

(Aus der Prosektur des Landeskrankenhauses, Troppau
[Vorstand: Prof. Dr. A. Materna] und aus der Landesnervenheilanstalt,
Troppau [Vorstand: Direktor Dr. Ig. Tiefenbach].)

Leberschädigung durch Impfmalaria.

Von

Josef Jung und Alois Krátký.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. März 1938.)

Es gibt kaum eine Infektionskrankheit, die nicht, wenn auch nicht immer oder nur geringfügigen Grades, Leberveränderungen hervorrufen könnte. Daß die Natur auch die Impfmalaria nicht ausnimmt, erscheint selbstverständlich, auch wenn sie jederzeit durch sicher wirkende Therapeutica beherrscht werden kann. Da die Leber auch Träger des reticulo-endothelialen Systems ist, dem ja erwiesenermaßen sowohl bei bakterieller Infektion wie bei solcher durch Protozoen die Vernichtung der Erreger zukommt, ist es verständlich, daß sie mit in erster Linie von den Reaktionsschäden getroffen werden kann, und damit zugleich zu einer Verschlimmerung des Gesamtzustandes der Patienten beiträgt. Schon einige Arbeiten aus den letzten Jahren machen auf den auffallend hohen Prozentsatz an Todesfällen während der Malariakur oder kurze Zeit darauf aufmerksam. So berichten *Bonhoeffer-Joßmann*, daß von 79 Todesfällen, bei denen man auf einen Zusammenhang zwischen Todesursache und Progredienz der Paralyse schließen kann, 50 ziemlich bald nach erfolgloser Fiebertherapie eintraten. Für besonders wichtig bezüglich der Methodik der Malariatherapie halten sie weitere 64 Fälle, die einen kausalen Zusammenhang mit der eben durchgemachten Malaria aufweisen. In der Zeit von 1922—25 betrug der Prozentsatz an Todesfällen während der Kur oder unmittelbar darauf 18%, im Zeitraum 1926—28 16%. An Todesursachen wurden unter anderen Kreislaufstörungen in 27 Fällen gefunden. Sie bemerken aber, daß bis zum Jahr 1928 aus äußeren Gründen nur wenige obduziert werden konnten. Abschließend kommen sie auf Grund eigener Beobachtung zu der Ansicht, daß infolge des ungünstigen Einflusses der Malaria die gesamte Immunitätslage sich verschlechtert, eine inaktive Phthise aktiviert wird und schließlich als galoppierende, exsudative Form der Tuberkulose rasch zum Tode führt. Es ließ sich nämlich bei Patienten, die vor der Malariaimpfung nie Tuberkulosesymptome zeigten, eine aktive Tuberkulose nachweisen. Auch die neueste Arbeit von *Reker* aus der Münchener Klinik *Bumke* kommt auf Grund einer Statistik, die das Material dieser Klinik umfaßt, zu einem recht hohen Prozentsatz an Todesfällen während der Malariakur oder spätestens bis zu 2 Monaten nach durchgemachter Malariabehandlung. Als Grund führt der Autor die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegen andere Infektionen (Pneumo-

kokken) an, bedingt durch die eben überstandene Malaria. Als im Jahre 1931 *A. Materna* uns auf die auffälligen Leberveränderungen bei Personen aufmerksam machte, die während oder nach beendigter Malariakur starben, richteten wir ein besonderes Augenmerk auf die Leberfunktion bei malarisierten Paralytikern und konnten größtenteils mit Erfolg bei drohender Leberinsuffizienz einschreiten, und zwar dadurch, daß wir bei körperlich schwachen Paralytikern und solchen, die früher viele Salvarsankuren durchgemacht hatten oder kurz vorher noch intensiv mit Salvarsan behandelt waren, prophylaktisch 40% Glucose intravenös gaben. Bei anderen sind wir auch dann ebenso eingeschritten, wenn sich nur ein leichter Hauch von subikterischer Verfärbung an der Haut einstellte. So konnten wir großenteils mit Erfolg die Malariakur zu Ende führen. Leider war es uns unmöglich, Leberfunktionsprüfungen vorzunehmen und so das gesamte Anstaltsmaterial klinisch zu verarbeiten. Mangel an ärztlichem Personal neben anderen Gründen (mangelhafte Dotation der Anstalt) haben es uns unmöglich gemacht, Versuche in dieser Richtung durchzuführen. Erst in der letzten Zeit ist es uns gelungen, auf diesem Gebiete systematisch zu arbeiten, worüber wir gelegentlich berichten werden. Inzwischen ist es uns geglückt, die Mortalität der Impfmalaria herabzusetzen. Trotzdem ist die Zahl der Todesfälle immerhin noch groß genug, wie aus folgenden Tabellen hervorgeht. Unsere Arbeit entstand auf Grund des Sektionsmaterials, das durch Obduktion aller in der Nervenheilanstalt verstorbenen Paralytiker in der Zeit von 1931—37 gewonnen wurde. Um aber die Sektionszahlen richtiger zu werten, halten wir es für notwendig, den Gesamterfolg nach Malariabehandlung der progressiven Paralyse für die oben angeführte Zeit aufzuzeigen.

In der Landesnervenheilanstalt Troppau wurden in der Zeit vom 1. 1. 31 bis 30. 6. 37 382 Patienten mit progressiver Paralyse aufgenommen. Davon wurden 33 unbehandelt entlassen, und zwar hauptsächlich wegen der Schwere des Zustandes. Die übrigen Gründe waren: Verweigerung der Kur durch die Anverwandten, Nichtangehen der Impfung oder vorzeitige Überstellung an andere Anstalten. Von dem verbleibenden Material wurden insgesamt 309 malarisiert, davon 236 Männer und 73 Frauen. Was den Malariastamm betrifft, stellen wir fest, daß es sich um einen reinen Tertianastamm handelt, den wir von Anfang an systematisch bei jedem Patienten mikroskopisch kontrollierten, später nur in jenen Fällen, in denen sich der Quotidianatypus zeigte, wo wir dann wieder einen sicheren Tertianaparasiten erkennen konnten. Der erst vor 1 Monat wieder geprüfte Stamm erwies sich als reiner Tertianastamm. Gleich zu Beginn haben wir genau nach den Direktiven von *Wagner-Jauregg* und *Hermann* die Impfung vorgenommen. Später jedoch, als *Hermann* und *Sittig* nachwiesen, daß die Art der Einverleibung vollkommen gleichgültig ist, haben wir uns von der

ursprünglich subcutanen Impfung abgewandt, zuerst nur in jenen Fällen, in denen der Patient auf die subcutane Einverleibung nicht reagierte, indem wir mit 2 ccm intravenös reinfizierten. Später wandten wir die intravenöse Applikation öfter an, was sich besonders bei Krankenkassenpatienten infolge Verkürzung der Inkubationsfrist bewährte; denn unter diesen Umständen konnten wir leichter auf Kosten der Krankenkasse, die nur einen 4wöchentlichen Aufenthalt in der Anstalt bewilligte, eine Malariatherapie durchführen. Die Unterbrechung der Malaria erfolgt wieder genau nach den von *Wagner-Jauregg* aufgestellten Grundsätzen. Erst in den beiden letzten Jahren haben wir auf der Abteilung Prim. *Krátký* mit kleinen Dosen Neosalvarsan unterbrochen, immer mit Erfolg. Es entfielen auf die erstmalige Subcutanimpfung 158 Männer und 56 Frauen, auf die erstmalige intravenöse Impfung 57 Männer und 10 Frauen. Die mit Malaria behandelten Paralytiker verteilen sich auf die Altersstufen wie Tabelle 1 zeigt.

