen lassen. Sie sind wohl als Reste des degenerierten roten Blutkörpers bezw. Abschnürungsprodukte des sterilen Parasiten aufzufassen. In einem weiteren Stadium verschwindet der Kontur des roten Blutkörpers gänzlich, während die 1—2 erwähnten, knospenähnlichen Gebilde, die auch ungleiche Grösse zeigen können, der Peripherie der Sphäre noch ansitzen können. Zuletzt lösen auch diese sich ab.

Neben den Formen mit unbeweglichem oder nur teilweise beweglichem Pigment konnte ich, besonders in Material, das Leichen entnommen wurde, auch solche sehen mit Pigment, das im ganzen Parasitenkadaver lebhafte, mückenschwarmähnliche Bewegung zeigte.

In solchem Falle konnte man auch ganz kleine Sphären sehen von etwa $^1/_1$—$^1/_3$ Durchmesser eines roten Blutkörpers mit ebenfalls beweglichem Pigment. Wir haben also bei diesen Parasiten in einem gewissen Stadium dieselben Verhältnisse wie bei den kleinen Sphären der heimischen Parasiten, die sich durch Abschnürung von grösseren Sphären bilden (Taf. III, 22).

Die Möglichkeit für die Zunahme der Pigmentbewegung ist in der zunehmenden kadaverösen Erweichung des früheren Parasiten zu suchen. Schliesslich werden die Bruchstücke von Leukocyten aufgenommen.

Die Geisselformen der kleinen Parasiten bieten, abgesehen von den Geisseln, die wir schon bei den Parasiten der heimischen Tertiana kennen lernten, nichts besonderes dar gegenüber den Sphären. Ich beobachtete Geisselformen in Italien, ziemlich häufig, nie im sofort gehärteten und gefärbten Präparat, wohl aber öfter schon 1—2 Minuten nach Anfertigung des Präparates im lebenden Blute.

Auch bei ihnen kommen Abschnürungsvorgänge vor ganz wie bei den Sphären. Ueber den Zusammenhang der Halbmonde und der Sphären sind sich wohl alle Forscher klar.

Wie entstehen nun jene Gebilde?

Mannaberg[1]) nimmt, wie wir sahen, eine Entstehung der Halbmonde durch Pseudokonjugation zweier Parasiten in einem roten Blutkörper an, wodurch Dauerformen entständen.

Canalis glaubt, dass die kleinen Parasiten zu Halbmonden unter Umständen auswüchsen, die nach Umbildung zu runden Körpern sporulieren könnten. Golgi bringt die Halbmonde ebenfalls zu den lang intervallären Fiebern in Beziehung. Zweifellos hat jene Theorie viel Bestechendes an sich, um so mehr, als die Halbmonde sich allerdings oft noch lange nach dem Aufhören eines Fiebers im Blute finden, und bei Auftreten eines neuen Fiebers sich scheinbar verringern, während junge Parasiten auftraten. Auch will man durch Infektion mit Blut, das angeblich nur Halbmonde enthielt, irreguläres Fieber erzielt haben[2]). Thatsächlich sah ich einige Male bei einem Rekonvalescenten von äthiopischer Malaria, einem italienischen Soldaten in Mantua freie Sphären, bei denen eine Differenzierung des Protoplasmas einzutreten schien, indem eine Andeutung von helleren kreisförmigen, kleinen Figuren, die neben einander lagen, zu

1) l. c.

2) Calandruccio, citiert nach Mannaberg S. 64,

bemerken war. Da ich Derartiges noch nicht bemerkt glaubte ich auch schon einen neuen Anfall bevorstehend, da es sich um Teilungsvorgänge handelte. Indess dieser Anfall blieb aus. In gleichzeitig gefärbten Präparaten war keine Spur einer Teilung des Chromatins zu sehen. Es trat auch kein Anfall ein. Es handelte sich vielmehr um degenerative Vorgänge im Protoplasma des Parasitenkadavers. Derartige degenerative Prozesse werden Canalis zu dem falschen Glauben verleitet haben, dass es sich hier um eine echte Teilung handele.

Auch die oben erwähnten Resultate von Impfungen mit halbmondhaltigem Blute beruhen auf irrigen Beobachtungen. Nicht die überimpften Halbmonde sind es, die in jenen Fällen das später ausbrechende Fieber bedingten, sondern die einfach übersehenen, neben den Halbmonden vorhanden gewesenen kleinen Parasiten. Mir selbst ist es mehrfach, namentlich anfangs, begegnet, dass ich die kleinen, ringförmigen Parasiten der Tropenfieber im ungefärbten Präparat einfach übersah.

Auch die Mannabergsche Anschauung von der Entstehung der Halbmonde durch Pseudokonjugation zweier Parasiten kann ich nicht gelten lassen.

Es gelang nämlich, im Knochenmark 11 Stunden nach dem Tode, ferner im Milzblut, das dem Lebenden entnommen wurde, neben jungen und erwachsenen Parasiten mit vollständig erhaltenem Chromatin, endoglobuläre Parasiten estivo-autumnalen Typs zu finden, die indes grösser waren als normal und auch eine reichlichere Pigmentierung zeigten. Die infizierten Blutzellen hatten etwa normale Grösse. Das Pigment war zerstreut und scheinbar unbeweglich. Die Form des Parasiten war eine rundliche bis dreieckige mit stumpfen Ecken oder auch eine langgestreckte (Taf. II, 24, 25, 26). Man sah alle Uebergangsformen von den langgestreckten zu den schon geschilderten Halbmondsformen. Im gefärbten Präparate sah ich zuweilen noch ein mehr oder weniger kompaktes Klümpchen von Chromatinsubstanz, das indess fast immer schon ein verkümmertes Aussehen hatte. Die achromatische Zone war noch mehr oder weniger ausgesprochen (Taf. II, 24). Der Umstand, dass sich also überhaupt im Halbmonde noch Chromatin nachweisen lässt, falls solches vorhanden, widerlegt am besten den Einwurf, dass es sich um encystierte Körper, bei denen möglicherweise die Färbemethode versagte, handle. Niemals lässt die innere Struktur im gefärbten Präparate auch nur im geringsten vermuten,

dass es sich um Gebilde handelte, die aus zwei Parasiten entstanden wären. In der übergrossen Mehrzahl der Fälle verschwindet das Chromatin gänzlich. Es bleibt eine hellere Stelle übrig, die sich wie die achromatische Zone nicht färben lässt, bis auch diese verschwinden kann. Jetzt wird es uns auch klar, warum im gefärbten Präparat die Halbmonde vielfach nur an den Polen Färbung annahmen, während nach der Mitte zu eine ungefärbte Stelle erhalten bleibt.

Jene ungefärbte Stelle würde darnach den ungefärbt bleibenden Stellen entsprechen, die wir zuweilen bei sterilen Formen der heimischen Parasiten trafen. Uebrigens giebt es auch chromatinlose Halbmonde, die sich vollkommen gleichmässig blau färben, ebenso wie es auch ganz gleichmässig gefärbte, chromatinlose Sphären der heimischen Parasiten giebt. Ob sich die Sphären der kleinen Parasiten auch schon primär als solche endoglobulär entwickeln, oder erst nach Umbildung aus den Halbmonden, ist wohl kaum von Wichtigkeit. Möglich erscheint mir beides.

An dieser Stelle mache ich auf eine vereinzelt gebliebene frühere Beobachtung aufmerksam. Ich sah nämlich, wie ein endoglobulärer, grosser, runder, mit beweglichem Pigment versehener, steriler Parasit sich in die Breite schnellte. Es bildete sich die nierenförmige Figur des Halbmondes, an der konkaven Seite überspannt von einer feinen bogenförmigen Linie, die durch den Rand des jetzt entfärbten roten Blutkörpers dargestellt war. Aus dem einen Pole des Halbmondes ergoss sich das Pigment in den hyalinen Raum zwischen diesem Bogen und der konkaven Seite der Parasiten. Wie wenn er wieder aufgeschlürft würde, strömte es gleich darauf wieder nach der Mitte des Halbmondes. Das wiederholte sich fünf mal, während der Halbmond heftige zuckende Bewegungen ausführte, wobei die Pole sich einander näherten. Nach dem fünften Male blieb der Halbmond ruhig. Nach zehn Minuten war auch das Pigment in Ruhe (cfr. oben die Mitteilung Maynards).

Einer der Hauptunterschiede zwischen sterilen Formen der benignen und malignen Parasiten ist jedenfalls die eigenartige Starrheit, welche das Protoplasma der Halbmonde und der entsprechenden Sphären, im allgemeinen, wenigstens anfangs zeigt, ausserdem die dunklere Farbe des Pigments [1]). Vielleicht übte dasselbe toxische Prinzip, welches die erstarrende Wirkung auf die infi-

1) In Kamerun wurden gelegentlich auch endoglobuläre, steril werdende Parasiten mit lebhaft beweglichem, mehr bräunlichem Pigment gesehen.

zierten roten Blutkörper ausübt, dieselbe erstarrende Wirkung auch aus auf das Protoplasma des absterbenden Parasiten. Diese Starre ermöglicht es jenen Gebieten, ohne Orts- und Pigmentbewegung noch längere Zeit nach dem Aufhören des Fiebers im Blute zu cirkulieren. Jetzt wird es uns auch klar, warum noch so grosse Dosen von Chinin gegen dieselben vollkommen wirkungslos sind. Ueber die Chininbehandlung in solchen Fällen noch später. Dass schliesslich doch eine kadaveröse Erweichung auftritt und dadurch in den Sphären ein Pigmentschwärmen ermöglicht wird, haben wir schon oben gesehen. In Rom hatte ich Gelegenheit, den Herren Celli, Marchiafava, Bignami, Bastianelli den Untergang des Chromatins in jenen Gebilden zu demonstrieren, und für das, was jene und auch ich schon aus klinischen Gründen angenommen, den direkten Beweis zu erbringen.

Den Beweis für die Sterilität jener Gebilde zu erbringen, war die Klinik allein nicht im Stande. Damit dürfte jene lange umstrittene und praktisch wichtige Frage wohl ihren relativen Abschluss gefunden haben. Mein früher aufgestelltes Gesetz von dem gesetzmässigen Zusammenhängen zwischen Zunahme des Pigments und Abnahme der Virulenz trifft auch für die kleinen Parasiten mit ihren sterilen Formen zu, ebenso das Gesetz bezüglich des Verhältnisses zwischen Sterilität des Parasiten und Zunahme ihres Volumens.

8. Klinische Bedeutung des Parasitenbefundes bei tropischen bez. estivo-autumnalen Fiebern.

Schon von den Italienern ist hervorgehoben, dass der zuweilen auffallend geringe Parasitenbefund im peripheren Blute im Widerspruch zu stehen scheine mit der bedrohlichen Schwere der klinischen Symptome. Ja es sind Fälle beobachtet, wo selbst die sorgsamste Untersuchung keine Parasiten im peripheren Blute erkennen liess, und wo doch nach Ueberzeugung der Beobachter es sich um echte Malaria handelt[1]). Ich selbst beobachtete in Grosseto nur vier derartige Fälle, wo der Milztumor, die übrigen klinischen Symptome, die prompte Wirkung des Chinins die Diagnose auf Malaria stellen liessen, und wo trotz einiger Dutzende von Präparaten keine Parasiten zu entdecken waren. Es ist sehr möglich, dass man bei noch

1) cfr. Goigi, Sur les fièvres malari ques estivo-autumnales de Rome l. c.

grösserer Reihe von Präparaten und Fortsetzung der Untersuchungen jene Mikroorganismen doch gefunden hätte. Man fand dann, dass jene Parasiten ihren Entwickelungsgang in überwiegender Menge sicher in inneren Organen durchmachen, wovon ich mich bei Sektionen überzeugen konnte. Der Grund ist vielleicht, wie schon erwähnt, darin zu suchen, dass jene kleinen Parasiten den roten Blutzellen bloss angeheftet sind im Sinne Laverans. Es ist klar, dass in den Kapillarnetzen dadurch Cirkulationshemmungen entstehen können. Andererseits ist auch die Möglichkeit hervorzuheben, dass die eigenartige Starre, welche die von den kleinen Parasiten inficierten Blutzellen erleiden, ebenfalls ein Hemmnis für die Cirkulation abgeben kann.

Indes wäre es falsch, aus einer ausserordentlich grossen Zahl von Parasiten im peripheren Blute auf eine besonders schwere Infektion mit Sicherheit schliessen zu wollen. Sowohl in Kamerun wie in Italien sah ich Malariakranke, die trotzdem vor, während und nach dem Fieber eine geradezu gewaltige Menge von Parasiten im Fingerblute zu sehen war, doch durchaus nicht den Eindruck von Schwerkranken während des Anfalles machten. Es ist wohl zuzugeben, dass, wenn der Parasitenbefund auch im peripheren Blute ein reichlicher ist, auch die absolute Menge der Parasiten voraussichtlich vermehrt sein wird, da ja die inneren Organe so wie so eine Ueberfüllung mit Parasiten in solchen Fällen zeigen.

Eine relative Gerinfügigkeit der klinischen Symptome würde in solchen Fällen zu der Annahme einer besonders entwickelten Schutzkraft des Organismus gegen das Malariavirus führen bezw. einer geringeren Virulenz der Krankheitserreger. Andererseits fand ich in einem Falle von Tertiana maligna in Grosseto mit ganz besonders reichlichem Parasitenbefunde, 30—40 zuweilen in einem Gesichtsfelde, auch ganz besonders bedrohliche Symptome, eine mit jedem Anfalle auftretende Herzdehnung, die mit jedem Anfalle zurückging[1]). Es musste daher nach dem zweiten Anfalle schon energisch Chinin gegeben werden. Im Allgemeinen wird es sicher geboten sein, sich bei reichlichem Parasitenbefunde des peripheren Blutes nicht auf die erwähnte, möglicherweise vorhandene Schutzkraft des Organismus oder etwaige geringere Virulenz der Parasiten zu verlassen, und die Infektion lieber als eine ernste anzusehen.

---

1) Vergleiche darüber auch G. Dock, Pernicious malarial Fever. The American Journal of medic. sciences 1894. Vol. CVII, S. 380. Daselbst ein äusserst lehrreicher Sektionsbefund.

Wie schon früher hervorgehoben, hatte ich bei meinen Fällen von Tertiana maligna in Italien Gelegenheit, den jeweiligen Parasitenbefund mit dem jeweiligen Krankheitsstadium in Uebereinstimmung zu bringen ähnlich wie bei der Tertiana simplex. Die ganzen jungen Formen waren schon während des Anfalles in erheblicher Anzahl zu sehen, am Tage der meist nur kurz währenden Apyrexie die grösseren Siegelring oder bereits gerundeten kleineren Formen mit beginnender Pigmentansammlung, vor und auch noch während des Beginnes des Anfalles, die grösseren, rundlichen, homogen aussehenden Formen mit Pigmentblock. Wie wir sahen, sind die letzteren Gebilde in Wirklichkeit schon weit vorgeschritten in der Entwickelung. Wenn auch das allerletzte Stadium sich in inneren Organen abspielte, so bieten doch die erwähnten Merkmale dem Beobachter die nötigen Handhaben für sein therapeutisches Eingreifen.

Was ich schon bei der gewöhnlichen Tertiana hervorhob, dass nur die Mehrzahl der zeitlich auf derselben Entwickelungsstufe stehenden Parasiten die jeweiligen Anfälle veranlasste, gilt auch bei der Tertiana maligna in Italien. Eine ganz gleichzeitige und gleichartige Entwickelung sämtlicher Mitglieder einer Parasitengeneration findet sich eben nicht. Dieselben sind oft mindestens 12—14 Stunden auseinander liegend. Dies ist auch wohl der Grund für die oft ausserordentlich lange Dauer der Anfälle, sodass die Apyrexie zuweilen nur einige Stunden beträgt. Nach manchen Beobachtungen ist dieselbe zuweilen nur schwach angedeutet. Aber auch bei der Tertiana maligna in Italien kann man nicht immer mit Sicherheit darauf rechnen, den ganzen oder doch fast den ganzen Entwickelungsgang der Parasiten im peripheren Blute beobachten zu können, da der grössere Teil derselben schon nach etwa der Hälfte der Entwickelung die periphere Blutbahn verlässt, um in inneren Organen die weitere Entwickelung durchzumachen.

In den übrigen Fällen von extivo-autumnalen und Tropenfiebern war es mir nicht möglich, die Gesetze, die Golgi für die Tertiana und Quartana aufgestellt, praktisch anwenden zu können, da die Parasiten eben relativ früh aus dem Fingerblute verschwinden. Andererseits wäre es direkt verwerflich, zu diagnostischen Zwecken für die allgemeine Praxis Milzpunktionen einzuführen, blos um die Endstadien der Entwickelung der Parasiten zu sehen und einen nahenden Anfall zu diagnosticieren. Eine Milzpunktion ist kein Einstich in die Fingerkuppe. Praktisch liegt die Sache so, dass man in der überwiegenden Mehrzahl der erwähnten Fieber während und gleich nach dem Anfalle eine Anzahl jüngster endo-

obulärer Parasiten findet, welche einen Rückschluss auf die vorher stattgehabte Reifung der kleinen Parasitenart gestatten. Im Stadium der Apyrexie findet man grössere Ring-Siegelring- oder schon unregelmässige Formen. Die weitere Entwickelung findet in inneren Organen statt. Wenn auch wirklich, wie es vorkommt, die Parasiten einige Stunden vor dem neuen Anfalle aus dem peripheren Blute verschwinden, so wird eine etwas später vorgenommene neue Untersuchung die kleinen Parasiten wieder finden lassen. (Vergl. Fieberk. IV. V. VI. VII. VIII.)

Es kommt ja vor allen darauf an, zu wissen, ob es sich überhaupt um Malaria handelt oder nicht. Diese Diagnose aus der Blutuntersuchung stellen zu können, hat man bei genügender Ausdauer fast immer Aussicht.

Vor allem ergiebt die Blutuntersuchung die diagnostisch und prognostisch so überaus wichtige Thatsache, ob es sich um die grossen Parasiten der Tertiana, bezw. Quartana, oder um die kleinen Parasiten handelt.

Bei Fibris irregularis fand ich in Kamerun wie in Grosseto, im peripheren Blute die Parasiten mehrfach auf verschiedener Entwickelungsstufe, neben ganz jungen auch halberwachsenen mit den entsprechenden Uebergangsformen.

Sicherlich muss man F Plehn[1]) Recht geben, wenn er sagt, dass ein vollkommen typisches intermittierendes Fieber durch verkehrte Behandlung zu einem irregulären gemacht werden kann.

Indess, man sieht auch Erstlingsfieber der Tropen, die trotz rein symptomatischer Behandlung von vornherein einen irregulären oder kontinuierlichen Charakter haben. In Kamerun zeigten an Bord der „Hyäne“ alle Erstlingsfieber in der überwiegenden Mehrzahl einen mehr irregulären Charakter, die Recidive durchgehend den intermittierenden Charakter der Tertiana oder Quotidiana. Bei dem von mir erwähnten Falle von typischer Quartana, Recidiv in Wilhelmshafen, hatte es sich vorher um Irregularis gehandelt. Naturgemäss wird der Tropenarzt, der an Land praktiziert, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Recidive zu behandeln haben, da die betreffenden Patienten länger dem mörderischen Klima, speziell Kameruns, ausgesetzt bleiben.

---

1) Ueber die praktisch verwertbaren Erfolge der bisherigen ätiologischen Malariaforschung. Archiv f. Schiffs- u. Tropen-Hygiene, Bd. I, S. 384.

Es ergiebt sich daraus eine Verschiedenheit des Beobachtungsmaterials in den Tropen für Landarzt und Schiffsarzt. Der Grund dafür, dass im allgemeinen die milderen Intermittenten mehr bei den Recidiven des estivo-autumnalen Typs vorzukommen scheinen, ist vielleicht in der grösseren Neigung der Recidive zu einer partiellen Spontanheilung zu suchen. Wir kommen darauf noch zurück.

Indess, auch meine Fälle von Irregularis oder Continua heilten bei frühzeitiger und energischer Behandlung in kurzer Zeit. Die Steigerungen der T. hielten durchschnittlich höchstens 3 Tage an, nur in einem Falle 5 Tage. Selbst 2 Fälle von Irregularis, bezw. Continua, mit bedrohlichen Symptomen, wie Delirium, Herzschwäche, unstillbarem Erbrechen, fortwährenden Nasenblutungen und mit einer aussergewöhnlich reichen Zahl von Parasiten im peripheren Blute, gingen nach 2—3 g Chinin pro die in kurzer Zeit in Genesung über. Viel schwieriger gestaltete sich die Sachlage, wenn man verschleppte, unrichtig oder gar nicht behandelte Fälle zu sehen bekommt. Solche sah ich in Grosseto bei Arbeitern, die z. T. schon Dutzende von Fiebern durchgemacht und sich selbst mit ungenügenden Dosen von Chinin zur unrechten Zeit behandelt. In solchen Fällen ist der Fiebertypus fast immer irregulär, der Parasitenbefund meist ein spärlicher, der Verlauf ein äusserst hartnäckniger, die Anämie deutlich ausgesprochen. In diesen Fällen hat es gar keinen Zweck, die Chinindosen zu häufen. Im Gegenteil man wird durch übertriebene Chinindosen nur schaden. Ich komme im folgenden Abschnitte darauf noch zurück.

Findet man Halbmonde, Ovale, Sphären, Geisselkörper, so kann man sicher sein, dass die Infektion schon eine zeitlang besteht, da ja die kleinen Parasiten sich erst in jene Gebilde umwandeln mussten. Bei energischer Behandlung scheint es, wie erwähnt, wenig oder gar nicht zur Halbmondbildung zu kommen, insbesondere weniger bei Erstlingsfiebern. Ueber die Bedeutung der Halbmonde in therapeutischer Beziehung siehe unten.

9. Beeinflussung der Parasiten durch Einwirkungen irgend welcher Art mit therapeutischen Bemerkungen.

A. Durch Tod des Patienten.

Bei den von mir ausgeführten Sektionen bei Fällen von Perniciosa fand ich 11 bezw. 14 Stunden nach dem Tode in ungefärbten Präparaten aus inneren Organen die endoglobulären Parasiten ruhend.

Die amöboide Beweglichkeit der Parasiten scheint also an die Lebensfähigkeit des Wirtes gebunden zu sein, in diesem Falle an die Lebensfähigkeit der roten Blutzellen. Die sterilen Formen, die Sphären, zeigten dagegen, ganz im Gegensatz zu der Anschauung Mannaberg's z. T. eine lebhafte Molekularbewegung des Pigments. Diese Erscheinung steht auch vollkommen im Einklange mit den von mir früher dargelegten Anschauungen über die Natur der sterilen Formen.

Interessant ist das Verhalten im gefärbten Präparat. Wie wir früher sahen, zeigt das Chromatin der kleinen gefärbten Parasiten oft die mannigfaltigsten Formen, Stäbchenformen mit Abschnürungen etc.

Nach dem Tode des Patienten wird das Chromatinklümpchen rundlich, ohne indess, wenigstens nach 14 Stunden, an Färbbarkeit einzubüssen. Letzteres wohlverstanden bei Anwendung der später zu schildernden Färbemethode. (Vergleiche die Parasiten aus Milzblut einer Leiche, Taf. II, 22.)

Auch die bei der Teilung des Chromatins entstehenden Figuren zeigen rundliche Formen. Die ausserordentlich zierlichen Ringformen, die wir im lebenden Blute sehen konnten, sind verschwunden. Der Protoplasmaring schrumpft zusammen und wird dicker, oder aber das Protoplasma nimmt überhaupt statt der Ring- die Scheibchenform an. Das Chromatinklümpchen bleibt in der Nähe der Peripherie, wird jedoch nie excentrisch.

Die Lage der Chromatinklümpchen in den fertigen Teilungsformen um den Pigmentblock herum ist eine regelmässige. So kam es, dass ich z. B. in der Pia mater und im Knochenmark Rosettenformen fand (Taf. II, Fig. 23). Die Gestalt der neugebildeten Chromatinklümpchen der jungen Parasiten war ebenfalls meist eine rundliche. Mir erscheint das als ein äusseres Zeichen dafür, dass die frühere lebhafte, aktive Thätigkeit des Chromatins nachgelassen oder aufgehört hat.

Diese Untersuchungen werden an noch älteren Leichen fortzusetzen sein, um die weitere Degeneration der Parasiten in der Leiche verfolgen zu können.

B. Beeinflussung der Parasiten durch Konservierung von Malariablut in Blutegeln.

Um die Veränderungen, die die Parasiten ausserhalb der menschlichen Blutbahn eingehen, zu studieren, setzte ich einer Anzahl von Patienten je 4—6 Blutegel am linken Oberarm an. An jedem

der folgenden oder zweitfolgenden Tage untersuchte ich immer das Blut je eines Blutegels und zwar im gefärbten und ungefärbten Präparat. Vor dem Ansetzen der Blutegel war natürlich zur Kontrole auch das Blut des Patienten geprüft worden, dem das Blut entnommen wurde. Die Aufbewahrung der Blutegel erfolgte in Wasser, das täglich erneuert wurde. Eine weitere Ausdehnung der Versuche, vor allem auch Infektionsversuche mit dem parasitenhaltigen Blutegelblute, die sehr wünschenswert waren, mussten leider aus äusseren Gründen unterbleiben. Vergleiche darüber auch Sacharoff[1]), Thayer[2]).

1. Fall von Quartana. Blut enthält zur Zeit der Entnahme mehr oder weniger ausgebildete Teilungsformen.

   Blutegelblut 24 Stunden später zeigt die Teilungsformen scheinbar grösstenteils erhalten.

   Blutegelblut nach 3×24 Stunden. Dieselben Formen. Indess die erwachsenen, bez. in Teilung begriffenen Formen etwas glasig. Chromatin der Parasiten noch färbbar.

   Blutegelblut nach 5×24 Stunden. Parasiten hyalin, rundlich, Teilungen nicht mehr zu erkennen. Pigment klumpig, meist in 4—5 dickere Klümpchen koncentriert.

   Blutegelblut nach 7×24 Stunden. In dem sehr veränderten Blute Parasiten nicht mehr mit Sicherheit zu erkennen.

2. Fall von Tertiana duplicata (Helgoland). Blut enthält zur Zeit der Entnahme eine Anzahl halberwachsener und Teilungsformen.

   Nach 24 Stunden im Blutegel: Parasiten z. T. etwas glasig aussehend, noch endoglobulär. Chromatin noch gut, Protoplasma bei einem Teile der Parasiten kaum noch färbbar.

   Nach 2×24 Stunden. Parasiten im ungefärbten Präparate noch glasiger aussehend wie oben. Sonst derselbe Befund.

   Nach 4×24 Stunden. Parasiten nur noch an dem Pigment erkennbar, im gefärbten Präparate nicht mehr nachweisbar.

3. Fall von Malaria estivo-autumnalis (Quotidian. Typ.). Blut entnommen im Fieberabfall, zeigt eine Menge endoglobulärer kleiner Parasiten in Ringelchenform. Das Chromatin derselben korn- oder stäbchenförmig, z. T. mit Abschnürungserscheinungen.

1) Ueber den Einfluss der Kälte auf die Lebensfähigkeit der Malariaparasiten. Centralbl. f. B. u. Paras., 1894, Bd. XV, S. 158.

2) l. c.

Blutegelblut nach 24 Stunden zeigt die Ringelchen noch vollkommen gut erhalten. Chromatin noch gut färbbar, auch die Protoplasmaleiber.

Blutegelblut nach 2×24 Stunden. Die ringförmigen Parasiten zu einem kleinen Teile schon extraglobulär. Man sieht das Chromatin z. T. noch in Stäbchen-, meist aber in Körnchenform. Protoplasma schon weniger färbbar.

Nach 3×24 Stunden. Die Mehrzahl der Parasiten extraglobulär. Chromatin kornförmig. Protoplasma kaum noch färbbar. Ringform ersetzt durch Scheibenform.

Nach 5×24 Stunden. Parasiten extraglobulär. Nur noch die rundlichen Chromatinkörner mit Sicherheit zu erkennen.

4. Fall von Tertiana maligna in Italien. Blut, entnommen im Fieberabfall, zeigt eine Menge kleinster endoglobulärer Ringelchenformen, ähnlich wie bei Fall 3.

Blutegelblut nach 24 Stunden. Die kleinen Ringelchen, wohlerhalten, entsprechend Fall 3.

Blutegelblut nach 3×24 Stunden. Parasiten stark lichtbrechend. Statt der Ringelchen- herrscht die Scheibenform vor. Viele Parasiten jetzt extraglobulär. Protoplasma der Parasiten meist nicht mehr färberisch nachweisbar. Chromatin kornförmig, noch gut färbbar.

Blutegelblut nach 4×24 Stunden. Alle Parasiten extraglobulär. Protoplasma nicht mehr nachweisbar. Chromatin kornförmig, noch stark gefärbt, im ungefärbten Präparate stark lichtbrechend. Keine Ringelform mehr nachweisbar.

Blutegelblut nach 6×24 Stunden. Befund wie oben.

Blutegelblut nach 8×24 Stunden wie nach 4×24 Stunden.

Aus diesen Versuchen, die allerdings der Wiederholung und Nachprüfung bedürfen, scheint mir hervorzugehen:

1. dass die Parasiten sich grossenteils bis 24 Stunden im Blutegel konservieren lassen, ohne scheinbar morphologisch sich zu verändern.
2. dass eine weitere Entwickelung innerhalb des Blutegels nicht stattfindet, im Gegenteil von einem bestimmten Zeitpunkte an ein degenerativer Process.
3. dass das Chromatin länger färbbar bleibt bei diesem Experiment als das Protoplasma des Parasiten.

4. dass die jungen Parasiten des estivo-autumnalen Typus nach 2—3×24 Stunden anfangen, ein extraglobuläres Dasein zu führen.

Diese letztere Erscheinung kann man mit mindestens demselben Rechte wie auf das etwaige Zugrundegehen inficiert gewesener roter Blutzellen auch darauf zurückführen, dass die Parasiten die Verbindung mit den alterierten Blutzellen selbständig aufgegeben haben. Bei der Annahme, dass die kleinen Parasiten den roten Blutzellen nur angeheftet sind, hätte das nichts Unwahrscheinliches an sich.

C. Beeinflussung der Parasiten durch Phenocollem hydrochloric.

Schon an anderer Stelle[1]) wurde erwähnt, dass ich das Phenoc. hydrochl. bei Fällen von Tropenfieber ohne den geringsten Erfolg versucht hätte. Da in Italien diesem Heilmittel eine Anzahl von Lobrednern[2—6]) erstanden ist, speziell in Bezug auf Quartana, nahm ich die Versuche wieder auf, und zwar unter gleichzeitiger Blutkontrolle der Patienten. Meines Wissens hatten das die betreffenden italienischen Beobachter nicht gethan. Ich wandte das Ph. hydr. bei allen Fieberarten an, ohne irgend einen Erfolg. Allerdings wurden nur solche Fälle ausgesucht, die bei der Blutuntersuchung eine Neigung zur Spontanheilung nicht zeigten, bei denen also keine zahlreichen sterilen Formen auftraten. Bei einem Falle von Quartana entwickelte sich, trotz 2 g Ph. hydr. pro die, die betr. Parasitengeneration weiter. Die Symptome des erwarteten Anfalles wurden zwar durch das weiter gereichte Mittel unterdrückt, und blieb die T. Steigerung aus. Indes die Infektion, d. h. die Entwicklung der Parasiten, ging ihren Gang ungestört weiter. Der dann folgende Anfall war trotz des immer weiter gereichten Mittels heftiger wie die früheren. In Fällen von Tertiana und estivo-autumnaler Malaria wurden

---

1) Ziemann, l. c.

2) Intorno alle applicazioni terapeutiche dello idrochlorato di fenocolla. Rivista sintetica. Vittoria dall' Oliv. Bologna 1895.

3) Le chlorhydrate de phénocolle specifique contre les fièvres palustres. Dall' Oliv. Bologna 1897.

4) La fenocolla nella malaria. Giovanni Villani. Rassegna medica di Bologna. No. 16. Anno IV. 1897.

5) Intorno alla cura delle febbri palustri. Tito Modonesi. 1896. Bologna.

6) Contributo all' azione antimalarica dell' idrochiorato di fenocolla pel Ginto Righi. Rassegna medica di Bologna 1895. Anno III. No. 11 u. 12.

nicht einmal die Symptome der Anfälle unterdrückt. Ich glaube daher, vor Experimentieren mit jenem Arzneimittel warnen zu müssen, speziell bei estivo-autumnalen Fiebern, bevor man nicht versucht hat, durch eine rationelle Chinintherapie etc. der Infektion Herr zu werden.

Das Phenocoll, das enge Beziehungen zum Phenacetin hat und an Stelle des Radikals Acetyl $COCH_3$, die Gruppe $COCH_2\ NH_2$ enthält, ist, wenn überhaupt, jedenfalls ein sehr viel schwächeres Protoplasmagift bei Protozoen als das Chinin. Es scheint das auch aus den vergleichenden Untersuchungen Mossos und Faggiolis[1]) hervorzugehen. Dieselben verglichen die Wirkungen von Phenokoll- und Chininlösungen auf Paramaecium aurelia (Ehrenberg), Euglena viridis, Rotiferen etc.

D. Beeinflussung der Parasiten durch Methylenblau.

Von jeher ist es das Bestreben gewesen, neben dem spezifisch wirkenden Chinin andere Mittel zur Bekämpfung der Malariaparasiten zu finden. Seit den Veröffentlichungen Ehrlich's und Guttmann's[2]) über die Wirksamkeit des Methylenblau hat man dasselbe von verschiedenen Seiten[3—4]) empfohlen.

Grawitz[5]) sah dagegen von Methylenblau keinen günstigen Erfolg, ebensowenig F. Plehn[6]).

In meinem früheren[7]) Aufsatze sagte ich, ich hätte bei Anwendung von Methylenblau nicht den Eindruck gewonnen, dass die Parasiten von heimischer und tropischer Malaria durch Methylenblau schneller abgetötet wurden als durch Chinin. Mein Beobachtungsmaterial in Bezug auf Methylenblau war damals nur ein geringes. Vor allem hatte ich noch nicht gelernt, die richtige Auswahl der Fälle zu treffen, um die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit des Mittels beweisen zu können. Schon damals erwähnte ich das

---

1) Sur l'action physiologique du Phenocolle par Ugolino Mosso e Fausto Faggioli. Archives Italiennes de biologie. 1894. Bd. XX, S. 161.

2) P. Guttmann, Ueber die Behandlung der Malaria mit Methylenblau. Deutsche med. Wochenschr., 1893, No. 1, p. 23.

3) z. B. Blatteis, Ueber das Methylenblau (Merk) bei Malaria. Therap. Monatsh. Jan. 1893.

4) Bourdillon, Revue medicale. 1892. Sep. pag. 665.

5) Grawitz, Ueber Blutuntersuchungen bei ostafrikanischen Malariaerkrankungen. Berlin. klin. Wochenschr., 1892, No. 7, pag. 138.

6) F. Plehn, Ueber das Schwarzwasserfieber an der afrikanischen Westküste. Deutsche med. Wochenschr., 1895, No. 25, 26 u. 27.

7) Ziemann, Ueber Blutparasiten bei heimischer und tropischer Malaria. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenk., 1896, Bd. XX, No. 18/19.

Auftreten von Appetitlosigkeit nach Einnahme von Methylenblaukapseln, ein Umstand, der gerade in den Tropen das Mittel mit grosser Reserve betrachten liesse. Ein für die Praxis nicht unerhebliches Moment ist auch die Blaufärbung des Urins. Wer den Charakter des Negers kennt, wird es begreiflich finden, wenn ich sage, dass zwei Neger beim Anblick des mit einem Male blau gefärbten Urins mich für einen ganz bösen Zauberer hielten. Jedenfalls fassten sie ein grosses Misstrauen gegen die „schlechte Medizin". Aehnliche Erfahrungen machte ich in der Beziehung bei einigen armen Landarbeitern in Italien, dies, trotzdem ich vorher auf die Blaufärbung des Urins aufmerksam gemacht hatte.

Herr Geh. Med.-Rat Prof. Ehrlich, der von meinen früheren Untersuchungen Kenntnis erhalten, forderte mich auf, dieselben in Italien wieder aufzunehmen und gab mir zu diesem Zwecke ausreichende Mengen von Methylenblau med. pur. und Neu-Methylenblau der Firma Casella in Frankfurt a. M. mit.

Acetyl-Leuco-Methylenblau, das mir ebenfalls mitgegeben wurde, kam nicht zur Anwendung.

Nun hatte ich bei Untersuchung der zahlreichen Malariafälle die Beobachtung gemacht, wie ausserordentlich häufig die Spontanheilung aller Malariafieber vorkommt, d. h. besonders bei den Recidiven. Diese sogenannte Spontanheilung ist so zu verstehen, dass 2 bis mehrere Fälle vorkommen, die allmählich schwächer werden und zuletzt ohne Chinin verschwinden, um nach kürzerer oder längerer Zeit wieder aufzutreten. Eine definitive Heilung ohne Chinin wird also nicht oder selten erzielt. In diesem Sinne gibt es nicht nur bei den tropischen Fiebern, sondern auch bei Tertiana und Qartana eine Spontanheilung, und kann ich das durch Krankengeschichten erhärten (cfr. Fieberkurve III). Es sind das Fälle, wo man bei Tertiana und Quartana zu einer Zeit noch Parasiten mit beweglichem Pigment findet, wo die Pigmentbewegung schon längst hätte aufhören müssen, wo sich mit anderen Worten schon vor dem Fieberanfalle eine Anzahl der grossen sterilen Formen im Blute finden. Diese Fälle sind daher bei Versuchen auszuschliessen, ebenso jene Fälle von estivo-autumnalen oder Tropenfiebern, bei denen sich eine Menge steriler Formen wie Halbmonde etc. im Blute finden. Diese letzteren Fälle heilen, namentlich bei Klimawechsel und besserer Ernährung, nicht selten spontan in dem oben erwähnten Sinne. Dass man anderer-

1) l. c.

seits äusserst hartnäckige Infektionen finden, bei denen sich monatelang auch die Halbmonde im Blute finden, weiss ich sehr wohl.

Es kam mir daher darauf an, wennmöglich Erstlingsfieber auszusuchen, bei denen die Blutuntersuchung die Neigung zur Spontanheilung ausschloss, oder wenn es sich um Recidive handelte, wenigstens nur solche auszusuchen, bei denen seit Wochen und Monaten zur bestimmten Zeit immer aufs neue Anfälle auftraten. Diese auf vorhergehender Blutuntersuchung beruhende kritische Auswahl der Fälle ist beim Ausprobieren der Methylenblautherapie meines Wissens noch nicht geübt worden. Von einem dem Chinin ebenbürtigen Ersatzmittel muss man verlangen, dass es bei sachgemässer Anwendung auch die nicht zur Spontanheilung führenden Erstlingsfieber heilt, auch wenn der betreffende wie bisher unter ungünstigen Verhältnissen weiterlebt. Eine Erstlings-Tertiana und Quartana heilt bei rationeller Chinintherapie prompt, auch wenn im übrigen die Pflege und Ernährung noch so dürftig sind. Diese Voraussetzung erfüllte das Methylenblau nicht, wenigstens in meinen Fällen nicht. Ich wandte das M. in Italien je 3mal bei Tertiana, Quartana, ferner bei den estivo-autumnalen Fiebern an, in Einzeldosen von 0,1 g bis 0,3 g und in Tagesdosen von 0,9 steigend bis 2,0 g und zwar in Gelatinekapseln, ohne eine Einwirkung auf die Parasiten und damit auf den Gang der Infektion zu erzielen.

Es ist sehr gut möglich, dass ich bei weniger kritischer Auswahl der Fälle die Kasuistik in Bezug auf die Wirksamkeit des Methylenblau noch sehr hätte vermehren konnen. Man darf nicht vergessen, dass schon der Hospitalaufenthalt an sich die Widerstandskraft des armen italienischen Arbeiters bedeutend stärkt und in seinem Endeffekt allein schon einigen Gramm Chinin gleichwertig erscheint. Aus diesem Grunde kann ich mich auch durch noch so imponierende Zahlengruppierungen und Statistiken vorläufig nicht von meinem Standpunkte abbringen lassen.

Ausserdem war zuweilen das Gefühl der Strangurie, trotz Verabreichung von Muskatnus, sehr lästig, Appetitlosigkeit stark, Erbrechen nicht selten.

So kam es, dass selbst die mit oft rührender Geduld begabten italienischen Arbeiter mich baten, von jenem Mittel abzusehen.

Dieselben Erfahrungen machte ich mit Neumethylenblau bei derselben Anwendungsweise und bei derselben Dosierung. Länger als drei Tage kam das Mittel gewöhnlich nicht zur Anwendung.

Meine Angaben gelten also nur für eine energische Methylenblauverabreichung, die während weniger Tage ausgeübt wird. Ueber eine durch Wochen sich erstreckende Verabreichung kleinerer Methylenblaudosen von 0,4—0,6 pro die habe ich keine Erfahrungen. Man hat darüber günstige Resultate gemeldet in Fällen, wo Chinin angeblich erfolglos angewandt war. Dass Methylenblau imstande sein sollte, schliesslich nach und nach Formen, die so wie so zuletzt steril werden würden, abzutöten, das will ich nicht bestreiten. Bei einer länger andauernden Erprobung des Methylenblau sind aber gleichzeitig vorgenommene, exakte Blutuntersuchungen unerlässlich. Nur dann können wir erfahren, ob das Methylenblau nach und nach auch vollkommen normal entwickelte Parasiten abtötet, oder nur sterile, oder auch solche die sich in einem Zustande verminderter Lebensfähigkeit befinden. Wir dürfen nicht vergessen, dass die letzteren und sterilen Formen gerade bei den hartnäckigen Fiebern oft einen bedeutenden Bruchteil der Parasiten im Blute ausmachen.

An anderer Stelle hatte ich früher erwähnt, dass man sich die kleinen Parasiten des Kameruner Fiebers im lebenden Präparat zugänglicher machen könnte durch Zusatz von verdünnter Methylenblaulösung. Häufige Nachprüfungen bei estivo-autumnalen Fiebern führten zu dem Resultate, dass es sich in den obenerwähnten Fällen um Parasiten gehandelt haben muss, die dem Untergange geweiht waren. Die entwickelungsfähigen, ringförmigen, endoglobulären Parasiten der estivo-autumnalen Fieber nehmen im lebenden Präparate die Färbung durch Methylenblaulösung nicht an.

Ich bin weit davon entfernt, derartigen Experimenten, bei denen das Mittel auf die Parasiten unter nicht natürlichen Verhältnissen einwirkt, eine beweisende Kraft beizumessen. Indess die Thatsache, dass das Methlenblau im lebenden Präparat sehr leicht die Sphären färbt, also absterbende Formen, ferner die Thatsache, dass im gehärteten Trockenpräparat sämtliche Parasiten sich sehr leicht färben, lässt die Wirkungslosigkeit das Methylenblau in der Blutbahn des lebenden Patienten vielleicht eher verständlich erklären. Wenn übrigens auf das lebende Präparat das Methylenblau längere Zeit eingewirkt hat, gehen die Blutelemente zu Grunde, und kann dadurch mittelbar auch eine Färbbarkeit der Parasiten erzielt werden. Vergleiche darüber später die Färbemethode Grassis und Felettis.

Euchinin ist bis jetzt nicht zur Anwendung gelangt. Die viel umstrittene Frage der Einwirkung des Arsenik auf die malarische Infektion will ich hier nicht berühren. Ein direkter Einfluss des

Arsenik auf die Malariaparasiten selbst liegt jedenfalls nicht vor, wie ich mich durch Blutuntersuchungen zu überzeugen geglaubt.

E. Spontanheilung.

Das Zustandekommen der Spontanheilung und die dabei entstehenden sterilen Formen haben wir schon früher gestreift. Ueber den näheren Mechanismus sollen die Untersuchungen noch fortgesetzt werden.

Ob es die von den Parasiten selbst gebildeten Toxine sind, die einen Teil der Parasiten entweder direkt oder durch Schädigung ihrer Wirte steril machen, oder ob der Organismus selbst die die Parasiten abtötenden Stoffe bildet, ist mit Sicherheit noch nicht auszumachen. In Bezug auf das Schwarzwasserfieber Kameruns nimmt A. Plehn[1]) an, dass die Parasiten zu Grunde gehen an den Folgen ihrer eigenen Thätigkeit, durch Vernichtung ihrer Wirte.

Jedenfalls ist der Vorgang des Absterbens der Parasiten bei Spontanheilung verschieden von der Abtötung, wie sie durch Chinin erfolgt. Darüber weiter unten.

Den Leukocyten, denen einige Beobachter wie Golgi und Metschnikoff bei Spontanheilung eine Rolle zugewiesen haben durch Annahme von Phagocytose, vermag ich in dieser Beziehung keine Bedeutung beizumessen.

Niemals ist es mir trotz einer sehr grossen Reihe von Präparaten gelungen, in sofort gehärteten Präparaten Leukocyten zu finden, welche wohl entwickelte, chromatinhaltige Parasiten der menschlichen Malaria eingeschlossen gehalten hätten. Und wenn Bignami und Bastianelli eine Abbildung geben von einem Leukocyten, der angeblich eine ganze Anzahl junger Sporen aufgenommen, so bezweifle ich bis jetzt, dass es sich um wirklich fortpflanzungsfähige junge Parasiten gehandelt. Bei Anwendung der zu schildernden, spezifisch zu nennenden Färbemethode wird sich der Beweis dafür bei eventuellen Nachprüfungen erbringen lassen. Wenn im lebenden Präparat unter dem Mikroskop die Leukocyten sich allmählich thatsächlich der Parasiten bemächtigen, so ist das noch lange kein Beweis für ihre Bedeutung als Heilfaktor.

Im lebenden Präparate befinden sich die Parasiten unter vollkommen anomalen Verhältnissen, welche das allmähliche Absterben herbeiführen. Uebrigens sah ich auch im lebenden Präparat, wie zuerst

---

1) Beiträge zur Kenntnis von Verlauf und Behandlung der tropischen Malaria in Kamerun. Berlin 1896.

die sterilen Formen, insbesondere die Sphären und Geisselkörper von den Leukocyten umflossen wurden. Speziell das häufig beobachtete Umflossenwerden der Geisselkörper gehört zu den interessantesten mikroskopischen Beobachtungen.

Auch die unzweifelhaft während und einige Zeit nach dem Anfalle zu beobachtende Leukocytose hat mit der Bekämpfung der Parasiten selbst gar nichts zu thun, wenigstens nicht unmittelbar [1]). Ob die Leukocyten während der Periode der Leukocytose die Stoffe produzieren, welche das Sterilwerden vieler Parasiten bedingen, ist noch nicht ausgemacht.

Die Leukocyten nehmen dagegen, wie schon erwähnt, die sterilen Formen bez. Parasitentrümmer und das Pigment der Teilungsformen auf. — Ueber das Verhalten der einzelnen Leukocytenarten im Malariablute, sowie der Blutplättchen werden die Untersuchungen noch fortgesetzt. Die Angaben der Autoren schwanken darüber bis jetzt noch ganz ungemein.

Erwähnenswert war vielleicht eine geradezu auffallende Vermehrung der Blutplättchen in einigen Fällen von lange Zeit bestehender Quartana und Irregularis sowie in Präparaten von in Blutegeln aufbewahrtem Malariablute. Vor der Aufsaugung durch die Blutegel hatten sich in dem betreffenden Malariablute nicht entfernt so viele Blutplättchen befunden, und müssen zweifellos die Blutegel für jene Vermehrung die Veranlassung gegeben haben. Die weitere Erörterung dieser interessanten Thatsache würde uns hier zuweit führen: Cfr. im Abschnitt „Färbemethode" den Absatz über Blutplättchen.

Eosinophile Zellen fand ich durchaus nicht immer, wie Grawitz [2]), vermehrt. Eine diagnostische Bedeutung habe ich ihnen bis jetzt bei der Untersuchung des Malariablutes nicht beimessen können.

F. Beeinflussung der Parasiten durch Chinin.

Während bei der Spontanheilung das Chromatin der Parasiten schwindet und darauf auch die anderen schon beschriebenen charakteristischen Veränderungen im Parasiten eintreten (Zunahme des Volumens, Zunahme

---

1) Vergleiche darüber: Dr. Loewy und Dr. P. Fr. Richter, Ueber den Einfluss von Fieber und Lenkocytose auf den Verlauf von Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., 1895, No. 5, S. 240.

