

(Mitteilung aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der Graf Stefan Tisza
Universität in Debreczen [Ungarn] [Direktor: Dr. *Ladislaus Benedek*
o. ö. Universitätsprofessor].)

Verschiedene Fieberprovokationsverfahren bei Impfmalaria und Impfrecurrens¹.

Von

Dr. Zoltán von Pap,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 17. Juli 1931.)

Methoden zur Provokation der Malaria wurden bereits vor Jahrzehnten ausgearbeitet. Den Antrieb hierzu gab das diagnostische Bestreben, die latenten Formen der durch Anophelesbisse vermittelten natürlichen Malaria, durch die Mobilisierung der okkulten Plasmodien erkennbar zu machen.

Bekanntlich kommen bei einer bedeutenden Prozentzahl Malaria-kranker, trotz gewissenhaftest durchgeführter Chininmedikation immer wieder Fälle von scheinbaren Genesungen vor. In solchen Fällen werden die Patienten fieberfrei, ihr Allgemeinbefinden bessert sich zusehends und auch die Plasmodien verschwinden aus dem Kreislaufe. Alldies bedeutet jedoch noch keineswegs das definitive Aussterben des Parasitenstammes. Der überwiegende Teil der Autoren lenkt die Aufmerksamkeit immer wieder darauf hin, daß das Fehlen der Gameten im dicken Tropfen, sowie die negativen Ergebnisse der serienweisen Blutuntersuchungen, uns keineswegs in jedem Falle volle Gewißheit zu geben vermag, daß der Kranke von seiner Malaria nun wahrhaftig endgültig befreit sei. Nur allzuleicht verbergen sich die geschlechtstragenden Formen vor der Wirkung der Medikamente einen Zufluchtsort suchend oder auch wohl zufolge gewisser, zur Geltung kommender Immunwirkungen, in den inneren Organen, namentlich in der Leber, im Knochenmark und besonders in den Lymphapparaten und den Buchtten der Milz, das betreffende Individuum auf diese Weise der Gefahr aussetzend, daß die scheinbar geheilte, in Wahrheit jedoch bloß latent gewordene Krankheit, nicht allzu selten noch Jahre hindurch zeitweise zurückkehrt. Auf diese Weise entstehen die chronischen Formen der Malaria, welche

¹ Vorgetragen am 1. Juni 1931 in der XI. Versammlung der ungarischen Psychiater zu Budapest.

sich dadurch auszeichnen, daß sie jedweder medikamentösen Beeinflussung den hartnäckigsten Widerstand entgegenbringen.

Wegen der Gefährdung ihrer Umgebung verdienen jene verborgenen Plasmodienträger eine besondere Würdigung, die laut den bezüglichen Untersuchungen *Kochs*, *Mühlens* und *Schillings*, zufolge einer einmal im Leben erlittenen Malariainfektion, eine sog. „*Immunitas non sterilisans*“ entwickelten. Im Blute solcher Individuen erscheinen von Zeit zu Zeit, ohne daß sie objektive oder subjektive Zeichen der Erkrankung aufweisen würden, infektionsfähige Gameten.

In jenen Fällen, in denen trotz des berechtigten Verdachtes auf Malaria, der Nachweis von im Blute kreisender Plasmodien selbst nach wiederholten Untersuchungen nicht gelingt, wurden diagnostische Milzpunktionen schon vor langem vorgenommen. Neuerdings empfiehlt *Seyfahrt* die parasitologische Untersuchung des Knochenmarkes, welches nach Aufmeißelung des Sternums gewonnen wird. Dieses Verfahren ist jedoch nicht eben leicht ausführbar und sollte im Sinne der Auffassung *Strümpells* ausschließlich in einer wohl eingerichteten Anstalt durch kundige Hand ausgeführt werden. Unter den besagten Umständen leisten uns solche diagnostische Hilfsmittel gute Dienste, die obwohl operative Eingriffe völlig meidend, dennoch geeignet sind, in den inneren Organen verborgene Parasiten in das Kreislaufsystem zu treiben, wodurch der Nachweis derselben aus dem Blute stets sicher gestellt erscheint.

Offensichtlich können derartige Provokationsverfahren — insoferne sie tatsächlich erfolgreich sind — nicht bloß als diagnostische Verfahren in Anwendung gebracht werden, sondern sie erweisen sich auch vom Gesichtspunkte therapeutischer Zielsetzungen als ungemein nützlich, indem sie aus ihrem Versteckplatze mobilisierten Plasmodien aufgescheucht den Heilwirkungen zugänglicher sind, wodurch die chemotherapeutischen Eingriffe viel an Wirksamkeit gewinnen. Derartiges scheinen die Beobachtungen *Schmidts* zu beweisen, im Sinne welcher die mit Milzbestrahlung verbundene Chininmedikation, einige Fälle soleh hartnäckig gewordener chronischer Malaria doch noch der Heilung zuführen vermochten, die bisher der ausdauerndsten Chinin, respektive Salvarsantherapie Jahre hindurch trotzten. Es kann nicht bezweifelt werden, daß in diesen Fällen die Röntgenbestrahlung nur eine provozierende Wirkung ausübte, denn wurde dieselbe in ähnlichen Fällen nur allein, d. h. ohne gleichzeitige Chinin- und Salvarsanbehandlung angewandt, gelang es kein einziges Mal so ausgezeichnete therapeutische Erfolge zu erzielen.