Tabelle 1.

A	20—30 Jahre	22,44%
B	30—50 „	63,26%
C	Über 50 „	14,30%

Bei der Bewertung der Therapieergebnisse halten wir uns in unserer statistischen Bearbeitung an die Einteilung *Rekers* von der Münchener Klinik. Es bedeuten:

- I = Vollkommene Remission mit Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit.
 II = Mangelhafte Remission, in häuslicher Pflege.
 III = Weiterer Anstaltsaufenthalt.
 IV = Moribund entlassen.
 V = Tod während der Kur oder 2 Monate nach ihrer Beendigung.

Ergebnisse der Subcutaninfektion:

Tabelle 2.

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer . . .	65	29	43	8	13	158
Frauen . . .	17	17	11	2	9	56
Summe . . .	82	46	54	10	22	214
Prozent . . .	38,3	21,4	25,4	4,6	10,3	

Ergebnisse der intravenösen Impfung:

Tabelle 3.

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer . . .	25	15	11	2	4	57
Frauen . . .	4	3	3	—	—	10
Summe . . .	29	18	14	2	4	67
Prozent . . .	43,3	25,5	22,5	2,9	5,8	

Aus den Tabellen geht hervor, daß hauptsächlich bei Männern intravenös geimpft wurde, und zwar aus den oben angeführten Gründen.

In den Fällen, bei denen die Malaria spontan erlosch oder wo aus vitaler Indikation die Malariatherapie unterbrochen und durch eine andere ersetzt werden mußte, haben wir die Malariatherapie mit einer leichter dosierbaren Fiebertherapie kombiniert, und zwar mit Pyrifor oder Typhusvaccine. Das spontane Erlöschen der Malaria erfolgte durchschnittlich um den 4. Anfall. Es handelte sich bei diesen Patienten um einen fortgeschrittenen Paralyseprozeß und um Personen, die schon wiederholt malarisiert wurden. Weitere Tabellen zeigen detailliert die Ergebnisse dieser Applikationsform.

Subcutane Malariaimpfung, kombiniert mit einer anderen Fiebertherapie:

Tabelle 4.

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer	6	2	2	1	1	12
Frauen	3	—	2	—	—	5
Summe	9	2	4	1	1	17

Intravenöse Impfung, kombiniert mit einer anderen Fiebertherapie:

Tabelle 5.

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer und Frauen . . .	3	2	—	—	6	11
Prozent	27,3	18,2	—	—	54,5	

In dieser Tabelle fällt vor allem der hohe Prozentsatz an Todesfällen auf. Freilich sind die absoluten Zahlen zu niedrig, so daß keine Schlüsse gezogen werden können. Bemerkenswert sind auch die Beziehungen von Alter der Patienten und Heilungserfolg. In den Tabellen wird dies zahlenmäßig dargestellt unter Verwendung der bereits wiedergegebenen Einteilung nach Altersstufen.

Tabelle 6 (Gruppe A [20—30 Jahre]).

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer	17	4	10	—	1	32
Frauen	1	6	5	1	—	13
Summe	18	10	15	1	1	45
Prozent	40	22,2	33,3	2,5	2,5	

Tabelle 7 (Gruppe B [30—50 Jahre]).

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer	67	37	46	8	16	174
Frauen	21	14	10	1	7	53
Summe	88	51	56	9	23	227
Prozent	38,8	22,4	24,8	3,9	10,1	

Tabelle 8 (Gruppe C [über 50 Jahre]).

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer . . .	10	10	3	2	5	30
Frauen . . .	2	—	—	1	4	7
Summe . . .	12	10	3	3	9	37
Prozent . . .	32,5	27	8,1	8,1	24,3	

Berücksichtigen wir die klinische Form der Paralyse, so ergeben sich ebenfalls bemerkenswerte Zahlen in bezug auf den Behandlungserfolg. Die klinischen Formen teilten wir nach *Bonhoeffer* ein in expansive, depressive, schizoforme und demente. Bei dieser Einteilung stellt sich das therapeutische Ergebnis wie folgt dar.

Tabelle 9.

	I		II		III		IV		V		Summe
		%		%		%		%		%	
Expansiv . .	41	35	32	27,4	30	25,7	7	5,9	7	5,9	117
Depressiv . .	27	46,5	9	15,5	13	22,4	3	5,2	6	10,4	58
Schizoform .	14	40	8	22,7	11	31,3	—	—	2	6	35
Dement . . .	36	37,1	23	23,8	17	17,5	3	3,1	18	18,5	97

Im allgemeinen überwiegt auch bei uns die expansive Form der Paralyse. Dafür weist in unserem Material die depressive Form bessere und vollkommene Remissionen auf als die expansive: 46,5% gegen 35,1% ! Ganz ähnliche Ergebnisse wie an der Münchener Klinik. Schließlich ist es noch bei Wertung der Heilungsergebnisse notwendig, die Zahl jener Paralysefälle anzuführen, die nach überstandener Malariabehandlung in ein halluzinatorisches Stadium übergangen. In unserem Material kommt das so zum Ausdruck: Von der Gesamtzahl der malarisierten Paralytiker gingen nach beendigter Malariakur 148 Patienten in das halluzinatorische Stadium über. Diese hohe Zahl von halluzinatorischen Zuständen läßt doch auch an eine hepatogene Störung denken. Wir verweisen auf halluzinatorische Zustandsbilder bei chronischem Alkoholismus und akuter gelber Leberatrophie. Wir glauben aber, daß diesen funktionellen Störungen ein abgegrenztes morphologisches Bild nicht entspricht. Berücksichtigen wir die Beziehung von klinischer Form der Paralyse und Halluzinationsstadium nach Impfmalaria, so kommen wir zu folgenden Zahlen.

Tabelle 10.