2) l. c.

des Pigments etc.), wird nach meinen Untersuchungen durch Chinin in erster Linie der Protopasmaleib des Parasiten betroffen. Das Chromatin wird scheinbar erst durch die Zerstörung des Protoplasma in Mitleidenschaft gezogen. Dass die Parasiten selbst von dem Chinin zerrissen werden, ist eine schon durch Binz[1–2]) erkannte Thatsache, nicht aber, dass die einzelnen Bestandteile des Parasiten sich verschieden verhalten gegen die Einwirkung des Chinins.

Betrachtet man z. B. ein nach unserer Methode gefärbtes Präparat von gewöhnlichen Tertianparasiten am Tage der Apyrexie, nachdem etwa sechs Stunden vorher Chinin gegeben ist, so beobachtet man eine ganze Anzahl endoglobulärer, $^1/_3$—$^1/_2$ erwachsener Parasiten, deren Protoplasmaleib in lauter einzelne, unregelmässig gestaltete Teilstücke zerrissen ist. Dieselben liegen über das ganze inficierte rote Blutkörperchen zerstreut. Bei Methylenblaufärbung zeigen sie einen graublauen Farbenton (Taf. I, 44, 45, 46). Das Chromatinklümpchen zeigt scheinbar zunächst dasselbe Aussehen wie in dem nicht mit Chinin behandelten Blute. Auch die achromatische Zone war öfter noch erhalten. Im nicht mit Chinin behandelten Malariablut ist der Zusammenhang des ganzen Parasitenleibes gewahrt. Nur das Chromatin hat beim Tertianparasiten häufig eine excentrische Lage, wie ohne Zusammenhang mit den übrigen Parasiten. Indes nicht alle der in diesem Stadium befindlichen Parasiten, die dem Chinineinflusse unterworfen waren, zeigen ebenso starke Veränderungen. Bei manchen sieht man kaum eine oder scheinbar gar keine Veränderung. Ob diese letztere Erscheinung beruht auf besonderer Widerstandsfähigkeit der betreffenden Parasiten oder einer besonderen Konstitution der inficierten roten Blutzellen, vermag ich nicht zu sagen. Je weiter der Parasit in der Entwickelung fortschreitet, desto schwieriger wird es, die zerstörende Wirkung des Chinins wahrzunehmen.

Giebt man das Chinin so, dass die Hauptwirkung desselben in die Zeit der Hauptthätigkeit der Chromatinteilung fällt, so geht die Entwickelung der Parasiten ruhig weiter, d. h. die Teilung des Chromatin schreitet fort. Damit ist nicht gesagt, dass das noch in Cirkulation befindliche Chinin nicht die jungen Parasiten zu beeinflussen vermag, welche aus der Teilung der Mutterparasiten bald darauf entstehen.

---

1) Binz, Ueber den Vorgang der Heilung des Malariafiebers durch Chinin. Deutsche med. Wochenschr., 1894, No. 6.

2) Binz, Unsere jetzige Kenntnis von der Malariafieberheilung durch Chinin. Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, No. 2.

Vgl. darüber Golgi[1—2]). Wenn nun das Chinin auf das Chromatin der halberwachsenen Parasiten scheinbar nicht oder weniger einwirkt, auf den Protoplasmaleib dagegen oft sehr stark, wenn ferner das Chinin auf die bereits in Teilung begriffenen Parasiten scheinbar wenig oder keine Wirkung ausübt, so muss das einen Grund haben. Derselbe scheint mir darin zu liegen, dass beim halberwachsenen Parasiten das Verhältnis des schwerer beeinflussbaren Chromatins zu dem leichter beeinflussbaren Protoplasma ein ganz anderes ist, als bei dem in der Teilung befindlichen Parasiten.

Während im ersteren Falle das Chromatin etwa $^1/_8$ des Gesamtvolumen des Parasiten einnimmt, nimmt bei schon einigermassen vorgeschrittenen Teilungsformen, die nach unserer Methode gefärbt sind, das Chromatin die Hälfte ein. Diese beiden Zahlen sollen kein absolutes Mass bilden, sondern nur zur Veranschaulichung des Unterschiedes dienen.

Indes die Volumenzunahme des Chromatins an sich scheint die geringere Wirksamkeit des Chinin weniger zu bedingen als vielmehr die ausserordentlich erhöhte vitale Eigenschaft, die sich während der Teilung im Chromatin offenbart. Und wenn die kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber auch schon im jüngeren endoglobulären Stadium dem Chinin mehr Widerstand entgegensetzen als die Parasiten der Tertiana und Quartana, so scheint mir auch hierbei die besonders starke Proliferationsfähigkeit des Chromatins der ersteren mitzuwirken. Uebrigens konnte ich bei den Ring- und Siegelringformen der kleinen Parasiten, die dem Einflusse des Chinins unterworfen wurden, nicht die deutliche Zerreissung des Protoplasmas erkennen, wie ich sie bei den Tertian- und Quartanparasiten am Tage der Apyrexie gefunden.

Dass die Jugendformen, insbesondere die noch extraglobulären am leichtesten dem Einflusse des Chinins erliegen, ist eine schon länger bekannte Thatsache.

In diesem Zusammenhange ist es vielleicht nützlich, daran zu erinnern, dass bei den Experimenten mit Blutegeln sich das Chromatin der Parasiten ganz bedeutend länger nachweisen liess als das Protoplasma.

Meines Wissens hat man es bis jetzt nicht versucht, die hoch-

---

1) Golgi, Action de la quinine sur les parasites malariques et sur les accès fébriles qu' ils determinent. Rendiconti del R. Istituto lombardo Serie II. Vol. XXV, fasc. 3 u. 5. Resumé par Rondelli. Archives Italienn. de biologie, 1892, Bd. XVII, S. 456.

2) Ueber die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten und die diesen entsprechenden Fieberanfälle. Deutsche med. Wochenschr., 1892, No. 29—32.

interessanten Strukturveränderungen, die während der Entwicklung des Parasiten stattfinden, zur Grundlage zu machen für eine rationelle Chinintherapie. Ausserdem decken sich die durch obige Erwägungen gewonnenen Resultate mit den empirisch gefundenen Thatsachen. Es ist durchaus rationell, das Chinin in einem möglichst frühen Stadium auf die Parasiten wirken zu lassen, wenn irgend möglich noch auf die extraglobulären Formen, dieses sowohl bei der heimischen wie bei der tropischen Malaria. Da die Parasiten im Körper als obligate Zellschmarotzer aufzufassen sind, befinden sie sich ausserhalb der roten Blutzellen noch in einem Zustande verminderter vitaler Eigenschaft. Eine ältere Vorschrift sagt bereits, dass das Chinin, welches nach 5—6 Stunden seine Hauptwirksamkeit entfaltet, 5—6 Stunden vor dem Anfalle zu geben sei, da dann im Anfalle selbst das Chinin auf die neu entstandenen Parasiten wirkt. Es ist aber auch noch rationell, das Chinin im Fieberabfall zu geben, wenn sich schon jüngste endoglobuläre Formen finden. Meist gab ich das Chinin bei tropischen und estivo-autumnalen Fiebern beim ersten T. Abfall, um nicht die Wirkung des Chinins mit der des Anfalles zusammenfallen zu lassen. Bei heimischer Malaria braucht man derartige Rücksichten weniger zu nehmen, da die betreffenden Anfälle an sich schon leichter sind. Aehnlich wird schon längere Zeit von den Marineärzten gehandelt. Nach den obigen Darlegungen ist es auch nicht ganz unrationell, das Chinin bei Tertiana und Quartana noch zu geben, wenn die Parasiten schon etwa die Hälfte ihrer Entwicklung erreicht haben.

Indess die Wirkung wird schon unsicher, da ein Teil der Parasiten nicht mehr beeinflusst wird. Man kann aber auf diese Weise unter Umständen erreichen, dass der nächste Anfall wegen der geringeren Zahl der zur Entwicklung kommenden Parasiten schwächer wird. Empfehlenswert ist es im allgemeinen, bei Tertiana und Quartana an dem alten Modus festzuhalten und 1,0 Chinin 5 bis 6 Stunden vor dem Anfalle einzugeben. Ueber die weitere Behandlung siehe weiter unten. Die halberwachsenen Formen der kleinen Parasiten sind noch resistenter.

Je mehr die Entwicklung des Chromatins fortschreitet, desto weniger wird die Teilung desselben beeinflusst. Man erreicht vielleicht noch eine gewisse Verlangsamung des Teilungsprozesses, wenn man das Chinin 8—14 Stunden vor dem Anfalle gibt. Indess der Anfall selbst tritt doch ein, wenn auch mit Verspätung.

Uebrigens scheinen die Parasiten in allen den Fällen, wo es sich um eine Neigung zur Spontanheilung handelt

wo mit anderen Worten viel sterile Formen auftreten, auch leichter in bereits vorgeschrittenen Stadien beeinflusst zu werden. In diesen Fällen handelt es sich von vornherein um Parasiten von verminderter Lebensfähigkeit.

Man kann also, was früher nicht berücksichtigt worden ist, durchaus nicht jeden Fall von Malaria gebrauchen, um allgemein gültige Gesetze für eine rationelle Chinintherapie herleiten zu können. Die Fälle mit Neigung zur Spontanheilung sind vielmehr auszuschliessen bei entsprechenden Versuchen.

Mir gelang es z. B. in zwei Fällen von Tertiana, durch 1 g Chinin, gegeben am Tage der Apyrexie, den erwarteten Anfall zu koupieren. Indess beide Fälle zeigten bei einem grossen Teile der Parasiten die Neigung, steril zu werden. Es ist also möglich, dass der erwartete zweite Anfall so wie so nur sehr schwach aufgetreten wäre.

Von praktisch grosser Bedeutung ist die Frage, ob man berechtigt ist, Chinin noch weiter zu geben, wenn nach völliger Entfieberung eines Patienten nur noch die Halbmonde den einzigen positiven Befund im peripheren Blute bilden. Wie ich früher[1]) schon bewiesen und bereits in meiner ersten Veröffentlichung[2]) angenommen, sind die Halbmonde und ihre verwandten Formen als sterile Gebilde aufzufassen.

A. Plehn[3]) in Kamerun, der der Halbmonde mit Bignami und Bastianelli aus klinischen Gründen für nicht aktive Parasiten anzusehen geneigt ist, hält daher auch Verabreichung von Chinin für irrationell in diesem Falle. Thatsache ist, dass Halbmonde ziemlich lange Zeit nach einem Fieber bei relativem oder völligem Wohlbefinden des Patienten sich im Blute finden können. Chinin übt keine Wirkung auf sie aus, wenn man die Dosen auch noch so steigert. Bei der eigenartigen Starre ihres Protoplasmus kann uns das auch nicht weiter wundern.

Wenn ich nun trotzdem in solchen Fällen 1 g Chinin an jedem dritten Tage gab, so gab ich es nicht der Halbmonde wegen, sondern prophylaktisch, um die eventuell noch in inneren Organen befindlichen kleinen Parasiten zu töten.

An anderer Stelle[1]) sagte ich bereits, dass ihre Gegenwart oft

---

1) H. Ziemann, Zur Morphologie der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bact. u. Paras., 1897, Bd. XXI, No. 17/18.

2) H. Ziemann, Ueber Blutparasiten bei heim. und trop. Malaria. Vortrag auf Naturforscher-Versammlung zu Fankfurt a. M. Gentralbl. f. Bact. u. Paras., 1896, Bd. XX, No. 18/19.

3) A. Plehn, Die Blutuntersuchungen in tropischen Fiebergegenden und ihre praktische Bedeutung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1897, Bd. I, No. 1.

als der Ausdruck einer latenten Infektion zu betrachten war. „Uebrigens fanden sich einigemal auch deutliche Störungen des Allgemeinbefindens, wenn sie den einzigen Befund bildeten.“ Es ist also sehr gut möglich, dass in inneren Organen sich noch fortpflanzungsfähige Parasiten befanden.

Wenn man also überhaupt in einem so mörderischen Klima wie in Kamerun eine Chininprophylaxe bis zu einem gewissen Grade für angezeigt hält, so ist sie es erst recht in diesem Falle, wenigstens an Bord, wo häufiger ein Klimawechsel stattfindet.

Der Umstand, dass man zuweilen in solchen Fällen an manchen Tagen mehr, an anderen weniger Halbmonde im Blute findet, lässt auch daran denken, dass die Halbmonde sich zeitweise wieder ergänzen, während andere verschwinden. Diese Ergänzung kann aber nur durch Umbildung der in inneren Organen befindlichen kleinen Parasiten erfolgen.

Wenn ferner A. Plehn sagt, er hätte Fälle gesehen, wo Patienten trotz der noch im Blute befindlichen Halbmonde und ohne Chininbehandlung längere Zeit frei von Recidiven gewesen sind, so gebe ich die Möglichkeit gerne zu.

Ich selbst erwähnte bereits einen derartigen Fall aus der lombardischen Ebene. Andererseits sah ich wiederum Fälle in Grosseto, wo Rekonvalescenten mit Halbmonden als einzigem Befunde im Blute das Hospital verliessen, um wegen eines Recidivs bereits nach einigen Tagen wieder eingeliefert zu werden. Man könnte einwerfen, dass es sich in diesen Fällen, in denen übrigens der Blutbefund bei der ersten und der zweiten Aufnahme übereinstimmte, möglicherweise gar nicht um ein Recidiv gehandelt, sondern um eine nach der ersten Entlassung stattgehabte Neuinfektion.

Trotzdem halte ich in diesen Fällen aus den oben erwähnten Gründen eine prophylaktische Chininbehandlung für durchaus nicht unrationell, im Gegenteil. Man schadet dem Rekonvalescenten durch mässige Dosen von 1,0 Chinin an jedem dritten Tage nicht, kann aber unter Umständen ihn vor dem drohenden Recidive bewahren.

Die Höhe der einzelnen Dosis überschritt bei der Tertiana und Quartana simpl. nicht 1,0. Wenn fünf bis sechs Stunden vor dem erwarteten Fieberanfalle 1,0 Ch. gegeben war, so wurde diese Dosis auch an dem folgenden Tage wiederholt. Selbst schwerer verlaufende Fälle von Tertiana wichen durchaus den gewöhnlichen Chinindosen. Ich denke dabei speziell

an einen Matrosenartilleristen in Lehe, der in tiefer Bewusstlosigkeit eingeliefert wurde, und an Tertiana dupl. litt.

Nach der Entfieberung wurde auch bei heimischer Malaria noch drei bis vier Tage täglich 1,0 Chinin gegeben, ein Verfahren, das ich später Golgi in Pavia ebenfalls anwenden sah. Man hat dadurch die Möglichkeit, etwa noch übrig gebliebene Krankheitskeime ebenfalls abzutöten, und dadurch spätere Recidive nach Möglichkeit zu verhüten.

Bei Tropen- und estivo-autumnalen Fiebern war die höchste Tagesdosis 3,0 Ch. Es war das nur in allarmierenden Fällen, wo es sich um einen enormen Parasitenreichtum handelte. Meist kam ich mit 1—2,0 vollkommen aus. Selbst in den schwersten Fällen konnte ich mich nie entschliessen, die Kranken mit hohen Dosen über 3,0 zu quälen. Indikation zu sofortiger Chiningabe war das Vorhandensein einer Anzahl kleinster endoglobulärer Parasiten. Fehlten dieselben einmal nach Eintritt des Fiebers und ging die Temperatur nicht herunter, wurde trotzdem Chinin gegeben, in der Annahme, dass sie sich noch in inneren Organen aufhielten.

Wie wir schon früher gesehen, wird eine etwas später vorgenommene Blutuntersuchung in solchen Fällen fast immer die kleinen Parasiten finden lassen. Eine Verzettelung des Chinins in kleine Dosen fand nicht statt. Im Gegenteil wurden eine Stunde nach Verabreichung des ersten gr Chinin, eventuell noch 0,5—1,0 Chinin gegeben, nach einigen Stunden im Bedarfsfalle noch einmal 0,5—1,0. Handelte es sich bei Remittens in Kamerun um Parasiten verschiedener Entwicklungsstufe, so muss man jedenfalls versuchen, durch auf den Tag verteilte Chinindosen eine fraktionierte Sterilisation des Blutes zu erzielen. Das A und O jeder Therapie eines Erstlingsfiebers ist eine möglichst frühzeitige und energische Chininbehandlung.

Nach unseren Untersuchungen schwinden die kleinen Parasiten bei durchschnittlich 2,0 Chinin pro die schnell aus dem Blute. Gegen die im Blute möglicherweise kreisenden Stoffwechselprodukte der Parasiten ist das Chinin vollkommen machtlos. Diese Stoffwechselprodukte sind es ja, welche bei Perniciosa einige Untersucher wie Steudel[1]) zu exorbitanten Chinindosen geführt. Es ist ein Verdienst von A. und F. Plehn, von vornherein dagegen Front gemacht zu haben. In Bezug auf das Schwarzwasserfieber Afrikas hat noch kürzlich F. Plehn[2]) diesen Standpunkt mit aller

1) Steudel, Die perniciöse Malaria in Deutsch-Ostafrika. Leipzig.

2) F. Plehn, Ueber die praktisch verwertbaren Erfolge der bisherigen ätiologischen Malariaforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, 1897, Bd. I, Heft 6.

Schärfe betont. Ich versage mir hier ein näheres Eingehen auf diese wichtige Frage. In Beginn meiner Thätigkeit in Afrika glaubte ich auch noch an die Wirksamkeit hoher Chinindosen. Die Parasiten der Perniciosa könnten höchstens eine grössere Virulenz besitzen als die der gewöhnlichen leichteren Fälle. Artverschieden scheinen sie nicht zu sein.

Ebenso gut ist es möglich, dass es sich bei vielen perniciös verlaufenden Fällen um eine besonders geringe Resistenz des Organismus gegenüber dem Malariavirus handelt. Möglicher Weise spielen öfters beide Faktoren eine Rolle. Ausserdem ist es noch durchaus nicht bewiesen, dass, wenn wirklich 8—10 gr Chinin dem Patienten per os eingepumpt werden, der durch fortwährendes Erbrechen geschwächte Magen diese ungeheure Menge auch resorbiert.

Um die Wirkung des Chinins auf den Magen aufzuheben, spritzte ich daher in schwereren Fällen dasselbe intramuskulär in die Glutäen ein. Ich kam dazu ohne Kenntnis, dass gleichzeitig mit mir A. Plehn und früher schon einige Italiener diese intramuskulären Injektionen angewandt. In der mir im Iahre 1894 zugänglich gewesenen Literatur war darüber nichts verzeichnet. Auch in den neuesten, schon erwähnten Werken von Thayer 1897 und Laveran 1898 ist davon nichts erwähnt. Die Methode scheint also leider noch sehr unbekannt zu sein.

Bei subkutanen Injektionen hatte ich nämlich ausserordentlich unangenehme Hautgangrän beobachtet, trotzdem mit peinlichster Asepsis verfahren wurde. Ich verfuhr so, dass der Inhalt der bekannten Röhrchen mit Chinin bimuriat à 0,5 in eine Spritze aufgesogen wurde, dazu noch abgekochtes Wasser, bis 2,0 Flüssigkeit in der Spritze war. Die Spritze war natürlich vorher ausgekocht.

Wollte man 1,0 Chinin einspritzen, so nahm man 2 Röhrchen à 0,5 Chinin bim. und entsprechend mehr Wasser. Die Einspritzung selbst geschah nach Mischung der verschiedenen Flüssigkeiten in der Spritze ganz nach Art der Lewin'schen Spritzkur in die Glutäen. Das Verhältnis des Chinins zur Flüssigkeit war also wie 1:4. In Italien erprobte ich, wie weit man dies Verhältnis verändern könnte. Bei dem Verhältnis von 1,0 Chinin zu 1,0 Wasser waren die intramuskulären Injektionen von 1,0 Chinin bim. noch sehr schmerzhaft, selbst noch nach 24 Stunden, bei dem Verhältnis von 1:2 schon bedeutend weniger, von 1:3 nur noch gering oder gar nicht mehr. Es war interessant zu beobachten, wie Patienten, die vorher die subcutanen Chininjektionen gewohnt waren, erstaunt aufblickten, als sie die Schmerzlosigkeit der lege artis ausgeführten, intramus-

kulären Injektion wahrnahmen. Ich kann diese intramuskulären, schmerzlosen Chininjektionen auf das wärmste und dringendste bei schweren Fällen empfehlen wegen der Schonung des Magens und der ausserordentlich prompten Wirkung.

Bei ihrer Anwendung wird auch der in Malariabehandlung noch Unerfahrene nie das Bedürfnis zu ungeheuerlichen Chinindosen verspüren. Niemals fühlte ich bei ihrer Anwendung das Bedürfnis, in schwereren Fällen eine endovenöse Injektion von Chinin nach dem Beispiele Baccelli's zu machen. Ein Kliniker wie Baccelli kann sich vielleicht einen derartigen Eingriff gestatten, aber kein Tropenarzt. Jeder der die eigenartigen Verhältnisse in den Tropen kennt, wird dem beipflichten.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen wird man mit der Darreichung von Chinin. mur. per os in Oblaten und mit salzsäurehaltigem Wasser auskommen.

Während der Infektion wurden solange tägl. 1—2, selten auch 3 g Chinin gegeben, als sich noch fortpflanzungsfähige Parasiten im Blute fanden. Mit der endgültigen Entfieberung verschwanden sie gewöhnlich aus dem Blute. Ueber die Hand in Hand gehende symptomatische Behandlung, feuchte Einpackungen bei Febr. contin. und Mangel eines Schweissstadiums, systematisch 1—2 Mal tägl. gemachte Eingiessungen etc. brauche ich hier nicht zu handeln, da sie sich nicht gegen die Causa morbi direkt richteten.

Auch nach der Entfieberung wurde anfangs täglich, etwa 2 bis 4 Tage lang, später bis meist zum 8. Tage jeden 2. Tag 1 g Chinin gegeben, ev. noch weitere 8 Tage jeden 3. Tag.

Es gelang nämlich, wenn auch erst nach einer sehr grossen Reihe von Präparaten, einmal noch am 4. Tage der eingetretenen Entfieberung, einen endoglobulären Parasiten zu finden.

Für die nächsten 14 Tage, manchmal noch länger, durfte der Rekonvaleszent in Kamerun nicht an Land gehen, blieb von anstrengendem Dienst in der Sonne befreit und blieb auch später unter ständiger ärztlicher Blutkontrolle. Ueber das Verfahren, wenn Halbmonde den einzigen Befund bilden, haben wir schon gehandelt.

Bei diesem Verfahren gelang es, speziell in Kamerun, die Zahl der Recidive ganz ausserordentlich einzuschränken. Bei meinen Fällen verhielten sich die Neuerkrankungen zu den Recidiven wie 2,8:1, dies in einem schweren Fieberjahre. Früher war das Verhältnis oft umgekehrt.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, noch eine ausführliche Darstellung der allgemeinen und persönlichen Malariaprophylaxe

zu geben. In Bezug auf diese verweise ich vor allen auf Ruge's[1]) ausgezeichnete Arbeit. Durch die von mir zuerst in grösserem Masse angestellten prophylaktischen Blutuntersuchungen war es gelungen, unter Beachtung der nicht seltenen Prodromalsymptome[2]) die Fiebererreger öfter noch vor dem Anfalle zu erkennen, durch Chinin zu töten, und so in 15 Fällen überhaupt die Infektion zu beseitigen. Wenn es nicht gelingt, durch Chinin, gegeben in der Apyrexie, den 2. Anfall bei einer Quotidiana zu verhüten, so ist damit noch nicht gesagt dass das Chinin nicht imstande wäre, eine stärkere Wirkung im sogenannten Inkubationsstadium auszuüben. In diesem ist die Zahl der Parasiten noch klein, der Körper durch die erste Fieberattaque noch nicht geschwächt. Bekanntlich müssen die Parasiten erst eine gewisse Anzahl erreicht haben, ehe sie imstande sind, einen Anfall auszulösen. Ich will gerne zugeben, dass der Aufenthalt an Bord des gesunderen Schiffes möglicherweise günstigere Bedingungen schafft für eine derartige prophylaktische Anwendung des Chinins wie an Land.

Ich will ferner zugeben, dass diese Art der Prophylaxe in den Tropen in erster Linie nur wird von den Schiffsärzten geübt werden können, die ihre Leute auf dem Schiff immer beisammen haben. Bei der angedeuteten Behandlungsweise erkrankte in Kamerun und überhaupt in Afrika nur 31,39 % der Besatzung, inkl. Neuerkrankungen und Recidive, obgleich die Mannschaft viel an Land kam.

Von den Offizieren, die sehr viel auf Jagd gingen in gefährlichstem Malariaterrain, erkrankte überhaupt nur einer mit einmaliger T.-Steigerung auf 37,8 mit gleichzeitig mässigem Parasitenbefunde. Die Zahl 31,39 % bleibt noch um 6 % hinter entsprechenden Zahlen in sogenannten guten Jahren zurück.

Ein Schaden für die Mannschaft hat sich bei der geschilderten Behandlung nie ergeben. Keiner starb, keiner brauchte krankheitshalber in die Heimat zurückgesand zu werden. Im Gegenteil sahen fast alle bei der Rückkehr nach Europa frisch und gesund aus. Hämoglobinimetrische Messungen konnten leider aus äusseren Gründen nicht gemacht werden. Die überwiegende Mehrzahl hatte sogar an Gewicht zugenommen.

Dies nebenbei.

---

1) Ruge, Ueber die Plasmodien bei Malariaerkrankungen. Deutsche militärärztl. Zeitschr., 1892, Heft 2 u. 3.

2) Parke, Surgeon-Major: Guide to Health in Afrika, S. 83. Dieser Begleiter Stanleys beobachtete ebenfalls sehr häufig Trodiomalsymptome wie allgemeine Mattigkeit, Muskelschmerzen etc.

Gestatten äussere Verhältnisse nicht systematische Blutuntersuchungen, so rate ich dringend, bei Aufenthalt in gefährlicher Malariagegend, z. B. bei Jagdpartien, jeden 3. Tag 1,0 g Chinin zu nehmen, bei längerem Aufenthalt vielleicht jeden 4. Tag 0,5 g, und zwar immer Abends, um die Chininwirkung während der Nacht abklingen zu lassen. Das erstrebenswerte Ziel wird natürlich stets sein, die Parasiten überhaupt am Eindringen in den Körper zu verhindern.

Dass man auch bei der auf Blutuntersuchungen beruhenden Therapie günstige Resultate erzielen kann, ist nach den früheren Darlegungen leicht erklärlich. Die obigen Zeilen dienten mehr den allgemeinen Gesichtspunkten der Chinintherapie.

Ob es dereinst nochmal gelingen wird, nicht nur die Parasiten, sondern auch die Toxine derselben unschädlich zu machen, kann man noch nicht entscheiden. Es wäre das ein ausserordentlicher Triumph der modernen Wissenschaft und ein unendlicher Vorteil für die ökonomische Erschliessung der Tropen.

Wie wir schon bei der Spontanheilung sahen, wird der erkrankte Organismus während der Infektion durch ein Etwas, nennen wir es Schutzkraft, unter Bedingungen versetzt, welche eine Anzahl der Parasiten steril machen können.

Wie ich früher ausgeführt, finden sich diese Bedingungen insbesondere oft bei eingewurzelten Fällen und Recidiven. Dass trotzdem jene Fälle so oft dem Chinin widerstehen, hat seinen Grund vielleicht grösstenteils darin, dass infolge voraufgegangener unrichtiger Behandlung eine Gewöhnung an das Chinin stattgefunden hat. In diesen Fällen handelt es sich immer nur um partielle Spontanheilung, indem nur ein Teil der Parasiten in den sterilen Zustand übergeführt wird. In anderen Fällen kann diese Spontanheilung eine totale sein. Ein genaues Studium der hierbei mitwirkenden Faktoren dürfte unerlässlich sein, wenn man versuchen wollte, bei jedem Malariakranken diese Bedingungen zu schaffen. Dass schon bessere Ernährung, Luftveränderung, gute Pflege einen heilsamen Einfluss üben können, haben wir schon früher gesehen.

10. Leben der Parasiten in der Aussenwelt und der Infektionsmodus.

Letzterer kann hier nur kurz gestreift werden. Eine sichere Entscheidung ist trotz der vielen bezüglichen Abhandlungen so lange unmöglich, als man noch nicht die Form kennen gelernt hat, in der die Parasiten in der Aussenwelt existieren und alle Züchtungs-

versuche vergeblich geblieben sind. Coronado[1]) will zwar bei Habana Malariaparasiten frei im Sumpf lebend gefunden haben. Indes die Beschreibung erinnert höchstens an die Sphären, die wir als sterile Formen kennen gelernt haben. Gesetzt auch, es handelte sich wirklich um sterile Malariaparasiten bei den betreffenden Befunden, so ist damit noch nichts bewiesen. Es fehlten noch immer die fortpflanzungsfähigen Parasiten, die durch den Genuss des betreffenden Wassers eine Infektion bedingen könnten. Auch sind in der Literatur alle die Fälle, wo nach dem Genuss von Wasser bestimmter Brunnen etc. Malaria aufgetreten, mit Vorsicht aufzunehmen. Stets handelte es sich um Fälle in Malariagegenden, wo eine latente Infektion schon vorhanden gewesen sein konnte. Niemals sind vor dem Genuss derartiger Wässer einwandsfreie Blutuntersuchungen gemacht worden, um eine bereits vorher erfolgte Infektion ausschliessen zu können. Ich denke dabei auch an Kardamatis[2]). Derselbe lässt eine Frau 36—48 Sunden nach einer Scheidenausspülung mit Brunnenwasser, vorgenommen zur Zeit der Menstruation, einen Malariaanfall bekommen. Ferner soll ein Mann mit Hämorrhoiden, der ein Klystier mit Wasser aus einer Pfütze genommen, bereits 6 Stunden später an Schüttelfrost erkrankt sein. Ohne vorhergegangene Blutuntersuchung sind derartige kasuistische Mitteilungen, um das noch einmal zu betonen, absolut ohne Beweiskraft. Ausserdem sind schon vielfach Versuche gemacht worden, dass man Leuten Wasser aus Sümpfen in ausgesprochenen Malariagegenden zu trinken gab, ohne dass Malariaerkrankungen darnach eingetreten wären. Ferner sind schon unzählige Leute an Malaria erkrankt, die stets hygienisch vollkommen einwandsfreies Wasser getrunken. Man denke nur an die Matrosen unserer Kriegsmarine, die auf der westafrikanischen Station immer nur destiliertes Wasser zu trinken bekommen und doch gewöhnlich zu einem grossen Prozentsatz eine Malariainfektion davontragen. Dass unter Umständen die Vehikel für die Malariaparasiten auch im Wasser sich befinden können, will ich damit nicht für ausgeschlossen erklären. Wir kommen darauf noch zurück.

Grassi und Calandruccio[3]) nehmen eine Amöbe, die amöba guttula (Ehrenb), die im Erdboden sich findet als ausserhalb des Organismus lebende Form des Malariaparasiten an. Die encystierten Formen dieser Amöbe sollten, in grösseren Mengen eingeatmet.

1) Coronado, Cronica medica quirurgie de la Habana. 1895, No. 1. Ref. Centralbl. f. Bact. u. Parasit., 1895, Bd. XVIII, S. 551.

2) Kardamatis. l. c.

3) Grassi u. Calandruccio, citiert nach Manneberg.

sich zu Malariaparasiten umwandeln und Fieber bedingen. Einen gewichtigen Gegengrund macht schon Mannaberg geltend, indem er sagt, dass diese Amöbe auch in nicht von der Malaria betroffenen Gegenden vorkommt.

Eine andere Hypothese ist die von Laveran[1]), Manson[2]) und Bignami[3]), wonach die Mosquitos die Malariainfektion vermitteln sollten.

Nach Laveran sind die Orte, die als malarische zu bezeichnen sind, gleichzeitig auch von der Mosquitoplage heimgesucht.

Nach Manson sollen die Geisseln des Malariaparasiten innerhalb des Mosquitos, welcher Malariablut gesogen, sich umwandeln, ähnlich wie es auch die Filaria-Embryonen thun. Wenn der Mosquito Eier gelegt, sollte der junge Parasit in eine Mosquitolarve eindringen oder in Freiheit gesetzt werden. Der Mensch könnte sich dann infizieren durch Trinken von Wasser, in denen die erwähnten Mosquitos ihren Tod gefunden oder durch Einatmung des Staubes von eingetrockneten Sümpfen.

Nach meinen früheren Darlegungen, wonach die Geisselformen in nahen Beziehungen stehen zu den sterilen Sphären, kann ich diese Theorie nicht anerkennen.

Ueber die Theorie von R. Ross[4]), wonach eine Gregarine im Magen des Mosquitos in Beziehung zu setzen ist zum Malariaparasiten, gehe ich hier als wenig wahrscheinlich hinweg.

Nach Bignami sollten die Mosquitos das Malariavirus aus dem Boden aufnehmen und es den Menschen einimpfen.

Diese Theorie hat vielleicht manches Verlockende, insofern als die Erreger des der menschlichen Malaria nahestehenden Texasfiebers auch durch Insekten, in diesem Falle durch Zecken, übertragen werden, die Erreger der Surrakrankheit der Rinder durch die Tse-tse-Fliege, die Filariakrankheit durch Mosquitos. Ich will nicht leugnen, dass, wenn in einem Blutegel sich die Parasiten der menschlichen Malaria nach 24 Stunden morphologisch scheinbar nicht verändert zeigten, auch in dem von einem Insekte aufgesogenen Malariablute sich die Parasiten eine gewisse Zeit lang möglicherweise erhalten. Ob sie ihre infektiöse Kraft behalten, ist damit noch nicht bewiesen. Ich habe eine Anzahl von Fliegen unter der Glasglocke der Reihe nach gefüttert, 1) mit Blut, das durch Milzpunktion gewonnen war und das von kleinen

1) Laveran, Traité du paludisme, Paris 1898, S. 123.

2) Manson, citiert nach Laveran.

3) Bignami, La ipotesi dei parassiti malarici fuori dell' uomo. Policlinico 1896.

4) R. Ross, Brit. med. Journal, 30. Jan. 1897.

Parasiten des estivo-autumnalen Typs wimmelte 2) mit Milzstückchen von an Perniciosa Verstorbenen 3) mit Organteilen von Vögeln, die einen Ueberfluss an Blutparasiten zeigten. Bei den Milzstückchen unter Nr_1 hatte ich mich durch Kontrolfärbung vorher überzeugt, dass die Parasiten noch deutliche Struktur als solche zeigten. Zwischen Teller und unterem Rande der Glocke war durch zwischen geschobene Keile ein Raum frei gelassen, der durch angefeuchtetes Filtrierpapier abgeschlossen wurde. Die betreffenden Fliegen hatte ich schon eine Stunde vorher gefangen und sie ohne Nahrung in der feuchten Kammer gehalten. Wie ich mich durch Augenschein überzeugte, schienen sämtliche Fliegen von den in der feuchten Kammer befindlichen Organteilen und den Blutkuchen zu saugen. Nach einem Zwischenraum von etwa 4 Stunden und dann folgend alle 2 Stunden wurden die Fliegen einzeln herausgenommen, das Innere des Kopfes und des Leibes zerzupft, Quetschpräparate gemacht und dann gefärbt.

Niemals ist es mir bis jetzt gelungen, trotz der geradezu spezifischen Färbemethode, die Parasiten in diesen Präparaten wieder zu finden. Es wurden nur Objekte verfüttert, die wenig oder gar keine Halbmonde und Ovale, also sterile Formen, enthielten. Uebrigens ist die rohe Methode noch verbesserungsbedürftig, und sind die Versuche noch zu wiederholen.

Indes gesetzt auch, in dem Rüssel eines Insektes liessen sich eine Zeit lang Malariaparasiten konservieren, so ist damit allein auch noch nichts bewiesen.

Nach den Versuchen Di. Matteis[1]) ist die subcutane Impfung mit Malariablut durchaus noch nicht sicher im Stande, eine neue Infektion zu erzielen, selbst nicht die endovenöse, wenn man blos $^1/_2$ ccm einspritzt. Erst 2 ccm, endovenös eingespritzt, bewirken mit Sicherheit eine neue Infektion. Ich habe aus äusseren Gründen die Befunde Di. Matteis nur teilweise nachprüfen können. Vergl. meine Impfung auf Helgoland. Ihre Richtigkeit vorausgesetzt, würden die Stiche ganz ausserordentlich vieler Insekten nötig seien, um eine Infektion erzielen zu können. Kamerun, eine der schlimmsten Fiebernester der Erde, ist ferner von der Plage stechender Insekten wenig betroffen. Während unseres Aufenthaltes an der westafrikanischen Küste habe ich bloss einmal eine richtige Mosquitoplage erlebt, dieses in dem sogenannten Bimbia-Creek, nördlich vom Kamerunfluss, nachdem schon früher Malariaerkrankungen vorgekommen. Bekannt an der westafrika-

1) Beitrag zum Studium der experimentellen malarischen Infektion. l. c.

nischen Küste ist, dass etwa alle vier bis fünf Jahre ein besonderes schweres Fieberjahr zu verzeichnen ist. Ich habe nie gehört, dass in diesen Jahren eine besondere Mosquitoplage aufträte.

Im Volksmunde hat man in Kamerun auch wohl die in manchen Jahren massenhaft im Flusse auftretenden Krebse mit besonders schweren Fieberjahren in Beziehung gebracht. Es sei das nur der Curiosität wegen erwähnt. Nach allen Erfahrungen sind wir vielmehr bis jetzt zu der Annahme gedrängt, dass das Malariavirus im Boden haftet und durch Luftstörungen in die Höhe geführt wird. Die Infektion würde voraussichtlich dann am leichtesten durch Einatmung erfolgen.

In Bezug auf die tellurischen und meteorologischen Bedingungen, unter denen die Malariakeime im Boden zu gedeihen scheinen, so wie in Bezug auf geographische Verbreitung verweise ich unter Anderen auf Brunhoff[1]), Nicolas[2]), Laveran[3]), Celli[4]), Monti[5]). In diesem Punkte sind noch manche scheinbaren Widersprüche aufzuklären. Ein gewisses Maass von Wärme, Feuchtigkeit und Undurchlässigkeit der tieferen Schichten des Bodens scheinen jedenfalls begünstigend auf die Entwickelung des Malariavirus einzuwirken.

Meine oft wiederholten Versuche, die Erreger selbst in Malariaerde zu finden, waren ebenso erfolglos wie die aller anderen Beobachter. Der Umstand, dass wir in diesen Parasiten scheinbar obligate Zellschmarotzer kennen gelernt haben, drängt zu der Annahme, dass es auch bei der raffiniertesten Färbemethode nicht gelingen wird, die Parasiten so in der Aussenwelt frei wiederzufinden, wie wir sie im Malariablute finden. Entweder existieren sie also möglicherweise in einer ganz anderen Form in der Aussenwelt, die es ihnen ermöglicht, ein freies Dasein zu führen. In dem Falle würden sie sich, in den Körper eingeführt, erst umbilden und erst zu den eigentlichen Malariaparasiten werden.

Dann aber wäre es doch merkwürdig, dass man bis jetzt noch gar keine Uebergangsformen von solchen, nennen wie sie Dauerformen, zu den eigentlichen Parasiten gefunden. Dass es voraussichtlich Malariasporen in dem bisher üblichen Sinne gar nicht giebt,

---

1) Brunhoff, Die Malariaprophylaxe in Fiebergegenden. Marine-Verordnungsblatt 1887, No. 12.

2) Dr. Nicolas, Chantiers de Terrassements en pays chauds.

3) Laveran l. c.

4) Celli, Wien. klin. Wochenschr., 1890. Vortrag auf dem 10. internat. med. Congress.

5) Monti Achille, I paesi di malaria. Mailand. Casa Vallardi.

habe ich schon früher gezeigt. Die eigenartigen Gebilde, die ich in Kamerun gelegentlich im ungefärbten Präparat gefunden[1]) liessen jedenfalls nicht ohne weiteres an solche Uebergangsformen denken. Auch hätte die Annahme von einer so vollkommenen Umwandlung nicht gerade viel Wahrscheinliches für sich.

Oder aber, die Parasiten existieren, wie auch Mannaberg annimmt, als solche schon in der Aussenwelt, indes in einer Form, welche ihnen einen Ersatz bietet für den Parasitismus innerhalb der roten Blutzellen und zugleich damit einen Schutz gegen äussere Einwirkungen. Diese Möglichkeit wäre gegeben durch Schmarotzen an oder in anderen Lebewesen, die dem Tier- oder Pflanzenreiche angehörten. Wenn dieselben in den menschlichen Organismus eingedrungen, würden nach obiger Annahme die Parasiten frei werden, wenigstens unter normalen Umständen, da ihnen die roten Blutzellen einen zusagenden Nährboden darbieten. Einige könnten unter Umständen nicht sofort frei werden, sondern erst später und wären so zur Erklärung von einigen Fällen von besonders langer Incubationszeit vielleicht mit heranzuziehen.

Ebenso gut ist es möglich, dass auch in diesen Fällen sich die Parasiten von Anfang an im Organismus befinden in dem Zustande, wie wir sie im Anfalle selbst beobachteten, nur in unendlich kleinerer Anzahl. Wie schon früher ausgeführt, gehörte dann eine äussere Schädlichkeit dazu, um eine rapide Vermehrung der bis dahin gleichsam schlummernden Parasiten zu ermöglichen.

Bei der Annahme, dass die Parasiten ausserhalb des Organismus in einen anderen Mikroorganismus schmarotzten, könnte die Infektion selbst auf die mannigfaltigste Weise entstehen, durch Einatmung in erster Linie, ferner durch Genuss von Wasser, Stiche von Insekten.

Die Untersuchungen über diesen Punkt werden noch fortgesetzt. Bis jetzt gehören diesen Fragen noch alle der Spekulation an.

11. Inkubation.

Die Zeit der Inkubation ist nach allen Untersuchern eine ausserordentlich wechselnde. Einige teilen ein Inkubationsstadium von nur wenigen Stunden mit, andere solches von mehreren Monaten.

Den erstgenannten Fällen muss man vorläufig noch mit Reserve gegenüberstehen. Nach den bisherigen Resultaten sind wir genötigt,

1) l. c.

in Bezug auf die kleinen Parasiten der Tropenfieber eine mindestens etwa 24stündige Entwickelungsdauer innerhalb des menschlichen Organismus anzunehmen. Kleine Schwankungen nach oben und nach unten bezüglich dieser Zahlenangabe mögen vorkommen.

Wenn nun schon wenige Stunden nach dem Besuche einer Fiebergegend ein Malariaanfall mit Schüttelfrost etc. zum Ausbruch kommt, so müsste man, wenigstens nach dem bisherigen Grade unserer Kenntnisse, annehmen, dass eine beträchtliche Anzahl von Parasiten in bereits vorgeschrittenem Teilungsstadium in den Körper gelangt wäre. Damit wäre gesagt, dass der Parasit eine ähnliche Entwickelung in der Aussenwelt durchmachte wie im menschlichen Organismus.

Sicher erscheint mir, dass der Parasit wenn nicht sofort, so doch mindestens sehr bald nach erfolgtem Eindringen in den Organismus dieselbe Form zeigt wie während der Malariaerkrankung selbst. Das zeigen die festgestellten Fälle von etwa 48stündiger Inkubationszeit.

Im Uebrigen wird die Inkubationszeit schwanken je nach der Menge des aufgenommenen Virus und den vitalen Eigenschaften desselben, beziehungsweise der stärkeren oder geringeren Disposition des Infizierten. Für gewöhnlich wird eine Inkubation von etwa 8—20 Tagen angegeben. Innerhalb dieser Zeit schwankte meist auch die Inbukation bei den künstlichen Malariainfektionen durch Ueberimpfung von Malariablut auf ein gesundes Individuum.

Bei einer Inkubation, die einige Monate beträgt, wird man eher schon von einer latenten Malaria sprechen können, die durch schädigende Einflüsse irgendwelcher Art plötzlich in Erscheinung tritt.

Wir haben von dieser praktisch wichtigen Form der malarischen Infektion, bei der es zu Anämie, Milztumor etc. ohne Fieberanfälle kommen kann, schon früher gehandelt. Eine scharfe Grenze zwischen dem sogenannten Inkubationsstadium und dem Begriffe der latenten Malaria wird sich natürlich nicht ziehen lassen.

Wenzel[1]) gab für Wilhelmshaven eine durchschnittliche Inkubationszeit von 14 Tagen an, F. Plehn für Kamerun eine solche von 8—14 Tagen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit konnte ich in Kamerun bei zwei Fällen von besonders schwerer Infektion (febris irregularis) eine Inkubation von 10 bez. 11 Tagen annehmen[2]).

---

1) Wenzel, Die Marschfieber während des Hafenbaues im Jadegebiet, 1858—61.
2) l. c.

12. Stellung der Blutparasiten im Tierreiche und Einteilung.

Bei der später folgenden Beschreibung von Blutparasiten der Vögel und der Kaltblüter werden wir einige zoologische Benennungen kennen lernen, zu deren Erklärung ich jetzt schon das obige Kapitel einschiebe. Das Verständnis für die folgenden Kapitel wird dadurch, wie ich hoffe, erleichtert werden. Als Nichtzoologe habe ich von einer eingehenderen Erörterung dieser interessanten Frage absehen zu müssen geglaubt, umsomehr, als es sich dabei nur um Hypothesen bis jetzt handelt.

In dem Buche von Wasielewski[1]) werden die Blutparasiten der Vögel mit den Parasiten des Menschen den Sporozoen zugerechnet und zwar der Ordnung der Acystosporidien. In dem Buche finden wir eine Einteilung der Sporozoen in

1. Gregarinae,
2. Haemosporidia,
3. Coccidia,
4. Acystosporidia,
5. Myxosporidia,
6. Sarkosporidia,
7. Amoebosporidia,
8. Serosporidia.

Um Missverständnisse zu vermeiden, sei gleich bemerkt, dass die Acystosporidien ein Synonym für die Gymnosporidien Labbés sind.

Metschnikoff, Kruse und Danilewsky[2]) rechnen unsere Blutparasiten ebenfalls zu den Sporozoen. Metschnikoff glaubte, sie speziell zu den Coccidien rechnen zu müssen, Kruse eher zu den Gregarinen.

Zum Verständnis füge ich gleich die Charakteristik der betreffenden Ordnungen hier an[3]). Gregarinen sind Zellschmarotzer von kugeliger, ovaler oder langgestreckter, in der Richtung der Längsachse symmetrischer Gestalt, welche in 2—3 hintereinanderliegende Abschnitte geteilt sein kann; sie sind von einer festen Cuticula umgeben. die häufig am Vorderende Anhänge trägt. Die

1) v. Wasielewski, Sporozoenkunde. Jena 1896.

2) Citiert nach Laveran, Traité du paludisme. S. 93.

3) Wasielewski l. c.

Vermehrung erfolgt durch Sporenbildung nach Einkapselung der Tiere; die Sporen enthalten sichelförmige Keime, die Sporozoiten welche sich stets intracellulär zu Gregarinen entwickeln; diese leben frei im Darm oder in der Leibeshöhle des Wirtes.

Coccidien sind Zellschmarotzer von eiförmiger oder kugeliger Gestalt; sie sind unbeweglich und beenden ihre Entwickelung ganz und gar in einer Zelle; der Körper kapselt sich ein und zerfällt in Sichelkeime, welche entweder frei in der Cyste liegen oder in Sporenhüllen sind.

Wer der früher gegebene Beschreibung unsrer Parasiten aufmerksam gefolgt ist, wird zugeben, dass sie dann jedenfalls weder zu den Coccidien noch zu den Gregarinen viel Verwandschaft zeigen. Eine Membran existiert nicht bei unseren Blutparasiten, wenigstens nicht innerhalb des tierischen Organismus, Encystierungen wurden, wenigstens innerhalb des tierischen Organismus, bis jetzt nicht beobachtet, ebensowenig Sichelkeime. Wir haben es bei unseren Blutparasiten im tierischen Organimus mit Gymnosporen zu thun, wenn ich den Ausdruck „Sporen" ausnahmsweise benutzen darf. Die gelegentlich vorkommenden Geisselformen unserer Blutparasiten wären, um das Mannaberg gegenüber zu betonen, kein Gegengrund sie event. zu den Sporozoen zu rechnen, da ich in den Geisselformen mit Celli, Grassi und Feletti bis jetzt nur Agonieprodukte entdecken, und sie durchaus nicht wie Laveran als das Endprodukt der Entwickelung ansehen kann. Bei den Nachprüfungen wird wohl jeder vorläufig zu diesem Resultate kommen.