Die bisher bekannt gegebenen Richtlinien bezeichnen und umgrenzen zu gleicher Zeit das Anwendungsgebiet des Malariaprovokationsverfahrens im Rahmen der inneren Medizin. Demnach müssen wir, wie dies bereits *Werner* ebenfalls feststellte, zwischen diagnostischer und therapeutischer Provokation unterscheiden, die jedoch nur in bezug auf ihre Zwecke, nicht jedoch bezüglich ihrer Mittel von einander abweichen.

Bei der Erforschung dieser Provokationsverfahren gaben uns jene von alten Zeiten herrührenden Erfahrungen wertvolle Anleitungen, die bewiesen, daß bei Individuen, die an latenter Malaria leiden, jeder kräftigere äußere oder innere Reiz oder aber die Widerstandsfähigkeit der Organismus schwächende Schädlichkeiten, z. B. erlittene Traumen, Operationen, Blutverluste, mit hohem Fieber einhergehende Infektionskrankheiten, Erkältungen, ferner anstrengende Arbeiten, ermüdende Märsche, die Plasmodien im Kreislauf stets neuerdings erscheinen lassen, womit zu gleicher Zeit auch die Fieberparoxysmen wieder auftreten können. Die Beobachtungen, die an mit Malaria verseuchten Gegend kämpfenden Soldaten gemacht wurden, weisen auf die Tatsache hin, daß die Impfungen mit Diphtherieserum, Typhus und Choleraimpfstoffen in gewissen Fällen latenter Malaria geradezu von provozierender Wirkung sein können. Ebenso können auch Veränderungen der klimatischen Verhältnisse auslösende Wirkung ausüben. Wir wissen, daß Individuen, die eine Malariainfektion bereits überstanden haben und deren Krankheit längere Zeit hindurch latent war, sofort neuerliche Fieberparoxysmen bekamen, wenn sie sich in einer Gegend niederließen, deren klimatische Verhältnisse allzusehr von jenen abstachen, wo sie bisher zu leben gewöhnt waren.

Die zur Mobilisierung der Malariaplasmodien dienenden Verfahrensweisen teilte *Werner* in 2 Gruppen ein, je nachdem wir zur Provokation eher physikalische oder chemische Hilfsmittel in Anspruch nehmen. Unter den physikalischen Hilfsmitteln sind in erster Reihe Abkühlungen der Körperoberfläche, mittels Duschen und kühlen Bädern ausgeführt, dann die Faradisation der Milzgegend, sowie die Bestrahlung derselben mit Ultraviolett und Röntgenstrahlen der Erwähnung wert. Während der Kriegsjahre berichteten u. a. in ihren diesbezüglichen Mitteilungen *Pollitzer*, *Schmidt* und *Maragliano* über die teils zu diagnostischen, teils zu therapeutischen Zwecken angewandten Röntgenbestrahlungen und deren vorzügliche Erfolge. Ebenfalls im Jahre 1917 erprobte *Reinhard* an einem großen Krankenmaterial die Brauchbarkeit der Quarzlichtbestrahlung zur Provozierung latenter Malaria. Seine Erfolge waren ausgezeichnet, indem von 38 bestrahlten Kranken insgesamt nur 37% (d. h. 14 Patienten) unverändert blieben, wogegen in 63% (d. h. in 24 Fällen) die Mobilisierung und Nachweis der Parasiten gelang, wodurch zur Klärung der Ätiologie sichere Stützpunkte gewonnen waren. Die Hälfte der bestrahlten Personen hatten binnen sieben Tagen positive Plasmodienbefunde in dicken Tropfen oder in Ausstrichpräparaten. Bei den übrigen Kranken war die Dauer der Inkubationszeit wohl etwas länger, jedoch erschienen binnen 12 Tagen in sämtlichen positiven Fällen die Plasmodien in peripheren Kreislauf.

In der Reihe der chemischen Provozierungsmittel nimmt das Adrenalin eine bedeutende Stelle ein, dessen 1%ige Lösung intravenös oder eher

noch subcutan angewandt wird. Auf Grund ähnlicher Bedenken haben einzelne die Anwendung von Hypophysenextrakt und Secalepräparaten empfohlen. *Landolfi* wandte längere Zeit hindurch zur Provokation ausschließlich Quecksilberpräparate an, jedoch arbeitete er in 1926 ein ganz neuartiges, kombiniertes Verfahren aus, dessen Ausführung die folgende ist: durch 5 Tage erhalten die Patienten 0,01 g Hydrarg. bijodatum und 0,10 g Berberinum hydrochloricum intern, 4mal täglich, am 5. Tage 1 ccm einer 1%igen Adrenalinlösung. Er hält seine Methode für so wirksam, daß insofern binnen 2 Tagen keine Fieberparoxysmen auftreten oder der Blutbefund nicht positiv wird, der Verdacht der latenten Malaria mit voller Gewißheit, als ausgeschlossen erachtet werden darf. Hier mögen jene ganz kleinen Chinin- und Salvarsandosen Erwähnung finden, nach deren Anwendung einzelne Beobachter öfter das plötzliche Aufflammen der schlummernden Malaria beobachteten. Ebenfalls in die Gruppe der chemischen Provokationsmittel können wir die pyrogen wirkenden heteroproteinen Stoffe rechnen, wie z. B. die seitens *Draga* angewandte sterile Milchinjektion oder das von anderen Autoren bevorzugte Aolan bzw. die Xifalmilch. Endlich gaben Erfahrungen, die im Anschlusse an die Schutzimpfungen im Felde gewonnen wurde, auch der durch *Brauer* inaugurierten Provokation, mittels Normal-Pferdeserum, eine gewisse Berechtigung, welches Mittel er in seinem ungefähr 64 Fälle umfassenden Material mit gutem Erfolg ausprobiert hatte.