Form der Paralyse	Männer	Frauen	Summe	%
Expansiv	46	21	67	46,42
Depressiv	15	3	18	12,16
Schizoform	16	3	19	12,87
Demente	23	11	44	28,35
Summe	100	48	148	

Davon wurden 135 Fälle nach einigen Monaten einer neuerlichen Malariakur unterzogen. Es ist wiederum beachtenswert, wie die Fälle auf die Reinfektion reagierten, was in folgender Tabelle wiedergegeben ist.

Tabelle 11.

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer . . .	20	20	49	7	8	104
Frauen . . .	7	8	12	1	3	31
Summe . . .	27	28	61	8	11	135
Prozent . . .	20	20,5	45,1	6,2	8,2	

Selbstverständlich wurden auch jene Fälle remalarisiert, bei denen die erste Malariakur erfolglos blieb und kein halluzinatorisches Stadium einsetzte. Folgende Tabelle gewährt einen Überblick über die Erfolge bei reinfizierten Paralytikern ohne halluzinatorisches Stadium.

Tabelle 12.

	I	II	III	IV	V	Summe
Männer . . .	72	27	12	3	14	128
Frauen . . .	17	9	—	1	7	34
Summe . . .	89	36	12	4	21	162
Prozent . . .	54,8	22,3	7,5	2,5	12,9	

Vergleicht man die beiden letzten Tabellen, so kann man nicht jenes schreiende Mißverhältnis in den Zahlen der vollkommenen Remissionen bei Patienten mit halluzinatorischem Zustand und solchen ohne halluzinatorischen Zustand übersehen. Es ist nun klar, daß man daraus prognostisch folgendes ableiten kann: Halluzinatorische Zustände sind unerwünschte Komplikationen und lassen sich durch eine neue Malaria-kur nicht wesentlich beeinflussen. Vielsagend sind auch die Zahlen in der Rubrik III, nämlich jener Zustände, die einen weiteren Anstaltsaufenthalt notwendig machen. Bei den halluzinatorischen Zuständen beträgt dieser Prozentsatz 45,1%, wogegen bei den unkomplizierten Fällen er nur 7,5% ausmacht.

Das dem pathologisch-anatomischen Teil der Arbeit zugrunde gelegte Material umfaßt vom 1. 1. 31 bis zum 31. 12. 37 104 Paralytiker, die mit Malaria behandelt waren¹. Davon kommen 31 Fälle, die während der Kur oder unmittelbar darauf starben (*Früh-todesfälle*), zur klinischen und pathologisch-anatomischen Besprechung. Alle anderen Fälle (*Spät-todesfälle*) scheiden aus der klinischen Darstellung aus. Lediglich die

¹ Die ursprünglich beigegebenen Tabellen mit den klinischen und anatomischen Befunden jedes einzelnen Falles sind behufs Raumersparnis fortgelassen; sie können aber von der Prosektur bezogen werden.

histologischen Befunde werden, soweit sie erhoben werden konnten¹, in einem eigenen Kapitel gewertet.

Zur *Klinik der Frühtodesfälle* sei kurz mitgeteilt:

Der Ernährungszustand ist unter 31 Frühtodesfällen nur 8mal als sehr gut, 13mal als gut, 9mal als schlecht bezeichnet (einmal fehlen Angaben). Die Blut- und Liquorbefunde (Wa.R., Goldsol usw.) sprachen eindeutig für Lues bzw. Paralyse, wobei die Blut-Wa.R. bei positivem Liquorbefund nur 2mal negativ war, einige Male auch nur das Blut oder nur der Liquor mit positivem Befund untersucht ist. Bei einem Fall von *akuter gelber Leberatrophie* war im Harn Leucin und Tyrosin nachgewiesen. Zunächst fiel die große Häufigkeit der Frühtodesfälle im Jahre 1931 mit ausschließlich intravenöser Impfung auf. Wenn wir für die ganze Zeitspanne auch die Spättodesfälle berücksichtigen, ergibt sich folgendes Bild:

Jahr	Früh- todes- fälle	Spät- todes- fälle	Zu- sammen	Früh- todes- fälle %
1931	6	6	12	50
1932	6	9	15	40
1933	3	10	13	23
1934	5	12	17	29
1935	3	12	15	20
1936	5	12	17	29
1937	3	12	15	20

Der Hundertsatz der Frühtodesfälle fällt in den Jahren 1933—37 durchschnittlich auf die Hälfte, da die intravenöse Impfung bereits verlassen ist. Daß das Jahr 1932 die gleiche Anzahl Frühtodesfälle aufweist, obwohl die intravenöse Impfung nicht mehr gehandhabt wurde, hängt wohl mit der hohen Zahl der Malariaanfalle und dem Fie-

bertypus sowie mit dem schlechten Ernährungszustand der Patienten zusammen. Allerdings dürfte auch die regelmäßige Glucosebehandlung das Ergebnis günstig beeinflusst haben. Der von *Gerstmann* aufgestellten Forderung, die intravenöse Impfung nur äußerst selten anzuwenden, kann man nur zustimmen. Die Behandlung während der Malaria erfolgte mit Herzmitteln aller Art, besonders mit Strophantin. Die Unterbrechung erfolgt ausschließlich mit Chinin, das gelegentlich auch intravenös verabreicht wurde. Eine Vorbehandlung mit irgendwelchen antiluischen Mitteln konnte in keinem unserer Frühtodesfälle erhoben werden, d. h. die Angehörigen konnten über eine etwaige Salvarsanbehandlung vor Einlieferung in die Anstalt keine Auskunft geben. Zu erwähnen ist ferner das Auftreten von „paralytischen Anfällen ante exitum“, die mit schwerer Leberinsuffizienz in Zusammenhang gebracht werden. Zu dieser Frage soll später noch Stellung genommen werden.

Die *Todesursachen der Frühtodesfälle* waren durchaus nicht einheitlicher Natur. Die nie fehlende Unterlappenpneumonie kann wohl nur als final angesehen werden. Sicher ist nicht immer die Leberschädigung so hochgradig, daß sie allein zum Tode führt. Es dürfte ebenso wie bei allen Infektionskrankheiten das eine oder andere Organsystem rascher

¹ Leider wurde oftmals sowohl bei Frühtodesfällen wie bei den Spättodesfällen auf dem Leichenbegleitscheine der Prosektur keine Angabe darüber gemacht, ob mit Malaria geimpft wurde.

auf den Infekt reagieren, und zwar so intensiv, daß sein Funktionsausfall den Tod herbeiführt, bevor noch die anderen Organe irgendwie schweren Schaden genommen haben.