Für die Hämosporidia Labbé giebt Wasielewski folgende Beschreibung. Es sind einzellige Schmarotzer des Blutes von länglich gestreckter, gregarinenartiger Gestalt und Struktur. Der Keim wächst in den Blutkörperchen heran. Das erwachsene Tier kann eine Zeit lang frei im Blute leben und dringt vor der Vermehrung von neuem in Zellen des Blutes oder der blutbereitenden Organe ein; innerhalb derselben erfolgt der Zerfall in eine Anzahl von Keimen.

Dieser Ordnung gehörten die Drepanidien an, zu denen auch die von Gaule im Froschblute entdeckten Blutwürmchen zu rechnen seien. Nach der Beschreibung von Labbé wären allerdings diese Gebilde zu trennen von den Acystosporidien, wie sie Wasielewski, Gymnosporidien, wie sie Labbé nennt. Unter diesen schildert Wasielewski Zellschmarotzer von amöboidem Bau. Sie scheiden vor der intracellulär ablaufenden Keimbildung nie eine Hülle ab; die Vermehrung erfolgte

durch Zerfall des abgerundeten Plasmaleibes in zahlreiche Keime, welche entweder eine ovale, amöboid veränderliche, oder eine sichelartige, beständige Form besässen.

Ob diese Trennung der Hämosporidien von den Acystosporidien (Gymnosporidien) berechtigt ist, wollen wir hier nicht entscheiden.

Wir kommen speziell auf diese Gauleschen Würmchen noch einmal zurück bei Besprechung der Blutparasiten beim Frosche. Bei Braun[1]) finden wir die Vertreter dieser Ordnungen der Acystosporidien und der Hämosporidien jedenfalls zusammengefasst unter die Hämosporidien.

Auch Braun reiht die Hämosporidien noch bei den Sporozoen ein, hält ihre systematische Stellung aber noch für fraglich. Nach meinen Untersuchungen scheinen die Malariaparasiten des Menschen, sowie die entsprechenden Parasiten bei Vögeln und Kaltblütern möglicher Weise überhaupt nicht zu den Sporozoen zu rechnen zu sein, vorausgesetzt, dass man an der bisherigen Definition für dieselben festhält.

Aus diesem Grunde kann ich mich vorläufig auch nicht entschliessen, die Acystosporidien Wasielewskis bez. die Gymnosporidien Labbés zu den Sporozoen zu rechnen. Wie wir schon gesehen haben und noch weiter sehen werden, handelt es sich bei unseren Blutparasiten um ausserordentlich niedrig stehende Organismen. Ueberhaupt ist ihre Einreihung in eine der Klassen der Protozoen in

a) Sarcodina (Rhizopoda)
b) Sporozoen

die überhaupt in Frage kämen, mit Schwierigkeit verknüpft.

Zu den Infusorien oder Mastigophora gehören sie sicher nicht. Ob sie zu den Sarcodinen, speziell zu den Amöben, wie es Grassi und Feletti wollen, gehören, erscheint ebenfalls nicht sicher. Ich habe es stets vermieden, unsere Parasiten als „Amöben" zu bezeichnen, wie es in der Literatur mehrfach z. B. auch bei Bignami und Bastianelli geschieht. Die Encystierungen, die bei den Amöben häufiger sich finden, sind bei den Malariaparasiten u. s. w. bis jetzt wenigstens nicht bekannt. Formen wie auf (Taf. III, 20) sind jedenfalls, wie wir gesehen, nicht als Cysten zu bezeichnen.

Einen gewichtigen Gegengrund gegen die Amöbennatur der Blutparasiten macht schon Mannaberg geltend, indem er sagt,

---

1) Braun, Die thierischen Parasiten des Menschen. 1895.

dass unsere Parasiten als obligate Zellschmarotzer anzusehen sind, während dies bei den Amöben bis jetzt nicht beobachtet wäre. Eine Ausnahme führt er jedoch an, wonach einmal im Darmkanal eines Kaninchens eine Amöbe innerhalb einer Epithelzelle gesehen worden sei. Ich weiss nicht, ob später noch ähnliche Beobachtungen gemacht worden sind.

Vielleicht ist auch erwähnenswert, dass bei meinen bisherigen Färbeversuchen nach der zu schildernden Methode sich die Amöben in kurzer Zeit intensiv dunkel färbten, ohne bei Nichtanwendung einer Entfärbung eine innere Striktur erkennen zu lassen, während die Blutparasiten durchschnittlich eine längere Zeit gebrauchten, dann aber meist alle Details prachtvoll hervortreten liessen.

Uebrigens sind die Färbeversuche bei Amöben noch nicht abgeschlossen. Auch betone ich Mannaberg gegenüber, dass die Halbmonde keinen Gegengrund abgeben gegen die etwaige Amöbennatur unserer Parasiten. Wie erinnerlich, unterscheide ich mich scharf von Mannaberg in der Auffassung dieser Gebilde, indem ich sie nur als degenerative Formen betrachte. Die Vermehrung durch nackte Keime, die amöboide Beweglichkeit lassen immerhin eine Verwandschaft unserer Parasiten mit den Amöben als möglich erscheinen. Und wenn diese amöboide Beweglichkeit sich nur in einem gewissen Stadium der Blutparasiten bei Säugetieren und Kaltblütern findet, scheinbar nicht bei den Vögeln, so ist auch daran zu denken, dass vielleicht das dichtere Gefüge des roten Blutkörpers beim Vogel eine äusserlich sichtbare amöboide Beweglichkeit hindert. Ausserdem werden wir bei dem Vogelblutparasiten im gefärbten Präparate auch noch kurze amöboide Fortsätze kennen lernen.

Jedenfalls wird es Sache der späteren zoologischen Forschung sein, die endgültige Unterbringung dieser interessanten Parasiten im zoologischen Systeme zu bewirken. Jetzt scheint es noch unmöglich, das mit Sicherheit zu thun.

An dieser Stelle sei schon erwähnt, dass, wie wir später sehen werden, einige Pilze, wie z. B. Sacharomyces cervisiae, Torula rosacea, alba, nigra, Oidium lactis in der inneren Struktur manche Anklänge an die Blutparasiten zeigen.

Daraus irgend welche Schlüsse ziehen zu wollen, liegt mir bis jetzt fern.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich kurz die Einteilung streifen die in Wasielewski's[1]) Buche nach Labbés Vorgang den Acystosporidien gegeben wird.

---

1) l. c.

Die Acystosporidien werden dort eingeteilt in

I. Familie Acystidae, mit sichelförmigen Keimen,
II. Familie Haemamöbidae, mit amöboiden Keimen.

Die Familie der Acystidae, deren Entwickelung sich im Darmepithel von Fröschen, Salamandern und Tritonen abspielt, können wir hier beiseite lassen, da es sich nicht um Blutparasiten handelt. Uebrigens scheint es sich bei ihnen um Organismen zu handeln, deren Entwickelung nach den gegebenen Abbildungen vielleicht zu trennen ist von den sehr niedrig stehenden übrigen Acystosporidien, den Hämamöbiden.

Letztere werden dort eingeteilt in

a) zweisporige Hämamöbiden (Gattung Halteridium Labbé). Syn. Laverania Grassi und Feletti (Laverania Danilewskyi) Haemoproteus pro parte Kruse, Haemproteus, Varietät. A. Celli und Sanfelice, Laverania + Pseudovermiculi + Polymitus. Danilewsky.

b) einsporige Hämamöbiden (Gattung Proteosoma Labbé): Synonyme: Haemamöba Grassi und Feletti (Haemamöba relicta + H. subpraecox + H. immaculatia). Haemoprotus Kruse pro parte, Haemoproteus, Var. B. u. C. Celli u. Sanfelice.

Zu a) sollten die hantelförmigen Blutparasiten gehören, welche wir noch bei dem Sperlinge, der Nachtigall kennen lernen werden (Taf. IV, 3, 4, 5). Die Hantelfigur, welche an je einem Pole einen Kern hätte, sollte sich durchschnüren in der Mitte, sodass zwei Protoplasmakugeln entständen, welche ihrerseits wieder in zahlreiche ovale Keime zerfielen.

Zu b) gehörten die übrigen, in roten Blutkörpern schmarotzenden Parasiten bei Menschen und Tieren mit Ausnahme der Hämosporidien Labbés[1]). Ich kann diese Einteilung nicht annehmen, da ich weder das Vorhandensein von zwei Sporen bei der sogenannten Gattung halteridium, noch überhaupt eine Fortpflanzung derselben bis jetzt erkennen konnte. Darüber noch weiter unten. Das Bestreben auf diesem Gebiete eine feste Systematik zu schaffen, hat bis jetzt durchaus noch nicht zu einer wünschenswerten Klarheit geführt.

Bis jetzt erscheint es jedenfalls am praktischsten, alle Parasiten der roten Blutkörper von Menschen und Tieren, wenn schon ein Sammelname sein soll, als Hämosporidien zusammenzufassen, wie es

1) i. c.

auch in Brauns Buch geschieht, ihre Stellung im zoologischen System aber offen zu lassen[1]). Alle diese Parasiten sind an die roten Blutzellen gebunden, wie wir sehen werden auch die Parasiten der Vögel, welche indes scheinbar eher von einem gewissen Zeitpunkt an ein extraglobuläres Leben führen können.

Der Name „Cytozoen" würde vielleicht ebenso passend sein. Da indes der Name Hämosporidien sich einzubürgern scheint, wollen wir ihn vorläufig bestehen lassen. Die Blutkörperparasiten oder Hämosporidien in unserem Sinne würden also sowohl die Acystosporidien Wasielewskis wie auch die in seinem Buche davon getrennten Hämosporidien Labbés umfassen.

Die Hämosporidien oder Blutkörperparasiten wären dann einzuteilen in

1) Hämosporidien des Menschen oder eigentliche Malariaparasiten mit folgenden Arten oder Varietäten,
   a) Parasiten der Tertiana.
   b) Parasiten der Quartana.
   c) Parasiten der Tropen bez. estivo-autumnalen Fieber.

2) Hämosporidien anderer Säugetiere. Zu ihnen gehörte als den Malariaparasiten nahestehend
   a) Der Parasit der febrismalarioformis[2]). Die betr. Arbeit erschien nach Fertigstellen der meinigen. Mit unserer Färbungsmethode wird es voraussichtlich ein leichtes sein, auch die noch unbekannte Vermehrung dieser Gebilde festzustellen.
   b) Parasiten des Texasfiebers der Rinder und des Carceag der Schafe[3]).
   c) Parasiten der Ictero-Hämaturie der Schafe[4]). Entsprechende Präparate habe ich leider nicht auftreiben können.
   d) Parasiten des Hundes[5]). Es handelte sich um birnförmige, kleine, bewegliche, endo- und extraglobuläre

---

1) Vergl. darüber auch Parasites endoglobulaires. Archives de zoologie experimentale. III. Serie, T. II.

2) Ueber einen neuen pathogenen Parasiten im Blute der Rinder in Süd-Afrika. Dr. W. Kolle, Zeitschrift für Hygiene u. Infekt.-Krankh., Bd. XXVII, 1898, S. 45.

3) Litteratur vergl. unten.

4) Bonome, Ueber parisitäre Ictero-Hämaturie der Schafe. Virchow's Archiv, Bd. CXXXIX, 1895, p. 1. Bonome bezeichnet den Erreger als Amöbosporidium polyphagum.

5) Piana G. P. e Galli Valerio, Su di un infezione del cane con parassiti endoglobulari nel sangue. Moderno Zooiatro. 1895. 10 Maggio.

Gebilde mit einer kleinen ovalen oder rundlichen Figur im Innern, färbbar mit Methylenblau und nach Chinin verschwindend. Sie fanden sich bei einem Hunde, der nach einer Jagd im Sumpfterrain unter Fieber, Schwäche und etwas Icterus erkrankt war.

Ob und welcher Zusammenhang unter den Formen von a—d besteht, kann nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse noch nicht entschieden werden.

3) Hämosporidien der Vögel. cfr. das betr. Kapitel.

4) Hämosporidien der Kaltblüter. cfr. das betr. Kapitel.

Zweifellos wird sich die Zahl der Hämosporidien, welche Tierblut infizieren können, bei weiteren Beobachtungen noch etwas vermehren. Bis jetzt sind die bezüglichen Beobachtungen noch zu lückenhaft, um daraufhin eine vollständige Tabelle jener Parasiten aufstellen zu können.

In Kamerun sah ich bei einem Mopse, der an Fieber mit Tertianatypus erkrankt war, äusserst spärliche, kleine, endoglobuläre Parasiten, ähnlich den in Kamerun bei Malaria des Menschen vorkommenden. Ob sie identisch sind mit den geschilderten kleinen Parasiten der Kamerunfieber, ist durchaus ungewiss. Ueber den feineren Bau kann ich nichts aussagen, da es sich um einen äusserst spärlichen Befund handelte, und ich damals noch nicht über die Färbungsmethode verfügte. In Togo hörte ich von angeblichen Malariaanfällen bei Pferden, die mit Orchitis einhergehen sollten. Untersuchungen bei zwei unter unregelmässigem Fieber erkrankten Pferden bei Grosseto waren ohne Erfolg. Die betreffenden Pferde waren in der Nähe von ausserordentlich fieberverrufenen Sümpfen gehalten worden. Nach Aussage des Tierarztes war eine Erklärung für das z. T. intermittierend verlaufende Fieber nicht zu finden gewesen. Im Sudan will der Tierarzt Pierre, in Senegambien Dupuy, in Tunis Berard[1]), bei Pferden malariaähnliche Erkrankungen festgestellt haben. Bei einem Wildschweine, gefangen in den Maremmen bei Grosseto, war eine Untersuchung ebenfalls negativ.

---

1) Recueil de méd. vétérin (1886—95), citiert nach A. Celli und F. S. Santori, Die Rindermalaria in der Campagna von Rom. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenk., 1897, Bd. XXI, No. 15/16, S. 570.

13. Untersuchungen über die Parasiten des Texasfiebers der Rinder.

An verschiedenen Teilen der Erde findet sich eine bald akut, bald chronisch verlaufende Krankheit der Rinder, die in den schwereren Fällen sehr oft zum Tode führt. Bei akutem Auftreten kommt es zu hohem Fieber, nicht selten auch zur Hämoglobinurie. Nach dem zuweilen schon nach 36 Stunden erfolgenden Exitus findet man akute Milzschwellung, Hämorrhagien in den Nieren, sowie öfter auch in Magen und Darm. Die leichtere Form ist von Hämoglobinurie nicht begleitet. Auch ist das Fieber leichter. Bis jetzt hat man diese Krankheit gefunden in Europa in Rumänien, im Südwesten von Russland, im Südosten von Ungarn, in Finnland, in Italien (Ager Romanus), in Sardinien, in Amerika im Süden der vereinigten Staaten, in Afrika neuerdings in unserer ostafrikanischen Kolonie, sowie in Südafrika, ferner einem Gerüchte nach auch in Australien. Eine meisterhafte Beschreibung gab Th. Smith[1]). Ferner beobachteten die Krankheit Babes[2]), Ali Krogius und v. Hellens[3]), Sanfelice und Loi[4]), Weisser und Maassen[5]), Celli und Santori[6]) und R. Koch[7]).

Als Krankheitsursache lernte man kleine Parasiten von lebhafter Beweglichkeit innerhalb der roten Blutzellen kennen. Die kleinsten zeigten nur eine Grösse von $1 - 1\,{}^1/_2\,\mu$. Oft sah man Doppelinfektion der roten Blutzellen.

Wegen der sich häufig findenden Form von zwei nebeneinanderliegenden Birnen gab Th. Smith dem Parasiten den Namen pyrosoma bigeminum Es hiesse wohl richtiger pirosoma bigeminum, Synonym (apiosoma bigeminum). Indes, auch das Beiwort bigeminum ist nicht ganz glücklich gewählt, da man nicht selten auch nur einen Parasiten innerhalb eines roten Blutkörpers sieht. Wir

---

1) Die Aetiologie der Texasfieberseuche des Rindes (Centralblatt f. Bact. u. Parasitenkunde, Bd. XIII, 1893) zusammen mit Kiiborne, Investigation into the nature, causations, and prevention of southern cattle fever. 89te annual reports of the Bureau of animal industry. Washington 1893.

2) Die Aetiologie der seuchenhaften Hämoglobinurie des Rindes (Virchows Archiv, Vol. 125, 1889).

3) Des hématozoaires de l'hémoglobinurie du boeuf (Archiv. de méd. exp. 1894).

4) Sull' etiologia della ematinuria dei bovini in Sardegna (Mod. Zooiatro Anno 1895.

5) Zur Aetiologie des Texasfiebers (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. XI, 1895.

6) l. c., pag. ante.

7) R. Koch, Ueber das Texasfieber der Rinder. Deutsches Kolonialblatt, No. 1, 1898, p. 2.

werden daher nur kurzweg vom Parasiten des Texasfiebers sprechen. Ueber die Art der Fortpflanzung weiss man noch nichts. Man weiss nur, dass der Parasit durch die Rinderzecke, ixodes bovis, auf die Rinder über tragen wird. Auch die Kenntnisse vom inneren Bau waren z. T. noch ungenügende. Indes weiss man, dass das parasitenhaltige Rinderblut, eingeimpft in andere Rinder, die Krankheit wieder zu erzeugen vermag. Daraus lässt sich also schliessen, dass voraussichtlich die Parasiten sich im Körper des Impflings vermehren. Auch bei Impfungen mit Malariablut muss die relativ geringe Zahl der überimpften Malariaparasiten sich erst so und so häufig vermehrt haben, bis sie hinreichend ist, um einen Anfall zu bedingen.

Impfungen auf andere Tiere waren nach Celli und Santori[1]) und Smith[2]) erfolglos. In Bezug auf die nähere Darstellung der Aetiologie und Symptomatologie der Krankheit verweise ich auf die ausführlichen Arbeiten der citierten Autoren. Die Krankheit scheint in Gegenden vorzukommen, die auch sonst mehr oder weniger der Sitz menschlicher Malaria sind. Die eventuellen Analogien des Texasfiebers und mancher Formen der Malaria will ich hier bei Seite lassen.

Die Befunde von Smith und den anderen genannten Autoren befestigten in mir die Ueberzeugung, dass das sogenante Texasfieber der Rinder eine etwas weiter verbreitete Krankheit sei, als man bisher angenommen, und dass es bisher aus Unkenntnis z. T. übersehen, z. T. falsch gedeutet sei. Während meines Aufenthaltes in Italien war ich daher bemüht, über das event. Vorkommen jener Krankheit Erkundigungen einzuziehen. Selbst in den verrufenen Maremmen konnte ich nichts Positives erfahren. Die dortigen zahlreich vorhandenen Rinder gehören der langhörnigen, starkknochigen Rasse an, die schon seit Jahrhunderten dort gezüchtet wird.

Es ist also bereits Akklimatisation eingetreten. Es ist das wichtig zu betonen, da vom Texasfieber fast immer nur frisch importierte Tiere ergriffen werden.

Dass etwa Rinder aus Holland, der Schweiz oder der lombardischen Ebene dort eingeführt und an texasfieberähnlicher Infektion erkrankt seien, habe ich nicht in Erfahrung bringen können.

Indes gelang es mir, in der Nähe von Codigoro, einem

---

1) Die Rindermalaria in der Kampagna von Rom. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenk., 1897, Bd. XXI, No. 15/16.

2) l. c.

3) Recueil de méd. vétérin (1886—95), (citiert nach Celli u. Santori l. c.).

kleinen Orte südlich von Venedig, in den sogenannten valle di Comachio, eine Gegend zu finden, in der die erwähnte Krankheit vorzukommen scheint. Jene Gegend war früher, vor Einführung der in grösstem Massstabe betriebenen Bodenmelioration, wegen ihrer Malariafieber berüchtigt. Jetzt wird durch riesige Saugpumpen das Wasser aus den Sümpfen abgesogen und durch einen Kanal dem adriatischen Meere zugeführt. Trotzdem ist noch jetzt, besonders im August und September, wenn die ersten Regen fallen, die Malaria ein häufiger Gast. In einem Landstriche bei dem nahen Comachio, dem sogenannten bosco, sollen nach Aussagen des Dr. Dall' Olio in Comachio, auch perniciöse Fieberformen im August und September sich finden. Der Brauch, Nachts die Fenster zu schliessen wegen der „aria cattiva", wird in jener Gegend besonders streng durchgeführt. Als ich nun einem Tierarzte in Codigoro, einem Herrn Luciani-Cinti Antonio, die Symptome des Texasfiebers schilderte und fragte, ob vielleicht eine ähnliche Krankheit dort vorkäme, erfuhr ich, dass allerdings eine solche sich fände, genannt „piscia sangue", Blutpissen. Die Krankheit kommt nicht häufig vor, jedoch im Verlaufe des ganzen Jahres. Leider konnte ich nicht so lange dort bleiben, um einen etwaigen Fall zu erwarten. Ich bat daher um Uebersendung von Blutpräparaten und gehärteten Organteilen. Bald darauf sandte Herr Luciani auch Blutpräparate, sowie die kurze Krankengeschichte eines an Blutpissen eingegangenen Rindes. Dieser Fall schien in klinischer Beziehung mit akut auftretendem Texasfieber identisch zu sein.

Nach Eintritt von starker Hämoglobinurie war Exitus letalis eingetreten. Die plötzlich und akut aufgetretene Krankheit hatte nur 3 Tage gedauert. Die Organteile gelangten leider nicht in meine Hände. In den Blutpräparaten waren nur äusserst spärliche Parasiten sichtbar.

Auch beim Texasfieber finden sich die Erreger hauptsächlich in inneren Organen, insbesondere in den Nieren. Erst nach einigem Widerstreben ging ich daran, von jenem Befunde Kenntnis zu geben, weil es sich nur um einen Fall handelte, und ich die sehr wichtige Beobachtung des lebenden Blutes nicht hatte machen können. Immerhin regt jener Befund zu Nachprüfungen an. Ausserdem hatte Herr Professor Celli die Liebenswürdigkeit, mir eine Anzahl von gehärteten und ungefärbten Deckglaspräparaten von Fällen aus dem ager romanus zur Verfügung zu stellen.

Bei Anwendung unserer Färbemethode ergaben sich nun folgende Resultate.

Zunächst besteht auch der Parasit des Texasfiebers aus einem Chromatinklümpchen, einer mehr oder weniger, zuweilen auch gar nicht sichtbaren achromatischen Zone, und dem Protoplasmaleibe. (Taf. II, 29—35).

Celli hatte bei Färbung mit Löffler'schem Methylenblau oder mit Hämatoxylin und Eosin an ihnen zwei Substanzen unterschieden, eine stärker und eine weniger färbbare. Ausserdem sollte man in einigen ein stärker gefärbtes Korn sehen, welches vielleicht die Bedeutung eines Kernes hätte.

Dieses Korn findet sich indes bei richtiger und kräftiger Färbung bei normal entwickelten Parasiten immer und entspricht dem Chromatin, nicht dem Kern. In nicht kräftig genug gefärbten Präparaten bemerkt an der Stelle des Chromatins, bez. des Chromatins und der achromatischen Zone, eine helle, zuweilen ziemlich stark lichtbrechende Stelle.

Oefter ist der Protoplasmaleib an irgend einer Stelle verdünnt oder durchlöchert, sodass die Substanz des roten Blutkörpers durchschimmert.

Naturgemäss ergibt sich daraus eine stärker gefärbte äussere und eine schwächer gefärbte innere Schicht. Eine qualitative Verschiedenartigkeit dieser Schichten kann ich deswegen noch nicht anerkennen. Wir haben vielmehr ähnliche Verhältnisse wie bei den kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber, wie denn überhaupt die beiden Parasiten sich morphologisch vielfach ganz ausserordentlich ähneln. Ein Theil der allerdings manchmal schwächer gefärbten bez. ungefärbten inneren Zone ist auch auf Rechnung der achromatischen Zone zu setzen, ganz wie bei den kleinen Malariaparasiten. Das Chromatin liegt meist in der Peripherie des Protoplasmaleibes, seltener schon innerhalb des Protoplasmaringes. (Taf. II, 30). Nur einmal sah ich es ausserhalb desselben. Also auch in der Beziehung ganz ähnliche Verhältnisse wie bei den kleinen Parasiten der menschlichen Malaria. Bei den schon älteren Präparaten war indes die Färbbarkeit des Chromatins zweifellos schwieriger zu erzielen wie bei den frischen Malariaparasiten.

Die Form der kleinsten Parasiten des Texasfiebers war meist eine rundliche. Der Durchmesser betrug etwa 1—1 $^1/_2$ μ. Die grösseren zeigten ovale Stäbchen — Birn und auch unregelmässige Formen. (Taf. II, 31, 32, 33). Letztere waren ein Beweis für die amöboide Beweglichkeit der Parasiten.

Die ungefähren Grössenverhältnisse ergeben sich aus den Abblidungen (1000fache Vergrösserung).

Bei den grösseren Parasiten schien meist die ovale oder Birnform zu überwiegen. Alle diese Angaben entsprechen, um das noch einmal zu betonen, den Befunden im gefärbten Präparate.

Ziemlich häufig, durchaus nicht immer waren Doppelinfektionen (Taf. II, 31, 32). Mehrfach sah man auch beide Parasiten durch einen dünnen Protoplasmastrang miteinander scheinbar in Verbindung stehen. Handelte es sich um Birnformen, so lag das Chromatin bald in dem breiteren Pole, bald in dem spitzen.

Bei den kleinsten Formen zeigte sich das Chromatin als kleines, meist rundliches Klümpchen, bei den grösseren nicht selten auch in Stäbchenform, zuweilen auch mit Andeutung von Einschnürungen (Taf. II, 29, 31, 32, 33). Schon jetzt lässt sich beinahe mit Sicherheit sagen, dass, wenn überhaupt eine Fortentwickelung der Parasiten im Tierkörper stattfindet, die Teilung ganz ähnlich der der kleinen Malariaparasiten stattfinden wird. Ich schliesse das aus den vielfachen Analogieen der beiden Parasitenarten. Bis jetzt kennt man, wie gesagt, die Teilung nicht.

Die zu schildernde Färbemethode wird auch in dieser Beziehung die Entscheidung herbeiführen helfen. Wie schon erwähnt, hatte ich leider nicht Gelegenheit, Präparate von inneren Organen, speziell von Nieren, zu färben. Ueberhaupt ist eine Nachprüfung der obigen Befunde an der Hand eines grösseren Materials geboten.

Die betreffende Färbemethode wird auch zu Aufschlüssen führen über etwaige Verschiedenheit der Parasiten bei akutem und chronischen Verlaufe jener Krankheit.

Erwähnenswert ist vielleicht jetzt schon, dass ich zuweilen Parasiten ohne Chromatin sah, also voraussichtlich absterbende Formen.

In welcher Beziehung diese, wenn sie häufiger vorkommen, etwa zu Fällen mit Spontanheilung stehen, müssen weitere Untersuchungen lehren. Jedenfalls ergäbe das ev. eine weitere interessante Parallele zur menschlichen Malaria. Mit aller Reserve sei erwähnt, dass einmal ein kleines halbmondähnliches, stark konturiertes Gebilde ohne Pigment und ohne Chromatin getroffen wurde, nur etwa drei- bis viermal kleiner als die kleinen Halbmonde der menschlichen Malaria. Pigmentierung der Parasiten wurde bis jetzt nicht beobachtet. Nicht selten sieht man rote Blutzellen, bei denen kleine rundliche Stellen von verschiedener Grösse basische Farbstoffe, z. B.

Methylenblau, angenommen haben (Taf. II, 36). Der Mangel an Chromatin beweist sofort, dass jene Stellen nur als Zeichen einer Degeneration des Protoplasmas der roten Blutzellen zu betrachten sind, nicht etwa als junge Parasiten (polychromatiphile Degeneration).

14. Die Blutparasiten bei Vögeln.

Der systematischen Beschreibung schicke ich einige statistische Daten voraus.

Im Oktober und November 1897 wurden auf Helgoland untersucht an Vögeln, die aus dem Norden nach Süden zogen:

6	Sumpfohreulen	Asio accipitrinus Pall.
1	Waldeule	Asio otus (L.).
1	Sperber	Accipiter nisus (L.).
2	Waldschnepfen	Scolopax rusticola L.
4	Weindrosseln	Turdus eliacus L.
4	Wachholderdrosseln	Turdus pilaris L.
1	Ringdrossel	Merula torquata L.
8	Staare	Sturnus vulgaris L.
1	Goldammer	Emberiza citrinella (L.).
4	Schneeammern	Emberiza nivalis (L.).
1	Lerche	Alauda arvensis L.
1	Grasmücke	Sylvia cinerea Bechst.
5	Goldhähnchen	Regulus flavicapillus (Nat.).
1	Felsenpieper	Anthus obscurus (Lath.).
1	Stockente	Anas boschas L.
12	Seestrandläufer	Calidris arenaria (L).
Sa. 53,		

sämtlich mit negativem Resultate.

Nur im Blute einer Weindrossel fanden sich Würmchen, die als Filarien anzusprechen waren. Darüber soll an anderer Stelle gehandelt werden. Der Umstand, dass von so vielen aus dem Norden, bez. Nordwest kommenden Vögeln kein einziger eine Infektion durch Blutkörperparasiten zeigte, ist immerhin bemerkenswert.

Im März, April und Mai 1898 wurden umgekehrt die aus dem Süden kommenden Vögel untersucht. Bemerkenswert ist, dass erst von Mitte April an Blutkörperparasiten gefunden wurden. Im Ganzen kamen zur Untersuchung:

14	Staare	Sturnus vulgaris L.
11	Wachholderdrosseln	Turdus pilaris L.
6	Schwarzdrosseln	Merula merula (L.).
1	Ringdrossel	Merula torquata L.
12	Buchfinken	Fringilla coelebs L. inficiert 8.
1	Distelfink	Carduelis carduelis L.
2	Bergfinken	Fringilla montifringilla L.
1	Grünling	Chloris chloris (L.).
1	gelbe Bachstelze	Motacilla flava (L.).
2	Birkenzeisige	Acanthis linaria (L.).
7	Grasmücken	Sylvia cinerea Bechst.
1	Gartenrotschwanz	Ruticilla phoenicurus (L.).
1	Nachtigall	Erithacus luscinia (L.).
1	Goldhähnchen	Regulus cristatus Koch. oder ignicapillus (Brehm).
2	schwarze Fliegenschnäpper	Muscicapa atricapilla (L.).
1	Steinschmätzer	Saccicola oenanthe (L.).
3	braunkehl. Wiesenschmätzer	Pratincola rubetra (L.) infic. 3.
3	Rauchschwalben	Hirundo rustica L.
2	Kiebitze	Vanellus vanellus (L.).
2	Goldregenpfeifer	Charadrius auratus.
1	Brachvogel (Kronschnepfe)	Numenius arquatus (L.).
3	zahme Lachtauben	Columba risoria L.
6	Turmfalken	Cerchneis tinnunculus (L.) infic. 4.
4	Sumpfohreulen	Asio accipitrinus Pall. infic. 3.
1	Sperber	Accipiter nisus (L.).
1	grauer Würger	(Spec.?) inficiert 1.
1	rotrückiger Würger	Lanius collurio L. inficiert 1.
5	Nebelkrähen	Corvus cornix (L.).
1	Seeschwalbe	Sterna cantiaca Gm.
5	Seestrandläufer	Calidris arenaria (L.)
1	grauer Fliegenschnäpper	Muscicapa parva (Bechst.)

Sa. 102
darunter inficiert 20 = 20 %[1]).

Zu bemerken ist, dass bei den Buchfinken, soweit sie nicht in der Gefangenschaft starben, regelmässige Blutuntersuchungen stattfanden und noch stattfinden. Von jedem gestorbenen Vogel wurde die Sektion gemacht, und wie auch in Italien von inneren Organen Präparate angefertigt. Auffallend ist, dass die Vogelarten, welche

1) Nach der Drucklegung wurden noch untersucht: 1 rotrückiger Würger, 3 Turteltauben. Von letzteren war 1 inficiert.

überhaupt eine Infektion aufwiesen, gleich einen sehr starken Prozentsatz an Infektion zeigten.

Die hier in Helgoland gefundenen Blutparasiten ähnelten einander und sollen daher zusammen abgehandelt werden. Zu erwähnen ist, dass noch bei 1 Sperber, 1 braunkehligem Wiesenschmätzer, 2 Staren, 2 Schwarzdrosseln, die schon erwähnten kleinen Filarien im Blute gefunden wurden, ferner im Herzblute eines in der Gefangenschaft gehaltenen, inficierten Buchfinken (Fringilla coelebs) ein Flagellat und zwar Trypanosoma. Vergleiche darüber weiter unten.

In Pavia (Norditalien) betraf die Blutuntersuchung im April und Mai 1897:

5 Schwarzdrosseln	Merula merula (L),
1 Kirschkernbeisser	Coccothraustes vulgaris, inficiert 1.
10 junge Kohlmeisen	Parus major (L),
7 Nachtigallen	Erithacus luscinia (L), inficiert 4.
6 Zeisige (2 Alte, 4 Junge),	Chrysomitris citr. (L),
18 Sperlinge	Passer Italiae, inficiert 4.

Sa. 47
davon inficiert 9 = 19,2 %.

In Crema (Norditalien) wurden untersucht im Juni und Anfang Juli 1897:

2 Mehlschwalben	Chelidon urbica (L),
6 Rauchschwalben	Hirundo rustica (L),
5 Schwarzdrosseln (2 kaum flügge)	Merula merula (L),
5 Grünlinge	Chloris chloris (L), inficiert 2.
9 Sperlinge (2 junge)	Passer Italiae,
4 Buchfinken	Fringilla coelebs (L),
1 ganz junger Turmfalke	Cerchneis tinnunculus (L), inficiert 1.
3 Steinkäuze	Athene noctua, inficiert 1.

Sa. 35
darunter inficiert 4 = 11,4 %.

Alle drei Exemplare von Athene noctua zeigten ausserdem eine ausserordentlich reichliche Infektion mit einer Parasitenform, die wir später besonders abhandeln wollen, und die nicht zu den endoglobulären Parasiten der roten Blutkörper zu rechnen ist. Ausserdem wurden einmal bei Athene noctua, bei dem Exemplar, welches

Parasiten der roten Blutkörper aufwies, noch Gebilde gesehen, die den Gauleschen Würmchen bei rana esculenta, dem drepanidium ranarum, glichen. Ueber diese später.

In Grosseto (Mittelitalien) wurden Ende Juli und August 1897 untersucht:

3 Lerchen Alauda arvensis, inficiert 2.
3 Sperlinge Passer Italiae.

Sa. 6

davon inficiert 2 = 33,3 %.

In allen Fällen handelte es sich in Italien um Vögel, welche in der unmittelbaren Umgegend der betreffenden Städte gefangen waren und sich höchstens erst einige Tage in der Gefangenschaft befanden.

Von 88 Vögeln in Italien waren also 15 = 17 % inficiert, und steht diese Zahl hinter der auf Helgoland im Frühjahr 1898 ausfindig gemachten auffallenderweise zurück.

Im Ganzen wurden 190 Vögel untersucht, darunter 30 inficierte.

Soweit ich aus der mir zugänglich gewesenen Litteratur entnehmen kann, scheinen wohl sämtliche, bis jetzt überhaupt beobachtete Vogelblutparasiten gesehen worden zu sein. Amöboid bewegliche Parasiten, wie sie Kruse in der Nebelkrähe beobachtete, wurden allerdings nicht gesehen.

Gern hätte ich besonders in Grosseto die Untersuchungen an Vögeln in noch grösserem Massstabe wie in Oberitalien fortgesetzt, wenn nicht die Beschäftigung mit dem dortigen enormen Materiale an menschlicher Malaria zuviel Zeit in Anspruch genommen hätte. Es kam ja in erster Linie darauf an, durch das vergleichende Studium der Tierblutparasiten die Kenntnis von der malarischen Infektion womöglich noch zu vertiefen.

Es war nicht leicht, aus der Fülle des Materials gewisse Typen herauszuschälen, um die Beschreibung zu erleichtern. Zweifellos ähneln sich einige Typen, wie wir noch sehen werden, einander so, dass man versucht ist, an einen Uebergang eines Typs in den anderen zu glauben. Vergl. Taf. IV, die Parasiten der Nachtigall, des Sperlings, des Turmfalken. Ohne die Zwischenform der Sperlingsparasiten wäre schon aus den durchaus nicht schematisch gehaltenen Abbildungen ein deutlicher Unterschied zwischen den Parasiten der Nachtigall und des Turmfalken zu erkennen. Die

1) cfr. die Anmerkung auf Seite 105.

Parasiten des Kirschkernbeisser sind jedenfalls morphologisch wie klinisch von denen der Nachtigall und des Sperlings zu trennen.

Bei den morphologisch einander nahestehenden Parasiten sind möglicherweise kleine Verschiedenheiten in der äusseren Form etc. vielleicht auch in der verschiedenen Dichte der inficierten Blutkörper bei den verschiedenen Vögeln begründet. **Ohne zwingende Not immer neue Arten und Varietäten aufzustellen, führt durchaus nicht immer zur wünschenswerten Klarheit.**

Wenn ich daher morphologisch die Parasiten der Nachtigall trenne von denen des Sperlings in Italien, des braunkehligen Wiesenschmätzers, des Neuntöters etc. in Helgoland, so lasse ich die Frage, ob es sich um verschiedene Arten oder Varietäten handelt, noch vollkommen offen.

Thatsache ist, um das schon jetzt hervorzuheben, dass Impfungen von parasitenhaltigem Blute in nicht infizierte Vögel derselben Art stets dieselben, wohlcharakterisierten Parasiten wieder auftreten liessen. Versuche, 4 nicht inficierte Schwarzdrosseln, 3 zahme Lachtauben, 2 Bergfinken mit dem Blute inficierter Buchfinken durch Impfung zu inficieren, waren resultatlos.

4 nicht inficierte Buchfinken, die schon 3 Wochen lang unter ständiger Blutkontrolle standen, wurden durch die Impfung sämtlich inficiert.

Aeusserst interassant ist aber, dass es auch gelang, einen Grünling durch das Blut eines inficierten Buchfinken, 1 Lachtaube durch das Blut einer inficierten Turteltaube zu inficieren. Beide Impflinge waren vier Wochen lang unter ständiger Blutkontrolle gewesen. In beiden Fällen wurde $^1/_4$ bez. $^1/_2$ cm^3 Blut eingeimpft, eine für die Vögel sehr beträchtliche Blutmenge. In beiden Fällen aber verschwanden die Parasiten allmählich wieder aus dem Blute der Impflinge. Ob die überimpften, äusserst zahlreichen Parasiten, die den verschiedensten Entwickelungsstadien angehörten, sich wirklich im Impfling vermehrten oder sich nur eine zeitlang in dem fremden Wirte behaupteten, war nicht auszumachen.

Eine Mischinfektion mit Parasiten, die sicher verschiedenen Arten oder Varietäten angehörten, wie z. B. den Parasiten der Nachtigall und des Kirchkernbeissers, habe ich im Vogelblute bis jetzt nicht finden können. Celli und Sanfelice geben an, eine derartige Mischinfektion gesehen zu haben.

Allen Vogelblutparasiten war gemeinsam, dass sie auch in kernlosen roten Blutzellen schmarotzen konnten.

Eine Beweglichkeit des Pigments fand sich nur bei Formen, die wir als sterile oder sterilwerdende bezeichnen müssen.

Gemeinsam war ferner allen Vogelblutparasiten, dass die gestreckten, endoglobulären, erwachsenen Formen bei der Beobachtung des lebenden Blutes nach einiger Zeit z. T. das Bestreben, zeigten, extraglobulär zu werden und sich abzurunden.

Einteilung.

Die beobachteten Parasiten teile ich ein in 3 Typen, wodurch wir den Ausdruck „Arten oder Varietäten" vermeiden.

1) Typus A. Eine Fortpflanzung liess sich innerhalb der roten Blutkörper nicht mit Sicherheit feststellen. Dieser Typus entspricht in der Arbeit von Celli und Sanfelice[1]) ungefähr den Formen mit langsamer Entwicklung. Synonyme sind: Halteridium Labbé, Laverania Grassi und Feletti, Laverania Danilewskyi, Haemoproteus, Varietät A. Celli und Sanfelice. Aus morphologischen Gründen und um die Beschreibung zu erleichtern, teile ich diese Formen in 2 Unterabteilungen, in

α) Parasiten von gestreckter Form, mit oft typischer Hantelfigur.

β) Parasiten von oft mehr plumper Form mit abgerundeten Ecken, z. T. auch mit kurzen, amöboiden Fortsätzen. In der äusseren Form nähern die letzteren sich schon

2) Typus B, bei dem eine Teilung des Chromatins vorzukommen schien, und der in seinem ganzen morphologischen Verhalten eine Mittelstellung zwischen A und C einnahm. Der Typus B entspricht in der Arbeit Cellis und Sanfelices ungefähr den Parasitenformen mit beschleunigter Entwickelung.

3) Typus C, mit schneller Entwickelung, die in einem Falle höchstens etwa 48 Stunden dauerte. Dieser Typus ist klein, dreht den Kern des infizierten roten Blutkörpers in typischer Weise um seine Längsachse, bildet oft nur 6—8 junge Parasiten und kann pathogen sein.

Im Einzelnen verhalten sich die Parasiten folgendermassen.

1) Typus A.

Unter diese Rubrik fasse ich Parasiten zusammen, die ich in Italien bei 4 Nachtigallen, 5 Sperlingen, 1 Steinkauz, 2 Lerchen, in Deutschland bei 8 Buchfinken, 3 braunkehligen Wiesenschmätzern,

---

1) Celli und Sanfelice, Ueber die Parasiten des roten Blutkörperchens im Menschen und in Tieren. Beitr. z. vergleich. Hämoparasitologie. Fortschr. d. Medicin, No. 12, 1891.

4 Turmfalken, 3 Sumpfohreulen, 1 Sperber, 1 Neuntöter, 1 rotrückigem Würger, 1 Turteltaube auf Helgoland gesehen habe. Wenn auch kleine Unterschiede zu bestehen schienen, so waren dieselben doch so gering, dass wir jene Gebilde zusammen abhandeln können. Allen gemeinsam war der Umstand, dass es, wie schon erwähnt, nicht möglich war, innerhalb der infizierten roten Blutzellen eine Vermehrung zu finden.

Celli und Sanfelice sahen den Typus A, bez. sehr nahestehende Gebilde in der Taube (Columba livia), Staar (Sturnus vulgaris), Sperlingseule (bei Celli und Sanfelice Athene noctua), Schleiereule (Strix flammea), Sumpfohreule (Asio accipitrinus, Syrnium aluco?). Bei Wasielewski[1]) sind als Wirte aufgeführt, Fringilla coelebs (Buchfink), Sturnus vulgaris (Staar), Alauda arvensis (Feldlerche), Garrulus glandarius (Eichelhäher).

Soviel ich weiss, waren die betreffenden Parasiten bei der Nachtigall, beim braunkehligen Wiesenschmätzer und Neuntöter noch nicht beobachtet worden. Betrachten wir nun zunächst die hantelförmigen Parasiten der Nachtigal (Taf. IV, 1—7).

Im Jugendstadium stellten sie sich dar als kleine, bereits in die Länge gestreckte, bewegungslose, wenig lichtbrechende Gebilde von etwa 5 μ Länge, meist parallel der Längsachse des Kerns vom roten Blutkörper, und ziemlich dicht neben dem Kerne (Taf. IV, 1). Diese fast ausnahmslose Lage in der Längsrichtung des roten Blutkörpers erscheint charakteristisch gegenüber den später zu beschreibenden. Ganz rundliche jugendliche Formen zu sehen, ist mir bis jetzt nicht gelungen. Es scheint jedenfalls der jugendliche Parasit sich sehr schnell in die Länge zu strecken. Grade die Lage dicht neben dem Kerne des Blutkörpers erschwert das Auffinden der jungen Parasiten, die sich auch nur wenig von der Substanz des roten Blutkörpers abheben. Im gefärbten Präparate zeigen sie sich, wie auch die Malariaparasiten, als bestehend aus Chromatin, umgeben von einer mehr oder weniger sichtbaren achromatischen Zone, und einem zartgefärbten Protoplasmaleibe von geringem Volumen.

Die Konturen desselben sind im Jugendstadium aller Vogelblutparasiten viel unbestimmter wie bei den jugendlichen Parasiten der menschlichen Malaria im entsprechenden Stadium, wenigstens im gefärbten Präparat. Bei den Buchfinken waren sie, wie wir sehen werden, im ungefärbten Präparat sogar besser zu sehen, wie im gefärbten.

---

1) l. c.

Ebenso erscheint das Chromatin bei allen Vogelblutparasiten eher und leichter aufgelockert wie bei den Parasiten der menschlichen Malaria. Bei den letzteren war die Form mehr rundlich oder stäbchenförmig, aber meist mehr kompakt.

Wachsend behalten die Parasiten ihre gestreckte Form bei und sammeln schwärzliches, bez. schwarzbraunes Pigment im Protoplasmaleibe an (Taf. IV, 2, 3). Das dunkelbraune bis schwarze Pigment zeigt Körnchenform und ist unbeweglich. Zuerst sammelt es sich hauptsächlich in der Peripherie an. Bei den Parasiten von Nachtigallen und Sperlingen zeigte es sich später über den ganzen Protoplasmaleib verteilt. Bei Athene noctua und der Lerche war das Pigment mehr auf einzelne, getrennt liegende Häufchen verteilt, ebenso bei den auf Helgoland beobachteten Vögeln. Eine amöboide Bewegung habe ich, wie schon früher erwähnt, nicht entdecken können. Celli und Sanfelice[1]) ist dasselbe auch nicht gelungen.

Während des Wachsens zieht sich das Chromatin der Parasiten von Nachtigallen und Sperlingen oft bandförmig in die Länge, sodass dasselbe nur als meist schwach sichtbarer, zarter Strang die beiden Enden des Parasiten zu verbinden scheint (Taf. IV, 2, 9). Die achromatische Zone kann oft sehr deutlich sein. Der Parasit kann in diesem Stadium zuweilen die Form einer in die Länge gezogenen 8 haben. Wenn er indes weiter wächst, zieht sich das Chromatin mehr nach dem einen Pole desselben hin (Taf. IV, 3, 10). Als typische Lage des Chromatins kann man im erwachsenen Parasiten des eben beschriebenen Typus eine Stelle etwas querab von einem der Endpole vom Kerne des infizierten roten Blutkörpers bezeichnen. Dort liegt es als kleines, mehr oder weniger rundliches Häufchen kurzer, dicht nebeneinander liegender Chromatinfibrillen. Der Durchmesser beträgt etwa $1 - 1\frac{1}{2}\ \mu$. Zuweilen ist die Färbung des Chromatins so schwach, dass das Ganze den Eindruck einer staubförmigen Masse macht (Taf. IV, 4, 5, 6, 11). Ueberhaupt ist die schwache Entwickelung des Chromatins bei den geschilderten Parasiten typisch.

Haben die letzteren das Maximum ihrer Grösse erreicht, so kann man an den Enden oft je eine Anschwellung des Protoplasmas erblicken, die durch einen dünneren Protoplasmastiel mit der gegenüberliegenden Anschwellung verbunden ist. Das Ganze sieht dann ähnlich aus wie eine Hantel. Der Kern des infizierten roten Blutkörpers behält im Allgemeinen seine normale Lage im roten Blutkörper bei.

---

1) l. c.

Der rote Blutkörper, zum grössten Teil erfüllt von dem fremden Gaste, verschwindet schliesslich ganz und es bleibt nur der freie Kern übrig. (Taf. IV, 4). Der jetzt freie Parasit nimmt meist die runde Form an, (Taf. IV, 7). Im sofort gehärteten Präparat sieht man auch noch gestreckte, freie Formen. Solche wie auf (Taf. IV, 6) waren bei der Nachtigal selten. Ueber die Frage der eventuellen weiteren Entwickelung weiter unten.

Neben den genannten, manchmal mit lichtbrechenden kleinen Körnchen versehenen Parasiten mit ruhendem Pigment sieht man auch solche, welche hyalin sind und eine lebhafte Beweglichkeit des Pigments zeigen. (Taf. IV, 5, 13). Dieselben sind analog den entsprechenden Formen der menschlichen Malaria als Degenerationserscheinungen zu betrachten.

Kürzere oder längere protoplasmatische Fortsätze, die von den genannten endoglobulären Parasiten ausgingen, habe ich in sofort gehärteten Präparaten nicht gesehen. Bei den infizierten Buchfinken auf Helgoland waren dagegen die kurzen protoplasmatischen Fortsätze der Parasitenleiber zuweilen deutlich ausgeprägt.

Die Parasiten der italienischen Sperlinge ähnelten denen der Nachtigal. Indes waren sie stets plumper. (Taf. IV, 8—13). Zuweilen sah man auch endoglobuläre, schon rund gewordene Formen. (Taf. IV, 14).