Überblicken wir nun den mannigfaltigen Vorrat der gebräuchlichen Malariaprovokationsverfahren, welcher verschiedenartige chemische Stoffe ebenso, wie physikalische Mittel enthält, so wird es uns sofort klar, daß wir die Wirksamkeit derselben keineswegs in irgend einer gegen die Parasiten selbst gerichteten spezifischen Wirkungsweise zu suchen haben. Nach der Auffassung *Werners* befinden sich die in den inneren Organen verborgenen, schlummernden Parasiten in einem solch labilen Gleichgewichtszustande, daß sie bereits auf die geringste Schädigung mit der rapiden Vermehrung der Merozoiten rückwirken. *Strümpell* erblickt in der künstlichen Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Organismus den Grund, zum so raschen Ausschwärmen der schlummern den Plasmodien. Demgegenüber führt *Reinhard* die Wirkungsweise des provozierenden Verfahrens auf rein mechanische Bedingungen zurück und meint in den Schwankungen des Blutdruckes jene Triebkraft zu finden, welche die Parasiten aus ihren Versteckplätzen sozusagen heraus schwemmt und in den Kreislauf hereinreißt.

Es kann keiner einzigen dieser Erklärungen abgesprochen werden, daß sie nicht in bezug auf gewisse Provokationsverfahren das Wesentliche in prägnanter Weise trafe. Auf allgemeine Gültigkeit kann jedoch keine einzige derselben schon aus dem Grunde Anspruch erheben, weil zweifellos jedes einzelne provozierende Verfahren in anderer Richtung und auf

andere Weise wirksam ist. Bezuglich des Adrenalin wissen wir z. B. mit Gewißheit, daß es das Lumen der peripheren Capillaren mächtig verengt und so steigernd auf den Blutdruck zurückwirkt. Dabei haben die Forschungen *Freys* erwiesen, daß sich 20 Min. nach einer Adrenalin-injektion, offenbar zufolge Verengerung der Milzcapillaren, sowie der in größerem Maße erfolgenden Ausschwemmung von Lymphocytose erfolgt. *Großmann* machte bei Malaria-kranken die *Freysche Adrenalinlymphocytose* zum Gegenstand von Untersuchungen und fand, daß diese biologische Rückwirkung nur in solchen Fällen ausbleibt, in welchen seitens der Milz der Verdacht schwerer Veränderungen besteht. Der Gedanke liegt daher nahe, daß die Mobilisierung der Parasiten bei der Adrenalin-Provokation durch die nämlichen hämo-dynamischen Bedingungen Beförderung erfährt, welche die Adrenalinlymphocytose hervorbrachten. Auf dieselbe Weise können wir uns auch die Wirkung des Hypophysen-extraktes, der Secale-präparate, sowie der Abkühlung der Milzgegend vorstellen. Anstrengende körperliche Arbeit, ermüdende Märsche, wirken sicherlich durch die im Blutdruck hervorgerufenen Schwankungen, durch Beschleunigung der Blutzirkulation und gesteigerte Ausschwemmung der Plasmodien provozierend. Dem Quarzlichte und der Röntgen-bestrahlung können wir eine unmittelbare Wirkung auf die Parasiten zuschreiben, obwohl die Beobachtungen *Bachs*, bezüglich des ersten nachgewiesen haben, daß es imstande ist auch den Blutdruck vorübergehend zu senken. Wirdürfendaherannehmen, daß all die oben erwähnten, wie auch die kleinen Dosen des Salvarsans und Chinins Reize darstellen, welche auf die in Reifung begriffenen Formen der schlummernden Schizonten antreibend wirken und das Ausschwärmen der Merozoiten aus den reifen Teilungsformen fördern. Die Wirksamkeit der von *Landolfi* angewandten Quecksilberinjektionen ist ebenfalls hierauf zurückführbar. Die provokativen Erfolge der mit Fieber einhergehenden Infektionskrankheiten, die Resultate der *Brauerschen Pferdebluts serum-injektionen*, sowie die der übrigen pyrogen wirkenden hetero-proteinen Stoffe, gehen offensichtlich mit dem Resultate der in der generellen Reaktionsbereitschaft des Organismus erfolgenden vielgestaltigen Veränderungen parallel einher. Wir müssen diesbezüglich mit der Veränderung der Zirkulationsverhältnisse, mit der infolge des Fiebers und der Toxinwirkung erfolgten verminderten Resistenz der roten Blutkörperchen rechnen, sowie mit der Wahrscheinlichkeit, daß unter dem Einflusse dieser Schädlichkeiten die im immun-biologischen Sinne genommene Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber den Malaria-parasiten geschwächt wird, wodurch günstige Bedingungen für ihre unbeschränkte Vermehrung gegeben sind. Die provozierende Wirkung der chirurgischen Eingriffe, sowie die der starken Blutverluste können, wie ich denke, am richtigsten mit jenen vegetativen Reflex-vorgängen erklärt werden, welche die hämatopoetischen Organe nach