An dieser Stelle möchten wir die bei einer großen Malariaepidemie auf der Insel Ceylon beobachtete Tatsache erwähnen, daß die primäre Sterblichkeit an Malaria (es handelte sich um Tertianaria) nicht groß war, daß aber erst sekundäre Erkrankungen (Dysenterie usw.) die Sterblichkeit stark erhöhten.

Es kommt also zweifellos durch die Malaria zu einer labilen Immunitätslage, so daß sekundäre Infektionen und Aufflackern alter tuberkulöser Prozesse den therapeutischen Erfolg zu vernichten drohen.

Fassen wir die *Autopsiebefunde der Frühtodesfälle* zusammen, so kommen wir zu folgenden Feststellungen: Das Alter der Frühtodesfälle schwankt von 35—75 Jahren und betrug im Mittel $49\frac{1}{2}$ Jahre. Unter 21 Frühtodesfällen, bei denen die Leber histologisch untersucht ist, waren außer der einen akuten gelben Leberatrophie *Nekrosen und Granulome* 10mal vorhanden. 4mal bestand deutlicher bis schwerer *Ikterus*, am schwersten bei der akuten gelben Leberatrophie, die ein Lebergewicht von 1400 g hatte, 2mal verbunden mit schweren und ausgedehnten Leberveränderungen, davon ist einmal die Leber nicht untersucht. Eine gewisse Organdisposition war vielleicht in 4 Fällen durch Cholelithiasis gegeben; in keinem dieser Fälle bestand Ikterus. In diesem Zusammenhange soll darauf verwiesen werden, daß *Bamford* unter 300 mit Malaria geimpften Kranken in etwa 10% gegen Ende der Fieberperiode einen leichten Ikterus beobachtete. Die klinisch gestellte Paralyse-diagnose wurde in allen Fällen pathologisch-anatomisch bestätigt, was allerdings den Rückschluß gestattet, daß die Progredienz der Paralyse schon recht erheblich war (Durchschnittsgewicht des Gehirns: 1273). Aortenlues war in 26 Fällen vorhanden, wobei der Grad der Mitbeteiligung recht verschieden war. In 10 Fällen wurde die Leber nicht histologisch untersucht. Diese Fälle scheiden bei der Beurteilung der Impfmalariaschäden aus. Trotzdem müssen sie einer gesonderten Besprechung unterzogen werden. S.-Nr. 19/31 ist laut Obduktionsbefund einer Sepsis durch gasbildende Bakterien erlegen. Als Eintrittsstelle wurde die Injektionswunde vermutet. Bei S.-Nr. 354/32 spricht wohl das Vorhandensein eines Milztumors und das Fehlen einer anderen Todesursache für die Leberschädigung durch Impfmalaria. S.-Nr. 399/32 wies neben Milztumor auch Ikterus auf. S.-Nr. 88/33 hatte eine aktive, offene Tuberkulose, chronische Pneumonie und Emphysem. Welchen Einfluß die Impfmalaria auf die Aktivierung des spezifischen Lungenprozesses hatte, kann auf Grund der Krankengeschichte nicht mehr gesagt werden. S.-Nr. 274/34 und 295/34 zeigen nur parenchymatös degenerierte Organe, bzw. Leber- und Milzschwellung. Ein Zusammenhang mit Malaria ist höchst wahrscheinlich. S.-Nr. 411/34 und 294/36 starben an einer Lungenembolie nach Thrombose der Femoralvene.

Die Malaria scheint bei ihnen also nur eine Bedingung für den Tod darzustellen, jedoch keine Ursache. S.-Nr. 94/35 kam durch eine croupöse Pneumonie ad exitum. Ein Malariamilztumor war vorhanden. S.-Nr. 174/36 hatte einen vollkommen negativen Befund für Impfmalaria. Die überwiegende Zahl aller Fälle weist einen Milztumor auf. Sein Vorhandensein ist also ein ganz wesentlicher Befund bei Impfmalaria, was auch von *Assendelft* und anderen Autoren bestätigt ist. Auch die Leberschwellung ist keine so seltene Erscheinung. Oft wird aber das Durchschnittsgewicht nicht erreicht. Deshalb wirkt sich eine Leberschwellung

für den Kliniker überhaupt nicht aus und für den Pathologen nur beigenauester Beobachtung. Die von uns angeführten Gewichtszahlen liegen zum Großteil unter der Norm (1440, 1535, 1300, 1440, 1812, 1970, 1355, 1525, 1800).

Die histologischen Veränderungen sind bereits von *Adelheim*, *Dürck*, *Seyfarth* und besonders von *A. Materna* beschrieben, dessen Darstellung wir nichts mehr hinzuzufügen brauchen. Die histologischen Veränderungen betreffen das Blutgefäßsystem, den Blutgefäßbinde-

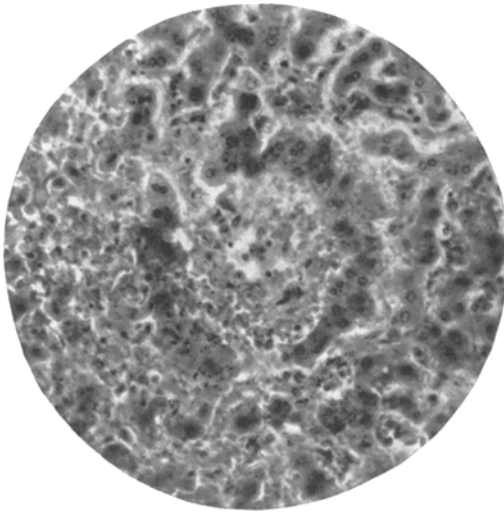


Abb. 1. Zerstörung der Wand einer Zentralvene der Leber. Frühtodesfall, S.-Nr. 249/1931, 200 : 1.

gewebsapparat, das Blut selbst und schließlich das Parenchym. Die Tatsache, daß der Blutgefäßapparat ausnahmslos Veränderungen zeigt, hat uns veranlaßt, bei der Beschreibung der feingeweblichen Veränderungen diese an die Spitze zu stellen, weil wir ihr für die formale Genese der Lebernekrosen außerordentliche Bedeutung beimessen. Die *Schädigung der Gefäßwände* der kleinen und kleinsten Gefäße ist charakterisiert durch Endothelverlust (Abb. 1)¹ und gelegentlich durch Kontinuitätsunterbrechung der Wände. Diese Ruptur bewirkt, daß der Inhalt der Blutgefäße direkt mit dem Parenchym in Berührung kommt. Die Endothelien verlieren vollkommen den Zusammenhang mit der Gefäßwand und zeigen jene Veränderungen, die man am besten als Nekrobiose bezeichnet: Vergrößerung, Verfettung, Pigmentierung, Vakuolisierung,

¹ Die hier gebrachten Abbildungen sollen nur die einzelnen Typen der Leberveränderungen, nicht aber ihren Grad zeigen. Es sind absichtlich kleinere, isolierte Herde ausgesucht.