Bei zwei Lerchen aus Grosseto waren die Parasiten denen der Nachtigallen und Sperlinge ebenfalls ähnlich. Indes man vermisste die Hantelform und bei den heranwachsenden Parasiten die eigenartige, bandförmige Ausziehung des Chromatins. Das Chromatin war meist etwas stärker ausgeprägt und bei den langen Formen immer nach Art eines kleinen Häufchens von kurzen Chromatinfibrillchen oder Körnchen angeordnet. Dasselbe lag bald mehr nach der Mitte der Parasiten zu, bald mehr nach einem der Pole. (Taf. IV, 15, 16). Auf Taf. IV, 15 schwach ausgeprägt. Es fehlte also öfter die geradezu typische Lage des schwächer ausgebildeten Chromatinhäufchens in der ungefähren Höhe von einem der Kernpole des infizierten Blutkörpers, wie wir sie bei den geschilderten Parasiten der Nachtigallen gefunden. Ausserdem waren die Parasiten der Lerche vielleicht etwas stärker lichtbrechend wie die der Nachtigallen und schlanker, ihr Protoplasma homogener.

Im übrigen war die Lage eine leickt gekrümmte, neben dem Kerne des roten Blutkörpers. (Taf. IV, 15, 16). Das unbewegliche, dunkelbraune bis schwarzbraune körnchenförmige Pigment war

durchschnittlich nicht zerstreut, sondern in Form kleiner Häufchen angeordnet, welche aus zwei bis drei Körnchen bestanden.

Auch im Blute der Lerche konnte man noch endoglobuläre Parasiten mit beweglichem Pigment sehen. Diese Formen sind jedoch als absterbende anzusehen. Eine weitere Entwickelung der endoglobulären Formen konnte nicht aufgefunden werden.

Die Infektion war bei beiden Lerchen nur eine äusserst spärliche, die Zahl der sich ebenfalls findenden freien, runden Formen daher nur gering.

Bei einem Exemplar von Athene noctua in Crema waren die Parasiten ebenfalls ähnlich denen der Nachtigallen und der Sperlinge, wenigstens in einem vorgeschrittenen Stadium der Entwicklung, unterschieden sich jedoch durch einige Merkmale von ihnen.

Zunächst konnte man sehr deutlich die jungen Parasiten sehen, welche als kleine, helle, rundliche oder dreieckige Figuren mit abgerundeten Ecken sich von der Substanz des roten Blutkörpers abhoben. Wie wir gesehen, war das bei den Parasiten der Nachtigallen und Sperlinge nicht der Fall gewesen. Wachsend nehmen auch sie eine Lage ein, die im allgemeinen als parallel dem Kerne des roten Blutkörpers zu bezeichnen ist. Sehr häufig zeigen sie die Form eines länglichen graden Keils mit abgestumpften Ecken, nie eine Hantelform. Das Chromatin war zweifellos bedeutend stärker entwickelt wie bei den Parasiten der Nachtigallen und der Sperlinge. Die achromatische Zone war ebenfalls mehr oder weniger ausgesprochen. Nie war die Lage des Chromatins eine excentrische, wie wir das bei der menschlichen Tertiana kennen gelernt haben. Sodann bildete sich wenig dunkelbraunes, fast schwärzliches Pigment, dessen Körnchen zu 2—3 neben einander lagen, nicht zerstreut im Protoplasmaleibe.

Hatte der Parasit seine grösste endoglobuläre Entwicklung erreicht, so ähnelte er, wie schon erwähnt, den Formen bei den Nachtigallen und Sperlingen. Indes ist er plumper und dicker, auch etwas grösser und nicht hantelförmig. Der Kern des infizierten roten Blutkörpers kann zur Seite gedrückt sein, das letztere selbst verschwinden.

Celli und Sanfelice, die dieselbe Parasitenart bei der Sperlingseule gesehen zu haben scheinen, beschreiben noch eine oft deutlich auftretende Zähnelung, welche an den Polen so deutlich sein kann, dass man losgelöste Körperchen mit einem dunkleren Punkte in der Mitte sähe. Letztere wären vielleicht Sporen. Ich habe eine derartige gezahnte Form des Parasitenkörpers auf Helgoland mehr-

fach bei Buchfinken zu sehen bekommen. Nach Celli und Sanfelice fände die Entwicklung in 4—5 Tagen statt.

Das Chromatin lag bei den erwachsenen Formen, als rundliches, deutlich ausgesprochenes Häufchen im Verlaufe des mittleren Drittels des Protoplasmaleibes.

Bei allen Parasiten des Typus A war in Italien eine Doppelinfektion eines roten Blutkörpers, wenn überhaupt vorkommend, jedenfalls ganz ausserordentlich viel seltener als bei den Vertretern des Typus B und besonders des Typus C.

Eine gewisse Ausnahmestellung nahmen dem gegenüber die Parasiten von 3 braunkehligen Wiesenschmätzern, 8 Buchfinken, 4 Turmfalken, 3 Sumpfohreulen, 1 Neuntöter, 1 rotrückigem Würger, 1 Turteltaube auf Helgoland ein. Unter sich ähnelten sie einander so, dass wir sie hier zusammen abhandeln können. Insbesondere bei den Buchfinken war eine 2—3fache Infektion der Blutzellen durch junge Parasiten ungemein häufig. Die letzteren hoben sich wie die Jugendformen bei Athene noctua in Crema sehr deutlich als kleine, helle, ziemlich scharf umschriebene, rundliche oder ovale, bezw. dreieckige Flecke mit abgerundeten Ecken ab von der Substanz des roten Blutkörpers. Sie konnten nicht nur neben dem Kerne des Blutkörpers, sondern auch an den Polenden oder irgend einer anderen Stelle desselben ihre Lage haben (ähnlich wie auf Taf. IV, 17), Sie näherten sich dadurch schon den Parasiten des Typus B, wie sie denn in morphologischem Sinne überhaupt den Uebergang zu diesen darstellten. Sehr frühzeitig zeigt sich ein dunkles Pigmentkorn. Zur weiteren Entwicklung kommt in einem roten Blutkörper immer oder fast immer nur ein Parasit. Wachsend zeigt er hyaline Beschaffenheit, welche ihn mit Leichtigkeit auffinden lässt. Stets bleibt der Parasit plumper, rundet sich auch eher ab als speziell der Nachtigallparasit aus Pavia. Das dunkelbräunliche Pigment sammelt sich meist in Form von 2—4 dicht nebeneinander liegenden Körnchen in der Nähe eines oder beider Pole des Parasiten an. Dass sich öfter kurze protoplasmatische Fortsätze finden, insbesondere auch eine Zähnelung des Parasitenleibes bei den erwachsenen Formen, haben wir schon früher gesehen.

Häufig waren Formen wie auf Taf. IV, 14. Das Chromatin konnte sich sowohl mehr in der Mitte wie an den Enden des Parasiten finden. Niemals kam es zu so bandförmigen Ausziehungen des Chromatins wie auf Taf. IV, 2 und 5. Die freien Formen ähnelten etwa den Figuren (Taf. IV, 7 und 21). Bemerkens-

wert ist, dass von 8 lebenden, infizierten Buchfinken 5 in der Gefangenschaft starben, darunter 4 mit ganz besonders reicher Infektion.

Allen Parasiten der Vögel, speziell von dem Typus A und B, gemeinsam scheint das relativ häufige Vorkommen runder freier Formen.

Man sieht dieselben auch in sofort gehärteten Präparaten, sodass mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen ist, sie kommen schon im Gefässsystem selbst vor. Andererseits ist sicher, dass, wenn man ein Präparat des lebenden Blutes einige Zeit unter dem Mikroskop betrachtet, sich die Zahl der freien Formen noch vermehrt. Es findet also eine Auswanderung aus infizierten roten Blutkörpern statt.

Auch die runden freien Formen zeigen, wie die endoglobulären, keine amöboide Beweglichkeit. Das Pigment der freien Formen verhält sich verschieden. Bei einigen ist keine Beweglichkeit zu bemerken, bei anderen von vornherein eine mückenschwarmähnliche Bewegung, genau, wie wir sie auch bei der menschlichen Malaria kennen gelernt haben. Ich fasse in Analogie mit den echten Malariaparasiten jene Beweglichkeit als ein Zeichen der Agonie auf. Betrachtet man übrigens das Präparat von lebendem Blute längere Zeit, so kann man schliesslich in einigen freien Formen eine mehr oder weniger deutliche Beweglichkeit des Pigments auftreten sehen, die vorher nicht vorhanden war. Es gibt das der obigen Ansicht eine weitere Stütze.

Bei den Parasiten der menschlichen Malaria konnten wir im gefärbten Präparat das Sterilwerden der Formen durch Nachweis vom Schwunde des Chromatins beweisen.

Zweifellos sieht man auch bei den Parasiten der Typus A und B freie Formen, wo das Chromatin nur als äusserst schwach gefärbtes, kleines Häufchen von Chromatinfibrillchen oder Körnchen erscheint, wo auch dieses schliesslich verschwindet, wo das Protoplasma, wie bei den sterilen Sphären des Malariaparasiten, an Färbbarkeit einbüsst, die Pigmentierung scheinbar noch zunimmt. Derartige Parasiten kann man auch schon im endoglobulären Stadium erblicken. Indes die Zahl derartiger freier, chromatinarmer bezw. chromatinloser Parasiten ist verhältnismässig gering.

Die anderen freien Formen zeigen durchaus nicht immer eine Volumabnahme des Chromatins.

In diesem Zusammenhange möchte ich auf einen Umstand aufmerksam machen, der vielleicht ebenfalls als Zeichen der Degeneration aufzufassen ist. Man sieht nämlich freie runde Formen, deren

Färbbarkeit vollkommen erhalten erscheint, deren Chromatin aber aussergewöhnlich stark aufgelockert ist, so dass einzelne Fibrillen beinahe die Peripherie des Parasiten erreichen (Taf. IV, 12).

Bei den Parasiten, die schon im endoglobulären Stadium sich als sterile erweisen durch Abnahme der Färbbarkeit des Protoplasmas und Eintritt von Beweglichkeit des Pigments, gewinnt das letztere einen gelbgrünlichen Farbenton (Taf. IV, 5). Vergl. auch Taf. IV, 13.

Wie bei den Sphären der Tertian- oder Quartanparasiten können sich auch von den freien Formen bei Nachtigallen und Sperlingen kleinere, rundwerdende Bruchstücke abschnüren, ebenfalls mit beweglichem Pigment versehen. Ob die kleineren runden freien Formen, die man zuweilen neben grösseren im Blute sieht, alle durch Abschnürungen von den grösseren Formen entstanden sind, oder ob nicht auch z. T. aus halberwachsenen, die den infizierten Blutkörper vorzeitig verlassen, will ich nicht entscheiden. Grosse praktische Bedeutung wohnt dem wohl kaum inne.

Thatsache ist, dass unter den Parasiten von dem Typus A und B sich ganz bedeutend mehr freie Formen finden, wie z. B. bei der Tertiana und Quartana, und dass diese Formen oft durchaus keine Volumabnahme des Chromatins zu zeigen scheinen.

Es liegt darin ein nicht unwesentlicher Unterschied zwischen der Blutinfektion des Menschen und der Vögel.

Dass sämtliche Parasiten des Vogelblutes auch in kernlosen roten Blutzellen vegetieren können, haben wir schon früher gesehen. Geisselformen sah ich besonders bei Nachtigallen, Sperlingen und Buchfinken, zuweilen schon wenige Augenblicke nach Anfertigung des Präparates. Die Zahl der beweglichen Geisseln betrug 2—6. Im übrigen gleichen sie den runden freien Formen mit beweglichem Pigment.

Wie findet nun die Fortpflanzung des Parasiten Typus A statt?

Bis jetzt ist es weder Celli und Sanfelice noch mir gelungen, die sogenannte Sporulation jener Parasiten in den roten Blutkörpern zu beobachten.

Die bei Wasielewski als solche abgebildeten Sporulationsformen habe ich nie gesehen.

Celli und Sanfelice[1]) geben an, dass man bei der Taube columba livia bei reichlichem Parasitenbefunde alle Entwickelungsphasen gleichzeitig sieht. Wenn aber nur wenige Parasiten vor-

1) l. c.

handen wären, vollzöge sich der ganze Cyklus von den kleinsten bis zu den grossen Formen und dann wieder bis zu den kleinsten im kürzesten Falle in 8 Tagen, wie auch Grassi und Feletti bei Sperlingsparasiten beobachtet hätten.

Celli und Sanfelice stimmen mit Grassi und Feletti darin überein, dass es eine Fortpflanzung geben muss.

Ich bemerke dazu Folgendes. Ich will die beiden Lerchen, die nur eine spärliche Infektion zeigten, hier ausser Acht lassen, da die Tiere nicht lebend, sondern ganz frisch geschossen zur Blutuntersuchung kamen, eine systematische, längere Zeit andauernde Blutuntersuchung also nicht stattfinden konnte. Die peinlichste Untersuchung aller inneren Organe, von denen nach der so überaus wirksamen Chromatinfärbemethode Präparate gefertigt wurden, liess keine Fortpflanzung erkennen.

Das eine Exemplar von Athene noctua hatte ich schon zehn Tage in der Gefangenschaft, ohne dass sich jemals andere Parasiten gezeigt hätten als die später zu beschreibenden sogenannten „Leucocytozoen."

Am vierten Tage hängte ich den Käfig mit der Athene noctua in Crema Nachts zum Fenster heraus und liess ihn von da an Nachts immer draussen. Am zehnten Tage fand sich eine Infektion mit ganz jungen endoglobulären Parasiten, wie sie schon beschrieben.

Der Befund war in den folgenden Tagen derselbe. Der Vogel zeigte keine Krankheitssymptome, im Gegenteile noch grössere Fressgier, wie die anderen. Am fünfzehnten Tage fanden sich neben den kleinen auch halb und ganz erwachsene, am sechzehnten Tage neben grösseren wieder mehr kleinere.

Da ich von Crema abfahren musste, der Blutbefund auch dafür zu sprechen schien, dass jetzt gerade eine Fortpflanzung, event. nur in inneren Organen, stattfände, so tötete ich das Tier und machte die Sektion. Es fanden sich überall die sogenannten Leucocytozoen, aber niemals Formen mit Teilungsfiguren der Blutkörperparasiten.

Die Nachtigallen habe ich nicht länger als höchstens drei Tage am Leben erhalten. Sie zeigten im Leben die Parasiten stets in allen Formen der Entwickelung nebeneinander im Blute, niemals indes Formen mit Chromatinteilung. Auch in den inneren Organen fanden sich niemals Fortpflanzungsformen. Jedenfalls scheint der Tod nicht durch die Blutinfektion erfolgt zu sein. Der in 2 Fällen ausserordentlich spärliche Parasitenbefund hätte kaum einen Grund dafür abgegeben. Sodann ertrugen Sperlinge eine viel

reichlichere Infektion durch denselben oder mindestens sehr ähnlichen Parasiten ganz leicht.

Es ist vielleicht nützlich, hierbei einen vergleichenden Rückblick auf die malarische Infektion des Menschen zu werfen. Gemeinhin stirbt der Mensch nicht an den halb oder ganz erwachsenen Parasiten, sondern während oder nach einem Fieberanfalle voraussichtlich an den Folgen der Toxine die durch die Reifung einer Parasitengeneration frei werden bez. durch den Hämaglobinverlust. Bei der Sektion findet man in solchen Fällen mehr oder weniger grosse Mengen von Fortpflanzungskörpern in den inneren Organen, in Milz, Pia mater, Knochenmark. Stirbt ein Patient an Kachexie, so braucht man zwar keine Parasiten mehr im Blute zu finden, indes ist dann doch ein schwerer Krankheitszustand vorhergegangen.

Wenden wir diese Bemerkungen an auf die Blutinfektion der Vögel, so trifft das alles nicht zu. Weder ein äusserlich erkennbarer Krankheitszustand beim Ankauf der Vögel war zu erkennen noch irgend eine Teilungsform der Parasiten nach Eintritt des Todes.

Jedenfalls ist der baldige Tod der zarten Nachtigallen wohl eher auf äussere Umstände zurückzuführen. Bei den Sperlingen war die Blutinfektion ganz dieselbe. Stets, auch bei spärlicher Infektion, waren junge und ältere Formen nebeneinander im Blute zu sehen, sodass es unmöglich war, einen bestimmten Zeitraum für die Entwickelungsdauer einer Parasitengeneration anzugeben. Dasselbe Verhältnis zeigte sich in Pavia bei zwei Sperlingen während 14 Tagen, wonach sie getötet wurden. Bei den übrigen inficierten Sperlingen war dasselbe der Fall.

Sämtliche inficierten Sperlinge zeigten keine Spur einer Krankheit durch Verminderung der Fresslust. Nur einer starb aus mir unbekannten Gründen. Auch die auf Helgoland beim braunkehligen Wiesenschmätzer, Buchfinken, Turmfalken, Sperber, Neuntöter gefundenen Blutparasiten liessen meist zu gleicher Zeit sowohl junge wie halb und ganz erwachsene Formen im Blute erkennen. Indes war doch bei einigen in der Gefangenschaft gehaltenen Buchfinken ein deutliches Fortschreiten in der Entwickelung der Blutparasiten zu erkennen. Nach mehrwöchentlicher Beobachtung, kam ich dazu, als durchschnittlichen Zeitraum für die Entwickelung einer Parasitengeneration 6—7 Tage anzunehmen. Das heisst in 6—7 Tagen wuchsen die schon beschriebenen kleinsten Parasiten zu einer Grösse wie auf Taf. IV, 10, 14 heran, worauf wieder junge Parasiten auftraten.

Auf 2 Buchfinken, deren Blut sich während drei- bez. vierwöchentlicher Beobachtung gelegentlich jeden zweiten Tag stattgefundener Blutuntersuchung als nicht inficiert erwiesen, wurde Buch-

finkenblut überimpft, welches vorwiegend grosse, erwachsene Parasiten enthielt. Am siebenten bez. achten Tage wurden im Blute der Impflinge die ersten jungen Parasiten gesehen, die sich dann seitdem schon mehrere Male vermehrt haben. Ueber die Technik der Impfung weiter unten. Die Impfung fand statt in Helgoland, wo also eine nachträgliche natürliche Infektion ziemlich ausgeschlossen war. Niemals gelang es indes, innerhalb der roten Blutzellen, auch nicht in inneren Organen, die Fortpflanzung nachzuweisen.

Wie Celli und Saufelice bemerkte auch ich, dass die Parasiten im Knochenmark spärlicher waren als im peripheren Blute.

Ausgiebige Fütterungen mit Organteilen, welche inficiert waren durch Parasiten des Typus A führten bei zwei Exemplaren von Athene noctua nicht zur Infektion.

Auch Verfütterung von stark inficierten Vögelorganen an Schwarzdrosseln auf Helgoland führten zu keiner Infektion. Immerhin ist bemerkenswert, dass die Raubvögel auf Helgoland, welche sich von den kleinen, oft inficierten Vögeln nähren, einen so hohen Prozentsatz an Infektion aufwiesen.

Fassen wir das alles zusammen, die bisherige Unmöglichkeit, Teilungsformen zu finden, das oft scheinbare vollkommene Wohlbefinden der inficierten Tiere, die ziemlich geringe Entwickelung des Chromatins, speziell bei den Parasiten der Sperlinge und der Nachtigallen, die Häufigkeit der freien, voraussichtlich steril werdenden Formen, so liegt nichts Absonderliches an der Annahme, dass möglicherweise die Parasiten des Typus A überhaupt nicht in roten Blutkörpern zur Fortpflanzung kommen. Die Gebilde machten ihre Entwickelung dann nur bis zu einem gewissen Punkte in den roten Blutkörpern durch, hätten dann aber nicht mehr die vitale Kraft, zur Teilung zu schreiten. Die inficierten roten Blutkörper würden wohl zerstört, indes durch die Energie der blutbildenden Organe immer gleich ersetzt.

In welchen Organen findet nun aber die Fortpflanzung statt?

Eine sichere Entscheidung vermag ich darüber nicht zu geben. Indes sei hier mit aller Reserve mitgeteilt, dass ich speciell bei den Buchfinken auf Helgoland glaube, mehreremale Parasiten mit 8 bis 20 Chromatinfiguren im Protoplasmaleibe von Leukocyten in Milz und Knochenmark gesehen zu haben. Diese Beobachtung wäre, wenn sie sich bestätigen sollte, von prinzipieller Bedeutung. Wer das Gewirr der verschiedenartigsten Blutelemente in Milz und Knochenmark kennt, wird die Reserve dieser Beobachtung gegenüber begreiflich finden.

An dieser Stelle sei darauf aufmerksam gemacht, dass es gelang, beim Buchfinken und der Sumpfohreule auf Helgoland auch kleine, hyaline, z. T. mit 1—2 Geisseln versehene Gebilde zu entdecken, die gefärbt den später zu beschreibenden sogenannten Leukocytozoen bei Athene noctua einigermassen entsprachen. Nur waren jene Gebilde bei Athene noctua grösser. Wir kommen darauf noch zurück.

Ich füge nachträglich hinzu, dass bei fast allen inficierten Vögeln auch die Schleimhaut des cavum narium und der Trachea auf Parasiten untersucht wurde, um den Modus der Infektion festzustellen, bis jetzt mit negativem Resultat.

Wie schon früher erwähnt, haben die Parasiten des Typus A auch den Namen Laveranea Danilewskyi erhalten.

Unter Laveranea muss man die sterilen Sphären, Geisselformen und Halbmonde verstehen. Dieselben entbehren des Chromatins, auch die Halbmonde, wenigstens die ausgebildeten Formen. Unsere Parasiten des Typus A, die man wegen ihrer gestreckten Formen gern den Halbmonden an die Seite stellte, zeigen, wenn auch schwach, im endoglobulären Stadium das Chromatin fast regelmässig.

Ferner lernten wir in den Halbmonden die sterilen Formen der kleinen Parasiten kennen, welche die bösartigeren Fieber bedingen. Dieselben kommen, zuerst wenigstens, stets gemeinsam mit den kleinen Parasiten vor.

Auch bewahren die Halbmonde, frei geworden, ihre eigenartige Gestallt. Die beschriebenen freien Parasiten des Typus A waren dagegen meist rund. Ich halte es für müssig, mit Gewalt dort Vergleiche aufstelllen zu wollen, wo keine Notwendigkeit dazu vorliegt.

Wir können vorläufig nur sagen, dass es sich bei dem Typus A um meist harmlose Parasiten handelt, deren Fortpflanzung noch nicht sicher festgestellt ist.

2) Parasiten des Typus B.

Wie schon erwähnt, stehen dieselben zwischen dem Typus A und C. Ich fand dieselben ausgesprochen nur einmal bei einem ungen, noch nicht flüggen Turmfalken, Cerchneis tinnunculus, der in ¡Crema aus dem Neste gefallen war. Das Nest befand sich etwa 40 m über der Erde in einem Glockenturme. Der Vogel war sofort tot und gelangte etwa 20 Minuten später zur Sektion.

Parasiten fanden sich zahlreich, sowohl im Herzblute wie in inneren Organen.

Wie erinnerlich, waren die jungen Parasiten des Typus A, wenigstens bei Sperlingen und Nachtigallen, nicht leicht zu erkennen, da das Chromatin sich gleich in die Länge streckte, der Kontur des Protoplasmas wenig umschrieben war, und sie meist durch ihre Lage neben dem Blutkörperkern wenig auffielen.

Die jungen Formen des Parasiten beim Cerchneis tin. dagegen waren wie die der Buchfinken auf Helgoland deutlich zu erkennen, etwa $1\frac{1}{2}-2$ μ im Durchmesser haltend und rundlich. Ihre Lage war oft in der Nähe des Polendes vom roten Blutkörper, also nicht bloss oder vorwiegend an der Längsseite des Blutkörperkerns (Taf. IV, 17—23).

Das Protoplasma hatte ein blasses, homogenes Aussehen. Das Chromatinkorn war kräftig entwickelt und rundlich. Andeutung einer Auflockerung desselben war bereits in den Jugendformen mehrfach zu sehen.

Als fernerer Unterschied gegenüber Typus A war zu bemerken, dass die weitere Entwickelung sowohl zwischen Pol des Kerns und entsprechendem Pol des Blutkörpers stattfinden konnte, als auch seitlich vom Kern des Blutkörpers (Taf. IV, 18, 19).

In beiden Fällen kommt es nicht zu den typischen Hantelformen.

Im allgemeinen hat der Parasit die Neigung sich abzurunden, bez. ovale Form anzunehmen. Indes kommen auch spitze Ausziehungen an dem einen Ende vor (Taf. IV, 20). Eine Entfärbung des infizierten roten Blutkörpers tritt nicht ein. Entwickelt sich der Parasit mehr an dem einen Pole des Blutkörpers, so kann der Kern verlagert werden nach dem entgegengesetzten Pole zu, wobei er sich um seine Längsachse um einen Winkel bis zu 90 % drehen kann, wie (Taf. IV, 28). Häufiger ist seine Entwickelung neben dem Kerne des roten Blutkörpers, wobei er meist ovale Form zeigt. Zuweilen wird der Kern des Blutkörpers ganz umflossen von dem Parasiten (Taf. IV, 23). Nicht ganz selten waren auch Doppelinfektionen. Amöboide Beweglichkeit liess sich niemals nachweisen.

Das Pigment trat zuweilen schon in jungen, noch runden Parasiten auf in Form feiner dunkelbrauner, unbeweglicher Körnchen. Andererseits konnte man, wenn auch selten, runde Parasiten von etwa 3 μ Durchmesser sehen, die noch keine Spur von Pigment zeigten (Taf. IV, 18).

Die erwachsenen Formen waren etwas grösser wie die des Typus A. Die Pigmentkörnchen waren bald ziemlich gleichmässig zerstreut, bald mehr in einzelnen Häufchen angesammelt. Einigemale war es nur in dem einen Pole des Parasiten angesammelt, dann lag das Chromatin in dem anderen Pole.

Sterile Formen konnte man auch bei dem Typus B bereits im endoglobulären Stadium erkennen an der hyalinen Beschaffenheit des Protoplasmas und der Beweglichkeit des Pigments. Im gefärbten Präparate erkannte man diese Formen an der geringen Färbbarkeit des Protoplasmas.

Niemals sah ich, wie bei der menschlichen Malaria, Stäbchen- immer nur Körnchenform des Pigments. Nur waren die Körnchen bei den scheinbar steril werdenden Formen manchmal sehr ausgeprägt und von gelbgrünlicher Farbe. Das Chromatin verhielt sich verschieden. Handelt es sich um Formen, die nicht degenerierten, die sich auch kräftig färben liessen, so war das Chromatin in Form einer meist runden, kleinen, kräftig gefärbten Chromatinfigur zu erblicken. Dieselbe bestand aus einem Häufchen von dicht nebeneinander gelagerten Chromatinfibrillen (Taf. IV, 20). Handelte es dagegen um steril werdende Formen, so zeigte das Chromatin eine staubförmige Auflösung, wobei dasselbe sich über einen bedeutenden Bruchteil des Parasiten zerstreute. In einigen Parasiten konnte man überhaupt kaum noch etwas von Chromatin erblicken.

Die freien Formen waren, wie bei den Typus A häufig. Man sah sowohl die jüngsten wie die am meisten in der Entwickelung vorgeschrittenen Formen.

Neben runden erblickte man auch gestreckte freie Formen. Ausserdem konnte man runde, pigmentlose, freie Parasiten treffen, deren Protoplasma sich in einem dunkleren Blau färbte als gewöhnlich, und deren Chromatin als ein mehr kompaktes Häufchen erschien.

Auch Teilungen des Chromatin kamen, wenn auch seltener, vor. Die Art der Chromatinteilung erinnerte an die beim Quartanparasiten beschriebene.

Ausgebildete Teilungsformen wie z. B. bei dem Quartanparasiten habe ich indess nicht gesehen. Das Maximum der Chromatin. Teilungsfiguren, die beobachtet wurden, betrug acht. Dieselben zeigten ebenfalls in jenem Stadium nie das kompakte Aussehen, wie wir es insbesondere bei den kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber kennen gelernt hatten. Celli und Saufelice bilden bei diesem Typus B bis zu 32 jungen Parasiten innerhalb des Mutterparasiten ab.

Thatsache ist also, dass eine Vermehrung im Tierkörper stattfindet. Ueber die Dauer des Entwickelungscyklus kann ich nichts sagen, da der Falke bereits tot war bei der Untersuchung, ebensowenig über die pathogene Wirkung der Parasiten. Verfütterung der Organteile an Athene noctua war nicht im Stande, dieselbe Infektion wieder hervorzubringen.

Die Berechtigung, den eben beschriebenen Schmarotzern des Falkenblutes eine besondere Stellung vorläufig anzuweisen, gewinne ich bis jetzt also nur aus morphologischen Gründen.

3) Parasiten des Typus C.

Dieselbe fanden sich einmal bei einem Kirschkernbeisser (Coccothraustes vulgaris) in Pavia, zweimal bei Grünlingen (chloris chloris) in Crema. Den Kirschkernbeisser hatte ich bereits 14 Tage im Käfige, anfangs zusammen mit Sperlingen, von denen zwei inficiert waren durch Parasiten des Typus A. Die anderen Sperlinge wurden übrigens durch das Zusammenleben mit den inficierten Tieren nicht inficiert. Sämtliche Tiere waren munter und fresslustig. Nach acht Tagen nahm ich den Kirschkernbeisser in einen besonderen Käfig, da er die anderen Vögel biss. Sämtliche Käfige wurden vor der Neubenutzung immer aufs gründlichste gereinigt, insbesondere die Wassernäpfchen. Das Blut des Kirschkernbeissers wurde jedem zweiten Tag untersucht, in den ersten 14 Tagen immer mit negativem Erfolge.

Das Blut wurde, wie bei alllen Vögeln, entnommen durch Einschnitt an der Unterseite der Flügel in der Nähe des Flügelansatzes. Man lernt bald die in einer Muskelrinne dort verlaufende kleine Ader treffen. Etwa 48 Stunden nach der letzten negativen Blutuntersuchung zeigte der bis dahin ausserordentlich zutrauliche und muntere Vogel die Zeichen schwerer Erkrankung. Er lag auf dem Boden mit gesträubtem Gefieder. Die Atmung war beschleunigt. T. Messung wurde nicht vorgenommen. Kurze Zeit darauf starb er. Die Sektion wurde sofort ausgeführt. Ueber den Infektionsmodus liess sich nichts feststellen. Untersuchung des Trinkwassers ergab ein negatives Resultat.

Es muss noch bemerkt werden, dass die Fenster des Raumes, in dem sich der Vogel befand, meist geöffnet, und dass Gärten und Aecker in der Nähe waren. Die 2 Grünlinge in Crema zeigten die Infektion gleich bei der Einlieferung. Die Parasiten waren morphologisch nicht zu unterscheiden von denen des Coccothraustes vulgaris. Bei allen diesen Vögeln fanden sich alle Stadien der Entwickelung des Parasiten gleichzeitig im Blute.

Indes waren die Parasiten bei den Grünlingen etwas weniger zahlreich und die frühzeitige Teilung seltener auftretend. Beide Grünlinge aber zeigten von Anfang an die Zeichen einer Erkrankung. Die Tiere frassen nicht, sondern sassen mit gesträubtem Gefieder da. Nach etwa 48 Stunden wurde der eine sterbend gefunden und sofort seziert, der andere nach 72 Stunden. Vielleicht hängt mit der im Vergleich zum Coccothraustes längeren Krankheitsdauer der etwas sparsamere Parasitenbefund zusammen.

Die anderen Grünlinge, die mit den infizierten denselben Käfig teilten, auch zusammen gefangen waren, zeigten während einer Beobachtungszeit von im Ganzen 3 Wochen keine Infektion.

Ein Grünling, der von vornherein von den infizierten getrennt worden war, wurde mit dem Blute eines der infizierten Grünlinge geimpft. Nach 3 Tagen wurden spärliche junge Parasiten von derselben Art, wie sie übergeimpft waren, im Blute gefunden. Krankheitssymptome zeigte der Vogel nicht. Leider entfloh derselbe, als einmal, der Vogelbauer unvorsichtig geschlossen war, und gelang es so nicht, die Beobachtung fortzusetzen. Strikt beweisend ist diese Impfung noch nicht, da die Infektion ev. auch auf natürlichem Wege erfolgt sein konnte, wie wir es bei dem Coccothraustes annehmen müssen. Es ist zu bedenken, dass es sich um eine Malariagegend handelte. Derartige Experimente müssen, um beweisend zu sein, in durchaus malariafreier Gegend ausgeführt werden, wie es z. B. bei den Impfungen auf Helgoland der Fall war. Eine solche Gegend aber war in keinem Teile Italiens, in dem ich mich der Studien halber aufgehalten hatte.

Impfungen mit Blut von einem infizierten Grünling auf 2 Schwarzamseln, 2 Sperlinge, 2 Buchfinken blieben negativ. Die Beobachtungszeit betrug 2—3 Wochen. Aus äusseren Gründen konnte dieselbe nicht länger ausgedehnt werden.

Die Impfung fand meist derart statt, dass $^1/_2$ cm^3 von etwa 40° C warmer, sterilisierter, physiologischer Kochsalzlösung in die sterilisierte Pravaz'sche Spritze aufgesogen, dann ein Schnitt an der Unterseite des Flügels von dem infizierten Vogel gemacht, und das hervorquellende Blut ebenfalls aufgesogen wurde. Man bekam dann etwa $^2/_3$ cm^3 Impfflüssigkeit im günstigsten Falle. Man muss sich sehr beeilen, da das Vogelblut bekanntlich ausserordentlich schnell gerinnt. Dann wurde sofort in die Bauchhöhle des Impflings injiziert. Bei diesem Verfahrrn verliert der infiziert gewesene Vogel relativ wenig Blut und kann für neue Versuche verwandt werden. Eine Assistenz ist zur schnellen Ausführung der Impfung notwendig. Wie ich mich durch Kontrollpräparate überzeugte, schien die Koch-

salzlösung, wenigstens während der ersten 5 Minuten, keine sichtbare zerstörende Wirkung auf die Blutkörperparasiten auszuüben. Ohne Zuhülfenahme der Kochsalzlösung würde man meist zu wenig Flüssigkeit in der Pravaz'schen Spritze haben und die Spritze nicht funktionieren. Sämtliche im Laufe der Zeit geimpften Vögel vertrugen den kleinen Eingriff leicht.

Wegen der vollkommenen morphologischen Aehnlichkeit und der ähnlichen klinischen Symptome sollen hier die Schmarotzer des Coccothraustes und der Grünlinge zusammen abgehandelt werden.

Was zunächst diesen Parasiten charakteristisch ist, ist die geradezu erstaunliche Proliferationsfähigkeit des Chromatins, sodass es zur Fortpflanzung kommen kann ohne Spur einer Pigmentbildung, ferner die häufige, 2—8- ja 10-fache Infektion eines roten Blutkörpers. Die kernlosen roten Blutkörper sind davon ebenso betroffen wie die kernhaltigen (Taf. IV, 24, 25, 26).

Die jungen, meist rundlichen Parasiten bestehen aus einem kräftigen, ziemlich kompakten Chromatinkorn, und einem ziemlich schwach färbbaren Protosplasmaleibe mit nicht sehr bestimmter Kontur. Zuweilen kann man auch eine schmale achromatische Zone um das Chromatinkorn herum erblicken (Taf. IV, 24).

Im lebenden Präparate sieht man sie als hyaline, lichtbrechende Körper, bei denen sich eine aktive Beweglichkeit nicht finden lässt. Indes sieht man im gefärbten Präparate auch etwas in die Länge gestreckte, jüngste Formen, die der Peripherie des Blutkörpers noch angeschmiegt liegen. Man gewinnt den Eindruck, als ob dieselben eben erst den Blutkörper inficiert hätten.

Die Lage derselben kann in jedem Teile des Blutkörpers sein, also sowohl an einen der Polenden, als auch neben dem Kerne. Häufig entwickelten sie sich an einem der Polenden, wobei der Kern des Blutkörpers anfangen kann, sich um seine Längsachse zu drehen. Durch Platzverdrängung des Kerns durch den Parasiten ist das allein nicht zu erklären wenigstens durchaus nicht immer, da diese Drehung sich schon finden kann, wenn der Parasit noch klein ist und vom Kerne des Blutkörpers entfernt.

Der wachsende Parasit behält im Allgemeinen seine rundliche Form, und können sich jetzt einige feine dunkle Pigmentkörnchen ansammeln. Diese Pigmentbildung kann aber auch vollkommen ausbleiben.

Wie schon hervorgehoben, kann sich das Chromatin sehr frühzeitig teilen, auf ganz ähnliche Weise, wie es bei den

kleinen Parasiten der estivo-autumnalen Fieber vorkommt. Das ziemlich kompakt bleibende Chromatin teilt sich nach einander in etwa 6—8 mehr oder weniger rundliche, ebenfalls ziemlich kompakte Körnchen, die sich mit einem zarten, kleinen, kaum sichtbaren Protoplasmaleibe umgeben. (Taf. IV, 27, 28).

War es überhaupt zur Pigmentbildung gekommen, so konzentriert sich dasselbe nach dem Centrum zu, um welche sich die jungen Parasiten herum lagern. Auch die pigmentlosen Teilungsformen zeigen Morulaform.

Der ganze reife, rundliche Parasit hatte etwa einen Durchmesser von 4 μ. Es ist vielleicht notwendig zu betonen, dass gerade diese Formen mit frühzeitiger Teilung sich vorwiegend an einem der Pole des Blutkörpers entwickelten, und der Kern zuletzt im anderen Pole eine quere oder mindestens schiefe Lage einnahm.

Neben diesen kleinen Formen fanden sich bei allen drei infizierten Vögeln auch grössere, deren Jugendformen indes die gleichen waren wie die oben beschriebenen.

Die Thätigkeit des Chromatins war jedoch schwächer ausgeprägt. Dasselbe war mehr aufgelockert. Entsprechend der scheinbar langsameren Entwickelung kam es auch ausnahmslos zur Pigmentierung. Das Pigment war in Form brauner, etwas gröberer Körnchen über den ganzen Parasiten mehr oder weniger gleichmässig verteilt.

Eine amöboide und Pigmentbewegung war auch hier im lebenden Blute nicht zu erkennen. — Ueber die sterilen Formen weiter unten.

Ein Abblassen der infizierten roten Blutkörper war wie bei allen anderen Vogelblutinfektionen nicht zu erkennen.

Die grösseren Formen nahmen im Allgemeinen eine ovale Form an, entsprechend der Kontur des roten Blutkörpers, wobei der Kern zur Seite geschoben wurde, bald nach der einen Längsseite des Blutkörpers, bald nach dem einen Pole zu. Diese grösseren Formen können die roten Blutzellen oft bis zu $^4/_5$ erfüllen.

Die Teilung des Chromatins, welches während der ganzen Entwickelung etwas aufgelockerter erschien, erfolgt ähnlich wie bei den kleinen Teilungsformen.

Die Zahl der neuentstehenden jungen Parasiten betrug bis 18. Konzentrationen des Pigments zu einem kompakten Pigmentblock, wie z. B. bei der Tertiana maligna, habe ich nicht gesehen.

Ob die grösseren Formen artverschieden sind von den kleineren, die bloss 6—8 junge Parasiten hervorbringen, lasse ich sehr dahingestellt.

Die Jugendformen sind jedenfalls, wie erwähnt, gar nicht zu trennen. Ausserdem wäre es doch merkwürdig, dass immer dieselbe Mischinfektion sich gefunden hätte.

Am ungezwungensten erscheint bis jetzt die Annahme, dass es sich um demselben Parasiten handelt, welcher bald schneller bald langsamer zur Teilung führt.

Unter den mittelgrossen und besonders den grossen Formen konnte man auch sterile bez. steril werdende erkennen an der geringeren Färbbärkeit des Protoplasmas und der staubförmigen Auflösung des Chromatins. Dieselben zeigten rundliche oder ovale Form. Im ungefärbten Präparat waren sie besonders hyalin und zeigten öfter bewegliches Pigment. Ganz ausserordentlich häufig, ja typisch, waren, wie schon hervorgehoben, die mehrfachen Infektionen eines und desselben roten Blutkörpers. Man konnte eine ausgebildete endoglobuläre Teilungsform mit 6—8 jungen Parasiten sehen und dicht daneben eine Anzahl jüngster und mittelgrosser Parasiten. In demselben Blutkörper findet man also die verschiedensten Entwickelungsstadien vertreten.

Nicht selten bemerkte man auch 6—10 mittelgrosse Parasiten, z. T. schon fein pigmentiert, um den Kern eines roten Blutkörpers herumgelagert. Es war oft schwer, dieselben voneinander zu trennen, da die Protoplasmaleiber dicht aneinander gedrängt lagen, und es den Anschein erweckte, als ob ein einziger grösserer Parasit den Kern des Blutkörpers umflossen hätte. Dieselben Bildungen kamen auch in kernlosen Blutzellen vor. Erst im gefärbten Präparate gelang es nach einiger Uebung festzustellen, dass diese Bildungen voneinander zu trennen waren.

Extraglobulär konnte man sämtliche beschriebenen Formen wiederfinden, wenn auch seltener wie die endoglobulären, dieses auch in sofort gehärteten Präparaten des lebenden Blutes. Also auch hier ist, wie bei allen bisher beschriebenen Vogelblutschmarotzern, bemerkenswert, dass die Parasiten unter Bedingungen, die wir bis jetzt noch nicht genau kennen, wenigetens zeitweise ein extraglobuläres Dasein führen können.

Beim Kirschkernbeisser waren zuweilen auch in Leukocyten chromatinhaltige jüngere Parasiten zu sehen. Da etwa 20 Minuten zwischen dem Tode des Tieres und der Sektion vergangen waren, ist immerhin möglich, dass es sich hierbei nur um einen postmortalen Befund handelt.

Bei der menschlichen Malaria hatten wir, wie erinnerlich, bestimmt behauptet, dass die Infektion nur die roten Blutzellen beträfe. Wir sahen auch, dass im lebenden Präparate die Leukocyten sich allmählich der Parasiten, in erster Linie der sterilen, bemächtigten.

Einen Beweis, dass im Kirschkernbeisser die Parasiten sich nicht von vornherein in den Leukocyten entwickelt hätten, würden wir dann haben, wenn es gelänge, innerhalb der in Leukocyten befindlichen Parasiten eine Pigmentierung zu finden. Solches ist mir aber bis jetzt nicht gelungen.

Uebrigens wurden in sofort gehärteten Präparaten von Grünlingen Parasiten in Leukocyten nicht gefunden.

Mit aller Reserve sei hier berichtet, dass im gefärbten Präparate vom Knochenmark der Grünlinge einigemale auch runde Gebilde von etwa durchschnittlich 4—6 μ Durchmesser gefunden wurden, mit einem etwas aufgelockerten, gekrümmt verlaufenden, ziemlich langen und starken Chromatinfaden in der Mitte. Im lebenden Blute wurden dieselben nicht gesehen. Eine Spur von Pigmentierung wurde nicht gesehen. In gewisser Beziehung erinnerten sie an die freien runden Formen der sogleich zu beschreibenden Parasiten der Athene noctua (Taf. III, 29 [mittlere Figur]).

Nur waren sie kleiner und das Chromatin in der Mitte weniger massig entwickelt wie auf Taf. III, 29.

Ihre Bedeutung lasse ich noch offen.

Wie erinnerlich, waren ähnliche Gebilde auch im Knochenmark der Buchfinken auf Helgoland gefunden worden. Es handelt sich ganz zweifellos um parasitäre Gebilde, deren Bedeutung und eventuelle Beziehung zu den Blutkörperparasiten ich noch offen lasse.

15. Eine neue Parasitenform beim Steinkauz (Athene noctua).

(Das sogenannte Leukocytozoen Danilewskyi?)

Im Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde[1]) giebt Professor Danilewsky eine kurze Beschreibung der Geisselformen von Blutparasiten, wie sie sich bei Menschen und Vögeln finden. Danilewsky nennt die betreffenden Blutparasiten Pseudovacuolen. Aus ihnen erst bildete sich die Geisselform, der von ihm sogenannte Polymitus, welcher somit die höchste Stufe der Entwickelung darstellte. Die von Danilewsky angeführten Gründe sind

1) Ueber den Polymitus malariae, von Prof. B. Danilewsky, Bd. IX, 1891, No. 12.

nicht stichhaltig. Bei Besprechung der sterilen Formen der menschlichen Malaria sind schon die Gegengründe angeführt.

Seine ausführlichere Arbeit[1]) stand mir nicht im Original zur Verfügung. Vielleicht ist es von Wert, an dieser Stelle zu betonen, dass Danilewsky sich auch in der Auffassung der Halbmonde ganz bedeutend von mir unterscheidet.

Nach ihm könnten sich dieselben sowohl einzeln (!) als auch durch Schwärmersporen vermehren. Nach den früheren Darlegungen darf ich diese Annahme als endgültig widerlegt betrachten.

Wenn nach Danilewsky ferner bei dem sogenannten Polymitus malariae und avium sich weder in morphologischer noch biologischer Hinsicht irgend ein wesentlicher Unterschied finden lässt, so ist das Faktum selbst zwar zum Teil zuzugeben.

Daraus allein kann man aber noch keinen Rückschluss machen auf den Polymorphismus der betreffenden Parasiten.

Danilewsky glaubt wie Laveran fest an den Polymorphismus unserer Blutparasiten. Die Blutparasiten der Menschen und Tiere können jedoch recht gut artverschieden sein, während ihre sterilen Formen einander ähneln.

In Bezug auf den sogenannten polymitus avium nimmt nun D. an, dass sich derselbe sowohl in roten Blutkörpern entwickeln könnte, als auch in degnerierten Leukocyten. Im ersteren Falle würde er pigmentiert, im letzteren bliebe er unpigmentiert, und würde er auch grösser. Die letztere Form, die er bei der grauen Krähe beobachtete, nannte er Leukocytozoon.

Da die Frage, ob ein Parasit sich innerhalb von Leukocyten entwickeln kann, von prinzipieller Bedeutung ist für die Biologie der Blutparasiten, gehe ich darauf näher ein.

Nach D. erscheint das erste Stadium in Form einer grossen, regelmässigen, mattgrauen Kugel. Innerhalb derselben bemerkte man, bisweilen selbst in vivo, einen hellen, runden kleinen Fleck, nucleus. Sodann käme ein weiteres Stadium, während dessen innerhalb des Körpers eine Art Segmentation stattfände, unter Bildung mehrer kugelförmiger Körper. Diese Segmentationskugeln wären deutlich konturiert und matt homogen.

Gleichzeitig oder nach 1—2 Tagen fänden sich auch degenerierte, feinkonturierte Leukocyten, deren Inhalt aus 4—6 homogenen parasitären Kugeln bestände von zuweilen ungleicher Grösse, und zwischen denen bisweilen glänzende, ovale, stark lichtbrechende Körner zu sehen seien. Der doppelt konturierte Kern des degene-

1) Parasitologie du sang I, 1889, p. 29—52.

rierten Leukocyten diente gleichsam als Cyste für die sich vermehrenden Parasiten. Bereits wenige Minuten nach Anfertigung des Präparats wäre die Bildung sehr beweglicher Geisseln an diesen intraglobulären, kugeligen Körperchen (polymitus) noch innerhalb des Leukocyten zu bemerken. Ausserdem sähe man innerhalb des Leukocyten noch homogene helle, kleinere Kugeln, die wahrscheinlich aus der Teilung der grossen entständen!

Mehr aus den Abbildungen, als aus der obigen Beschreibung schliesse ich, dass die Gebilde, die ich bei drei Exemplaren von Athene noctua in Crema entdeckt, in einigen Beziehungen an die Beschreibung Danilewskys erinnerten. Andererseits jedoch bieten sie wieder so viel Charakteristisches dar, dass sie vielleicht eine Gattung für sich darstellen. Soviel ich aus der Litteratur ersehen kann, sind sie noch nicht beschrieben worden. Die spätere Bezeichnung und Einreihung in das zoologische System wollen wir den Zoologen überlassen. Ich bemerkte bei allen drei Vögeln schon am ersten Tage einen Blutbefund, der sich während eines Zeitraumes von drei Wochen fast gar nicht änderte. Die Tiere zeigten bis zuletzt keine äusseren Symptome von Krankheit und waren immer fresslustig. Das Blut wurde täglich untersucht.

Die Beobachtung des lebenden Präparats allein führte nicht zum Ziel. Erst die Färbung gab Aufschluss über diese mir bis dahin vollkommen räthselhaften Parasiten.