Blutverlusten zu großangelegter Ersatztätigkeit anspornen, d. h. gerade die nämlichen Organe, in welchen sich die Parasiten während der Latenzperiode mit Vorliebe zurückziehen.

Die Malaria paroxysmen provozierenden Verfahren erfreuen sich hauptsächlich seit jenem Zeitpunkte des gesteigerten Interesses der Neurologen und Psychiater, seitdem die infektiösen Fieberbehandlungen immer mehr an Boden gewinnen und seitdem die von *Wagner-Jauregg* inaugurierte Malariaimpfung im Rüstzeuge der Neurologie und Psychiatrie die ihr gebührende Stelle einnimmt. Doch muß bereits hier betont werden, daß jene diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkte, welche in den Fällen der natürlichen Malaria die Anwendung des Provokationsverfahrens als motiviert erscheinen lassen, nicht ohne weiteres auf das Gebiet der Impfmalaria übertragen werden können. Bekanntlich machen die Impfmalariastämmе, zufolge Ausschaltung der in der weiblichen Anopheles vorgehenden Sporogonie, sowie zufolge der fortlaufenden Menschenpassagen in ihrem ganzen biologischen Charakter tiefgreifende Veränderungen durch und nehmen Eigenschaften an, die ihnen gegenüber der natürlichen Malaria, eine ganz gesonderte nosologische Stellung sichern.

Die wichtigste Manifestation dieser nosologischen Sonderstellung müssen wir in dem Umstand erblicken, wie dies durch die Untersuchungen *Doerrs*, *Kirschners*, *Vonkennels*, *Vivaldis* und in letzterer Zeit *Cubinis* zweifellos erhärteten, nach einer gewissen Anzahl von Weiterimpfungen des Malaria stammes, die geschlechtstragenden Formen, d. h. die Makro- und Mikrogameten aus der Blutbahn verschwinden und insoferne durch Vermittlung von Anopheles eine neuerliche Infektion nicht zustande kommt, daselbst auch nicht wieder erscheinen. *Gerstmann* führt in Übereinstimmung mit anderen Autoren die relative Benignität der Impfmalaria, sowie deren milderer Verlauf auf eben diesen Umstand zurück. Diese relative Gutartigkeit zeigt sich u. a. in der geringeren Anzahl der begleitenden körperlichen Symptome, in der ausnahmsweisen Seltenheit der Veränderungen der parenchymatösen Organe, in erster Reihe der Milz, endlich in ihren auffallenden Empfindlichkeit gegenüber Salvarsan und Chinin, in ihrer sicheren Heilbarkeit, sowie dem vollständigen Fehlen der Neigung zur spontanen Rückkehr und dem Übergang in die chronische Form. Demgegenüber ist es ein öfter vorkommendes Phänomen, daß der Verlauf des Fiebers unregelmäßig wird, der anfängliche Tertianatypus in den Quotidianatyp übergeht oder aber, daß ein regelloses Abwechseln der beiden Typen erfolgt, was den ungleichmäßigen Entwicklungsperioden der Schizonten, bzw. der zeitlichen Verschiebung des Freiwerdens der Merozoiten zugeschrieben werden muß. Zahlreiche Nachprüfungen bestätigen die Feststellungen *Doerrs* und *Kirschners*, welche aus den ersten Jahren der Malariaimpfungen stammen und laut welchen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle mit unregelmäßigem

Fieberverlauf, in ein- und demselben Blutpräparate, auf den verschiedensten Entwicklungsstufen stehende Parasiten, namentlich ringförmige, Amöboiden und reife Teilungsformen dicht nebeneinander gefunden werden können. Außer den obenerwähnten ist für die eigenartige klinische Erscheinung der Impfmalaria noch die oft beobachtete regellose Hinausschiebung der Inkubationszeit charakteristisch, sowie das spontane Steckenbleiben der Fieberparoxysmen, was manchmal selbst das endgültige Aussterben des Malariaimpfstammes zur Folge hat.