Kernpyknose u. a. Es ist zu erwarten, daß eine endothelentblößte Gefäßwand viel früher Neigung zur Thrombose zeigt als eine intakte. Deshalb messen wir der Abstoßung der Endothelien doch eine gewisse Bedeutung bei. Man muß annehmen, daß die geblähten, sich von der Capillarwand abhebenden Endothelien auch über ihren Wirkungsbereich hinaus Einfluß auf die Zirkulation haben werden. Es kommt also zur Thrombose von Gefäßen, besonders der Zentralvenen. Die Thromben bestehen aus Fibrin, Blutkörperchen, Blutkörperchenschatten, kernlosen und stark pigmentierten Zellresten, sowie aus amorphen Pigmentmassen, die an zugrunde gegangene Parasiten denken lassen. Die Blutkörperchenschatten finden sich besonders in den intralobulären Capillaren, in den Nekrosen und Dissoziationsgebieten. Die *Pigmentierung* betrifft sowohl die Leberzellen als auch die Capillarendothelien, Capillarwände und *Kupfferschen Sternzellen*. Es handelt sich um hämosiderotisches Pigment, Abnützungs- und Malariapigment, das nur in den *Kupfferschen Sternzellen* in Form kleinster, schwarzer Kügelchen abgelagert ist (Abb. 2). Fast

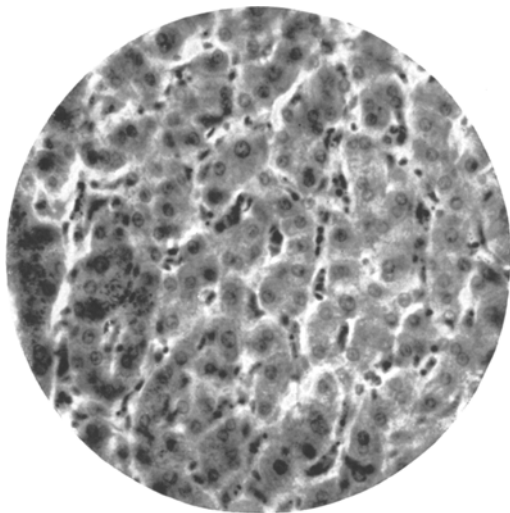


Abb. 2. Malariapigment in den *Kupfferschen Sternzellen*. Frühtodesfall, S.-Nr. 298/1937, 250 : 1.

in allen Fällen ist eine mehr oder weniger ausgeprägte, *kleinzellige Infiltration der periportalten Felder* vorhanden, die sich durchaus nicht immer auf die Bindegewebssepten beschränkt, sondern auch aufs Parenchym übergreift und kleine Leberzellkomplexe abzuschneiden scheint. Die Infiltratzellen tragen den Typus der Lymphocyten (Abb. 3). Die *Leberparenchymveränderungen*, die wohl am meisten ins Auge springen, zeigen alle Abstufungen bis zur Nekrose (Abb. 4). Schon rein färberisch heben sich gewisse Zellelemente, Zellgruppen und schließlich ganze Läppchen durch ausgesprochene Eosinophilie ihres Plasmas hervor. Fast parallel damit geht die Veränderung des Zellkerns, der bald Kernwandhyperchromatose, bald Pyknose zeigt oder nur durch Chromatinreste angedeutet ist. Die Zellen selbst erscheinen eher gequollen als atrophisch, sind oft zweikernig und enthalten in wechselnden Mengen Pigment, das durchaus nicht den Charakter des Abnützungspigmentes trägt. Die nekrotischen Partien sind weniger deutlich pigmentiert. Die

Nekrosen können so dichtgedrängt stehen, daß zwischen ihnen nur mehr schmale Straßen erhaltenen Gewebes verbleiben. Die *Kupffer*-schen Sternzellen treten deutlich dadurch hervor, daß sie reichlich mit Pigmentbrocken und Klümpchen beladen sind. Der Blutgehalt innerhalb der Nekrosen ist deutlich zugunsten der Leukocyten verschoben. Was die Lage der Nekrosen betrifft, so ist diese durchaus nicht immer zentral, obwohl im allgemeinen die zentralen Partien der Leberläppchen am meisten von den Schädigungen betroffen sind. Oft zeigt sich im Bereiche der Läppchenzentren nach Art einer „Auspinselung“ (*Wätjen*)

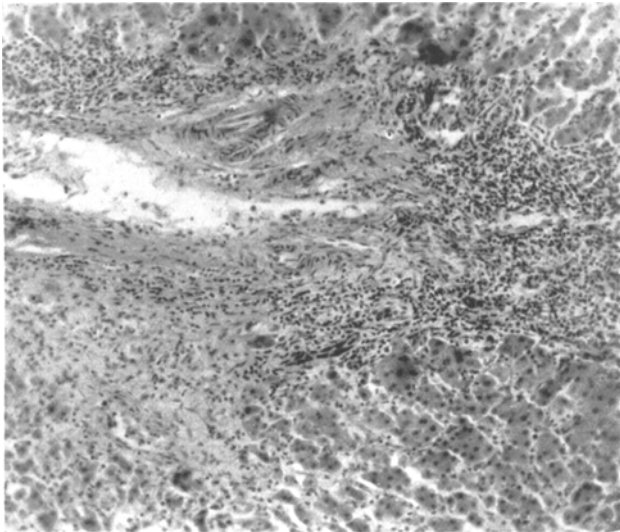


Abb. 3. Periportale, zellige Infiltration und Auspinselungszone (links). Frühtodesfall S.-Nr. 317/1931, 100 : 1.