I. Phase. Man bemerkte zunächst eine Anzahl runder oder ovaler, ziemlich zart konturierter Parasiten z. T. mit fein granuliertem, z. T. mit gleichmässigem matten Protoplasma und von $^2/_3$ bis zu der ganzen Grösse eines roten Blutkörpers. (Taf. III, 29 mittlere Figur). Dieselben waren frei, wenig lichtbrechend und zeigten in der Mitte meist eine hellere Zone. Zuweilen war dieselbe sehr ausgesprochen.

Eine amöboide Bewegung war im ungefärbten Präparate nicht mit Sicherheit wahrzunehmen. Vergleiche indes über diesen Punkt die später zu behandelnden Geisselformen.

Sofort gehärtet und gefärbt, zeigten sie zuweilen auch eine mehr gestreckte, wurstförmige Form oder mehr spitze Ausziehung an dem einen Ende.

Es führt das zur Annahme, dass vielleicht doch eine amöboide Beweglichkeit besteht. Fast immer konnte man im gefärbten Präparate eine gefärbte äussere und eine ungefärbte oder weniger gefärbte innere Zone unterscheiden. Die äussere Zone zeigte zuweilen einen mehr grauen als blauen Farbenton. Fast immer war die Färbung nur eine schwache. Die ungefärbte oder nur ganz

schwach gefärbte innere Zone war verschieden gross. Zuweilen nahm sie beinahe $^2/_3$ vom Gesamtvolumen des Parasiten ein. Nicht selten war eine gelappte Form derselben. In Uebereinstimmung mit den Malariaparasiten will ich sie achromatische Zone nennen Innerhalb derselben lag das Chromatin. Dasselbe zeigte in manchen Präparaten eine kompakte, runde Form von etwa $1^1/_2$—2 μ Durchmesser, oder eine mehr gestreckte, fadenförmige und gekrümmt verlaufende. Vergleiche die ähnlichen, aber kleineren Formen, die wir mehrfach im Knochenmark der Buchfinken und Grünlinge beobachteten.

Bei Fadenform konnte das Chromatin bis $^1/_4$ Länge des Parasiten erreichen. In anderen Gesichtsfeldern wieder zeigt es sich zerfallen in eine Anzahl feinster Fäserchen, die scheinbar wirr durcheinander lagen. (Taf. III, 29). Nicht selten sah man die Masse dieser Fäserchen durch einen unregelmässig verlaufenden Spalt in zwei mehr oder weniger gleichmässig grosse Hälften geteilt werden. Die Auffaserung und Auflockerung des Chromatins konnte soweit gehen, dass es beinahe staubförmige Beschaffenheit zeigte und bis $^2/_3$ des ganzen Inhalts des Parasiten erfüllte.

II. Phase. Neben den eben erwähnten freien Formen findet man auch solche, die ein ganz ähnliches Aussehen haben, die indes zum grössten Teile umgeben sind von einer äusserst fein konturierten Masse, welche z. T. auch spärliche kleinste Granulationen zeigen kann.

Die betreffenden Parasiten waren immer solche mit mehr oder weniger aufgelockertem Chromatin. Ihr Protoplasmaleib hob sich durch dunklere Färbung deutlich ab von der erwähnten feinkörnigen, kaum färbbaren Masse. Innerhalb der letzteren fand sich noch ein Leukocytenkern, manchmal von noch normalem Aussehen, meist aber mit deutlichen Zeichen der Degeneration. (Taf. III, 30 und 31 die karmingefärbten Teile rechts oben, bez. rechts in der Abbildung.) Es zeigten sich an seiner Peripherie vorspringende Chromatinfäden, Auflockerung in der Mitte u. s. w.

Das ganze hatte meist eine unregelmässige Kontur, auch im sofort gehärteten Präparat. Stets lag der jetzt meist ovale Parasit mit mindestens einer seiner Längsseiten der Peripherie an.

Die feinkörnige, äusserst zart konturierte Masse zeigte, wenn überhaupt, einen Farbenton, der sich noch am ehesten mit einem äusserst zarten „Graurötlich" bezeichnen liess. Sie umschloss den Leukocytenkern bald allseitig (Taf. III, 30 und 31), bald nur teilweise,

vergleiche auch die Tafelerklärung). Wie sind nun diese Bildungen zu erklären?

Es gibt zwei Möglichkeiten. Entweder der anfänglich freie Parasit ist umschlossen von einem Leukocyten. Dann wäre die feinkörnige Masse der degenerierte, sich kaum noch färbende Protoplasmaleib des Leukocyten. Indes wäre es in diesem Falle merkwürdig, dass man niemals Parasiten sieht, die allseitig umgeben sind von dem Protoplasmaleibe des Leukocyten.

Eine Infektion von vollkommen normalen Leukocyten durch diese Parasiten scheint jedenfalls ausgeschlossen.

Dass der Leukocyt selbst den Parasiten umflossen, wie es bei der Phagocytose geschieht, wäre wohl weniger anzunehmen, da während der Phagocytose nur tote oder absterbende Zellen von den Leukocyten umflossen werden, unser Parasit aber noch eine weitere Entwickelung durchmacht. Ausserdem wäre es nicht recht verständlich, wie ein schon degenerierter Leukocyt noch eine phagocytäre Wirkung ausüben sollte. Man müsste also eher annehmen, dass der Parasit den schon degenerierten Leukocyten infiziert hätte. In diesem Falle ist es wieder nicht recht erklärlich, warum manchmal der Leukocytenkern gleichsam eingeschlossen liegt in einem langen amöboiden Fortsatze der feinkörnigen, schwach färbbaren Masse. Die Peripherie der letzteren schneidet in diesem Falle grösstenteils mit der Peripherie des Parasiten ab.

Eine zweite Möglichkeit ist die, dass der Parasit selbst die erwähnte feinkörnige, schwach färbbare Masse absondert, um mit dieser einen der zahlreichen freien Leukocytenkerne, wenn er gerade erreichbar, zu umfliessen. Die mikroskopische Betrachtung der Präparate könnte zu dieser Annahme führen.

Indes der leicht graurötliche Farbenton der feinkörnigen Masse sticht meist ab von dem mehr bläulichen Tone des eigentlichen Parasiten, und spräche vielleicht mit gegen die Annahme eines gemeinsamen Ursprunges. Andererseits kann im weiteren Verlaufe der Entwicklung dieser Farbenunterschied verschwinden. Eher für die Annahme, dass es sich bei der feinkörnigen Masse um den degenerierten Protoplasmaleib eines Leukocyten handelt, spricht wieder der Umstand, dass man in ihr Körner, ähnlich den Granulationen der neutrophilen Leukocyten finden kann. Eine strikt beweisende Kraft liegt in keiner dieser Erwägungen.

Auch die Beobachtung des lebenden Blutes führte leider nicht zur sicheren Entscheidung. Niemals beobachtete ich, trotz der geradezu enorm zahlreichen Infektion, dass ein Parasit im Begriff gewesen wäre, einzudringen in einen Leukocyten.

Die Deutung wurde noch erschwert dadurch, dass es niemals gelang, einen Leukocyten mit degeneriertem Protoplamaleibe zu finden, dessen Kontur aber noch deutlich zu sehen gewesen wäre. Ich sah, wie schon angedeutet, immer nur wohlerhaltene Leukocyten oder freie Kerne, ev. noch mit einem Rest des degenerierten Protoplasmaleibes. Die Kontur unserer Gebilde dagegen ist eine, wenn auch äusserst zarte, doch bestimmte (Taf. III, 30).

Ein sicherer Beweis scheint also bis jetzt für keine der beiden Möglichkeiten erbracht. Und doch wäre es in hohem Masse wünschenswert, zu wissen, ob unser Blutparasit auch schmarotzen kann in einem Leukocyten, oder ob er selbst die freien Leukocytenkerne umfliesst, um diese für seine Ernährung nutzbar zu machen.

Die letztere Annahme würde vielleicht eher die geradezu typischen, oft äusserst regelmässigen Formen wie Taf. III, 32 erklären. Wir streifen diesen Punkt noch weiter unten. Welche Annahme aber auch die richtigere sein mag, die Beschreibung der weiteren Entwickelung unseres Parasiten bleibt dieselbe.

Im weiteren Verlaufe der Entwickelung sehen wir, wie das Chromatin sich fast immer in aufgelockerter Form längs der einen Längsseite des Parasiten ausbreitet (Taf. III, 30, links unten).

Gleichzeitig tritt eine Streckung der erwähnten feinkörnigen Masse, die bisher ganz unregelmässige Form zeigen konnte, ein. Die Masse des Leukocytenkernes wird noch mehr aufgelockert. Es tritt eine fädige Zeichnung in demselben auf, als wenn er angezogen würde von dem Parasiten. Zugleich wird dann auch der Leukocytenkern in die Länge gestreckt, wobei die Dichte wieder zunehmen kann (Taf. III, 31, rechts). Zuletzt nimmt er die Form eines Hantels mit langem Stil und mehr oder weniger kolbigen Enden an (Taf. III, 32, rechts, Taf. V, 22, links). Er liegt jetzt ausgebreitet über der einen Längsseite des ovalen Parasiten. Letzterer hat in diesem Stadium die $1-1\frac{1}{2}$fache Grösse eines roten Blutkörpers von Athene noctua, hat also an Volumen etwas zugenommen. Gefärbt zeigt der Parasit in diesem Stadium ein ganz auffällig viel dunkleres Blau als im freien Zustande (vergl. Taf. III, 32, und 29 u. 30). Nicht selten findet man in ihm zerstreut kleinste dunklere Granulationen. Ob dieselben vielleicht aus dem degenerierten, in die Länge gestreckten Leukocytenkerne stammen, oder aus der beschriebenen feinkörnigen, schwach färbbaren Masse, will ich nicht entscheiden.

Neben diesen, nicht immer regelmässig vorkommenden Granulationen sieht man an Zahl allmählich zunehmende, anfangs kleinste,

später etwas grössere, runde, stark lichtbrechende Stellen, die über den ganzen Parasiten zerstreut sich finden und ihm ein siebartiges Aussehen geben können. Die durchschnittliche Grösse dieser lichtbrechenden, vollkommen ungefärbten Stellen beträgt etwa 1 μ (Taf. III, 32) innerhalb der blauen Masse.

Sehr charakteristisch verhält sich in diesem Stadium das Chromatin des Parasiten. Wie erinnerlich, war das Chromatin in den freien Parasiten oft sehr aufgelockert gewesen, oder von der Gestalt eines dicken Fadens oder runden Kornes. Jetzt bemerken wir ein intensiv gefärbtes, dunkelrotes, rundes Chromatinkorn, dem ein kleines Büschel dicht nebeneinander liegender, kurzer Chromatinfäserchen bez. Körnchen von derselben Färbung angehängt ist (Taf. III, 32, in der Mitte vom linken Rande der blau gefärbten Masse).

Niemals sah ich bis jetzt bei anderen Blutparasiten eine derartige Anordnung des Chromatins.

Interessant ist nun, dass das erwähnte dunkle, runde Chromatinkörnchen allmählich sich trennen kann von dem Chromatinbüschel und durch den Parasitenleib nach der Peripherie zu fortwandert. Ueber sein weiteres Schicksal kann ich nichts sagen.

Der Parasit bildet jetzt mit dem ihn überlagernden, bandförmig gewordenen Leukocytenkern, sowie den Restern der feinkörnigen Masse eine ganz ausserordentlich charakteristische, oft wetzsteinförmige Figur. Die feinkörnige Masse reduziert sich auf je eine spitz ausgezogene, äusserst zart aber deutlich konturierte, kaum oder nicht mehr färbbare dreieckige Figur, deren konkave Basis dem konvexen Polende des blauen Parasiten aufsitzt. Die Grenze ist meist scharf markiert (Taf. V, 22).

Jetzt kann auch in den spitzen Enden der Wetzsteinfigur ein schwach bläulicher Farbenton auftreten. Ferner sieht man in entsprechenden Präparaten, wie die spitzen Enden sich umschlagen können. Man erkennt dann deutlich die blattartige Beschaffenheit der spitzen Enden. Ein derartiger Vorgang wäre, wenn es sich nur um die Reste eines degenerierten Leukocytenkörpers handelte, nicht recht erklärlich.

Diese wetzsteinförmigen Gebilde, die eine Länge von 44 μ erreichen konnten, waren es, die im ungefärbten Präparate nebst den Geisselformen zuerst die Aufmerksamkeit erregten. Sehr häufig waren 7—8 in einem Gesichtsfelde. Eine amöboide Bewegung konnte nicht wahrgenommen werden.

Nachdem die Färbung über die Entwickelung und Struktur aufgeklärt, konnten auch im ungefärbten Präparate der bandförmig in die Länge gestreckte Leukocytenkern, der eigentliche Parasitenleib und die spitzen, oft hyalinen Enden der Wetzsteinfigur deutlich von einander getrennt werden.

III. Phase. Der bis dahin ovale Parasit nimmt noch weiter an Volumen zu. Die ovale Form verwandelt sich in eine runde. Die spitzen Enden der früheren Wetzsteinfigur verschwinden ganz. Die hantelförmige Figur des degenerierten Leukocytenkernes bleibt zunächst noch haften an der Peripherie des runden Parasiten (Taf. III, 33). Letzterer hat etwa das 2—3fache seines früheren Volumens erhalten. Die schon früher erwähnten, stark lichtbrechenden, runden kleinen Stellen werden womöglich noch zahlreicher und z. T. auch noch etwas grösser. Dieselben zeigen auch nicht die Spur einer Struktur. Die tiefblaue Färbung des Protoplasmas kann noch erhalten bleiben. Das Chromatin zeigt die schon erwähnte büschelförmige Form mit oder ohne das runde dunkle, kompakte Chromatinkorn.

Schliesslich kann sich auch der degenerierte Leukocytenkern ablösen und der runde Körper des Parasiten zerfallen. Blaue Trümmer desselben mit den lichtbrechenden runden Stellen sah ich mehrfach. Vergeblich bemühte ich mich, eine Teilung des Chromatins zu finden, ähnlich wie wir sie bei den Malariaparasiten und den Parasiten des Coccothraustes vulgaris etc. gefunden. Nur einmal sah ich innerhalb eines zerfallenden, grossen, runden Parasiten sieben rundliche, kompakte Chromatinkörner, indes von ungleicher Grösse. Die Grösse schwankte zwischen etwa $^3/_4$—$1^1/_2$ μ im Durchmesser.

Ein zugehöriger Protoplasmaleib war indes nicht zu entdecken. Zweimal gelang es noch, im Blute ein kleines freies, rundliches Gebilde von etwa 4 μ im Durchmesser zu finden, bestehend aus einer peripheren, zart gefärbten, blaugrauen Schicht, und einer zentralen wenig oder gar nicht gefärbten, in deren Mitte ein rundes kleines, kompaktes Chromatinkorn lag. Diese Gebilde könnten vielleicht die Jugendformen der im Anfang dieses Kapitels geschilderten freien Parasiten sein. Vergleiche die erwähnten ähnlichen Gebilde im Knochenmark des Buchfinken u. s. w. Indes es handelte sich in dem betreffenden Präparate um das Blut einer Athene, die noch eine Infektion durch Blutkörperparasiten zeigte und durch Würmchen, ähnlich den sogenannten Gauleschen Würmchen des Frosches.

Ich kann also nicht sagen, dass es mir mit Sicherheit gelungen ist, die Fortpflanzung dieser hochinteressanten Gebilde zu zeigen. Ich tötete zwei Exemplare von Athene und untersuchte

alle inneren Organen. Die Parasiten zeigten immer dasselbe Verhalten wie im peripheren Blute.

Im Knochenmark waren sie sogar viel spärlicher. Nur schwankte die Grösse der Formen zuweilen. Schon früher erwähnte ich, dass auch bei mehrwöchentlicher Beobachtung der Befund des peripkeren Blutes ungefähr derselbe blieb. Das dritte Exemplar von Athene wollte ich mir von Crema nach Grosseto nachschicken lassen, um weitere Beobachtungen anzustellen, insbesondere aber, um Blutübertragungen auf andere Vögel zu machen. Zu meinem Bedauern konnte ich den Vogel nicht wieder erhalten, da er angeblich gestorben war. Es war der Vogel mit später erworbener Infektion durch Blutkörperparasiten.

Der Umstand, dass sich trotz der ungeheuer zahlreichen Infektion keine Vermehrungsformen mit Sicherheit nachweisen liessen, dass der Parasitenbefund immer fast derselbe blieb, dass die Vögel scheinbar gar keine Krankheitssymptome erkennen liessen, lässt beinahe vermuten, dass jene Parasiten in der Athene überhaupt nicht zur Fortpflanzung kamen.

Ob das Auftreten der ausserordentlich zahlreichen Geisselformen auch dafür spricht, will ich dahin gestellt lassen. Man sah nämlich im lebenden Blut sehr häufig rundliche Parasiten von der ungefähren Grösse eines roten Blutkörpers bis zur doppelten Grösse desselben, mit 2—4 langen, hyalinen, äusserst beweglichen Geisseln.

Der Protoplasmaleib hatte das Aussehen von hellem, mattgeschliffenem Glase und war manchmal fein granuliert. Meist zeigten sich an der Peripherie noch 1—3 runde Gebilde, ebenfalls manchmal mit Geisseln, und von dem Aussehen der Parasiten. Häufig flossen alle diese Gebilde zu einer grösseren Kugel zusammen, um im nächsten Augenblick aufs Neue jene Abschnürungen zu zeigen. Ich traf diese Geisselformen fast immer schon unmittelbar nach Anfertigung des Präparates. Niemals gelang es, auch nicht durch Aufbewahren der frischen Präparate in der feuchten Kammer, die Geisseln färberisch darzustellen. Selbst die Abschnürungsprozesse konnten nicht deutlich, trotz schneller Härtung, fixiert werden.

Die Geisselkörper zeigten so in ihrem Verhalten manche Aehnlichkeit mit den Geisselformen der Blutkörperparasiten, nur dass sie grösser und unpigmentiert waren. Ob vorwiegend die erst geschilderten freien, mehr ovalen Parasiten, (Taf. III, 29) oder die letzt erwähnten grossen kugelförmigen Parasiten (Taf. III, 33) zur Bildung der Geisselkörper in Beziehung stehen, will ich

nicht entscheiden. Thatsächlich konnte man der Peripherie der grösseren Geisselkörper auch Fetzen von Protoplasma anhaften sehen, die sehr wohl den degenerierten Leukocytenkernen entsprechen konnten.

In der vorhergehenden Schilderung unterscheide ich mich jedenfalls ganz ausserordentlich von der, die Danilewsky von seinen Leukocytozoen gibt. D. gibt auch eine Vermehrung seiner Parasiten an, was mir bei den meinen bis jetzt unmöglich war. D. lässt ferner mehrere Individuen seines Polymitus sich innerhalb eines degenerierten Leukocyten entwickeln, was ich niemals gesehen habe. Wahrscheinlich handelt es sich, wie schon erwähnt, um Parasiten, die überhaupt von den bisher betrachteten vollkommen zu trennen sind, und ist daher die Anstellung entsprechender Impfversuche und ein weiteres Studium dieser Gebilde dringend wünschenswert.

16. Blutparasiten bei Kaltblütern.

Im Verlaufe der Malariastudien wurden bisher untersucht in Kamerun 2 kleine Krokodile und Eidechsen, in Deutschland Frösche, Rana esculenta und Hyla viridis, 2 Salamandra maculata, in Italien 2 Triton cristatus und eine grosse Anzahl Rana esculenta, in Crema allein über 80. Kröten, Bufo, und Schildkröten, Testudo, kamen nicht zur Untersuchung. Einige Schlangen und Eidechsen, bei denen die Blutuntersuchung negativ war, wurden leider nicht bestimmt. Aus demselben Grunde ist leider auch ein positiver Befund bei einer Eidechse in Kamerun nicht zu verwerten.

Im übrigen ergab sich ein positiver Befund bis jetzt nur bei Rana esculenta. Die zu beschreibenden Gauleschen Würmchen fand ich auch in Deutschland. Als häufiger Nebenbefund ergab sich in Italien noch das Vorhandensein von Trypanosoma, einem Flagellaten mit ausserordentlich lebhaft undulierender Membran[1]).

Entsprechend ihrer ausserordentlichen Beweglichkeit ist bekanntlich ihre Form bald mehr gestreckt, bald mehr sack- oder blattförmig.

Dieselben liessen sich ausgezeichnet färben nach unserer Methode, und konnte man deutlich das kompakte Chromatinkörnchen sehen und in einiger Entfernung davon eine kreisrunde, deutlich umschriebene, 3—4 μ im Durchmesser haltende, zart

1) Protozoa, II. Bd., von O. Bütschli aus Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreiches.

rosa sich färbende, vakuolenartige Stelle. Eine feinere Struktur konnte man in derselben nicht weiter entdecken.

Da die Gattung Trypanosoma pathologisches Interesse gewonnen hat durch R. Koch[1]) (Surrakrankheit der Rinder), so scheint mir die Feststellung ihrer bequemen Färbbarkeit nach unserer Methode von Wichtigkeit.

Betrachten wir nun die eigentlichen Blutkörperparasiten von Rana esculenta (Dactylosoma splendens Labbé, oder Laverania ranarum Celli und Sanfelice).

Auch bei ihrer Schilderung komme ich z. T. zu anderen Resultaten wie Labbé. Die Jugendformen stellen sich dar als etwa 3 μ lange, ovale oder birnförmige, nicht stark lichtbrechende Körperchen, die sich an irgend einer Stelle des infizierten roten Blutkörpers finden konnten und eine amöboide Bewegung nicht zu zeigen schienen. An dem einen Pole findet sich eine ziemlich stark lichtbrechende, rundliche, kleine Stelle. Im gefärbten Präparate ist diese Stelle eingenommen durch ein meist rundliches, kompaktes Chromatinkorn von durchschnittlich $^3/_4$—1 μ Durchmesser (Taf. III, 24, Taf. V, 20 unten). Die centrale Zone ist, namentlich in der Nähe des Chromatins, schwächer oder gar nicht gefärbt — achromatische Zone — die periphere deutlicher. Ziemlich selten sah ich am zweiten Pole ein zweites, meist kleineres Chromatinkorn.

Wachsend behält der Parasit zunächst seine gestreckte Form. Nicht selten findet sich eine kolbige Auftreibung an dem einen Pole. Meist an dem verdickten Ende findet sich im ungefärbten Präparate auch jetzt noch die stärker lichtbrechende Stelle. Indes zeigt sich im gefärbten Präparate das Chromatin daselbst schon deutlich etwas aufgelockert. Das Protoplasma ist feingekörnt, eine amöboide Bewegung nicht deutlich zu entdecken. Zuweilen sieht man jedoch den Parasiten schon plumpere Formen annehmen (Taf. III, 25) und kurze bauchige Ausbuchtungen an den Seiten, ein Beweis, dass eine gewisse Beweglichkeit vorhanden sein muss. In einem etwas späteren Stadium kann man auch eine zuweilen lebhafte amöboide Beweglichkeit in der Randzone erblicken. Bemerkenswert ist, dass der Parasit im Allgemeinen jetzt mehr nach dem einen Pole des roten Blutkörpers sich hinzieht. Häufiger sieht man in diesem Stadium bereits 2—3 mehr oder weniger aufgelockerte Chromatinklümpchen, die erkennen lassen, dass sie gerade aus einer Teilung hervorgegangen

---

1) R. Koch, l. c.

sind, bezw. sich zu einer neuen Teilung anschicken. Den Vorgang fand ich ganz ähnlich dem, wie wir ihn bei den Malariaparasiten kennen gelernt hatten (Taf. III, 26).

Schon bei Besprechung des Tertianaparasiten hatten wir erwähnt, dass sich von einem grösseren Chromatinklümpchen kleine Bruchstücke abspalten können, deren Schicksal ich zweifelhaft liess.

Dasselbe können wir auch bei unseren Blutkörperparasiten des Frosches sehen. Ja das Chromatin derselben kann in eine Zahl allerfeinster kleiner Körnchen zerfallen, die sich über einen grossen Teil des Parasiten verbreiten. Ich komme auf diese voraussichtlich sterilen Formen noch zurück. Bei Rana esculenta scheint auf diese Thatsache noch nicht aufmerksam gemacht worden zu sein.

Das Protoplasma erscheint bald gleichmässig gefärbt, bald nur der periphere Teil, während der mehr centrale weniger oder gar nicht gefärbt ist.

Letzte Phase. Der Parasit gewinnt mehr und mehr rundliche Formen. Seine Lage ist zwischen dem einen Pole des roten Blutkörpers und dem entsprechenden Pole des Blutkörperkerns. Seine amöboide Beweglichkeit ist zunächst deutlich ausgesprochen. Der Durchmesser beträgt etwa 9 μ. Das Protoplasma kann jetzt vollkommen homogen erscheinen. Von der Substanz des roten Blutkörpers, der gar nicht verändert erscheint, hebt es sich nur wenig ab. Das Verschwinden der lichtbrechenden Stelle, in der das Chromatin liegt, haben wir auch beim reifenden Malariaparasiten kennen gelernt. Indes der Kern und Kernkörper, wie sich Mannaberg ausdrückt, bezw. das Chromatin etc. nach unserer Nomenklatur verschwindet nicht. Es wird wegen der jetzt stattfindenden Teilungsvorgänge nur unsichtbar im ungefärbten Präparate. Wir haben darin also eine vollkommene Analogie mit den Malariaparasiten. Der Parasit selbst kommt zuletzt zur Ruhe. Nach und nach sehen wir eine Differenzierung im Protoplasma auftreten. Zuletzt tauchen immer deutlicher werdende, kleine, lichtbrechende Stellen auf, und es bilden sich 10—12 kleine, junge Parasiten, die dann aufs neue rote Blutzellen infizieren können.

Im gefärbten Präparat sehen wir die Teilung des Chromatins fortschreiten, ähnlich, wie wir es bei der Tertiana auch gesehen haben.

Nur scheint die Auflockerung des Chromatins im Beginn der Teilung bei den Froschparasiten etwas weniger ausgesprochen zu sein. In den vorgeschrittenen Stadien sieht man jedenfalls nur eine Anzahl ziemlich starker, kompakter, kürzerer oder längerer Chromatin

stränge, die durch Einschnürungen zuletzt 10—12 meist rundliche Chromatinklümpchen bilden. Die Lage derselben ist meist eine periphere, manchmal eine ziemlich regelmässige und kranzförmige (Taf. III, 27, Taf. V, 21), manchmal eine sehr typische, fächerförmige. Die achromatische Zone kann angedeutet sein. Auch bei den Froschblutparasiten tritt an die neugebildeten Chromatinklümpchen ein Teil vom Protoplasma des Mutterparasiten. Der Durchmesser der neugebildeten Chromatinkörner betrug etwa 1—1 $^1/_2$ μ.

Soviel ich aus der mir zugänglich gewesenen Literatur entnehmen kann, fügt die obige Beschreibung unseren bisherigen Kenntnissen einiges Neues hinzu.

Wir können dieses Kapitel nicht verlassen, ohne der ausserordentlich interessanten sogenannten Gauleschen Würmchen zu gedenken. Ihre Betrachtung ist von Wichtigkeit für die allgemeine Biologie der Blutkörperparasiten. Dieselben wurden von Gaule entdeckt[1]) und als Cytozoen bezeichnet.

Es sind 10—15 μ lange, 2—3 μ breite, an den Enden zugespitzte, würmchenartige Gebilde, welche unter langsam gleitenden Bewegungen sich im Blutplasma bewegen. Mit Leichtigkeit durchbohren sie auf ihrem Wege den Körper eines roten Blutkörpers, wobei sie den Kern desselben oft zur Seite schieben. Sie können sich auch eine Zeit lang bewegungslos im Körper des roten Blutkörpers aufhalten.

Ungefähr in der Mitte bemerkt man eine hellere bläschenförmige, rundliche oder ovale Stelle und oberhalb und unterhalb derselben öfter noch je eine kleinere und rundliche helle Stelle. Man nannte diese Gebilde auch drepanidium ranarum, und unterschied, je nachdem bei den Bewegungen im Plasma Einschnürungen am Rande auftraten oder nicht, drepanidium monilis und drepanidium princeps. Erstere sollten sich fast nur in italienischen Fröschen finden, letztere auch im übrigen Europa[2]). Ich selbst sah in Italien beide Formen zusammen und war es mir nicht möglich, mit Sicherheit einen Unterschied aufzustellen.

Wie entstehen nun diese Gebilde?

Celli und Sanfelice[3]) lassen sie hervorgehen aus den oben beschriebenen Blutkörperparasiten (Dactylosoma), indem die letzteren, statt sich zu runden und zu sporulieren, sich weiter in die Länge strecken, um schliesslich extraglobulär zu werden. Im Blutplasma

---

1) Citiert nach v. Wasielewski, l. c., S. 37.

2) Wasielewski, l. c.

3) l. c., S. 504.

könnten sie noch weiter wachsen und die bekannten wurmartigen Bewegungen ausführen. Eine weitere Vermehrung konnten sie nicht finden. Darnach ergäbe sich also eine interessante Parallele zu den Halbmonden der menschlichen Malaria.

Nach Labbé[1]) wären es Gebilde, die von den geschilderten Froschparasiten (Dactylosoma) zu trennen sind. Bei Wasielewski sind diese drepanidien, Gauleschen Würmchen, von Rana esculenta mit ähnlichen Schmarotzern bei Eulen, Buntspechten, Mandelkrähen (Drepanidium avium, bei Eidechsen (Karyolysus lacertarum), bei Schildkröten, Fröschen (Gattung Danilewskya) als Hämosporidien zusammengefasst (cfr. die Einteilung).

Nach Labbé sollten nun diese würmchenartigen Gebilde (Drepanidium ranarum) zuletzt ihr ektoglobuläres Dasein aufgeben, und, eventuell nach vorheriger Konjugation zweier Individuen, sich innerhalb einer neuen Wirtszelle abrunden unter Cystenbildung. Die von einer Membran umgebenen Cysten fänden sich vorzugsweise in Milz, Leber und Knochenmark. Innerhalb der Cysten entständen durch karyokinetische Kernteilung 4—20 Makro- bez. bis wenigstens 50 Mikrosporozoiten. Jene Sporozoiten hätten eine länglich ovale, z. T. leicht sichelförmige Gestalt von 3—8 μ Länge. Die Sporozoiten drängen darauf in die roten Blutkörper, wo sie zu den geschilderten würmchenartigen Gebilden heranwüchsen.

Wie man sieht, ist der Unterschied zwischen den Anschauungen Cellis und Sanfelices einerseits, Labbés andererseits ganz bedeutend.

Mir selbst war es nicht möglich, trotz der grossen Reihe von Präparaten, die von Labbé geschilderte Cystenbildung und karyokinetische Kernteilung wiederzufinden. Ich fand wohl Bildungen, wie Figur 31a, in Wasielewskis Buche, d. h. runde, helle Stellen im Körper des roten Blutkörper, an der Peripherie abgegrenzt durch eine dunkle, membranähnliche Masse.

Bei Wasielewski sind diese Bildungen als beginnende Cystenbildungen dargestellt. In meinen Präparaten indes erwies sich diese sogenannte Membran als zusammengesetzt aus aneinander gereihten bakterienähnlichen Gebilden. Wir kommen auf diese bei Besprechung der sogenannten Cytamöba bacterifera noch zurück.

Im Innern der fraglichen Cyste war keine Spur von Struktur zu sehen.

Unwillkürlich drängte sich der Gedanke auf, ob es sich nicht um eine der ziemlich häufigen Vakuolenbildungen handelte, die im

1) Citiert nach v. Wasielewski.

roten Blutkörper vorkommen und die im vorliegenden Falle zufällig gleichsam austapeziert werden durch jene bakterienähnlichen Gebilde. Zuweilen sah man übrigens in der fraglichen Cyste auch eine Anzahl wirr durcheinanderliegender, scharf konturierter, dunkel gefärbter, kurzer stäbchenartiger Gebilde ohne wahrnehmbare feinere Struktur. In entsprechenden Präparaten des lebenden Blutes konnte man auch ein lebhaftes Durcheinanderschwärmen der kleinen Stäbchen sehen.

Niemals jedoch erinnerten diese Gebilde an die von Labbé beschriebenen grösser gewordenen Cysten mit Sporozoiten.

Ferner war es mir bis jetzt, ebenso wie Celli und Sanfelice, unmöglich die jungen endoglobulären Formen von Drepanidium oder den Gauleschen Würmchen zu trennen von den jüngeren Formen der amöboiden Blutkörperparasiten des Frosches. Jedenfalls sah ich im gefärbten Präparat auch endoglobuläre erwachsene Parasiten von derselben Form wie die extraglobulären Gauleschen Würmchen, im übrigen aber mit denselben Bau wie die amöboiden Blutkörperparasiten.

Früher erwähnte ich, dass die letzteren eine weitgehende Auflockerung des Chromatins zeigen könnten, ganz analog den Blutkörperparasiten der Vögel und des Menschen.

Interessant ist nun, dass es gelang, extraglobuläre, längsovale Gebilde zu finden, von der halben Länge eines roten Blutkörpers vom Frosche, die wie erfüllt schienen von äusserst fein verteiltem, staubförmigem Chromatin, und die eventnell als steril werdende Formen der amöboiden Blutkörperparasiten (Dactylosoma) aufzufassen sind.

Wir hätten dann jedenfalls eine Parallele zu den Blutkörperparasiten bei den Vögeln, wo ja auch bei den freien Formen öfter eine staubförmige Auflockerung des Chromatins eintrat.

Ob aber nun die erwähnten, längsovalen, freien Gebilde mit staubförmigem Chromatin auch in Beziehung zu bringen sind zu den Gauleschen Würmchen, das vermag ich mit Sicherheit nicht zu sagen.

Ich kann nur wiederholen, dass im gefärbten Präparat die Jugendformen keinen Unterschied erkennen liessen, dass die von Labbé als beginnende Cystenbildungen beschriebenen Formen in meinen Präparaten keine Cysten repräsentierten, und dass ich endlich eine Fortpflanzung der Gauleschen Würmchen nicht entdecken konnte.

Eine sichere Entscheidung, ob das Drepanidium und Dactylosoma ranae artverschieden ist oder nicht, liesse sich durch geeignete Impfversuche feststellen.

Wenn Froschblut, das nur amöboide Blutkörperparasiten enthält, überimpft auf andere nicht infizierte Frösche nur dieselbe Infektion hervorrüfe, wenn umgekehrt Drepanidien haltiges Blut im geimpften Tiere nur eine Vermehrung der Drepanidien bedingte, könnte man an eine Artverschiedenheit der Drepanidien und des Dactylosoma denken.

Indes sind Fehlerquellen nicht leicht zu vermeiden, da diese Parasiten in der Jugend jedenfalls viel Aehnlichkeit mit einander haben. Daher kann es kommen, dass man Drepanidien und Dactylosoma zugleich überimpft, während man nur Drepanidien zu übertragen glaubt.

Vielleicht ist es nützlich, daran zu erinnern, dass Impfungen mit halbmondehaltigem Blute auch zu Fehlschlüssen Anlass gegeben haben. Wie ich schon ausgeführt, sind erfolgreiche Impfungen mit Blut, das angeblich nur Halbmonde enthielt, durchaus nicht als Beweis für die Fortpflanzungsfähigkeit der Halbmonde zu betrachten. Nicht die Halbmonde waren es, die das Fieber des Geimpften bedingten, sondern die einfach übersehenen kleinen Parasiten. Die Darstellung und die Abbildungen, die Canalis von der Fortpflanzung der Halbmonde gibt, habe ich jedenfalls als irrig erweisen können.

Man muss dies wohl festhalten, wenn man die Halbmonde und die Drepanidien als Parasiten sui generis aufstellen und mit einander vergleichen will.

Die Halbmonde ihrerseits sind nur sterile Formen der kleinen Parasiten des Menschen. Ob entsprechend die Drepanidien nur als steril werdende Formen der amöboiden Blutkörperparasiten aufzufassen sind, lassen wir also dahingestellt. Handelte es sich wirklich um steril werdende Formen, so hätte das Gesetz, wonach mit dem Eintritt des Sterilwerdens der Blutkörperparasiten eine Volumenzunahme eintritt, auch für die amöboiden Blutkörperparasiten des Frosches seine Anwendung gefunden.

Jedenfalis muss die Bestimmtheit, mit der Labbé in sehr schönen Abbildungen eine Vermehrung der Drepanidien durch Sporozoiten angiebt, zu Nachprüfungen anregen.

Labbé will auch durch Ueberimpfen von Cytamöben auf nicht infizierte Frösche immer nur Cytamöben im Impfling gesehen haben.

Erwähnenswert ist noch, dass mehrfach Frösche, die vorher bei wiederholten Blutuntersuchungen sich als scheinbar nicht infiziert herausgestellt hatten, nach einigen Tagen infiziert waren durch amöboide Blutkörperparasiten, wenn sie zu infizierten Fröschen in ein Glas gesetzt wurden. Das Glas wurde absichtlich wenig gereinigt. Die Art der Infektion konnte nicht fest gestellt werden. Möglich ist auch, dass es sich schon vorher um eine latente Infektion gehandelt hat. Jedenfalls sah man immer alle Entwickelungsstadien vertreten.

In der grossen Mehrzahl der infizierten Frösche sah ich nur Drepanidiumformen. Wie erinnerlich, bilden auch die sterilen Halbmonde bei der menschlichen Malaria zuweilen den einzigen positiven Blutbefund.

Schon bei Besprechung der Vogelblutparasiten erwähnten wir, dass bei einem Exemplare von Athene noctua ebenfalls Drepanidien gesehen wurden. Dieselben glichen scheinbar den bei Rana esculenta beobachteten. Auch bei ihnen war keine Pigmentierung vorhanden.

Wir lernten zwar beim Coccothraustes vulgaris und bei Chloris chloris Parasiten kennen, die unter Umständen ohne Pigmentbildung endoglobulär zur Fortpflanzung kommen, bis jetzt aber noch keine grösseren Vogelblutparasiten, die pigmentlos und extraglobulär würmchenartige Bewegungen ausführten. Der betreffende Steinkauz zeigte gleichzeitig auch die schon erwähnte Infektion mit den sogenannten Leukocytozoen und pigmentierten Blutkörperparasiten. Die Deutung der Drepanidien wird dadurch nur noch mehr erschwert.

17. Die sogenannte Cytamöba bacterifera Labbé.

Labbé beschreibt ausser den schon erwähnten amöboiden Blutkörperparasiten bei Rana esculenta auch noch solche, die durch das Auftreten von Bakterien ausgezeichnet seien. Ich bemerke zunächst, dass auch im Froschblutkörper, genau wie im roten Blutkörper des Menschen, Vakuolen vorkommen, die eine amöboide Beweglichkeit vortäuschen können. Ich bemerke ferner, dass die von Labbé als Bakterien angesprochenen und bei der angeblichen Cytamöba bacterifera abgebildete Stäbchen in sofort gehärteten und gefärbten Präparaten von mir auch gesehen wurden (Taf. III, 28, Taf. V, 20 oben). Es scheint sich in der That um Bakterien zu handeln. Ein Ver-

1) l. c., Wasielewski.

such, dieselben durch Kultur weiterzuzüchten, wurde allerdings aus äusseren Gründen nicht gemacht.

Indess diese Stäbchen fanden sich überall im Präparate, im Plasma, auf oder in den roten Blutkörpern, einzeln, in der Mehrzahl aber als ein Bündel mehr oder weniger zahlreicher, meist sich kreuzender Stäbchen. Wir sehen dieselben die Wände der geschilderten Pseudocysten Labbé's austapezieren, wir sehen sie oft auch in den Vakuolen, deren amöboide Beweglichkeit ich vorhin hervorgehoben. Indes eine feinere Struktur der bakterienhaltigen Vakuolen liess sich nicht erkennen.

Dass bei dem nicht seltenen Vorkommen jener Stäbchenbündel es ab und zu auch mal vorkommt, dass ein solches auf einen amöboiden Blutkörperparasiten zu liegen kommt, dürfte weiter nicht wunderbar sein. Ich habe das bis jetzt nur einmal gesehen. Jedenfalls kann ich nach meinen bisherigen Resultaten mich noch nicht veranlasst sehen, eine besondere Cytamöba bacterifera anzuerkennen.

Sehe ich ab von den drepanidienähnlichen Parasiten bei Eidechsen und Schildkröten, so glaube ich mit Vorstehendem in grossen Zügen die für uns in Frage kommenden Blutparasiten behandelt zu haben. Meine Aufgabe war es, durch vergleichende Betrachtung der Tierblutinfektion ein höheres Verständnis für die malarische Infektion des Menschen zu gewinnen. Sache der weiteren Forschung wird es sein, die vergleichenden Untersuchungen noch zu erweitern und zu vertiefen. Für den, der ernstlich sich mit dem Studium der Malaria beschäftigt, ist die Kenntnis der Tierblutparasiten unerlässlich. Dies umsomehr, als auch in experimenteller Hinsicht die Tiere ein bequemeres Objekt darbieten als der Mensch.

Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung.

Im Verlaufe meiner Färbeversuche bin ich seit einiger Zeit dazu gelangt, mich einer Färbemethode bedienen zu können, welche, wie Golgi, Marchiafava, Celli, Sanfelice, Bignami, Bastianelli etc. mir mündlich bestätigten, in ausgezeichneter Weise die feinsten Strukturverhältnisse der Blutparasiten zeigt.

Wie ich das Glück hatte zu finden, scheint diese Methode einer allgemeineren Anwendung fähig zu sein. Darüber später.

Von Anfang an war das Bestreben darauf gerichtet, eine Methode der Färbung, speziell der Malariaparasiten, zu finden, welche mit dem Vorzuge der Schnelligkeit die Möglichkeit bietet, die feinere Struktur der Parasiten zu erkennen.

Es würde den Rahmen dieses Aufsatzes weit überschreiten, wollte ich hier alle die Methoden aufzählen, die zum Studium der Malariaparasiten empfohlen sind. Manchmal sind dieselben einander so ähnlich, dass man gar nicht von besonderen Methoden sprechen kann. Eine Zusammenstellung verschiedener Färbungsarten hat Mannaberg[1]) gegeben, ferner Barbacci[2]), Monti[3]) und andere. Die für die Blutfärbung allein bestimmten Methoden konnten hier nicht berücksichtigt werden.

Ich erwähne zunächst als Methode, die zur gewöhnlichen Färbung dient, diejenige F. Plehns[4]), welcher das 3—5 Minuten in absolutem Alkohol gehärtete Präparat einlegt in eine Lösung, bestehend aus

---

1) Die Malariaparasiten, 1893.

2) Ueber die Aetiologie der Malariainfektion nach der heutigen Parasitenlehre. Zusammenfassendes Referat von Ottone Barbacci. Centralbl. für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 1893, Bd. III, No. 2.

3) Sull' infezione malarica. Rivista italiana di Patologia generale e Anatomia patologica. 1896. Fasc. 11, 12, S. 285.

4) Aetiologische und klinische Malariastudien, S. 13.

Konzentrierter wässeriger Methylenblaulösung	60,0
$^1/_2$ proc. Eosinlösung in 75 perc. Alkohol	20,0
Destiliertem Wasser	40,0

versetzt mit 12 Tropfen 20proc. Kalilauge.

Plehn will auf diese Weise eine Doppelfärbung der roten Blutzellen und der Parasiten in 5—6 Minuten erzielen.

Empfehlenswert ist auch folgende einfache Färbung:

Einlegen des lufttrockenen, 20 Minuten in absolutem Alkohol gehärteten Präparates in eine verdünnte Methylenblaulösung für 3—5 Minuten.

Zur Darstellung der feineren Struktur sollen unter anderen folgende Methoden dienen.

Methode Grassis und Felettis[1]). Diese sammeln einen kleinen Tropfen Malariablut auf einem Deckgläschen und lassen letzteres, nachdem man es umgekehrt, rasch auf einen sich auf einem Objektträger befindenden Tropfen einer verdünnten Methylenblau- oder Fuchsinlösung fallen.

(Ein Tropfen gesättigter Lösung in ein Uhrglas destillierten Wassers genügt.)

Um das Blut mit der Flüssigkeit zu mischen, heben siie das Deckgläschen ein wenig auf und lassen es dann wieder fallen. Sie geben an, damit gewöhnlich den nucleolusförmigen Körper des Parasiten intensiv gefärbt zu haben und ebenso auch die Chromatinfäserchen, wenn sich deren finden. Die Membran des Kernes (die nicht existiert) kann gefärbt erscheinen oder nicht, und so auch der Zellleib. Auf Grund dieser Methode kamen Grassi und Feletti dazu, im Jahre 1891 bei den Parasiten des Quartanfiebers eine endogene Sporenbildung durch direkte Kernteilung anzunehmen.

Jene Anschauung und jene Färbemethode Grassis und Felettis scheinen indes kein Bürgerrecht erworben zu haben. Vor allem sind, wie auch Bignami und Bastianelli[2]) in ihrer ausgezeichneten Arbeit hervorheben, die Resultate nicht gleichförmig.

Mannabergs Methode[3]). Man lässt das Trockenpräparat durch 5 Minuten auf destilliertem Wasser schwimmen, trocknet zwischen Fliespapier, und zieht bis zur vollständigen Abgabe des Hämoglobin mehrmals durch eine sehr verdünnte Essigsäurelösung

1) Weiteres zur Malariafrage. Centralblatt für Bact. und Parasitenkunde, 1891, Bd. X, S. 519.

2) Studi sull' infezione malarica, l. c.

3) Mannaberg, Malariaparasiten, S. 16.

(1 Tropfen Essigsäure auf 20 cm³ Wasser). Hierauf wird das farblose Präparat für zwei Stunden auf die Fixierlösung gelegt,

Konzentrierte wässrige Pikrinsäurelösung	30,0
Aqua destillat.	30,0
Eisessig	1,0,

aus welcher es, für abermals zwei Stunden, in absoluten Alkohol übertragen wird. Darauf 12—24 Stunden Färben in Alaunhämatoxylin, schliesslich differenzieren mittelst 0,25 proc. Salzsäurealkohol (Alkohol von 75 proc.) und Ammoniakalkohol (3 Tropfen Ammoniak auf 10 cbcm 75 proc. Alkohol), Auswaschen in 80 proc. Alkohol, Montierung in Xylolcanadabalsam. Die roten Blutzellen sind entfärbt.

Sowohl die komplizierte Mannabergsche wie die anderen Methoden scheinen vor allem den Nachteil zu haben, dass sie den hauptsächlichsten Bestandteil des Kerns, das Chromatin, nicht im ganzen Verlaufe der Entwickelung zeigen. Mannaberg sagte, dass der Kernkörper, bei mir das Chromatin, vor der Reifung des Parasiten im Protoplasma verschwindet, sodann auch der Kern, worauf die Nucleoli, dann auch die Nuclei der künftigen jungen Parasiten erscheinen sollen.

Auch Bignami und Bastianelli[1]) lassen das Chromatinkorn vor der Reifung des Parasiten sich im Protoplasmaleibe auflösen, worauf später die Chromatinkörner der sich nun bildenden jungen Parasiten wieder sichtbar werden. Das Chromatin verschwindet aber nicht vor der Reifung des Parasiten. Im Gegenteil, es entfaltet, wie wir gesehen haben, eine ausserordentliche Thätigkeit.

Wie das Protoplasma der jungen Zelle sich immer nur bildet aus dem Protoplasma der Mutterzelle, wie z. B. auch die Chromatophoren[2]) sich immer nur bilden aus schon vorhanden gewesenen älteren Chromatophoren, so entsteht auch der wichtigste Bestandteil des Kerns, das Chromatin, immer nur aus schon vorhandenem Chromatin.

Romanowsky[3]), der den Bau des Parasiten des Tertianfiebers bei einem Materiale von sechs Fällen beschreibt, nimmt allerdings das Fortbestehen der Chromatinsubstanz während der ganzen Entwickelung der Parasiten an, glaubt aber an eine mitotische Teilung der Parasiten. Er beschreibt dieselbe genau. Wie ich hoffe bewiesen zu haben, ist eine solche nicht an-

---

1) l. c.

2) Lehrbuch der Botanik, v. Strasburger, Noll, Schenck, Schimper, Jena 1894, S. 58.

1) Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria, 1891.

zunehmen (cfr. die betr. Abschnitte). Wie ich ferner ausgeführt, finden sich in der biologischen Entwickelung gerade des Tertianparasiten oft grosse Verschiedenheiten, und ist es nötig, das Material nur aus einer grossen Anzahl von Beobachtungen zu sammeln.

Romanowsky empfiehlt als Methode der Darstellung der Parasiten folgende.

Ausbreiten eines Blutstropfens zwischen zwei wohlgereinigten Deckgläsern, Abziehen der Deckgläser voneinander und Fixieren der Präparate während mindestens $^1/_2$ Stunde bei einer Temperatur von 105^0—110^0 C.