Das Angehen der Malariaimpfung, sowie die Zeittdauer der Inkubation, ja größtenteils selbst die Kräftigkeit der Fieberparoxysmen, steht mit der Anzahl der eingeführten Plasmodien, mit der subcutanen oder intravenösen Anwendungsweise der Injektion, mit der Virulenz des Malariastammes, dem günstigen Zusammentreffen der Blutgruppen und endlich nicht zum geringsten Teile mit den seitens des Individuums sich offenbarenden konstitutionellen Bedingungen in abhängigem Verhältnisse. Unsere eigenen Erfahrungen bestätigen, daß die Dauer der Inkubation in bedeutendem Maße verkürzt wird und die Fieberparoxysmen viel kräftiger ausfallen, falls die Impfungen mit einer größeren Menge Blutes, im allgemeinen 5—8 ccm, intravenös ausgeführt werden. Unter derartigen Umständen kann die erste Fieberreaktion bereits am 2.—3. Tage erscheinen, doch müssen wir auch in anderen Fällen nicht über den 8. Tag auf das Erscheinen der Paroxysmen warten. Demgegenüber dürfen wir nach subcutanen oder nach intracutan verabreichten Injektionen das Erscheinen des ersten Fieberanfalles zumeist erst am 12. Tage erwarten, bzw. nach Ablauf des 18. Tages. An unserer Klinik wird zum größten Teil die kombinierte Methode der Überimpfung in Anwendung gebracht, indem zu gleicher Zeit intravenös und subcutan 4 ccm Blut eingeführt wird. Trotz alldem ist es möglich, daß entweder, weil die Blutgruppen einander nicht entsprechen oder zufolge der an individuelle Konstitutionseigenheiten gebundene verstärkte Resistenz, die Inkubation sich unregelmäßig in die Länge zieht, wodurch wir uns gezwungen sehen behufs Provokation der Fieberattacken auf irgend eine Weise einzugreifen.

Auf die Bedeutung der Blutgruppen hatte zuerst *Kirschner* die Aufmerksamkeit gelenkt dann wurden, seitens *Wethmar*, *Obermayer* und *Wendelberg* in dieser Richtung ausgedehnte Untersuchungen ausgeführt. Aus der vergleichenden Zusammenstellung ihrer Ergebnisse kann gefolgert werden, daß im Falle von dem Zusammentreffen ungünstiger Blutgruppen, d. h. wenn das Serum des überimpften Individuums das durch Impfung eingeführte Blut agglutiniert, die Impfung gewöhnlich ergebnislos bleibt oder die Dauer der Inkubation zumindest 3mal so lange währt, wie bei günstigem Zusammentreffen all der genannten Faktoren und selbst dann noch zeigen die Fieberkurven unregelmäßigen Verlauf.

In bedeutendem Maße kann das Angehen des Malariainfektes durch eine hier und da vorkommende, erworbene Immunität beeinflußt werden,

die nach einer früher erlittenen, natürlichen Malaria zurückgeblieben ist. Doch haben wir auch diesbezüglich Beobachtungen, daß sich hier und da Individuen vorfinden, die obwohl ohne erworbene Immunität, eine mehr oder minder große Geschütztheit oder erhöhte Resistenz gegenüber der Impfmalaria bezeugen. Aus unseren eigenen Beobachtungen kann ich mich z. B. auf den Fall eines 27jährigen, an Schizophrenie leidenden jungen Mann berufen, in dessen Anamnese mit Wissen seiner Familienmitglieder eine überstandene Malaria keine Rolle spielte. Bei diesem Kranken führten wir in 2—3 wöchentlichen Intervallen, mittels virulente Plasmodien enthaltenden Blutes 3mal intravenöse Superinfektionen aus, jedoch ohne jedes Ergebnis, obwohl mit demselben Stamm ausgeführte Impfungen bei anderen Patienten stets vollen Erfolg brachten.

Die Bedeutung der konstitutionellen Disposition, bzw. Resistenz und der individuellen Empfänglichkeit gegenüber der Impfmalaria, haben bereits viele Autoren nachdrücklich betont. Unter anderen hat *Wagner-Jauregg*, *Mühlens*, *Kirschbaum*, *Nonne* und *Gerstmann* auf die wichtige Rolle hingewiesen, welche dieser konstitutionelle Faktor in bezug des Angehens der Malariaimpfungen, der Zeitdauer der Inkubation und der Regelmäßigkeit derselben ausübt. An dem Krankenmaterial unserer Klinik hatte ich sehr oft Gelegenheit die Beobachtung zu machen, daß es Individuen gibt, deren Organismus imstande ist die Pathogenität des virulentesten Malariastämmes abzuschwächen, was sich in der Tat-sache offenbart, daß sich die Inkubation oft selbst auf 3 Wochen hinaus-schiebt, die Fieberattacken nebst der sporadischen Nachweisbarkeit der Plasmodien kraftlos werden und nach 3—4 Fieberparoxysmen von selbst ausbleiben. Dieses Phänomen kann bloß in der Weise erklärt werden, daß bei der eigentlich gesteigerten Widerstandsfähigkeit der individuellen Konstitution durch die Mobilisierung derzeit noch nicht bekannter immun-biologischer Abwehrkräfte, die Vitalität der Parasiten geschädigt wird, was ihrer Vermehrung entgegen zu wirken vermag.