Ausfall von Leberzellen. An ihrer Stelle ist nur Ödem und gewuchertes Capillarendothel zu sehen (Lichtungsbezirke s. Abb. 3 links). Eine weitere Veränderung des Parenchyms ist die Dissoziation, besonders ausgeprägt in den Nekrosen, wobei das Gefüge der Leberzellbalken zersprengt erscheint. Die noch unverändert aussehenden Leberparenchymbalken sind nur weit auseinandergedrängt. Dabei handelt es sich offenbar um ein Ödem, wobei der Raum zwischen den abgehobenen Capillärwänden und den Leberzellen von einer geronnenen Flüssigkeit erfüllt ist (Abb. 5). Als letzte Parenchymveränderung sind die Vakuolen in den Leberzellen zu erwähnen, die durchaus nichts mit Fettlücken zu tun haben. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Kernlücken, die sich mit einer mit Eosin gefärbten Flüssigkeit angefüllt haben. Daß sich auch meist in den zentralen Partien wirkliche Verfettung findet, sei kurz erwähnt. Die Darstellung der histologischen Veränderungen in

der Leber wäre unvollkommen, wollte man nicht jene Veränderungen beschreiben, die einen Wiederherstellungsprozeß darstellen. Es ist wohl anzunehmen, daß die regenerative Kraft der Leber alles verlorengegangene Gewebe zu ersetzen trachtet. Nicht immer wird die bloße Regenerationskraft der Leberzellen genügen, um den „toten Raum“ auszufüllen, ganz abgesehen von den ausgedehnten Nekrosen. D. h. also, neben der Regeneration wird es zur Ausbildung eines Granulationsgewebes kommen (Granulome). An der Ausbildung des Granulationsgewebes nimmt der autochthone Blutgefäßbindegewebsapparat teil sowie die weißen Blutzellen, denen die Fortschaffung der Zelltrümmer obliegt. Es ist also derselbe Prozeß, der bereits von *Dürck* für das Gehirn bei *Malaria tropica* beschrieben wurde. Auch die Granulome können sich über die ganze Leber in großer Zahl ausbreiten. Am Rand sind sie oft pigmentiert (Abb. 6).

Von den 21 histologisch untersuchten Frühtodesfällen wiesen 7 so schwere Leberveränderungen auf, daß die Leberinsuffizienz als unmittelbare Todesursache angesehen werden mußte. Es ist beachtenswert, daß 6 dieser Fälle mit schweren Leberschäden intravenös geimpft wurden und nur einer subcutan. Für die formale Genese der Nekrose spielen die Endothelschädigungen sicherlich eine bedeutende Rolle, was übrigens schon

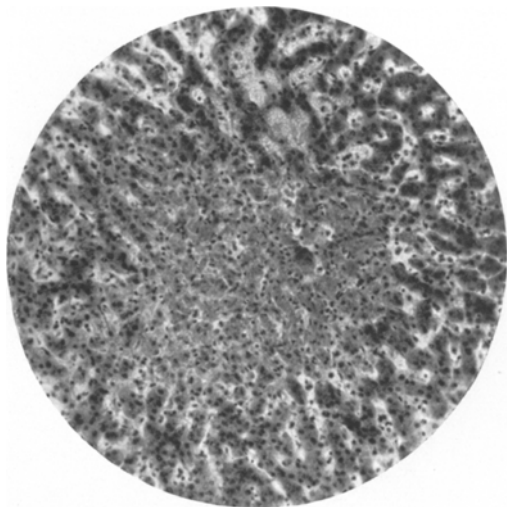


Abb. 4. Kleine Lebernekrose. Frühtodesfall, S.-Nr. 174/1931, 100 : 1.

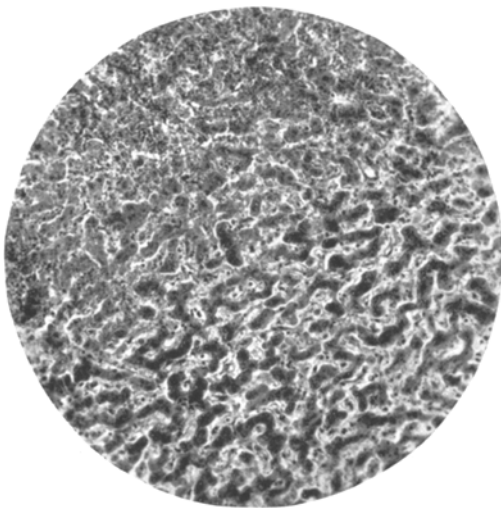


Abb. 5. Lebernekrose mit angrenzendem Ödem. Frühtodesfall, S.-Nr. 249/1931, 100 : 1.

von *Guarneri* festgestellt wurde. Doch scheinen diese Endothelschädigungen allein nicht imstande zu sein, Nekrosen von solchem Ausmaße hervorzurufen wie in den angeführten Fällen; sie sind also wahrscheinlich nur eine *conditio sine qua non*. Auch *Löffler* zeigt, daß Chloroform erst über die innervierte Strombahn wirkt, d. h. daß die Stase die Ursache der Nekrose sei. Thrombophlebitische Prozesse (nach *Lande*) und durch Endokarditis bedingte zentrale Stauung (nach *Lüthy*) sind imstande, Lebernekrosen hervorzurufen. Bei einem Fall bestand eine Herzbeutelverwachsung mit dem Herzen. Klinisch dürfte

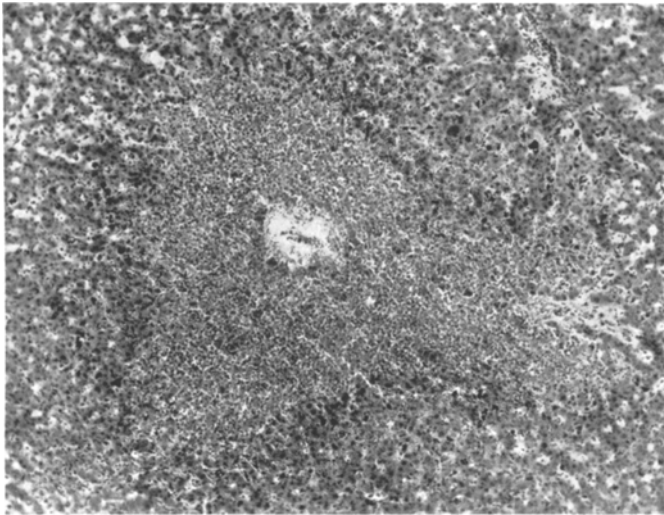


Abb. 6. Lebergranulom um geschädigte Zentralvene, Blutpigment am Rande. Frühtodesfall, S.-Nr. 64/1936, 70 : 1.

wohl eine schwere Einflußstauung bestanden haben, so daß die Ausgedehntheit der Nekrosen auch mit der Stromverlangsamung im Lebervenengebiet in Zusammenhang steht. Die Parallele von schwerster Nekrose und reichlichster Pigmentierung spricht wohl dafür, daß sich in den Leberzellen auch ein schwerer toxischer Prozeß abgespielt hat. Neben den Momenten der Endothelschädigung und der direkten toxischen Wirkung darf man aber die Möglichkeit einer Sensibilisierung nicht außer acht lassen, was auch durch diesbezügliche Untersuchungen anderer Autoren gestützt ist. *Chiron* und *Scandurra* sensibilisierten die Leber von Versuchstieren durch mehrmalige Einspritzungen von Eiweißlösungen. Wenn dann körpereigene Muskelstückchen in die Bauchhöhle verpflanzt wurden, reagierten diese Tiere mit zentraler Läppchennekrose in der Leber. *Fischler* und *Hjärre* führen die Entstehung der zentralen Läppchennekrose auf Überbeanspruchung der Leberfunktion bei auf sie wirkenden Schädlichkeiten zurück, wobei die Leber den

eigenen fermentativen Einflüssen unterliegt und zentral-nekrotisch degeneriert. Für die Möglichkeit des Mitwirkens einer Glykogenverarmung der Leber an der Entstehung der Nekrosen spricht vor allem die gute Wirkung der Traubenzuckerinjektionen, die vielleicht noch durch prophylaktische Kohlehydratanreicherung der Nahrung zu ergänzen wären. *Dyckerhoff* hat ja auch besonders starkes Auftreten der Lebernekrosen durch Yatren dann gefunden, wenn sie ihre Versuchstiere kohlehydratarm ernährte. Mit *Wätjen* dürfte auch der Stauung eine gewisse Rolle zuzuschreiben sein.