Schon jetzt möchte ich betonen, dass man mit 15—20 Minuten langem Einlegen der Präparate in absoluten Alkohol dieselben ausgezeichneten Resultate erhalten kann. Unter Umständen genügen auch schon 5—10 Minuten, bez. bei gewöhnlicher Färbung mehrmaliges Durchziehen durch die Flamme. Für den im Auslande oft unter schwierigen Verhältnissen praktizierenden Arzt ist das nicht unwichtig.

Romanowsky hat dann eine konzentrierte wässrige Methylenblaulösung und eine 1 % wässrige Eosinlösung. Von der ersteren Lösung filtriert er 1 Volum ab und fügt dazu 2 Volum der Eosinlösung. Ein Ueberschuss von Eosin soll nicht schaden. Es entsteht dann nach sorgfältigem Mischen nach Romanowsky eine dritte neutrale Farbe, die eine besondere Affinität zu den chromativen Kernnetzen haben soll. Das Eintreten der neutralen Reaktion soll man an dem Ausfallen eines Niederschlages erkennen. Um gute Resultate zu erhalten, müssen die Präparate 2—3 Stunden in die Farbmischung gelegt werden. Später bevorzugte er eine Mischung, die weniger Niederschlag giebt, aber eine 24stündige Färbedauer beansprucht: gleiche Teile einer $^1/_2$ proz. Eosinlösung und einer zur Hälfte mit destilliertem Wasser verdünnten gesättigten Blaulösung. Nach Romanowsky erscheint in gelungenen Präparaten das Chromatin der jungen Parasiten der Tertiana als rötlich violettes Klümpchen.

Die Vorgänge bei der angeblichen mitotischen Teilung der Parasiten können wir hier bei Seite lassen. Wenn ich noch hinzufüge, dass nach R. bei älteren Methylenblaulösungen weniger von der Eosinlösung notwendig ist, nach 9 Monaten bloss noch $1^1/_2$ Volumteile Eosin auf 1 Teil Methylenblau, so glaube ich seine Färbemethode vollkommen wiedergegeben zu haben. Zu erwähnen ist noch, dass er seine Uhrschälchen mit der Farblösung und den Präparaten in die feuchte Kammer stellte.

R. veröffentlichte diese Methode im Jahre 1891, ohne dass die aus den 6 Tertianafällen gewonnenen Resultate sich Anerkennung verschaffen konnten. Mannaberg erwähnt in seinem in der ganzen Welt bekannten Buche Romanowskys Methode und sagt, dass die Resultate oft sehr schön wären, was ihn indes nicht hindert, sich gegen Rs. Anschauung betr. die Entwickelung der Malariaparasiten zu wenden. Bei Limbeck[1]) ist ebenfalls Erwähnung gethan, ferner bei Thayer[2]), auch bei Laveran in seinem neuesten Werke[3]).

Aus einem kurzen Referat über die Sitzungsberichte des Moskauer Kongresses ersehe ich, dass Gautier[4]) angiebt, mit Romanowskys Methode gearbeitet zu haben. Er kommt aber mit jener zu Resultaten, die denen Rs. widersprechen, indem auch er das Verschwinden der Kernsubstanz vor der Teilung der Parasiten annimmt. Von Russen giebt Sacharoff[5]) an, ähnlich wie R. gefärbt zu haben und kommt auch zu dem Schlusse wie R., dass eine mitotische Teilung der Blutparasiten stattfände. Nur verwandte er zur Hälfte mit Wasser verdünnte konzentrierte Methylenblaulösung, der er 1 % Eosinlösung bis zur Bildung eines körnigen Niederschlages zusetzte.

Korolko[6]) nimmt 2—3 Volumen Methylenblau und setzt 3—5 Volumen 1 % Eosinlösung hinzu, bis eine violette Färbung und ein schwarzkörniger Niederschlag entsteht. Wie R. filtriert auch er nicht die hergestellte Farbmischung.

Eine allgemeine Geltung hatte sich Rs. Methode jedenfalls nicht verschaffen können, insbesondere, weil Rs. Angaben den Leser, wie wir sehen werden, nur vom Glücke abhängig machen. An eine Verallgemeinerung der bei seinen sechs Tertianafällen gewonnenen Beobachtungen und Schlüsse für die anderen Malariaparasiten und überhaupt andere Mikroorganismen scheint R. ebenfalls nicht gedacht zu haben.

Das unzweifelhafte, grosse Verdienst Rs. als erster wie ich glaube erkannt zu haben, dass Methylenblau und

---

1) Klinische Pathologie des Blutes, 1896.

2) Lectures on the malarial fevers 1897. Ich bekam dieses Buch erst nach Fertigstellung dieser Arbeit.

3) Traité du paludisme. 1898.

4) Semaine médicale. (September 1897. Sur certains détails de structure des hématozoaires de Laveran durant leur évolution.)

5) Centralbl. f. Bacteriologie, 1895, Bd. XVIII, S. 375. Vergl. auch Saccharoff, Ueber den Einfluss der Kälte auf die Lebensfähigkeit der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bact. u. Par., 1894, Bd. XV, S. 161.

6) Fortschritte der Medizin, 1892, Bd. X, S. 874.

Eosin eine neutrale Farbmischung ergeben können, mit besonderer Affinität zu den chromativen Kernnetzen, soll damit gewiss nicht geschmälert werden.

Als ich nun versuchte nach R. zu färben, unter ganz genauer Innehaltung aller von Romanowsky angegebenen Kautelen, glückte kein Präparat.

Ich teilte damit nur des Schicksal vieler Vorgänger. Manchmal trat überhaupt keine äusserlich erkennbare Färbung des Trockenpräparates auf, andere Male fand sich ein so ausserordentlich dichter Niederschlag, dass überhaupt von dem Blutpräparate nichts zu sehen war. Andere Male fand sich nur die gewöhnliche Blaufärbung der Leukocyten und der Parasitenleiber. In Kamerun, wo zuerst diese Arbeiten ausgeführt wurden, stand ich schliesslich nach wochenlangen, immer erneuten und modifizierten Versuchen als nutzlos davon ab. Indes die Vorstellung, dass es möglich sein müsste, bei bestimmten Mischungsverhältnissen des basischen Methylenblau und des sauren Eosin ein neutrales Farbengemisch zu finden, haftete fest. Dasselbe musste aber im Stande sein, nicht nur die Blutelemente, sondern auch die Parasiten in ihren Details zur Darstellung zu bringen. Es ist eins der grossen Verdienste Ehrlichs, diese neutralen Gemische für die Bluthistologie eingeführt zu haben. Ein solch neutraler Farbkörper ist z. B. das pikrinsaure Rosanilin, das durch Einwirken von essigsaurem Rosanilin auf pikrinsaures Ammoniak entstanden ist.

Da bemerkte ich bei einer gelegentlichen Mischung des Restes einer älteren, bis dahin unbenutzt gewesenen, ziemlich konzentrierten Methylenblaulösung mit 1 % Eosinlösung, wie sich ein dicker Schlamm im Mischgefäss bildete, welcher bei der Reinigung einen schwer zu entfernenden, rotvioletten, zähen Belag zurückliess. Ein absichtlich mit jenem Schlamm einige Minuten in Berührung gebrachtes Blutpräparat von einem jungen Krokodil zeigte die Kerne der roten Blutzellen dunkelviolett, gefärbt, soweit der massenhaft gebildete Niederschlag das erkennen liess.

In Deutschland wurden die Versuche in systematischer Weise wieder aufgenommen.

Ich arbeitete zunächst mit konzentrierten Methylenblau und 1 % Lösungen wasserlöslichen Eosins. Die konzentrierten Methylenblaulösungen wurden so dargestellt, dass zunächst kleine Quantitäten Methylenblau in siedend heissem Wasser gelöst und unter fortwährendem Schütteln und Umrühren immer mehr Methylenblau zugefüllt wurde, bis eine dicke, ziemlich schwerflüssige Masse entstand, mit einem Ueberschusse von noch ungelöstem Methylenblau.

Fügt man eine grosse Menge von Methylenblau mit einem Male zu siedendem Wasser, oder giesst man umgekehrt das siedende Wasser auf Methylenblau, so kann man es trotz sofortigen Umschüttelns erleben, dass man am anderen Tage in der Flasche eine dickbreiige blaue Masse findet, welche für die Färbeversuche unbrauchbar ist. Oder aber es löst sich nur ein zu geringer Teil des Methylenblau bei dieser Art des Verfahrens, und wir erhalten eine nicht konzentrierte Lösung. Dann giebt ein Teil der Methylenblaulösung mit zwei Teilen einer 1 % Eosinlösung nie und nimmer die von R. erstrebte Farbenreaktion. Man muss das im Auge behalten, um sich vor Enttäuschungen zu bewahren.

An dem Misslingen der Farbenreaktion kann, theoretisch genommen, entweder das M. oder das Eosin schuld sein, vorausgesetzt, dass im übrigen die Herstellung der Lösungen eine richtige war.

Ich will hier gleich vorweg nehmen, dass nach vielen Versuchen das Eosin nicht die Schuld an einem etwaigen Misslingen zu tragen scheint, indem Eosin verschiedenen Ursprungs dieselben Farbenreaktionen mit demselben M. gab, aber nicht dasselbe Eosin mit M. verschiedenen Ursprungs. Später benutzte ich nur das Eosin der Höchster Farbwerke und zwar die Marke BA und AG, und haben die später folgenden Zahlenangaben nur auf diese Marken Bezug. Beide Marken unterscheiden sich nur durch ihren Bromgehalt etwas von einander.

Um die zu erwähnende Farbenreaktion hervorzubringen, waren von beiden Marken BA und AG fast dieselben Mengen notwendig. Auch die Resultate waren fast die gleichen, guten.

Die 1 % Eosinlösungen wurden hergestellt durch Auflösen von einem genau abgewogenen Gramme Eosin in 100 g heissen Wassers. Eine Filtration dieser Lösung wurde nicht, auch nicht vor dem Gebrauche, vorgenommen, da es sich von vornherein um vollkommen klare Lösungen handelte. Wenn sich eine Trübung einstellte, wurde eine neue Lösung hergestellt. Sehr viel unnütze Mühe entstand dadurch, dass zuerst das Methylenblau von Zwischenhändlern für die Versuche bezogen wurde, und dass infolgedessen oft ein nicht genügend gereinigtes Methylenblau, das die Bezeichnung purum trotzdem trug, zur Anwendung gelangte.

Wir müssen unterscheiden zwischen dem Chlorzinkdoppelsalz des Methylenblau und dem reinen Methylenblau, dem Tetramethylthioninchlorhydrat von der Formel

$$\begin{matrix} NC_6H_3 \\ C_6H_3 \end{matrix} > S \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ N(CH_3)_2 \end{matrix} Cl.$$

Ersteres, das Chlorzinkdoppelsalz, enthält meist geringe Mengen Arsen und Zink, und kommt in Form kupferroter Krystalle oder eines braunroten Pulvers in den Handel.

Nach einer Reihe von Versuchen schaltete ich dieses Methylenblau als unbrauchbar zum Hervorbringen der Reaktion aus.

Ein solches chlorzinkhaltiges M. ist z. B. das M. BX Grübler und M. für Bacillenfärbung n. Koch (Grübler).

Das einfache Tetramethylthioninchlorhydrat, welches im Handel in Form grüner Krystalle oder grüngrauer Pulver sich öfter findet, enthält ebenfalls meist geringe Mengen Arsen, Zink und Chrom und auch noch mehr oder weniger Dextrin. Zur Anwendung gelangte nur Methylenblau deutscher Fabrikation. Es wird in Deutschland hergestellt von der Anilinfabrik in Berlin vor dem Schlesischen Thore, von der badischen Anilinfabrik (Ludwigshafen), von den Höchster Farbwerken und den Farbwerken Friedrichsfeld (Mannheim). Ausserdem verwandte ich noch das Methylenblau (Ehrlich, Guttmann) und Methylenblau rectificat. n. Ehrlich von der bekannten Firma Dr. G. Grübler u. Co. in Leipzig.

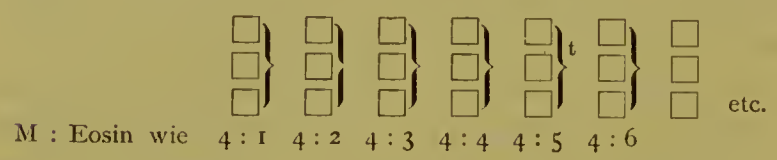
Die Anilinfabrik Ludwigshafen giebt im Kleinen kein M. ab und lässt die Reinigung bei Merck in Darmstadt besorgen. Ich nahm auch dieses gereinigte M. von Merck in Gebrauch. Stets wurde bei den Fabriken gereinigtes M. bestellt.

Die Versuche wurden so angestellt, dass sowohl frische, abgekühlte, als auch ältere, filtrierte, konzentrierte M.-Lösungen zur Anwendung gelangten.

Dann wurde eine Anzahl von Glasschälchen aufgestellt, immer 3 hintereinander, und alle mit einem in Alkohol gehärteten, getrockneten Blutpräparate von Menschenblut beschickt. Präparate von Menschenblut sind jederzeit leicht zu beschaffen. Bedingung ist, dass die Deckgläschen aufs peinlichste gereinigt sind und keine Spur von Säure oder eine Base sich daran befindet. Der nicht zu grosse Blutstropfen wurde gewonnen durch Einstich mit einer Nadel etc. in die wohlgereinigte Fingerkuppe. Der erste Blutstropfen wurde abgewischt, der zweite aufgefangen auf der Mitte eines Deckgläschen, ein zweites Deckgläschen darüber gelegt, sodass die 4 Ecken über das erste Deckgläschen hervorragten und schnell das zweite Deckgläschen von dem anderen abgezogen. Wartet man damit, so trocknet das Blut zwischen den Deckgläschen fest und die roten Blutzellen deformieren sich beim Abziehen der Deckgläschen. War der Blutstropfen nicht zu gross, so erhält man eine dünne, gleichmässig ausgebreitete Schicht von Blut auf den Deck-

gläschen. Jeder Druck beim Abziehen ist zu vermeiden. Darauf werden die Präparate durch Hin- und Herschwenken in der Luft getrocknet und mit der Präparatenseite nach oben 20—30 Minuten in absolutem Alkohol gehärtet, und zuletzt zwischen Fliespapier getrocknet. Der Reihe nach wurden immer je 3 Schälchen gefüllt mit einer Mischung von M. und Eosin im Verhältnis von 4 : 1, 4 : 2, 4 : 3, 4 : 4, 4 : 5, 4 : 7, 4 : 8 etc. Wir kommen darauf und auf kleine Modifikationen noch zurück.

Schema:



Die Mischung war so vorgenommen, dass zu der genau abgemessenen Methylenblaulösung von 4 cbcm im Messglase je 2, je 3, 4, 5, 6, 7, 8 etc. cbcm 1 % Eosinlösung zugegossen und dann ausserordentlich sorgsam mit dem Glasstabe mindestens zwei Minuten lang umgerührt wurde.

Um immer drei Schälchen mit einer Mischung füllen zu können, muss man natürlich, so lange es sich um ein Verhältnis des Methylenblau zu Eosin handelte, wie 4 : 1, 4 : 2 bis etwa 4 : 8, von jeder Flüssigkeit entsprechend mehr zugiessen, z. B. bei dem Verhältnis 4 : 1, in Wirklichkeit 12 cbcm Methylenblau- und 3 cbcm Eosinlösung. Wenn die Mischung nicht ganz sorgfältig vorgenommen wird, kommt man zu ganz fehlerhaften und widersprechenden Resultaten. Dann erst erfolgte das Eingiessen in die drei Präparatenschälchen (cfr. Schema). Wir hatten also von links nach rechts gerechnet einen allmählich steigenden Eosingehalt der einzelnen Mischungen.

Gleich drei Schälchen wurden mit derselben Mischung beschickt, um eine bessere Kontrolle zu haben. Ein anderer Grund soll später noch erwähnt werden.

Bei jeder Reihe wurde die Zeit des Eingiessens der Mischung notiert. Dann wurde von etwa 10 zu 10 Minuten nachgesehen, ev. bei langsamen Eintritt der Reaktion auch in längeren Zwischenräumen, ob die Kerne der Leukocyten die gewünschte karminviolette Farbe zeigten.

Die Beobachtungszeit wurde bis 48 Stunden und länger ausgedehnt. Schon aus diesen kurzen Andeutungen lässt sich entnehmen, das die Versuche bei der unendlichen Mannigfaltigkeit der Kombinationen ausserordentlich zeitraubend waren.

Ich fand nun, bei meinen Versuchen wenigstens, dass nur das Methylenblau med. pur. der Höchster Farbwerke, das Methylenblau rectificat. nach Ehrlich von Dr. Grübler, und das Methylenblau, das im Wilhelmshafener Lazaret angeblich von der badischen Anilinfabrik bezogen war, die erwähnte Reaktion gab.

Es soll damit nicht gesagt werden, dass das Methylenblau der anderen Fabriken einen anderen Untersucher zu anderer Zeit nicht doch das gewünschte Resultat giebt.

Mir war es unmöglich, jenes Ziel zu erreichen, obgleich das Methylenblau (Friedrichsfeld) (Berlin, Marke extra D), (Merck) bei Mischung mit besimmten Eosinmengen einen dicken Niederschlag gab. Romanowsky[1]) sagt, dass gerade das Ausfallen dieses Niederschlages den Zeitpunkt der grössten Farbenkapacität der Mischung bedingt.

Wir sehen also, dass das durchaus **nicht allgemein** zutrifft.

Da das Methylenblau (badische Anilinfabrik) mir später nicht mehr zur Verfügung stand, da ferner das Methylenblau (rectificat., Ehrlich von Dr. Grübler) fast dieselbe Wirkung zeigte wie das Methylenblau med. pur. (Höchst), so gelangte später nur noch das letztere Methylenblau zur Anwendung für die Versuche.

Ich betone das für diejenigen, die meine Resultate nachprüfen wollen. Wo daher im Folgenden von Methylenblau die Rede sein wird, wird nur Methylenblau (Höchst) gemeint sein.

Neu-Methylenblau, das von der Firma Casella in Frankfurt a. M. bezogen wurde, erwies sich als unwirksam bei Mischungen mit Eosin, da das Chromatin der Parasiten sich nicht deutlich färbte.

Zum Verständnis für das Folgende ist es nützlich, sich zu erinnern, dass Methylenblau (Höchst) ein basischer, Eosin, das Kalisalz des Tetrabromfluorescins, ein saurer Körper ist. Es kommt nun darauf an, die wirksame Mischung zu finden, d. h. die dritte, neutrale Farbe, welche zum Chromatin die grösste Affinität hat.

Wie es mir gelang zu finden, ist dieser dritte Farbkörper in einem Ueberschusse von Methylenblau oder Eosin wieder löslich.

Diese Erklärung löst alle Schwierigkeiten, die sich bei Betrachtung von Resultaten der Mischungen von Methylenblau und Eosin ergeben.

---

1) l. c.

Gesetzt, wir haben im Messglase 4 cm³ frischer, filtrierter, konzentrierter M (H) und fügen 1 cm³ 1 % Eosinlösung hinzu, mischen äusserst sorgfältig, giessen die blau erscheinende Mischung in das Schälchen mit dem Präparat und sehen von Zeit zu Zeit zu. Makroskopisch erscheint dann das Präparat farblos. Nur die Protoplasmaleiber der Lymphocyten, in schwächerem Masse auch der grossen mononukleären Leukocyten sind blau gefärbt, ebenso die Kerne der übrigen Leukocyten. Oder wir nehmen 1 cm³ konzentrierter und filtrierter Methylenblaulösung und 10 cm³ 1 % Eosinlösung, mischen wieder sorgfältig und giessen die jetzt rötlichviolette Flüssigkeit in das Präparatenschälchen ein.

Wir prüfen wieder nach 10 Minuten bezw. nach mehreren Stunden, und finden das Präparat intensiv rosa gefärbt. Sämtliche roten Blutzellen sind rosa gefärbt, die Granulationen der eosinophilen Zellen besonders tief. Die Kerne der Leukocyten sind vollkommen farblos. Von Blau ist in dem Präparat keine Spur zu sehen. Was ist geschehen? In beiden Fällen, sowohl, als viel Methylenblau und wenig Eosin, wie, als wenig Methylenblau und viel Eosin gemischt wurde, bildete sich der dritte Farbkörper. Im ersten Falle, wo es sich um eine zu grosse Methylenblaumenge in der Mischung handelte, löste er sich im Ueberschusse von Methylenblau, im zweiten Falle im Ueberschusse der Eosinlösung.

Unsere Aufgabe bleibt es nun, auf rein empirischem Wege, wie er schon angedeutet, eine Mischung zu finden, wo der dritte neutrale Farbkörper weder in dem Methylenblau, noch in der Eosinlösung der Mischung sich auflöst. In diesem Stadium behält das Methylenblau seine Affinität zu den Protoplasmaleibern der Lymphocyten, in schwachem Masse auch zum Protoplasma der grossen mononukleären Leukocyten und der Mastzellen, das Eosin zu den roten Blutzellen und eosinophilen Granulationen. Die anderen körperlichen Blutelemente färben sich mit dem dritten neutralen Farbkörper. Das gewünschte Blutpräparat muss dann folgendermassen aussehen.

Die roten Blutzellen sind rosa gefärbt, die Kerne der sämtlichen Leukocyten in einem beinahe leuchtenden, wundervollen Karminviolett, die Protoplasmaleiber der Lymphocyten blau, der grossen mononukleären Leukocyten blassblau, oft bis auf eine schmale Randzone beinahe farblos, der Mastzellen ebenfalls bläulich. Der Protoplasmaleib der neutrophilen Leukocyten erscheint blass karminviolett gefärbt, die Granulationen derselben noch etwas dunkler karminviolett. Indes kommen beim Protoplasma der neutrophilen Leukocyten Uebergänge vor in den Nüancen

zwischen dem zarten Blau des Protoplasmas der grossen mononukleären Leukocyten und dem blassen Karminviolett des Protoplasmas der gewöhnlichen neutrophilen Zellen. Sehr deutlich erscheint oft ein mehr oder weniger grosser heller Hof um den Kern des Lymphocyten, bez. der grossen mononukleären Leukocyten. Die Granulationen der eosinophilen Zellen erscheinen tiefrot. Findet man, wie nicht ganz selten bei Perniciosa, kernhaltige rote Blutzellen, so ist auch deren Kern dunkel karminviolett gefärbt. Auf das Verhalten der mononukleären Zellen mit neutrophilen Granulationen, die in pathologischen Fällen gefunden werden, ferner der mononukleären eosinophilen Zellen, der kleinen neutrophilen Pseudolymphocyten, der Reizungsformen [1]) braucht hier nicht weiter eingegangen zu werden.

Sehr interessant ist, dass auch die Blutplättchen ebenso wie das Chromatin der Kerne der weissen Blutzellen die karminviolette Färbung annehmen.

Sie erscheinen als zusammengesetzt aus einer Anzahl äusserst feiner, kurzer, dicht zusammenliegender Körnchen und Fädchen.

Der Umstand, dass die Blutplättchen auch die charakteristische Farbenreaktion des Chromatins geben, ist vielleicht wichtig für die noch so viel umstrittene Histogenese jener Gebilde.

Handelt es sich um Malariablut, so erscheint das Chromatin der Parasiten ebenfalls karminviolett, oft umgeben von einem deutlich sichtbaren hellen Hofe, das Protoplasma der Parasiten blau. Bei Tertianablut färben sich die roten Blutzellen, die schon etwas herangewachsene Parasiten beherbergen, nur schwachrosa, entsprechend der schon im lebenden Präparat zu bemerkenden Entfärbung. Jede der schon früher geschilderten Veränderungen des Chromatins, seine weitere Entwickelung, wie das Schwinden desselben bei den sterilen Formen, treten auf das Deutlichste hervor.

Wir sahen oben, dass, wenn man z. B. 4 cm^3 frischer konzentrierter, kalter und frisch filtrierter Methylenblaulösung mit 1 ccm^3 1 % Eosinlösung mischt, sich nur die Protoplasmaleiber der Lymphocyten etc. und die Kerne der eosinophilen und neutrophilen Leukocyten blau färben. Steigern wir nun allmählich den Zusatz von Eosin (cfr. das obige Schema), so wird die Mischung allmählich dicker. Am Stabe bilden sich allmählich klumpige Niederschläge. Das Präparat wird allmählich auch makroskopisch nach dem Abspülen in Wasser an der rosigen Farbe sichtbar. Mikroskopisch

---

1) Ehrlich und Lazarus, Die Anämie, l. c., S. 53.

erweisen sich die roten Blutzellen nach etwa 30 Minuten als rosa gefärbt, die Kerne aller Leukocyten und der Protoplasmaleib der Lymphocyten als blau gefärbt. Das Mischgefäss ist noch leicht zu reinigen, ebenso der Mischstab.

Steigert man nun weiter den Eosinzusatz, so setzen sich am Stabe immer mehr klumpige Niederschläge ab, die Mischflüssigkeit wird dicker. Oben auf der Mischflüssigkeit bildet sich im Präparatenschälchen ein anfangs nur kleines, metallisch schimmerndes Häutchen.

In der grossen Mehrzahl der Versuche war die Bildung dieses Häutchens ein Zeichen, dass die gewünschte Farbenreaktion eingetreten war, oder nahe bevorstand, wenigstens bei den Methylenblausorten, die ich als wirksam erfunden.

Bei Mischungen von Eosin mit den anderen Methylenblausorten trat diese Häutchenbildung auch ein, ohne dass jedoch die spezifische Färbung des Chromatins sich einstellte.

Prüft man bei Eintritt der Häutchenbildung nach 20—30 Minuten das Präparat, so findet man die roten Blutzellen rosa, die Kerne der eosinophilen und neutrophilen Zellen vielleicht noch blau, die Kerne der Lymphocyten aber in einem Blau, das schon deutlich Uebergänge zum Violett zeigt. Oder aber sie erscheinen eigenartig stahlgrau mit Uebergängen zu einem äusserst zarten Karmin. Lässt man die Präparate weiter in der Farbmischung, so kann nach einigen Stunden das ersehnte Resultat jetzt schon eingetreten sein, d. h. die Kerne der weissen Blutzellen zeigen die erwähnte prachtvoll karminviolette Farbe. Notwendig ist das durchaus nicht, obgleich bei Mischung der Flüssigkeiten sich schon anfangs ein Niederschlag gebildet.

Steigert man nun den Eosingehalt der Mischung noch etwas, etwa um 1 cbcm der 1 % Eosinlösung, so wird die Mischung noch etwas dickflüssiger und erhält einen Stich ins Violette. Der Mischstab klebt oft ordentlich an den Wänden des Mischgefässes.

Die nach mindestens einer Minute dauerndem, äusserst sorgfältigem Mischen resultierende Flüssigkeit zeigt, ausgegossen, im Präparatenschälchen oft die Bildung eines sehr starken, metallisch schimmernden Häutchens.

Sowohl das zum Mischen benutzte Gefäss wie der Stab sind oft schwer zu reinigen wegen eines zähen, rötlich-violetten Belages. Am Stabe befindet sich oben an der Stelle, bis zu welcher er in die Mischflüssigkeit beim Mischen hineingetaucht war, ein typischer rötlicher Ring.

Ich führe diese kleinen Kennzeichen an als ev. Handhaben bei Anstellung von Nachprüfungen.

In dieser Flüssigkeit zeigen die Präparate nach einer wechselnd langen Zeit, über die wir später handeln wollen, die typische, gesuchte Farbenreaktion.

Ich betone nochmals, dass die Versuche nach dem oben erwähnten Schema angestellt wurden, dass also zu den Mischflüssigkeiten mit höherem Eosingehalt nicht solche von geringerem Eosingehalt benutzt wurden, die schon für frühere Versuche in Anwendung gekommen waren, denen man also einfach noch nachträglich Eosin zugesetzt hätte. Dass für jedesmalige neue und peinliche Reinigung der Mischgefässe zu sorgen ist, dass ferner kein säure- oder alkalihaltiges Wasser bei Reinigung der Gefässe und bei Bereitung der Lösungen selbst zu verwenden ist, muss noch besonders hervorgehoben werden.

Steigert man nun noch den Eosingehalt der Mischflüssigkeit weiter, so kann man unter Umständen in noch kürzerer Zeit die gewünschte Farbenreaktion erhalten.

Indes es bildete sich vielfach ein mehr oder weniger dichter Niederschlag von büschelförmigen, bräunlichen, mehr oder weniger langen Krystallnadeln, die schliesslich das Präparat fast ganz verdecken. Oder aber das Präparat erhält einen immer dichter werdenden Schleier.

Benutzt man nun Mischungen mit noch höherem Eosingehalt, so wird die Mischung wieder dünnflüssiger, ihr Aussehen rotviolett. Präparate mit dieser Mischung gefärbt, zeigen höchstens nur noch äusserst schwach und nur nach längerer Einwirkung die karminviolette Färbung des Chromatins. Bei weiterem Eosinszusatz wird die Mischung ganz dünnflüssig und schmutzigrosa gefärbt. Das metallisch schimmernde Häutchen kann noch sehr stark ausgeprägt sein.

Indes im Präparate sind nur noch die roten Blutzellen und zwar rosa gefärbt. Mit anderen Worten, der Ueberschuss an Eosin liess die Farbenreaktion nicht mehr aufkommen.

Dies ungefähr ist das Ergebnis aller der zahlreichen Versuche, die ich mit Mischungen der Lösungen von Methylenblau und Eosin verschiedenster Konzentration angestellt.

Nur dass bei schwachen Methylenblau- und Eosinlösungen nicht ein solch dichter Niederschlag entstand. Darüber noch weiter unten.

Bei dieser allgemeinen Erörterung der Resultate sind noch einige Punkte zu erwähnen, die für das Gelingen der Versuche von grösster Wichtigkeit sind.

Angenommen, wir hätten die richtige Mischung, die die specifische Färbung des Chromatins erzielt, in ein Farbschälchen gelegt, und es hätte sich oben das erwähnte metallische Häutchen gebildet.

Legen wir nun das gehärtete und trocken gewordene Präparat mit der Präparatenseite nach unten oben auf die Oberfläche der mit dem geschilderten Häutchen bedeckten Flüssigkeit, so bildet sich ein derartiger dichter Niederschlag von Krystallnadeln, und ein derartig dichter Schleier, dass das Präparat vollkommen unbrauchbar ist. Der Schleier und die Krystallnadeln haften ganz ausserordentlich fest.

Entfernen wir das Häutchen vorsichtig mit einem Stückchen Fliespapier und legen dann das Präparat mit der Präparatenseite nach unten auf die Oberfläche der Flüssigkeit, so erhalten wir, wenn überhaupt, erst spät die Farbenreaktion des Chromatin. Ausserdem bildet sich das Häutchen meist wieder. Wenn nun das Präparat aus der Flüssigkeit genommen wird, so lässt eine Berührung des Präparates mit dem ev. neu gebildeten Häutchen sich kaum oder gar nicht vermeiden. Das Präparat zeigt entweder einen Schleier und Niederschlag von Krystallen, oder das Chromatin ist zum mindesten schwach gefärbt.

Legen wir das Deckglas auf den Boden des Farbschälchens mit der Präparatenseite nach oben, so ist das Präparat nachher oft verschleiert, da der zu Boden sinkende Niederschlag der Mischflüssigkeit zwar eine specifische, kräftige Färbung des Chromatin bedingt, aber auch Niederschläge im Präparat selbst.

Legt man andererseits das Präparat nachdem man das ev. gebildete Häutchen durch Filtrierpapier entfernt, mit der Präparatenseite direkt auf den Boden des Schälchens, sodass es auf die dort befindliche Schlammschicht zu liegen kommt, so kann man vor lauter Krystallen oft die Blutelemente nicht sehen.

Ich fand es praktisch, Glasblockschälchen mit konkavem Boden mit der wirksamen Mischflüssigkeit zu füllen, dann das sich bildende Häutchen mit einem Streifen Filtrierpapier abzustreifen, und das Präparat mit der Präparatenseite nach unten in die Flüssigkeit unter zu tauchen. Es ruht dann in horizontaler Richtung mit seinen vier Ecken über, nicht auf der den Boden des Glasblockes bedeckenden Schlammschicht.

Vor dem Herausnehmen des Präparates entfernt man ein ev. wieder gebildetes Häutchen. Spült man dann sorgfältig mit kaltem, klarem Wasser ab, so erhält man Präparate von wundervoller Klarheit. Nie versäume man, die obere Seite des Deckglaspräparates ebenfalls abzuspülen und mit einem Tuche abzureiben.

Zu hüten hat man sich vor dem Einlegen des Präparates, bei Entfernen des metallischen Häutchens mit dem Filtrierpapier zu tief in die Mischflüssigkeit einzutauchen, da dadurch eine filtrierende Wirkung ausgeübt wird, welche die färbende Kraft der Flüssigkeit unter Umständen etwas vermindern kann. Ich komme auf diesem Umstand noch zurück.

In letzter Zeit legte ich die Präparate mit der Präparatenseite nach unten gleich in das Blockschälchen, goss dann die Farbmischung darauf, und entfernte erst vor der Herausnahme der Präparate das Häutchen.

Um klare Präparate zu erhalten, ist es notwendig, die Blockschälchen ganz zu füllen. Füllt man zu wenig von der Mischflüssigkeit ein, so zieht man die Präparate leicht mit dem Stück Filtrierpapier fort, welches das Entfernen des Häutchens bewirken sollte. Das Präparat kommt dann unfehlbar mit dem Häutchen oder dem Rande des Blockschälchens in Berührung, und es bildet sich Niederschlag, der die Güte des Präparates beeinträchtigt.

Die Blockschälchen in die feuchte Kammer zu stellen, sah ich mich nicht veranlasst, da, wie wir sehen werden, bei meinem Verfahren eine kräftige Färbung in so kurzer Zeit erzielt wird, dass eine nennenswerte Verdunstung nicht eintritt. Arbeitet man in sehr heissen, trockenen Räumen, so kann man ja die feuchte Kammer anwenden.

Mischflüssigkeiten, welche schon einmal zur Chromatinfärbung benutzt, und welche somit den geschilderten Manipulationen unterworfen gewesen waren, färbten zum zweiten Male fast immer weniger intensiv und gut. Sie wurden daher immer fortgegossen und durch neue Originalmischungen ersetzt.

Die frisch bereiteten, koncentrierten und filtrierten Methylenblaulösungen (Höchst), die im Laufe der letzten $1^1/_2$ Jahre zur Anwendung kamen, gebrauchten verschieden grosse Mengen $1\,^0/_0$ Eosinlösung, um die gewünschte Farbenreaktion des Chromatins zu erzielen.

Es würde hier zu weit führen, alle die in die hunderte zählenden Protokolle aufzuführen, in denen ich die Wirksamkeit der ver-

schiedenen Mischungen und die zum Hervorbringen der Reaktion nötige Zeit bemerkte.

Es genüge, zu bemerken, dass in der wirksamen Mischflüssigkeit das Verhältnis der frisch bereiteten, koncentrierten, filtrierten Methylenblaulösung zur 1 % Eosinlösung schwankte in dem Verhältnis von 1 : 1½ bis 1 : 6.

Was war der Grund?

Entweder waren die jedesmal benutzten Methylenblausorten verschieden, oder die Zubereitung der koncentrierten Methylenblaulösungen war eine ungleichmässige.

Zweifellos verhielten sich die Methylenblaulösungen von M. rectificat. (Ehrlich), der Badischen Anilinfabrik und der Höchster Fabrik verschieden in ihrer Wirksamkeit.

Indes auch bei alleiniger Berücksichtigung des Höchster Fabrikats ergaben sich doch Verschiedenheiten. Die Fabrik erklärte nun, für die stets gleichmässige Herstellung des Methylenblau haften zu können. Dann musste es auch stets unter denselben Bedingungen und bei gleichen Mischungsverhältnissen bei derselben Zeit der Einwirkung auch dieselben Resultate geben, was nicht der Fall war. Entweder war also das Fabrikat doch nicht immer vollkommen gleichmässig, oder, und hieran wird es wohl oft gelegen haben, die Herstellung der koncentrierten Methylenblaulösungen war keine ganz gleichmässige.

In keinem Falle aber waren bei meinen Versuchen zur Erzielung der Chromatinfärbung mehr als höchstens 40 Minuten notwendig, niemals bis 24 Stunden, wie bei Romanowsky. Liess ich das Präparat länger in dem Blockschälchen, so wurde das Chromatin beinahe schwarz gefärbt, das Präparat aber bald meist stark verschleiert.

Ja ich hatte koncentrierte Methylenblaulösungen, die filtriert und gemischt mit 1 % Eosinlösung im Verhältnis von 3 : 11 in 1½ Minuten eine wundervolle Chromatinfärbung erzielten. In 6—8 Minuten wurde die Färbung des Chromatins ziemlich häufig erzielt. Durch sehr vorsichtiges Erwärmen über der Flamme erhielt ich die Färbung oft in ½ Minute. Indes musste man sich hüten, die Farbflüssigkeit auf dem Deckgläschen zum Sieden zu bringen, da dann das Präparat sofort verdorben war. Da die Resultate, die durch Erwärmen gewonnen wurden, öfter ungleichmässig waren, verzichtete ich später auf diese Methode und suchte nur durch vorsichtige Steigerung im Zusatz von Eosin den Eintritt der Farbenreaktion zu beschleunigen.

Oft, wie schon erwähnt, mit dem Resultate, dass die Reaktion schon nach 6—8 Minuten eintrat.

Allen benutzten koncentrierten, frisch bereiteten Methylenblaulösungen war eigentümlich, dass sie, älter geworden, weniger Eosin in der Mischflüssigkeit erforderten. So habe ich z. B. eine koncentrierte Methylenblaulösung, die in frischem Zustande und filtriert anfangs die $2^1/_2$fache Menge von 1 % Eosinlösung erforderte. Damals waren etwa 30 Minuten zur Erzielung der Chromatinfärbung notwendig.

Jetzt nach 18 Monaten ist das Verhältnis des Methylenblau zum Eosin in der Mischflüssigkeit wie 4 : 3, und sind blos 8—10 Minuten für die Chromatinfärbung erforderlich. Romanowsky sagt ferner, die wirksame Mischflüssigkeit, die die Chromatinfärbung bedingte, dürfte auf keinen Fall filtriert werden. Ich kann auch das nicht für alle Fälle bestätigen, wenigstens nicht bei Mischungen, die bei den Versuchen eine besonders stark und schnell wirkende färbende Kraft entwickelten.

Ich filtrierte solche Mischungen zweimal. Das erste Filtrat färbte das Chromatin öfter noch ausgezeichnet nach 20 Minuten, das zweite Filtrat etwas schwächer nach etwa 60 Minuten.

Da der Niederschlag in der Mischflüssigkeit aber zweifellos in Beziehung stand zur Färburg des Chromatins, da Präparate, welche mit der Präparatenseite auf den Niederschlag gelegt waren, zwar ausserordentlich viele Krystallnadeln aufwiesen, scheinbar aber auch eine besonders kräftige, specifische Chromatinfärbung, so filtrierte ich grössere Mengen wirksamer Mischflüssigkeit und sammelte den schlammigen zurückbleibenden Niederschlag auf dem Filter.

Dann wurde mit Wasser ausgewaschen, um das überschüssige Methylenblau und Eosin zu entfernen. Es blieb eine körnige dunkle Masse zurück, welche zerrieben schon makroskopisch das wundervolle, leuchtende Karminviolett zeigte, welches wir im mikroskopischen Präparate an dem Chromatin bewunderten.

Versuche, diese Masse, über deren chemische Zusammensetzung ich nichts sagen kann, aufzulösen, blieben bis jetzt vergeblich. Präparate, mit der Präparatenseite nach unten in eine wässrige Aufschwemmung dieser Masse gelegt, zeigten ebenfalls eine prachtvolle Chromatinfärbung. Die bisher gewonnenen Resultate gestatteten uns, mit Sicherheit die gewünschte Chromatinfärbung zu erzielen, da wir die beiden Komponenten der wirksamen Mischung hatten.

Indes war es bei jeder neu bereiteten, koncentrierten Methylenblaulösung erst notwendig, durch Versuche nach der oben geschil-

derten Methode das richtige Mischungsverhältnis zu dem Eosin zu finden. An und für sich war das ja nicht schwer. Hatte man eine Lösung sich gewissermassen eingestellt, so konnte man mit derselben arbeiten, bis nach einiger Zeit eine Verringerung des Eosinzusatzes nötig wurde.

Ein gewisser Uebelstand war bei dem Arbeiten mit den koncentrierten Lösungen die unausbleibliche Beschmutzung des Arbeitsraumes und der grosse Wasserverbrauch für die Reinigung der Gläser. Wer nicht in der beneidenswerten Lage ist, im Laboratorium zu arbeiten, wird dadurch der Schrecken der Wirtinnen.

Jener Umstand ist für den unter besonderen Umständen lebenden Schiffsarzt von grösster Bedeutung. Ausserdem ist bei Eingiessen einer koncentrierten Methylenblaulösung in ein Messglas das Ablesen an den Teilstrichen mühseliger und zeitraubender. Ich verdünnte daher die koncentrierte filtrierte Methylenblaulösung und die 1 proc. Eosinlösung um das zehnfache, ja bis um das zwanzigfache und erhielt trotzdem oft recht befriedigende Resultate. Nur schien die Chromatinfärbung bei den sehr verdünnten Lösungen etwas länger zu dauern und auch eher eine Verschleierung einzutreten. Was aber etwas unangenehm war, bestand darin, dass, entsprechend den koncentrierten Stammlösungen, die zum Hervorbringen der Farbenreaktion nötigen Mischungsverhältnisse des Methylenblau und des Eosin wechselten.

Um mit konstanteren Bedingungen zu rechnen, stellte ich in neuerer Zeit mir 10 % Methylenblaulösungen her, d. h. in ein Erlenmeiersches Kölbchen wurde etwas siedendes Wasser geschüttet, dann etwas Methylenblau med. puriss. (Höchst) hinzugethan, geschüttelt, dann weiter Methylenblau und Wasser hinzugefügt, bis im Ganzen 10 g Methylenblau und 100 cbcm heissen Wassers sich in dem Kölbchen befanden. Dann wurde mindestens 10 Minuten lang geschüttelt. Im Laufe der nächsten 24 Stunden wurde ebenfalls noch mehrfach umgeschüttelt.

Trotz des sorgfältigen Schüttelns hatte sich das Methylenblau in dem Kölbchen meist nicht völlig gelöst.

Nach 24 Stunden wurden Mischversuche mit unfiltrierter 1 % Eosinlösung vorgenommen, und zwar mit filtrierter wie unfiltrierter 10 % Methylenblaulösung.

Es zeigte sich dabei, dass die filtrierte 10 % Methylenblaulösung meist eine geringere Menge von der 1 % Eosinlösung erforderte für die Chromatinfärbung wie die unfiltrierte 10 % Methylenblaulösung. Es hängt das damit zusammen, dass in einer unfiltrierten

Methylenblaulösung die absolute Menge des Methylenblau grösser ist als in einer filtrierten.

Das nach meist 30 Minuten schon wirksame Mischungsverhältnis zwischen 10 % unfiltrierter Methylenblaulösung und 1 % Eosinlösung schwankte zwischen 1 : 4 und 1 : 7. Die stärkste Wirksamkeit trat aber meist bei dem Verhältnis von 1 : 5, bez. 1 : 6 ein. Die Schwankungen sind wohl so zu erklären, dass zuweilen noch ungelöste, kleinste Methylenblauklümpchen in die Mischflüssigkeit übertragen wurden, welche das Verhältnis des Methylenblau zum Eosin etwas verschoben.

Dieselbe 10 % Methylenblaulösung erforderte, filtriert, meist $^1/_2$—1 cbcm 1 % Eosinlösung weniger, um dasselbe Resultat zu erzielen. Da wenn auch kleine Schwankungen in den Resultaten zuweilen noch bestanden, wurden frische 5 % Methylenblau- und 0,5 % Eosinlösung hergestellt.

Bei sorgfältiger Zubereitung gelang es, in der 5 % Methylenblaulösung fast alles Methylenblau zur Lösung zu bringen.

Filtrierte und unfiltrierte 5 % Methylenblaulösung ergab fast dieselben Resultate. Das wirksame Mischungsverhältnis zur 0,5 % Eosinlösung schwankte meist zwischen 1 : 5 bis 1 : 6. Die Zeit bis zum Eintritt einer kräftigen Chromatinfärbung betrug etwa durchschnittlich 30 Minuten.

In 1 % Methylenblaulösung löste sich das Methylenblau beim Umschütteln leichter.

Die entsprechende 0,1 % Eosinlösung wurde immer durch Verdünnung von vorrätiger 1 % Eosinlösung hergestellt.

Wegen der leichten Reinigung der Mischgefässe etc. benutzte ich zuletzt fast nur diese 1 % Methylenblaulösung.

Das wirksame Mischungsverhältnis zum 0,1 % Eosin betrug meist 1 : 5 oder 1 : 6.

Ein dicker Niederschlag bildet sich bei diesen dünnen Lösungen nicht mehr, wohl aber noch das metallisch schimmernde Häutchen. Nach durchschnittlich 30 Minuten hat man ein prachtvoll klares Präparat mit intensiver Färbung des Chromatins. Nach etwa drei Wochen ist das Mischungsverhältnis der beiden Farbenkomponenten manchmal schon wie etwa 1 : $4^1/_2$ oder 1 : $5^1/_2$.

Als Beispiel für einen solchen Versuch mit 1 % Methylenblaulösung und 0,1 % Eosinlösung füge ich aus meinen Protokollen folgende Daten an.

A) 1 % Methylenblaulösung (Höchst) von älterem Pulver bereitet, unfiltriert, sieben Tage alt, gemischt mit 0,1 % Eosinlösung (BA) Höchst im Verhältnis von

1 : 4: Im Blockschälchen keine Häutchenbildung. Pr. nach 30 Minuten etwas verschleiert. Leukocyten nur blau. Nach 80 Minuten Andeutung von Chromatinfärbung in den Kernen der Lymphocyten.

1 : 5: Auf dem Blockschälchen kleines metallisch schimmerndes Häutchen. Am Mischstabe kleine Bröckelchen. Nach 30 Minuten schwache Chromatinfärbung. Rote Blutzellen z. T. mit Vacuolen. Nach 90 Minuten Chr. mittelkr. Pr. gut.

1 : 6: Auf dem Blockschälchen stärkeres Häutchen. Nach 30 Min. Chromatin sehr kräftig gefärbt. Pr. wunderschön klar.

1 : 7: Mischung schon violett. Häutchenbildung geringer. Nach 30 Min. Pr. noch ziemlich gut. Färbung des Chromatins schon schwächer. Kerne der Leukocyten z. T. auch nur blau gefärbt.

1 : 8: Häutchenbildung. Mischung schmutzigrosa.
Nach 30 Min. } nur die roten Blutzellen und rot gefärbt.
„ 60 „
„ 3 Stund.

B) 1 % Methylenblaulösung, von frischem Methylenblau, unfiltriert, 6 Tage alt und 0,1 % Eosinlösung (BA) Höchst, letztere hergestellt durch Verdünnung, gemischt im Verhältnis von

1 : 3: Keine Häutchenbildung. Kerne der Leukocyten (ausgen. d. Lymphocyten) blau, auch noch nach 60 Minuten.

1 : 4: Kleines Häutchen. Nach 25 Minuten Leukocyten blau.
„ 65 „ „ „

1 : 5: Starkes Häutchen. Nach 20 Minuten kräftige Chromatinfärbung. Nach 40 Minuten Färbung sehr intensiv.

1 : 6: Häutchen etwas geringer. Nach 20 Minuten Präparat sehr gut. Chromatinfärbung aber schwächer wie bei Mischung 1 : 5. Nach 40 Minuten Pr. sehr gut.

1 : 7: Häutchen gering. Nach 30 Minuten Kerne der Leukocyten noch blau, nur die der Lymphocyten fast ungefärbt. Nach 40 Minuten Chr. nur sehr schwach.

C) 1 % Methylenblaulösung, von frischem M. (Höchst) unfiltriert, 8 Tage alt und 0,1 Eosinlösung AG (Höchst), gemischt im Verhältnis von

1 : 4: Aeusserst kleines Häutchen auf dem Glasblockschälchen. Nach 30 Minuten Andeutung von Chromatinfärbung bei den Lymphocytenkernen.

1 : 5: Häutchen gering. Nach 15 Minuten Chromatinfärbung sehr kräftig. Pr. gut.