Gerade die oben erwähnten Eigenschaften der Impfmalaria sind diejenigen, welche den Fieberprovokationen freien Spielraum zu gewähren vermögen. Obwohl wir in diesen Fällen die Indikationen der provozierenden Eingriffe nicht mit so umrissener Genauigkeit bezeichnen können, wie bei der natürlichen Malaria, können wir trotzdem sagen, daß in all jenen Fällen, wo die Malariaimpfungen schwerer angehen und die Inkubationszeit sich abnorm in die Länge zieht, wenn zufolge der geschwächten Pathogenität die fiebhaften Rückwirkungen bereits kraftlos geworden sind, oder gar stecken blieben, so daß das Aussterben des Malariastämmes zu befürchten ist, es für richtig erachtet werden muß, die Fieberprovokationsverfahren in Anspruch zu nehmen. Bezuglich der Wahl des richtigen Zeitpunktes zum provokativen Eingriffe haben wir auf Grund unserer aus großem Krankenmaterial gewonnenen Erfahrungen den praktischen Grundsatz als maßgebend angenommen, daß bei intravenöser Impfung

eine länger als 10 Tage, bei subcutaner eine länger als 15 Tage dauernde Inkubation, das Einschreiten im Interesse der Förderung der Fieberattacken als motiviert zu erachten ist. Die Provokationsverfahren sind auch zur Abkürzung der normalen Inkubationszeiten mit gutem Resultat in all jenen Fällen gebräuchlich, wenn irgend ein therapeutischer Gesichtspunkt des je früheren Erfolgen der fieberhaften Reaktionen wünschenswert erscheinen lassen. In dieser Beziehung weisen meine Erfahrungen darauf hin, daß 3—4 Tage nach erfolgter Überimpfung die provozierenden Eingriffe ebenfalls erfolgreich zu sein vermögen und die Reihe der Fieberparoxysmen noch vor Ablauf der natürlichen Inkubation einleiten können. Bleiben bereits aufgetretene Fieberattacken spontan wieder aus, so zögern wir niemals länger als 5 Tage, mit der Anwendung der provozierenden Verfahren, nachdem wir die Beobachtung machten, daß länger ausbleibende Paroxysmen von selbst nie mehr zurückzukehren pflegen. Das Gelingen der Provokation macht andererseits selbst länger andauernde, spontane Fieberfreiheit nicht vollkommen hoffnungslos, indem es in einzelnen Fällen trotz 3 Wochen währenden Sistierens dennoch gelang, mittels wiederholter Eingriffe die Fieberparoxysmen doch noch ins Leben zu rufen.

Mit großem Nutzen kann das Provokationsverfahren auch zur Verstärkung schwächerer und niederer Fieberakmen erzeugender Malariastämmе verwertet werden. Aus der Reihe unserer hierhergehörenden Beobachtungen erwähne ich, daß in 3 Fällen unter der Wirkung von Provokationsverfahren, die durch *Phlogetan* ausgeführt wurden, die Virulenz des in seiner Pathogenität geschwächten, kraftlose Fieberreaktionen liefernden Parasitenstammes eine derartige Steigerung erfuhr, welche sich auch in einer bei der Impfmalaria sonst ganz ungewöhnlichen Chininresistenz geringeren Grades äußerte, indem trotz der tagelang dauernden regelmäßigen Dosierung von Chinin, die Fieberparoxysmen trotzdem noch 2—3mal wiederkehrten. Ein Zeichen der Abschwächung des Parasitenstammes müssen wir in jenen selten vorkommenden regellosen Fieberverläufen sehen, welche oft bereits an einem der Überimpfung folgenden Tage, in Form einer subfebrilen Temperatur auftreten und die 38° C nicht überschreitend teils den Typus des konfluierenden, teils den Typ der intermittierenden, sich durch tagelang hinziehenden Fiebers zeigen. Diese atypischen Fieberverläufe dürfen wir keineswegs mit dem *Kortewegschen*, sog. Anfangsfieber verwechseln, das eigentlich die Einleitung der typischen Reihe der Impfmalariaattacken zu sein pflegt. Charakteristisch für diesen abortiven Fieberverlauf ist, daß das Allgemeinbefinden des Patienten, abgesehen von geringem Frösteln, keineswegs gestört ist, wie auch, daß im Blute Plasmodien nicht ausweisbar sind. Wir konnten Fälle beobachten, bei welchen dieser abortive Fieberverlauf 7—18 Tage lang bestand. In solchen Fällen verändert der provozierende Eingriff den schwächeren, atypischen Verlauf des Fiebers

plötzlich und löst regelmäßige, mit Schüttelfröstern beginnende, kräftige Fieberparoxysmen aus, welche sodann im Typ der Quotidiana oder Tertiana ihren Fortgang finden. Der Plasmodienbefund des Blutes wird noch im Verlaufe der der Provokation folgenden ersten Fieberattacke positiv.

Was die Verwertung der Provokationsverfahren betrifft, erwähne ich noch, daß *Wagner-Jauregg* im Rahmen der seinerseits empfohlenen, fraktioniert durchgeführten Malariabehandlung, die verschiedenartigen Provokationsverfahren in den Dienst wichtiger therapeutischer Ziele stellte. Um die schweren Begleiterscheinungen der bei Paralytikern im Quotidianatyp verlaufenden Impfmalaria möglichst zu vermeiden, trifft er als Präsentivmaßnahme die Vorkehrung, daß die Reihe der Fieberattacken mittels ganz kleinen Chinindosen aufgehoben wird und erst nach einer Pause von mehreren Tagen läßt er dieselben neuerdings durch provozierende Eingriffe wieder aufflammen.