Auf Grund der eben beschriebenen Untersuchungen bei Fröhntodesfällen mußten wir auch bei den *Spättdesfällen* Leberschädigungen erwarten. Denn wenn die Impfmalaria in ihrer akuten Form zu den beschriebenen Veränderungen führt, so ist der Krankheitsprozeß sicherlich durch die Chinitherapie noch nicht beendet. Dabei wird vorausgesetzt, daß die Malariaplasmodien zur Gänze durch Chinin abgetötet werden. Es ist gut vorstellbar, daß die Abbauprodukte des durch die Malariaplasmodien veränderten Hämoglobins oder die abgetöteten Malariaerreger selbst bis zu ihrer definitiven Ausscheidung aus dem Organismus als dauernder Reiz weiter wirken und eine unspezifische Entzündung schaffen, wobei bald die parenchymatöse, bald die proliferative, bald die exsudative Komponente der Entzündung im Vordergrund stehen. Wie bei der Beschreibung der akuten histologischen Veränderungen hervorgehoben wurde, ist der wichtigste Faktor die Gefäßschädigung. Es kann kein Zweifel bestehen, daß die geschädigten Gefäßendothelien den stofflich-chemischen Blutaustausch in einer Weise stören, so daß er selbst wieder als ursächlicher Faktor für einen pathologischen Prozeß anzusprechen ist. Inwiefern eine Blockade des reticuloendothelialen Systems der Leber (durch Pigmentanhäufung oder Pigmentüberladung) einen weiteren Schädigungsfaktor darstellt und zur Erklärung von verschiedenen pathologischen Veränderungen herangezogen werden kann, läßt sich nicht ermesen. Selbst die medikamentöse Nachbehandlung (Salvarsan) wird nicht ohne Einfluß bleiben. Wenn nun viele ursächliche Faktoren für die Folgezustände nach Malaria verantwortlich gemacht werden, kann eine ebensolche Vielgestaltigkeit der Veränderungen post malarium therapeuticam erwartet werden entsprechend dem Überwiegen des einen oder anderen Faktors. Es ist ferner zu erwarten, daß die Bunttheit des histologischen Bildes von der Zeit nach der Impfung, von konstitutionellen und anderen Faktoren (Einflüsse des Magen-Darmkanals) abhängig sein wird. Es folgt nun eine gedrängte Zusammenfassung der pathologisch-anatomischen Befunde bei den Spättdesfällen: Das Alter der Spättdesfälle schwankt von 13—54 Jahren und betrug im Mittel 41½ Jahre. Es ist somit um fast ein Jahrzehnt geringer als das der Fröhntodesfälle, was wohl kein Zufall ist und auf die größere Widerstandsfähigkeit der jüngeren Patienten gegen die unmittelbare und tödliche

Leberschädigung schließen läßt. Da unter den 23 durchwegs untersuchten Lebern der Spättodesfälle, *Nekrosen*, *Granulome* oder *Lichtungsbezirke* nur 8mal beobachtet sind, meist nur im geringen Grade, nur einmal ausgedehnt, ist dieser Abfall auch mit ein Beweis für die ursächliche Rolle der Malariatherapie bei den Leberschäden der Fröhrtodesfälle. Als tödlich kann nur die Leberschädigung eines Falles angesprochen werden, nämlich der eine *subakute gelbe Leberatrophie* hatte und bei dem allein auch ein Ikterus, und zwar schwersten Grades, vorhanden war. Sonst war unter diesen Fällen auch 4mal Cholelithiasis nachweisbar.

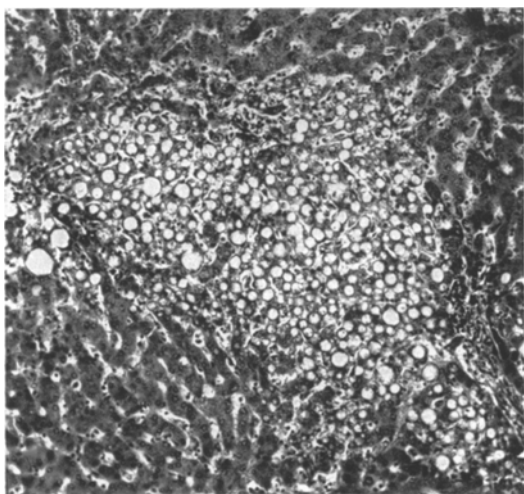


Abb. 7. Verfettungsherd nach Lebernekrose. Spättodesfall, $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Malariabehandlung.
S.-Nr. 336/1937, 100 : 1.

1 Fall starb an Bronchialcarcinom, auch mit Lebermetastasen (2 Jahre nach der Malariakur). Die 3mal verzeichnete, *interstitielle, diffuse Hepatitis* könnte daran denken lassen, daß auch vielleicht Lebercirrhosen im Gefolge von Impfmalaria zustande kommen könnten. Fast gibt an, daß solche nach tropischer Malaria ein in Java häufiges Krankheitsbild darstellen. Es ist notwendig, zu einigen

Spättodesfällen noch einige Erläuterungen zu geben. Zu S.-Nr. 258/31:

Neben schwerer fettiger Infiltration sind noch einige Nekrosen zu sehen. Doch macht das ganze Bild den Eindruck, als ob Parenchymschädigungen im Sinne von Nekrosen oder anders ausgedrückt, Vorstadien von Nekrosen vorhanden gewesen wären, an deren Stelle sich nun fettige Infiltration befindet. Es würde sich also um eine *regressive Verfettung nach vorangegangener Parenchymschädigung* durch Impfmalaria handeln. Daß tatsächlich Parenchymuntergang vorhanden sein muß, dafür spricht wohl, daß sich in den verfetteten Bezirken auch Granulationsgewebe (Granulome) findet. Ein gleiches Bild bietet S.-Nr. 336/37, wenn auch nicht so eindrucksvoll. Derartige Verfettungsherde wurden auch in den Lebern von Fröhrtodesfällen beobachtet (Abb. 7). In einem Fall S.-Nr. 295/37 war das histologische Bild das einer subakuten gelben Leberatrophie. Die Genese ist wohl in erster Linie in der Malaria zu suchen. Alle anderen Faktoren (Salvarsan) kommen wohl erst sekundär in Frage. Wie bei den Fröhrtodesfällen erwähnt ist, sahen wir auch dort einmal eine akute gelbe

Leberatrophie und haben den Eindruck, daß vielleicht eine akute interstitielle Hepatitis (Abb. 8) die Einleitung dieses Prozesses bilden könnte.