1 : 6: Häutchenbildung gering. Nach 28 Minuten die specifische Färbung des Chromatin geringer wie bei der Mischung 1 : 5.

D) 1 % Methylenblaulösung. Von altem M. (Höchst), das etwa 10 Monate aufbewahrt war. Lösung 16 Stunden alt, unfiltriert und gemischt mit 0,1 % Eosinlösung. BA (Höchst) im Verhältnis von

1 : 3: Keine Häutchenbildung. Nach 30 Minuten noch keine specifische Chromatinfärbung. Nur Blaufärbung der Leukocytenkerne. Nach 60 Minuten dito.

1 : 4: Kleines Häutchen. Nach 30 Minuten schwache Chromatinfärbung.

1 : 5: Starkes Häutchen. Nach 30 Minuten ideale Färbung. Chromatin noch etwas schwach.

1 : 6: Starkes Häutchen. Nach 30 Minuten Pr. ausgezeichnet. Chromatin sehr stark gefärbt.

1 : 7: Starkes Häutchen. Nach 30 Minuten Pr. wie bei Mischung 1 : 6. Chromatin etwas schwächer gefärbt.

1 : 8: Keine Chromatinfärbung mehr.

E) 1 % Methylenblaulösung von frischem M. (Höchst), 14 Tage alt, unfiltriert, gemischt mit 0,1 % Eosinlösung BA (Höchst) im Verhältnis von

1 : 3: Kein Häutchen, auch nach 3 Stunden keine specifische Chromatinfärbung.

1 : 4: Ganz kleines Häutchen. Nach einer Stunde gewöhnliche Blaufärbung der Leukocyten. Nach 3 Stunden Chromatinfärbung schwach angedeutet bei den Kernen der Lymphocyten.

1 : 5: Kleines Häutchen. Nach einer Stunde Beginn der spec. Chromatinfärbung bei den Lymphocytenkernen. Nach 3 Stunden Pr. sehr gut, Chromatinfärbung der Leukocytenkerne aber sehr schwach.

1 : 6: Stärkeres Häutchen. Nach einer Stunde Präparat ausgezeichnet. Chromatinfärbung stark.

1 : 7: Starkes Häutchen. Nach einer Stunde Chromatinfärbung schon schwächer wie bei Mischung 1 : 6. Nach 3 Stunden Chromatinfärbung genügend, aber viele Krystallnadeln.

Unter E) trat die gewünschte Farbenreaktion ausserordentlich spät ein, erst nach 60 Minuten. In der grossen Mehrzahl der Fälle tritt sie früher ein. Alle die angeführten Beispiele aus den Protokollen, die ich noch um viele vermehren könnte, zeigen, dass durchschnittlich bei einem Mischungsverhältnis der 1 % Methylenblau- und der 0,1 % Eosinlösung wie 1 : 5 bez. 1 : 6 die grösste und schnellwirkende Färbekraft erzielt wird. Bei einem Verhältnis von 1 : 4 oder 1 : 7 kann man zwar unter Umständen auch noch die specifische Färbung erzielen, braucht aber dazu viel länger Zeit.

In der wirksamen Mischflüssigkeit, bei der wir ein Verhältnis des Methylenblau zum Eosin wie 1 : 6 annehmen, verhalten sich die Gewichtsmengen des Methylenblau und des Eosin folgendermassen:

In 1 cbcm der 1 % Methylenblaulösung befinden sich 0,01 M.
In 1 cbcm der 0,1 % Eosinlösung befinden sich 0,001 Eosin.
In 6 cbcm der 0,1 % Eosinlösung befinden sich 0,006 Eosin.

In den 7 cbcm der wirksamen Mischung sind also 0,01 Methylenblau und 0,006 Eosin enthalten.

Bei Besprechung der wirksamen Mischungen sprach ich von einem Verhältnis des 1 % Methylenblau- zur 0,1 % Eosinlösung, wie 1 : 4, 1 : 5, 1 : 6 etc. Es geschah das der Uebersichtlichkeit halber. In praxi empfiehlt es sich dringend, ein Verhältnis wie 2 : 8, 2 : 10, 2 : 12, 2 : 14, bez. gar 3 : 12, 3 : 15, 3 : 18 etc. zu wählen, da dann, wie leicht verständlich, eher Fehlerquellen in dem gegenseitigen Verhältnis der beiden Farben vermieden werden.

Ausserdem reicht dann, wie wir gesehen, die Menge der Farbmischung in dem Messglass gleich für die drei Blockschälchen aus, die wir zum Studium einer bestimmten Mischung gebrauchen. Vergleiche das Schema.

Unter Zuhilfenahme der bis jetzt gewonnenen Resultate empfehle ich zur Nachprüfung zunächst 1 % Lösung von Methylenblau med. puriss. (Höchst), etwa 24 Stunden alt, gut geschüttelt, zu nehmen, in der sich keine ungelösten Methylenblaustückchen mehr befinden, und 0,1 % Eosinlösung, bereitet durch Verdünnung einer 1 % Eosin-

(Höchst)lösung, ev. des Vergleichs wegen auch eine 10 % Methylenblau(Höchst)lösung und eine 1 % Eosin(Höchst)-lösung. Dann nehme man unter Benutzung des angegebenen Schemas die Mischungen vor, fülle immer drei Schälchen, die mit je ein Präparat beschickt sind, mit derselben Farbmischung und sehe von 10 zu 10 Minuten nach, ob die Farbenreaktion eingetreten ist. Handelt es sich um Methylenblau von derselben Färbekraft, wie es mir zur Verfügung stand, dann wird man bei einem Verhältnis des Methylenblau zum Eosin wie 1 : 4 bis 1 : 7 die gewünschte Farbenreaktion eintreten sehen. Diejenige Farbmischung, welche in möglichst kurzer Zeit eine kräftige Chromatinfärbung und dabei ein klares Präparat erzielte, nehme man als Grundlage für weitere Färbeversuche. Wie wir schon sahen, trat bei einem Verhältnis des Methylenblau zu Eosin wie 1 : 5, bez. 1 : 6 nach 20—40 Minuten die beste Färbung ein.

Zu empfehlen ist, nachdem man die Methylenblaulösung in das Messglas gegossen, etwas zu warten, ehe man die Eosinlösung zugiesst, da das an den Wänden des Messglases noch befindliche Methylenblau herunterfliessend das Niveau der schon abgemessenen Methylenblaulösung noch steigen lässt. Giesst man sofort Eosinlösung hinzu, so kann man leicht verwirrende Resultate erhalten.

Exaktes Arbeiten ist unbedingt notwendig. Je mehr von der Mischflüssigkeit sich im Messglase befindet, desto sorgfältiger und länger muss die Mischung stattfinden, wie bereits schon früher angedeutet.

Die Präparate müssen vor allem auch in reinem Wasser abgespült werden, das fortwährend zu erneuern ist, am besten in dem dünnen Strahle der Wasserleitung, wenn man so glücklich ist, über solche zu verfügen. Das Spülwasser in einem Schälchen färbt sich gleich blau durch aus dem Präparate ausziehendes Methylenblau. Lässt man nun das Präparat einige Zeit in einer solchen gleichsam verdünnten Methylenblaulösung, so kann eine Entfärbung bis zu einem gewissen Grade auftreten. Wir kommen darauf noch zurück. Dass der zum Mischen benutzte Stab wie auch das Messglas vor jedesmaligem Gebrauche gründlich zu reinigen und trocken abzureiben ist, ist selbstverständlich. Die Mischflüssigkeit ist stets neu herzustellen vor dem Gebrauche.

Bei genauer Innehaltung der jetzt und weiter oben gegebenen Regeln wird wohl jeder zum Ziele gelangen. Wenn man dabei gelegentlich zu etwas anderen Mischungsverhältnissen des Methylenblau und des Eosin kommen sollte, wie ich sie zuletzt als brauchbar erfunden, so ändert das an der angegebenen Methode nichts. Wie schon

früher angegeben, scheinen die einzelnen Methylenblausorten, soweit sie überhaupt wirksam sind zur Hervorbringung der spezifischen Chromatinfärbung, sich etwas verschieden zu erhalten.

Sollte die Methode einmal nicht gelingen, so wiederhole man den Versuch noch ein- oder zweimal und bereite sich anderenfalls eine neue Methylenblaulösung. Frische Methylenblaulösungen leisten mindestens dasselbe wie ältere Methylenblaulösungen. Durchschnittlich schienen sie noch klarere Präparate zu erzielen. Dass aber nicht jede Methylenblausorte brauchbar ist, haben wir bereits gesehen.

Natürlich muss auch das Eosin vollkommen rein sein.

Nach den angegebenen Regeln (cfr. Schema) gelingt es, in einer Stunde etwa die richtige Mischung herauszufinden, und kann man dann das Mischungsverhältnis für einige Wochen weiter beibehalten, worauf der Eosinzusatz ev. verringert werden kann. Man hat dann eine Färbemethode, welche sowohl bei der Blutfärbung unübertreffliche Resultate leistet als auch bei einer Reihe von Mikroorganismen durch die spezifische Färbung des Chromatins Aufschluss über die feinsten Strukturverhältnisse giebt.

Noch an $^3/_4$ Jahre alten ungefärbten Trockenpräparaten vermochte ich das Chromatin der Leukocyten und der Malariaparasiten zur Darstellung zu bringen. Zum Einbetten der Präparate nehme man am besten Xylolcanadabalsam. Meine Präparate erhielten sich bis jetzt $1^1/_2$ Jahre z. T. vollkommen unverändert.

An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass die Nüancen der spezifischen Chromatinfärbug schwankten zwischen einem zarten Rot bis zu einem kräftigen, leuchtenden Karminviolett, das zuletzt in eine beinahe schwärzliche Färbung übergehen konnte. Diese letzteren Nüancen erhält man bei Anwendung besonders wirksamer Mischungen und bei längerer Dauer der Färbung.

Ich schilderte oben die eigenartige Farbenreaktion, die Methylenblau, das reine Tetramethylthioninchlorhydrat und Eosin, das Kalisalz des Tetrabromfluorescin, bei gewissen Mischungen ergeben. Es ergab sich die Forderung von selbst, nun auch die dem Kalisalz des Tetrabromfluorescins nahestehenden Verbindungen zu prüfen. Es kamen von der Höchster Fabrik in Anwendung

1) Erythrosin A, das Natronsalz des Tetrajodfluorescins,
2) Phloxin BA extra, das Kalisalz des Tetrachlortetrabromfluorescins,
3) Rose Bengale BT, das Natronsalz des Dichlortetrajodfluorescins,
4) Uranin N Ia, Natronsalz des Fluorescin.

Das Kalisalz des Tetrajodfluorescins und das Natronsalz des Tetrabromfluorescins konnte ich mir nicht verschaffen.

Alle diese Farbstoffe wurden in 1 % Lösung mit konzentrierter filtrirter Methylenblaulösung gemischt und nach unserem Schema erprobt. Phloxin, Rose Bengale und Uranin erwiesen sich als unwirksam.

Dagegen hatte ich das Glück, in 1 % Erythrosinlösung einen Körper zu finden, der mit Methylenblaulösung bei gewissen Mischungen eine prachtvolle, karminviolette Färbung des Chromatins ergab, auch bei den Malariaparasiten.

1 % Erythrosinlösung muss im Gegensatz zu 1 % Eosinlösung, da sie nicht ganz klar ist, filtriert werden.

Konzentrierte filtrierte Methylenblaulösung, wahscheinlich aus der badischen Anilinfabrik, gab mit 1 % Erythrosinlösung (Höchst) folgende Resultate.

Gemischt im Verhältnis

von 3 : 4
bis 3 : 8

zeigte sie wechselnd in 2 bis 30 Minuten kräftige, spezifische Färbung des Chromatins.

Bei Mischungen mit geringerem Zusatz von Erythrosin waren die roten Blutzellen fast gar nicht gefärbt. Die Färbung derselben trat erst ein bei weiterem Zusatz von Erythrosin. Eine alleinige Färbung der Leukocyten, d. h. die spezifische Chromatinfärbung der Kerne, und eine Kontrastfärbung ihrer Protoplasmaleiber wurde übrigens einige Male auch bei Methylenblau- und Eosinmischungen beobachtet, während die roten Blutzellen vollkommen farblos geblieben waren.

Es gelang, bei vorsichtiger Erwärmung der Methylenblau-Erythrosinmischung über der Flamme, manchmal sogar in einer Minute, Chromatinfärbung in Karminviolett zu erzielen. Selbst das Filtrat jener ausserordentlich wirksamen Mischungen erzielte noch die gewünschte spezifische Färbung.

Neuerdings gaben 1 % Methylenblaulösungen von älterem Methylenblau (Höchst), frisch zubereitet, mit 0,1 % Erythrosinlösung, bereitet durch Verdünnung der unfiltrierten 1 % Erythrosinlösung, die Chromatinfärbung bei dem Mischungsverhältnisse von 2 : 3 bis 3 : 4 und meist erst nach etwa 45 Minuten. Die roten Blutzellen waren nur meist sehr blass oder grünbläulich gefärbt.

Im allgemeinen waren die Mischungen mit Erythrosin etwas unzuverlässiger in Bezug auf die Resultate. Auch scheint es eher zu störenden Niederschlägen kommen zu können. Ich sehe daher auch ab von der Wiedergabe der entsprechenden Protokolle.

Die ausserordentliche Wirksamkeit unserer Chromatinfärbung bei den Malariaerregern und den Blutelementen veranlasste mich schon im Frühjahr 1897, entsprechende Färbeversuche bei Oidium lactis und Torula rosea, nigra, alba, und Spirillen und Bakterien anzustellen. Es gelang, um das gleich vorweg zu nehmen, mit derselben Lösung, die für die Blutfärbung wirksam war, auch bei jenen Mikroorganismen prachtvoll deutliche, karminviolett gefärbte Chromatinkörnchen zu finden, oft umgeben von einer achromatischen Zone. Der Protoplasmaleib war blau. In der Folge indes geschah es häufiger, dass die Färbung auch bei kurzem Einlegen der Präparate in die wirksame Farblösung eine zu dunkle wurde. Insbesondere verdeckte das tiefe Blau des Protoplasmaleibes oft die karmin oder karminviolette Färbung der Chromatinkörnchen.

Es wurde damals zunächst mit $^1/_2$—1 % Essig- oder Salzsäure entfärbt, durchaus nicht immer mit genügendem Erfolge.

Eine viel elegantere Methode ergab sich bei aufmerksamer Betrachtung der Art und Weise, wie die Bildung der dritten Farbe, welche eine besondere Affinität zum Chromatin hat, zustande kommt. Wir sahen, dass bei Mischung von viel Methylenblau und wenig Eosin sich nur eine Blaufärbung der Leukocyten ergiebt, weil die gebildete dritte Farbe sich im Ueberschusse des Methylenblau auflöst, dass wir bei weiterem Eosinzusatz allmählich auch eine Rotfärbung der Erythrocyten erzielen, schliesslich auch die gewünschte spezifische Karminfärbung des Chromatins, dass ferner bei weiterem Eosinzusatz die Reaktion ziemlich schnell aufhört.

Der gebildete dritte Farbkörper löst sich eben auf in dem Ueberschusse von Eosin.

Wie nun, wenn wir, jene empirisch gefundene Thatsache uns bei der Entfärbung nutzbar machten.

Gehen wir aus von einem kräftig gefärbten Blutpräparate, in welchem die roten Blutzellen kräftig rosa, die Leiber der Lymphocyten kräftig blau, die Kerne der Leukocyten dunkel karminviolett, die Leiber der neutrophilen Zellen blass karmin, die Granulationen der eosinophilen Zellen kräftig rosa gefärbt sind.

A priori lässt sich schon annehmen, dass, wenn man ein solches Präparat in eine konzentrierte Methylenblaulösnng oder in eine 1 % Eosinlösung legt und eine Entfärbung dann überhaupt eintritt, diese so schnell eintritt, dass praktische Erfolge nicht zu erwarten waren.

Die Erfahrung bestätigte das vollauf. Der ungeheure Ueberschuss von M. in einer konzentrierten Lösung, an Eosin in 1proz. Lösung löste fast sofort den gebildeten dritten Farbkörper, der das Chromatin färbte, auf. Erproben wir dagegen die Entfärbung unseres Präparates in 1proz. M.-Lösung, bezw. 0,1proz. Eosinlösung, so müsste die Entfärbung naturgemäss viel langsamer vor sich gehen und damit dem Beobachter zu praktischen Resultaten verhelfen.

Nehmen wir zuerst die Entfärbung in 1proz. M.-Lösung vor, indem wir das Präparat 2—3mal in der 1proz. M.-Lösung hin- und herschwenken, sorgfältig abspülen, mikroskopisch untersuchen, wieder 2—3mal in der 1proz. M.-Lösung hin- und herschwenken, wieder untersuchen etc.

Wir können dann chronologisch die Reihenfolge der Veränderungen im Präparate verfolgen.

Bei der Entfärbung in 1proz. M.-Lösung gestalten sich nun die Verhältnisse, unter alleiniger Hervorhebung des Wichtigsten, etwa folgendermassen.

1) Die roten Blutzellen blassen ab, ebenso die blass karmingefärbten Protoplasmaleiber der neutrophilen Zellen und die Granulationen der eosinophilen.
2) Die ebengenannten Elemente werden farblos.
3) Die kräftig karminviolettgefärbten Kerne der neutrophilen und der eosinophilen Zellen blassen ab. Die kräftige Karminfärbung der Lymphocytenkerne, und die Blaufärbung ihrer Protoplasmaleiber bleiben erhalten.
4) Kerne der grossen mononukleären Leukocyten blassen ab und werden mehr bläulich, die der neutrophilen Zellen bläulich.
5) Auch die Kerne der kleinen Lymphocyten blassen allmählich ab und zwar von der Peripherie her.
6) Die Kerne der neutrophilen Zellen sind blau, ihre Leiber ungefärbt.
7) Kerne sämtlicher Leukocyten blau.

Es ist leicht einzusehen, dass wir es in unserer Hand haben, den Entfärbungsprozess durch weitere Verdünnung der M.-Lösung noch mehr zu verlangsamen. Nehmen wir umgekehrt die Entfärbung mit 0,1proz. Eosinlösung vor, so verschwindet zuerst das Blau in dem Präparat, dann allmählich auch die Färbung des Chromatins, derart, dass die Kerne der kleinen Lymphocyten ihre spezifische Färbung zuletzt verlieren. Zuletzt bleiben

nur die roten Blutzellen und zwar rot gefärbt. Die Kerne der Leukocyten sind farblos.

Aus beiden Versuchsreihen geht hervor, dass die spezifische Chromatinfärbung, insbesondere bei der dichten Chromatinmasse des Kerns der kleinen Lymphocyten sich länger erhält bei der Entfärbung als eine der Kontrastfarben, Blau oder Rosa.

Diesen Umstand kann man nun benutzen, um in überfärbten Präparaten das Chromatin färberisch zur Darstellung zu bringen. In weiterem Verfolge der Entfärbung kann man dann auch statt eines zu stark gefärbten Chromatins ein zart gefärbtes erhalten. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass das Chromatin der einzelnen Objekte die spezifische Färbung verschieden schnell annimmt. Ich erwähnte schon, dass die Kerne der Lymphocyten die spezifisch zu nennende Färbung früher annehmen wie die anderen Leukocyten und auch schwerer wieder verlieren.

Andererseits nehmen die kleinen Chromatinkörner der jungen Parasiten, die sich bei Tropen- und estivo-autumnalen Fiebern finden, die spezifische Färbung eher an als die Kerne der Lymphocyten. Ferner ist die Färbung der Chromatinteilungsfiguren der erwachsenen Parasiten schwerer zu erzielen als die der jungen Parasiten. Präparate von Vogelblut erfordern länger dauernde Färbung als die von Menschen oder Froschblut, vorausgesetzt, dass man auch die Kerne der roten Blutkörper karminviolett färben will.

Man müsste also, wenn man die Wirksamkeit der Färbemethode an anderen mikroskopischen Objekten erproben will, für jedes Objekt die Zeitdauer feststellen, innerhalb welche eine genügend kräftige spezifische Chromatinfärbung erzielt wird. Eine Ueberfärbung schadet nicht, da wir in der angedeuteten Entfärbungsmethode ein ganz ausgezeichnetes Mittel haben, um Strukturbilder von jeder gewünschten Zartheit und Klarheit zu erhalten.

Trypanosoma in Rana esculenta zeigte die schon früher erwähnte spezifische Färbung des Chromatins in derselben Zeit, welche nötig war, auch das Chromatin der gleichzeitig vorhandenen Blutkörperparasiten und die Kerne der roten Blutkörper selbst zu färben.

Dieselbe Zeit erforderten zur Färbung auch die Erreger des Texasfiebers.

Es kamen bei den Versuchen unter Anderen noch zur Anwendung

Oidium lactis,
Oidium albicans,
Aspergillus niger,

Torula rosacea,
Torula alba,
Torula nigra,
Sacharomyces cerevisiae,
Spirillum undula majus,
Spirillum undula minus,
Spirillum rugula,
Präparate von faulenden Infusen etc.

Von jedem Objekte wurden Präparate angefertigt, lufttrocken gemacht und ein Teil derselben durch dreimaliges Durchziehen durch die Flamme, ein anderer durch Einlegen in absoluten Alkohol während 30 Minuten gehärtet. Ein nennenswerter Unterschied der Resultate hat sich dadurch nicht ergeben. Die Untersuchungen über andere Methoden der Härtung sind noch nicht abgeschlossen. Alle die Präparate zeigten in einer Farbmischung, die bei Menschenblut nach 25—30 Minuten die besten Färbungsresultate ergab, meist schon nach 10—15 Minuten deutliche Chromatinfärbung. Wie aber schon früher angedeutet bei Oidium lactis und Torula rosacea, war das karmingefärbte Chromatin öfter undeutlich gemacht durch das tief gesättigte Blau, mit dem der Protoplasmakörper gefärbt war. Das Eosin in der Farbmischung hatte hier also gar keine Färbung erzielt, sondern nur mit dem Methylenblau zusammen die Bildung des dritten Farbkörpers ermöglicht.

Es war demnach unsere Aufgabe, das überschüssige Methylenblau in dem Präparat zu entfernen, die spezifische Chromatinfärbung aber zu erhalten. Da nun zur Entfärbung in diesem Falle natürlich nicht das Methylenblau dienen konnte, mussten wir es mit ganz verdünnter und zwar 0,1 % Eosinlösung versuchen. Die Entfärbung fand unter denselben Vorsichtsmassregeln statt, die wir bei den Blutpräparaten schon kennen gelernt. Wer ganz vorsichtig verfahren will, kann ja die Eosinlösung noch mehr verdünnen.

Es ergaben sich nun folgende Resultate.

Bei Oidium lactis konnte man innerhalb des Zellinhaltes deutlich unterscheiden das blau gefärbte Protoplasma und das karmingefärbte Chromatin. Letzteres zeigte sich in Form kleiner kompakter Körnchen von wechselnder Grösse oder etwas grösserer, mehr aufgelockerter Klümpchen. Die Zahl dieser Bildungen schwankte zwischen 1—6 und mehr. Um dieselben herum oder neben ihnen war eine wenig oder gar nicht gefärbte hellere Zone, entsprechend wohl der achromatischen Zone, die wir bei den Malariaparasiten kennen gelernt hatten. Zuweilen waren Abschnürungsvorgänge innerhalb der Chromatinmasse zu entdecken ebenfalls analog den

Vorgängen, die wir bei den Malariaparasiten schon kennen gelernt. Auch die aufgelockerten Chromatinhäufchen erinnerten, namentlich wenn sie, wie durch Teilung eben neu entstanden, noch neben einander lagen, an entsprechende Bildungen bei der Chromatinteilung der Tertian- und Quartanparasiten. In Zellen, die scheinbar dem Absterben geweiht waren, war eine Blaufärbung des Protoplasmas überhaupt nicht mehr vorhanden. Man sah nur die Zellmembran und von dieser eingeschlossen eine Anzahl feinster Körnchen, wie staubförmig aufgelöst, die die Karminfärbung zeigten,

Bei Oidium albicans erhält man ebenfalls eine prachtvolle Doppelfärbung des Chromatins und des Protoplasmas. Das Chromatin zeigt öfter eine Bänderform, z. T. mit kurzen, dentritischen Verzweigungen. Wir hatten diese Art von Chromatinfiguren schon kennen gelernt in gewissen Stadien der Chromatinteilung bei den heimischen Tertianparasiten.

Gelungene Präparate von Oidium lactis und albicans, die nach meiner Methode gefärbt sind, ev. unter Zuhülfenahme der erwähnten Entfärbungsmethode, gehören zu den elegantesten, und kann ich diese beiden Objekte in erster Linie zur Nachprüfung meiner Angaben empfehlen, insbesondere Oidium albicans.

Aspergillus niger. Die Sporen zeigten 1—2 kompakte Chromatinkörper und den blauen Protoplasmaleib.

Torula rosacea, alba, nigra. Auch hier waren 1—2 kompakte, karmingefärbte Chromatinkörperchen zu sehen, öfter umgeben von einer deutlichen achromatischen Zone. Wie bei Sporen von Aspergillus niger konnte man auch Zellen mit Chromatinschwund sehen. Die betreffenden Bilder erinnerten an Taf. II, 22.

Hefezellen, Sacharomyces cerevisiae. Die Zahl der kleinen, kompakten, nicht immer gleich grossen Chromatinkörner schwankte zwischen 1—10 und mehr. Eine achromatische Zone war nicht mit Sicherheit auszumachen. Das Protoplasma war blau gefärbt.

Spirillum undula majus, minus und Spirillum rugula. Das karmingefärbte Chromatin zeigte sich in Form von 1—5 und mehr kleinen, kompakten Körnchen, die in dem Spirillum hintereinander lagen, oder in Form eines dünnen Chromatinstranges, aus dem durch Abschnürung wohl die kleinen Chromatinkörnchen entstanden. Trotz der relativen Kleinheit des Objektes war die Kontrastfärbung zwischen Chromatin und dem blau gefärbten Protoplasma auf das deutlichste zu sehen. Entsprechende Präparate demonstrierte ich mit solchen von Oidium lactis und Torula

rosacea schon im März 1897 im hygienischen Institute zu Berlin und Herrn Professor Zettnow.

Präparate von Heu-Infusen etc. Hefezellen zeigten die schon erwähnte Chromatinfärbung, ebenso einige Flagellaten, deren Bestimmung mir als Nichtzoologen nicht möglich war. Auch einige grosse Wasserbakterien zeigten eine Kontrastfärbung zwischen Chromatin und Protoplasma.

Gerade bei den Präparaten aus Heu-Infusen etc., die eine Anzahl verschiedener Mikroorganismen enthalten, ist es nötig, die Färbedauer länger oder kürzer zu gestalten, je nachdem man z. B. vorzugsweise Hefepilze, grosse Bakterien oder Flagellaten färberisch zur Darstellung bringen will. Die Flagellaten erforderten eine relativ lange Färbedauer, etwa 30 Minuten.

Die kurzen Angaben machen auf Vollständigkeit durchaus keinen Anspruch, da hier ja keine Morphologie jener Gebilde gegeben werden soll, und die Untersuchungen noch zu vervollständigen sind.

Insbesondere ist noch weiter die Rolle zu verfolgen, die die Veränderungen des Chromatins bezw. die Vermehrung bei der Teilung jener Zellen spielen.

Flagellaten aus dem Darm des Regenwurms zeigten ebenfalls die charakteristische Chromatinfärbung.

Versuche, die angestellt wurden mit

1. Cholerabacillus,
2. Vibrio aquatilis,
3. Vibrio Elbe I und Elbe II,
4. Vibrio Metschnikof,
5. Diphtheriebacillus,
6. Tuberkelbacillus,
7. Bacillus anthracis,
8. Bacillus subtilis,
9. Streptococcus und Staphylococcus pyogenes aureus

blieben bis jetzt negativ. Milzbrandbacillen und Bacillus subtilis wurden nach unsere Methode gefärbt, um speziell das Verhalten der Sporen gegenüber der Chromatinfärbung zu erproben, wie gesagt, mit negativem Erfolge. Die Sporen blieben stets ungefärbt. Der Mangel an geeignetem Material hat eine umfassendere Nachprüfung an einer grösseren Reihe von Bakterien bis jetzt verhindert. Dieselbe ist unbedingt notwendig.

Unwirksam zeigte sich bis jetzt ferner die Methode bei Coccidium oviforme aus der Leber des Kaninchen und den Sporangien, sowie den Sporen von mucor mucedo.

Man muss annehmen, dass die dicke Membran der Coccidien und der Sporangien das Eindringen des Farbstoffes verhinderte.

Man müsste also versuchen, jene Membranen aufzulösen und dann zu färben. Geprüft wurde ferner die Methode bei Blut- und Lymphdrüsenpräparaten von zwei noch nicht ärztlich behandelten Syphiliskranken mit frischer Roseola, bei Präparaten von frischer Kälberlymphe, von Blut, Galle, Milz und Lebersaft von rinderpestkranken Rindern, von Bläscheninhalt bei Maul- und Klauenseuche.

Die Untersuchungen darüber werden noch fortgesetzt. Es bestand immer eine grosse Schwierigkeit, hier auf Helgoland geeignetes und frisches Material zu erhalten.

Wie sehr die Methode geeignet ist, auch bei grösseren Objekten feinere Strukturverhältnisse zur Darstellung zu bringen, zeigte sich bei den Filarien in den Blutpräparaten von Sturnus vulgaris und Turdus merula etc. In gut gefärbten Präparaten, in denen keine Ueberfärbung der Blutkörper zu bemerken war, zeigten sich die Würmchen stark blau überfärbt. Durch vorsichtige Entfärbung mit 0,1 % Eosinlösung gelang es mir, das Methylenblau allmählich zu extrahieren, während die chromatinhaltigen Elemente gefärbt blieben.

Erst durch jene wirksame Entfärbungsmethode scheint überhaupt die geschilderte spezifische Färbung des Chromatins eine weitere Anwendung finden zu können.

Als Methode der Blutfärbung leistet sie jetzt schon ausgezeichnetes. Die Untersuchungen über die bei den Blutelementen gefundenen Ergebnisse sind noch nicht abgeschlossen.

Es ist zu hoffen, dass jene Methode bestimmt ist, auch noch Dienste zu leisten bei den so überaus wichtigen Untersuchungen über die Malariaerreger ausserhalb des menschlichen Organismus. Vgl. die Experimente mit Insekten in Abschn. 10.

Weitere Untersuchungen über die Morphologie und Biologie tierischer und pflanzlicher Mikroorganismen (z. B. der Sporozoen und Algen) sind dringend wünschenswert, ebenso über die Aetiologie maligner Tumoren und mancher Infektions- und Blutkrankheiten (z. B. perniciöse Anämie und Leukämie). Ich selbst hatte leider zu derartigen Untersuchungen bis jetzt keine Gelegenheit. Schon jetzt lässt sich mit grösster Wahrscheinlichkeit sagen, dass es gelingen wird, mit Hülfe jener Methode die Fortpflanzung der Parasiten des Texasfiebers und der febris malariaformis der Rinder[1]) zu finden.

Jedenfalls habe ich die geschilderte Färbungsmethode als erster und in systematischer Weise ausgebildet, verallgemeinert und praktisch verwertbar gemacht.

---

[1]) Ile, l. c.

Tafelerklärung.

Tafel I.

1. Junger Quartanparasit. Rechts Protoplasmaleib gestreckt.
2. dito. Pigmentbildung. Deutliche achromatische Zone um das runde, kompakte Chromatinkorn.
3. Chromatinkorn oben etwas in die Länge gestreckt. Nach rechts unten ein amöboider Fortsatz des Protoplasmas.
4. Chromatin in der Mitte des blauen Parasiten deutlich aufgelockert, liegt in der Mitte der achromatischen Zone. Beachtenswert die breite Bandform des Parasiten.
5. Parasit herangewachsen. Chromatin aufgelockert, deutliche achromatische Zone. Rote Blutzelle vollkommen unverändert. Vergleiche dagegen das geblähte vergrösserte rote Blutkörperchen (Fig. 25), das durch den Tertianparasiten inficiert ist.

6—9. Chromatinteilung. Pigment beginnt sich in Fig. 9 zu koncentrieren. In Fig. 7—11 muss das Pigment dunkler gedacht werden.

10. Teilungsform. Chromatin der jungen Parasiten z. T. verkümmert und noch aufgelockert.
11. Teilungsform. Chromatin der jungen Parasiten z. T. noch gestreckt. Achromatische Zone in der Nähe des Chromatin z. T. deutlich ausgesprochen.
12. Junger extraglobulärer Tertianparasit. Taf. I, 12—38 mit Taf. V, 1—14 zu vergleichen.

13—14. dito. endoglobulär.

15. Einkerbung des Chromatins.
16. Zwei Chromatinkörner (vergl. Taf. V, 3). Achromatische Zone deutlich. Ringform.
17. Pigmentloser, endoglobulärer Parasit mit drei Chromatinkörnern. Achromatische Zone bei jedem derselben.
18. Verzweigte Form des Protoplasmaleibes.
19. Extraglobulärer Parasit, etwas herangewachsen. Chromatin excentrisch gelegen.
20. Beginnende Pigmentbildung. Rote Blutzelle beginnt sich etwas aufzublähen.
21. Chromatinlose, sterile Form.
22. Rote Blutzelle schon etwas abgeblasst. Im Chromatin eine hellere, vakuolenartige Stelle.

23—24. Einkerbung bez. Auflockerung des Chromatins. Achromatische Zone deutlich.

25. Rote Blutzelle gebläht und etwas entfärbt. Chromatin deutlich aufgelockert.

26—31. Teilung des Chromatins; 27 entspricht Taf. V, 8. 29 entspricht Taf. V, 9, 30 entspricht Taf. V, 10. Bei 31 achromatische Zone deutlich längs der Chromatinstränge. Das Pigment muss in Fig. 27—31 und 35—36 feiner gedacht werden wie in der Abbildung.

32. Erwachsene Form mit Teilung des Chromatins ohne Spur von Pigmentbildung. Achromatische Zone deutlich.

33—35. Chromatinteilung. Pigment hat zugenommen.

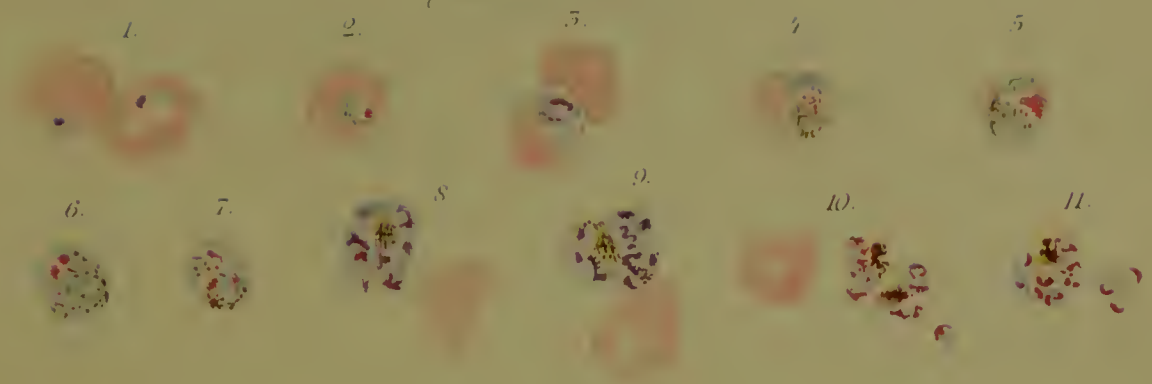
36. Schmaler Rest des entfärbten roten Blutkörpers noch erhalten. R. 2 Paar Blutplättchen, die aber mehr aufgelockert zu denken sind.
37. Pigment koncentriert sich. Die jungen Parasiten beginnen sich zu differenzieren.
38. Pigment in der Mitte koncentriert. Achromatische Zonen um die Chromatinkörner meist sehr deutlich.
39. Chromatinkörner scheinbar verkümmert.
40. Starke Pigmentierung. Rechts oben Andeutung einer staubartigen Auflösung des Chromatins. Steril werdende Form.
41. Links oben nur noch die achromatische Zone angedeutet. Chromatin verschwunden.
42. Rechts die früher achromatische Zone nur noch schwach angedeutet, sterile Form.
43. Achromatische Zone ganz verschwunden, Parasit nur noch schwach färbbar. Konturen schon zerfliessend, sterile Form.

44—46. Chininformen. Protoplasma zerrissen namentlich in 45. Protoplasma zeigt mehr graublauen Farbenton. Chromatin in Fig. 46 noch ziemlich gut erhalten. Vergl. darüber den Text.

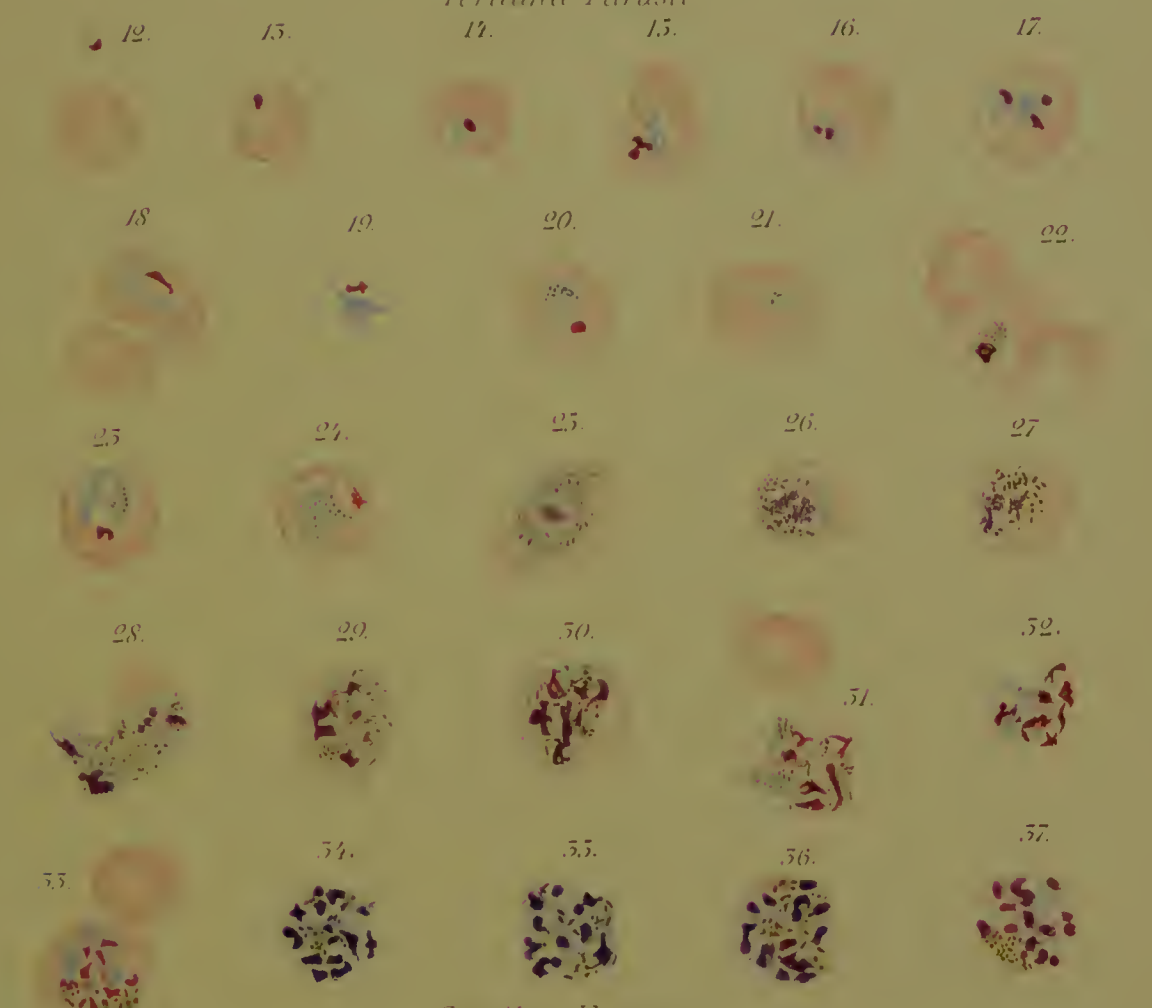
Vergrösserung 1000fach.

Das Chromatin ist absichtlich in verschiedenen Farbennüancen gehalten, da je nach der Färbedauer etc. Verschiedenheiten des Farbentones vorkommen.

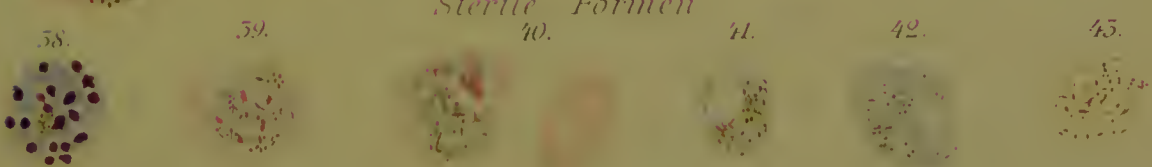
Quartana Parasit



Tertiana-Parasit



Sterile Formen



Chinin Formen

Tafel II.

1. Tertiana maligna in Italien. Dreifache Infektion, links unten jüngste Form.

2—12. Vergl. Text. Rote Blutzellen nicht vergrössert und abgeblasst. Pigment dunkler, klumpiger, Parasiten kleiner wie der gewöhnliche Tertianaparasit. In Fig. 9—12 ist das Pigment noch kompakter zu denken.

13—21. Parasiten bei Kameruner Malaria. Typisch die Ringelformen. Vergleiche Taf. V, 15, 16, 17, 18, 19.

22. Junge Parasiten aus dem Knochenmark. Fall von Perniciosa in Grosseto (Ital.) Achromatische Zone deutlich. Auf der Tafel müsste es heissen Perniciosa nicht Pernisiosa.

23. dito. Teilungsform.

24. dito. Halbmond mit noch erhaltenem, aber schon staubförmig werdendem Chromatin. Achromatische Zone sehr deutlich. Der inficierte rote Blutkörper z. T. noch sichtbar.

25. Endoglobulärer, steriler, chromatinloser Parasit aus dem Knochenmark eines Falles von Perniciosa (Grosseto). Künftiger Halbmond, bezw. Sphäre.

26. Halbmond. Das dunkle Pigment in der Mitte angehäuft. Rechts der rote Blutkörper noch erhalten.

27—28. Ovale, Pigment in Figur 28 über den ganzen Parasiten zerstreut.

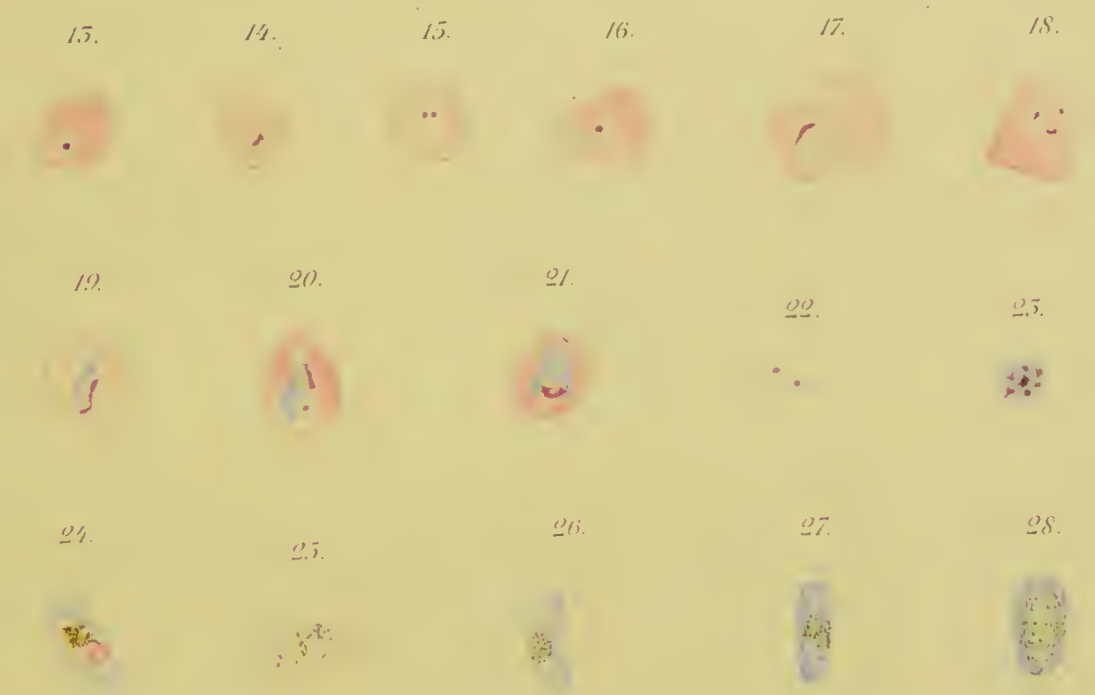
29—35. Parasiten des Texasfiebers der Rinder. 31 u. 32, die typischen Birnformen. Bemerkenswert die nicht seltene Stäbchenform des Chromatins. Vergl. die Abbildungen der Parasiten der Tertiana maligna und der Kameruner Malaria.

36. Polychromatophile Degeneration der roten Blutzellen. Bei Texasfieber häufig, Teile der roten Blutzelle färben sich basophil.

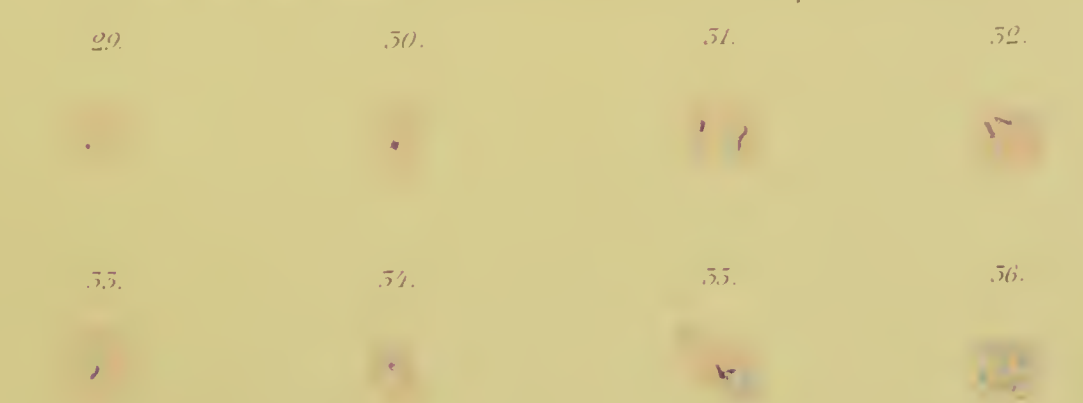
Vergrösserung 1000fach.

Parasit der Tertiana maligna

Parasiten bei Quotidiana (Kamerun) bez. Perniciosa (Grosseto)



Parasiten des Texas Fiebers der Rinder (Apiosoma bigeminum)



Tafel III.

1—6. Quartanparasit im ungefärbten Präparat. Meist runde Form, reichlich Pigment. Amöboide Bewegung gering, nur im Jugendstadium vorhanden. Rote Blutzelle bis dicht vor der Teilung unverändert. Vergl. Text. Das Pigment ist etwas dunkler zu denken wie in den Abbildungen.

7—10. Tertianparasit. Stärkere amöboide Beweglichkeit, weniger und feineres Pigment. Rote Blutzelle aufgebläht. Mehr junge Parasiten in einer Teilungsform. Vergl. Text.

11. Sterile Form des Tertianparatiten, gebläht, mit reichlichem, oft stäbchenförmigem, zuweilen mückenschwarmähnlich bewegtem Pigment.

12—16. Parasiten der Tertiana maligna in Italien.

12. Junge Form.

13. Ringform, bei der Kameruner Malaria oft noch sehr viel zierlicher und kleiner.

14. Parasit mit 2 Pigmentkörnchen. Rote Blutzelle ist nicht als gebläht gedacht, wie z. B. auf Taf. III, 9. In Fig. 14—16 ist das Pigment noch dunkler zu denken.

15. Parasit mit Pigmentblock. Schrumpfung der roten Blutzelle.

16. Teilungsform. Junge Parasiten kleiner wie beim Tertian- und Quartanparasiten.

17—18. Halbmonde und Sichelformen.

19. Exkapsulation einer Sphäre aus einem roten Blutkörper. Pigment kranzförmig in der Mitte.

20. Sphäre, doppelt konturiert. Innerer Kontur entspricht der Peripherie des Parasiten, äusserer Kontur der Peripherie des infizierten Blutkörpers. Keine Membranbildung. Am linken Rande der sterilen Form zwischen den beiden Konturen 2 kleine, helle, runde Körperchen. Vergl. Text.