Die *Wernersche* Aufteilung der Provokationsverfahren bedarf in der Beziehung der Ergänzung, daß zu den seinerseits unterschiedenen chemischen und physikalischen Hilfsmitteln sich auf Grund der Erfahrungen der letzten Jahre noch die infektiösen Eingriffe reihen, welche hauptsächlich durch das Pyriter, Neosaprotan, sowie die Typhus-Vaccinjektionen repräsentiert werden. Übrigens sind alle jene Prozeduren, die zur Auslösung der latenten natürlichen Malaria gebräuchlich sind, gelegentlich auch zur Provokation der Impfmalaria anwendbar. Laut den Mitteilungen *Wagner-Jaureggs* und *Gerstmanns*, werden an der Wiener Klinik größtenteils Milchinjektionen, Typhusvaccine, wie auch das von *Kogerer* empfohlene Natrium nuclein als provozierendes Mittel angewandt. An unserer Klinik werden, seit der 1922 eingeführten Malariaimpfungen zur Fieberprovokation die verschiedensten Eingriffe vorgenommen, unter welchen das Neosaprotan, Pyriter, die Eigenblutinjektionen, das Natrium nucleinicum, die Milch und die Phlogetaninjektionen, sowie die Superinfektion abwechselnd angewandt werden. Die Gesamtresultate dieser verschiedenenartigen provozierenden Eingriffe beweisen betreffs der 62, die Grundlage meiner Bearbeitung bildenden Fälle, daß von den fieberprovozierenden Eingriffen bei Einhaltung der oben angegebenen Indikationsbedingungen in etwa 63% der Fälle positiven Erfolg zu erwarten habe. Von allen unseren provozierten Malariafällen gelang es uns 39mal die Dauer der Inkubation zu verkürzen, bzw. die ausgebliebenen Fieberattacken zum neuerlichen Erscheinen zu bringen und bloß in 23 Fällen, d. h. in 37% erwies sich der Eingriff als ergebnislos. Bemerkt soll werden, daß wir nur jene Fälle zu den positiven rechnen, bei welchen die erste Malariaattacke spätestens 36 Stunden nach der Vornahme des provozierenden Eingriffes auftrat, bzw. die Plasmodien im Blute nachweisbar wurden. Interessant ist, daß sich unsere Ergebnisse in bezug auf die prozentuelle Verteilung

nummernisch vollkommen mit jenen decken, welche *Reinhard* durch die Quarzlichtbestrahlung der Milz erhalten hatte.

Unsere Beobachtungen überzeugen uns davon, daß die verschiedenartigen Provokationsverfahren sich nicht in gleichem Maße als wirksam erweisen. *Die besten Ergebnisse sahen wir von Phlogetaninjektionen, welche wir gewöhnlich intramuskulär, in 10 ccm einmaliger Dosis anwandten. Von insgesamt 30, mittels Phlogetan provozierten Fällen, erhielten wir in 24, d. h. in 80% positive Ergebnisse und nur 6 Fälle, d. h. 20%, erweisen sich als refraktär.* Die gute provozierende Wirkung des Phlogetans kann offenbar jener mächtigen hämodynamischen Wirkung zugeschrieben werden, welche das Mittel im kardio-vassalen Apparate hervorruft. Besonders ausgesprochen war diese, von *Fischer „nitroid“* benannte Wirkung bei früher hergestelltem 10 und 20%igem Phlogetan, nach dessen Einspritzung eine effektive vasomotorische Krise aufgetreten war und zu folge der hochgradigen Erweiterung des peripheren Adernsystems die Haut am ganzen Körper lebhaft gerötet ward. Der Blutdruck fiel um 15—20 Hgmm und es entstand im Blute binnen einer halben Stunde eine Leukocytose von 12—15 000. Es scheint, daß das nach Phlogetan-injektionen entstehende hetero-proteine Fieber keineswegs gleichgültig in bezug auf den Erfolg der Provokation ist, da ich beobachten konnte, daß gewöhnlich jene Fälle negativ verblieben, bei welchen nach der Injektion kein Fieber auftrat und keine bedeutende Leukocytose sich zeigte. In den positiven Fällen trat die Malariaattacke entweder nach Ablauf des hetero-proteinen Fiebers oder als direkte Fortsetzung desselben auf und konnte stets, durch den steilen Anstieg, wie durch den in ihrem Gefolge auftretenden Schüttelfrost, von solchen Fieberbewegungen abgegrenzt werden, welche auf Phlogetan zurückführbar waren.