Wir untersuchten gelegentlich auch andere Organe (Gehirn, Herz, Milz und Nieren) und konnten auch hier Gefäßschädigungen feststellen. Im Gehirn fanden wir zahlreiche, kleine, thrombosierte Gefäße, um deren abgehobene Wand sich ein breiter, ringförmiger Raum zog, der mit Flüssigkeit erfüllt war (perivaskuläres Ödem). Thrombosierte Gefäße fanden sich auch an einigen Stellen in den Meningen. Die bei *Malaria tropica* anzutreffenden Granulome (*Dürck*) fanden wir in den wenigen untersuchten Fällen niemals. Es scheint also die Leberschädigung nicht

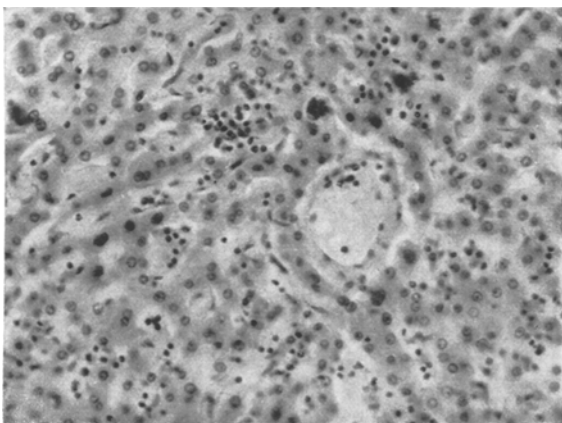


Abb. 8. Diffuse, interstitielle Hepatitis. Spättodesfall, 5 Monate nach der Impfung. S.-Nr. 260/1933, 200 : 1.

das einzige Gefahrenmoment für die Malariatherapie darzustellen. Trotzdem glauben wir, daß die Leber aus den eingangs erwähnten Gründen in erster Linie in Mitleidenschaft gezogen ist und deshalb ist ihren Funktionen oder ihrem Funktionsausfall die größte Beachtung zu schenken. Die Leberbefunde können um so sicherer auf die Malariatherapie und nur auf diese bezogen werden, als wir in den letzten Jahren die Lebern sämtlicher Paralytiker untersuchten, die ohne vorhergehende Malaria kur starben und bei ihnen Lebernekrosen nie beobachten konnten. Zu der bereits von *A. Materna* aufgeworfenen Frage, ob es sich bei den „paralytischen Anfällen ante exitum“, die im Verlauf der Impfmalaria auftreten, nicht etwa um *hypoglykämische Anfälle* handelt, müssen wir, wie folgt, Stellung nehmen. Paralytische Anfälle vor dem Tode sind keine Seltenheit. Sie treten bei Paralytikern mit und ohne Malaria auf. Sicher muß sich aber auch eine so schwere Leberschädigung klinisch auswirken. Jedenfalls dürften Blutzuckerbestimmungen während der Kur drohende Leberinsuffizienz anzeigen. Ebenso wichtig wären genaue Leberfunktionsprüfungen.

Zusammenfassung.

Traubenzuckerinjektionen konnten die Zahl der Impfmaliariatodesfälle herabsetzen.

Von 281 Patienten, die zum ersten Male malarisiert wurden, starben oder wurden sterbend entlassen während der Kur oder bald nach ihrer Beendigung insgesamt 38.

Nach beendigter Malariakur kam bei 148 Fällen ein halluzinatorischer Zustand zur Beobachtung, der auf die Möglichkeit von Leberschädigung schließen läßt. Dieser Zustand läßt sich durch Wiederholung der Malariakur nicht wesentlich beeinflussen.

Die große Zahl der während oder nach der Malariakur Verstorbenen läßt einen kausalen Zusammenhang zwischen ihr und dem Tode vermuten. Die Obduktionen ergaben demnach auch bei 31 Frühtodesfällen stets mehr oder weniger schwere Leberschädigungen, die mindestens 7mal die Todesursache bildeten.

Im Vordergrund stehen dabei Nekrosen und Granulome der Leber, die auf primäre Gefäßschädigungen zurückgeführt werden. Einmal war auch eine akute gelbe Leberatrophie die Todesursache.

Bei den Spättodesfällen sind periportale Zellinfiltration, zentrale Verfettung, Lichtungsbezirke, interstitielle Hepatitis und schließlich je einmal subakute gelbe Leberatrophie und zahlreiche, kleine Granulome der Ausdruck des Leberschadens.

Literaturverzeichnis.

- Adelheim, R.*: Wien. klin. Wschr. **1926 I.** — *Assendelft, F. van*: Beih. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **25**, Nr 1. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1931. — *Bamford, C. B.*: Brit. med. J. **1934**, Nr 3851. — *Bonhoeffer, K. u. P. Joßmann*: Ergebnisse der Reiztherapie bei P. p. Berlin: S. Karger 1932. — *Chiron u. Scandurra*: Dtsch. Z. Chir. **216**, 89 (1929). — *Dürck, H.*: Pathologische Anatomie der Malaria. Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/18. Bd. 8, Path. Anatomie, herausgeg. von *L. Aschoff*. Leipzig 1921. — *Dyckerhoff, H.*: Münch. med. Wschr. **1935 II.** — *Fast, J.*: Münch. med. Wschr. **1935 I.** — *Fischler, F.*: Beitr. Path. **77** (1927). — *Fischler u. Hjärre*: Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, H. 5 (1928). — *Gerstmann, J.*: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Wien 1925. — *Lande, K.*: Frankf. Z. Path. **34** (1926). — *Löffler, L.*: Virchows Arch. **265** (1927). — *Lüthy, F.*: Virchows Arch. **254** (1935). — *Materna, A.*: Wien. klin. Wschr. **1931 II.** — *Recker, H.*: Arch. f. Psychiatr. **106**, H. 6, 617. — *Wätjen*: Verh. dtsch. path. Ges. **30** (1937).
-