21. Sterile Form. Pigment verteilt sich.

22. Sterile Form. Abschnürungsprozess wie bei den Sphären der Tertianparasiten. Pigment mückenschwarmähnlich bewegt.

23. Geisselformen der kleinen Parasiten.

24. Junger Parasit (dactylosoma Labbé) bei Rana esculenta. Der von der blauen Ringfigur umschlossene Teil könnte noch etwas heller sein, vergl. Taf. V, 20, rechts vom Kerne des untersten roten Blutkörpers. Daselbst ist unten das rundliche dunkle Chromatinkorn. Nur die Randzone des ovalen Parasiten tritt hervor.

25. Parasit gewachsen. Ungleichmässige Färbung des Protoplasmas.

26. Teilung des Chromatin.

27. Teilung der Parasiten fast vollendet. Vergl. Taf. V, 21.

28. Bakterienähnliche Gebilde im roten Blutkörper des Frosches, liegend in einer Vacuole. (Angebliche cytamöba bacterifera.) Vergl. Taf. V, 20 rechts vom Kerne des obersten roten Blutkörpers.

29. Ein Blutparasit beim Steinkauz (Athene noctua, Crema). Oben freier Leucocytenkern, in der Mitte Parasit mit sehr reichlichem, stark aufgelockertem Chromatin. Achromatische Zone hier nicht deutlich, in der Mehrzahl der Fälle aber vorhanden. Unten roter Blutkörper.

30. Chromation des Parasiten links unten bandförmig ausgebreitet. Der blaue Protoplasmaleib sehr zart gefärbt. Rechts oben Leukocytenkern. Betreffs der feinkonturierten, beinahe hyalinen Masse, welche Parasiten und Leukocytenkern umgiebt, vergl. Text.

31. Leukocytenkern rechts schon etwas in die Länge gestreckt.

32. Parasit in einem tieferen Blau gefärbt, mit einer grossen Anzahl heller, kleiner, runder, lichtbrechender Stellen. Chromatin dargestellt durch dunkel gefärbtes Chromatinkorn mit angehängtem Büschel von Chromatinfäserchen. Hantelform des sehr in die Länge gestreckten Leukocytenkernes, rechts. Vergl. Taf. V, 22.

33. Parasit rundlich. Feinkonturierte hyaline Masse verschwunden. Leukocytenkern sitzt kappenartig dem Parasiten auf.

Vergrösserung 1000fach.

Tafel IV.

1—7. Parasiten der Nachtigall (Erithacus luscinia).

1. Parasit schon etwas in die Länge gestreckt. Chromatin schon etwas aufgelockert. Achromatische Zone.
2. Wachsender Parasit. Chromatin dicht neben dem Blutkörperkern, bandförmig.
3. Hantelform des kräftig blau gefärbten Parasiten. Das dunkle Pigment zerstreut. Chromatin aufgelockert. Lage an dieser Stelle typisch.
4. Rote Blutzelle schon verschwunden. Chromatin in staubförmiger Auflösung.
5. Steril werdende Form. Chromatin staubförmig. Pigment erhält gelbgrünlichen Farbenton. Färbbarkeit des Parasiten geringer.
6. Seltene Form. Kern der Blutzelle wird von dieser Parasitenform selten umflossen.
7. Freie Sphäre. Das dunkle Pigment zerstreut. Das aufgelockerte Chromatin innerhalb der achromatischen Zone deutlich.

8—14. Parasiten des Sperlings (Passer Italiae), etwas plumper wie bei der Nachtigall.

8. Junger Parasit. Chromatin schon aufgelockert.
9. Kurze amöboide Fortsätze des Parasitenleibes.
10. Freie Form. Chromatin kräftig. Pigment gering.
11. Steril werdende Form.
12. Runder Parasit in kernlosem rotem Blutkörper. Chromatin von verzweigter Form.
13. Sterile Form. Protoplasmaleib nicht mehr färbbar. Eine reichliche Menge gelbgrünlichen Pigments. Chromatin sehr reichlich, aufgelockert. (Künftige Geisselform?).
14. Schon abgerundeter, endoglobulärer Parasit. Kern des roten Blutkörpers zur Seite gedrängt. Diese Form auch häufig bei braunkehligen Wiesenschmätzern und Buchfinken auf Helgoland, cfr. Figur 19.

15. 16. Parasiten der Lerche (Alauda arvensis, Grosseto), vergl. Text. Auf der Tafel steht fälschlicherweise Alanda.

17—23. Parasiten des Turmfalken (Cerchneis tinnunculus).

17. Junger Parasit, rundlich. Chromatin schon etwas aufgelockert. Dieser Parasit entwickelt sich nicht nur neben dem Kerne des roten Blutkörpers sondern auch an den Polenden und ist noch plumper und meist noch grösser wie der in Figur 8—14 geschilderte.
23. Chromatinteilung. Kern des roten Blutkörpers ganz umflossen von dem Parasiten. Oben achromatische Zone um das Chromatin.

24—28. Parasiten beim Kirschkernbeisser. Rapide Entwickelung. Häufig mehrfache Infektion, scheinbar pathogen.

27—28. Teilung ohne Pigmentbildung kommt auch vor. Beachtenswert die Drehung des Kerns vom roten Blutkörper, cfr. bes. 28.

Vergrösserung 1000fach.

Nachtigall (Erithacus luscinia)

1. 2. 3. 4.

5. 6. 7.

Sperling (Passer Italiae)

8. 9. 10. 11. 12.

Feldlerche (Alauda arvensis)

13. 14. 15. 16.

Turmfalke (Cerchneis tinnunculus)

17. 18. 19. 20.

21. 22. 23.

Kirschkernbeisser (Coccothraustes vulgaris)

24. 25. 26. 27. 28.

Tafel V.

1—14. Parasiten der Tertiana. Vergl. Taf. I, 12—38.

1. Junger Tertianparasit. Chromatinkorn kräftig. Achromatische Zone unterhalb desselben im Phot. nicht deutlich sichtbar. Protoplasmaleib schwach angedeutet.
2. Parasit gewachsen. Chromatinkorn etwas in die Länge gestreckt mit je 1 seitlichen Einbuchtung.
3. Ringform mit 2 Chromatinkörnern. Deutliche achromatische Zone.
4. Rote Blutzelle schon etwas gebläht und entfärbt. Parasit mit schleifenartigen Fortsätzen. Chromatinkorn stärker wie bei 1. Achromatische Zone deutlich rechts und unten vom Chromatinkorn.
5. Freie pigmentierte, etwa halberwachsene Parasitenform. Oben und rechts vom Chromatin deutliche achromatische Zone.
6. Erwachsener, pigmentierter, schon freier Parasit. Chromatin erscheint im Photogramm als Klümpchen mit hellerer Stelle im Centrum, im gefärbten Präparat als ein Häufchen dicht nebeneinander liegender Körnchen und Fädchen, ähnlich wie Taf. I, 25. Achromatische Zone deutlich.
7. Chromatin am linken Rande des Parasiten in die Länge gestreckt, mit seitlichen Einbuchtungen. Die geblähte rote Blutzelle z. T. noch erhalten.
8. Chromatinteilung, vergl. I, 27.
9. Vergl. Taf. I, 29.
10. Vergl. Taf. I, 30.
11. Teilungsform, auffällig klein, schon frei. Chromatin oben in Form eines gebogenen Stranges mit kurzen seitlichen Einschnürungen.
12. Vergl. Taf. I, 35 (Figur umdrehen).
13. Vergl. Taf. I, 37.
14. Teilung fast vollendet. Pigment als dunkleres, nicht scharf umschriebenes Häufchen in der Mitte. Einzelne junge Parasiten oben, links und unten schon deutlich zu erkennen. Bei einigen schon die achromatische Zone angedeutet.

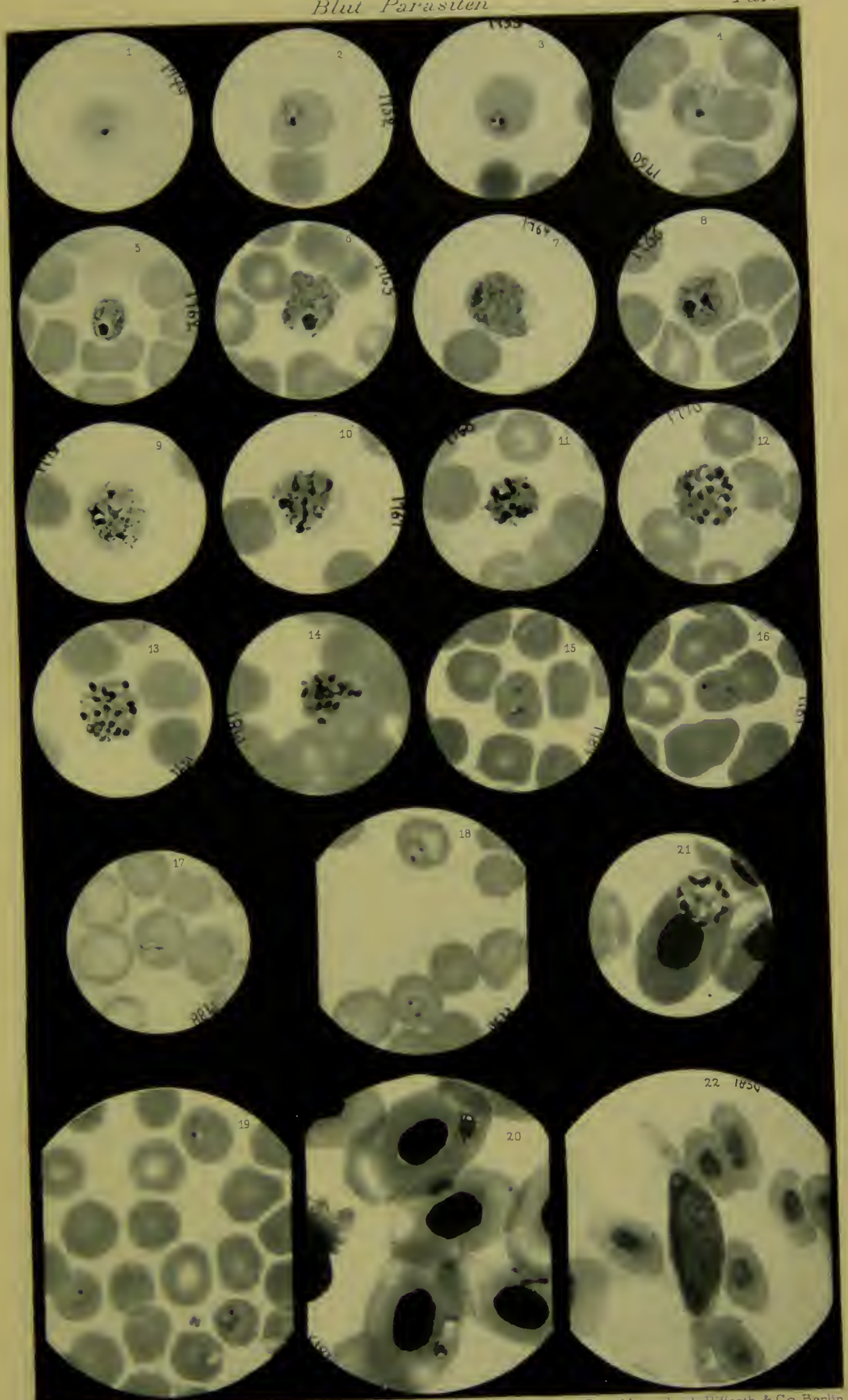
15—18. Kamerun Parasiten, vergl. Taf. II, 13—21.

15. Doppelinfektion. Der untere Parasit etwas undeutlich. Der obere deutlich, allerjüngste Form. Das dunkle Chromatinkorn rechts oben, sehr zierlich, kleiner wie in Figur 1. Protoplasmaleib ebenfalls sehr klein.
16. Doppelinfektion. Der Parasit links grösser wie der eben geschilderte. Der Parasit rechts schon ringförmig. Chromatin etwas gestreckt, nierenförmig.
17. Parasit in die Länge gestreckt. Chromatin hantelförmig mit kolbiger Anschwellung der Enden. Darüber der zart gefärbte, schwach sichtbare Bogen des Protoplasmaleibes.
18. Oben und unten Ringformen mit je 2 einander gegenüberliegenden Chromatinkörnern.

19. Rechts unten herangewachsener Parasit. In demselben oben das dunkle Chromatinkorn, unten im Protoplasmaleibe eine verdünnte Stelle.
20. Vergl. betr. des oberen Blutkörpers Taf. III, 28.
    betr. des unteren Blutkörpers Taf. III, 24.
21. Vergl. Taf. III, 27.
22. Vergl. Taf. III, 32.

Vergrösserung 1000fach. Fig. 22 800fach.

Blut Parasiten



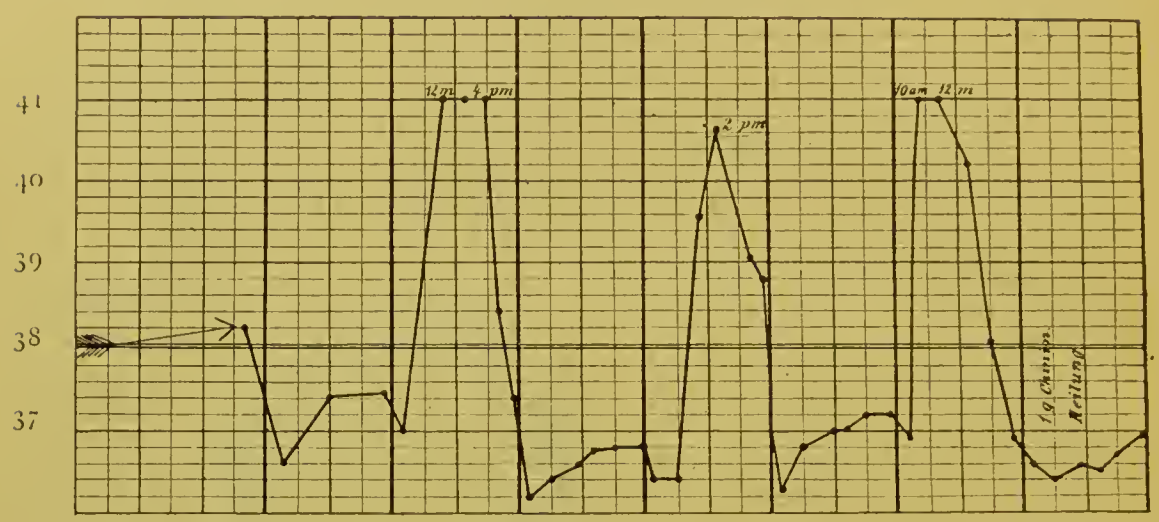
E. Zettnow phot. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Grav. Meisenbach Riffarth & Co. Berlin.

Figur I.

Tertiana simplex (Lehe).

Matr. Artillerist Caspari.

2. Mai 1896 3. Mai 4. Mai 5. Mai 6. Mai 7. Mai 8. Mai 9. Mai



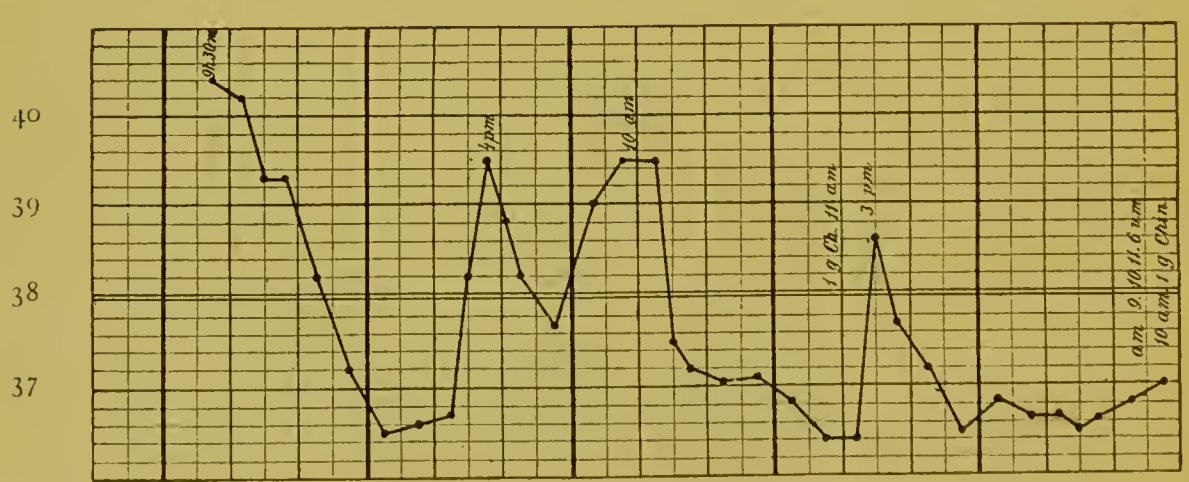
Figur II.

Tertiana duplicata (Lehe).

2 Parasitengenerationen, die zu verschiedener Zeit zur Reifung kommen (cfr. 3. u. 5. Juni und 4. u. 5. Juni).

Matr. Artillerist Theobald.

3. Juni 1896 4. Juni 5. Juni 6. Juni

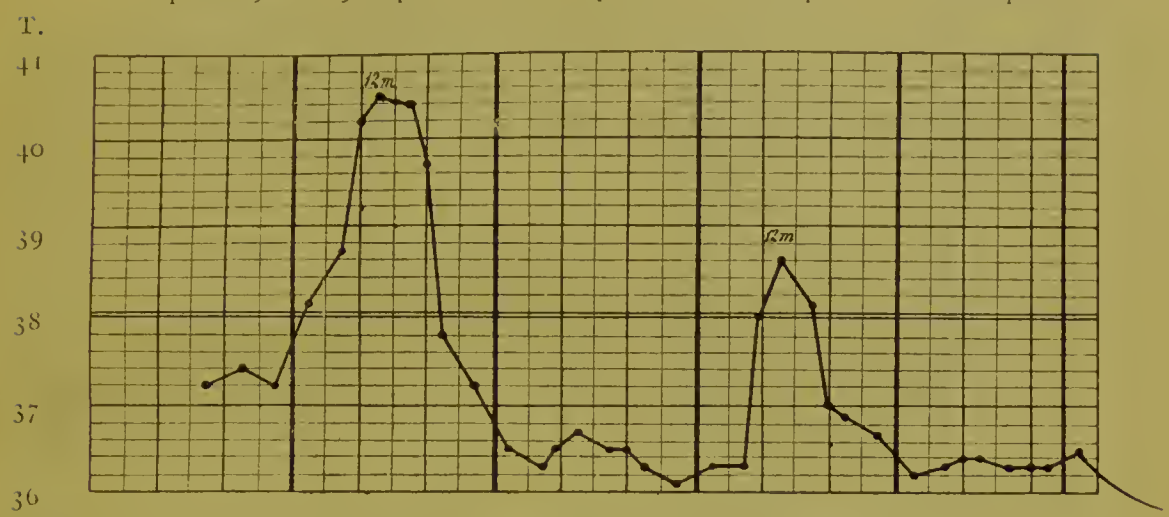


Figur III.

Tertiana simplex (Lehe) Spontanbeilung.

Matr. Artillerist Glitt

8. April 1896 9. April 10. April. 11. April 12. April



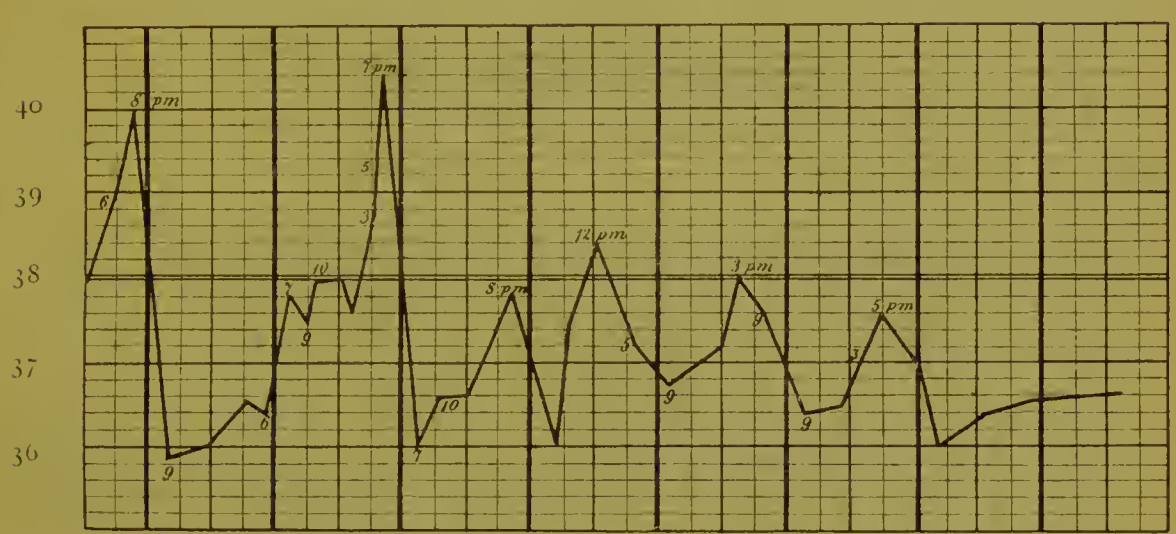
Im zweiten Anfalle zahlreiche sterile Formen.

Figur IV.

Tertiana maligna (Grosseto).

Toni Giuseppe

23.Sept.97 24.Sept. 25.Sept. 26.Sept. 27.Sept. 28.Sept. 29.Sept.



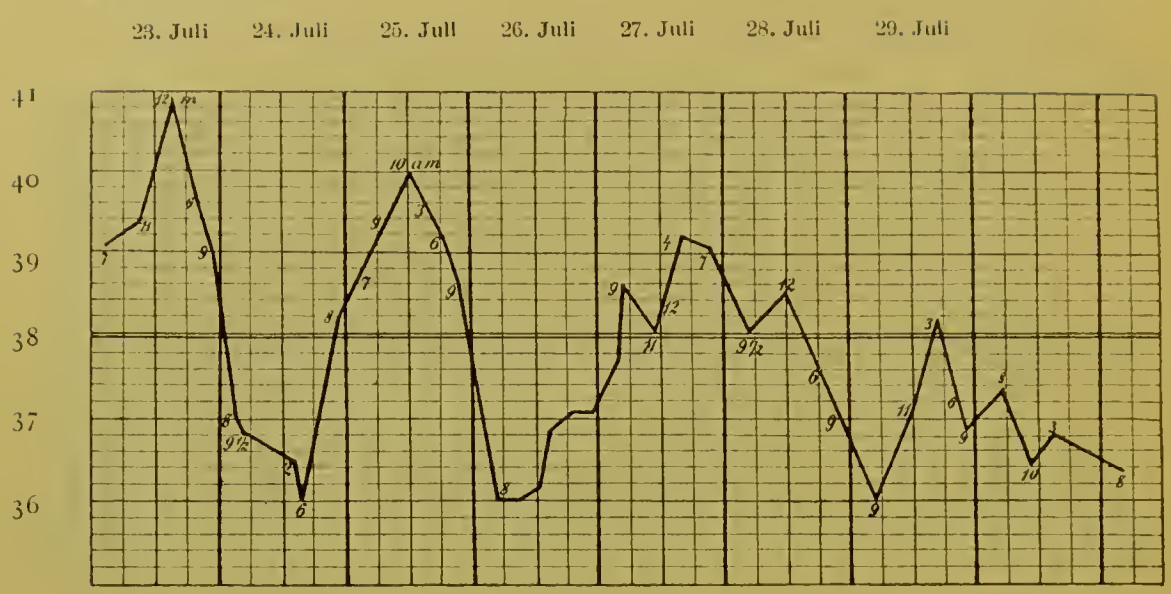
von jetzt an
Chinintherapie

Im Fieberanfalle (Hitzestadium) kleine Parasiten im peripheren Blute wie Taf. II, 1, Taf. III, 12, in der Apyrexie Formen wie Taf. II. 4, 6, Taf. III, 13, 14, im Schüttelfrost Formen wie Taf. II, 9—12 bez. Taf. III, 15, ausserdem wieder jüngste Formen, cfr. dagegen Fieberkurve Fig. 7.

Figur V.

Tertiana maligna (Grosseto).

Tei Battista.



von jetzt an
Chintherapie

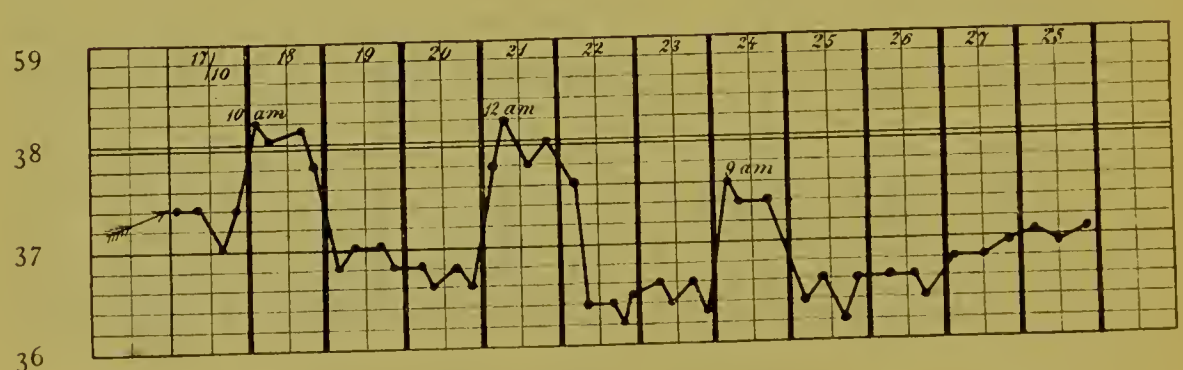
Vom 23. Juli 12 *m* bis 25. Juli *am* der ganze Entwickelungscyklus der Parasiten wie auf Taf. II, 1—12, bez. Taf. III, 12—15 im peripheren Blute zu verfolgen (cfr. Text und Tertiana maligna aus Kamerun, Kurve Fig. 7).

Figur VI.

Kameruner Quartana (Recidiv).

(Kleine Parasiten, viele Halbmonde.)

Temp. Matr. Ziegast.



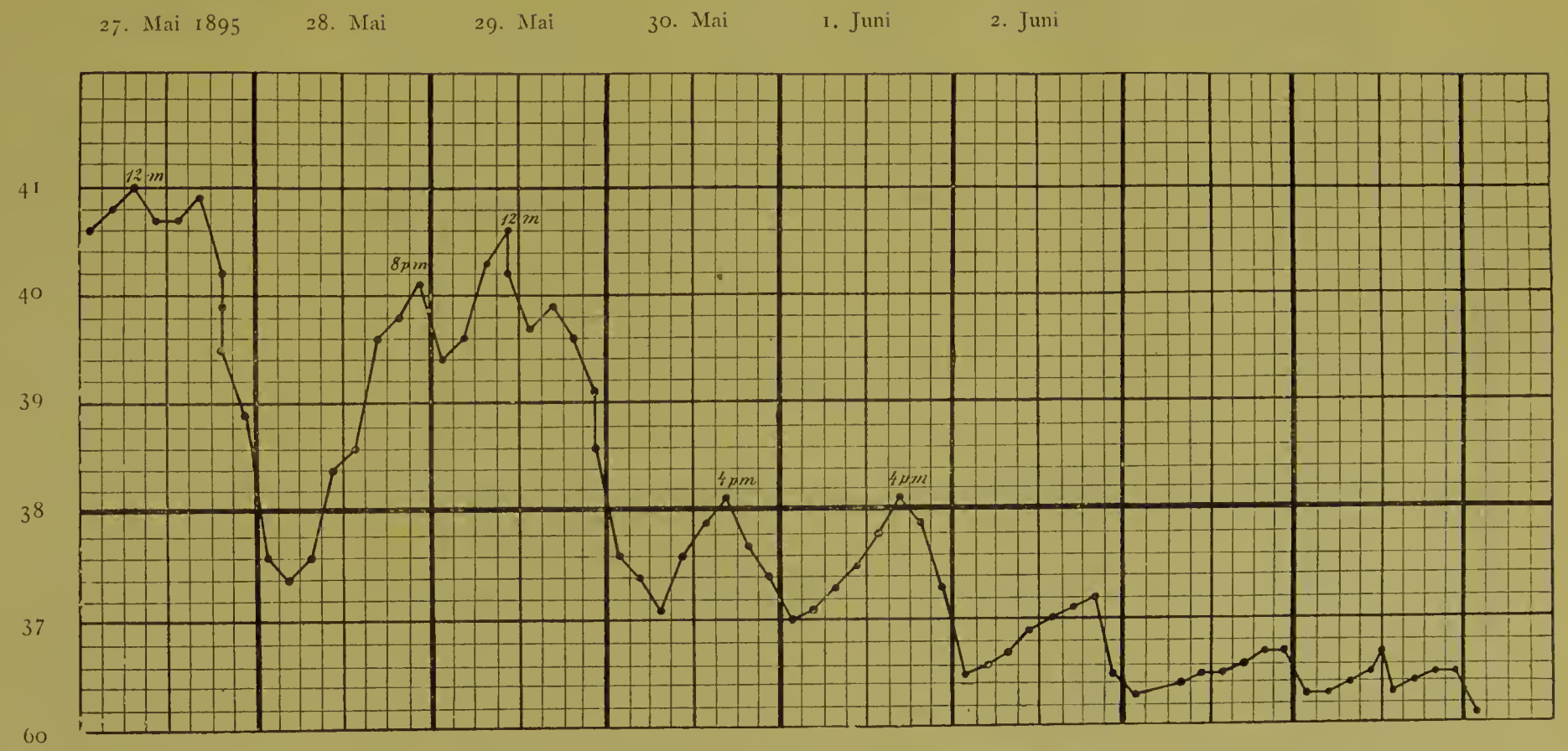
tgl. 0,5 Chinin

Im Fieberanfalle kleiuste Ringelchen, an den zwei Tagen der Apyrexie grössere Siegelringformen neben den Halbmonden im Blute.

Figur VII.

Kameruner Malaria. — Tertiana maligna.

Matr. Junker

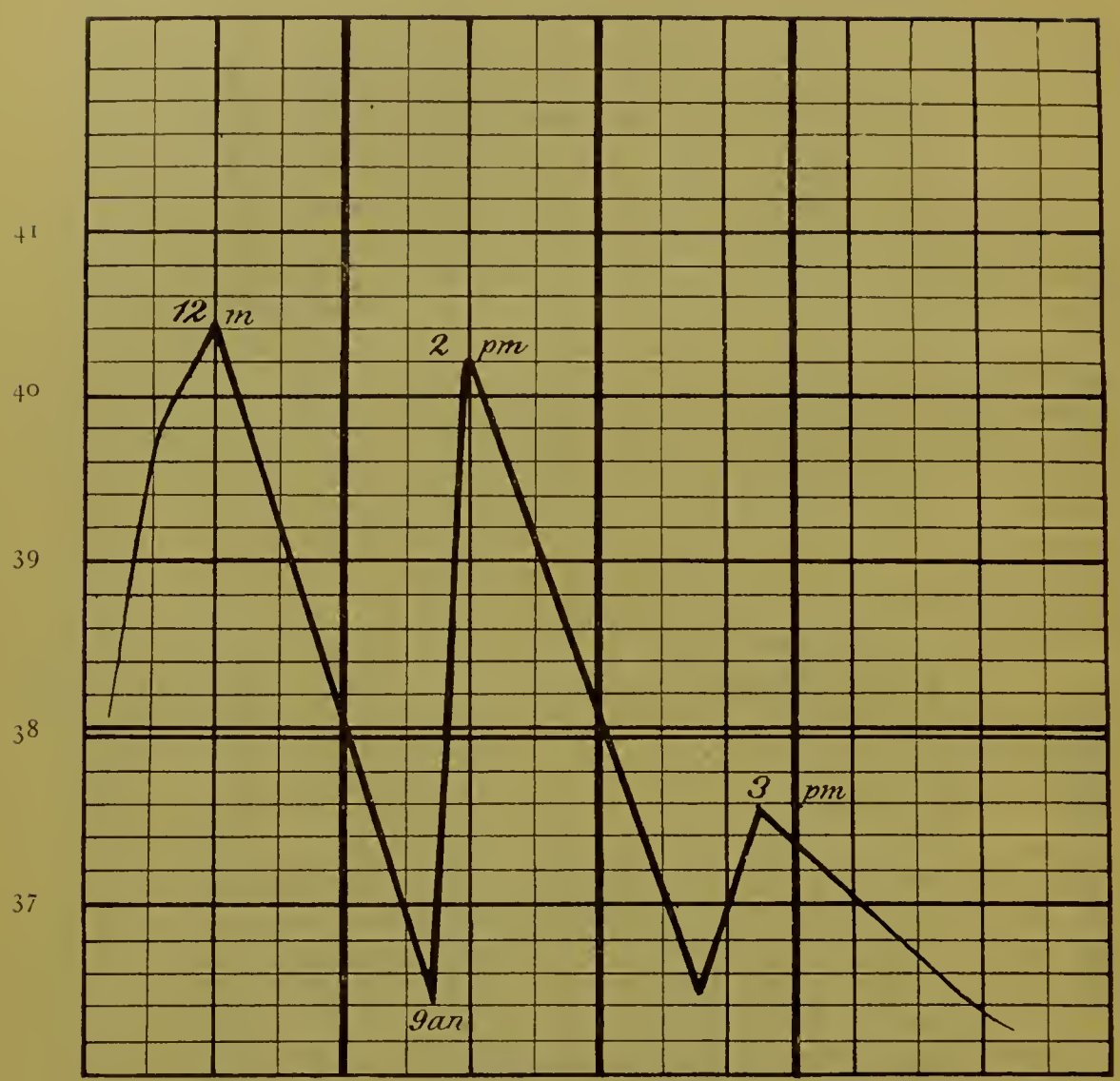


Parasiten im peripherem Blute in grosser Anzahl zu sehen, im Fieberanfalle als kleinste Ringelchen, in der Apyrexie als unregelmässige, bez. grosse Ring- und Siegelringformen wie auf Taf. II. 13—21. Weitere Entwickelung wie auf Taf. II, 7—12 nicht zu sehen (cfr. dagegen die Kurven Fig. 4 und 5 mit Tertiana maligna aus Grosseto).

Figur VIII.

Kameruner Quotidiana (Recidiv).

Matr. Hartung.



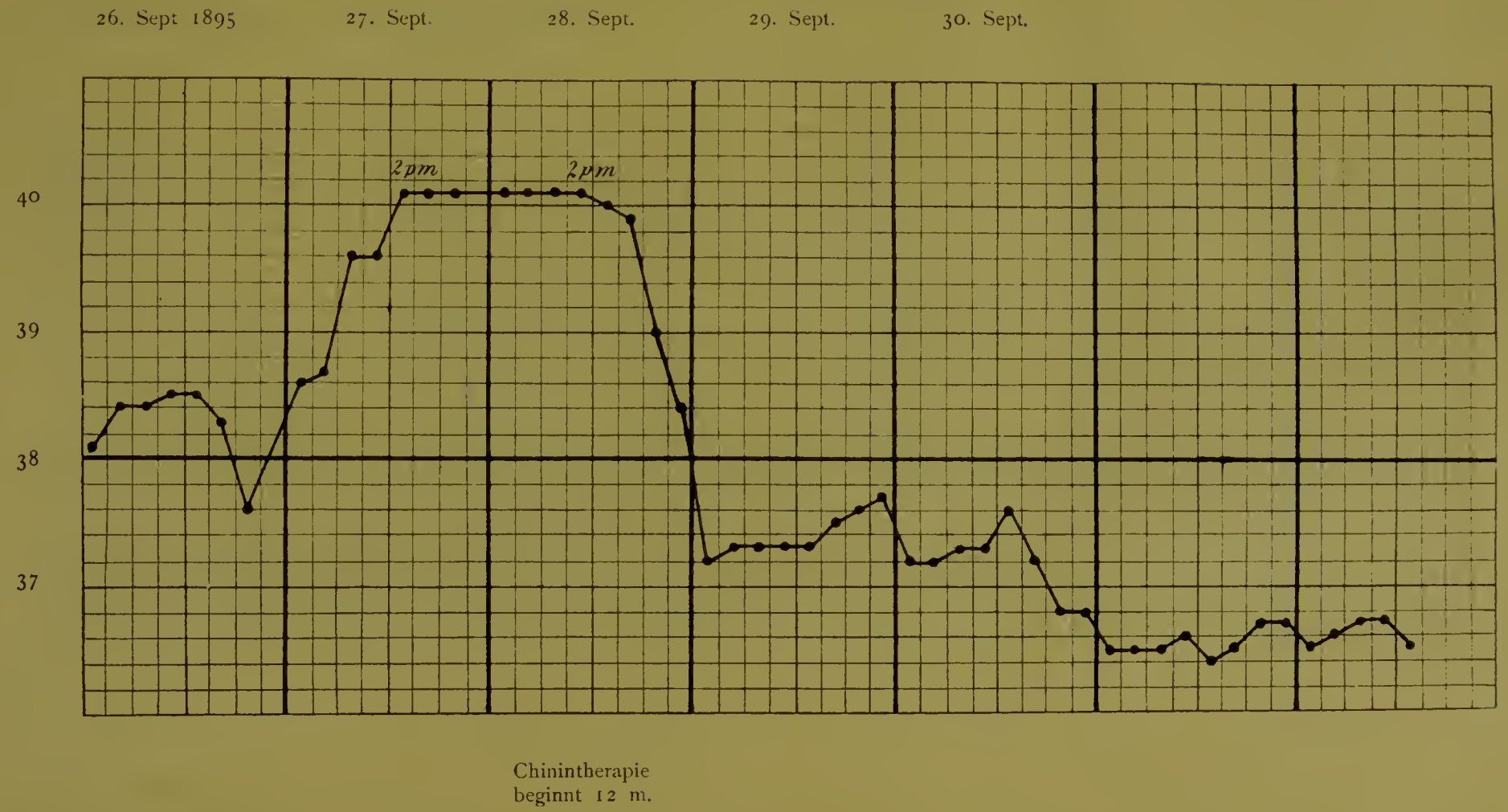
Im Hitzestadium kleinste Ringelchen, in der Apyrexie grössere Ringel- bez. Siegelring- und unregelmässige Formen.

Figur IX.

Kameruner Malaria (Continua).

Temperatur vom 27. Sept. *2 pm* bis 28. Sept. *2 pm* 2stdl. gemessen, auch Nachts. Enorme Zahl von Parasiten.

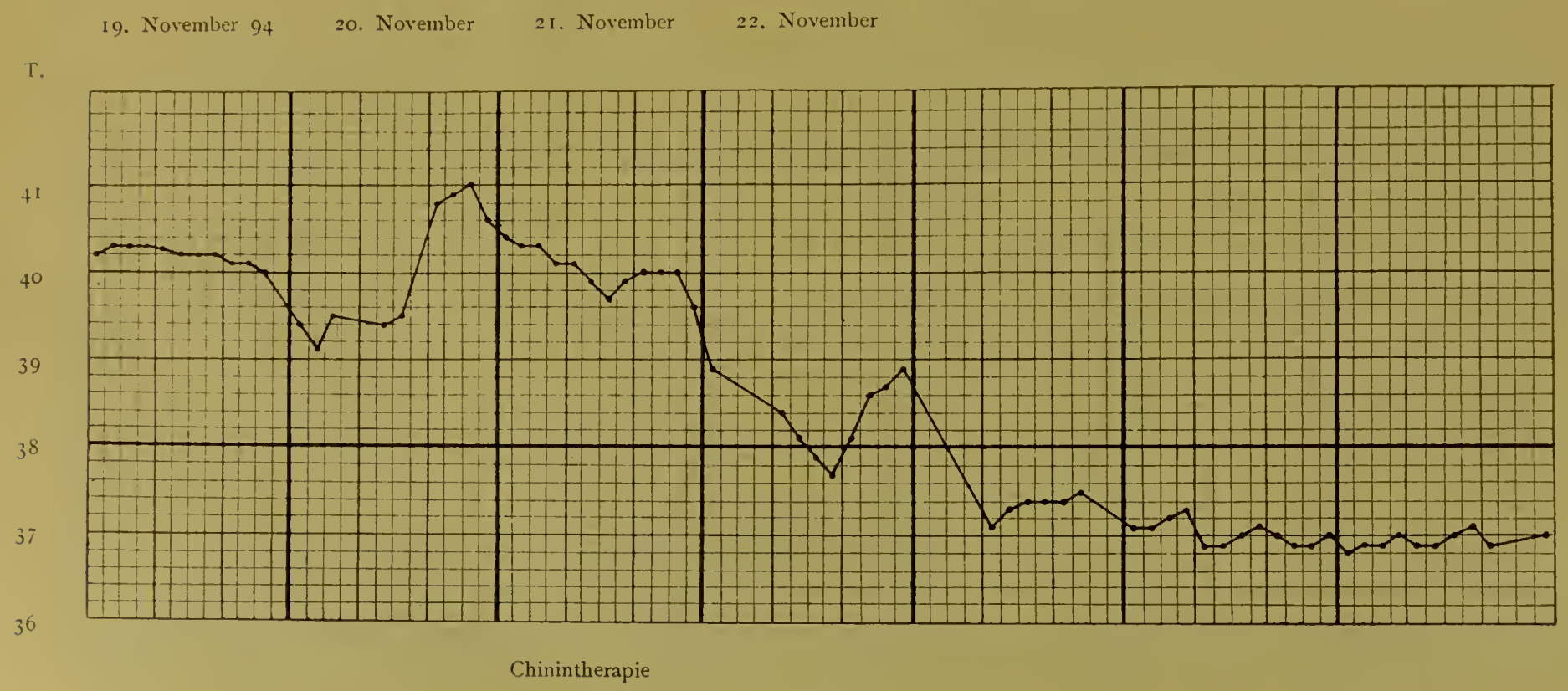
Obermatrose Stark.



Figur X.

Kameruner Malaria (Irregularis).

Matr. Renz. Erstlingsfieber. Enorme Zahl von Parasiten.



Druckfehlerberichtigungen.

Aus Versehen war Bogen 6 vor der 3. Revision schon gedruckt worden.

Auf Seite 3 Zeile 19 von oben statt „dieesen“ lies „diesen“.
„ „ 4 „ 9 von unten lies statt „indes“ „indess“, ebenso noch mehrere Male im Texte.
„ „ 8 unten in der Anmerkung 4 lies statt $^1/_2$ □cm $^1/_2$ cbcm.
„ „ 11 Zeile 12 von unten lies statt „zwei“ „zweier“.
„ „ 11 „ 6 von unten ist hinter „Tertiana maligna“ einzuschieben „der Italiener“.
„ „ 12 „ 11 von oben ist hinter „berichten“ ein Komma zu setzen.
„ „ 14 „ 5 von unten lies statt „38 % “ „38,0“.
„ „ 16 „ 19 von oben hinter Malaria statt eines Semikolon ein Komma.
„ „ 29 „ 15 von unten ist hinter „Tertiana maligna“ noch zu setzen „in Italien“.
„ „ 30 Anmerkung 3 lies satt „Laverau“ „Laveran“.
„ „ 30 Zeile 2 von unten lies statt „Zeit ang“ „Zeitlang“.
„ „ 36 „ 12 von oben lies statt „omöboide“ „amöboide“.
„ „ 48 „ 2 von unten hinter „maligna“ zu setzen „in Italien“.
„ „ 53 „ 11 von oben lies statt „Quotidiana“ „Kameruner Malaria“.
„ „ 54 „ 3 und 4 von oben lies „Selbst eine Trennung der erwähnten tropischen Parasiten von denen der Tertiana maligna in Italien“ etc.
„ „ 57 „ 16 von oben lies: Wir bemerken speciell bei Tertiana maligna in Italien runde Gebilde etc.
„ „ 63 „ 2 von oben hinter Tertiana maligna zu setzen „in Italien“.
„ Tafel II ist obenhinter „Tertiana maligna“ zu setzen „in Italien“; ferner lies statt Quotidiana „Pernisiosa“ „Perniciosa“ und statt „Apisama bigoeminum“ „Pirosoma bigeminum“.
„ „ III lies hinter „Tertiana maligna“ noch „in Italien“.
„ „ IV lies statt „Alanda arvensis“ „Alauda arvensis“.
„ Fieberkurve VIII liess statt „9 *a n*“ „9 *a m*“.

---

gearbeitet wurden, aber anderweitig erscheinen. Es wird das Bestreben der Redaktion sein, solche Originalreferate möglichst gleichzeitig mit dem Erscheinen der betreffenden Arbeiten zum Abdruck zu bringen und sie erbittet für diesen Zweck die Mitarbeit der Vorstände bakteriologischer Institute.

5. Berichte und Originalabhandlungen über Impfung und Schutzimpfung, sowie künstliche Infektionskrankheiten.

6. Berichte über alle die Entwickelungshemmung und Vernichtung der Bakterien und anderer Parasiten betreffenden Fragen.

7. Berichte über in das Gebiet der Bakteriologie und Parasitologie einschlagenden Vorträge und Verhandlungen auf Naturforscherversammlungen, ärztlichen und sonstigen Kongressen.

Das „Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten" erscheint im Umfange von 2—3 Bogen wöchentlich. Jährlich erscheinen zwei Bände im Umfange von mindestens 60 Bogen. Der Preis eines Bandes beträgt 15 Mark.

Probenummern stehen auf Wunsch gratis und franko zu Diensten.

Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Herausgegeben von Professor Dr. E. Ziegler in Freiburg i. Br., redigiert von Professor Dr. C. von Kahlden in Freiburg i. Br.

Inhalt: 1. Kurze Originalaufsätze und Mitteilungen über neue Untersuchungen.

2. Zusammenfassende Uebersichten. Da regelmässig erscheinende berichterstattende Organe auf dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie früher nicht bestanden haben, so wird über die wichtigsten Gegenstände in besonderen zusammenfassenden Uebersichten berichtet werden.

3. Berichte. Es ist die Aufgabe derselben, den Inhalt aller diesbezüglichen, im In- und Auslande selbständig oder in Zeitschriften erscheinenden Arbeiten allgemein pathologischen oder pathologisch-anatomischen Inhalts in knapper, aber streng wissenschaftlicher Form wiederzugeben, sowie auch diejenigen Veröffentlichungen aus dem Gebiete der gerichtlichen Medizin und Tiermedizin zu berücksichtigen, welche für die pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie von Interesse und Wichtigkeit sind. Objektivität ist streng gewahrt, sachliche Kritik jedoch nicht ausgeschlossen. Sämtliche Referate sind mit der Namensunterschrift des Referenten versehen.

4. Systematisch geordnete Uebersichten über die neueste allgemein-pathologische und pathologisch-anatomische Litteratur aller Länder; dieselben geben einen möglichst vollständigen Ueberblick über die Leistungen der letzten Wochen.

5. Berichte über Untersuchungs- und Färbungsmethoden, Instrumente etc.

6. Berichte über die in das Gebiet der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie einschlagenden Vorträge und Verhandlungen auf Versammlungen und Kongressen. Ebenso wird über die Sitzungen der grösseren wissenschaftlichen Vereine des In- und Auslandes, soweit sie Fragen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie behandeln, regelmässig berichtet.

Der Preis des Jahrgangs von mindestens 65 Druckbogen beträgt 24 Mark.

Fischer, Dr. Alfred, a. o. Professor der Botanik in Leipzig, **Vorlesungen über Bakterien.** Mit 29 Abbildungen. 1897. Preis: 4 Mark.

Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Bd. XXII, Nr. 24/25:

. . . . Das Buch ist von einem Botaniker geschrieben, und da wird man erwarten, dass das grosse Kapitel der Bakteriologie von ganz anderen Seiten in Bearbeitung genommen worden ist, als das gewöhnlich in den medizinischen Hörsälen zu sein pflegt. Dieser Umstand hat uns in erster Linie bewogen, das Buch zu lesen, und wer es angefangen hat, wird es wohl erst dann beiseite legen, wenn — allzu rasch — das Ende naht. Fischer versteht es, so angenehm und elegant vorzutragen, dass man bedauert, dass nicht noch mehr geboten ist. Dem Autor, dem durch eigene Forschung auf diesem Gebiete eine grössere Erfahrung zu Gebote steht, ist es nicht zu verargen, wenn er an manchen Stellen etwas übers Ziel hinausschiesst und seiner Subjektivität die Zügel etwas mehr schiessen lässt. Dadurch hat das Ganze aber nur gewonnen und der Leser erhält Anregung zum Nachdenken. . . .

Voges-Berlin.

Druck von Ant. Kämpfe in Jena.