Nicht weniger ausgezeichnet sind die Erfolge der Malariaprovokation mittels Superinfektion, auf dessen Fieberprovokerende Wirkung Professor Benedek bereits in seiner in 1926 erschienenen Arbeit hinwies. In unseren Fällen gelang es in etwa 67% die ausgebliebenen, oder nach erfolgter Überimpfung allzulange ausbleibenden Fieberparoxysmen sofort zu provozieren. Gerade der Umstand, daß in positiven Fällen die Fieberattacken binnen den ersten 24 Stunden nach erfolgter Superinfektion auftraten, beweisen unsere Auffassung am sichersten, laut welcher wir der Wirksamkeit der neuerlichen Impfung einen provozierenden Charakter zuschreiben. Die Erklärung hierfür können wir nach meiner Meinung am richtigsten in jenen beiläufigen Berechnungen finden, welche an Hand der *Dattner-* und *Kauderschen* Experimente zeigten, daß mindestens eine Million Plasmodien überimpft werden müssen, damit nach 5—7 tägiger Inkubationszeit durch Teilung der Schizonten die zur Auslösung der ersten Fieberattacke notwendige Plasmodienanzahl entstehe. Erleidet jedoch die Entstehung von Reifungsformen der Schizonten, bzw. das Ausschwärmen der Merozoiten durch die oben bereits auseinandergesetzten

immunbiologischen hindernden Verhältnisse eine Verspätung, so wird die Inkubationszeit verlängert, nachdem die zur fieberhaften Reaktion notwendige Plasmodienanzahl nicht zugegeben ist. Wir können uns daher den provozierenden Effekt der Superinfektion in der Weise vorstellen, daß wir durch diese Impfung die noch fehlende Anzahl der Plasmodien ergänzen, was evtl. auch durch den Umstand gefördert wird, wenn wir das Blut gerade einer solchen Person überimpfen, die gerade vor einem Fieberparoxysmen steht und daher eine große Masse von teilungsfertiger Schizonten in den Organismus des zu impfenden Individuums einführen.

Entgegen diesen in großer Prozentzahl sicher wirkenden Provokationsverfahren liefern die Injektionen von Eigenblut, Natrium nucleicum, Xifalmilch, Neosaprovitam und Pyriter nur etwa in 20—45% der Fälle positive Ergebnisse.

Ich halte es noch erwähnenswert, daß an unserer Klinik zur Provokation lange ausbleibenden Recurrensfiebers ebenfalls Experimente ausgeführt wurden. Wir versuchten all die obenerwähnten Methoden, doch waren die Ergebnisse bei weitem nicht so zufriedenstellend, wie im Falle der Impfmalaria. Die künstliche Provokationsverfahren haben hier ein bedeutend kleineres Indikationsgebiet, wie bei der Impfmalaria. Unsere Erfahrungen beweisen, daß die Superinfektion das einzige Verfahren ist, mit dessen Hilfe die abnorm langdauernde Inkubation abgekürzt werden kann, während durch andere Eingriffe in dieser Beziehung keine günstigen Resultate erreicht werden konnten. Dagegen gelang es einige Male die fieberfreien Zeiträume zwischen der 2. und 3. Recurrensattacke mittels Phlogetan, Eigenblut und Milchinjektionen abzukürzen.

Literaturverzeichnis.

- Benedek:* Der heutige Stand der Behandlung der progressiven Paralyse 1926. — *Brauer, G.:* Über Mobilisierung von Malaria-parasiten im Blute. Wien. klin. Wschr. 1917. — *Cubini:* Gametenfreie Plasmodium-Vivaxstämme. Wien. klin. Wschr. 1926. — *Dattner u. Kauders:* Klinische und experimentelle Studien zur therapeutischen Impfmalaria. Jb. Psychiatr. 1924. — *Deutsch:* Tiefenbestrahlung der Milz bei Malaria. Münch. med. Wschr. 1927. — *Doer u. Kirschner:* Zur Malaria-behandlung der progressiven Paralyse. Z. Hyg. 92 (1921). — *Draga:* Die experimentelle Aktivierung latenter Malaria-anfälle. Münch. med. Wschr. 1917. — *Gerstmann:* Malaria-behandlung der Paralyse. 2. Aufl. 1928. — *Großmann:* Über die Adrenalin-lymphocytose bei Malaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30 (1926). — *Kauders:* Über die Wirkung kleiner Chinindosen auf die therapeutische Impfmalaria. Z. exper. Med. 44 (1924). — Neue Studien über Biologie und Immunitäts-verhältnisse bei Impfmalaria. Zbl. Neur. 48 (1927). — *Landolfi, M.:* Neue Methode für die Diagnose der latenten Malaria. Münch. med. Wschr. 1926. — *Obermayer, M. u. Wendelberger:* Blutgruppen und Impfmalaria. Wien. klin. Wschr. 1928. — *Pollitzer:*

Röntgenbehandlung der Milz bei Chininresistenter Malaria. Ref.: Münch. med. Wschr. 1914. — *Reinhard, P.*: Über Provokation latenter Malaria durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Münch. med. Wschr. 1917. — *Schilling, V.*: Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. *Kraus-Brugsch.* Bd. 11. — *Schmidt*: Röntgenbestrahlung der Milz bei chronischer Malaria. Münch. med. Wschr. 1917. — *Strümpell u. Seyfarth*: Lehrbuch der inneren Krankheiten. 28. Aufl. Bd. 1. — *Wagner-Jauregg*: Einige Bemerkungen über die Impfmalaria. Die Bedeutung der Blutgruppen für Impfmalaria. Wien. klin. Wschr. 1929. — *Werner*: Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. *Kraus u. Brugsch.* Bd. 11. 3. Teil. — *Wethmar*: Blutgruppen und Impfmalaria. Klin. Wschr. 1927.
